

平成28年度 委託研究開発成果報告書

I. 基本情報

事業名： (日本語) 難治性疾患実用化研究事業
(英語) Practical Research Project for Rare / Intractable Diseases

研究開発課題名： (日本語) 中性脂肪蓄積心筋血管症に対する中鎖脂肪酸を含有する医薬品の開発
(英語) Development of a drug including medium chain fatty acids to treat triglyceride deposit cardiomyovasculopathy

研究開発担当者 (日本語) 大阪大学大学院医学系研究科 循環器内科学 助教 平野 賢一
所属 役職 氏名： (英語) Department of Cardiovascular Medicine, Osaka University
Graduate School of Medicine, Assistant professor,
Ken-ichi Hirano

実施期間： 平成28年4月1日 ～ 平成29年3月31日

分担研究 (日本語) 知的財産の評価、解析、管理

開発課題名： (英語) Protection and management of intellectual property

研究開発分担者① (日本語) 大阪大学 知的財産センター センター長 青江 秀史

所属 役職 氏名： (英語) Intellectual Property Center, Osaka University, Director Professor,
Hedefumi Aoe

分担研究 (日本語) 症例の探索、治験の分担

開発課題名： (英語) Recruiting patients

研究開発分担者② (日本語) 九州大学大学院医学研究院循環器内科学 講師 井手 友美

所属 役職 氏名： (英語) Department of Cardiovascular Medicine, Kyushu University, Lecturer,
Tomomi Ide

分担研究 (日本語) 検査法の開発
開発課題名: (英語) Development of laboratory tests for TGCV
研究開発分担者③ (日本語) 京都府立医科大学大学院医学研究科 分子病態検査医学 講師 稲葉 亨
所属 役職 氏名: (英語) Department of Infection Control and Laboratory Medicine, Kyoto Prefectural University of Medicine, Associate professor, Tohru Inaba

分担研究 (日本語) 疑診例の病態
開発課題名: (英語) Pathological analysis
研究開発分担者④ (日本語) 国立循環器病研究センター病院 病理部 部長 植田 初江
所属 役職 氏名: (英語) Department of Pathology, National Cerebral and Cardiovascular Center Hospital, Director, Hatsue Ishibashi-Ueda

分担研究 (日本語) 健常人対象第 I 相試験
開発課題名: (英語) Clinical Trial(Phase I)
研究開発分担者⑤ (日本語) 大分大学医学部 臨床薬理学講座 教授 上村 尚人
所属 役職 氏名: (英語) Department of Clinical Pharmacology & Therapeutics, Oita University Faculty of Medicine, Professor, Naoto Uemura

分担研究 (日本語) 末梢血診断
開発課題名: (英語) Hematological analysis
研究開発分担者⑥ (日本語) 大阪大学医学部附属病院 未来医療センター 講師 江副 幸子
所属 役職 氏名: (英語) Department of Medical innovation, Medical Center for Translational and Clinical Research, Osaka University Hospital, Associate Professor, Sachiko Ezoe

分担研究 (日本語) 症例の探索、治験の分担
開発課題名: (英語) Recruiting patients
研究開発分担者⑦ (日本語) 京都大学大学院医学研究科 循環器内科学 教授 木村 剛
所属 役職 氏名: (英語) Department of Cardiovascular Medicine, Kyoto University Graduate School of Medicine, Professor, Takeshi Kimura

分担研究 (日本語) 脂質分析、カプリン酸濃度測定
開発課題名: (英語) Pharmacokinetics
研究開発分担者⑧ (日本語) 北海道大学 大学院保健科学研究院 教授 惠 淑萍
所属 役職 氏名: (英語) Department of Health Sciences, School of Medicine, Hokkaido University, Professor, Shu-Ping Hui

分担研究 (日本語) 症例の探索、治験の分担
 開発課題名: (英語) Recruiting patients
 研究開発分担者⑨ (日本語) 大阪大学大学院医学系研究科 内分泌・代謝内科学 助教 小澤 純二
 所属 役職 氏名: (英語) Department of Metabolic Medicine, Graduate School of Medicine,
 Osaka University, Assistant Professor, Junji Kozawa

分担研究 (日本語) 症例の探索、治験の分担・診断手引き作成と改訂
 開発課題名: (英語) Recruiting patients, Diagnostic guideline and criteria
 研究開発分担者⑩ (日本語) 福岡大学筑紫病院 内分泌・糖尿病内科 教授 小林 邦久
 所属 役職 氏名: (英語) Department of Endocrinology and Diabetes Mellitus,
 Fukuoka University Chikushi Hospital, Professor, Kunihisa Kobayashi

分担研究 (日本語) 細胞内薬物動態
 開発課題名: (英語) Mechanism of action for CNT-02
 研究開発分担者⑪ (日本語) 近畿大学 農学部 准教授 財満 信宏
 所属 役職 氏名: (英語) Graduate school of agriculture, Kindai University,
 Associate professor, Nobuhiro Zaima

