

注意： 重要な有害事象は、重篤分類には当てはまらなくても、重篤につながる有害事象を早期に検出するうえで重要である。

4-3. その他の有害事象

- その他の有害事象についても、予め設定した手順により、症例報告書に記載することを規定する。

5. 実施計画書からの逸脱の報告

- 試験責任研究者は試験実施計画書からの逸脱があった場合は、逸脱事項をその理由とともに記録し、独立安全評価委員会に定期報告をする。
- 緊急回避（アナフィラクシー・ショックなど）のやむを得ない理由により、試験実施計画書からの逸脱・変更を行った際は、逸脱事項をその理由とともに記録し、試験責任研究者は、効果安全性評価委員会に報告する。

6. モニタリング

- 研究が研究計画書を遵守しているか、報告データが正確かなど研究の品質管理の目的としたモニター法について記載する。例：研究施設間の相互モニターなど
- CRFに掲載されたデータとカルテ等原資料の記載との整合性を保証する方法（モニタリング）についても記載することが望ましい。

7. 症例レベルでの介入の中止基準

個々の症例の介入の中止基準について記載する

- 研究者は何らかの理由で研究継続が不可能と判断した場合には、介入（のみ）を中止し、中止の日付・時期、介入中止の理由、経過をカルテならびにCRFに明記するとともに、中止時点で必要な検査を行い有効性・安全性の評価を行う。
- 介入中止は、あくまでも介入を中止するものであって追跡評価などはできる限り行う。すなわち、介入は中止されても被験者が“研究自体”をも拒否しない限り研究コホートには登録され続けていることに留意すること。
- 中止基準、を以下の例のような項目について具体的基準を箇条書きにする。

中止基準の例

- 1) 被験者から介入の辞退の申し出があった場合
- 2) 登録後に適格性を満たさないことが判明した場合
- 3) 原疾患の悪化のため、試験薬の投与継続が好ましくないと判断された場合
- 4) 合併症の増悪により介入の継続が困難な場合
- 5) 有害事象により介入の継続が困難な場合

- 介入中止後の対応（検査・処置等）について、あらかじめ決めておきその旨を記載する。

8. 研究の終了、中止・中断、変更

8-1. 研究の終了

以下の事項について記載する。

- 各施設での試験の終了時には、施設試験責任研究者は、速やかに試験終了報告の旨を病院長に報告する。多施設において実施する場合は、主任研究者にも終了の旨を報告する。

8-2. 試験の中止、中断

以下の事項等について適宜記載する。

- 試験責任研究者は、以下の事項に該当する場合は試験実施継続の可否を検討する。

1. 介入治療法の品質、安全性、有効性に関する重大な情報が得られたとき。
 2. 予定症例数または予定期間に達する前に、中間解析等により試験目的が達成されたと確認された時。
 3. 倫理委員会により、実施計画等の変更の指示があり、これを受入れることが困難と判断されたとき。
 4. 倫理委員会により、中止の勧告あるいは指示があった場合は、試験を中止する。
 5. 多施設で行う場合は、研究代表者あるいは研究計画書で規定する委員会等で、上記の事項を検討し、研究の継続の可否を検討する。
- 試験の中止または中断を決定した時は、速やかに病院長にその理由を報告する。

8-3. 試験の変更

- 試験内容の変更を行う場合は、研究実施計画書の記載を変更し、倫理委員会で再審査を受けること。

9. 試験実施期間

試験実施期間	平成_____年___月___日から平成_____年___月___日
登録期間	平成_____年___月___日から平成_____年___月___日
追跡期間	平成_____年___月___日から平成_____年___月___日

10. 統計解析方法

- 具体的な統計解析方法について記載する。有効性および安全性の解析の対象となる被験者(解析対象集団)について、中止・脱落症例、欠測値などのデータの取扱いも含めて規定しておくこと。

注意：統計解析方法を予め決めておくことが必要である。

11. 目標症例数および設定根拠

- 各群の目標症例数と症例数設定の科学的根拠について記載する。なお、実現可能性も加味して症例数は設定すること。

(例) 先行研究の結果よりendpointの HAMD-17 mean=10, SD=5.0と仮定してsample sizeの計算を行った。primary outcomeであるHDRS-17 total scoreが両群で40%の差を臨床的に有意とし、出力90%, alpha=0.05に設定しtwo-sided t-testで行った。結果、必要サンプルサイズを各群34名と算出された。このため脱落をも考慮し、両群40名とした。

12. 被験者の人権および安全性・不利益に対する配慮

以下の項目について記載すること。

12-1. 人権への配慮 (プライバシーの保護)

- 試験実施に係る生データ類および同意書等を取扱う際は、被験者の秘密保護に十分配慮すること。病院外に提出する症例報告書等では、被験者識別コード等を用いて行うこと。試験の結果を公表する際は、被験者を特定できる情報を含めないようにすること。試験の目的以外に、試験で得られた被験者のデータを使用しないことなどを記載する。
- 被験者の検体等を病院外に出して測定等を行う場合は、匿名化・保管・廃棄方法、閲覧者の範囲等について規定する。

注意： 症例報告書等における被験者のイニシャルの使用は、被験者を特定できる可能性があるため、好ましくないとされている。

12-2. 安全性・不利益への配慮

- 有害事象発生時の対処方法：速やかに適切な診察と処置を行うことを記載する。
- 休薬期または非治療群における不利益・危険性への配慮について記載する。

13. 患者の費用負担

- 試験に参加することで被験者の費用負担が増えないような対策を講じること。
- 通常の検査の範囲を超える検査等や適応外で使用する薬剤がある場合には、それらが研究費等で賄われることを記載する。未承認薬等を使用する場合は、その入手方法と費用の支払いについて記載する。

14. 健康被害の補償および保険への加入

「改正臨床試験に関する倫理指針」にて研究責任者は下記の責務が明記されている。

- 医薬品・医療機器に関する研究に関しては健康被害に対する補償のための保険その他の必要な措置を研究計画書に記載しなければならない。
- 医薬品・医療器具を伴わない介入（例：精神療法）では、当該補償の有無を研究計画書に記載しなければならない

15. 記録の保存

- 研究の実施に係わる文書の保管責任者、保管場所、保管期間、匿名化の方法、保管期間終了後の廃棄方法等について記載する。
- 試験責任研究者は、研究の実施に係わる文書（各種申請書・報告書の控、被験者識別コードリスト、同意書、症例報告書等の控、その他データの信頼性を保証するのに必要な書類または記録など）を保存し、所定の期間（例：研究発表後5年）後に廃棄することなどを規定する。

注意： 保存の期間はデータの信頼性や被験者の安全性について倫理委員会やモニター等による調査を遡って受ける上で十分な期間とすること。「遺伝子治療の臨床研究に関する倫理指針」では、研究終了後少なくとも5年間保存することが義務づけられている。

16. 研究結果の公表

- 作成(発表)者、作成(発表)時期、発表方法等について記載する。

注意1： 試験が正しく行われたにも拘わらず結果が想定外の場合でも、患者さんの協力を無駄にすることのないように、投稿論文等でデータを公表することが原則である。ヘルシンキ宣言（2008年改訂）では「ネガティブな結果もポジティブな結果と同様に、刊行または他の方法で公表利用されなければならない。」とされている。

注意2： ランダム化並行群間試験の結果を投稿する際には、「CONSORT声明」(<http://www.consort-statement.org/>)を参照すること。

