

- 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. *Inflammatory Bowel Disease* 16: 731-733, 2010.
8. Watanabe T, Chiba T: Defective interleukin-10 signaling in human inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 138:2016-2018: 2010.
 9. 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. *Inflam Bowel Dis* 16: 2004-2006: 2010.
 10. Yamamoto S, Nakase H, Chiba T: Oral Tacrolimus (FK506) in refractory paediatric colitis. *Aliment Pharmacol Ther* 31:677-678: 2010.
 11. 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.
 12. Nakase H, Yamamoto S, Matsuura M, Honzawa Y, Chiba T: Cytomegalovirus affects clinical outcome of infliximab therapy on patients with ulcerative colitis refractory to tacrolimus. *Aliment Pharmacol Ther* 32: 510-511: 2010.
 13. Yoshino T, Nakase H, Honzawa Y, Matsumura K, Yamamoto S, Takeda Y, Ueno S, Uza N, Masuda S, Inui K, Chiba T: Immunosuppressive effects of tacrolimus on macrophages ameliorate experimental colitis. *Inflamm Bowel Dis* 16: 2022-2033: 2010.
 14. Matsumura K, Nakase H, Yamamoto S, Yoshino T, Takeda Y, Kasahara K, Ueno S, Uza N, Chiba T: Modulation of the Th1/Th2 balance by infliximab improves hyperthyroidism associated with flare-up of ulcerative colitis. *Inflamm Bowel Dis* 15:967-968:2009.
 15. Takeda Y, Nakase H, Chiba T: Up-regulation of T-bet and tight junction molecules by Bifidobacterium longum improves colonic inflammation of ulcerative colitis: *Inflam Bowel Dis* 15:1617-18:2009.
 16. 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.

17. 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.
18. Matsumoto T, Iida M, Motoya S, Haruma K, Suzuki Y, Kobayashi K, Ito H, Miyata M, Kusunoki M, Chiba T, Yamamoto S, Hibi T: Therapeutic efficacy of infliximab on patients with short duration of Crohn's disease: A Japanese multicenter survey. *Dis Colon Rectum* 51:916-923:2008.
19. Uza N, Nakase H, Ueno S, Inoue S, Mikami S, Tamaki H, Matsuura M, Chiba T: The effect of medical treatment on patients with fistulizing Crohn's disease: our experience with a retrospective study. *Intern Med* 47: 193-199:2008.
20. Yamamoto S, Nakase H, Mikami S, Inoue S, Yoshino T, Takeda Y, Kasahara K, Ueno S, Uza N, Kitamura H, Tamaki H, Matsuura M, Inui K and Chiba T: Long-term effect of tacrolimus therapy in patients with refractory ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Therapeutics* 28:589-597: 2008.
21. Tamaki H, Nakase H, Matsuura M, Inoue S, Mikami S, Ueno S, Uza N, Kitamura H, Kasahara K, Chiba T: The effect of tacrolimus (FK-506) on Japanese patients with refractory Crohn's disease. *J Gastroenterol* 43: 774-779:2008.
- 2. 学会発表**
1. 松村佳代子、仲瀬裕志、千葉 勉: 難治性潰瘍性大腸炎に対する Tacrolimus を用いた寛解維持効果の検討. 第95回日本消化器病学会総会・シンポジウム, 2009. 5. 7.
 2. 山本修司: 当院におけるインフリキシマブによる難治性潰瘍性大腸炎に対する緩解導入療法の検討. 第77回日本消化器内視鏡学会, 2009. 5. 21.
 3. Uza N, Nakase H, Chiba T: The Critical role of CXC chemokine ligand 16/scavenger receptor in the pathogenesis of inflammatory bowel disease. Digestive Disease Week and the 110th Annual Meeting of the AGA Institute, Chicago, 2009. 6. 1.
 4. Ueno S, Nakase H, Chiba T: Activation of immune response by osteopontin prevents onset of spontaneous colitis. Digestive Disease Week and the 110th Annual Meeting of the AGA Institute, Chicago, 2009. 6. 1.