分担研究 (日本語) 症例の探索、治験の分担・国際臨床研究用(原発性中性脂肪蓄積心筋血管症
 開発課題名: 対象)中鎖脂肪酸カプセル開発
 (英語) Recruiting patients,
 Development of capsule formulation for clinical trials
 研究開発分担者⑫ (日本語) 東北大学病院 循環器内科 助教 杉村宏一郎
 所属 役職 氏名: (英語) Department of cardiovascular medicine, Tohoku University
 Hospital, Assistant Professor, Koichiro Sugimura

分担研究 (日本語) リポ蛋白分析
 開発課題名: (英語) Lipoprotein analysis
 研究開発分担者⑬ (日本語) 福岡大学 医学部医学科 生化学 准教授 瀬川 波子
 所属 役職 氏名: (英語) Department of Biochemistry, Fukuoka University School of Medicine,
 Associate Professor, Namiko Segawa

分担研究 (日本語) リパーゼ活性測定系の開発
 開発課題名: (英語) Development of ATGL activity assay
 研究開発分担者⑭ (日本語) 国立循環器病研究センター 研究所 分子薬理部 構造機能研究室 室長
 高木 敦子
 所属 役職 氏名: (英語) Department of Molecular Pharmacology, Laboratory of Molecular
 Structure and Function, National Cerebral and Cardiovascular
 Center Research Institute, Laboratory Chief, Atsuko Takagi

分担研究 (日本語) 製剤検討、毒性試験
開発課題名: (英語) Development of formulation method
Toxicological animal tests.
研究開発分担者⑮ (日本語) 興和株式会社 医薬事業部 製品戦略部 第三課 中西 謙孝
所属 役職 氏名: (英語) Product Strategy Dept., Pharmaceutical Div., Kowa Company, Ltd.,
Kengo Nakanishi

分担研究 (日本語) 非げっ歯類を用いたモデル動物
開発課題名: (英語) Development of non-rodents animal model
研究開発分担者⑯ (日本語) 鹿児島大学大学院 医歯学総合研究科 教授 谷本 昭英
所属 役職 氏名: (英語) Department of Pathology, Kagoshima University Graduate School of
Medical and Dental Sciences, Professor, Akihide Tanimoto

分担研究 (日本語) 症例の探索、治験の分担
開発課題名: (英語) Recruiting patients
研究開発分担者⑰ (日本語) 北海道大学大学院医学研究院 循環病態内科学 講師 絹川 真太郎
所属 役職 氏名: (英語) Department of Cardiovascular Medicine, Faculty of Medicine and
Graduate School of Medicine, Hokkaido University Senior Lecturer,
Shintaro Kinugawa

分担研究 (日本語) 診断基準 (腎機能評価)
開発課題名: (英語) Diagnostic guideline and criteria
研究開発分担者⑱ (日本語) 兵庫医科大学 内科学 腎・透析科 講師 長澤 康行
所属 役職 氏名: (英語) Department of Internal Medicine, Division of Kidney and Dialysis
Hyogo College of Medicine, Lecturer, Yasuyuki Nagasawa

分担研究 (日本語) 診断手引き作成と改訂
開発課題名: (英語) Diagnostic guideline and criteria
研究開発分担者⑲ (日本語) 国立病院機構 広島西医療センター 総合診療科 医長 中村浩士
所属 役職 氏名: (英語) Department of General Medicine, National Hospital Organization West
Hiroshima Medical Center, Chief, Hiroshi Nakamura

分担研究 (日本語) 細胞内薬物動態
開発課題名: (英語) Cellular pharmacokinetics
研究開発分担者⑳ (日本語) 大阪大学大学院 基礎工学研究科 招へい教授 橋本 守
所属 役職 氏名: (英語) Graduate School of Engineering Science, Osaka University,
Invited Professor, Mamoru Hashimoto

分担研究 (日本語) 診断基準 (統合的画像診断)
 開発課題名: (英語) Diagnostic guideline and criteria
 研究開発分担者⑲ (日本語) 国立病院機構 大阪医療センター 放射線診断科 医長 東 将浩
 所属 役職 氏名: (英語) Department of Radiology, National Hospital Organization
 Osaka National Hospital, Chief, Masahiro Higashi

分担研究 (日本語) 症例の探索、治験の分担
 開発課題名: (英語) Recruiting patients
 研究開発分担者⑳ (日本語) 名古屋大学大学院医学系研究科 循環器内科学 教授 室原 豊明
 所属 役職 氏名: (英語) Department of Cardiology, Nagoya University Graduate School of
 Medicine, Professor, Toyoaki Murohara

分担研究 (日本語) 臨床治験中の栄養管理基準の作成
 開発課題名: (英語) Nutrition management during clinical study
 研究開発分担者㉑ (日本語) 大阪市立大学大学院生活科学研究科 准教授 安井 洋子
 所属 役職 氏名: (英語) Graduate School of Human Life Science, Osaka City University,
 Associate Professor, Yoko Yasui

