

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： 臨床試験における必要参加者数の統計的見積もり

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

臨床試験ではまだ医薬品や治療法として確立していない「候補」治療の有効性を評価することが目的であるため、できるだけ多くの患者の参加が望まれる。しかし候補治療は、有効である保証はないがリスクは必ず存在する。このため必要以上にたくさんの参加者に「候補」治療を使用することは、倫理的に問題がある。臨床試験では必要最低限の参加者数で主要目的を検証しなければならず、参加者数を計算するための統計ソフトを作成する。

A. 研究目的

臨床試験は新医薬品、新治療法の候補（以下「試験治療」）の有効性を確立するために実施するので、できるだけ多くの患者に参加してもらい試験を実施できることが理想である。しかし、試験治療は有効性の保証はなくとも、有害な作用は必ず存在するため、必要以上に多数の患者がリスクを負うことは倫理的な問題がある。

したがって臨床試験では科学的な根拠にもとづいて、有効性の主要評価項目に関する仮説を検証するに足る、必要最小限の参加者数を見積もる必要がある。

本研究では統計ソフトJMPを用いて、主要評価項目が割合の差である場合と生存期間である場合に必要参加者数を計算する「データテーブル」を作成することを目的とする。

B. 研究方法

本研究では、試験治療とコントロール（標準治療、プラセボなど）の2グループ比較を考える。主要評価項目が改善・非改善、生存・死亡といったイベントの発生であり、改善割合や死亡割合などのイベント発生割合の差を調べるのが目的の臨床試験を考えよう。

割合の差の検定には Fisher の正確な確率の近似として連続修正を行ったカイ二乗検定を用いる。必要な参加者数を決定するためには、

- 1) 検定のアルファレベル
- 2) 検定の検出力
- 3) コントロールのイベント発生割合の見積もり値 P_0
- 4) P_0 をこれ以上上回れば試験治療が有効と考えてよい差 δ を定める必要がある。

検定のアルファレベルは、「割合に差がない」という帰無仮説がほんとうは正しい場合に、誤って「差がある」と判断してしまう頻度であり、検証的な臨床試験では慣例として「両側 5%」が用いられる。検出力は、ほんとうに候補治療に δ 以上の効果がある場合に、正しく「差がある」と判断できる頻度である。検証的な臨床試験では慣例として「検出力 80%」以上が用いられる。 P_0 はこれまでの標準治療の成績などをもとにして設定し、 δ はこれまでの臨床試験の結果などから見積もることになる。

試験治療で期待されるイベント発生割合を $P_1=P_0+\delta$ とすると、試験治療グループに必要な参加者数 n は、

$$n = \left(\frac{A + \sqrt{A^2 + 2 \frac{k+1}{k} |P_1 - P_0|}}{2(P_1 - P_0)} \right)^2$$

となる。ここで、 k は割り付け比で試験治療 n 人に対しコントロールを kn 人に割り付けることを意味し、 A は、

$$A = Z_{\alpha/2} \sqrt{\frac{k+1}{k} \bar{P}(1-\bar{P})} + Z_{\beta} \sqrt{P_1(1-P_1) + \frac{P_0(1-P_0)}{k}}$$

$$\bar{P} = \frac{P_1 + kP_0}{1+k}$$

Z_{α} は標準正規分布の上側 100 α パーセント点、 α は両側アルファレベル、 β は 1-検出力である。

次に主要評価項目が生存期間、無増悪生存期間といった 2 グループの生存期間の比較である場合を考えよう。生存時間分布としては指数分布を仮定し、Cox の

F 検定で生存期間を比較する。

必要な参加者数を決定するためには、

- 1) 検定のアルファレベル
- 2) 検定の検出力
- 3) コントロールのイベント発生率 (ハザード) の見積もり値 d_0
- 4) d_0 を何分の 1 以上下回れば試験治療が有効と考えてよいかその比 R
- 5) 参加者の登録期間 T_1
- 6) 登録期間終了後から追跡終了までの期間 (追跡期間) T_2

