

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) 循環器疾患・糖尿病等生活習慣病対策実用化研究事業
(英語) Research project for the practical strategy in cardiovascular diseases and diabetes
- 研究開発課題名： (日本語) コルヒチンの抗動脈硬化薬としての適応拡大を目的とした橋渡し研究
(英語) Translational research for additional indication of colchicine as a drug for the prevention of cardiovascular events
- 研究開発担当者 (日本語) 植田真一郎 琉球大学大学院医学研究科 臨床薬理学 教授
所属 役職 氏名： (英語) Shinichiro Ueda MD, PhD Professor of Clinical Pharmacology & Therapeutics, University of the Ryukyus Graduate School of Medicine
- 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) コルヒチンの血中および白血球中の薬物動態解析、白血球タンパクの炎症性シグナル解析
開発課題名 (英語) Pharmacokinetics of colchicine in plasma and inflammatory protein expression in leukocytes
- 研究開発分担者 (日本語) 松下明子、琉球大学大学院 医学研究科 臨床薬理学講座、助教
所属 役職 氏名： (英語) Akiko Mutoh, Clinical Pharmacology & Therapeutics, School of Medicine, University of the Ryukyus
- 分担研究 (日本語) データマネジメント、試験デザイン、解析
開発課題名： (英語) Data management, designing of study, analysis
- 研究開発分担者 (日本語) 兵庫医科大学臨床疫学 教授 森本剛
所属 役職 氏名： (英語) Department of Clinical Epidemiology Hyogo College of Medicine Professor of Medicine Takeshi Morimoto

分担研究 (日本語) 用量探索試験の実施
開発課題名: (英語) Dose finding study

研究開発分担者 (日本語) 安 隆則
所属 役職 氏名: (英語) Department of Cardiovascular Medicine and Nephrology, Dokkyo
Medical University Nikko Medical Center Professor Takanori Yasu

分担研究 (日本語) 薬事戦略コンサルテーション
開発課題名: (英語) Regulatory strategy consultation

研究開発分担者 (日本語) 又吉哲太郎
所属 役職 氏名: (英語) Tetsutaro Matayoshi. Assistant professor
Carrere Support Center, University Hospital of the Ryukyusu

分担研究 (日本語) 用量探索試験の実施、薬事戦略コンサルテーション
開発課題名: (英語) Dose-finding study and Regulatory strategy consultation

研究開発分担者 (日本語) 北里大学病院 臨床試験センター センター長 熊谷 雄治
所属 役職 氏名: (英語) Yuji Kumagai, Director, Clinical Trial Center Kitasato University
Hospital

分担研究 (日本語) 用量探索試験の実施
開発課題名: (英語) Dose-finding study

研究開発分担者 (日本語) 北里大学病院 循環器内科 科長 阿古 潤哉
所属 役職 氏名: (英語) Junya Ako, Director, Cardiovascular medicine Kitasato University
hospital

分担研究 (日本語) 医師主導型治験の対象患者である糖尿病合併冠動脈疾患患者の登録。
開発課題名: (英語) Registration of patients for trials and dose-finding study.

研究開発分担者 (日本語) 副院長 門上 俊明
所属 役職 氏名: (英語) Vice Director, Toshiaki Kadokami

分担研究 (日本語) 医師主導型治験の対象患者である糖尿病合併冠動脈疾患患者の登録。
危険因子評価
開発課題名: (英語) Registration of patients for trials

研究開発分担者 (日本語) 循環器内科 顧問 安藤 眞一
所属 役職 氏名: (英語) Dept of Cardiology, Adviser , Shin-ichi Ando

- 分担研究 (日本語) 薬事相談コンサルテーション
開発課題名: (英語) Registration of patients for trials
- 研究開発分担者 (日本語) 国立研究開発法人 国立成育医療研究センター
臨床研究センター 開発企画部 開発企画主幹 中村秀文
所属 役職 氏名: (英語) Director for Clinical R & D
Department of Development Strategy
Center for Clinical Research and Development
National Research Institute for Child Health and Development
National Center for Child Health and Development
- 分担研究 (日本語) 用量探索試験の実施、内皮機能に関するパイロットスタディ実施
開発課題名: (英語) Dose-finding study, a pilot study for the assessment of endothelial
function
- 研究開発分担者 (日本語) 広島大学原爆放射線医科学研究所 ゲノム障害病理 教授
所属 役職 氏名: (英語) 東幸仁
Department of Regeneration and Medicine
Research Center for Radiation Genome Medicine
Research Institute for Radiation Biology and Medicine
Hiroshima University
Professor
Yukihiro Higashi
- 研究開発分担者 (日本語) 富山博史 東京医科大学循環器内科 教授
所属 役職 氏名: (英語) Hirofumi Tomiyama, Professor, Department of Cardiology, Tokyo Medical
University

