

制整備について当プロジェクトに於ける現状の把握、情報収集を行った。

(倫理面への配慮)

本研究において、治験・高度医療・自主臨床試験に携わる者は、世界医師会ヘルシンキ宣言、薬事法、薬事法施行規則、医薬品/医療機器の臨床試験の実施の基準に関する省令、および関連通知・指針を遵守する。

C. 研究結果

現在、「難治性疾患を標的とした細胞間シグナル伝達制御による創薬スーパー特区」プロジェクトの分担プロジェクト「内因性生理活性ペプチドプロジェクト」に於いて、グレリン（中枢性摂食異常症、慢性呼吸器疾患、糖尿病性神経障害等）、レプチン（脂肪萎縮性糖尿病他）、CNP（軟骨無形成症）、アドレノメデュリン（心筋梗塞、閉塞性動脈硬化症（ASO））に関して、臨床治験や臨床研究、及びトランスレーショナルリサーチが行われている。本研究では、各内因性生理活性ペプチドの研究を進めると共に、医療機関に於いて実施中の研究について、更に研究推進を図るための種々の問題点、改善するための方策やそのための教育プログラムの構築に資するため、現在、研究現場での現状把握や情報収集に努めている。

また本年度は、スーパー特区に対する補正予算により、離れた研究施設間での情報交換や打ち合わせを円滑にするため、京都大学と国立循環器病センター間に於いてテレビ会議システムを設置した。

D. 考察

「創薬スーパー特区」に於ける質の高い医

師主導治験や臨床試験の推進を図るためには、個々の問題点の改善と共に、これを完遂できるチームを育成するプログラムの構築が急務である。そのためには、有用なプログラム構築に資する正確な現状把握や情報収集が必須であると考えられる。

E. 結論

質の高い医師主導治験や臨床試験の推進を図るためには、個々の問題点の改善と共に、これを完遂できるチーム育成に資する教育プログラム等の構築が必要である。

G. 研究発表

1. 論文発表

- ①Inoue Y, Nakahara K, Kangawa K, Murakami N: Transitional change in rat fetal cell proliferation in response to ghrelin and des-acyl ghrelin during the last stage of pregnancy. *Biochem Biophys Res Commun*, 393: 455-460, 2010.
- ②Kyoraku I, Shiomi K, Kangawa K, Nakazato M: Ghrelin reverses experimental diabetic neuropathy in mice. *Biochem Biophys Res Commun*, 389: 405-408, 2009.
- ③Tokudome T, Kishimoto I, Yamahara K, Osaki T, Minamino N, Horio T, Sawai K, Kawano Y, Miyazato M, Sata M, Kohno M, Nakao K, Kangawa K: Impaired recovery of blood flow after hind-limb ischemia in mice lacking guanylyl cyclase-A, a receptor for atrial and brain natriuretic peptides. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 29: 1516-1521, 2009.
- ④Iwakura H, Ariyasu H, Li Y, Kanamoto N, Bando M, Yamada G, Hosoda H, Hosoda K,

- Shimatsu A, Nakao K, Kangawa K, Akamizu T: A mouse model of ghrelinoma exhibited activated growth hormone-insulin-like growth factor I axis and glucose intolerance. *Am J Physiol Endocrinol Metab*, 297: E802-811, 2009.
- ⑤Theil M M, Miyake S, Mizuno M, Tomi C, Croxford J L, Hosoda H, Theil J, von Horsten S, Yokote H, Chiba A, Lin Y, Oki S, Akamizu T, Kangawa K, Yamamura T: Suppression of experimental autoimmune encephalomyelitis by ghrelin. *J Immunol*, 183: 2859-2866, 2009.
- ⑥Schwenke D O, Pearson J T, Shimochi A, Kangawa K, Tsuchimochi H, Umetani K, Shirai M, Cragg P A: Changes in pulmonary blood flow distribution in monocrotaline compared with hypoxia-induced models of pulmonary hypertension: assessed using synchrotron radiation. *J Hypertens*, 27: 1410-1419, 2009.
- ⑦Harada-Shiba M, Takamisawa I, Miyata K, Ishii T, Nishiyama N, Itaka K, Kangawa K, Yoshihara F, Asada Y, Hatakeyama K, Nagaya N, Kataoka K: Intratracheal gene transfer of adrenomedullin using polyplex nanomicelles attenuates monocrotaline-induced pulmonary hypertension in rats. *Mol Ther*, 17: 1180-1186, 2009.
- ⑧Yano Y, Toshinai K, Inokuchi T, Kangawa K, Shimada K, Kario K, Nakazato M: Plasma des-acyl ghrelin, but not plasma HMW adiponectin, is a useful cardiometabolic marker for predicting atherosclerosis in elderly hypertensive patients. *Atherosclerosis*. 204: 590-594, 2009.
- ⑨Nishikimi T, Karasawa T, Inaba C, Ishimura K, Tadokoro K, Koshikawa S, Yoshihara F, Nagaya N, Sakio H, Kangawa K, Matsuoka H: Effects of long-term intravenous administration of adrenomedullin (AM) plus hANP therapy in acute decompensated heart failure: a pilot study. *Circ J*. 73: 892-898, 2009.
- ⑩Hotta M, Ohwada R, Akamizu T, Shibasaki T, Takano K, Kangawa K: Ghrelin increases hunger and food intake in patients with restricting-type anorexia nervosa: a pilot study. *Endocr J*. 56: 1119-1128, 2009.
2. 学会発表
- ①寒川賢治: Ghrelin: From discovery to translational research. 第14回国際内分泌学会議、京都、2010年3月。
- H. 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む。)
1. 特許取得
「新規ペプチド」欧州特許番号1795598・2009年11月18日 (発明者: 寒川賢治他4名、出願人: 寒川賢治)
2. 実用新案登録
なし
3. その他
なし

