

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
(早期探索的・国際水準臨床研究事業)

免疫難病に対する先駆的治療薬開発—生物製剤を中心とした
早期臨床試験拠点の医・薬集学的整備による F I M の実施と P O C の確立

平成 2 6 年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 竹内 勤

平成 2 7 (2 0 1 5) 年 5 月

目 次

I. 研究組織	1
II. 総括研究報告	
免疫難病に対する先駆的治療薬開発—生物製剤を中心とした早期臨床試験拠点の医・ 薬集学的整備による FIM の実施と POC の確立	3
竹内 勤	
III. 分担研究報告	
1-1.潰瘍性大腸炎に対する粘膜再生治療法の First in Man 試験	5
金井 隆典	
佐藤 俊朗	
1-2.日本人クローン病患者を対象とした E6011 の反復静脈内投与による臨床第 1/2 相試験	
金井 隆典	9
長沼 誠	
2.成人 Still 病に対する抗インターロイキン 6 受容体モノクローナル抗体を用いた Proof of Concept study	11
竹内 勤	
金子 祐子	
3.移植片対宿主病 (graft versus host disease; GVHD) における免疫性線維化に対す る Tranilast の proof of concept study	17
河上 裕	
佐谷 秀行	
小川 葉子	
IV. 研究成果の刊行に関する一覧表	21

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（早期探索的・国際水準臨床研究事業）
総括研究報告書

タイトル 免疫難病に対する先駆的治療薬開発—生物製剤を中心とした早期臨床試験拠点の医・薬集学的整備によるFIMの実施とPOCの確立

研究代表者 竹内 勤 慶應義塾大学病院 病院長

研究要旨：慶應義塾大学医学部は免疫統括医療センターにおける免疫難病の集学的診療・研究体制を確立し、臨床研究推進センターにおける橋渡し研究・臨床研究のための包括的支援体制をも活用して、免疫難病に特化した早期臨床試験専用病棟の新設を経て、first in human 試験を含む先駆的免疫治療薬の早期・探索的臨床試験基盤を確立する整備事業を進めてきた。この基盤を活用した研究事業として後述の三領域における新規治療の開発を推進しつつある。第一に、重症潰瘍性大腸炎に対する粘膜再生治療の First in human 試験に向けて、内視鏡による粘膜移植技術と GMP 準拠の幹細胞培養とを確立した。第二に、慢性移植片対宿主病 (graft versus host disease; GVHD) に対するトラニラストの新効能を踏まえて、慢性 GVHD の抗炎症・抗線維化・抗上皮間葉転換効果を検証するための臨床試験を開始した。第三に、成人 Still 病におけるトシリズマブの医師主導型治験を開始し、並行して、関節リウマチ患者におけるサイトカインに対するトシリズマブの影響を検討する臨床研究も開始した。また、本事業（整備事業）で整備した臨床試験病棟の運用を開始しており、クローン病患者対象の第一相治験（企業主導）、関節リウマチ患者対象の第一相治験（企業主導）などを順調に進めている。

A. 研究目的

悪性腫瘍や幾つかの自己免疫性疾患に著効を示してきた生物学的製剤は、他の免疫難病での臨床開発が困難である。我々は消化器内科領域、リウマチ内科領域において既存あるいは新規化合物の POC/FIM 試験を行いこうした状況を改善することを本事業の目的とし、平成 26 年度には三疾患における臨床試験の遂行を進めるとともに、候補化合物に関する付加的非臨床試験の完遂を目標とした。

B. 研究方法

(1)消化器内科領域(2)リウマチ内科領域(3)先端医科学研究所の3グループでそれぞれ研究方法および対象疾患、研究開発の段階が異なるため、それぞれのグループの分担研究報告書に詳述する。

C. 研究結果

3 グループでそれぞれ異なっており詳細は各分担研究報告に示すが、各領域で最終決定した候補化合物について、治験 2 本を円滑に進捗させ、POC 樹立のための臨床研究 1 本も開始した。また、GMP 水準の細胞培養を踏まえて内視鏡を用いた粘膜移植非臨床試験にも成功した。

D. 考察

各領域で定めた候補化合物について、適宜医薬品医療機器総合機構の薬事戦略相談や対面助言で助言を得、対象疾患における臨床試験の進捗と非臨床試験の完遂を進めてきたが、規制要件と費用・行程表とを全て満足した効率的運営に加えて、知財を確保した上での産学連携を進め出口戦略を今後いかに成功裡に進めるかが、本事業の終了に向けた課題として検討すべきものと考えられた。この点では、臨床研究推進センターに新設した TR 部門の一層の拡充が必要と思われる。

E. 結論

三領域それぞれにおいて、臨床試験ないし治験の進捗を図るとともに、非臨床モデルの確立に至っており、残された事業期間において試験を完遂して有効性・安全性を検証し、企業導出を含む出口戦略につなげる段階に至っている。本事業ならびに橋渡し拠点としての整備によって臨床研究推進センターは基礎研究から臨床開発までの全研究開発過程に対する一貫した包括的運営を可能ならしめる機能を有しており、同センターの総力を結集して、本事業の終了に向けた最終年度内の試験完遂に努めていくものである。免疫難病に特化した早期・探索的臨床試験拠点整備事業を通じて蓄積された研究開発の知識・

技術は、同センターで一括管理する学内外の多領域の seeds の今後の開発推進に十分応用し、今後更に発展拡充されるべきものである。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

一覧のとおり

2. 学会発表

一覧のとおり

H. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む)

1. シーズ B については特許取得：開発企業にて特許取得済み

2. 実用新案登録：未定

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（早期探索的・国際水準臨床研究事業）
分担研究報告書

タイトル 免疫難病に対する先駆的治療薬開発—生物製剤を中心とした早期臨床試験拠点の医・薬集学的整備によるFIMの実施とPOCの確立—
—潰瘍性大腸炎に対する粘膜再生治療法のFirst in Man試験—

研究分担者 金井 隆典 慶應義塾大学医学部消化器内科 教授
研究分担者 佐藤 俊朗 慶應義塾大学医学部消化器内科 特任准教授

研究要旨：消化器免疫難病である潰瘍性大腸炎は、近年の免疫統御療法の進歩により患者のQOLは向上しているが、重症潰瘍性大腸炎患者は大腸全摘術が余儀なくされている。本研究において、我々は腸管粘膜のバリア機能の回復を目指した粘膜再生治療の開発を目指している。粘膜再生治療 First In Human 試験の実現のため、平成26年度は内視鏡的な粘膜移植技術の改善のため、大動物を用いた移植方法、線維芽細胞との共培養による移植細胞の安定性改善と低コスト化、培養細胞のGMP化に取り組んだ。今後、安定した腸管上皮幹細胞の内視鏡的移植技術の確立とGMP準拠プロトコールによる腸管上皮幹細胞培養技術を推進する。

A. 研究目的

炎症性腸疾患の患者数は日本国内で10万人以上であり、その大部分を占める潰瘍性大腸炎は若年者を中心に近年増加傾向にある。最近の免疫統御療法の発展により、従来の治療に抵抗性の潰瘍性大腸炎に対しても、タクロリムスや抗TNF α 抗体などの投与により病勢をコントロールすることが可能となった。しかしながら、これらの免疫統御療法にも抵抗性を示し、大腸全摘術を施行せざるを得ない難治例の数は減っておらず、難治症例に対する治療方法が課題となっている。我々は、こうした難治例では粘膜再生障害が遷延していることを見出し、腸管上皮バリアの破綻が腸内抗原や細菌の粘膜内への侵入と炎症の難治化を引き起こしていると考えた。引き起こされた炎症はさらに腸管上皮細胞の増殖抑制による粘膜再生障害につながり、悪循環となっている。

このような悪循環を断ち切るために、今回我々は腸管上皮幹細胞培養技術による粘膜再生治療を考案した。実際に、近年の潰瘍性大腸炎の長期寛解導入は粘膜治癒と相関することが明らかになった。培養した皮膚上皮や角膜上皮が既に上皮の移植治療として成功している。しかし、培養方法などの技術的な問題点のため、腸管上皮に関しては未だ臨床応用されていない。

B. 研究方法

我々は腸管上皮幹細胞培養技術を開発し（Sato T et al. Nature 2009）、ヒト細胞への応用にも成功した（Sato T et al. Gastroenterology 2011）。本技術はマウス腸炎モデルに対する培養細胞移植技術の

確立と治療効果から、粘膜再生治療の実現が期待された（Shiro Y et al. Nature Medicine 2012, Sato T et al. Science 2013）。我々は、技術の臨床応用を視野に入れ、大動物（ブタ）を用いた内視鏡的な培養腸管上皮細胞の移植技術の開発を推進している。

ブタから内視鏡的に腸管上皮粘膜を採取し、培養、PiggyBacベクターを用いたGFP可視化を行う。内視鏡的な粘膜傷害モデルを作製し、GFP標識オルガノイドの内視鏡的移植投与を行う。腸管上皮細胞の臨床グレードでの培養法確立のため、動物由来成分を含むマトリジェルの代替物のスクリーニング、また、Wnt蛋白の安定化には血清が必要であり、GMP準拠グレードのWnt活性化方法を考案する。

