

- Nakazato M. Significant lowering of plasma ghrelin but not des-acyl ghrelin in response to acute exercise in men. *Endocr J.* 2011 in press.
3. Morozumi N, Hanada T, Habara H, Yamaki A, Furuya M, Nakatsuka T, Inomata N, Minamitake Y, Ohsuye K, Kangawa K. The role of C-terminal part of ghrelin in pharmacokinetic profile and biological activity in rats. *Peptides.* 2011 in press.
 4. Yoh J, Nishi Y, Hosoda H, Tajiri Y, Yamada K, Yanase T, Doi R, Yonemoto K, Kangawa K, Kojima M, Tanaka E, Kusukawa J. Plasma levels of n-decanoyl ghrelin, another acyl- and active-form of ghrelin, in human subjects and the effect of glucose- or meal-ingestion on its dynamics. *Regul Pept.* 2011;167(1):140-8.
 5. Jin D, Otani K, Yamahara K, Ikeda T, Nagaya N, Kangawa K. Adrenomedullin reduces expression of adhesion molecules on lymphatic endothelial cells. *Regul Pept.* 2011;166(1-3):21-7.
 6. Koizumi M, Hosoya Y, Dezaki K, Yada T, Hosoda H, Kangawa K, Nagai H, Lefor AT, Sata N, Yasuda Y. Postoperative weight loss does not resolve after esophagectomy despite normal serum ghrelin levels. *Ann Thorac Surg.* 2011;91(4):1032-7.
 7. Yamada G, Ariyasu H, Iwakura H, Hosoda H, Akamizu T, Nakao K, Kangawa K. Generation of transgenic mice overexpressing a ghrelin analog. *Endocrinology.* 2010;151(12):5935-40.
 8. Kojima M, Kangawa K. Ghrelin: more than endogenous growth hormone secretagogue. *Ann N Y Acad Sci.* 2010;1200:140-8.
 9. Nakahara K, Okame R, Katayama T, Miyazato M, Kangawa K, Murakami N. Nutritional and environmental factors affecting plasma ghrelin and leptin levels in rats. *J Endocrinol.* 2010;207(1):95-103.
 10. Akamizu T, Kangawa K. Ghrelin for cachexia. *J Cachex Sarcopenia Muscle.* 2010;1(2):169-176.
 11. Kaiya H, Miura T, Matsuda K, Miyazato M, Kangawa K. Two functional growth hormone secretagogue receptor (ghrelin receptor) type 1a and 2a in goldfish, *Carassius auratus*. *Mol Cell Endocrinol.* 2010;327(1-2):25-39.
 12. Sugino T, Kawakita Y, Fukumori R, Hasegawa Y, Kojima M, Kangawa K, Obitsu T, Taniguchi K. Effects of glucose and amino acids on ghrelin secretion in sheep. *Anim Sci J.* 2010;81(2):199-204.
 13. Ida T, Miyazato M, Lin XZ, Kaiya H, Sato T, Nakahara K, Murakami N, Kangawa K, Kojima M. Purification and characterization of caprine ghrelin and its effect on growth hormone release. *J Mol Neurosci.* 2010;42(1):99-105.
 14. Schwenke DO, Pearson JT, Kangawa K, Cragg PA, Shirai M. Exogenous ghrelin accentuates the acute

- hypoxic ventilatory response after two weeks of chronic hypoxia in conscious rats. *Acta Physiol (Oxf)*. 2010;200(3):279-87.
15. Iwakura H, Li Y, Ariyasu H, Hosoda H, Kanamoto N, Bando M, Yamada G, Hosoda K, Nakao K, Kangawa K, Akamizu T. Establishment of a novel ghrelin-producing cell line. *Endocrinology*. 2010;151(6):2940-5.
 16. Nonoshita A, Nishi Y, Takushima S, Oshima M, Hosoda H, Kangawa K, Kojima M, Mifune H, Tanaka E, Hori D, Kamura T. Dynamics of placental ghrelin production and its receptor expression in a Dahl salt-sensitive rat model of intrauterine growth restriction. *Placenta*. 2010;31(5):358-64.
 17. Kataoka Y, Miyazaki S, Yasuda S, Nagaya N, Noguchi T, Yamada N, Morii I, Kawamura A, Doi K, Miyatake K, Tomoike H, Kangawa K. The first clinical pilot study of intravenous adrenomedullin administration in patients with acute myocardial infarction. *J Cardiovasc Pharmacol*. 2010;56(4):413-9.
 18. Takahashi H, Kurose Y, Suzuki Y, Kojima M, Yamaguchi T, Yoshida Y, Azuma Y, Sugino T, Kojima M, Kangawa K, Hasegawa Y, Kobayashi S. Changes in blood pancreatic polypeptide and ghrelin concentrations in response to feeding in sheep. *J Anim Sci*. 2010;88(6):2103-7.
 19. Ariyasu H, Iwakura H, Yamada G, Kanamoto N, Bando M, Kohno K, Sato T, Kojima M, Nakao K, Kangawa K, Akamizu T. A postweaning reduction in circulating ghrelin temporarily alters growth hormone (GH) responsiveness to GH-releasing hormone in male mice but does not affect somatic growth. *Endocrinology*. 2010;151(4):1743-50.
 20. 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. *Biochem Biophys Res Commun*. 2010;393(3):455-60.
 21. Yamamoto K, Takiguchi S, Miyata H, Adachi S, Hiura Y, Yamasaki M, Nakajima K, Fujiwara Y, Mori M, Kangawa K, Doki Y. Randomized phase II study of clinical effects of ghrelin after esophagectomy with gastric tube reconstruction. *Surgery*. 2010;148(1):31-8.
 22. Adachi S, Takiguchi S, Okada K, Yamamoto K, Yamasaki M, Miyata H, Nakajima K, Fujiwara Y, Hosoda H, Kangawa K, Mori M, Doki Y. Effects of ghrelin administration after total gastrectomy: a prospective, randomized, placebo-controlled phase II study. *Gastroenterology*. 2010;138(4):1312-20.
 23. Kojima M, Kangawa K. Ghrelin: from gene to physiological function. *Results Probl Cell Differ*. 2010;50:185-205.
2. 学会発表 (発表誌名巻号・頁・発行年

