

- M, Ueno S, Uza N, Ohmori K, Manabe T, Chiba T: Importance of diagnosis of concomitant cytomegalovirus infection in patients with intestinal Behcet's disease. *Inflamm Bowel Dis* 14:877-878:2008.
56. Yamamoto S, Nakase H, Mikami S, Inoue S, Yoshino T, Takeda Y, Kasahara K, Ueno S, Uza N, Kitamura H, Tamaki H, Matsuura M, Inui K and Chiba T: Long-term effect of tacrolimus therapy in patients with refractory ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Therapeutics* 28: 589-597, 2008.
57. Mikami S, Nakase H, Yamamoto S, Takeda Y, Yoshino T, Kasahara K, Ueno S, Uza N, Oishi S, Fujii N, Nagasawa T, Chiba T: Blockade of CXCR12/CXCR4 axis ameliorates murine experimental colitis. *J Pharmaceut Exp Therapeut* 327:383-392:2008.
58. Tamaki H, Nakase H, Matsuura M, Inoue S, Mikami S, Ueno S, Uza N, Kitamura H, Kasahara K, Chiba T: The effect of tacrolimus (FK-506) on Japanese patients with refractory Crohn's disease. *J Gastroenterol* 43:774-779:2008.
59. Nakase H, Matsumura K, Yoshino T, Chiba T: Systematic review: cytomegalovirus infection in inflammatory bowel disease. *J Gastroenterol* 43:735-740:2008.
60. Takeda Y, Nakase H, Mikami S, Inoue T, Satou S, Sakai Y, Chiba T: Possible link Between Ulcerative Colitis and In situ Adenocarcinoma of an Appendiceal Mucocoele: Importance of Inflammation in the Appendiceal Orifice Related to UC. *Inflam Bowel Dis* 14:873-874:2008.
61. 仲瀬裕志, 千葉 勉: 炎症性腸疾患の治療 知っておきたい炎症性腸疾患の合併症とその治療 皮膚、関節病変、肛門部病変の診かた. *Medicina* 45(5):833-838:2008.
62. 仲瀬裕志, 千葉 勉: 消化器疾患 (炎症性腸疾患), 炎症と免疫 16(3):299-303:2008.
63. Matsushita M, Ando Y, Omiya M, Uchida K, Nishio A, Okazaki K.: Association of "ulcerative appendicitis" and appendiceal adenocarcinoma. *Inflamm Bowel Dis*. 2008
64. Ando Y, Matsushita M, Kawamata S, Shimatani M, Fujii T, Okazaki K.: Infliximab for severe gastrointestinal bleeding in Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2008
65. Toyonaga T, Matsushita M, Matsumoto T, Fukui T, Omiya M,

- Uchida K, Okazaki K. : Endoscopic injection therapy for a bleeding exposed vessel in Crohn's disease. *Gastrointestinal Endoscopy* 68(3), 572-573, 2008
66. Hachimine D, Uchida K, Asada M, Nishio A, Kawamata S, Sekimoto G, Murata M, Yamagata H, Yoshida K, Mori S, Tahashi Y, Matsuzaki K, Okazaki K. : Involvement of Smad3 phosphoisoform-mediated signaling in the development of colonic cancer in IL-10-deficient mice. *Int J Oncol.* 32(6), 1221-1226, 2008
67. Ando Y, Inaba M, Sakaguchi Y, Tsuda M, Quan GK, Omae M, Okazaki K. Ikehara S. Subcutaneous adipose tissue-derived stem cells facilitate colonic mucosal recovery from 2,4,6-trinitrobenzene sulfonic acid (TNBS)-induced colitis in rats. *Inflamm Bowel Dis.* 14(6), 826-838, 2008
68. Sumimoto K, Matsushita M, Okazaki T, Omiya M, Uchida K, Okazaki K. : Crohn's disease accompanied by purulent discitis and psoas abscesses. *Inflamm Bowel Dis.* 14(5), 728-730, 2008
69. 島谷 昌明、松下 光伸、若松 隆宏、大宮 美香、内田 一茂、高岡 亮、関 寿人、岡崎 和一 : パルミチン酸デキサメタゾンの静注が有効であった単純性潰瘍の1例, *Gastroenterological Endoscopy*, 別刷 50 巻 4 号, 1109-1114, 2008
70. Matsumoto T, Iida M, Motoya S, Haruma K, Suzuki Y, Kobayashi K, Ito H. Miyata M, Kusunoki M, Chiba T, Yamamoto S, Hibi T. Therapeutic efficacy of infliximab on patients with short duration of Crohn's disease: a Japanese multicenter survey. *Diseases of the Colon & Rectum* 51, 916-923, 2008
71. Matsumoto T, Andoh A, Okawa K, Ito H. Torii A, Yoshikawa S, Nakaoka R, Okuyama Y, Oshitani N, Nishishita M, Watanabe K, Fukunaga K, Ohnishi K, Kusaka T, Yokoyama Y, Sasaki M, Tsujikawa T, Aoki T, Kusaka T, Takeda Y, Umehara Y, Nakamura S, Fujiyama Y (Kinki IBD Study Group). Multivariate analysis for factors predicting rapid response of leukocytapheresis in patients with steroid-resistant ulcerative colitis: A multicenter prospective open-label study. *Ther Apher Dial Vol1* 2, No.6, 484-490, 2008
72. 伊藤裕章 「特集 炎症性腸疾患治療の up to date」 クロウン病におけるレミケード 臨床消化器内科、23、607-612、2008

