

慢性関節リウマチおよび膠原病における疾患遺伝子の同定と作用機序の解明

●塩沢俊一¹⁾ ◆石川斉²⁾ ◆三浦靖史¹⁾ ◆柱本照¹⁾ ◆駒井浩一郎¹⁾

1) 神戸大学医学部保健学科膠原病学 2) 兵庫中央病院

＜研究の目的と進め方＞

- 私達は多因子遺伝が関わる難治性疾患の研究を行なう中で、疾患多発家系のマイクロサテライトマーカー解析を用いて、関節リウマチ (RA) の疾患遺伝子座として、第1染色体D1S214/ 253、第8染色体D8S556、X染色体DXS1232/ 984の3カ所を同定し、これを踏まえて、RAの疾患遺伝子としてそれぞれアポトーシスシグナル受容体DR3遺伝子、血管新生に関わるアンジオポエチン1遺伝子、及びRho等に対するGEF活性をもつDbp1プロトオンコジーン遺伝子変異を同定した。
- 最近疾患遺伝子発見の報告は多くみられるが、この中で実際の疾患遺伝子として確定しているものは必ずしも多くない現状である。このことは、見出された疾患遺伝子が実際に疾患に寄与するか否かについては単に遺伝子頻度の有意差に拠るのではなく、疾患遺伝子が遺伝子転写及び蛋白の機能の変異を示し病変を引き起こすとする証明が必ずしも容易でないことが原因であること考えられる。
- こうした現状に鑑みて、私達は以下の方針のもとに遺伝学研究を含む膠原病解明のための研究を進めてきた。
 1. 見出した3疾患遺伝子のそれぞれについてその生理的および病態における作用機序を明らかにし、病態の治療的制御の方策を探せる方向の研究を進める。
 2. 膠原病発症のホストにおける病因には共通した面が少なくないとの想定の下に、RAで見出された疾患遺伝子が膠原病の種々の病態にどう寄与するかを広く内科疾患の視点から究明する。
 3. 疾患遺伝子とは別にRAなどの病態の主軸をなす病変に着目し、病変の機軸を握る分子の制御をもって疾患の治療を計る。
 4. 膠原病の病態の種々の側面を解明し患者のADLの改善につなげる努力をする。

＜研究開始時の研究計画＞

- ①DR3遺伝子変異がRAの病態に及ぼす影響を調べる。
- ②DR3分子周辺のシグナル分子の正常と異常を比較する。
- ③Dbp1の好中球機能への作用を調べる。
- ④Dbp1の3'端とくにPHドメインの病態への作用をみる。
- ⑤Dbp1変異を補完する分子治療を考案する。

＜研究期間の成果＞

研究の成果と方向

■ゲノムワイドの家系解析の結果見出されたRAの疾患遺伝子のうち、第一染色体に見出されたDR3 (death receptor 3) 遺伝子変異 g.1667A>G; Asp159Gly; g.2369_2382delT14; g.2443C>T; g.2590A>T; g.2738A>Gを見出した。この変異が、遺伝疫学的に人類集団の中でRAに集積して存在していることを日本2、韓国1、合計3つの独立した遺伝疫学調査により示した (*Arthritis Rheum* 52 (9 Suppl): S421, 2005)。すなわち、合計するとDR3遺伝子変異の頻度 (Mt/+) は、健常者1,271例中4例 (0.31%)、RA 2,480例中79例 (3.19%)に見出され、

p=0.00000000012、オッズ比10.42を示し、DR3遺伝子変異が高い寄与度で疾患の発症に寄与することが明確に示された。この知見は、これまで遺伝学理論によれば疾患全体の基盤をなす疾患遺伝子は低頻度で見出されるが高いオッズ比をもつとの指摘に合致する所見であり、これを踏まえて現在、他の膠原病ないし膠原病病態におけるDR3遺伝子変異の寄与についても研究を進めている。