II. 成果の概要 (総括研究報告)

- ・ 研究開発代表者による報告の場合
- ・ 我々はこれまで約 8000 名の 2 型糖尿病合併冠動脈疾患患者を連続登録し、コホート研究として解析を行ってきた。比較的予後が良いとされている日本人冠動脈疾患患者においても 2 型糖尿病合併患者は予後が悪く、標準治療下での高い残余リスク、厳格な危険因子管理の限界が明らかで、新たな介入が必要である。これまで病態生理学的な研究から「炎症」は動脈硬化の「主犯」とされながら「炎症」を特異的にターゲットにした治療は開発されてこなかった。コルヒチンは白血球活性化抑制など動脈硬化進展抑制に寄与する抗炎症作用を有し、複数の臨床研究で冠動脈疾患の予後を改善する可能性が示唆されている。本レジストリの解析で白血球活性化の指標である白血球数と心血管イベントリスクの関連も示され、コルヒチンによる白血球活性化抑制は治療薬候補として有力である。本研

究プロジェクトでは抗炎症薬コルヒチンの心血管イベント抑制薬としての適応拡大を目指し、薬物動態試験、薬物動態／薬力学試験、冠動脈疾患患者における血管内皮機能に関する試験、第2相用量設定試験の計画作成と準備を行った。

- ・ 健常人を対象とした薬物動態試験ではコルヒチンは白血球中に集積し、血中とは異なった薬物動態を示すことが明らかになった。多核球中での排泄半減期は40時間にも及び低用量でも長期間多核球中に存在した。このことから低用量の有効性を評価する用量設定試験の必要であると考えられた。
 - ・ 薬物動態・薬力学試験では8名の健常者を対象に脂肪酸を負荷して白血球を活性化させ、コルヒチンによる抑制作用と血中及び白血球中濃度を測定した。コルヒチン0.5mg 1週間投与は脂肪酸負荷による白血球活性化を部分的に抑制し、その効果は最終投与48時間後まで継続した。多核球中のコルヒチン濃度と白血球活性化抑制効果が関連することが見出された。
 - ・ 29名の冠動脈疾患患者にコルヒチンまたはプラセボをクロスオーバー法により1週間ずつ投与し、投与後にFMDで血管内皮機能を測定した。全体ではコルヒチンは血管内皮機能を改善しなかったが白血球数7500以上のサブグループでは改善が認められた。冠動脈疾患でも白血球数の増加した（白血球活性化が認められる）集団ではコルヒチンが有効である可能性が示唆された。
- 用量設定試験は製剤の問題で研究実施が遅延し、現在琉球大学のIRBを通過した段階である。当初プラセボ、0.5mg、0.25mg、0.125mgの比較であったが0.125mgの製剤が不可能であり、前2用量の比較とした。大阪大学で製剤、シオノギ分析センターで製剤試験を進めている。7月キックオフの予定である。

Although CAD mortalities of Japanese patients with CAD are deemed relatively low, our analysis of registry of CAD patients with type 2 diabetes (n=8000) showed high residual risk and limited value of intensive risk factor control in such patients under the standard treatment and suggested newer interventions are apparently necessary. From the pathophysiological studies so far, "inflammation" has been regarded as the main mechanism of arteriosclerosis, while a treatment specifically targeting "inflammation" has not been developed so far. Colchicine has an anti-inflammatory effect that contributes to suppression of progression of arteriosclerosis through inhibition of leukocyte activation, and a few clinical trials showed that colchicine improved cardiovascular outcome. Analysis of our registry also showed the association between leukocyte count as an indicator of leukocyte activation and cardiovascular event risk, suggesting that inhibition of leukocyte activation by colchicine is promising as a therapeutic drug candidate.

Our research project, therefore, is translational research for additional Indication of colchicine as a cardiovascular event inhibitor. We have done the pharmacokinetic (PK) study, the pharmacokinetic / pharmacodynamic (PKPD) study and the pilot study assessing effect of colchicine on endothelial function in CAD patients. We also finalized the study protocol of Phase 2 dose finding study and prepared the trial drug.