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）

分担研究報告書

「スーパー特区における臨床試験の基盤形成と完遂を促進する教育プログラムの開発研究
ーアカデミアにおけるスポンサー機能の充実をめざしてー」

研究分担者 名前 中尾 一和

所属 京都大学医学部附属病院 探索医療センター/内分泌・代謝内科学

研究要旨：本教育プログラムの開発の場となる、先端医療開発特区「難治性疾患を標的とした細胞間シグナル伝達制御による創薬」（難病創薬スーパー特区）の研究代表者として、新規内因性生理活性ペプチド、徐放化ドラッグデリバリーシステム医薬品、癌の新規分子免疫療法研究の3プロジェクトからなる研究複合体の構築を行った。さらに京大病院探索医療センターを支援拠点として、高度医療評価会議への申請課題である脂肪萎縮症患者を対象としたレプチン補充療法の長期安全性臨床試験の主任研究者として準備立案を総括した。さらに本特区の活動を広く伝えるため京都大学先端医療開発スーパー特区連携推進プログラム誌を定期発行したほかシンポジウム「スーパー特区と連携した先端医療の開発」ならびに「ワークショップ～日本の創薬におけるオープンイノベーションの在り方～」を開催して、研究体制の推進を行った。

A. 研究目的

本プログラム開発の場となるスーパー特区を組織して、①新規内因性生理活性ペプチド、②徐放化ドラッグデリバリーシステム医薬品、③癌の新規分子免疫療法研究の3プロジェクトからなる研究複合体の構築と研究体制の推進を総括する。

高度医療評価会議への申請課題である脂肪萎縮症患者を対象としたレプチン補充療法の長期安全性臨床試験の主任研究者として準備立案を図る。

B. 研究方法

本特区の活動を広く伝えるため、京都大学先端医療開発スーパー特区連携事務局を組織し、連携代表として京都大学先端医療開発スーパー特区連携プログラム誌の定期発行をおこなった。さらに平成22

年2月5日に京都大学トランスレーショナルリサーチシンポジウム「スーパー特区と連携した先端医療の開発」ならびに、ワークショップ「～日本の創薬におけるオープンイノベーションの在り方～」を京都大学で開催し、研究体制の推進を行うとともに産官学連携の新たなアプローチを追究した。

高度医療評価会議への申請課題である脂肪萎縮症患者を対象としたレプチン補充療法の長期安全性臨床試験の主任研究者として準備立案を行った。

（倫理面への配慮）

薬事法その他の関連法規を遵守して、スーパー特区内の臨床開発を進めた。

C. 研究結果

ワークショップでは、アカデミア、製薬

企業において創薬開発の中核的役割を担うパネリストが、オープンイノベーションについての意見を交換し、新たな産学連携の道を探ることができた。脂肪萎縮症患者を対象としたレプチン補充療法の長期安全性臨床試験の主任研究者として準備立案を総括し、高度医療評価会議への申請準備がほぼ完了した。また、難病創薬スーパー特区の web を年度末に公開して、研究活動の周知に努めた。

<http://www.s-tokku.kuhp.kyoto-u.ac.jp/>

D. 考察

本教育プログラムの開発の場となる、先端医療開発特区「難治性疾患を標的とした細胞間シグナル伝達制御による創薬」(難病創薬スーパー特区)の研究代表者として、新規内因性生理活性ペプチド、徐放化ドラッグデリバリーシステム医薬品、癌の新規分子免疫療法研究の3プロジェクトからなる研究複合体の構築を行うなかで、複数の施設が目標とする創薬開発を円滑にするためには、支援実施体制の強化、なかでも研究者をサポートするスポンサー機能の充実のための本プログラムの必要性が一層明瞭になったと考える。さらに創薬開発の隘路を乗り越えるためには、アカデミアと企業が互いに不足しているものを補い合う、オープンイノベーションが、強力な開発戦略となることが示唆された。

E. 結論

上記の研究を通じ、本教育プログラムの開発準備を進めることができた。

G. 研究発表

1. 論文発表

1) M. Iwanishi, K. Ebihara, T. Kusakabe, W. Chen, J. Ito, H. Masuzaki, K. Hosoda, K. Nakao.

