

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

- 1) D. Kusakari, **H. Hazama**, and K. Awazu:  
“Correction method of bending loss in the hollow optical fiber for endoscopic submucosal dissection using carbon dioxide laser,” Proc. SPIE **9317**, 931712, pp. 1–7 (2015).

### 2. 学会発表

- 1) 森田圭紀, 吉崎哲也, 東健, 石井克典, 間久直, 栗津邦男, 岡上吉秀: “CO<sub>2</sub> レーザーによる新しい ESD 技術の開発,” 第 35 回日本レーザー医学会総会, 京王プラザホテル, 東京都新宿区 (2014 年 11 月 29 日).
- 2) 草苅大輔, 間久直, 栗津邦男: “炭酸ガスレーザーを用いた内視鏡下早期消化器がん治療の安全性向上に向けた光学的血管検出法の検討,” 第 35 回日本レーザー医学会総会, 京王プラザホテル, 東京都新宿区 (2014 年 11 月 29 日).

- 3) D. Kusakari, **H. Hazama**, and **K. Awazu**:  
“Correction method of bending loss in the hollow optical fiber for endoscopic submucosal dissection using carbon dioxide laser,” SPIE Photonics West 2015, BiOS, The Moscone Center, San Francisco, CA, USA (8 Feb. 2015).

## 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。

## 3. その他

なし。

厚生労働科学研究費補助金(医療機器開発推進研究事業)

分担研究報告書

レーザー消化管内視鏡治療装置の開発に関する研究

(レーザー装置・導光ファイバーの開発)

研究分担者 岡上吉秀、本郷晃史、日吉勝海、村上晴彦 株式会社モリタ製作所

研究要旨

従来の高周波電気メスに代わる炭酸ガスレーザー光を用いた新しい内視鏡的粘膜下層剥離術（ESD）の実用化を目指して、レーザー装置および導光ファイバーの開発を進めている。処置具外装チューブの構造を簡略化し、冷却機構の改善を行なった。また装置の安全性を示すデータとして、レーザー伝送路の光学的および機械的特性を定量的に評価した。装置の操作性、安全性については生体ブタによる動物実験により評価し、上部消化管だけでなく大腸施術に対しても開発装置を適用できる見通しを得た。

A. 研究目的

早期消化管がん治療に有効な ESD 施術において、従来の高周波電気メスを用いた施術よりも安全性、操作性に優れたレーザー消化管内視鏡治療装置を開発する。特に前年度の評価実験によって明らかになった処置具構造の不具合を解消し、さらなる操作性、安全性の向上を図るため、レーザー伝送路の光学的および機械的特性を定量的に評価する。さらに大腸部位の施術に対しても、適用範囲とし、開発した装置による有効性や課題を確認する。これらの検討結果をもとに、装置の暫定仕様を決定する。

B. 研究方法

前年度までの評価実験により、上部消化管に関しては、ガイド光および施術用の炭酸ガスレーザー光の出力要求値は把握されており、現有の試作レーザー装置を用いて、

さらなるシステムの改良を進めるため、生体ブタによる ESD 実験を通して、処置具の操作上の不具合、改善ポイントを抽出した。ESD 施術に必要な安定したレーザーパワーを確保するため、システムの光学特性として、レーザー伝送路の曲げ損失、出射ビーム拡がり角、偏光依存性を評価した。また導光ファイバーの機械的強度を定量的に把握するため IEC60793-1-33 に準拠した光ファイバー 2 点曲げ破断試験を実施した。これにより統計的な破断確率を評価し破断のメカニズムを解明する。また大腸施術への適用については、現有の試作処置具を用いて生体ブタ実験を行い、適用の可能性、有効性、課題等々を評価した。

なお動物を用いた前臨床試験は、倫理面を配慮し、全て生体ブタを用いた利用機器開発実験の専用施設である神戸医療機器開発センターにおいて実施した。

### C. 研究結果

本年度に実施した動物実験は、摘出胃による ex-vivo 実験が、使用した摘出胃数 5 体、施術部位数 25 箇所、生体ブタによる in-vivo 実験が、使用した生体ブタ数 7 頭、施術部位数 26 箇所である。これらの実験で使用した処置具は全部で 15 本であり、うち実験中に破断した処置具は無かった。しかしながら当初、複数の部位の連続使用により処置具先端部から冷却水が漏れる不具合が度々発生した。これを解消するため、処置具構造の見直しを行なった。その結果、施術部位数 10 箇所の連続使用においても長時間の使用に耐えうる耐久性が確認された。

レーザー伝送路の耐久性に関しては、動物実験とは別に、2点曲げ法による破断評価試験を実施した。導光ファイバーを形成する石英材料の本質的な物性値と曲げ応力によって決定される破断モード以外に、中空ファイバー内壁における界面の欠陥成長に起因する破断モードが存在することがわかった。後者の破断モードは、製造プロセスに依存し破断する曲げ応力にばらつきをもたらすため、界面欠陥を抑制する製造プロセスの改良とともに曲げスクリーニングによる排除が必要であることがわかった。

レーザー伝送路の光学特性としては、曲げにより伝送効率が低下するが、現有のレーザー光源の出力調整の範囲内で十分カバーすることができる。但しガイド光に関しては、視認識に十分な光量 ( $>0.2$  mW) を伝送できるものの、施術用の炭酸ガスレーザー光の伝送効率に比べて、導光ファイバーの個体間ばらつきが大きく、なお一層の製造プロセスの改善が必要である。