The PK study showed that colchicine accumulated in the leukocytes revealed different pharmacokinetics from blood with a longer elimination half-life as much as 40 hours. it was considered necessary to conduct a dose finding study to evaluate the effectiveness of low dose.

The PKPD study showed that Colchicine 0.5mg/day inhibited FFA induced leukocyte activation up to 48 hour after the last administration in humans and that Pharmacokinetics of colchicine in polymorphonuclear cells appeared to be associated with this anti-inflammatory effect of colchicine.

FMD study showed colchicine at 0.5mg per day for 1 week improved endothelial function assessed by FMD in CAD patients with higher leukocyte count (>7500). This result suggests that colchicine may

We are about to start phase 2 dose finding study as a physician-initiated clinical trial for approval soon.

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 件、国際誌 件)

1. Kawazoe Y, Miyamoto K, **Morimoto T**, Yamamoto T, Fuke A, Hashimoto A, Koami H, Beppu S, Katayama Y, Itoh M, Ohta Y, Yamamura H; DESIRE trial investigators. Effect of dexmedetomidine on mortality and ventilator-free days in patients requiring mechanical ventilation with sepsis: A randomized clinical trial. JAMA 2017 (in press).
2. Taniguchi T, **Morimoto T**, Shiomi H, Ando K, Kanamori N, Murata K, Kitai T, Kawase Y, Izumi C, Miyake M, Mitsuoka H, Kato M, Hirano Y, Matsuda S, Inada T, Nagao K, Murakami T, Takeuchi Y, Yamane K, Toyofuku M, Ishii M, Minamino-Muta E, Kato T, Inoko M, Ikeda T, Komasa A, Ishii K, Hotta K, Higashitani N, Kato Y, Inuzuka Y, Maeda C, Jinnai T, Morikami Y, Saito N, Minatoya K, Kimura T; CURRENT AS registry investigators. High-gradient versus low-gradient severe aortic stenosis: Demographics, clinical outcomes, and effects of the initial aortic valve replacement strategy on long-term prognosis. Circ Cardiovasc Interv 2017 (in press).
3. Taniguchi T, Shiomi H, **Morimoto T**, Watanabe H, Ono K, Shizuta S, Kato T, Saito N, Kaji S, Ando K, Kadota K, Furukawa Y, Nakagawa Y, Horie M, Kimura T. Incidence and prognostic impact of heart failure hospitalization during follow up after primary percutaneous coronary intervention in ST-segment elevation myocardial infarction. Am J Cardiol 2017 (in press).
4. Watanabe H, **Morimoto T**, Shiomi H, Furukawa Y, Nakagawa Y, Ando K, Kadota K, Kimura T. Chronic total occlusion in non-infarct-related artery is closely associated with increased five-year mortality in patients with ST-segment elevation acute myocardial infarction undergoing primary percutaneous coronary intervention (From the CREDO-Kyoto AMI registry). EuroIntervention 2017;12(13). pii: EIJ-D-15-00421.
5. Toyota T, Shiomi H, **Morimoto T**, Natsuaki M, Kimura T. Short versus prolonged dual antiplatelet therapy (DAPT) duration after coronary stent implantation: a comparison between the DAPT study and 9 other trials evaluating DAPT duration. PLoS One 2017 (in press).

