

平成28年度 委託研究開発成果報告書

I. 基本情報

事業名： (日本語) 医薬品等規制調和・評価研究事業
(英語) Research on Regulatory Science of Pharmaceuticals and Medical Devices

研究開発課題名： (日本語) 官民共同による重篤副作用バイオマーカー開発
(英語) Development of blood and urine biomarkers for severe adverse drug reactions by public private collaboration

研究開発担当者 (日本語) 木原記念横浜生命科学振興財団 理事長 大野 泰雄
所属 役職 氏名： (英語) Kihara Memorial Yokohama Foundation, Chair of the Board of Trustee, Yasuo Ohno

実施期間： 平成28年 4月 1日 ～ 平成29年 3月31日

分担研究 (日本語) 研究総括、関連解析とマーカー同定
開発課題名： (英語) Summarization, association analysis and biomarker identification

研究開発分担者 (日本語) 木原記念横浜生命科学振興財団 理事長 大野 泰雄
所属 役職 氏名： (英語) Kihara Memorial Yokohama Foundation, Chair of the Board of Trustee, Yasuo Ohno

分担研究 (日本語) マイクロ RNA 解析
開発課題名： (英語) MicroRNA analysis

研究開発分担者 (日本語) 金沢大学 教授 中島 美紀
所属 役職 氏名： (英語) Kanazawa University, Professor, Miki Nakajima

分担研究 (日本語) 薬物性肝障害関連書類の作成、臨床試料収集と関連解析
開発課題名 : (英語) Documentation, sample collection and association analysis on
drug-induced liver injury

研究開発分担者 (日本語) 帝京大学 教授 滝川 一
所属 役職 氏名 : (英語) Teikyo University, Professor, Hajime Takikawa

分担研究 (日本語) 薬物性肝障害関連書類の作成、臨床試料収集と関連解析
開発課題名 : (英語) Documentation, sample collection and association analysis on
drug-induced liver injury

研究開発分担者 (日本語) 東海大学 准教授 加川 建弘
所属 役職 氏名 : (英語) Tokai University, Associate professor, Tatehiro Kagawa

分担研究 (日本語) 薬物性肝障害関連書類の作成、臨床試料収集と関連解析
開発課題名 : (英語) Documentation, sample collection and association analysis on
drug-induced liver injury

研究開発分担者 (日本語) 広島赤十字・原爆病院 部長 辻 恵二
所属 役職 氏名 : (英語) Hiroshima Red Cross Hospital & Atomic-bomb Survivors Hospital,
Director, Keiji Tsuji

分担研究 (日本語) 薬物性肝障害関連書類の作成、臨床試料収集と関連解析
開発課題名 : (英語) Documentation, sample collection and association analysis on
drug-induced liver injury

研究開発分担者 (日本語) 北里大学 教授 熊谷 雄治
所属 役職 氏名 : (英語) Kitasato University, Professor, Yuji Kumagai

分担研究 (日本語) 薬物性肝障害の臨床試料収集と関連解析
開発課題名 : (英語) Sample collection and association analysis on drug-induced liver injury

研究開発分担者 (日本語) 群馬大学 講師 佐藤 賢
所属 役職 氏名 : (英語) Gunma University, Associate Professor, Ken Sato

分担研究 (日本語) 薬物性肝障害の臨床試料収集と関連解析
開発課題名: (英語) Sample collection and association analysis on drug-induced liver injury

研究開発分担者 (日本語) 福岡大学 教授 向坂 彰太郎
所属 役職 氏名: (英語) Fukuoka University, Professor, Syotaro Sakisaka

分担研究 (日本語) 間質性肺炎関連書類の作成、臨床試料収集と関連解析
開発課題名: (英語) Documentation, sample collection and association analysis on interstitial lung disease

研究開発分担者 (日本語) 信州大学 教授 花岡 正幸
所属 役職 氏名: (英語) Shinshu University, Professor, Masayuki Hanaoka

分担研究 (日本語) 間質性肺炎関連書類の作成、臨床試料収集と関連解析
開発課題名: (英語) Documentation, sample collection and association analysis on interstitial lung disease

研究開発分担者 (日本語) 日本医科大学 学長・教授 弦間 昭彦
所属 役職 氏名: (英語) Nippon Medical University, President & Professor, Akihiko Gemma

分担研究 (日本語) 間質性肺炎関連書類の作成、臨床試料収集と関連解析
開発課題名: (英語) Documentation, sample collection and association analysis on interstitial lung disease

研究開発分担者 (日本語) 千葉大学 教授 巽 浩一郎
所属 役職 氏名: (英語) Chiba University, Professor, Koichiro Tastumi

分担研究 (日本語) 間質性肺炎関連書類の作成、臨床試料収集と関連解析
開発課題名: (英語) Documentation, sample collection and association analysis on interstitial lung disease

研究開発分担者 (日本語) 広島大学 教授 服部 登
所属 役職 氏名: (英語) Hiroshima University, Professor, Noboru Hattori

分担研究 (日本語) 重症薬疹関連書類の作成、臨床試料収集と関連解析
開発課題名: (英語) Documentation, sample collection and association analysis on severe cutaneous adverse drug reaction

研究開発分担者 (日本語) 横浜市立大学 教授 相原 道子
所属 役職 氏名 : (英語) Yokohama City University, Professor, Michiko Aihara

分担研究 (日本語) 重症薬疹関連書類の作成、臨床試料収集と関連解析
開発課題名 : (英語) Documentation, sample collection and association analysis on severe cutaneous adverse drug reaction

研究開発分担者 (日本語) 島根大学 教授 森田 栄伸
所属 役職 氏名 : (英語) Shimane University, Professor, Eishin Morita

分担研究 (日本語) 重症薬疹関連書類の作成、臨床試料収集と関連解析
開発課題名 : (英語) Documentation, sample collection and association analysis on severe cutaneous adverse drug reaction

研究開発分担者 (日本語) 島田市民病院 副院長 橋爪 秀夫
所属 役職 氏名 : (英語) Shimada Municipal Hospital, Deputy Director General, Hideo Hashizume

分担研究 (日本語) 重症薬疹関連書類の作成、臨床試料収集と関連解析
開発課題名 : (英語) Documentation, sample collection and association analysis on severe cutaneous adverse drug reaction

研究開発分担者 (日本語) 奈良県立医科大学 教授 浅田 秀夫
所属 役職 氏名 : (英語) Nara Medical University, Professor, Hideo Asada

II. 成果の概要（総括研究報告）

1) 薬物性肝障害に関する資試料収集とバイオマーカー同定

薬物性肝障害発症患者の急性期と回復期、非発症患者、他の肝疾患の患者の血液・尿試料、及び臨床情報収集を継続した。なお、薬物性肝障害の発症例についての収集数が目標より少ないため、これまでの4拠点病院に加え、平成28年度中に新たに2大学病院、平成29年度からはさらに1大学病院が参加することとなった。

既報薬物性肝障害バイオマーカー候補である低分子代謝物2種について、LC/MS/MSを用いた定量測定系を構築した後、収集した肝障害発症患者試料（急性期と回復期）を用いて予備的検証を行い、うち1種がバイオマーカーになり得ることが示唆された。またタンパク質マーカー候補については、市販の研究用キットを測定法妥当性検証の上利用し、検討した5種の分子のいずれも急性期と回復期間で変動を示したため、バイオマーカー候補としての検証が進んだ。

さらに平成27年度に行ったアセトアミノフェン前向き臨床研究に関し、2種の既報バイオマーカー候補について検討を行い、結果の取りまとめを行った。

2) 間質性肺炎に関する資試料収集とバイオマーカー同定

拠点病院4機関において、間質性肺炎発症患者の急性期と回復期、間質性肺炎非発症患者、他の肺疾患の患者の血液・尿試料、及び臨床情報収集を継続した。また非発症例の収集が少ないため、発症例の被疑薬として数が多い、主として呼吸器関連の抗腫瘍薬に関し、非発症例を集中的に収集することとした。さらに肺がんでも臨床病型に多様性があるため、肺がんの収集数を増やすこととした。

また平成27年度～平成28年度12月までに収集した間質性肺炎発症症例（急性期と回復期）に関し、網羅的メタボローム、マイクロRNA及びプロテオーム解析を行い、バイオマーカー候補の探索を開始した。主として臨床病型を考慮した解析で、有意に変動するバイオマーカー候補分子（低分子代謝物、タンパク質、miRNA）を見いだした。

