進基本計画への貢献が期待できると考えた。

B. 研究方法

阪大病院で実施した進行性悪性黒色腫を対象とした医師主導臨床研究を基に、治験の用法・用量設定や、検査項目等を設定し、治験デザイン（治験実施計画書）を構築した。

作成した治験実施計画書案、治験薬概要書案を基に、開発を適切に実施するために医薬品医療機器総合機構（PMDA）の制度である薬事戦略相談（事前面談、対面助言）を利用し、医薬品の開発の方向性について合意を得ながら開発を進めた。

これにより、治験及び非臨床試験を適切に実施し、国内では困難とされている革新的な新薬の開発を着実に進め、薬事上の承認取得を達成する予定である。

本年度は具体的には下記の作業について支援を行った。

① 各実施医療機関の治験審査委員会（IRB）への治験実施申請および承認取得
PMDA との事前面談、対面助言の結果を反映した各種書類を IRB に申請し、承認を得る。IRB からのコメントを反映させて書類を最終化。

② 治験計画届書（治験届）の提出
IRB から治験実施の承認を得て、治験届を PMDA へ提出する。30 日調査期間中に照会事項があれば対応し、適宜資料を修正した後、再度 IRB へ変更申請を実施。

③ 治験変更届書の提出
阪大病院にて治験届を提出後、他の施設においても IRB が通り次第、治験変更届書を提出し、治験開始可能な状況にする。

④ 医師主導治験の実施（FPI）
医師主導治験が開始となり、被験者の組入れを開始する。

（倫理面への配慮）

医師主導治験については、GCP 省令に則り計画を遂行する。

本治験は阪大病院の IRB において、本治験実施計画書及び説明文書、その他治験審査委員会が必要とする資料の内容を、倫理的、科学的及び医学的妥当性の観点から、また治験責任（分担）医師の適格性等について審査を行い、治験審査委員会が治験の実施を承認した後に実施することとなっている。

なお、利益相反に関して、本治験は臨床研究利益相反審査委員会で審査され、利益相反行為に該当しないとの判定を受けた後に実施される。

C. 研究結果

医師主導治験の準備及び実施を支援する体制を構築するために、以下のサポートを行った。一部の業務については CRO を選定し、3 社と再度契約を締結した。

治験実施計画については、定期的に開催している治験実施計画書検討委員会にて、計画内容の助言を行った。

前回の PMDA との薬事戦略相談のフォローアップとして 2013 年 11 月 28 日に実施した事前面談にて、治験薬の品質に関する試験について更に追加の品質試験を要求されたため、治験届の提出は延期となっていたが、追加の治験薬に関する品質試験が 2014 年 7 月下旬に完了したため、阪大病院における治験届の資料作成を支援し 2014

年8月11日にPMDAに治験届が受理された。
30日調査期間中にPMDAからの照会事項対応の支援を実施し、適宜資料を修正した後、IRBへ資料の変更申請を実施した。2014年10月1日より阪大病院にて治験開始が可能となり、未来医療開発部未来医療センターのCRC支援のもとに2014年11月7日にFPIを迎え第1症例目の被験者に治験薬が投与された。
2014年12月25日に効果安全性評価委員会が開催され、第1症例目の安全性について問題がないと判断されたため、第2症例目以降の登録が可能となった。
国立がん研究センター中央病院では、2015年1月28日にIRB審査により治験実施が承認された。
静岡県立静岡がんセンターでは、2015年3月26日にIRBにて再審査を予定している。
以上のように、医師主導治験の実施に向け準備及び支援を実施することで、静岡県立静岡がんセンターは承認見込みではあるが、多施設共同の医師主導治験における実施体制を構築することができた。

D. 考察
医師主導治験を実施するための支援を実施することで、純国産の未承認薬における多施設共同の治験実施体制を構築することができた。本ノウハウ、経験や資料はアカデミアにおける医薬品開発の支援の道標になり、未承認薬を用いた医師主導治験を実施するための基盤整備と薬事支援部門の強化の推進につながると考える。
今回、PMDAより指示された追加の試験がスケジュール変更の大きな原因となったが、医薬品開発を支援する上で矛盾や無駄も散見され、支援する上での課題が浮き彫りになってきた。
その一例として、各施設によってIRBで指示される事項が異なっていたことが挙げられる。本指示は各施設の開始時期に影響を与えた。今後は多施設共同で治験を実施する場合には上記を考慮し、よりスムーズな開発を実施するために解決方法を模索する必要がある。
アカデミアの医薬品開発は発展途上であるため、今後支援する上でより良い方向へ改善していく必要があると考える。

E. 結論
純国産の革新的な癌治療薬であるHVJ-Eの悪性黒色腫患者を対象とした医師主導治験の支援業務を行い、多施設共同の実施体制を構築することが出来た。今後はこの経験を活かし開発を加速させるように、支援体制も強化していかなければならない。

F. 健康危険情報
特になし。

G. 研究発表
1. 論文発表
1 N-glycans: phenotypic homology and structural differences between myocar-dial cells and induced pluripotent stem cell-derived cardiomyocytes. Kawamura T, Miyagawa S, Fukushima S, Yoshida A, Kashiyama N, Kawamura A, Ito E, Saito A, Maeda A, Eguchi H, Toda K, Lee JK, Miyagawa S, Sawa Y. PLoS One. 2014

Oct 30; 9(10):e111064. doi: 10.1371 / journal. pone.0111064. eCollection 2014. (国外)

2 Tissue inhibitor of metallo proteinase-1 and -3 improves cardiac function in an ischemic cardiomyopathy model rat.
Uchinaka A, Kawaguchi N, Mori S, Hamada Y, Miyagawa S, Saito A, Sawa Y, Matsuura N. Tissue Eng Part A. 2014 Nov; 20(21-22):3073 84. doi:10.1089 /ten. TEA.2013.0763. Epub 2014. (国外)