等も記入)

1. 寒川賢治 新しい循環調節ペプチド
発見から臨床応用へ 第40回 日本心
脈管作動物質学会 2011.2.4 血管
34巻1号 Page24
2. 寒川賢治 新規生体内ペプチドの発見
から臨床応用へ 第31回心筋生検研究
会 2010.11.28 心臓 42 巻 10 号
Page1359

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

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体制の推進を行った。さらに京大病院探索医療センターを支援拠点として、脂肪萎縮症患者を対象としたレプチン補充療法臨床試験の主任研究者として高度医療制度下での臨床試験と医師主導治験を開始した。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の定期発行のほか、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。脂肪萎縮症患者を対象としたレプチン補充療法の主任研究者として医師主導治験と高度医療の開始を図る。

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。脂肪萎縮症患者を対象としたレプチン補充療法にかかる医師主導治験と高度医療への申請を行い、これらの開始を統括した。

（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

京大病院探索医療センターを支援拠点として、脂肪萎縮症患者を対象としたレプチン補充療法臨床試験の主任研究者として、医師主導治験、高度医療制度に基づく臨床研究を開始した。医師主導治験「脂肪萎縮症患者を対象としたレプチン補充療法についての第Ⅱ相試験」は平成22年7月に独立行政法人医薬品医療機器総合機構への治験届を完了し、同年11月より開始した。高度医療申請「レプチン補充療法導入後の脂肪萎縮症患者を対象とした長期安全性臨床試験」は、同年5月の高度医療評価会議、同年7月の先進医療専門家会議および中央社会保険医療協議会において承認され、同じく11月より開始した。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/>

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。

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研究構築を行うなかで、複数の施設での創薬開発を円滑に進めるためには、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ならびに実用開始に進めることができた。

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Yamada G, Ariyasu H, Iwakura H, Hosoda H, Akamizu T, Nakao K, Kangawa K.

Generation of Transgenic Mice Overexpressing a Ghrelin Analog. *Endocrinology* 151: 5935-40, 2010

2. Ueshima K, Yasuno S, Oba K, Fujimoto A, Mukoyama M, Ogihara T, Saruta T, Nakao K.

Impact of left ventricular hypertrophy on

the time-course of renal function in hypertensive patients - a subanalysis of the CASE-J trial -

Circ J. 2010, 74: 2132-8.

3. Yasoda A, Nakao K.

Genetic basis for skeletal disease. CNP therapy for achondroplasia

Clin Calcium 20: 1212-8, 2010

4. Mori K, Mukoyama M, Nakao K.

Searching for novel intercellular signal-transducing molecules in the kidney and their clinical application.

Clin Exp Nephrol 14: 523-7, 2010

5. Rong X, Li Y, Ebihara K, Zhao M, Kusakabe T, Tomita T, Murray M, Nakao K.

Irbesartan treatment up-regulates hepatic expression of PPARalpha and its target genes in obese Koletsky (fa(k)/fa(k)) rats: a link to amelioration of hypertriglyceridaemia.

Br J Pharmacol. 2010, 160: 1796-807.

6. Ueshima K, Kobayashi N, Yamazaki T, Saitoh M, Nakamura M, Nakao K.

Clinical significance of awake oscillatory ventilation in patients with heart failure and effects of open-heart surgery.

Clin Cardiol. 2010, 33:E20-3.

