

2008/70/0A

厚生労働科学研究費補助金

医療技術実用化総合研究事業

「慢性呼吸不全に対するグレリンの臨床応用に関する研究」

平成20年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 中里 雅光

平成21（2009）年 3月

目 次

I. 総括研究報告

- 慢性呼吸不全に対するグレリンの臨床応用に関する研究————— 1
中里 雅光

II. 分担研究報告

1. 慢性呼吸不全に対するグレリンの臨床応用に関する研究————— 7
中里 雅光
2. 慢性呼吸不全に対するグレリンの臨床応用に関する研究————— 10
福原 俊一
3. 慢性呼吸不全に対するグレリンの臨床応用に関する研究————— 12
前倉 亮治
4. 慢性呼吸不全に対するグレリンの臨床応用に関する研究————— 14
木村 弘

- III. 研究成果の刊行に関する一覧表 ————— 18

- IV. 研究成果の刊行物・別刷 ————— 別添

[I] 総括研究報告

慢性呼吸不全に対するグレリンの臨床応用研究

研究代表者 中里雅光（宮崎大学医学部内科学講座 神経呼吸内分泌代謝学分野 教授）

慢性呼吸不全のADL改善に対するグレリンの臨床応用を目的として、当初予定されていた計画を遂行し、次のような成果を得た。慢性呼吸不全および準呼吸不全および慢性閉塞性肺疾患と慢性下気道感染症の計3つの病態に対するグレリン投与の臨床試験プロトコルを作成し、デザインや必要症例数、アウトカムを決定した。各施設間の実施態勢の確認と実施可能な症例数の配分を十分に検討し、各施設における倫理委員会の審査を終了した。薬剤割付け表の作製、ペプチド製剤の準備と配布、UMINへの登録を完了し、すべての臨床試験を開始した。本年度は計11症例について症例登録し、9例でグレリン投与を終了した。いずれも二重盲検比較試験であり、試験終了まで有効性についての評価はできないが、有害事象の報告はなく、安全性について特に問題のある報告はなかった。

【研究組織】

- | | |
|--|--|
| ○ 中里雅光（宮崎大学医学部
内科学講座 神経呼吸内分泌代謝
学分野 教授） | 木村 弘（奈良県立医科大学医学部
内科学第二講座 教授） |
| 前倉亮治（独立行政法人国立病院機構
刀根山病院 副院長） | 福原俊一（京都大学大学院医学研究科
社会健康医学系専攻
医療疫学分野 教授） |

A. 研究目的

本研究では、慢性呼吸不全および呼吸不全へ移行する可能性の高い慢性呼吸器疾患患者を対象に、グレリンを反復投与し、自覚症状、運動耐容能、栄養状態の改善を評価する。グレリンの慢性呼吸不全に対する臨床的有効性に関する質の高いエビデンスを無作為化二重盲検比較試験により確立し、実質的に治療展開することを最終目標としている。

現在わが国には、肺結核後遺症や術後の低肺機能、慢性気道感染症、約530万人存在する慢性閉塞性肺疾患、および特発性間質性肺炎など慢性呼吸不全の予備群といえる治療困難な患者が極めて多数存在している。慢性呼吸不全へ移行すると、低肺機能や低酸素血症のため在宅酸素療法が余儀

なく導入される。これらの基礎疾患は進行により栄養障害や呼吸筋疲弊、慢性心不全をきたし、日常生活が制限されることが共通した問題点である。いずれも高齢者に多い疾患で、高齢化社会のわが国では、慢性呼吸不全患者のADLを改善する治療法の確立が急務である。

グレリンはGH分泌促進に作用するペプチドで、エネルギー蓄積、交感神経抑制、抗炎症、心血管保護など、多彩な生理機能を有する。申請者らは、グレリンの摂食亢進作用（Nakazato, et al. Nature 2001）やその情報伝達経路（Date and Nakazato, et al. Cell Metab 2006）を解明した。さらに、探索的研究により、グレリン治療が慢性閉塞性肺疾患の運動耐容能を改善し、慢性気道感染症の気道炎症を抑制することを確認した。これ

までにグレリンの創薬に関する研究基盤は十分構築されており、本研究の事業期間に、慢性呼吸不全のADL向上や呼吸不全に移行する可能性の高い呼吸器疾患に対するグレリンの治療応用に必要なエビデンスを得ることが可能である。

慢性呼吸不全に対して内在性の生理活性物質を用いて治療するという発想はこれまでにない新しい着眼点である。グレリンの基礎研究や臨床応用について実績のある本研究者が、慢性呼吸不全への進展を抑制し、慢性呼吸不全患者のQOLを改善させるという特色ある課題に取り組むものであり、必要性かつ独創性が極めて高い。

B. 研究方法

平成20年度は、慢性呼吸不全患者のQOL改善に対するグレリンの臨床応用を目指し、以下のような方法で研究を展開した。

- 1) 慢性呼吸不全または準呼吸不全患者を対象にグレリンの二重盲検容量比較試験を計画した。グレリンを $1\mu\text{g}/\text{kg}$ と $2\mu\text{g}/\text{kg}$ の2群の投与量に割付けし、朝夕2回3週間経静脈的に投与し、QOLスコア(SGRQ)と運動耐容能を主要評価項目として評価した。また、副次的評価項目として、体重、体組成、栄養状態、カテコラミン、GH、IGF-1の変化を評価した。容量の割付けは二重盲検で実施した。
- 2) 慢性閉塞性肺疾患患者を対象にグレリンの二重盲検比較試験を計画した。グレリンを $2\mu\text{g}/\text{kg}$ の実薬群と生理食塩水のプラセボ群に割付けし、朝夕2回3週間経静脈的に投与した。主要評価項目は運動耐容能(6分間歩行距離)を評価した。また、副次的評価項目として、体重、体組成、栄養状態、呼吸筋力、カテコラミン、GH、IGF-1の変化を評価した。
- 3) 慢性下気道感染症患者を対象にグレリンの二重盲検クロスオーバー比較試験を計画した。グレリンを $2\mu\text{g}/\text{kg}$ と生理食塩水の2群に割付けし、いずれかを朝夕2回2週間経静脈的に投与し、1週間の休薬後、実薬群には生理食塩水を、生理食塩水群には実薬を、朝夕2回2週間経静脈的に投与した。実薬先行群と偽薬先行群は均等に割付けした。気道炎症の指標である痰量と痰中好中球を主要評価項目

とした。また、副次的評価項目として、体重、栄養状態、カテコラミン、GH、IGF-1の変化を評価した。

(倫理面への配慮)

本研究においてヒトを対象とした研究を行うに際しては、各施設で定められた臨床研究の規定に従って実施した。

C. 研究結果、およびD. 考察

平成20年度は、慢性呼吸不全患者の運動耐容能改善に対するグレリンの臨床効果の探索的研究として無作為化二重盲検比較試験のプロトコルを作成し、倫理委員会の審査、モニタリングやデータマネージメントの態勢の確認、薬剤の準備、外部委員による有効性・安全性評価委員会の設置を行い、臨床試験に着手した。臨床試験の内容はUMINへ登録し、症例集積を開始した。平成20年度は慢性呼吸不全2例、慢性閉塞性肺疾患7例、慢性下気道感染症1例の計11例で臨床試験の症例が登録され、9例でグレリン投与が終了している。以上は、当初の予定を超える進捗と考えられる。