- 見出されたDR3遺伝子上の5つの変異 g.1667A>G; Asp159Gly; g.2369_2382delT14; g.2443C>T; g.2590A>T; g.2738A>Gの結果、DR3遺伝子の後半部分すなわちデスドメインを含む領域を含まないtruncated moleculeが生成し、これが正常型DR3分子と細胞表面でヘテロ3量体を形成するため、DR3を介する正常のアポトーシスシグナルが伝達されず、従ってDR3変異を有する個体のリンパ球等はアポトーシス不全に陥ることを示した。それではどのようにしてtruncated moleculeが生成するかの分子機構を調べる中で、私達はDR3遺伝子イントロン5上の仮想エキソンに本来結合すべきスプライシングサイレンサーが結合サイト g.2590A>T変異のため結合出来なくなり (*Arthritis Rheum* 50(Suppl9):S351, 2004)、デスドメインを欠く変異DR3分子が生成することを見出した。現在このスプライシングサイレンサーの単離同定を進めているが、この遺伝子転写ポイントでの分子拮抗阻害薬がRAなど膠原病の治療薬としての標的になると考えている。
- 見出された変異型DR3がどのようにして関節炎を惹起するかの分子機構を調べる目的で、私達はヒト変異DR3分子をマウスに発現させたトランスジェニックマウスTGを作成し (*Arthritis Rheum* 52 (9 Suppl): S156, 2005)これに「型コラーゲン関節炎を誘導したところ、関節炎の程度でなく関節炎が有意に早期に発症することを見出した。変異型TGは一方でNFκBを活性化して細胞増殖を促進し、他方で同時にアポトーシスを抑制して、両者の作用によって過剰増殖方向に向かわせる疾患遺伝子であると考えられた。この中で、発症は早めさせるという実験結果は特に重要で、このことからDR3遺伝子が発症に関わる疾患遺伝子であると判断された。これに関しては、本遺伝子の遺伝子診断がRA発症への予防の視点から意義があると考えられた。
- 次いで、治療的是正に視点から、DR3遺伝子変異の結果アポトーシスが抑制されてT細胞と滑膜細胞の過剰増殖を来して関節炎が悪化する結果を踏まえると、治療としてはこの弱いDR3受容体シグナルを増強してやれば病態が改善できるはずであり、実際DR3の生理的リガンドTL1Aを投与して減弱したDR3からのシグナルを増強することにより実際実験関節炎の抑制を試みたところよく奏功した (*Arthritis Rheum* 50:S354, 2004; *Arthritis Rheum* 50:S569, 2004)。
- さらにDR3遺伝子には遺伝子重複が存在し (Osawa K et al. *Gene Immunity* 5:439-43, 2004)、さらに遺伝子プロモーター領域がRA疾患特異的に関節滑膜において高度

メチル化されていた(Takami N et al. Arthritis Rheum, 文献リスト)。重複遺伝子は元のDR3遺伝子から200kbセントロメア側に位置し、ほぼ同一長(数箇所に塩基置換がある)を有していることを、FISH・fiber FISH法、BAC、PACクローンのシークエンシング繋ぎ合わせ法、及びRA特有のSNPを指標にした変異型・正常型遺伝子のPCR増幅効率の比較法に3つから証明したのであるが、この結果は、遺伝学的には、進化の前提が遺伝子重複gene duplicationにあり重複遺伝子上に中立突然変異が集積しこれにより遺伝子が進化するとする大野乾、木村資生(文化勲章受賞)の進化学説に合致している。すなわち、重複したDR3遺伝子の片方に中立突然変異が入るという200万年を経て重複遺伝子が淘汰されるその過程をみているのが現段階でのRAの疾患遺伝子の姿であると考えられる。他方、医学的にみると、遺伝子が重複してしかもメチル化されている知見は、DR3遺伝子シグナルがRAにおいてとくに伝達され難しくなっていることを示し、この知見もやはりRAでアポトーシスシグナルが阻害されていることを支持している。

