

収集、ならびに意見交換を行った。

C. 考察および結論

臨床試験に関する教育コンテンツについては、医師・研究者に対する普及方法などについてまだ問題点はあるが、体系的な教育コンテンツを作成するなど、本研究を通じて一定の成果が得られた。今後も欧州や米国など諸外国の臨床教育コンテンツなどを参考に、さらに有用な教育プログラム開発の推進を目指し、開発したコンテンツの普及や、使用者からのフィードバックを通じて、随時改良を加えていきたい。

先端医療シーズの開発は日進月歩であり、常に最新の技術や手法に関する知識が要求される。基礎・臨床医学一般についての情報収集の他、引き続き、先端医療シーズ開発に関する独自の研究実施体制の整備も進めて行く必要があると考えられた。

D. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Uza, N, H. Nakase, S. Yamamoto, T. Yoshino, Y. Takeda, S. Ueno, S. Inoue, S. Mikami, M. Matsuura, T. Shimaoka, N. Kume, M. Minami, S. Yonehara, H. Ikeuchi, T. Chiba. 2011. SR-PSOX/CXCL16 plays a critical role in the progression of colonic inflammation. *Gut* 60(11):1494-505
- 2) Nakanishi, Y., M. Nakatsuji, H. Seno, S. Ishizu, R. Akitake-Kawano, K. Kanda, T. Ueo, H. Komekado, M. Kawada, M. Minami, T. Chiba. 2011. COX-2 inhibition alters the phenotype of tumor-associated macrophages from M2 to M1 in ApcMin/+

mouse polyyps. *Carcinogenesis* 32(9):1333-9.

- 3) Tamura, Y., T. Murayama, M. Minami, M. Yokode, H. Arai. 2011. Differential effect of statins on diabetic nephropathy in db/db mice. *Int J Mol Med* 28(5):683-7.
- 4) 南 学, 横出正之 :高齢者における脂質管理・動脈硬化学会からのメッセージ (総説) *Geriatric Medicine* 49(10):1097-1102, 2011

2. 著書 (邦文)

- 1) 南 学 : 第3章 循環器予防医学各論 A. 疾病管理としての循環器予防医学, 17. 「がん治療」エビデンスに基づく循環器予防医学 (和泉 徹 監修; 東條 美奈子, 猪又 孝元 編集, 南山堂) :257-265, 2012

3. 学会発表

- 1) 第19回日本血管生物医学会, 12.8-12.10, 2011, 東京
Minami, M. and M. Yokode : Role of bioactive eicosanoid signaling in atherosclerosis and insulin resistance. (シンポジウム指定講演)

4. 講演

- 1) 平成23年度 京都大学医学研究科 大学院教育コース, 臨床研究・社会健康医学コース 講義, 5. 9., 2011, 京都
南 学: 医療・医学研究を行う上で考えるべき倫理
- 2) 平成23年度 第1回京大病院臨床研究講習会 (総合臨床教育・研修センター・臨床研究審査委員会主催) , 6. 7., 2011, 京都
南 学: 臨床研究実施の上で必要な倫理的

原則

3) 平成23年度 第2回京大病院臨床研究講習会（総合臨床教育・研修センター・臨床研究審査委員会主催）, 11. 9., 2011, 京都
南 学: 臨床研究実施の上で必要な倫理的原則

4) 平成23年度 京都大学医学研究科 大学院教育コース, 臨床研究コース合宿 講義, 11. 19., 2011, 京都

南 学: 臨床研究における8つの倫理的要件

同 演習2,

南 学: 非弁膜症性心房細動を有する患者に対する、Dabigatranを用いた抗凝固療法の脳卒中発症予防効果に関する有効性・安全性を検討する

（発表誌名巻号・頁・発行年等も記入）

E. 知的財産権の出願・登録状況

（予定を含む。）

特記事項無し。

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 角 栄里子 所属 京都大学医学部附属病院 探索医療臨床部

研究要旨：スーパー特区にて実施中の医師主導治験において、安全性情報管理の手順を整備した。また、電子カルテを利用し、臨床試験において目標症例数と実際の診療実績との相関を評価し、今後の臨床試験での被験者組み入れの成否の予測方法を確立した。

A. 研究目的

スーパー特区を利用した医師主導治験における安全性情報管理手順を整備し、GCPに準拠した治験の実施がより円滑に行えることを目的とする。また、臨床試験において被験者組み入れの成否の予測方法を確立する。