E. 結論

平成20年度は、慢性呼吸不全に対するグレリンの臨床応用に向けて、3つのプロトコルを作成して試験実施態勢を確立し、患者へのグレリン投与を開始した。質の高いエビデンス確立には、試験デザインの医学的有意性、生物統計学に裏付けされた症例数設計、妥当性のあるアウトカムの設定、確実な実行性、薬剤割付けの客観性と試験実施に対する外部評価、が求められる。本臨床試験のデザインは過去の探索研究やアウトカム研究の結果に基づいて、作成した。臨床試験の実施担当3施設はこれまでに呼吸器診療の実績とグレリン投与の経験が十分あり、また分担研究者としてアウトカム研究の第一人者が加わっている。さらにデザイン作成には外部機関も加わり、より、精度の高い試験デザインとなった。試験開始から約2ヶ月の間に、慢性呼吸不全患者3例、慢性閉塞性肺疾患患者7例、慢性下気道感染症患者1例に対してグレリン投与が終了するなど、成果は順調に上がっている。二重盲検比較試験のため、key openまで結果は評価できないが、被験者の安全性

に問題はない。今後さらに症例を集積して、確実な目的達成を目指したい。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. Kodama T, Ashitani J, Matsumoto N, Kangawa K, Nakazato M: Ghrelin treatment suppresses neutrophil-dominant inflammation in airways of patients with chronic respiratory infection. *Pulm Pharmacol Ther*, 21: 774-779, 2008.
2. Imai J, Katagiri H, Yamada T, Ishigaki Y, Suzuki T, Kudo H, Uno K, Hasegawa Y, Gao JH, Kaneko K, Ishihara H, Nijima A, Nakazato M, Asano T, Minokoshi Y, Oka Y: Regulation of pancreatic β cell mass by neuronal signals from the liver. *Science*, 322: 1250-1254, 2008.
3. Ueno H, Yamaguchi H, Mizuta M, Nakazato M: The role of PYY in feeding regulation. *Regul Pept*, 145: 12-16, 2008.
4. Takenoya F, Kitamura S, Kageyama H, Nonaka N, Seki M, Itabashi K, Date Y, Nakazato M, Shioda S: Neuronal interactions between neuropeptide W- and orexin- or melanin-concentrating hormone-containing neurons in the rat hypothalamus. *Regul Pept*, 145: 159-164, 2008.
5. Seki M, Kageyama H, Takenoya F, Hirayama M, Kintaka Y, Inoue S, Matsuno R, Itabashi K, Date Y, Nakazato M, Shioda S: Neuropeptide W is expressed in the noradrenalin-containing cells in the rat adrenal medulla. *Regul Pept*, 145: 147-152, 2008.
6. Mondal MS, Yamaguchi H, Date Y, Tsuruta T, Shimbara T, Toshinai K, Shimomura Y, Mori M, Nakazato M: Ontogeny of a new enteric peptide, neuropeptide W (NPW), in the developing rat stomach. *Regul Pept*, 145: 141-146, 2008.
7. Ogawa N, Yamaguchi H, Shimbara T, Toshinai K, Kakutani M, Yonemori F, Nakazato M: Vagal afferent pathway does not play a major role on satiety induced by intestinal fatty acid. *Neurosci Lett*, 433: 38-42, 2008.
8. Shibata M, Mondal MS, Date Y, Nakazato M, Suzuki H, Ueta Y: Distribution of orexins-containing fibers and contents of orexins in the rat olfactory bulb. *Neurosci Res*, 61: 99-105, 2008.
9. Mondal MS, Toshinai K, Ueno H, Koshinaka K, Nakazato M: Characterization of obestatin in rat and human stomach and plasma, and its lack of acute effect on feeding behavior in rodents. *J Endocrinol*, 198: 339-346, 2008.
10. Nakazato M, Kawagoe T, Shimbara T, Toshinai K, Date Y, Mondal MS, Kangawa K, Matsuo H, Matsukura S: Ghrelin: a novel peptide hormone involved in the regulation of growth hormone secretion and energy balance. *Endocrine J*, in press.
11. Guan J, Kohno D, Funahashi H, Tsurugano S, Wang Q, Yada T, Date Y, Nakazato M, Kangawa K, Shioda S: Synaptic interaction between orexin- and ghrelin-containing neurons in the rat hypothalamus: a novel circuit implicating feeding regulation. *Endocrinology*, in press.
12. Li MX, Horiuchi M, Nakagawa S, Jalil AM, Begum L, Lu BY, Yoshida G, Iijima M, Hanada T, Nakazato M, Kobayashi K, Saheki T: Fasting-induced reduction of locomotor activity and reduced response of orexin neurons in carnitine-deficient mice. *Mol Genet Metab*, in press.
13. Nakazato M: Ghrelin: A peripheral hunger-signalling molecule. *J Brain Sci*, in press.
14. Yano Y, Toshinai K, Inokuchi T, Shimada K, Katio K, Nakazato M: Plasma Des-acyl ghrelin level, but not HMW adiponectin, is a proper risk calculator for predicting atherosclerosis in elderly hypertensive patients. *Atherosclerosis*, in press.
15. Mizuta M, Ueno H, Yamagishi S, Nakazato M: Telmisartan improves insulin sensitivity in obese hypertensive patients. *Obes Res Clin Pract*, in press.
16. Kato K, Kannan H, Ohta H, Kemuriyama T, Maruyama S, Tandai-Hiruma M, Sato Y, Nakazato M, Nishimori T, Ishida Y, Onaka T, and Nishida Y: Central endogenous vasopressin induced by central salt-loading participates in body fluid homeostasis through modulatory effects on neurons of the PVN.

