

された。

C. 研究結果

様々なサイトカインやケモカイン遺伝子を封入した HVJ-E の腫瘍内投与により、IL-12 遺伝子封入 HVJ-E が最も強い腫瘍抑制作用をマウスメラノーマに対して発揮した。また HVJ-E 単独投与群は 42 にと目ですべてのマウスが死亡するが、IL-12 遺伝子封入 HVJ-E 投与群の場合は、80%以上のマウスが生存した。マウスの体重変化は認められなかった。HVJ-E の F 蛋白質がマクロファージに作用して、IL-18 の転写を増強した。またマクロファージにおいて Caspase 11, Caspase 1 の発現を高め、IL-18 蛋白質の産生、分泌を促進した。IL-18 が IL-12 とともに T cell にはたらくと、T-bet, IL-12 receptor, IFN- γ の転写を増強することが分かった。その結果、メラノーマ細胞に対する CTL 活性が増強した。

2500 HAU の HVJ-E の投与と 25 μ g の polyI:C の投与がマウスに移植した B16F10 メラノーマの増殖抑制においてほぼ同じ効果を示した。それぞれの量の HVJ-E, polyI:C を併用したときの抗腫瘍効果は、それぞれを単独で 2 倍量 (5000 HAU の HVJ-E, 50 μ g の polyI:C) で用いたときよりも強力であった。また B16F10 細胞の生存率は、HVJ-E, polyI:C を併用しても影響を受けなかった。腫瘍組織中のサイトカイン、ケモカインを調べると、HVJ-E に特徴的なのは interferon β であり、polyI:C の場合は、複数のケモカインであった。polyI:C 投与では腫瘍内に好中球の浸潤を促進するので、好中球に対する

抗体を腫瘍内に投与し、HVJ-E, polyI:C を併用したところ、腫瘍細胞に対する CTL の活性が抑制され抗腫瘍効果は有意に減弱した。腫瘍組織から好中球を分離し、HVJ-E を作用させると N1 型にシフトした。

D. 考察

HVJ-E によりマクロファージから IL-18 産生が増強され、IL-12 と協調して T cell に作用して IFN- γ の産生を増強し CTL 活性を高める。一方、TLR agonist のうち polyI:C は、複数のケモカイン産生を誘導して、好中球の腫瘍内浸潤をおこし、これに HVJ-E が作用することにより N1 型に変化し、抗腫瘍免疫を活性化する機能を獲得することが示唆される。

E. 結論

IL-12 封入 HVJ-E による遺伝子治療や HVJ-E と polyI:C の併用療法によりさらに強力な抗腫瘍免疫療法の開発が期待できる。

F. 研究発表

1. 論文発表

1) Kiyohara, E., Tamai, K., Katayama, I., and **Kaneda, Y.**: The combination of chemotherapy with HVJ-E containing Rad51 siRNA elicited diverse anti-tumor effects and synergistically suppressed melanoma Gene Therapy, 19, 731-41, 2012.

2) **Kaneda Y.** Virosome A novel vector to enable multi-modal strategies for cancer therapy. Advanced Drug Delivery Reviews, 64, 730-738, 2012.

3) Saga K, **Kaneda, Y.** Virosome Presents Multimodel Cancer Therapy without Viral Replication. BioMed Research International. e764706, 2013.

4) Saga, K., Tamai, K., Yamasaki, T., and **Kaneda, Y.** Systemic administration of a novel immune-stimulatory pseudovirion suppresses lung metastatic melanoma by regionally enhancing IFN- γ production. Clinical Cancer Research, 19:668-79, 2013.

2. 学会発表

1) **金田安史**: 新規抗がん剤としての不活化ウイルス粒子のポテンシャル第 71 回日本脳神経外科学会学術集会（特別医学セミナー）2012 年 10 月 18 日 大阪

2) **金田安史**: Future direction of Gene Therapy 第18回日本遺伝子治療学会（理事長講演）2012年6月28日 熊本

3) Yasufumi Kaneda: What will be needed for gene therapy in Japan? 第19回日本遺伝子治療学会（理事長講演）2013年7月4日 岡山

4) **Yasufumi Kaneda**: Development of virosome-mediated cancer therapy 第87回日本薬理学会年会シンポジウム 2014年3月21日 仙台

5) **金田安史**: 第 11 回日本中性子捕捉療法学会 教育講演 “ウイルスに学ぶ癌治療戦略” 2014/7/6 大阪

6) **Yasufumi Kaneda** : 第 20 回日本遺伝子治療学会 理事長講演 “Development of anti-cancer strategies using Sendai virus envelope (HVJ-E) and current status of clinical applications to treat cancer

patients “ 2014/8/7 東京

7) **Yasufumi Kaneda** : 第 8 回韓国遺伝子細胞治療学会 招待講演

“Virosome-mediated cancer treatment ~from basic to clinic~” 2014/10/11 Osong (Korea)

