

ロトコールの作成について内科と連携のため討論を重ねプロトコール作成に着手し作成をすすめた。

(倫理面への配慮)

慶應義塾大学医学部動物実験ガイドラインの諸規定に従い動物福祉の精神に沿った、科学的な動物実験が行われるよう配慮する。動物実験のプロトコールを作成して、学内の動物実験委員会の承認を得ている。(承認番号 09152) 人涙腺・結膜・血液の解析が必要となる場合には、慶應義塾大学医学部倫理委員会の承認を得ている。(承認番号 20090277) 課題名「ドライアイにおける涙腺、角結膜および涙液、血液の病態の解析」

### C. 研究結果

25年度：マウス慢性GVHDモデルを用いて、既存薬スクリーニングによって取得した薬剤(トラニラスト)の抗炎症・抗線維化効果を検証する非臨床試験を継続し、投与期間、投与方法や副作用について検討に加えて投与量、投与時期の検討を行った。特に投与時期に関しては慢性GVHD発症前の予防的投与、発症後の治療的投与を行った。投与方法は腹腔内投与に加えて、臨床応用のために経口投与の検討を加えた。投与期間は移植後造血細胞が生着する10日目から慢性GVHD発症21日目までの12日間の予防的投与と発症21日目から35日目までの治療的投与を検証した。アレルギー性疾患やケロイド治療薬として既存薬であるトラニラストの遺伝毒性、生殖発生毒性、皮膚感作性毒性等については、すでに検討されて安全性が確認されている。

トラニラストによるGVHD標的臓器の炎症・線維化抑制効果の検討では、炎症の指標として免疫細胞浸潤やサイトカイン等の評価、線維化の指標として組織切片における単位面積あたりの線維化部位の評価を行い、トラニラストの投与期間は発症後の治療的投与より予防的投与で投与方法は腹腔内投与に比して経口投与で炎症・線維化が減少していることを病理組織学的検討および電子顕微鏡を用いた超微形態観察により確認した。これらの結果を見据えて臨床試験においては投与方法を、慢性GVHDが発症する全例予防的に経口投与を開始する臨床試験プロトコールの作成を内科と連携し着手した。

### D. 考察

前臨床試験におけるトラニラストの投与方法の検証では、腹腔内投与より臨床に近い経口投与が優れた結果を示した臨床応用へつながると考えられる。投与時期の検証では、慢性GVHD発症前の予防的投与において発症後の治療的投与よりも病理組織学的に

炎症性細胞浸潤と線維化形成の抑制が認められ、トラニラストのもつ抗炎症効果と抗線維化効果、さらに抗EMT効果が有用であると考えられた。前臨床試験では予防的経口投与が有効である結果が得られたことから臨床プロトコール作成では予防的投与を視野に入れて検討する必要があると考えられる。

前臨床試験の結果からトラニラストがGVHD抑制に有用であり、臨床試験への早期実現にむけたプロトコール作成、PMDA機構相談、倫理委員会申請が必要と考える。

### E. 結論

マウス慢性GVHDモデルによる非臨床試験に着手した結果、トラニラストの予防的経口投与で病理組織学的に炎症性細胞浸潤と線維化の形成を抑制が確認された。臨床試験では一日3回経口予防的投与のためのプロトコール作成が進行中である。

### F. 健康危険情報

特記すべきものなし

### G. 研究発表

#### 1. 論文発表

- 1) Okabe H, Ishimoto T, Mima K, Nakagawa S, Hayashi H, Kuroki H, Imai K, Nitta H, Saito S, Hashimoto D, Chikamoto A, Ishiko T, Watanabe M, Nagano O, Beppu T, **Saya H**, Baba H: CD44s signals the acquisition of the mesenchymal phenotype required for anchorage-independent cell survival in hepatocellular carcinoma. *Br J Cancer* 2014 Feb 18;110(4):958-66.
- 2) Yaguchi S, **Ogawa Y**, Shimmura S, Kawakita T, Hatou S, Satofuka S, Nakamura S, Imada T, Miyashita H, Yoshida S, Yaguchi T, Ozawa Y, Mori T, Okamoto S, **Kawakami Y**, Ishida S, Tsubota K. Angiotensin II Type 1 Receptor Antagonist Attenuates Lacrimal Gland, Lung, and Liver Fibrosis in a Murine Model of Chronic Graft-Versus-Host Disease. *PLOS ONE*. 8(6):e64724, 2013
- 3) Kawai M, **Ogawa Y**, Shimmura S, Ohta S, Suzuki T, Kawamura N, Kuwana M, **Kawakami Y**, Tsubota K. Expression and localization of aging markers in lacrimal gland of chronic graft-versus-host disease. *Sci. Rep.* 3:2455, 2013.