- in conscious rats. *J Neuroendocrinol*, in press
17. Toshinai K, Yamaguchi H, Kageyama H, Matsuo T, Koshinaka K, Sasaki K, Shioda S, Inamino N, Nakazato M: A hypothalamic peptide, neuroendocrine regulatory peptide-2, modulates the orexin system. *Endocrinology*, in press
 18. Toshinai K, Nakazato M: Neuroendocrine regulatory peptide-1 and -2: novel bioactive peptides processed from VGF. *Cell Mol Life Sci*, in press
 19. Takahashi K, Chin K, Nakamura H, Morita S, Sumi K, Oga T, Matsumoto H, Niimi A, Fukuhara S, Yodoi J, Mishima M: Plasma thioredoxin, a novel oxidative stress marker, in patients with obstructive sleep apnea before and after nasal continuous positive airway pressure. *Antioxidants & Redox Signalling*, 10: 715-726, 2008.
 20. Sugioka T, Hayashino Y, Konno S, Kikuchi S, Fukuhara S: Predictive value of self-reported patient information for the identification of lumbar spinal stenosis. *Fam Pract*, 25: 237-244, 2008.
 21. Hayashino Y, Fukuhara S, Okamura T, Yamato H, Tanaka H, Kadowaki T, Ueshima, H: A prospective study of passive smoking and risk of diabetes in a cohort of workers: the High-risk and Population Strategy for Occupational Health Promotion (HIPOP-OHP) Study. *Diabetes Care*, 31: 732-734, 2008.
 22. Nishiuchi T, Hayashino Y, Fukuhara S, Iwami T, Hayashi Y, Hiraide A, Ikeuchi H, Matsuoka T: Survival rate and factors associated with one-month survival of witnessed out-of-hospital cardiac arrest of cardiac origin with ventricular fibrillation and pulseless ventricular tachycardia: The Utstein Osaka Project. *Resuscitation*, 78: 307-313, 2008.
 23. Moist LM, Bragg-Gresham JL, Pisoni RL, Saran R, Akiba T, Jacobson SH, Fukuhara S, Mapes DL, Rayner HC, Saito A, Port FK: Travel time to dialysis as a predictor of health-related quality of life, adherence, and mortality: The Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study (DOPPS). *Am J Kidney Dis*, 51: 641-650, 2008.
 24. Nakayama-Ashida Y, Takegami M, Chin K, Sumi K, Nakamura T, Takahashi K, Wakamura T, Horita S, Oka Y, Minami I, Fukuhara S, Kadotani H: Sleep-Disordered Breathing in the Usual Lifestyle Setting as Detected with Home Monitoring in a Population of Working Men in Japan. *SLEEP*, 31: 419-425, 2008.
 25. Yokoyama H, Kawaguchi T, Wada T, Takahashi Y, Higash T, Yamazaki S, Fukuhara S, Akiba T, Akizawa T, Asano Y, Kurokawa K, Saito A: for J-DOPPS Research Group. Biocompatibility and permeability of dialyzer membranes do not affect anemia, erythropoietin dosage or mortality in Japanese patients on chronic non-reuse hemodialysis: a prospective cohort study from the J-DOPPS II study. *Nephron Clin Pract*, 109: 100-108, 2008.
 26. Hayashi A, Kayama M, Ando K, Ono M, Suzukamo Y, Michimata A, Onishi Akiyama M, Fukuhara S, Izumi S: Analysis of subjective evaluations of the functions of tele-coaching intervention in patients with spinocerebellar degeneration. *NeuroRehabilitation*, 23: 159-169, 2008.
 27. Hoshi K, Fukuhara S: Effect of lipo-PGE on health-related quality of life in patients with systemic sclerosis and systemic lupus erythematosus in Japan. *J Int Med Res*, 36: 187-197, 2008.
 28. Tokuda Y, Ohde S, Takahashi O, Shakudo M, Yanai H, Shimbo T, Fukuhara S, Hinohara S, Fukui T: Musculoskeletal pain in Japan: prospective health diary study. *Rheumatol Int*, 28: 7-14, 2008.
 29. Fukuhara S, Akizawa T, Morita S, Koshikawa S, the KRN321 A08 Study group: Quality-of-life improvements in dialysis patients receiving darbepoetin alfa (KRN321). *Ther Apher Dial*, 12: 72-77, 2008.
 30. Tokuda Y, Ohde S, Takahashi M, Shakudo M, Yanai H, Shimbo T, Fukuhara S, Hinohara S, Fukui T: Prospective health diary study for new onset chest symptoms in the Japanese general population. *Int Med*, 47: 25-31, 2008.

31. Hayashino Y, Yamazaki S, Nakayama T, Sokejima S, Fukuhara S: Relationship between diabetes mellitus and excessive sleepiness during driving. *Experimental and Clinical Endocrinology & Diabetes. Experimental Clin Endocrinol Diabetes*, 116: 1-5, 2008.
32. Hasegawa T, Elder SJ, Bragg-Gresham JL, Pisoni RL, Yamazaki S, Akizawa T, Jadoul M, Hugh RC, Port FK Fukuhara S: Consistent aspirin use associated with improved arteriovenous fistula survival among incident hemodialysis patients in the Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study (DOPPS). *Clin J Am Society Nephrol*, in press
33. Takegami M, Suzukamo Y, Wakita T, Noguchi H, Chin K, Kadotani H, Inoue Y, Oka Y, Nakamura T, Green J, Johns MW, Fukuhara S: Development of a Japanese version of the Epworth Sleepiness Scale (JESS) based on item response theory. *Sleep med*, in press
34. Utsugi-Ozaki M, Bito S, Matsumura S, Hayashino Y, Fukuhara S: for the MEMO-J Study Group. Physician job satisfaction and quality of care among hospital employed physicians in Japan. *J Gen Int Med*, in press
35. Hasegawa T, Fukuhara S: Greater first-year survival on hemodialysis in facilities in which patients are provided earlier and more frequent pre-nephrology visit. *Clin J Am Society Nephrol*, in press
36. Sugimoto M, Takegami M, Suzukamo Y, Fukuhara S Kakehi Y: Health-related quality of life in Japanese men with localized prostate cancer: Assessment with the SF-8. *Int J Urol*, in press
37. Ono R, Higashi T, Suzukamo Y, Konno S, Takahashi O, Rhaman M, Shimbo T, Endo H, Hinohara S, Fukui T, Fukuhara S: Higher internality of health locus of control is associated with use of complementary and alternative medicine providers among patients seeking care for acute low-back pain. *Clin J Pain*, in press
38. Yamazaki S, Fukuhara S, Green J, Takahashi O, Shimbo T, Endo H, Hinohara S, Fukui T: Headache, mental health, and use of medical resources: health diary study in Japan. *J Health Science*, in press
39. Elder SJ, Pisoni RL, Akizawa T, Fissell R, Andreucci VE, Fukuhara S, Kurokawa K, Rayner HC, Furniss AL, Port FK, Saran R: Sleep quality in hemodialysis patients: Results from the Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study (DOPPS). *Kidney Int*, in press
40. Miki K, Maekura R, Hiraga T, Hirofumi A, Miki M: The degree of exercise hypoxemia reflects pulmonary artery pressure during early exercise in chronic obstructive pulmonary disease patients. *Clin Physiol Funct Imaging*, 28: 64-69, 2008.
41. Kitada S, Kobayashi K, Ito M, Takashima T, Maekura R: Serodiagnosis of mycobacterium avium complex pulmonary disease using an enzyme immunoassay kit. *Am J Respir Crit Care Med*, 177: 793-797, 2008.
42. Tateishi Y, Hirayama Y, Ozeki Y, Nishiuchi Y, Yoshimura M, Kang J, Shibata A, Hirata K, Kitada S, Maekura R, Ogura H, Kobayashi K, Matsumoto S: Virulence of Mycobacterium avium complex strains isolated from immunocompetent patients. *Microb Pathog*, in press
43. Makinodan K, Itoh T, Tomoda K, Tamaki S, Koyama N, Yoshikawa M, Hamada K, Kimura H: Acute pulmonary thromboembolism associated with interstitial pneumonia. *Intern Med*, 47: 647-650, 2008.
44. Yamauchi M, Dostal J, Kimura H, Strohl KP: Effects of buspirone on posthypoxic ventilatory behavior in the C57BL/6J and A/J mouse strains. *J Appl Physiol*, 105: 518-526, 2008.
45. Yamauchi M, Kimura H: Oxidative Stress in Obstructive Sleep Apnea: Putative pathways to the cardiovascular complications. *Antioxid Redox Signal*, 10: 755-768, 2008.
46. Kitamura K, Asada H, Iida H, Fukumoto T, Kobayashi N, Niizeki H, Morii T, Kimura H, Miyagawa S: Relationship among human herpesvirus 6 reactivation, serum interleukin 10 levels, and rash/graft-versus-host disease after allogeneic stem cell transplantation. *J Am Acad Dermatol*, 58: 802-809, 2008.