F. 知的財産権の取得状況

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

厚生労働科学研究補助金（革新的がん医療実用化研究事業）
総合研究報告書

進行性悪性黒色腫患者を対象とした新規治療薬HVJ-Eの
医師主導治験実施に向けた準備および支援

研究分担者：李 千萬（大阪大学医学部附属病院未来医療開発部）
齋藤 充弘（大阪大学大学院医学系研究科未来細胞医療学
共同研究講座 特任准教授）
梅垣 昌士（大阪大学大学院医学系研究科・脳神経外科学）

研究要旨：がん対策推進基本計画（平成 24 年 6 月）では取り組むべき施策として、日本発の革新的な医薬品を創出するため、がん免疫療法のがんワクチンや抗体薬の有用性を踏まえた創薬研究をはじめ、国際基準に準拠した上で、First-in-human 試験、未承認薬などを用いた研究者主導臨床試験を実施するための基盤整備と研究施設内の薬事支援部門の強化を推進するとある。また、希少がんについても臨床研究体制の整備が言及されている。

そこで、純国産の革新的な癌治療薬である HVJ-E を、難治性の癌である進行性悪性黒色種の患者を対象とする医師主導治験実施の準備および実施の支援を行うことで、難治性希少がんに対する革新的がん治療法の実用化を目指すことにした。また、国際基準に準拠した上で、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が推進され、がん対策推進基本計画への貢献が期待できると考えた。今後は本経験を踏まえ、より良い開発支援を実施できる体制を構築する必要があると考えた。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。

A. 研究目的

厚生労働行政のがん対策推進基本計画（平成 24 年 6 月）では取り組むべき施策として、日本発の革新的な医薬品を創出するため、がん免疫療法のがんワクチンや抗体薬の有用性を踏まえた創薬研究をはじめ、国際基準に準拠した上で、First-in-human 試験、未承認薬などを用いた研究者主導臨床試験を実施するための基盤整備と研究施設内の薬事支援部門の強化を推進するとある。また、希少がんについても臨床研究体制の整備が言及されている。

大阪大学医学部附属病院（阪大病院）は、日本発の革新的な医薬品、医療機器を更に創出する体制を構築することを目的とした

文部科学省の「橋渡し研究加速ネットワークプログラム」にて橋渡し研究支援拠点、および厚生労働省の「早期・探索的臨床試験拠点整備事業」にて早期・探索的臨床試験拠点到採択されており、基礎研究から実用化まで一貫通の支援を行っている。

阪大病院にて支援している開発の一つである、純国産の革新的な癌治療薬である HVJ-E については、すでに進行性悪性黒色腫を対象とする臨床研究が実施された。その結果、HVJ-E の安全性が確認され、有効性を示唆するデータを取得したことから、国内先行で臨床開発を進めることになった。

そこで本研究は HVJ-E を、難治性の癌である悪性黒色種の患者を対象とする医師主

導治験実施の準備および支援を行うことで、難治性希少がんに対する革新的がん治療法の実用化を目指すことにした。また、国際基準に準拠した上で、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が推進され、がん対策推進基本計画への貢献が期待できると考える。

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。

具体的には下記の作業について支援し、下記のスケジュールで医師主導治験完了まで進める計画である。

- ① 医師主導治験の準備及び実施を支援する体制の構築（平成 24、25 年度）
支援する体制として、一部の業務については開発業務受託機関（CRO）、治験薬については治験薬提供者と契約の締結。
- ② 各種標準業務手順書（SOP）の整備（平成 24、25 年度）
医師主導治験の準備及び実施をする上で必要な SOP の作成。

- ③ 治験実施計画書、治験薬概要書および同意説明文書の案の作成（平成 24、25 年度）

医師主導治験を実施するために必要な治験実施計画書、治験薬概要書および同意説明文書案の作成。

- ④ PMDA との薬事戦略相談（事前面談、対面助言）の実施（平成 24、25 年度）
治験デザインや投与方法、治験薬の品質に関する事前面談および対面助言の実施。

開発の方向性や追加の非臨床試験の必要性等も確認し PMDA からの意見を踏まえ治験のデザインの修正。

- ⑤ 治験審査委員会（IRB）への治験実施申請および承認取得（平成 25 年度）

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た書類の最終化。

- ⑥ 治験計画届書（治験届）の提出（平成 25 年度）

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 へ変更申請の実施。

- ⑦ 医師主導治験の実施（FPI）（平成 25 年度）

医師主導治験が開始となり、被験者の組入れの開始。

- ⑧ 治験終了届書の提出（平成 26 年 12 月）
最後の被験者が治験を終了（LPO）した後、治験終了届書を PMDA への提出。

- ⑨ 治験総括報告書の作成（平成 27 年 3 月）
固定された治験データを基に解析し、治

験総括報告書の作成。

(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 社と契約を締結した。また、治験薬提供者と治験薬の提供に関する契約を締結した。実施医療機関は阪大病院、国立がん研究センター中央病院、静岡県立静岡がんセンターの 3 施設とした。治験実施計画については、定期的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。医師主導治験の準備に必要な SOP の作成を支援し、平成 24 年度に治験実施計画書案、治験薬概要書案の作成を支援した。