## 2. 学会発表

- 1) Ogawa Y, Shimmura S, Morikawa S, Mabuchi Y, Sato Y, Suzuki S, Yaguchi T, Inaba, T, Yaguchi S, Okamoto S, Kawakami Y, Okano H, Maztsuzaki Y, Tsubota K. Donor mesenchymal stem cells induce immune response in lacrimal gland chronic graft versus host disease in an animal model. The 12<sup>th</sup> International Symposium on Sjogren's Syndrome ; Kyoyo , Japan ; 9-12 Oct 2013
- 2) 佐谷秀行 : Therapeutic strategies for targeting cancer stem cells. 特別シンポジウム「がんの基礎研究から臨床開発へ」第 72 回日本癌学会学術総会 横浜 10/03/2013
- 3) 小川 葉子, 森川暁, 岡野栄之, 馬淵 洋, 鈴木禎史, 谷口智憲, 佐藤幸男, 谷口紗織, 稲葉隆明, 岡本真一郎, 河上 裕, 坪田一男, 松崎有未, 榛村重人. ドナー間葉系幹細胞による慢性移植片対宿主病の発症機構の解明. 第 34 回日本炎症・再生医学会 京都 2013/7/3
- 4) 小川 葉子, 榛村重人, 森川暁, 佐藤幸男, 馬淵洋, 谷口智憲, 谷口紗織, 稲葉隆明, 鈴木禎史, 河上 裕, 岡野英之, 松崎有未, 坪田一男. 眼慢性移植片対宿主病におけるドナー間葉系幹細胞の抗原提示能の検討. 第 117 回日本眼科学会総会 東京 2013/4/4
- 5) 谷口紗織, 小川 葉子, 榛村重人, 羽藤 晋, 中村滋, 稲葉隆明, 今田敏博, 小沢洋子, 河上 裕, 石田晋, 坪田一男. 慢性移植片対宿主病モデルマウス涙腺の線維化病態の検討. 第 117 回日本眼科学会総会 東京 2013/4/4

