

令和 2 年 7 月 7 日現在

機関番号：10101

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2017～2019

課題番号：17K10223

研究課題名(和文) 劣性栄養障害型表皮水疱症の線維芽細胞が創傷治癒と癌発生に果たす機能を解明する

研究課題名(英文) The critical role for fibroblast in RDEB-SCC patients

研究代表者

秦 洋郎 (Hata, Hiroo)

北海道大学・医学研究院・助教

研究者番号：90399915

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,600,000円

研究成果の概要(和文)：本研究では、劣性栄養障害型表皮水疱症(RDEB)患者の線維芽細胞の機能解析をおこない、RDEBにおける「創傷治癒障害」と「有棘細胞癌発生」の病態解明をおこなった。RDEB患者線維芽細胞に特異的な分子発現を同定し、その分子が「創傷治癒障害」および「有棘細胞癌発生」に関与する分子機構を明らかにしてきた。まず、北海道大学病院皮膚科のRDEB全患者(40例)およびその患者に生じた有棘細胞癌発生状況を観察した。有棘細胞癌の進展に関与する分子(TRIM29,ケラチン)の発現解析をおこなった。RDEB患者における有棘細胞癌部の臨床検体を収集した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究の学術的意義として、7型コラーゲン欠損が創傷治癒と発癌機構に与える影響について検討した点がある。特に7型コラーゲン欠損線維芽細胞が、創傷治癒障害と有棘細胞癌の発生に関与するメカニズムに注目したことがあげられる。新規治療ターゲットとなる分子へのアプローチが可能となる可能性がある。社会的意義として劣性栄養障害型表皮水疱症患者の生活の質(QOL)向上に役立つ可能性があると思われる。

研究成果の概要(英文)：In this study, we performed a functional analysis of fibroblasts in a patient with recessive dystrophic epidermolysis bullosa (RDEB) to elucidate the pathophysiology of "wound healing" and "squamous cell carcinoma" in RDEB. We have identified the expression of a specific molecule in RDEB patient fibroblasts and have clarified the molecular mechanism that the molecule is involved in "impaired wound healing" and "squamous cell carcinoma". First, We have observed the incidence of squamous cell carcinoma occurring in all RDEB patients (40 cases) at the Hokkaido University Hospital. Next, we analyzed the expression of molecules (TRIM29, keratin) involved in the progression of squamous cell carcinoma. We collected clinical specimens of squamous cell carcinoma in RDEB patients.