本資料を用いて治験デザインや治験薬の品質に関して PMDA との事前面談（2012 年 10 月 3 日および 2012 年 12 月 14 日）および対面助言（2013 年 2 月 12 日および 2013 年 3 月 12 日）の支援を行った。協議の結果、

PMDA より非臨床試験並びに治験薬の品質に関する試験について、追加の試験実施を指示されたため、追加の非臨床試験および治験薬の品質に関する試験を実施することとなった。

非臨床試験での治験薬の安全性が確認されたため、申請資料の作成を支援し 2013 年 11 月 14 日に阪大病院の IRB へ本申請され、2013 年 12 月 17 日 IRB より治験実施の承認がおりた。

しかし、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た。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、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、開発スケジュールに大幅な修正が必要となった。

医薬品開発においては開発の方向性をPMDAと合意しながら進め、今後開発の遅延について原因を明確にし、改善できるところは改善していく必要があると考える。

また、今回PMDAより指示された追加試験がスケジュール変更の大きな原因となったが、支援する上で、速やかな対応を行う必要を痛感し、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られた。

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 myocardial 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):e1111064. doi: 10.1371 / journal.pone.01111064. eCollection 2014. (国外)

2 Tissue inhibitor of metalloproteinase-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 Infarction 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)

6 Periodontal tissue regeneration by transplantation of adipose tissue-derived multi-lineage progenitor cells. Ozasa M, Sawada K, Iwayama T, Yamamoto S, Morimoto C, Okura H, Matsuyama A, Komoda H, Lee CM, Sawa Y, Kitamura M, Hashikawa T, Takedachi M, Murakami S. *Inflammation and Regeneration.* 2014 (国外)

7 Dynamic changes in endothelial cell adhesion molecule Nepmucin/CD300LG expression under physiological and pathological conditions. Umemoto E, Takeda A, Jin S, Luo Z, Nakahogi N, Hayasaka H, Lee CM, Tanaka T, Miyasaka M. *PLoS One.* 8(12):e83681, doi: 10.1371 /journal. pone.0083681.

eCollection 2013. (国外)

8 Nano-decoration of the Hema – gglutinating virus of Japan envelope (HVJ-E) using a layer-by-layer assembly technique. Okada T, Uto K, Sasai M, Lee CM, Ebara M, Aoyagi T. *Langmuir.* 29(24):7384-92, doi: 10.1021/la304572s. Epub 2013 Mar 7. (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)

2 Novel therapy of hemagglutinating virus of Japan envelope for the intractable tumors. Lee CM, Saito A, Tanemura A, Katayama I , Kaneda Y. Society for Melanoma Research 2013 ポスター発表、フィラデルフィア, Nov.17-20th, 2013. (国外)

9 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。

Ⅲ 成果物

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試験による実用化開発（24280301）

第 1 回班会議アジェンダ

日 時：2012 年 9 月 17 日 14：00～16：00

場 所：ホテル新大阪東口ステーションビル 4 階 東口研修ルーム 403 号

参加者（敬称略・五十音順）：猪爪 隆史；片山 一朗；金田 安史；河上 裕；

齋藤 充弘；桜井 敏晴；佐藤 貴浩；柴垣 直孝；田中 文；種村 篤；

中島 俊洋；中島 英貴；西川 博嘉；西澤 綾；藤田 知信；山崎 直也；山本 俊幸

進行

1. 開催のあいさつ（片山 一朗）
2. 厚生労働科学研究費について（種村 篤）
3. 試験薬 HVJ-E の抗腫瘍作用機序について（金田安史）
4. 試験実施計画等の概要の説明（種村 篤）
5. 大阪大学医学部附属病院 未来医療センターのバックアップ体制（齋藤 勝久）
6. 非臨床試験結果及び本試験のタイムライン（中島 俊洋）
7. 総合質疑

以上

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試験による実用化開発（24280301）

第 2 回班会議アジェンダ

日 時：2013 年 11 月 15 日 15：00～17：00

場 所：ホテルエキスポパーク 本館 3 階 水鳥

参加者（敬称略・五十音順）：甘利 裕邦；荒木 富子；伊藤 和之；上島 暁世；
片山一朗；清原 祥夫；斎藤 勝久；桜井 敏晴；杉山 大介；高橋 英至；種村 篤；
坪井 謙之介；中島 英貴；中島 俊洋；濱口 真英；平山 滋之；水野 里紗；
山崎 直也；横関 博雄；Anand K Ganesan；Dave S. Hoon