73. 伊藤裕章 「特集 炎症性腸疾患の診断と治療」 他の生物製剤、海外の報告も含めて *Pharma Medica*, 26, 45-47, 2008
74. 伊藤裕章 「今増えている炎症性腸疾患と機能性腸疾患」 21. 炎症性腸疾患の薬物治療の注意点 *medicina*, 45, 865-867, 2008
75. 伊藤裕章 「炎症性腸疾患と生物学的製剤」 診断と治療, 96, 2536-2541, 2008
76. 伊藤裕章 「抗サイトカイン療法」 V. クロウン病の管理・治療, 日本内科学会雑誌, 98, 88-93, 2009
77. 八隅秀二郎、伊藤裕章 「消化器病研究施設紹介 (財) 田附興風会医学研究所北野病院消化器センター」 *Frontiers in Gastroenterology*, 14, 33-38, 2009
78. Shuji Yamamoto, Yasuhiro Takeda, Katsuhiko Kasahara, Satoru Ueno, Norimitsu Uza, Sakae Mikami, Tsutomu Chiba: The Involvement of Cytomegalovirus in Patients with Intestinal Behcet's Disease. *Digestive Disease Week and the 109th Annual Meeting of the AGA Institute, San Diego (U.S.A.)*, 2008. 5. 17.
19. 三上貴生、秋武玲子、上野哲、宮本心一、千葉 勉: 下痢・下血・発熱の原因がメサラジンの薬剤性アレルギーであった潰瘍性大腸炎の一例. 日本消化器病学会近畿支部第90回例会, 大阪, 2009. 2. 14.
20. Watanabe Tomohiro, Asano Naoki, Chiba Tsutomu, Strober Warren: Muramyl Dipeptide Activation of NOD2 Inhibits Multiple Toll-like Receptor Pathways via Induction of IRF4. 2008 日本免疫学会総会・学術集会, 京都, 2008. 12. 1.
21. 遠藤容子、丸澤宏之、木下和生、高 忠之、藤井茂彦、藤盛孝博、千葉 勉: 炎症性腸疾患からの大腸発癌過程における Activation-induced cytidine deaminase (AID) の役割. 第67回日本癌学会学術総会・ワークショップ, 名古屋, 2008. 10. 28.
22. 玉置将司、三上 栄、上野 哲、秋

2. 学会発表

17. Shuji Yamamoto, Hiroshi Nakase, Satoko Inoue, Sakae Mikami, Norimitsu Uza, Satoru Ueno, Tsutomu Chiba: Long-Term Outcome of Treatment with Tacrolimus Therapy in Patients with Ulcerative Colitis. *Digestive Disease Week and the 109th Annual Meeting of the AGA Institute, San Diego (U.S.A.)*, 2008. 5. 17.
18. Takuya Yoshino, Hiroshi Nakase,

- 武玲子、仲瀬裕志、千葉 勉：大腸全摘後に十二指腸炎および小腸炎をきたした潰瘍性大腸炎の1例。日本消化器病学会近畿支部第89回例会，大阪，2008.9.27.
23. 渡邊智裕、千葉 勉：NOD2の活性化を用いたクローン病の新たな免疫制御療法。第45回日本消化器免疫学会総会，京都，2008.7.3.
24. Tomohiro Watanabe, Naoki Asano, Tsutomu Chiba, Warren Strober: Muramyl Dipeptide Activation of Nucleotide Binding Oligomerization Domain 2 Protects Mice from Experimental Colitis. 13th US-Japan GI&Liver Meeting in 21st Century, 東京, 2008.6.13.
25. 武田康宏、仲瀬裕志、千葉 勉：IL-10は分子シャペロンHsp47の発現を制御し、腸管炎症に伴う線維化を抑制する。第94回日本消化器病学会総会，福岡，2008.5.8.
26. 加藤孝太、島谷昌明、松下光伸、福井由理、福井寿朗、内田一茂、高岡 亮、岡崎和一：小腸Crohn病疑い症例に対してダブルバルーン小腸内視鏡(DBE)施行し、回腸癌と確定診断し得た一例，SB Club 小腸研究会，2008.11，大阪
27. 島谷昌明、松下光伸、岡崎和一：シンポジウム3：小腸疾患の診断におけるダブルバルーン小腸内視鏡と放射線的画像診断の比較検討，第46回 全国小腸研究会，2008.11，東京
28. 松下光伸、島谷昌明、岡崎和一：シンポジウム17：ダブルバルーン小腸内視鏡検査後の高アミラーゼ血症および急性膵炎に関する検討，JDDW 2008，2008.10，東京
29. 島谷昌明、松下光伸、岡崎和一：シンポジウム13：小腸疾患の診断におけるダブルバルーン小腸内視鏡と放射線的画像診断の比較，JDDW 2008，2008.10.東京
30. 島谷昌明、松下光伸、岡崎和一：治療に難渋した単純性潰瘍の一例と当院における難治性炎症性腸疾患の治療，第12回 関西腸疾患研究会，2008.08，大阪
31. Ando Y, Inaba M, Sakaguchi Y, Tsuda M, Omae M, Quan GK, Ikehara S, Okazaki K: Subcutaneous Adipose Tissue-Derived Stem Cells Facilitate Colonic Mucosal Recovery from 2,4,6-Trinitrobenzene Sulfonic Acid (TNBS)-Induced Colitis in Rats, DDW 2008, 2008.05, San Diego, CA, USA
32. 島谷昌明、松下光伸、鈴木 亮、住本貴美、塩見圭佑、福井寿朗、田橋賢也、内田一茂、高岡 亮、