前年度までは上部消化管を施術対象としていたが、生体ブタ 3 頭を用いて、大腸(直腸)部位への適用実験を行なった。大腸の腸管壁は薄く、レーザー出力は、胃部位の場合と比較すると  $1/2 \sim 1/3$  程度の出力で施術可能であることがわかった。また処置具も現有の 2.6m の長さで対応可能であった。

以上の評価結果により装置の暫定仕様を決定し、大腸への適用も含めた早期消化管がんの ESD 施術に要求されるレーザー出力値を確保することができた。

### D. 考察

従来の電気メスとの優位性を示すには、医学的な安全性、有効性の検証だけでなく、エネルギーデバイスとしての製品の信頼性、使い勝手の向上が必要である。処置具の機械的評価に関しては、本研究によって定量的な評価方法を確立し、破断メカニズムの解明と破断確率の推定、および強度向上のための対策に有効と考える。実用化のためには、処置具の光学のおよび機械的特性のばらつきを、さらに低減するとともに、レーザー ESD に特化した処置具先端構造の工夫も今後の課題として検討する必要がある。

### E. 結論

生体ブタを使用した ESD 実験を通して、装置の改善点を抽出し、継続的にシステムの改良を行なった。本研究により開発したレーザー装置および導光ファイバーは、大腸も含めた早期消化管がんの ESD に十分適用できる見通しを得た。導光ファイバーの機械特性の定量的評価方法を確立し、破断メカニズムの解明とその対策についての

方向性が明らかになった。

#### F. 健康危険情報

なし。

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

特になし。

##### 2. 学会発表

特になし。

#### H. 知的財産権の出願・登録状況

##### 1. 特許取得

本年度は、導光ファイバーの健全性モニタリング方法に関連して1件の特許を出願した。これにより本研究に係わり出願した特許は、レーザー治療装置、レーザー出力制御方法、外装チューブ、レーザー伝送路等に関連し8件になる。また、このうち本年度は3件の特許が登録され、これまでに4件の特許が登録された。また外国特許は2件を独国、1件を米国に出願している。独国出願特許は現在審査請求中、米国出願特許は審査中である。

##### 2. 実用新案登録

特になし。

##### 3. その他

関連特許の状況を調査した結果、現時点においては、本開発の実施を妨げる第三者保有の障害特許は見当たらない。

厚生労働科学研究費補助金(医療機器開発推進研究事業)  
分担研究報告書

レーザー消化管内視鏡治療装置の開発に関する研究

研究分担者 川上 浩司、田中 司朗 京都大学大学院医学研究科

研究要旨

早期消化管がん治療に有効な内視鏡的粘膜下層剥離術(ESD)において、従来の高周波電気メスに代わる炭酸ガスレーザーを用いたレーザーESD 装置開発のための、前臨床試験及び臨床研究の計画支援を行った。開発機器システムの構成の評価、in vitro、in vivo 実験による安全性、有効性の検証方法の計画支援を行い、今年度は、3 度目の PMDA 薬事戦略事前相談に持ち込むことが出来た。

A. 研究目的

早期消化管がん治療に有効な内視鏡的粘膜下層剥離術(ESD)において、従来の高周波電気メスに代わる炭酸ガスレーザーを用いたレーザーESD 装置開発のための、前臨床試験及び臨床研究計画を支援することを目的とした。

B. 研究方法

開発機器システムの構成の評価を行った。また、ブタ切除胃を用いた in vitro、及び生体ブタを用いた in vivo 実験による安全性、有効性の検証方法を検討した。

PMDA の 3 度目の薬事戦略事前相談に向けて、システム構成、ハードウェアの評価状況、in vitro、in vivo 実験による安全性、有効性を整理した。

(倫理面への配慮)

本課題で行う、生体ブタを用いる前臨床試験に対しては、動物実験委員会で審議、

承認の上、実験動物に対する動物愛護に対して十分配慮した。

C. 研究結果

ESD にレーザを使うというところが明らかに既存製品と異なり、この部分は新規事項であり、臨床試験無しというわけにはいかなないと考えられた。動物実験のみで、臨床不要と主張する場合は、動物実験でその根拠が明確でなければならない。今年度、PMDA の 3 度目の薬事戦略事前相談を受け、対面相談に向けての安全性・有効性について、以下の事項が明らかになった。

- ・処置具、ファイバの光学特性、強度・耐久特性、出力特性の評価結果、それに基づいた本ファイバ(処置具)の使用制限等のリスクマネジメント方策についてまとめる。
- ・動物実験結果のまとめ、その結果から人への外挿性についての考えを整理する。
- ・電気メスと比較した穿孔リスクや施術容易性についての客観的に説明する(従来法

との比較)。

・レーザーを用いた ESD のトレーニング方法を作成すること。

・電気メスと比較した有効性、非劣性の検証の方策について説明する。

・止血、保持用アタッチメントの考え方について説明する。

#### D. 考察

今後は、最終システム構成を決定し、in vitro、in vivo 安全性の検証資料を整理した上で、PMDA の対面相談を受け、臨床試験計画を作成する。

#### E. 結論

これまでの結果で、開発品の試作機が完成した。今後、in vitro、in vivo 安全性の検証資料を整理した上で、PMDA の対面相談を受け、臨床試験の規模を決定し、臨床試験計画を作成する。

#### F. 健康危険情報

なし。

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

【川上 浩司】

(論文原著英文)

1. Tomohisa Horibe, Eiji Warabi, Masayuki Kohno, Toru Yanagawa, Hiroki Bukawa, Yasuni Nakanuma, and Koji Kawakami. Targeting of Interleukin-4 receptor alpha by hybrid peptide for novel biliary tract cancer therapy. *International Journal of*

*Hepatology*, Article ID 584650, 2014.