17. 研究組織

- 研究組織構成者の氏名、所属機関、診療科（部）、職名、連絡先（内線番号を含む電話番号）を記載。単一施設で実施する場合は、試験責任研究者に○印をつける。
- 多施設共同研究の場合には研究代表者および共同研究者等とし、各施設の倫理委員会で承認を得ることが必要である。また、各施設において審査申請する場合には、その施設での試験責任研究者、分担研究者、研究協力者などのリストを添えて申請すること。多施設共同研究における研究組織構成者による委員会（○○○研究班、△△△グループ、あるいは○○○委員会）の機能について定義することが望ましい。例：試験全般の策定・実施・報告上の調整、施設間の調整、実施計画書の疑義解釈上の調整
- 研究事務局、データマネジメントセンター（患者登録・割付）、統計解析責任者、効果安全性評価委員会等を設置する場合は、それらの名称、所在地、代表者、担当者、連絡先等も記載する。

例：単一施設の場合

(氏名)	(所属機関)	(診療科)	(職名)	(連絡先)
○ 臨床太郎	□□病院	○○○科	院長	03-XXXX-XXXX (内線 XXXXX)
臨床花子	□□病院	○○○科	医員	03-XXXX-XXXX (内線 XXXXX)

(○：研究責任者)

例：多施設の場合

[研究代表者]

(氏名)	(所属機関)	(診療科)	(職名)	(連絡先)
臨床太郎	□□大学	○○○科	教授	03-XXXX-YYYY (内線 XXXXX)

[実施施設・試験責任研究者]

(実施施設名)	(氏名)	(職名)	(連絡先)
□□大学 ○○○科	臨床太郎	教授	03-yyyy-zzzz (内線 XXXXX)
△△病院○○○科	臨床花子	科長	03-xxxx-xxxx (内線 XXXXX)
○△病院 ○○○科	臨床二郎	医員	03-xxxx-xxxx (内線 XXXXX)

[研究事務局]

□□大学 ○○○科
 臨床三郎 (研究事務局代表)、臨床四郎、臨床五郎
 〒abc-defg 東京都○○区□□X-X、
 電話：03-XXXX-XXXX (内線 XXXXX)、FAX：03-5800-XXXX
 E-mail：XXXX @ncnp.go.jp (臨床三郎)

18. 研究資金および利益の相反

研究の公正性、信頼性を確保するためには、利害関係が想定される企業等との関わり（利益相反）について適正に対応する必要がある。

- 厚生労働科学研究における利益相反（Conflict of Interest：COI; <http://www.mhlw.go.jp/general/seido/kousei/i-kenkyu/index.html>）の管理に関する指針を参考とすること。
- 米国NIHのConflict of interestの条項 (<http://grants.nih.gov/grants/policy/coi/>)や米国FDAのGuidance: Financial disclosure by clinical investigators (<http://www.fda.gov/oc/guidance/financialdis.html>)を参照するようにしてもよい。

(例) 本試験は、平成○○年度、□□□□の研究助成を得て実施する(助成番号△△△)。本試験の計画・実施・報告において、試験の結果および結果の解釈に影響を及ぼすような「起こりえる利益の相反」は存在しないこと、および試験の実施が被験者の権利・利益をそこねることがないことを確認する。

19. 実施計画書等の変更

- 実施計画書や同意説明文書の変更・改訂を行う場合は予め各施設の倫理委員会あるいは倫理委員会の承認を必要とすることを記載する。
- 各施設に固有の変更：各医療機関で試験実施計画書の変更を求められた場合は、施設研究責任者は、研究代表者との合意の上、当該機関での試験実施計画書を変更することができる。例：倫理委員会の審議に基づく病院長の指示による変更、施設研究責任者の判断による検査・観察項目の追加で患者さんの負担が大幅には増えないもの。

20. 参考資料・文献リスト

- 実施計画書に引用された参考資料・文献はふられた番号順にリストを作成する。
- 引用の記載方法については特に指定はないが、学術雑誌の場合には全員の著者名、論文タイトル、雑誌名、巻、ページ、年号の情報を含むこと。
- リストの中からキーとなる参考文献または資料を1～2件選び、申請時にコピーを申請書に添付すると丁寧である。

以上

謝辞

東京大学医学部附属病院臨床試験部准教授・副部長 荒川義弘先生に東京大学の臨床試験実施計画書作成の手引書をひな形とすることを快くご許可いただいた。また、具体例を作成するに際して「うつ病における通常治療と併用療法（通常治療＋認知行動療法）の有効性および費用対効果に関する単盲検多施設共同ランダム化並行群間比較試験 [ECAM Study]（平成 19-21 年度 厚生労働科学研究費補助金「精神療法の実施方法と有効性に関する研究班）」の主任研究者である慶應義塾大学保健管理センター教授大野裕先生からご助言をいただいた。記して深く謝意を表したい。

臨床試験(Clinical Trial)の実施計画書作成の手引き

発行

平成20年12月2日 version 3.12

平成21年9月1日 **version 3.20**

編者

国立精神・神経センター病院 治験管理室 臨床研究基盤研究員 中川敦夫

国立精神・神経センター精神保健研究所 老人精神保健部 外来研究員 米本直裕

国立精神・神経センター病院 治験管理室 室長 中林哲夫

発行所

国立精神・神経センター病院 臨床研究支援室 治験管理室

〒187-8551 東京都小平市小川東町4-1-1

Tel: 042-341-2712 (ext. 3803)

平成19年度厚生労働科学研究費
(臨床研究基盤整備推進研究事業)



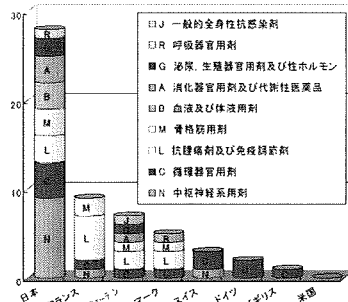
精神・神経分野における 臨床研究の推進を目指した 基盤整備に関する研究

主任研究者 斎藤 治 (武蔵病院治験管理室長)

後藤雄一 (神経研究所疾病研究第二部長)
(武蔵病院DNA診断・治療室医長)

日本における未上市製品の中で 中枢神経系用剤は最も割合が高い

未上市製品数 (医薬品輸出国、ATC 大分類別)



出所: IMS Lifeeyoles
出典: 医薬産業政策研究所リサーチ
ペーパー・シリーズ No.31
(2006年5月)

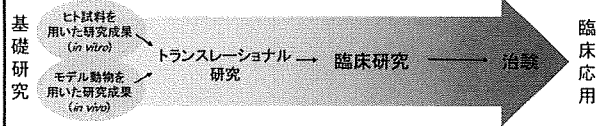
中枢神経系用剤は、諸外国に比較して 上市されている数が少ない

抗うつ薬、セロトニン系抗不安薬の承認状況 (2006年現在)

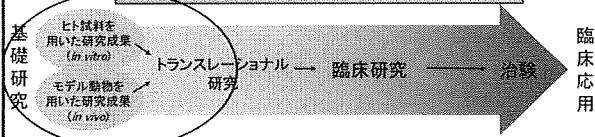
薬品名	日	米	英	独	法	意	露	中	韓	印	マ	ラ	オ	他	種別
Fluvoxamine	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	SSRI
paroxetine	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	SSRI
citalopram	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	SSRI
escitalopram	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	SSRI
mirtazapine	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	SSRI
venlafaxine	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	SSRI
duloxetine	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	SSRI
reboxetine	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	NRIa
atomoxetine	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	NRIa
meclofenamide	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	NMA
mirtazapine	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	NuSSA
bupropion	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	NDR
nefazodone	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	SAR
trazodone	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	SAR
buspirone	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	セロトニン系抗不安薬
lisdospirone	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	セロトニン系抗不安薬