47. Suzuki Y, Hamada K, Nomi T, Ito T, Sho M, Kai Y, Nakajima Y, Kimura H: A small-molecule compound targeting CCR5 and CXCR3 prevents the development of asthma. *Eur Respir J*, 31: 783-789, 2008.
48. Makinodan K, Yoshikawa M, Fukuoka A, Tamaki S, Koyama N, Yamauchi M, Tomoda K, Hamada K, Kimura H: Effect of serum leptin levels on hypercapnic ventilatory response in obstructive sleep apnea. *Respiration*, 75: 257-264, 2008.

H. 知的財産権の出願・登録状況(予定を含む)

1. 特許取得

1. 発明名称：グレリン及びその誘導体又は成長ホルモン分泌促進因子レセプター1a アゴニストを有効成分とする慢性呼吸器感染症治療剤

出願年月日：2008年3月28日

出願国：日本

出願番号：特願 2008-88324 号

発明者(所属)：中里雅光(宮崎大学)、芦谷淳一(宮崎大学)、小玉剛士(宮崎大学)、寒川賢治(国立循環器病センター研究所)、林友二郎(アスピオファーマ株式会社)

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

[II] 分担研究報告

慢性呼吸不全に対するグレリンの臨床応用研究

研究代表者 中里雅光（宮崎大学医学部内科学講座 神経呼吸内分泌代謝学分野 教授）

慢性呼吸不全のADL改善に対するグレリンの臨床応用を目的として、当初予定されていた計画を遂行し、次のような成果を得た。慢性呼吸不全および慢性閉塞性肺疾患、慢性下気道感染症に対するグレリン投与の臨床試験プロトコルを作成し、デザインや必要症例数、アウトカムを決定した。実施態勢を整備し、実施可能症例数を十分に検討して、医の倫理委員会による審査を終了した。いずれも二重盲検比較試験であり、有効性についての評価はできないが、有害事象の報告はなく、安全性については特に問題のある報告はなかった。

A. 研究目的

本研究では、慢性呼吸不全および呼吸不全へ移行する可能性の高い慢性呼吸器疾患患者を対象に、グレリンを反復投与し、自覚症状、運動耐容能、栄養状態の改善を評価する。グレリンの慢性呼吸不全に対する臨床の有効性に関する質の高いエビデンスを無作為化二重盲検比較試験により確立し、実質的に治療展開することを最終目標としている。

現在わが国には、肺結核後遺症や術後の低肺機能、慢性気道感染症、約530万人存在する慢性閉塞性肺疾患、および特発性間質性肺炎など慢性呼吸不全の予備群といえる治療困難な患者が極めて多数存在している。慢性呼吸不全へ移行すると、低肺機能や低酸素血症のため在宅酸素療法が余儀なく導入される。これらの基礎疾患は進行により栄養障害や呼吸筋疲弊、慢性心不全をきたし、日常生活が制限されることが共通した問題点である。いずれも高齢者に多い疾患で、高齢化社会のわが国では、慢性呼吸不全患者のADLを改善する治療法の確立が急務である。

グレリンはGH分泌促進に作用するペプチドで、エネルギー蓄積、交感神経抑制、抗炎症、心血管保護など、多彩な生理機能を有する。申請者らは、グレリンの摂食亢進作用（Nakazato, et al. Nature 2001）やその情報伝達経路（Date and Nakazato, et al. Cell Metab 2006）を解明した。さらに、探索的研究により、グレリン治療が慢性

閉塞性肺疾患の運動耐容能を改善し、慢性気道感染症の気道炎症を抑制することを確認した。これまでにグレリンの創薬に関する研究基盤は十分構築されており、本研究の事業期間に、慢性呼吸不全のADL向上や呼吸不全に移行する可能性の高い呼吸器疾患に対するグレリンの治療応用に必要なエビデンスを得ることが可能である。

慢性呼吸不全を内在性の生理活性物質を用いて治療するという発想はこれまでにない新しい着眼点である。グレリンの基礎研究や臨床応用について実績のある本研究者が、慢性呼吸不全への進展を抑制し、慢性呼吸不全患者のQOLを改善させるという特色ある課題に取り組むものであり、必要性かつ独創性が極めて高い。

B. 研究方法

本年度は、慢性呼吸不全患者のQOL改善に対するグレリンの臨床応用を目指し、以下のような方法で研究を展開した。

- 1) 慢性呼吸不全または準呼吸不全患者を対象にグレリンの二重盲検容量比較試験を計画した。グレリンを $1\mu\text{g}/\text{kg}$ と $2\mu\text{g}/\text{kg}$ の2群の投与量に割付けし、朝夕2回3週間経静脈的に投与し、QOLスコア（SGRQ）と運動耐容能を主要評価項目として評価した。また、副次的評価項目として、体重、体組成、栄養状態、カテコラミン、GH、IGF-1の変化を評価した。

割付けは二重盲検で実施した。

- 慢性閉塞性肺疾患患者を対象にグレリンの二重盲検容量比較試験を計画した。グレリンを2 μ g/kgの2群の投与量に割付けし、朝夕2回3週間経静脈的に投与し、運動耐容能(6分間歩行距離)を主要評価項目として評価した。また、副次的評価項目として、体重、体組成、栄養状態、呼吸筋力、カテコラミン、GH、IGF-1の変化を評価した。生食を偽薬としたプラセボを対象に二重盲検で割付けした。
- 慢性下気道感染症患者を対象にグレリンの二重盲検クロスオーバー比較試験を計画した。グレリンを2 μ g/kgと生食の2群に割付けし、いずれかを朝夕2回2週間経静脈的に投与し、1週間の休薬後、さらに一方を朝夕2回2週間経静脈的に投与した。実薬先行群と偽薬先行群は均等に割付けした。気道炎症の指標である痰量と痰中好中球を主要評価項目とした。また、副次的評価項目として、体重、栄養状態、カテコラミン、GH、IGF-1の変化を評価した。

(倫理面への配慮)

本研究においてヒトを対象とした研究を行うに際しては、各施設で定められた臨床研究の規定に従って実施した。

C. 研究結果、およびD. 考察

平成20年度は、慢性呼吸不全患者の運動耐容能改善に対するグレリンの臨床効果の探索的研究として二重盲検無作為化容量比較試験のプロトコルを作成し、倫理委員会の審査、モニタリングやデータマネージメントの態勢の確認、薬剤準備を行い、臨床試験に着手した。臨床試験の内容はUMINへ登録し、症例集積を開始した。慢性下気道感染症患者に対するグレリンの気道炎症抑制効果の検証は、実薬/偽薬のクロスオーバーデザインのプロトコルを作成し、臨床試験の実施準備を整えた。本年度は9例の症例を臨床試験に登録した。