7. Fujii T, Komatsu Y, Yasoda A, Kondo E, Yoshioka T, Nambu T, Kanamoto N, Miura M, Tamura N, Arai H, Mukoyama

- M, Nakao K.
Circulating C-type natriuretic peptide (CNP) rescues chondrodysplastic CNP knockout mice from their impaired skeletal growth and early death. *Endocrinology*. 2010, 151:4381-8.
8. Kuwahara K, Kinoshita H, Kuwabara Y, Nakagawa Y, Usami S, Minami T, Yamada Y, Fujiwara M, Nakao K.
Myocardin-related transcription factor A is a common mediator of mechanical stress- and neurohumoral stimulation-induced cardiac hypertrophic signaling leading to activation of brain natriuretic peptide gene expression. *Mol Cell Biol*. 2010, 30:4134-48.
9. Inuzuka M, Tamura N, Yamada N, Katsuura G, Oyamada N, Taura D, Sonoyama T, Fukunaga Y, Ohinata K, Sone M, Nakao K.
C-type natriuretic peptide as a new regulator of food intake and energy expenditure. *Endocrinology*. 2010, 151:3633-42.
10. Homma K, Sone M, Taura D, Yamahara K, Suzuki Y, Takahashi K, Sonoyama T, Inuzuka M, Fukunaga Y, Tamura N, Itoh H, Yamanaka S, Nakao K.
Sirt1 plays an important role in mediating greater functionality of human ES/iPS-derived vascular endothelial cells. *Atherosclerosis*. 2010, 212:42-7.
11. Kinoshita H, Kuwahara K, Nishida M, Jian Z, Rong X, Kiyonaka S, Kuwabara Y, Kurose H, Inoue R, Mori Y, Li Y, Nakagawa Y, Usami S, Fujiwara M, Yamada Y, Minami T, Ueshima K, Nakao K.
Inhibition of TRPC6 channel activity contributes to the antihypertrophic effects of natriuretic peptides-guanylyl cyclase-A signaling in the heart. *Circ Res*. 2010, 106:1849-60.
12. Rong X, Li Y, Ebihara K, Zhao M, Naowaboot J, Kusakabe T, Kuwahara K, Murray M, Nakao K.
Angiotensin II type 1 receptor-independent beneficial effects of telmisartan on dietary-induced obesity, insulin resistance and fatty liver in mice. *Diabetologia* in press. 2010.
13. Nakao K, Hirata M, Oba K, Yasuno S, Ueshima K, Fujimoto A, Ogihara T, Saruta T; CASE-J Trial Group. Role of diabetes and obesity in outcomes of the candesartan antihypertensive survival evaluation in Japan (CASE-J) trial. *Hypertens Res*. 2010, 33:600-6.
14. Iwakura H, Li Y, Ariyasu H, Hosoda H, Kanamoto N, Bando M, Yamada G, Hosoda K, Nakao K, Kangawa K, Akamizu T.
Establishment of a novel ghrelin-producing cell line. *Endocrinology*. 2010, 151:2940-5.

15. Ogihara T, Fujimoto A, Nakao K, Saruta T.
Effects of antihypertensive drugs in the prevention of new-onset diabetes mellitus in patients with hypertension at high-risk of cardiovascular events in relation to aging.
J Am Geriatr Soc. 2010, 58:395-6.
16. Ariyasu H, Iwakura H, Yamada G, Kanamoto N, Bando M, Kohno K, Sato T, Kojima M, Nakao K, Kangawa K, Akamizu T.
A postweaning reduction in circulating ghrelin temporarily alters growth hormone (GH) responsiveness to GH-releasing hormone in male mice but does not affect somatic growth.
Endocrinology. 2010, 151:1743-50.
17. Yasuno S, Ueshima K, Oba K, Fujimoto A, Hirata M, Ogihara T, Saruta T, Nakao K.
Is pulse pressure a predictor of new-onset diabetes in high-risk hypertensive patients?: a subanalysis of the Candesartan Antihypertensive Survival Evaluation in Japan (CASE-J) trial.
Diabetes Care. 2010, 33:1122-7.
18. Yokoi H, Kasahara M, Mukoyama M, Mori K, Kuwahara K, Fujikura J, Arai Y, Saito Y, Ogawa Y, Kuwabara T, Sugawara A, Nakao K.
Podocyte-specific expression of tamoxifen-inducible Cre recombinase in mice.
Nephrol Dial Transplant. 2010, 25:2120-4.
19. Li Y, Saito Y, Kuwahara K, Rong X, Kishimoto I, Harada M, Horiuchi M, Murray M, Nakao K.
Vasodilator therapy with hydralazine induces angiotensin AT receptor-mediated cardiomyocyte growth in mice lacking guanylyl cyclase-A.
Br J Pharmacol. 2010, 159:1133-42.
20. Yasue S, Masuzaki H, Okada S, Ishii T, Kozuka C, Tanaka T, Fujikura J, Ebihara K, Hosoda K, Katsurada A, Ohashi N, Urushihara M, Kobori H, Morimoto N, Kawazoe T, Naitoh M, Okada M, Sakaue H, Suzuki S, Nakao K.
Adipose tissue-specific regulation of angiotensinogen in obese humans and mice: impact of nutritional status and adipocyte hypertrophy.
Am J Hypertens. 2010, 23:425-31.
21. Okada S, Kozuka C, Masuzaki H, Yasue S, Ishii-Yonemoto T, Tanaka T, Yamamoto Y, Noguchi M, Kusakabe T, Tomita T, Fujikura J, Ebihara K, Hosoda K, Sakaue H, Kobori H, Ham M, Lee YS, Kim JB, Saito Y, Nakao K.
Adipose tissue-specific dysregulation of angiotensinogen by oxidative stress in obesity.
Metabolism. 2010, 59:1241-51.

