

201113008B

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

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—

平成 21 年度～23 年度 総合研究報告書

研究代表者 横出 正之

平成 24 (2012) 年 5 月

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

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—

平成 21 年度～23 年度 総合研究報告書

研究代表者 横出 正之

平成 24 (2012) 年 5 月

目 次

I. 総合研究報告

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－

横出 正之・・ 1

II. 研究成果の刊行に関する一覧表・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・ 39

III. 研究成果の刊行物・別刷・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・ 53

I . 総合研究報告

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）

総合研究報告書

「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－に関する研究」

主任研究者 横出 正之 京都大学医学部附属病院探索医療臨床部

研究要旨：スーパー特区で治験・臨床試験が効率的に実施し完遂されるためには、実施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、従来の企業主導型治験では医薬品企業等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同時に負うが、特に後者に関しては大学などの実施機関ではスキル・ノウハウが絶対的に不足しており、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、国内外未承認薬・機器を用いた4件の治験をすでに終了し、医師主導治験1件を実施中で、さらに新規治験の申請計画を支援中である。本研究では、当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したが、平成21年度から平成23年度にわたり、教材として総論コースと各論コースの教材作成ならびにインターネット回線を用いてスーパー特区を構成する各施設へのVideo-on-Demand方式による配信を行った。さらに、このスーパー特区の研究機関にアンケート調査を行い、教育プログラムの検証を行った。今後は座学、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とともに、教材の改訂を含めたシステム全体のSustainabilityの重要性が明らかになったと言える。

研究分担者氏名・所属機関名及び所属機関における職名

佐藤 俊哉・京都大学大学院医学研究科
社会健康医学系専攻医療統計学 教授

川上 浩司・京都大学大学院医学研究科
社会健康医学系専攻薬剤疫学 教授

手良向 聡・京都大学医学部附属病院 探

索医療検証部 准教授

菅井 学・京都大学医学部附属病院 探索
医療開発部 講師

村山 敏典・京都大学医学部附属病院 探
索医療臨床部 講師

新美 三由紀・京都大学医学部附属病院
探索医療検証部 助教

南 学・京都大学医学部附属病院 探索医療臨床部 助教

角 栄里子・京都大学医学部附属病院 探索医療臨床部 助教

伊藤 達也・京都大学医学部附属病院 探索医療開発部 助教

多田 春江・京都大学医学部附属病院 探索医療検証部 助教

寒川 賢治・国立循環器病研究センター研究所 研究所長

中尾 一和・京都大学医学部附属病院 内分泌・代謝内科 教授

湊 長博・京都大学大学院医学研究科 免疫学 教授

清水 章・京都大学医学部附属病院 探索医療開発部 教授

田畑 泰彦・京都大学再生医科学研究所 教授

中里 雅光・宮崎大学医学部内科学講座神経呼吸内分泌代謝学 教授

北村 和雄・宮崎大学医学部内科学講座循環体液制御学講座 教授

畠 清彦・公益財団法人がん研究会有明病院化学療法科 部長

藤原 康弘・国立がん研究センター中央病

院 乳腺科・腫瘍内科 科長兼副院長

田邊 一成・東京女子医科大学 泌尿器科学 教授

吉原 博幸・京都大学医学部附属病院 医療情報部 教授

宮本 正章・日本医科大学大学院器官機能病態内科学講座、再生医療・脈管学・糖尿病学 教授

A. 研究目的

現在わが国において、臨床試験の教育を系統的に行っている研究機関は複数あるが、その多くは臨床試験に関する基礎知識や研究倫理などに限定され、スーパー特区における革新的医療開発に必須の、法務、品質管理、有害事象・補償対応、開発戦略立案、プロジェクト管理、知財管理、規制対応など、いわゆるスポンサー機能まで包括的に教育をしている例はほとんどない。また対象は医師以外の医療専門職や臨床試験コーディネーターであることが多く、上記スポンサー機能や倫理審査の従事者にまで対象を広げた教育プログラムは稀である。先般、24の先端医療開発特区が採択されたが、各特区における研究課題を医師主導治験・臨床試験として完遂し、そこで得られた貴重な臨床データに基づいて、患者のもとに速やかに医療技術を届けるためには、製薬企業や開発業務受託機関に集積されているスポンサー機能のノウハウを、先端医療を担う医療機関における教育プログラムを通じて開発・伝授することが必須である。京都大学医学部附属病院探索医療センターでは、探索医療開発部(シーズ開発)、探索医