B. 研究方法

1、安全性情報管理：国内未承認医薬品・医療機器を対象とする、スーパー特区の臨床試験に対して、標準業務手順書の下に、より詳細に実施者、実施時期、実施内容を記載した試験に特化した安全性情報管理マニュアルを作成した。また、フローや記録用紙・連絡票のテンプレートを統一化し、報告書に対するチェックリストや、管理番号・書類名・連絡実施等を記載する進捗一覧表を作成した。

2、被験者組み入れの成否の予測：電子カルテを利用し、臨床試験において目標症例数と実際の診療実績との相関を評価した。

3、学会・セミナーへの参加：安全性情報管理・MedDRAに関する情報を学会・セミナーに参加し収集した。

（倫理面への配慮）被験者数予測研究については、研究計画書を作成し、倫理審査を受け承認を得た。

C. 研究結果

安全性情報管理：省令 GCP および関連法規に適合した、より迅速で正確な情報伝達が可能となった。

被験者組み入れの成否の予測：診療実績に比べ目標症例数が過大な試験では被験者が不足することが明らかになった（投稿準備中）。

D. 考察と結論

臨床試験の実施に必要な専門的業務を行う実用的な手順を整備し、他施設でも実施可能なように学会にて手順を公表した。また、被験者組み入れが予測できることにより、より達成可能な臨床試験に資金と人材を投入することが可能となることが期待される。

G. 研究発表

1. 論文発表：なし
2. 学会発表

表題：「Development of an Electronic Medical Record Retrieval System and transformation of eligibility criteria from free text to computable structure」

学会名：第32回日本臨床薬理学会年会、2011年12月1日 浜松

表題：「医師主導治験における安全性情報管理の整備」

研究会名：第3回日本臨床試験研究会 学術集
会総会, 2012年2月23日 福岡

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

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 伊藤 達也 所属 京都大学医学部附属病院 探索医療開発部

研究要旨：

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）の実施及び終了支援を行った。この過程において、特に試験の進捗管理や規制当局対応に必要なノウハウを策定した。

A. 研究目的

新規・先端医療開発のための治験や臨床試験を実践しながら実践内容のノウハウを蓄積し、臨床試験を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行う、臨床試験の終了にあたり、実践的支援を行いつつ、臨床試験を支援するノウハウの蓄積を試みた。

（倫理面への配慮）

上記の臨床試験には終了に必要な倫理のもとを受け承認された。

C. 研究結果

探索医療センターの支援する医師主導治験につき、取りまとめ作業を支援した。人工真皮のシーズに関して、治験の終了作業のマネジメントを行った。また人工真皮の海外展開を試み、英国ブリストル大学やカーディフ大学での臨床試験の実施可能性を模索した。また脂肪萎縮症患者に対するレプチンシーズに関して、治験の終了作業のマネジメントを行った。

これらの経験を学会発表や雑誌投稿など行

い、支援内容のまとめ、見直した。

D. 考察

支援シーズの治験に関して、最終的には人工真皮が治験終了届まで提出し終了できた。GCP 文書整理、終了監査や総括報告書作成など終了作業は非常に重要な作業であり、治験準備に匹敵するくらいの作業であった。また終了作業は2シーズを行い、効率よく進めるノウハウはある程度できた。

E. 結論

治験の終了作業には、十分なノウハウを持って支援する人材の養成が必須であり、計画段階で十分練っておくことが重要であることが確認された。

G. 研究発表

1. 論文発表

- ① Morimoto N, Yoshimura K, M Niimi M, Ito T, Tada H, Teramukai S, Murayama T, Toyooka C, Takemoto S, Kawai K, Yokode M, Shimizu A, Suzuki S.

An exploratory clinical trial for combination wound therapy with a

novel medical matrix and fibroblast
growth factor in patients with
chronic skin ulcers: a study protocol
Am J Transl Res 2012;4(1):52-59

- ② 伊藤達也、新美三由紀.
京都大学病院探索医療センターにおけ
る臨床試験サポート体制.
薬理と治療 2011;39 (Suppl.2):
S166-S169.
- ③ 新美三由紀、多田春江、伊藤達也.
未承認薬・未承認機器の臨床試験を支
援するために
臨床薬理 2011;42:271-272.