- ヒト末梢血リンパ球におけるデスレセプターであるDR3とFasの分布を比較すると、両者は大きく異なり、DR3遺伝子はナイーブT細胞の大部分をしめ、エフェクターおよびメモリーT細胞においては両者のいずれかが発現していた。この知見はリンパ球の生育と外部刺激に対する応答においてDR3とFasが大きくことなり、DR3遺伝子は単にRAの疾患遺伝子であるに止まらずヒトの免疫応答においてより重要な役割をなしている可能性が指摘され、事実患者群においてこのデス受容体分布に大きなポピュレーションの偏りが見出されている。
- RAの疾患遺伝子として私達が見出した第8染色体上の疾患遺伝子ANG-1(Angiopoietin 1)は、269Glyを伴う3塩基GGT挿入変異体で、挿入変異型をmt、非挿入変異型を+と表示した場合、Gly+/+, Gly mt/+, Gly mt/mtの頻度は健常者で11.9%, 78%, 10.1%、RAで46.2%, 23%, 30.8%と両者間に有意差があった。また、挿入型遺伝子変異は血管新生を促進し、ヒト関節滑膜には実際Ang-1のリガンドであるTie-2からのシグナルが、PI3Kinase(PDK/Akt)経路とMAPkinase(MEK/ERK)経路の両経路をそれぞれ独立に活性化させ、NFkBを活性化すると同時にAktからCaspaseへの抑制系を介してアポトーシスを抑制することを見出した(Sakai C et al. Arthritis Rheum 50(Suppl9):S655,2004)ことから、ANG-1遺伝子変異によって滑膜増殖と滑膜による関節破壊を促進する方向に作用することが示された。
- これに関連して広く膠原病をみると、この3塩基挿入変異はMCTD/SScに多く集積しており、中でも肺高血圧症と有意に関連があることが見出された(Arthritis Rheum 52(9 Suppl): S283, 2005)。この疫学的関連性はRAより数桁高いもので、私達はANG-1遺伝子が血管申請に関連して膠原病性肺高血圧症の疾患遺伝子である可能性を強く考えている。
- 私達の研究室では、疾患遺伝子ANG-1とは別に分子シャペロンであるHsp90がRAの滑膜増殖と関節破壊に重要であることを示している(Hashiramoto A et al. Arthritis Rheum 50:S567,2004)が、他の報告を総合してみると、最近はこのHsp90とAng1シグナルが共同してRAの病態を悪化させる可能性が見出されている。私達がHsp90に着目したのは、後述するようにRAの関節炎で主要な役割を演じているc-fosプロトオンコジーンが

G1早期に直接Wee1 kinase遺伝子転写をスイッチオンして(EMBO J 20:4618-27,2001)、c-Fosに連動したWee1の持続発現が、一方で細胞を過剰増殖させると同時に他方で細胞分裂(MPF; mitosis promoting factor)を抑制して、いわば腫瘍様の強い滑膜増殖を惹起すること(Oncogene 22:6839-44,2003)から、Wee1のクリアントをTwo hybrid法で調べた結果Hsp90が見出されたことに因っている。