3) 重症薬疹に関する資試料収集とバイオマーカー同定

拠点病院4機関において、汎発型皮疹患者を対象に、医薬品を限定せず、前向きに血液・尿試料及び臨床情報収集を継続した（重症者については、急性期と回復期も収集）。また、他の皮膚疾患の患者血液・尿及び臨床情報を後向き収集した。なお、一部の関連疾患に関しては、収集数の増加を図るため収集方針の微修正を行った。

4) その他

内在性代謝物の探索的測定法として、親水性代謝物に関し、使用を予定していたzic-pHILICカラムの販売中止等を受けて、抽出法の見直し、HILICとイオンクロマト法への測定系の改訂・再構築を行った。また尿の測定法に関しても改良を行い、最終的に尿10 μ Lを用いる高感度系を構築した。

また、平成27年度に測定した健常成人試料中のマイクロRNA及び蛋白質の網羅的測定結果を用いて、性差、年齢差、凍結融解影響等に関する詳細な解析を行った。

1) Collection of patients' samples/information and biomarker identification on drug-induced liver injury

Collection of blood and urine samples combined with clinical information have been continued for patients with drug-induced liver injury and other liver diseases at 4 hospitals. For drug-induced liver injury, acute and recovered phases of samples were collected. Two additional hospitals were joined in this project due to small number of cases so far.

Two metabolites and five proteins reported as biomarker candidates for drug-induced liver injury were assessed by developed LC/MS/MS assay system and commercial kits after validation, respectively. We found that one of the two metabolites and all the 5 proteins were suggested to be changed in their levels in acute phase compared to the recovered phase of the drug-induced liver injury samples.

We also intensively analysed 2 reported biomarker candidates using samples from acetaminophen-treated volunteers.

2) Collection of patients' samples/information and biomarker identification on interstitial lung disease

Collection of blood and urine samples combined with clinical information have been continued for patients with interstitial lung disease and other lung diseases at 4 hospitals. Because of the less number of tolerant control samples, we decided to accelerate sample collection by concentrating to lung cancer patients treated with anticancer drugs. Metabolomic, miRNAomic and proteomic analyses were performed on acute and recovered phases of samples and we found several significantly changed molecules in their levels depending on the clinical types of interstitial lung diseases.

3) Collection of patients' samples/information and biomarker identification on severe cutaneous adverse drug reaction

Collection of blood and urine samples combined with clinical information have been continued for patients with common eruption irrespective of suspected drugs at 4 hospitals (Samples in acute and recovered phases were also collected for cases with severe cutaneous adverse drug reactions). Samples for other skin diseases have been also collected. For diseases with difficulty in collection, collecting strategy was slightly amended based on the discussion at intra-meeting.

4) Others

In metabolomic analysis, methods for analyzing hydrophilic metabolites were revised on extraction and chromatographic (HILIC and ion exchange methods) strategies, which had to be done because of selling discontinuation of zic-pHILIC column. In addition, highly sensitive metabolomic system was constructed for urine (10 μ L was enough for analysis).

Extensive analysis was performed to assess the influence of gender, age, and freeze-thaw cycles on protein and miRNA profiles in Japanese healthy volunteers .

III. 成果の外部への発表

(関連する発表を含む)

(1) 学会誌・雑誌等における論文一覧 (国内誌 34 件、国際誌 51 件)

1. 滝川一. 薬物性肝障害のタイプと原因薬剤. 調剤と情報. 2016, 22, 1060-4.
2. Tanaka A, Kikuchi K, Miura R, Miura K, Mikami M, Aiso M, Takamori Y, Takikawa H. Validation of the Japanese version of the Chronic Liver Disease Questionnaire (CLDQ) for the assessment of health-related quality of life in patients with chronic viral hepatitis. *Hepatol Res.* 2016, 46, E45-50.
3. Tanaka A, Takikawa H, Miwa H, Shimosegawa T, Mochida S, Koike K. Changing nomenclature for PBC from "Primary Biliary Cirrhosis" to "Primary Biliary Cholangitis". *Hepatol Res.* 2016, 46, 725-6.
4. Tanaka A, Takikawa H, Mochida S, Koike K, Miwa H, Shimosegawa T. Changing nomenclature for PBC from "Primary Biliary Cirrhosis" to "Primary Biliary Cholangitis". *J Gastroenterol.* 2016, 51, 748-9.
5. Mochida S, Nakao M, Nakayama N, Uchida Y, Nagoshi S, Ido A, Mimura T, Harigai M, Kaneko H, Kobayashi H, Tsuchida T, Suzuki H, Ura N, Nakamura Y, Bessho M, Dan K, Kusumoto S, Sasaki Y, Fujii H, Suzuki F, Ikeda K, Yamamoto K, Takikawa H, Tsubouchi H, Mizokami M. Nationwide prospective and retrospective surveys for hepatitis B virus reactivation during immunosuppressive therapies. *J Gastroenterol.* 2016, 51, 999-1010.
6. Tanaka A, Ma X, Yokosuka O, Weltman M, You H, Amarapurkar DN, Kim YJ, Abbas Z, Payawal DA, Chang ML, Efe C, Ozaslan E, Abe M, Mitchell-Thain R, Zeniya M, Han KH, Vierling JM, Takikawa H. Autoimmune liver diseases in the Asia-Pacific region: Proceedings of APASL symposium on AIH and PBC 2016. *Hepatol Int.* 2016, 10, 909-15.
7. Kawashima M, Hitomi Y, Aiba Y, Nishida N, Kojima K, Kawai Y, Nakamura H, Tanaka A, Zeniya M, Hashimoto E, Ohira H, Yamamoto K, Abe M, Nakao K, Yamagiwa S, Kaneko S, Honda M, Umemura T, Ichida T, Seike M, Sakisaka S, Harada M, Yokosuka O, Ueno Y, Senju M, Kanda T, Shibata H, Himoto T, Murata K, Miyake Y, Ebinuma H, Taniai M, Joshita S, Nikami T, Ota H, Kouno H, Kouno H, Nakamuta M, Fukushima N, Kohjima M, Komatsu T, Komeda T, Ohara Y, Muro T, Yamashita T, Yoshizawa K, Nakamura Y, Shimada M, Hirashima N, Sugi K, Ario K, Takesaki E, Naganuma A, Mano H, Yamashita H, Matsushita K, Yamauchi K, Makita F, Nishimura H, Furuta K, Takahashi N, Kikuchi M, Masaki N, Tanaka T, Tamura S, Mori A, Yagi S, Shirabe K, Komori A, Migita K, Ito M, Nagaoka S, Abiru S, Yatsushashi H, Yasunami M, Shimoda S, Harada K, Egawa H, Maehara Y, Uemoto S, Kokudo N, Takikawa H, Ishibashi H, Chayama K, Mizokami M, Nagasaki M, Tokunaga K, Nakamura M. Genome-wide association studies identify PRKCB as a novel genetic susceptibility locus for primary biliary cholangitis in the Japanese population. *Hum Mol Genet.* 2017, 26, 650-9.
8. Kagawa T, Adachi Y, Hashimoto N, Mitsui H, Ohashi T, Yoneda M, Hasegawa I, Hirose S, Tsuruya K, Anzai K, Mine T. Loss of organic anion transporting polypeptide 1B3 function

