

令和 6 年 6 月 10 日現在

機関番号：13601

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2020～2023

課題番号：20K08667

研究課題名(和文) 循環腫瘍細胞を用いたメラノーマに対するプレシジョン医療の開発

研究課題名(英文) Development of the precision medicine for melanoma using circulating tumor cel

研究代表者

木庭 幸子(Kiniwa, Yukiko)

信州大学・学術研究院医学系・准教授

研究者番号：20436893

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)：本研究では、掌蹠メラノーマ患者の血液中に循環するメラノーマ細胞を測定し、病勢との相関を明らかにした。治療経過中の複数のタイムポイントで、転移の部分奏効とCTC減少が一致して確認された。次に、メラノーマ患者のCTCが転移を形成するポテンシャルを検討するために、細胞接着分子としてICAM-1に着目した。CTCを同定したうえで、ICAM-1の抗体を用いて発現を評価した。ICAM-1陽性CTC数は、CTC総数とほぼ連動しており、治療開始後に減るなど、病勢との相関が得られた。以上より、掌蹠メラノーマ患者のCTCは病勢を反映すること、およびICAM-1陽性CTCの再発指標としての可能性が示された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究は、メラノーマの再発の早期診断や治療効果の確認の向上を目指し、とくに、国内に患者が多い病型である末端黒子型に着目し解析を行った。さらに、CTCが転移を形成するポテンシャルを有する可能性を検討するために、細胞接着分子としてICAM-1に着目した。その結果、治療経過中のCTCの数が病勢を反映すること、およびCTC上に接着分子ICAM-1の発現が相関することなどを示した。本研究の成果により、メラノーマ患者の病勢変化にいち早く対応し、最適な治療の提供につながることを期待される。

研究成果の概要(英文)：In this study, circulating melanoma cells in patients with acral melanoma were measured and correlated with disease status. Using peripheral blood at multiple timepoints during the treatment, a partial response to metastases and a decrease in CTCs during treatment were identified in coincidence.

Next, to investigate the potential of CTCs in melanoma patients to form metastases, we focused on ICAM-1 as a cell adhesion molecule; CTCs were identified and their expression was assessed using antibodies for ICAM-1. the number of ICAM-1-positive CTCs was roughly linked to the total number of CTCs, which was found to decrease after treatment. A correlation with disease status was obtained, with a decrease after the start of treatment.

This study showed that the number of CTCs in melanoma patients increases or decreases in conjunction with disease status, and that the number of ICAM-1-expressing CTCs increases during disease progression, indicating that they can be a marker of disease status.

研究分野：皮膚がん研究

キーワード：メラノーマ 循環腫瘍細胞 バイオマーカー 接着分子

### 1. 研究開始当初の背景

近年メラノーマの薬物療法は格段に進歩したが、日本人に高頻度な病型である趾端型や粘膜型は、メラノーマの主要なドライバー変異である *BRAF<sup>V600E/K</sup>* が少ないため、分子標的薬を適応できる症例が少なく、また免疫チェックポイント阻害薬の効果が他の病型に劣ることから、治療進歩の恩恵を十分に受けていない。国内では進行期メラノーマの治療成績向上のために新規の治療標的探索だけでなく、その多様性に対応するため、患者ごとに治療選択を考えるプレジジョン医療の整備が急務である。しかし、趾端型や粘膜型は白人にはマイナーな病型であるために、必要な基礎データが不足していると言わざるを得ない。2019年にメラノーマを含む稀少癌に対して癌ゲノム検査が国内でも承認されたものの、癌ゲノム検査は検査結果の解析・解釈を行うエキスパートが十分に確保されていないため、混乱をきたすことが懸念されている。また、長期間保存されたパラフィンブロック検体では正確な診断が困難であるため、遠隔転移など組織採取が困難な症例には適応できない。

一方、循環腫瘍細胞(以下、CTC: circulating tumor cell)や、血漿DNA、マイクロRNAなどのリキッドバイオプシーは、癌患者の血液や体液を用いて診断およびモニタリングを行う手法で、腫瘍組織採取に比べて格段に低侵襲であるため、頻回に検体を採取することが可能である。研究代表者らは、メラノーマのCTCを単離して、single cellレベルで解析することにより、CTCの遺伝子変異の多様性を明らかにしてきた。また、分子標的療法の治療経過中CTCの数の変化と病勢が相関することを明らかにした。進行期メラノーマ患者からCTCを単離し、10-20個レベルでのhot spotパネル解析も行なっており、原発巣に*BRAF<sup>V600E/K</sup>*を持たないメラノーマ患者のCTCに多様なSNVを同定した。したがって、CTCを用いたゲノム解析を治療薬選択や病勢モニタリングの指標として期待できる。

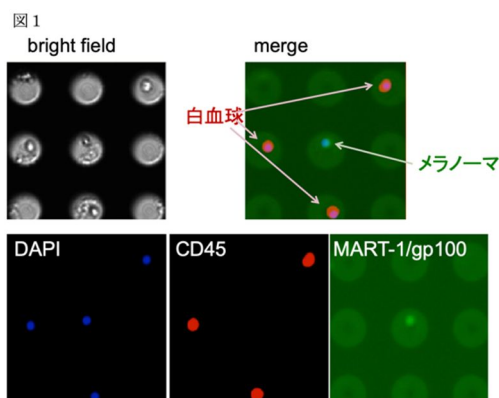
### 2. 研究の目的

以上のような背景とこれまでのCTC研究の経験から、研究代表者らは、CTCを用いて患者ごとのゲノム異常とその経時的変化を明らかにし、治療標的探索・選択に役立てるプレジジョン医療の開発を目指す。