5. Yoshino T, Nakase H, Matsumura K, Chiba T, et al: Regulation of activate macrophages by FK506 attenuates immune-mediated colitis. Digestive Disease Week and the 110th Annual Meeting of the AGA Institute, Chicago, 2009. 5. 30.
6. 吉野琢哉、仲瀬裕志、千葉 勉: FK506 の A20 誘導による活性化マクロファージの制御について. 第 4 6 回日本消化器免疫学会総会・シンポジウム, 2009. 7. 24.
7. 本澤有介、山本修司、仲瀬裕志: 難治性潰瘍性大腸炎において third line therapy は有用か? 日本消化器病学会近畿支部第 91 回例会, 2009. 9. 12.
8. 山本修司、仲瀬裕志、千葉 勉: 当院における thioprine 製剤を用いた潰瘍性大腸炎に対する寛解維持療法の検討: タクロリムス. 第 17 回日本消化器関連学会週間 (JDDW2009)・ワークショップ, 2009. 10. 14.
9. 本澤有介、仲瀬裕志、千葉 勉: クロウン病に対する内視鏡的拡張術と免疫調節剤との併用における長期予後の検討. 第 96 回日本消化器病学会総会・パネルディスカッション, 2010. 4. 23.
10. 本澤有介、仲瀬裕志、千葉 勉: インフリキシマブの難治性潰瘍性大腸炎に対する治療効果の検討. 第 18 回日本消化器関連学会週間 (JDDW2010)・シンポジウム, 2010. 10. 13.
11. 仲瀬裕志: 潰瘍性大腸炎治療におけるタクロリムス使用法の実際・京都大学での使用経験について. 第 18 回日本消化器関連学会週間 (JDDW2010)・サテライトシンポジウム, 2010. 10. 14.
12. 山本修司、仲瀬裕志、千葉 勉: 重症潰瘍性大腸炎に対するタクロリムスによる寛解導入療法の短期および長期成績の検討. 第 18 回日本消化器関連学会週間 (JDDW2010)・パネルディスカッション, 2010. 10. 15.

**F. 知的財産権の出願・登録状況
(予定を含む)**

該当なし。

重症クローン病に対するタクロリムス治療の有効性と安全性： 臨床試験における統計的側面に関する研究

研究分担者 佐藤俊哉 京都大学大学院医学研究科医療統計学 教授

研究要旨

ランダム化臨床試験は人に対する実験であるため、倫理性と科学性が要求される。科学的な臨床試験の実施には統計的な問題を解決することが重要である。本分担研究では、3年間にわたって臨床試験の統計的側面に関する研究を実施し、重症クローン病に対するタクロリムス治療の有効性と安全性を検討するランダム化プラセボ対照試験に資することとした。

A. 研究目的

重症クローン病患者に対するタクロリムス治療の有効性と安全性を調べるためのランダム化プラセボ対照試験を実施するに当たり、統計学的な視点から必要な項目を検討する。平成 20 年度は簡易なサンプルサイズ設計プログラムを用いて、必要な試験参加者数の見積もりを行い、平成 21 年度はサンプルサイズ設計のプログラムをエンドポイントが二値のものに加え生存時間の場合を含めた汎用のものに拡張し、平成 22 年度はタクロリムス群に割り付けられたにも関わらず、タクロリムス治療が受けられなかったという治療の不順守の問題に対処する方法について検討を行った。

B. 研究方法

ランダム化プラセボ対照試験は検証的試験の中でも、もっとも質の高い試験で

あり、新医薬品、新治療法の候補の有効性を確立するために実施するので、できるだけたくさん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。また試験に参加する患者の約半数に治療効果のないプラセボが使用されることから、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。

このため統計ソフト JMP（SAS Institute）の機能を使って、エンドポイントが 2 値データの場合は割合の差の検定、エンドポイントが生存時間の場合は Cox の F 検定にもとづくサンプルサイズ計算（Sato (2002)）プログラムを作成し

た。

また、臨床試験は人を対象とした実験であるため、様々な理由から割り付けられた治療を遵守できないノンコンプライアンスが起きる。ノンコンプライアンスが起きている場合、intention-to-treatの原理に沿って割り付け通りに解析すると、実際にはA治療を受けていない試験参加者をA治療グループとして解析することになってしまうし、割り付けられた治療を守った参加者だけを解析するper-protocolの解析も割り付けを守るかどうかランダムに決まっていなければバイアスが入ってしまう。