分担研究 (日本語) 疑診例の病態
 開発課題名: (英語) Pathological analysis
 研究開発分担者㉒ (日本語) 福岡大学医学部 腎臓膠原病内科 講師 安野 哲彦
 所属 役職 氏名: (英語) Division of Nephrology and Rheumatology, Department of Internal
 Medicine, Fukuoka University, Senior Lecturer, Tetsuhiko Yasuno

分担研究 (日本語) 病態モデル開発
 開発課題名: (英語) Development of TGCV animal models
 研究開発分担者㉓ (日本語) 鹿児島大学 大学院医歯学総合研究科腫瘍学講座病理学分野 講師
 所属 役職 氏名: 山田 壮亮
 (英語) Department of Pathology, Kagoshima University Graduate School of
 Medical and Dental Sciences, Senior Assistant Professor,
 Sohsuke Yamada

分担研究 (日本語) 国際臨床研究用(原発性中性脂肪蓄積心筋血管症対象)中鎖脂肪酸カプセル
 開発課題名: 開発
 (英語) Development of capsule formulation for clinical trials
 研究開発分担者㉔ (日本語) 日清オイリオグループ株式会社 中鎖脂肪酸事業化推進室 主管
 所属 役職 氏名: 渡邊 慎二
 (英語) MCT Business Development Office, The Nisshin Oillio Group, Ltd.
 Assistant Manager, Shinji Watanabe

II. 成果の概要（総括研究報告）

（和文）

臨床試験関連

大阪大学医学部附属病院薬剤部にて製造した治験薬を用いて、安全性を評価と有効性の評価指標を探索するための医師主導治験（第 I/IIa 相試験、UMIN000022174）を大阪大学医学部附属病院にて 2015 年 9 月より開始し、2016 年 6 月末までに予定通り 6 例に実施して（うち 1 例は同意取得後に Drop out）、問題なく終了した。また、健常成人における薬物動態（PK）および安全性を確認する臨床試験「健常成人を対象とした CNT-01 の薬物動態試験（第 I 相試験、UMIN000018289）」を医師主導治験として大分大学附属病院臨床薬理センターにおいて実施し、問題なく終了した。第 I 相試験、第 I/IIa 相試験が問題なく終了し、治験薬の安全性が確認されたことから、次相試験として第 IIa 相試験、IIb 相試験の実施に向けて準備を行っている。

製造した治験原薬、あるいは治験薬カプセルについては、長期安定性試験を実施中である。

症例の探索、集積

大阪大学医学部附属病院 循環器内科／代謝内科をはじめ、共同研究機関などにおいて TGCV 患者のスクリーニングを行っている他、診断の手引きの公表・配布や TGCV 国際シンポジウムを開催するなどして、積極的に外部医療機関、医療従事者へ TGCV の周知をおこなったところ、外部医療機関から患者（疑診例を含む）の報告がされた他、患者さんからの問い合わせなどが多数あった。これらの症例については共同研究機関と協力して TGCV の診断・検査を進めて、さらなる症例の探索・集積を推進している。

国際レジストリー推進、グローバル展開

先端医療振興財団 臨床研究情報センター(TRI 神戸)をデータセンターとする TGCV 国際レジストリーの運用を行っており、各国における症例数の把握に努めている。諸外国の医療機関、研究者、医師、などと国際コンソーシアムを形成し、グローバル展開の基礎を構築した。

国際臨床研究

CNT-02 を用いた原発性 TGCV を対象とした国際臨床研究の実施に向け、大阪大学未来医療研究倫理審査委員会へ臨床研究を申請し、承認を得た（2016 年 7 月）。その後 9 月からイタリア 2 名を対象に臨床試験を開始した。当初の投与期間は 6 ヶ月であったが、2017 年 3 月に投与期間を 24 ヶ月に延長することを承認され、現在、試験実施中である。

非臨床試験関連

ラット及びイヌを用いた 3 か月反復投与慢性毒性試験（GLP）、ウサギの胚/胎児発生毒性試験（予備）を実施し解析を行った。特記すべき問題はなく終了した。

診断基準関連

患者背景や病態の解析から得られた情報を基に、診断基準の詳細について検討を継続して行っており、本年度においては、多くの施設において利用しやすいようにすることを目的に、診断基準項目の見直しを行い、“TGCV 診断の手引き”を第 4 版に更新した。

簡易診断法開発関連

末梢血多核白血球を用いた簡易診断法の開発を目指して、研究チームの構成を終え、新規の試薬の合成に着手した。

(英文)

Triglyceride deposit cardiomyovasculopathy (TGCV) is a novel clinical entity we found in patients with severe heart failure requiring cardiac transplantation in Japan (N Engl J Med. 2008. J Atheroscler Thromb. 2009. Int J Cardiol. 2014.). The probands carried genetic mutations in the adipose triglyceride lipase (ATGL), an essential molecule for the hydrolysis of intracellular TG. TGCV is characterized by the massive accumulation of TG in both myocardium and coronary arteries (Eur Heart J. 2014a and 2014b). In this disorder, intracellular abnormal metabolism of long chain fatty acid (LCFA), an essential energy source for normal heart, results in lipotoxicity and energy failure. This vicious cycle of LCFA leads to heart failure, coronary artery disease, and arrhythmia (Biochem Biophys Res Commun. 2014). It is noteworthy that tissue TG contents are not always correlated with plasma TG levels in this disorder. The mission of our study group is to overcome this intractable disease one day sooner. In order to develop a novel, non-invasive, and nutritional therapeutics for this cardiovascular disease (CNT), we examined the effect of dietary therapy with medium chain fatty acids, showing the improvement of symptoms in both TGCV patients and model mice (proof of concept). Furthermore, because we identified the powerful component to reduce intracellular TG among nutrients in the dietary therapy, we are developing a drug designated CNT-01 containing the therapeutic nutrient.

