

厚生労働科学研究委託費

認知症研究開発研究事業

(委託業務題目) 胃薬テプレノンのアルツハイマー病治療薬としての開発に関する研究

平成26年度 委託業務成果報告書

業務主任者 水島 徹

平成27(2015)年 3月

目 次

1	I . 委託業務成果報告（総括） 胃薬テプレノンのアルツハイマー病治療薬としての開発に関する研究----- 水島徹	
	II . 委託業務成果報告（業務項目）	
	1 . 分子メカニズムの更なる解析に関する研究-----	5
	水島徹	
	2 . 薬物治療データベースを用いた解析に関する研-----	7
	横山俊一 （資料）資料名	
	3 . 久山町のコホート研究に関する研究 -----	9
	清原裕 （資料）資料名	
	4 . 臨床試験でのバイオマーカー確立に関する研究 -----	12
	鈴木秀和	
	5 . 臨床研究（前向き試験）の実施に関する研究 -----	14
	横山俊一 （資料）資料名	
	III . 学会等発表実績 -----	20
	IV . 研究成果の刊行物・別刷 -----	150

厚生労働科学研究委託費（認知症研究開発研究事業）
委託業務成果報告（総括）

胃薬テプレノンのアルツハイマー病治療薬としての開発に関する研究

業務主任者 水島 徹 慶應義塾大学薬学部分析科学講座 教授

研究要旨

それぞれの業務項目は、当初の予定通りにほぼ実施することが出来た。特に、臨床試験に関しては、治験薬の製造が完了し、来年度当初より、試験を開始出来る見通しである。このように研究は順調に進んでおり、研究期間内に胃薬テプレノンのアルツハイマー病治療薬としての開発に繋がる成果をあげることが期待できる。

業務項目の担当責任者氏名・所属研究機関名及び所属研究機関における職名

分子メカニズムの更なる解析：慶應義塾大学薬学部教授・水島徹

薬物治療データベースを用いた解析：南風病院脳神経外科部長・横山 俊一

久山町のコホート研究：九州大学大学院医学研究院教授・清原裕

臨床試験でのバイオマーカー確立：慶應義塾大学医学部准教授・鈴木秀和

臨床研究（前向き試験）の実施：南風病院脳神経外科部長・横山 俊一

A. 研究目的

最近、発売される新薬の数が減少している。この主な原因は、臨床試験で予想外の副作用が発生したりヒトで十分な体内動態が得られなかったりすることである。そこで我々が推進しているのは、ヒトでの安全性と体内動態が十分に確認されている既承認薬の新しい薬理効果を発見し、別の疾患治療薬として開発する創薬戦略、ドラッグリポジショニング（DR）である。DR の利点は、早く安く（毒性試験など既にあるデータを再利用出来る）確実に（臨床試験が予期せぬ副作用のため失敗するリスクがほとんどない）安全な医薬品を開発出来ることである。欧米に比べ我が国ではDRの推進が遅れていた。水島は我が国で最初にDRの重要性を提唱し、シンポジウム開催や論文発表を通してその啓蒙に取り組んできた（業績欄の日本語総説などを参照）。NHKの「新薬が生まれにくい」という特別番組において水島の研究が紹介されたことがきっかけとなり、我が国でもDRが盛んになっている。その中で

水島は、産官学でDRを推進するための勉強会を設立したり、既承認薬ライブラリーを整備しそれを基にDRを推進したりしてきた。本研究提案で我々は、これまでのDR経験を活かしてテプレノンをAD治療薬として開発する。またこの研究を通してDR手法を確立し公開することにより、我が国におけるDRを推進する。

現在AD治療に用いられている薬はAの凝集を抑えたり神経細胞を保護したりすることは出来ない。そのため、症状を一時的には改善するものの病気の進行を抑制することは出来ない。上述のように我々は、テプレノンがHSPを増やすことを発見した。また我々は、テプレノンがHSP70（代表的なHSP）を増やすことにより小腸潰瘍にも有効であることを動物モデルで示し、この効果は同じ年に臨床試験でも確認された。通常の創薬では基礎と臨床の間には5年以上の期間が必要であるが、DRでは両者を直結出来ることをこの成果は示している（ヒトでの安全性が担保されているため）。さらに我々は、HSP70がAの凝集を抑制したり神経細胞を保護したりすることにより、ADモデルマウスの記憶学習能力を顕著に改善することを示し、テプレノンがADの根本的治療薬になる可能性を示した。