### 3. 研究の方法

#### 1) CTCの同定と治療経過中の測定

掌蹠メラノーマ患者と粘膜メラノーマの患者の血液中に循環するメラノーマ細胞を測定した。CTC数を測定するため、末梢血4mLから末梢血単核球(PBMC)を分離し、薬剤を用いて荷電した。このPBMCをマイクロウェルチップに分散させた上で、誘電泳動装置にて荷電し、細胞をウェルに沈下させた状態で、抗体標識を行った。抗体標識には、メラノーマ細胞が発現するメラノソーム構造タンパク質であるMART-1とgp100を認識する抗体のカクテルを用いた。また、血液に多く存在する白血球を除外するためにCD45の抗体により白血球を標識した。さらにDAPIでの標識も行い、メラノーマ細胞のみを検出するそれぞれのシグナル強度をoptimizeした。(図1)末端黒子型メラノーマの患者の血液中に循環するメラノーマCTC数が、病勢との相関の有無を調べるため、治療経過中のCTC数を測定した。治療開始前、治療薬A開始後、治療薬B変更後、副作用で中断時、治療再開後、など複数のタイムポイントにおいて採取した末梢血を用いた。

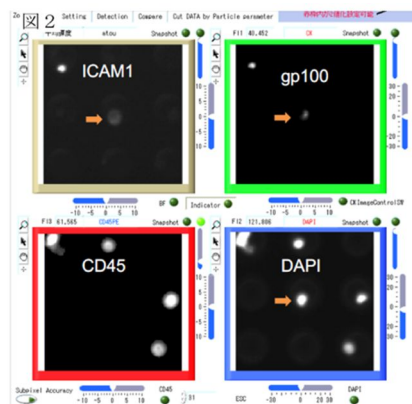


Kinwa Y. BMC Cancer 2021; 21: 287.

#### 2) CTC上の接着分子の発現

CTCが転移を形成するポテンシャルを有する可能性があることから、転移時に必要な血管への接着能について調べた。細胞接着分子としてICAM-1に着目した。ICAM-1は乳がんの肺転移において、好中球のインテグリンと協調して肺の血管内皮細胞に接着して遊走したのちに転移巣を形成することが推定されている。

上記と同様に、PBMCをマイクロウェルチップに分散させ誘電泳動装置にて細胞を沈下させた状態で、MART-1とgp100を認識する抗体のカクテル、白血球を除外するためにCD45の抗体により白血球に標識を行い、さらにICAM-1の抗体を反応させ前述の標識とは別の蛍光標識



を加えた。メラノーマ細胞株 928mel を用い、健常人 PBMC を混ぜた細胞懸濁液を調整し、928mel 上の ICAM-1 の発現を評価できることを確認した。( 図 2 )

### 3 ) 液性因子の解析

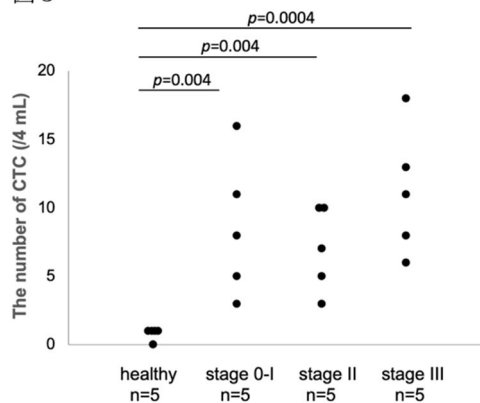
ICAM-1 発現 CTC を測定した患者血液の血漿を解析した。Bio-Plex Multiplex Immuneassays を用いて、患者血漿中のサイトカインを測定した。Human Cytokine Assay 48 (BioRad) をパネルとした。

### 4 . 研究成果

#### 1 ) 病期別の CTC 数と進行期患者における CTC 数の病勢との相関

末端黒子型メラノーマ患者、粘膜メラノーマ患者の原発巣切除前に採取した CTC 数を測定した。このうち、末端黒子型メラノーマ患者の患者 10 名 (発生部位は、足底発生 4 名、指趾発生 1 名、爪発生 5 名) であった。CTC は末梢血 4 mL あたり、3 個から 18 個 (平均 9.1 個) まで検出した。AJCC 8<sup>th</sup> ステージ分類ごとの測定数は、stage 0 (n=1) 5 個 ; stage (n=2) 3-16 個、stage (n=4) 3-10 個、stage (n=3) 8-18 個であった。健常人 5 名からも同様に測定し、末梢血 4 mL あたり 0-1 個であった。( 図 3 )

図 3

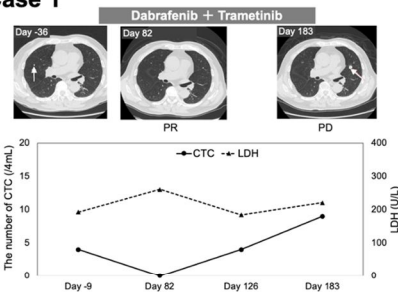


Kiniwa Y, BMC Cancer 2021; 21: 287.