This year our study group performed activities including the followings.

1. Phase I/IIa clinical trial with CNT-01 for patients with idiopathic TGCV in the Osaka University (ClinicalTrials.gov Identifier: NCT02502578)
2. Phase I clinical trial with CNT-01 for healthy adult at the clinical trial unit in the Oita University (UMIN 000022174)
3. Global clinical study for primary TGCV/neutral lipid storage disease with myopathy (NLSD-M) (ClinicalTrials.gov Identifier: NCT02830763)
4. International registry for NLSDs/TGCV (ClinicalTrials.gov Identifier: NCT02918032) (Continued)
5. Publish the guideline and diagnosis for TGCV (in Japanese)
6. Development of ATGL activity assay
6. The annual meeting for research results for TGCV (September 10, 2016, Osaka)
7. Toxicity test for CNT-01 with dogs and rats
8. *In vitro* study to elucidate the mechanism action for CNT-01.

III. 成果の外部への発表

(1) 学会誌・雑誌等における論文一覧 (国内誌 15 件、国際誌 18 件)

【平野 賢一】

1. Kim N, Nakamura H, Masaki H, Kumasawa K, Hirano K, Kimura T. Effect of lipid metabolism on male fertility. *Biochem Biophys Res Commun* 2017;485:686-692. (22 Feb. 2017)
2. Kamada Y, Kida S, Hirano K, Yamaguchi S, Suzuki A, Hashimoto C, Kimura A, Sato M, Fujii H, Sobajima T, Yamamoto A, Ebisutani Y, Takamatsu S, Shinzaki S, Yoshida Y, Yamada M, Nagasaka H, Takehara T, Miyoshi E. Hepatic aberrant glycosylation by N-acetylglucosaminyltransferase V accelerates HDL assembly. *Am J Physiol GI and Liver* 2016;311:G859-G868.(14 Sep. 2016)
3. Inaba T, Ishizuka K, Suzuki A, Yuasa S, Saito K, Kodama M, Hamada M, Hongo F, Fujita N, Hirano K. Basic utility of Pentra series automated hematology analyzer for screening of Jordans' anomaly. *Int J Lab Hematol* 2017. 39. e1-3. doi: 10.1111/ijlh. 12570.(Feb. 2017)

【井手 友美】

1. Arai S, Ikeda M, Ide T, Matsuo Y, Fujino T, Hirano K, Sunagawa K, Tsutsui H: Functional loss of DHR57C induces intracellular Ca²⁺ overload and myotube enlargement in C2C12 cells via calpain activation. *Am J Physiol Cell Physiol* 2017, 312 (1): C29-C39.(1 Jan. 2017)
2. Kakino T, Saku K, Sakamoto T, Sakamoto K, Akashi T, Ikeda M, Ide T, Kishi T, Tsutsui H, Sunagawa K: Prediction of hemodynamics under left ventricular assist device. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2017, 312 (1): H80-H88.(1 Jan. 2017)
3. Inoue T, Ikeda M, Ide T, Fujino T, Matsuo Y, Arai S, Saku K, Sunagawa K. Twinkle overexpression prevents cardiac rupture after myocardial infarction by alleviating impaired mitochondrial biogenesis. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2016, 311, H509-H519.(1 Sep. 2016)
4. Nishizaki A, Sakamoto K, Saku K, Hosokawa K, Sakamoto T, Oga Y, Akashi T, Murayama Y, Kishi T, Ide T, Sunagawa K. Optimal Titration Is Important to Maximize the Beneficial Effects of Vagal Nerve Stimulation in Chronic Heart Failure. *J Card Fail*. 2016, 22(8):631-638.(22 Aug. 2016)
5. Saku K, Kakino T, Arimura T, Sakamoto T, Nishikawa T, Sakamoto K, Kishi T, Ide T, Sunagawa K. Total Mechanical Unloading Minimizes Metabolic Demand of Left Ventricle and Dramatically Reduces Infarct Size in Myocardial Infarction. *PLoS One*. 2016, 11(4):e0152911.(28 Apr. 2016)
6. Sakamoto K, Hosokawa K, Saku K, Sakamoto T, Tobushi T, Oga Y, Kishi T, Ide T, Sunagawa K. Baroreflex failure increases the risk of pulmonary edema in conscious rats with normal left ventricular function. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2016, 310(2):H199-205.(15 Jan. 2016)

