

科学研究費助成事業 研究成果報告書

令和 4 年 5 月 24 日現在

機関番号：17701

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2019～2021

課題番号：19K08777

研究課題名(和文) HDAC阻害剤によるチロシンキナーゼの活性化とCTCLの新規治療への応用

研究課題名(英文) Tyrosine kinase activations induced by HDAC inhibitors and their application to the novel treatment of CTCL

研究代表者

藤井 一恭 (Fujii, Kazuyasu)

鹿児島大学・医歯学域鹿児島大学病院・講師

研究者番号：70452571

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,300,000円

研究成果の概要(和文)：皮膚T細胞リンパ腫(CTCL)に対するHDAC阻害剤の有効性を増すために併用療法のターゲットとなりうる分子の研究を行った。3株のCTCLの細胞株を3種のHDAC阻害剤で刺激し、チロシンキナーゼの活性の変化をアレイを用いて解析した。共通してキナーゼ活性の亢進を認めた分子はごく一部で、同定されたキナーゼの多くはSrc経路にかかわる分子であった。未刺激の細胞株ではSrcのリン酸化は認めなかったが、HDAC阻害剤の刺激でSrcのリン酸化が誘導されていた。Src阻害剤によりHDAC阻害剤のアポトーシス誘導能が亢進した。以上からSrc経路はHDAC阻害剤の併用療法のターゲットとなりうるということが判明した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

HDAC阻害剤は皮膚T細胞リンパ腫の治療薬として使われているが、効果に限界があることが分かっており、効果を増強するための併用療法の開発が試みられているが、現時点で確立された併用療法はない。本研究ではHDAC阻害剤によりチロシンキナーゼと呼ばれる細胞内分子群の活性がどのように変化するかを解析し、Src経路と呼ばれる特定の分子群の活性が亢進していることを明らかにした。さらにSrc経路の阻害剤でHDAC阻害剤の抗腫瘍効果が増強することも明らかにした。本研究により将来的な皮膚T細胞リンパ腫の新たな治療法の確立が期待できる。

研究成果の概要(英文)：HDAC inhibitors (HDACis) are used to treat patients with cutaneous T-cell lymphoma (CTCL), but they show limited efficacy. Hence, combination therapies should be explored to enhance the effectiveness of HDACis. To identify novel therapeutic targets, we performed a global kinome profiling assay of three CTCL cell lines with three HDACis. Principal component analysis revealed that kinome expression patterns were mainly related to the cell origin and were not affected by the drugs. A small number of kinases were commonly activated by the HDACis. Most identified kinases were Src-associated molecules. Phosphorylated Src was not observed in any untreated cell lines, whereas Src phosphorylation was detected in two of the three cell lines after HDACi treatment. Ponatinib, a Src inhibitor, significantly enhanced romidepsin-induced apoptosis. In conclusion, the Src pathway is a possible target for combination therapy involving HDACis for CTCL.

研究分野：皮膚腫瘍学

キーワード：HDAC阻害剤 皮膚T細胞リンパ腫 キノーム解析 Src

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

ヒストン脱アセチル化酵素(HDAC)は腫瘍細胞においてその発現や活性が亢進していることから新たな悪性腫瘍治療のターゲットとして注目されている。皮膚 T 胞リンパ腫(CTCL)に対する治療薬としてポリノスタットとロミデプシンが、多発性骨髄腫に対する治療薬としてパノピノスタットが承認されていたほか、多数の薬剤の多数の悪性腫瘍に対する治験が世界中で進行中であった。しかし他の低分子標的薬が原則としてターゲットとなる一つの分子ネットワークに影響を与えるのと異なり、タンパク質のアセチル化がターゲットであるため多数の分子ネットワークに影響を与えるため抗腫瘍効果のメカニズムの全容は現在でも明らかになっていない。さらに前治療の種類を問わず約 3 割の CTCL の患者で有効である一方で、獲得耐性が必須であるなど HDAC 阻害剤単剤による治療効果には限界があることが知られていた。しかし無効例が生じるメカニズム(初期耐性)や、獲得耐性のおこるメカニズムについてはほとんど分かっていなかった。進行期 CTCL の更なる治療効果改善のため、HDAC 阻害剤をキードラッグとした併用療法の開発が行われており、ポリノスタットとベキサロテン、ロミデプシンとアザシチジン、ロミデプシンとレナリドミド、ポリノスタットと PI3 キナーゼ阻害剤の併用などが検討されてきたが、これまでに CTCL に対する HDAC 阻害剤の併用療法として確立された治療法は現在でも存在しない。