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）の準備ならびに実施の支援を行った。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のための on the job training を行った。

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・実施するにあたり、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 を行った。

（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。実施に際しても必要な報告などを行った。

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、実施の支援を行った。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・申請を行った。英米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・先端医療開発ならびに試験遂行ノウハウと支援活動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、これを行う人材の養成が不可欠であるが、本研究によりその実をあげつつある。

G. 研究発表

1. 論文発表

J. Immunol. 185 巻, 2295-2305 (2010)

J. Cell. Biochem. 112 巻, 409-414 (2010)

Eur. Spine. J. 印刷中 (2011)

2. 学会発表

日本臨床薬理学会（平成22年12月、於京都）教育講演「トランスレーショナルリサーチの推進」

H. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む。)

1. 特許取得
2. 実用新案登録
3. その他

いずれも該当なし。

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

「 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 細胞移行療法について、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：これまでの腎ガンにおける臨床試験の結果をまとめ論文化により公表するとともに、高度医療申請が承認された。さらに前立腺・膀胱癌を含め泌尿器系癌における高度医療による実施体制が整った。乳癌：試験薬の特許切れが近づいていることから、多施設参加による医師主導治験における試験薬提供企業との資金面での協同体制の合意には至らなかった。

D. 考察

乳癌プロジェクトについては、医師主導による多施設治験の初めての試みであり、資金面での障壁は残された。京大探索センターを中心にデータマネジメントの体制は整えたので、今後は高度医療申請も視野に入れて進める予定である。

E. 結論

泌尿器系癌プロジェクトは当初目的を達成しえた。乳癌プロジェクトについては、さらなる調整が必要である。

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Wu, S, Esumi, S, Watanabe, K, Chen, J,

- Nakamura, K.C, Nakamura. K, Kometani, K, Minato, N, Yanagawa, Akashi, K, Sakimura, K, Kaneko, T, and Tamamaki, N. (2011) Tangential migration and proliferation of intermediate progenitors of GABAergic neurons in the mouse telencephalon. Development. in the press.
2. Kobayashi, H., Tanaka, Y., Yagi, J., Minato, N., and Tanabe, K. (2011) Phase I/II study of adoptive transfer of gd T cells in combination with zoledronic acid and IL-2 to patients with advanced renal cell carcinoma. Cancer Immunol. Immunother. In the press
3. Kobayashi, H., Tanaka, Y., Nakazawa, H., Yagi, J., Minato, N. and Tanabe, K. (2011) A new indicator of a favorable prognosis in locally advanced renal cell carcinomas: gd T-cells in peripheral blood. Anticancer Res. In the press.
4. Kawai. K. Hamazaki, Y., Fujita, H., Fujita, A., Sato, T., Moriwaki, K., Furuse, M. , Fujimoto, T., Agata, Y. and Minato, N. (2011) Claudin-4 is induced in thymocytes of late CD4/CD8 double positive stage by E2A and promotes abT cell receptor-mediated positive selection. Proc. Nat. Acad. Sci. USA. 108(10):4075-4080.
5. Nozaki, M., Wakae, K., Tamaki, N., Sakamoto, S., Ohnishi, K., Uejima, T., Minato, N., Yanagihara, I., and Agata, Y. (2011) Regulation of T cell receptor Vg2 gene rearrangement by the helix-loop-helix protein E2A. Int. Immunol., in press.
6. Shimizu Y, Hamazaki Y, Hattori M, Doi K, Terada Y, Kobayashi T, Toda Y, Yamasak T, Inoue T, Kajita Y, Atsushi M, Kamba T, Mikami Y, Kamoto T, Yamada T, Ogawa O, Minato N and Nakamura E. (2011) *Spa-1* (*Sipa1*) controls the invasion and metastasis of human prostate cancers via Rap signal. Cancer Science, 102(4):828-836.
7. Tanaka, H., Tamura, A., Hattori, M., Sekai, M., Hamazaki, Y., and Minato, N. (2011) Increased c-Myc activity and DNA damage in hematopoietic progenitors precede myeloproliferative disease in Spa-1-deficiency. Cancer Science, 102(4):784-791. (Issue Highlights)
8. Iwasaki, M., Tanaka, Y., Kobayashi, H., Hirai K., Sugie, T., Toi, M., and Minato, N. (2011) Expression and function of PD-1 in human gd T cell responses to tumor cells. Eur. J. Immunol. 41(2):345-355.
9. Kobayashi H, Tanaka Y, Shimmura H, Minato N, and Tanabe K. (2010) Complete remission of lung metastasis following adoptive immunotherapy using activated autologous gamma delta T-cells in a patient with renal cell carcinoma. Anticancer Res. 30:575-579.
10. 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 l NZB/W F1 mice. J. Immunol., 184:2337-2347