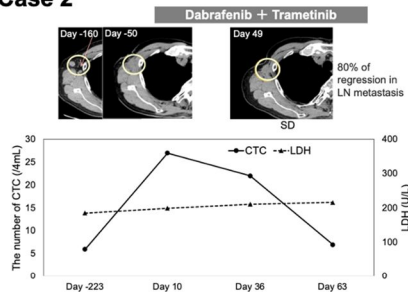
進行期患者 4 名における転移サイズ計測をもとに、CTC 数と病勢との相関を検証したところ、治療中の転移の部分奏効と CTC 減少が一致して確認された。( 図 4 )

図 4

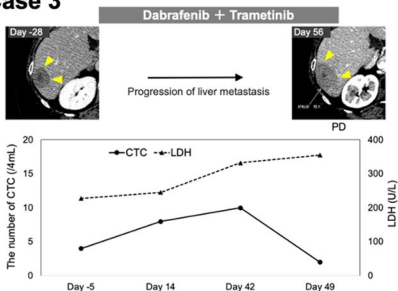
#### Case 1



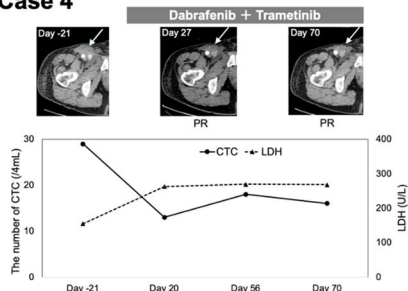
#### Case 2



#### Case 3



#### Case 4



Kiniwa Y, BMC Cancer 2021; 21: 287.

#### 2 ) メラノーマ患者の CTC が発現する細胞接着分子の発現

CTC が転移を形成するポテンシャルを有する可能性があることに着目し、2021 年度までの研究で、CTC 上の ICAM-1 の発現を評価した。PBMC をマイクロウェルチップに分散させ誘電泳動装置にて細胞を沈下させた状態で、ICAM-1 の抗体で標識を行い、その発現を調べた。メラノーマ細胞の同定のため gp100 の標識も同時に行った。進行期メラノーマ患者では、治療経過中の複数のタイムポイントの血液を用いた。その結果、ICAM1 陽性 CTC 数は、CTC 総数とほぼ連動しており、治療開始後に減るなど、病勢との相関が得られた。( 図 5 )

また、ICAM1 陽性 CTC はクラスターを形成する傾向があり ( 図 6 ) 末梢血中を流れながら長期に生存し、治療抵抗性や転移能獲得に寄与する可能性があると考えた。

図 5

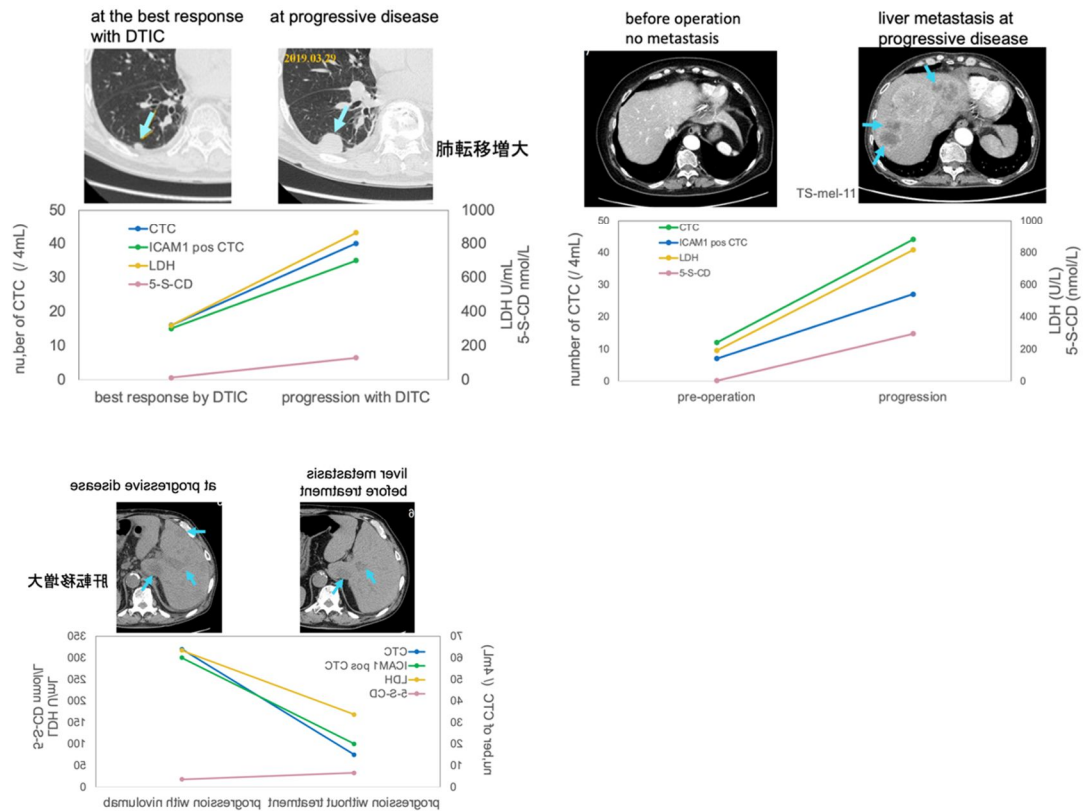
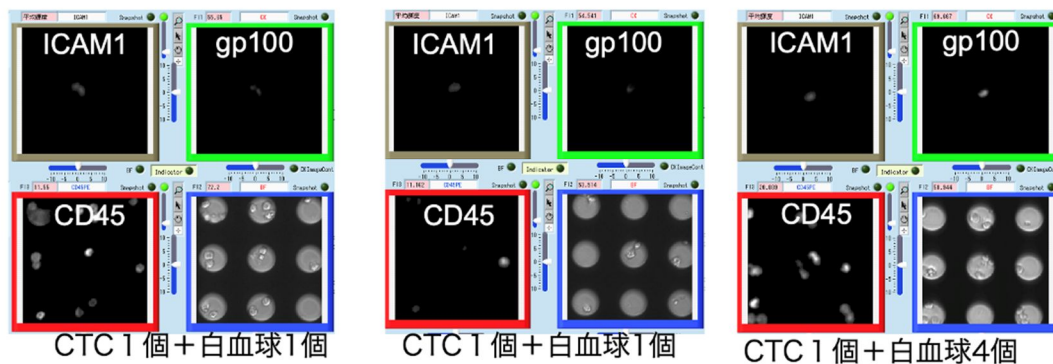