出典: 辻野一郎他, 医学のあゆみ Vol. 219, No. 13

精神・神経分野の臨床研究推進

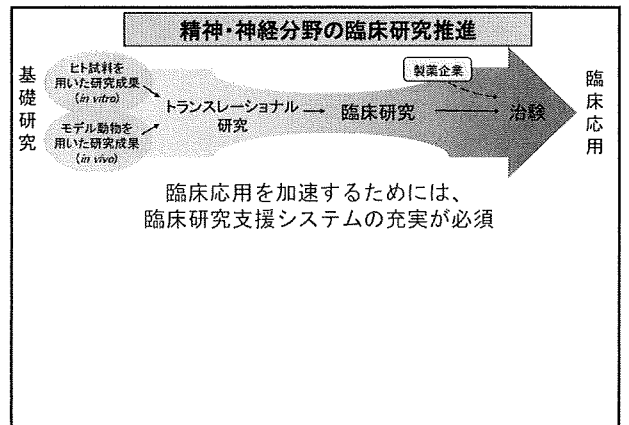
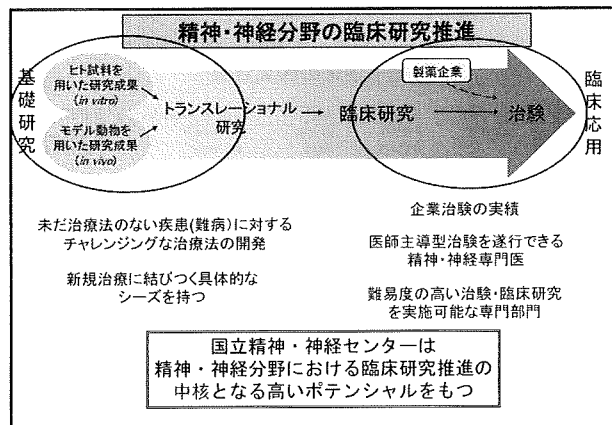
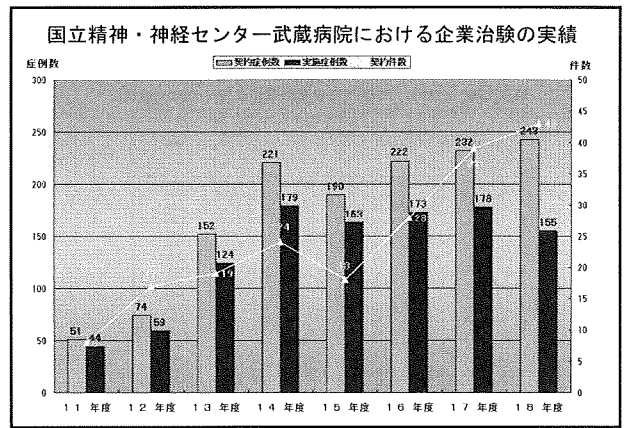
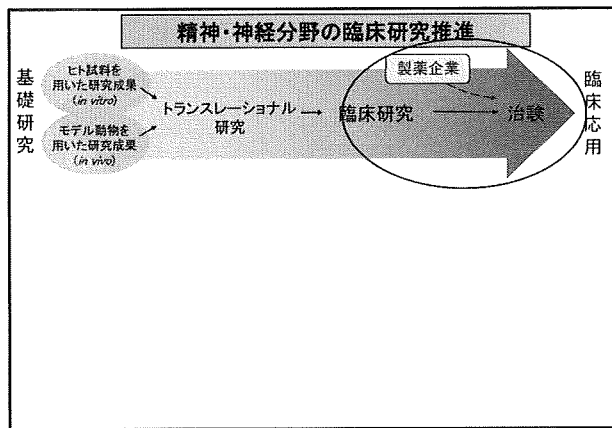
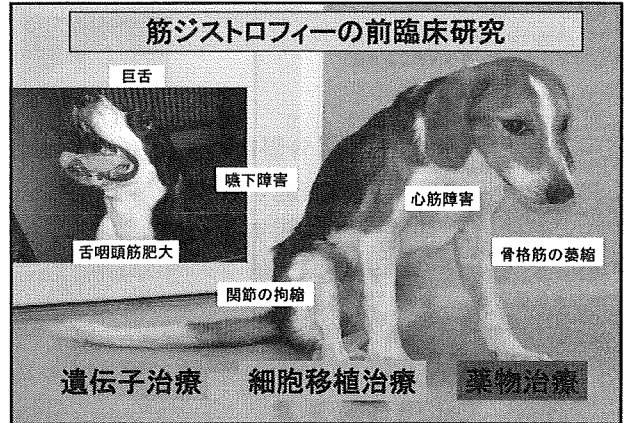
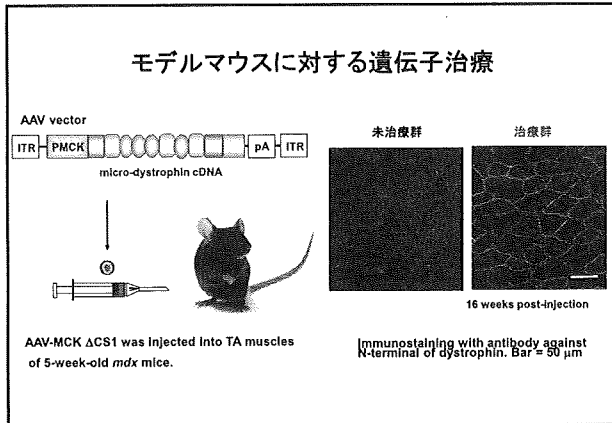