【植田 初江】

1. Ishibashi-Ueda H, Matsuyama TA, Ohta-Ogo K, Ikeda Y. Significance and Value of Endomyocardial Biopsy Based on Our Own Experience. *Circ J*. 2017, 81, 417-26.(24 Mar. 2017)

2. Hamatani Y, Ishibashi-Ueda H, Nagai T, Sugano Y, Kanzaki H, Yasuda S, Fujita T, Kobayashi J, Anzai T. Pathological Investigation of Congenital Bicuspid Aortic Valve Stenosis, Compared with Atherosclerotic Tricuspid Aortic Valve Stenosis and Congenital Bicuspid Aortic Valve Regurgitation. PLoS One. 2016, 11, e0160208.(1 Aug. 2016)

【小林 邦久】

1. Sasaki H, Ohkubo K, Kobayashi K, Tajiri Y, Ugi S, Kashiwagi A. Novel subtype of congenital partial lipodystrophy with mandibular hypoplasia, sensorineural deafness and short stature of unknown genetic origin. J Diabetes Investig., 2017, 8(1), 121-122(Jan. 2017)
2. 小林邦久, 平野賢一. 中性脂肪蓄積心筋血管症—心臓の肥満—. 臨床と研究. 2016, 93(3), 138-142(Mar. 2016)

【瀬川 波子】

1. Gondo K, Ike A, Ogawa M, Shirai K, Sugihara M, Nishikawa H, Iwata A, Kawamura A, Mori K, Zhang B, Miura S, Yasunaga S, Saku K. Is a bare-metal stent still useful for improving the outcome of percutaneous coronary intervention? From the FU-Registry. J Cardiol. 2017;69:652-659.(Apr. 2017)
2. Idemoto Y, Miura SI, Norimatsu K, Suematsu Y, Hitaka Y, Shiga Y, Morii J, Imaizumi S, Kuwano T, Iwata A, Zhang B, Ogawa M, Saku K. Evaluation of the antithrombotic abilities of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants using the Total Thrombus-formation Analysis System(R.. Heart Vessels. 2017;32:309-316.(Mar. 2017)
3. Hitaka Y, Ogawa M, Zhang B, Goto S, Nagata Y, Morii J, Imaizumi S, Yasuda T, Matsumoto N, Matsunaga A, Saku K. Circadian variations in laboratory measurements of coagulation assays after administration of rivaroxaban or warfarin in patients with nonvalvular atrial fibrillation. J Cardiol. 2016;68:529-535.(Dec. 2016)
4. Yasunaga S, Ohno Y, Shirasu N, Zhang B, Suzuki-Takedachi K, Ohtsubo M, Takihara Y. Role of Geminin in cell fate determination of hematopoietic stem cells (HSCs). Int J Hematol. 2016;104:324-329.(Sep 2016)
5. Takata K, Imaizumi S, Zhang B, Miura S, Saku K. Stabilization of high-risk plaques. Cardiovasc Diagn Ther. 2016;6:304-321.(Aug. 2016)
6. Norimatsu K, Miura S, Suematsu Y, Shiga Y, Miyase Y, Nakamura A, Zhang B, Saku K. Association between pentraxin 3 levels and aortic valve calcification. J Cardiol. 2016;68:76-82.(Jul. 2016)
7. Devarajan S, Chatterjee B, Urata H, Zhang B, Ali A, Singh R, Ganapathy S. A Blend of Sesame and Rice Bran Oils Lowers Hyperglycemia and Improves the Lipids. Am J Med. 2016;129:731-739(Jul 2016)
8. Suematsu Y, Miura S, Zhang B, Uehara Y, Ogawa M, Yonemoto N, Nonogi H, Nagao K, Kimura T, Saku K, Japanese Circulation Society Resuscitation Science Study G. Association between dental caries and out-of-hospital cardiac arrests of cardiac origin in Japan. J Cardiol. 2016;67:384-391.(Apr. 2016)

9. Devarajan S, Singh R, Chatterjee B, Zhang B, Ali A. A blend of sesame oil and rice bran oil lowers blood pressure and improves the lipid profile in mild-to-moderate hypertensive patients. *J Clin Lipidol.* 2016;10:339-349.(Mar.-Apr. 2016)
10. Takata K, Imaizumi S, Kawachi E, Yahiro E, Suematsu Y, Shimizu T, Abe S, Matsuo Y, Nakajima K, Yasuno T, Jimi S, Zhang B, Uehara Y, Miura S, Saku K. The ApoA-I mimetic peptide FAMP promotes recovery from hindlimb ischemia through a nitric oxide (NO)-related pathway. *Int J Cardiol.* 2016;207:317-325.(15 Mar. 2016)
11. Kumagai N, Ogawa M, Zhang B, Koyoshi R, Morii J, Yasuda T, Matsumoto N, Matsuo K, Saku K. Paradoxical nocturnal elevation of sympathetic tone and spontaneous ventricular fibrillation in Brugada syndrome. *J Cardiol.* 2016;67:229-235.(Mar. 2016)