E. 結論

本年度は、慢性呼吸不全に対するグレリンの臨床応用に向けて、3つのプロトコル作成と試験実施体制の確立を終了し、臨床試験を開始した。質

の高いエビデンス確立には、試験デザインの計画、生物統計学に裏付けされた症例数設計、妥当性のあるアウトカムの設定、確実な実行性、割付けの適性と外部評価、が求められる。本臨床試験のデザインは過去の探索研究やアウトカム研究の結果に基づいて作成した。二重盲検比較試験のため、key openまで結果の評価はできないが、被験者の安全性に問題はなく、臨床試験の継続が可能である。

G. 研究発表

- Kodama T, Ashitani J, Matsumoto N, Kangawa K, Nakazato M: Ghrelin treatment suppresses neutrophil-dominant inflammation in airways of patients with chronic respiratory infection. *Pulm Pharmacol Ther*, 21: 774-779, 2008.
- Imai J, Katagiri H, Yamada T, Ishigaki Y, Suzuki T, Kudo H, Uno K, Hasegawa Y, Gao JH, Kaneko K, Ishihara H, Nijima A, Nakazato M, Asano T, Minokoshi Y, Oka Y: Regulation of pancreatic β cell mass by neuronal signals from the liver. *Science*, 322: 1250-1254, 2008.
- Ueno H, Yamaguchi H, Mizuta M, and Nakazato M: The role of PYY in feeding regulation. *Regul Pept*, 145: 12-16, 2008.
- Takenoya F, Kitamura S, Kageyama H, Nonaka N, Seki M, Itabashi K, Date Y, Nakazato M, Shioda S: Neuronal interactions between neuropeptide W- and orexin - ormelanin - concentrating hormone-containing neurons in the rat hypothalamus. *Regul Pept*, 145: 159-164, 2008.
- Seki M, Kageyama H, Takenoya F, Hirayama M, Kintaka Y, Inoue S, Matsuno R, Itabashi K, Date Y, Nakazato M, Shioda S: Neuropeptide W is expressed in the noradrenalin-containing cells in the rat adrenal medulla. *Regul Pept*, 145: 147-152, 2008.
- Mondal MS, Yamaguchi H, Date Y, Tsuruta T, Shimbara T, Toshinai K, Shimomura Y, Mori M, Nakazato M: Ontogeny of a new enteric peptide, neuropeptide W (NPW), in the developing rat stomach. *Regul Pept*, 145: 141-146, 2008.
- Ogawa N, Yamaguchi H, Shimbara T, Toshinai K,

- Kakutani M, Yonemori F, Nakazato M: Vagal afferent pathway does not play a major role on satiety induced by intestinal fatty acid. *Neurosci Lett*, 433: 38-42, 2008.
8. Shibata M, Mondal MS, Date Y, Nakazato M, Suzuki H, Ueta Y: Distribution of orexins-containing fibers and contents of orexins in the rat olfactory bulb. *Neurosci Res*, 61: 99-105, 2008.
 9. Mondal MS, Toshinai K, Ueno H, Koshinaka K, Nakazato M: Characterization of obestatin in rat and human stomach and plasma, and its lack of acute effect on feeding behavior in rodents. *J Endocrinol*, 198: 339-346, 2008.
 10. Nakazato M, Kawagoe T, Shimbara T, Toshinai K, Date Y, Mondal MS, Kangawa K, Matsuo H, Matsukura S: Ghrelin: a novel peptide hormone involved in the regulation of growth hormone secretion and energy balance. *Endocrine J*, in press
 11. Guan J, Kohno D, Funahashi H, Tsurugano S, Wang Q, Yada T, Date Y, Nakazato M, Kangawa K, Shioda S: Synaptic interaction between orexin- and ghrelin-containing neurons in the rat hypothalamus: a novel circuit implicating feeding regulation. *Endocrinology*, in press
 12. Li MX, Horiuchi M, Nakagawa S, Jalil AM, Begum L, Lu BY, Yoshida G, Iijima M, Hanada T, Nakazato M, Kobayashi K, Saheki T: Fasting-induced reduction of locomotor activity and reduced response of orexin neurons in carnitine-deficient mice. *Mol Genet Metab*, in press
 13. Nakazato M: Ghrelin: A peripheral hunger-signalling molecule. *J Brain Sci*, in press
 14. Katio K, Nakazato M: Plasma Des-acyl ghrelin level, but not HMW adiponectin, is a proper risk calculator for predicting atherosclerosis in elderly hypertensive patients. *Atherosclerosis*, in press
 15. Mizuta M, Ueno H, Yamagishi S, Nakazato M: Telmisartan improves insulin sensitivity in obese hypertensive patients. *Obes Res Clin Pract*, in press
 16. Kato K, Kannan H, Ohta H, Kemuriyama T, Maruyama S, Tandai-Hiruma M, Sato Y, Nakazato M, Nishimori T, Ishida Y, Onaka T, Nishida Y: Central endogenous vasopressin induced by central salt-loading participates in body fluid homeostasis through modulatory effects on neurons of the PVN in conscious rats. *J Neuroendocrinol*, in press
 17. Toshinai K, Yamaguchi H, Kageyama H, Matsuo T, Koshinaka K, Sasaki K, Shioda S, Inamino N, Nakazato M: A hypothalamic peptide, neuroendocrine regulatory peptide-2, modulates the orexin system. *Endocrinology*, in press
 18. Toshinai K, Nakazato M: Neuroendocrine regulatory peptide-1 and -2: novel bioactive peptides processed from VGF. *Cell Mol Life Sci*, in press
- H. 知的財産権の出願・登録状況(予定を含む)
1. 特許取得
 1. 発明名称: グレリン及びその誘導体又は成長ホルモン分泌促進因子レセプター1a アゴニストを有効成分とする慢性呼吸器感染症治療剤
出願年月日: 2008年3月28日
出願国: 日本
出願番号: 特願 2008-88324号
発明者(所属): 中里雅光(宮崎大学)、芦谷淳一(宮崎大学)、小玉剛士(宮崎大学)、寒川賢治(国立循環器病センター研究所)、林友二郎(アスピオファーマ株式会社)
 2. 実用新案登録
なし
 3. その他
なし

慢性呼吸不全に対するグレリンの臨床応用研究

分担研究者 福原俊一（京都大学大学院 医学研究科 社会健康医学専攻 医療疫学分野）

グレリンはヒトの胃から発見されたペプチドであり、食欲増進作用を有する。グレリンは、慢性呼吸不全における ADL の改善や呼吸不全への移行を阻止する効果が期待されるが、臨床応用を目指したエビデンスを確立するためには、慢性呼吸不全患者を対象としたグレリンの有用性や用量に関する探索研究が必要である。慢性呼吸不全及び呼吸不全へ移行する可能性の高い呼吸器疾患を対象とした無作為化二重盲検比較試験をデザインし、グレリンの治療応用に関する質の高いエビデンスを構築する。

A. 研究の目的

本研究では、慢性呼吸不全および呼吸不全へ移行が予想される呼吸器疾患患者を対象に、グレリンを反復投与し、自覚症状、運動耐容能、栄養状態の改善を評価するとともに安全性を検討する。有効性の評価や用量探索を実施し、慢性呼吸不全や予備群に対するグレリン治療の質の高いエビデンスを確立し、実質的に治療展開することを最終目標としている。

