

行うためは、企業治験に準じて実施医療機関
の体制作りも必要であると考えられる。

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

該当するものはない。

2. 実用新案登録

該当するものはない。

3.その他

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－

医療統計情報分散共有ネットワークの構築

研究分担者 吉原 博幸 京都大学医学部附属病院 医療情報部

研究要旨：標記分担研究として今年度は、病院情報システムで生成される診療データを（１）匿名化し、（２）複数の大学病院に分散し、（３）インターネットを介した検索、を可能とする仕組みを設計し、予備実験として国立4大学病院（千葉、京都、大阪、宮崎）で実装を行い、多数のテーマで検索実験を行った。様々な問題点が明らかになった。

A. 研究目的

本研究では、病院情報システム（電子カルテ）に蓄積される診療データを患者個人の診療のみに使うのではなく、医学研究に利用する仕組みを設計／構築し、問題点を明らかにすることを目的とした。

B. 研究方法

【アーキテクチャ】

図1のごとく、1つのセンター（京都大学に設置）、4つの分散サイト（千葉大学病院、京都大学病院、大阪大学病院、宮崎大学病院）を設置。分散サイトには、各大学病院から抽出した匿名臨床データを蓄積した。センターには匿名化データを置かず、検索業務と、検索結果の統合を行う仕組みを開発した。

【実証試験】

各大学の研究者（臨床薬学、公衆衛生等）に、データベースを使った探索テーマを出してもらい、これをITチームが解析し、検索式を作成し、各大学病院の担当者に配布。各大学ごとに検索を実行し、その結果をセンターに集約する。

【倫理・セキュリティ面の配慮】

前述の如く、各大学病院から臨床データを抽出する段階で匿名化を行い、分散データベースには匿名情報を保持する。検索を実

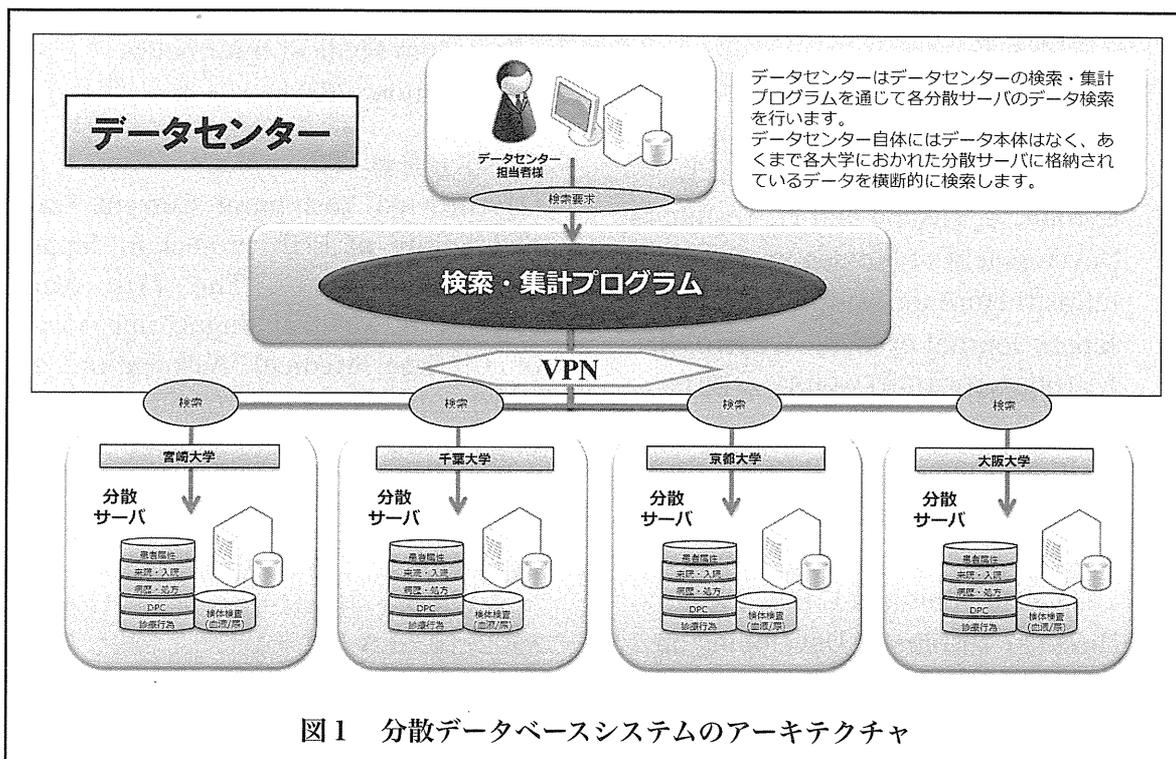
行した結果を各大学病院の担当者レベルでチェックし、実名に繋がるような情報の有無をチェックしたのち、センターに集約する。インターネットを介した通信を行うため、VPN装置を相互設置し、全てを暗号化し、経路でのトラップ等を排除した。