療臨床部(コーディネーション)、探索医療検証部(臨床試験の質の管理)という独立した3部門および、病院医療開発管理部の連携により、国内でも類をみない臨床試験実施体制を構築し、平成17年には本邦初の国内外未承認薬の医師主導治験を開始し、すでに2件の治験総括報告書を独自に完成している。また京都大学は平成19年度より、橋渡し研究支援推進プログラムの実施機関に選定され、さらに先般採択された先端医療開発特区「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”)、「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」は、本学の研究代表者が主導するものであり、これらの臨床試験実施にあたっては当センターが支援を行う方向で準備が進んでいる。

本研究では、当センターや本学のプロフェッショナルが総力をあげて、スーパー特区の臨床試験を実際に主導・推進できる幅広い人材を育成するための、実践的教育プログラムの開発・構築と普及を目的とする。

B. 研究方法

運営関連事項の検討として、教育プログラムの開発と OJT・座学・自己啓発システムの導入による教育体制の確立のため、教材収集と収録準備、各施設における教育実施体制の照会と確認をおこなった。

(倫理面への配慮)

本教育プログラムの実践の場となる治験・高度医療・自主臨床試験に携わる者は、世界医師会ヘルシンキ宣言、薬事法、薬事法施行規則、医薬品/医療機器の臨床試験の実施の基準に関する省令、および関連通知・指針を遵守する。

C. 研究結果

(1) 組織全体の成果は以下の 1)2)3)にまとめるごとくである。

1) 運営関連事項の検討: 教育プログラム総論各論計 21 編の収録、編成を完了し、特区の施設への配信を行った。教材として作成した総論コースの実施と各論コース教育内容の作成ならびにインターネット回線を用いてスーパー特区を構成する各施設への Video-on-Demand 方式による配信の整備に努めると共に、スーパー特区の研究機関にアンケート調査を行い、教育プログラムの検証を行った。さらに OJT・座学・自己啓発システムの導入準備を開始した。この目的で、分担研究者との打合せのための班会議を開催し、難病創薬スーパー特区の各施設の現状・問題点の把握と、システム自体の検証を行った。

2) 教育プログラム構成の検討: 以下を原案とする。併せて外部講師に養成すべきテーマや公開講座の内容を検討した。

a)総論コース(6 カ月程度): 治験・臨床試験に関する包括的な知識、ノウハウについての教育をスーパー特区関連研究機関で医師主導治験あるいは臨床試験に携わる者を対象に行う。教育コンテンツとしては:

①基礎知識 ②計画と準備 ③知財管理 ④契約および補償・賠償 ⑤臨床試験のマネジメント ⑥試験デザイン ⑦データマネジメント ⑧モニタリング ⑨有害事象・安全性情報の取り扱い ⑩監査 ⑪文書管理 ⑫試験薬管理 ⑬薬事 ⑭コンピュータシステムの管理 ⑮利益相反と研究倫理

b)各論コース:個別業務の知識、ノウハウについての教育。対象者は総論コース修了者で、より専門性を求める研究者。

c)欧米で実施されている、1 週間程度のプロ

トコル作成集中研修コースを本プログラムに導入できるかどうか、モデルコースの選定、テキストの著作権購入や翻訳も含めて検討した。

3) 京大病院の既存のサーバーシステムを拡張して、スーパー特区を構成する各施設への Video-on-Demand 方式による配信の構築を行った。

(2) 以上の成果を達成する上で各研究分担者は以下の通りの研究成果をあげた。

研究分担者中尾は、本研究計画の基盤となる、“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複合体の構築を行った。

研究分担者寒川は、「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スーパー特区」の「新規の内因性生理活性ペプチドを用いた最先端治療法の開発プロジェクト」リーダーとして、グレリン、アドレノメデュリンに関する治験、臨床試験、及び臨床応用に向けてのトランスレーショナルリサーチを急性心筋梗塞、重症末梢動脈閉塞症、慢性閉塞性肺疾患患者に対して実施し、安全性、有効性を検討した