2. 学会発表

- Minato, N, Immunosenescence and malignancy, GCOE Symposium 2010,12,16, Bangkok
- Minato, N, Gamma-delta T cells and cancer immunotherapy, ICI Symposium 2010,8,23, Kanazawa

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) と多血小板血漿 (platelet rich plasma, PRP) 中の細胞増殖因子カクテル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や歯周組織を行う心臓血管外科や口腔外科、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。ハイドロゲル技術を開発してきた私たちのグループに加えて、臨床用ハイドロゲル作製、臨床治療の推進、臨床研究の事務的サポートなどの専門家が機能的に集まり、研究体制を構築する。

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) および多血小板血漿 (PRP) 中に含まれる細胞増殖因子のカクテル (主に、トランスホーミング増殖因子 (TGF- β 1) と血小板由来増殖因子 (PDGF-BB)) 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GPM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およびPRPの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、口腔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。

PRP 中に含まれる TGF- β 1 と PDGF-BB も bFGF と同じメカニズムでゼラチンハイドロ

ゲルから徐放される。前年度に行ってきた bFGF 徐放ハイドロゲルの作製技術を基に、TGF- β 1 と PPGF-BB の徐放化のためのゼラチンハイドロゲルの調製を行った。bFGF と同様に、ハイドロゲルの架橋程度をゼラチン濃度とグルタルアルデヒド濃度によって規定することで、再現性よく TGF- β 1 と PDGF-BB の固定化能と徐放化能をもつハイドロゲルの作製が可能となった。また、この PRP 徐放ハイドロゲルによる歯周組織の再生を動物モデルで調べた。その結果、歯周骨の再生修復が認められた。

D. 考察

bFGF と PRP の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、討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前年度のサポート体制はよく機能したと考えられる。現在、このプロジェクトは先進医療として進んでいる。前年度の活動成果を基に、今年度は、bFGF ハイドロゲルによる血管新生の先進医療推進のためのサポート体制の強化に加えて、PRP 徐放ハイドロゲルを用いた歯周組織の再生治療のサポート体制の構築を行った。今後は、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

(発表誌名巻号・頁・発行年等も記入)

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

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

「慢性呼吸不全と肺癌医療におけるグレリンの臨床応用研究」

研究分担者 名前 中里 雅光 所属 宮崎大学医学部

研究要旨：スーパー特区における本事業では、トランスレーショナルリサーチを推進するためグレリンの抗カヘキシア作用に着眼し、臨床応用を進めてきた。グレリンの治療標的を慢性呼吸不全と癌医療とし、「慢性呼吸不全に対するグレリンの臨床応用研究」と「癌医療におけるグレリンの包括的 QOL 改善療法の開発研究」を遂行した。

慢性呼吸不全患者ではグレリン投与により栄養状態や運動耐容能が改善する可能性が示唆された。進行期肺癌患者では内因性グレリン産生が増加しており、抗癌剤治療によって栄養状態が増悪した患者でグレリン補充の有効性が期待された。

A. 研究目的

グレリンは GH 分泌促進に作用するペプチドで、エネルギー蓄積、交感神経抑制、抗炎症、心血管保護など、多彩な生理機能を有する。本事業の分担研究者は、グレリンの摂食亢進作用（Nakazato, et al. Nature 2001）やその情報伝達経路（Date and Nakazato, et al. Cell Metab 2006）を解明した。さらに、カヘキシアを伴う難治性呼吸器疾患患者にグレリンを投与し、食欲や栄養状態、運動耐容能の改善、筋力増強、抗炎症による QOL の向上を報告している。さらにグレリンは心不全によるカヘキシア、悪性疾患に伴うカヘキシアなどへの有用性も報告されている。グレリンは申請者らが発見から機能解析に関わり、臨床応用を進めてきたホルモンで、内因性生理活性物質を呼吸器疾患へ臨床応用する試みはこれまでにない独創的な研究であり、今後のモデルになると期待される。

スーパー特区における本事業では、トランスレーショナルリサーチを推進するためグレリンの抗カヘキシア作用に着眼し、臨床へ応用する。グレリンの治療標的を慢性呼吸不全と癌医療とし、「慢性呼吸不全に対するグレリンの臨床応用研究」と「癌医療におけるグレリンの包括的 QOL 改善療法の開発研究」を推し進める。

慢性呼吸不全は慢性呼吸器疾患が進行した病態で、換気効率の低下による過剰な呼吸運動や低栄養状態のため、運動耐容能の低下を齎す。本研究では、慢性呼吸不全へ移行する呼吸器疾患患者を対象に、グレリンを継続投与し、自覚症状、運動耐容能、栄養状態の改善を評価する。無作為化二重盲検比較試験により、グレリンの慢性呼吸不全に対する臨床的有効性を確立し、治療展開することを最終目標としている。