各大学では、本プロジェクトの倫理委員会での承認を得ている。

C. 研究結果

10以上に及ぶ検索試験を行い、インターネットを介した検索が、問題なく実行出来ることを確認した。

データベースコンテンツについては、今回は、病名、医療行為、処方、検査結果に留まった。病名、処方については、日本レベルでの標準化が行われていたので、大きな問題とはならなかったが、検査結果の場合、各大学病院で使っている検査マスターがローカル規格であり名寄せが不可能であった。そこで、国際標準であるJLAC10へのマッピングを行ってもらい、これで名寄せを行った。その結果、共通データとして認識可能であったのは200項目程度に留まった。



D. 考察

システム自体の検索機能のフレキシビリティは高いと評価できるが、実際には検索の条件の指定に関する制限が多い。特に、実証実験システムに存在しない為検索条件に指定できない情報が多い事がシステムの全体的なフレキシビリティを減じている。研究者として要求する検索条件が全て指定可能なら、このシステムの有効性は飛躍的に高まるのではないかと。

つまり、本実証実験システムではシステムに存在するデータの柔軟な検索が可能である事は評価できるが、現在収集しているデータがほぼ医事会計（レセプト）データの為、有害事象や病名転帰などの電子カルテ系データがない為、結果的に研究者の満足する検索条件を完全に満たす事ができなかった点が課題である。

よって、今後はデータコンテンツ品質の向上が、システムのフレキシビリティを向上させる大きな鍵である。

データコンテンツ品質の向上の為には、国内で稼働している医療システム、特に電子カルテ系データの標準化・正規化が最も重

要であり、今後の実証実験においても最優先で取り組むべき課題であると思われた。

E. 結論

インターネットを介した分散データベースシステムが、それ自体としては十分機能することが確認された。この分散アーキテクチャは、各大学が学外のセンターにデータを出す事への心理的な抵抗を低減することに役立つと思われた。

一方で、検体検査（血液、尿）の結果が共通化されておらず、検査項目の名寄せが完全ではないこと、また、検査データの標準化（施設、検査機器の違いを吸収）が未完成であること、研究者の必要とするアウトカムデータ（転帰など）がないこと、看護系データ（バイタルサインなど）が電子カルテから抽出出来ない事など、多くの課題が明らかとなった。

G. 研究発表

1. 論文発表

(1) T. Takemura, K. Araki, K. Arita, T. Suzuki, K. Okamoto, N. Kume, T. Kuroda, A. Takada and H. Yoshihara: Development of Fundamental Infrastructure for Nationwide EHR in Japan, Journal of Medical Systems, 10.1007/s10916-011-9688-z, 2011.

(2) Eizen Kimura, Shinji Kobayashi, Yasuhiro Kanatani, Ken Ishihara, Tsuneyo Mimori, Ryousuke Takahashi, Tsutomu Chiba and Hiroyuki Yoshihara: Developing an Electronic Health Record for Intractable Diseases in Japan, Studies in Health Technology and Informatics; 169: 255-259, 2011

(3) 岡本和也, 内山俊郎, 竹村匡正, 足立貴行, 桑 直人, 黒田知宏, 内山 匡, 吉原博幸: 複数の機械学習手法を用いた退院時サマリからの自動DPCコーディング, 生体医工学; 49 (1) : 40-47, 2011.2.10

(4) 江上廣一, 廣瀬昌博, 竹村匡正, 岡本和也, 津田佳彦, 大濱京子, 本田順一, 島弘志, 今中雄一, 吉原博幸: インシデントレポート・医事管理データによる転倒・転落に起因する追加的医療費算出の試み, 日本医療・病院管理学会誌; 48(3): 157-169, 2011.7

(5) JING-SONG LI, TIAN-SHU ZHOU, JIAN CHU, KENJI ARAKI and HIROYUKI YOSHIHARA: Design and Development of an International Clinical Data Exchange System: The International Layer Function of the Dolphin Project, Journal of the

American Medical Informatics Association : 2011

2. 学会発表

(1) Hiroyuki Yoshihara: Current Status and Future of EHR project in Japan - Dolphin Project -, The 11th Annual Meeting of Medical Engineering society of Chinese Medical Association and 2010 Chinese Congress of Clinical Engineering & Digital Medicine , 2010.