チロシンキナーゼは、細胞のシグナル伝達経路を制御することにより、様々な生理的・生化学的プロセスにおいて重要な役割を担っており、癌の治療ターゲットとして研究開発が行われてきた。CTCL では、B リンパ球チロシンキナーゼ、JAK/STAT 経路、インターロイキン 2 誘導性 T 細胞キナーゼが潜在的標的であると考えられ、CTCL 患者を対象にソラフェニブのパイロット試験が行われた。また HDAC 阻害剤との併用療法という観点からは、肺がんや転移性固形悪性腫瘍を対象に、HDAC 阻害剤とチロシンキナーゼ阻害剤の併用療法の臨床試験が行われてきた。しかし、CTCL に対しては、HDAC 阻害剤とチロシンキナーゼ阻害剤を併用した治療法は検討されていなかった。そもそも HDAC 阻害剤がチロシンキナーゼ活性のプロファイルに及ぼす影響も不明であった。

2 . 研究の目的

本研究の最終的な目的は進行期 CTCL に対する新規治療法を開発することである。上述のとおり、HDAC 阻害剤は進行期 CTCL の治療のキードラッグとなりうるが、単剤の治療には限界がある。本研究ではチロシンキナーゼが HDAC 阻害剤の併用療法の標的となりうるか明らかにするため、HDAC 阻害剤により、CTCL の細胞でチロシンキナーゼ活性がどのように変化するか、同定されたチロシンキナーゼを阻害することにより HDAC 阻害剤の抗腫瘍効果が増強するか明らかにすることを目的とした。

3 . 研究の方法

(1) 材料 : 5 株の CTCL の細胞株 (HH, MJ, Hut78, Myla, SeAx) を用いた。

キノーム解析 には HH, MJ, Hut78 を用い、結果の検証に Myla と SeAx を用いた。

HDAC 阻害剤として vorinostat, romidepsin, belinostat の 3 種類の薬剤を用い、最

後にチロシンキナーゼ阻害剤として ponatinib を用いた。

(2) チロシンキナーゼ活性の網羅的解析には PamChip peptide microarray を用いた。

4 . 研究成果

(1) 増殖アッセイ : CCK-8 を用いて HH, MJ, Hut78 の各細胞株の 48 時間の時点におけるそれぞれの HDAC 阻害剤の IC50 を測定した。

(2)

(1) で同定した濃度の 2 倍の濃度で 2 時間各々の細胞を刺激した後に、細胞の抽出液を作成し、抽出液内のチロシンキナーゼ活性を PamChip peptide array で解析した (図 1)。