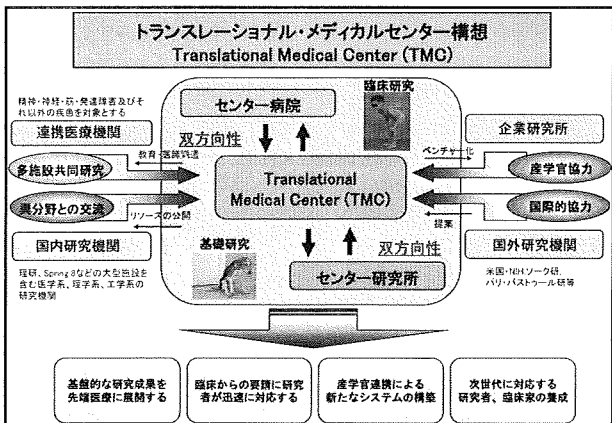
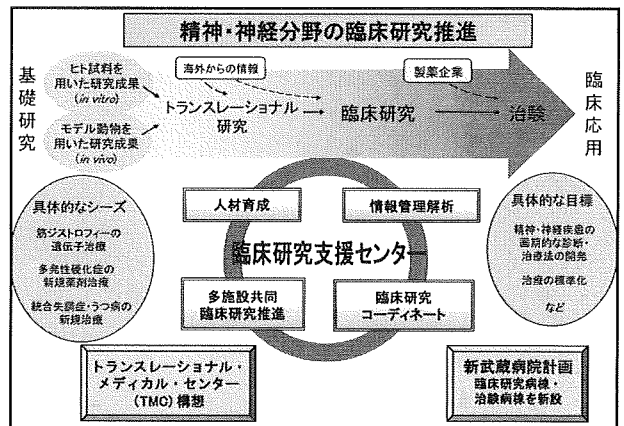
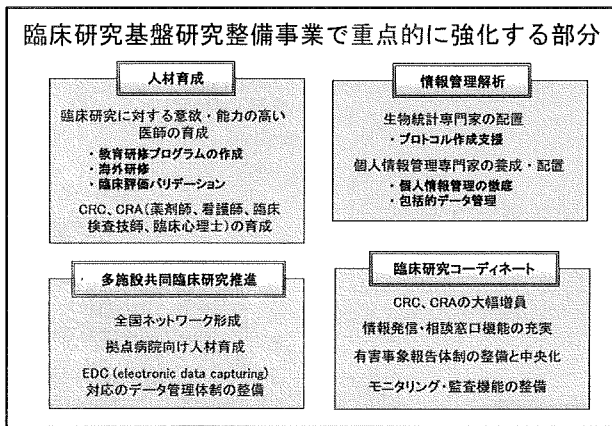
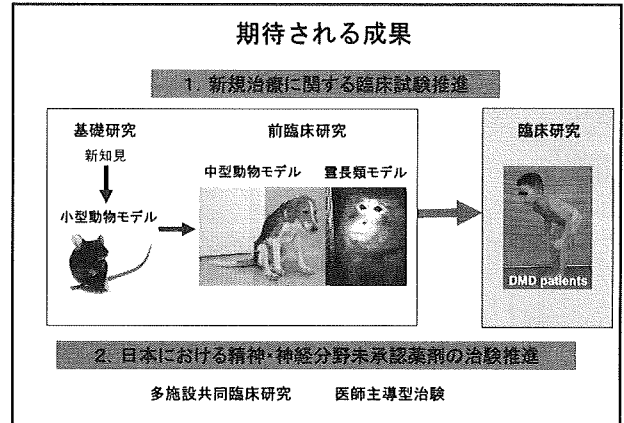
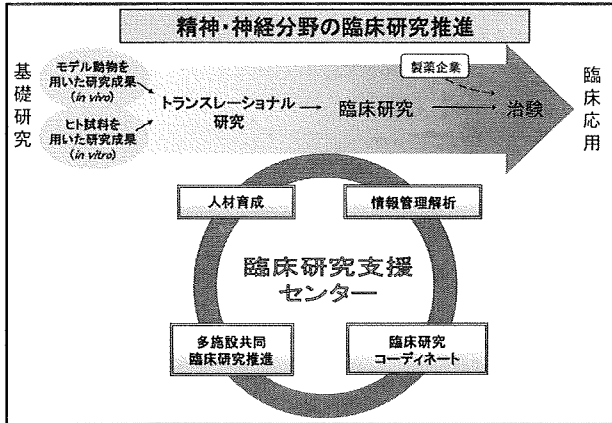
精神・神経分野の臨床研究推進



国立精神・神経センターに登録・保存されている ヒト由来の研究資源

疾患の種類	試料の種類	保存方法	総数	公共バンクへの同意の有無	健常者の試料
筋疾患 (あらゆる種類の 病気がある)	骨格筋	凍結保存	約10000	あり 約1000	少数ながら存在
		筋芽細胞	約600	あり 約500	少数ながら存在
認知症	血液	DNA リンパ芽球	約1000 約20	あり 約300 あり 約20	多数存在
パーキンソン病	血液	DNA 凍結血清 リンパ芽球	約100 約20 約300		
精神遅滞	血液	リンパ芽球	約110家系	あり 約100	多数存在
躁うつ病	血液・血清	リンパ芽球	約100	あり	多数存在
統合失調症	血液・血清	リンパ芽球	約400	あり	多数存在





III. 研究成果の刊行に関する一覧表

研究代表者：中林哲夫

1. ○中林哲夫, 中村治雅, 岡本長久: 本邦における国際共同治験の現状と課題 -抗うつ薬開発の最近の動向-, 臨床精神神経薬理. 13: 255-263, 2010
2. ○中林哲夫, 山田光彦: Star*D の意味するもの, in press
3. ○中林哲夫, 一丸勝彦, 宇山佳明: うつ病研究における海外の動向 -抗うつ薬開発の国内外の動向-, Depression Frontier, 7(1), 82-89, 2009
4. 木村卓, 八木深, 岩永英之, ○中林哲夫, 吉住昭: 精神科医療における入院評価尺度実用化の試み-「精神疾患および依存症のためのケアレベル活用システム」(LOCUS)日本語版評定者間信頼性の検討-, 精神神経学雑誌, 110(1), 22-29, 2008
5. Hori H, Noguchi H, Hashimoto R, ○Nakabayashi T, Saitoh O, Murray RM, Okabe S, Kunugi H: Personality in schizophrenia assessed with the Temperament and Character Inventory (TCI)., Psychiatry Res, 160(2), 175-83, 2008 Aug 15. Epub 2008 Jul 7
6. Hashimoto R, Hashimoto H, Shintani N, Chiba S, Hattori S, Okada T, Nakajima M, Tanaka K, Kawagishi N, Nemoto K, Mori T, Ohnishi T, Noguchi H, Hori H, Suzuki T, Iwata N, Ozaki N, ○Nakabayashi T, Saitoh O, Kosuga A, Tatsumi M, Kamijima K, Weinberger DR, Kunugi H, Baba A: Pituitary adenylate cyclase-activating polypeptide is associated with schizophrenia., Mol Psychiatry, 12(11), 1026-32, 2007 Nov. Epub 2007 Mar 27
7. 功刀浩, 柳沢洋美, 田中美穂, 岡本洋平, 堀弘明, 橋本亮太, ○中林哲夫, 岡本長久, 大森まゆ, 沢村香苗, 斎藤治, 樋口輝彦, 廣中直行: 【統合失調症と感情障害の補助診断法の最近の進歩】 統合失調症とうつ病におけるプレパルスインヒビションと関連指標予備的報告, 精神医学, 49(3), 253-260, 2007
8. Fujii T, Iijima Y, Kondo H, Shizuno T, Hori H, ○Nakabayashi T, Arima K, Saitoh O, Kunugi H: Failure to confirm an association between the PLXNA2 gene and schizophrenia in a Japanese population., Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry, 31(4), 873-7, 2007 May 9. Epub 2007 Feb 7
9. Mori T, Ohnishi T, Hashimoto R, Nemoto K, Moriguchi Y, Noguchi H, ○Nakabayashi T, Hori H, Harada S, Saitoh O, Matsuda H, Kunugi H: Progressive changes of white matter integrity in schizophrenia revealed by diffusion tensor imaging., Psychiatry Res, 154(2), 133-45, 2007 Feb 28, Epub 2007 Feb 5

研究分担者：功刀浩

1. Kajiyama Y, Iijima Y, Chiba S, Furuta M, Ninomiya M, Izumi A, Shibata S, Kunugi H: Prednisolone causes anxiety- and depression-like behaviors and altered expression of apoptotic genes in mice hippocampus., Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry, 2010;34(1):159-65. Epub 2009 Oct 30.