研究分担者湊は「癌の新規分子免疫療法の開発プロジェクト」のPOC取得を目指した多施設共同高度医療を平行して進め、 $\gamma\delta$ 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してきているが、泌尿器系癌については、これまでの腎癌における臨床試験の結果をまとめ論文文化により公表するとともに、高度医療として申請が承認された。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を整備した。また乳癌に関する臨床研究のプロトコルの確定

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準備している。

研究分担者田畑は、「徐放化ドラッグデリバリーシステム医薬品を用いた最先端治療法の開発」プロジェクトリーダーとして塩基性線維芽細胞増殖因子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、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を行う心臓血管外科、臨床研究をサポートする探索医療センターとの間での討議のもと、臨床研究のためのハイドロゲルの規格を設定し、本特区の課題である「下肢末梢性血管疾患に対する生体内吸収性高分子担体と塩基性線維芽細胞増殖因子（bFGF）を用いた血管新生療法」の高度医療の臨床効果および安全性に関する臨床試験」の平成22年7月の高度医療での承認につなげた。

研究分担者佐藤は医療統計学の視点から臨床試験を実施する上での問題の検証を行った。

研究分担者川上は、医薬品および先端医療に用いられることの多いバイオ医薬品についての臨床試験制度について日米の調査検討を実施し、わが国の新規医療開発の基盤整備の課題につき検証を行った。

研究分担者清水は、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** を行い、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。

研究分担者手良向は、生物統計学の見地から探索的臨床試験の実施に関わると共に、ベイズ流適応型試験は、高度医療評価制度に基づく臨床試験などの探索型臨床研究において、事前情報を積極的に活用したい場合や逐次的な意思決定が必要な場合などには有用であると考察した。

研究分担者村山は臨床試験を支援する実務者育成のための教育コンテンツ作成・収録の責任者として、**Video on Demand(VOD)**方式及び**DVD**教材とし、難病創薬スーパー特区内の研究者に公開配信するとともに、難病創薬スーパー特区に属する各臨床研究機関に質問票を送付し、コンテンツの評価を行った。

研究分担者伊藤は、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。また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。

研究分担者菅井は、アレルギー、腫瘍、自己免疫疾患を対象疾患とし、将来的に臨床応用可能なシーズを見いだすための実験を進め、転写因子 **Runx3** が T 細胞において、炎症性疾患における免疫学的寛容誘導に重要な役割を果たしていることを明らかにした。

研究分担者新美は新薬および新規医療機器を用いた医師主導治験では、診療業務から独立したモニターを確保することができれば、学内モニターの利点を活かした効率

的なモニタリング活動が行える可能性が示唆されると考察した。

研究分担者南は昨年度に引き続き先端医療シーズに関する情報収集を行った。また、所属施設において、実際に臨床試験に携わっている本院所属医師・大学院生・看護師などを対象に、講師として複数回の講義を行い、特に臨床研究実施にあたり遵守すべき倫理的規範についての解説を行った。

研究分担者多田は、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、その特徴を考察した。

研究分担者角は、臨床試験において被験者リクルートを行うことを可能とするプログラムの開発をうとともに、さらに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。

分担研究者吉原は、病院情報システムを整備し、診療データの抽出や施設間のネット構築を行った。

研究分担者宮本は、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b-FGFヒドロゲル蛋白による血管新生療法の安全性・有効性評価を行った。

研究分担者中里はグレリンの抗カヘキシア作用に着眼し、慢性呼吸不全・カヘキシアと抗癌剤治療によるQOL障害として、「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。

分研究分担者田邊は、体外で加工した自己リンパ球を用いる免疫療法を高度医療(腎癌)および臨床研究(前立腺癌)として実施するうえで、必要とされる要件を検討した。ヒト分化細胞を調整して得られた細胞を用いる臨床研究は、ヒト幹細胞を用いる

臨床研究ではないが、そのガイドラインを参考に、自己リンパ球を用いた免疫療法の臨床研究を行う上で必要な要件を検討、実施して高度医療の承認をうけた。

研究分担者藤原は、分子イメージング研究、評価療養、医薬品輸入を巡る各種法令体系の整備について、実態把握と改善に向けての考察・提言を行った。

研究分担者畠は、医学統計の講習会を開催し、若手の統計の知識を高めた。また毎週1回第1相試験についてのリクルートミーティング、血液腫瘍ではさらに毎週1回すべての治験へのリクルートミーティングを行った。治験におけるリーダーをさせると、被験者リクルートや分担医師としての参加のモチベーションが高くなった。被験者リクルートを行うために、毎週1回のカンファレンスを持って、分担医師や責任医師、CRCとの情報共有を行った。これによって治験の情報が共有されて、リクルートが促進されたと考察した。