岡崎和一：腹痛と小腸疾患：ダブルバルーン小腸内視鏡を用いた臨床的アプローチ，第94回 日本消化器病学会 総会，2008.05，福岡

**F. 知的財産権の出願・登録状況
(予定を含む)**

該当なし。

重症クローン病に対するタクロリムス治療の有効性と安全性： ランダム化プラセボ対照試験の計画に関する統計学的研究

研究分担者 佐藤俊哉 京都大学大学院医学研究科医療統計学 教授

研究要旨

難治性疾患の臨床試験は、患者数が少ないことと、顕著な治療効果が得られにくいことから、その実施が困難であり、確実な有効性を検証することは難しく、通常は比較対照なしの単一治療群のみの結果で有効性が判断され、場合によっては承認申請が行われる。本研究では、「特定疾患治療研究事業対象疾患」の1つであるクローン病患者に対し、タクロリムスの有効性と安全性を調べるためのランダム化プラセボ対照試験の実施に際して、必要対象者数の設計、および中間解析の実施と独立したデータモニタリング委員会の必要性についてまとめる。

A. 研究目的

重症クローン病患者に対するタクロリムス治療の有効性と安全性を調べるためのランダム化プラセボ対照試験を実施するに当たり、統計学的な視点から必要な項目を検討する。

B. 研究方法

ランダム化プラセボ対照試験は検証的試験の中でも、もっとも質の高い試験であるが、試験に参加する患者の約半数に治療効果のないプラセボが使用されることから、確実な結論を出すために必要な最低限の患者数を統計的に見積もって試験を実施する必要がある。

主要評価項目である、Crohn Disease Activity Index (CDAI) が試験開始前より 70 点以上減少した患者の割合 (CDAI

改善割合) を何通りか設定し、連続修正を行ったカイ二乗検定にもとづく必要対象者数を計算する。

使用するタクロリムスは瘻孔を劇的に改善する可能性があり (Sandborn, et al., 2003)、もし試験途中でタクロリムスの有効性が明らかになった場合、それ以上試験を継続することはプラセボ群の患者に対して不利益となり、試験の早期中止を検討する必要がある。

C. 研究結果

1. 必要対象者数

表にこの試験に必要な対象者数をまとめる。プラセボ群の CDAI 改善割合は 10% に固定し、タクロリムス群の CDAI 改善割合を 30%, 40%, 50% に変化させた。連続修正を行ったカイ二乗検定の有

意水準は両側 5%に設定し、検出力（タクロリムスの CDAI 改善割合がプラセボに優っている場合、正しく統計的に有意となる可能性）を 50%から 90%まで変化させた。

表. 試験に必要な合計対象者数

検出力	タクロリムス群 CDAI 改善割合		
	50%	40%	30%
90%	62	98	184
80%	50	76	144
70%	42	64	118
60%	36	54	98
50%	30	46	82

ほぼ確実に差を検出できる検出力 80%以上の場合、タクロリムス群の CDAI 改善割合が 30%では合計 144 名以上の患者が必要となる。タクロリムス群の CDAI 改善割合が 40%であれば、合計 76 名で検出力は 80%に達する。

2. 中間解析の実施

試験運営側は当事者であるため、試験の早期中止の決定には、研究が継続できなくなる、あるいは早く試験を終了して患者を治療したいといった、様々な利益相反が生じる恐れがある。また、試験の途中結果をしってしまうことで、有効であってもなくても、その後の患者登録に影響を与えることも考えられ、途中結果もしるべきではない（厚生省医薬安全局, 1998）。

このため、試験途中での有効性の評価

は試験運営組織とは独立した第三者からなる「独立データモニタリング委員会」が実施することが定められている（厚生省医薬安全局, 1998）。本試験でも、独立データモニタリング委員会を設置し、独立データモニタリング委員は試験責任者に対し、試験のモニターや中間解析の結果を受けて、試験の早期中止、継続、計画変更などの勧告を行う必要がある（Ellenberg, Fleming, and DeMets, 2002）。