2. Fukumoto N, Fujii T, Combarros O, Kamboh MI, Tsai SJ, Matsushita S, Nacmias B, Comings DE, Arboleda H, Ingelsson M, Hyman BT, Akatsu H, Grupe A, Nishimura AL, Zatz M, Mattila KM, Rinne J, Goto YI, Asada T, Nakamura S, Kunugi H: Sexually dimorphic effect of the Val66Met polymorphism of BDNF on susceptibility to Alzheimer's disease: New data and meta-analysis., *Am J Med Genet B Neuropsychiatr, Genet.* 2010;153B(1):235-42.
3. Numakawa T, Kumamaru E, Adachi N, Yagasaki Y, Izumi A, Kunugi H: Glucocorticoid receptor interaction with TrkB promotes BDNF-triggered PLC-gamma signaling for glutamate release via a glutamate transporter., *Proc Natl Acad Sci U S A*, 106(2), 647-52, 2009 Jan 13, Epub 2009 Jan 6
4. Hori H, Ozeki Y, Terada S, Kunugi H: Functional near-infrared spectroscopy reveals altered hemispheric laterality in relation to schizotypy during verbal fluency task., *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 32(8), 1944-51, 2008 Dec 12, Epub 2008 Oct 1
5. Hori H, Noguchi H, Hashimoto R, Nakabayashi T, Saitoh O, Murray RM, Okabe S, Kunugi H: Personality in schizophrenia assessed with the Temperament and Character Inventory (TCI)., *Psychiatry Res*, 160(2), 175-83, 2008, Aug 15, Epub 2008 Jul 7
6. Izumi A, Iijima Y, Noguchi H, Numakawa T, Okada T, Hori H, Kato T, Tatsumi M, Kosuga A, Kamijima K, Asada T, Arima K, Saitoh O, Shiosaka S, Kunugi H: Genetic variations of human neuropsin gene and psychiatric disorders: polymorphism screening and possible association with bipolar disorder and cognitive functions., *Neuropsychopharmacology*, 33(13):3237-45, 2008 Dec, Epub 2008 Mar 19..
7. Kumamaru E, Numakawa T, Adachi N, Yagasaki Y, Izumi A, Niyaz M, Kudo M, Kunugi H: Glucocorticoid prevents brain-derived neurotrophic factor-mediated maturation of synaptic function in developing hippocampal neurons through reduction in the activity of mitogen-activated protein kinase., *Mol Endocrinol*, 22(3):546-58, 2008 Mar, Epub 2007 Dec 20
8. Hori H, Noguchi H, Hashimoto R, Okabe S, Saitoh O, Kunugi H: IQ decline and memory impairment in Japanese patients with chronic schizophrenia., *Psychiatry Res*, 158(2), 251-5, 2008 Mar 15, Epub 2008 Jan 28
9. Mori T, Ohnishi T, Hashimoto R, Nemoto K, Moriguchi Y, Noguchi H, Nakabayashi T, Hori H, Harada S, Saitoh O, Matsuda H, Kunugi H: Progressive changes of white matter integrity in schizophrenia revealed by diffusion tensor imaging., *Psychiatry Res*, 154(2), 133-45, 2007 Feb 28, Epub 2007 Feb 5.
10. Nakanishi S, Kunugi H, Murray RM, Nojima S, Ogawa T, Takahashi T: Effects of switching from conventional antipsychotics to risperidone in Japanese patients with chronic schizophrenia., *Psychiatry Clin Neurosci*, 60(6), 751-7, 2006

研究分担者：武田伸一

1. Kobayashi M, Nakamura A, Hasegawa D, Fujita M, Orima H, ○Takeda S: Evaluation of dystrophic dog pathology by fat-suppressed T2-weighted imaging., *Muscle Nerve*, 40, 815-826, 2009
2. Nakamura A, ○Takeda S: Exon-skipping therapy for Duchenne muscular dystrophy., *Neuropathology*, 29, 494-501, 2009
3. Yokota T, Lu QL, Partridge T, Kobayashi M, Nakamura A, ○Takeda S, Hoffman E: Efficacy of systemic morpholino exon-skipping in duchenne dystrophy dogs., *Ann Neurol*, 65, 667-676, 2009
4. Miyazaki D, Yoshida K, Fukushima K, Nakamura A, Suzuki K, Sato T, ○Takeda S, Ikeda SI: Characterization of deletion breakpoints in patients with dystrophinopathy carrying a deletion of exons 45-55 of the Duchenne muscular dystrophy (DMD) gene., *J Hum Genet*, 54,127-130, 2009
5. Miyagoe-Suzuki Y, Masubuchi N, Miyamoto K, Wada MR, Yuasa S, Saito F, Matsumura KI, Kanesaki H, Kudo A, Manya H, Endo T, ○Takeda S: Reduced proliferative activity of primary POMGnT1-null myoblasts in vitro., *Mech Dev.*, 126, 107-116, 2009
6. Yokota T, ○Takeda S, Lu QL, Partridge TA, Nakamura A, Hoffman EP: A renaissance for antisense oligonucleotide drugs in neurology: exon skipping breaks new ground., *Arch Neurol*, 66, 32-38, 2009
7. Ohshima S, Shin JH, Yuasa K, Nishiyama A, Kira J, Okada T, ○Takeda S: Transduction Efficiency and Immune Response Associated With the Administration of AAV8 Vector Into Dog Skeletal Muscle., *Mol Ther*, 17, 73-80, 2009
8. Sato K, Yokota T, Ichioka S, Shibata M, ○Takeda S: Vasodilation of intramuscular arterioles under shear stress in dystrophin-deficient skeletal muscle is impaired through decreased nNOS expression., *Acta Myol*, 27,30-36, 2008
9. Yuasa K, Hagiwara Y, Ando M, Nakamura A, ○Takeda S, Hijikata T: MicroRNA-206 is highly expressed in newly formed muscle fibers: implications regarding potential for muscle regeneration and maturation in muscular dystrophy., *Cell Struct Funct*, 33, 163-169, 2008
10. Motohashi N, Uezumi A, Yada E, Fukada SI, Fukushima K, Imaizumi K, Miyagoe-Suzuki Y, ○Takeda S: Muscle CD31(-) CD45(-) Side Population Cells Promote Muscle Regeneration by Stimulating Proliferation and Migration of Myoblasts., *Am J Pathol*, 173, 781-791, 2008
11. Nishiyama A, Ampong BN, Ohshima S, Shin JH, Nakai H, Imamura M, Miyagoe-Suzuki Y, Okada T, ○Takeda S: Recombinant adeno-associated virus type 8-mediated extensive therapeutic gene delivery into skeletal muscle of alpha-sarcoglycan-deficient mice., *Hum Gene Ther*, 19, 719-730, 2008