6. Saito Y, Okada S, Ogawa H, Soejima H, Sakuma M, Nakayama M, Doi N, Jinnouchi H, Waki M, Masuda I, **Morimoto T**; JPAD trial investigators. Low-dose aspirin for primary prevention of cardiovascular events in patients with type 2 diabetes: 10-year follow-up of a randomized controlled trial. *Circulation* 2017;135:659-670.
7. Shiomi H, **Morimoto T**, Kitaguchi S, Nakagawa Y, Ishii K, Haruna Y, Takamisawa I, Motooka M, Nakao K, Matsuda S, Mimoto S, Aoyama Y, Takeda T, Murata K, Akao M, Inada T, Eizawa H, Hyakuna E, Awano K, Shirotani M, Furukawa Y, Kadota K, Miyauchi K, Tanaka M, Noguchi Y, Nakamura S, Yasuda S, Miyazaki S, Daida H, Kimura K, Ikari Y, Hirayama H, Sumiyoshi T, Kimura T; ReACT investigators. The ReACT Trial: Randomized evaluation of routine follow-up coronary angiography after percutaneous coronary intervention trial. *JACC Cardiovasc Interv* 2017;10:109-117.
8. Toyota T, **Morimoto T**, Shiomi H, Yoshikawa Y, Yaku H, Yamashita Y, Kimura T. Very late scaffold thrombosis of bioresorbable vascular scaffold: Systematic review and a meta-analysis. *JACC Cardiovasc Interv* 2017;10:27-37.
9. Yamashita Y, Shiomi H, **Morimoto T**, Yaku H, Furukawa Y, Nakagawa Y, Ando K, Kadota K, Abe M, Nagao K, Shizuta S, Ono K, Kimura T; CREDO-Kyoto AMI registry investigators. Cardiac and noncardiac causes of long-term mortality in ST-segment-elevation acute myocardial infarction patients who underwent primary percutaneous coronary intervention. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 2017;10:e002790.
10. Yamaji K, Kohsaka S, **Morimoto T**, Fujii K, Amano T, Uemura S, Akasaka T, Kadota K, Nakamura M, Kimura T; J-PCI registry investigators. Relation of ST-segment elevation myocardial infarction to daily ambient temperature and air pollutant levels in a Japanese nationwide percutaneous coronary intervention registry. *Am J Cardiol* 2017;119:872-880.
11. Vlachojannis GJ, Puricel S, Natsuaki M, **Morimoto T**, Smits PC, Kimura T. Biolimus-eluting versus everolimus-eluting stents in coronary artery disease: a pooled analysis from the NEXT (NOBORI biolimus-eluting versus XIENCE/PROMUS everolimus-eluting stent) and COMPARE II (Abluminal biodegradable polymer biolimus-eluting stent versus durable polymer everolimus-eluting stent) randomised trials. *EuroIntervention* 2017;12:1970-1977.
12. Ohya M, Kadota K, Toyofuku M, **Morimoto T**, Higami H, Fuku Y, Yamaji K, Muranishi H, Yamaji Y, Nishida K, Furukawa D, Tada T, Ko E, Ando K, Sakamoto H, Tamura T, Kawai K, Kimura T; AOI LMCA stenting registry investigators. Long-term outcomes after stent implantation for left main coronary artery (from the multicenter assessing optimal percutaneous coronary intervention for left main coronary artery stenting registry). *Am J Cardiol* 2017;119:355-364.
13. Nagao K, Tamura A, **Morimoto T**, Shimamura K, Yukawa H, Ito H, Hayashi F, Makita T, Takemura G, Sato Y, Inada T, Kimura T, Tanaka M. Liver fibrogenesis marker, 7S domain of collagen type IV in patients with acutely decompensated heart failure: Correlates, prognostic value and time course. *Int J Cardiol* 2017 (in press).