（倫理面への配慮）

前臨床試験であるが、動物実験に関する倫理に関しては慶應義塾大学医学部において動物実験計画が承認されている。

C. 研究結果

当該研究期間では、体重20kg程度で1年間以上飼育できるマイクロミニブタを導入し、内視鏡的腸管上皮オルガノイド移植実験の効率化を図った。EDTAによる上皮剥離モデル、生検鉗子による粘膜損傷モデルを作製し、マトリジェルおよびフィブリンなどを生体糊を用いて、培養オルガノイドの生着に成功した。Autofluorescence Imagingを装備した内視鏡観察により、投与後のGFP発現上皮細胞の患部への生着が1週間程度確認できた。

培養方法の臨床グレード化を目指し、マトリジェ

ルの代替細胞外基質としてコラーゲン typeI にラミニンフラグメント添加による細胞外基質の安定化を行ったが、代替には成功できていない。新しい技術で精製した Wnt タンパクとその安定化方法により、無血清で腸管上皮幹細胞の維持することに成功した。本技術により、より安全性の高い培養技術を確立できると考えられる。

D. 考察

本研究は、免疫統御療法不応性の重症潰瘍性大腸炎患者の新規粘膜再生療法の開発・応用を目指し、内視鏡の施行が可能なブタを用い、非臨床試験を推進している。培養上皮細胞を用いた腸管粘膜再生治療は未だ達成されていない技術であるが、本施設は腸管上皮培養技術、大動物内視鏡設備、内視鏡治療における基礎開発技術の全てを有しており、十分な期待ができる。ブタへの内視鏡粘膜移植により、1 週間程度の生着が確認でき、今後、さらなる生着期間の延長と粘膜再生の治療効果の検討を行う。

E. 結論

日本発の難治性炎症性腸疾患に対する FIIH 試験を計画し、大動物を用いた非臨床試験を推進している。培養技術の改善と大動物を用いた内視鏡粘膜再生治療モデルの開発に成功した。今後、FIIH 試験の実現に向けてさらに研究を推進していく。

F. 健康危険情報

特になし

G. 研究発表

1 論文発表

- 1) Combination Therapy with Infliximab and Thiopurine Compared to Infliximab Monotherapy in Maintaining Remission of Postoperative Crohn's Disease. Sakuraba A, Okamoto S, Matsuoka K, [Sato T](#), Naganuma M, Hisamatsu T, Iwao Y, Ogata H, [Kanai T](#), Hibi T. *Digestion*. 2015;91:233-238.
- 2) Ink4a/Arf-dependent Loss of Parietal Cells Induced by Oxidative Stress Promotes CD44-dependent Gastric Tumorigenesis. Seishima R, Wada T, Tsuchihashi K, Okazaki S, Yoshikawa M, Oshima H, Oshima M, [Sato T](#), Hasegawa H, Kitagawa Y, Goldenring JR, Saya H, Nagano O. *Cancer Prev Res*. 2015 Mar 26. pii: canprevres.0025.2015. [Epub ahead of print]
- 3) Modeling colorectal cancer using

CRISPR-Cas9-mediated engineering of human intestinal organoids. Matano M, Date S, Shimokawa M, Takano A, Fujii M, Ohta Y, Watanabe T, [Kanai T](#), [Sato T](#). *Nat Med*. 2015 Mar;21(3):256-62. doi: 10.1038/nm.3802. Epub 2015 Feb 23.

- 4) Suppressing TGF β signaling in regenerating epithelia in an inflammatory microenvironment is sufficient to cause invasive intestinal cancer. Oshima H, Nakayama M, Han TS, Naoi K, Ju X, Maeda Y, Robine S, Tsuchiya K, [Sato T](#), Sato H, Taketo MM, Oshima M. *Cancer Res*. 2015 Feb 15;75(4):766-76. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-14-2036.
- 5) An individual based computational model of intestinal crypt fission and its application to predicting unrestrictive growth of the intestinal epithelium. Pin C, Parker A, Gunning AP, Ohta Y, Johnson IT, Carding SR, [Sato T](#). *Integr Biol (Camb)*. 2015 Feb;7(2):213-28. doi: 10.1039/c4ib00236a.
- 6) Transformation of intestinal stem cells into gastric stem cells on loss of transcription factor Cdx2. Simmini S, Bialecka M, Huch M, Kester L, van de Wetering M, [Sato T](#), Beck F, van Oudenaarden A, Clevers H, Deschamps J. *Nat Commun*. 2014 Dec 11;5:5728. doi: 10.1038/ncomms6728.
- 7) Classical Th1 cells obtain colitogenicity by co-existence of ROR γ t-expressing T cells in experimental colitis. Saigusa K, Hisamatsu T, Handa T, Sujino T, Mikami Y, Hayashi A, Mizuno S, Takeshita K, [Sato T](#), Matsuoka K, [Kanai T](#). *Inflamm Bowel Dis*. 2014 Oct;20(10):1820-7. doi: 10.1097/MIB.0000000000000149.
- 8) Cross-talk between ROR γ t+ innate lymphoid cells and intestinal macrophages induces mucosal IL-22 production in Crohn's disease. Mizuno S, Mikami Y, Kamada N, Handa T, Hayashi A, [Sato T](#), Matsuoka K, Matano M, Ohta Y, Sugita A, Koganei K, Sahara R, Takazoe M, Hisamatsu T, [Kanai T](#). *Inflamm Bowel Dis*. 2014 Aug;20(8):1426-34. doi: 10.1097/MIB.0000000000000105.
- 9) Macrophages and dendritic cells emerge in the liver during intestinal inflammation and predispose the liver to inflammation. Mikami Y, Mizuno S, Nakamoto N, Hayashi A, Sujino T, [Sato T](#), Kamada N, Matsuoka K, Hisamatsu T, Ebinuma H, Hibi T, Yoshimura A, [Kanai T](#). *PLoS One*. 2014 Jan 2;9(1):e84619. doi: 10.1371/journal.pone.0084619.

eCollection 2014.

- 10) Continuous low-dose irradiation by I-125 seeds induces apoptosis of gastric cancer cells regardless of histological origin. Takabayashi K, Kashiwagi K, Kawata T, Sato T, Matsuoka K, Hisamatsu T, Takaishi H, Hibi T, Ogata H, Yahagi N, Kitagawa Y, Shigematsu N, Kanai T. Cancer Biol Ther. 2014 Jan;15(1):81-8. doi: 10.4161/cbt.26610. Epub 2013 Oct 22.
- 11) Intestinal tumor in a dish. Ohta Y, Sato T. Front Med (Lausanne). 2014 May 30;1:14. doi: 10.3389/fmed.2014.00014. eCollection 2014.
- 12) Culturing intestinal stem cells: applications for colorectal cancer research. Fujii M, Sato T. Front Genet. 2014 Jun 5;5:169. doi: 10.3389/fgene.2014.00169. eCollection 2014. Review.

2 学会発表

- 1) Toshiro Sato. American Association of Cancer Research (AACR) annual meeting 2015. Modelling of colorectal cancer using CRISPR/Cas9 mediated engineering of human intestinal organoids. Pennsylvania Convention Center
- 2) 佐藤俊朗・第 29 回日本医学会総会 2015 関西. 消化器幹細胞の培養技術確立と再生医療への応用. 京都国際会議場. 2015 年 4 月 12 日
- 3) 佐藤俊朗. 第 14 回日本再生医療学会総会. 腸管上皮幹細胞のニッチ制御機構. パシフィコ横浜. 2015 年 3 月 19 日
- 4) 佐藤俊朗. 愛媛大学 大学院医学研究科セミナー ミニ組織培養技術の大腸がん研究への応用. 愛媛大学. 2015 年 2 月 17 日
- 5) 佐藤俊朗. 中外製薬株式会社 御殿場研究所セミナー. ミニ組織化技術の大腸がん研究への応用. 中外製薬 御殿場研究所. 2015 年 1 月 30 日
- 6) 佐藤俊朗. Recent Advance in Tumor Angiogenesis 2015. 大腸オルガノイド培養系の大腸がん研究へのインパクト. グランドホテル浜松. 2015 年 1 月 24 日
- 7) 佐藤俊朗. 第 8 回 In vivo 実験医学シンポジウム. ヒト大腸がんミニ組織技術による新しい生体内がん再構築モデルの確立. 学士会館. 2014 年 11 月 13 日
- 8) 佐藤俊朗. ヒト腸管上皮感細胞培養の応用: ニッチシグナルと大腸がん. セッション II. 第一回六甲医学研究会. 六甲山ホテル. 2014 年 11 月 7 日
- 9) Toshiro Sato. The impact of intestinal Organoid culture system on colorectal cancer research. Paradigm shift in colorectal cancer research. 第 73 回日本癌学会学術総会. パシフィコ横浜. 2014 年 9 月 26 日
- 10) Toshiro Sato. Establishment and Applications of Intestinal Stem Cell Culture system; Stem Cell Niche and Cancer. The 33rd Sapporo International Cancer Symposium. Royton Spposo, Sapporo, 2014. 6.27.
- 11) 佐藤俊朗, 太田悠木 細胞外環境による腸管上皮幹細胞制御とがん化機構. Basic Science 4. 第 14 回日本抗加齢医学会総会. 大阪国際会議場. 2014 年 6 月 8 日.
- 12) Toshiro Sato. Establishment and Applications of Intestinal Stem Cell Culture system; Stem Cell Niche and Cancer. GI Research Academy. Royal Park Hotel. Tokyo. 2014.6.6
- 13) Toshiro Sato, Yuki Ohta, Ai Takano, Shoichi Date, Mamiko Matano, Mariko Shimokawa. The Self-renewing Mechanism of Intestinal Stem Cell: Niche and Cancer, Symposium 2. 47th Annual Meeting of the Japanese Society of Developmental Biologists and Asia Pacific Developmental Biology Network, WINK AICHI, Nagoya, 2014. 5.28.
- 14) Toshiro Sato. Establishment and Applications of Intestinal Stem Cell Culture System. Invited Lecture. Annual International Workshop on Mucosal Immunology and Vaccine for Young Investigators. Organized by The Institute of Medical Science, The University of Tokyo. 2014. 5.23.
- 15) 佐藤俊朗. 腸管幹細胞とそのニッチ. 特別講演. 京都大学再生医科学研究所公開シンポジウム. 京都. 2014 年 5 月 13 日.
- 16) 佐藤俊朗, Hans Clevers, 金井隆典. 消化管上皮幹細胞培養の基盤と応用. シンポジウム 1, 消化管幹細胞研究の新たな展開. 第 100 回日本消化器病学会総会. 東京国際フォーラム, 東京. 2014 年 4 月 25 日
- 17) 佐藤俊朗. 消化器ミニ組織培養の開発とその再生医療応用. ランチョンセミナー 1. 第 51 回日本臨床分子医学会学術集会. 東京国際フォーラム. 2014 年 4 月 11 日.
- 18) 佐藤俊朗. 腸管上皮幹細胞制御機構の解明: ニッチとがん. Meet The Expert. 熊本大学 臨床医学教育センター. 2014 年 3 月 6 日.
- 19) 佐藤俊朗. ミニ組織技術を用いた大腸がん幹細胞制御機構の解明. がん研究分野の特性等を踏ま