また、現在わが国では、肺癌死亡数は約 6 万 6 千人にもものぼり、男女ともに肺癌が癌死亡数の一位を占める。進行期肺癌では抗癌剤化学療法が主体となるが、抗癌剤投与に伴う食欲喪失や全身倦怠感など、癌医療に伴う患者および家族の苦痛は甚大である。癌治療において抗癌効果や副作用軽減治療は確実に進歩しているにもかかわらず、術後の栄養障害や抗癌剤による食欲喪失など、治療に伴う患者の苦痛は甚大である。本研究では、癌医療を強力に底上げすることを目的に、抗癌剤化学療法が治療の中心となる進行肺癌を対象として、摂食亢進やアナボリック効果、骨髄細胞増加作用などを持つペプチド グレリンを投与する。グレリンを用い、抗癌剤による生活の質 (QOL) 低下の改善効果を実証する。

B. 研究方法

慢性呼吸不全患者の QOL 改善に対するグレリンの臨床応用と癌医療におけるグレリンの包括的 QOL 改善療法の開発研究を目指し、以下のような方法で研究を展開した。

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

項目として有効性を評価した。また、副次的評価項目として、体重、体組成、栄養状態、呼吸筋力、カテコラミン、GH、IGF-1の変化を評価した。

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

4) 進行肺癌の抗癌剤治療による副作用の軽減を目的として、グレリンの無作為化二重盲検プラセボコントロール試験(RCT)を開始するにあたって、進行肺癌における標準的抗癌剤治療の副作用を解析し、患者の内因性グレリン血漿濃度を測定した。対象は当科に入院し、化学療法を施行した進行肺癌患者26症例でAIA法により血漿アシルグレリン、デスアシルグレリンを測定し、抗癌剤副作用の種類、出現のタイミングと期間を調査した。肺癌に対するコントロールとして健常人ボランティアでも内因性グレリン血漿濃度を測定した。

(倫理面への配慮)

本研究においてヒトを対象とした研究を行うに際しては、宮崎大学医学部附属病院の規定に従って実施した。

C. 研究結果 D. 考察

1) 慢性呼吸不全の運動耐容能に対する用量探索試験では6症例(男性3例、女性3例)のエントリーを得た。基礎疾患は慢性閉塞性肺疾患が3症例、間質性肺炎が2症例、肺結核後遺症が1症例であった。エントリーした全症例の平均で、摂食量が 135 kcal/day 増加、体重が 1.1 kg 増加、6分間歩行距離が 45 m 延長した。用量設定の二重盲検試験であるため最終的な評価はキープ後になるが、少なくともグレリン投与により、栄養状態と運動耐容能が改善した可能性が示唆された。

2) 慢性閉塞性肺疾患の運動耐容能に対する有効性検証試験では7症例を登録した。プラセボ群の評価項目平均値の変化では、摂食量が 93 kcal/day 減少、体重は 0.5 kg 増加、6分間歩行距離は 20 m 延長であったのに対し、グレリン群では摂食量が 709 kcal/day 増加、体重が 1.5 kg 増加、6分間

歩行距離が 73 m へ延長した。グレリン投与により、栄養状態、運動耐容能の改善が示唆された。

3) 慢性下気道感染症の気道炎症抑制に対する有効性検証試験では1症例の登録を得た。今後はさらに症例エントリーの促進を図る。

4) 進行肺癌に対する化学療法を施行した患者で臨床データを解析した。82%の症例では摂食量減少(60%以上の減少)を認め、55%で食思不振、45%で下痢と倦怠感、36%で筋肉痛と抑うつ傾向、30%でしびれ感を認めた。QOL低下最大の原因となる摂食減少が著しい期間は、抗癌剤投与後2日目からの7日間であった。26例中25例で体重が減少し、化学療法1コースにより平均 1.7 kg の体重減少を来していた。

健常人では血漿グレリン濃度が平均 41 fmol/ml に対し、肺癌患者では平均 91 fmol/ml と上昇していた。また抗癌剤治療後に体重が減少した患者では、血漿アシルグレリン濃度が有意に上昇していた(3.6 fmol/ml から 8.5 fmol/ml)。体重が減少した患者では内因性グレリン産生が増えていることから、抗癌剤投与後に薬理的量のグレリン投与が有効であると考えられた。平成23年度は摂食量を主要評価項目として、抗癌剤開始day2から1日1回、 $3\mu\text{g/kg}$ のグレリンを7日間投与するRCTを開始する。

E. 結論

慢性呼吸器疾患によりカヘキシアを来した患者に対してグレリンを補充することにより栄養状態が改善し、また運動耐容能が向上する可能性が示唆された。進行肺癌患者、特に化学療法によって体重が減少した患者では内因性グレリン産生が増加しており、グレリンの補充が栄養状態の改善に寄与する可能性が示唆された。平成23年度はスーパー特区におけるこれらの臨床試験を完遂し、トランスレーショナルリサーチを強力に推進する。

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Ueno H, Shiiya T, Nakazato M. Translational research of ghrelin. Ann NY Acad Sci, 1200: 120-127, 2010
2. Komori T, Doi A, Furuta H, Wakao H, Nakao N, Nakazato M, Nanjo K, Senba E, Morikawa Y: Regulation of ghrelin signaling by a leptin-induced gene, negative regulatory element-binding