を定める必要がある。

d_0 はこれまでの標準治療の成績をもとに、 R はこれまでの臨床試験結果などから見積もることになるのは割合の差の場合とおなじであるが、生存時間の場合には試験参加者の登録期間、登録期間終了から追跡終了までの期間も設定する。

試験治療で期待されるイベント発生率を $d_1=Rd_0$ とすると、試験治療グループに必要な参加者数 n は、

$$n = \frac{[Z_{\alpha/2}(A_T d_1 + k A_C d_0) + Z_{\beta}(A_T + k A_C) \sqrt{d_1 d_0}]^2}{k(d_1 - d_0)^2 A_T A_C (A_T d_1 + k A_C d_0)}$$

となる。 k は割り付け比、 A_T 、 A_C は、

$$A_T = \frac{d_1 T_1 - \exp(-d_1 T_2) [1 - \exp(-d_1 T_1)]}{d_1^2 T_1}$$

$$A_C = \frac{d_0 T_1 - \exp(-d_0 T_2) [1 - \exp(-d_0 T_1)]}{d_0^2 T_1}$$

である。(Sato, 2002)

C. 研究結果

割合の差にもとづく必要参加者数と生存時間解析にもとづく必要参加者数の計算を実行するため、JMP の機能を用いてデータテーブルを作成した。

図 1 に割合の差にもとづく設計の例を

しめした。(生存時間にもとづく設計も同様である。) 両側アルファレベルを 5%、 $P_0=0.1$ 、 $P_1=0.3$ とし、検出力を 90%と

80%、割り付け比を 1:1、2:1 とした場合の計算結果をしめす。

割合の差サイズ	割付比	alpha	power	P1	P0	Test	Control	Total
1	1	0.05	0.9	0.3	0.1	92	92	184
2	1	0.05	0.8	0.3	0.1	72	72	144
3	0.5	0.05	0.9	0.3	0.1	140	70	210
4	0.5	0.05	0.8	0.3	0.1	111	56	167

図 1. 割合の差にもとづく参加者数

割り付け比 (割付比)、アルファレベル (alpha)、検出力 (power)、 P_1 (P1)、 P_0 (P0) をデータテーブルに入力することで、試験治療に必要な参加者数が「Test」欄に、コントロールに必要な対象者数が「Control」欄に、その合計が「Total」欄に表示される。

D. 考察

ICH 統計ガイドライン「臨床試験のための統計的原則」(厚生省, 1998) では、必要参加者数を計算する方法、計算に使用した見積もり値はその設定根拠とともに、試験計画書に記載することを要求している。さらに、これらの見積もり値は過去の試験結果などの不確実な情報にもとづいて設定しているので、「これらの仮定からの様々なずれに対して、必要な被験者数がどの程度変わり易いか調べることは重要であり、このためには実際に起

こりうるずれの範囲に対応する被験者数の範囲を示すこと」と、見積もりに用いた値の不確実性を考慮した感度解析の重要性を述べている。

このため必要参加者数の設計には、医療統計専門家と臨床家が共同してあたることが重要である。

E. 結論

臨床試験に必要な参加者数を計算するための JMP データテーブルを、割合の差を比較が主要評価項目となっている場合、生存時間の比較が主要評価項目となっている場合について作成した。

どちらも優越性を検証するための臨床試験を想定したものであるが、今後は非劣性試験、同等性試験についても計算できるソフトを開発する必要がある。

【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
2. Sato T. Sample size for survival analysis based on the conditional score test for person-time observations. *Japanese Journal of Biometrics* 2002; 23: 27-35.
3. Furuse J, Okusaka T, Ohkawa S, Nagase M, Funakoshi A, Boku N, Yamao K, Yamaguchi K, Sato T: A phase II study of uracil-tegafur plus doxorubicin and prognostic factors in patients with unresectable biliary tract cancer. *Cancer Chemotherapy and Pharmacology* 65: 113-120, 2009.
4. Shindo Y, Sato S, Maruyama E, Ohashi T, Ogawa M, Hashimoto N, Imaizumi K, Sato T, Hasegawa Y: Health-care-associated pneumonia among hospitalized patients in a Japanese community hospital. *Chest* 135: 633-640, 2009.