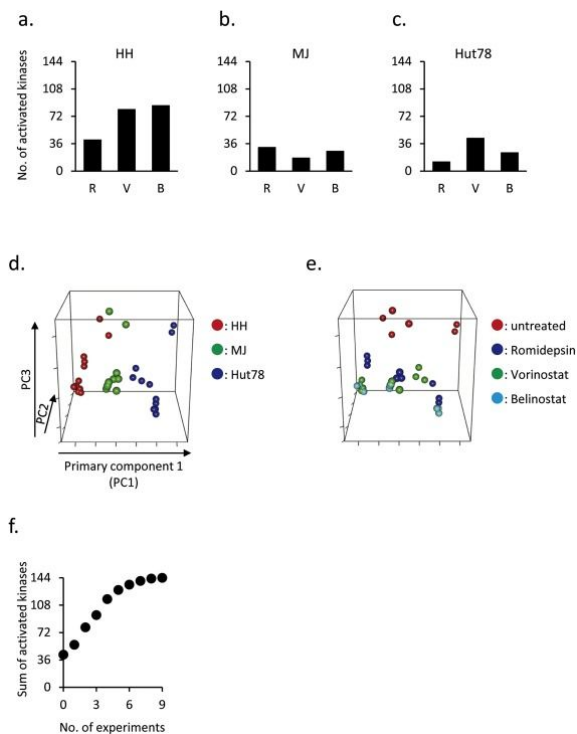


図1：キノームプロファイリング解析の概要。(a-c)：HDAC阻害剤の処理により誘導されたチロシンキナーゼの数。HH (a), MJ (b), Hut78 (c)。X軸はHDACiの名称を示す。R、V、Bはそれぞれ、romidepsin、vorinostat、belinostatを示す。Y軸はキナーゼ活性の増強数を示す。(d, e)キナーゼ活性の主成分分析。細胞株(d)および薬剤(e)ごとに色分けして示す。(f)：HDAC阻害剤により活性化されたキナーゼの数の累積分布図。X軸は実験数(3細胞株×3HDACi)、Y軸は活性化されたキナーゼの総和を示す。

(3) 7つの実験系以上で共通して活性が亢進していたキナーゼは9つあり、そのうち7つはSrc経路に関するチロシンキナーゼであった。Src経路は細胞の生存や増殖にかかわる経路で、抗がん剤に対する薬剤耐性にも関与することが報告されている。そこで、Src阻害剤であるponatinibがromidepsinのアポトーシス誘導能に与える影響を検討した(図2)。

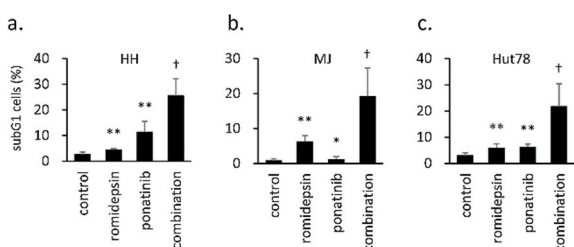


図2：ponatinibによるromidepsinのアポトーシス誘導の増強効果。いずれの細胞

株においてもアポトーシス誘導能を優位に増強した。HH (a), MJ (b), Hut78 (c)。

(4)

(3) の結果の検証のために MyIa と SeAx を用いて、同様に romidepsin によるアポトーシス誘導を romidepsin が増強させるか検討したところ、いずれの細胞株においてもアポトーシス誘導能を優位に増強した。

(5) 近年 HDAC 阻害剤とチロシンキナーゼの合剤の開発も進められている。今回の研究で、CTCL の新規治療法の臨床開発における基礎的な背景に貢献できるデータが得られた。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計25件（うち査読付論文 25件／うち国際共著 0件／うちオープンアクセス 7件）