(2) 吉原博幸: 診療情報の共有による医療の質の向上-日本と世界のEHRの進展-, 医療マネジメント学会第9回九州・山口連合大会; 2010.11.5

(3) 桑 直人, 川田康友, 真鍋史朗, 嶋 芳成, 松村泰志, 荒木賢二, 高林克日己, 岡本和也, 竹村匡正, 黒田知宏, 吉原博幸: 分散型臨床情報データベース構築による四大病院間の医事・検査データ横断検索, 第31回医療情報学連合大会, 鹿児島, 2011.11.23

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
治療抵抗性末梢動脈疾患(PAD)に対する骨髄幹細胞及び DDS 徐放化蛋白
による血管再生療法
分担研究者 宮本 正章 所属：日本医科大学大学付属病院

研究要旨：現行のいかなる内科的及び外科的治療法でも治癒しない(no optional patients)治療抵抗性末梢動脈疾患(PAD)に対する骨髄幹細胞及び DDS 徐放化蛋白による血管新生療法の安全性・有効性評価を行った。

自己骨髄幹細胞移植による血管再生療法：

再生医療としては初めて2003年6月に高度先進医療(現在は先進医療)に認可された「バージャー病, ASOによる治療抵抗性 CLI に対する自己骨髄細胞移植による血管再生療法」を当院でも2002年4月より取り組み, 全国3施設目として先進医療承認された(現在全国18施設の認定). 当科ではプライマリーエンドポイントを自立歩行による退院としており, 厚労省難治性疾患克服研究事業により適応を膠原病・アレルギー疾患(難病認定の PSS, アレルギー性肉芽腫性血管炎等)による治療抵抗性 CLI にも適応拡大し, 合計60例の分析では達成率88.3% (53例), 平均追跡期間7.7年の経過における救肢率は77.7%、生存率は84.4%であった(9/60例下肢切断、8/60例死亡). 疾患別では、ASOの予後は65.5%、ASO以外は96%であった

DDS 徐放化 b-FGF ハイドロゲル筋肉内投与による血管再生療法：

幹細胞を使用しない簡便で低侵襲な新しい血管新生療法として「DDS 徐放化 b-FGF ハイドロゲル筋肉内投与による血管再生療法」を京都大学再生医科学研究所田畑泰彦教授との共同研究で実施し, すでに治療抵抗性の ASO, Buerger 病 10 例に臨床研究を実施した. 全例に安全性, 及び有効性を認め, さらに骨髄血管再生療法のデータを参考にして, 日本医科大学付属病院倫理委員会の承認を受け, 膠原病・アレルギー疾患による難治性末梢動脈疾患(PAD)に対しても適応を拡大全身性強皮症(PSS), SLE に実施し, 2 例とも著効を示し, 安全性にも問題は生じていない. 今後さらなる症例数の増加を図る予定である.

- | | |
|---|--|
| A. 研究目的 | する骨髄幹細胞及び DDS 徐放化蛋白による血管新生療法有効性, 安全性を証明する. |
| 現行のいかなる内科的及び外科的治療法でも治癒しない(no optional patients)治療抵抗性虚血下肢 (バージャー病, ASO, 糖尿病潰瘍・壊疽, 膠原病等難治性血管炎) に対 | B. 研究方法
(倫理面への配慮)
日本医科大学付属病院倫理委員会の承認 |

を受け、その適応に関しては各科（6 診療科代表者 8 人）よりなる血管再生療法適応評価委員会において 1 症例毎の適応を選択した。

C. 研究結果

1: 自己骨髄幹細胞移植による血管再生療法

再生医療としては初めて 2003 年 6 月に高度先進医療（現在は先進医療）に認可された

「バージャー病, ASO による治療抵抗性 CLI に対する自己骨髄細胞移植による血管再生療法」を当院でも 2002 年 4 月より取り組み、全国 3 施設目として先進医療承認された

（現在全国 18 施設の認定）。当科ではプライマリーエンドポイントを自立歩行による退院としており、厚労省難治性疾患克服研究事業により適応を膠原病・アレルギー疾患（難病認定の PSS, アレルギー性肉芽腫性血管炎等）による治療抵抗性 CLI にも適応拡大し、合計 60 例の分析では達成率 88.3%（53 例）、平均追跡期間 7.7 年の経過における救肢率は 77.7%、生存率は 84.4%であった（9/60 例下肢切断、8/60 例死亡）。疾患別では、ASO の予後は 65.5%、ASO 以外は 96%であった