2. 学会発表

日本臨床試験研究会セミナー

(2011.8.3)

第1回レギュラトリーサイエンス学会

(2011.9.3)

第32回日本臨床薬理学会年会

(2011.12.1-3)

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。

研究要旨：新薬および新規医療機器を用いた医師主導治験で実施したデータマネジメントについて、データマネジメント関係のメタデータを分析し、その特徴と問題点を探索的に検討した。クエリ/DCFの確認事項の多くは、教育活動等により予防可能なものが多く認められた。データバリデーションをより円滑に実施するためには、データ収集時点のエラー予防の方法についても検討する必要があると考える。

A. 研究目的

新薬および新規医療機器を用いた医師主導治験で実施したデータマネジメントについて、全症例の登録が完了した2つの医師主導治験におけるデータマネジメント関係のメタデータを分析し、データマネジメントの特徴と問題点を探索的に検討する。

B. 研究方法

【対象】

2つの医師主導治験において、2010年5月10日（症例登録開始）から2011年5月31日まで回収したCase Report Form（CRF）、クエリおよびData Clarification Form（DCF）。

【方法】

- ・ CRF、クエリ、DCFに関連するメタデータを収集する。

- ・ 回収したCRF、クエリおよびDCFに関する基本情報とともに、クエリおよびDCFに記載された内容について、問い合わせ事項、その回答等を要素別に集計し、解析する。

（倫理面への配慮）

本研究のためのデータ利用に際し、被験者情報および治験識別情報は削除した。

C. 研究結果

- ・ 新薬および新規医療機器を用いた医師主導治験、2試験で実施したデータマネジメントについて、CRF/クエリ/DCFのメタデータを後向きに分析し、データ収集、バリデーションの利点と限界について検討した。

- ・ CRFは分冊型とし、紙CRFを用いた。CRF/クエリ/DCFの回収は学内モニターを介して行った。CRF初回受領後のデータ修正は、すべてDCFを用いて行った。クエリとDCFは、独立した書類を使用した。

- ・ CRF/クエリ/DCFの回収はほぼタイムリーに実施されていた。

- ・ モニターを介して情報を収集しているため、臨床試験のように欠測値に関する確認事項は少なかった。

- ・ 臨床検査値の異常変動等の医師の判断に基づく有害事象に関連する事項や症例報告書間や項目間の不整合に関する確認事項が多かった。また、記入・修正の手引きの不徹底による曖昧な表現も多くみられた。

- ・ Self-Evidence Data Correctionを導入したことで、明らかな誤記等に対するDCF発行の項目を少なくすることができた。

D. 考察

・モニターとデータマネジャーが学内にいることで、実施医療機関との密なコミュニケーションが可能となり、データバリデーションの期間短縮に繋がったことが示唆された。

・クエリ/DCFの確認事項の多くは、事前の教育等によって、予防可能なものが多いことが示唆された。

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

E. 結論

医療機関側、モニター、データマネジャーがすべて学内にいるため、データの品質管理活動における医療機関側との客観性の担保については十分に考慮したうえで、データマネジャーが学内にいることを生かし、実施医療機関に対して記入・修正の手引きの説明会を開催するなど、データ収集時点のエラー予防の方法についても検討する必要があると考える。

G. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

多田春江、木下明美、横橋祐子、山本卓資、豊岡慎子、三浦和美、野田弘恵、向井久美、新美三由紀、伊藤達也、横出正之、川上浩司. 新薬および新規医療機器を用いた医師主導治験におけるマネジメントと品質管理の分析: データ収集とバリデーション. 臨床薬理:42S:S224.

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

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

「生理活性ペプチドを用いた難治性疾患に対するトランスレーショナル
リサーチに関する研究」

研究分担者 名前 寒川 賢治 所属 国立循環器病研究センター研究所

研究要旨： 前臨床試験において確認したアドレノメデュリンによる組織保護や血管再生効果に基づき、パイロット臨床試験として急性心筋梗塞患者に対するアドレノメデュリン単独投与、末梢動脈閉塞症患者に対する末梢血単核球筋肉内投与とアドレノメデュリン皮下注射の併用を行い、その安全性および有効性を確認した。更に平成 23 年から末梢動脈閉塞症患者に対するアドレノメデュリン単独皮下投与のパイロット臨床試験を開始した。また、慢性閉塞性肺疾患に対するグレリン投与の多施設無作為化二重盲検比較試験により、QOL 改善効果が認められた。

A. 研究目的

本研究では、心筋梗塞、末梢動脈閉塞症、慢性閉塞性肺疾患（COPD）といった難治性疾患を対象に、当センターで発見された内因性ペプチドであるアドレノメデュリン（AM）及びグレリンを用い、これまでにない新しい治療法の開発とその臨床応用を目的とした前臨床・臨床試験を行った。

