

平成28年度 委託研究開発成果報告書

I. 基本情報

事業名： 早期探索的・国際水準臨床研究事業
Early-phase / Exploratory or International-standard Clinical Research
Project

研究開発課題名： 新規医薬品・医療機器等の創出、難治性疾患の治療法の開発および最適な治療法の確立に関する研究
Studies on creation of new medical products / devices, developing treatment for refractory disease and establishment of optimal treatment

研究開発担当者 所属： 国立大学法人北海道大学 北海道大学病院臨床研究開発センター
研究開発担当者 役職 氏名： 教授 佐藤 典宏
Hokkaido University Hospital Clinical Research and Medical Innovation
Center
Professor Norihiro Sato

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

【研究1】 分担研究開発課題名： 新規培養法による自己骨髄間質細胞による脳梗塞の再生医療
Research on Advanced Intervention using Novel Bone marrow stem
cell: RAINBOW project

研究開発分担者 所属： 国立大学法人北海道大学 北海道大学病院脳神経外科
研究開発分担者 役職 氏名： 教授 寶金 清博
Hokkaido University Hospital Neurosurgery
Professor Kiyohiro Houkin

【研究 2】 分担研究開発課題名：臨床応用を目指した慢性炎症制御に基づく新規心血管病治療法の開発

Developing new treatment for cardiovascular disease based on control of chronic inflammation in an effort to clinical applications

研究開発分担者 所属：国立大学法人北海道大学 北海道大学病院循環器内科

研究開発分担者 役職 氏名：准教授 石森 直樹

Hokkaido University Hospital Cardiovascular Medicine Associate
Professor Naoki Ishimori

【研究 3】 分担研究開発課題名：小児難治性白血病に対するボルテゾミブ併用化学療法

Clinical trial to evaluate the safety of Bortezomib combined with chemotherapy in children with refractory childhood acute lymphoblastic leukemia

研究開発分担者 所属：国立大学法人北海道大学 北海道大学病院小児科

研究開発分担者 役職 氏名：講師 井口 晶裕

Hokkaido University Hospital Pediatrics
Lecturer Akihiro Iguchi

【研究 4】 分担研究開発課題名：常染色体優性多発性嚢胞腎患者の肝嚢胞に対する球状塞栓物質による治療法開発

Multi institutional joint research of efficacy and safety of Transcatheter Arterial Embolization with Embosphere for Polycystic liver disease.

研究開発分担者 所属：国立大学法人北海道大学 北海道大学病院内科Ⅱ

研究開発分担者 役職 氏名：診療准教授 西尾 妙織

Hokkaido University Hospital Internal Medicine II
Associate Clinical Professor Saori Nishio

研究開発分担者 所属：東京女子医科大学病院 第四内科

研究開発分担者 役職 氏名：講師 望月 俊雄

Tokyo Women's Medical University Hospital Fourth Department of
Internal Medicine
Lecturer Mochizuki Toshio

研究開発分担者 所属：帝京大学医学部附属病院 泌尿器科

研究開発分担者 役職 氏名：准教授 武藤 智

Teikyo University Hospital
Associate Professor Satoru Muto

研究開発分担者 所属：新潟大学医歯学総合病院 腎・膠原病内科

研究開発分担者 役職 氏名：教授 成田 一衛

Niigata University Medical and Dental Hospital Nephrology and
Rheumatology

Professor Ichiei Narita

研究開発分担者 所属：大阪大学医学部附属病院 腎臓内科

研究開発分担者 役職 氏名：教授 猪阪 善隆

Osaka University Hospital Nephrology

Professor Yoshitaka Isaka

研究開発分担者 所属：順天堂大学医学部附属順天堂医院泌尿器科

研究開発分担者 役職 氏名：教授 堀江 重郎

Juntendo University Hospital Urology

Professor Shigeo Horie

【研究 5】 分担研究開発課題名：統合失調症ならびに双極性障害患者における糖脂質代謝障害と抗精神病薬使用時の代謝能変化に関する研究

Prospective cohort study for changes of metabolic measures during antipsychotic treatments in patients with schizophrenia and bipolar disorder.

研究開発分担者 所属：国立大学法人北海道大学 大学院医学研究科神経病態学講座精神医学分野

研究開発分担者 役職 氏名：久住 一郎

Department of Psychiatry, Hokkaido University Graduate School of
Medicine

Professor Ichiro Kusumi

【研究 6】 分担研究開発課題名：ベザフィブラートによるミトコンドリア脂肪酸代謝異常症（FAOD）の治療

The multicenter clinical trial of the efficacy and safety of bezafibrate for mitochondrial fatty acid Beta-oxidation disorders

研究開発分担者 所属：国立大学法人北海道大学 北海道大学病院小児科

研究開発分担者 役職 氏名：講師 白石 秀明

Hokkaido University Hospital Pediatrics

Lecturer Shiraishi Hideaki

研究開発分担者 所属：島根大学医学部小児科

研究開発分担者 役職 氏名：教授 山口 清次

Shimane University School of Medicine Department of Pediatrics

Professor Seiji Yamaguchi

研究開発分担者 所属：鹿児島市立病院

研究開発分担者 役職 氏名：医長 渡邊 健二

Kagoshima City Hospital

Director Kenji Watanabe

【研究 7】 分担研究開発課題名：重症クローン病に対する同種卵膜間葉系幹細胞による新たな治療法の開発

Developing new treatment for severe clone disease with same type of amnion-derived mesenchymal stem cells