Clinical characteristics and efficacy of pioglitazone in a Japanese diabetic patient with an unusual type of familial partial lipodystrophy.

Metabolism. 58(12):1681-7.2009

2) K. Nakao, A. Yasoda, K. Ebihara, K. Hosoda, M. Mukoyama.

Translational research of novel hormones: lessons from animal models and rare human diseases for common human diseases.

J Mol Med. 87(10):1029-39, 2009

3) D. Taura, M.D., M. Noguchi, M. Sone, K. Hosoda, E. Mori, Y. Okada, K. Takahashi, K. Homma, N. Oyamada, M. Inuzuka, T. Sonoyama, K. Ebihara, N. Tamura, H. Itoh, H. Suemori, N. Nakatsuji, H. Okano, S. Yamanaka, K. Nakao

Adipogenic differentiation of human induced pluripotent stem cells: comparison with that of human embryonic stem cells

FEBS Lett. 583(6):1029-33. 2009

4) T. Kusakabe, H. Tanioka, K. Ebihara, M. Hirata, L. Miyamoto, F. Miyayama, H. Hige, D. Aotani, T. Fujisawa, H. Masuzaki, K. Hosoda, K. Nakao.

Beneficial effects of leptin on glycaemic and lipid control in a mouse model of type 2 diabetes with increased adiposity induced by streptozotocin and a high-fat diet.

Diabetologia. 52(4):675-83. 2009

5) H. Masuzaki, T. Tanaka, K. Ebihara, K. Hosoda, K. Nakao.

Hypothalamic melanocortin signaling and leptin resistance--perspective of therapeutic application for obesity-diabetes syndrome.

Peptides. 30(7):1383-6.2009

6) N. Kobayashi, H. Masuzaki, T. Tanaka, S. Yasue, T. Ishii, T. Tomita, T. Miyawaki, T. Komeda, Y. Fukuda, T. Kusakabe, M. Noguchi, J. Fujikura, K. Ebihara, M. Hirata, K. Hosoda, N. Satoh, M. Nakajima, Y. Okabayashi, T. S. Sato and K. Nakao.

Index of the systemic balance of end products of glucocorticoid metabolism in fresh urine from humans. Its potential usefulness in the evaluation of obesity-related diseases.

Obesity Research and Clinical Practice,
3(2):53-63. 2009

2. 学会発表

(発表誌名巻号・頁・発行年等も記入)

1) 中尾一和

日本内分泌学会の針路

第82回日本内分泌学会学術総会

2009年4月24日, 前橋

日本内分泌学会雑誌85巻1号136ページ

2) 中尾一和

メタボリックシンドロームと高血圧

—Adipotoxicityの概念と分子基盤—

第32回日本高血圧学会総会

2009年10月2日, 大津

第32回日本高血圧学会総会プログラム

・抄録集140ページ

3) 中尾一和

ミネラルコルチコイド受容体の臨床

的意義—原発性アルドステロン症か

らの学習—

第13回日本心血管内分泌代謝学会学術総会, 2009年10月23日, 大宮

第13回日本心血管内分泌代謝学会学術総会プログラム

および抄録集46ページ

4) 中尾一和

臨床医学研究 : Translational
Research & EBM

第83回日本薬理学会年会

2010年3月17日, 大阪

Journal of Pharmacological Sciences

Vol. 112(1):4Pページ

H. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む。)

1. 特許取得

該当なし

2. 実用新案登録

該当なし

3. その他

該当なし

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）

分担研究報告書

「スーパー特区における臨床試験の基盤形成と完遂を促進する教育プログラムの開発研究
-アカデミアにおけるスポンサー機能の充実をめざして-

研究分担者 名前 清水 章 所属 京都大学医学部附属病院 探索医療開発部

研究要旨：臨床試験の基盤形成と完遂を促進するために、探索医療センターの流動プロジェクトや関連研究施設などの研究者、医師が主導する開発型医師主導治験および高度医療評価制度の下での臨床試験（第3項先進医療）の準備支援を行った。この過程において、これら新規・先端医療開発に関わる臨床試験計画書の作成ならびに試験遂行に必要なノウハウ獲得に向けた on the job training を試みた。