14. Kitai T, Taniguchi T, **Morimoto T**, Toyota T, Izumi C, Kaji S, Kim K, Saito N, Nagao K, Inada T, Minamino-Muta E, Kato T, Inoko M, Ishii K, Koyama T, Sakata R, Furukawa Y, Kimura T; CURRENT AS registry investigators. Different clinical outcomes in patients with asymptomatic severe aortic stenosis according to the stage classification: Does the aortic valve area matter? *Int J Cardiol* 2017;228:244-252.
15. Kawaji T, Shiomi H, **Morimoto T**, Furukawa Y, Nakagawa Y, Kadota K, Ando K, Mizoguchi T, Abe M, Takahashi M, Kimura T; CREDO-Kyoto AMI investigators. Long-term clinical outcomes in patients with ST-segment elevation acute myocardial infarction complicated by cardiogenic shock due to acute pump failure. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care* 2016 (in press).
16. Yamaji K, Shiomi H, **Morimoto T**, Nakatsuma K, Toyota T, Ono K, Furukawa Y, Nakagawa Y, Kadota K, Ando K, Shirai S, Onodera T, Watanabe H, Natsuaki M, Sakata R, Hanyu M, Nishiwaki N, Komiya T, Kimura T. Effects of age and sex on clinical outcomes after percutaneous coronary intervention relative to coronary artery bypass grafting in patients with triple-vessel coronary artery disease. *Circulation* 2016;133:1878-91.
17. Kaitani K, Inoue K, Kobori A, Nakazawa Y, Ozawa T, Kurotobi T, Morishima I, Miura F, Watanabe T, Masuda M, Naito M, Fujimoto H, Nishida T, Furukawa Y, Shirayama T, Tanaka M, Okajima K, Yao T, Egami Y, Satomi K, Noda T, Miyamoto K, Haruna T, Kawaji T, Yoshizawa T, Toyota T, Yahata M, Nakai K, Sugiyama H, Higashi Y, Ito M, Horie M, Kusano KF, Shimizu W, Kamakura S, **Morimoto T**, Kimura T, Shizuta S; EAST-AF Trial Investigator. Efficacy of Antiarrhythmic drugs Short-Term use after catheter ablation for Atrial Fibrillation (EAST-AF) trial. *Eur Heart J* 2016;37:610-8.
18. Shiomi H, Yamaji K, **Morimoto T**, Shizuta S, Nakatsuma K, Higami H, Furukawa Y, Nakagawa Y, Kadota K, Ando K, Sakata R, Okabayashi H, Hanyu M, Shimamoto M, Nishiwaki N, Komiya T, Kimura T. Very long-term (10 to 14 year) outcomes after percutaneous coronary intervention versus coronary artery bypass grafting for multivessel coronary artery disease in the bare-metal stent era. *Circ Cardiovasc Interv* 2016;9:e003365.
19. Tanaka H, Morino Y, Abe M, Kimura T, Hayashi Y, Muramatsu T, Ochiai M, Noguchi Y, Kato K, Shibata Y, Hiasa Y, Doi O, Yamashita T, **Morimoto T**, Hinohara T, Fujii T, Mitsudo K. Impact of J-CTO score on procedural outcome and target lesion revascularisation after percutaneous coronary intervention for chronic total occlusion: a substudy of the J-CTO Registry (Multicentre CTO Registry in Japan). *EuroIntervention* 2016;11:981-988.
20. Okada S, **Morimoto T**, Ogawa H, Sakuma M, Soejima H, Nakayama M, Jinnouchi H, Waki M, Akai Y, Ishii H, Saito Y; Investigators for the Japanese Primary Prevention of Atherosclerosis with Aspirin for Diabetes (JPAD) trial. Is long-term low-dose aspirin therapy associated with renal dysfunction in patients with type 2 diabetes? JPAD2 cohort study. *PLoS One* 2016;11:e0147635.
21. **Morimoto T**, Crawford B, Wada K, Ueda S. Comparative efficacy and safety of novel oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation: A network meta-analysis with the