研究開発分担者 所属：国立大学法人北海道大学 大学院医学研究科内科学講座消化器内科学分野

研究開発分担者 役職 氏名：准教授 大西 俊介

Department of Gastroenterology and Hepatology Hokkaido University

Graduate School of Medicine

Associate Professor Shunsuke Ohnishi

【研究 8】 分担研究開発課題名：HER2 過剰発現・遺伝子増幅腫瘍あるいは HER2 遺伝子変異陽性腫瘍に対する個別化治療の開発

Developing individualized treatment for HER2 overexpression / amplification or mutation positive tumors

研究開発分担者 所属：国立大学法人北海道大学 大学院医学研究科内科学講座腫瘍内科学分野

研究開発分担者 役職 氏名：教授 秋田 弘俊

Department of Medical Oncology Hokkaido University Graduate School of Medicine

Professor Hirotoshi Akita

研究開発分担者 所属：宮城県立がんセンター頭頸部外科

研究開発分担者 役職 氏名：医療部長 松浦 一登

Miyagi Cancer Center Head and Neck Surgery

Medical Director Kazuto Matsuura

研究開発分担者 所属：神戸大学医学部附属病院血液・腫瘍内科

研究開発分担者 役職 氏名：助教 清田 尚臣

Kobe University Hospital Medical Oncology and Hematology

Assistant Professor Naomi Kiyota

研究開発分担者 所属：国際医療福祉大学三田病院

研究開発分担者 役職 氏名：准教授 多田 雄一郎

International University of Health and Welfare, Mita Hospital

Associate Professor Yuichiro Tada.

研究開発分担者 所属：名古屋市立大学病院耳鼻いんこう科

研究開発分担者 役職 氏名：講師 伊地知 圭

Nagoya City University Hospital Otolaryngology

Lecturer Kei Ijichi

【研究 9】 分担研究開発課題名：TP を標的とした腫瘍診断薬^[123I]IIMU 注射薬の開発

Developing tumor diagnostic agents ^[123I]IIMU injection drug targeting TP

研究開発分担者 所属：国立大学法人北海道大学 大学院医学研究科病態情報学講座核医学分野

研究開発分担者 役職 氏名：教授 玉木 長良

Department of Nuclear Medicine Hokkaido University Graduate School of Medicine

Professor Nagara Tamaki

【研究 10】 分担研究開発課題名：スポットスキャン陽子線治療装置を用いた悪性腫瘍に対する放射線治療法の確立

Establishment of radiation therapy for malignant tumors using spot-scan proton beam radiation therapy equipment

研究開発分担者 所属：国立大学法人北海道大学 大学院医学研究科医学専攻病態情報学講座放射線医学分野

研究開発分担者 役職 氏名：教授 白土 博樹

Department of Radiation Medicine Hokkaido University Graduate School of Medicine

Professor Hiroki Shirato

II. 成果の概要（総括研究報告）

本研究では臨床研究品質確保体制整備事業による基盤を活用し、画期的医薬品等の創出、小児・難治性疾患の治療法の開発、市販薬等を用いた最適治療の確立を目的に、以下の10件の研究を行った。

【研究 1】 脳梗塞に対する自己骨髄間質細胞の定位的脳内移植による再生医療を目標に、安全性を主要評価項目とする医師主導治験の開始を目指した。PMDA 薬事戦略相談事前面談を 8 回、対面助言を 5 回実施し、治験開始に必要な規制要件をクリアした。平成 29 年 1 月 20 日に治験届を提出し、医師主導治験を開始した。

【研究 2】 心血管病に対する新規細胞治療の開発を目標に医師主導治験の開始を目指した。PMDA 薬事戦略相談事前面談を 8 回、対面助言を 6 回実施し、必要な規制要件をクリアした。治験届提出に向けて分担実施機関と製造・品質に係る事項の調整を行った。

【研究3】小児難治性急性白血病に対する治療法の開発を目指し、ボルテゾミブを用いた多剤併用療法の安全性を評価する探索的臨床試験を実施した。本試験には目標としていた6例の登録が完了し、全患者の全観察期間が終了した。本臨床試験で得られた試験成績をまとめた論文は *International Journal of Hematology* に掲載された。

【研究4】多発性肝嚢胞に対する球状塞栓物質を用いた治療法の開発を目指した医師主導治験を継続した。目標症例数である26例の登録を得て、全患者の全観察期間が終了した。データ仮固定を進め、統計解析報告書、総括報告書作成に向けた準備を行った。同時に企業との導出に向けた協議を始めた。

【研究5】統合失調症ならびに双極性障害患者に対する第二世代抗精神病薬による代謝能変化を明らかにし、新たな薬物療法ガイドラインを作成することを目指し大規模多施設共同研究を実施した。目標症例数1200例に対し1223例が登録され、平成28年3月末には最終患者の観察が終了した。データクリーニング、データ固定を経て、統計解析を実施した。論文投稿に向けた最終段階に至り、ガイドライン策定に向け、関連学会との調整を進めた。

【研究6】稀少疾患であるミトコンドリア脂肪酸代謝異常症の治療法確立を目指し2本の医師主導治験（有効性試験と長期安全性データ取得及び継続投与を目的に開始した継続試験）を実施した。また、長期安全性データ取得を目的に臨床研究を実施した。有効性試験には8例が登録され、全患者の全観察期間が終了したことから、データ固定、統計解析の実施と解析報告書の作成、総括報告書の作成を行った。QOL改善効果が認められ、臨床的有用性が示唆される結果となった。継続試験には7例が移行し、全患者の観察期間が終了したことから総括報告書作成の準備を開始した。同時に企業との導出に向けた協議を始めた。