研究分野：皮膚科学

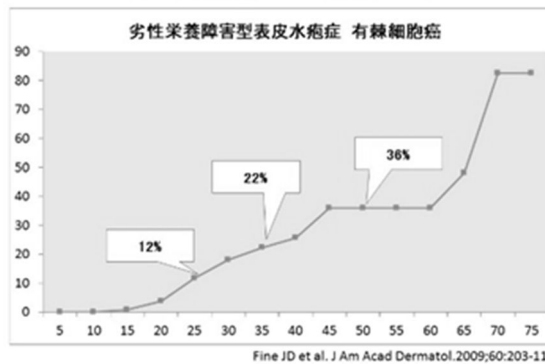
キーワード：表皮水疱症 創傷治癒 発癌 7型コラーゲン

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

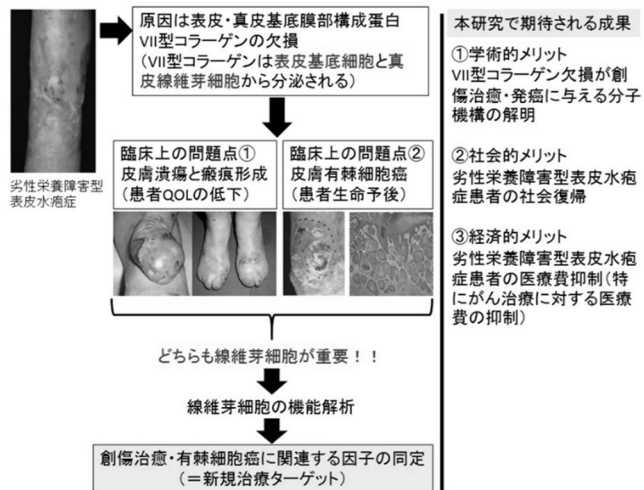
表皮水疱症(単純型、接合部型、栄養障害型)は、先天的に皮膚が脆弱で、わずかな外力でも生後早期から水疱、びらん、潰瘍を形成する遺伝性疾患である。このうち栄養障害型は、表皮と真皮との接合において、重要な役割を果たしている係留線維を構成する型コラーゲン遺伝子の変異によって生じ、常染色体優性遺伝の形式をとるものと劣性遺伝の形式をとる (Recessive dystrophic epidermolysis bullosa: RDEB) もがある。RDEB における合併症としては、成年期以降の有棘細胞癌の発生が生命予後に関わるものとして重要である(右図)。RDEB 患者の有棘細胞癌については、以前から瘢痕癌としての特徴を持つことが報告され、さらに近年 VII 型コラーゲン欠損有棘細胞癌における血管新生と TGF signaling について報告された (JNCI2016)。申請者らも RDEB 患者に生じた有棘細胞癌部の網羅的遺伝子発現解析を行い、(細胞外マトリックスの分解に参与する) MMP13 の発現が腫瘍部で亢進していることを見出した (Hata H et al. Br J Dermatol, 2015)。また、RDEB 患者の線維芽細胞は、腫瘍部以外でもがん関連線維芽細胞 (CAF: Cancer associated fibroblast) と同様の特徴があり、癌の転移・遊走に関連することが示唆されている (Cancer Res 2016)。しかしながら、RDEB 患者線維芽細胞が有棘細胞癌の発生に果たす役割については明らかになっていない。また、RDEB においては、繰り返す皮膚潰瘍の発生と創傷治癒障害も患者 QOL を低下させる大きな要因である。創傷治癒遅延の臨床症状からは、(型コラーゲンの欠損により) 皮膚線維芽細胞の増殖能や遊走能が低下していることが予想される。これまで RDEB 患者の線維芽細胞の研究は主として培養細胞を用いたものであり、生体試料やモデルマウスを用いた分子生物学的研究は十分ではない。以上の学術的背景と申請者のこれまでの研究成果から、生体試料および RDEB モデルマウス (= 型コラーゲン欠損マウス) を用いた「RDEB 患者の線維芽細胞に特異的な分子発現の同定」という着想を得た。

有棘細胞癌の累積発生率



2. 研究の目的

本研究では、劣性栄養障害型表皮水疱症 (Recessive dystrophic epidermolysis bullosa: RDEB) 患者の線維芽細胞の機能解析をおこない、RDEB における「創傷治癒障害」と「有棘細胞癌発生」の病態解明を目指す(目的)。具体的には、RDEB 患者線維芽細胞に特異的な分子発現(遺伝子およびタンパクレベル)を同定し、その分子が「創傷治癒障害」および「有棘細胞癌発生」に参与するメカニズムを明らかにする(右図)。



3. 研究の方法

研究開始当初以下の5点を予定し、その一部を達成することができた。

(1) RDEB 患者由来線維芽細胞と健常人由来線維芽細胞の遺伝子発現解析

手術検体を採取し、凍結もしくは次世代保存液である PaxGene で固定する。RDEB 患者の線維芽細胞の特性を把握するために、患者の正常部および有棘細胞癌周囲の線維芽細胞から抽出した核酸を用いて、網羅的遺伝子発現解析(マイクロアレイ解析、アフィメトリクス社)を行う。また、癌周囲線維芽細胞のコントロールとして、他の有棘細胞癌(熱傷後瘢痕癌を含む)周囲の線維芽細胞の検討も行う。組織からの DNA 抽出については、QIAamp micro DNA kit (QIAGEN) もしくは GeneRead FFPE DNA kit (QIAGEN) を使用し、血液からの DNA 抽出は、QIAamp Blood DNA kit (QIAGEN) を使用する。回収できた DNA については、吸光度計 (Nanodrop) および Q-Bit (Thermo Scientific) にて量および質について解析する。また、RNA については、手動的もしくはレーザーマイクロダイセクション法によって腫瘍および腫瘍間質の線維芽細胞を回収し、RNA を回収する (RNeasy mini kit, もしくは PaxGene RNA kit, QIAGEN)。