1. 著者名 Fujii K, Hamada T, Shimauchi T, Asai J, Fujisawa Y, Ihn H, Katoh N.	4. 巻 97
2. 論文標題 Cutaneous lymphoma in Japan, 2012-2017: A nationwide study.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 J Dermatol Sci.	6. 最初と最後の頁 187-193
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jdermsci.2020.01.010	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 Arimura A, Fujii K, Hayashida M, Higashi Y, Hashiguchi T, Kanekura T.	4. 巻 47
2. 論文標題 Anagrelide with low-dose aspirin promptly epithelized ulceronecrotic lesion secondary to essential thrombocythemia	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 J Dermatol.	6. 最初と最後の頁 e206-e207
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/1346-8138.15292	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 Inatsu E, Fujii K, Hatanaka M, Okubo A, Uchida Y, Higashi Y, Hiraki T, Tanimoto A, Kanekura T.	4. 巻 47
2. 論文標題 Epstein-Barr virus-positive mucocutaneous ulcer in a patient with untreated chronic lymphocytic leukemia and hypogammaglobulinemia	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 J Dermatol.	6. 最初と最後の頁 e204-e206
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/1346-8138.15304.	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 Arimura A, Fujii K, Uchida Y, Higashi Y, Arima N, Yoshimitsu M, Ishitsuka K, Kanekura T.	4. 巻 59
2. 論文標題 Septic vasculitis induces cutaneous involvement of adult T-cell leukemia/lymphoma.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Int J Dermatol.	6. 最初と最後の頁 e298-e300
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/ijd.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 Miyake T, Iwatsuki K, Hirai Y, Yamamoto T, Hamada T, Fujii K, Imamura H, Morizane S.	4. 巻 92
2. 論文標題 The aim of the measurement of Epstein-Barr virus DNA in hydroa vacciniforme and hypersensitivity to mosquito bites.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 J Med Virol.	6. 最初と最後の頁 3689-3696
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/jmv.25811.	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 Fujisawa Y, Yoshikawa S, Minagawa A, Takenouchi T, Yokota K, Uchi H, Noma N, Nakamura Y, Asai J, Kato J, Fujiwara S, Fukushima S, Uehara J, Hoashi T, Kaji T, Fujimura T, Namikawa K, Yoshioka M, Murao N, Ogata D, Matsuyama K, Hatta N, Shibayama Y, Fujiyama T, Ishikawa M, Yamada D, Kishi A, Fujii K, 他5名	4. 巻 8
2. 論文標題 Clinical and histopathological characteristics and survival analysis of 4594 Japanese patients with melanoma	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Cancer Medicine	6. 最初と最後の頁 2146 ~ 2156
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/cam4.2110	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 Fujisawa Y, Yoshikawa S, Minagawa A, Takenouchi T, Yokota K, Uchi H, Noma N, Nakamura Y, Asai J, Kato J, Fujiwara S, Fukushima S, Uehara J, Hoashi T, Kaji T, Fujimura T, Namikawa K, Yoshioka M, Murata N, Ogata D, Matsuyama K, Hatta N, Shibayama Y, Fujiyama T, Ishikawa M, Yamada D, Kishi A, Fujii K, 他5名	4. 巻 94
2. 論文標題 Classification of 3097 patients from the Japanese melanoma study database using the American joint committee on cancer eighth edition cancer staging system	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Journal of Dermatological Science	6. 最初と最後の頁 284 ~ 289
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jdermsci.2019.04.003	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 Ibusuki Atsuko, Nishikawa Takuro, Hiraki Tsubasa, Okano Tsubasa, Imai Kohsuke, Kanegane Hirokazu, Ohnishi Hidenori, Kato Zenichiro, Fujii Kazuyasu, Tanimoto Akihide, Kawano Yoshifumi, Kanekura Takuro	4. 巻 46
2. 論文標題 Prominent dermal Langerhans cells in an Omenn syndrome patient with a novel mutation in the IL2RG gene	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 The Journal of Dermatology	6. 最初と最後の頁 1019 ~ 1023
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/1346-8138.15054	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 Fujii Kazuyasu, Kanekura Takuro	4. 巻 6
2. 論文標題 Next-Generation Sequencing Technologies for Early-Stage Cutaneous T-Cell Lymphoma	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Frontiers in Medicine	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3389/fmed.2019.00181	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Yamaguchi Mari, Morizane Shin, Hamada Toshihisa, Miyake Tomoko, Sugaya Makoto, Iwata Hiroaki, Fujii Kazuyasu, Haramoto Shiratsuki Rie, Nakagawa Yuki, Miura Mayumi, Ohshima Koichi, Morishita Kazuhiro, Takahashi Takahide, Imada Masahide, Okada Ken, Uehara Jiro, Sowa Osako Junko, Iwatsuki Keiji	4. 巻 46
2. 論文標題 The expression of cell adhesion molecule 1 and its splicing variants in S'zary cells and cell lines from cutaneous T cell lymphoma	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 The Journal of Dermatology	6. 最初と最後の頁 967 ~ 977
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/1346-8138.15078	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 Okubo Aoi, Fujii Kazuyasu, Tada Ko ichi, Higashi Yuko, Hirohata Yukiko, Osako Yoichi, Eura Rumiko, Yoshino Hirofumi, Nakagawa Masayuki, Kanekura Takuro	4. 巻 47
2. 論文標題 Acne vulgaris with false positive signals on 18 F fluorodeoxyglucose positron emission tomography computed tomography in a patient with a yolk sac tumor	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 The Journal of Dermatology	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/1346-8138.15106	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 Fujii Kazuyasu, Hamada Toshihisa, Shimauchi Takatoshi, Asai Jun, Fujisawa Yasuhiro, Ihn Hironobu, Katoh Norito	4. 巻 -