## H. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む)

1. 特許取得  
特記すべきものなし
2. 実用新案登録  
特記すべきものなし
3. その他  
特記すべきものなし

#### IV. 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

雑誌

発表者氏名	論文タイトル	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Nakaya T, Ogawa S, Manabe I, Tanaka M, Sanada M, <u>Sato T</u> , Taketo M, Nakao K, Clevers H, Fukayama M, Kuroda M, Nagai R.	KLF5 regulates the integrity and oncogenicity of intestinal stem cells.	Cancer Res	印刷中	印刷中	2014
Mikami Y, Mizuno S, Nakamoto N, Hayashi A, Sujino T, <u>Sato T</u> , Kamada N, Matsuoka K, Hisamatsu T, Ebinuma H, Hibi T, Yoshimura A, <u>Kanai T</u>	Macrophages and Dendritic Cells Emerge in the Liver during Intestinal Inflammation and Predispose the Liver to Inflammation.	PLoS One	2	e84619	2014
*Huch M#, Bonfanti P#, Boj SF#, <u>Sato T</u> #, Loomans CJ, van de Wetering M, Sojoodi M, Li VS, Schuijers J, Gracanin A, Ringnalda F, Begthel H, Hamer K, Mulder J, van Es JH, de Koning E, Vries RG, Heimberg H, Clevers H	Unlimited in vitro expansion of adult bi-potent pancreas progenitors through the Lgr5/R-spondin axis.	EMBO J	32	2708-2721	2013
Takabayashi K, Kashiwagi K, Kawata T, <u>Sato T</u> , Matsuoka K, Hisamatsu T, Takaishi H, Hibi T, Ogata H, Yahagi N, Kitagawa Y, Shigematsu N, <u>Kanai T</u> .	Continuous low-dose irradiation by I-125 seeds induces apoptosis of gastric cancer cells regardless of histological origin.	Cancer Biol Ther.	15	81-88	2013
*Hayashi A, <u>Sato T</u> , Kamada N, Mikami Y, Matsuoka K, Hisamatsu T, Hibi T, Roers A, Yagita H, Ohteki T, Yoshimura A, <u>Kanai T</u> .	A single strain of Clostridium butyricum induces intestinal IL-10-producing macrophages to suppress acute experimental colitis in mice.	Cell Host Microbe	13	711-722	2013
Miyoshi J, Matsuoka K, Inoue N, Hisamatsu T, Ichikawa R, Yajima T, Okamoto S, Naganuma M, <u>Sato T</u> , Kanai T, Ogata H, Iwao Y, Hibi T.	Mucosal healing with oral tacrolimus is associated with favorable medium- and long-term prognosis in steroid-refractory/dependent ulcerative colitis patients.	J Crohns Colitis	7	e609-614	2013

発表者氏名	論文タイトル	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Yoneno K, Hisamatsu T, Shimamura K, Kamada N, Ichikawa R, Kitazume MT, Mori M, Uo M, Namikawa Y, Matsuoka K, <u>Sato T</u> , Koganei K, Sugita A, Kanai T, Hibi T	TGR5 signalling inhibits the production of pro-inflammatory cytokines by in vitro differentiated inflammatory and intestinal macrophages in Crohn's disease.	Immunology	139	19-29	2013
Matsumoto A, <u>Kanai T</u> , Mikami Y, Chu PS, Nakamoto N, Ebinuma H, Saito H, <u>Sato T</u> , Yagita H, Hibi T	IL-22-producing ROR $\gamma$ t-dependent innate lymphoid cells play a novel protective role in murine acute hepatitis.	PLoS One	8	e62853	2013
Handa T, <u>Kanai T</u> , <u>Sato T</u> , Mikami Y, Sujino T, Hayashi A, Mizuno S, Matsumoto A, Hisamatsu T, Hibi T	Dendritic cells administered intrarectally penetrate the intestinal barrier to break intestinal tolerance via Th2-mediated colitis in mice.	Immunol Lett	150	123-129	2013
Sakuraba A, <u>Sato T</u> , Matsukawa H, Okamoto S, Takaishi H, Ogata H, Iwao Y, Hibi T.	The use of infliximab in the prevention of postsurgical recurrence in polysurgery Crohn's disease patients: a pilot open-labeled prospective study	Int J Colorectal Dis	27	947-952	2013
* Huch M, Dorrell C, Boj SF, van Es JH, Li VSW, van de Wetering M, <u>Sato T</u> , Hamer K, Sasaki N, Finegold MJ, Haft A, Vries R, Grompe M, Clevers H.	<i>In vitro</i> expansion of single Lgr5+ liver stem cells induced by Wnt-driven regeneration..	Nature	494	247-250	2013
Mahe MM, Aihara E, <u>Sato T</u> , Shroyer NF.	Establishment of gastro-intestinal epithelia-organoids.	Current Protocols in Molecular Biology	印刷中	印刷中	2014
<u>Sato T</u> , Clevers H.	Growing self-organizing mini-guts from a single intestinal stem cell: mechanism and applications.	Science	340	1190-1194	2013
<u>Sato T</u> , Clevers H	Primary mouse small intestinal epithelial cell cultures.	Methods in Molecular Biology	945	319-328	2013