(2)RDEB 患者由来線維芽細胞と健常人由来線維芽細胞の細胞特性の比較

RDEB 患者および健常人コントロールから初代培養線維芽細胞を樹立する。方法としては、患者から採取した皮膚検体を、DMEM 培地を含むシャーレに静置し、線維芽細胞を増殖させる。その後、これらの線維芽細胞の細胞増殖能・遊走能を cell count, ATP assay, scratch test, chemotaxis assay などで解析する。上記(1)で著明な発現亢進・低下が認められた遺伝子がある場合には、それに対する RNA 干渉 (shRNA) もしくは過剰発現細胞を樹立し、それらの介入による増殖能・遊走能の変化を解析する。shRNA の導入方法としては、レンチウイルスシステム (pLK0: シグマ: 恒常的発現抑制、もしくは pLK0-tet システム: Addgene: テトラサイクリン誘導性) を予定している。

(3)RDEB 患者由来線維芽細胞が有棘細胞癌の増殖に果たす役割の検討

RDEB 患者線維芽細胞が有棘細胞癌の増殖に寄与しているかどうかを検討するために、免疫不全マウスに対する異種皮下移植モデルを作成し、腫瘍形成能を解析する。具体的には、皮膚有棘細胞癌 A431 細胞 (5.0×10^5 個) と線維芽細胞 (1.0×10^5 個) を混合し、免疫不全マウス (Nu/Nu マウス、メス 5 週齢) の皮下に注射し、腫瘍の大きさを経時的に観察する。大きさは長径 \times 短径 \times 短径 $\times 0.5$ で算出する。大きさに差があった場合には、有棘細胞癌部および腫瘍間質線維芽細胞から核酸を抽出し、遺伝子発現を解析するとともに、癌部の遺伝子変異の差を検討する。また、RDEB 線維芽細胞において特に遺伝子発現が変化している遺伝子がある場合には、それに対する発現抑制もしくは過剰発現による介入を通じて腫瘍形成能の変化を検討する。

(4)疾患モデルマウスを用いた Validation

RDEB のモデルマウスとしての 型コラーゲン欠損マウス (Col17A1-/-) マウスは既に作成済みであり、このマウスの線維芽細胞を用いた Validation を行う。分担者清水は北海道大学大学院医学研究科皮膚科学分野において、世界に先駆けて疾患モデルマウスを作成してきた (Nat Med 2007, Am J Pathol 2009)。RDEB のモデルマウスとしての 型コラーゲン欠損マウス (Col17A1-/-) マウスは完成しており、本研究開発に当該マウスを提供する (当該マウスは、北海道大学大学院医学研究科動物実験施設にて飼育・管理中である)。創傷治癒に関しては、マウスの皮膚欠損創の修復にかかる期間の観察および初代培養線維芽細胞の増殖能と遊走能を野生型マウスと比較する。発癌機構に関しては、マウス B16F10 黒色腫細胞 (5.0×10^5 個) とモデルマウス由来線維芽細胞 (もしくはコントロール野生型マウス由来線維芽細胞: 1.0×10^5 個) を混合し、C57BL6 マウス (メス 5 週齢) の皮下に注射し、腫瘍の大きさを経時的に観察する。大きさに差があった場合には、癌部および腫瘍間質から核酸を抽出し、遺伝子発現を解析するとともに、癌部の遺伝子変異の差を検討する。また、モデルマウス由来線維芽細胞において特に遺伝子発現が変化している遺伝子がある場合には、それに対する発現抑制・過剰発現による介入による腫瘍形成能の変化を検討する。