2. 論文標題 Cutaneous Lymphoma in Japan, 2012?2017: A nationwide study	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Journal of Dermatological Science	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jdermsci.2020.01.010	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 Arimura Akiko, Fujii Kazuyasu, Hayashida Maiko, Higashi Yuko, Hashiguchi Takaki, Kanekura Takuro	4. 巻 -
2. 論文標題 Anagrelide with low dose aspirin promptly epithelized ulceronecrotic lesion secondary to essential thrombocythemia	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 The Journal of Dermatology	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/1346-8138.15292	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 Inatsu Eri, Fujii Kazuyasu, Hatanaka Miho, Okubo Aoi, Uchida Youhei, Higashi Yuko, Hiraki Tsubasa, Tanimoto Akihide, Kanekura Takuro	4. 巻 -
2. 論文標題 Epstein Barr virus positive mucocutaneous ulcer in a patient with untreated chronic lymphocytic leukemia and hypogammaglobulinemia	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 The Journal of Dermatology	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/1346-8138.15304	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 Arimura Akiko, Fujii Kazuyasu, Uchida Youhei, Higashi Yuko, Arima Naosuke, Yoshimitsu Makoto, Ishitsuka Kenji, Kanekura Takuro	4. 巻 -
2. 論文標題 Septic vasculitis induces cutaneous involvement of adult T-cell leukemia/lymphoma	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 International Journal of Dermatology	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/ijd.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 Honda R, Fujii K, Utatsu K, Kanekura T.	4. 巻 46
2. 論文標題 Pemphigus vulgaris associated with scleritis.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Clin Exp Dermatol.	6. 最初と最後の頁 1105-1106
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/ced.14629	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 Fujii K, Arimura A, Ibusuki A, Uchida Y, Kanekura T.	4. 巻 48
2. 論文標題 Adnexal Carcinoma with Xanthomatous Reaction.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Acta Derm Venereol.	6. 最初と最後の頁 e376-e377
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.2340/00015555-3792	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 Matsushita S, Fujii K, Kajihara I, Aoki M, Yamamura K, Tada K, Kanekura T, Aoi J, Fukushima S.	4. 巻 185
2. 論文標題 Efficacy of S-1 plus docetaxel in the treatment of metastatic extramammary Paget's disease: a multicentre retrospective study.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Br J Dermatol.	6. 最初と最後の頁 458-460
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/bjd.20135	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 Hatanaka M, Fujii K, Hamada H, Kanekura T.	4. 巻 48
2. 論文標題 Common variable immunodeficiency disclosed by recurrent impetigo.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 J Dermatol.	6. 最初と最後の頁 e335-e336
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/1346-8138.15915	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Hatanaka M, Fujii K, Kanekura T.	4. 巻 48
2. 論文標題 Successful treatment of pyoderma gangrenosum, acne, and suppurative hidradenitis syndrome with granulocyte and monocyte adsorption apheresis.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 J Dermatol.	6. 最初と最後の頁 e376-e377
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/1346-8138.15946	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Kawahira H, Fujii K, Yonezawa T, Osako Y, Kanekura T.	4. 巻 49
2. 論文標題 Acquired smooth muscle hamartoma of the scrotum.	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 J Dermatol.	6. 最初と最後の頁 e20-e21
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/1346-8138.16193	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Hamada T, Morita A, Suga H, Boki H, Fujimura T, Hirai Y, Shimauchi T, Tateishi C, Kiyohara E, Muto I, Nakajima H, Abe R, Fujii K, Nishigori C, Nakano E, Yonekura K, Funakoshi T, Amano M, Miyagaki T, Makita N, Manaka K, Shimoyama Y, Sugaya M.	4. 巻 49
2. 論文標題 Safety and efficacy of bexarotene for Japanese patients with cutaneous T-cell lymphoma: Real-world experience from post-marketing surveillance.	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 J Dermatol	6. 最初と最後の頁 253-262
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/1346-8138.16201	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Fujii K, Idogawa M, Suzuki N, Iwatsuki K, Kanekura T.	4. 巻 22
2. 論文標題 Functional Depletion of HSP72 by siRNA and Quercetin Enhances Vorinostat-Induced Apoptosis in an HSP72-Overexpressing Cutaneous T-Cell Lymphoma Cell Line, Hut78.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Int J Mol Sci.	6. 最初と最後の頁 11258
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/ijms222011258.	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 Fujii K, Kanekura T.	4. 巻 49
2. 論文標題 Surgical excision: An option for a resectable lesion of cutaneous type adult T-cell leukemia/lymphoma.	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 J Dermatol.	6. 最初と最後の頁 e50-e52
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/1346-8138.16221.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Fujii K.	4. 巻 49
2. 論文標題 Pathogenesis of cutaneous T cell lymphoma: Involvement of Staphylococcus aureus.	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 J Dermatol.	6. 最初と最後の頁 202-209
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/1346-8138.16288	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている(また、その予定である)	国際共著 -