研究分担者北村は、強力な降圧作用を有した循環調節ペプチドであるアドレノメデュリンの抗炎症・臓器保護因子としての作用に着眼し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を示し、生体内に存在する生理活性ペプチドであるアドレノメデュリンが、安全性の高い新たな医薬品となる可能性を示した。

D. 考察

平成20年度にスーパー特区が制定され、先端医療開発を推進可能なシステムが導入された今、まさに質の高い医師主導治験・臨床試験を完遂できるチーム育成プログラムの構築が急務である。本研究では、スーパ

ー特区研究機関を対象に、治験・臨床試験を実施する医療機関側の視点のみではなく、スポンサーの視点を取り入れることにより、従来製薬企業が行ってきたデータマネジメント、統計解析、モニタリング、監査などの品質管理・品質保証システムをはじめ、科学性・倫理性・実施可能性の側面から質の高いプロトコルを作成する技術、開発戦略立案、知財管理、契約、プロジェクト管理などの技術・知識を習得することが期待できると考えられる。これにより実際に実施される治験・臨床試験をベースにしたOJT・座学・自己啓発やキャリアラダー戦略を教育プログラムの開発に結び付ける。また、開発した教育プログラムを、テキストと電子的教材としてスーパー特区研究機関に配信することにより、各研究者の知識の普及が期待される。さらに、各施設からの意見をアンケート等で回収し、より適切な体制づくりに取り組むことが可能になった。さらに、本プログラムの受講者が施設間ネットワークを形成することにより、高品質の多施設共同試験の実施と被験者の組み入れ促進が期待できる。これらによりスーパー特区採択課題の研究完遂が加速され、難治疾患に苦しむ患者のもとに医療技術を速やかに提供できると期待される。

E. 結論

スーパー特区研究機関を対象に、治験・臨床試験を実施する医療機関側の視点のみではなく、スポンサー機能の充実が求められていることから、本計画はわが国における医療開発の推進に貢献しうると考えられた。

F. 研究発表

1. 論文発表

- Sugimoto M, Arai H, Tamura Y, Murayama T, Khaengkhan P, Nishio T, Ono K, Ariyasu H, Akamizu T, Ueda Y, Kita T, Harada S, Kamei K, Yokode M.
Mulberry leaf ameliorates the expression profile of adipocytokines by inhibiting oxidative stress in white adipose tissue in db/db mice. *Atherosclerosis*, 204: 388-394, 2009
- Shimada K, Murayama T, Yokode M, Kita T, Uzui H, Ueda T, Lee JD, Kishimoto C.
N-Acetylcysteine reduces the severity of atherosclerosis in apolipoprotein E-deficient mice by reducing superoxide production.
Circ J, 73: 1337-1341, 2009.
- Sumi E, Murayama T, Yokode M.
A survey of attitudes toward clinical research among physicians at Kyoto University Hospital.
BMC Med Edu 9: 75, 2009.
- Tamura Y, Sugimoto M, Murayama T, Minami M, Nishikaze Y, Ariyasu H, Akamizu T, Kita T, Yokode M, Arai H.
C-C Chemokine receptor 2 inhibitor improves diet-induced development of insulin resistance and hepatic steatosis in mice.
J Arterioscler Thromb 17: 219-228, 2009
- Kyoraku I, Shiomi K, Kangawa K, Nakazato M.
Ghrelin reverses experimental diabetic neuropathy in mice.
Biochem Biophys Res Commun, 389: 405-408, 2009.
- Tokudome T, Kishimoto I, Yamahara K, Osaki T, Minamino N, Horio T, Sawai K, Kawano Y, Miyazato M, Sata M, Kohno M, Nakao K, Kangawa K
Impaired recovery of blood flow after hind-limb ischemia in mice lacking guanylyl cyclase-A, a receptor for atrial and brain natriuretic peptides. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 29: 1516-1521, 2009.
- Iwakura H, Ariyasu H, Li Y, Kanamoto N, Bando M, Yamada G, Hosoda H, Hosoda K, Shimatsu A, Nakao K, Kangawa K, Akamizu T
A mouse model of ghrelinoma exhibited activated growth hormone-insulin-like growth factor I axis and glucose intolerance. *Am J Physiol Endocrinol Metab*, 297: E802-811, 2009.
- Theil M M, Miyake S, Mizuno M, Tomi C, Croxford J L, Hosoda H, Theil J, von Horsten S, Yokote H, Chiba A, Lin Y, Oki S, Akamizu T, Kangawa K, Yamamura T
Suppression of experimental autoimmune encephalomyelitis by ghrelin.
J Immunol, 183: 2859-2866, 2009.
- Schwenke D O, Pearson J T, Shimochi A, Kangawa K, Tsuchimochi H, Umetani K, Shirai M, Cragg P A.
Changes in pulmonary blood flow distribution in monocrotaline compared with hypoxia-induced models of pulmonary hypertension: assessed using synchrotron radiation.