発表者氏名	論文タイトル	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Izumi K, Kaneko Y, Yasuoka H, Seta N, Kameda H, Kuwana M, <u>Takeuchi T</u>	Tocilizumab is clinically, functionally, and radiographically effective and safe either with or without low-dose methotrexate in active rheumatoid arthritis patients with inadequate responses to DMARDs and/or TNF inhibitors: A single-center retrospective cohort study (KEIO-TCZ study) at week 52	Mod Rheumatol		In print	
Kaneko Y, Hanaoka H, Hirakata M, <u>Takeuchi T</u> , Kuwana M	Distinct arthropathies of the hands in patients with anti-aminoacyl tRNA synthetase antibodies: usefulness of autoantibody profiles in classifying patients.	Rheumatology (Oxford).		In print	
Nishimoto T, Seta N, Anan R, Yamamoto T, Kaneko Y, <u>Takeuchi T</u> , Kuwana M.	A single nucleotide polymorphism of TRAF1 predicts the clinical response to anti-TNF treatment in Japanese patients with rheumatoid arthritis.	Clin Exp Rheumatol		In print	
Kaneko Y, Kondo H, <u>Takeuchi T</u>	American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism remission criteria for rheumatoid arthritis maintain reliable performance when evaluated in 44 joints.	J Rheumatol	40	1254-8	2013
Nishina N, Kaneko Y, Kuwana M, Hanaoka H, Kameda H, Mikami S, <u>Takeuchi T</u> .	Reduction of plasma IL-6 but not TNF- $\alpha$ by methotrexate in patients with early rheumatoid arthritis: a potential biomarker for radiographic progression.	Clin Rheumatol	32	1661-6	2013
Mitsunaga S, Hosomichi K, Okudaira Y, Nakaoka H, Kunii N, Suzuki Y, Kuwana M, Sato S, Kaneko Y, Homma Y, Kashiwase K, Azuma F, Kulski JK, Inoue I, Inoko H.	Exome sequencing identifies novel rheumatoid arthritis-susceptible variants in the BTNL2.	J Hum Genet	58	210-5	2013

発表者氏名	論文タイトル	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Tanaka Y, <u>Takeuchi T</u> , Amano K, Saito K, Hanami K, Nawata M, Fukuyo K, Kameda H, Kaneko Y, Kurasawa T, Nagasawa H, HoshiD, Sato E, Yamanaka H.	Effect of interleukin-6 receptor inhibitor, tocilizumab, in preventing joint destruction in patients with rheumatoid arthritis showing inadequate response to TNF inhibitors.	Mod Rheumtol	In print		
Sugano K, Kinoshita Y, Miwa H, <u>Takeuchi T</u> , and the esomeprazole NSDAID preventive study group	Randomised clinical trial: esomeprazole for the prevention of nonsteroidal anti-inflammatory drug-related peptic ulcers in Japanese patients	Alimentary Pharmacology and Therapeutics	In print		
Nakajima A, Saitoh K, Kojima T, Amano K, Yoshio T, Fukuda W, Inoue E, Taniguchi A, Momohara S, Minota S, <u>Takeuchi T</u> , Ishiguro N, Tanaka Y, and Yamanaka H	No increased mortality in patients with rheumatoid arthritis treated with biologics: results from the biologics register of six rheumatology institutes in Japan	Mod Rheumtol	In print		
Koike T, Harigai M, Inokuma S, Ishiguro N, Ryu J, <u>Takeuchi T</u> , Tanaka Y, Yamanaka H, Hirose T, Yoshinaga T, Suzukawa M	Safety and effectiveness of 6 months etanercept monotherapy and combination therapy in Japanese patients with Rheumatoid Arthritis: Effect of concomitant disease-modifying anti-rheumatic drugs. J Rheumatology	Mod Rheumtol	In print		
Nishimoto N, Koichi Amano, Yasuhiko Hirabayashi, Takahiko Horiuchi, Tomonori Ishii, Mitsuhiro Iwahashi, Masahiro Iwamoto, Hitoshi Kohsaka, Masakazu Kondo, Tsukasa Matsubara, Toshihide Mimura, Hisaaki Miyahara, Shuji Ohta, Yukihiro Saeki, Kazuyoshi Saito, Hajime Sano, Kiyoshi Takasugi, <u>Tsutomu Takeuchi</u> , Shigeto Tohma, Tomomi Tsuru, Yukitaka Ueki, Jiro Yamana, Jun Hashimoto, Takaji	Retreatment efficacy and safety of tocilizumab in patients with rheumatoid arthritis in recurrence (RESTORE) study	Mod Rheumtol	In print		