図 6



### 3) サイトカインパネルを用いた細胞接着分子発現と相関する液性因子検出

CTC の ICAM-1 発現と相関するサイトカインやケモカインを探索するため、CTC 測定時の血漿を用いて、約 40 種類のヒトサイトカインを測定した。相関する液性因子から ICAM-1 発現の意義について考察するため、複数のタイムポイントで測定が可能な 5 名の患者を選び、サイトカインパネルを用いて、患者血漿中のサイトカイン、ケモカインを測定した。ICAM1 陽性 CTC 数と相関する液性因子、逆相関する液性因子を調べたところ、サイトカイン、ケモカインと ICAM-1 との相関はなかったが、MAPK 阻害薬投与時 IP-10、MIG、TNF が上昇した。

## 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計35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 23件）

1. 著者名 木庭幸子	4. 巻 51
2. 論文標題 皮膚がんの診断と検査Update (ダーモスコピー, リキッドバイオプシー)	5. 発行年 2024年
3. 雑誌名 癌と化学療法	6. 最初と最後の頁 393, 397.
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 無
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 Naoi Y, Morinaga T, Nagasaki J, Ariyasu R, Ueda Y, Yamashita K, Zhou W, Kawashima S, Kawase K, Honobe-Tabuchi A, Ohnuma T, Kawamura T, Umeda Y, Kawahara Y, Nakamura Y, Kiniwa Y, Yamasaki O, Fukushima S, Kawazu M, Suzuki Y, Nishikawa H, Hanazawa T, Ando M, Inozume T, Togashi Y.	4. 巻 84
2. 論文標題 CD106 in tumor-specific exhausted CD8+ T cells mediates immunosuppression by inhibiting TCR signaling.	5. 発行年 2024年
3. 雑誌名 Cancer Res	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) 10.1158/0008-5472.CAN-23-0453	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 Araki T, Kanda S, Ide T, Sonehara K, Komatsu M, Tateishi K, Minagawa T, Kiniwa Y, Kawakami S, Nomura S, Okuyama R, Hanaoka M, Koizumi T	4. 巻 8
2. 論文標題 Antiplatelet drugs may increase the risk for checkpoint inhibitor-related pneumonitis in advanced cancer patients.	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 ESMO Open	6. 最初と最後の頁 102030
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.esmoop.2023.102030	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 Mori T, Namikawa K, Yamazaki N, Kiniwa Y, Yamasaki O, Yoshikawa S, Inozume T, Kato H, Nakai Y, Fukushima S, Takenouchi T, Maekawa T, Matsushita S, Otsuka A, Nomura M, Baba N, Isei T, Saito S, Fujimoto N, Tanaka R, Kaneko T, Kuwatsuka Y, Matsuya T, Nagase K, Onishi M, Onuma T, Nakamura Y	4. 巻 10
2. 論文標題 Efficacy of salvage therapies for advanced acral melanoma after anti-PD-1 monotherapy failure: a multicenter retrospective study of 108 Japanese patients.	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Front Med (Lausanne)	6. 最初と最後の頁 1229937
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3389/fmed.2023.1229937	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 Namikawa K, Ito T, Yoshikawa S, Yoshino K, Kiniwa Y, Ohe S, Isei T, Takenouchi T, Kato H, Mizuhashi S, Fukushima S, Yamamoto Y, Inozume T, Fujisawa Y, Yamasaki O, Nakamura Y, Asai J, Maekawa T, Funakoshi T, Matsushita S, Nakano E, Oashi K, Kato J, Uhara H, Miyagawa T, Uchi H, Hatta N, Ogata D, Yamazaki N, et al	4. 巻 21
2. 論文標題 Systemic therapy for Asian patients with advanced BRAF V600-mutant melanoma in a real-world setting: A multi-center retrospective study in Japan (B-CHECK-RWD study).	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Cancer Med	6. 最初と最後の頁 17967, 17980
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/cam4.6438	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 Inozume T, Namikawa K, Kato H, Yoshikawa S, Kiniwa Y, Yoshino K, Mizuhashi S, Ito T, Takenouchi T, Matsushita S, Fujisawa Y, Matsuzawa T, Sugihara S, Asai J, Kitagawa H, Maekawa T, Isei T, Yasuda M, Yamazaki N, Uhara H, Nakamura Y	4. 巻 110
2. 論文標題 Analyzing the relationship between the efficacy of first-line immune checkpoint inhibitors and cumulative sun damage in Japanese patients with advanced BRAF wild-type nonacral cutaneous melanoma: A retrospective real-world, multicenter study.	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 J Dermatol Sci	6. 最初と最後の頁 19, 26
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jdermsci.2023.03.008	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, Namikawa K, Yoshino K, Kiniwa Y, Ito T, Kato H, Matsushita S, Hoashi T, Nakamura Y, Yoshikawa S, Miyagawa T, Asai J, Matsuya T, Fukushima S, Kato J, Takenouchi T, Uchi H, Masuzawa M, Yanagi T, Maekawa T	4. 巻 189
2. 論文標題 Combined use of nivolumab and ipilimumab among Japanese melanoma patients: Multi-center, retrospective study of 111 cases.	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Br J Dermatol	6. 最初と最後の頁 223, 250
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1093/bjd/ljad114	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 Nakamura K, Ashida A, Kiniwa Y, Okuyama R	4. 巻 50
2. 論文標題 Immune status and prognosis of stage II and III primary malignant melanoma: an analysis including 77 cases of acral lentiginous melanoma.	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 J Dermatol	6. 最初と最後の頁 e121, e122
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/1346-8138.16650	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 Nakamura K, Ashida A, Kiniwa Y, Okuyama R	4. 巻 50
2. 論文標題 Analysis of immune-related adverse events correlated with good prognosis in melanoma treatment and fluctuating blood factors.	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 J Dermatol	6. 最初と最後の頁 565, 567
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/1346-8138.16692	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 中村 謙太, 芦田 敦子, 木庭 幸子, 奥山 隆平	4. 巻 2
2. 論文標題 悪性黒色腫の不均一性	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 皮膚科	6. 最初と最後の頁 108, 115
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 無
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 木庭幸子	4. 巻 2
2. 論文標題 特集 悪性黒色腫の最前線 分子標的治療の実際と今後の展開 .	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 皮膚科	6. 最初と最後の頁 48, 53
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 無