12. Nakamura A, Yoshida K, Fukushima K, Ueda H, Urasawa N, Koyama J, Yazaki Y, Yazaki M, Sakai T, Haruta S, O Takeda S, Ikeda S: Follow-up of three patients with a large in-frame deletion of exons 45-55 in the Duchenne muscular dystrophy (DMD) gene., *J Clin Neurosci*, 15, 757-763, 2008
13. Urasawa N, Wada MR, Machida N, Yuasa K, Shimatsu Y, Wakao Y, Yuasa S, Sano T, Nonaka I, Nakamura A, O Takeda S: Selective vacuolar degeneration in dystrophin deficient canine Purkinje fibers despite preservation of dystrophin-associated proteins with overexpression of Dp71., *Circulation*, 117, 2437-2448, 2008
14. Tanihata J, Suzuki N, Miyagoe-Suzuki Y, Imaizumi K, O Takeda S: Downstream utrophin enhancer is required for expression of utrophin in the skeletal muscle., *J Gene Med*, 10, 702-713, 2008
15. Yuasa K, Nakamura A, Hijikata T, O Takeda S: Dystrophin deficiency in canine X-linked muscular dystrophy in Japan (CXMDJ) alters myosin heavy chain expression profiles in the diaphragm more markedly than in the tibialis cranialis muscle., *BMC Musculoskelet Disord*, 9, 1, 2008
16. Suzuki N, Motohashi N, Uezumi A, Fukada SI, Yoshimura T, Itoyama Y, Aoki M, Miyagoe-Suzuki Y, O Takeda S: NO production results in suspension-induced muscle atrophy through dislocation of neuronal NOS., *J Clin Invest*, 117, 2468-2476, 2007
17. Ikemoto M, Fukada SI, Uezumi A, Masuda S, Miyoshi H, Yamamoto H, Wada MR, Masubuchi N, Miyagoe-Suzuki Y, O Takeda S: Autologous Transplantation of SM/C-2.6(+) Satellite Cells Transduced with Micro-dystrophin CS1 cDNA by Lentiviral Vector into mdx Mice., *Mol Ther*, 15, 2178-2185, 2007
18. Fukada S, Uezumi A, Ikemoto M, Masuda S, Segawa M, Tanimura N, Yamamoto H, Miyagoe-Suzuki Y, O Takeda S: Molecular Signature of Quiescent Satellite Cells In Adult Skeletal Muscle., *Stem Cells*, 25, 2448-2459, 2007
19. Yuasa K, Yoshimura M, Urasawa N, Ohshima S, Howell JM, Nakamura A, Hijikata T, Miyagoe-Suzuki Y, O Takeda S: Injection of a recombinant AAV serotype 2 into canine skeletal muscles evokes strong immune responses against transgene products., *Gene Ther*, 14, 1249-1260, 2007
20. Fukushima K, Nakamura A, Ueda H, Yuasa K, Yoshida K, O Takeda S, Ikeda SI: Activation and localization of matrix metalloproteinase-2 and -9 in the skeletal muscle of the muscular dystrophy dog (CXMDJ)., *BMC Musculoskelet Disord*, 8, 54, 2007
21. Naoki Suzuki, Yuko Miyagoe-Suzuki, O Shin'ichi Takeda: Gene Therapy for Duchenne Muscular Dystrophy., *Future Neurology*, Vol. 2(1), 87-96, 2007

研究分担者：後藤雄一

1. Kobayashi A, Ogoto Y, Nagata M, Yamaguchi Y. Granular swollen epithelial cells: a histological and diagnostic marker for mitochondrial nephropathy. *Am J Surg Pathol* 34:262-270, 2010.
2. Shimojima K, Komoike Y, Tohyama J, Takahashi S, Páez MT, Nakagawa E, Ogoto Y, Ohno K, Ohtsu M, Oguni H, Osawa M, Higashinakagawa T, Yamamoto T: *TULIP1 (RALGAP1)* haploinsufficiency with brain development delay., *Genomics*, 94:414-422, 2009
3. Tanaka N, Ogoto Y, Akanuma J, Kato M, Kinoshita T, Yamashita F, Tanaka M, Asada T: Mitochondrial DNA variants in a Japanese population of patients with Alzheimer's disease., *Mitochondrion*, 10:32-37, 2009.
4. Kitamura K, Ito Y, Yanazawa M, Ohsawa M, Suzuki-Migishima R, Umeki Y, Hohjoh H, Yanagawa Y, Shinba T, Itoh M, Nakamura K, Ogoto Y: Three human *ARX* mutations cause the lissencephaly-like and mental retardation with epilepsy-like pleiotropic phenotypes in mice., *Hum Mol Genet*, 18, 3708-3724, 2009.
5. Mimaki M, Ichiyama T, Isumi H, Furukawa S, Akasaka M, Kamei A, Komaki H, Nonaka I, Ogoto Y: Different effects of novel mtDNA G3242A and G3244A base changes adjacent to a common A3243G mutation in patients with mitochondrial disorders., *Mitochondrion*, 9, 115-122, 2009.
6. Iizuka T, Ogoto Y, Miyakawa S, Sato M, Z Wang, Suzuki K, Hamada J, Kurata A, Sakai F: Progressive carotid artery stenosis with a novel tRNA phenylalanine mitochondrial DNA mutation., *J Neurol. Sci.*, 278, 35-40, 2009.
7. Takano K, Nakagawa E, Inoue K, Kamada F, Kure S, Ogoto Y: Japanese Mental Retardation Consortium. Loss-of-function mutation in the *FTSJ1* gene causes nonsyndromic X-linked mental retardation in a Japanese family., *Am J Med Genet Part B Neuropsychiatr Genet*, 147B, 479-484, 2008.
8. Yamashita S, Nishino I, Nonaka I, Ogoto Y: Genotype and phenotype analyses in 136 patients with single-large mitochondrial DNA deletions., *J Hum Genet*, 53, 598-606, 2008.
9. Itoh M, Suzuki Y, Sugai K, Ozuka N, Ohsawa M, Otsuki T, Ogoto Y: Progressive leukoencephalopathy associated with aluminum deposits in myelin sheath., *J Child Neurol*, 23, 938-943, 2008.
10. Itoh M, Ide S, Takashima S, Kudo S, Nomura Y, Segawa M, Kubota T, Mori H, Tanaka S, Horie H, Tanabe Y, Ogoto Y: Methyl CpG-binding protein 2 (a mutation of which causes Rett syndrome) directly regulates insulin-like growth factor binding protein 3 in mouse and human brains., *J Neuropathol Exp Neurol*, 66, 117-123, 2007.

研究分担者：大森崇

1. Ono M, Omori T, Nitta H: Is the midnight-to-midnight average concentration of pollutants an appropriate exposure index for a daily mortality study?, *Journal of Exposure Science & Environmental Epidemiology*, 17, 84-87, 2007
2. 大森崇: 重篤な有害事象を速く検出するためのシグナル検出法の検討, *日本統計学会誌*, 36 (2), 195-204, 2007
3. Omori T, Sozu T: Variance of the stimulation index for the local lymph node assay., *Alternative to Animal Testing and Experimentation*, 12, 212-217, 2007.
4. Omori T, Ikarashi Y, Kanazawa Y, Idehara K, Kojima H, Sozu T, Arima K, Goto H, Hanada T, Inoda T, Kosaka T, Maki E, Morimoto T, Shinoda S, Shinoda N, Takeyoshi M, Tanaka M, Uratani M, Usami M, Yamanaka A, Yoneda T, Yoshimura I, Yuasa A: Validation studies on an alternative endpoint for the local lymph node assay (LLNA-DA): Importance of study management., *Alternative to Animal Testing and Experimentation* 14, Special issue, 429-432, 2008
5. Omori T, Idehara K, Kojima H, Sozu T, Arima K, Goto H, Hanada T, Ikarashi Y, Inoda T, Kanazawa Y, Kosaka T, Maki E, Morimoto T, Shinoda S, Shinoda N, Takeyoshi M, Tanaka M, Uratani M, Usami M, Yamanaka A, Yoneda T, Yoshimura I, Yuasa A: Interlaboratory validation of the modified murine local lymph node assay based on adenosine triphosphate measurement., *Journal of Pharmacological and Toxicological Methods*, 58, 11-26, 2008
6. Lovell D P, Omori T: Statistical issues in the use of the comet assay., *Mutagenesis*, 23, 178-182, 2008
7. Basketter D, Cockshott A, Corsini E, Gerberick G.F., Idehara K, Kimber I, Loveren H. V., Matheson J, Mehling A, Omori T, Rovida C, Sozu T, Takeyoshi M, Casati S: An evaluation of performance standards and non-radioactive endpoints for the local lymph node assay., *ATLA*, 36, 243-257, 2008