- 私達が見出したX染色体上の疾患遺伝子は、Dbl遺伝子3'端近くの223bp(第23, 24エキソン)のエキソンスキッピング変異で、変異部位がPH(prextrin homology)ドメインの末尾に存在することから、Dbl分子のGEF機能への影響が示唆され後述の通りの異常が見出されている。この変異を来すDNA上の変異は、とくにRAの多発家系に非常に有意に多く集積しており、散发例においても有意差が少ないもののRAにおいて増加して見出されている。分子動態の解析の結果、この変異はDbl支配下の低分子量G蛋白cdc42に対するGEF機能を低下させた(Komai K et al. BBRC 299:455,2002)。また、cdc42及びRac1に関わる好中球のNADPHオキシダーゼ産生が明らかに低下していたが、白血球の遊走反応には差が見出されなかった。このことは、Dblの異常が後述の通り確かにアクチンにも作用するが、アクチンそのものよりも細胞膜のラフリングに関与するからであると私達は考えている。アクチンへの影響についてみると、変異型保有の臨床例及び変異遺伝子導入例の好中球と滑膜細胞ではアクチン重合が阻害されていた。さらに、私達は変異型Dblの直接の影響下にあるcdc42の直接のエフェクター分子として、新たにWASPを含む2つの新規の蛋白を見出した(Komai K et al. Arthritis Rheum 50(Suppl9):S152,2004; Arthritis Rheum 52(9 Suppl): S576, 2005)。現在私達は、DblのマウスホモログMcf-2をクローニングしMcf-2とDblの構造的類似性を確認した(Komai K et al. BBRC 309:906, 2003)、これを踏まえて現在分子のノックアウトマウスを作成している。
- 私達は上述の遺伝解析とは別に、RAの関節炎において主役を演じるキイ分子を追求する中で、c-fos遺伝子の過剰発現が、DNAに結合するAP-1サイトに作用して(1)TNF α 等の炎症性サイトカイン及び(2)関節破壊に必須のコラゲナーゼ(現在MMPと略称される)を増加させて、関節破壊進展の軸をなすことを見出した(関連業績省略; 下記のKawasaki, 2001参照)。c-fos遺伝子過剰発現はさらに、Wee1 kinaseの転写を直接促進して細胞分裂を制御するMFP(mitosis promoting factor)活性を抑制し、強い増殖(c-fos亢進による)の反面細胞分裂しない(Wee1亢進による)いわばRAの病態を特徴付ける「腫瘍様の滑膜増殖」を誘導した(Kawasaki H et al. EMBO J 20:4618-27,2001; Oncogene 22:6839-44,2003)。このように、c-fos遺伝子の過剰によって病態のほぼ全てが説明できることから、私達は、平成13年から科学技術振興機構の助成(20億円)を受けてCADD(computer-assisted drug design)による医薬分子設計の最初の試みとして、AP-1サイトへのc-Fosの結合を競合的に阻害する薬剤をc-Fosの溶液中の3次元構造を分子シミュレーションで算出し立体構造を鍵穴として、鍵(薬物分子)をコンピュータ上で論理的に設計した(J Med Chem 47:4239-46,2004; J Med Chem 49:80-91, 2006)。本剤は動物実験で現行のメソトレキセートを凌駕して奏功し関節炎をほぼ完全に抑制する。これから本学及び関連施設で臨床試験に入る。

〈国内外での成果の位置づけ〉

RAの疾患遺伝子研究は、初期のゲノムワイド家系解析 (Shiozawa S et al. *Int Immunol* 10:1981-1985, 1998; Cornelis F et al. *Proc Natl Acad Sci USA* 95:10746-750, 1998) からさらに立ち入って、疾患遺伝子の同定に関しては国内では東京大学山本教授らのもの (*Am J Hum Genet* 68:674-685, 2001; *Nat Genet* 34:395-402, 2003; *Nat Genet* 35:341-348, 2003; *Arthritis Rheum* 50:63-71, 2004; *Rheumatology* 44:40-50, 2005; *Rheumatology* 44:293-298, 2005; *Genes Immun* 6:194-202, 2005) が有名で、さらに東海大学猪子教授の研究 (私達も共著、*Human Mol Genet* 14:2305-2321, 2005) がある。しかし、これらは私達のDR3遺伝子に直接関係したものでなく、また遺伝子の同定から病態機序まで全過程の研究は私達のDR3遺伝子研究が最初である。

私達の従来からのRAの病態とくに関節破壊機序に関する研究成果により独自に展開されてきた研究で、とくにRA発症にプロトオンコジーンが重要であるとする見解は私達によって初めて明らかにされ、その後とくにNFκB等の増殖因子がRAにおける重要性が国内外で認識、研究が展開されて今日に至っている。私達はまた、膠原病の難治性病態の肺高血圧症の成因に対して疾患遺伝子の面からなされる世界で初めてのアプローチである。