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 Nakamura Y, Namikawa J, Kiniwa Y, Kato H, Yamasaki O, Yoshikawa S, Maekawa T, Matsushita S, Takenouchi T, Inozume T, Nakai Y, Fukushima S, Saito S, Otsuka A, Fujimoto N, Isei T, Baba N, Matsuya T, Tanaka R, Kaneko T, Onishi M, Kuwatsuka Y, Nagase K, Onuma T, Nomura M, Umeda Y, Yamazaki N.	4. 巻 176
2. 論文標題 Efficacy comparison between anti-PD-1 antibody monotherapy and anti-PD-1 plus anti-CTLA-4 combination therapy as first-line immunotherapy for advanced acral melanoma: A retrospective, multicenter study of 254 Japanese patients.	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Eur J Cancer	6. 最初と最後の頁 78, 87
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.ejca.2022.08.030.	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 Kamimura A, Nakamura Y, Takenouchi T, Matsushita S, Omodaka T, Yamamura K, Uchi H, Yoshikawa S, Yanagisawa H, Ito T, Kiyohara Y, Nakamura Y, Aoki M, Ishizuki S, Oashi K, Miyagawa T, Maeda T, Ogata D, Hatta N, Ohe S, Isei T, Takahashi A, Umeda Y, Kiniwa Y, Yamazaki N.	4. 巻 49
2. 論文標題 Concordance in judgment of clinical borders of basal cell carcinomas in Japanese patients: A preliminary study of JCOG2005 (J-BASE-MARGIN).	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 J Dermatol	6. 最初と最後の頁 837, 844
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/1346-8138.16422.	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 Suzuki R, Kiniwa Y, Omodaka T, Katsue S, Nihei T, Sato A, Takazawa Y, Okuyama R.	4. 巻 32
2. 論文標題 Alopecia areata as an immune-related adverse event of immune checkpoint inhibitors: Possibility of association with a response to treatment.	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Eur J Dermatol	6. 最初と最後の頁 546, 548
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1684/ejd.2022.4315	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 Morinaga T, Inozume T, Kawazu M, Ueda Y, Sax N, Yamashita K, Kawashima S, Nagasaki J, Ueno T, Lin J, Ohara Y, Kuwata T, Yukami H, Kawazoe A, Shitara K, Honobe-Tabuchi A, Ohnuma T, Kawamura T, Umeda Y, Kawahara Y, Nakamura Y, Kiniwa Y, Nishikawa H, Togashi Y.	4. 巻 2
2. 論文標題 Mixed Response to Cancer Immunotherapy is Driven by Intratumor Heterogeneity and Differential Interlesion Immune Infiltration.	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Cancer Res Commun	6. 最初と最後の頁 739-753
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1158/2767-9764.	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 Nakamura K, Koga H, Takazawa Y, Omodaka T, Kiniwa Y, Okuyama R.	4. 巻 15
2. 論文標題 Late onset of cardiac metastasis of a melanoma following nivolumab immunotherapy.	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Case Rep Oncol	6. 最初と最後の頁 654, 658
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s00403-021-02305-z	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 Kato J, Namikawa K, Uehara J, Nomura M, Nakamura Y, Uhara H, Uchi H, Yoshikawa S, Kiniwa Y, Nakamura Y, Miyagawa T, Matsushita S, Takenouchi T, Hatta N, Ohno F, Maeda T, Fukushima S, Yamazaki N	4. 巻 187
2. 論文標題 Prognoses of melanoma patients who continue/discontinue anti-programmed death-1 therapy after achieving a complete response in a real-world setting: A multicenter retrospective study.	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Br J Dermatol	6. 最初と最後の頁 594, 596
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/bjd.21276.	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 Nakamura K, Ashida A, Kiniwa Y, Okuyama Y.	4. 巻 314
2. 論文標題 Chemokine level predicts the therapeutic effect of anti-PD-1 antibody (nivolumab) therapy for malignant melanoma.	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Arch Dermatol Res	6. 最初と最後の頁 887, 895
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s00403-021-02305-z	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 Katsue S, Kiniwa Y, Goto K, Okuyama R	4. 巻 102
2. 論文標題 A case of apocrine carcinoma arising in a sebaceous naevus: Detection of HRAS G13R mutation.	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Acta Derm Venereol	6. 最初と最後の頁 adv00697
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.2340/actadv.v102.2034.	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 木庭幸子	4. 巻 131
2. 論文標題 新・皮膚科セミナリウム：皮膚癌の発生メカニズムはどこまで明らかになったか！ 分子レベルでみたメラノーマの発症メカニズム	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 日本皮膚科学会雑誌	6. 最初と最後の頁 2009, 2016
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.14924/dermatol.131.2009	査読の有無 無
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 木庭幸子	4. 巻 79増刊
2. 論文標題 【皮膚悪性腫瘍（第2版）上-基礎と臨床の最新研究動向-】メラノーマ メラノーマの分子病理学およびゲノミクス 分子生物学 メラノーマの循環腫瘍細胞	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 日本臨床	6. 最初と最後の頁 112, 117
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） なし	査読の有無 無
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 木庭幸子	4. 巻 79増刊
2. 論文標題 【皮膚悪性腫瘍（第2版）上-基礎と臨床の最新研究動向-】メラノーマ メラノーマの治療 免疫チェックポイント阻害薬 抗PD-1抗体薬	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 日本臨床	6. 最初と最後の頁 392, 398
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） なし	査読の有無 無
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 木庭幸子	4. 巻 79増刊
2. 論文標題 【皮膚悪性腫瘍（第2版）上-基礎と臨床の最新研究動向-】メラノーマメラノーマの治療 免疫チェックポイント阻害薬 新規免疫チェックポイント阻害薬 LAG-3抗体, TIM-3抗体, TIGIT抗体	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 日本臨床	6. 最初と最後の頁 407, 413
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） なし	査読の有無 無
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 Nakamura K, Kiniwa Y, Okuyama R.	4. 巻 147
2. 論文標題 CCL5 production by fibroblasts through a local renin-angiotensin system in malignant melanoma affects tumor immune responses	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Journal of Cancer Research and Clinical Oncology	6. 最初と最後の頁 1993, 2001
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1007/s00432-021-03612-8	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 Meling MT, Kiniwa Y, Ogawa E, Sato Y, Okuyama R.	4. 巻 48