進行

1. はじめに（片山 一朗） 15：00～15：05
2. 試験実施計画等の概要の説明（種村 篤） 15：05～15：20
(質疑 10 分)
 - ・ 試験実施計画の概要について
 - ・ 試験薬の投与方法について
 - ・ 予測される有害事象について
 - ・ 各分担施設における役割について
3. 非臨床試験結果について（中島 俊洋） 15：30～15：45
4. 試験のタイムラインについて（斎藤 勝久） 15：45～15：55
5. 質疑応答 15：55～16：15
6. 講演 16：15～16：55
 - John Wayne Cancer Institute, USA Dave S. Hoon
「Update of Key Melanoma ImmunoTherapies USA」
 - University of California Irvine Anand K Ganesan
「From Systems Biology to Melanoma Drugs-The Story of RhoJ and Pak1」

以上

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試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. 試験実施計画等の概要の説明（種村 篤） 14：30～14：50
 - ・ 試験開始について
 - ・ PMDA からの指摘事項について
 - ・ 実施計画書について
4. 試験薬について（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
 - ・ 試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

IV研究成果の刊行に関する一覧表

書籍

2013年度

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	V 蕁麻疹 蕁麻疹の類症 71.アトピー性皮膚炎と蕁麻疹の関係	総編集:古江増隆、専門編集:秀 道広	診る・わかる・治す 皮膚科臨床アセット16 蕁麻疹・血管性浮腫 パーフェクトマスター	中山書店	東京	2013	306-11
片山一朗	第II編 炎症性皮膚疾患 第12章 膠原病とその類症	監修:富田 靖、編集:橋本 隆、岩月啓氏、照井 正	標準皮膚科学	医学書院	東京	2013	158-85
片山一朗	第VI編 様々な皮膚疾患と関連領域 第33章 粘膜疹とその関連疾患	監修:富田 靖、編集:橋本 隆、岩月啓氏、照井 正	標準皮膚科学	医学書院	東京	2013	547-57
片山一朗	11. 掌蹠膿疱症 第1章 各疾患の診断と治療 1. 湿疹と類症	編集:横関博雄、片山一朗	高齢者によくみられる皮膚疾患アトラスー鑑別と治療のポイントー	医薬ジャーナル	大阪	2013	50-4
片山一朗	第2章 15.アトピー性皮膚炎	編集:宮坂信之	ポケットサイズのステロイド 診療マニュアル	新興医学出版社	東京	2013	148-53
片山一朗	第1章 ポジショニング・定義 3.湿疹・皮膚炎 Q5. 外用ステロイドがかゆみに効く機序は?	編集:宮地良樹	抗ヒスタミン薬～達人の処方箋Rx～	メディカルレビュー社	大阪	2013	74-5
片山一朗	皮膚疾患 湿疹・皮膚炎 A.アトピー性皮膚炎	総編集:永井良三・大田 健	疾患・症状別 今日の治療と看護 改訂第3版	南江堂	東京	2013	1066-70
片山一朗・金田眞理	3【老年病の診断・治療・予防】皮膚	監修:荻原俊男	予防とつきあい方シリーズ【老年病・認知症】～長寿の秘訣～	メディカルレビュー社	大阪	2013	191-6
片山一朗	I 章 薬物療法 A.外用療法6)ビタミンD3外用薬 コラム;尋常性白斑に対するビタミンD3外用療法	ゲスト編集:五十嵐敦之 常任編集:宮地良樹 清水宏	1冊でわかる 最新皮膚科治療	文光堂	東京	2013	38-9
片山一朗	第3章 職業性皮膚疾患	監修:日本職業・環境アレルギー学会ガイドライン専門部会	職業性アレルギー疾患診療ガイドライン2013	協和企画	東京	2013	63-109
片山一朗	I 紅斑症I.紅斑の分類と臨床検査・治療指針、22.Sjögren症候群の感情紅斑の病態・診断・治療、II 痒疹群43.慢性痒疹の治療(4)ー活性型ビタミンD ₃ 療法ー	総編集:古江増隆、専門編集:横関博雄	診る・わかる・治す皮膚科臨床アセット18 紅斑と痒疹 病態・治療の新たな展開	中山書店	東京	2013	2～6、118～123、225～230
山崎直也	10.薬物療法の副作用への対応 分子標的薬の皮膚障害への対応策を教えてください	編著:弦間 昭彦	肺癌診療Q&A 一つ上を行く診療の実践 2版	中外医学社	東京	2013	410-3
山崎直也	皮膚障害、手足症候群、脱毛	編集:木下貴之、戸井雅和	オンコロジークリニカルガイド乳癌薬物療法	南山堂	東京	2013	366-73

2014年度

片山一朗	皮膚科・外用ステロイド	小松康宏、渡邊裕司	Pocket Drugs 2014	医学書院	東京	2014	1007-9
片山一朗	蕁麻疹・痒疹・皮膚癢痒症 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	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 ―領域を超えた総合対策―	全日本病院出版会	東京	2014	32-40
片山一朗	第1章 全身 11癢痒感(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, 山崎直也	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
山崎直也	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