J Hypertens, 27: 1410-1419, 2009.

Harada-Shiba M, Takamisawa I, Miyata K, Ishii T, Nishiyama N, Itaka K, Kangawa K, Yoshihara F, Asada Y, Hatakeyama K, Nagaya N, Kataoka K
Intratracheal gene transfer of adrenomedullin using polyplex nanomicelles attenuates monocrotaline-induced pulmonary hypertension in rats.
Mol Ther, 17: 1180-1186, 2009.

Yano Y, Toshinai K, Inokuchi T, Kangawa K, Shimada K, Kario K, Nakazato M
Plasma des-acyl ghrelin, but not plasma HMW adiponectin, is a useful cardiometabolic marker for predicting atherosclerosis in elderly hypertensive patients.
Atherosclerosis. 204: 590-594, 2009.

Nishikimi T, Karasawa T, Inaba C, Ishimura K, Tadokoro K, Koshikawa S, Yoshihara F, Nagaya N, Sakio H, Kangawa K, Matsuoka H
Effects of long-term intravenous administration of adrenomedullin (AM) plus hANP therapy in acute decompensated heart failure: a pilot study.
Circ J. 73: 892-898, 2009.

Hotta M, Ohwada R, Akamizu T, Shibasaki T, Takano K, Kangawa K
Ghrelin increases hunger and food intake in patients with restricting-type anorexia nervosa: a pilot study.
Endocr J. 56: 1119-1128, 2009.

M. Iwanishi, K. Ebihara, T. Kusakabe, W. Chen, J. Ito, H. Masuzaki, K. Hosoda, K. Nakao.

Clinical characteristics and efficacy of pioglitazone in a Japanese diabetic patient with an unusual type of familial partial lipodystrophy.
Metabolism. 58(12):1681-7.2009

K. Nakao, A. Yasoda, K. Ebihara, K. Hosoda, M. Mukoyama.
Translational research of novel hormones: lessons from animal models and rare human diseases for common human diseases.
J Mol Med. 87(10):1029-39, 2009

D. Taura, M.D., M. Noguchi, M. Sone, K. Hosoda, E. Mori, Y. Okada, K. Takahashi, K. Homma, N. Oyamada, M. Inuzuka, T. Sonoyama, K. Ebihara, N. Tamura, H. Itoh, H. Suemori, N. Nakatsuji, H. Okano, S. Yamanaka, K. Nakao
Adipogenic differentiation of human induced pluripotent stem cells: comparison with that of human embryonic stem cells
FEBS Lett. 583(6):1029-33. 2009

T. Kusakabe, H. Tanioka, K. Ebihara, M. Hirata, L. Miyamoto, F. Miyanaga, H. Hige, D. Aotani, T. Fujisawa, H. Masuzaki, K. Hosoda, K. Nakao.

Beneficial effects of leptin on glycaemic and lipid control in a mouse model of type 2 diabetes with increased adiposity induced by streptozotocin and a high-fat diet.
Diabetologia. 52(4):675-83. 2009

H. Masuzaki, T. Tanaka, K. Ebihara, K. Hosoda, K. Nakao.
Hypothalamic melanocortin signaling and leptin resistance--perspective of therapeutic application for obesity-diabetes syndrome.
Peptides. 30(7):1383-6.2009

N. Kobayashi, H. Masuzaki, T. Tanaka, S. Yasue, T. Ishii, T. Tomita, T. Miyawaki, T. Komeda, Y. Fukuda, T. Kusakabe, M. Noguchi, J. Fujikura, K. Ebihara, M. Hirata, K. Hosoda, N. Satoh, M. Nakajima, Y. Okabayashi, T. S. Sato and K. Nakao.
Index of the systemic balance of end products of glucocorticoid metabolism in fresh urine from humans. Its potential usefulness in the evaluation of obesity-related diseases.
Obesity Research and Clinical Practice, 3(2):53-63. 2009

Minato N, and Hattori M. (2009)
Spa-1 (Sipa1) and Rap signaling in leukemia and cancer metastasis. (Review article)
Cancer Science 100; 17-23.