発表者氏名	論文タイトル	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Matsutani, Miho Murakami, Nobuhiro Takagi					
Koike T, Harigai M, Inokuma S, Ishiguro N, Ryu J, <u>Takeuchi T</u> , Takei S, Tanaka Y, Sano Y, Yamaguchi H, Yamanaka H	Characteristics related to good effectiveness and safety with tocilizumab: Post-marketing surveillance of 7901 rheumatoid arthritis patients in Japan	J Rheumatol		In print	
Sugano K, Kinoshita Y, Miwa H, <u>Takeuchi T</u> , and Esomeprazole NSAID Prevention study group	Safety and efficacy of long-term esomeprazole 20mg in Japanese patients with a history of peptic ulcer receiving daily non-steroidal anti-inflammatory drugs	BMC Gastroenterology		In print	
Yamamoto K, <u>Takeuchi T</u> , Yamanaka H, Ishiguro N, Tanaka Y, Eguchi K, Watanabe A, Origasa H, Shoji T, Sakamaki Y, van der Heijde D, Miyasaka N, and Koike T	Efficacy and safety of certolizumab pegol plus methotrexate in Japanese rheumatoid arthritis patients with inadequate response to methotrexate: the J-RAPID randomized, placebo-controlled trial.	Mod Rheumtol		In print	
Yamamoto K, <u>Takeuchi T</u> , Yamanaka H, Ishiguro N, Tanaka Y, Eguchi K, Watanabe A, Origasa H, Iwai K, Sakamaki Y, van der Heijde D, Miyasaka N, Koike T	Efficacy and safety of certolizumab pegol without methotrexate co-administration in Japanese patients with active rheumatoid arthritis: the HIKARI randomized, placebo-controlled trial.	Mod Rheumtol		In print	
Tanaka Y, Yamamoto K, <u>Takeuchi T</u> , Yamanaka H, Ishiguro N, Eguchi K, Watanabe A, Origasa H, Shoji T, Miyasaka N, and Koike T.	Long-term efficacy and safety of certolizumab pegol in Japanese rheumatoid arthritis patients who could not receive methotrexate: 52-week results from an open-label extension of the HIKARI study	Mod Rheumtol		In print	
Tanaka Y, Kubo S, Yamanaka H, Amano K, Hirata S, Tanaka E, Nagasawa H, Yasuoka H, <u>Takeuchi T</u>	Efficacy and safety of abatacept in routine care of patients with rheumatoid arthritis: Oencia as Biological Intensive Treatment for RA (ORBIT) study.	Mod Rheumtol		In print	



発表者氏名	論文タイトル	発表誌名	巻号	ページ	出版年
<u>Takeuchi T</u> , Kawai S, Yamamoto K, Harigai M, Ishida K, Miyasaka M.	Post-marketing surveillance of the safety and effectiveness of tacrolimus in 3267 Japanese patients with rheumatoid arthritis.	Mod Rheumtol	24	8-16	2014
Tsuboi H, Hagiwara S, Asashima H, Umehara H, Kawakami A, Nakamura H, Sano H, Tsubota K, Ogawa Y, Takamura E, Saito I, Inoue H, Nakamura S, Moriyama M, <u>Takeuchi T</u> , Tanaka Y, Hirata S, Mimori T, Matsumoto I, Sumida T.	Validation of different sets of criteria for the diagnosis of Sjogren's syndrome in Japanese patients.	Mod Rheumtol	23	219-25	2013
<u>Takeuchi T</u> , Suzuki K	CD247 variants single nucleotide polymorphisms observed in systemic lupus erythematosus.	Rheumatology	52	1551-5	2013
<u>Takeuchi T</u> , Matsubara T, Nitobe T, Suematsu E, Ohta S, Honjo S, Abe T, Yamamoto A, Miyasaka N, and The Japan Abatacept Study Group.	Phase II dose-response study of abatacept in Japanese patients with active rheumatoid arthritis with inadequate response to methotrexate.	Mod Rheumtol	23	226-35	2013
Sakai R, Nagasawa H, Nishi E, Okuyama A, Takei H, Kurasawa T, Kondo T, Nishimura K, Shirai Y, Ito T, Kameda H, <u>Takeuchi T</u> , Amano K	Successful treatment of adult-onset Still's disease with tocilizumab monotherapy: two case reports with literature review.	Clin Rheum	31	569-74	2013
<u>Takeuchi T</u> , Harigaya M, Tanaka Y, Yamanaka H, Ishiguro N, Yamamoto K, Miyasaka N, Koike T, Kanazawa M, Ohba T, Yoshinari T, Baker D, and the GO-MONO study group.	Golimumab monotherapy in Japanese patients with active rheumatoid arthritis despite prior treatment with disease-modifying anti-rheumatic drugs: results of the Phase 2/3, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled GO-MONO study through 24 weeks.	Ann Rheum Dis	72	1488-95	2013