- causes marked delay in indocyanine green clearance without any clinical symptoms. *Hepatology*. 2017, 65, 1065-8.
9. Kitaguchi Y, Yasuo M, Hanaoka M. Comparison of pulmonary function in patients with COPD, asthma-COPD overlap syndrome and asthma with airflow limitation. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2016, 11, 991-7.
 10. Hayashida M, Yasuo M, Hanaoka M, Seyama K, Inoue Y, Tatsumi K, Mishima M. Reductions in pulmonary function detected in patients with lymphangioleiomyomatosis: Analysis of the Japanese National Research Project on Intractable Diseases database. *Respir Investig*. 2016, 54, 193-200.
 11. Hama M, Ushiki A, Kosaka M, Yamazaki Y, Yasuo M, Yamamoto H, Hanaoka M. Health-related quality of life in patients with pulmonary non-tuberculous mycobacteria infection. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2016, 20, 747-52.
 12. Yasuo M, Kobayashi T, Hama M, Ichiyama T, Horiuchi T, Yamamoto H, Kawakami S, Hamanaka K, Honda T, Hanaoka M. Combination of virtual bronchoscopic navigation with conventional transbronchial needle aspiration in the diagnosis of peribronchial pulmonary lesions located in the middle third of the lungs. *Respir Investig*. 2016, 54, 335-63.
 13. Tokoro Y, Yasuo M, Kobayashi T, Hama M, Ichiyama T, Horiuchi T, Ushiki A, Kawakami S, Honda T, Hanaoka M. Computed tomography-guided bronchoscopy in the diagnosis of small peripheral pulmonary lesions: A retrospective study of 240 examinations in a single academic center. *Respir Investig*. 2016, 54, 347-54.
 14. Wada Y, Koyama S, Kuraishi H, Miyahara T, Yoshiike F, Agatsuma T, Yamamoto R, Ono Y, Suzuki T, Hachiya T, Gomi D, Tateishi K, Hanaoka M, Koizumi T. Clinical analysis of patients treated with afatinib for advanced non-small cell lung cancer: A Nagano Lung Cancer Research Group observational study. *Respir Investig*. 2016, 54, 462-7.
 15. Ushiki A, Nozawa S, Yasuo M, Urushihata K, Yamamoto H, Hanaoka M, Fujimoto K. Associations between the distance covered in the incremental shuttle walk test and lung function and health status in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Respir Investig*. 2017, 55, 33-8.
 16. Ozawa Y, Yamamoto H, Yasuo M, Takahashi H, Kazunari Tateishi K, Ushiki A, Kawakami S, Fujinaga Y, Asaka S, Sano K, Takayama H, Imamura H, Hanaoka M. Two patients with TAFRO syndrome exhibiting strikingly similar anterior mediastinal lesions with predominantly fat attenuation on chest computed tomography. *Respir Investig*. 2017, 55, 176-80.
 17. Yasuo M, Kitaguchi Y, Komatsu Y, Hama M, Koizumi T, Agatsuma T, Ichiyama T, Kato A, Moteki H, Hanaoka M. Self-assessment of allergic rhinitis and asthma (SACRA) questionnaire-based allergic rhinitis treatment improves asthma control in asthmatic patients with allergic rhinitis. *Intern Med*. 2017, 56, 31-9.
 18. 花岡正幸. 特集 肺高血圧症の病態と治療 2016 Up to Date 呼吸器疾患に伴う肺高血圧症に対する治療戦略. *呼吸と循環*. 2016, 64, 576-81.
 19. 江田清一郎, 藤本圭作, 花岡正幸, 久保恵嗣. 長野県における在宅人工呼吸療法の現状. *日本呼*

- 吸ケア・リハビリテーション学会誌. 2016, 26, 78-84.
20. 花岡正幸. 高地肺水腫. 日本病態生理学会雑誌. 2016, 25, 31.
 21. 花岡正幸. 特集呼吸器疾患：症例から病態生理学／分子病態学へ 肺高血圧症. 呼吸と循環. 2016, 64, 985-90.
 22. 牛木淳人, 花岡正幸. 薬剤性肺障害の臨床像. 呼吸器内科. 2016, 30, 330-35.
 23. 花岡正幸. 綜説 薬剤性肺障害. 呼吸と循環. 2016, 64, 1108-14.
 24. 加藤あかね, 雲登卓瑪, 小林信光, 市山崇史, 本田孝行, 花岡正幸. 電子顕微鏡による高地肺水腫の肺病理組織像の検討. 登山医学. 2016, 36, 138-42.
 25. 花岡正幸. 登山における医科学サポート より安全で快適な登山を目指して ー高所での呼吸・循環器反応と内科疾患ー. 臨床スポーツ医学. 2017, 34, 220-5.
 26. Kamio K, Azuma A, Usuki J, Matsuda K, Inomata M, Nishijima N, Itakura S, Hayashi H, Kashiwada T, Kokuho N, Atsumi K, Yamaguchi T, Fujita K, Saito Y, Abe S, Kubota K, Gemma A. XPLN is modulated by HDAC inhibitors and negatively regulates SPARC expression by targeting mTORC2 in human lung fibroblasts. *Pulm Pharmacol Ther.* 2017, pii: S1094-5539, 30204-8.
 27. Saito Y, Azuma A, Matsuda K, Kamio K, Abe S, Gemma A. Pirfenidone exerts a suppressive effect on CCL18 expression in U937-derived macrophages partly by inhibiting STAT6 phosphorylation. *Immunopharmacol Immunotoxicol.* 2016, 27, 1-8.
 28. Kuse N, Abe S, Hayashi H, Kamio K, Saito Y, Usuki J, Azuma A, Kudoh S, Gemma A. Long-term efficacy of macrolide treatment in idiopathic pulmonary fibrosis: a retrospective analysis. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis.* 2016, 33, 242-6.
 29. Miura Y, Saito Y, Atsumi K, Takeuchi S, Miyanaga A, Mizutani H, Minegishi Y, Noro R, Seike M, Shinobu K, Kubota K, Gemma A. Interstitial lung disease associated with amrubicin chemotherapy in patients with lung cancer: a single institutional study. *Jpn J Clin Oncol.* 2016, 46, 674-80.
 30. Sakao S, Daimon M, Voelkel NF, Miyauchi H, Jujo T, Sugiura T, Ishida K, Tanabe N, Kobayashi Y, Tatsumi K. Right ventricular sugars and fats in chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Int J Cardiol.* 2016, 219, 143-9.
 31. Terada J, Fukushi I, Takeda K, Hasebe Y, Pokorski M, Tatsumi K, Okada Y. Disharmony between wake- and respiration-promoting activities: Effects of modafinil on ventilatory control in rodents. *Respir Res.* 2016, 17, 148.
 32. Jujo T, Tanabe N, Sugiura T, Naito A, Shigeta A, Kitazono-Saitoh M, Sakao S, Tatsumi K. Importance of carefully interpreting computed tomography images to detect partial anomalous pulmonary venous return. *Respir Investig.* 2016, 54, 69-74.
 33. Jujo T, Tanabe N, Sakao S, Ishibashi-Ueda H, Ishida K, Naito A, Kato F, Takeuchi T, Sekine A, Nishimura R, Sugiura T, Shigeta A, Masuda M, Tatsumi K. Hypoxemia after pulmonary endarterectomy in chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *PLoS One.* 2016, 11, e0161827.
 34. Nishimura R, Tanabe N, Sekine A, Kasai H, Suda R, Kato F, Jujo T, Sugiura, Shigeta A, Sakao S, Tatsumi K. Synergistic effects of ACE insertion/deletion and GNB3 C825T