近年、このようなノンランダム・ノンコンプライアンスを調整し、治療効果を調べる方法が提案されており、治療効果推定のための因果モデル、治療効果推定に必要な仮定について整理した。

C. 研究結果

作成したサンプルサイズ計算プログラムに基づいて、重症クローン病患者に対するタクロリムス治療の有効性の検証に必要なサンプルサイズを計算したところ、主要評価項目である Crohn Disease Activity Index (CDAI) が試験開始前より70点以上減少する患者の割合 (CDAI改善割合) がタクロリムス群でどの程度期待できるかにより、必要な参加者数が大きく変化することが分かった。

またノンコンプライアンスが存在する場合、intention-to-treat解析では治療効果を薄める方向にバイアスが入ることが知られているが、治療をランダムに割り付けているということだけを使うと治療

効果の上限と下限を調べることができる。さらに強い仮定を置くことで、治療効果の推定値を求めることも可能である (佐藤 (2006))。

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。このためには、様々な条件設定に対応できるサンプルサイズ計算ソフトが必要となる。

ノンコンプライアンスは主として臨床試験での統計的問題であるが、ノンコンプライアンスを調整する方法は操作変数法と呼ばれ、ランダム臨床試験だけではなく観察研究においても交絡要因の測定を必要としない交絡の調整法として近年用いられている (Stukel, et al. (2007))。ランダム化臨床試験のみならず、安全性データベース研究などの観察研究でも利用が進むものと考えられる。

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、「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。このためには、様々な条件設定に対応できるサンプルサイズ計算ソフトが必要となる。

ノンコンプライアンスは主として臨床試験での統計的問題であるが、ノンコンプライアンスを調整する方法は操作変数法と呼ばれ、ランダム臨床試験だけではなく観察研究においても交絡要因の測定を必要としない交絡の調整法として近年用いられている(Stukel, et al. (2007))。ランダム化臨床試験のみならず、安全性データベース研究などの観察研究でも利用が進むものと考えられる。

E. 結論

臨床試験の統計的側面に関する研究として、サンプルサイズ設計およびノンコンプライアンスに対処するための方法についての検討を行った。

【参考文献】

- 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。

- 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.
- 佐藤俊哉. ランダム化に基づく解析. 丹後俊郎, 上坂浩之編, 臨床試験ハンドブック, pp. 535-556. 朝倉書店, 2006.
- Stukel AT, Fisher ES, Wennberg DE, et al. Analysis of observational studies in the presence of treatment selection bias. *JAMA* 2007; 297: 278-285.

F. 研究発表

1. 論文発表

佐藤俊哉. ノンコンプライアンスの調整. 丹後俊郎, 小西貞則編, 医学統計学の事典, pp. 54-57. 朝倉書店, 2010.

2. 学会発表

佐藤俊哉. 平均因果効果の二重ロバスト推定. 2010年度統計関連学会連合大会, 日本計量生物学会企画セッション「計量生物学における統計的因果推論の役割」, 早稲田大学早稲田キャンパス, 2010年9月8日.

「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、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 22 年度までの 3 年間に、健常者対照群約 2700 検体の網羅的ゲノム解析を終了し、さらに得られた膨大なジェノタイプ情報をデータベースに蓄積し、疾患の関連解析の解析基盤を構築した。

A. 研究目的

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

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

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

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

B. 研究方法

- (1) 京都大学附属病院ほか6病院の協力で、クローン病患者の末梢血から DNA 検体の収集をおこなった。
- (2) 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、データの品質管理と標準化、統計遺伝学的解析の一連のワークフローを検証した。
- (3) 関連解析の比較対象のゲノム情報の蓄積を目的として、ゲノムスキャンを健常者対照群について実施した。

C. 研究結果と考察

- (1) 患者末梢血から DNA の採取をおこない、DNA 検体を集中管理するための検体管理システムの構築、及び臨床情報データベースのカスタマイズ、データの格納、品質管理、標準化のシステムを構築した。
- (2) 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。
- (3) イルミナ社の多型アレイを用い、予備実験ののちに、健常者の DNA を用いてゲノムスキャンを実施し、約 2700 検体を終了した。さらに、えられた膨大なジェノタイプ情報をデータベースに蓄積し、疾患の関連解析の解析基盤を構築した。