A. 研究目的

臨床試験基盤を形成し、新規・先端医療開発のための臨床試験の完遂を促進するため、臨床試験を指導する医師や支援する人材を養成する教育プログラムを開発する。

B. 研究方法

医学部附属病院の研究者などが、開発型医師主導治験および高度医療評価制度の下での臨床試験を届出・申請するにあたり、実践的支援を行いつつ、臨床試験を指導する医師や支援する人材の on the job training を試みた。

（倫理面への配慮）

上記の治験、臨床試験の届出・申請・実施に必要な倫理、IRB 審査を受け、承認された。

C. 研究結果

新規医療材料の探索的医師主導治験について PMDA における対面助言を受け、治験届けを提出、受理された。希少疾患に対し著効を示す新規薬剤の医師主導治験および高度医療評価制度の下での臨床試験につき、対

面助言（PMDA）、事前相談（厚生労働省）

を受け、届出・申請の準備を整えた。英仏における医師主導医療開発についての調査結果を教育プログラム開発の助けとした。

D. 考察

新規・先端医療開発に関わる臨床試験計画書の作成ならびに試験遂行に必要なノウハウの重要性を再認識した。

E. 結論

臨床試験の基盤形成と完遂の促進には、十分なノウハウを持ってこれを支援することが不可欠であり、これを行う人材の養成が必須であることが再確認された。

G. 研究発表

1. 論文発表

Intrat. Immunol. 21 巻, 467-5476 (2009)

J. Immunol. 184 巻, 2785-2792 (2010)

2. 学会発表

仏ポンピドー病院主催の国際会議（French-Japanese Translational Research Initiative, 4th、パリ）で講演

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）

分担研究報告書

「 γ δ 型 T 細胞を標的とした癌免疫療法の開発に関する研究」

研究分担者 名前 湊 長博 所属 京都大学大学院医学研究科 免疫細胞生物学

研究要旨：本研究事業は、腎臓癌、前立腺癌などの泌尿器系癌および、乳癌に対する革新的癌免疫療法を開発し、生存率および QOL を共に向上させることを目的とし、高度医療評価制度による臨床試験ならびに多施設医師主導型治験を推進する。

A. 研究目的

泌尿器系癌に対する γ δ 型 T細胞とその活性化薬剤を利用した新規癌免疫療法の探索的臨床試験および乳癌に対する窒素含有型ビスホスホン酸の γ δ 型 T細胞腫瘍傷害性亢進能を利用した癌免疫療法の POC取得を目指した多施設医師主導型治験を平行して進め、 γ δ 型 T細胞を標的とした癌免疫療法の確立と標準医療化をめざす。

B. 研究方法

泌尿器系癌：従来行ってきた γ δ 型 T細胞移入療法について、腎癌に加え、前立腺癌、膀胱癌についてもプロトコールを作成、倫理委員会での審査を経た後、東京女子医大病院において臨床研究を進め、POC取得を目指めざす。さらに同療法について高度医療承認をめざす。

乳癌：窒素含有型ビスホスホン酸のアジュバント療法への併用効果について、多施設医師主導型治験を推進する。このためのプロトコールの倫理委員会での承認と、京大探索医療センターでの臨床治験の推進体制の確立をめざす。

（倫理面への配慮）

すべての臨床研究プロトコールは、当該機

関での倫理委員会での審議と承認を得る。

C. 研究結果

泌尿器系癌：試験薬調製用化合物の安定供給体制を整えた。前立腺・膀胱癌治療のプロトコールを作成、倫理委員会への亭主値準備を終了、高度医療申請への事前面談を行った。その結果、平成 22 年度中の臨床研究推進のめどがたった。

乳癌：多施設参加によるプロトコール委員会を設置、プロトコール概要書をほぼ完成した。医師主導治験の事前相談および試験薬提供企業との契約書作成に準備を開始した。京大探索センターを中心にデータマネジメントの体制を整えた。

D. 考察

医師主導による多施設治験は初めての試みであり、資金面・データマネジメントを含め多くの困難があったが、試験薬提供企業の協力のみども立ち、軌道に乗りつつあると考える。

E. 結論

おおむね、本年度は当初目的を達成しえたものとする。

G. 研究発表

1. 論文発表

Minato, N., and Hattori, M. (2009) Spa-1 (Sipa1) and Rap signaling in leukemia and cancer metastasis. (Review article) *Cancer Science* 100; 17-23.

Hiasa, A., Nishikawa, H., Hirasawa, M., Kitano, S., Chono, H., Yu, S. S., Mineno, J., Tanaka, Y., Minato, N., Kato I., and Shiku, H. (2009) Rapid ab TCR-mediated responses in gd T cells transduced with cancer-specific TCR genes. *Gene Therapy*, 16, 620-628.