えた支援活動 公開シンポジウム 一橋講堂, 竹
橋 2014 年 1 月 30 日.

H. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む)

1. 特許取得

特になし

2. 実用新案登録

特になし

3. その他

特になし

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（早期探索的・国際水準臨床研究事業）
分担研究報告書

タイトル 免疫難病に対する先駆的治療薬開発—生物製剤を中心とした早期臨床試験拠点の医・薬集学的整備による FIM の実施と POC の確立

— 日本人クローン病患者を対象とした E6011 の反復静脈内投与による臨床第 1/2 相試験—

研究分担者 金井 隆典 慶應義塾大学医学部消化器内科 教授

研究分担者 長沼 誠 慶應義塾大学医学部内視鏡センター 専任講師

研究要旨：E6011 は、日本のカン研究所で開発されたヒト化抗フラクタルカインモノクローナル抗体である。フラクタルカインは白血球の炎症部位への遊走・接着に関与しているケモカインである。本試験は、日本人クローン病患者を対象に E6011 を反復静脈内投与した際の安全性・忍容性を評価する First in Patient (FIP) の第 1/2 相試験である。投与量により登録患者を 3 つのコホートに分けており、現在第 2 コホートを施行中である。平成 27 年 12 月までに試験終了を目指している。

A. 研究目的

クローン病は炎症性腸疾患の 1 つであり、小腸及び大腸に縦走潰瘍が生じ、腹痛、下痢、発熱、下血及び体重減少を伴う。本疾患は再燃を繰り返しながら、消化管の組織破壊が進行し、最終的に切除手術に至ることもある。現時点ではクローン病を完治させる根本治療は確立しておらず、治療の目的は再燃を抑えて疾患活動をコントロールし、臨床的寛解を維持することとされている。抗 TNF α 抗体製剤はステロイド及び免疫調節薬等の既存治療薬では十分な効果が得られないクローン病患者に対しても有効性を示し、治療体系を大きく変えた。しかし、抗 TNF α 抗体製剤に奏功しない患者もあり、また、長期間、抗 TNF α 抗体製剤を使用し続けることにより、抗 TNF α 抗体製剤に対する抗体の出現とともに効果が減弱したりアレルギー反応等の出現により継続投与ができない患者もいる。現在、このような患者に対する治療が課題となっている。

E6011 は、日本のカン研究所で開発されたヒト化抗フラクタルカインモノクローナル抗体である。フラクタルカインは白血球の炎症部位への遊走・接着に関与しているケモカインである。

これまで我々はクローン病患者に対する E6011 を反復静脈内投与した際の安全性、忍容性、薬物動態及び免疫原性を評価するとともに、有効性及び薬力学的バイオマーカーについても探索的に検討する治験を計画し、プロトコルを作成してきた。昨年度までにすでに患者エントリーを開始しており、今年度はさらに症例登録を進め、試

験終了を目指すことを目的としている。

B. 研究方法

本試験は投与量による 3 つのコホート群を設定し、1 コホート 6 症例とし、コホート終了後次のコホート研究をおこなうように設定した。

（倫理面への配慮）

本研究における個人情報の匿名化は施設内で行い、かつ個人識別情報は施設内において管理し、本試験に関わる研究者は個人情報保護のために最大限の努力を払う。

C. 研究結果

すでに第 1 コホートは終了、現在第 2 コホートが行われている。平成 27 年 3 月の段階で第 2 コホートの 5 例目まで（合計 11 例）が登録されている。平成 27 年 12 月までに 18 例の登録を予定している。

D. 考察

研究当初は登録基準が厳格であったため症例登録が困難であり、研究の進行が緩徐であったが、その後数回のプロトコル修正により登録状況に改善が認められた。

E. 結論

現在まで比較的順調に試験が遂行されている。本薬剤のクローン病への有効性が示せれば、新たな治療選択肢として、新薬に裨益する機会の乏しい免疫難病の予後改善に直結する。また現在難治

例に使用されている抗 TNF α 抗体製剤に代わる薬剤として医療費削減にもつながる。

F.健康危険情報 特になし

G.研究発表

1 論文発表

- 1) Naganuma M, Hosoe N, Ogata H. Endoscopic and pathologic changes of the upper gastrointestinal tract in Crohn's disease. Dig Endosc 2014 Suppl 1:20-28
- 2) Mikami Y, Mizuno S, Nakamoto N, Hayashi A, Sujino T, Sato T, Kamada N, Matsuoka K, Hisamatsu T, Ebinuma H, Hibi T, Yoshimura A, Kanai T. Macrophages and dendritic cells emerge in the liver during intestinal inflammation and predispose the liver to inflammation. PLoS One. 2014; 2:9:e84619
- 3) Naganuma M, Hisamatsu T, Kanai T, Ogata H. Magnetic resonance enterography of Crohn's disease. Expert Rev Gastroenterol Hepatol. 2014 Sep 3:1-9.
- 4) Kurtz CC, Drygiannakis I, Naganuma M, Feldman SH, Bekiaris V, Linden J, Ware CF, Ernst PB. Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol. Extracellular Adenosine Regulates Colitis through Effects on Lymphoid and Non-Lymphoid Cells.2014;307 :G338-46.
- 5) Takenaka K, Ohtsuka K, Kitazume Y, Nagahori M, Fujii T, Saito E, Naganuma M, Araki A, Watanabe M.Comparison of Magnetic Resonance and Balloon Enteroscopic Examination of Deep Small Intestine in Patients with Crohn's Disease. Gastroenterology. 2014; 47:334-342
- 6) Saigusa K, Hisamatsu T, Handa T, Sujino T, Mikami Y, Hayashi A, Mizuno S, Takeshita K, Sato T, Matsuoka K, Kanai T. Classical Th1 cells obtain colitogenicity by co-existence of ROR γ t-expressing T cells in experimental colitis. Inflamm Bowel Dis.2014; 20:1820-7.
- 7) Mizuno S, Mikami Y, Kamada N, Handa T, Hayashi A, Sato T, Matsuoka K, Matano M, Ohta Y, Sugita A, Koganei K, Sahara R, Takazoe M, Hisamatsu T, Kanai T. Cross-talk between ROR γ t+ innate lymphoid cells and intestinal

macrophages induces mucosal IL-22 production in Crohn's disease. Inflamm Bowel Dis. 2014; 20: 1426-34.