(和文)

2013年度

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
山崎直也	Ⅲ 悪性黒色腫: 日本と欧米の薬物療法開発の歴史と展望. 【皮膚悪性腫瘍】	日本臨床	71(増刊号4)	38-44	2013
山崎直也	Ⅲ 悪性黒色腫: 悪性黒色腫に対するIFNα を用いた術後補助療法. 【皮膚悪性腫瘍】	日本臨床	71(増刊号4)	336-40	2013
山崎直也	Ⅲ 悪性黒色腫: Vemrafenib. 【皮膚悪性腫瘍】	日本臨床	71(増刊号4)	388-91	2013
山崎直也	Ⅳ 有棘細胞癌: 化学療法. 【皮膚悪性腫瘍】	日本臨床	71(増刊号4)	428-35	2013
黒岡 定浩、並川健二郎、堤田 新、田中亮多、加藤潤史、山崎直也	頭頸部皮膚悪性腫瘍に対するセンチネルリンパ節生検及び頸部リンパ節郭清術についての検討(第一報 センチネルリンパ節生検について)	日本皮膚科学会雑誌	123(6)	1045-50	2013
黒岡 定浩、並川健二郎、堤田 新、田中亮多、加藤潤史、山崎直也	頭頸部皮膚悪性腫瘍に対するセンチネルリンパ節生検及び頸部リンパ節郭清術についての検討(第二報 頸部リンパ節郭清術について).	日本皮膚科学会雑誌	123(6)	1051-7	2013
並川健二郎、堤田 新、山崎直也	「術後補助療法(DAVFeron、フェロン療法、フェロン維持療法)は悪性黒色腫ステージⅡ・Ⅲ患者の予後を改善するか 831例の解析」への質問	日本皮膚科学会雑誌	123(2)	155	2013
山崎直也	副作用対策. 頭頸部癌	FRONTIER	1(1)	43-9	2013
山崎直也	がん治療を目的とした分子標的治療薬に起因する皮膚障害その2～分子標的治療薬によって起こる皮膚障害と対策～	Dermatology Today	11	12-9	2013
山崎直也, 設楽紘平, 板垣麻衣, 市川智里	がん治療を目的とした分子標的治療薬に起因する皮膚障害その3～チーム医療としての分子標的治療薬の皮膚障害対策～	Dermatology Today	13	20-8	2013

山崎直也	分子標的治療薬による皮膚障害	日本医師会雑誌	142(3)	527-31	2013
山崎直也	NCT00094653試験	がん分子標的治療	11(2)	89-92	2013
小俣 渡, 大芦 孝平, 並川 健二郎, 堤田 新, 山崎 直也	国立がん研究センター中央病院における過去7年間に有棘細胞癌158例の臨床的検討	Skin cancer	28(2)	154-9	2013
山崎直也	皮膚障害(乳癌治療との関係から)	ANCER BOARD 乳癌	6(1)	76-81	2013
楠谷尚, 吉川周佐, 加藤元一, 嵩真佐子, 庭川要, 高橋伸卓, 清原祥夫	膣、子宮頸癌、膀胱、尿管への進展を認め前方骨盤除臓術を行った再発性外陰部Paget病の1例	Skin Cancer	28	84-8	2013
小森敏史, 吉川周佐, 楠谷尚, 田中了, 清原祥夫	静岡がんセンターにおける膣悪性黒色腫の治療経験	日本皮膚外科学会	17	64-5	2013

2014年度

山崎直也	メラノーマ治療の今後の展望	Pharma Medica	32(12)	114-5	2014
------	---------------	---------------	--------	-------	------