F. 研究発表

【論文発表】

1. Takeda K, Hida T, Sato T, 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.
2. 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, Sato T: Transarterial chemotherapy alone versus transarterial chemoembolization for hepatocellular carcinoma: a randomized phase III trial. *Journal of Hepatology* 51: 1030-1036, 2009.

「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 文彦 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。平成 21 年度は前年度に続き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と健常者 DNA 検体を用いた遺伝解析のワークフローの検討をおこなった。

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) 前年度に収集したクローン病患者

の末梢血 DNA 検体を用いて、ゲノム状に点在する遺伝子多型の網羅的タイピングをおこなうことを目的とする。本年度は網羅的タイピング（ゲノムスキャン）からデータの収集、データベースへの格納、タイピングデータの品質管理と標準化、統計遺伝学的解析といった一連のワークフローを検証し、また実際に健常者の DNA 検体を用いたタイピングテストを実施した。

C. 研究結果と考察

- (1) 公共データベースの情報を集約・分析し、現在までに報告されている関連遺伝子群の情報を集積した。
- (2) 本研究に特化した臨床情報データベースの構築と、既存の遺伝子データベースのカスタマイズをおこない、データの格納、品質管理、標準化を可能とし、2010 年度に予定される関連解析の準備がほぼ整った。
- (3) 種々の患者臨床情報と遺伝子多型との間の関連を解析するための QTL 解析が可能となった。
- (4) イルミナ社の多型アレイを用いたゲノムスキャンの予備実験を健常者の DNA 検体を用いて実施し、遺伝解析の一連のワークフローの検証と改良を行った。それによって 2010 年度のタイピング実験の方針を決定した。

D. 結論

疾患関連、治療反応性関連遺伝子の同定により、クローン病の治療と予後予測が分子レベルのエビデンスに基づいた個別化医療として行えるようになることを期待している。

E. 研究発表

[論文発表]

1. Wada, M., Marusawa, H., Yamada, R., Nasu, A., Osaki, Y., Kudo, M., Nabeshima, M., Fukuda, Y., Chiba, T. and Matsuda, F. (2009) Association of genetic polymorphisms with interferon-induced haematologic adverse effects in chronic hepatitis C patients. *J. Viral. Hepat.* **16**, 388-396.
2. Wahlberg, K., Jiang, J., Rooks, H., Jawaid, K., Matsuda, F., Yamaguchi, M., Lathrop, M., Thein, S.L. and Best, S. (2009) The HBS1L-MYB intergenic interval associated with elevated HbF levels shows characteristics of a distal regulatory region in erythroid cells. *Blood.* **6**, 1254-1262.
3. Le Clerc, S., Limou, S., Coulonges, C., Carpentier, W., Dina, C., Taing, L., Delaneau, O., Labib, T., Sladek, R.; ANRS Genomic Group, Deveau, C., Guillemain, H., Ratsimandresy, R., Montes, M., Spadoni, J. L., Therwath, A., Schächter, F., Matsuda, F., Gut, I., Lelièvre, J. D., Lévy, Y., Froguel, P.,