- protein, in the hypothalamic neurons. *J Biol Chem*, 285: 37884-3789, 2010
3. Shiiya T, Ueno H, Toshinai K, Kawagoe T, Naito S, Tobina T, Nishida Y, Shindo M, Kangawa K, Tanaka H, Nakazato M: Significant lowering of plasma ghrelin but not des-acyl ghrelin in response to acute exercise in men. *Endocr J*, in press
 2. 学会発表
 1. 椎屋智美、上野浩晶、盛永裕太、長嶺和弘、土持若葉、京樂 格、野間健之、水田雅也、塩見一剛、中里雅光: グレリン単回投与では糖尿病患者と健常者の糖代謝や食欲に悪影響を及ぼさない. 第53回日本糖尿病学会年次学術集会、口演、岡山、5月28日、2010.
 2. 長嶺和弘、椎屋智美、盛永裕太、土持若葉、野間健之、上野浩晶、水田雅也、中里雅光: 糖尿病性神経障害におけるグレリンの臨床応用. 第53回日本糖尿病学会年次学術集会、口演、岡山、5月29日、2010.
 3. 上野浩晶、京樂 格、椎屋智美、水田雅也、塩見一剛、中里雅光: グレリンは糖尿病性末梢神経障害を改善する. 第53回日本糖尿病学会年次学術集会、口演、岡山、5月29日、2010.
 4. Sakamoto A, Arimura Y, Yanagi S, Matsumoto N, Ashitani J, Nakazato M: Clinical significance of ghrelin in advanced lung cancer. *American Thoracic Society International conference*, Poster, New Orleans, May 17, 2010.
 5. 中里雅光: 機能性ペプチドの臨床応用の実際. 第122回日本薬理学会関東部会、特別講演、静岡、6月5日、2010.
 6. Nakazato M: Prevention and reversal of diabetic neuropathy by treatment with ghrelin. *ENDO2010*, Oral, San Diego, June 20, 2010.
 7. Nakazato M: Translational research of ghrelin and GLP-1. *ENDO2010*, Poster, San Diego, June 20, 2010.
 8. 有村保次、中里雅光: 高齢者活動性肺結核患者の血漿グレリン濃度の検討. 第52回日本老年医学会学術集会・総会、口演、神戸、6月24日、2010.
 9. 中里雅光: 加齢におけるアナボリックペプチドグレリンの意義とトランスレショナルリサーチ. 第32回日本臨床栄養学会総会、シンポジウム、名古屋、8月29日、2010.
 10. 盛永裕太、椎屋智美、長嶺和弘、土持若葉、野間健之、京樂 格、上野浩晶、山口秀樹、塩見一剛、中里雅光: グレリン点滴静注で糖尿病性神経障害の改善をみた2型糖尿病の一例. 第10回日本内分泌学会九州地方会、口演、鹿児島、8月28日、2010.
 11. 上野浩晶、十枝内厚次、中里雅光: 健常人での中程度運動時には血中グレリン濃度は低下する. 第31回日本肥満学会、口演、前橋、10月1日、2010.
 12. Nakazato M: Clinical application of ghrelin and GLP-1 for the treatment of type 2 diabetes mellitus. 36th Autumn Congress of Korean Diabetes Association, Symposia, Busan, October 16, 2010.
 13. 椎屋智美、上野浩晶、盛永裕太、長嶺和弘、土持若葉、京樂 格、塩見一剛、中里雅光: 糖尿病性神経障害におけるグレリンの有効性と安全性の検討. 第25回日本糖尿病合併症学会、ワークショップ、大津、10月22日、2010.
 14. Nakazato M: Translational research of ghrelin. 5th International Peptide Symposium, Oral, Kyoto, December 7, 2010.
 15. 中里雅光: 摂食調節機構の解明. 第45回糖尿病学の進歩、レクチャー、福岡、2月18日、2011.
 16. Nakazato M: Translational research of ghrelin. *International Symposium on IGF-1, GH and Ghrelin/GHS*, Hot Topic, Orlando, March 4, 2011.
 - H. 知的財産権の出願・登録状況
 1. 特許取得
なし
 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アドレノメデュリンを利用した難治性疾患に対する

探索的臨床研究を推進するためのプログラム開発と実践」

研究分担者 名前 北村 和雄 所属 宮崎大学医学部

研究要旨：アドレノメデュリン(AM)は本研究代表者等が発見した強力な降圧作用を有した循環調節ペプチドである。AMは循環調節因子としての役割以外に、炎症性疾患ではAMの産生が増加し、抗炎症・臓器保護因子として作用している。我々は炎症性腸疾患のモデル動物にAMを投与することで、炎症が抑制され、病態が改善することを明らかにした。ここではAMを炎症性腸疾患の新たな治療薬として応用するための臨床研究の結果を呈示する。