【研究7】難治性クローン病に対して羊膜由来間葉系細胞を用いた新規細胞治療の確立を目指した。製剤の製造・品質に関する確認作業及び毒性・安全性薬理・造腫瘍性試験結果に関してPMDA薬事戦略相談(事前面談3回、対面助言7回)を実施し、治験開始前に必要なデータを取得してきた。同時に治験開始に向けた準備を進めた。本研究課題は平成28年9月に再生医療実用化研究事業に採択されたことから、平成28年10月31日付けで研究開発計画を修正し、本研究課題を分担研究から取り下げた。

【研究8】HER2陽性悪性腫瘍の個別化治療を目指し、治療法の検討を行った。免疫染色によるHER2過剰発現、DISHによる遺伝子増幅、HER2変異遺伝子陽性腫瘍の検出技術は確立しており、肺癌に対するHER2発現に関する網羅的解析と、これに続くTrastuzumabによる探索的臨床試験を開始し、目標登録数10例に対し7例登録し、引き続き症例を集積中である。唾液腺癌については、PMDA相談を経て、平成27年度に医師主導治験を開始し、目標症例数16例に対し15例登録した。候補症例が複数例いることから目標症例数達成の目途が立った。

【研究9】北海道大学で開発されたチミジンホスホリラーゼを標的とした新規腫瘍診断薬剤¹²³I]IIMUのFIH試験を実施した。試験薬の合成量が低下したことから合成プロセスを再度検証し、その原因特定を図った。合成収率が改善し、安定的な供給の目途が立ち、試験再開に向けた準備を行った。

【研究10】スポットスキャンに特化した陽子線治療について安全性探索的試験を実施した。本研究で得られたデータを56th Annual Conference Particle Therapy Co-Operative Group (PTCOG 56)で発表予定である。

In this study, the following 10 studies were conducted utilizing the infrastructure constructed by project for Securing High Quality Clinical Research for the purpose of creating innovative new drugs, developing treatment for pediatric / refractory disease and establishment of optimal treatment with commercial drugs.

【Study 1】

The investigator -initiated clinical trial of which primary endpoint is evaluation of safety has been set out to start for the purpose of establishing regenerative medicine with stereotactic intracerebral transplantation of self-bone-marrow stromal cell for stroke.

8 times discussion with PMDA through regulatory strategy consulting and 5 times interview advice meetings fulfilled the regulatory requirements for starting of trials.

The clinical trial was started after a submission of clinical trial notification on January 20, 2017.

【Study2】

The investigator -initiated clinical trial was set out to start for the purpose of developing new cell therapy for cardiovascular disease.

8 times discussion with PMDA through regulatory strategy consulting and 6 times interview advice meetings fulfilled the regulatory requirements for starting of trials. In order to submit a clinical trial notification, coordination with regards to manufacturing and quality were made with a sharing implementation institution.

【Study3】

An exploratory clinical trial was conducted to evaluate the safety of Bortezomib combined with chemotherapy for the purpose of developing treatment for refractory childhood acute leukemia. In this study, registration of 6 cases, the initial target, has been completed, and all of the observation periods for all patients has been completed. A research paper of study results attained with this clinical study was published on International Journal of Hematology.

【Study4】

The investigator-initiated clinical trial was continued for the purpose of developing treatment for polycystic liver disease with Embosphere. Registration of 26 cases, a target level, has been achieved, and all of the observation periods for all patients have completed. The clinical study data was temporally fixed and preparations for statistical analysis report and Clinical Study Reports has been proceeded. In addition, discussion with a company aiming licensing-out has been started at the same time.

【Study5】

A large multicenter clinical-study was conducted for the purpose of clarifying the change of metabolic measures caused by second-generation antipsychotic drugs for patients with schizophrenia and bipolar disorder, and creation of new guidelines for medical treatment. 1,223 cases, which exceeds the initial target of 1,200 cases, were registered, and observation of the last patient has completed in the end of March, 2016. A statistical analysis was performed following a data cleaning and a data lock. The final stage for submission of paper has been reached, and coordination with related Society(associations) was proceeded toward the guideline development.

【Study6】

Two investigator-initiated clinical trials, i.e. successive studies started toward an efficacy study, and long-term safety data acquisition and continuous administration, were conducted for the purpose of establishment of treatment for mitochondrial fatty acid beta-oxidation disorders known as one of rare diseases. A clinical study aimed for long-term safety data acquisition was also performed. 8 cases were registered in the efficacy study. After the completion of the observation of all the patients, data lock, implementation of statistical analyses, and writing study reports and clinical study reports have been completed. The results of the study showed effectiveness on QOL, and suggested its clinical benefits. 7 cases transferred to the successive study, and preparation for the clinical study report was started following the completion of the observation periods for all the patients. In addition, discussion with a company aiming licensing-out has been started at the same time.

【Study7】

The establishment of new cell therapy with human amniotic mesenchymal cells for moderate and active Crohn's disease was set out. Requisite data had been obtained before starting the study through PMDA regulatory strategy consultation, 3 times pre-interview and 7 times face-to-face counseling, for confirming pharmaceutical product / quality and results of toxicity, safety pharmacology and tumorigenicity testing. Preparation for the clinical-trial was carried out at the same time. However this research subject was withdrawn from this project it was selected for and admitted grant from "Research Project for Practical Applications of Regenerative Medicine" on October 31, 2016 and modifying research and development plans.

【Study8】

For the purpose of individualized treatment for HER2 positive malignant tumors, treatment approach was examined. Detection technique for HER2 overexpression by immunostaining, gene amplification by DISH and HER2 gene mutation positive tumors has already been established. Exploratory clinical trial with Trastuzumab has been started following a comprehensive analysis on expression of HER2 for lung cancer, and 7 cases in 10 initial target cases were registered. Cases have been collected continuously. As for salivary gland cancer, investigator-initiated clinical trial was initiated in FY 2015 through PMDA consulting, and 15 cases per 16 initial target cases were registered. Since there are a number of potential cases for this trial, it seems to be possible to collect the target number of subjects.