- Delfraissy, J. F., Hercberg, S. and Zagury, J. F. (2009) Genomewide association study of a rapid progression cohort identifies new susceptibility alleles for AIDS (ANRS Genomewide Association Study 03). *J. Infect. Dis.* **200**, 1194-1201.
4. Nakanishi, H., Yamada, R., Gotoh, N., Hayashi, H., Yamashiro, K., Shimada, N., Ohno-Matsui, K., Mochizuki, M., Saito, M., Iida, T., Matsuo, K., Tajima, K., Yoshimura, N. and *Matsuda, F. (2009) A Genome-Wide Association Analysis Identified a Novel Susceptible Locus for Pathological Myopia at 11q24.1. *PLoS Genetics* Epub 2009 Sep 25.
 5. Yamaguchi, H., Fujimoto, T., Nakamura, S., Ohmura, K., Mimori, T., Matsuda, F. and Nagata, S. (2010) Aberrant splicing of milk fat globule EGF factor 8 gene in human systemic lupus erythematosus. *Eur. J. Immunol.* Mar 8. [Epub ahead of print]
 6. Kanai, M., Yoshioka, A., Tanaka, S., Nagayama, S., Matsumoto, S., Nishimura, T., Niimi, M., Teramukai, S., Takahashi, R., Mori, Y., Kitano, T., Ishiguro, H., Yanagihara, K., Chiba, T., Fukushima, M. and Matsuda, F. (2010) Associations between glutathione S-transferase π Ile(105)Val and glyoxylate aminotransferase Pro(11)Leu and Ile(340)Met polymorphisms and early-onset oxaliplatin-induced neuropathy. *Cancer Epidemiol.* Mar. 20. [Epub ahead of print]
 7. Takahashi, M., Saenko, V. A., Rogounovitch T. I., Kawaguchi, T., Drozd, V. M., Takigawa-Imamura, H., Natallia M. Akulevich, N. M., Ratanajaraya, C., Mitsutake, N., Takamura, N., Danilova, L. I., Lushchik, M. L., Demidchik, Y. E., Heath, S., Yamada, R., Lathrop, M., *Matsuda, F. and Yamashita, S. (2010) The *FOXE1* locus is a major genetic determinant for radiation-related thyroid carcinoma in Chernobyl. *Hum. Mol. Genet.* Mar 30. [Epub ahead of print]
 8. Nalpas, B., Laviaille-Meziani, R., Plancoulaine, S., Jouanguy, E., Nalpas, A., Munteanu, M., Charlotte, F., Ranque, B., Patin, E., Heath, S., Fontaine, H., Vallet-Pichard, A., Pontoire, D., Bourlière, M., Casanova, J. L., Lathrop, M., Bréchet, C., Poynard, T., Matsuda, F., Pol, S. and Abel, L. (2010) Interferon- γ receptor 2 gene variants are associated with liver fibrosis in patients with chronic hepatitis C infection. *Gut.* In the press.

**F. 知的財産権の出願・登録状況
(予定を含む)**

該当なし。

Ⅲ. 研究成果の刊行に関する一覧

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
伊藤裕章	単純性潰瘍	浅香正博 ほか	別冊日本臨床 新領域別症候 群シリーズ No.12 消化 管症候群 下 (第2版)	株式会社 日本臨床 社	大阪	2009	315-317

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
Honzawa Y, Nakase H, Takeda Y, Nagata K, Chiba T	Heat shock protein 47 can be a new target molecule for intestinal fibrosis related to inflammatory bowel disease.	Inflamm Bowel Dis			2010 (in press)
Yamamoto S, Nakase H, Chiba T	Oral Tacrolimus (FK506) in refractory paediatric colitis.	Aliment Pharmacol Ther	31	677-678	2010
Nakase H, Honzawa Y, Chiba T	Heat shock protein 47 is a new candidate molecule as anti-fibrotic treatment of Crohn's disease.	Aliment Pharmacol Ther	31	926-927	2010
Nakase H, Yoshino T, Honzawa Y, Chiba T	Low Prevalence of CMV Infection in Patients with Crohn's Disease in Comparison with Ulcerative colitis-Effect of different immune response on prevalence of CMV infection-.	Dig Dis Sci	55	1498-9	2010
Matsumura K, Nakase H, Chiba T	Efficacy of Oral Tacrolimus on Inetestinal Behcet's Disease.	Inflamm Bowel Dis	16	188-189	2010
Nakase H, Chiba T	TNF α is an important pathogenic factor contributing to reactivation of cytomegalovirus in inflamed mucosa of colon in patients with ulcerative colitis: Lesson from clinical experience.	Inflamm Bowel Dis	16	550-551	2010