- 8) Matsuoka K, Kanai T. Gut microbiota and inflammatory bowel disease. Seminars in Immunopathol. 2014 in press
- 9) Matano M, Date S, Shimokawa M, Takano A, Fujii M, Ohta Y, Watanabe T, Kanai T, Sato T. Modelling colorectal cancer using CRISPR-Cas9-mediated engineering of human intestinal organoids. Nature Medicine. 2014(in press)

2 学会発表

- 1) 金井隆典, 長沼 誠, 久松理一, 渡辺憲治, 松岡克善, 竹内 健, 鈴木康夫 潰瘍性大腸炎患者における血清バイオマーカー、便中カルプロテクチン、便潜血反応と中長期予後の関連の検討 平成 26 年度第 2 回総会、東京 2015 年 1 月 22.23 日
- 2) 金井隆典, 松岡克善, 水野慎大, 南木康作, 武下達也, 竹下 梢, 中里圭宏, 森 清人, 三枝慶一郎, 矢島知治、長沼 誠, 久松理一, 緒方晴彦, 岩男 泰 平成 26 年度第 2 回総会、東京 2015 年 1 月 22.23 日

H.知的財産権の出願・登録状況（予定を含む）

1.特許取得

特になし

2.実用新案登録

特になし

3.その他

特になし

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（早期探索的・国際水準臨床研究事業）
分担研究報告書

タイトル 免疫難病に対する先駆的治療薬開発—生物製剤を中心とした早期臨床試験拠点の医・薬集学的整備による FIM の実施と POC の確立

—成人 Still 病に対する抗インターロイキン6受容体モノクローナル抗体を用いた Proof of Concept study—

研究分担者 竹内 勤 慶應義塾大学医学部リウマチ内科 教授

研究分担者 金子祐子 慶應義塾大学医学部リウマチ内科 専任講師

研究要旨:成人スティル病(ASD) は発熱、皮疹、関節炎、リンパ節腫脹、肝脾腫などを認める炎症性疾患である。原因はいまだ不明であるが、血中サイトカイン異常上昇の病態関与が考えられており、治療薬として近年関節リウマチ治療薬として開発されてきた抗サイトカイン療法の有用性が期待されている。中でも、抗インターロイキン(IL)-6 受容体抗体であるトシリズマブ(TCZ)の有用性は症例報告、症例集積から有用視されてきた。TCZを対象としたASDに対する医師主導型治験を着実に遂行すべく、平成26年度は、体制整備、試験開始に引き続き、患者組み入れを推進した。

A. 研究目的

成人スティル病(ASD)は、小児の若年性特発性関節炎(sJIA)に類似した病態が成人で発症した疾患である。発熱、関節炎、皮疹を主徴とし、全身性炎症をきたす疾患である。sJIAにおいては、インターロイキン(IL)-6が病態に重要であり、抗IL-6受容体抗体製剤であるトシリズマブが既に治療薬として承認され、現在では中心的治療薬として位置づけられている。ASDはsJIAと発症年齢以外は酷似しており、高サイトカイン血症が病態に大きく関与すると考えられることから、IL-1、IL-6阻害が有効であったとする症例報告、症例集積報告が散見され、トシリズマブの有用性が有望視されている。

しかし、ASDは本邦における患者数が約2000人と希少疾患であるため、大規模臨床試験などによるエビデンスが欠如しており、企業治験による適応取得可能性は低い。

そこで我々は本事業の取り組みのひとつとして、ASDに対するトシリズマブを対象とした医師主導型治験を施行し、Proof of conceptを確立するとともに、治療薬としての適応承認取を目指すこととした。

平成26年度は、(1)前年度に施行した二重盲検臨床試験プロトコル固定及び提出した治験届けに従い、患者組み入れ促進と、安全な治験実施を遂行すると同時に、(2)二重盲検試験で有効性が得られた患者は、長期試験へ移行することから、長期試験のプロトコルを協議し作成中である。

B. 研究方法

(1)ASDは希少疾患であり患者リクルートが難関であることから、組み入れ促進のため、関東にある近隣施設への依頼状郵送などによる周知やWeb上での呼びかけ、また医学系雑誌からの取材等で、リクルート活動を展開している。

(2)長期試験では、各部署とプロトコル協議を重ねている。

(倫理面への配慮)

患者の権利、個人情報に十分な配慮を行い、ヘルシンキ宣言に沿った同意説明文書を作成し、施設の倫理委員会の承認を得て、研究を遂行した。

C. 研究結果

(1)2013年9月に医薬品総合機構との対面助言、2014年1月に治験届けを提出した。治験開始、患者組み入れが可能となった。2014年は、患者組み入れを展開し、2015年3月までに13名のスクリーニング、7名が登録、治験薬投与となった。

(2)長期試験では、おもにトシリズマブ長期投与に伴う安全性の観察が目的であるが、さらに二重盲検期間の3期目から可能となる、有効性不十分患者のトシリズマブ投与間隔短縮の有効性・安全性の確認と、有効性が得られた患者のトシリズマブ投与間隔延長可能性についても、長期に検討することも副目的のひとつとしている。安全性の検討、統計解析計画について検討し、平成27年度前半での固定を目指している。

D. 考察

現在 7 名の患者において治験薬投与が開始され、計画が遂行されているが、当初の組み入れ予定からは遅れている。今後さらに組み入れ促進が重要であり、近隣施設への呼びかけや周知を徹底することが必要と考えられる。また、来年度に長期試験へ移行する患者が数名いる予定であり、プロトコルの固定を早める必要がある。

組み入れ患者から探索的検討であるサイトカイン等の測定目的で血清を提供しており、前年度で確立したトシリズマブが関節リウマチ患者のサイトカインに与える影響と、ASD における影響を測定することで、ASD の病態解明への道筋となる可能性も示唆された。

E. 結論

生物学的製剤による分子標的療法は、RA においては目覚ましい治療効果をあげているが、今後は他疾患への適用を視野に、薬効の解明と科学的な有用性を立証していくことが重要である。本研究により得られたサイトカイン動態をさらに発展させ、病態解明と最適な治療実現へ向けて研究を推進する。

F. 健康危険情報

特になし。

G. 研究発表

1 論文発表

- 1) Shirai Y, Okazaki Y, Inoue Y, Tamura Y, Yasuoka H, Takeuchi T, and Kuwana M. Elevated pentraxin 3 in systemic sclerosis: Associations with vascular manifestations and defective vasculogenesis. *Arthritis & Rheum*, in press.
- 2) Takeuchi T, Matsubara T, Ohta S, Mukai M, Amano K, Tohma S, Tanaka Y, Namanaka H, and Miyasaka N. Biologic-free remission of established rheumatoid arthritis after discontinuation of abatacept: a prospective multi-center, observational study in Japan. *Rheumatology*, online September 24, 2014.
- 3) Kaneko Y, Koike T, Oda H, Yamamoto K, Miyasaka N, Harigai M, Yamanaka H, Ishiguro N, Tanaka Y, and Takeuchi T. Obstacles to the implementation of the treat-to-target strategy for rheumatoid arthritis in clinical practice in Japan. *Mod Rheum*, online June 20, 2014.
- 4) Akiyama M, Kaneko Y, Hanaoka H, Kuwana M,

and Takeuchi T. Polychondritis presenting with oculomotor and abducens nerve palsies as initial manifestation. *Mod Rheum*, online June 2, 2014.

- 5) Iwahashi M, Inoue H, Matsubara T, Tanaka T, Amano K, Kanamono T, Nakano T, Uchimura S, Izumihara T, Yamazaki A, Karyekar C, and Takeuchi T. Efficacy, safety, pharmacokinetics and immunogenicity of abatacept administered subcutaneously or intravenously in Japanese patients with rheumatoid arthritis and inadequate response to methotrexate: a phase II/III, randomized study. *Mod Rheum*, online April 7, 2014.
- 6) Izumi K, Kaneko Y, Yasuoka H, Seta N, Kameda H, Kuwana M, and Takeuchi T. 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 52 week. *Mod Rheum*, online April 1, 2014.
- 7) Kaneko Y, Kuwana M, Kondo H, and Takeuchi T. Discordance in global assessments between patient and estimator in patients with newly diagnosed rheumatoid arthritis: associations with progressive joint destruction and functional impairment. *J Rheumatology*, 40: 1061-66, 2014.
- 8) Inaba T, Hisatsune C, Sasaki Y, Sasaki Y, Ogawa Y, Ebisu E, Ogawa N, Matsui M, Takeuchi T, Mikoshiba K, and Tsubota T. Mice lacking inositol 1,4,5-triphosphate receptors exhibit dry eye. *Plos One*, 9:e99205, 2014.
- 9) Takeuchi T, Matsubara T, Urata Y, Suematsu E, Ohta S, Honjyo S, Abe T, Yamamoto A, Miyasaka N, and the Japan Abatacept Study Group. Phase III, multicenter, open-label, long-term study of the safety of abatacept in Japanese patients with rheumatoid arthritis and inadequate response to methotrexate conventional or biologic disease-modifying antirheumatic drugs. *Mod Rheum*, 244:744-53, 2014.
- 10) Mok CC, Yap DY, Navarra SV, Liu Z-H, Zao M-H, Lu L, Takeuchi T, Avihingsanon Y, Yu X-Q, Lapid EA, Lague-Lizardo LR, Smethkul V, Shen N, Chen S-L, and Chan TM, for the Asian

Lupus.Nephritis Network Overview of lupus nephritis management guidelines and perspective from Asia. *Nephrology*, 19:11-20, 2014.