B. 研究方法

本研究では、グレリンの慢性呼吸不全および呼吸不全への移行が予想される慢性呼吸器疾患に対して以下の3つのトランスレーショナルリサーチを計画している。

<実施する臨床試験>

- ① 体重減少をきたした慢性呼吸不全患者におけるグレリンの ADL 改善効果
- ② 重症慢性閉塞性肺疾患患者におけるグレリンの運動耐容能改善効果
- ③ 慢性気道感染症患者におけるグレリンの抗気道炎症効果

「慢性呼吸不全患者に対するグレリンの臨床的有効性の評価」は探索的な研究であり、得られた成果から有効性の実証に必要な症例数を算出し、二重盲検比較試験を計画する。デザイン、目標症例数の設計、アウトカムの解析を分担研究者の福原が担当する。

C. 研究結果

計画された3つの臨床試験のうち、本年度は以下の2つについて研究計画書を作成した。

- ・慢性呼吸不全患者に対するグレリン投与の臨床効果の探索的研究（Bの①に対応）

主要アウトカム指標を歩行試験での歩行距離とし、二用量のランダム化比較試験としてデザインした。

- ・慢性下気道感染症に対するグレリン投与の臨床効果（Bの③に対応）

主要アウトカム指標を一日喀痰量とし、プラセボ対象のランダム化比較試験としてデザインした。

D. 考察

これらの試験は、パイロット的な位置づけの研究である、これらの試験結果から、グレリンの用量と効果の大きさを評価し、次の試験計画の根拠とする予定である。

E. 結論

計画された3つの臨床試験のうち2つについて研究計画書を作成した。

G. 研究発表

1. 論文発表
なし

2. 学会発表

なし

H. 知的財産権の出願・登録状況(予定を含む。)

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

慢性呼吸不全に対するグレリンの臨床応用研究

分担研究者 前倉 亮治（独立行政法人 国立病院機構 刀根山病院 副院長）

慢性呼吸不全のADL改善に対するグレリンの臨床応用を目的として、当初予定されていた計画を遂行し、次のような成果を得た。慢性呼吸不全および慢性閉塞性肺疾患、慢性下気道感染症に対するグレリン投与の臨床試験プロトコールを作成し、デザインや必要症例数、評価項目を決定した。施設の実施態勢を整備し、実施可能な症例数を十分に検討して、倫理委員会による審査を終了した。いずれも二重盲検比較試験であり、試験終了まで有効性についての評価はできないが、これまでに有害事象の報告はない。

A. 研究目的

本研究では、慢性呼吸不全および呼吸不全へ移行する可能性の高い慢性呼吸器疾患患者を対象に、グレリンを反復投与し、自覚症状、運動耐容能、栄養状態の改善を評価する。多施設無作為化二重盲検比較試験を実施することにより「グレリンの慢性呼吸不全に対する臨床的有効性の評価」の質の高いエビデンスを確立し、実質的に治療展開することを最終目標としている。

現在わが国には、肺結核後遺症や術後の低肺機能、慢性気道感染症、約530万人存在する慢性閉塞性肺疾患、および特発性間質性肺炎など慢性呼吸不全の予備群といえる治療困難な患者が極めて多数存在している。慢性呼吸不全へ移行すると、低肺機能や低酸素血症のため在宅酸素療法が余儀なく導入される。これらの基礎疾患は進行により栄養障害や呼吸筋疲弊、慢性心不全をきたし、日常生活が制限されることが共通した問題点である。いずれも高齢者に多い疾患で、高齢化社会のわが国では、慢性呼吸不全患者のADLを改善する治療法の確立が急務である。

グレリンはGH分泌促進に作用するペプチドで、エネルギー蓄積、交感神経抑制、抗炎症、心血管保護など、多彩な生理機能を有する。本研究の担当者らは、グレリンの摂食亢進作用(Nakazato, et al. Nature 2001)やその情報伝達経路(Date and Nakazato, et al. Cell Metab 2006)を解明した。さらに、探索的研究により、グレリン治療が慢性

閉塞性肺疾患の運動耐容能を改善し、慢性気道感染症の気道炎症を抑制することを確認した。これまでにグレリンの創薬に関する研究基盤は十分構築されており、本研究の事業期間に、慢性呼吸不全のADL向上や呼吸不全に移行する可能性の高い呼吸器疾患に対するグレリンの治療応用に必要なエビデンスを得ることが可能である。

B. 研究方法

本年度は、慢性呼吸不全患者のQOL改善に対するグレリンの臨床応用を目指し、以下のような方法で研究を展開した。

- 1) 慢性呼吸不全または準呼吸不全患者を対象にグレリンの二重盲検無作為化容量比較試験を計画した。グレリンを $1\mu\text{g}/\text{kg}$ と $2\mu\text{g}/\text{kg}$ の2群の投与量に割付けし、朝夕2回3週間経静脈的に投与し、QOLスコア(SGRQ)と運動耐容能を多施設共同研究の主要評価項目として評価した。また、体重、体組成、栄養状態、カテコラミン、GH、IGF-1の変化を多施設共同研究の副次的評価項目として評価した。さらに、運動中の呼気ガス、自律神経機能、血漿VEGFおよび動脈血液ガス解析、動的肺過膨張、気道可逆性、肺機能(DLco)を当院独自項目として、その有効性を評価した。
- 2) 慢性閉塞性肺疾患患者を対象にグレリンの二重盲検無作為化比較試験を計画した。実薬と偽薬(生食)の2群に無作為化割付けし、朝

夕2回3週間経静脈的に投与し、運動耐容能（6分間歩行距離）を多施設共同研究の主要評価項目として有効性を評価した。また、体重、体組成、栄養状態、呼吸筋力、カテコラミン、GH、IGF-1の変化を多施設共同研究の副次的評価項目として評価した。さらに、運動中の呼気ガス、自律神経機能、および動脈血液ガス解析、動的肺過膨張、肺機能（DLco）を当院独自項目として、その有効性を評価した。

- 3) 慢性下気道感染症患者を対象にグレリンの二重盲検クロスオーバー比較試験を計画した。グレリンを2μg/kgと生食の2群に割付けし、いずれかを朝夕2回2週間経静脈的に投与し、1週間の休業後、さらに一方を朝夕2回2週間経静脈的に投与した。実薬先行群と偽薬先行群は均等に割付けした。気道炎症の指標である痰量と痰中好中球を主要評価項目とした。また、副次的評価項目として、体重、栄養状態、カテコラミン、GH、IGF-1の変化を評価した。

（倫理面への配慮）

本研究においてヒトを対象とした研究を行うに際しては、当院で定められた臨床研究の規定に従って実施した。

C. 研究結果、およびD. 考察

平成20年度は、慢性呼吸不全患者の運動耐容能改善に対するグレリンの臨床効果の探索的研究として二重盲検無作為化容量比較試験のプロトコールを作成し、倫理委員会の審査、CRFの作製、薬剤の準備を行い、臨床試験に着手した。臨床試験の内容はUMINへ登録し、症例集積を開始した。

E. 結論

本年度は、慢性呼吸不全に対するグレリンの臨床応用に向けて、3つのプロトコール作成と試験実施体制の確立を終了し、臨床試験を開始した。質の高いエビデンス確立には、試験デザインの計画、生物統計学に裏付けされた症例数設計、妥当性のある主要評価項目や必要症例数の設定、確実な実行性、割付けの適性と外部評価、が求められ

る。本臨床試験のデザインは過去の探索研究の結果に基づいて作成した。二重盲検比較試験のため、key open まで結果の評価はできないが、これまでに被験者の安全性に問題はなく、臨床試験の継続が可能である。今後症例を集積して、実用化へ向けたエビデンスの確立を目指したい。

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Miki K, Maekura R, Hiraga T, Hashimoto H, Kitada S, Miki M, Yoshimura K, Tateishi Y, Fushitani K, Motone M: Exertional acidosis and norepinephrine levels associated with dyspnea in idiopathic pulmonary fibrosis patients. *Respirology*, in press.