そこで本研究で我々は、テプレノンのAD治療薬としての開発を行う。具体的には、他の動物モデルでの評価、分子メカニズムの更なる解析、ADモデルマウスでの薬物動態解析、既存臨床データを用いたエビデンス構築、臨床研究などを行う。特に、既承認薬には豊富な臨床情報があり、それを利用して臨床試験前にエビデンスを構築できるのがDRのメリットであるので、本研究で実施し、その方法論を確立する。

B. 研究方法

本研究で我々は(1)テプレノンの作用機構等の更なる解析(研究課題①~③)、(2)既存臨床データを用いたエビデンス構築(研究課題④~⑥)、(3)臨床研究の準備と実施(研究課題⑦~⑧)、以上三項目の研究を行う。

他の動物モデルでの評価

老人斑と並んでADの病理学的特徴としてTauの重合があり、ADの発症・進行に重要な役割を果たしている。そこで、Tauの重合が見られる動物モデルでHSP70、及びテプレノンの効果を調べる。具体的には、ヒトTau過剰発現マウスとHSP70過剰発現マウスを掛け合わせ(あるいはマウスにテプレノンを投与し)記憶学習能力を行動実験により調べると共に、脳内での過剰リン酸化Tauの量、及び顆粒状Tau凝集体の量をイムノプロット法、免疫染色法で調べる。

分子メカニズムの更なる解析

HSP70、及びテプレノンのAD抑制機構に関して我々は、HSP70の抗炎症効果を介した炎症抑制、Aの凝集抑制、神経細胞保護、プロテアーゼによるA分解の促進などが関与していることを明らかにしている(J Neurosci 2011; PLoS One 2013など)。一方、HSP70がグリア細胞によるA貪食を促進したりAの産生を抑制したりする可能性も示唆されているので検証する。また(1)の研究でHSP70がTauの凝集やリン酸化を抑制することが示された場合、その分子機構を解析する。

ADモデルマウスでの薬物動態解析

テプレノンの体内動態は詳細に解析されており、そのデータは既に開示されている(脳に移行することも証明されている)。しかしAD患者、及びその動物モデルでの解析はなされていない。そこで本研究では、ADモデル動物、及び健常動物にラベル化したテプレノンを経口投与し、血中、脳、及び胃粘膜での濃度を比較する。

OMICS解析を用いたエビデンス確立

我々は薬剤の投与による遺伝子発現変化が、疾患における遺伝子発現変化(健常人との比較)と逆のパターンを示せば、その薬剤がその疾患に有効であるという仮定のもと、インシリコで治療薬を探索している(産総研との共同研究)。そこでこの技術を用いて、テプレノンのAD治療薬としてエビデンスを得る。具体的には、神経細胞にテプレノンを作用させ、遺伝子発現変化をマイクロアレイで解析する。この結果と既に報告されているAD患者の脳での遺伝子発現変化を数理解析し、AD治療薬としてのテプレノンの有効性に関するエビデンスを構築する。

薬物治療データベースを用いた解析

横山が所属する南風病院には、全患者の投薬履歴と疾患の発症や進行に関するデータベースが整っている。そこでこのデータベースを用いて、テプレノン投与群と非投与群(他の胃薬が投与されている)でのADの発症リスクと進行の程度を比較し、AD治療薬としてのテプレノンの有効性に関するエビデンスを構築する(解析可能な症例数を有していることは、確認している)。尚、本研究は倫理審査委員会の承認を得た後、ホ

ームページ上で過去に収集したデータを新しい研究に使用する旨を公開して行う(将来的に後ろ向き解析に使用することに関しては既に同意を得ている)。

久山町のコホート研究(久山町研究)における解析
清原が研究責任者を務める福岡県久山町で進行中の地域住民を対象にした追跡研究(久山町研究)において、テプレノン服用とAD発症との関係を検討する。2002年にスクリーニング健診を受けた久山町住民の内、65歳以上の高齢者約2000人についてテプレノンの服用の有無を調査し、解析可能な人数が存在することは既に確認している。そこで、2012年までの10年間において、この集団のADをはじめとする認知症の発症について調査する。追跡開始時のテプレノン服用が、その後のAD発症に及ぼす影響を他の認知症危険因子(APOE遺伝子多型を含む)を調整して検証する。