- 11) Kaneko Y, Hanaoka H, Hirakata M, Takeuchi T, and Kuwana M. Distinct arthropathies of the hands in patients with anti-aminoacyl tRNA synthetase antibodies: usefulness of autoantibody profiles in classifying patients. *Rheumatology*, 53:1120-24, 2014.
- 12) Yamanaka H, Ishiguro N, Takeuchi T, Miyasaka N, Mukai M, Matsubara T, Uchida S, Akama H, Kupper H, Arora V, and Tanaka Y. Recovery of clinical but not radiographic outcomes by the delayed addition of adalimumab to methotrexate-treated Japanese patients with early rheumatoid arthritis: 52-week results of the HOPEFUL-1 trial. *Rheumatology*, 53:904-13, 2014.
- 13) Tanaka Y, Yamamoto K, Takeuchi T, 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 with inadequate response to methotrexate: 52-week results from an open-label extension of the J-RAPID study. *Mod Rheum*, 24:734-43, 2014.
- 14) Tanaka Y, Kubo S, Yamanaka H, Amano K, Hirata S, Tanaka E, Nagasawa H, Yasuoka H, and Takeuchi T. Efficacy and safety of abatacept in routine care of patients with rheumatoid arthritis: Oencia® as Biological Intensive Treatment for RA (ORBIT) study. *Mod Rheum*, 24:754-762, 2014.
- 15) Takeuchi T, Kawai S, Yamamoto K, Harigai M, Ishida K and Miyasaka N. Post-marketing surveillance of the safety and effectiveness of tacrolimus in 3267 Japanese patients with rheumatoid arthritis. *Mod Rheum*, 24:8-16, 2014.
- 16) Nishina N, Kikuchi J, Hashizume M, Yoshimoto K, Kameda H, and Takeuchi T. Baseline levels of soluble interleukin-6 receptor predict clinical remission in patients with rheumatoid arthritis treated with tocilizumab: implications for molecular targeted therapy. *Ann Rheum Dis*, 73:945-7, 2014.
- 17) Takeuchi T, Yamanaka H, Ishiguro N, Miyasaka N, Mukai M, Matsubara T, Uchida S, Akama H, Hartmut K, Vipin A, and Tanaka Y. Adalimumab, a Human anti-TNF monoclonal antibody, outcome study for the prevention of joint damage in Japanese patients with early RA; the HOPEFUL 1 study. *Ann Rheum Dis*, 73:536-43, 2014
- 18) Kurasawa T, Nagasawa H, Kishimoto M, Amano K, Takeuchi T, and Kameda H. Addition of another disease-modifying anti-rheumatic drug to methotrexate reduces the flare rate within 2 years after infliximab discontinuation in patients with rheumatoid arthritis: An open, randomized, controlled trial. *Mod Rheum*, 24:561-6, 2014
- 19) Nishimoto T, Seta N, Anan R, Yamamoto T, Kaneko Y, Takeuchi T and kuwana M. A single nucleotide polymorphism of TRAF1 predicts the clinical response to anti-TNF treatment Japanese patients with rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheum*, 32 (2): 211-217, 2014.
- 20) Yamamoto K, Takeuchi T, Yamanaka H, Ishiguro N, Tanaka Y, Eguchi K, Watanabe A, Origasa H, Iwai K, Sakamaki Y, van der Heijde D, Miyasaka N, and 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 Rheum*, 24:552-560, 2014.
- 21) Yamamoto K, Takeuchi T, 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 Rheum*, 24:715-724, 2014
- 22) Koike T, Harigai M, Inokuma S, Ishiguro N, Ryu J, Takeuchi T, Takei S, Tanaka Y, Sano Y, Yamaguchi H, and Yamanaka H. Characteristics related to good effectiveness and safety with tocilizumab: Post-marketing surveillance of 7901 rheumatoid arthritis patients in Japan. *J Rheumatology*, 41:15-23, 2014.
- 23) Nishimoto N, Amano K, Hirabayashi Y, Horiuchi T, Ishii T, Iwahashi M, Iwamoto M, Kohsaka H, Kondo M, Matsubara T, Mimura T, Miyahara H,

Ohta S, Saeki Y, Saito K, Sano H, Takasugi K, Takeuchi T, Tohma S, Tsuru T, Ueki Y, Yamana J, Hashimoto J, Matsutani T, Murakami M, Takagi N. Retreatment efficacy and safety of tocilizumab in patients with rheumatoid arthritis in recurrence (RESTORE) study. *Mod Rheum*, 24:26-32, 2014.

- 24) Nishimoto N, Amano K, Hirabayashi Y, Horiuchi T, Ishii T, Iwahashi M, Iwamoto M, Kohsaka H, Kondo M, Matsubara T, Mimura T, Miyahara H, Ohta S, Saeki Y, Saito K, Sano H, Takasugi K, Takeuchi T, Tohma S, Tsuru T, Ueki Y, Yamana J, Hashimoto J, Matsutani T, Murakami M, Takagi N. Drug free REmission/low disease activity after cessation of tocilizumab (Actemra) Monotherapy (DREAM) study. *Mod Rheum*, 24:17-25, 2014.

2 学会発表

- 1) Yuko Kaneko, Masataka Kuwana, Harumi Kondo, Tsutomu Takeuchi. Lumbar bone mineral density in patients with early rheumatoid arthritis: pre-treatment baseline characteristics and prospective 3-year cohort. EULAR 2014-Annual European Congress on Rheumatology, Paris, France, June 11-14, 2014.
- 2) Keisuke Izumi, Yuko Kaneko, Misato Hashizume, Naoshi Nishina, Jun Kikuchi, Keiko Yoshimoto, Tsutomu Takeuchi. Baseline osteopontin levels predict the clinical efficacy of tocilizumab not infliximab in bio-naïve rheumatoid arthritis patients: the keio first bio cohort at 1 year. EULAR 2014-Annual European Congress on Rheumatology, Paris, France, June 11-14, 2014.
- 3) Misato Hashizume, Jun Kikuchi, Keisuke Izumi, Yuko Kaneko, Keiko Yoshimoto, Tsutomu Takeuchi. Increasing regulatory t cells by tocilizumab correlates with clinical response in rheumatoid arthritis patients. EULAR 2014-Annual European Congress on Rheumatology, Paris, France, June 11-14, 2014.
- 4) Tsutomu Takeuchi, Yuko Kaneko, Tatsuya Atsumi, Yoshiya Tanaka, Masayuki Inoh, Hitomi Kobayashi, Koichi Amano, Masayuki Miyata, Yohko Murakawa, Takao Fujii, Atsushi Kawakami, Hisashi Yamanaka, Kazuhiko Yamamoto, Nobuyuki Miyasaka, Tsuneyo Mimori, Eiichi Tanaka, Hayato Nagasawa, Hidekata Yasuoka, Shintaro Hirata. Clinical and

radiographic effects after 52-week of adding tocilizumab or switching to tocilizumab in ra patients with inadequate response to methotrexate: results from a prospective randomized controlled study (Surprise study). EULAR 2014-Annual European Congress on Rheumatology, Paris, France, June 11-14, 2014.

- 5) Chihiro Takahashi, Yuko Kaneko, Yutaka Okano, Hisaij Ooshima, Tsutomu Takeuchi. Methotrexate polyglutamates in erythrocytes correlates with clinical response in japanese patients with rheumatoid arthritis. EULAR 2014-Annual European Congress on Rheumatology, Paris, France, June 11-14, 2014.
- 6) Naoshi Nishina, Yuko Kaneko, Hideto Kameda, Tsutomu Takeuchi. The effectiveness of tocilizumab on preventing relapses of adult-onset still's disease; a retrospective, single center study. EULAR 2014-Annual European Congress on Rheumatology, Paris, France, June 11-14, 2014.
- 7) Yasushi Kondo, Yuko Kaneko, Hiroaki Sugiura, Shunsuke Matsumoto, Naoshi Nishina, Masataka Kuwana, Tsutomu Takeuchi. Association of hand MRI findings with the level of plasma cytokines in patients with newly diagnosed rheumatoid arthritis. ACR 2014 Annual meeting. Boston, November 11-19, 2014
- 8) Shuntaro Saito, Yuko Kaneko, Katsuya Suzuki, Tsutomu Takeuchi. Safety profile of biologic agents for rheumatoid arthritis treatment after the complication with Methotrexate-related lymphoproliferative disorder. ACR 2014 Annual meeting. Boston, November 11-19, 2014
- 9) Shuntaro Saito, Yuko Kaneko, Katsuya Suzuki, Tsutomu Takeuchi. Spontaneous regression of methotrexate (MTX)-related lymphoproliferative disorder correlates with lymphocyte restoration after MTX withdrawal. ACR 2014 Annual meeting. Boston, November 11-19, 2014
- 10) Shuntaro Saito, Keisuke Izumi, Yuko Kaneko, Katsuya Suzuki, Tsutomu Takeuchi. Utility of adjustment of administration interval in tocilizumab in rheumatoid arthritis. ACR 2014 Annual meeting. Boston, November 11-19, 2014

H. 知的財産権の出願・登録

1. 特許出願

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
医療技術実用化総合研究事業（早期探索的・国際水準臨床研究事業）
分担研究報告書

タイトル 免疫難病に対する先駆的治療薬開発—生物製剤を中心とした早期臨床試験拠点の医・薬集学的整備によるFIMの実施とPOCの確立

—移植片対宿主病 (graft versus host disease; GVHD) における免疫性線維化に対するTranilast の proof of concept study—