B. 研究方法

- ①急性心筋梗塞患者に対し、AMによる心筋保護、血管再生効果および安全性の検証を目的に、AM持続静注によるパイロット臨床試験を行った。
- ②重症末梢動脈閉塞症（慢性閉塞性動脈硬化症・バージャー病）患者に対し、末梢血単核球細胞筋肉内投与と合成ヒトAMの虚血肢皮下持続注射を行い、その血管再生効果及び安全性の評価を目的としたパイロット臨床試験を行った。
- ③上記②の結果を踏まえ、重症末梢動脈閉塞症患者に対する合成ヒトAMの虚血肢皮下持続注射による管再生効果及び安全性の評

価を目的としたパイロット臨床試験を開始した。

- ④慢性閉塞性肺疾患（COPD）患者のcachexiaに対するグレリンの治療効果の検討及び安全性の検証を目的として、パイロット臨床試験の結果を踏まえ、多施設共同（国立病院機構刀根山病院、宮崎大学医学部、奈良県立医科大学）による無作為化二重盲検比較試験を行った。

（倫理面への配慮）

臨床研究は、「臨床研究に関する倫理指針」を遵守し、当センターの高度先駆的医療・研究専門委員会及び倫理委員会の審査により承認後、本人による書面での同意を得て実施する。また、患者及びボランティアに対するインフォームド・コンセントは書面で行う。

C. 研究結果

- ①AM投与による急性心筋梗塞治療の臨床評価について、10例に対するパイロット臨床試験を終了した。発症12時間以内の症例に対し、AM(0.025-0.05 µg/kg/min)を12時間

持続等よした。発症 3 ヶ月後における評価において壁運動の改善および梗塞範囲の縮小を認めた。また、AM による重篤な合併症を認めず、急性心筋梗塞に対して AM による治療が安全に施行できることが確認され、急性期の心筋保護薬としての有効性を示すことが出来た。

②重症末梢動脈閉塞症（慢性閉塞性動脈硬化症・バージャー病）患者 6 名に対して、自己末梢血単核球細胞を数十カ所に分け筋肉内注射し、更に AM(0.01 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$)を虚血肢に 3 日間持続注射を行った。細胞移植及び AM 持続投与により、自覚症状改善、歩行距離の延長、潰瘍の縮小を認めた。治療後全症例において潰瘍の再発はなく、社会復帰を果たしている。

③上記②の結果から、重症末梢動脈閉塞症に対する AM 投与の治療効果が示唆されたことから、AM 単独投与による臨床試験を開始した。AM は従来の 2 倍量(0.02 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$)とし、虚血肢に 3 日間持続皮下注射とした。予定患者数は 6 名とし、現在までに 1 名終了している。

③低栄養状態を伴った COPD 患者 33 名を対象に、グレリン（実薬）もしくは生理食塩水（偽薬）を 1 回あたり 30 分かけて 1 日に 2 回（朝食前と夕食前）、3 週間の点滴投与を呼吸リハビリと併用して実施した。有害事象が 2 例発生し（細菌性肺炎、抑うつ状態の増悪）、投与中止となったが、いずれも軽症かつ投与中止により速やかに改善し、安全評価委員会においてグレリンとの因果関係はないと判断された。これら以外の症例に関しデータ解析を行ったところ、①投与開始 3 週間後(+40 m)および 7 週間後(+47 m)における 6 分間歩行距離の延長を実薬投

与群において認めたが、偽薬投与群も同様の歩行距離延長を認めた、②投与開始後 7 週間後における SGRQ 徴候スコア、MRC 息切れスケール、最大呼気圧は、実薬投与群において有意な改善を認めた。

D. 考察

パイロット臨床試験における、急性心筋梗塞患者への AM 投与の結果、AM の有効性を明らかにすることが出来た。これまで有効な急性期心筋保護薬は存在しなかったが、本研究により急性心筋梗塞における AM の心筋保護薬としての有効性が認められた。

また、重症末梢動脈閉塞症例に対する自己末梢血単核球移植及び AM 投与の結果からも、AM の治療効果が示唆された。本結果を基に、重症末梢動脈閉塞症例に対する AM 単独投与による臨床試験を開始した。現在までに 1 症例を終了し、安全性に問題のないことを確認している。

