

## リウマチ疾患研究シーズからバイオ・ベンチャー・根治療法へ

### ～ ムダなシステムは本当に“ムダ”なのだろうか？

#### What is “Sankin-Kotai Theory”? ～

聖マリアンナ医科大学 難病治療研究センター ゲノム医科学部門  
中島 利博

一見複雑に見える現象を個々の素過程に分離・純化した後、統合化・数理化し全体像を理解することが自然科学の本流であり醍醐味である。様々なバックグラウンドのもと恒常性の崩れにより生じる“病気”に対しては、素過程を1病態 1因子 1遺伝子とみなし単一因子として詳細な解析をすることに加え、個々の素過程(病態)を統合し総合的理解をすることが必要である。特に関節リウマチ(Rheumatoid arthritis; 以下RA)は『全身性の種々の免疫異常』とともに、『滑膜細胞の増殖異常』、『軟骨変性』、『骨破壊』、『線維化』などの多くの病態が複雑に絡み合いながら多関節で進行していく、時・空間的に複雑性のある疾患であるため、その総合的理解には素過程の詳細な解析とその統合が必須であるといえる。

これまで中島らは、RAの素過程の中で『滑膜細胞の過増殖』のプロセスに着目し研究を続けてきた。その中で強い増殖活性と抗アポトーシスの両方のベクトルが重要であることを証明した(*Arthritis Rheum* 1995, 2000, 2001, *J Clin Invest* 1991, 1993 など) とくに抗Fas抗体の有用性に関しては昨年より臨床治研へと結びついた:Argens社との共同開発、) 加えて、米国での真核細胞の転写研究(*Cell* 1996, 1997, *Nature* 1996, *Genes Dev* 1997, *Nature Genet* 1998, 2000 など)により分子細胞生物学的研究法を研鑽した。その際に、“転写統合装置”という概念の提唱とその実証に中心的メンバーとして参画し、素過程の理解とその統合化による総合的検証法の重要性を学んだ。

これらの背景と研究のノウハウを結集させ、RA滑膜細胞より細胞増殖のkey regulatorとして新規分子「シノビオリン」のクローニングに成功した。同分子が抗アポトーシス作用を介して発現量依存的にモデル動物における関節症・関節炎の感受性を規定することを証明した(*Genes Dev* 2003) さらにTohらは抗TNF(腫瘍壊死因子)療法に対する約25%のnon-responderを見極めるバイオマーカーの網羅的探索により、シノビオリンが末梢血単核細胞にて有意差をもって上昇する唯一の因子であることを報告した(*Toh ML et al. Arthritis Rheum* 2006) これらの背景よりシノビオリンがRAの病態解明とその創薬開発の新機軸であることは疑いようがない。その基質を比較プロテオミクス解析により探索したところ、驚くことに、代表的ながん抑制遺伝子産

物 p53 がその中に存在していた。生化学的・分子細胞生物学的解析により、p53 がシノビオリンによりユビキチン化・分解されることが試験管、細胞レベルのみならず複数のモデル生物（ハエ・マウス）レベルで証明できた（*EMBO J* 2007）

この発見により、世界で初めて小胞体（ER）ストレスと p53 シグナルのクロストークが分子レベルで証明された。これらの発見をもとに 強い増殖能と、多くのタンパク質を作り出し分泌するという面を併せ持つ稀有な細胞こそが RA 滑膜細胞の本態であると考えた。すなわち、滑膜細胞は、元来、関節の“栄養” “潤滑油”である関節液を作りその内部環境の恒常性を保つ組織である。しかしながら、リウマチ滑膜細胞では、過剰に発現したシノビオリンが小胞体関連分解(ERAD)で働くことにより関節の栄養・潤滑油を必要以上に作り出し、それにより自らが異常増殖してしまう。つまり、RA は「このシステムの破綻病」であると捉え、この概念を Hyper-ERAD として提唱した（*Nature Clinic. Prac Rheum in press*）また、この過剰生産というシステムを是正する方法を見出す事ができれば、滑膜細胞の過増殖のみならず、腫瘍壊死因子（TNF）をはじめとした免疫を異常活性化するサイトカイン、関節を破壊する酵素など多くのタンパク質の過剰生産を、まるで蛇口を閉めるかのように抑えることができる可能性がある。実際、新規シノビオリン酵素阻害剤は試験管、細胞レベルのみならず、関節炎モデルマウスをほぼ完全に抑えることが可能であった。