発表者氏名	論文タイトル	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Takeuchi T, Miyasaka N, Zang C, Alvarez D, Fletcher T, Wajdula J, Yuasa H, and Vlahos B.	A phase 3 randomized, double-blind, multicenter comparative study evaluating the effect of etanercept versus methotrexate on radiographic outcomes, disease activity and safety in Japanese subjects with rheumatoid arthritis	Mod Rheum	23	623-33	2013
Okabe H, Ishimoto T, Mima K, Nakagawa S, Hayashi H, Kuroki H, Imai K, Nitta H, Saito S, Hashimoto D, Chikamoto A, Ishiko T, Watanabe M, Nagano O, Beppu T, <u>Saya H</u> , Baba H	CD44s signals the acquisition of the mesenchymal phenotype required for anchorage-independent cell survival in hepatocellular carcinoma.	Br J Cancer	110	958-66	2014
Yaguchi S, <u>Ogawa Y</u> , Shimmura S, Kawakita T, Hatou S, Satofuka S, Nakamura S, Imada T, Miyashita H, Yoshida S, Yaguchi T, Ozawa Y, Mori T, Okamoto S, <u>Kawakami Y</u> , Ishida S, Tsubota K.	Angiotensin II Type 1 Receptor Antagonist Attenuates Lacrimal Gland, Lung, and Liver Fibrosis in a Murine Model of Chronic Graft-Versus-Host Disease .	PLOS ONE	8	e64724,	2013
Kawai M, <u>Ogawa Y</u> , Shimmura S, Ohta S, Suzuki T, Kawamura N, Kuwana M, <u>Kawakami Y</u> , Tsubota K.	Expression and localization of aging markers in lacrimal gland of chronic graft-versus-host disease.	Sci. Rep.	3	2455	2013

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
菊池 潤 竹内 勤	サイトカインと受容体	田中良哉	免疫・アレルギー疾患の分子標的と治療薬事典	羊土社	東京	2013	80-99
竹内 勤	関節リウマチ治療 [実践バイブル]	竹内 勤	関節リウマチ治療 [実践バイブル]	南江堂	東京	2013	
竹内 勤	リウマチ性疾患と生物学的製剤	矢崎義雄	内科学 第10版	朝倉書店	東京	2013	1245-1247
高田哲也 竹内 勤	関節リウマチ	田中良哉	免疫・アレルギー疾患イラストレイテッド	羊土社	東京	2013	167-176
竹内 勤	関節リウマチrheumatoid arthritis (RA)	小川 聡	内科学書改訂第8版	中山書店	東京	2013	167-176
竹内 勤 監修	関節リウマチ	姥 智子	最新版 本気で治したい人の膠原病・リウマチ	学研パブリッシング	東京	2013	
小川葉子	II. 臨床編：診断 5. 眼科からみたGVHD	豊嶋崇徳	みんなに役立つGVHDの基礎と臨床	医薬ジャーナル社	大阪	2013	171-184