D. 結論

クローン病の関連遺伝子については近年欧米を中心に遺伝子の網羅的解析から次々と候補遺伝子が明らかにされている。一方、日本人クローン病に関連する遺伝子の解析は十分に進んでいない。研究者らは正常日本人の遺伝子多型解析も含めた多数の遺伝子パネルを保有しており、本研究でクローン病の重症化やタクロリムスの効果に影響を及ぼす遺伝子のみならず、クローン病発症に関連する遺伝子そのものも明らかになる可能性があり、期待される。こういったゲノム解析を通じた疾患関連、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。

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. SEARCH Collaborative Group, Link, E., Parish, S., Armitage, J., Bowman, L., Heath, S., Matsuda, F., Gut, I., Lathrop, M. and Collins, R. (2008) SLCO1B1 variants and statin-induced

- myopathy--a genomewide study. *N. Engl. J. Med.* **359**, 789-799.
2. Poupon, R., Ping, C., Chrétien, Y., Corpechot, C., Chazouillères, O., Simon, T., Heath, S.C., Matsuda, F., Poupon, R.E., Housset, C. and Barbu, V. (2008) Genetic factors of susceptibility and of severity in primary biliary cirrhosis. *J. Hepatol.* **49**, 1038-1045.
 3. 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.
 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* **5**, e1000660.
 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.* **40** 1-8.
 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 amino-transferase Pro(11)Leu and Ile(340)Met polymorphisms and early-onset oxaliplatin-induced neuropathy. *Cancer Epidemiol.* **34**, 189-193.
 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.* **19**, 2516-2523.
 8. 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., 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*. **59**, 1120-1126.
9. Hirosawa, K., Kawaguchi, T., Matsuda, F. and Yamada, R. (2010) Estimation of P-value of MAX test with double triangle diagram for 2 x 3 SNP case-control tables. *Genet. Epidemiol.* **34**, 543-551.
10. Murakami, Y., Toyoda, H., Tanaka, M., Kuroda, M., Harada, Y., Matsuda, F., Tajima, A., Kosaka, N., Ochiya, T. and Shimotohno, K. (2011) The Progression of Liver Fibrosis Is Related with Overexpression of the miR-199 and 200 Families. *PLoS One*. **24**, e16081.
11. Terao, C., Yamada, R., Ohmura, K., Takahashi, M., Kawaguchi, T., Kochi, Y., Human Disease Genomics Working Group, RA Clinical and Genetic Study Consortium, Okada, Y., Nakamura, Y., Yamamoto, K., Melchers, I., Lathrop, M., Mimori, T. and Matsuda, F. (2011) The human AIRE gene at chromosome 21q22 is a genetic determinant for the predisposition to rheumatoid arthritis in Japanese population. *Hum. Mol. Genet.* Apr 19. [Epub ahead of print]
12. Terao, C., Ohmura, K., Katayama, M., Takahashi, M., Kokubo, M., Diop, G., Toda, T., Yamamoto, N., Human Disease Genomics Working Group, RA Clinical and Genetic Study Consortium, Shinkura, R., Shimizu, M., Gut, I., Heath, S., Melchers, I., Manabe, T., Lathrop, M., Mimori, T., Yamada, R. and Matsuda, F. (2011) Myelin basic protein as a novel genetic risk factor in rheumatoid arthritis - A genome-wide study combined with immunological analyses. *PLoS One*. 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
佐藤俊哉	薬剤疫学の代表的な方法	中野重行	臨床試験テキストブック	メディカルパブリケーションズ	東京	2009	264-268
佐藤俊哉	ノンコンプライアンスの調整, 疫学研究のデザイン, 疫学研究におけるバイアス, 発生割合・発生率・有病率, 曝露効果の指標, オッズ比に関する推測, リスク比・リスク差に関する推測, 交絡と交絡の調整	丹後俊郎・小西貞則	医学統計学の事典	朝倉書店	東京	2010	54-57 84-87 88-89 90-91 92-93 94-95 96-97 98-101