(5)臨床検体を用いた発現解析

上記(1)~(4)の解析によって、RDEB 患者由来線維芽細胞の特徴、特に有棘細胞癌の発癌過程と創傷治癒過程にかかわる因子について、候補分子が同定されると考えられる。最後に、これらの候補分子について、多くの臨床検体を用いて、遺伝子発現・タンパクレベルでの発現を定量的 PCR、In situ hybridization、免疫染色などを用いて検討する。ホルマリン固定もしくは凍結保存皮膚組織検体を用いて免疫染色法を用いて検討する場合には、コントロールとして、正常皮膚組織 (患者検体腫瘍周囲)、RDEB 患者以外の皮膚有棘細胞癌、熱傷癒痕癌、脂漏性角化症などの良性腫瘍を併せて検討する。発現レベルの解析は、皮膚科医もしくは病理医 2 名によって、免疫染色スコア (染色強度 0~3 点、染色割合 0~3 点、合計 0~6 点) を測定し、統計学的解析を行う。

4. 研究成果

本研究では、劣性栄養障害型表皮水疱症 (Recessive dystrophic epidermolysis bullosa: RDEB) 患者の線維芽細胞の機能解析をおこない、RDEB における「創傷治癒障害」と「有棘細胞癌発生」の病態解明を目指す。具体的には、RDEB 患者線維芽細胞に特異的な分子発現 (遺伝子およびタンパクレベル) を同定し、その分子が「創傷治癒障害」および「有棘細胞癌発生」に関与する分子機構を明らかにしてきた。

3 年間の研究において以下を実施した。

(1) 北海道大学病院皮膚科に過去もしくは現在通院中の RDEB 全患者 (40 例) およびその患者に生じた有棘細胞癌発生状況 (40 例中 3 例に生じている) のリスト化、臨床情報の収集、有棘細胞癌の進展に関与する分子 (TRIM29, ケラチンの染色) を実施。RDEB 患者における有棘細胞癌部および非癌部 (コントロール部) の臨床検体の収集 (ホルマリン、凍結検体、RNA)。合計 40 箇所以上の有棘細胞癌部検体および非癌部検体を得た。RDEB 有棘細胞癌部および非癌部の線維芽細胞の初代培養をこころみた。RDEB モデルマウス (型コラーゲン欠損マウス) を樹立した。

(2) RDEB 患者線維芽細胞が有棘細胞癌の増殖に寄与しているかどうかを検討するために、まず免疫不全マウスに対する異種皮下移植モデルを作成し、腫瘍形成能を解析した。具体的には、皮膚有棘細胞癌 A431 細胞を、免疫不全マウス (Nu/Nu マウス、メス 5 週齢) の皮下に注射し、腫瘍の大きさを経時的に観察した。次に、線維芽細胞と混合して A431 細胞を皮下移植したが、A431 単独の場合と変化は認めなかった。

(3) 劣性栄養障害型表皮水疱症患者皮膚における癌遊走関連分子 TRIM29 の発現解析では、非癌部における TRIM29 発現は保たれており、一方有棘細胞癌の部位では TRIM29 発現は低下していた。これは表皮水疱症患者とそれ以外の皮膚有棘細胞癌で共通してみられる発現様式であった。

以上から、今回の研究からは、RDEB 線維芽細胞の発癌・転移における意義は明らかにできなかった。今後は、臨床的な皮膚欠損部および皮膚切除部の観察によって、創傷治癒における 7 型コラーゲン欠損の意義を検討する予定である。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計27件（うち査読付論文 27件／うち国際共著 0件／うちオープンアクセス 0件）