2: DDS 徐放化 b-FGF ハイドロゲル筋肉内投与による血管再生療法:

2008 年内閣府スーパー医療特区に採択された「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」(課題 22)の分担研究として、幹細胞を使用しない簡便で低侵襲な新しい血管新生療法として「DDS 徐放化 b-FGF ハイドロゲル筋肉内投与による血管再生療法」を京都大学再生医科学研究所田畑

教授との共同研究で実施し、治療抵抗性の ASO, Buerger 病 10 例に臨床研究を実施した。全例に安全性、及び有効性を認め(著効)、さらに日本医科大学付属病院倫理委員会の承認を受け、膠原病・アレルギー疾患による難治性末梢動脈疾患(PAD)に対しても適応を拡大し、70 歳男性 PSS,66 歳女性 SLE 症例に実施し、2 例とも著効を示し、安全性にも問題は生じていない。

3: 重症虚血下肢(CLI)に対する自己骨髄幹細胞による血管新生療法の Limb salvage のための予後予測:

19 例の自己骨髄幹細胞による血管新生療法症例を retrograde に解析し、有効例 15 例 (group NA), BKA 症例 4 例(group A), を検討した。その結果、99mTc-TF 血流シンチグラフィーでは、group NA は group A (0.90 ± 0.34 vs 0.42 ± 0.14 , $p < 0.02$)に対して統計学的有意差が存在し、さらに 100%O₂, 5 分間吸入した後の経皮酸素分圧測定(delta TcPO₂)においても delta TcPO₂: 17.1 ± 11.3 mmHg vs -0.75 ± 2.87 mmHg, $p < 0.02$)と統計学的有意差が存在した。しかし、ABI では統計学的有意差は存在しなかった。99mTc-TF 血流シンチグラフィー値と 100%O₂, 5 分間吸入した後の経皮酸素分圧測定(delta TcPO₂)値は、CLI に対する自己骨髄幹細胞による血管新生療法の有効限界を示唆する重要なマーカーとなり得ることが示唆された。

D 考察

治療抵抗性 PAD 症例に対する自己骨髄幹細胞移植による血管再生療法の 10 年間に

わたる成績では、救肢率、生存率とも良好であった。DDS 徐放化 b-FGF ハイドロゲル筋肉内投与による血管再生療法は、10 例全例に安全性、及び有効性を認め(著効)、膠原病にも適応拡大し、2例で有効な結果を得た。さらに ^{99m}Tc -TF 血流シンチグラフィ値と $100\% \text{O}_2$ 、5 分間吸入した後の経皮酸素分圧測定(ΔTcPO_2)値は、CLI に対する自己骨髄幹細胞による血管新生療法の有効限界を示唆する重要なマーカーとなり得ることが示唆された。

E. 結論

現行のいかなる内科的及び外科的治療法でも治癒しない治療抵抗性虚血下肢(パージャージャー病, ASO, 糖尿病潰瘍・壊疽, 膠原病等難治性血管炎)に対する自己骨髄幹細胞移植による血管再生療法 DDS 徐放化 b-FGF ハイドロゲル筋肉内投与による血管再生療法の有効性及び安全性を示した。 ^{99m}Tc -tetrofosmine(TF) perfusion scintigraphy 等による種々の評価法により、4 週後良好な血流増加を証明し(平均 14%)、疼痛の消失、緩和、QOL の著明な改善をもたらした。本治療法は、limb salvage のための新しい戦略となりうると考えられた。

F. 健康危険情報

本療法の副作用に関連して、有害事象は認めていない。

G. 研究発表

論文発表

- 1: Gen Takagi, Miyamoto Miyamoto, Shuhei Tara. et al. Controlled-Release Basic Fibroblast Growth Factor for Peripheral Artery Disease: Comparison with autologous Bone Marrow-Derived Stem Cell Transfer. *Tissue Eng* .17,2781-2794, 2011.
- 2: Gen Takagi, Miyamoto Miyamoto, Yasuhiko Tabata, Kyoichi Mizuno . Therapeutic Vascular Angiogenesis for Vasculitis Related Peripheral Artery Disease. In: Amezcua-Guerra LM, ed. *Advances in the Diagnosis and Treatment of Vasculitis*: InTech; 2011:
- 3: Shuhei Tara, Gen Takagi , Masaaki Miyamoto , et al. Novel approach to ischemic skin ulcer in systemic lupus erythematosus: therapeutic angiogenesis by controlled-release basic-fibroblast growth factor. *Geriatr Gerontol Int*. 11, 527-530, 2011
- 4: Jiro Kurita, Masaaki Miyamoto, Yhosuke Ishii , et al. Enhanced Vascularization by Controlled Release of Platelet-Rich Plasma Impregnated in Biodegradable Gelatin Hydrogel. *Ann Thorac Surg*. Sep;92(3):837-44. 2011
- 5: Shuhei Tara, Masaaki Miyamoto, Gen Takagi, et al. Prediction of limb salvage after therapeutic angiogenesis by autologous bone marrow cell implantation in patients with critical limb ischemia. *Ann Vasc Dis*.; 4(1):24-31. 2011.