A. 研究目的

我々は炎症性腸疾患(IBD)のモデル動物にAMを投与することで、炎症が抑制され、病態が改善することを明らかにしてきた。IBD(潰瘍性大腸炎・クローン病)は原因が不明の難治性疾患であり、現時点では根本治療はなく、様々な治療法の工夫にもかかわらず、治療に難渋し、入院を繰り返す症例も多い。また、食生活の欧米化により、近年我が国ではIBDの患者数の急速な増加がみられている。そのため、IBDに対しての、新たな治療法の開発が強く求められており、強力な抗炎症作用を有するAMによる治療で新たな展開が期待できる。本研究ではAMのIBDの新たな治療薬としての有用性を証明するための臨床研究を推進している。

B. 研究方法

動物実験の結果から、AMの有効性は用量が多いと抗炎症効果がかえって減弱することが判明した。また、健常人へのAM投与研究でも、急性心筋梗塞治療薬として臨床研究されていた量を用いると、軽度の血圧低下以外の有害事象は起きないものの、炎症マーカーであるCRPが軽度増加した。そのため、血圧の低下

がほとんど起こらず、血中AM濃度がほとんど増加しない用量(1.5pmol/kg 体重/分)を潰瘍性大腸炎患者に対するAM投与量として設定した。投与時間は1日8時間とし、14日間投与する研究プロトコールとした。

(倫理面への配慮)

臨床研究のプロトコールを患者への安全を最優先に考えて慎重に作成し、倫理委員会での承認を得た。その後、UMINに登録、保険に加入して臨床研究を行っている。

C. 研究結果

難治性潰瘍性大腸炎の患者に対して、AMによる治療を行い、顕著な効果の得られた症例を呈示する。患者は60代女性でステロイド抵抗性の難治性潰瘍性大腸炎であり、白血球除去療法や免疫抑制剤投与でも十分な効果が得られなかった。本患者に対して14日間のAM持続静注療法を行った結果、大腸内視鏡所見により、深掘れ潰瘍の潰瘍底に著しい再生上皮増生、広い潰瘍の癒着化が確認された。通常治療での粘膜治癒と比較し、著しい粘膜再生効果を確認した。なお期間中、副作用と考えられる症状等は認められず、循環動態への影響

も十分に許容できうる範囲であった。さらに、投与後3ヶ月経過後の大腸内視鏡所見により、寛解が維持されていることが確認された。

D. 考察

AM は IBD のモデル動物に加えて、ヒトの難治性潰瘍性大腸炎の患者で、抗炎症および臓器保護・修復作用を示すことで病態を改善し、症状を改善することが示された。ステロイド等の通常治療での粘膜治癒と比較し、AM 投与により顕著な粘膜再生効果が確認できた。投与直後の AM 血中濃度変動は、炎症による変動よりも小さい程度であり、少量の AM 投与で効果を発揮することは医薬品として有利であると考えられる。

E. 結論

AM は難治性潰瘍性大腸炎の患者で、抗炎症および臓器保護・修復作用を示すことで病態を改善し、症状を改善することが示された。AM はヒトの体内に存在する物質であることから抗原性がなく、安全性も高いことから、安心して使用できる有効な IBD 治療薬になりうる可能性が示された。

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Kita T, Yokota N, Ichiki Y, Ayabe T, Etoh T, Tamaki N, Kato J, Eto T, Kitamura K.: One-year effectiveness and safety of open-label losartan/hydrochlorothiazide combination therapy in Japanese patients with hypertension uncontrolled with ARBs or ACE inhibitors. *Hypertens Res* 33: 320-325 (2010)
2. Kita T, Tokashiki M, Kitamura K.:

Aldosterone antisecretagogue and antihypertensive actions of adrenomedullin in patients with primary aldosteronism.

Hypertens Res 33: 374-379 (2010)

2. 学会発表

1. Kuwasako K, Kitamura K, Nagata S, Hikosaka T, Kato J: Interaction between receptor activity-modifying proteins (RAMPs) and G-protein-coupled receptors and the function of the C-terminal tail of calcitonin receptor-like receptor in complex with RAMP2. *7th International Symposia on the CGRP Family; CGRP, Adrenomedullin, Amylin, Intermedin and Calcitonin*, Queenstown, New Zealand (2010年8月)
2. Nagata S, Hikosaka T, Ashizuka S, Tsuruda T, Kuwasako K, Kato J, Kitamura K: Effect of adrenomedullin administration in two rat models of experimental inflammatory colitis. *7th International Symposia on the CGRP Family; CGRP, Adrenomedullin, Amylin, Intermedin and Calcitonin*, Queenstown, New Zealand (2010年8月)
3. Hikosaka T, Nagata S, Tsuruda T, Kuwasako K, Inatsu H, Kitamura K: Increased levels of adrenomedullin peptide and expression of related genes in local colorectal cancer. *7th International Symposia on the CGRP Family; CGRP, Adrenomedullin, Amylin, Intermedin and Calcitonin*, Queenstown, New Zealand (2010年8月)

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許出願

1. 発明者 北村和雄、芦塚伸也、稲津東彦、
北俊弘：発明の名称 **Method for
prevention or treatment of intractable
inflammatory bowel disease**: 出願番号
61/431,975: 出願日 2011年1月12日