Yamamoto S, Nakase H, Matsuura M, Honzawa Y, Masuda S, Inui K, Chiba T	Efficacy and safety of infliximab as rescue therapy for ulcerative colitis refractory to tacrolimus.	J Gastroenterol Hepatol	25	886-891	2010
Nakase H, Fujiyama Y, Oshitani N, Oga T, Nonomura K, Matsuoka T, Murayama T, Teramukai S, Chiba T, Narumiya S.	Effect of EP4 agonist (ONO-4819CD) for patients with mild to moderate ulcerative colitis refractory to 5-aminosalicylates: A randomized phase 2, placebo-controlled trial.	Inflamm Bowel Dis	16	731-733	2010
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	156	172-182	2009
Takeda Y, Nakase H, Chiba T	Up-regulation of T-bet and tight junction molecules by <i>Bifidobacterium longum</i> improves colonic inflammation of ulcerative colitis	Inflamm Bowel Dis	15	1617-18	2009
Yamamoto S, Nakase H, Takada M.	Clinical Challenges and Images in GI: Relapsing polychondritis in ulcerative colitis.	Gastroenterology	136	2064, 2415	2009
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.	Inflamm Bowel Dis	15	963-964	2009
Matsumura K, Nakase H, Chiba T	Combination of endoscopic resection and heat ablation therapy is a promising endoscopic therapy for adenoma-like dysplastic lesion in chronic Ulcerative Colitis.	Case Reports in Gastroenterology	3	121-124	2009
Hoshino S, Inaba M, Iwai H, Ito T, Li M, Eric Gershwin M, Okazaki K, Ikehara S.	The role of dendritic cell subsets in 2,4,6-trinitrobenzene sulfonic acid-induced ileitis.	J Autoimmun.	[Epub ahead of print]		2009

Matsushita M, Tanaka T, Omiya M, <u>Okazaki K.</u>	Significant association of appendiceal neoplasms and ulcerative colitis rather than Crohn's disease.	Inflamm Bowel Dis	[Epub ahead of print]		2009
Matsushita M, Ando Y, Kawamata S, Omiya M, Uchida K, Nishio A, <u>Okazaki K.</u>	Appendix in ulcerative colitis: significant involvement and pathogenesis.	Gastrointest Endosc.	70(4)	821	2009
Matsuzaki K, Kitano C, Murata M, Sekimoto G, Yoshida K, Uemura Y, Seki T, Taketani S, Fujisawa J, <u>Okazaki K.</u>	Smad2 and Smad3 phosphorylated at both linker and COOH-terminal regions transmit malignant TGF-beta signal in later stages of human colorectal cancer.	Cancer Res.	69(13)	5321-30	2009
Ando Y, Matsushita M, Kawamata S, Shimatani M, Fujii T, <u>Okazaki K.</u>	Infliximab for severe gastrointestinal bleeding in Crohn's disease.	Inflamm Bowel Dis.	15(3)	483-4	2009
Ito H, Furuta S, Sasaki H, Yoshida T, Takano Y, Hibi T.	Pharmacokinetics and safety of single and multiple doses of Asacol tablets in Japanese healthy volunteers.	Advances in Therapy	26	749-761	2009
Takeda K, Hida T, Sato T, 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 patients with 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
Wada, M., Marusawa, H., Yamada, R., Nasu, A., Osaki, Y., Kudo, M., Nabeshima, M., Fukuda, Y., Chiba, T. and <u>Matsuda, F.</u>	Association of genetic polymorphisms with interferon-induced haematologic adverse effects in chronic hepatitis C patients.	J. Viral. Hepat.	16	388-396	2009
Wahlberg, K., Jiang, J., Rooks, H., Jawaid, K., <u>Matsuda, F.</u> , Yamaguchi, M., Lathrop, M., Thein, S.L. and Best, S.	The HBS1L-MYB intergenic interval associated with elevated HbF levels shows characteristics of a distal regulatory region in erythroid cells.	Blood.	6 (114)	1254- 1262	2009
Le Clerc, S., Limou, S., Coulonges, C., Carpentier, W., Dina, C., Taing, L., Delaneau, O., Labib, T., Sladek, R.; ANRS Genomic Group, Deveau, C., Guillemain, H., Ratsimandresy, R., Montes, M., Spadoni, J. L., Therwath, A., Schächter, F., <u>Matsuda, F.</u> , Gut, I., Lelièvre, J. D., Lévy, Y., Froguel, P., Delfraissy, J. F., Herberg, S. and Zagury, J. F.	Genomewide association study of a rapid progression cohort identifies new susceptibility alleles for AIDS (ANRS Genomewide Association Study 03)	J. Infect. Dis.	200	1194-12 01	2009