2. 論文標題 Increased expression of SPARC and TIMP3 in epidermotropic melanoma metastasis	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Journal of Dermatology	6. 最初と最後の頁 1772, 1779
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/1346-8138.16125	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 Umeda Y, Yoshikawa S, Kiniwa Y, Maekawa T, Yamasaki O, Isei T, Matsushita S, Nomura M, Nakai T, Fukushima S, Saito S, Takenouchi T, Tanaka r, Kato H, Otsuka A, Matsuya T, Baba N, Nagase K, Inozume T, Onuma T, Kuwatsuka Y, Fujimoto N, Kaneko T, Onishi M, Namikawa K, Yamazaki N, Nakamura Y.	4. 巻 157
2. 論文標題 Real-world efficacy of anti-PD-1 antibody or combined anti-PD-1 plus anti-CTLA-4 antibodies, with or without radiotherapy, in advanced mucosal melanoma patients: A retrospective, multicenter study	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 European Journal of Cancer	6. 最初と最後の頁 361, 172
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.ejca.2021.08.034	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 Kawashima S, Inozume T, Kawazu M, Ueno T, Nagasaki J, Tanji E, Honobe A, Ohnuma T, Kawamura T, Umeda Y, Nakamura Y, Kawasaki T, Kiniwa Y, Yamasaki O, Fukushima S, Ikehara Y, Mano H, Suzuki Y, Nishikawa H, Matsue H, Togashi Y.	4. 巻 9
2. 論文標題 TIGIT/CD155 axis mediates resistance to immunotherapy in melanoma patients with the inflamed tumor microenvironment	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Journal for Immunotherapy of Cancer	6. 最初と最後の頁 e003134
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1136/jitc-2021-003134	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 Nakamura Y, Namikawa K, Yoshikawa S, Kiniwa Y, Maekawa T, Yamasaki O, Isei T, Matsushita S, Nomura M, Nakai Y, Fukushima S, Saito S, Takenouchi T, Tanaka R, Kato H, Otsuka A, Matsuya T, Baba N, Nagase K, Inozume T, Fujimoto N, Kuwatsuka Y, Onishi M, Kaneko T, Onuma T, Umeda Y, Ogata D, Takahashi A, Otsuka M,	4. 巻 6
2. 論文標題 Anti-PD-1 antibody monotherapy versus anti-PD-1 plus anti-CTLA-4 combination therapy as first-line immunotherapy in unresectable or metastatic mucosal melanoma: A retrospective, multicenter study of 329 Japanese cases (JMAC study)	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 ESMO Open	6. 最初と最後の頁 100325
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.esmoop.2021.100325	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 Kiniwa Y, Okuyama R	4. 巻 51
2. 論文標題 Recent advances in molecular targeted therapy for unresectable and metastatic BRAF-mutated melanoma.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Jpn J Clin Oncol	6. 最初と最後の頁 315, 320
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1093/jjco/hyaa222	査読の有無 無
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 Kiniwa Y, Nakamura K, Mikoshiba A, Ashida A, Akiyama Y, Morimoto A, Okuyama R	4. 巻 21
2. 論文標題 Usefulness of monitoring circulating tumor cells as a therapeutic biomarker in melanoma with BRAF mutation.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 BMC Cancer	6. 最初と最後の頁 287
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1186/s12885-021-08016-y	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 Umaru BA, Kagawa Y, Shil SK, Arakawa N, Pan Y, Miyazaki H, Kobayashi S, Yang S, Cheng A, Wang Y, Shinoda Y, Kiniwa Y, Okuyama R, Fukunaga K, Owada Y. Umaru BA, Kagawa Y, Shil SK, Arakawa N, Pan Y, Miyazaki H, Kobayashi S, Yang S, Cheng A, Wang Y, Shinoda Y, Kiniwa Y, Okuyama R, Fukunaga K, Owada Y	4. 巻 38
2. 論文標題 Ligand bound fatty acid binding protein 7 (FABP7) drives melanoma cell proliferation via modulation of Wnt/ $\beta$ -catenin signaling.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Pharm Res	6. 最初と最後の頁 479, 490
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s11095-021-03009-9	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 Nakamura Y, Namikawa K, Yoshino K, Yoshikawa S, Uchi H, Goto K, Nakamura Y, Fukushima S, Kiniwa Y, Takenouchi T, Uhara H, Kawai T, Hatta N, Funakoshi T, Teramoto Y, Otsuka A, Doi H, Ogata D, Matsushita S, Isei T, Hayashi T, Shibayama Y, Yamazaki N	4. 巻 31
2. 論文標題 Anti-PD1 checkpoint inhibitor therapy in acral melanoma: a multicenter study of 193 Japanese patients.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Ann Oncol.	6. 最初と最後の頁 1198, 1206
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.annonc.2020.05.031	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 Shirai T, Kiniwa Y, Ishii N, Hashimoto T, Senoo Y, Urushihata K, Ashida A, Okuyama R	4. 巻 47
2. 論文標題 Paraneoplastic pemphigus associated in Waldenstrom macroglobulinemia.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 J Dermatol	6. 最初と最後の頁 e200, 202
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/1346-8138.15289	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 Suzuki R, Kiniwa Y, Shirai T, Takazawa Y, Natori T, Mochizuki T, Okuyama R	4. 巻 47
2. 論文標題 Successful treatment of cutaneous infection due to Purpureocillium lilacinum using voriconazole.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 J Dermatol	6. 最初と最後の頁 e342, 343
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/1346-8138.15468	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 Sakai Y, Nakamura K, Midorikawa H, Osawa K, Shirai T, Sano T, Kiniwa Y, Nakazawa H, Okuyama R	4. 巻 47
2. 論文標題 Hemophagocytic syndrome associated with pembrolizumab therapy successfully controlled by cyclosporin.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 J Dermatol	6. 最初と最後の頁 e422, 423
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/1346-8138.15566	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13件（うち招待講演 3件 / うち国際学会 0件）