雑誌
(英文)
2012年度

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Tanemura A, Nakano M, Iwasaki T, Yokomi A, Arase N, Wataya-Kaneda M, Miyazaki M, Yakushijin T, Takehara T, <u>Katayama I.</u>	An extremely rare case of Merkel cell carcinoma metastasized to the duodenum.	Eur J Dermatol	22(4)	568-70	2012
Nishioka M, Tanemura A, Nishida S, Nakano A, Tsuboi A, Oji Y, Oka Y, Azuma I, Sugiyama H, <u>Katayama I.</u>	Vaccination with WT-1 (Wilms' tumor gene-1) peptide and BCG-CWS in melanoma.	Eur J Dermatol	22(2)	258-9	2012
Kitaba S, Murota H, Terao M, Azukizawa H, Terabe F, Shima Y, Fujimoto M, Tanaka T, Naka T, Kishimoto T, <u>Katayama I.</u>	Blockade of interleukin-6 receptor alleviates disease in mouse model of scleroderma.	Am J Pathol	180(1)	165-76	2012
Kotobuki Y, Tanemura A, Yang L, Itoi S, Wataya-Kaneda M, Murota H, Fujimoto M, Serada S, Naka T, <u>Katayama I.</u>	Dysregulation of melanocyte function by Th17-related cytokines: significance of Th17 cell infiltration in autoimmune vitiligo vulgaris.	Pigment Cell Melanoma Res	25(2)	219-30	2012
Ogata A, Umegaki N, <u>Katayama I.</u> , Kumanogoh A, Tanaka T.	Psoriatic arthritis in two patients with an inadequate response to treatment with tocilizumab.	Joint Bone Spine	79(1)	85-7	2012
<u>Tanemura A.</u> , Nakano M, Iwasaki T, Yokomi A, Arase N, Wataya-Kaneda M, Miyazaki M, Yakushijin T, Takehara T, Katayama I.	An extremely rare case of Merkel cell carcinoma metastasized to the duodenum.	Eur J Dermatol	22(4)	568-70	2012
<u>Tanemura A.</u> , Yajima T, Nakano M, Nishioka M, Itoi S, Kotobuki Y, Higashiyama M, Katayama I.	Seven cases of vitiligo complicated by atopic dermatitis: suggestive new spectrum of autoimmune vitiligo.	Eur J Dermatol	22(2)	279-80	2012
Nishioka M, <u>Tanemura A.</u> , Nishida S, Nakano A, Tsuboi A, Oji Y, Oka Y, Azuma I, Sugiyama H, Katayama I.	Vaccination with WT-1 (Wilms' tumor gene-1) peptide and BCG-CWS in melanoma.	Eur J Dermatol	22(2)	258-9	2012
Kotobuki Y, <u>Tanemura A.</u> , Yang L, Itoi S, Wataya-Kaneda M, Murota H, Fujimoto M, Serada S, Naka T, Katayama I.	Dysregulation of melanocyte function by Th17-related cytokines: significance of Th17 cell infiltration in autoimmune vitiligo vulgaris.	Pigment Cell Melanoma Res	25(2)	219-30	2012
Matsushima-Miyagi T, Hatano K, Nomura M, Li-Wen L, Nishikawa T, Saga K, Shimbo T <u>Kaneda Y.</u>	TRAIL and Noxa are selectively upregulated in prostate cancer cells downstream of the RIG-I/MAVS signaling pathway by nonreplicating Sendai virus particles.	Clin Cancer Res	18(22)	6271-83	2012

Hatano K, Miyamoto Y, Mori M, Nimura K, Nakai Y, Nonomura N, <u>Kaneda Y.</u>	Androgen-regulated transcriptional control of sialyltransferases in prostate cancer cells.	PLoS One	7(2)	e31234	2012
Mori M, Nakagami H, Rodriguez-Araujo G, Nimura K, <u>Kaneda Y.</u>	Essential role for miR-196a in brown adipogenesis of white fat progenitor cells.	PLoS Biol	10(4)	e1001314	2012
Hayashi H, Nakagami H, Takeichi M, Shimamura M, Koibuchi N, Oiki E, Sato N, Koriyama H, Mori M, Gerardo Araujo R, Maeda A, Morishita R, Tamai K, <u>Kaneda Y.</u>	HIG1, a novel regulator of mitochondrial γ -secretase, maintains normal mitochondrial function.	FASEB J	26(6)	2306-17	2012
Kiyohara E, Tamai K, <u>Katayama I</u> , Kaneda Y.	The combination of chemotherapy with HVJ-E containing Rad51 siRNA elicited diverse anti-tumor effects and synergistically suppressed melanoma.	Gene Ther	19(7)	734-41	2012
Nakagami H, Nishikawa T, Tamura N, Maeda A, Hibino H, Mochizuki M, Shimosato T, Moriya T, Morishita R, Tamai K, Tomono K, <u>Kaneda Y.</u>	Modification of a novel angiogenic peptide, AG30, for the development of novel therapeutic agents.	J Cell Mol Med	16(7)	1629-39.	2012
Kawamura T, Ogawa Y, Nakamura Y, Nakamizo S, Ohta Y, Nakano H, Kabashima K, Katayama I, Koizumi S, Kodama T, Nakao A, <u>Shimada S.</u>	Severe dermatitis with loss of epidermal Langerhans cells in human and mouse zinc deficiency.	J Clin Invest	122(2)	722-32	2012
Sakaizawa K, Goto Y, Uchiyama A, Harada K, <u>Shimada S</u> , Saida T, Ferrone S, Takata H, Uhara M, Okuyama R.	Mutation analysis of BRAF and KIT in circulating melanoma cells at the single cell level.	Br J Cancer	106(5)	939-46	2012
Nishikawa H, Maea Y, Ishida T, Gnjjatic S, Sato E, Mori F, Sugiyama D, Ito A, Fukumori Y, Utsunomiya A, Inagaki H, Old LJ, Ueda R, <u>Sakaguchi S</u>	Cancer/testis antigens are novel targets of immunotherapy for adult T-cell leukemia/lymphoma.	Blood	119(13)	3097-104	2012
Noguchi T, Kato T, Wang L, Maeda Y, Ikeda H, Sato E, Knuth A, Gnjjatic S, Ritter G, <u>Sakaguchi S</u> , Old LJ, Shiku H, Nishikawa H.	Intracellular tumor-associated antigens represent effective targets for passive immunotherapy.	Cancer Res.	72(7)	1672-82	2012
<u>Sakaguchi S</u> , Benham H, Cope AP, Thomas R.	T-cell receptor signaling and the pathogenesis of autoimmune arthritis: insights from mouse and man.	Immunol Cell Biol	90(3)	277-87	2012
<u>Sakaguchi S</u> , Powrie F, Ransohoff RM.	Re-establishing immunological self-tolerance in autoimmune disease.	Nat Med	18(1)	54-8	2012