Masuda, K, Germeraad, W, Satoh, R, Itoi, M, Ikawa, T, Minato, N., Katsura, Y, van Ewijk, W, and Kawamoto, H. (2009) Notch activation in thymic epithelial cells induces development of thymic microenvironments. *Mol. Immunol.* 46, 1756-1767.

Nakajima, Y., Moriyama, M., Hattori, M., Minato, N., Nakanishi, S. (2009) Identification of ON bipolar cell-specific genes. *J. Biochem.* 145, 811-818.

Minato, N. (2009) Rap signaling in normal lymphocyte development and leukemia genesis. (Review article) *Immune Network*. 9, 35-40.

Hara S, Nakaseko C, Yamasaki S, Hattori M, Bos JL, Saito Y, Minato N., Saito T. (2009) Involvement of Rap-1 activation and early termination of immune synapse in CTLA-4-mediated negative signal. *Hematology. Jun*;14(3):150-8.

Katayama, Y., Sekai, M., Hattori, M., Miyoshi, I., Hamazaki, Y, and Minato, N. (2009) Rap signaling is crucial for the competence of IL-7 response and the development of B-lineage cells. *Blood* 114; 1768-1775.

Shimatani, K., Nakashima, Y., Hattori, M., Hamazaki, Y., and Minato, N. (2009) Memory phenotype PD-1⁺ CD4⁺ T cells expressing C/EBPa underlie T cell immunodepression in senescence and leukemia. *Proc. Nat. Acad. Sci. USA.* 106;15807-15812.

Kasagi, S, Kawano, S, Okazaki, T, Honjo, T, Morinobu, A, Hatachi, S, Shimatani, K, Tanaka, Y, Minato, N. and Kumagai, S. (2010) Anti-PD-1 antibody reduces CD4+ PD-1+ T cells and relieves the lupus-like nephritis of 1 NZB/W F1 mice. *J.Immunol.*, 184:2337-2347.

Kobayashi H, Tanaka Y, Shimmura H, Minato N. and Tanabe K. (2010) Complete remission of lung metastasis following adoptive immunotherapy using activated autologous gammadelta T-cells in a patient with renal cell carcinoma. *Anticancer Res.* 30:575-579.

2. 学会発表

Minato, N, Human gamma delta T cells and cancer immunotherapy. 日本免疫学会シンポジウム, 2009,12,3, 大阪

Minato, N, Immunosenescence and immunosurveillance, KTCC 国際シンポジウム 2009,6,1, 京都

H. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む。)

1. 特許取得

新規リンパ球処理剤 (国際出願、2009-162430)

発明者 ; 田中義正、湊 長博

2. 実用新案登録

該当なし

3. その他

該当なし

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）

分担研究報告書

「スーパー特区プロジェクトの研究体制整備」

研究分担者 名前 田畑 泰彦 所属 京都大学 再生医科学研究所

研究要旨：臨床研究に必要な塩基性線維芽細胞増殖因子（bFGF）を徐放化するゼラチン
ハイドロゲル作製のための体制作りを進めた。私たちのグループに加えて、臨床研究用
ハイドロゲルを作製する病院薬剤部、ハイドロゲルを用いた血管新生治療を行う心臓血
管外科、臨床研究をサポートする探索医療センターが集まり、有益な討議が行われ、臨
床研究のためのハイドロゲルの規格を設定した。

A. 研究目的

スーパー特区で治験・臨床試験を効率的に実施し完遂するためには、実施医療機関の試験責任医師（インベスティゲーター）機能だけでなく、従来の治験では製薬企業が担ってきた臨床試験を発案・運営・管理するスポンサー機能（開発戦略、規制対応、プロジェクト管理、知財、契約、補償、品質管理など）が極めて重要である。医師主導治験・臨床試験では研究者がインベスティゲーターかつスポンサーとしてこの二つの責務を負うが、特に後者のスキル・ノウハウが絶対的に不足しているために試験の完遂に支障をきたし、革新的医療技術の開発を阻害している。

京都大学探索医療センターは、国内でいち早く医師主導治験・臨床試験支援体制の整備を進めており、橋渡し研究支援推進プログラムやスーパー特区における採択課題の支援が期待されている。そのために、探索医療センター各部門のプロフェッショナルが、アカデミアにおけるスポンサー機能の充実をめざして、医師・医療専門職・関連研究職に対する教育プログラムを開発し、国内外の講師を招聘して公開講座を開講す

るとともに欧米の研修プログラムを導入して、スーパー特区医療機関において治験・臨床試験の完遂を総合的に推進できる人材を育成することを目標とする。座学、On the Job Training (OJT)、自己啓発を教育システムの3本柱として、受講者のモチベーション維持や教育効果の向上のために、キャリアラダー戦略を展開する。