1. 発表者名 木庭幸子
2. 発表標題 皮膚悪性腫瘍診療におけるリキッドバイオプシーの活用
3. 学会等名 第39回日本皮膚悪性腫瘍学会学術大会（招待講演）
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 木庭幸子、加藤裕史、山崎 修、前川武雄、松下茂人、竹之内辰也、中井康雄、猪爪隆史、福島 聡、中村泰大
2. 発表標題 末端黒子型黒色腫への 抗PD-1抗体と抗PD-1+抗CTLA-4抗体併用の効果比較; JAMP neo study -
3. 学会等名 第37回日本皮膚悪性腫瘍学会学術大会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 二瓶達也、高沢裕子、鈴木里香、勝家志歩、中村謙太、面高俊和、木庭幸子、奥山隆平
2. 発表標題 肝障害によってニボルマブ・イピリムマブ併用療法を中断し、14ヵ月後の再投与が奏効した悪性黒色腫の1例
3. 学会等名 第37回日本皮膚悪性腫瘍学会学術大会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 二瓶達也、面高俊和、高沢裕子、中村謙太、木庭幸子、奥山隆平
2. 発表標題 口腔メラノーマに対するニボルマブ・イピリムマブ併用療法中に発症した硬化性胆管炎の1例
3. 学会等名 第37回日本皮膚悪性腫瘍学会学術大会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 木庭幸子
2. 発表標題 BRAF活性型変異陽性の進行期メラノーマの治療戦略 –実臨床におけるBRAF / MEK阻害薬の使用経験を含めて–
3. 学会等名 第85回日本皮膚科学会東部支部学術大会ランチョンセミナー（招待講演）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 木庭幸子
2. 発表標題 Monitoring of genetic biomarkers for BRAF-mutated melanoma
3. 学会等名 第46回日本研究皮膚科学会モーニングセミナー（招待講演）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 鈴木里香、木庭幸子、勝家志歩、二瓶達也、面高俊和、高沢裕子、奥山隆平
2. 発表標題 免疫関連有害事象としての脱毛症を生じた悪性黒色腫の1例
3. 学会等名 第51回日本皮膚免疫アレルギー学会学術大会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 木庭幸子、中村謙太、御子柴飛鳥、芦田敦子、秋山泰之、森本篤史、奥山隆平
2. 発表標題 Usefulness of monitoring circulating tumor cells as a therapeutic biomarker in melanoma with BRAF mutation
3. 学会等名 第49回日本研究皮膚科学会学術大会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 木庭幸子, 安田純, 齋藤さかえ, 齋藤るみ子, 山本雅之, 奥山隆平., 2021/1/9, 国内, 口頭
2. 発表標題 全エクソーム解析による乳房外パジェット病の遺伝子異常の同定
3. 学会等名 第36回日本皮膚悪性腫瘍学会学術大会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 中村謙太, 芦田敦子, 木庭幸子, 奥山隆平
2. 発表標題 ニボルマブ、イピリムマブ併用療法における免疫関連副作用の血中因子の解析.
3. 学会等名 118回日本皮膚科学会総会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 御子柴飛鳥, 芦田敦子, 木庭幸子, 奥山隆平
2. 発表標題 趾端型・粘膜型のメラノーマ患者における血漿中のcell-free DNAのコピー数異常を用いた病勢モニタリング
3. 学会等名 第84回日本皮膚科学会東部支部学術大会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 北村昇矢, 面高俊和, 中村謙太, 木庭幸子, 奥山隆平
2. 発表標題 ダブラフェニブ・トラメチニブ併用療法中に横紋筋融解症を来した悪性黒色腫の3例
3. 学会等名 第36回日本皮膚悪性腫瘍学会学術大会
4. 発表年 2021年