3 Targeted Delivery of Adipocytokines Into the Heart by Induced Adipocyte Cell-Sheet Transplantation Yields Immune Tolerance and Functional Recovery in Autoimmune-Associated Myocarditis in Rats. Kamata S, Miyagawa S, Fukushima S, Imanishi Y, Saito A, Maeda N, Shimomura I, Sawa Y. Circ J. 2014 Nov 5. [Epub ahead of print] (国外)

4 Cell-sheet Therapy With Omentopexy Promotes Arteriogenesis and Improves Coronary Circulation Physiology in Failing Heart. Kainuma S, Miyagawa S, Fukushima S, Pearson J, Chen YC, Saito A, Harada A, Shiozaki M, Iseoka H, Watabe T, Watabe H, Horitsugi G, Ishibashi M, Ikeda H, Tsuchimochi H, Sonobe T, Fujii Y, Naito H, Umetani K, Shimizu T, Okano T, Kobayashi E, Daimon T, Ueno T, Kuratani T, Toda K, Takakura N, Hatazawa J, Shirai M, Sawa Y. Mol Ther. 2015 Feb; 23(2):374-86.doi: 10.1038 / mt.2014.225. Epub 2014. (国外)

5 Functional and Electrical Integration of Induced Pluripotent Stem Cell-Derived Cardiomyocytes in a Myocardial Infar -ction Rat Heart. Higuchi T, Miyagawa S, Pearson JT, Fukushima S, Saito A, Tsuchimochi H, Sonobe T, Fujii Y, Yagi N, Astolfo A, Shirai M, Sawa Y. Cell Transplant. 2015 Jan 20. [Epub ahead of print] (国外)

2. 学会発表

1 Toward a clinical application of pseudovirion to cancer therapy. Novel therapy of hemagglutinating virus of Japan Envelope (HVJ-E) for intractable cancer. Lee CM, Saito A, Tanemura A, Nonomura N, Kaneda Y. Molecular Medicine Tri-Conference (Cancer Immuno -therapy 2015) ポスター発表、サンフランシスコ, Feb.19-20th, 2015. (国外)

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

なし。

2. 実用新案登録

なし。

3. その他

なし。

厚生労働科学研究費補助金
（がん対策推進総合研究事業（革新的がん医療実用化研究事業））
分担研究報告書

末端黒子型悪性黒色腫におけるアポトーシス誘導能および細胞増殖能の解析

研究分担者　横関博雄　　東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科皮膚科学分野　教授
佐藤貴浩　　防衛医科大学校皮膚科　教授
研究協力者　並木　剛　　東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科皮膚科学分野　講師

研究要旨　　悪性黒色腫は皮膚癌の中でも難治性が高く症例数も多い。特に我が国では末端黒子型悪性黒色腫の発症率が高いことが知られている。近年、悪性黒色腫の遺伝子異常を標的とした治療の開発が急速に進んでいるが、主に白色人種に発症率の高い表在拡大型悪性黒色腫に対して開発が進められている。しかしながら我が国での発症率の高い末端黒子型悪性黒色腫では遅れているのが現状である。

我が国における悪性黒色腫を用いたComparative Genomic Hyridization (CGH)法によるゲノム異常解析より第1番染色体長腕領域と第6番染色体短腕領域での染色体レベルでの増幅が予後と相関することを以前に我々は示したが（Namiki T et al. Cancer Genet Cytogenet 2005)、その領域内でも第1番染色体長腕領域内の1q32に位置する***NUAK2***遺伝子の増幅が特に末端黒子型悪性黒色腫の無再発生存期間と強く相関することが分かった（P= 0.0036）(Namiki et al. Proc Natl Acad Sci USA 2011)。このためNUAK2の機能異常が末端黒子型悪性黒色腫の発症進展に関与していることが示唆される。

癌細胞における有効な治療薬を開発する際には、そのターゲットとする遺伝子を特定した上で、その機能異常を培養細胞を用いたin vitro系とマウスなどの小動物を用いたin vivo系の双方で解析することが重要となる。本研究においてはin vitro系とin vivo系の双方を用いてNUAK2遺伝子の機能異常をアポトーシス誘導能を含めて解析を行い検討することで有効な分子標的薬の開発研究基盤を確立することを目的とする。

A．研究目的

近年、悪性黒色腫の遺伝子異常を標的とした治療の開発が急速に進んでいるが、主に白色人種に発症率の高い表在拡大型悪性黒色腫に対して開発が進められている。しかしながら我が国での発症率の高い末端黒子型悪性黒色腫では遅れているのが現状である。

現在までの我々の研究結果より、末端黒子型悪性黒色腫の予後（無再発生存期間）と強く相関する遺伝子としてNUAK2が特定されている（Namiki et al. Proc Natl Acad Sci USA 2011)。このためNUAK2が末端黒子型悪性黒色腫の発症進展にどのように関わっているかを解明することは、分子標的治療開発にとっても重要と考えられ

る。

本研究においては末端黒子型悪性黒色腫の発症進展メカニズムにつき細胞増殖およびアポトーシスの観点より解明を進めていく。特にアポトーシス誘導能の解明については本研究課題「癌特異的アポトーシスを誘導する革新的分子標的薬による難治性皮膚癌に対する治療薬の医師主導臨床治験による実用化開発」を行う上においての分子メカニズムの基本を解明する研究ともなり、臨床治験前の基礎的研究基盤を形成するものと考えられる。