D. 考察

表にしめしたように、もしタクロリムス群の CDAI 改善割合が 50%であると、合計 50 名で検出力は 80%に達することになる、この場合には試験の途中中止の可能性も考えられるため、独立データモニタリング委員会の設置が必要だと考えられる。

独立データモニタリング委員会は、この臨床領域の専門家、疫学専門家、薬剤専門家、医療統計専門家、患者の利益を代表するもの、など数名から構成される。また、試験運営組織のみならず、独立データモニタリング委員会や試験に参加する各施設のマネージメントを実施する研究センターの設置も必須であろう。

E. 結論

重症クローン病患者に対するタクロリムスの有効性・安全性を調べるためのランダム化プラセボ対象試験に関して、医療統計学の見地から考慮すべき点を検討した。

【参考文献】

1. 厚生省医薬安全局. 「臨床試験のための統計的原則」について. 医薬審第 1047 号, 平成 10 年 11 月 30 日, 2008.
2. Sandborn WJ, Present DH, Isaacs KL, et al. Tacrolimus for the treatment of fistulas in patients with Crohn's disease: a randomized, placebo-controlled trial. *Gastroenterology* 2003; 125: 380-388.
3. Ellenberg SS, Fleming TR, DeMets D. *Data Monitoring Committees in Clinical Trials*. John Wiley & Sons, 2002.

「重症クローン病患者に対するタクロリムス治療」に向けての 臨床試験の実施に関する研究

—クローン病の重症化、及びタクロリムスの効果を規定するホスト因子の同定—

研究分担者 松田 道彦 京都大学大学院医学研究科附属ゲノム医学センター教授

研究要旨

本研究では、クローン病患者の DNA 検体を収集することによって、タクロリムスの効果を規定したり、また疾患の重症化に関係する遺伝因子を明らかにすることを目的とした。これに対して平成 20 年度はクローン病患者の臨床検体を約 200 例収集した。さらに DNA 検体の検体管理システムを構築し、さらに遺伝子解析をおこなうためのプラットフォームの試験的運用をおこなった。

A. 研究目的

クローン病は主として若年者に発症する難治性炎症性腸疾患で、保険適応薬剤に抵抗性の重症例が多数存在する。一方タクロリムスはわが国で開発された免疫抑制剤で、移植後拒絶などに保険承認を得て優れた効果をあげている。また潰瘍性大腸炎に対し現在保険適応に向けて申請中である。しかしクローン病については、その効果が期待されながら患者数が少ないなどの理由で臨床試験の計画はない。

申請者らは平成 19 年度厚生労働省：医療技術実用化総合事業において、「タクロリムスの難治性 CD 治療に向けての

臨床試験実施計画に関する研究」をおこない、今回の大規模臨床試験に向けての基礎的検討で、高容量を 30 日間投与することで優れた効果を確認した。

そこで本研究では、タクロリムスの保険適応承認を最終目標として、「重症クローン病患者に対するタクロリムス治療」の臨床試験を実施し、治療効果について質の高いエビデンスを得ることを目的とすると同時に、本分担研究者が中心となって、クローン病患者の重症化、さらにはタクロリムスの効果を規定するホスト因子（遺伝子）を明らかにすることを目的とした。

B. 研究方法

- (1) 京都大学附属病院、関西医科大学病院、田附興風会研究所北野病院に加えて、大垣市民病院、豊橋市民病院、藤田保健衛生大学病院の協力を得て、クローン病患者の末梢血から DNA 検体の収集をおこなった。
- (2) 得られた DNA 検体の管理システム、遺伝子解析のプラットフォームの構築をおこなった。

C. 研究結果と考察

- (1) 上記診療施設から患者末梢血から DNA の採取を開始した。平成 20 年度末までに約 200 検体の収集が可能と考えられた。最終的には 600 検体の収集を目標としている。
- (2) DNA 検体を集中管理するための検体管理システムの構築、及び臨床情報の一元管理のためのデータベースを本臨床試験用にカスタマイズした。また遺伝子解析をおこなうための新たなプラットフォームの試験的運用をおこなった。
- (3) クローン病の関連遺伝子については近年欧米を中心に遺伝子の網羅的解析から次々と候補遺伝子が明らかにされている。それに対して日本人クローン病に関連する遺伝子の解析は十分に進んでいない。研究者らは正常日本人の遺伝子多型解析も含めた多数の遺伝子パネルを保

有しており、またその解析もおこなっている。したがって本研究においては、クローン病の重症化や、タクロリムスの効果に影響を及ぼす遺伝子やその遺伝子多型が解析できるのみならず、クローン病発症に関連する遺伝子そのもののも明らかになる可能性があり、期待される。