〈達成できなかったこと、予想外の困難、その理由〉

当初目標の⑤は達成できていないが、私どもが見つけているRAの疾患遺伝子のうち、いずれについても5年間の研究で遺伝子変異が引き起こす分子病態を解明記載するのが関の山であるように思われる。今後、各疾患遺伝子についての治療的制御を分子立体構造の面から追及ができると考えている。

〈今後の課題〉

解明できた各疾患遺伝子の分子病態を踏まえて、これを治療的に制御する分子をすでに私達が確立しているCADD手法を用いて合成する予定である。

〈研究期間の全成果公表リスト〉

1) 論文/プロシーディング (査読付きのものに限る)

1. Shimizu K, Kawasaki H, Morisawa T, Nakamura M, Yamamoto E, Yoshikawa N, Doita M, Shiozawa K, Yonehara S, Chihara K, Shiozawa S. Spontaneous and cytokine regulated c-fos gene expression in rheumatoid synovial cells: resistance to cytokine stimulation when the c-fos gene is overexpressed. *Ann Rheum Dis* 59(8):636-640, 2000.
2. Xu H, Iijima K, Shirakawa T, Shiozawa S, Miwa M, Yamaoka K, Kawamura N, Nakamura H, Yoshikawa N. Platelet-activating factor acetylhydrolase gene mutation in Japanese children with Escherichia coli O157-associated hemolytic uremic syndrome. *Am J Kidney Dis* 36:42-46, 2000.
3. Sakai T, Sawada N, Komai K, Shiozawa S, Yamada S, Yamamoto K, Ohyama Y, Inouye K. Dual metabolic pathway of 25-hydroxyvitamin D3 catalyzed by human CYP24. *Eur J Biochem* 267(20):6158-65, 2000.
4. Tsukamoto Y, Shiozawa S. A Bayesian approach to identifying rheumatoid arthritis disease gene. *Bull Health Sci Kobe* 16:45-50, 2000.
5. Shiozawa K, Hino K, Shiozawa S. Alternatively-spliced

EDA-containing fibronectin in synovial fluid as a predictor of rheumatoid joint destruction. *Rheumatology* 40(7):739-742, 2001.