B．研究方法

悪性黒色腫細胞株のゲノム増幅と欠失をreal-time PCR を用いて解析し、NUAK2とPTENのゲノムレベルでの遺伝子量を定量。目的とする遺伝子異常（NUAK2 増幅とPTEN欠失）を有する細胞株として、末端黒子型悪性黒色腫細胞株よりSM2-1を、表在拡大型悪性黒色腫細胞株よりC32を特定した。これら細胞株を使用し、NUAK2遺伝子の阻害をLentiviral vectors carrying shRNA targeting NUAK2を用いて行い、PTEN下流のシグナル伝達路の阻害をLy294002を用いて行った。その上で、細胞増殖能をCell number analysisで、細胞周期異常をFACS解析にて、アポトーシスをAnnexin Vを用いたFACS解析にて行った。

（倫理面への配慮）

臨床検体を用いる研究については、東京医科歯科大学医学部倫理委員会に申請を行いすでに承認を受けている（課題名：悪性黒色腫の予後と相関する遺伝子発現に関する研究、承認番号：1968）。研究に参加して頂く被験者の方には文書および口頭にて説明とし、同意書を得た後に研究を行った。

C．研究結果

shNUAK2を用いたNUAK2の阻害により表在拡大型悪性黒色腫細胞株（C32）と末端黒子型悪性黒色腫細胞株（SM2-1）の双方で細胞数は有意差をもって減少したが、特に末端黒子型悪性黒色腫細胞株にて顕著であった（図１Ａ）。この原因として細胞周期制御異常を想定しPIを用いたFACS解析を行ったところ表在拡大型悪性黒色腫細胞株ではG0G1期の増加とS期の減少がみられG1-Sチェックポイントでの制御異常と考えられたが、末端黒子型悪性黒色腫細胞株ではNUAK2の阻害により著明な細胞死がみられるため解析不能であった（図１Ｂ）。このためAnnexin Vを用いたFACS解析を行ったところ末端黒子型悪性黒色腫細胞株にてNUAK2阻害による著明なアポトーシス誘導が確認できた（図１Ｃ）。

D．考察

NUAK2 阻害により末端黒子型悪性黒色腫細胞株にて著明なアポトーシスを誘導することが確認できた。この結果は表在拡大型悪性黒色腫細胞株では軽度であり、NUAK2 増幅は悪性黒色腫の発症進展において末端黒子型悪性黒色腫と表在拡大型悪性黒色腫では異なる役割を担っていることが想定できる。また末端黒子型悪性黒色腫においてはNUAK2をターゲットとしてアポトーシスを制御することにより分子標的治療開発が可能になると思われる。

E．結論

末端黒子型悪性黒色腫細胞のアポトーシス制御において NUAK2 が枢要な役割を担っている可能性につき示した。今後、アポトーシスを至る制御メカニズムをさらに解明して分子標的治療への開発につなげていく。

F．健康危険情報

該当なし。

G．研究発表

1．論文発表

1) **Namiki T**, Tanemura A, Valencia JC, Coelho SG, Passeron T, Kawaguchi M, Vieira WD, Ishikawa M, Nishijima W, Izumo T, Kaneko Y, Katayama I, Yamaguchi Y, Yin L, Polley EC, Liu H, Kawakami Y, Eishi Y, Takahashi E, **Yokozeki H**, Hearing VJ; AMP kinase-related kinase NUAK2 affects tumor growth, migration, and clinical outcome of human melanoma. ***Proc Natl Acad Sci USA***, 108(16):6597-602, 2011

2) **Namiki T**, Coelho SG, Hearing VJ; NUAK2: an emerging acral melanoma oncogene. ***Oncotarget***,2(9):695-704, 2011.

3) Sone Y, **Namiki T**, Munetsugu T, Ueno M, Tokoro S, Nishizawa A, Takayama K, **Yokozeki H**; A case of subungual melanoma with bone invasion: Destructive local invasion and multiple skin metastases. ***J Eur Acad Dermatol Venereol***, 2015 (in press)

2．学会発表

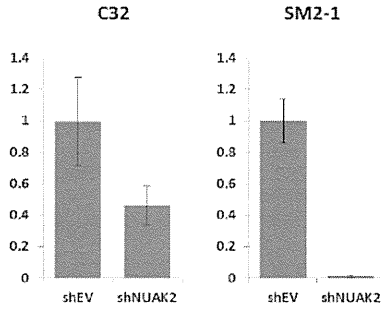
1) **Namiki T**, Valencia JC, Coelho SG, Yin L, Kawaguchi M, Vieira WD, Kaneko Y, Tanemura A, Katayama I, Kawakami Y, **Yokozeki H**, Hearing VJ：Nuak2 amplification coupled with Pten deficiency confers tumorigenicity to melanomas via cdk2, International Investigative Dermatology EDINBURGH 2013