臨床試験でのバイオマーカー確立

臨床試験において、薬剤による症状の改善だけでなく、予想された機構で薬剤が働いていることを確認することは大変重要である。テプレノンの抗潰瘍作用に関しては、吸収され血流で胃に運ばれたテプレノンがHSP70を増やすことにより効果を発揮していることが分かっている。そこで我々は、ヒトで血液中、及び胃粘膜でのHSP70量を量ることにより、脳内でのHSP70量変化を類推することが出来ると考えている。そこで本研究では、テプレノンを健常人に投与し、血液サンプル、及び胃粘膜でのHSP70量を定量すると共に(倫理審査委員会の承認を得た後、実施する)AD動物モデルにテプレノンを投与し、胃粘膜、血液、脳でのHSP70量を測定する(我々は既にLC-MS法を用いて血液中のHSP70断片を検出することに成功している)。

臨床研究(前向き試験)の実施

南風病院でADと診断され、ドネペジルによる治療の対象となり、さらに同意が取得出来た患者さん(目標症例数100名)を二群に分け、一群にはドネペジルとテプレノン(通常量の2倍(健常ラットでの脳内テプレノン濃度は末梢血濃度の約半分であったため。安全性は第一相臨床試験で確認済みである))を、もう一群にはドネペジルのみを一年間投与する。定期的に評価項目検査、及び血液中でのHSP70量を測定し、両群を比較する(二重盲検無作為化比較試験)。尚、本研究は倫理審査委員会の承認を得た後、Web上に公開して行う。主要評価項目は神経心理検査(MMSE, ADAS-J cog等)とする。また副次的評価項目として、画像検査による海馬周辺の萎縮やアルツハイマー病に特異的領域の血流低下を評価する。

(倫理面への配慮)

本研究は、遺伝子組換え生物等の使用等の規制による生物の多様性の確保に関する法律(平成15年6月18日公布)等に基づいて実施し、動物実験計画については、「慶應義塾大学動物実験委員会」にて承認を得た上で、本委員会の方針に基づいて実験動物を取り扱う。さらに、本研究のうち臨床研究については、臨床研究に関する倫理指針(平成20年厚生労働省告示第415号、平成21年4月1日施行)及び疫学研究に関する倫理

指針（平成 19 年文部科学省・厚生労働省告示第 1 号）を遵守して行う。本研究は、そのプロトコルが慶應義塾大学病院をはじめ、各参加施設での倫理委員会で承認された後、臨床試験登録システムに登録して実施する。研究対象者は、個人の意思に基づき参加の承諾、拒否、途中での撤回を申し入れることができる。また、協力拒否によりいかなる不利益を生ずることはなく、このことは同意書に明記される（同意書には関係する利益相反も記載される）。個人情報の提供者には符号をつけ匿名化を行う。また、データシートなどには、名前、患者番号など個人の特定に通じる情報は記載せず、符号（データ番号）のみで対応させる（連結可能匿名化）。データの管理および両者の対応表は、研究事務局の管理下で厳重にキー管理する。説明文書および同意書にて研究計画を事前に十分に説明した上で、自由意志に基づく同意（インフォームド・コンセント）を受けける。また、本人のインフォームド・コンセントを得られない被験者は研究対象としない。提供者からインフォームド・コンセントの撤回があった場合は、原則として当該提供者に関わるデータを匿名化して破棄する。ただし、すでに公表されている研究結果については破棄しない。研究終了後には、従来と同じ方法で試料を廃棄する。取得したデータは、研究事務局において特定のコンピューター内のハードディスクに保存し、関係者のみがパスワードにて暗号化した情報を知り得ることができるようにする。データ管理のコンピューターはインターネットと接続していないものを使用する。書面は施錠可能なロッカー内で管理する。本試験の実施に起因して何らかの健康被害が生じた場合には、治療その他必要な処置をとるものとする。研究継続の適否、有害事象等の評価、計画変更について審議する「効果安全性評価委員会」を設置する。本試験では被験者の福利に対する配慮を最優先し、「臨床研究保険」に加入し健康被害が起きた場合は、補償を行う。本試験に用いる薬剤は市販医薬品の為、薬剤との因果関係の否定できない重篤な有害事象が発生した際には、製造会社に直ちに報告し必要な対応をもとめるとともに、研究過程で健康危険情報を得た場合には、厚生労働省に通報する。また、研究分担者や研究協力者に対しても、健康危険情報を把握した場合には、速やかに研究代表者に連絡するよう伝達する。