Hiasa A, Nishikawa H, Hirasawa M, Kitano S, Chono H, Yu S. S, Mineno J, Tanaka Y, Minato N, Kato I, and Shiku H. (2009)
Rapid ab TCR-mediated responses in gd T cells transduced with cancer-specific TCR genes.
Gene Therapy, 16, 620-628.

Masuda K, Germeraad W, Satoh R, Itoi M,

Ikawa T, Minato N, Katsura Y, van Ewijk W, and Kawamoto H. (2009)
Notch activation in thymic epithelial cells induces development of thymic microenvironments.
Mol. Immunol. 46, 1756-1767.

Nakajima Y, Moriyama M, Hattori M, Minato N, Nakanishi S. (2009)
Identification of ON bipolar cell-specific genes.
J. Biochem. 145, 811-818.

Minato N (2009)
Rap signaling in normal lymphocyte development and leukemia genesis. (Review article)
Immune Network. 9, 35-40.

Hara S, Nakaseko C, Yamasaki S, Hattori M, Bos JL, Saito Y, Minato N, Saito T. (2009)
Involvement of Rap-1 activation and early termination of immune synapse in CTLA-4-mediated negative signal.
Hematology. Jun;14(3):150-8.

Katayama Y, Sekai M, Hattori M, Miyoshi I, Hamazaki Y, and Minato N. (2009)
Rap signaling is crucial for the competence of IL-7 response and the development of B-lineage cells.
Blood 114; 1768-1775.

Shimatani K, Nakashima Y, Hattori M, Hamazaki Y, and Minato N. (2009)
Memory phenotype PD-1⁺ CD4⁺ T cells expressing C/EBP α underlie T cell

immunodepression in senescence and leukemia.

Proc. Nat. Acad. Sci. USA.
106;15807-15812.

Kawanaka H, Takagi G, Miyamoto M, 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

Takahashi M, Izawa A, Miyamoto M, et.al.
Therapeutic neovascularization by the
implantation of autologous mononuclear
cells in patients with connective tissue
disease.
Current Pharmaceutical Design 15
(24):2778-83, 2009

Takahashi M, Izawa A, Miyamoto M, et.al.
Therapeutic neovascularization by the
implantation of autologous mononuclear
cells in patients with connective tissue
disease.
Current Pharmaceutical Design 15,
2778-2783, 2009.

Kawanaka Hidekazu, Gen Takagi, Masaaki
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

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.

Watanabe K, Sugai M, et.al
Requirement of Runx proteins in IgA class
switching acting downstream of TGF-beta 1
and retinoic acid signaling.
J. Immunol. (2010) 184: 2785.

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, 393:
455-460, 2010.

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
I NZB/W F1 mice.
J.Immunol. 184:2337-2347.

Kobayashi H, Tanaka Y, Shimmura H,
Minato N, and Tanabe K. (2010)