【Study9】

FIH study of new tumor diagnostic agents [¹²³I]IIMU targeting thymidine phosphorylase which was developed in Hokkaido University has been conducted. Because of the decreased synthetic quantity of study drug, further validation of the synthesis processes and identifying the cause was attempted. After the improvement of synthetic yield, attained prospect on stable supply, the preparation for resuming the study has been conducted.

【Study10】

Exploratory study Safety evaluation on proton-beam therapy specific to the spot-scan has been conducted. The data acquired from this study will be released in 56th Annual Conference Particle Therapy Co-Operative Group (PTCOG 56).

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 6件、国際誌 22件）

1. 七戸秀夫, 寶金清博. 脳梗塞患者に対する細胞治療の現状. 医学のあゆみ. 2015;254(1):119-122
2. Kawabori M, Route, Cell dose, and timing, Cell Therapy Against Cerebral Stroke, 2017, P73-85
3. 石森直樹, 絹川真太郎, 筒井裕之. NKT細胞活性化によるあらたな重症心不全治療の実用化. 医学のあゆみ. 2015;254(13):1179-1183.
4. Akihiro Iguchi, Yuko Cho, Minako Sugiyama, Yukayo Terashita, Tadashi Ariga, Yosuke Hosoya, Shinsuke Hirabayashi, Atsushi Manabe, Keisuke Hara, Tetsuya Aiba, Tsugumi Shiokawa · Hiroko Tada, Norihiro Sato, Bortezomib combined with standard induction chemotherapy in Japanese children with refractory acute lymphoblastic leukemia, International Journal of Hematology, in press
5. 久住一郎, 糖脂質代謝モニタリング、精神科治療学、2016;31（増刊）：143-147
6. Sakuhara Y, Transcatheter Arterial Embolization with Ethanol Injection in Symptomatic Patients with Enlarged Polycystic Kidneys. Radiology. 2015 Oct;277(1):277-85
7. Yamada K, Kobayashi H, Bo R, Purevsuren J, Mushimoto Y, Takahashi T, Hasegawa Y, Taketani T, Fukuda S, Yamaguchi S. Efficacy of bezafibrate on fibroblasts of glutaric acidemia type II patients evaluated using an in vitro probe acylcarnitine assay. , Brain Dev. 2017 Jan;39(1):48-57.
8. Djouadi F, Habarou F, Le Bachelier C, Ferdinandusse S, Schlemmer D, Benoist JF, Boutron A, Andresen BS, Visser G, de Lonlay P, Olpin S, Fukao T, Yamaguchi S, Strauss AW, Wanders RJA, Bastin J. Mitochondrial trifunctional protein deficiency in human cultured fibroblasts: effects of bezafibrate. Journal of Inherited Metabolic Disease 39(1): 47-58, 2016 (January) doi: 10.1007/s10545-015-9871-3
9. Onishi R, Ohnishi S, Human Amnion-Derived Mesenchymal Stem Cell Transplantation Ameliorates Dextran Sulfate Sodium-Induced Severe Colitis in Rats. Cell Transplant. 2015;24(12):2601-14
10. Ono M, Ohnishi S, Effects of human amnion-derived mesenchymal stromal cell transplantation in rats with radiation proctitis. Cytotherapy. 2015 Nov;17(11):1545-59
11. 坂本直哉, 山原研一, 大西俊介, 羊膜由来間葉系幹細胞を用いた肝硬変の治療法の開発. 羊膜由来間葉系幹細胞の再生医療製品化と急性 GVHD に対する治療応用. 重症クローン病に対する同種卵膜間葉系幹細胞による新規治療法の開発. 臨床評価. 2015;43(suppl XXXV):221-4
12. Miyamoto S, Ohnishi S, Onishi R, Tsuchiya I, Hosono H, Katsurada T, Yamahara K, Takeda H, Sakamoto N. Therapeutic effects of human amnion-derived mesenchymal stem cell transplantation and conditioned medium enema in rats with trinitrobenzene sulfonic acid-induced colitis. Am J Transl Res. 2017 Mar 15;9(3):940-952