6: Akira Katsuno, Takayuki Aimoto, Eiji Uchida, Yasuhiko Tabata, Masaaki Miyamoto, : The controlled release of basic fibroblast growth factor promotes a rapid healing of pancreaticojejunal anastomosis with potent angiogenesis and accelerates apoptosis in granulation tissue. *J Surg Res.* May 1;167(1):166-172, 2011

7: Hiroshi Mizuno, Masaaki Miyamoto, Minoru Shimamoto, et.al., : Therapeutic angiogenesis by autologous bone marrow cell implantation limb ischemia together with allogeneic dermal cultured . *J Plast Reconstr Aesthet Surg.* Nov,63(11):1875-1882, 2010

8: Kawanaka Hidekazu, Gen Takagi, Miyamoto, et.al., : Therapeutic angiogenesis by controlled-release fibroblast growth factor in a patient with Churg-Strauss Syndrome complicated by an intractable ischemic leg ulcer. *The American Journal of the Medical Sciences*, 338, 341-342, 2009

9: Masafumi Takahashi, Atsushi Izawa, Masaaki Miyamoto, et.al.: Therapeutic neovascularization by the implantation of autologous mononuclear cells in patients with connective tissue disease. *Current Pharmaceutical Design* 15, 2778-2783, 2009.

H. 特許出願,

1: 宮本正章, 識別番号 511038891, 特願 2007-310188 「ハエの幼虫又は卵の医療用投与容器とこれに用いるスパーサー」

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

Ⅲ. 研究成果の刊行に関する一覧表

研究成果の刊行に関する一覧表

書籍

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の編集者名	書 籍 名	出版社名	出版地	出版年	ページ
横出 正之	【内科診療における論点】循環器 虚血性心疾患の一次・二次予防には、脂質異常症をどの程度コントロールすべきか?(解説/特集)	「内科」編集室	内科	南江堂	東京都	2011	107(6)1011-1016
佐藤 俊哉	臨床試験における医療統計の考え方	日本臨床薬理学会	臨床薬理学第3版	医学書店	東京都	2011	63-68
佐藤 俊哉	観察研究でのバイアス.	松原望、他	統計応用の百科事典	丸善	東京都	2011	486-487
佐藤 俊哉	18 臨床試験に必要な統計的考え方	臨床試験を適正に行える医師養成のための協議会	クリニカルケースションにこたえる! 臨床試験ベーシックナビ	医学書院	東京都	2012	54-57
手良向 聡	画像診断、心電図、腫瘍マーカー	松原望、美添泰人ほか	統計応用の百科事典	丸善出版	東京都	2011	536-541
村山 敏典	骨髄由来血管内皮前駆細胞	井村 裕夫	血管再生治療 - 現状から未来を展望する-	診断と治療社	東京都	2011	46-48
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」	和泉 徹 監修; 東條 美奈子, 猪又孝元 編集	エビデンスに基づく循環器予防医学	南山堂	日本	2012	257-265

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Noda H, Iso H, Yamashita S, Ueno H, <u>Yokode M</u> , Yamada N, Ouchi Y; Defining Vascular Disease (DVD) Research Group.	Risk stratification based on metabolic syndrome as well as non- metabolic risk factors in the assessment of carotid atherosclerosis.	J Atheroscler Thromb.	8(6)	504-12	2011
Ido A, Moriuchi A, Numata M, <u>Murayama T</u> , <u>Teramukai S</u> , Marusawa H, Yamaji N, Setoyama H, Kim ID, Chiba T, Higuchi S, <u>Yokode M</u> , Fukushima M, <u>Shimizu A</u> , Tsubouchi H.	Safety and pharmacokinetics of recombinant human hepatocyte growth factor (rh-HGF) in patients with fulminant hepatitis: a phase I/II clinical trial, following preclinical studies to ensure safety.	J Transl Med	9	55	2011
Tamura, Y., <u>T. Murayama</u> , <u>M. Minami</u> , <u>M. Yokode</u> , H. Arai	Differential effect of statins on diabetic nephropathy in db/db mice.	Int J Mol Med	28(5)	683-7	2011
Hattori T, Makiyama T, Akao M, Ehara E, Ohno S, Iguchi M, Nishio Y, Sasaki K, Itoh H, <u>Yokode M</u> , Kita T, Horie M, Kimura T	A novel gain-of-function KCNJ2 mutation associated with short-QT syndrome impairs inward rectification of Kir2.1 currents.	Cardiovasc Res.	Jan 20	[Epub ahead of print]	2012