2. Arong Gaowa, Tomohisa Horibe, Masayuki Kohno, Yasuhiko Tabata, Hiroshi Harada, Masahiro Hiraoka, and Koji Kawakami. Enhancement of anti-tumor activity of hybrid peptide in conjugation with carboxymethyl dextran via disulfide linkers. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, 92: 228-236, 2015.
3. Masayuki Kohno, Tomohisa Horibe, Koji Ohara, Shinji Ito, and Koji Kawakami. The membrane-lytic peptides K8L9 and melittin enter cancer cells via receptor endocytosis following subcytotoxic exposure. *Chemistry and Biology*, 21: 1522-1532, 2014.
4. Hisashi Urushihara, Shingo Kobayashi, Yasuyuki Honjo, Shinji Kosugi, and Koji Kawakami. Utilization of antipsychotic drugs in elderly patients with Alzheimer's disease in ambulatory practice in Japan. *Science Postprint*, 1(1): e00014. doi:10.14340/spp.2014.01C0003, 2014.

5. Kyoko Murata, Shiro Hinotsu, Shota Hamada, Yasumasa Ezoe, Manabu Muto, and Koji Kawakami. The changing patterns of dispensing branded and generic drugs for the treatment of gastroesophageal reflux disease between 2006 and 2011 in Japan: a retrospective cohort study. *BMC Health Service Research*, DOI 10.1186/s12913-015-0734-2, 2015.
6. Tomohisa Horibe, Aya Torisawa, Masayuki Kohno, and Koji Kawakami. Synergetic cytotoxic activity toward breast cancer cells enhanced by the combination of Antp-TPR hybrid peptide targeting Hsp90 and Hsp70-targeted peptide. *BMC Cancer*, in press, 2014.
7. Shota Hamada, Shiro Hinotsu, Koji Kawai, Shigeyuki Yamada, Shintaro Narita, Koji Yoshimura, Hiroyuki Nishiyama, Yoichi Arai, Tomonori Habuchi, Osamu Ogawa, and Koji Kawakami. Antimetabolic efficacy and safety of a combination of palonosetron, aprepitant and dexamethasone in patients with testicular germ cell tumor receiving 5-day cisplatin-based combination chemotherapy. *Supportive Care in Cancer*, 22: 2161-2166, 2014.
8. Arong Gaowa, Tomohisa Horibe, Masayuki Kohno, Keisuke Sato, Hiroshi Harada, Masahiro Hiraoka, Yasuhiko Tabata, and Koji Kawakami. Combination of hybrid peptide with biodegradable gelatin hydrogel for controlled-release and enhancement of anti tumor activity *in vivo*. *Journal of Controlled Release*, 176: 1-7, 2014.
9. Masayuki Kohno, Koji Ohara, Tomohisa Horibe, and Koji Kawakami. Inhibition of neurite outgrowth by a neuropilin-1 binding peptide derived from semaphorin 3A. *International Journal of Peptide Research and Therapeutics*, 20: 153-160, 2014.
10. Hirotaka Katada, Naoichiro Yukawa, Hisashi Urushihara, Shiro Tanaka, Tsuneyo Mimori, and Koji Kawakami. Prescription patterns and trends in anti-rheumatic drug use based on a large-scale claims database in Japan. *Clinical Rheumatology*, doi 10.1007/s10067-013-2482-1, 2014.

11. Shota Hamada, Yukie Yamauchi, Osamu Miyake, Motoko Nakayama, Haruko Yamamoto, and Koji Kawakami. Current environment for conducting clinical researches with medical devices in hospitals in Japan. *Journal of Clinical Trials*, 4: 153. doi:10.4172/2167-0870.1000153, 2014.
12. Shota Hamada, Akiko Shibata, Hisashi Urushihara, Shintaro Sengoku, Chihiro Suematsu, and Koji Kawakami. Transaction cost analysis of new drug application affairs in Japan: a case study of a multinational pharmaceutical company. *Therapeutic Innovation & Regulatory Science*, 48: 371-377, 2014
13. Hanae Ueyama, Shiro Hinotsu, Shiro Tanaka, Hisashi Urushihara, Masaki Nakamura, Yuji Nakamura, and Koji Kawakami. Application of a self-controlled case series study to a database study in children. *Drug Safety*, 37: 259-268, 2014.
14. Hisashi Urushihara and Koji Kawakami. Academic clinical trials and drug regulations in Japan: impacts of introducing the Investigational New Drug system. *Therapeutic Innovation and Regulatory Science*, 48: 463-472, 2014.
- (論文原著和文)
15. 錦織 達人, 川上 浩司, 後藤 励, 肥田 侯矢, 坂井 義治. 外科領域における Health Technology Assessment. 日本外科学会雑誌, 116 (1) :64-69, 2015.
- (著書および総説)
1. 川上 浩司. 「医療分野における疫学研究によるビッグデータ解析事例」ビッグデータの収集、調査、分析と活用事例. 技術情報協会, pp245-248, 2014.
2. 川上 浩司. 「製品種別ごとのデータ・情報の取得とまとめ方のポイント: 核酸医薬, 遺伝子治療薬, 細胞治療薬における留意点」医薬品/医療機器の承認申請書の上手な書き方・まとめ方-審査に不可欠なデータ・情報の取得の仕方. 技術情報協会, pp346-348, 2014.
3. 川上 浩司. 「薬剤疫学の課題と展望」「比較有効性研究」臨床研究のススメ. 井村裕夫監修. 最新医学社, pp141-146, pp185-192, 2014.
4. Shiro Tanaka, Sachiko Tanaka, and Koji Kawakami. Statistical issues in observational studies in