13. Kanazawa K, Yokouchi H, Wang X, Ishida T, Fujita Y, Fujiuchi S, Harada T, Harada M, Takamura K, Oizumi S, Kinoshita I, Katsuura Y, Honjo O, Kojima T, Dosaka-Akita H, Isobe H, Munakata M, Nishimura M; Hokkaido Lung Cancer Clinical Study Group. Phase II trial of carboplatin and pemetrexed as first-line chemotherapy for non-squamous non-small cell lung cancer, and correlation between the efficacy/toxicity and genetic polymorphisms associated with pemetrexed metabolism: Hokkaido Lung Cancer Clinical Study Group Trial (HOT) 0902. *Cancer Chemother Pharmacol*, 74:1149-57, 2014.
14. 谷田部恭、里内美弥子、秋田弘俊、井上彰、後藤功一、曾田学、豊岡伸一、西野和美、萩原弘一、畑中豊 (日本肺癌学会バイオマーカー委員会). 肺癌患者における ALK 融合遺伝子検査の手引き (第 2.1 版). 日本肺癌学会, 2015 年 9 月.
15. 西野和美, 西尾和人, 畑中豊, 井上彰, 後藤功一, 里内美弥子, 曾田学, 豊岡伸一, 萩原弘一, 谷田部恭, 秋田弘俊 (日本肺癌学会バイオマーカー委員会). 肺癌患者における EGFR 遺伝子変異検査の手引き (第 3.05 版). 日本肺癌学会, 2016 年 12 月.
16. Hirayama Y, Sasaki J, Dosaka-Akita H, Ishitani K. Survey of the management of chemotherapy-induced peripheral neuropathy in Japan: Japanese Society of Medical Oncology. *ESMO Open*, 1:e000053, 2016.
17. Takashina T, Kinoshita I, Kikuchi J, Shimizu Y, Sakakibara-Konishi J, Oizumi, S, Nishimura M, Dosaka-Akita H. Combined inhibition of EZH2 and HDACs as a potential epigenetic therapy for non-small cell lung cancer cells. *Cancer Sci*, 107:955-62, 2016.
18. Clinical Outcomes and Prognostic Factors for Salivary Duct Carcinoma: A Multi-Institutional Analysis of 141 Patients. Otsuka K, Imanishi Y, Tada Y, Kawakita D, Kano S, Tsukahara K, Shimizu A, Ozawa H, Okami K, Sakai A, Sato Y, Ueki Y, Sato Y, Hanazawa T, Chazono H, Ogawa K, Nagao T. *Ann Surg Oncol*. 2016 Jun;23(6):2038-45.
19. Impact of hematological inflammatory markers on clinical outcome in patients with salivary duct carcinoma: a multi-institutional study in Japan. Kawakita D, Tada Y, Imanishi Y, Beppu S, Tsukahara K, Kano S, Ozawa H, Okami K, Sato Y, Shimizu A, Sato Y, Fushimi C, Takase S, Okada T, Sato H, Otsuka K, Watanabe Y, Sakai A, Ebisumoto K, Togashi T, Ueki Y, Ota H, Shimura T, Hanazawa T, Murakami S, Nagao T. *Oncotarget*. 2017 Jan 3;8(1):1083-1091
20. Kobashi N, Matsumoto H, Zhao S, Meike S, Okumura Y, Abe T, Akizawa H, Ohkura K, Nishijima K, Tamaki N, Kuge Y. The Thymidine Phosphorylase Imaging Agent 123I-IIMU Predicts the Efficacy of Capecitabine. *J Nucl Med*. 2016 Aug; 57(8): 1276-81
21. Nishijima K, Zhao S, Feng F, Shimizu Y, Akizawa H, Ohkura K, Tamaki N, Kuge Y Preclinical Evaluation of a Thymidine Phosphorylase Imaging Probe, [123I]IIMU, for Translational Research. *Perspectives on Nuclear Medicine for Molecular Diagnosis and Integrated Therapy*. 2016; 125-130
22. Shimizu S, A proton beam therapy system dedicated to spot-scanning increases accuracy with moving tumors by real-time imaging and gating and reduces equipment size. *PLoS One*. 2014 Apr 18;9(4):e94971
23. Shimizu S, Preliminary analysis for integration of spot-scanning proton beam therapy and real-time imaging and gating. *Phys Med*. 2014 Jul;30(5):555-8
24. Matsuura T, Fujii Y, Takao S, Yamada T, Matsuzaki Y, Miyamoto N, Takayanagi T, Fujitaka S, Shimizu S, Development and evaluation of a short-range applicator for treating

- superficial moving tumors with respiratory-gated spot-scanning proton therapy using real-time image guidance. *Phys Med Biol.* 2016 Feb 21;61(4):1515-31
25. Maeda K, Yasui H, Matsuura T, Yamamori T, Suzuki M, Nagane M, Nam JM, Inanami O, Shirato H., Evaluation of the relative biological effectiveness of spot-scanning proton irradiation in vitro. *J Radiat Res.* 2016 Jun;57(3):307-11.
 26. Yamada T, Miyamoto N, Matsuura T, Takao S, Fujii Y, Matsuzaki Y, Koyano H, Umezawa M, Nihongi H, Shimizu S., Shirato H., Umegaki K., Optimization and evaluation of multiple gating beam delivery in a synchrotron-based proton beam scanning system using a real-time imaging technique. *Phys Med.* 2016 Jul;32(7):932-7.
 27. Yoshimura T, Kinoshita R, Onodera S, Toramatsu C, Suzuki R, Ito YM, Takao S, Matsuura T, Matsuzaki Y, Umegaki K, Shirato H., Shimizu S. NTCP modeling analysis of acute hematologic toxicity in whole pelvic radiation therapy for gynecologic malignancies - A dosimetric comparison of IMRT and spot-scanning proton therapy (SSPT). *Phys Med.* 2016 Sep;32(9):1095-102
 28. Kanehira T, Matsuura T, Takao S, Matsuzaki Y, Fujii Y, Fujii T, Ito YM, Miyamoto N, Inoue T, Katoh N, Shimizu S., Umegaki K, Shirato H., Impact of Real-Time Image Gating on Spot Scanning Proton Therapy for Lung Tumors: A Simulation Study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2016 Sep 28. pii: S0360-3016(16)33238-2.

(2) 学会・シンポジウム等における口頭・ポスター発表

1. 自家骨髄間質細胞を用いた脳梗塞細胞治療 “治療機序の観点からの考察”,口頭,七戸秀夫, 第74回日本脳神経外科学会北海道支部会シンポジウム,2015/4,国内
2. The next generation of autologous bone marrow stromal cell transplantation for stroke. ポスター, Shichinohe H., American Association of Neurological Surgeons, Washington DC, 2015/5,国外
3. 脳梗塞の再生医療をめざして日本発の前臨床/臨床試験ガイドラインの必要性 ,口頭, 七戸秀夫, 第15回日本分子脳神経外科学会,浜松, 2015/8,国内
4. 脳梗塞の細胞治療:日本発の開発ガイドラインの必要性,口頭,七戸秀夫,第5回レギュラトリーサイエンス学会学術大会シンポジウム,東京,2015/9,国内
5. 脳梗塞に対する細胞治療-失われた機能を求めて,口頭,七戸秀夫,第74回日本脳神経外科学会学術総会特別企画,札幌,2015/10,国内
6. 自家骨髄間質細胞移植による脳梗塞再生医療をめざして,口頭,七戸秀夫,第5回北海道探索病理学研究シンポジウム,札幌,2015/10,国内
7. 自家骨髄間質細胞移植による脳梗塞再生医療をめざして,口頭,七戸秀夫,第27回日本脳循環代謝学会総会シンポジウム,富山,2015/10,国内
8. The next generation of autologous bone marrow stromal cell transplantation against stroke , ポスター,Shichinohe H., International Stroke Conference (ISC) 2016, Los Angeles ,2016/2, 国外