Wada H, Ura S, Kitaoka S, Satoh-Asahara N, Horie T, Ono K, Takaya T, Takanabe-Mori R, Akao M, Abe M, Morimoto T, <u>Murayama T</u> , <u>Yokode M</u> , Fujita M, Shimatsu A, Hasegawa K	Distinct characteristics of circulating vascular endothelial growth factor-a and C levels in human subjects.	PLoS One.	6(12)	e29351	2011
Morimoto N, Yoshimura K, <u>Niimi M</u> , <u>Ito T</u> , <u>Tada H</u> , <u>Teramukai S</u> , <u>Murayama T</u> , Toyooka C, Takemoto S, Kawai K, <u>Yokode M</u> , <u>Shimizu A</u> , 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	4	52-59	2012
Arai H, Ouchi Y, <u>Yokode M</u> , Ito H, Uematsu H, Eto F, Oshima S, Ota K, Saito Y, Sasaki H, Tsubota K, Fukuyama H, Honda Y, Iguchi A, Toba K, Hosoi T, Kita T; Members of Subcommittee for Aging	Toward the realization of a better aged society: messages from gerontology and geriatrics.	Geriatr Gerontol Int.	12(1)	16-22	2012

Yamanaka K, Hatano E, Narita M, Taura K, Yasuchika K, Nitta T, Arizono S, Isoda H, Shibata T, Ikai I, <u>Sato T</u> , Uemoto S	Comparative study of cisplatin and epirubicin in transcatheter arterial chemoembolization for hepatocellular carcinoma	Hepatology Research	41	303-309	2011
Ueno H, Okusaka T, Furuse J, Yamao K, Funakoshi A, Boku N, Ohkawa S, Yokosuka O, Tanaka K, Moriyasu F, Nakamori S, Makimoto S, <u>Sato T</u>	Multicenter phase II study of gemcitabine and S-1 combination therapy (GS therapy) in patients with metastatic pancreatic cancer	Japanese Journal of Clinical Oncology	41	953-958	2011
Okusaka T, Ueno M, <u>Sato T</u> , Heike Y.	Possibility of immunotherapy for biliary tract cancer: How do we prove efficacy? Introduction to a current ongoing phase I and randomized phase II study to evaluate the efficacy and safety of adding Wilms tumor peptide 1 vaccine to gemcitabine and cisplatin for the treatment of advanced biliary tract cancer (WT-BT trial)	Journal of Hepato-Biliary-Pancreatic Sciences	Published online		2012
手良向 聡	臨床試験論文の読み方	臨床血液	52 卷 10 号	1696-1701	2011
<u>Manabu Sugai</u> , Koji Aoki, Motomi Osato, Yukiko Nambu, Kosei Ito, Makoto M. Taketo and <u>Akira Shimizu</u> .	Runx3 is required for full activation of regulatory T cells to prevent colitis-associated tumor formation.	J. Immunol.	186	6515-6520	2011