H．知的財産権の出願・登録状況
（予定を含む。）

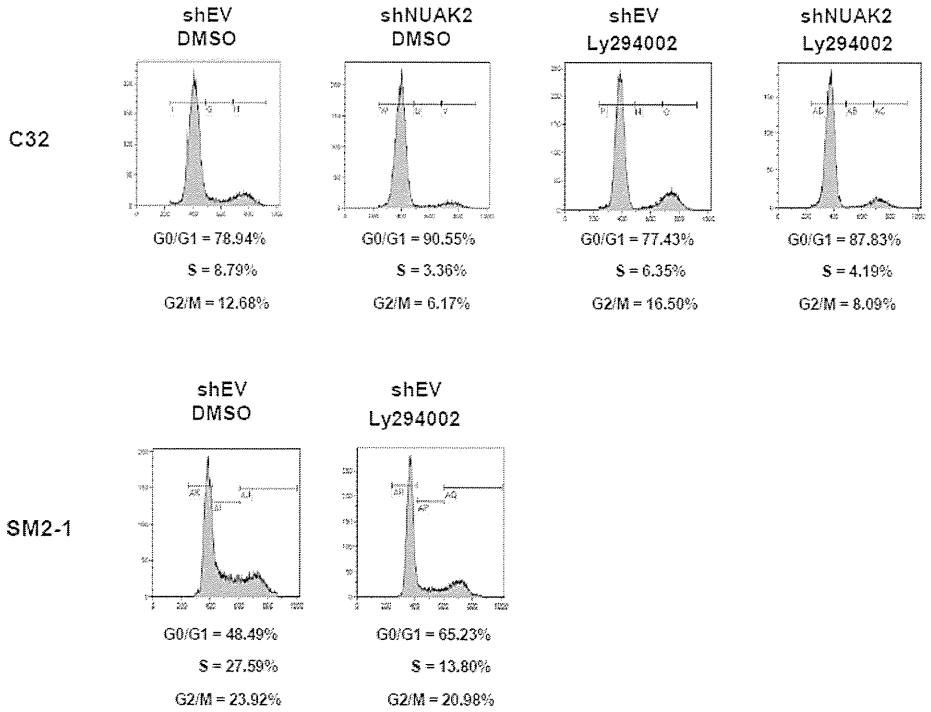
なし

図1

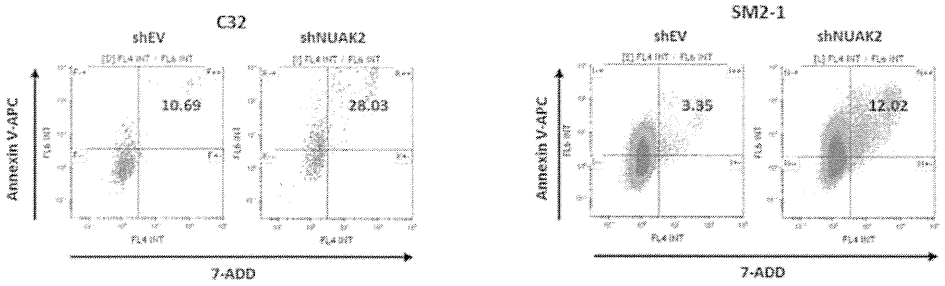
A　NUAK2の阻害により増殖細胞数が減少する。特に末端黒子型悪性黒色腫細胞(SM2-1)で著明に減少。



B　NUAK2の阻害によりG1-Sチェックポイントでの制御異常を生じる



C　NUAK2の阻害のより末端黒子型悪性黒色腫細胞で著明なアポトーシスが誘導される



厚生労働科学研究費補助金（革新的がん医療実用化研究事業）
分担研究報告書

進行性悪性黒色腫患者を対象としたGEN0101腫瘍内局所投与による安全性／忍容性及び予備的な有効性検討のためのオープンラベル用量漸増試験

研究分担者：清原　祥夫（静岡県立　静岡がんセンター皮膚科部長）

研究要旨: 進行性悪性黒色腫患者を対象としたGEN0101腫瘍内局所投与による安全性/忍容性の検討をすることにより、第Ⅱ相臨床試験以降の推奨用量を決定し、DLT（Dose Limiting Toxicity）を検討するため、プロトコールを作成し治験実施計画をまとめた。一方、静岡がんセンター皮膚科でこの臨床試験を実行するため、同センター倫理審査委員会へ審査申請し、予備審査委員会を経て本審査委員会で審査を受けた（審査日：2015年1月22日）。その審査結果は「保留（治験実施計画書の修正版が提出された後に再審査）」となり、本委員会からの指示事項を踏まえた修正治験実施計画書をまとめ、再審査を受けることとなった（再審査予定日：2015年3月26日）。

A. 研究目的

進行性悪性黒色腫患者を対象としたGEN0101腫瘍内局所投与による安全性/忍容性の検討をすることにより、第Ⅱ相臨床試験以降の推奨用量を決定し、DLT（Dose Limiting Toxicity）を検討する。

B. 研究方法

パラミクソウイルス科レスピロウイルス属のウイルスの一種であるHVJ（Hemagglutinating virus of Japan）のZ株を、アルキル化剤（β-プロピオラクトン）処理と紫外線照射による不活性化工程、カラムクロマトグラフィー法による精製工程、凍結乾燥による製剤化工程により製造したGEN0101（凍結乾燥HVJ-E製剤）をプロトコールに従い進行性悪性黒色腫患者の病巣内に局所投与することにより安全性／忍容性及び予備的な有効性を検討するためのオープンラベル用量漸増試験を行う。

C. 研究結果

静岡がんセンター皮膚科でこの臨床試験を実行するため、同センター倫理審査委員会へ審査申請中であるが、予備審査委員会を経て2015年1月22日に本審査委員会で審査を受けた。その審査結果は「保留（治験実施計画書の修正版が提出された後に再審査）」となった。

D. 考察

治験実施計画書の修正が指示された。指示事項は以下の２点である。

(1) DLTとして定義した事象以外の有害事象が発現した際の休薬基準、中止基準、投与を再開する際の基準について明文化する。

(2)「19.1　倫理的原則」及び「21.2　説明文書・同意文書の内容」に記載されている「医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令」の日付を最新の改正版の日付（平成26年7月30日厚生労働省令第87号）に修正する。

E. 結論

本委員会からの指示事項を踏まえた修正治験実施計画書をまとめ、再審査を受けることとなった（再審査予定日：2015年3月26日）。

F. 健康危険情報

特になし。

G 研究発表

特になし

Ⅳ.班会議プロブラム

厚生労働科学研究費補助金「平成24年度難病・がん等の疾患分野の医療の実用化研究事業（がん関係研究分野）」
課題名：癌特異的アポトーシスを誘導する革新的分子標的薬による難治性皮膚癌に対する治療薬の医師主導臨床治験による実用化開発（２４２８０３０１）