- oncology in the era of big data.  
*Japanese Journal of Clinical Oncology*, in press, 2014.
5. Yoko M. Nakao and Koji Kawakami. Abdominal obesity: why it matters. *Journal of Obesity & Weight loss Therapy*, 4: e111. doi:10.4172/2165-7904.1000e111, 2014.
  6. Yoko Uryuhara and Koji Kawakami. The contribution of pharmaceuticals in the history of organ transplantation. *Pharmaceutica Analytica Acta*, 5: 277. doi: 10.4172/2153-2435.1000277, 2014.
  7. 川上 浩司. 医療技術と薬剤の評価に関する国際動向. 血液内科, 68 (4) 548-551, 2014.
  8. 川上 浩司. 医療や看護における臨床及び経済評価. 日本糖尿病教育・看護学会誌, 18 (1) 56-59, 2014.
  9. 村田 京子, 川上 浩司. 分子標的薬・コンパニオン診断薬の医療技術評価の現状と課題 (登勉企画: コンパニオン診断-診断薬開発から承認審査、臨床応用へ). 医学のあゆみ, 248 (11) 857-860, 2014.
- 【田中 司朗】  
(論文英文)
1. Furukawa TA, Levine SZ, Tanaka S, Goldberg T, Samara M, Davis JM, Cipriani A, Leucht S. Initial severity and efficacy of antipsychotics for schizophrenia: Individual participant level analyses of six placebo-controlled studies. *JAMA Psychiatry*. 2015;72(1):14-2.
  2. Heianza Y, Arase Y, Kodama S, Tsuji H, Tanaka S, Saito K, Hara S, Sone H. Trajectory of Body Mass Index Before the Development of Type 2 Diabetes in Japanese Men: Toranomon Hospital Health Management Center Study 15 (TOPICS 15). *J Diabetes Invest* 2015, published online
  3. Kido A, et al. Pretreatment mean apparent diffusion coefficient is significantly correlated with event-free survival in patients with FIGO stages Ib to IIb cervical cancer. *Int J Gynecological Cancer* 2015, in press.
  4. Marui A, Kimura T, Nishiwaki N, Komiya T, Hanyu M, Shiomi H, Tanaka S, Sakata R; CREDO-Kyoto PCI/CABG Registry Cohort-2 Investigators. Three-year outcomes

- after percutaneous coronary intervention and coronary artery bypass grafting in patients with heart failure: from the CREDO-Kyoto percutaneous coronary intervention/coronary artery bypass graft registry cohort-2. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2015 Feb;47(2):316-21
5. Marui A, Kimura T, Nishiwaki N, Mitsudo K, Komiya T, Hanyu M, Shiomi H, Tanaka S, Sakata R; The CREDO-Kyoto PCI/CABG Registry Cohort-2 Investigators. Five-Year Outcomes of Percutaneous Versus Surgical Coronary Revascularization in Patients With Diabetes Mellitus (from the CREDO-Kyoto PCI/CABG Registry Cohort-2). *Am J Cardiol.* 2015, published online.
  6. Minakata K, Tanaka S, Takahara Y, Kaneko T, Usui A, Shimamoto M, Okawa Y, Yaku H, Yamanaka K, Tamura N, Sakata R. Long-term Durability of Pericardial Valves in the Aortic Position in Younger Patients: When does Reoperation Become Necessary? *J Cardiac Surgery* 2015, in press.
  7. Osada H, Marui A, Tanaka S, Meshii K, Ohnaka M, Nakajima H. Acute subdural hematoma after aortic surgery: A retrospective comparative study. *Asian Cardiovasc Thorac Ann.* 2015 Jan;23(1):24-30.
  8. Saida S, Watanabe K, Kato I, Fujino H, Umeda K, Okamoto S, Uemoto S, Hishiki T, Yoshida H, Tanaka S, Adachi S, Niwa A, Nakahata T, Heike T. Prognostic significance of Aminopeptidase-N (CD13) in hepatoblastoma. *Pediatrics Int* 2015, in press.
  9. Takizawa O, Urushibara H, Tanaka S, Kawakami K. Price difference as a predictor of the selection between brand name and generic statins in Japan. *Health Policy* 2015, in press.
  10. Tanaka S, Tanaka S, Kawakami K. Methodological issues in observational studies and non-randomized controlled trials in oncology in the era of big data. *Jpn J Clin Oncol* 2015, published online.
  11. Aihara T, Tanaka S, Sagara Y, Iwata H, Hozumi Y, Takei H, Yamaguchi H, Ishitobi M, Egawa C. Incidence of contralateral breast cancer in Japanese patients with unilateral minimum-risk primary breast cancer, and the benefits of