これら上記難治性循環器疾患に対する AM の組織再生保護薬としての可能性は、かなり期待できるものである。

COPD や心不全では、低栄養状態(cachexia)の存在が生命予後を悪化させるとされている。これまでの研究よりグレリンはエネルギー代謝改善作用を有することから、cachexia の治療に使える可能性がある。現在、神経性食思不振症（拒食症）や心不全、その他の疾患による低栄養状態を対象として欧米諸国を含めた臨床試験の展開が行われている。グレリンはこれまでの薬剤にない独自の作用を持つことから、新たな治療薬として実用化が期待できる。

E. 結論

生理活性ペプチドを用いた難治性循環器疾患の新たな治療ターゲットとして、AMの急性心筋梗塞及び閉塞性動脈硬化症に対する改善効果検証をパイロット臨床試験にて行った。結果、AMの難治性循環器疾患に対する組織再生薬としての安全性・有用性を明らかにした。また、グレリン投与による慢性閉塞性肺疾患に対する多施設共同無作為化二重盲検試験を行い、その安全性・有効性を認めた。

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Kishimoto I, Tokudome T, Hosoda H, Miyazato M, and Kangawa K. Ghrelin and cardiovascular diseases. *J Cardiol* 59: 8-13, 2012.
2. Iwasaki E, Suzuki H, Masaoka T, Nishizawa T, Hosoda H, Kangawa K, and Hibi T. Enhanced gastric ghrelin production and secretion in rats with gastric outlet obstruction. *Dig Dis Sci* 57: 858-864, 2012.
3. Hiura Y, Takiguchi S, Yamamoto K, Takahashi T, Kurokawa Y, Yamasaki M, Nakajima K, Miyata H, Fujiwara Y, Mori M, Kangawa K, and Doki Y. Effects of ghrelin administration during chemotherapy with advanced esophageal cancer patients: A prospective, randomized, placebo-controlled phase 2 study. *Cancer* 2012 in press.
4. Fukumori R, Sugino T, Shingu H, Moriya N, Hasegawa Y, Kojima M, Kangawa K, Obitsu T, Kushibiki S, and Taniguchi K. Effects of calcium salts of long-chain fatty acids and rumen-protected methionine on plasma concentrations of ghrelin, glucagon-like peptide-1 (7 to 36) amide and pancreatic hormones in lactating cows. *Domest Anim Endocrinol* 42: 74-82, 2012.
5. Bando M, Iwakura H, Ariyasu H, Hosoda H, Yamada G, Hosoda K, Adachi S, Nakao K, Kangawa K, and Akamizu T. Transgenic overexpression of intralyslet ghrelin does not affect insulin secretion or glucose metabolism in vivo. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 302: E403-408, 2012.
6. Akamizu T, Sakura N, Shigematsu Y, Tajima G, Ohtake A, Hosoda H, Iwakura H, Ariyasu H, and Kangawa K. Analysis of plasma ghrelin in patients with medium-chain acyl-CoA dehydrogenase deficiency and glutaric aciduria type II. *Eur J Endocrinol* 166: 235-240, 2012.
7. Akamizu T, and Kangawa K. The physiological significance and potential clinical applications of ghrelin. *Eur J Intern Med* 23: 197-202, 2012.
8. Takiguchi S, Adachi S, Yamamoto K, Morii E, Miyata H, Nakajima K, Yamasaki M, Kangawa K, Mori M, and Doki Y. Mapping Analysis of Ghrelin Producing Cells in the Human Stomach Associated with