C. 研究結果

HSP70 の抗アルツハイマー病作用機構に関しては、ヒト Tau 過剰発現マウスと HSP70 過剰発現マウスを掛け合わせ、研究の準備を行っている。また、HSP70 がグリア細胞による A β 貪食を促進する可能性を示唆した。一方、コホート研究を利用した臨床エビデンス構築に関しては、2002 年にスクリーニング健診を受けた認知症のない 60 歳以上の高齢者 1550 人を対象としてテプレノンの服用の有無を調査するとともに、全対象者

について 2012 年までの 10 年間の追跡調査を終了し認知症発症の有無を確定した。さらに、既存のデータベースを用いて、テプレノン投与群と非投与群（他の胃薬が投与されている）のアルツハイマー病の発症リスクと進行の程度を比較しエビデンスを構築する研究（後ろ向きコホート研究）に関しては、研究のデザイン、エンドポイントの定義、対象集団、比較対照集団を決定した。一方、臨床研究に関しては、以下の項目を決定した：研究のデザイン（単施設研究、二重盲検、無作為化群間比較試験）、エンドポイント（主要評価項目、副次評価項目）、目標症例数と研究実施期間、実施場所、対象集団（適格基準、除外基準）、登録・割付（登録の手順、割付方法、交絡因子に対する配慮）、介入・治療内容（試験薬、投与期間、実薬およびプラセボの製造、併用禁止薬、被験者に対する中止基準、追跡不能例に対する対処）、観察・検査項目とスケジュール。また、ヒト血中の HSP70 の mRNA 量を量るシステムを確立し、バリデーションを完了した。また現在、実薬とプラセボを委託製造している（2015 年 3 月完了予定）。2015 年 3 月までに、後ろ向きコホート研究と共に、公益社団法人鹿児島共済会南風病院臨床研究倫理審査委員会に申請する予定である。

D. 考察

結果の項目に合わせて表記した。

E. 結論

それぞれの業務項目は、当初の予定通りにほぼ実施することが出来た。特に、臨床試験に関しては、治験薬の製造が完了し、来年度当初より、試験を開始出来る見通しである。このように研究は順調に進んでおり、研究期間内に胃薬テプレノンのアルツハイマー病治療薬としての開発に繋がる成果をあげることが期待できる。

F. 健康危険情報

該当なし

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Yamakawa, N., Suzuki, K., Yamashita, Y., Katsu, T., Hanaya, K., Shoji, M., Sugai, T. and Mizushima, T. Structure-activity relationship of celecoxib and rofecoxib for the membrane permeabilizing activity. *Bioorg. & Medic. Chem.* 22, 2529-2534. (2014)
2. Tanaka, K., Kurotsu, S., Asano, T., Yamakawa, N., Kobayashi D., Yamashita, Y., Yamazaki, H., Ishihara, T., Watanabe, H., Maruyama, T., Suzuki, H. and Mizushima, T. Superiority of pulmonary administration of mepenzolate bromide over other routes as treatment for chronic

obstructive pulmonary disease. *Sci. Rep.* 28, 4510. (2014).