研究分担者：山岸美奈子

1. Akemi Tamaura, Minako Yamagishi, Osamu Saitou: Proposal on establishing a “clozapine coordinator”: based on the role and experience of clinical research coordinator during phase III clinical trial., *International Clinical Psychopharmacology*, Vol 22, No 5, 2007

研究分担者：村田美穂

1. Asanuma M, Miyazaki I, Diaz-Corrales F.J, Kimoto N, Kikkawa Y, Takeshima M, Miyoshi K, Murata M: Neuroprotective effects of zonisamide target astrocyte., *Ann Neurol in press*
2. Saitoh Y, Ogawa M, Naito Y, Komatsuzaki Y, Tagaya H, Arima K, Tamaoka A, Kitamoto T,

- Murata M: Discordant clinicopathological phenotypes in a Japanese kindred of fatal familial insomnia., *Neurology*, 74, 86-89, 2010
3. Satake W, Nakabayashi Y, Mizuta I, Hirota Y, Ito C, Kubo M, Kawaguchi T, Tsunoda T, Watanabe M, Takeda A, Tomiyama H, Nakashima K, Hasegawa K, Obata F, Yoshikawa T, Kawakami H, Sakoda S, Yamamoto M, Hattori N, ○Murata M, Nakamura Y, Toda T: Genome-wide association study identifies common variants at four loci as genetic risk factors for Parkinson's disease., *Nature Genetics*, 41, 1303-1307, 2009
 4. Mitsui J, Mizuta I, Toyoda A, Ashida R, Takahashi Y, Goto J, Fukuda Y, Date H, Iwata A, Yamamoto M, Hattori N, ○Murata M, Toda T, Tsuji S: Mutations for Gaucher Disease Confer High Susceptibility to Parkinson Disease., *Arch Neurol*, 66(5), 571-576, 2009
 5. ○Murata M: Levodopa in the early treatment of Parkinson's disease., *Parkinsonism & Related Disorders*, 15(1), S17-S20, 2009
 6. Mizuta I, Tsunoda T, Satake W, Nakabayashi Y, Watanabe M, Takeda A, Hasegawa K, Nakashima K, Yamamoto M, Hattori N, ○Murata M, Toda T: Calbindin 1, fibroblast growth factor 20, and α -synuclein in sporadic Parkinson's disease., *Hum Genet*, 124, 89-94, 2008
 7. Asanuma M, Miyazaki I, Diaz-Corrales FJ, Miyoshi K, Ogawa N, ○Murata M: Preventing effects of a novel anti-parkinsonian agent zonisamide on dopamine quinone formation., *Neurosci Res*, 60, 106-113, 2008
 8. Ota M, Sato M, Saitoh Y, Endo F, ○Murata M, Asada T: Diffusion tensor imaging in familial spastic paraplegia with mental impairment and thin corpus callosum., *Magn Reson Med Sci*, 7, 163-167, 2008
 9. Tomiyama H, Mizuta I, Yuanzhe Li, Funayama M, Yoshiho H, Lin Li, ○Murata M, Yamamoto M, Kubo S, Mizuno Y, Toda T, Hattori N: LRRK2 P755L variant in sporadic Parkinson's disease., *J Hum Genet*, 53, 1007-1011, 2008
 10. Kobayashi A, Arima K, Ogawa M, ○Murata M, Fukuda T, Kitamoto T: Plaque-type deposition of prion protein in the damaged white matter of sporadic Creutzfeldt-Jakob disease MM1 patients., *Acta Neuropathol*, 116, 561-566, 2008
 11. Okamoto T, Ogawa M, Lin Y, ○Murata M, Miyake S, Yamamura T: Treatment of neuromyelitis optica: Current debate., *Therapeutic Advances in Neurological Disorders*, 1, 43-52, 2008
 12. Amino T, Ishikawa K, Toru S, Ishiguro T, Sato N, Tsunemi T, ○Murata M, Kobayashi K, Inazawa J, Toda T, Mizusawa H: Redefining the disease locus of 16q22.1-linked autosomal dominant cerebellar ataxia., *J Hum Genet*, 52, 643-649, 2007
 13. Satake W, Mizuta I, Suzuki S, Nakabayashi Y, Ito C, Watanabe M, Takeda A, Hasegawa K, Sakoda S, Yamamoto M, Hattori N, ○Murata M, Toda T: Fibroblast growth factor 20 gene and Parkinson's disease in the Japanese population., *Neuroreport*, 18, 937-940, 2007

14. Tagawa K, Marubuchi S, Qi ML, Enokido Y, Tamura T, Inagaki R, Murata M, Kanazawa I, Wanker EE, Okazawa H: The induction levels of heat shock protein 70 differentiate the vulnerabilities to mutant huntingtin among neuronal subtypes., *J Neurosci*, 27, 868-880, 2007
15. Funayama M, Li Y, Tomiyama H, Yosino H, Imamichi Y, Yamamoto M, Murata M, Toda T, Mizuno Y, Hattori N: LRRK2 G2385R variant is a risk factor for Parkinson disease in Asian population., *Neuro Report*, 18, 273-275, 2007
16. Murata M, Hasegawa K, Kanazawa I, The Japan Zonisamide on PD Study Group: Zonisamide improves motor function in Parkinson disease. A randomized, double-blind study., *Neurology*, 68, 45-50, 2007
17. Nishioka K, Hayashi S, Farrer N J, Singleton A B, Yoshino H, Imai H, Kitami T, Sato K, Kuroda R, Tomiyama H, Mizoguchi K, Murata M, Toda T, Imoto I, Inazawa J, Mizuno Y, Hattori N: Clinical Heterogeneity of α -Synuclein Gene Duplication in Parkinson's Disease., *Ann Neurol*, 59, 298-309, 2006
18. Murata M: Pharmacokinetics of L-dopa. Special reference to food and aging., *J Neurol*, 253[Suppl 3] III/47-III/52, 2006
19. Mizuta I, Satake W, Nakabayashi Y, Ito C, Suzuki S, Momose Y, Nagai Y, Oka A, Inoko H, Fukae J, Saito Y, Sawabe M, Murayama S, Yamamoto M, Hattori N, Murata M, Toda T: Multiple candidate gene analysis identifies α -synuclein as a susceptibility gene for sporadic Parkinson's disease., *Hum Mol Genet*, 15(7), 1151-1158, 2006
20. 山本敏之, 大矢 寧, 古澤嘉彦, 埜中征哉, 村田美穂: 反復する無自覚性低血糖の治療に Pioglitazone が有効であった筋強直性ジストロフィーの 1 例, *臨床神経*, 49(10), 641-645, 2009
21. 千原典夫, 山本敏之, 林 幼偉, 塚本 忠, 小川雅文, 村田美穂: 脊椎後彎と食堂裂孔子ヘルニアがレボドパ吸収に影響したパーキンソン病の 82 歳女性例, *臨床神経*, 49(8), 493-496, 2009
22. 村田美穂: パーキンソン病診療 Q&A110, 中外医学社, 176-177, 2009
23. 村田美穂: パーキンソン病の薬物治療, *BRAIN and NERVE*, 61(4), 464-467, 2009
24. 村田美穂: 脊髄小脳変性症 薬物療法, *Clinical Neuroscience*, 27(1), 92-94, 2009
25. 村田美穂: パーキンソン病の四大徴候～パーキンソン病診断のコツと Pitfall～ *Frontiers in Parkinson Disease*, 2(2), 28-31, 2009
26. 村田美穂: パーキンソン病—基礎・臨床研究のアップデート— 薬物療法 新規治療薬—ゾニサミド—, *日本臨床*, 67(4), 401-405, 2009
27. 村田美穂: 進行性核上性麻痺, 神経疾患最新の治療, 2009-2011, 188-189, 2009
28. 村田美穂: パーキンソン病の治療, 薬物療法の up to date, *臨床神経学*, 48(11), 986-988, 2008
29. 村田美穂, 久野貞子: パーキンソン病における DBS アンケート結果 —満足度と問題