9. New guidelines for cell therapy against stroke in Japan ,口頭,Shichinohe H, International Stroke Conference (ISC) 2016, Los Angeles,2016/2,国外
10. 脳梗塞に対する自家骨髄間質細胞移植 : MSC2.0 ,口頭,七戸秀夫,日本再生医療学会総会,2016/3, 国内
11. ラット脳梗塞モデルにおける全身炎症所見～骨髄間質細胞(BMSC)移植による中枢神経再生治療のために,ポスター,譚成博,日本再生医療学会総会,2016/3,国内
12. 脳梗塞に対する自家骨髄間質細胞移植 RAINBOW 研究, 口頭, 川堀真人, 第 16 回日本再生医療学会総会, 2016/2, 国内
13. 脳梗塞に対する自家骨髄間質細胞移植治療 (RAINBOW 研究) , 口頭, 川堀真人, 第 42 回日本脳卒中学会学術総会, 2016/3, 国内
14. α -Galactosylceramide-pulsed human dendritic cells can ameliorate post-infarct cardiac remodeling and failure in mice, ポスター, Akimichi Saito, Naoki Ishimori, Mikito Nishikawa, Yoshihiro Masaki, Shintato Kinugawa, Hiroyuki Tsutsui,^{8th} International symposium on CD1/MR1, 2015/11/6, 国外
15. Development of novel therapeutic strategy for heart failure via activating invariant natural killer T cells, Naoki Ishimori, Akimichi Saito, Shintato Kinugawa, Wataru Mizushima, Norihiro Satoh, Teruyo Arato, Shinichiro Motohashi, Hiroyuki Tsutsui, 第 80 回日本循環器学会学術集会, 2016/3/18, 国内
16. α -Galactosylceramide-pulsed human dendritic cells can ameliorate post-infarct cardiac remodeling and failure in mice, ポスター, Saito A, European Society of Cardiology Congress 2016, Rome, 2016/8, 国外
17. Development of novel therapeutic strategy for heart failure via activating invariant natural killer T cells., 口頭, 石森直樹, 第 20 回日本心不全学会学術集会, 2016 年 10 月, 国内
18. 心筋症に対する新たな細胞治療の開発;ナチュラルキラーT細胞活性化による慢性炎症制御に基づく新たな心筋症治療の実用化, ポスター, 石森直樹, 2016 年度 AMED 事業合同成果報告会, 2017/2, 国内
19. An exploratory study of transcatheter arterial embolization with microspheres for symptomatic enlarged polycystic liver,作原祐介, Cardiovascular and Interventional Radiological Society of Europe 2015, Lisbon, 2015/9, 国外
20. An exploratory study of transcatheter arterial embolization with microspheres for symptomatic enlarged polycystic liver., 口頭, Sakuhara Y., The 45th Annual Meeting of Japanese Society of Interventional Radiology, 2016/5, 国外
21. 多発性嚢胞腎患者に対する球状塞栓物質を用いた腎 TAE の安全性と効果, 口頭, 川島圭介, 第 61 回日本透析医学会総会・総会, 2016/6, 国内
22. シンポジウム : 良性疾患の塞栓術「多発性嚢胞腎、多発性肝嚢胞に対する球状塞栓物質を用いた TAE の試み」,口頭, 作原祐介, 第 52 回日本医学放射線学会秋季臨床大会, 2016/9, 国内
23. Progress in detection and treatment for inborn metabolic diseases., 口頭, Yamaguchi S, Annual Meeting of Vietnamese Pediatric Association, Hanoi, 2016/11/, 国外
24. 統合失調症ならびに双極性障害患者における血糖モニタリングガイダンスの検討,口頭,久住一郎,第 45 回日本神経精神薬理学会,2015/9/25/, 国内