6. Kawasaki H, Komai K, Ouyang Z, Murata M, Hikasa M, Ohgiri M, Shiozawa S. c-Fos/ activator protein-1 transactivates wee 1 kinase at G1/S to inhibit premature mitosis in antigen-specific Th1 cell. *EMBO J* 20(16):4618-4627, 2001.
7. Komai K, Okayama R, Kitagawa M, Yagi H, Chihara K, Shiozawa S. Alternative splicing variants of the human DBL (MCF-2) proto-oncogene. *Biochem Biophys Res Commun* 299:455-458, 2002
8. Sakaki T, Sawada N, Abe D, Komai K, Shiozawa S, Nonaka Y, Nakagawa K, Okano T, Ohta M, Inouye K. Metabolism of 26, 26, 26, 27, 27, 27-F6-1a, 25-dihydroxyvitamin D3 by CYP24: Species-based difference between humans and rats. *Biochem Pharmacol* 65:1957-1965, 2003
9. Hikasa M, Yamamoto E, Kawasaki H, Komai K, Shiozawa K, Hashiramoto A, Miura Y, Shiozawa S. p21 is down-regulated in conjunction with up-regulation of c-Fos in the lymphocytes of rheumatoid arthritis patients. *Biochem Biophys Res Commun* 304:143-147, 2003
10. Muto M, Ohmura A, Hamamoto Y, Konishi Y, Shiozawa S, Youn JI, Tanifuji J, Furuya K, Sasazuki T, Ogawa H. Generalized pustular psoriasis: strategy for identification of psoriasis susceptibility gene. *Arch Dermatol Res* 295:S60-S62, 2003
11. Kawasaki H, Komai K, Nakamura M, Yamamoto E, Ouyang Z, Nakashima T, Hashiramoto A, Shiozawa K, Ishikawa H, Kurosaka M, Shiozawa S. Human wee 1 kinase is directly transactivated by and increased in association with c-Fos/AP-1: Rheumatoid synovial cells overexpressing these genes go into aberrant mitosis. *Oncogene* 22:6839-6844, 2003
12. Komai K, Mukae-Sakairi N, Kitagawa M, Shiozawa S. Characterization of novel alternative splicing variants of the mouse MCF-2 (DBL) proto-oncogene. *Biochem Biophys Res Commun* 309:906-909, 2003
13. Tsuchida K, Chaki H, Takakura T, Yokotani J, Aikawa Y, Shiozawa S, Gouda H, Hirono S. Design, synthesis, and biological evaluation of new cyclic disulfide decapeptides that inhibit the binding of AP-1 to DNA. *J Med Chem* 47:4239-4246, 2004.
14. Osawa K, Takami N, Shiozawa K, Hashiramoto A, Shiozawa S. Death receptor 3 (DR3) gene duplication in a chromosome region 1p36.3: Gene duplication is more prevalent in rheumatoid arthritis patients. *Gene Immunity* 5:439-43, 2004.
15. Murata M, Miura Y, Hashiramoto A, Kitamura H, Kawasaki H, Shiozawa K, Yoshiya S, Baba H, Chihara K, Shiozawa S. Heat shock protein 90 is required for increased DNA binding activity of activator protein-1, a heterodimer of Fos/JunD, in rheumatoid synovial cells under inflammatory stimuli. *Int J Mol Med*, 15:645-653, 2005.
16. Mitani M, Miura Y, Saura R, Kitagawa A, Fukuyama T, Hashiramoto A, Shiozawa S, Kurosaka M, Yoshiya S. Estrogen specifically stimulates expression and

production of osteoprotegerin from rheumatoid synovial fibroblasts. *Int J Mol Med*, 5:827-32, 2005.

17. Tamiya G, Shinya M, Imanishi T, Ikuta T, Makino S, Okamoto K, Furugaki K, Matsumoto T, Mano S, Ando S, Nozaki Y, Yukawa W, Nakashige R, Yamaguchi D, Ishibashi H, Yonekura M, Yoshikawa Y, Fujimoto K, Oka A, Chiku S, Linsen SEV, Giphart MJ, Hoshina Y, Suzuki Y, Hotta T, Mochida J, Minezaki, Komai K, Shiozawa S, et al. Whole genome association study of rheumatoid arthritis using 27039 microsatellites. *Human Mol Genet* 14:2305-2321, 2005.
18. Tsuchida K, Chaki H, Takakura T, Kotsubo H, Tanaka T, Aikawa Y, Shiozawa S, Hirono S. Discovery of nonpeptidic small-molecule AP-1 inhibitors: Lead hopping based on 3D pharmacophore model. *J Med Chem* 49:80-91, 2006
19. Takami N, Osawa K, Miura Y, Komai K, Taniguchi M, Shiraiishi M, Sato K, Iguchi T, Shiozawa K, Hashiramoto A, Shiozawa S. The promoter region of death receptor 3 (DR3) is specifically hypermethylated in rheumatoid synovial cells. *Arthritis Rheum*, in press.
20. Kitagawa A, Miura Y, Saura R, Mitani M, Ishikawa H, Hashiramoto A, Yoshiya S, Shiozawa S, Kurosaka M. Anchorage on fibronectin via VLA-5 ((5(1 integrin) protects rheumatoid synovial cells from Fas-induced apoptosis. *Ann Rheum Dis*, in press.