- 点一, Pharma Medica , 26(3), 6-11, 2008
30. ○村田美穂: パーキンソン病治療の変遷と今後の展望 薬物療法 L-dopa の効果と安全性に関する最近の知見, Prog. Med, 10(28), 2347-2350, 2008
 31. ○村田美穂: ゾニサミドの抗パーキンソン病効果, 成人病と生活習慣病, 38(8), 967-970, 2008
 32. 岡本智子, ○村田美穂: プライマリケア時代の症候の診方—振戦—, 診断と治療 増刊号, 96, 149-155, 2008
 33. ○村田美穂: パーキンソン病薬物療法のメリット・デメリット, 医学のあゆみ, 225(5), 395-399, 2008
 34. ○村田美穂: パーキンソン病における併用療法のあり方と注意点, 老年医学, 46, 365-369, 2008
 35. ○村田美穂: パーキンソン病治療薬の問題点と今後望まれる薬剤, 日本病院薬剤師会雑誌, 131, 281-284, 2008
 36. 青木吉嗣, 山本敏之, 尾方克久, 大矢 寧, 小川雅文, ○村田美穂: 嚥下造影検査が重症筋無力症増悪の評価に有効であった 1 例, 臨床神経, 47(10), 669-671, 2007
 37. 青木吉嗣, 岡本智子, 大矢 寧, 小川雅文, ○村田美穂, 山村 隆, 大槻泰介: 多発性硬化症が疑われた, 頸髄海綿状血管腫の 49 歳女性例, 脊椎脊髄ジャーナル, 20(3), 273-278, 2007
 38. ○村田美穂: 話題のくすり エンタカポン, 日本病院薬剤師会雑誌, 43(11), 1579-1582, 2007
 39. ○村田美穂: 抗てんかん薬 zonisamide の Parkinson 病に対する効果, 医学のあゆみ, 222(10), 829-830, 2007
 40. ○村田美穂: ジストニアの内科的治療の現状, 神経内科, 67(1), 62-65, 2007
 41. ○村田美穂: 薬物治療: 我が国初の新規治療薬の開発に向けて - 新規抗パーキンソン病薬ゾニサミドの開発 -, 最新医学, 62(7), 40-45, 2007
 42. ○村田美穂: パーキンソン病の治療戦略 早期患者への治療方針, 内科, ;99(5):787-791.
 43. ○村田美穂: Parkinson 病患者における日中睡眠過多と突発的睡眠, 神経内科, 60(1), 67-71, 2007
 44. ○村田美穂: パーキンソン病の診察のポイント, MB Med Reha, 76, 7-12, 2007
 45. ○村田美穂: 長谷川一子, ディベート パーキンソン病の初期治療はレボドパか、ドパミンアゴニストか?, Clini Neurosci, 25, 240-241, 2007
 46. ○村田美穂: パーキンソン病の治療 薬物療法, Clini Neurosci, 25, 82-85, 2007

研究分担者：玉浦明美

1. ○Akemi Tamaura, ○Minako Yamagishi, Osamu Saitou: Proposal on establishing a “clozapine coordinator”: based on the role and experience of clinical research coordinator during phase III clinical trial., *International Clinical Psychopharmacology*, Vol 22, No 5, 2007

研究分担者：山田光彦

1. 米本直裕, ○山田光彦: 研究デザインの妥当性 (基礎講座: 老年精神医学研究の進め方と発表の仕方), *老年精神医学*, 20(11), 2009.
2. Kodaka M, Tanaka S, Takahara M, Inamoto A, Shirakawa S, Inagaki M, Kato N, ○Yamada M: Misalignments of Rest-activity Rhythms in Inpatients with Schizophrenia and Relevant Factors to Rhythm Characteristics., *Psychi Clin Neurosci*, 2010.
3. Kodaka M, Postuvan V, Inagaki M, ○Yamada M: A Systematic Review of Scales that Measure Attitudes toward Suicide., *Int J Social Psychiatry*, 2009 (in press).
4. ○Yamada M, Takahashi K, Ukai W, Hashimoto E, Saito T, Yamada M: Neuroserpin expression in early stages of neurogenesis in adult rat hippocampus., *Neuroreport*, 2009 (in press).
5. 稲垣正俊, ○山田光彦: 自殺防止に向けての国の取り組み, *精神科治療学*, 24(10), 1289-1293, 2009.
6. 稲垣正俊, 三島和夫, ○山田光彦: 精神疾患対策モデルからのアプローチ, 自殺予防と危機介入, 28 (1), 10-14, 2009.
7. ○山田光彦: ライフサイクルと社会精神医学, 老年期. 日本社会精神医学会編集, *社会精神医学*, 医学書院, 179-187, 2009, 東京
8. Takahashi K, Saitoh A, Yamada M, Maruyama Y, Hirose N, Kamei J, ○Yamada M: Gene expression profiling reveals complex changes in the olfactory bulbectomy model of depression after chronic treatment with antidepressants., *J Pharmacol Sci*, 108(3), 320-34, 2008 Nov.
9. Kishimoto M, Ujike H, Okahisa Y, Kotaka T, Takaki M, Kodama M, Inada T, ○Yamada M, Uchimura N, Iwata N, Sora I, Iyo M, Ozaki N, Kuroda S: The Frizzled 3 gene is associated with methamphetamine psychosis in the Japanese population., *Behavioral and Brain Functions*, 4 (37), 2008 (online publication).
10. Maruyama Y, ○Yamada M, Takahashi K, Yamada M: Ubiquitin ligase Kf-1 is involved in the endoplasmic reticulum-associated degradation pathway., *Biochem Biophys Res Comm*, 374, 737-741, 2008.
11. Yamada M, Shida Y, Takahashi K, Tanioka T, Nakano Y, Tobe T, ○Yamada M: Prg1 is regulated by the basic helix-loop-helix transcription factor Math2., *J Neurochem*, 106, 2375-2384, 2008.
12. Saitoh A, ○Yamada M, Yamada M, Takahashi K, Yamaguchi K, Murasawa H, Nakatani A,