- polymorphisms on the efficacy of PDE-5 inhibitor in patients with pulmonary hypertension. *Respiration*. 2016, 91, 132-40.
35. Sekine A, Nishiwaki T, Nishimura R, Kawasaki T, Urushibara T, Sura R, Suzuki T, Takayanagi S, Terada J, Sakao S, Taya Y, Iwama A, Tatsumi K. Prominin-1/CD133 expression as potential tissue-resident vascular endothelial progenitor cells in the pulmonary circulation. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*. 2016, 310, L1130-42.
 36. Kasai H, Matsumura A, Sugiura T, Shigeta A, Tanabe N, Tamamoto K, Miwa H, Ema R, Sakao S, Tatsumi K. Mean pulmonary artery pressure using echocardiography in chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Circ J*. 2016, 80, 1259-64.
 37. Suda R, Tanabe N, Ishida K, Kato F, Urushibara T, Sekine A, Nishimura R, Jujo T, Sugiura T, Shigeta A, Sakao S, Tatsumi K. Prognostics and pathophysiological marker for patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension: Usefulness of diffusing capacity for carbon monoxide at diagnosis. *Respirology*. 2017, 22, 179-86.
 38. Kato F, Tanabe N, Ishida K, Suda R, Sekine A, Nishimura R, Jujo T, Sugiura T, Sakao S, Tatsumi K. Coagulation-fibrinolysis system and postoperative outcomes of patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Circ J*. 2016, 80, 970-9.
 39. Fujita T, Yoshioka K, Umezawa H, Tanaka K, Naito Y, Nakayama T, Hatano M, Tatusmi K, Kasuya Y. Role of CD69 in the pathogenesis of elastase-induced pulmonary inflammation and emphysema. *Biochem Biophys Rep*. 2016, [In press].
 40. Takeuchi T, Sakao S, Kato F, Naito A, Jujo T, Yasuda T, Tanabe N, Tatusmi K. Pulmonary haemodynamics are correlated with intimal lesions in a rat model of severe PAH: attenuation of pulmonary vascular remodelling with ambrisentan. *Histol Histopathol*. 2016, 31, 1357-65.
 41. Suzuki T, Tada Y, Nishimura R, Kawasaki T, Sekine A, Urushibara T, Kato F, Kinoshita T, Ikari J, West JD, Tatsumi K. Endothelial-to-mesenchymal transition in lipopolysaccharide-induced acute lung injury drives a progenitor cell-like phenotype. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*. 2016, 310, L1185-98.
 42. Matsumura T, Terada J, Kinoshita T, Sakurai Y, Yahaba M, Ema R, Amata A, Sakao S, Nagashima K, Tatsumi K, Hiwasa T. Circulating anti-coatomer protein complex subunit epsilon (COPE) autoantibodies as a potential biomarker for cardio- and cerebro-vascular events in patients with obstructive sleep apnea. *J Clin Sleep Med*. 2017, 13, 393-400.
 43. Inagaki T, Yahaba M, Terada J, Kawata N, Asano Y, Murata A, Amata A, Tanabe N, Tatsumi K. Selecting a suitable portable oxygen carrier for patients with moderate to severe chronic obstructive pulmonary disease: difference between a cylinder cart and backpack. *J Clin Respir Dis Care*. 2016, 2, 120.
 44. Ozawa K, Funabashi N, Tanabe N, Tatsumi K, Kobayashi Y. Contribution of myocardial layers of right ventricular free wall to right ventricular function in pulmonary hypertension: Analysis using multilayer longitudinal strain by two-dimensional speckle-tracking echocardiography. *Int J Cardiol*. 2016, 215, 457-62.
 45. Ozawa K, Funabashi N, Takaoka H, Tanabe N, Tatsumi K, Kobayashi Y. Detection of right

- ventricle wall motion asynergy in pulmonary hypertension subjects without left-sided heart disease. *Int J Cardiol.* 2016, 222, 375-8.
46. Ozawa K, Funabashi N, Takaoka H, Tanabe N, Tatsumi K, Kobayashi Y. Detection of right ventricular myocardial fibrosis using quantitative CT attenuation of the right ventricular myocardium in the late phase on 320 slice CT in subjects with pulmonary hypertension. *Int J Cardiol.* 2016, 228, 165-8.
 47. Seyama K, Hirai T, Mishima T, Tatsumi K, Nishimura M. The Respiratory Failure Research Group of the Japanese Ministry of Health, Labour, and Welfare. A nationwide epidemiological survey of alpha₁-antitrypsin deficiency in Japan. *Respir Investig.* 2016, 54, 201-6.
 48. Fukuchi Y, Tatsumi K, Inoue H, Sakata Y, Shibata K, Miyagishi H, Marukawa Y, Ichinose M. Prevention of COPD exacerbation by lysozyme: a double-blind, randomized, placebo-controlled study. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2016, 11, 831-8.
 49. Funabashi N, Takaoka H, Ozawa K, Tanabe N, Tatsumi K, Saeki N, Higashide T, Uno T, Kobayashi Y. Combined ostium secundum type ASD and pulmonary arterial thromboembolism causing pulmonary artery enlargement, pulmonary hypertension and recurrent paradoxical cerebral embolism due to deep venous thrombosis. *Int J Cardiol.* 2016, 207, 303-7.
 50. Hata A, Nakajima T, Yoshida S, Kinoshita T, Terada J, Tatsumi K, Matsumiya G, Date H, Yoshino I. Living donor lung transplantation for pleuroparenchymal fibroelastosis. *Ann Thorac Surg.* 2016, 101, 1970-2.
 51. Fujita T, Terada J, Kitagawa M, Tatsumi K. Lipoid pneumonia with partial anomalous pulmonary venous return. *Intern Med.* 2016, 55, 1399-400.
 52. Omori K, Hattori N, Senoo T, Takayama Y, Masuda T, Nakashima T, Iwamoto H, Fujitaka K, Hamada H, Kohno N. Inhibition of Plasminogen Activator Inhibitor-1 Attenuates Transforming Growth Factor- β -Dependent Epithelial Mesenchymal Transition and Differentiation of Fibroblasts to Myofibroblasts. *PLoS One.* 2016, 11, e0148969.
 53. Hamai K, Iwamoto H, Ishikawa N, Horimasu Y, Masuda T, Miyamoto S, Nakashima T, Ohshimo S, Fujitaka K, Hamada H, Hattori N, Kohno N. Comparative Study of Circulating MMP-7, CCL18, KL-6, SP-A, and SP-D as Disease Markers of Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *Dis Markers.* 2016, 2016, Article ID 4759040.
 54. 渡辺友也, 山口由衣, 大川智子, 佐藤愛, 種子島智彦, 小田香世子, 和田秀文, 相原道子. 抗 PD - 1 抗体による皮膚障害 7 例のまとめ. *日本皮膚科学会雑誌.* 2016, 126, 2419-25.
 55. 相原道子. 特集 薬疹 update と対処法 重症薬疹に対する IVIG 療法. *MB Derma.* 2016, 247, 57-62.
 56. 相原道子. 新しい診療技術 重症薬疹における IVIG 療法. *アレルギーの臨床.* 2016, 36, 692-4.
 57. 相原道子. 薬疹の現状と課題, これからの展望. *皮膚病診療.* 2016, 38, 8-14.
 58. 松倉節子, 相原道子. 各論 8 物理的障害および薬剤による疾患 重症薬疹(TEN・DIHS). *日本医師会雑誌.* 2016, 145, 特別号(2), S197-8.
 59. 松倉節子, 相原道子. 各論 8 物理的障害および薬剤による疾患 薬疹・中毒疹. *日本医師会雑誌.*

- 2016, 145, 特別号(2), S195-6.
60. 松倉節子, 相原道子. 薬疹の診かた, 考え方. 日本薬剤師会雑誌. 2016, 67, 951-5.
 61. 井上雄介, 相原道子. V. アレルギー疾患各論 薬物アレルギー 抗がん剤. 日本医師会雑誌. 2016, 145, 特別号(1), アレルギー疾患のすべて, 266-7.
 62. 高村直子, 相原道子. 増え続けるアレルギー疾患・内科医にできる対策と治療 特殊なアレルギー 薬疹, 中毒性表皮壊死症(TEN)/Stevens-Johnson 症候群(SJS). 内科. 2016, 118, 1115-9.
 63. 鹿毛勇太, 磯田祐士, 大川智子, 渡辺裕子, 金岡美和, 相原道子. 集学的治療により後遺症を残さず治癒した中毒性表皮壊死症の1例. 臨床皮膚科. 2017, 1, 31-5.
 64. Murata S, Kaneko S, Harada Y, Aoi N, Morita E. Case of de novo psoriasis possibly triggered by nivolumab. J Dermatol. 2017, 44, 99-100.
 65. Komatsu-Fujii T, Kaneko S, Chinuki Y, Suyama Y, Ohta M, Niihara H, Morita E. Serum TARC levels are strongly correlated with blood eosinophil count in patients with drug eruptions. Allergol Int. 2017, 66, 116-22.
 66. Hashizume H, Kageyama R. Hypocomplementemia is a diagnostic clue for parvovirus B19 infection in adults. J Dermatol. 2017, 44, e27.
 67. Kageyama R, Ueda H, Hashizume H. A case of granulomatous mastitis, erythema nodosum and oligoarthritis in a pregnant woman with high serum granulocyte-colony-stimulating factor. Eur J Dermatol. 2016, 26, 205-7.
 68. Kageyama R, Hashizume H. Neurotoxicity induced by the recommended acyclovir dosing in a dialysis patient with herpes zoster: A case letter. J Dermatol. 2016, 43, 339-40.
 69. Hashizume H, Kageyama R. Case of lipodystrophia centrifugal abdominalis infantilis successfully treated with topical application of tacrolimus. J Dermatol. 2016, [Epub ahead of print].
 70. Fujiyama T, Ito T, Umayahara T, Tatsuno K, Funakoshi A, Hashizume H, Tokura Y. Topical application of a vitamin D3 analogue and corticosteroid to psoriasis plaques decreases skin infiltration of TH17 cells and their ex vivo expansion. J Allergy Clin Immunol. 2016, 138, 517-28.
 71. 塩原哲夫, 狩野葉子, 水川良子, 佐山浩二, 橋本公二, 藤山幹子, 相原道子, 池澤善郎, 松倉節子, 末木博彦, 飯島正文, 渡辺秀晃, 森田栄伸, 新原寛之, 浅田秀夫, 小豆澤宏明, 宮川史, 梶島健治, 中島沙恵子, 野村尚史, 橋爪秀夫, 阿部理一郎, 高橋勇人, 青山裕美, 黒沢美智子, 蒔田泰誠, 外園千恵, 木下茂, 上田真由美. 日本皮膚科学会ガイドライン 重症多形滲出性紅斑 スティーヴンス・ジョンソン症候群・中毒性表皮壊死症診療ガイドライン. 日本皮膚科学会雑誌. 2016, 126, 1637-1685.
 72. 登根純子, 森田勝, 吉成康, 橋爪秀夫. ボリコナゾール(ブイフェンド)内服中に発症した急速進行性多発性有棘細胞癌の2例. Journal of Environmental Dermatology and Cutaneous Allergology. 2016, 10, 29-34.
 73. 糟谷啓, 戸倉新樹, 橋爪秀夫. 新・皮膚科セミナリウム 皮膚リンパ腫関連疾患 免疫抑制剤とリンパ腫. 日本皮膚科学会雑誌. 2016, 126, 1433-8.
 74. 橋爪秀夫. 薬疹情報の将来 マルホ皮膚科セミナー「ラジオ NIKKEI」放送内容集. No.239. 2016, 26-9.