1. 著者名 Mizukami T., Yanagi T., Kitamura S., Narahira A., Maeda T., Hata H., Takakuwa E., Doi K., Sugita S., Hasegawa T., Ikenaga H., Shimizu H.	4. 巻 34
2. 論文標題 A recurrent subcutaneous tumour of the thumb: a case of a capicua transcriptional repressor (CIC) rearranged sarcoma	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology	6. 最初と最後の頁 e59-e61
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) doi: 10.1111/jdv.15910	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Kosumi Hideyuki, Yanagi Teruki, Maeda Takuya, Sugai Tatsuro, Imafuku Keisuke, Hata Hiroo, Shimizu Hiroshi	4. 巻 18
2. 論文標題 Horn-like tumour on the dorsal hand	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 The Lancet Infectious Diseases	6. 最初と最後の頁 696 ~ 696
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/S1473-3099(18)30098-7	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Yanagi Teruki, Watanabe Masashi, Hata Hiroo, Kitamura Shinya, Imafuku Keisuke, Yanagi Hiroko, Homma Akihiro, Wang Lei, Takahashi Hidehisa, Shimizu Hiroshi, Hatakeyama Shigetsugu	4. 巻 78
2. 論文標題 Loss of TRIM29 Alters Keratin Distribution to Promote Cell Invasion in Squamous Cell Carcinoma	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Cancer Research	6. 最初と最後の頁 6795 ~ 6806
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1158/0008-5472.CAN-18-1495	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Narahira Atsushi, Yanagi Teruki, Kitamura Shinya, Hata Hiroo, Shimizu Hiroshi	4. 巻 46
2. 論文標題 Dermoscopic features of genital pigmented Bowen's disease: Report of a case and review of the published work	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 The Journal of Dermatology	6. 最初と最後の頁 e390-e391
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/1346-8138.14938	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Yanagi Teruki, Imafuku Keisuke, Kitamura Shinya, Hata Hiroo, Shimizu Hiroshi	4. 巻 46
2. 論文標題 CDK 16/ PCTK 1/ PCTAIRE 1 is highly expressed in melanomas but not in melanocytic nevi or sarcomas	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 The Journal of Dermatology	6. 最初と最後の頁 634 ~ 636
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/1346-8138.14928	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Kitamura Shinya, Yanagi Teruki, Maeda Takuya, Imafuku Keisuke, Hata Hiroo, Masuzawa Mikio, Shimizu Hiroshi	4. 巻 46
2. 論文標題 Evaluation of pazopanib cytotoxicity to normal vascular endothelial cells in vitro : A comment on Goto et al	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 The Journal of Dermatology	6. 最初と最後の頁 e341-e342
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/1346-8138.14860	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Kitamura Shinya, Yanagi Teruki, Inamura-Takashima Yuka, Imafuku Keisuke, Hata Hiroo, Fujioka Yoichiro, Ohba Yusuke, Shimizu Hiroshi	4. 巻 90
2. 論文標題 Dermoscopic evaluation for skin grafts after surgery; neo-vascularization correlates with survival of skin grafts: A prospective study	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Journal of Dermatological Science	6. 最初と最後の頁 213 ~ 216
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jdermsci.2018.01.014	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Kitamura S., Yanagi T., Inamura-Takashima Y., Imafuku K., Hata H., Uehara J., Ishida Y., Otsuka A., Hirata K., Shimizu H.	4. 巻 32
2. 論文標題 Retrospective study on the correlation between 18-fluorodeoxyglucose uptake in positron emission tomography-computer tomography and tumour volume, cytological activity as assessed with Ki-67 and GLUT-1 staining in 10 cases of Merkel cell carcinoma	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology	6. 最初と最後の頁 e285 ~ e287
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/jdv.14821	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Maeda Takuya, Watabe Yoshinobu, Yanagi Teruki, Imafuku Keisuke, Kitamura Shinya, Hata Hiroo, Nomura Toshifumi, Shimizu Hiroshi	4. 巻 45
2. 論文標題 Dermoscopic features of Bednar tumor: Report of a case	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 The Journal of Dermatology	6. 最初と最後の頁 e179 ~ e180
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/1346-8138.14232	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Nakazato Shinichi, Yanagi Teruki, Inamura Yuka, Kitamura Shinya, Hata Hiroo, Shimizu Hiroshi	4. 巻 27