Nakanishi, H., Yamada, R., Gotoh, N., Hayashi, H., Yamashiro, K., Shimada, N., Ohno-Matsui, K., Mochizuki, M., Saito, M., Iida, T., Matsuo, K., Tajima, K., Yoshimura, N. and *Matsuda, F.	A Genome-Wide Association Analysis Identified a Novel Susceptible Locus for Pathological Myopia at 11q24.1.	PLoS Genetics	5(9)	e1000660	2009
Yamaguchi, H., Fujimoto, T., Nakamura, S., Ohmura, K., Mimori, T., <u>Matsuda, F.</u> and Nagata, S.	Aberrant splicing of milk fat globule EGF factor 8 gene in human systemic lupus erythematosus.	Eur. J. Immunol.	40	1-8	2010
Kanai, M., Yoshioka, A., Tanaka, S., Nagayama, S., Matsumoto, S., Nishimura, T., Niimi, M., Teramukai, S., Takahashi, R., Mori, Y., Kitano, T., Ishiguro, H., Yanagihara, K., Chiba, T., Fukushima, M. and <u>Matsuda, F.</u>	Associations between glutathione S-transferase pi Ile(105)Val and glyoxylate aminotransferase Pro(11)Leu and Ile(340)Met polymorphisms and early-onset oxaliplatin-induced neuropathy.	Cancer Epidemiol.	34	189-193	2010
Takahashi, M., Saenko, V. A., Rogounovitch T. I., Kawaguchi, T., Drozd, V. M., Takigawa-Imamura, H., Natallia M. Akulevich, N. M., Ratanajaraya, C., Mitsutake, N., Takamura, N., Danilova, L. I., Lushchik, M. L., Demidchik, Y. E., Heath, S., Yamada, R., Lathrop, M., * <u>Matsuda, F.</u> and Yamashita, S.	The <i>FOXE1</i> locus is a major genetic determinant for radiation-related thyroid carcinoma in Chernobyl.	Hum. Mol. Genet.	19 (12)	2516- 2523	2010

<p>Nalpas, B., Lavialle-Meziani , R., Plancoulaine, S., Jouanguy, E., Nalpas, A., Munteanu, M., Charlotte, F., Ranque, B., Patin, E., Heath, S., Fontaine, H., Vallet-Pichard, A., Pontoire, D., Bourlière, M., Casanova, J. L., Lathrop, M., Bréchet, C., Poynard, T., <u>Matsuda, F.</u>, Pol, S. and Abel, L.</p>	<p>Interferon-γ receptor 2 gene variants are associated with liver fibrosis in patients with chronic hepatitis C infection.</p>	<p>Gut.</p>			<p>2010 (in press)</p>
--	---	-------------	--	--	----------------------------