75. 橋爪秀夫. 薬疹 今日の治療指針 福井次矢 高木誠 小室一成監修. 医学書院, 東京. 2017, 1193-5,
76. 橋爪秀夫. 「皮膚疾患でステロイド内服薬が必要な場合を教えてください」マイスターから学ぶ皮膚科治療薬の服薬指導術 大谷道輝 宮地良樹編, メディカルレビュー社, 東京. 2016, 28-9.
77. 橋爪秀夫. 「16. 重症薬疹の治療」 薬疹の診断の治療アップデート 塩原哲夫編, 医薬ジャーナル社, 東京. 2016, pp144-155.
78. 橋爪秀夫. 1. 入院患者編 皮膚科研修ノート 永井良三 上坂等編, 診断と治療社, 東京 2016, 508-10.
79. 橋爪秀夫. 6-③ 薬剤アレルギー 膠原病・リウマチ・アレルギー研修ノート 佐藤伸一 藤本学編, 診断と治療社, 東京. 2017, 584-7.
80. 橋爪秀夫. 重症薬疹:入院・ステロイド投与の岐路 What's new in 皮膚科学 2016-2017 宮地良樹 鶴田大輔編, メディカルレビュー社, 2016, 86-7.
81. 橋爪秀夫. 5.偽リンパ腫 皮膚疾患最新の治療 2017-2018, 南江堂, 東京. 2017, 227.
82. Miyagawa F, Nakamura Y, Miyashita K, Iioka H, Himuro Y, Ogawa K, Nishimura C, Nishikawa M, Mitsui Y, Ito Y, Ommori Rie, Mori Y, Asada H: Preferential expression of CD134, an HHV-6 cellular receptor, on CD4 T cells in drug-induced hypersensitivity syndrome (DIHS)/drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS). J Dermatol Sci. 2016, 3, 151-4.
83. 浅田秀夫. ヘルペスウイルスとアレルギー, 薬剤性過敏症症候群(DIHS). 臨床免疫・アレルギー科. 2016, 65, 569-74.
84. 浅田秀夫. 薬疹を見逃さない: ウイルス性発疹症との鑑別点. 日本医事新報. 2016, 4826, 38-44.
85. 浅田秀夫. DiHS の発症機序. MB Derma. 2016, 247, 36-42.

(2) 学会・シンポジウム等における口頭・ポスター発表

1. 副作用バイオマーカーと有用性及び分析法に関するバリデーション, 口頭, 齋藤嘉朗, 泉高司, 大野泰雄, 第 56 回日本臨床化学会年次学術集会, 2016/12/3, 国内.
2. 薬物性肝障害の実態, 口頭, 滝川一, 第 23 回 HAB 研究機構学術年会, 2016/5/26, 国内.
3. Loss of organic anion transporting polypeptide 1B3 function causes marked delay in indocyanine green clearance without any clinical symptoms, ポスター発表, Kagawa T, Adachi Y, Hashimoto N, Mitsui H, Ohashi T, Yoneda M, Hasegawa I, Hirose S, Tsuruya K, Anzai K, Mine T, 2016/11/11, アメリカ肝臓学会, ボストン, 国外.
4. 教育講演 3 薬剤性肺障害, 口頭, 花岡正幸, 第 56 回日本呼吸器学会学術講演会, 2016/4/8, 国内.
5. イブニングセミナー 8 呼吸器疾患に関する肺高血圧症, 口頭, 花岡正幸, 第 56 回日本呼吸器学会学術講演会, 2016/4/8, 国内.
6. 喘息・COPD オーバーラップ症候群 (ACOS), 閉塞性障害を伴った喘息および COPD の呼吸機能の比較, ポスター発表, 北口良晃, 安尾将法, 小林信光, 立石一成, 漆畑一寿, 牛木淳人, 山本洋, 花岡正幸, 第 56 回日本呼吸器学会学術講演会, 2016/4/9, 国内.
7. 気腫合併肺線維症の急性増悪の検討 ～特発性肺線維症の急性増悪と比較して～, ポスター発表, 向井雄一, 牛木淳人, 北口良晃, 小林信光, 立石一成, 漆畑一寿, 安尾将法, 山本洋, 花岡正幸,