第3回班会議アジェンダ

日　時：2014年10月19日　14：00～16：00
場　所：大阪大学医学・工学研究科　東京ブランチ
参加者（敬称略・五十音順）：甘利　裕邦；荒木　富子；猪爪　隆史；上島　暁世；
風見 健介；金田 安史；清原　英司；清原　祥夫；斎藤　勝久；坂本　麻子；
桜井 敏晴；杉山　大介；高崎　江美；種村　篤；
坪井謙之介；中島　俊洋；並木　剛；本間　信之；山崎　直也；吉川 周佐；
李　千萬
司会：種村　篤

1. HVJ－Eの抗腫瘍作用　最新データ（金田 安史）　14：00～14：20

2. メラノーマでのPD-1に関する研究報告　（猪爪　隆史）　14：20～14：30

3. 治験実施計画等の概要の説明（種村　篤）　14：30～14：50

・治験開始について
・PMDAからの指摘事項について
・実施計画書について

4. 治験薬について（ジェノミディア株式会社　中島　俊洋）　14：50～15：00

・ウイルス否定試験について
・治験薬の搬入について

5. EDCの使用方法について（スタットコム株式会社　甘利　裕邦）　15：00～15：15

6. 質疑応答　15：15～15：35

7. 今後の進捗について　（斎藤　勝久）　15：35～15：55

以上

Ⅴ.研究成果の刊行に関する一覧表

書籍

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の編集者名	書　籍　名	出版社名	出版地	出版年	ページ
片山一朗	皮膚科・外用ステロイド	小松康宏、渡邉裕司	Pocket Drugs 2014	医学書院	東京	2014	1007-9
片山一朗	蕁麻疹・痒疹・皮膚瘙痒症　11.ステロイドが必要な蕁麻疹治療の決め手ー本当にステロイドが必要な蕁麻疹かを判断する解決法は？	宮地良樹	苦手な外来皮膚疾患100の解決法	メディカルレビュー社	東京	2014	58-9
片山一朗	膠原病・類縁疾患　30.ドライアイをみたときの対処法の決め手ーシェーグレン症候群を見逃がさない解決法は？	宮地良樹	苦手な外来皮膚疾患100の解決法	メディカルレビュー社	東京	2014	96-7
片山一朗	第8章　神経・内分泌・免疫系と皮膚老化	前田憲寿	ファインケミカルシリーズ美肌科学の最前線	シーエムシー出版	東京	2014	61-71
片山一朗	Ⅲ. アレルギー診療の問診・診断のコツ③　皮膚病変	大久保公裕	イチから知りたい　アレルギー診療　ー領域を超えた総合対策ー	全日本病院出版会	東京	2014	32-40
片山一朗	第１章　全身　11 瘙痒感（かゆみ）	井上智子 稲瀬直彦	緊急度・重症度からみた症状別看護過程+病態関連図　第2版	医学書院	東京	2014	196-202
片山一朗	XI.皮膚科疾患　4. 接触皮膚炎（かぶれ）	監修：門脇　孝・小室一成・宮地良樹 責任編集：宮地　良樹	診療ガイドラインUP-TO-DATE 2014-2015	メディカルレビュー社	東京	2014	626-30
山崎直也	17 皮膚の悪性腫瘍	古江増隆・山崎直也	皮膚悪性腫瘍に克つ：診断・治療の進歩と新しい時代の到来. 皮膚科臨床アセット	中山書店	東京	2014	2-10

小俣渡, **山﨑直也**	悪性黒色腫，従来の化学療法	古江増隆・山崎直也	皮膚科臨床アセット 17 皮膚の悪性腫瘍	中山書店	東京	2014	55-8
山﨑直也	悪性黒色腫，肘リンパ節生検　肘リンパ節郭清	古江増隆・山崎直也	皮膚科臨床アセット 17 皮膚の悪性腫瘍	中山書店	東京	2014	126-30

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Maeda Y, Nishikawa H, Sugiyama D, Ha D, Hamaguchi M, Saito T, Nishioka M, Wing JB, Adeegbe D, **Katayama I**, Sakaguchi S	Detection of self-reactive $CD8^+$ T cells with an anergic phenotype in healthy individuals.	Science	346(6216)	1536-40	2014
Itoi S, Tanemura A, Hayashi M, Nagata N, Tani M, **Katayama I**	Transient Wheal Attack Corresponding to the Tumor Lesions of Primary Cutaneous Diffuse Large B Cell Lymphoma, Leg Type after Successive Rituximab Treatment.	Case Rep Dermatol	6(3)	218-21	2014
Hayashi M, Tanemura A, Matsuda K, Hosokawa K, Izumi M, Ohara K, Mihm MC, **Katayama I**	Pigmented epithelioid melanocytoma with lymph node metastasis in a patient with uncontrolled atopic dermatitis.	Dermatol	41(11)	1023-5	2014
Horimukai K, Morita K, **Katayama I**,Saito H, Ohya Y(26人中１９番目)	Application of moisturizer to neonates prevents development of atopic dermatitis.	J Allergy Clin Immunol	134(4)	824-30	2014
Kurata R, Futaki S, Nakano I, Tanemura A, Murota H, **Katayama I**, Sekiguchi K	Isolation and characterization of sweat gland myoepithelial cells from human skin.	Cell Struct Funct	39(2)	101-12	2014
Katayama I, Kohno Y, Akiyama K, Aihara M, Kondo N, Saeki H, Shoji S, Yamada H, Nakamura K; Japanese Society of Allergology	Japanese guideline for atopic dermatitis 2014.	Allergol Int	63(3)	377-98	2014
Yang L, Fujimoto M, Muro ta H, **Katayama I**, Naka T (17人中16番目)	Proteomic identification of heterogeneous nuclear ribonucleoprotein K as a novel cold-associated autoantigen in patients with secondary Raynaud's phenomenon.	Rheumatology (Oxford)	54(2)	349-58	2014