- Chronic Gastritis and Early Cancers. *Dig Dis Sci* 2011. In press.
9. Shimizu S, Akiyama T, Kawada T, Sonobe T, Kamiya A, Shishido T, Tokudome T, Hosoda H, Shirai M, Kangawa K, and Sugimachi M. Centrally administered ghrelin activates cardiac vagal nerve in anesthetized rabbits. *Auton Neurosci* 162: 60-65, 2011.
 10. Schwenke DO, Gray EA, Pearson JT, Sonobe T, Ishibashi-Ueda H, Campillo I, Kangawa K, Umetani K, and Shirai M. Exogenous ghrelin improves blood flow distribution in pulmonary hypertension-assessed using synchrotron radiation microangiography. *Pflugers Arch* 462: 397-406, 2011.
 11. Sato T, Nakamura Y, Shiimura Y, Ohgusu H, Kangawa K, and Kojima M. Structure, regulation and function of ghrelin. *J Biochem* 151: 119-128, 2012.
 12. Sakamoto T, Nakahara K, Maruyama K, Katayama T, Mori K, Miyazato M, Kangawa K, and Murakami N. Neuromedin S regulates cardiovascular function through the sympathetic nervous system in mice. *Peptides* 32: 1020-1026, 2011.
 13. Okano I, Miyazato M, and Kangawa K. A guanosine 3',5'-cyclic monophosphate (cGMP) reporter system based on the G-kinase/CREB/CRE signal transduction pathway. *Biochemical and biophysical research communications* 407: 236-241, 2011.
 14. Morozumi N, Hanada T, Habara H, Yamaki A, Furuya M, Nakatsuka T, Inomata N, Minamitake Y, Ohsuye K, and Kangawa K. The role of C-terminal part of ghrelin in pharmacokinetic profile and biological activity in rats. *Peptides* 32: 1001-1007, 2011.
 15. Mogami S, Suzuki H, Fukuhara S, Matsuzaki J, Kangawa K, and Hibi T. Reduced ghrelin production induced anorexia after rat gastric ischemia and reperfusion. *American journal of physiology Gastrointestinal and liver physiology* 302: G359-364, 2012.
 16. Mifune H, Nishi Y, Tajiri Y, Masuyama T, Hosoda H, Kangawa K, and Kojima M. Increased production of active ghrelin is relevant to hyperphagia in nonobese spontaneously diabetic Torii rats. *Metabolism* 61: 491-495, 2012.
 17. Kojima M, and Kangawa K. The discovery of ghrelin: with a little luck and great passion. Preface. *Peptides* 32: 2153-2154, 2011.
 18. Koizumi M, Hosoya Y, Dezaki K, Yada T, Hosoda H, Kangawa K, Nagai H, Lefor AT, Sata N, and Yasuda Y. Postoperative weight loss does not resolve after esophagectomy despite normal serum ghrelin levels. *The Annals of thoracic surgery* 91:

- 1032-1037, 2011.
19. Kishimoto I, Tokudome T, Nakao K, and Kangawa K. Natriuretic peptide system: an overview of studies using genetically engineered animal models. *The FEBS journal* 278: 1830-1841, 2011.
 20. Kaiya H, Miyazato M, and Kangawa K. Recent advances in the phylogenetic study of ghrelin. *Peptides* 32: 2155-2174, 2011.
 21. Iwakura H, Ariyasu H, Hosoda H, Yamada G, Hosoda K, Nakao K, Kangawa K, and Akamizu T. Oxytocin and dopamine stimulate ghrelin secretion by the ghrelin-producing cell line, MGN3-1 in vitro. *Endocrinology* 152: 2619-2625, 2011.
 22. Imazu Y, Yanagi S, Miyoshi K, Tsubouchi H, Yamashita S, Matsumoto N, Ashitani J, Kangawa K, and Nakazato M. Ghrelin ameliorates bleomycin-induced acute lung injury by protecting alveolar epithelial cells and suppressing lung inflammation. *Eur J Pharmacol* 672: 153-158, 2011.
 23. Ikeda K, Chiba T, Sugai T, Kangawa K, Hosoda H, and Suzuki K. Correlation between plasma or mucosal ghrelin levels and chronic gastritis. *Hepato-gastroenterology* 58: 1622-1627, 2011.
 24. Ida T, Takahashi T, Tominaga H, Sato T, Kume K, Yoshizawa-Kumagaye K, Nishio H, Kato J, Murakami N, Miyazato M, Kangawa K, and Kojima M. Identification of the endogenous cysteine-rich peptide trissin, a ligand for an orphan G protein-coupled receptor in *Drosophila*. *Biochem Biophys Res Commun* 414: 44-48, 2011.
 25. Ida T, Takahashi T, Tominaga H, Sato T, Kume K, Ozaki M, Hiraguchi T, Maeda T, Shiotani H, Terajima S, Sano H, Mori K, Yoshida M, Miyazato M, Kato J, Murakami N, Kangawa K, and Kojima M. Identification of the novel bioactive peptides dRYamide-1 and dRYamide-2, ligands for a neuropeptide Y-like receptor in *Drosophila*. *Biochem Biophys Res Commun* 410: 872-877, 2011.
 26. Harada K, Yamahara K, Ohnishi S, Otani K, Kanoh H, Ishibashi-Ueda H, Minamino N, Kangawa K, Nagaya N, and Ikeda T. Sustained-release adrenomedullin ointment accelerates wound healing of pressure ulcers. *Regul Pept* 168: 21-26, 2011.
 27. Hara M, Nishi Y, Yamashita Y, Yoh J, Takahashi S, Nagamitsu S, Kakuma T, Hosoda H, Kangawa K, Kojima M, and Matsuishi T. Ghrelin levels are reduced in Rett syndrome patients with eating difficulties. *Int J Dev Neurosci* 29: 899-902, 2011.
 28. Fukumori R, Yokotani A, Sugino T, Itoh F, Kushibiki S, Shingu H, Moriya N, Hasegawa Y, Kojima M, Kangawa