2. 学会発表

1. 三木啓資、元根正晴、伏谷建二、立石善隆、藤川健弥、好村研二、北田清悟、三木真理、橋本尚子、平賀 通、前倉亮治: 特発性肺線維症患者における、運動時の血漿ノルエピネフリン変化と息切れとの関連. 第48回日本呼吸器学会学術講演会、ポスター・ミニシンポジウム、神戸、6月15日、2008.
2. 北田清悟、好村研二、森 雅秀、伏谷建二、立石善隆、三木啓資、三木真理、元根正晴、平賀 通、前倉亮治: 当院における間質性肺疾患の臨床的検討. 第48回日本呼吸器学会学術講演会、ポスター・ミニシンポジウム、神戸、6月17日、2008.
3. 伏谷建二、北田清悟、立石善隆、元根正晴、好村研二、三木啓資、三木真理、中 宣敬、平賀 通、前倉亮治: 当院での過去5年間における人工呼吸器管理を施行した急性呼吸不全症例に対する検討. 第48回日本呼吸器学会学術講演会、ポスター・ミニシンポジウム 神戸、6月17日、2008.

H. 知的財産権の出願・登録状況(予定を含む)

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

慢性呼吸不全に対するグレリンの臨床応用研究

分担研究者 木村 弘（奈良県立医科大学 内科学第二講座）

慢性呼吸不全のADL改善に対するグレリンの臨床応用を目的として、当初予定されていた計画を遂行し、次のような成果を得た。慢性呼吸不全および慢性閉塞性肺疾患、慢性下気道感染症に対するグレリン投与の臨床試験プロトコールを作成し、デザインや必要症例数、評価項目を決定した。当施設の実施態勢を整備し、実施可能な症例数を十分に検討して、倫理委員会による審査を終了した。いずれも二重盲検比較試験であり、試験終了まで有効性についての評価はできないが、現在適格症例をエントリー中である。

A. 研究目的

本研究では、慢性呼吸不全および呼吸不全へ移行する可能性の高い慢性呼吸器疾患患者を対象に、グレリンを反復投与し、自覚症状、運動耐容能、栄養状態の改善を評価する。多施設無作為化二重盲検比較試験を実施することにより「グレリンの慢性呼吸不全に対する臨床の有効性の評価」の質の高いエビデンスを確立し、実質的に治療展開することを最終目標としている。

現在わが国には、肺結核後遺症や術後の低肺機能、慢性気道感染症、約530万人存在する慢性閉塞性肺疾患、および特発性間質性肺炎など慢性呼吸不全の予備群といえる治療困難な患者が極めて多数存在している。慢性呼吸不全へ移行すると、低肺機能や低酸素血症のため在宅酸素療法が余儀なく導入される。これらの基礎疾患は進行により栄養障害や呼吸筋疲労、慢性心不全をきたし、日常生活が制限されることが共通した問題点である。いずれも高齢者に多い疾患で、高齢化社会のわが国では、慢性呼吸不全患者のADLを改善する治療法の確立が急務である。

グレリンはGH分泌促進に作用するペプチドで、エネルギー蓄積、交感神経抑制、抗炎症、心血管保護など、多彩な生理機能を有する。本研究の担当者らは、グレリンの摂食亢進作用(Nakazato, et al. Nature 2001) やその情報伝達経路(Date and Nakazato, et al. Cell Metab 2006) を解明した。さらに、探索的研究により、グレリン治療が慢性

閉塞性肺疾患の運動耐容能を改善し、慢性気道感染症の気道炎症を抑制することを確認した。これまでにグレリンの創薬に関する研究基盤は十分構築されており、本研究の事業期間に、慢性呼吸不全のADL向上や呼吸不全に移行する可能性の高い呼吸器疾患に対するグレリンの治療応用に必要なエビデンスを得ることが可能である。

B. 研究方法

本年度は、慢性呼吸不全患者のQOL改善に対するグレリンの臨床応用を目指し、以下のような方法で研究を展開した。

- 1) 慢性呼吸不全または準呼吸不全患者を対象にグレリンの二重盲検無作為化容量比較試験を計画した。グレリンを $1\mu\text{g}/\text{kg}$ と $2\mu\text{g}/\text{kg}$ の2群の投与量に割付けし、朝夕2回3週間経静脈的に投与し、QOLスコア(SGRQ)と運動耐容能を主要評価項目として評価した。また、副次的評価項目として、体重、体組成、栄養状態、カテコラミン、GH、IGF-1の変化を評価した。
- 2) 慢性閉塞性肺疾患患者を対象にグレリンの二重盲検無作為化比較試験を計画した。実薬と偽薬(生食)の2群に無作為化割付けし、朝夕2回3週間経静脈的に投与し、運動耐容能(6分間歩行距離)を主要評価項目として有効性を評価した。また、副次的評価項目として、体重、体組成、栄養状態、呼吸筋力、カ

テコラミン、GH、IGF-1 の変化を評価した。

- 3) 慢性下気道感染症患者を対象にグレリンの二重盲検クロスオーバー比較試験を計画した。グレリンを $2\mu\text{g}/\text{kg}$ と生食の2群に割付けし、いずれかを朝夕2回2週間経静脈的に投与し、1週間の休薬後、さらに一方を朝夕2回2週間経静脈的に投与した。実薬先行群と偽薬先行群は均等に割付けした。気道炎症の指標である痰量と痰中好中球を主要評価項目とした。また、副次的評価項目として、体重、栄養状態、カテコラミン、GH、IGF-1 の変化を評価した。

(倫理面への配慮)

本研究は当大学における医の倫理委員会で承認を受けて実施している。

C. 研究結果、およびD. 考察

平成20年度は、慢性呼吸不全患者の運動耐容能改善に対するグレリンの臨床効果の探索的研究として二重盲検無作為化容量比較試験のプロトコールを作成し、倫理委員会の審査、CRFの作製、薬剤の準備を行い、臨床試験に着手した。臨床試験の内容はUMINへ登録し、症例集積を開始した。

E. 結論

本年度は、慢性呼吸不全に対するグレリンの臨床応用に向けて、3つのプロトコール作成と試験実施体制の確立を終了し、臨床試験を開始した。質の高いエビデンス確立には、試験デザインの計画、生物統計学に裏付けされた症例数設計、妥当性のある主要評価項目や必要症例数の設定、確実な実行性、割付けの適性と外部評価、が求められる。本臨床試験のデザインは過去の探索研究の結果に基づいて作成した。二重盲検比較試験のため、key open まで結果の評価はできないが、今後、症例を集積して、実用化へ向けたエビデンスの確立を目指したい。

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Makinodan K, Yoshikawa M, Fukuoka A, Tamaki S, Koyama N, Yamauchi M, Tomoda K, Hamada K, Kimura H: Effect of serum leptin levels on

hypercapnic ventilatory response in obstructive sleep apnea. *Respiration*, 75: 257-264, 2008.