[学会発表] 計10件(うち招待講演 0件/うち国際学会 3件)

1. 発表者名 藤井一恭
2. 発表標題 皮膚リンパ腫の最新治療
3. 学会等名 第37回日本皮膚悪性腫瘍学会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 藤井一恭、島内隆寿、浅井 純、藤澤康弘、加藤則人
2. 発表標題 皮膚リンパ腫 全国症例数調査の結果(2020年版)
3. 学会等名 第37回日本皮膚悪性腫瘍学会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 藤井一恭
2. 発表標題 疫学調査から見てきた皮膚悪性リンパ腫の新規治療の必要性
3. 学会等名 第73回日本皮膚科学会西部支部学術大会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 藤井一恭
2. 発表標題 キノーム解析による皮膚T細胞リンパ腫に対するHDAC阻害剤の併用療法の探索
3. 学会等名 第72回 日本電気泳動学会総会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 K. Fujii, M. Hatanaka, Y. Higashi, T. Kanekura.
2. 発表標題 Epstein-Barr virus positive mucocutaneous ulcer accompanied with B-chronic lymphocytic leukemia.
3. 学会等名 4th World Congress of Cutaneous Lymphomas. (国際学会)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 藤井一恭
2. 発表標題 皮膚T細胞リンパ腫・炎症性皮膚疾患との鑑別と治療
3. 学会等名 第71回日本皮膚科学会中部支部学術大会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 藤井 一恭、島内 隆寿、浅井 純、藤澤 康弘、尹 浩信、加藤 則人
2. 発表標題 皮膚リンパ腫 全国症例数調査の結果(2018年版)
3. 学会等名 第35回日本皮膚悪性腫瘍学会学術大会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 藤井一恭、大久保葵、馬場淳徳、畠中美帆、東裕子、金蔵拓郎
2. 発表標題 無治療の慢性リンパ性白血病に合併したEBV陽性粘膜皮膚潰瘍
3. 学会等名 第35回日本皮膚悪性腫瘍学会学術大会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 K. Fujii, M. Hatanaka, Y. Higashi, T. Kanekura
2. 発表標題 Selection of suitable cases for random skin biopsy for the diagnosis for intravascular large B cell lymphoma
3. 学会等名 EORTC Cutaneous Lymphoma Meeting 2019 (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 K. Fujii, M. Hatanaka, Y. Higashi, T. Kanekura
2. 発表標題 Epstein-Barr virus positive mucocutaneous ulcer accompanied with B-chronic lymphocytic leukemia
3. 学会等名 4th World Congress of Cutaneous Lymphomas (国際学会)
4. 発表年 2019年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

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	近藤 格 (Kondo Tadashi) (30284061)	国立研究開発法人国立がん研究センター・研究所・分野長 (82606)	

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8 . 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------