- Complete remission of lung metastasis following adoptive immunotherapy using activated autologous gammadelta T-cells in a patient with renal cell carcinoma. *Anticancer Res.* 30:575-579.
- Horie T, Ono K, Horiguchi M, Nishi H, Nakamura T, Nagao K, Kinoshita M, Kuwabara Y, Marusawa H, Iwanaga Y, Hasegawa K, Yokode M, Kimura T, Kita T. MicroRNA-33 encoded by an intron of sterol regulatory element-binding protein 2 (Srebp2) regulates HDL in vivo. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2010;107:17321-17326.
- Shinya Numata, Shinobu Oguchi, Yuji Yamamoto, Hiroo Imura, and Koji Kawakami. Japanese medical device in crisis: a movement for technology innovation in health and medicine in Japan. *Innovation Management, Policy and Practice*, 12: 330-336, 2010.
- Hisashi Urushihara and Koji Kawakami. Development Safety Update Report and proposals for effective and efficient risk communication. *Drug Safety*, 33: 341-352, 2010.
- Ryuma Shineha, Masahiro Kawakami, Koji Kawakami, Motohiko Nagata, Takashi Tada, and Kazuto Kato. Familiarity and prudence of the Japanese public with research into induced pluripotent stem cells, and their desire for its proper regulation. *Stem Cell Reviews and Reports*, 6: 1-7, 2010.
- Nakase H, Fujiyama Y, Oshitani N, Oga T, Nonomura K, Matsuoka T, Esaki Y, Murayama T, Teramukai S, Chiba T, Narumiya S. Effect of EP4 agonist (ONO-4819CD) for patients with mild to moderate ulcerative colitis refractory to 5-aminosalicylates: A randomized phase II, placebo-controlled trial. *Inflamm Bowel Dis* 16: 731-733, 2010.
- Minami, M, S. Matsumoto, H. Horiuchi Cardiovascular side-effects of modern cancer therapy. *Circ J.* 2010;74(9):1779-1786.
- 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.
- Kojima M, Kangawa K. Ghrelin: more than endogenous growth hormone secretagogue. *Ann N Y Acad Sci.* 2010;1200:140-8.
- 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.
- Akamizu T, Kangawa K. Ghrelin for cachexia. *J Cachex Sarcopenia Muscle.* 2010;1(2):169-176.

- 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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.

- 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.
- 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.
- 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.
- Kojima M, Kangawa K.
Ghrelin: from gene to physiological function. Results Probl Cell Differ. 2010;50:185-205.
- 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
- 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.
- Yasoda A, Nakao K.
Genetic basis for skeletal disease. CNP therapy for achondroplasia Clin Calcium 20: 1212-8, 2010
- 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
- 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.
- 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.
- 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.

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.

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.

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.

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.

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.

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.

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.

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.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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 I NZB/W F1 mice. J. Immunol., 184:2337-2347
- Ueno H, Shiiya T, Nakazato M.
Translational research of ghrelin. Ann NY Acad Sci, 1200: 120-127, 2010
- 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
- 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)
- Kita T, Tokashiki M, Kitamura K.
Aldosterone antisecretagogue and antihypertensive actions of adrenomedullin in patients with primary aldosteronism. *Hypertens Res* 33: 374-379 (2010)
- Iida S, Chou T, Okamoto S, Nagai H, Hatake K, Murakami H, Takagi T, Shimizu K, Lau H, Takeshita K, Takatoku M, Hotta T.
Erratum to: Lenalidomide plus dexamethasone treatment in Japanese patients with relapsed/refractory multiple myeloma. *Int J Hematol*. 92(1):127-8.2010
- Ogura M, Tobinai K, Hatake K, Uchida T, Kasai M, Oyama T, Suzuki T, Kobayashi Y, Watanabe T, Azuma T, Mori M, Terui Y, Yokoyama M, Mishima Y, Takahashi S, Ono C, Ohata J.
Phase I study of inotuzumab ozogamicin (CMC-544) in Japanese patients with follicular lymphoma pretreated with rituximab-based therapy. *Cancer Sci*. 101(8):1840-5.2010
- Matsusaka S, Chin K, Ogura M, Suenaga M, Shinozaki E, Mishima Y, Terui Y, Mizunuma N, Hatake K.
Circulating tumor cells as a surrogate marker for determining response to chemotherapy in patients with advanced gastric cancer. *Cancer Sci*. 101(4):1067-71. 2010
- Kodaira M, Takahashi S, Yamada S, Ueda K, Mishima Y, Takeuchi K, Yamamoto N, Ishikawa Y, Yokoyama M, Saotome T, Terui Y, Hatake K.
Bone metastasis and poor performance status are prognostic factors for survival of carcinoma of unknown primary site in patients treated with systematic chemotherapy. *Ann Oncol*. (6):1163-7. 2010
- Mizuno H, Miyamoto M, Shimamoto M, et.al.
Therapeutic angiogenesis by autologous bone marrow cell implantation together with allogeneic cultured dermal substitute for intractable ulcers in critical limb ischemia. *Journal of Plastic, Reconstructive and Aesthetic Surgery*. 63(11):1875-1882 2010
- 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