<u>Manabu Sugai</u> , Kakeru Watanabe, Yukiko Nambu, Tatsunari Hayashi, <u>Akira Shimizu</u>	Functions of Runx3 in IgA class switch recombination.	J. Cell. Biochem.	112	409 -414	2011
Chie Ishikawa, Sawako Nakachi, Masachika Senba, <u>Manabu Sugai</u> , Naoki Mori	Activation of AID by human T-cell leukemia virus Tax oncoprotein and the possible role of its constitutive expression in AML genesis.	Carcinogenesis	132	110 -119	2011
Boyen Huang, Katsu Takahashi, Tomoko Sakata, Honoka Kiso, <u>Manabu Sugai</u> , Kazuma Fujimura, <u>Akira Shimizu</u> , Shinji Kosugi, <u>Tosiya Sato</u> , Kazuhisa Bessho	Increased risk of temporomandibular joint closed lock: A case-control study of ANKH polymorphisms	Plos one	6(10)	E25503	2011
<u>村山 敏典</u>	二重盲検と PROBE 法を知る： 各々の長所と短所を学ぶ	Heart View	15(12)	70-73	2011
<u>新美 三由紀</u>	臨床研究に携わるCRCのアド バンススキル：プロトコルコー ディネートとデータマネジメン ト	薬理と治療	39(8)	687-688	2011
Nagai H, Tanaka S, <u>Niimi M.</u> , Seo N, Sasaki T, Date H, Mishima M, Yasuda H, Yanagihara K	Safety of erlotinib treatment in outpatients with previously treated non-small cell lung cancer in Japan	International Journal of Clinical Oncology	16	560-567	2011
TanakaS, Sakamori Y, <u>Niimi M.</u> , Hazama M, Young H Kim, Yanagihara K	Design paper: A phase II study of Bevacizumab and Erlotinib in patients with non-Squamous non-small cell lung cancer that is refractory or relapsed after 1-2 previous Treatment (BEST)	Trials	12(1)	120	2011

Ishiguro H, Takashima S, Yoshimura K, Yano I, Yamamoto T, <u>Niimi M</u> , Yamashiro H, Ueno T, Takeuchi M, Sugie T, Yanagihara K, Toi M Fukushima M	Degree of freezing does not affect efficacy of frozen gloves for prevention of docetaxel-induced nail toxicity in breast cancer patients	Support Care Cancer	Nov16	Online	2011
<u>伊藤 達也</u> <u>新美 三由紀</u>	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	39	S166-S169	2011
<u>新美 三由紀</u> <u>多田 春江</u> <u>伊藤 達也</u>	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	42	271-272	2011
<u>南 学</u> <u>横出 正之</u>	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
N Uza, Nakase H, Yamamoto S, Yoshino T, Takeda Y, Ueno S, Inoue S, Mikami S, MatsuuraM, Shimaoka T, Kume N, <u>Minami M</u> , Yonehara S, Ikeuchi H, Chiba T	SR-PSOX/CXCL16 plays a critical role in the progression of colonic inflammation.	Gut	60(11)	1494-505	2011
Nakanishi Y, Nakatsuji M, Seno H, Ishizu S, Akitake-Kawano R, Kanda K, Ueo T, Komekado H, Kawada M, <u>Minami M</u> , Chiba T	COX-2 inhibition alters the phenotype of tumor-associated macrophages from M2 to M1 in ApcMin/+ mouse polyyps.	Carcinogenesis	32(9)	1333-9	2011

Kishimoto I, Tokudome T, Hosoda H, Miyazato M, <u>Kangawa K</u>	Ghrelin and cardiovascular diseases.	J Cardiol	59	8-13	2012
Iwasaki E, Suzuki H, Masaoka T, Nishizawa T, Hosoda H, <u>Kangawa K</u> , Hibi T	Enhanced gastric ghrelin production and secretion in rats with gastric outlet obstruction.	Dig Dis Sci	57	858-864	2012
Fukumori R, Sugino T, Shingu H, Moriya N, Hasegawa Y, Kojima M, <u>Kangawa K</u> , Obitsu T, Kushibiki S, 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
Bando M, Iwakura H, Ariyasu H, Hosoda H, Yamada G, Hosoda K, Adachi S, Nakao K, <u>Kangawa K</u> , Akamizu T	Transgenic overexpression of intraslet ghrelin does not affect insulin secretion or glucose metabolism in vivo.	Am J Physiol Endocrinol Metab	302	E403-408	2012
Akamizu T, <u>Kangawa K</u>	The physiological significance and potential clinical applications of ghrelin.	Eur J Intern Med	23	197-202	2012
Takiguchi S, Adachi S, Yamamoto K, Morii E, Miyata H, Nakajima K, Yamasaki M, <u>Kangawa K</u> , Mori M, Doki Y	Mapping Analysis of Ghrelin Producing Cells in the Human Stomach Associated with Chronic Gastritis and Early Cancers.	Dig Dis Sci		In press	2011