研究分担者 河上 裕 慶應義塾大学医学部先端医科学研究所 細胞情報部門 教授
研究分担者 佐谷 秀行 慶應義塾大学医学部先端医科学研究所 遺伝子制御部門 教授
研究分担者 小川 葉子 慶應義塾大学医学部眼科学教室 特任准教授

研究要旨：同種骨髄移植では、移植片対宿主病 (graft-versus-host disease; GVHD) が生じ、多臓器に炎症・線維化を中心とした障害が生じる。本研究では、慢性 GVHD における炎症・線維化を抑制し、同種骨髄移植による臓器障害を改善する治療法の開発を目的としている。平成 24 年度は、既存薬スクリーニングによりトラニラストを同定し、マウス慢性 GVHD モデルによる非臨床試験を実施した。25 年度は非臨床試験の結果をもとにトラニラストの *in vivo* 抗炎症・線維化抑制効果、投与量・投与期間を検討した。平成 26 年度には、①非臨床試験データの集積と解析の継続、②医師主導型臨床研究を行うための体制整備（内科・眼科・先端医科学研究所の連携確立・プロトコル作成）を完了させ、倫理委員会承認を得た。医師主導型臨床研究が開始された。平成 27 年度は医師主導型臨床研究を継続し完了をめざす。本研究では、トラニラストの全身投与による慢性 GVHD によって生じる炎症、線維化、前臨床試験と臨床試験とで検証し臨床応用へ繋げることを目的とする。薬剤効果の指標となるマーカー（身体的所見を含む）を非臨床試験において明確にし、ヒトでの臨床試験時にそれらマーカーの測定を行うことで、POC を得る。

A. 研究目的

disease (GVHD)は、強い免疫反応を介した重篤な線維化により多臓器不全をきたし生活の質の著しい低下をきたす。我々は、これまでに慢性 GVHD における線維化と組織障害に上皮間葉転換 (EMT) が関与することを報告した。(Ogawa Y, Kawakami Y, et al. Am J Pathol 2009) トラニラストはすでに抗炎症作用と抗線維化作用により、癬癩性ケロイドとアレルギー性結膜炎に使用されている。一方で、我々は、トラニラストは *in vitro* で強い EMT 抑制効果をもつことを見出している。(Takahashi E, Saya H, et al. J Biol Chem, 2010)。さらに、予備的な臨床試験で、トラニラスト点眼が慢性 GVHD の進行を予防することを示した。(Ogawa Y, Tsubota K, et al. Bone Marrow Transplant, 2010)。そこで、本研究では、トラニラストの全身投与による慢性 GVHD によって生じる炎症、線維化、前臨床試験と臨床試験とで検証し臨床応用へ繋げることを目的とする。またその際、薬剤効果の指標となるマーカー（身体的所見を含む）を非臨床試験において明確にし、ヒトでの臨床試験時にそれらマーカーの測定を行うことで、POC を得る。

B. 研究方法

前臨床試験を重ね臨床試験に応用するための投与

方法は経口治療的投与と有用性の有無の検討を重ねた。移植した骨髄血球系細胞の生着がトラニラスト投与により阻害されないことをマウスモデルを用いて移植後 2 週時 3 週時の末梢血の血球分画を検証した。臨床応用のために血液内科の岡本真一郎、森毅彦医師との連携が確立し、医師主導型臨床研究のプロトコルを作成した。倫理委員会申請後承認を得て医師主導型臨床研究の開始の準備を重ねた。

（倫理面への配慮）

慶應義塾大学医学部倫理委員会承認を得ている。
承認番号 20140156

C. 研究結果

平成 26 年度は、前臨床試験においてはトラニラスト経口投与により、通常の骨髄移植によるドナー細胞の生着が阻害されず移植後 10 日目頃に生着することを骨髄移植後トラニラスト投与群と日トラニラスト投与群の末梢血により確かめた。移植後 21 日目の GVHD 発症時にはトラニラスト投与群では PBS 投与群に比し CD4 陽性 T 細胞の増殖が抑制される傾向が認められた。

非臨床試験データの解析と、併せて医師主導臨床研究のプロトコル作成および倫理委員会承認、UNIM 登録、臨床研究保険加入を進めた。慶應義塾大

学医学部倫理委員会承認番号 20140156 UMIN 登録
番号 UMIN000016401。トラニラストを用いた医師主
導型臨床研究を開始した。

D. 考察

前臨床試験により、投与方法は臨床に近い経口投
与が最も有効であることが示された。前臨床試験に
よりトラニラスト投与が滑膜細胞のレシピエントへ
の生着を阻害しないことを確かめた。移植後2週時
と3週時の血球系細胞の生着を調べたところ、阻害
せずドナー細胞が生着することが確かめられた。ト
ラニラスト投与により病態に関与するT細胞の増殖
を抑制している可能性が考えられた。また倫理委員
会の承認のもとトラニラストの臨床試験を開始する
ことができた。順調に症例のリクルートが進められ
ており適応拡大の実現にむけて臨床研究がすすめら
れていると考える。

E. 結論

前臨床試験の結果をうけ臨床試験のための倫理委員
会承認を得て医師主導型臨床試験が開始された。今後
の臨床研究の遂行のために、基礎と臨床教室が一体と
なって薬剤の安全性、有効性の検討をすすめる。

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) Nobusue H, Onishi N, Shimizu T, Sugihara E, Oki Y, Sumikawa Y, Chiyoda T, Akashi K, Saya H, Kano K. Regulation of MKL1 via actin cytoskeleton dynamics drives adipocyte differentiation. Nat Commun 5:3368, 2014
- 2) Ishimoto T, Sugihara H, Watanabe M, Sawayama H, Iwatsuki M, Baba Y, Okabe H, Hidaka K, Yokoyama N, Miyake K, Yoshikawa M, Nagano O, Komohara Y, Takeya M, Saya H, Baba H. Macrophage-derived reactive oxygen species suppress miR-328 targeting CD44 in cancer cells and promote redox adaptation. Carcinogenesis 35:1003-1011, 2014
- 3) Shimizu T, Sugihara E, Yamaguchi-Iwai S, Tamaki S, Koyama Y, Kamel W, Ueki A, Ishikawa T, Chiyoda T, Osuka S, Onishi N, Ikeda H, Kamei J, Matsuo K, Fukuchi Y, Nagai T, Toguchida J, Toyama Y, Muto A, Saya H. IGF2

preserves osteosarcoma cell survival by creating an autophagic state of dormancy that protects cells against chemotherapeutic stress. Cancer Res 74:6531-6541, 2014

- 4) Nishio H, Yaguchi T, Sugiyama J, Sumimoto H, Umezawa K, Iwata T, Susumu N, Fujii T, Kawamura N, Kobayashi A, Park J, Aoki D, Kawakami Y. Immunosuppression through constitutively activated NF- κ B signalling in human ovarian cancer and its reversal by an NF- κ B inhibitor. Br J Cancer. 110(12):2965-74, 2014
- 5) Kitano I, Ito R, Kamisako T, Eto T, Ogura T, Kawai K, Suemizu H, Takahashi T, Kawakami Y, Ito M. NOD-Rag2null IL-2R γ null mice: an alternative to NOG mice for generation of humanized mice. Exp Anim. 63(3):321-30, 2014
- 6) Tatematsu Y, Ogawa Y, Abe T, Kamoi M, Uchino M, Saijyo-Ban Y, Yaguchi S, Mukai S, Mori T, Okamoto S, Tsubota K. Comparisons for grading chronic ocular graft-versus-host disease: NIH eye score, Japanese dry eye score, and DEWS 2007 score. 2014 Oct; Sci Rep. 4: 6680.
- 7) 河上 裕. がん免疫療法. 医学のあゆみ .249(5):456-455.2014.5.
- 8) 小川葉子. ドライアイ 今日の治療指針 2014 年版 医学書院 1314-1316: 2014.

2 学会発表

- 1) Kawakami Y, Combination Immunotherapy Based on the Cancer Cell's Characteristics and Patients' Immune Status., The 45th International Symposium of The Princess Takamatsu Cancer Research Fund, Palace Hotel Tokyo/Japan, 2014/11/18,
- 2) Kawakami Y, Sugiyama J, Nishio H, Hayakawa T, Iwata T, Aoki D, Yaguchi T., Development of Immunotherapy based on the immunological characteristics of Gynecologic Cancers, The 19th Japan-Korea Cancer Research Workshop, Jeju, Korea, 2014/11/29,
- 3) Ogawa Y, Shimmura S, Suzuki T, Kawai M, Tsubota K. Macrophage expressing oxidative stress marker play some role in lacrimal gland of chronic graft-versus-host disease. The Annual Meeting of Association for Research in Vision and Ophthalmology 2014 (ARVO2014) USA, May, 4-8,

2014.