Igawa K, Kokubu C, Yusa K, Umezawa A, **Katayama I**, Takeda J(16人中15番目)	Removal of reprogramming transgenes improves the tissue reconstitution potential of keratinocytes generated from human induced pluripotent stem cells.	Stem Cells Transl Med	3(9)	992-1001	2014
Yang F, Tanaka M, Watay a-Kaneda M, Yang L, Nakamura A, Matsumoto S, Attia M, Murota H, **Katayama I**	Topical application of rapamycin ointment ameliorates Dermatophagoides farina body extract-induced atopic dermatitis in NC/Nga mice.	Exp Dermatol	23(8)	568-72	2014
Kato K, Hanafusa T, Igawa K, Tatsumi M, Takahashi Y, Yamanaka T, **Katayama I**	A rare case of annular pustular psoriasis associated with pemphigus foliaceus.	Ann Dermatol	26(2)	260-1	2014
Itoi S, Tanemura A, Tani M, Kitaba S, Terao M, Murota H, Oiso N, **Katayama I**	Immunohistochemical Analysis of Interleukin-17 Producing T Helper Cells and Regulatory T Cells Infiltration in Annular Erythema Associated with Sjögren's Syndrome.	Ann Dermatol	26(2)	203-8	2014
Oiso N, Nomi N, Fukai K, Tanemura A, Suzuki T, **Katayama I**, Wakamatsu K, Muto M, Kawada A	Nevus depigmentosus with pale skin, yellow-brown hair and a light brown iris.	Eur J Dermatol.	24(3)	406-7	2014
Tanaka A, Hayaishi N, Kondo Y, Kurachi K, Tanemura A, **Katayama I**	Severe gangrene accompanied by varicella zoster virus-related vasculitis mimicking rheumatoid vasculitis.	Case Rep Dermatol	6(1)	103-7	2014
Itoi S, Tanemura A, Tsuji C, Kitaba S, Yokomi A, **Katayama I**, Tateishi C, Tsuruta D	A rare case of male bullous lupus erythematosus complicated with subsequent annular hypopigmentation.	Case Rep Dermatol	6(1)	91-7	2014
Murakami Y, Wataya-Kaneda M, Tanaka M, Takahashi A, Tsujimura A, Inoue K, Nonomura N, **Katayama I**	Two Japanese cases of birt-hogg-dubé syndrome with pulmonary cysts, fibrofolliculomas, and renal cell carcinomas.	Case Rep Dermatol	6(1)	20-8	2014
Kotobuki Y, Yang L, Serada S, Tanemura A, Yang F, Nomura S, Kudo A, Izuhara K, Murota H, Fujimoto M, **Katayama I**, Naka T	Periostin accelerates human malignant melanoma progression by modifying the melanoma microenvironment.	Piqment Cell Melanoma Res	27(4)	630-9	2014
Terao M, Tani M, Itoi S, Yoshimura T, Hamasaki T, Murota H, **Katayama I**	11ß-hydroxysteroid dehydrogenase 1 specific inhibitor increased dermal collagen content and promotes fibroblast proliferation.	PLoS One	9(3)	e93051	2014

Matsui S, Murota H, Ono E, Kikuta J, Ishii M, **Katayama I**	Olopatadine hydrochloride restores histamine-induced impaired sweating.	J dermatol Sci	74(3)	260-1	2014
Tamiya H, Terao M, Takiuchi T, Nakahara M, Sasaki Y, **Katayama I**, Yoshikawa H, Iwai K	IFN-γ or IFN-α ameliorates chronic proliferative dermatitis by inducing expression of linear ubiquitin chain assembly complex.	J Immunol	192(8)	3793-804	2014
Senda S, Igawa K, Nishioka M, Murota H, **Katayama I**	Systemic sclerosis with sarcoidosis: case report and review of the published work.	J Dermatol	41(5)	421-3	2014
Yang L, Murota H, Serada S, Fujimoto M, Kudo A, Naka T, **Katayama I**	Histamine Contributes to Tissue Remodeling via Periostin Expression.	Invest Dermatol	134(8)	2105-13	2014
Jin H, Arase N, Hirayasu K, Kohyama M, Sasazuki T, **Katayama I**, Lanier LL, Arase H（23人中21番目）	Autoantibodies to IgG/HLA class II complexes are associated with rheumatoid arthritis susceptibility.	Proc Natl Acad Sci U S A	111(10)	3787-92	2014
Suma A, Murota H, Kitaba S, Yamaoka T, Kato K, Matsui S, Takahashi A, Yokomi A, **Katayama I**	Idiopathic Pure Sudomotor Failure Responding to Oral Antihistamine with Sweating Activities.	Acta Derm Venereol	94(6)	723-4	2014
Hashimoto N, Tanemura A, Yamada M, Itoi S, **Katayama I**	Hepatitis C-related mixed type vitiligo in a patient with Ivemark syndrome.	J Dermatol.	41(2)	185-6	2014
Yamaoka T, Murota H, Tani M, **Katayama I**	Severe rosacea with prominent Demodex folliculorum in a patient with HIV.	J Dermatol	41(2)	195-6	2014
Yamaga K, Hanafusa T, Azukizawa H, Tanemura A, Nii T, Nishide M, Narazaki M, **Katayama I**	Immune reconstitution inflammatory syndrome in a patient with adult-onset Still's disease: graft-versus-host-like skin reaction with possible asymptomatic human herpes virus reactivation during steroid tapering.	Eur J Dermatol	24(1)	101-3	2014
Murota H, Itoi S, Terao M, Matsui S, Kawai H, Satou Y, Suda K, **Katayama I**	Topical cholesterol treatment ameliorates hapten-evoked cutaneous hypersensitivity by sustaining expression of 11β-HSD1 in epidermis.	Exp Dermatol.	23(1)	68-70	2014
Itoi S, Tanemura A, Kotobuki Y, Wataya-Kaneda M, Tsuruta D, Ishii M, **Katayama I**	Coexistence of Langerhans cells activation and immune cells infiltration in progressive nonsegmental vitiligo.	J Dermatol Sci	73(1)	83-5	2014