25. Screening for diabetes using Japanese blood glucose monitoring guidance in patients with bipolar disorder treated with antipsychotics: A cross-sectional analysis of baseline data. ポスター, Kusumi I 30th The International College of Neuropsychopharmacology World Congress 2016/7, 国外
26. A prospective cohort study for metabolic measures during antipsychotic treatments in patients with schizophrenia and schizoaffective disorder: A cross-sectional analysis of baseline data., ポスター, Kusumi I, 30th The International College of Neuropsychopharmacology World Congress, 2016/7, 国外
27. RI トレーサー法による β 酸化能評価と in vitro probe アッセイの比較: ベザフィブラートの反応性について, 口頭, 山田健治, 坊亮輔, 小林弘典, 長谷川有紀, 山口清次, 竹谷健, 第 58 回日本先天代謝異常学会, 2016/10, 国内
28. Human Amnion-Derived Mesenchymal Stem Cell Transplantation Ameliorates Dextran Sulfate Sodium-Induced Severe Colitis in Rats, Reizo Onishi, Shunsuke Ohnishi, Takehiko Katsurada, Naoya Sakamoto, 3rd JSGE International Topic Conference, 2015/4/24, 国内
29. 羊膜由来間葉系幹細胞を用いた消化器疾患治療-first-in-human 臨床試験へ向けて-, ポスタ, 大西俊介, 第 64 回日本輸血・細胞治療学会総会シンポジウム, 2016/4, 国内
30. Conditioned medium obtained from amnion-derived mesenchymal stem cell culture prevents esophageal stricture after endoscopic submucosal dissection in pigs, ポスター, Ohnishi S, Mizushima T, Hosono H, Tsuda M, Onishi R, Sakamoto N., International Society for Stem Cell Research 2016, 2016/6, 国外
31. 多施設共同による唾液腺導管癌の後方視的観察研究-救済治療の課題と今後の展望-, 加納里志, 第 115 回日本耳鼻咽喉科学会 2014/5/14-17, 福岡
32. 唾液腺癌を対象とした HER2 タンパク過剰発現および遺伝子増幅検査法の臨床的バリデーションに関する検討,加納里志,第 39 回日本頭頸部癌学会(第 4 回アジア頭頸部癌学会),2015/6/3-6、神戸
33. 唾液腺導管癌における HER2 下流シグナルの解析, 加納里志, 第 38 回日本頭頸部癌学会 2014/6/12-13、東京
34. Genetic and Expression Analysis of HER2 in Salivary Duct Carcinoma, Kano S, IFHNOS 5th World Congress 2014/7/27-30, New York
35. 多施設共同による唾液腺導管癌に対する HER2 発現解析と新たな臨床試験, 加納里志, 第 210 回北海道地方部会、2014/10/12, 札幌
36. 多施設共同による唾液腺導管癌の後方視的観察研究と新たな臨床試験, 加納里志, 第 41 回北海道頭頸部腫瘍研究会、2015/2/28、札幌
37. 多施設共同による唾液腺導管癌の後方視的観察研究-救済治療の課題と新たな治療法の開発- : 加納里志、第 13 回日本臨床腫瘍学会、2015/7/16-18、札幌
38. Screening for HER2 alterations and HER2-targeted therapy in non-small cell lung cancer, 口頭,木下一郎,札幌(第 13 回日本臨床腫瘍学会学術集会,2015/7/18,国内)
39. 肺癌におけるドライバー遺伝子の解析と治療開発: HER2 標的治療,口頭,木下一郎,札幌(日本臨床口腔病理学会学術集会),2015/7/30,国内

40. 非小細胞肺癌における HER2 及び関連分子異常の観察研究 (HOT1303-A) と HER2 陽性非小細胞肺癌に対するトラスツズマブの第 II 相試験 (HOT1303-B) の進行状況報告, 口頭, 木下一郎, 秋田弘俊, 札幌 (北海道癌談話会), 2015/9/12, 国内
41. 唾液腺導管癌における HER2 下流シグナルの解析: 加納里志, 第 60 回日本唾液腺学会、2015/12/5、東京
42. Kinoshita I, Akita H. HER2-targeted therapy in non-small cell lung cancer and salivary gland cancer. 4th HUH-SNUH-SHH Joint Symposium, Sapporo, 2016.
43. 唾液腺導管癌における免疫組織化学的発現解析—多施設共同による 152 症例の検討—, 加納里志, 第 213 回日本耳鼻咽喉科学会北海道地方部会、2016/3/27、札幌
44. HOT/LC-SCRUM-Japan を利用した HER2 を標的とする肺癌治療の可能性, 口頭、木下一郎、第 56 回日本呼吸器学会学術講演会、シンポジウム, 京都, 2016/4/8、国内
45. 唾液腺導管癌における免疫組織化学的発現解析—多施設共同による 152 症例の検討—: 加納里志 第 54 回日本癌治療学会、2016/10/20-22、横浜
46. 中咽頭癌に合併し多発骨転移との鑑別が困難であった急性リンパ球性白血病の一例, 口頭, 渡邊史郎, 平田健司, 志賀哲, 豊永拓哉, 小林健太郎, 真鍋治, 岡本祥三, 内山裕子, 宗像大和, 孫田恵一, 西嶋剣一, 久下裕司, 玉木長良, 第 78 回日本核医学会 北日本地方会, 2015/10/23, 国内
47. Preclinical translational researches of novel PET and SPECT tracers: ¹⁸F-FDiFA and ¹²³I-IIMU for hypoxia and thymidine phosphorylase imaging., 口頭, Zhao S, Nishijima K, Matsumoto H, Akizawa H, Ohkura K, Tamaki N, Kuge Y, The 11th Asia Oceania Congress of Nuclear Medicine and Biology, 2015/10/31, 国内
48. Preclinical evaluation of thymidine phosphorylase imaging probe, [¹²³I]IIMU, A road to First-in-human clinical study (Oral)., 口頭, Nishijima K, Zhao S, Matsumoto H, Akizawa H, Ohkura K, Shiga T, Hirata K, Watanabe S, Okamoto S, Tamaki N and Kuge Y, Ninth Japan-China Joint Seminar on Radiopharmaceutical Chemistry (JCSRC 2015), 2015/11/8, 国内
49. Phase I, First-in-Human Study of [¹²³I]IIMU, a Novel Thymidine Phosphorylase Tracer - Preliminary Report., 口頭, 渡邊史郎, 第 75 回日本医学放射線学会総会, 2016/4, 国内
50. TP イメージング製剤・[¹²³I]IIMU の First-in-Human Study : 中間報告, 口頭, 渡邊史郎, 日本分子イメージング学会第 11 回総会・学術集会, 2016/5, 国内
51. First-in-Human Study of a Novel Thymidine Phosphorylase Tracer [¹²³I]IIMU in Healthy Volunteers - Preliminary Report., 口頭, Watanabe S, The 63rd Society of Nuclear Medicine Annual Meeting, 2016/7, 国外
52. Preclinical and Translational Researches of [¹²³I]IIMU, a Novel SPECT Probe for Thymidine Phosphorylase Imaging: A Road to First-In-Human Clinical Study., 口頭, Yuji Kuge, Symposium, “Cancer Thranostics” ., 2016/ 10, 国外
53. 光子線治療学から粒子線治療学へ, シンポジウム, 清水伸一, 第 51 回日本医学放射線学会秋季臨床大会 シンポジウム(盛岡), 2015/10/2~2015/10/5, 国内
54. 最先端陽子線治療装置に託された使命, 特別講演, 清水伸一, 第 52 回全国自治体病院学会 特別講演 (函館), 2015/10/3, 国内