- 4) Ogawa Y. [IS-SA-167] New Concepts in Ocular Surface Inflammation. The Role of Donor Mesenchymal Stem Cells in cGVHD. World Ophthalmology Congress of the International Council of Ophthalmology (WOC2014), Tokyo, April, 2-6, 2014
- 5) 小川葉子, 河合正孝, 榛村重人, 大多茂樹, 川村直, 鈴木孝典, 桑名正隆, 河上 裕, 坪田一男. 重症ドライアイへの老化マクロファージの関与. 第 19 回シェーグレン症候群セミナー 東京 2014/5/24
- 6) 小川葉子. Special Lecture 2 重症ドライアイの基礎と臨床をつなぐ
第 3 回 Shinjuku Ophthalmology Club 東京 2014/12/18

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

研究成果の刊行に関する一覧表

研究発表・論文発表

【金井 隆典、佐藤 俊朗】

発表者氏名	論文タイトル	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Sakuraba A, Okamoto S, Matsuoka K, <u>Sato T</u> , Naganuma M, Hisamatsu T, Iwao Y, Ogata H, <u>Kanai T</u> , Hibi T.	Combination Therapy with Infliximab and Thiopurine Compared to Infliximab Monotherapy in Maintaining Remission of Postoperative Crohn's Disease.	Digestion	91	233-8	2015
Seishima R, Wada T, Tsuchihashi K, Okazaki S, Yoshikawa M, Oshima H, Oshima M, <u>Sato T</u> , Hasegawa H, Kitagawa Y, Goldenring JR, Saya H, Nagano O.	Ink4a/Arf-dependent Loss of Parietal Cells Induced by Oxidative Stress Promotes CD44-dependent Gastric Tumorigenesis.	Cancer Prev Res.		canprevres.0025	2015
Matano M, Date S, Shimokawa M, Takano A, Fujii M, Ohta Y, Watanabe T, <u>Kanai T</u> , <u>Sato T</u> .	Modeling colorectal cancer using CRISPR-Cas9-mediated engineering of human intestinal organoids.	Nature Medicine	21(3)	256-62	2015
Oshima H, Nakayama M, Han TS, Naoi K, Ju X, Maeda Y, Robine S, Tsuchiya K, <u>Sato T</u> , Sato H, Taketo MM, Oshima M.	Suppressing TGF β signaling in regenerating epithelia in an inflammatory microenvironment is sufficient to cause invasive intestinal cancer.	Cancer Res.	75(4)	766-76	2015
Pin C, Parker A, Gunning AP, Ohta Y, Johnson IT, Carding SR, <u>Sato T</u> .	An individual based computational model of intestinal crypt fission and its application to predicting unrestrictive growth of the intestinal epithelium.	Integr Biol (Camb).	7(2)	213-28	2015
Simmini S, Bialecka M, Huch M, Kester L, van de Wetering M, <u>Sato T</u> , Beck F, van Oudenaarden A, Clevers H, Deschamps J.	Transformation of intestinal stem cells into gastric stem cells on loss of transcription factor Cdx2.	Nature Communications	5	5728	2014
Saigusa K, Hisamatsu T, Handa T, Sujino T, Mikami Y, Hayashi A, Mizuno S, Takeshita K, <u>Sato T</u> , Matsuoka K, <u>Kanai T</u> .	Classical Th1 cells obtain colitogenicity by co-existence of ROR γ t-expressing T cells in experimental colitis.	Inflamm Bowel Dis.	20(10)	1820-7	2014
Mizuno S, Mikami Y, Kamada N, Handa T, Hayashi A, <u>Sato T</u> , Matsuoka K, Matano M, Ohta Y, Sugita A, Koganei K, Sahara R, Takazoe M, Hisamatsu T, <u>Kanai T</u> .	Cross-talk between ROR γ t+ innate lymphoid cells and intestinal macrophages induces mucosal IL-22 production in Crohn's disease.	Inflamm Bowel Dis.	20(8)	1426-34	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.	9(1)	e84619.	2014

発表者氏名	論文タイトル	発表誌名	巻号	ページ	出版年
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(1)	81-8	2014
Ohta Y, <u>Sato T</u> .	Intestinal tumor in a dish.	Front Med (Lausanne)	1	14	2014
Fujii M, <u>Sato T</u>	Culturing intestinal stem cells: applications for colorectal cancer research.	Front Genet.	5	169	2014

【金井 隆典、長沼 誠】

発表者氏名	論文タイトル	発表誌名	巻号	ページ	出版年
<u>Naganuma M</u> , Hosoe N, Ogata H.	Endoscopic and pathologic changes of the upper gastrointestinal tract in Crohn's disease.	Dig Endosc	Suppl 1	20-28	2014
Mikami Y, Mizuno S, Nakamoto N, Hayashi A, Sujino T, Sato T, 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.	2:9	e84619	2014
<u>Naganuma M</u> , Hisamatsu T, <u>Kanai T</u> , Ogata H.	Magnetic resonance enterography of Crohn's disease.	Expert Rev Gastroenterol Hepatol.	Sep 3	1-9	2014
Kurtz CC, Drygiannakis I, <u>Naganuma M</u> , Feldman SH, Bekiaris V, Linden J, Ware CF, Ernst PB.	Extracellular Adenosine Regulates Colitis through Effects on Lymphoid and Non-Lymphoid Cells.	Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol.	307	G338-46	2014
Takenaka K, Ohtsuka K, Kitazume Y, Nagahori M, Fujii T, Saito E, <u>Naganuma M</u> , Araki A, Watanabe M.	Comparison of Magnetic Resonance and Balloon Enteroscopic Examination of Deep Small Intestine in Patients with Crohn's Disease.	Gastroenterology.	47	334-342	2014
Saigusa K, Hisamatsu T, Handa T, Sujino T, Mikami Y, Hayashi A, Mizuno S, Takeshita K, Sato T, Matsuoka K, <u>Kanai T</u> .	Classical Th1 cells obtain colitogenicity by co-existence of RORγt-expressing T cells in experimental colitis.	Inflamm Bowel Dis.	20	1820-7.	2014
Matano M, Date S, Shimokawa M, Takano A, Fujii M, Ohta Y, Watanabe T, <u>Kanai T</u> .	Modelling colorectal cancer using CRISPR-Cas9-mediated	Nature Medicine	21(3)	256-62	2015

発表者氏名	論文タイトル	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Mizuno S, Mikami Y, Kamada N, Handa T, Hayashi A, Sato T, Matsuoka K, Matano M, Ohta Y, Sugita A, Koganei K, Sahara R, Takazoe M, Hisamatsu T, <u>Kanai T.</u>	Cross-talk between ROR γ t+ innate lymphoid cells and intestinal macrophages induces mucosal IL-22 production in Crohn's disease.	Inflamm Bowel Dis.	20	1426-34	2014
Matsuoka K, <u>Kanai T.</u>	Gut microbiota and inflammatory bowel disease.	Seminars in Immunopathol.	37(1)	47-55	2014

【竹内 勤、金子 祐子】

発表者氏名	論文タイトル	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Shirai Y, Okazaki Y, Inoue Y, Tamura Y, Yasuoka H, <u>Takeuchi T.</u> and Kuwana M	Elevated pentraxin 3 in systemic sclerosis: Associations with vascular manifestations and defective vasculogenesis.	Arthritis & Rheum	In print		
<u>Takeuchi T.</u> , Matsubara T, Ohta S, Mukai M, Amano K, Tohma S, Tanaka Y, Namanaka H, and Miyasaka N	Biologic-free remission of established rheumatoid arthritis after discontinuation of abatacept: a prospective multi-center, observational study in Japan.	Rheumatology (Oxford).	In print		
Kaneko Y, Koike T, Oda H, Yamamoto K, Miyasaka N, Harigai M, Yamanaka H, Ishiguro N, Tanaka Y, and <u>Takeuchi T.</u>	Obstacles to the implementation of the treat-to-target strategy for rheumatoid arthritis in clinical practice in Japan.	Mod Rheum	In print		
Akiyama M, Kaneko Y, Hanaoka H, Kuwana M, and <u>Takeuchi T.</u>	Polychondritis presenting with oculomotor and abducens nerve palsies as initial manifestation.	Mod Rheum	In print		
Iwahashi M, Inoue H, Matsubara T, Tanaka T, Amano K, Kanamono T, Nakano T, Uchimura S, Izumihara T, Yamazaki A, Karyekar C, and <u>Takeuchi T</u>	Efficacy, safety, pharmacokinetics and immunogenicity of abatacept administered subcutaneously or intravenously in Japanese patients with rheumatoid arthritis and inadequate response to methotrexate: a phase II/III, randomized study.	Mod Rheum	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
Izumi K, Kaneko Y, Yasuoka H, Seta N, Kameda H, Kuwana M, and <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 52 week.	Mod Rheum	In print		
Kaneko Y, Kuwana M, Kondo H, and <u>Takeuchi T.</u>	Discordance in global assessments between patient and estimator in patients with newly diagnosed rheumatoid arthritis: associations with progressive joint destruction and functional impairment.	J Rheumatology	40	1061-66	2014
Inaba T, Hisatsune C, Sasaki Y, Sasaki Y, Ogawa Y, Ebisu E, Ogawa N, Matsui M, <u>Takeuchi T.</u> , Mikoshiba K, and Tsubota T	Mice lacking inositol 1,4,5-triphosphate receptors exhibit dry eye.	Plos One	9	e99104	2014
<u>Takeuchi T.</u> , Matubara T, Urata Y, Suematsu E, Ohta S, Honjiyo S, Abe T, Yamamoto A, Miyasaka N, and the Japan Abatacept Study Group	Phase III, multicenter, open-label, long-term study of the safety of abatacept in Japanese patients with rheumatoid arthritis and inadequate response to methotrexate conventional or biologic disease-modifying antirheumatic drugs.	Mod Rheum	244	744-53	2014
Mok CC, Yap DY, Navarra SV, Liu Z-H, Zao M-H, Lu L, <u>Takeuchi T.</u> , Avihingsanon Y, Yu X-Q, Lapid EA, Lague-Lizardo LR, Smethkul V, Shen N, Chen S-L, and Chan TM, for the Asian Lupus Nephritis Network	Overview of lupus nephritis management guidelines and perspective from Asia.	Nephrology	19	11-20	2014
Kaneko Y, Hanaoka H, Hirakata M, <u>Takeuchi T.</u> , and Kuwana M.	Distinct arthropathies of the hands in patients with anti-aminoacyl tRNA synthetase antibodies: usefulness of autoantibody profiles in classifying patients.	Rheumatology	53	1120-24	2014