3. Sawazaki, R., Ishihara, T., Usui, S., Hayashi, E., Tahara, K., Hoshino, T., Higuchi, A., Nakamura, S., Tsubota, K. and Mizushima, T. Diclofenac protects cultured human corneal epithelial cells against hyperosmolarity and ameliorates corneal surface damage in a rat model of dry eye. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 55, 2547-2556. (2014)
4. Kurotsu, S., Tanaka, K., Niino, T., Sugizaki, T., Azuma, A., Suzuki, H. and Mizushima, T. Ameliorative effect of mepenzolate bromide against pulmonary fibrosis. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 350, 79-88. (2014)
5. Yamashita, Y., Tanaka, K., Asano, T., Yamakawa, N., Kobayashi D., Ishihara, T., Hanaya, K., Shoji, M., Sugai, T., Wada, M., Mashimo, T., Fukunishi, Y. and Mizushima, T. Synthesis and biological comparison of enantiomers of mepenzolate bromide, a muscarinic receptor antagonist with bronchodilatory and anti-inflammatory activities. *Bioorg. & Medic. Chem.* 22, 3488-3497. (2014)
6. Ishihara, T., Nara, S. and Mizushima, T. Interactions of lecithinized superoxide dismutase with serum proteins and cells. *J. Pharm. Sci.* 103, 1987-1994. (2014)
7. Kamio, K., Azuma, A., Ohta, K., Sugiyama, Y., Nukiwa, T., Kudoh, S. and Mizushima, T. Double-blind controlled trial of lecithinized superoxide dismutase in patients with idiopathic interstitial pneumonia, short term evaluation of safety and tolerability. *BMC Pulm. Med.* 14, 86. (2014)
8. Ishihara, T., Kaneko, K., Ishihara, T. and Mizushima, T. Development of biodegradable nanoparticles for liver-specific ribavirin delivery. *J. Pharm. Sci.* 103, 4005-4011. (2014)
9. Ishihara, T., Hayashi, E., Yamamoto, S., Kobayashi, C., Tamura, Y., Sawazaki, R., Tamura, F., Tahara, K., Kasahara, T., Ishihara, T., Takenaga, M., Fukuda, K. and Mizushima, T. Encapsulation of beraprost sodium in nanoparticles: analysis of sustained release properties, targeting abilities and pharmacological activities in animal models of pulmonary arterial hypertension. *J. Control Release* 97, 97-104. (2015)

2. 学会発表

- 1 水島徹 ドラッグリポジショニング JST-ERATO 河岡感染宿主応答ネットワークプロジェクトシンポジウムでの招待講演 (2014) (東京)
- 2 水島徹 ドラッグリポジショニング 第2回 TR シンポジウムでの招待講演 (2014) (東京)
- 3 水島徹 ドラッグリポジショニングの現状と課題 千里ライフサイエンス専門実務セミナー・新規効能治療薬の創製「ドラッグ・リポジショニングを用いて」での基調講演 (2014) (大阪)
- 4 水島徹 分子シャペロンと創薬 Diabetes Scientific Seminar での特別講演 (2014) (東京)
- 5 水島徹 ドラッグリポジショニングの現状と課題 日本薬学会シンポジウムでの招待講演 (2014)

(熊本)

- 6 Tohru Mizushima Identification of a unique NSAID, fluoro-loxoprofen with gastroprotective activity. Invited lecture in the 4th International Forum in Annual Meeting of the Japanese Society of Gastroenterology. (2014) (Tokyo)
- 7 Tohru Mizushima Therapeutic effect of lecithinized superoxide dismutase (PC-SOD) on idiopathic pulmonary fibrosis in humans and bleomycin-induced pulmonary fibrosis in mice. Invited lecture in the International Advanced Drug Delivery Symposium. (2014) (Taipei)
- 8 Tohru Mizushima Drug repositioning Invited lecture in the San Diego Japan Bioforum. (2014) (San Diego)
- 9 水島徹 ドラッグリポジショニング 医療薬学フォーラム2014での招待講演 (2014) (東京)
- 10 水島徹 ドラッグリポジショニングによる創薬パラダイムシフト 日本 DDS 学会での大会長講演 (2014) (東京)
- 11 水島徹 既存リソース、未利用リソースを活用したスマートライフケア ものづくりナノ医療イノベーション拠点シンポジウムでの招待講演 (2014)(川崎)
- 12 水島徹 ドラッグリポジショニング JST-CRDS 次世代基盤技術俯瞰ワークショップでの招待講演 (2014) (東京)
- 13 水島徹 ドラッグリポジショニング 日本生化学会フォーラムでの招待講演 (2014) (京都)
- 14 水島徹 ドラッグリポジショニングの現状と今後の展望 日本におけるケミカルバイオロジー研究新展開」に関する研究開発専門委員会での招待講演 (2014) (東京)
- 15 水島徹 ドラッグリポジショニングとスマートヘルスケア 医薬品産業情報研究会での招待講演 (2014) (東京)
- 16 水島徹 ドラッグリポジショニングとスマートヘルスケア 日本 DDS 学会創立 30 周年記念シンポジウムでの招待講演 (2014) (東京)