- endocrine therapy and radiotherapy. *Breast Cancer*. 2014 May;21(3):284-91.
12. Heianza Y, Arase Y, Tsuji H, Fujihara K, Saito K, Hsieh SD, **Tanaka S**, Kodama S, Hara S, Sone H. Metabolically healthy obesity, presence or absence of fatty liver, and risk of type 2 diabetes in Japanese individuals: Toranomon Hospital Health Management Center Study 20 (TOPICS 20). *J Clin Endocrinol Metab*. 2014 Aug;99(8):2952-60.
  13. Heianza Y, Kato K, Fujihara K, **Tanaka S**, Kodama S, Hanyu O, Sato K, Sone H. Role of sleep duration as a risk factor for Type 2 diabetes among adults of different ages in Japan: the Niigata Wellness Study. *Diabet Med*. 2014 Nov;31(11):1363-7.
  14. Heianza Y, Kato K, Kodama S, Suzuki A, **Tanaka S**, Hanyu O, Sato K, Sone H. Stability and changes in metabolically healthy overweight or obesity and risk of future diabetes: Niigata wellness study. *Obesity* 2014 Nov;22(11):2420-5.
  15. Heianza Y, Kato K, Matsunaga S, Kodama S, Suzuki A, Fujihara K, **Tanaka S**, Hanyu O, Sato K, Sone H. Risk of the development of type 2 diabetes in relation to overall obesity, abdominal obesity and the clustering of metabolic abnormalities in Japanese individuals—Does metabolically healthy overweight really exist?: Niigata Wellness Study. *Diabet Med* 2014, in press.
  16. Heianza Y, Kodama S, Arase Y, Hsieh SD, Yoshizawa S, Tsuji H, Saito K, **Tanaka S**, Hara S, Sone H. Role of body mass index history in predicting risk of the development of hypertension in Japanese individuals: Toranomon Hospital Health Management Center Study 18 (TOPICS 18). *Hypertension*. 2014 Aug;64(2):247-52.
  17. Heianza Y, Suzuki A, Fujihara K, **Tanaka S**, Kodama S, Hanyu O, Sone H. Impact on short-term glycaemic control of initiating diabetes care versus leaving diabetes untreated among individuals with newly screening-detected diabetes in Japan. *J Epidemiol Community Health*. 2014 Dec;68(12):1189-95.
  18. Honyashiki M, Noma H, **Tanaka S**, Chen P, Ichikawa K, Ono M, Churchill R, Hunot V, Caldwell D,

- Furukawa TA. Specificity of CBT for depression: a contribution from multiple treatments meta-analyses. *Cogn Ther Res* 2014;38:249-260.
19. Horikawa C, Kodama S, Fujihara K, Yachi Y, Tanaka S, Suzuki A, Hanyu O, Shimano H, Sone H. Association of Helicobacter pylori infection with glycemic control in patients with diabetes: a meta-analysis. *J Diabetes Res*. 2014;2014:250620.
20. Horikawa C, Yoshimura Y, Kamada C, Tanaka S, Tanaka S, Hanyu O, Araki A, Ito H, Tanaka A, Ohashi Y, Akanuma Y, Yamada N, Sone H; Japan Diabetes Complications Study Group. Dietary sodium intake and incidence of diabetes complications in Japanese patients with type 2 diabetes: analysis of the Japan Diabetes Complications Study (JDACS). *J Clin Endocrinol Metab*. 2014 Oct;99(10):3635-43.
21. Horikawa C, Yoshimura Y, Kamada C, Tanaka S, Tanaka S, Takahashi A, Hanyu O, Araki A, Ito H, Tanaka A, Ohashi Y, Akanuma Y, Yamada N, Sone H. Dietary intake in Japanese patients with type 2 diabetes: Analysis from Japan Diabetes Complications Study. *J Diabetes Investig*. 2014 Mar 23;5(2):176-87.
22. Iguchi K, Hatano E, Yamanaka K, Tanaka S, Taura K, Uemoto S. The impact of posthepatectomy liver failure on the recurrence of hepatocellular carcinoma. *World J Surg*. 2014 Jan;38(1):150-8.
23. Katada H, Yukawa N, Urushihara H, Tanaka S, Mimori T, Kawakami K. Prescription patterns and trends in anti-rheumatic drug use based on a large-scale claims database in Japan. *Clin Rheumatol* 2014, published online.
24. Sone H. Quantitative Kodama S, Horikawa C, Fujihara K, Yoshizawa S, Yachi Y, Tanaka S, Ohara N, Matsunaga S, Yamada T, Hanyu O, relationship between body weight gain in adulthood and incident type 2 diabetes: a meta-analysis. *Obes Rev*. 2014 Mar;15(3):202-14.
25. Kodama S, Horikawa C, Fujihara K, Yoshizawa S, Yachi Y, Tanaka S, Ohara N, Matsunaga S, Yamada T, Hanyu O, Sone H. Meta-analysis of the quantitative relation between pulse pressure and mean arterial pressure and cardiovascular risk in patients with diabetes mellitus.

- Am J Cardiol. 2014 Mar 15;113(6):1058-65.
26. Komiya T, Ueno G, Kadota K, Mitsudo K, Okabayashi H, Nishiwaki N, Hanyu M, Kimura T, **Tanaka S**, Marui A, Sakata R and the CREDO-Kyoto Investigators. An optimal strategy for coronary revascularization in patients with severe renal dysfunction. Eur J Cardiothorac Surg 2014, published online.
27. Marui A, Kimura T, Nishiwaki N, Mitsudo K, Komiya T, Hanyu M, Shiomi H, **Tanaka S**, Sakata R; CREDO-Kyoto PCI/CABG Registry Cohort-2 Investigators. Percutaneous coronary intervention versus coronary artery bypass grafting in patients with end-stage renal disease requiring dialysis (Five-year outcomes of the CREDO-Kyoto PCI/CABG Registry Cohort-2). Am J Cardiol. 2014 Aug 15;114(4):555-61.
28. Marui A, Kimura T, Nishiwaki N, Mitsudo K, Komiya T, Hanyu M, Shiomi H, **Tanaka S**, Sakata R; CREDO-Kyoto PCI/CABG Registry Cohort-2 Investigators. Comparison of five-year outcomes of coronary artery bypass grafting versus percutaneous coronary intervention in patients with left ventricular ejection fractions  $\leq 50\%$  versus  $> 50\%$  (from the CREDO-Kyoto PCI/CABG Registry Cohort-2). Am J Cardiol. 2014 Oct 1;114(7):988-96.
29. Matsuo H, Kajihara M, Tomizawa D, Watanabe T, Saito AM, Fujimoto J, Horibe K, Kodama K, Tokumasu M, Itoh H, Nakayama H, Kinoshita A, Taga T, Tawa A, Taki T, Shiba N, Ohki K, Hayashi Y, Yamashita Y, Shimada A, **Tanaka S**, Adachi S. EVI1 overexpression is a poor prognostic factor in pediatric patients with mixed lineage leukemia-AF9 rearranged acute myeloid leukemia. Haematologica. 2014 Nov;99(11):e225-7.
30. Matsuo H, Kajihara M, Tomizawa D, Watanabe T, Saito AM, Fujimoto J, Horibe K, Kodama K, Tokumasu M, Itoh H, Nakayama H, Kinoshita A, Taga T, Tawa A, Taki T, **Tanaka S**, Adachi S. Prognostic implications of CEBPA mutations in pediatric acute myeloid leukemia: a report from the Japanese Pediatric Leukemia/Lymphoma Study Group. Blood Cancer J. 2014 Jul 11;4:e226.