2) データベース/ソフトウェア

Human DR3 genome; GeneBank accession no. AB051850
Human DR3 mutant genome; GeneBank accession no. AB051851
Human Weel gene promoter; GeneBank accession no. AB019581
Mouse Dbl (MCF-2) cDNA; GeneBank accession no. AB052945
Mouse Dbl (MCF-2) variant; GeneBank accession no. AB101616

3) 特許など

1:

名称: 関節リウマチの発症に関与するポリヌクレオチドおよびその利用
出願番号: 特願2004-297965
出願日: H16.4.20
取得日: 日本国特許3710809
発明者: 塩澤俊一、大澤佳代、高見希
内容: アポトーシス誘導受容体DR3プロモーターのメチル化が関節リウマチ特異的にみられ、関節リウマチの診断と治療に有用であること。

2:

名称: 自己免疫疾患の発症に関与する因子の発現を判定する方法およびその利用
出願番号: 特願2004-124706
出願日: H16.4.20
発明者: 中嶋淑絵、塩澤俊一
内容: 抗原の遷延感作により自己抗体が生成する発見が膠原病発症の診断と治療に有用であること。

3:

名称: DR3遺伝子のd領域に結合するポリペプチドおよびその利用
出願番号: 特願2004-252358
出願日: H16.8.31
発明者: 塩澤俊一、北村仁美
内容: DR3遺伝子のd領域に結合してエクソン発現を抑制しているサイレンサーポリペプチドにおいてこれに競合する製剤が関節リウマチの診断と治療に有用であること。

4:

名称: シグナル伝達阻害剤およびその利用
出願番号: 特願2004-299147
出願日: H16.10.13
発明者: 柱本照、三浦靖史、塩澤俊一
内容: ゲルダナマイシンがAktおよびMAPKシグナルを抑制することが関節リウマチの診断と治療に有用であること。

5:

名称: 関節炎を治療または予防するための薬学的組成物
出願番号: 特願2004-302118
出願日: H16.10.15
発明者: 三浦靖史、清水真希子、柱本照、塩澤俊一
内容: 疾患遺伝子DR3に起因するアポトーシス不全をDR3リガンドのTL1A刺激で是正できてこれが関節リウマチの治療に有用であること。

6:

名称: 肺高血圧症発症関連遺伝子を用いた肺高血圧症の診断および治療
出願番号: 特願2005-047344
出願日: H17.2.23
発明者: 塩澤和子、駒井浩一郎、塩澤俊一
内容: 関節リウマチで見出した疾患遺伝子アンギオポエチン1遺伝子変異が膠原病性肺高血圧症の診断と治療に特異的に有用であること。

7:

名称: 自己免疫疾患の発症抗原およびその利用
出願番号: 特願2005-079615
出願日: H17.3.18
発明者: 塩澤俊一、積山賢、松山浩子、井坂小枝子
内容: 抗原の遷延感作によって実際の膠原病が実験的に作成できたことが膠原病の診断と治療に有用であること。

8:

名称: 自己免疫疾患誘導剤およびその利用
出願番号: 特願2005-328040(特願2005-079615の国内優先権主張出願)
出願日: H17.11.11
発明者: 塩澤俊一、柱本照、積山賢、松山浩子、井坂小枝子
内容: 抗原の遷延感作によって実際の膠原病が実験的に作成できたことの特許を踏まえてNKT細胞の特異的活性化剤が発症のキイを握ることからこれらの薬剤が膠原病の診断と治療に有用であること。

9:

名称: 糖尿病性網膜症の診断および予防

出願番号：特願2005-155937

出願日：H17.5.27

発明者：塩澤俊一、柱本照、駒井浩一郎

内 容：関節リウマチで見出した疾患遺伝子アンギオポ
エチン1遺伝子変異が糖尿病性網膜症の診断と治
療に有用であること。

10：

名称：関節リウマチおよび関節リウマチの睡眠障害の発
症または発症可能性の判定方法並びにその利用

出願番号：特願2005-375979

出願日：H17.12.27

発明者：塩澤俊一、柱本照、山根隆志

内 容：関節リウマチの活動性を支配するc-fosおよび
Wee1遺伝子の過剰発現が関節リウマチの睡眠障
害に直接関わっているとする発見が本症の診断
と治療に有用であること。

4) その他顕著なもの

該当なし。