H. 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む)

1. 特許取得

該当なし

2. 実用新案登録

該当なし

3. その他

該当なし

分子メカニズムの更なる解析に関する研究

担当責任者 水島 徹 慶應義塾大学薬学部分析科学講座 教授

研究要旨

HSP70 の抗アルツハイマー病作用機構に関しては、ヒト Tau 過剰発現マウスと HSP70 過剰発現マウスを掛け合わせ、研究の準備を行っている。また、HSP70 がグリア細胞による A β 貪食を促進する可能性を示唆した。

A. 研究目的

本研究提案で我々は、これまでの DR 経験を活かしてテブレノンを AD 治療薬として開発する。またこの研究を通して DR 手法を確立し公開することにより、我が国における DR を推進する。

現在 AD 治療に用いられている薬は A β の凝集を抑えたり神経細胞を保護したりすることは出来ない。そのため、症状を一時的には改善するものの病気の進行を抑制することは出来ない。我々は、HSP70 が A β の凝集を抑制したり神経細胞を保護したりすることにより、AD モデルマウスの記憶学習能力を顕著に改善することを示し、テブレノンが AD の根本的治療薬になる可能性を示した。

そこで本研究で我々は、テブレノンの AD 治療薬としての開発を行う。その中で本分担研究では、他の動物モデルでの評価、分子メカニズムの更なる解析を行う。

B. 研究方法

他の動物モデルでの評価

老人斑と並んで AD の病理学的特徴として Tau の重合があり、AD の発症・進行に重要な役割を果たしている。そこで、Tau の重合が見られる動物モデルで HSP70、及びテブレノンの効果を調べる。具体的には、ヒト Tau 過剰発現マウスと HSP70 過剰発現マウスを掛け合わせ（あるいはマウスにテブレノンを投与し）、記憶学習能力を行動実験により調べると共に、脳内での過剰リン酸化 Tau の量、及び顆粒状 Tau 凝集体の量をイムノプロット法、免疫染色法で調べる。

分子メカニズムの更なる解析

HSP70、及びテブレノンの AD 抑制機構に関して我々は、HSP70 の抗炎症効果を介した炎症抑制、A β の凝集抑制、神経細胞保護、プロテアーゼによる A β 分

解の促進などが関与していることを明らかにしている（J Neurosci 2011; PLoS One 2013 など）。一方、HSP70 がグリア細胞による A β 貪食を促進したり A β の産生を抑制したりする可能性も示唆されているので検証する。また（1）の研究で HSP70 が Tau の凝集やリン酸化を抑制することが示された場合、その分子機構を解析する。

（倫理面への配慮）

本研究は、遺伝子組換え生物等の使用等の規制による生物の多様性の確保に関する法律（平成 15 年 6 月 18 日公布）等に基づいて実施し、動物実験計画については、「慶應義塾大学動物実験委員会」にて承認を得た上で、本委員会の方針に基づいて実験動物を取り扱う。

C. 研究結果

HSP70 の抗アルツハイマー病作用機構に関しては、ヒト Tau 過剰発現マウスと HSP70 過剰発現マウスを掛け合わせ、研究の準備を行っている。また、HSP70 過剰発現マウス、及び野生型マウスからグリア細胞を単離し、その A β 貪食能を比較した。その結果、HSP70 過剰発現マウスから単離したグリア細胞でより貪食能が亢進していることを見出した。以上の結果は、HSP70 がグリア細胞での A β 貪食を促進する可能性を示唆している。

D. 考察

結果の項目に合わせて表記した。

E. 結論

これまで我々は HSP70 の AD 抑制機構に関して、HSP70 の抗炎症効果を介した炎症抑制、A β の凝集抑制、神経細胞保護、プロテアーゼによる A β 分解の促進などが関与していることを明らかにしている。本研究で明らかになったグリア細胞での A β 貪食を促進する活性を含め、HSP70 が様々な機構で AD を抑制することが分かってきた。