本研究では、これらの目的を実現すべく、スーパー特区プロジェクト「難治性疾患を標的とした細胞間シグナル伝達制御による創薬」の研究体制の整備を行う。

B. 研究方法

私たちは、スーパー特区プロジェクト「難治性疾患を標的とした細胞間シグナル伝達制御による創薬」の中の「徐放化ドラッグデリバリーシステム (DDS) 医薬品を用いた最先端治療法の開発」を進めている。このプロジェクトを実現するために、すでに、生物活性をもつ塩基性線維芽細胞増殖因子 (bFGF) を2週間にわたって徐放化（徐々に放出）できる生体吸収性のゼラチンハイドロゲルのGMP準拠の製造施設を京都大学附属病院の薬剤部に整備してきた。この施設を

利用して、bFGF徐放に最適な性質をもつ
ハイドロゲルの作製方法とその性質の規格化
に関して、探索医療センター、京都大学附
属病院の薬剤部と心臓血管外科グループと
私たちとの間で議論を行った。

(倫理面への配慮)

該当なし

C. 研究結果

bFGFの徐放化に影響を与えるハイドロゲルの性質として、ハイドロゲル自身の体内分解性とbFGFのハイドロゲルへの固定化能がある。前者は、ハイドロゲルを構成しているゼラチン分子鎖の架橋の程度に関係しており、架橋度が高くなるほど、ハイドロゲルの分解性は低下する。架橋度を見積る指標としてハイドロゲルの含水率がある。架橋度が高くなるほど、この含水率は低くなり、ハイドロゲルの分解性は低下する。ゼラチンハイドロゲルは、主として、体内では酸素によって分解される。そのため、通常はハイドロゲルの分解性は動物を用いて評価することが必要となる。この分解性評価は煩雑で時間がかかることから、*in vitro*でのハイドロゲル分解性の評価法が必要であり、考えた。ハイドロゲルをHCl水溶液中に投下、37°Cで6時間、ハイドロゲルの加水分解を行う。加水分解程度をHCl水溶液中のゼラチンの水可液化部分の濃度から定量した。この*in vitro*分解性評価と動物を用いた*in vitro*分解性評価との間により相関性が認められた。

ゼラチンハイドロゲルからのbFGFの徐放メカニズムは以下のようなものである。bFGFがハイドロゲルを構成しているゼラチン分子

と物理化学的に相互作用しているため、bFGFはハイドロゲル内に固定化されている。この状態ではbFGFはハイドロゲルから放出されない。ハイドロゲルが分解され、ゼラチンが水可溶化されることにより、bFGFはハイドロゲルから放出される。このシステムがうまく稼働するためには、bFGFがゼラチンハイドロゲル内に固定化されること、ハイドロゲルの分解にともなうゼラチンの水可溶化がうまくコントロールされることである。bFGFのハイドロゲルへの固定化は、bFGFのハイドロゲルへの吸着挙動を調べることによって評価することができる。bFGF水溶液中にハイドロゲルを投入、37°Cで所定時間インキュベーションした後、水溶液中に残存しているbFGFを液体クロマトグラフィにて定量した。この定量方法により、ハイドロゲルがもつbFGFの固定化能を評価することができた。

ハイドロゲル作製時におけるゼラチン濃度と架橋試薬としてのグルタルアルデヒド濃度を規定することによって、再現性よく同じbFGF固定化能と生体内分解吸収性をもつゼラチンハイドロゲルの作製が可能となった。

D. 考察

bFGF徐放化に最適なゼラチンハイドロゲルの作製法について、検討を行った。この際、ハイドロゲル作製に関与する私たちのグループと病院薬剤部、ハイドロゲルを用いて治療を行う医師、臨床研究の進行の際の周辺環境を整える探索医療センターとが一体となり、議論を行うことによって、薬剤部施設の利用限界、臨床現場からの生の声、臨床研究を進める上での規則、体制の

面からの注意点などに関して、さまざまな意見やコメントが得られた。これらは今後の革新的医療技術を大学から発進していく上において、大変、重要なものであった。特に、しっかりとしたハイドロゲルの作製の実現、および高い再現性をもち、かつ規格化された信頼のおける臨床試験結果を導くためには、施設の充実はもちろんのこと、事務処理とハイドロゲル作製実務を責任をもって行える人材の育成と確保が、最も大切であることが再認識された。

E. 結論

bFGF 徐放ハイドロゲルを用いた下肢虚血疾患の血管新生治療に対する今年度のサポート体制はよく機能したと考えられる。今後は次へのステップとして、先進医療への展開を指して、よりグループ間の人的、知的交流を促し、大学発の革新的医療技術の創出を行っていききたい。