31. Minakata K, Bando K, Tanaka S, Takanashi S, Konishi H, Miyamoto Y, Ueshima K, Yasuno S, Ueda Y, Okita Y, Masuda I, Okabayashi H, Yaku H, Okamura Y, Tanemoto K, Arinaga K, Hisashi Y, Sakata R. Preoperative chronic kidney disease as a strong predictor of postoperative infection and mortality after coronary artery bypass grafting. *Circ J*. 2014 Aug 25;78(9):2225-31.
32. Minakata K, Tanaka S, Okawa Y, Shimamoto M, Kaneko T, Takahara Y, Yaku H, Yamanaka K, Usui A, Tamura N, Sakata R. Long-term outcome of the carpentier-edwards pericardial valve in the aortic position in Japanese patients. *Circ J*. 2014;78(4):882-9.
33. Miyake KK, Nakamoto Y, Kanao S, Tanaka S, Sugie T, Mikami Y, Toi M, Togashi K. Diagnostic Value of (18)F-FDG PET/CT and MRI in Predicting the Clinicopathologic Subtypes of Invasive Breast Cancer. *AJR Am J Roentgenol*. 2014 Aug;203(2):272-9.
34. Miura T, Noma H, Furukawa TA, Mitsuyasu H, Tanaka S, Stockton S, Salanti G, Motomura K, Shimano-Katsuki S, Leucht S, Cipriani A, Geddes JR, Kanba S. Comparative efficacy and tolerability of pharmacological treatments in the maintenance treatment of bipolar disorder: A network meta-analysis. *Lancet Psychiatry* 2014;1(1):351-9.
35. Nakagawa T, Kumakawa K, Usami S, Hato N, Tabuchi K, Takahashi M, Fujiwara K, Sasaki A, Komune S, Sakamoto T, Hiraumi H, Yamamoto N, Tanaka S, Tada H, Yamamoto M, Yonezawa A, Ito-Ihara T, Ikeda T, Shimizu A, Tabata Y, Ito J. A randomized controlled clinical trial of topical insulin-like growth factor-1 therapy for sudden deafness refractory to systemic corticosteroid treatment. *BMC Med*. 2014 Nov 19;12(1):219.
36. Noma H, Tanaka S. Analysis of case-cohort designs with binary outcomes: Improving efficiency using whole-cohort auxiliary information. *Statist Method Med Res* 2014, in press.
37. Ohnaka M, Marui A, Yamahara K, Minakata K, Yamazaki K, Kumagai M, Masumoto H, Tanaka S, Ikeda T, Sakata R. Effect of microRNA-145 to prevent vein

- graft disease in rabbits by regulation of smooth muscle cell phenotype. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2014 Aug;148(2):676-82.e2.
38. Sumi E, Yamazaki T, Tanaka S, Yamamoto K, Nakayama T, Bessho K, Yokode M. The increase in prescriptions of bisphosphonates and the incidence proportion of osteonecrosis of the jaw after risk communication activities in Japan: a hospital-based cohort study. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2014 Apr;23(4):398-405.
39. Tanaka S, Fukinbara S, Tsuchiya S, Suganami H, Ito YM. Current practice for the prevention and treatment of missing data in confirmatory clinical trials: A survey of Japan-based and foreign-based pharmaceutical manufacturers in Japan. *Therapeutic Innovation & Regulatory Science* 2014;48(6):717-23.
40. Tanaka S, Kuroda T, Sugimoto T, Nakamura T, Shiraki M. Changes in bone mineral density, bone turnover markers, and vertebral fracture risk reduction with once weekly teriparatide. *Curr Med Res Opin.* 2014 May;30(5):931-6.
41. Tanaka S, Kuroda T, Yamazaki Y, Shiraki Y, Yoshimura N, Shiraki M. Serum 25-hydroxyvitamin D below 25 ng/mL is a risk factor for long bone fracture comparable to bone mineral density in Japanese postmenopausal women. *J Bone Miner Metab.* 2014 Sep;32(5):514-23.
42. Tanaka S, Miyazaki T, Uemura Y, Kuroda T, Miyakawa N, Nakamura T, Fukunaga M, Ohashi Y, Ohta H, Mori S, Hagino H, Hosoi T, Sugimoto T, Itoi E, Orimo H, Shiraki M. Design of a randomized clinical trial of concurrent treatment with vitamin K2 and risedronate compared to risedronate alone in osteoporotic patients: Japanese Osteoporosis Intervention Trial-03 (JOINT-03). *J Bone Miner Metab.* 2014 May;32(3):298-304.
43. Tanaka S, Tanaka S, Imuro S, Akanuma Y, Ohashi Y, Yamada N, Araki A, Ito H, Sone H; for the Japan Diabetes Complications Study Group and the Japanese Elderly Diabetes Intervention Trial Group. Body mass index and mortality among Japanese patients with type 2 diabetes: Pooled analysis of the Japan Diabetes Complications Study and the Japanese Elderly Diabetes Intervention Trial. *J Clin Endocrinol Metab.* 2014 Dec;99(12):E2692-6