D. 結論

多施設から、約 200 例の患者の末梢血から DNA 検体収集をおこなうとともに、DNA 検体の管理システムの構築、および遺伝子解析をおこなうためのプラットフォームの試験的運用をおこなった。今後最終的に 600 例のクローン病患者の検体収集をおこない、正常人のパネルと比較することによって、クローン病発症、クローン病重症化、さらにタクロリムスの効果、と関連する遺伝子およびその遺伝子多型の解析をおこなう予定である。

E. 研究発表

1. 論文発表

1. Mandon-Pépin, B., Touraine, P., Kuttann, F., Derbois, C., Rouxel, A., Matsuda, F., Nicolas, A., Cotinot, C. and Fellous, M. (2008) Genetic investigation of four meiotic genes in women with premature ovarian

- failure. *Eur. J. Endocrinol.* 158, 107-115.
2. Hung, R.J., McKay, J.D., Gaborieau, V., Boffetta, P., Hashibe, M., Zaridze, D., Mukeria, A., Szeszenia-Dabrowska, N., Lissowska, J., Rudnai, P., Fabianova, E., Mates, D., Bencko, V., Foretova, L., Janout, V., Chen, C., Goodman, G., Field, J.K., Liloglou, T., Xinarianos, G., Cassidy, A., McLaughlin, J., Liu, G., Narod, S., Krokhan, H.E., Skorpen, F., Elvestad, M.B., Hveem, K., Vatten, L., Linseisen, J., Clavel-Chapelon, F., Vineism P., Bueno-de-Mesquita, H.B., Lund, E., Martinez, C., Bingham, S., Rasmuson, T., Hainaut, P., Riboli, E., Ahrens, W., Benhamou, S., Lagiou, P., Trichopoulos, D., Holcátová, I., Merletti, F., Kjaerheim, K., Agudo, A., Macfarlane, G., Talamini, R., Simonato, L., Lowry, R., Conway, D.I., Znaor, A., Healy, C., Zelenika, D., Boland, A., Delepine, M., Foglio, M., Lechner, D., Matsuda, F., Blanche, H., Gut, I., Heath, S., Lathrop, M. and Brennan, P. (2008) A susceptibility locus for lung cancer maps to nicotinic acetylcholine receptor subunit genes on 15q25. *Nature.* 452, 633-637.
 3. Gotoh, N., Yamada, R., Matsuda, F., Yoshimura, N and Iida, T. (2008) Manganese superoxide dismutase gene (SOD2) polymorphism and exudative age-related macular degeneration in the Japanese population. *Am. J. Ophthalmol.* 146, 146.
 4. SEARCH Collaborative Group, Link, E., Parish, S., Armitage, J., Bowman, L., Heath, S., Matsuda, F., Gut, I., Lathrop, M. and Collins, R. (2008) SLCO1B1 variants and statin-induced myopathy--a genomewide study. *N. Engl. J. Med.* 359, 789-799.
 5. Gotoh, N., Yamada, R., Nakanishi, H., Saito, M., Iida, T., Matsuda, F. and Yoshimura N. (2008) Correlation between CFH Y402H and HTRA1 rs11200638 genotype to typical exudative age-related macular degeneration and polypoidal choroidal vasculopathy phenotype in the Japanese population. *Clin. Experiment. Ophthalmol.* 36, 437-42.
 6. Trégouet, D. A., Groop, P. H., McGinn, S., Forsblom, C., Hadjadj, S., Marre, M., Parving, H. H., Tarnow, L., Telgmann, R., Godefroy, T., Nicaud, V., Rousseau, R., Parkkonen, M., Hoverfält, A., Gut, I., Heath, S., Matsuda, F., Cox, R., Kazeem, G., Farrall, M., Gauguier, D., Brand-Herrmann, S. M., Cambien, F., Lathrop, M. and

- Vionnet, N. For the EURAGEDIC Consortium. (2008) A G/T substitution in intron-1 of UNC13B gene is associated with increased risk of nephropathy in patients with type 1 diabetes. *Diabetes*. 2008 Jul 15. [Epub ahead of print]
7. Nakanishi, H., Yamada, R., Gotoh, N., Hayashi, H., Otani, A., Tsujikawa, A., Yamashiro, K., Shimada, N., Ohno-Matsui, K., Mochizuki, M., Saito, M., Saito, K., Iida, T., Matsuda, F. and Yoshimura N. (2008) Absence of Association between COL1A1 Polymorphisms and High Myopia in the Japanese Population. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* Oct 3. [Epub ahead of print]
8. Poupon, R., Ping, C., Chrétien, Y., Corpechot, C., Chazouillères, O., Simon, T., Heath, S.C., Matsuda, F., Poupon, R.E., Housset, C. and Barbu, V. (2008) Genetic factors of susceptibility and of severity in primary biliary cirrhosis. *J. Hepatol.* Oct 1. [Epub ahead of print]
9. McKay, J.D., Hung, R.J., Gaborieau, V., Boffetta, P., Chabrier, A., Byrnes, G., Zaridze, D., Mukeria, A., Szeszenia-Dabrowska, N., Lissowska, J., Rudnai, P., Fabianova, E., Mates, D., Bencko, V., Foretova, L., Janout, V., McLaughlin, J., Shepherd, F., Montpetit, A., Narod, S., Krokan, H.E., Skorpen, F., Elvestad, M.B., Vatten, L., Njølstad, I., Axelsson, T., Chen, C., Goodman, G., Barnett, M., Loomis, M.M., Lubiński, J., Matyjasik, J., Lener, M., Oszutowska, D., Field, J., Liloglou, T., Xinarianos, G., Cassidy, A.; EPIC Study, Vineis, P., Clavel-Chapelon, F., Palli, D., Tumino, R., Krogh, V., Panico, S., González, C.A., Ramón Quirós, J., Martínez, C., Navarro, C., Ardanaz, E., Larrañaga, N., Kham, K.T., Key, T., Bueno-de-Mesquita, H.B., Peeters, P.H., Trichopoulou, A., Linseisen, J., Boeing, H., Hallmans, G., Overvad, K., Tjønneland, A., Kumle, M., Riboli, E., Zelenika, D., Boland, A., Delepine, M., Foglio, M., Lechner, D., Matsuda, F., Blanche, H., Gut, I., Heath, S., Lathrop, M. and Brennan, P. (2008) Lung cancer susceptibility locus at 5p15.33. *Nat Genet.* 2008 Nov 2. [Epub ahead of print]