【長澤 康行】

1. Nagasawa Y., Kida A, Nakanishi T. Effect of cigarette smoking cessation on CKD: is it a cancer-suppression-like effect or a CVD-suppression-like effect? *Hypertension Research*, (16 June 2016) | doi:10.1038/hr.2016.62(Oct. 2016)
2. Nagasawa Y, Yamamoto R, Shoji T, Shinzawa M, Hasuike Y, Nagatoya K, Yamauchi A, Hayashi T, Kuragano T, Moriyama T, Isaka Y, Nakanishi T. Serum Uric Acid Level Predicts Progression of IgA Nephropathy in Females but Not in Males. *PLoS One.* 2016 Aug 25;11(8):e0160828. doi: 10.1371/journal.pone.0160828. eCollection 2016.(25 Aug. 2016)
3. Matsumoto A, Nagasawa Y, Yamamoto R, Shinzawa M, Hasuike Y, Kuragano T, Isaka Y, Nakanishi T, Iseki K, Yamagata K, Tsuruya K, Yoshida H, Fujimoto S, Asahi K, Moriyama T, Watanabe T. The association of alcohol and smoking with CKD in a Japanese nationwide cross-sectional survey. *Hypertens Res.* 2017 Mar 9. doi: 10.1038/hr.2017.25.(9 Mar. 2017)
4. Nagasawa Y, Okuzaki D, Muso E, Yamamoto R, Shinzawa M, Iwasaki Y, Iwatani H, Nakanishi T, Isaka Y, Nojima H. IFI27 Is a Useful Genetic Marker for Diagnosis of Immunoglobulin A Nephropathy and Membranous Nephropathy Using Peripheral Blood. *PLoS One.* 2016 Apr 21;11(4):e0153252. doi: 10.1371/journal.pone.0153252. eCollection 2016(21 Apr. 2016)
5. Nagasawa Y, Yamamoto R, Shinzawa M, Hasuike Y, Kuragano T, Isaka Y, Nakanishi T, Iseki K, Yamagata K, Tsuruya K, Yoshida H, Fujimoto S, Asahi K, Moriyama T, Watanabe T. Body Mass Index Modifies an Association between Self-Reported Regular Exercise and Proteinuria. *J Atheroscler Thromb.* 2016 Apr 1;23(4):402-12.

【中村 浩士】

1. Muhhammad K, Hiromsa T, Nakamoto K, Nakashima S, Nakamura H, Tanaka K. Danger Condition Detection by Using Acceleration Sensor in Smartphone. *Proceeding of the 4th. IIAE International Conference on Intelligent System and Image.* 2016, 1, 85-89.(26 Dec. 2016)

【室原 豊明】

1. Harada K, Suzuki S, Ishii H, Hirayama K, Aoki T, Shibata Y, Negishi Y, Sumi T, Kawashima K, Kunimura A, Tatami Y, Kawamiya T, Yamamoto D, Morimoto R, Yasuda Y, Murohara T. Nutrition status predicts severity of vascular calcification in non-dialyzed chronic kidney disease. *Circ. J.* 2017;81:316-321.

2. Kunimura A, Ishii H, Uetani T, Aoki T, Harada K, Hirayama K, Negishi Y, Shibata Y, Sumi T, Kawashima K, Tatami Y, Kawamiya T, Yamamoto D, Suzuki S, Amano T, Murohara T. Impact of geriatric nutritional risk index on cardiovascular outcomes in patients with stable coronary artery disease. *J. Cardiol.* 2017;69:383-388
3. Wu H, Cheng XW, Hu L, Takeshita K, Hu C, Du Q, Li X, Zhu E, Huang Z, Yisireyili M, Zhao G, Piao L, Inoue A, Jiang H, Lei Y, Zhang X, Liu S, Dai Q, Kuzuya M, Shi GP, Murohara T. Cathepsin S Activity Controls Injury-Related Vascular Repair in Mice via the TLR2-Mediated p38MAPK and PI3K-Akt/p-HDAC6 Signaling Pathway. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2016; 36:1549-1557.

(2) 学会・シンポジウム等における口頭・ポスター発表

【平野 賢一】

1. 中性脂肪蓄積心筋血管症の病態と診断(口頭) 平野賢一
第 42 回ニュータウンカンファレンス 2017.2.11(国内)
2. 中性脂肪蓄積心筋血管症(Triglyceride deposit cardiomyovasculopathy, TGCV)
- 1 日でも早くこの難病を克服する - (ポスター) 平野賢一
AMED 2016 年度合同成果報告会 2017.2.10(国内)
3. 中性脂肪蓄積心筋血管症(TGCV)の病態、診断・治療法の開発(口頭) 平野賢一
中性脂肪蓄積心筋血管症に関する研究成果報告会 2016.9.10(国内)
4. 中性脂肪蓄積心筋血管症の一例における心筋脂肪酸洗い出し率の検討：
planar 画像と polar map 画像による解析値の比較(口頭)
神谷貴史、藤埜浩一、平野賢一、畑澤順。
第 125 回核医学症例検討会 2016.8.5(国内)