本セミナーでは RA の新しい病態論を説明し討議したい。また、最近スタートした国際医療交流についても紹介したい。

#### 参考文献

- Nature Clinical Practice Rheumatology* in press .(RA の新しい病態論)  
*EMBO J* 2007; 26: 113-22.(シノビオリンとp53の関連)  
*Cell Cycle* 2007;6(11):1-5.、*Int J Mol Med* 2006; 18: 113-7.Future  
*Rheumatology* 2006; 1(1): 31-6. *Arthritis Res Ther* 2005; 7(5): 181-6(小胞体  
ストレスとRAの関連)  
*Mol Cell Biol* 2005; 25(16): 7344-56.(シノビオリンのプロモーター解析)  
*J Biol Chem* 2005; 280: 7909-16.(シノビオリンノックアウトマウス)  
*Genes Dev* 2003; 17: 2436-49.(シノビオリンの発見と関節症)  
*Arthritis Rheum* 1995; 38: 485-91.(RA とアポトーシス)
- Nat Genet* 2000; 26: 29-36. *Nat Genet* 1998; 19: 254-7.(転写統合装置と病態)  
*Cell* 1997; 90: 1107-12. *Genes Dev* 1997; 11: 738-47. (転写統合装置の基盤研究)  
*Cell* 1996; 86: 465-74. *Nature* 1996; 383: 99-103. (転写統合装置の概念)

## 略 歴

なか しま とし ひろ

中 島 利 博  
学 歴

昭和58年4月 鹿児島大学医学部 入学  
平成元年3月 同 卒業  
同年5月 第83回 医師国家試験合格  
平成6年9月 米国ソーク研究所  
転写統合装置研究のため留学（指導者 M.Montminy 教授）  
平成9年4月 博士（医学） 鹿児島大学  
学位論文名「転写統合装置機能の分子機構の解明」

職 歴

平成元年6月 鹿児島大学医学部附属病院 医員（研修医）  
平成3年3月 同上退職（平成2年8月より下記へ国内留学）  
平成3年4月 聖マリアンナ医科大学病院 難病治療研究センター 病院助手  
平成5年4月 鹿児島大学医学部臨床検査医学 文部教官（助手）  
平成9年1月 ハーバード大学医学部 instructor。  
平成9年12月 筑波大学・応用生物化学系・文部教官（講師）  
平成11年10月～ 科学技術振興財団 さきがけ研究21 研究員（兼任）  
平成14年9月  
平成12年11月 聖マリアンナ医科大学 難病治療研究センター 助教授  
平成13年1月 聖マリアンナ医科大学 難病治療研究センター  
第三部門長（現在はゲノム医科学研究部門に名称変更）を兼任  
平成13年5月 (株)口コモジェン創業・CSO  
平成16年4月より 聖マリアンナ医科大学 難病治療研究センター ゲノム医科学研究部門 教授  
平成16年4月より Argenes 創業  
平成16年7月より MPO(株)創業・取締役  
平成17年4月より 聖マリアンナ医科大学 難病治療研究センター 副センター長  
平成17年11月より (株)口コモジェン 取締役会長  
学 会 活 動

- 会員
- ・日本リウマチ学会（平成 2 年 12 月より現在）評議員（H17 年 4 月より現在）  
指導医（H17 年 2 月より現在）
  - ・日本生化学会（平成 10 年度より現在）・日本分子生物学会（平成 10 年度より現在）
  - ・米国リウマチ学会（平成 11 年 1 月より現在）・日本骨代謝学会（平成 13 年 6 月より現在）
  - ・日本血管生物医学会（平成 16 年 6 月より現在）
  - ・日本臨床リウマチ学会 評議員（平成 17 年 11 月より現在）
  - ・痛風研究会 評議員（平成 19 年 4 月より現在）
  - ・神奈川県研究者・技術者学校派遣事業講師（平成 19 年 4 月より現在）
- 受賞
- ・平成 7 年 4 月 第 8 回 日本内科学会奨励賞 受賞
  - ・平成 13 年 11 月 日本医師会医学研究助成金 受賞
  - ・平成 14 年 4 月 日本リウマチ学会賞 受賞
  - ・平成 17 年 4 月 ノバルティス・リウマチ医学賞 受賞