- 第 56 回日本呼吸器学会学術講演会, 2016/4/9, 国内.
8. Gefitinib, Erlotinib 2 剤治療歴患者に Afatinib は生存期間延長に寄与するか? 長野県症例の後方視的解析, ポスター発表, 立石一成, 和田洋典, 五味大輔, 宮原隆成, 鈴木敏郎, 小山茂, 花岡正幸, 小泉知展, 第 56 回日本呼吸器学会学術講演会, 2016/4/10, 国内.
 9. 当科における閉塞性睡眠時無呼吸症候群患者の CPAP アドヒューランスと降圧効果の関係, ポスター発表, 和田洋典, 漆畑一寿, 牛木淳人, 北口良晃, 小林信光, 立石一成, 安尾将法, 山本洋, 花岡正幸, 第 56 回日本呼吸器学会学術講演会, 2016/4/10, 国内.
 10. ACOS 患者に対する ICS/LABA 治療前後の QOL, 呼吸機能の比較検討, ポスター発表, 西江健一, 安尾将法, 北口良晃, 小林信光, 立石一成, 牛木淳人, 漆畑一寿, 山本洋, 花岡正幸, 第 56 回日本呼吸器学会学術講演会, 2016/4/10, 国内.
 11. IgG4 関連疾患とサルコイドーシスにおける FDG-PET 所見の比較検討, ポスター発表, 小沢陽子, 山本洋, 小松雅宙, 安尾将法, 濱峰幸, 市山崇史, 立石一成, 小林信光, 牛木淳人, 漆畑一寿, 花岡正幸, 久保惠嗣, 川上聡, 浅香志穂, 浜野英明, 川茂幸, 矢崎善一, 小口和浩, 松井祥子, 第 113 回日本内科学会・講演会, 2016/4/15, 国内.
 12. IgG4 関連疾患 (IgG4-RD) とサルコイドーシスの BAL 液中サイトカイン濃度の比較検討, ポスター発表, 山本洋, 安尾将法, 市山崇史, 立石一成, 牛木淳人, 花岡正幸, 久保惠嗣, 本田孝行, 川茂幸, 松井祥子, 第 113 回日本内科学会・講演会, 2016/4/15, 国内.
 13. 非扁平上皮非小細胞肺癌における Pemetrexed 療法の後方視的検討, ポスター発表, 高橋秀和, 立石一成, 北口良晃, 小林信光, 牛木淳人, 漆畑一寿, 安尾将法, 山本洋, 花岡正幸, 第 113 回日本内科学会・講演会, 2016/4/15, 国内.
 14. 非 HIV 患者におけるニューモシスチス肺炎 (非 HIV-PCP) に対する Trimethoprim-Sulfamethoxazole (ST 合剤) 投与量の検討, ポスター発表, 小坂充, 牛木淳人, 濱峰幸, 立石一成, 安尾将法, 漆畑一寿, 山本洋, 花岡正幸, 第 90 回日本感染症学会総会・学術講演会, 2016/4/15, 国内.
 15. 画像上特異な経過を呈した肺腺癌の 1 例, 口頭, 高橋秀和, 小沢陽子, 立石一成, 北口良晃, 小林信光, 牛木淳人, 漆畑一寿, 安尾将法, 山本洋, 花岡正幸, 佐藤碧, 浅香志穂, 上原剛, 第 219 回日本呼吸器学会関東地方会, 2016/5/21, 国内.
 16. 診断時に胸水貯留と多発骨転移を認めた定型カルチノイドの 1 例, 口頭, 半田秀雄, 小坂充, 小沢陽子, 立石一成, 小林信光, 北口良晃, 牛木淳人, 漆畑一寿, 安尾将法, 山本洋, 花岡正幸, 第 219 回日本呼吸器学会関東地方会, 2016/5/21, 国内.
 17. 電子顕微鏡による高地肺水腫の肺病理組織像, 口頭, 雲登卓瑪, 小林信光, 本田孝行, 上原剛, 花岡正幸, 第 36 回日本登山医学会学術集会, 2016/6/5, 国内.
 18. RS ウイルス感染による急性細気管支炎から ARDS を発症した 1 例, 口頭, 高橋秀和, 立石一成, 北口良晃, 小林信光, 牛木淳人, 漆畑一寿, 安尾将法, 山本洋, 花岡正幸, 第 138 回日本内科学会信越地方会, 2016/6/11, 国内.
 19. 尿毒症性胸膜炎の 1 例, 口頭, 西江健一, 牛木淳人, 北口良晃, 小林信光, 立石一成, 漆畑一寿, 安尾将法, 山本洋, 神宮邦彦, 花岡正幸, 第 138 回日本内科学会信越地方会, 2016/6/11, 国内.
 20. 中枢気道病変に対する治療前後の評価における強制オシレーション法の有用性, 口頭, 安尾将法, 北口良晃, 小坂充, 西江健一, 市山崇史, 濱峰幸, 小林信光, 立石一成, 漆畑一寿, 牛木淳人, 山本洋, 花岡正幸, 第 39 回日本呼吸器内視鏡学会学術集会, 2016/6/23, 国内.

21. IgG4 関連疾患の呼吸器病変について, 口頭, 山本洋, 安尾将法, 市山崇史, 小坂充, 立石一成, 牛木淳人, 漆畑一寿, 小林信光, 北口良晃, 花岡正幸, 第 39 回日本呼吸器内視鏡学会学術集会, 2016/6/23, 国内.
22. 柴苓湯による薬剤性肺障害の 1 例, 口頭, 和田洋典, 立石一成, 小林信光, 北口良晃, 牛木淳人, 漆畑一寿, 安尾将法, 山本洋, 花岡正幸, 第 220 回日本呼吸器学会関東地方会, 2016//7/9, 国内.
23. シンポジウム 1 間質性肺疾患の診療～過去、現在、未来～ 気腫合併肺線維症, 口頭, 花岡正幸, 第 77 回日本呼吸器学会・日本結核病学会 日本サイコイドーシス/肉芽種性疾患学会 九州支部夏季学術講演会, 2016/7/22, 国内.
24. 行動不能となったが、酸素ボンベを持ち上げることで救命しえた高地肺水腫の 1 例, 口頭, 山中美和, 木野田文也, 小林信光, 牛木淳人, 安尾将法, 山本洋, 花岡正幸, 第 67 回長野県医学会, 2016/7/24, 国内.
25. 特別講演 高地肺水腫, 口頭, 花岡正幸, 第 26 回日本病態生理学会, 2016/8/6, 国内.
26. 高周波スネアにより切除した気管支内神経鞘腫の 1 例, 口頭, 高橋翔, 堀内俊道, 加藤あかね, 小林信光, 牛木淳人, 安尾将法, 山本洋, 花岡正幸, 第 158 回日本呼吸器内視鏡学会関東支部会, 2016/9/3, 国内.
27. 教育講演 I 肺循環障害の診断とケア, 口頭, 花岡正幸, 第 2 回日本呼吸ケア・リハビリテーション学会 甲信越支部学術集会, 2016/9/18, 国内.
28. COPD 患者における漸増シャトル歩行試験と呼吸機能および健康関連 QOL の相関に関する検討, 口頭, 牛木淳人, 北口良晃, 小林信光, 立石一成, 漆畑一寿, 安尾将法, 山本洋, 花岡正幸, 藤本圭作, 第 2 回日本呼吸ケア・リハビリテーション学会 甲信越支部学術集会, 2016/9/18, 国内.
29. 術後再発に対する化学療法中に小腸転移をきたした肺多形癌の 1 例, 口頭, 和田洋典, 立石一成, 小坂充, 加藤あかね, 堀内俊道, 小林信光, 北口良晃, 牛木淳人, 漆畑一寿, 安尾将法, 山本洋, 花岡正幸, 浅香志穂, 第 109 回日本肺癌学会中部支部学術集会, 2016/9/24, 国内.
30. CAM、RFP、EB 治療で改善した Mycobacterium shinjukuense 肺感染症の 1 例, 口頭, 山中美和, 西江健一, 北口良晃, 小林信光, 立石一成, 牛木淳人, 安尾将法, 漆畑一寿, 山本洋, 花岡正幸, 第 170 回日本結核病学会関東支部会・第 221 回日本呼吸器学会関東地方会合同学会, 2016/9/24, 国内.
31. 甲状腺癌術後の良性気管狭窄症に対し気管支鏡治療が奏効した 1 例, 口頭, 生山裕一, 安尾将法, 小沢陽子, 北口良晃, 小林信光, 牛木淳人, 漆畑一寿, 山本洋, 花岡正幸, 新宮聖士, 日本内科学会信越支部主催第 139 回信越地方会, 2016/10/22, 国内.
32. バンコマイシンによる薬剤誘発性免疫性血小板減少症が疑われた 1 例, 口頭, 加藤あかね, 堀内俊道, 小林信光, 牛木淳人, 安尾将法, 漆畑一寿, 山本洋, 花岡正幸, 高橋翔, 日本内科学会信越支部主催第 139 回信越地方会, 2016/10/22, 国内.
33. Session 4A Pulmonary circulation: Pulmonary circulation, What is CTEPH?: Is it the sequel of acute pulmonary embolism?, 口頭, Hanaoka M, The 21st Congress of the Asian Pacific Society of Respiriology, 2016/11/13, 国外.
34. Evaluation of respiratory resistance in patients with obstructive sleep apnea syndrome during awakening, ポスター発表, Machida R, Urushihata K, Yamanaka M, Ushiki A, Yasuo M, Yamamoto H, Hanaoka M, The 21st Congress of the Asian Pacific Society of Respiriology,

2016/11/13, 国外.