Yoshioka Y, Ono M, Osaki M, Konishi I, <u>Sakaguchi S</u> .	Differential effects of inhibition of bone morphogenetic protein (BMP) signalling on T-cell activation and differentiation.	Eur J Immunol	42(3)	749-59	2012
Keith RC, Powers JL, Redente EF, Sergew A, Martin RJ, Gizinski A, Holers VM, <u>Sakaguchi S</u> , Riches DW.	A novel model of rheumatoid arthritis-associated interstitial lung disease in SKG mice.	Exp Lung Res	38(2)	55-66	2012
Ohe H, Waki K, Yoshitomi M, Morimoto T, Nafady-Hego H, Satoda N, Li Y, Zhao X, <u>Sakaguchi S</u> , Uemoto S, Bishop GA, Koshihara T.	Factors affecting operational tolerance after pediatric living-donor liver transplantation: impact of early post-transplant events and HLA match.	Transpl Int	25(1)	97-106	2012
Namikawa K, <u>Yamazaki N</u> , Nakai Y, Ihn H, Tomita Y, Uhara H, Takenouchi T, Kiyohara Y, Moroi Y, Yamamoto Y, Otsuka F, Kamiya H, Iizuka H, Hatta N, Kadono T.	Prediction of additional lymph node positivity and clinical outcome of micrometastases in sentinel lymph nodes in cutaneous melanoma: a multi-institutional study of 450 patients in Japan.	J Dermatol	39(2)	130-7	2012
Uhara H, <u>Yamazaki N</u> , Takata M,(27人中2番目)	Applicability of radiocolloids, blue dyes and fluorescent indocyanine green to sentinel node biopsy in melanoma.	J Dermatol	39(4)	336-8	2012
Kino-Oka M, Ngo TX, <u>Saito A</u> (10人中7番目)	Evaluation of vertical cell fluidity in a multilayered sheet of skeletal myoblasts.	J Biosci Bioeng	113(1)	128-31	2012
Nishizawa A, <u>Satoh T</u> , Yokozeki H.	Erythrodermic psoriasis improved by panitumumab, but not bevacizumab.	Acta Derm Venereol	92(4)	360-1.	2012
Kanai Y, <u>Satoh T</u> , Igawa K, Yokozeki H.	Impaired expression of Tim-3 on Th17 and Th1 cells in psoriasis.	Acta Derm Venereol	92(4)	367-71	2012
Sekine R, <u>Satoh T</u> , Takaoka A, Saeki K, Yokozeki H.	Anti pruritic effects of topical crotamiton, capsaicin, and a corticosteroid on pruritogen-induced scratching behavior.	Exp Dermatol	21(3)	201-4	2012
Tanaka T, <u>Satoh T</u> , Tanaka A, Yokozeki H	Congenital insensitivity to pain with anhidrosis: a case with preserved itch sensation to histamine and partial pain sensation.	Br J Dermatol	166(4)	888-91	2012
Yu R, <u>Satoh T</u> , Wakabayashi T, Ueda N, Yokozeki H.	Disseminated BCG infection in severe combined immunodeficiency.	Acta Derm Venereol	92(2)	158-9	2012