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

Ⅲ. 研究成果の刊行に関する一覧表

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
平岡真寛、 小川修 (監修) 横出正之、 岸本寛史 (編集)		横出正之、 岸本寛史	緩和医療レク チャー	遠見書房	東京	2010	
川上浩司、 堀部智久	再生医療材料の安 全性と臨床研究へ の応用	梅澤明弘、 末盛博文、 高橋淳	実験医学増 刊：再生医療 の最前線 2010	羊土社	東京	2010	152-158
大門貴志、 吉川俊博、 手良向聡 (訳)	A Handbook of Statistical Analyses Using R, Second Edition	Brien S Everitt and Torsten Hothorn	Rによる統計 解析ハンドブ ック, 第2版.	メディカ ル・パブ リケーシ ョンズ	東京	2010	
新美三由 紀		新美三由 紀、 青谷恵利 子、 小原 泉、 齋藤裕子	ナースのため の臨床試験入 門	医学書院	東京	2010	

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
Sugimoto M, Arai H, Tamura Y, Murayama T, Khaengkhan P, Nishio T, Ono K, Ariyasu H, Akamizu T, Ueda Y, Kita T, Harada S, Kamei K, Yokode M.	Mulberry leaf ameliorates the expression profile of adipocytokines by inhibiting oxidative stress in white adipose tissue in db/db mice.	Atherosclero sis	204	388-394	2009
Shimada K, Murayama T, Yokode M, Kita T, Uzui H, Ueda T, Lee JD, Kishimoto C.	N-Acetylcysteine reduces the severity of atherosclerosis in apolipoprotein E-deficient mice by reducing superoxide production.	Circulation Journal	73	1337-1341	2009

Takeda K, Hida T, <u>Sato T</u> , Ando M, Seto T, Satouchi M, Ichinose Y, Katakami N, Yamamoto N, Kudoh S, Sasaki J, Matsui K, Takayama K, Kashii T, Iwamoto Y, Sawa T, Okamoto I, Kurata T, Nakagawa K, Fukuoka M	Randomized phase III trial of platinum-doublet chemotherapy followed by gefitinib compared with continued platinum-doublet chemotherapy in Japanese patients with advanced non-small-cell lung cancer: results of a West Japan Thoracic Oncology Group Trial (WJTOG0203)	Journal of Clinical Oncology	28	753-760	2010
Okusaka T, Kasugai H, Shioyama Y, Tanaka K, Kudo M, Saisho H, Osaki Y, Sata M, Fujiyama S, Kumada T, Sato K, Yamamoto S, Hinotsu S, <u>Sato T</u>	Transarterial chemotherapy alone versus transarterial chemoembolization for hepatocellular carcinoma: a randomized phase III trial.	Journal of Hepatology	51	1030-1036	2009
Furuse J, Okusaka T, Ohkawa S, Nagase M, Funakoshi A, Boku N, Yamao K, Yamaguchi K, <u>Sato T</u>	A phase II study of uracil-tegafur plus doxorubicin and prognostic factors in unresectable biliary tract cancer.	Cancer Chemotherapy and Pharmacology	65	113-120	2009
Shindo Y, Sato S, Maruyama E, Ohashi T, Ogawa M, Hashimoto N, Imaizumi K, <u>Sato T</u> , Hasegawa Y	Health-care-associated pneumonia among hospitalized patients in a Japanese community hospital.	Chest	135	633-640	2009
<u>川上浩司</u>	これからの薬剤開発と臨床試験	感染・炎症・免疫	39	63-71	2010

三浦和美、 八田太一、 村山敏典、 秋山治彦、 後藤公志、 赤水尚史、 中村孝志 横出正之	自主臨床試験に参加した被験者を対象としたCRCの貢献に関する質問票調査	臨床薬理	41	53-57	2010
<u>新美三由紀</u>	CRCの専門性アップに必要な研修とトレーニング：臨床試験データマネジメント	臨床薬理	40(2)	31S-32S	2009
Yanagihara K, Yoshimura K, <u>Niimi M</u> , Yasuda H, Sasaki T, Nishimura T, Ishiguro H, Matsumoto S, Kitano T, Kanai M, Misawa A Tada H, Teramukai S, Mio T, Fukushima M.	Phase II study of S-1 and docetaxel for previously treated patients with locally advanced or metastatic non-small-cell lung cancer	Cancer Chemotherapy and Pharmacology	13	Online	2010
Kanai M, Yoshioka A, Tanaka S, Nagayama S, Matsumoto S, Nishimura T, <u>Niimi M</u> , Teramukai S, Takahashi R, Mori Y, Kitano T, Ishiguro H, Yanagihara K, Chiba T, Fukushima M, Matsuda F.	Associations between glutathione S-transferase pi Ile105Val and glyoxylate aminotransferase Pro11Leu and Ile340Met polymorphisms and early-onset oxaliplatin-induced neuropathy	Cancer Epidemiology	34	189-193	2010
Tamura Y, Sugimoto M, <u>Murayama T</u> , <u>Minami M</u> , Nishikaze Y, Ariyasu H, Akamizu T, Kita T, <u>Yokode M</u> , Arai H	C-C chemokine receptor 2 inhibitor improves diet-induced development of insulin resistance and hepatic steatosis in mice.	Journal of Atherosclerosis and Thrombosis	17	219-228	2010