2. Makinodan K, Itoh T, Tomoda K, Tamaki S, Koyama N, Yoshikawa M, Hamada K, Kimura H: Acute pulmonary thromboembolism associated with interstitial pneumonia. *Intern Med*, 47: 647-650, 2008.
3. Yamauchi M, Kimura H: Oxidative stress in obstructive sleep apnea: Putative pathways to the cardiovascular complications. *Antioxid Redox Signal*, 10: 755-768, 2008.
4. Yamauchi M, Dostal J, Kimura H, Strohl KP: Effects of buspirone on posthypoxic ventilatory behavior in the C57BL/6J and A/J mouse strains. *J Appl Physiol*, 105: 518-526, 2008.
5. Suzaki Y, Hamada K, Nomi T, Ito T, Sho M, Kai Y, Nakajima Y, Kimura H: A small-molecule compound targeting CCR5 and CXCR3 prevents the development of asthma. *Eur Respir J*, 31: 783-789, 2008.
6. Kitamura K, Asada H, Iida H, Fukumoto T, Kobayashi N, Niizeki H, Mori T, Kimura H, Miyagawa S: Relationship among human herpesvirus 6 reactivation, serum interleukin 10 levels, and rash/graft-versus-host disease after allogeneic stem cell transplantation. *J Am Acad Dermatol*, 58: 802-809, 2008.
7. Tamaki S, Yamauchi M, Fukuoka A, Makinodan K, Koyama N, Tomoda K, Yoshikawa M, Kimura H: Nocturnal hypoxic stress activates invasive ability of monocytes in patients with obstructive sleep apnea syndrome. *Respirology*. in press
8. 木村 弘, 吉川雅則: 慢性閉塞性肺疾患 (COPD) 診断と治療の進歩 I. 病因と病態 栄養障害とその対策. *日本内科学会雑誌* 97: 1198-1205, 2008.
9. 木村 弘: 肺動脈性肺高血圧症の病態、診断と内科的治療の進歩. *臨床呼吸生理* 40: 35-37, 2008.
10. 吉川雅則, 友田恒一, 福岡篤彦, 玉置伸二, 木村 弘: 全身性疾患としての COPD—なぜ全身病として扱う必要があるのか— 栄養障害の病態と対策. *日本呼吸ケア・リハビリテーション*

ン学会誌 18: 108-113, 2008

11. 吉川雅則、友田恒一、福岡篤彦、山本佳史、木村 弘； 全身性疾患としての COPD 栄養・骨代謝疾患。日本胸部臨 67: 1017-1027, 2008.
 12. 吉川雅則、福岡篤彦、木村 弘； COPD の予後を左右する合併疾患 栄養障害。COPD Frontier 7: 56-61, 2008.
 13. 友田恒一、木村 弘； COPD(慢性閉塞性肺疾患)病態と治療 治療薬解説：気管支拡張薬の使い方。カレントセラピー 26： 255-259, 2008.
 14. 濱田 薫、木村 弘、西本優子； 呼吸ケアのための画像診断。呼吸器ケア 6： 31-33, 2008.
 15. 福岡篤彦、岩井一哲、新井正伸、岡田 徹、牧之段 潔、児山紀子、玉置伸二、吉川雅則、国松幹和、木村 弘； 閉塞型睡眠時無呼吸症候群(OSAS)患者の Health-related Quality of life (HRQOL)について。Quality of Life Journal 9： 27-35, 2008.
 16. 太田浩世、中村篤宏、森岡 崇、熊本牧子、友田恒一、木村 弘； 呼吸器抄読会；奈良県立医科大学内科学第二講座。呼吸 27： 846, 2008.
 17. 吉川雅則、木村 弘； 栄養管理；桑平一郎編；COPD ハンドブック。東京。中外医学社、64-71, 2008.
 18. 濱田 薫、木村 弘；室内気汚染と喘息；筏 義人、吉田 修編；住居医学(II)。東京。米田出版、55-68, 2008.
 19. 吉川雅則、福岡篤彦、友田恒一、木村 弘；呼吸器悪液質。工藤翔二編；日本臨床—新領域別症候群シリーズ。東京。日本臨床社、635-638, 2008.
 20. 福岡篤彦、吉川雅則、木村 弘；呼吸器疾患；岡田 正監修、栢下 淳、山東勤弥、田中芳明、早川麻里子編；臨床栄養治療の実践。東京。金原出版、255-275, 2008.
 21. 木村 弘； 慢性の呼吸困難；工藤翔二監修；呼吸器疾患診療マニュアル。東京。日本医師会、76-78, 2008.
 22. 木村 弘； 肺血栓塞栓症；工藤翔二監修；呼吸器疾患診療マニュアル。東京。日本医師会、266-268, 2008.
 23. 福岡篤彦、吉川雅則、木村 弘； 病態下の静脈・経腸栄養法—COPD に対する栄養療法；日本静脈経腸栄養学会編集；コメディカルのための静脈経腸栄養ハンドブック。東京。南江堂、355-359, 2008.
 24. 友田恒一、福岡篤彦、吉川雅則、木村 弘； 特殊病態における栄養管理—呼吸器疾患に対する栄養管理；日本病態栄養学会編；NST ガイドブック。東京。メディカルレビュー社、143-147, 2008.
2. 学会発表
1. Kimura H； Oxygen and the biology to hypoxia-Sleep disordered breathing and hypoxic adaptation. American thoracic society international conference, Scientific Symposium, Toronto, 2008.
 2. Yamamoto Y, Yoshikawa M, Tomoda K, Fukuoka A, Tamaki S, Kobayashi S, Koyama N, Kimura H； Body weight loss and distribution of bone mineral content in patients with COPD. American thoracic society international conference, Toronto, 2008.
 3. Tomoda K, Osaki S, Yoshikawa M, Kimura H； Determination of orientation of collagen fibers in tissue of human lung. American thoracic society international conference, Toronto, 2008.
 4. Tamaki S, Ohta H, Morioka T, Koyama N, Makinodan K, Fukuoka A, Tomoda K, Yoshikawa M, Kimura H； Intermittent hypoxia activates production of inflammatory cytokines by monocytes. American thoracic society international conference, Toronto, 2008.
 5. Tomoda K, Kubo K, Asahagra T, Nomoto K, Kobayashi S, Yamamoto Y, Yoshikawa M, Kimura H； Exposure of cigarette smoke to rats decreases organic acid levels in cecum. The 13th congress of the Asian pacific Society of Respiriology, Bangkok, 2008.
 6. Nakamura A, Sakai Y, Nagaya N, Kimura H； A novel long-acting prostacycline agonist with thromboxane inhibitory activity for the treatment of pulmonary hypertension. 肺高血圧国際ワークショップ, 仙台, 2008.
 7. Nakamura A, Obata H, Sakai Y, Otani K, Yamahara K, Kangawa K, Kimura H, Nagaya N；