55. Spot-scanning proton beam therapy (SSPT) with or without the use of a real-time tumor-tracking function: Clinical Experience., Katoh N, Shimizu S, Nishioka K, Hashimoto T, Inoue T, Matsuura T, Takao S, Onimaru R, Umegaki K, Shirato H, 第 75 回日本医学放射線学会総会, 2016/4/14-17, 国内
56. 呼吸性移動を持った肝腫瘍に対する実時間画像同期陽子線治療の線量率および照射時間に関する検討, 清水伸一、加藤徳雄、高尾聖心、松浦妙子、宮本直樹、橋本孝之、西岡健太郎、吉村高明、梅垣菊男、白土博樹 第 75 回日本医学放射線学会総会、2016/4/14-17 国内
57. 北海道大学病院の小児がん陽子線治療に対する取り組み, 橋本孝之、井口晶裕、寺坂俊介、杉山美奈子、大島淳二郎、山口 秀、小林浩之、長 祐子、清水伸一、鬼丸力也、白土博樹 第 68 回北日本小児科学会, 2016/9/10, 国内
58. Treatment Time and Dose Rate Analysis for Respiratory Moving Liver Tumor Using Real-time-image Gated Spot Scanning Proton Beam Therapy System., Shimizu S, Katoh N, Takao S, Matsuura T, Miyamoto N, Hashimoto T, Nishioka K, Yoshimura T, Umegaki K, Shirato H., ASTRO 2016 Annual Meeting, 2016/9/25-28, 国外
59. On-board cone-beam computed tomography with spot-scanning proton therapy system is useful for considering of replanning in head and neck region: case presentation., Tsuchiya K, Yasuda K, Hashimoto T, Takao S, Umegaki K, Shirato H., Particle Therapy Co-Operative Group, North America 3rd Annual Conference, 2016/10/23-26., 国外
60. Seamless spot-scanning proton beam therapy for unresectable, large (> 25 cm) soft tissue and bone sarcomas: two case reports., Hashimoto T, Takao S, Matsuura T, Shimizu S, Umegaki K, Shirato H. Particle Therapy Co-Operative Group, North America 3rd Annual Conference, 2016/10/23-26., 国外
61. 肝癌に対する体幹部定位放射線治療と陽子線治療 (シンポジウム) , 加藤徳雄, 第 75 回日本医学放射線学会総会, 2016/4/14-17, 国内
62. 気管内挿管下全身麻酔管理で陽子線治療を実施した小児がんの 2 症例, 橋本孝之、敦賀健吉、小林浩之、井口晶裕、本多昌平、杉山未奈子、安田耕一、宮城 久之、山口 秀、藤田憲明、大島淳二郎、長 祐子、鬼丸力也、清水伸一、寺坂俊介、森本裕二、白土 博樹, 第 58 回小児血液・がん学会学術集会, 2016/12/15-17, 国内

(3) 「国民との科学・技術対話社会」に対する取り組み

1. 陽子線治療, 清水伸一, 日本臨床腫瘍学会 Patient Advocate Program(PAP) ランチョンセミナー (札幌) , 2015/7/17, 国内
2. 難治がんへの挑戦,秋田弘俊, 第 13 回日本臨床腫瘍学会学術集会・市民公開講座, 2015/7/18, 国内
3. からだにやさしい陽子線治療について,清水伸一, 府民公開講座 (京都) , 2015/7/22, 国内
4. 世界に先駆ける最先端医療をあなたに どうしたら切らないで、痛みが少なくて治せるか トータルケアを目指して, 清水伸一, 日本総合医学会第 9 回北海道大会講演 (札幌) , 2015/9/27, 国内
5. 北海道大学病院陽子線治療センターについて,清水伸一, 市民公開講座・北海道大学病院寄附講座記念講演会 (札幌) , 2015/11/7, 国内

6. 放射線治療・陽子線治療 -副作用のすくないがん治療-, 清水伸一, 第 75 回日本医学放射線学会総会 市民公開講座「からだにやさしいがん治療」, 2016/3/26, 国内
7. "肺がんの放射線治療, 井上哲也, 北海道新聞社主催市民公開講座, 「進歩する肺がん治療」: 札幌市教育文化会館, 2016/6/18, 国内
8. 肝がんに対する陽子線治療 (ミニレクチャー), 加藤徳雄, 第 27 回北海道肝がん研究会、2016/6/25, 国内
9. 「最新の薬物療法」, 秋田弘俊: 第 6 回道新がんリレー講座. 札幌市 (北海道新聞本社)、2016/8/26.
10. 移動するがんを治療する (ちえラボ講座 (第 3 回)), 清水伸一, 移動するがんを治療する世界初の陽子線治療装置を開発する, ちえりあ市民カレッジ, 2016/9/17, 国内
11. 特別講演「がん遺伝子診断と個別化治療」, 秋田弘俊, 市民のための北海道がんフォーラム (市民公開講座) 札幌市 (北海道がんセンター大講堂), 2016/12/3.

(4) 特許出願

該当事案なし