発表者氏名	論文タイトル	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Yamanaka H, Ishiguro N, <u>Takeuchi T</u> , Miyasaka N, Mukai M, Matsubara T, Uchida S, Akama H, Kupper H, Arora V, and Tanaka Y.	Recovery of clinical but not radiographic outcomes by the delayed addition of adalimumab to methotrexate-treated Japanese patients with early rheumatoid arthritis: 52-week results of the HOPEFUL-1 trial.	Rheumatology	53	901-13	2014
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 with inadequate response to methotrexate: 52-week results from an open-label extension of the J-RAPID study.	Mod Rheum	24	734-43	2014
Tanaka Y, Kubo S, Yamanaka H, Amano K, Hirata S, Tanaka E, Nagasawa H, Yasuoka H, and <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	24	754-762	2014
<u>Takeuchi T</u> , Kawai S, Yamamoto K, Harigai M, Ishida K and Miyasaka N.	Post-marketing surveillance of the safety and effectiveness of tacrolimus in 3267 Japanese patients with rheumatoid arthritis.	Mod Rheumtol	24	8-16	2014
Nishina N, Kikuchi J, Hashizume M, Yoshimoto K, Kameda H, and <u>Takeuchi T</u> .	Baseline levels of soluble interleukin-6 receptor predict clinical remission in patients with rheumatoid arthritis treated with tocilizumab: implications for molecular targeted therapy.	Ann Rheum Dis	73	945-7	2014
<u>Takeuchi T</u> , Yamanaka H, Ishiguro N, Miyasaka N, Mukai M, Matsubara T, Uchida S, Akama H, Hartmut K, Vipin A, and Tanaka Y.	Adalimumab, a Human anti-TNF monoclonal antibody, outcome study for the prevention of joint damage in Japanese patients with early RA; the HOPEFUL 1 study	Ann Rheum Dis	73	536-43	2014
Kurasawa T, Nagasawa H, Kishimoto M, Amano K, <u>Takeuchi T</u> , and Kameda H.	Addition of another disease-modifying anti-rheumatic drug to methotrexate reduces the flare rate within 2 years after infliximab discontinuation in patients with rheumatoid arthritis: An open, randomized, controlled trial.	Mod Rheumtol	24	561-6	2014

発表者氏名	論文タイトル	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Nishimoto T, Seta N, Anan R, Yamamoto T, Kaneko Y, <u>Takeuchi T</u> , and kuwana M.	A single nucleotide polymorphism of TRAF1 predicts the clinical response to anti-TNF treatment Japanese patients with rheumatoid arthritis.	Clin Exp Rheum	32	211-7	2014
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, and 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	24	552-60	2014
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	24	715-24	2014
Koike T, Harigai M, Inokuma S, Ishiguro N, Ryu J, <u>Takeuchi T</u> , Takei S, Tanaka Y, Sano Y, Yamaguchi H, and Yamanaka H.	Characteristics related to good effectiveness and safety with tocilizumab: Post-marketing surveillance of 7901 rheumatoid arthritis patients in Japan.	J Rheumatology	41	15-23	2014
Nishimoto N, Amano K, Hirabayashi Y, Horiuchi T, Ishii T, Iwahashi M, Iwamoto M, Kohsaka H, Kondo M, Matsubara T, Mimura T, Miyahara H, Ohta S, Saeki Y, Saito K, Sano H, Takasugi K, <u>Takeuchi T</u> , Tohma S, Tsuru T, Ueki Y, Yamana J, Hashimoto J, Matsutani T, Murakami M, Takagi N.	Retreatment efficacy and safety of tocilizumab in patients with rheumatoid arthritis in recurrence (RESTORE) study	Mod Rheumatol	24	26-32	2014
Nishimoto N, Amano K, Hirabayashi Y, Horiuchi T, Ishii T, Iwahashi M, Iwamoto M, Kohsaka H, Kondo M, Matsubara T, Mimura T, Miyahara H, Ohta S, Saeki Y, Saito K, Sano H, Takasugi K, <u>Takeuchi T</u> , Tohma S, Tsuru T, Ueki Y, Yamana J, Hashimoto J, Matsutani T, Murakami M, Takagi N.	Drug free REmission/low disease activity after cessation of tocilizumab (Actemra) Monotherapy (DREAM) study	Mod Rheumatol	24	17-25	2014

【河上 裕、佐谷 秀行、小川 葉子】

発表者氏名	論文タイトル	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Nobusue H, Onishi N, Shimizu T, Sugihara E, Oki Y, Sumikawa Y, Chiyoda T, Akashi K, <u>Saya H</u> , Kano K	Regulation of MKL1 via actin cytoskeleton dynamics drives adipocyte differentiation.	Nat Commun	5	3368	2014
Ishimoto T, Sugihara H, Watana be M, Sawayama H, Iwatsuki M, Baba Y, Okabe H, Hidaka K, Yokoyama N, Miyake K, Yoshikawa M, Nagano O, Komohara Y, Takeya M, <u>Saya H</u> , Baba H	Macrophage-derived reactive oxygen species suppress miR-328 targeting CD44 in cancer cells and promote redox adaptation.	Carcinogenesis	35	1003-1011	2014
Shimizu T, Sugihara E, Yamaguchi-Iwai S, Tamaki S, Koyama Y, Kamel W, Ueki A, Ishikawa T, Chiyoda T, Osuka S, Onishi N, Ikeda H, Kamei J, Matsuo K, Fukuchi Y, Nagai T, Toguchida J, Toyama Y, Muto A, <u>Saya H</u>	IGF2 preserves osteosarcoma cell survival by creating an autophagic state of dormancy that protects cells against chemotherapeutic stress.	Cancer Res	74	6531-6541	2014
Nishio H, Yaguchi T, Sugiyama J, Sumimoto H, Umezawa K, Iwata T, Susumu N, Fujii T, Kawamura N, Kobayashi A, Park J, Aoki D, <u>Kawakami Y</u> .	Immunosuppression through constitutively activated NF-κB signalling in human ovarian cancer and its reversal by an NF-κB inhibitor.	Br J Cancer	110(12)	2965-74	2014
Ktano I, Ito R, Kamisako T, Eto T, Ogura T, Kawai K, Suemizu H, Takahashi T, <u>Kawakami Y</u> , Ito M.	NOD-Rag2null IL-2Rγnull mice: an alternative to NOG mice for generation of humanized mice.	Exp Anim.	63(3)	321-330	2014; Published online 2014 Aug 22.
Tatematsu Y, <u>Ogawa Y</u> , Abe T, Kamoi M, Uchino M, Saijyo-Ban Y, Yaguchi S, Mukai S, Mori T, Okamoto S, Tsubota K.	Comparisons for grading chronic ocular graft-versus-host disease: NIH eye score, Japanese dry eye score, and DEWS 2007 score.	Sci Rep	4	6680	2014

・書籍

【竹内 勤、金子 祐子】

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
<u>金子祐子</u> 、 <u>竹内 勤</u>	関節リウマチクリニカルクエスチョン		関節リウマチクリニカルクエスチョン		東京	2014	
<u>金子祐子</u>	シェーグレン症候群		ガイドライン外来診療	日経メディカル開発	東京	2014	
<u>金子祐子</u>	抗リウマチ薬	矢崎義雄	治療薬 Up-To-Date	メディカルレビュー社	大阪	2014	610-612
菊池 潤、 <u>竹内 勤</u>	概論-治療標的としてのサイトカインと受容体	田中良哉	サイトカインと受容体	羊土社	東京	2014	80-83

安岡秀剛、 竹内 勤	抗平滑筋抗体、抗 横紋筋抗体、血清 中デスモグレイン 1抗体、血清中デ スモグレイン3抗 体	中原一彦	検査値事典〔第2版〕	総合医学社	東京	2014	
安部貴人、 竹内 勤	抗アセチルコリン 受容体抗体、抗G MI IgG抗体、 抗GQ1b Ig G抗体	中原一彦	検査値事典〔第2版〕	総合医学社	東京	2014	

【河上 裕、小川 葉子】

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
河上 裕	がん免疫療法.	小室一成	医学のあゆみ.	医歯薬出版株式会 社	東京	2014	456-455
小川葉子	ドライアイ	福井次矢、 高木誠 小室 一成	今日の治療指針2014年 度版	医学書院	東京	2014	1314- 1316