2. 論文標題 Cutaneous inflammatory myofibroblastic tumour: a case report and literature review	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 European Journal of Dermatology	6. 最初と最後の頁 676 ~ 677
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1684/ejd.2017.3213	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Takahashi Kanae, Yanagi Teruki, Kitamura Shinya, Hata Hiroo, Imafuku Keisuke, Iwami Daiki, Hotta Kiyohiko, Morita Ken, Shinohara Nobuo, Shimizu Hiroshi	4. 巻 45
2. 論文標題 Successful treatment of hidradenitis suppurativa with rituximab for a patient with idiopathic carpotarsal osteolysis and chronic active antibody-mediated rejection	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 The Journal of Dermatology	6. 最初と最後の頁 e116 ~ e117
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/1346-8138.14144	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Inamura Yuka, Yanagi Teruki, Hata Hiroo, Kitamura Shinya, Shimizu Hiroshi	4. 巻 15
2. 論文標題 Proliferierende Trichilemmalzyste an der weiblichen Brust	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 JDDG: Journal der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft	6. 最初と最後の頁 1019 ~ 1020
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/ddg.13293_g	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Maeda Takuya, Yanagi Teruki, Imafuku Keisuke, Kitamura Shinya, Hata Hiroo, Shimizu Hiroshi	4. 巻 56
2. 論文標題 Photodynamic eye precisely reveals pilonidal sinus borders	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 International Journal of Dermatology	6. 最初と最後の頁 1514 ~ 1515
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/ijd.13745	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Kitamura Shinya, Yanagi Teruki, Imafuku Keisuke, Hata Hiroo, Shimizu Hiroshi	4. 巻 45
2. 論文標題 Lipofuscin deposition causes the pigmentation of apocrine hidrocystoma	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 The Journal of Dermatology	6. 最初と最後の頁 91 ~ 94
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/1346-8138.14037	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Hotta Moeko, Yanagi Teruki, Sugai Tatsuro, Nakazato Shinichi, Izumi Kentaro, Hata Hiroo, Okada Kohei, Goto Hideki, Matsuno Yoshihiro, Shimizu Hiroshi	4. 巻 44
2. 論文標題 Case of peripheral T-cell lymphoma, not otherwise specified, presenting dyshidrosis-like eruptions as the first clinical manifestation	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 The Journal of Dermatology	6. 最初と最後の頁 e359 ~ e360
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/1346-8138.14029	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Maeda Takuya, Yanagi Teruki, Imafuku Keisuke, Kitamura Shinya, Hata Hiroo, Izumi Kentaro, Ujiie Hideyuki, Iwata Hiroaki, Shimizu Hiroshi	4. 巻 56
2. 論文標題 Using immune checkpoint inhibitors without exacerbation in a melanoma patient with pemphigus foliaceus	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 International Journal of Dermatology	6. 最初と最後の頁 1477 ~ 1479
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/ijd.13713	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Yanagi Teruki, Nishihara Hiroshi, Fujii Kyoko, Nishimura Machiko, Narahira Atsushi, Takahashi Kanae, Iwata Hiroaki, Hata Hiroo, Kitamura Shinya, Imafuku Keisuke, Shimizu Hiroshi	4. 巻 88
2. 論文標題 Comprehensive cancer-related gene analysis reveals that active KRAS mutation is a prognostic mutation in mycosis fungoides	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Journal of Dermatological Science	6. 最初と最後の頁 367 ~ 370
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jdermsci.2017.07.013	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Yanagi T., Hata H., Homma E., Kitamura S., Imafuku K., Shimizu H.	4. 巻 42
2. 論文標題 Adjuvant therapy with low-dose interferon-beta for stage II and III melanoma: results of a retrospective analysis	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Clinical and Experimental Dermatology	6. 最初と最後の頁 781 ~ 785
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/ced.13179	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Imafuku K., Hata H., Yanagi T., Kitamura S., Inamura-Takashima Y., Nishimura M., Kitamura S., Moriwaki S., Shimizu H.	4. 巻 42