【稲葉 亨】

1. 自動血球計数装置 Pentra シリーズによる白血球分類マトリックス像の採血後の安定性 (口頭)
齊藤憲祐、稲葉 亨、石塚勝敏、湯浅宗一、児玉真衣、藤田直久. 第 63 回日本臨床検査医学会
学術集会. 2016/9/3 (国内)
2. 自動血球計数機 Pentra series による Jordan 異常検出に関する基礎的検討 (口頭)
稲葉 亨、石塚勝敏、湯浅宗一、齊藤憲祐、児玉真衣、藤田直久、鈴木 朗、平野賢一. 第 59 回
日本臨床検査医学会近畿支部総会, 2016/5/14 (国内)

【植田 初江】

1. 重症心不全の病理(口頭) 池田善彦, 第 24 回 New Horizon for Cardiology, 2017/ 3/11(国内)
2. 空胞変性の診断病理(口頭) 池田善彦, 植田初江, 第 38 回心筋生検研究会, 2016/10/27(国内)
3. 免疫染色を活用する(口頭) 池田善彦, 第 64 回日本心臓病学会, 2016/9/23(国内)
4. 二次性心筋症鑑別のための病理学的アプローチ(口頭) 池田善彦, 第 2 回日本心筋症研究会,
2016/5/14(国内)
5. 拡張型心筋症における心筋への炎症細胞浸潤の意義(口頭) 菅野康夫, 中山貴文, 植田初江, 安
斉俊久, 第 2 回日本心筋症研究会, 2016/5/14(国内)

6. A teenage myocardial infarct caused by recurrent refractory vasospastic angina(ポスター) Matsumoto M, Nakashima J, Ohta-Ogo K, Otsuka F, Ikeda Y, Ishibashi-Ueda H, XXXI International Congress of the International Academy of Pathology and 28th Congress of the European Society of Pathology, 2016/9/23(国外)
7. Pathological investigation of congenital bicuspid aortic valve stenosis, comparing with atherosclerotic tricuspid aortic valve stenosis and congenital bicuspid aortic valve regurgitation(ポスター) Hamatani Y, Ishibashi-Ueda H, Nagai T, Sugano Y, Kanzaki H, Fujita T, Kobayashi J, Anzai T, European Society of Cardiology 2016, 2016/8/29(国外)

【上村 尚人】

1. 「医師主導による第一相試験を実施してみた」(口頭) 蓮沼智子、上村尚人、横浜市社会福祉センター、2016/09/03(国内)
2. 「医師主導による第一相試験を実施してみた」(口頭) 蓮沼智子、別府亀の井ホテル、2016/07/02(国内)

【長澤 康行】

1. Annual Meeting of American Society of Nephrology, Nov,19, 2016 Chicago, USA
Yasuyuki Nagasawa, Eri Muso, Ryohei Yamamoto, Maki Shinzawa, Yukako Iwasaki, Hirotsugu Iwatani, Takeshi Nakanishi, Yoshitaka Isaka
IFI27/ ISG12A in peripheral white blood cells is a useful marker for IgA nephropathy(国外)
2. EDTA-ERA 53rd Congress, Vienna, May 23, 2016
Yasuyuki Nagasawa, Daisuke Okuzaki, Eri Muso, Ryohei Yamamoto, Maki Shinzawa, Yukako Iwasaki, Hirotsugu Iwatani, Takeshi Nakanishi, Yoshitaka Isaka, Hiroshi Nojima
IFI27/ ISG12A in peripheral white blood cells is a useful marker for IgA nephropathy(国外)
3. EDTA-ERA 53rd Congress, Vienna, May 23, 2016
Yasuyuki Nagasawa, Ryohei Yamamoto, Tatsuya Shoji, Maki Shinzawa,, Tomoko Kimura, Kiyoko Yamamoto, Yukiko Hasuie, Katsuyuki Nagatoya,,Atsushi Yamauchi, Terumasa Hayashi, Takayuki Kuragano, Toshiki Moriyama, Yoshitaka Isaka. Takeshi Nakanishi
EFFICACY OF STEROID THERAPY FOR IGA NEPHROPATHY(国外)

【中村 浩士】

1. 地域中核病院・総合診療科におけるチームでの訪問診療への取り組み(口頭) 中村浩士, 第 14 回日本病院総合診療医学会学術集会, 2017/3/4(国内)
2. 体導音センサを用いた在宅医療への取り組み(口頭) 中村浩士, 第 64 回日本心臓病学会学術大会, 2016/9/24(国内)
3. 呼吸と循環の同時測定を目指した医療機器開発の試み(口頭) 中村浩士, 第 55 回日本呼吸器学会中国・四国地方会, 2016/7/9(国内)
4. 通信型体導音センサを用いた在宅医療への取り組み(ポスター) 中村浩士, 第 7 回日本プライマリ・ケア連合学会学術大会, 2016/6/11(国内)
5. 地域中核病院における訪問診療への取り組み(口頭) 中村浩士, 第 113 回日本内科学会総会, 2016/4/16(国内)