- adjustment for the possible bias from open label studies. *J Cardiol* 2015;66:466-74.
22. Taniguchi T, **Morimoto T**, Shiomi H, Ando K, Kanamori N, Murata K, Kitai T, Kawase Y, Izumi C, Miyake M, Mitsuoka H, Kato M, Hirano Y, Matsuda S, Nagao K, Inada T, Murakami T, Takeuchi Y, Yamane K, Toyofuku M, Ishii M, Minamino-Muta E, Kato T, Inoko M, Ikeda T, Komasa A, Ishii K, Hotta K, Higashitani N, Kato Y, Inuzuka Y, Maeda C, Jinnai T, Morikami Y, Sakata R, Kimura T; CURRENT AS Registry Investigators. Initial surgical versus conservative strategies in patients with asymptomatic severe aortic stenosis. *J Am Coll Cardiol* 2015;66:2827-38.
 23. Yamaji K, Shiomi H, **Morimoto T**, Toyota T, Ono K, Furukawa Y, Nakagawa Y, Kadota K, Ando K, Shirai S, Kato M, Takatsu Y, Doi O, Kambara H, Suwa S, Onodera T, Watanabe H, Natsuaki M, Kimura T. Influence of sex on long-term outcomes after implantation of bare-metal stent: A multicenter report from the coronary revascularization demonstrating outcome study-Kyoto (CREDO-Kyoto) registry cohort-1. *Circulation* 2015;132:2323-33.
 24. Kobori A, Shizuta S, Inoue K, Kaitani K, **Morimoto T**, Nakazawa Y, Ozawa T, Kurotobi T, Morishima I, Miura F, Watanabe T, Masuda M, Naito M, Fujimoto H, Nishida T, Furukawa Y, Shirayama T, Tanaka M, Okajima K, Yao T, Egami Y, Satomi K, Noda T, Miyamoto K, Haruna T, Kawaji T, Yoshizawa T, Toyota T, Yahata M, Nakai K, Sugiyama H, Higashi Y, Ito M, Horie M, Kusano KF, Shimizu W, Kamakura S, Kimura T; UNDER-ATP Trial Investigators. Adenosine triphosphate-guided pulmonary vein isolation for atrial fibrillation: the UNmasking Dormant Electrical Reconduction by Adenosine TriPhosphate (UNDER-ATP) trial. *Eur Heart J* 2015;36:3276-87.
 25. Watanabe H, **Morimoto T**, Natsuaki M, Furukawa Y, Nakagawa Y, Kadota K, Yamaji K, Ando K, Shizuta S, Shiomi H, Tada T, Tazaki J, Kato Y, Hayano M, Abe M, Tamura T, Shirotani M, Miki S, Matsuda M, Takahashi M, Ishii K, Tanaka M, Aoyama T, Doi O, Hattori R, Kato M, Suwa S, Takizawa A, Takatsu Y, Shinoda E, Eizawa H, Takeda T, Lee JD, Inoko M, Ogawa H, Hamasaki S, Horie M, Nohara R, Kambara H, Fujiwara H, Mitsudo K, Nobuyoshi M, Kita T, Kastrati A, Kimura T; CREDO-Kyoto PCI/CABG registry cohort-2 investigators. Antiplatelet therapy discontinuation and the risk of serious cardiovascular events after coronary stenting: Observations from the CREDO-Kyoto registry cohort-2. *PLoS One* 2015;10:e0124314.
 26. Natsuaki M, Kozuma K, **Morimoto T**, Kadota K, Muramatsu T, Nakagawa Y, Akasaka T, Igarashi K, Tanabe K, Morino Y, Ishikawa T, Nishikawa H, Awata M, Abe M, Okada H, Takatsu Y, Ogata N, Kimura K, Urasawa K, Tarutani Y, Shiode N, Kimura T. Final 3-year outcome of a randomized trial comparing second-generation drug-eluting stents using either biodegradable polymer or durable polymer: NOBORI biolimus-eluting versus XIENCE/PROMUS everolimus-eluting stent trial. *Circ Cardiovasc Interv* 2015;8:e002817.
 27. Shiomi H, **Morimoto T**, Furukawa Y, Nakagawa Y, Tazaki J, Sakata R, Okabayashi H, Hanyu M, Shimamoto M, Nishiwaki N, Komiya T, Kimura T; CREDO-Kyoto PCI/CABG Registry Cohort-2 Investigators. Comparison of five-year outcome of percutaneous coronary intervention