Shimizu S, Akiyama T, Kawada T, Sonobe T, Kamiya A, Shishido T, Tokudome T, Hosoda H, Shirai M, <u>Kangawa K</u> , Sugimachi M	Centrally administered ghrelin activates cardiac vagal nerve in anesthetized rabbits.	Auton Neurosci	162	60-65	2011
Schwenke DO, Gray EA, Pearson JT, Sonobe T, Ishibashi-Ueda H, Campillo I, <u>Kangawa K</u> , Umetani K, Shirai M	Exogenous ghrelin improves blood flow distribution in pulmonary hypertension-assessed using synchrotron radiation microangiography.	Pflugers Arch	462	397-406	2011
Sato T, Nakamura Y, Shimura Y, Ohgusu H, <u>Kangawa K</u> , Kojima M	Structure, regulation and function of ghrelin.	J Biochem	151	119-128	2012
Sakamoto T, Nakahara K, Maruyama K, Katayama T, Mori K, Miyazato M, <u>Kangawa K</u> , Murakami N	Neuromedin S regulates cardiovascular function through the sympathetic nervous system in mice.	Peptides	32	1020-1026	2011
Okano I, Miyazato M, <u>Kangawa K</u>	A guanosine 3',5'-cyclic monophosphate (cGMP) reporter system based on the G-kinase/CREB/CRE signal transduction pathway.	Biochem Biophys Res Commun	407	236-241	2011

Morozumi N, Hanada T, Habara H, Yamaki A, Furuya M, Nakatsuka T, Inomata N, Minamitake Y, Ohsuye K, <u>Kangawa K</u>	The role of C-terminal part of ghrelin in pharmacokinetic profile and biological activity in rats.	Peptides	32	1001-1007	2011
Mogami S, Suzuki H, Fukuhara S, Matsuzaki J, <u>Kangawa K</u> , Hibi T	Reduced ghrelin production induced anorexia after rat gastric ischemia and reperfusion.	Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol	302	G359-364	2012
Mifune H, Nishi Y, Tajiri Y, Masuyama T, Hosoda H, <u>Kangawa K</u> , Kojima M	Increased production of active ghrelin is relevant to hyperphagia in nonobese spontaneously diabetic Torii rats.	Metabolism	61	491-495	2012
Kojima M, <u>Kangawa K</u>	The discovery of ghrelin: with a little luck and great passion.	Peptides	32	2153-2154	2011
Koizumi M, Hosoya Y, Dezaki K, Yada T, Hosoda H, <u>Kangawa K</u> , Nagai H, Lefor AT, Sata N, Yasuda Y	Postoperative weight loss does not resolve after esophagectomy despite normal serum ghrelin levels.	Ann Thorac Surg	91	1032-1037	2011
Kishimoto I, Tokudome T, Nakao K, <u>Kangawa K</u>	Natriuretic peptide system: an overview of studies using genetically engineered animal models.	FEBS J	278	1830-1841	2011
Kaiya H, Miyazato M, <u>Kangawa K</u>	Recent advances in the phylogenetic study of ghrelin.	Peptides	32	2155-2174	2011

Imazu Y, Yanagi S, Miyoshi K, Tsubouchi H, Yamashita S, Matsumoto N, Ashitani J, <u>Kangawa K</u> , <u>Nakazato M</u>	Ghrelin ameliorates bleomycin-induced acute lung injury by protecting alveolar epithelial cells and suppressing lung inflammation.	Eur J Pharmacol	672	153-158	2011
Ida T, Takahashi T, Tominaga H, Sato T, Kume K, Yoshizawa-Kumagaye K, Nishio H, Kato J, Murakami N, Miyazato M, <u>Kangawa K</u> , 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
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, <u>Kangawa K</u> , 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
Harada K, Yamahara K, Ohnishi S, Otani K, Kanoh H, Ishibashi-Ueda H, Minamino N, <u>Kangawa K</u> , Nagaya N, Ikeda T	Sustained-release adrenomedullin ointment accelerates wound healing of pressure ulcers.	Regul Pept	162	21-26	2011

Hara M, Nishi Y, Yamashita Y, Yoh J, Takahashi S, Nagamitsu S, Kakuma T, Hosoda H, <u>Kangawa K</u> , Kojima M, Matsuishi T	Ghrelin levels are reduced in Rett syndrome patients with eating difficulties.	Int J Dev Neurosci	29	899-902	2011
Fukumori R, Yokotani A, Sugino T, Itoh F, Kushibiki S, Shingu H, Moriya N, Hasegawa Y, Kojima M, <u>Kangawa K</u> , Obitsu T, 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
Fukumori R, Sugino T, Hasegawa Y, Kojima M, <u>Kangawa K</u> , Obitsu T, Taniguchi K.	Plasma ghrelin concentration is decreased by short chain fatty acids in wethers.	Domest Anim Endocrinol	41	50-55	2011
Akamizu T, <u>Kangawa K</u>	Therapeutic applications of ghrelin to cachexia utilizing its appetite-stimulating effect.	Peptides	32	2295-2300	2011
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, <u>Nakao K</u> , 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