44. **Tanaka S**, Tanaka S, Iimuro S, Yamashita H, Katayama S, Ohashi Y, Akanuma Y, Yamada N, Sone H; Japan Diabetes Complications Study Group. Cohort Profile: The Japan Diabetes Complications Study: a long-term follow-up of a randomised lifestyle intervention study of type 2 diabetes. *Int J Epidemiol*. 2014 Aug;43(4):1054-62.
45. **Tanaka S**, Uenishi K, Ishida H, Takami Y, Hosoi T, Kadowaki T, Orimo H, Ohashi Y. A randomized intervention trial of 24-week dairy consumption on waist circumference, blood pressure, and fasting blood sugar and lipids in Japanese men with the metabolic syndrome. *J Nutr Sci Vitaminol* 2014, in press.
46. **Tanaka S**, Uenishi K, Yamazaki Y, Kuroda T, Shiraki M. Low calcium intake is associated with high plasma homocysteine levels in postmenopausal women. *J Bone Miner Metab*. 2014 May;32(3):317-23.
47. Tanaka M, Ushijima K, Sung W, Kawakita M, **Tanaka S**, Mukai Y, Tamura K, Maruyama S. Association between social group participation and perceived health among elderly inhabitants of a previously methylmercury-polluted area. *Environ Health Prev Med*. 2014 Jul;19(4):258-64.
48. Ueyama H, Hinotsu S, **Tanaka S**, Urushihara H, Nakamura M, Nakamura Y, Kawakami K. Application of a self-controlled case series study to a database study in children. *Drug Saf*. 2014 Apr;37(4):259-68.
49. Umeda K, Adachi S, **Tanaka S**, Ogawa A, Hatakeyama N, Kudo K, Sakata N, Igarashi S, Ohshima K, Hyakuna N, Chin M, Goto H, Takahashi Y, Azuma E, Koh K, Sawada A, Kato K, Inoue M, Atsuta Y, Takami A, Murata M, on behalf of the GVHD Working Group of the Japan Society for Hematopoietic Cell Transplantation. Comparison of continuous and twice-daily infusions of cyclosporine A for graft-versus-host-disease prophylaxis in pediatric hematopoietic stem cell transplantation. *Pediatr Blood & Cancer* 2014, in press.
50. Yamanaka K, Hatano E, Kanai M, **Tanaka S**, Yamamoto K, Narita M, Nagata H, Ishii T, Machimoto T, Taura K, Uemoto S. A single-center analysis of the survival benefits of adjuvant gemcitabine chemotherapy for biliary tract cancer. *Int J Clin Oncol*. 2014 Jun;19(3):485-9.
51. Yoshizawa S, Heianza Y, Arase Y, Saito K, Hsieh SD, Tsuji H, Hanyu O, Suzuki A, **Tanaka S**, Kodama S, Shimano H,



Hara S, Sone H. Comparison of different aspects of BMI history to identify undiagnosed diabetes in Japanese men and women: Toranomon Hospital Health Management Center Study 12 (TOPICS 12) . Diabet Med. 2014 Nov;31(11):1378-86

(論文和文)

52. 伊藤達也, 多田春江, 田中司朗, 三浦和美, 村山敏典, 新美三由紀, 海老原健, 日下部徹, 阿部恵, 岩木一巳, 陀安麻理子, 高瀬英樹, 入江潤一郎, 伊藤裕, 竹之下博正, 田邊真紀人, 柳瀬敏彦, 手良向聡, 横出正之, 樋口修司, 福島雅典, 細田公則, 中尾一和, 清水章. 橋渡し研究支援組織における 希少難病医薬品メトレプレチンの臨床開発. 臨床評価 2014;42 (1) :107-117

(著書および総説)

1. 牛乳乳製品健康科学会議編. 牛乳乳製品健康科学会議総説集「牛乳と健康一わが国における研究の軌跡と将来展望」(共著)
2. 日本栄養・食糧学会編. 栄養・食糧学用語辞典 (共著)
3. Tanaka S, Kuroda T, Sugimoto T, Nakamura T, Shiraki M. Re: Anagnostis P, Karras SN, Goulis DG. Monitoring the efficacy of once-weekly teriparatide. Are bone turnover markers useful in

predicting fracture risk? Curr Med Res Opin. 2014 Aug;30(8):1627-8.

4. Tanaka S, Tanaka S, Sone H. Commentary on the UKPDS outcomes model 2: Need for long-term follow-up and quality of life data in Asian patients. J Diabetes Invest 2014;5(3):281-3.
  5. Miura T, Noma H, Furukawa TA, Mitsuyasu H, Tanaka S, Stockton S, Salanti G, Motomura K, Shimano-Katsuki S, Leucht S, Cipriani A, Geddes JR, Kanba S. Bipolar treatment efficacy. Lancet Psychiatry 2014;1:418-9.
  6. Tanaka S, Kuroda T, Sugimoto T, Nakamura T, Shiraki M. Re: Anagnostis P, Karras SN, Goulis DG. Monitoring the efficacy of once-weekly teriparatide. Are bone turnover markers useful in predicting fracture risk? Curr Med Res Opin. 2014 Aug;30(8):1627-8.
2. 学会発表
1. Yasuyuki Honjo, Tomohisa Horibe, Aya Torisawa, Hidefumi Ito, Aki Nakanishi, Hiroshi Mori, Tohru Komiya, Ryosuke Takahashi, and Koji Kawakami. Protein disulfide isomerase P5-immunopositive inclusions in patients with Alzheimer's disease. Neuroscience 2014. Washington, DC., USA, November 15-19, 2014.