Inoue T, Yamaoka T, Murota H, Yokomi A, Tanemura A, Igawa K, Tani M, **Katayama I**	Effective oral psoralen plus ultraviolet a therapy for digital ulcers with revascularization in systemic sclerosis.	Acta Derm Venereol	94(2)	250-1	2014
Matsui S, Murota H, Takahashi A, Yang L, Lee JB, Omiya K, Ohmi M, Kikuta J, Ishii M, **Katayama I**	Dynamic analysis of histamine-mediated attenuation of acetylcholine-induced sweating via GSK3β activation.	Invest Dermatol	134(2)	326-34	2014
Murota H, Ei-Latif MA, Tamura T, **Katayama I**	Olopatadine hydrochloride decreases tissue interleukin-31 levels in an atopic dermatitis mouse model.	Acta Derm Venereol	94(1)	78-9	2014
Tanemura A, Deguchi A, Tanaka A, Kiyohara E, Kishioka A, Katayama I	A Rare Case of Mucinous Carcinoma of the Skin with Multiple Organ Metastases	European Journal of Dermatology	In press		2015
Hayashi M, **Tanemura A**, Matsuda K, Hosokawa K, Izumi M, Ohara K, Mihm MC, Katayama I	Pigmented epithelioid melanocytoma with lymph node metastasis in a patient with uncontrolled atopic dermatitis.	J Dermatol	41(11)	1023-5	2014
Kotobuki Y, Yang L, Serada S, **Tanemura A**, Yang F, Nomura S, Kudo A, Izuhara K, Murota H, Fujimoto M, Katayama I, Naka T	Periostin accelerates human malignant melanoma progression by modifying the melanoma microenvironment.	Pigment Cell Melanoma Res	27(4)	630-9	2014
Tanemura A, Nagata Y, Ono E, Tanaka A, Kato K, Yamada M, Katayama I	Preliminary colorimetric assessment of progressive nonsegmental vitiligo under short-term intravenous methylprednisolone pulse therapy.	JCDSA	4	135-40	2014
Oiso N, Nomi N, Fukai K, **Tanemura A**, Suzuki T, Katayama I, Wakamatsu K, Muto M, Kawada A	Nevus depigmentosus with pale skin, yellow-brown hair and a light brown iris.	Eur J Dermatol	24(3)	406-7	2014
Tanaka A, Hayaishi N, Kondo Y, Kurachi K, **Tanemura A**, Katayama I	Severe gangrene accompanied by varicella zoster virus-related vasculitis mimicking rheumatoid vasculitis.	Case Rep Dermatol	6(1)	103-7	2014
Itoi S, **Tanemura A**, Tani M, Kitaba S, Terao M, Murota H, Oiso N, Katayama I	Immunohistochemical analysis of IL-17 producing T helper cells and regulatory T cells infiltration in annular erythema associated with Sjogren's syndrome.	Ann Dermatol	26(2)	203-8	2014
Itoi S, **Tanemura A**, Tsuji C, Kitaba S, Yokomi A, Kira M, Katayama I, Tateishi C, Tsuruta D	A rare case of male bullous lupus erythematosus complicated with following annular hypopigmentation.	Case Rep in Dermatol	6(1)	103-7	2014

Tanemura A, Hashimoto N, Yamada M, Itoi S, Katayama I	Hepatitis C-related mix type vitiligo in a patient with Ivemark syndrome.	J Dermatol	41(2)	185-6	2014
Yamaga K, Hanafusa T, Azukizawa H, **Tanemura A**, Nii T, Nishide M, Narazaki M, Katayama I	Immune reconstitution inflammatory syndrome in a patient with adult-onset Still's disease: graft-versus-host-like skin reaction with possible asymptomatic human herpes virus reactivation during steroid tapering.	Eur J Dermatol	24(1)	101-3	2014
Sone Y, Namiki T, Munetsugu T, Ueno M, Tokoro S, Nishizawa A, Takayama K, **Yokozeki H**	A case of subungual melanoma with bone invasion: Destructive local invasion and multiple skin metastases.	J Eur Acad Dermatol Venereol	in press		2015
Yamazaki N, Tanaka R, Tsutsumida A, Namikawa K, Eguchi H, Omata W, Oashi K, Ogawa T, Hayashi A, Nakamura N, Tsuta K	BRAF V600 mutations and pathological features in Japanese melanoma patients.	Melanoma Res	25(1)	9-14	2015
Namikawa K, Tsutsumida A, Tanaka R, Kato J, **Yamazaki N**	Limitation of indocyanine green fluorescence in identifying sentinel lymph node prior to skin incision in cutaneous melanoma.	Int J Clin Oncol	19(1)	198-203	2014
Kato J, Tsutsumida A, Namikawa K, Tanaka R, **Yamazaki N**	Case of advanced melanoma who died from meningitis carcinomatosa after carboplatin and paclitaxel with good response.	J Dermatol	41(7)	654-5	2014
Kono Y, Tanaka R, Tsutsumida A, **Yamazaki N**, Namikawa K, Aso T, Kurihara H, Fukushi M	Sentinel lymph node mapping of melanoma using technetium-99m phytate by a hybrid single--photon emission computed tomography/computed tomography.	J Dermatol	41(7)	655-6	2014
Boku N, Sugihara K, Kitagawa Y, Hatake K, Gemma A, **Yamazaki N**, Muso K,Hamaguchi T, Yoshino T, Yana I, Ueno H, Ohtsu A	Panitumumab in Japanese patients with unresectable colorectal cancer: a post-marketing surveillance study of 3085 patients.	Jpn J Clin Oncol	44(3)	214-23	2014