- K, Obitsu T, and Taniguchi K. Effects of amino acids infused into the vein on ghrelin-induced GH, insulin and glucagon secretion in lactating cows. *Anim Sci J* 82: 267-273, 2011.
29. Fukumori R, Sugino T, Hasegawa Y, Kojima M, Kangawa K, Obitsu T, and Taniguchi K. Plasma ghrelin concentration is decreased by short chain fatty acids in wethers. *Domest Anim Endocrinol* 41: 50-55, 2011.
30. Akamizu T, and Kangawa K. Therapeutic applications of ghrelin to cachexia utilizing its appetite-stimulating effect. *Peptides* 32: 2295-2300, 2011.
- ンへの挑戦：発見から臨床応用へ」
2012. 12. 9
5. 寒川賢治 第84回日本胃癌学会総会
教育講演 「グレリン (Ghrelin) : 発見から臨床応用へ」 2012. 2. 9
- 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
2. 学会発表 (発表誌名巻号・頁・発行年等も記入)
1. 寒川賢治 第11回日本蛋白質科学会年会 ワークショップ講演「新規生理活性ペプチドの探索・発見から臨床応用へ」
2010. 6. 8
2. 寒川賢治 第19回日本臨床化学会関東支部総会学術講演会 講演「新規ペプチドホルモンの発見から臨床応用へ」
2011. 6. 25
3. Kangawa K. XX III Congress of the International Society on Thrombosis and Haemostasis 57th SSC Meeting (ISTH2011) Plenary Lecture “Challenge to Novel Bioactive Peptides ”
2011. 7. 26
4. 寒川賢治 大阪大学微生物病研究所学術講演会 講演「未知のペプチドホルモ

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」

研究分担者 名前 中尾 一和 所属 京都大学医学部附属病院 内分泌・代謝内科学

研究要旨： 標記分担研究の最終年度は、教育プログラム開発研究の実践の場となる、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」の各プロジェクトの研究推進を総括し、関連する医師主導治験・高度医療臨床試験・医薬品/医療機器開発の発展に貢献した。

A. 研究目的

Translational ScienceとEvidence-Based

Medicineの双方向性の循環から得られる臨床知を活かすことが、21世紀の臨床医学研究で極めて重要な課題となっている。本分担研究の目的は 当該厚生労働科学研究の実践の場となる、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、①内因性生理活性ペプチドプロジェクト ②徐放化DDS医薬品プロジェクト ③癌の分子免疫療法プロジェクトの 3プロジェクトを包括的に推進することである。

B. 研究方法

難病創薬スーパー特区及び京都大学関連の他のスーパー特区(「イメージング技術が拓く革新的医療機器創出プロジェクト」「iPS細胞医療応用加速化プロジェクト」)を有機的に連携する、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を作成し、2011年6月と11月にニュースレター6号、7号を発行して、関係者に情報を周知した。また、難病創薬スーパー特区の研究代表者として、各プロジェクトの進捗状況を随時把握するとともに、医師主導治験・高度医療臨床試験・医薬品/医療

機器開発を戦略的に発展させた。

(倫理面への配慮)

世界医師会ヘルシンキ宣言、薬事法、厚生労働省令、臨床研究に関する倫理指針、その他の関連法規を遵守して治験・臨床試験を推進した。

C. 研究結果

①内因性生理活性ペプチドプロジェクト
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」と、多施設共同高度医療臨床試験「脂肪萎縮症に対するレプチン補充療法」を同時に進めており、医師主導治験はまもなく終了予定である。

②徐放化 DDS 医薬品プロジェクト
医師主導治験「難治性皮膚潰瘍を対象とした新規医療基材と線維芽細胞増殖因子との併用による創傷治療の安全性及び有効性に関する探索的臨床試験」を今年度に終了した。また、重症下肢虚血に対する「生体内吸収性高分子担体を用いた塩基性線維芽細胞増殖因子による血管新生療法」は高度医療臨床試験として順調に実施されている。