【橋本 守】

1. コヒーレントアンチストークスラマン散乱硬性鏡を用いた前立腺筋膜内の神経の無染色イメージング(口頭) 廣瀬 敬吾、福島 修一郎、古川 太一、橋本 守、第 64 回応用物理学会春季学術講演会, 17p-413-2, パシフィコ横浜, 2017/3/14(国内)
2. Coherent Raman scattering microscopy and endoscopy(口頭) M. Hashimoto, Japan-Taiwan Medical Spectroscopy International Symposium / 14th Annual Meeting of the Japan Association of Medical Spectroscopy, Awaji, 2016/12/6(国内)
3. 非線形ラマン散乱を用いた顕微イメージングと内視鏡への展開(口頭) 橋本 守, 第 57 回日本組織細胞化学会総会・学術集会シンポジウム「新しい手法による “観る・診る・看る” 組織細胞化学」, 杏林大学井の頭キャンパス, 2016/9/3(国内)
4. コヒーレントアチスクラマ散乱硬性鏡の色収差補正(ポスター) 廣瀬敬吾, 青木拓也, 古川太一, 福島修一郎, 橋本 守, 平成 28 年度日本分光学会国際シンポジウム・年次講演会, 大阪大学豊中キャンパス, 大阪, 2016/5/26(国内)
5. Nonlinear Raman microscopy and endoscopy for biomedical applications(口頭) M. Hashimoto, The 10th Asia-Pacific Laser Symposium, Jeju island, Korea, 2016/5/12(国外)
6. 術中での無染色神経イメージングを目指したコヒーレントアンチストークスラマン散乱硬性鏡の開発(口頭) 廣瀬 敬吾, 青木 拓也, 福島 修一郎, 坂口 良幸, 古川 太一, 橋本 守, 第 55 回日本生体医工学会大会, 3T4-3-2, 富山国際会議場, 2016/4/28(国内)

【室原 豊明】

1. Kondo K, Hayashida R, Shibata R, Murohara T. Therapeutic angiogenesis for critical limb ischemia by implantation of autologous adipose-derived regenerative cells: a clinical pilot study. AHA Scientific Session November 2016, New Orleans, LA, USA(国外)
2. 近藤和久、林田 竜、柴田 玲、室原豊明 Therapeutic Angiogenesis using Somatic Stem Cells for Critical Limb Ischemia-From Bone Marrow to Adipose 第 24 回日本血管生物医学会学術集会 長崎市 2016 年 12 月(国内)

(3) 「国民との科学・技術対話社会」に対する取り組み

1. 中性脂肪蓄積心筋血管症について, 平野賢一, 理化学研究所大阪地区一般公開, 2016/11/19(国内)

(4) 特許出願

該当なし

平成28年度 委託研究開発成果報告書

I. 基本情報

- 事業名： (日本語) 難治性疾患実用化研究事業
(英語) Practical Research Project for Rare / Intractable Diseases
- 研究開発課題名： (日本語) 中性脂肪蓄積心筋血管症に対する中鎖脂肪酸を含有する医薬品の開発
(英語) Development of a drug including medium chain fatty acids to treat triglyceride deposit cardiomyovascularopathy
- 研究開発担当者 所属 役職 氏名： (日本語) 国立大学法人大分大学 医学部医学科 臨床薬理学講座
教授 上村 尚人
(英語) Department of Clinical Pharmacology & Therapeutics, Oita University
Faculty of Medicine, Professor, Naoto Uemura
- 実施期間： 平成28年4月1日 ～ 平成29年3月31日
- 分担研究 開発課題名： (日本語) 健常人対象第I相試験
(英語) Clinical Trial(Phase I)
- 研究開発分担者 所属 役職 氏名： (日本語) 国立大学法人大分大学 医学部医学科 臨床薬理学講座
教授 上村 尚人
(英語) Department of Clinical Pharmacology & Therapeutics, Oita University
Faculty of Medicine, Professor, Naoto Uemura

II. 成果の概要 (総括研究報告)

研究開発代表者：大阪大学大学院医学系研究科 循環器内科学 助教 平野 賢一 総括研究報告を参照。

III. 成果の外部への発表

(1) 学会誌・雑誌等における論文一覧（国内誌 0 件、国際誌 0 件）

(2) 学会・シンポジウム等における口頭・ポスター発表

1. 「医師主導による第一相試験を実施してみた」（口頭）蓮沼智子、上村尚人、横浜市社会福祉センター、2016/09/03(国内)
2. 「医師主導による第一相試験を実施してみた」（口頭）蓮沼智子、別府亀の井ホテル、2016/07/02(国内)

(3) 「国民との科学・技術対話社会」に対する取り組み

1. 中性脂肪蓄積心筋血管症について、平野賢一，理化学研究所大阪地区一般公開，2016/11/19(国内)

(4) 特許出願

該当なし