35. Electron microscope observation of lungs in patients with high altitude pulmonary edema, ポスター発表, Kato A, Yunden D, Kobayashi N, Ichiyama T, Honda T, Hanaoka M, The 21st Congress of the Asian Pacific Society of Respiriology, 2016/11/14, 国外.
36. Mycobacterium avium による膿胸の一例, 口頭, 遠藤優希, 小林信光, 山中美和, 西江健一, 北口良晃, 立石一成, 牛木淳人, 安尾将法, 漆畑一寿, 山本洋, 花岡正幸, 第 222 回日本呼吸器学会関東地方会, 2016/11/19, 国内.
37. Trousseau 症候群による再発性脳梗塞が原因で死亡した肺腺癌の 1 例, 口頭, 市山崇史, 生山裕一, 小沢陽子, 立石一成, 花岡正幸, 一萬田正二郎, 下条久志, 菅野祐幸, 第 110 回日本肺癌学会中部支部学術集会, 2017/2/11, 国内.
38. オシメルチニブによる薬剤性肺障害の 1 例, 口頭, 堀内一太郎, 西江健一, 北口良晃, 小林信光, 立石一成, 漆畑一寿, 牛木淳人, 安尾将法, 山本洋, 花岡正幸, 第 171 回日本結核病学会関東支部学会・第 223 回日本呼吸器学会関東地方会合同学会, 2017/2/18, 国内.
39. テムシロリムス特定使用成績調査 間質性肺疾患検討委員会 腎細胞癌の治療におけるテムシロリムス使用に伴う間質性肺疾患の発現状況および発現リスクの検討, 口頭, 弦間昭彦, 楠本昌彦, 酒井文和, 内藤誠二, 堀江重郎, 阪野茂生, 遠藤穰, 朴沢博之, 弦間昭彦, 肺癌化学療法のある害事象のマネージメント 日本呼吸器学会九州支部会, 2016/7/23, 国内.
40. 指定難病：肺泡低換気症候群の理解, 口頭, 巽浩一郎, 第 56 回日本呼吸器学会学術講演会, 2016/4/9, 国内.
41. COPD ～病態生理学から分子細胞学へ～, 口頭, 巽浩一郎, 第 56 回日本呼吸器学会学術講演会, 2016/4/8, 国内.
42. 重症肺高血圧症に対するエビデンスを構築する新規戦略的研究, 口頭, 巽浩一郎, 第 1 回日本肺高血圧・肺循環学会学術集会, 2016/10/1, 国内.
43. FAM13A Polymorphism as a Prognostic Factor in Idiopathic Pulmonary Fibrosis: 1st Study in the Japanese Population, ポスター発表, Hirano C, Ohshimo S, Horimasu Y, Iwamoto H, Fujitaka K, Hamada H, Hattori N, Bonella F, Guzman J, Costabel U, Kohno N, 第 56 回日本呼吸器学会学術講演会, 2016.4.8, 国内.
44. 癌関連線維芽細胞の筋線維芽細胞への分化による腫瘍進展促進 PAI-1 の関与の検討, ポスター発表, 益田武, 堀益靖, 宮本真太郎, 中島拓, 岩本博志, 藤高一慶, 服部登, 河野修興, 第 56 回日本呼吸器学会学術講演会, 2016/4/8, 国内.
45. Decreased circulatory receptor for advanced glycation end-products is associated with poorer survival in patients with idiopathic pulmonary fibrosis, ポスター発表, Yamaguchi K, Iwamoto H, Horimasu Y, Masuda T, Nakashima T, Miyamoto S, Ohshimo S, Fujitaka K, Hattori N, Mazur W, Kohno N, 第 56 回日本呼吸器学会学術講演会, 2016.4.8, 国内.
46. 特発性肺線維症患者の予後予測に関する血清マーカーの有用性, ポスター発表, 濱井宏介, 岩本博志, 石川暢久, 堀益靖, 大下慎一郎, 藤高一慶, 濱田泰伸, 服部登, 河野修興, 日本内科学会総会・講演会, 2016/4/15, 国内.
47. PAI-1 plays an important role in radiatiopn-induced pulmonary fibrosis, ポスター発表, Shioya S, Hattori N, Masuda T, Senoo T, Nakashima T, Iwamoto H, Fujitaka K, Kohno N. American Thoracic society international Conference 2016, 2016/5/13, 国外.

48. FAM13A Polymorphism as a Prognostic Factor in Patients with Idiopathic Pulmonary Fibrosis. Hirano C, Ohshimo S, Horimasu Y, Iwamoto H, Fujitaka K, Hamada H, Hattori N, Bonella F, Guzman J, Costabel U, Kohno N, ポスター発表, American Thoracic society international Conference 2016, 2016/5/13, 国外.
49. 間質性肺炎合併非小細胞癌に対する 2 次以降化学療法的安全性の検討 -急性増悪のリスク因子の検討を含めて-, ポスター発表, 益田武, 堀益靖, 宮本真太郎, 中島拓, 岩本博志, 藤高一慶, 濱田泰伸, 服部登, 第 14 回日本臨床腫瘍学会学術総会, 2016/7/28. 国内.
50. PAI-1 plays an important role in lung cancer progression through the association with differentiation of cancer-associated fibroblasts to myofibroblasts, ポスター発表, Masuda T, Hattori N, Horimasu Y, Fujitaka K, Hamada H, 第 75 回日本癌学会学術総会, 2016/10/6, 国内.
51. 間質性肺炎合併非小細胞癌に対する 2 次以降化学療法的安全性の検討 -急性増悪のリスク因子の検討を含めて-, ポスター発表, 益田武, 堀益靖, 宮本真太郎, 中島拓, 岩本博志, 藤高一慶, 濱田泰伸, 服部登, 第 57 回日本肺癌学会学術集会, 2016/12/19, 国内.
52. Utility of KL-6 in the management of interstitial lung diseases, 口頭, Hattori N, PSTC Japan Safety Biomarker Conference, 2017/2/20, 国外.
53. Effects of infection on incidence/severity of SJS/TEN and myopathy in Japanese cases analyzed by voluntary case reports, ポスター発表, Nakamura R, Sai K, Imatoh T, Okamoto-Uchida Y, Kajinami K, Matsunaga K, Aihara M, Saito Y , DHM 2016, Malaga, 2016/4/21-23, 国外.
54. Cutaneous adverse reactions of molecular targeted agents—a retrospective analysis in 150 patients in our department-, ポスター発表, Yamaguchi Y, Watanabe T, Satoh M, Tanegashima T, Oda K, Wada H, Aihara M, DHM 2016, Malaga, 2016/4/21-23, 国外.
55. Retrospective analysis of Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis in Japanese patients - treatment and outcome, ポスター発表, Takamura N, Yamane Y, Matsukura S, Nakamura K, Watanabe Y, Yamaguchi Y, Kambara T, Ikezawa Z, Aihara M , DHM 2016, Malaga, 2016/4/21-23, 国外.
56. 教育プログラム 1「皮膚アレルギー・過敏症検査入門」薬物アレルギー, 口頭, 中村和子, 相原道子, 第 80 回日本皮膚科学会東京支部学術大会, 2017/2/11, 国内.
57. シンポジウム 8「薬剤による皮膚障害」分子標的自己免疫疾患治療薬による皮膚障害, 口頭, 渡辺裕子, 山口由衣, 相原道子, 第 80 回日本皮膚科学会東京支部学術大会, 2017/2/12, 国内.
58. 当科における Stevens-Johnson 症候群(SJS), 中毒性表皮壊死症(TEN)の治療・予後の臨床解析, 口頭, 高村直子, 山根裕美子, 松倉節子, 中村和子, 渡辺裕子, 山口由衣, 蒲原毅, 池澤善郎, 相原道子, 第 80 回日本皮膚科学会東京支部学術大会, 2017/2/11, 国内.
59. シンポジウム 4 非臨床・臨床クロストークによる医薬品安全性の科学的評価-皮膚障害におけるメカニズムを題材として- 重症薬疹の病態と発症メカニズム, 口頭, 相原道子, 第 6 回レギュラトリーサイエンス学会学術大会, 2016/9/10, 国内.
60. 教育講演 47 高齢者皮膚疾患診療 高齢者の薬疹・中毒疹, 口頭, 中村和子, 相原道子, 第 115 回日本皮膚科学会総会, 2016/6/5, 国内.
61. 免疫グロブリン大量静注療法が有効であった中毒性表皮壊死症, ポスター発表, 桐野実緒, 中村