**F. 知的財産権の出願・登録状況
(予定を含む)**

該当なし。

研究成果の刊行に関する一覧表

書籍

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の編集者名	書籍名	出版社名	出版地	出版年	ページ
佐藤俊哉	薬剤疫学の代表的方法	中野重行	臨床試験テキストブック	メディカルパブリケーションズ	東京	2009	264-268

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Inoue S, Nakase H, Matsuura M, Mikami S, Ueno S, Uza N, Chiba T.	The effect of proteasome inhibitor MG-132 on experimental inflammatory bowel disease.	Clin Exp Immunol			2009 (in press).
Takeda Y, Nakase H, Chiba T	Up-regulation of T-bet and tight junction molecules by /Bifidobacterium longum/ improves colonic inflammation of ulcerative colitis	Inflam Bowel Dis			2009 (in press).
Kuwabara A, Tanaka K, Tsugawa N, Nakase H, Tsuji H, Shide K, Kamao M, Chiba T, Inagaki N, Okano T, Kido S.	High prevalence of vitamin K and D deficiency and decreased BMD in inflammatory bowel disease.	Osteoporos Int.			2009 (in press).
Nakase H, Mikami S, Chiba T	Alteration of CXCR4 expression and Th1/Th2 balance of peripheral CD4 positive T cells can be a biomarker for leukocytapheresis therapy for patients with refractory ulcerative colitis.	Inflam Bowel Dis			2009 (in press).
Matsumura K, Nakase H, Yamamoto S, Yoshino T, Takeda Y, Kasahara K, Ueno S, Uza N, Chiba T	Modulation of the Th1/Th2 balance by infliximab improves hyperthyroidism associated with flare-up of ulcerative colitis.	Inflam Bowel Dis			2009 (in press).
Yamamoto S, Nakase H, Takada M.	Clinical Challenges and Images in GI: Relapsing polychondritis in ulcerative colitis.	Gastroneterology			2009 (in press).

Matsumoto T, Iida M, Motoya S, Haruma K, Suzuki Y, Kobayashi K, Ito H, Miyata M, Kusunoki M, <u>Chiba T</u> , Yamamoto S, Hibi T	Therapeutic efficacy of infliximab on patients with short duration of Crohn's disease: A Japanese multicenter survey.	Dis Colon Rectum	43	490-496	2008
Uza N, <u>Nakase H</u> , Ueno S, Inoue S, Mikami S, Tamaki H, Matsuura M, <u>Chiba T</u> .	The effect of medical treatment on patients with fistulizing Crohn's disease: our experience with a retrospective study.	Intern Med	47	193-199	2008
Endo Y, Marusawa H, Kou T, <u>Nakase H</u> , Fujii S, Fujimori T, Kinoshita K, Honjo T, <u>Chiba T</u> .	Activation-induced cytidine deaminase links between inflammation to colitis-associated colorectal cancers.	Gastroenterology	135	889-898	2008
Yoshino T, <u>Nakase H</u> , Mikami S, Nio M, Ueno S, Uza N, Ohmori K, Manabe T, <u>Chiba T</u> .	Importance of diagnosis of concomitant cytomegalovirus infection in patients with intestinal Behcet's disease.	Inflamm Bowel Dis	14	877-878	2008
Yamamoto S, <u>Nakase H</u> , Mikami S, Inoue S, Yoshino T, Takeda Y, Kasahara K, Ueno S, Uza N, Kitamura H, Tamaki H, Matsuura M, Inui K, <u>Chiba T</u> .	Long-term effect of tacrolimus therapy in patients with refractory ulcerative colitis.	Aliment Pharmacol Therapeutics	28	589-597	2008
Mikami S, <u>Nakase H</u> , Yamamoto S, Takeda Y, Yoshino T, Kasahara K, Ueno S, Uza N, Oishi S, Fujii N, Nagasawa T, <u>Chiba T</u> .	Blockade of CXCR12/CXCR4 axis ameliorates murine experimental colitis.	Pharmaceut Exp Therapeut	327	383-392	2008
Tamaki H, <u>Nakase H</u> , Matsuura M, Inoue S, Mikami S, Ueno S, Uza N, Kitamura H, Kasahara K, <u>Chiba T</u> .	The effect of tacrolimus (FK-506) on Japanese patients with refractory Crohn's disease.	J Gastroenterol	43	774-779	2008