③癌の分子免疫療法プロジェクト
「転移性又は再発の腎細胞がんに対するピロリン酸モノエステル誘導 $\gamma\delta$ 型T細胞及び含窒

素ビスホスホン酸を用いた免疫療法」は高度医療臨床試験として、東京女子医科大学病院にて実施中である。また抗 PD-1 抗体を用いる医師主導治験が今年度に開始されている。

その他、難病創薬スーパー特区の重要な成果として、2011 年に内臓脂肪測定装置の製造販売が承認されている。

D. 考察

京都大学では、大学(基礎/臨床医学研究者)・企業・CRO の連携のために、2010 年にメディカルイノベーションセンターが設立されたが、それを支える探索医療センターなどの支援組織・連携体制により、スーパー特区の活動はより充実したものとなっている。これがオープンイノベーションラボとしての京都大学の特長であり、難病創薬スーパー特区は、その中で順調に成果を挙げている。

E. 結論

以上の研究を通じて、本教育プログラム開発研究の実践に貢献することができた。

G. 研究発表

1. 論文発表

(1) Maki T, Ihara M, Fujita Y, Nambu T, Miyashita K, Yamada M, Washida K, Nishio K, Ito H, Harada H, Yokoi H, Arai H, Itoh H, Nakao K, Takahashi R, Tomimoto H. Angiogenic and vasoprotective effects of adrenomedullin on prevention of cognitive decline after chronic cerebral hypoperfusion in mice.

Stroke **42**: 1122-1128, 2011.

(2) Naito M, Fujikura J, Ebihara K,

Miyanaga F, Yokoi H, Kusakabe T, Yamamoto Y, Son C, Mukoyama M, Hosoda K, Nakao K.

Therapeutic impact of leptin on diabetes, diabetic complications, and longevity in insulin-deficient diabetic mice.

Diabetes **60**: 2265-2273, 2011

(3) Nakao YM, Ueshima K, Teramukai S, Tanaka S, Yasuno S, Fujimoto A, Kawakami K, Nakao K.

Considering selection bias when developing a search strategy.

Arch Intern Med **171**: 471-472 2011

(4) Ueshima K, Oba K, Yasuno S, Fujimoto A, Tanaka S, Ogihara T, Saruta T, Nakao K.

Influence of coronary risk factors on coronary events in Japanese high-risk hypertensive patients. - Primary and secondary prevention of ischemic heart disease in a subanalysis of the

Candesartan Antihypertensive Survival Evaluation in Japan (CASE-J) trial-

Circ J **75**: 2411-2416, 2011

(5) Sonoyama T, Sone M, Miyashita K, Tamura N, Yamahara K, Park K, Oyamada N, Taura D, Inuzuka M, Kojima K, Honda K, Fukunaga Y, Kanamoto N, Miura M, Yasoda A, Arai H, Itoh H, Nakao K.

Significance of adrenocorticotropin stimulation test in the diagnosis of an aldosterone-producing adenoma.

J Clin Endocrinol Metab **96**: 2771-2778, 2011.

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、実施および結果取り纏めの支援を行った。この過程において、これら新規・先端医療開発に関わる試験遂行ならびに治験総括報告書の作成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実施し、結果を取り纏めるにあたり、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。実施および終了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、実施ならびに結果取り纏めの支援を行った。難治性卵巣がんに対する新規薬剤の医師主導治験につき、対面助言（PMDA）を受け、届出・申請を行った。英・仏・独における医師

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、試験遂行・取り纏め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. 186 巻, 6515-6520 (2011)

Exp. Hematol. 39 巻, 424-433 (2011)

J. Transl. Med. 巻, 55 (2011)

2. 学会発表

第18回臨床薬理講習会（平成23年12月、於浜松）「臨床研究の信頼性確保」：臨床研究のプロトコール立案

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、高度医療承認をうけて、腎癌に加え、前立腺癌、膀胱癌についてもプロトコルを新たに作成、倫理委員会での審査を経たので、東京女子医大病院において臨床研究を進め、さらなる POC 取得を目指めざす。

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を確立し、高度医療承認をめざす。

（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：プロトコルの確定と企業よりの試験薬提供の合意を受けて、高度医療をめざした臨床試験を開始した。

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、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を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も、多施設医師主導型治験の体制が整った。中間評価においては、現方針で臨床研究を推進すべしとの指示を得、次年度から橋渡し加速ネットワーク事業として承認された。

G. 研究発表

1. 論文発表