- 和子, 乙竹 泰, 森下恵理, 佐藤麻起, 河野真純, 伏見謙一, 磯田 晋, 相原道子, 蒲原 毅, 第 65 回日本アレルギー学会学術大会, 2016/6/17, 国内.
62. 教育講演 31 重症薬疹の診断と対処法 SJS/TEN の治療指針と対処法, 口頭, 山口由衣, 相原道子, 第 115 回日本皮膚科学会総会, 2016/6/4, 国内.
63. ヒト型抗ヒト PD-1 抗体ニボルマブによる皮膚障害の検討, ポスター発表, 大川智子, 渡辺友也, 小田香世子, 和田秀文, 梶本光要, 種子島智彦, 磯田祐士, 相原道子, 第 115 回日本皮膚科学会総会, 2016/6/4, 国内.
64. 横紋筋融解症を伴った典型的 DIHS の 1 例, ポスター発表, 乙竹泰, 佐藤麻起, 森下恵理, 河野真純, 中村和子, 相原道子, 蒲原 毅, 第 115 回日本皮膚科学会総会, 2016/6/4, 国内.
65. 集学的治療により救命しえた中毒性表皮壊死症(TEN:toxic epidermal necrolysis)の 2 例, 口頭, 鹿毛勇太, 磯田裕士, 大川智子, 金岡美和, 渡辺裕子, 相原道子, 第 46 回日本皮膚アレルギー・接触皮膚炎学会総会学術大会, 2016/11/5, 国内.
66. 成人 Still 病の治療中に発症し, 集学的治療で救命しえた中毒性表皮壊死症の 1 例, 口頭, 中尾恵美, 渡辺友也, 岩田潤一, 梶本光要, 田中理子, 梅本淳一, 高村直子, 竹林英理子, 長田侑, 相原道子, 日本皮膚科学会第 866 回東京地方会, 2016/6/18, 国内.
67. 重症薬疹の評価と治療, 口頭, 森田栄伸, 第 37 回日本臨床薬理学会, 2016/12/2, 国内.
68. Ex-Vivo Expanded Skin-Infiltrating T Cells From Severe Drug Eruptions Are Reactive With Causative Drugs: A Possible Novel Method For Determination Of Causative Drugs, ポスター発表, Fujiyama H, Hashizume H, Yoshiki T, Drug Hypersensitivity Meeting 2016, Maraga, Spain 2016/4/20-26, 国外.
69. 「なぜ起こるかー最新の薬疹ー」, 口頭, 橋爪秀夫, 日本皮膚科学会教育講習会, 2016/10/29, 国内.
70. 薬疹情報データベース構築の進捗状況, 口頭, 橋爪秀夫, 共同研究シンポジウム 第 46 回日本皮膚アレルギー・接触皮膚炎学会, 2016/11/5, 国内.
71. 薬剤性過敏症症候群の病態と治療, 口頭, 橋爪秀夫, 日本アレルギー学会 第 3 回総合アレルギー研修会, 2016/12/17, 国内.
72. Up-regulation of HHV-6 microRNAs in the serum of DIHS/DRESS patients, 口頭, Miyashita K, Miyagawa F, Nakamura Y, Onmori R, Azukizawa H, Asada H, The 41th Annual Meeting of the Japanese Society for Investigative Dermatology, Sendai, 2016/12/9-11, 国内.
73. The characteristics of patients with persistent HHV-6 infection after drug-induced hypersensitivity syndrome (DIHS), ポスター発表, Nakamura Y, Miyashita K, Onmori R, Miyagawa F, Azukizawa H, Asada H, The 41th Annual Meeting of the Japanese Society for Investigative Dermatology, Sendai, 2016/12/9-11, 国内.
74. DIHS の診断 (ウイルス再活性化, TARC を含めて) (教育講演), 口頭, 宮川史, 浅田秀夫, 第 115 回 日本皮膚科学会総会, 京都, 2016/6/3-6, 国内.
75. DIHS における血清 TARC 値と臨床症状および検査所見との相関, 口頭, 中村友紀, 宮下和也, 宮川史, 小豆澤宏明, 浅田秀夫, 第 46 回日本皮膚アレルギー・接触皮膚炎学会総会学術大会, 東京, 2016/11/5-6, 国内.

(3) 「国民との科学・技術対話社会」に対する取り組み

1. 肺と心臓が共にダウンする COPD, 巽浩一郎, コ・メディカルのための COPD セミナー, 2016/10/29, 国内.

(4) 特許出願

該当無し

平成 28 年度医療研究開発推進事業費補助金 (医薬品等規制調和・評価研究事業) 成果報告書

I. 基本情報

事業名 : (日本語) 医薬品等規制調和・評価研究事業
(英語) Research on Regulatory Science of Pharmaceuticals and Medical Devices

補助事業課題名 : (日本語) 官民共同による重篤副作用バイオマーカー開発
(英語) Development of blood and urine biomarkers for severe adverse drug reactions by public private collaboration

補助事業担当者 (日本語) 国立医薬品食品衛生研究所 医薬安全科学部長 斎藤嘉朗
所属 役職 氏名 : (英語) National Institute of Health Sciences, Director of Division of Medicinal Safety Science, Yoshiro Saito

実施期間 : 平成 28 年 4 月 1 日 ~ 平成 29 年 3 月 31 日

分担研究 (日本語) 試料取り扱い要件等の確立、研究資試料管理、関連解析とマーカー同定
分担課題名 : (英語) Establishment of standard sample handling, sample management, association analysis and biomarker identification

補助事業分担者 (日本語) 国立医薬品食品衛生研究所 医薬安全科学部長 斎藤嘉朗
所属 役職 氏名 : (英語) National Institute of Health Sciences, Director of Division of Medicinal Safety Science, Yoshiro Saito

分担研究 (日本語) メタボローム解析
分担課題名: (英語) Metabolome analysis

補助事業分担者 (日本語) 国立医薬品食品衛生研究所 医薬安全科学部 室長 前川京子
所属 役職 氏名: (英語) National Institute of Health Sciences, Section Chief of Division
of Medicinal Safety Science, Keiko Maekawa

分担研究 (日本語) マイクロ RNA 解析、プロテオーム解析
分担課題名: (英語) MicroRNA and proteome analysis

補助事業分担者 (日本語) 国立医薬品食品衛生研究所 医薬安全科学部 室長 中村亮介
所属 役職 氏名: (英語) National Institute of Health Sciences, Section Chief of Division
of Medicinal Safety Science, Ryosuke Nakamura

II. 成果の概要（総括研究報告）

補助事業代表者：木原記念横浜生命科学振興財団 大野泰雄 総括研究報告を参照。

III. 成果の外部への発表

（関連する発表を含む）

（1）学会誌・雑誌等における論文一覧（国内誌 0 件、国際誌 1 件）

1. Saito K, Ohno Y, Saito Y. Enrichment of resolving power improves ion-peak quantification on a lipidomics platform. J Chromatogr. B, in press.

（2）学会・シンポジウム等における口頭・ポスター発表

1. Prediction of severe adverse drug reactions using pharmacogenomic biomarkers: Current status and future prospects in Japan, 口頭, Yoshiro Saito, Keiko Maekawa and Ryosuke Nakamura, International Conference on Human Genetics, 2016/4/6, 国内
2. Biomarker regulation and regulatory sciences in Japan, 口頭, Yoshiro Saito, 11th International ISSX meeting 2016, 2016/6/14, 国外
3. バイオマーカー開発の現状と課題, 口頭, 斎藤嘉朗, 第 6 回レギュラトリーサイエンス学会 学術大会, 2016/9/10, 国内
4. 医薬品適正使用のためのバイオマーカーおよび薬剤疫学的情報の活用, 口頭, 斎藤嘉朗, 第 66 回日本薬学会近畿支部大会, 2016/10/15, 国内
5. 副作用バイオマーカーと有用性及び分析法に関するバリデーション, 口頭, 斎藤嘉朗, 泉高司, 大野泰雄, 第 56 回日本臨床化学会年次学術集会, 2016/12/3, 国内
6. Metabolomics investigation and current issues on safety biomarkers, 口頭, Yoshiro Saito, Japan Safety Biomarker Conference, 2017/2/20, 国内
7. Introduction to the skin as a target for immune-mediated drug hypersensitivity, 口頭, Yoshiro Saito, Society of Toxicology, 56th Annual Meeting and ToxExpo, 2017/3/15, 国外

（3）「国民との科学・技術対話社会」に対する取り組み

1. 副作用バイオマーカーの臨床研究と適格性評価に向けた取組・課題, 斎藤嘉朗, 第 2 回 AMED レギュラトリーサイエンス公開シンポジウム, 2017/2/3, 国内

（4）特許出願

該当無し