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
Yamamoto S, Nakase H, Matsuura M, Masuda S, Inui K, Chiba T	Tacrolimus therapy as an alternative to thiopurines for maintaining remission in patients with refractory ulcerative colitis.	J Clin Gastroenterol			(in press)
Nakase H, Yamamoto S, Matsuura M, Chiba T	Tacrolimus: rescue therapy or experimental for severe ulcerative colitis?	Aliment Pharmacol Ther	33	413-414	2011
Honzawa Y, Nakase H, Matsuura M, Chiba T	Clinical significance of serum diamine oxidase activity in inflammatory bowel disease. —importance of evaluation of small intestinal permeability-	Inflamm Bowel Dis	17	E23-5	2011
Matsumura K, Nakase H, Chiba T	Efficacy of Oral Tacrolimus on Inetestinal Behcet's Disease.	Inflamm Bowel Dis	16	188-189	2010

<u>Akitake R, Nakase H, Tamaoki M, Ueno S, Mikami S, Chiba T</u>	Modulation of Th1/Th2 balance by Infliximab Rescues Postoperative Occurrence of Small-Intestinal Inflammation Associated with Ulcerative Colitis.	Dig Dis Sci.	55	1781-1784	2010
<u>Yamamoto S, Nakase H, Matsuura M, Honzawa Y, Masuda S, Inui K, Chiba T</u>	Efficacy and safety of infliximab as rescue therapy for ulcerative colitis refractory to tacrolimus.	J Gastroenterol Hepatol	25	886-891	2010
<u>Nakase H, Fujiyama Y, Oshitani N, Oga T, Nonomura K, Matsuoka T, Murayama T, Teramukai S, Chiba T, Narumiya S.</u>	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
<u>Watanabe T, Chiba T.</u>	Defective interleukin-10 signaling in human inflammatory bowel disease. (Selected Summary).	Gastroenterology	138	2016-2018	2010
<u>Honzawa Y, Nakase H, Takeda Y, Nagata K, Chiba T</u>	Heat shock protein 47 can be a new target molecule for intestinal fibrosis related to inflammatory bowel disease.	Inflamm Bowel Dis	16	2004-2006	2010
<u>Yamamoto S, Nakase H, Chiba T</u>	Oral Tacrolimus (FK506) in refractory paediatric colitis.	Aliment Pharmacol Ther	31	677-678	2010
<u>Nakase H, Yoshino T, Honzawa Y, Chiba T</u>	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	1498-1499	2010
<u>Nakase H, Yamamoto S, Matsuura M, Honzawa Y, Chiba T</u>	Cytomegalovirus affects clinical outcome of infliximab therapy on patients with ulcerative colitis refractory to tacrolimus.	Aliment Pharmacol Ther.	32	510-511	2010