Nakase H, Matsumura K, Yoshino T, Chiba T.	Systematic review: cytomegalovirus infection in inflammatory bowel disease.	J Gastroenterol	43	735-740	2008
Takeda Y, Nakase H, Mikami S, Inoue T, Satou S, Sakai Y, Chiba T.	Possible link Between Ulcerative Colitis and In situ Adenocarcinoma of an Appendiceal Mucosa: Importance of Inflammation in the Appendiceal Orifice Related to UC.	Inflam Bowel Dis	14	873-874	2008
Matsushita M, Ando Y, Omiya M, Uchida K, Nishio A, Okazaki K.	Association of "ulcerative appendicitis" and appendiceal adenocarcinoma.	Inflam Bowel Dis.			2008 [Epub ahead of print]
Ando Y, Matsushita M, Kawamata S, Shimatani M, Fujii T, Okazaki K.	Infliximab for severe gastrointestinal bleeding in Crohn's disease.	Inflam Bowel Dis.	15	483-484	2008
Toyonaga T, Matsushita M, Matsumoto T, Fukui T, Omiya M, Uchida K, Okazaki K.	Endoscopic injection therapy for a bleeding exposed vessel in Crohn's disease.	Gastrointestinal Endoscopy	68	572-573	2008
Hachimine D, Uchida K, Asada M, Nishio A, Kawamata S, Sekimoto G, Murata M, Yamagata H, Yoshida K, Mori S, Tahashi Y, Matsuzaki K, Okazaki K.	Involvement of Smad3 phosphoinositide-mediated signaling in the development of colonic cancer in IL-10-deficient mice.	Int J Oncol.	32	1221- 1226	2008
Ando Y, Inaba M, Sakaguchi Y, Tsuda M, Quan GK, Omiya M, Okazaki K, Ikehara S.	Subcutaneous adipose tissue-derived stem cells facilitate colonic mucosal recovery from 2,4,6-trinitrobenzene sulfonic acid (TNBS)-induced colitis in rats.	Inflam Bowel Dis.	14	826-838	2008
Sumimoto K, Matsushita M, Okazaki T, Omiya M, Uchida K, Okazaki K.	Crohn's disease accompanied by purulent discitis and psoas abscesses.	Inflam Bowel Dis.	14	728-730	2008

Matsumoto T, Iida M, Motoya S, Haruma K, Suzuki Y, Kobayashi K, Ito H, Miyata M, Kusunoki M, Chiba T, Yamamoto S, Hibi T.	Therapeutic efficacy of infliximab on patients with short duration of Crohn's disease: a Japanese multicenter survey.	Dis Colon Rectum	51	916-923	2008
Matsumoto T, Andoh A, Okawa K, Ito H, Torii A, Yoshikawa S, Nakaoka R, Okuyama Y, Oshitani N, Nishishita M, Watanabe K, Fukunaga K, Ohnishi K, Kusaka T, Yokoyama Y, Sasaki M, Tsujikawa T, Aoki T, Kusaka T, Takeda Y, Umehara Y, Nakamura S, Fujiyama Y (Kinki IBD Study Group)	Multivariate analysis for factors predicting rapid response of leukocytapheresis in patients with steroid-resistant ulcerative colitis. A multicenter prospective open-label study.	Ther Apher Dial	12	484-490	2008
Inoue T, Fujita T, Kishimoto H, Makino T, Nakamura T, Nakamura T, Sato T, Yamasaki K.	Randomized controlled study on the prevention of osteoporotic fractures (OF Study): A phase IV clinical study of 15-mg menatetrenone capsules	Journal of Bone and Mineral Metabolism	27	66-75	2009
Ueshima K, Oba K, Yasuno S, Fujimoto A, Sato T, Eukiyama K, Azuma J, Ogihara T, Saruta T, Nakao K.	Long-term effects of candesartan and amlodipine on cardiovascular mortality and morbidity in Japanese high-risk hypertensive patients: Rationale, design, and characteristics of candesartan antihypertensive survival evaluation in Japan extension (CASE-J Ex)	Contemporary Clinical Trials	30	97-101	2009
Ogihara T, Nakao K, Fukui T, Fukiyama K, Ueshima K, Oba K, Sato T, Saruta T.	Effects of candesartan compared with amlodipine in hypertensive patients with high cardiovascular risks: Candesartan Antihypertensive Survival Evaluation in Japan Trial	Hypertension	51	393-398	2008