2. Jia Guan, Shiro Tanaka, and **Koji Kawakami**. Anticonvulsants or antidepressants in combination pharmacotherapy for neuropathic pain in cancer patients: a meta-analysis. 30<sup>th</sup> International Conference on Pharmacoepidemiology and Therapeutic Risk Management. Taipei, Taiwan, October 24-27, 2014.
3. Osamu Takizawa, Hisashi Urushihara, Shiro Tanaka, and **Koji Kawakami**. Utilization trend and management of oral anticancer medicines using nationwide pharmacy database and questionnaire survey at pharmacies in Japan. 30<sup>th</sup> International Conference on Pharmacoepidemiology and Therapeutic Risk Management. Taipei, Taiwan, October 24-27, 2014.
4. Sayuri Nakane, Chika Nishiyama, Kenji Kochi, Yusuke Ogawa, Toshiaki A Furukawa, and **Koji Kawakami**. Trend in the prescribing of antipsychotics for children and adolescents in Japan: a descriptive epidemiological study from the large-scale pharmacy database. 30<sup>th</sup> International Conference on Pharmacoepidemiology and Therapeutic Risk Management. Taipei, Taiwan, October 24-27, 2014.
5. Kenji Kochi, Chika Nishiyama, Sayuri Nakane, Yusuke Ogawa, Toshiaki A. Furukawa, and **Koji Kawakami**. Trends in antipsychotic prescriptions for 186,097 outpatients in Japan 2006-2012. 16<sup>th</sup> World Congress of Psychiatry. Madrid, Spain, September 14-18, 2014.
6. Tatsuto Nishigori, **Koji Kawakami**, Takeio Nakayama, Koya Hida, and Yoshiharu Sakai. The review of research methodology in the field of surgery: the problems of randomized controlled trials and re-evaluation of observational research methods. The 14<sup>th</sup> Japan-China-Korea Colorectal Cancer Symposium, Osaka, Japan, Sep 13-14, 2014.
7. Arong Gaowa, Tomohisa Horibe, Masayuki Kouho, Hiroshi Harada, Masahiro Hiraoka, Yasuhiko Tabata, and **Koji Kawakami**. Enhancement of anti-tumor activity of hybrid peptide by conjugation with thiolated carboxymethyl dextran via disulfide linkers. 41<sup>st</sup> Annual Meeting & Exposition of the Controlled Release Society, Chicago, IL, USA, July 13-16, 2014.
8. Osamu Kikuchi, Shinya Ohashi, Tomohisa Horibe, Masayuki Kohno, Manabu Muto, and **Koji Kawakami**. Pivotal cytotoxic activity of EGFR-lytic hybrid peptide for 5-fluorouracil-resistant esophageal squamous cell carcinoma cells in vitro.

Digestive Disease Week 2014. Chicago,  
IL, USA, May 3-6, 2014.

II. 知的財産権の出願・登録状況  
(予定を含む。)

1. 特許取得

特許第 4662509 号「認知機能予測シ  
ステム」

(出願日 2010 年 11 月 17 日、発明者:  
田中司朗、増岡巖)

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

厚生労働科学研究費補助金(医療機器開発推進研究事業)  
分担研究報告書

レーザー消化管内視鏡治療装置の開発に関する研究

研究分担者 齊藤 豊 独立行政法人国立がん研究センター 中央病院 消化管内科

研究要旨

(株)モリタ製作所、大阪大学、神戸大学で開発してきた試作機に対し、生体ブタを用いた前臨床試験を神戸医療機器開発センター(MEDDEC)において行った。改良試作機はESDの操作に必要なパワーが十分得られた。本炭酸ガスレーザーシステムはin vivo 生体ブタにおいて、胃粘膜層を切開するが、粘膜層通過後粘膜下層注入材によってレーザー光が吸収され、血管や筋層を傷付けずに、安全に粘膜及び粘膜下層のみを選択的に切除することが出来、より安全な消化器内視鏡治療が実現された。また、止血においても、レーザーパワーを5Wに落として照射することにより、止血が十分可能であった。試作機はほぼ最終のものと判断し、3度目のPMDA薬事戦略事前相談に持ち込むことが出来た。

A. 研究目的

内視鏡的粘膜下層剥離術(ESD)のハイボリュームセンターにおける経験を下に、生体ブタを用いた前臨床試験により、試作機を評価する。

B. 研究方法

(株)モリタ製作所、大阪大学、神戸大学で開発してきた改良試作機に対し、生体ブタを用いた前臨床試験をMEDDECにおいて行った。レーザーシステムの効果を次の点で評価した。

- ・炭酸ガスレーザー装置の効能
- ・導光ファイバーの効能
- ・ガイド光の効能

(倫理面への配慮)

本課題で行う、生体ブタを用いる前臨床

試験に対しては、動物実験委員会で審議、承認の上、実験動物に対する動物愛護に対して十分配慮した。

C. 研究結果

レーザー装置は、スコープの最大屈曲時にガイド光がやや弱いことが認められたが、十分なレーザーのパワーも有し、操作上に何ら支障が認められなかった。また、止血においても、レーザーパワーを5Wに落として照射することにより、止血が十分可能であった。試作機はほぼ最終のものと判断できた。

D. 考察

今後は、最終システム構成を決定し、in vitro、in vivo 安全性の検証実験を実施し、データを整理した上で、PMDAの対面相談