Oashi K, Tsutsumida A、Namikawa K, Tanaka R, Omata W, Yamamoto Y, **Yamazaki N**	Combination chemotherapy for metastatic extramammary Paget's disease.	Br J Dermatol	170(6)	1354-7	2014
Gemma A, Kudoh S, Ando M, Ohe Y, Nakagawa K, Johkoh T, **Yamazaki N**, Arakawa H, Inoue Y, Ebina Y, Kusumoto M, Kuwano K, Sakai F, Taniguchi H, Fukuda Y, Seki A, Ishii T, Fukuoka M	Final safety and efficacy of erlotinib in the phase 4 POLARSTAR surveillance study of 10,780 Japanese patients with non-small-cell lung cancer.	Cancer Science	105(12)	1584-90	2014
山﨑直也	メラノーマ治療の今後の展望	Pharma Medica	32 (12)	114-5	2014
Ozasa H, Hazama S, Shimizu R, Etoh R, Inoue Y, **Kawakami Y**, Nakamura Y, Oka M(20人中１８番目)	miR-196b and miR-486 are possible predictive biomarkers for the efficacy of the vaccine treatment; from the results of phase I and II studies for metastatic colorectal cancer.	ASCO	In Press		
Mayanagi S, Kitago M, Sakurai T, Sunamura M, **Kawakami Y**, Kitagawa Y(16人中15番目)	Phase I pilot study of Wilms tumor gene 1 peptide-pulsed dendritic cell vaccination combined with gemcitabine in pancreatic cancer.	Cancer Science	In Press		
Fujita Y, Okamoto M, Goda H, Tano T, Nakashiro K, Sugita A, Fujita T, Koido S, Homma S, **Kawakami Y**, Hamakawa H	Prognostic significance of interleukin-8 and CD163-positive cell-infiltration in tumor tissues in patients with oral squamous cell carcinoma.	PLoS One	9(12)	e110378	2014
Ohmura G, Tsujikawa T, Yaguchi T, Kawamura N, Mikami S, Sugiyama J, Nakamura K, Kobayashi A, Iwata T, Nakano H, Shimada T, Hisa Y, **Kawakami Y**.	Aberrant Myosin 1b Expression Promotes Cell Migration and Lymph Node Metastasis of HNSCC.	Mol Cance Res	In Press		
Ktano I, Ito R, Kamisako T, Eto T, Ogura T, Kawai K, Suemizu H, Takahashi T, **Kawakami Y**, Ito M	NOD-Rag2null IL-2Rγnull mice: an alternative to NOG mice for generation of humanized mice.	Exp Anim	63(3)	321-30	2014

Hazama S, Takenouchi H, Tsunedomi R, Fujita T, **Kawakami Y**, Oka M(25人中24番目)	Predictive Biomarkers for the Outcome of Vaccination of Five Therapeutic Epitope Peptides for Colorectal Cancer.	Anticancer Res	34(8)	4201-06	2014
Hazama S, Nakamura Y, Tanaka H, Hirakawa K, Yamanaka T, Fujita T, Kawakami Y, Oka M (28人中27番目)	A phase II study of five peptides combination with oxaliplatin-based chemotherapy as a first-line therapy for advanced colorectal cancer (FXV study).	J Transl Med	12(1)	108	2014
Saito K, IizukaY, Ohta S, Takahashi S, Nakamura K, Saya H, Yoshida K, **Kawakami Y**, Toda M	Functional analysis of a novel glioma antigen, EFTUD1.	Neuro-Oncology	16(12)	1618-29	2014
Nishio H, Yaguchi T, Sugiyama J, Sumimoto H, Umezawa K, Iwata T, Susumu N, Fujii T, Kawamura N, Kobayashi A, Park J, Aoki D, **Kawakami Y**.	Immunosuppression through constitutively activated NF-κB signalling in human ovarian cancer and its reversal by an NF-κB inhibitor.	Br J Cancer.	110(12)	2965-74	2014
Abad S, Wieërs G, Colau D, Wildmann C, Delair E, Dhote R, BrézinAP, **Kawakami Y**, Coulie PG, van der Bruggen P	Absence of recognition of common melanocytic antigens by T cells isolated from the cerebrospinal fluid of a Vogt-Koyanagi-Harada patient .	Molecular Vision	20	956-69	2014
Ohta S, Veraitch O, Okano H, Ohyama M, **Kawakami Y**	The Potential of Using Induced Pluripotent Stem Cells in Skin Diseases. in "Cell and Molecular Biology and Imaging of Stem Cells" Eds, Heide Schatten: John Wiley & Sons, Inc.	Chapter	10	223-45	2014
Kawamura N, Udagawa M, Fujita T, Sakurai T, Yaguchi T, **Kawakami Y**	Intratumoral Injection of BCG-CWS-Pretreated Dendritic Cells Following Tumor Cryoablation.in "Cancer Vaccines Methods and Protocols" Eds, Michael J.P., Patricia D. : Human Press.	Methods in Molecular Biology	1139	145-53	2014
Maeda Y, Nishikawa H, Sugiyama D, Ha D, Hamaguchi M, Saito T, Nishioka M, Wing JB, Adeegbe D, Katayama I, **Sakaguchi S**	Detection of self-reactive CD8+ T cells with an anergic phenotype in healthy individuals.	Science.	346(6216)	1536-40	2014