Ishiguro C, Fujita T, Omori T, Fujii Y, Mayama T, <u>Sato T.</u>	Assessing the effects of non-steroidal anti-inflammatory drugs on antihypertensive therapy using post-marketing surveillance database	J Epidemiology	18	119-124	2008
Mandon-Pépin, B., Touraine, P., Kuttann, F., Derbois, C., Rouxel, A., <u>Matsuda, F.</u> , Nicolas, A., Cotinot, C. and Fellous, M.	Genetic investigation of four meiotic genes in women with premature ovarian failure.	Eur. J. Endocrinol.	158	107-115	2008

<p>Hung, R.J., McKay, J.D., Gaborieau, V., Boffetta, P., Hashibe, M., Zaridze, D., Mukeria, A., Szeszenia-Dabrowska, N., Lissowska, J., Rudnai, P., Fabianova, E., Mates, D., Bencko, V., Foretova, L., Janout, V., Chen, C., Goodman, G., Field, J.K., Liloglou, T., Xinarianos, G., Cassidy, A., McLaughlin, J., Liu, G., Narod, S., Krokkan, H.E., Skorpen, F., Elvestad, M.B., Hveem, K., Vatten, L., Linseisen, J., Clavel-Chapelon, F., Vineism P., Bueno-de-Mesquita, H.B., Lund, E., Martinez, C., Bingham, S., Rasmuson, T., Hainaut, P., Riboli, E., Ahrens, W., Benhamou, S., Lagiou, P., Trichopoulos, D., Holcátová, I., Merletti, F., Kjaerheim, K., Agudo, A., Macfarlane, G., Talamini, R., Simonato, L., Lowry, R., Conway, D.I., Znaor, A., Healy, C., Zelenika, D., Boland, A., Delepine, M., Foglio, M., Lechner, D., <u>Matsuda, F.</u>, Blanche, H., Gut, I., Heath, S., Lathrop, M. and Brennan, P.</p>	<p>A susceptibility locus for lung cancer maps to nicotinic acetylcholine receptor subunit genes on 15q25.</p>	<p>Nature.</p>	<p>452</p>	<p>633-637</p>	<p>2008</p>
<p>Gotoh, N., Yamada, R., <u>Matsuda, F.</u>, Yoshimura, N and Iida, T.</p>	<p>Manganase superoxide dismutase gene (SOD2) polymorphism and exudative age-related macular degeneration in the Japanese population.</p>	<p>Am. J. Ophthalmol.</p>	<p>146</p>	<p>146</p>	<p>2008</p>

SEARCH Collaborative Group, Link, E., Parish, S., Armitage, J., Bowman, L., Heath, S., <u>Matsuda, F.</u> , Gut, I., Lathrop, M. and Collins, R.	SLCO1B1 variants and statin-induced myopathy--a genomewide study.	N. Engl. J. Med.	359	789-799	2008
Gotoh, N., Yamada, R., Nakanishi, H., Saito, M., Iida, T., <u>Matsuda, F.</u> and Yoshimura N.	Correlation between CFH Y402H and HTRA1 rs11200638 genotype to typical exudative age-related macular degeneration and polypoidal choroidal vasculopathy phenotype in the Japanese population.	Clin. Experiment. Ophthalmol.	36	437-442	2008
Trégouet, D. A., Groop, P. H., McGinn, S., Forsblom, C., Hadjadj, S., Marre, M., Parving, H. H., Tarnow, L., Telgmann, R., Godefroy, T., Nicaud, V., Rousseau, R., Parkkonen, M., Hoverfält, A., Gut, I., Heath, S., <u>Matsuda, F.</u> , Cox, R., Kazeem, G., Farrall, M., Gauguier, D., Brand-Herrmann, S. M., Cambien, F., Lathrop, M. and Vionnet, N. For the EURAGEDIC Consortium.	A G/T substitution in intron-1 of UNC13B gene is associated with increased risk of nephropathy in patients with type 1 diabetes.	Diabetes.			2008 [Epub ahead of print]
Nakanishi, H., Yamada, R., Gotoh, N., Hayashi, H., Otani, A., Tsujikawa, A., Yamashiro, K., Shimada, N., Ohno-Matsui, K., Mochizuki, M., Saito, M., Saito, K., Iida, T., <u>Matsuda, F.</u> and Yoshimura N.	Absence of Association between COL1A1 Polymorphisms and High Myopia in the Japanese Population. Invest.	Ophthalmol. Vis. Sci.			2008 [Epub ahead of print]

Poupon, R., Ping, C., Chrétien, Y., Corpechot, C., Chazouillères, O., Simon, T., Heath, S.C., Matsuda, F., Poupon, R.E., Housset, C. and Barbu, V.	Genetic factors of susceptibility and of severity in primary biliary cirrhosis.	J. Hepatol.			2008 [Epub ahead of print]
--	---	-------------	--	--	----------------------------------