1. 発表者名 中村謙太, 芦田敦子, 木庭幸子, 奥山隆平
2. 発表標題 当科におけるニボルマブ・イピリムマブ併用療法の悪性黒色腫20例のまとめ.
3. 学会等名 第36回日本皮膚悪性腫瘍学会学術大会
4. 発表年 2021年

〔図書〕 計1件

1. 著者名 木庭幸子, 奥山隆平 (北條浩彦編)	4. 発行年 2022年
2. 出版社 羊土社	5. 総ページ数 301
3. 書名 実験医学別冊 リアルタイムデジタルPCR実験スタンダード	

〔出願〕 計0件

〔取得〕 計4件

産業財産権の名称 メラノーマ患者の治療効果を判定する方法	発明者 奥山隆平, 木庭幸子, 秋山泰之, 森本敦史	権利者 同左
産業財産権の種類、番号 特許、特開2022-092591	取得年 2022年	国内・外国の別 国内
産業財産権の名称 メラノーマ細胞の検出方法、及びメラノーマ細胞の回収方法、並びに、それらの方法に用いる試薬及び担体固定化分子	発明者 奥山隆平, 木庭幸子, 熊木勇一, 秋山泰之	権利者 同左
産業財産権の種類、番号 特許、特開2022-092366	取得年 2022年	国内・外国の別 国内
産業財産権の名称 黄色人種由来メラノーマ細胞の検出方法及び回収方法、並びに、それらの方法に用いる試薬及び担体固定化分子	発明者 奥山隆平, 木庭幸子, 熊木勇一, 秋山泰之, 森本篤史	権利者 同左
産業財産権の種類、番号 特許、特開2022-147356	取得年 2022年	国内・外国の別 国内
産業財産権の名称 メラノーマ患者の治療効果を判定する方法	発明者 奥山隆平, 木庭幸子, 森本篤史, 秋山泰之, 熊木勇一	権利者 同左
産業財産権の種類、番号 特許、特開2022-092591	取得年 2022年	国内・外国の別 国内

〔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	奥山 隆平  (Okuyama Ryuhei)  (80292332)	信州大学・学術研究院医学系・教授     (13601)	

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