Sumi E, Murayama T, Yokode M.	A survey of attitudes toward clinical research among physicians at Kyoto University Hospital.	BMC Medical Education	9	75	2009
Inoue Y, Nakahara K, Kangawa K, Murakami N.	Transitional change in rat fetal cell proliferation in response to ghrelin and des-acyl ghrelin during the last stage of pregnancy.	Biochemical and Biophysical Research Communications	393	455-460	2010
Kyoraku I, Shiomi K, Kangawa K, Nakazato M.	Ghrelin reverses experimental diabetic neuropathy in mice.	Biochemical and Biophysical Research Communications	389	405-408	2009
Tokudome T, Kishimoto I, Yamahara K, Osaki T, Minamino N, Horio T, Sawai K, Kawano Y, Miyazato M, Sata M, Kohno M, Nakao K, Kangawa K.	Impaired recovery of blood flow after hind-limb ischemia in mice lacking guanylyl cyclase-A, a receptor for atrial and brain natriuretic peptides.	Arterioscler Thromb Vasc Biol	29	1516-1521	2009
Iwakura H, Ariyasu H, Li Y, Kanamoto N, Bando M, Yamada G, Hosoda H, Hosoda K, Shimatsu A, Nakao K, Kangawa K, Akamizu T.	A mouse model of ghrelinoma exhibited activated growth hormone-insulin-like growth factor I axis and glucose intolerance.	Am J Physiol Endocrinol Metab	297	E802-811	2009
Theil M M, Miyake S, Mizuno M, Tomi C, Croxford J L, Hosoda H, Theil J, Von Horsten S, Yokote H, Chiba A, Lin Y, Oki S, Akamizu T, Kangawa K, Yamamura T.	Suppression of experimental autoimmune encephalomyelitis by ghrelin.	The Journal of Immunology	183	2859-2866	2009

Schwenke D O, Pearson J T, Shimochi A, Kangawa K, Tsuchimochi H, Umetani K, Shirai M, Cragg P A.	Changes in pulmonary blood flow distribution in monocrotaline compared with hypoxia-induced models of pulmonary hypertension: assessed using synchrotron radiation.	Journal of Hypertension	27	1410-1419	2009
Harada-Shiba M, Takamisawa I, Miyata K, Ishii T, Nishiyama N, Itaka K, Kangawa K, Yoshihara F, Asada Y, Hatakeyama K, Nagaya N, Kataoka K.	Intratracheal gene transfer of adrenomedullin using polyplex nanomicelles attenuates monocrotaline-induced pulmonary hypertension in rats.	Molecular Therapy	17	1180-1186	2009
Yano Y, Toshinai K, Inokuchi T, Kangawa K, Shimada K, Kario K, Nakazato M.	Plasma des-acyl ghrelin, but not plasma HMW adiponectin, is a useful cardiometabolic marker for predicting atherosclerosis in elderly hypertensive patients.	Atherosclerosis	204	590-594	2009
Nishikimi T, Karasawa T, Inaba C, Ishimura K, Tadokoro K, Koshikawa S, Yoshihara F, Nagaya N, Sakio H, Kangawa K, Matsuoka H.	Effects of long-term intravenous administration of adrenomedullin (AM) plus hANP therapy in acute decompensated heart failure: a pilot study.	Circulation Journal	73	892-898	2009
Hotta M, Ohwada R, Akamizu T, Shibasaki T, Takano K, Kangawa K.	Ghrelin increases hunger and food intake in patients with restricting-type anorexia nervosa: a pilot study.	Endocrine Journal	56	1119-1128	2009

Suto H, Katakai T, Sugai M, Kinashi T, <u>Shimizu A.</u>	CXCL13 production by an established lymph node stromal cell line via lymphotoxin-beta receptor engagement involves the cooperation of multiple signaling pathways.	International Immunology	21(4)	467-476	2009
Watanabe K, Sugai M, Nambu Y, Osato M, Hayashi T, Kawaguchi M, Komori T, Ito Y, <u>Shimizu A.</u>	Requirement for Runx proteins in IgA class switching acting downstream of TGF- β 1 and retinoic acid signaling.	The Journal of Immunology	184(6)	2785-2792	2010

IV. 研究成果の刊行物・別刷

京都大学がんプロフェッショナル養成プラン緩和医療医コース

緩和医療 レクチャー

がん患者の症状緩和のために

監修：平岡真寛・小川 修

編集：横出正之・岸本寛史