F. 健康危険情報

該当なし

G. 研究発表

総括報告書の記載の通り

H. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む)

1. 特許取得

該当なし

2. 実用新案登録

該当なし

3. その他

該当なし

様式第19

学 会 等 発 表 実 績

委託業務題目「臨床試験でのバイオマーカー確立」

機関名 慶應義塾大学医学部

1. 学会等における口頭・ポスター発表

発表した成果（発表題目、口頭・ポスター発表の別）	発表者氏名	発表した場所（学会等名）	発表した時期	国内・外の別
機能性ディスペプシア(FD)に対する六君子湯の有効性(多施設共同二重盲検無作為化プラセボ対照比較試験)、口頭、パネルディスカッション4「FDの亜分類と治療選択」	鈴木秀和、松崎潤太郎、福嶋康之	第100回日本消化器病学会総会	2014年4月	国内

2. 学会誌・雑誌等における論文掲載

掲載した論文（発表題目）	発表者氏名	発表した場所（学会誌・雑誌等名）	発表した時期	国内・外の別
Musosal expression of aquaporin-4 in the stomach of histamine type 2 receptor knockout mice and Helicobacter pylori-infected mice.	Fukuhara, S., Matsuzaki, J., Tsugawa, H., Masaoka, T., Miyoshi, S., Mori, H., Fukushima, Y., Yasui, M., Kanai, T., Suzuki, H.	J. Gastroenterol. Hepatol. 29(S4):53-59, 2014	2014年12月	国外

<p>Randomised clinical trial: rikkunshito in the treatment of functional dyspepsia – a multi-centre, double-blind, randomised, placebo-controlled study.</p>	<p>Suzuki, H., Matsuzaki, J., Fukushima, Y., Suzuki, F., Kasugai, K., Nishizawa, T., Naito, Y., Hayakawa, T., Kamiya, T., Andoh, T., Yoshida, H., Tokura, Y., Nagata, H., Kobayakawa, M., Mori, M., Kato, K., Hosoda, H., Takabayashi, T., Miura, S., Uemura, N., Joh, T., Hibi, T., Tack, J.</p>	<p>Neurogastroenterol. Motil. 26(7):950-961, 2014</p>	<p>2014年7月</p>	<p>国外</p>
<p>Ameliorative effect of mepenzolate bromide against pulmonary fibrosis.</p>	<p>Kurotsu, S., Tanaka, K., Niino, T., Asano, T., Sugizaki, T., Azuma, A., Suzuki, H., Mizushima, T.</p>	<p>J. Pharmacol. Exp. Ther. 350(1):79-88, 2014</p>	<p>2014年7月</p>	<p>国外</p>
<p>Greater loss of productivity among Japanese workers with gastroesophageal reflux disease (GERD) symptoms that persist vs resolve on medical therapy.</p>	<p>Suzuki, H., Matsuzaki, J., Masaoka, T., Inadomi, J.M.</p>	<p>Neurogastroenterol. Motil. 26(6):764 – 771, 2014</p>	<p>2014年6月</p>	<p>国外</p>

Superiority of pulmonary administration of mepenzolate bromide over other routes as treatment for chronic obstructive pulmonary disease.	Tanaka, K., Kurotsu, S., Asano, T., Yamakawa, N., Kobayashi, D., Yamashita, Y., Yamazaki, H., Ishihara, T., Watanabe, H., Maruyama, T., Suzuki, H., Mizushima, T.	Sci. Rep. 4:4510, 2014	2014年3月	国外
Mechanisms of Helicobacter pylori antibiotic resistance and molecular testing.	Nishizawa, T., Suzuki, H.	Front. Mol. Biosci. 1:19. doi: 10.3389/fmolb.2014.00019.	2014年10月	国外
MicroRNAs in Barrett ' s esophagus: Future prospects.	Matsuzaki, J., Suzuki, H.	Front. Genet. 5:69, 2014.	2014年4月	国外

(注2) 本様式はexcel形式にて作成し、甲が求める場合は別途電子データを納入すること。