- with coronary artery bypass grafting in triple-vessel coronary artery disease (from the coronary revascularization demonstrating outcome study in Kyoto PCI/CABG registry cohort-2). *Am J Cardiol* 2015;116:59-65.
28. Toyota T, Shiomi H, **Morimoto T**, Kimura T. Meta-Analysis of Long-Term Clinical Outcomes of Everolimus-Eluting Stents. *Am J Cardiol* 2015;116:187-94.
 29. Yamaji K, Natsuaki M, **Morimoto T**, Ono K, Furukawa Y, Nakagawa Y, Kadota K, Ando K, Shirai S, Watanabe H, Shiomi H, Kimura T. Long-term outcomes after coronary stent implantation in patients presenting with versus without acute myocardial infarction (an observation from coronary revascularization demonstrating outcome study-Kyoto registry cohort-2). *Am J Cardiol* 2015;116:15-23.
 30. Yano M, Natsuaki M, **Morimoto T**, Nakagawa Y, Kawai K, Miyazaki S, Muramatsu T, Shiode N, Namura M, Sone T, Oshima S, Nishikawa H, Hiasa Y, Hayashi Y, Nobuyoshi M, Mitsudo K, Kimura T; j-Cypher Registry Investigators. Antiplatelet therapy discontinuation and stent thrombosis after sirolimus-eluting stent implantation: Five-year outcome of the j-Cypher Registry. *Int J Cardiol* 2015;199:296-301.
 31. Izuhara M, Ono K, Shiomi H, **Morimoto T**, Furukawa Y, Nakagawa Y, Shizuta S, Tada T, Tazaki J, Horie T, Kuwabara Y, Baba O, Nishino T, Kita T, Kimura T; CREDO-Kyoto PCI/CABG Registry Cohort-2 investigators. High-density lipoprotein cholesterol levels and cardiovascular outcomes in Japanese patients after percutaneous coronary intervention: a report from the CREDO-Kyoto registry cohort-2. *Atherosclerosis* 2015;242:632-8.
 32. Watanabe H, Shiomi H, Nakatsuma K, **Morimoto T**, Taniguchi T, Furukawa Y, Nakagawa Y, Horie M, Kimura T; CREDO - Kyoto AMI investigators. Clinical efficacy of thrombus aspiration on 5-year clinical outcomes in patients with ST-segment elevation acute myocardial infarction undergoing percutaneous coronary intervention. *J Am Heart Assoc* 2015;4:e001962.
 33. **Morimoto T**. Investigating the quality of care in cardiovascular medicine. *Circ J* 2015;79:966-8.
 34. Arao K, Yasu T, Endo Y, Funazaki T, Ota Y, Shimada K, Tokutake E, Naito N, Takase B, Wake M, Ikeda N, Horie Y, Sugimura H, Momomura S, Kawakami M. Effects of Pitavastatin on Walking Capacity and CD34+/133+ Cell Number in Patients with Peripheral Artery Disease. *Heart and Vessels*. 2017 in press
 35. Umemoto T, Yasu T, Arao K, Ikeda N, Horie Y, Sugimura H, Kawakami M, Fujita H, Momomura S. Pravastatin improves postprandial endothelial dysfunction and hemorheological deterioration in patients with effort angina pectoris. *Heart and Vessels*. 2017 Apr 10. doi: 10.1007/s00380-017-0974-7. [Epub ahead of print]
 36. 安 隆則、小林真由美、池宮城秀一、菊池佑二、清水理葉、河邊篤彦、相澤直輝、大城克彦、伊敷哲也、杉村浩之、堀江康人、石川まゆ子、大屋祐輔 微小血管網を模した新しいチップ BK8-4-6D の信頼性と臨床的意義に関する検討 *日本ヘモレオロジー学会誌* 2015, Vol. 14, 13-18

37. Nakatani Y, Kawabe A, Matsumura M, Aso Y, Yasu T, Banba N, Nakamoto T. Effects of GLP-1 receptor agonists on heart rate and autonomic nerve system using Holter electrocardiography and a power spectrum analysis of heart rate variability. **Diabetes Care** 2016, 39:e22-e23 DOI:10.2337/dc15-1437
38. Kajikawa M, Maruhashi T, Iwamoto Y, Iwamoto A, Matsumoto T, Oda N, Hidaka T, Kihara Y, Chayama K, Goto C, Aibara Y, Nakashima A, Noma K, Higashi Y. A combination of flow-mediated vasodilation combined with nitroglycerine-induced vasodilation is more useful for prediction of cardiovascular events. *Hypertension*. 2016; 67: 1045-1052. (Clinical Implications. *Vascular Function and Cardiovascular Outcomes*. *Hypertension*. 2016; 67: 801.)
39. Higashi Y, Miyata T, Shigematu H, Origasa H, Fujita M, Matsuo H, Naritomi H, Matsuda H, Nakajima M, for the SEASON investigators. Baseline characterization of Japanese peripheral arterial disease patients; analysis on prospective Surveillance of cardiovascular Events in Antiplatelet-treated arterioSclerosis Obliterans patients in JapaN (SEASON). *Circ J*. 2016; 80: 712-721.
40. Morimoto H, Kajikawa M, Oda N, Idei N, Hirono H, Maruhashi T, Iwamoto Y, Kishimoto S, Matsui S, Aibara Y, Hidaka T, Kihara Y, Chayama K, Goto C, Noma K, Nakashima A, Ukawa T, Tsuji T, Higashi Y. Endothelial function measured by enclosed zone flow-mediated vasodilation is an independent predictor of cardiovascular events. *J Am Heart Assoc*. 2016; 5: e004385.