Ohta S, Misawa A, Fukaya R, Inoue S, Kanemura Y, Okano H, Kawakami Y , Toda M	Macrophage migration inhibitory factor (MIF) promotes cell survival and proliferation of neural stem/progenitor cells.	J Cell Sci	125(Pt13)	3210–20	2012
Takahashi S, Fusaki N, Ohta S, Iwahori Y, Iizuka Y, Inagawa K, Kawakami Y , Yoshida K, Toda M.	Downregulation of KIF23 suppresses glioma proliferation.	J Neurooncol	106(3)	519–29	2012
Tanemura A, Kotobuki Y, Itoi S, Takata T, Sano S , Katayama I.	Positive link between STAT3 activation and Th17 cell infiltration to the lesional skin in vitiligo vulgaris.	J Dermatol Sci	67(3)	207–9	2012
Murota H, Izumi M, Abd El-Latif MI, Nishioka M, Terao M, Tani M, Matsui S, Sano S , Katayama I.	Artemin causes hypersensitivity to warm sensation, mimicking warmth-provoked pruritus in atopic dermatitis.	J Allergy Clin Immunol	130(3)	671–682.e4	2012
Tarutani M, Nakajima K, Uchida Y, Takaishi M, Goto-Inoue N, Ikawa M, Setou M, Kinoshita T, Elias PM, Sano S , Maeda Y.	GPHR-dependent functions of the Golgi apparatus are essential for the formation of lamellar granules and the skin barrier.	J Invest Dermatol	132(8)	2019–25	2012
Nakajima H, Nakajima K, Tarutani M, Sano S .	The role of pigment epithelium-derived factor as an adipokine in psoriasis.	Arch Dermatol Res	304(1)	81–4	2012
Oku K, Kato Y, Watatsuki T, Suzuki Y, Otsuka M, Yamamoto T .	Membrano-cystic lesions associated with rheumatoid arthritis.	Rheumatol Int	32(2)	557–9	2012
Kato Y, Yamamoto T .	Serum levels of GRO- α are elevated in association with disease activity in patients with Behçet's disease.	Int J Dermatol	51(3)	286–9	2012
Oyama N, Togashi A, Kaneko F, Yamamoto T .	Two cases of scleredema with pituitary–adrenocortical neoplasms: an underrecognized skin complication.	J Dermamal	39(2)	193–5	2012
Suzuki Y, Yamamoto T .	Reactive perforating collagenosis during erlotinib therapy.	Acta Derm Venereol	92(2)	216–7	2012
Kikuchi N, Yamamoto T .	Bullous leukaemia cutis.	Eur J Dermatol	22(1)	148–9	2012
Nakamura-Wakatsuki T, Oyama N, Yamamoto T .	Local injection of latency-associated peptide, a linker propeptide specific for active form of transforming growth factor- β 1, inhibits dermal sclerosis in bleomycin-induced murine scleroderma.	Exp Dermatol	21(3)	189–94	2012

Sugashima Y, <u>Yamamoto T</u>	Letter: Annular atrophic lichen planus of the lip.	Dermatol Online J	18(2)	14	2012
<u>Yamamoto T</u> , Suzuki Y.	Primary localized cutaneous amyloidosis intermingled with papulopustular lesions in a patient with Behçet's disease.	Rheumatol Int	32(11)	3651-3	2012
Oyama N, Kaneko F, Togashi A, <u>Yamamoto T</u> .	A case of rapid improvement of severe psoriasis during molecular-targeted therapy using an epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitor for metastatic lung adenocarcinoma.	J Am Acad Dermatol	66(6)	251-3	2012
<u>Yamamoto T</u> , Motoki Y.	Transepidermal elimination of sarcoidal granuloma in a patient with sarcoidosis and systemic sclerosis overlap.	Eur J Dermatol	22(2)	286-7	2012
Hanami Y, Hiraiwa T, <u>Yamamoto T</u> .	Nodular cystic fat necrosis with calcification and metaplastic ossification.	Am J Dermatopathol	34(7)	782-4	2012
Nakamura-Wakatsuki T, <u>Yamamoto T</u> .	Purpuric drug eruption and alopecia induced by erlotinib.	Dermatol Online J	18(5)	16	2012

2013年度

Hanafusa T, Igawa K, Kotobuki Y, Kitaba S, Tani M, <u>Katayama I</u>	Systemic lymphadenopathy with systemic sclerosis and Sjögren's syndrome: a case report.	J Dermatol	40(2)	124-5	2013
Kijima A, Murota H, Takahashi A, Arase N, Yang L, Nishioka M, Yamaoka T, Kitaba S, Yamauchi-Takahara K, <u>Katayama I</u>	Prevalence and impact of past history of food allergy in atopic dermatitis.	Allergol Int	62(1)	105-12	2013
Tanaka A, Tanemura A, Tsuji C, <u>Katayama I</u> , Masuzawa M, Nakashima Y	Epithelioid angiosarcoma of the skin with spontaneous regression.	J Dermatol	40(3)	215-7	2013
Murota H, <u>Katayama I</u>	Reply: To PMID 22770266	J Allergy Clin Immunol	131(3)	928-9	2013
Terao M, Itoi S, Murota H, <u>Katayama I</u>	Expression profiles of cortisol-inactivating enzyme, 11 β - hydroxysteroid dehydrogenase-2, in human epidermal tumors and its role in keratinocyte proliferation.	Exp Dermatol	22(2)	98-101	2013
Oiso N, Suzuki T, <u>Katayama I</u> (17番中17番目)	Guidelines for the diagnosis and treatment of vitiligo in Japan.	J Dermatol	40(5)	344-54	2013
Murakami Y, Wataya-Kaneda M, Tanaka M, <u>Katayama I</u>	Case of tuberous sclerosis complex complicated by mosaic localized neurofibromatosis type 1.	J Dermatol	40(5)	413-14	2013