2. 論文標題 Multiple skin cancers in patients with mycosis fungoides after long-term ultraviolet phototherapy	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Clinical and Experimental Dermatology	6. 最初と最後の頁 523 ~ 526
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/ced.13121	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Sanada T., Hata H., Sato K., Imafuku K., Kitamura S., Yanagi T., Nomura T., Shimizu H.	4. 巻 42
2. 論文標題 Usefulness of dermoscopy in distinguishing benign lesions from angiosarcoma	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Clinical and Experimental Dermatology	6. 最初と最後の頁 676 ~ 678
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/ced.13141	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Nakazato Shinichi, Yanagi Teruki, Inamura Yuka, Kitamura Shinya, Hata Hiroo, Fujita Yasuyuki, Anan Takashi, Honma Masaru, Shimizu Hiroshi	4. 巻 27
2. 論文標題 Reticulated acanthoma with sebaceous differentiation	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 European Journal of Dermatology	6. 最初と最後の頁 318 ~ 320
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1684/ejd.2017.2996	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Takahashi K., Yanagi T., Imafuku K., Kitamura S., Inamura-Takashima Y., Yamaguchi Y., Hata H., Shimizu H.	4. 巻 31
2. 論文標題 Ultrasonographic features of intravascular fasciitis: case report and review of the literature	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology	6. 最初と最後の頁 e457 ~ e459
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/jdv.14293	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Miyazawa Hajime, Yanagi Teruki, Yamaguchi Yasuyuki, Imafuku Keisuke, Kitamura Shinya, Hata Hiroo, Uehara Jiro, Ichikawa Nobuki, Ohno Yosuke, Yoshida Tadashi, Homma Shigenori, Kawamura Hideki, Taketomi Akinobu, Shimizu Hiroshi	4. 巻 44
2. 論文標題 Two cases of melanomas paradoxically metastasizing to the intestinal tract during nivolumab therapy	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 The Journal of Dermatology	6. 最初と最後の頁 959 ~ 962
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/1346-8138.13825	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Yanagi Teruki, Hata Hiroo, Mizuno Eri, Kitamura Shinya, Imafuku Keisuke, Nakazato Shinichi, Wang Lei, Nishihara Hiroshi, Tanaka Shinya, Shimizu Hiroshi	4. 巻 86
2. 論文標題 PCTAIRE1/CDK16/PCTK1 is overexpressed in cutaneous squamous cell carcinoma and regulates p27 stability and cell cycle	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Journal of Dermatological Science	6. 最初と最後の頁 149 ~ 157
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jdermsci.2017.02.281	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Hirata Yu, Yanagi Teruki, Yamaguchi Yasuyuki, Sato Kazumasa, Shinkuma Satoru, Hata Hiroo, Shimizu Hiroshi	4. 巻 76
2. 論文標題 Ulcerative contact dermatitis caused by benzethonium chloride	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Contact Dermatitis	6. 最初と最後の頁 188 ~ 190
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/cod.12682	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Yamaguchi Y., Yanagi T., Imafuku K., Kitamura S., Hata H., Nishihara H., Shimizu H.	4. 巻 31
2. 論文標題 A case of linear basal cell carcinoma: evaluation of proliferative activity by immunohistochemical staining of PCTAIRE1 and p27	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology	6. 最初と最後の頁 e359 ~ e362
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/jdv.14159	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Imafuku K., Hata H., Kitamura S., Yanagi T., Shimizu H.	4. 巻 177
2. 論文標題 Ultrasonographic findings can identify 'pseudoprogression' under nivolumab therapy	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 British Journal of Dermatology	6. 最初と最後の頁 1726 ~ 1731
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/bjd.15198	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

〔学会発表〕 計0件

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

北海道大学皮膚科 ホームページ
<https://www.derm-hokudai.jp/jp/>

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究分担者	清水 宏 (Shimizu Hiroshi) (00146672)	北海道大学・医学研究院・教授 (10101)	
研究分担者	柳 輝希 (Yanagi Teruki) (50755973)	北海道大学・大学病院・助教 (10101)	