(2) 学会・シンポジウム等における口頭・ポスター発表

1. コルヒチンの血中及び白血球中の薬物動態、口頭、松下明子、植田真一郎他、第36回日本臨床薬理学会、2015/12/4、国内
2. Needs driven research によるアカデミア及び医療機関と産官の連携が創薬には必須である シンポジウム 「臨床薬理学研究成果の実用化に向けた産官学連携活動のあり方」 口頭、植田真一郎、第37回日本臨床薬理学会、2016/12/4、国内
3. Residual risk in coronary artery disease:How to assess and where to go? 口頭、植田真一郎、第81回日本循環器学会、2017/3/19、国内
4. Low dose colchicine inhibited leukocyte activation induced by free fatty acid in humans. ポスター、前田実花、熊谷雄治、松下明子、安隆則、植田真一郎、第81回日本循環器学会、2017/3/18、国内
5. Miyamoto K, Kawazoe Y, Morimoto T, Yamamoto T, Fuke A, Hashimoto A, Koami H, Beppu S, Katayama Y, Ito M, Ohta Y, Yamamura H. Dexmedetomidine for ventilated septic patients in ICU: a multicenter randomized controlled trial. *European Society of Intensive Care Medicine* 2016, Milan, Italy. October 1-5, 2016, 口頭, 国外.
6. Ueda S, Morimoto T, Node K. Lack of association between HbA1c and cardiovascular outcome in Japanese type 2 diabetic patients with coronary artery disease. *European Society of Cardiology Congress* 2015, London, UK. August 29-September 2, 2015, ポスター、国外.

7. Ueda S, Node K, Morimoto T, Inoue T, CHD Cohort Collaboration Group. Glycemic control and cardiovascular outcome: prospective cohort study in CAD patients with type 2 diabetes. 第79回日本循環器学会学術集会. 2015年4月24-26日. 大阪国際会議場, 大阪, 口頭, 国内.
8. 新しいマイクロ流路を用いた白血球活性化の新指標による心リハの評価, 口頭, 安隆則, 清水理葉, 東京国際フォーラム, 第22回心臓リハビリテーション学会学術集会, 2016/7/17, 国内.
9. 臨床研究支援室立ち上げと医師主導型無作為割り付け比較試験の支援体制について, 口頭, 新島昭子, 田村由馬, 岩瀬利康, 安隆則, 横浜市社会福祉センター, 第1回日本臨床薬理学会 関東・甲信越地方会, 2016/9/3, 国内.
10. Effect of GLP-1 receptor agonist on digestive tract movement evaluation using capsule endoscopy, Y. Nakatani, M Maeda, Y Majima, N. Domeki, Y. Miyashita, M. Matsumura, Y. Aso, N. Banba, T. Yasu, H. Harasawa, T. Nakamoto, MEO Arena(Munich Germany), 52nd European Association for the Study of Diabetes, September 15, 2016, 国外.
11. 新しい ex vivo 微小血管モデルにおける白血球活性化の指標の検討, ポスター, 清水理葉, 安隆則, 菊池佑二, 福田宏嗣, 東京ビッグサイト, 文部科学省ナノテクノロジープラットフォーム平成27年度「秀でた利用成果事例」, 2016/10/31, 国内.
12. Ex vivo の微小血管モデルを使用した流動中における白血球活性化の指標の検討, 口頭, 清水理葉, 安隆則, 谷中弘一, 菊池祐二, 秦信宏, 河邊篤彦, 堀江康人, 杉村浩之, 松下恭, 福田宏嗣, 梅田スカイビルタワーイースト3階エーザイ大阪C0会議室, 第23回日本ヘモレオロジー学会, 2016/11/26, 国内.
13. Low-dose colchicine inhibited leukocyte activation induced free fatty acid in humans, poster,
Mika Maeda, Yuji Kumagai, Akiko Mutoh, Takanori Yasu, Shinichiro Ueda, The 81st Annual Scientific Meeting of the Japanese Circulation Society (JCS2017) , 2017/3/19, 国内
14. 「Low-dose colchicine inhibited leukocyte activation induced free fatty acid in humans」ポスター, Mika Maeda, Akiko Mutoh, Yuji Kumagai, Shinichiro Ueda, 日本循環器学会総会 2017/3/19, 国内
15. Endothelial function and oxidative stress,
口頭, Yukihito Higashi, Sendai International Center, 2016/5/22, Sendai, 国内.
16. 喫煙による健康被害-個人から社会へ-喫煙と血管内皮機能,
口頭, 東幸仁, 仙台国際センター, 2016/3/19, 仙台, 国内.
17. 動脈硬化症診断,
口頭, 東幸仁, 仙台国際センター, 2016/7/15, 東京, 国内.

(3) 「国民との科学・技術対話社会」に対する取り組み
記載事項なし

(4) 特許出願
記載事項なし