Yoshino T, <u>Nakase H</u> , Honzawa Y, Matsumura K, Yamamoto S, Takeda Y, Ueno S, Uza N, Masuda S, Inui K, <u>Chiba T</u>	Immunosuppressive effects of tacrolimus on macrophages ameliorate experimental colitis.	Inflamm Bowel Dis	16	2022-2033	2010
Sato K, <u>Sato T</u> , Furuse J, Kasugai H, Konishi M, Kosuge T, Saito A, Sasaki Y, Takasaki K, Okusaka T	Conundrum for randomized controlled trials: Experience from a small hepatocellular carcinoma trial.	Japanese Journal of Clinical Oncology	40	949-953	2010
Ueda Y, Takada Y, Marusawa H, Haga H, <u>Sato T</u> , Tanaka Y, Egawa H, Uemoto S, <u>Chiba T</u>	Clinical features of biochemical cholestasis in patient with recurrent hepatitis C after living-donor liver transplantation.	Journal of Viral Hepatitis	17	481-487	2010
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 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	633-540	2009
Inoue T, Fujita T, Kishimoto H, Makino T, Nakamura T, Nakamura T, <u>Sato T</u> , Yamasaki K	Randomized controlled study on the prevention of osteoporotic fractures (OF Study): A phase IV clinical study of 15-mg menatetrenone capsules.	Journal of Bone and Mineral Metabolism	27	66-75	2009
Ueshima K, Oba K, Yasuno S, Fujimoto A, <u>Sato T</u> , Eukiyama K, Azuma J, Ogihara T, Saruta T, Nakao K	Long-term effects of candesartan and amlodipine on cardiovascular mortality and morbidity in Japanese high-risk hypertensive patients: Rationale, design, and characteristics of candesartan antihypertensive survival evaluation in Japan extension (CASE-J Ex).	Contemporary Clinical Trials	30	97-101	2009
Ogihara T, Nakao K, Fukui T, Fukiyama K, Ueshima K, Oba K, <u>Sato T</u> , Saruta T	Effects of candesartan compared with amlodipine in hypertensive patients with high cardiovascular risks: Candesartan Antihypertensive Survival Evaluation in Japan Trial.	Hypertension	51	393-398	2008
Ishiguro C, Fujita T, Omori T, Fujii Y, Mayama T, <u>Sato T</u>	Assessing the effects of non-steroidal anti-inflammatory drugs on antihypertensive therapy using post-marketing surveillance database.	Journal of Epidemiology	18	119-124	2008
Terao, C., Ohmura, K., Katayama, M., Takahashi, M., Kokubo, M., Diop, G., Toda, T., Yamamoto, N., Human Disease Genomics Working Group, RA Clinical and Genetic Study Consortium, Shinkura, R., Shimizu, M., Gut, I., Heath, S., Melchers, I., Manabe, T., Lathrop, M., Mimori, T., Yamada, R. and <u>Matsuda, F.</u>	Myelin basic protein as a novel genetic risk factor in rheumatoid arthritis - A genome-wide study combined with immunological analyses.	PLoS One.		(in press)	2011

Terao, C., Yamada, R., Ohmura, K., Takahashi, M., Kawaguchi, T., Kochi, Y., Human Disease Genomics Working Group, RA Clinical and Genetic Study Consortium, Okada, Y., Nakamura, Y., Yamamoto, K., Melchers, I., Lathrop, M., Mimori, T. and Matsuda, F.	The human AIRE gene at chromosome 21q22 is a genetic determinant for the predisposition to rheumatoid arthritis in Japanese population.	Hum. Mol. Genet.	Apr 19. [Epub ahead of print]		2011
Murakami, Y., Toyoda, H., Tanaka, M., Kuroda, M., Harada, Y., Matsuda, F., Tajima, A., Kosaka, N., Ochiya, T. and Shimotohno, K.	The Progression of Liver Fibrosis Is Related with Overexpression of the miR-199 and 200 Families.	PLoS One	24	e16081	2011
Hirosawa, K., Kawaguchi, T., Matsuda, F. and Yamada, R.	Estimation of P-value of MAX test with double triangle diagram for 2 x 3 SNP case-control tables.	Genet. Epidemiol.	34	543-551	2010
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., Matsuda, F., Pol, S. and Abel, L.	Interferon- γ receptor 2 gene variants are associated with liver fibrosis in patients with chronic hepatitis C infection.	Gut	59	1120-1126	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	2516-2523	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., <u>Chiba, T.</u> , 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
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
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 <u>Matsuda, F.</u>	A Genome-Wide Association Analysis Identified a Novel Susceptible Locus for Pathological Myopia at 11q24.1.	PLoS Genetics	5	e1000660	2009

Wada, M., Marusawa, H., Yamada, R., Nasu, A., Osaki, Y., Kudo, M., Nabeshima, M., Fukuda, Y., <u>Chiba, T.</u> 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
Poupon, R., Ping, C., Chrétien, Y., Corpechot, C., Chazouillères, O., Simon, T., Heath, S.C., <u>Matsuda, F.</u> , Poupon, R.E., Housset, C. and Barbu, V.	Genetic factors of susceptibility and of severity in primary biliary cirrhosis.	J. Hepatol.	49	1038-1045	2008
SEARCH Collaborative Group, Link, E., Parish, S., Armitage, J., Bowman, L., Heath, S., <u>Matsuda, F.</u> , Gut, I., Lathrop, M. and Collins, R.	SLCO1B1 variants and statin-induced myopathy- a genome-wide study.	N. Engl. J. Med.	359	789-799	2008

