

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) 難治性疾患実用化研究事業  
(英語) Practical Research Project for Rare / Intractable Diseases
- 研究開発課題名： (日本語) 薬事申請をめざした治療法のない神経線維腫症 I 型のび慢性神経線維腫に対する有効で安全な局所大量療法薬開発のための医師主導治験  
(英語) Investigator-initiated clinical trial to obtain the proof of concept for “local high dose therapy” using topical sirolimus formulation to systemic neurofibromas derived from neurofibromatosis type1.
- 研究開発担当者 (日本語) 国立大学法人大阪大学大学院医学系研究科 講師 金田 眞理  
所属 役職 氏名： (英語) Department of Dermatology, Graduate school of medicine, Osaka University, Associate professor, Mari Kaneda
- 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) 薬事申請をめざした治療法のない神経線維腫症 I 型のび慢性神経線維腫に対する有効で安全な局所大量療法薬開発のための医師主導治験  
開発課題名： (英語) Investigator-initiated clinical trial to obtain the proof of concept for “local high dose therapy” using topical sirolimus formulation to systemic neurofibromas derived from neurofibromatosis type1.
- 研究開発分担者 (日本語) 国立大学法人大阪大学大学院医学系研究科 教授 片山 一朗  
所属 役職 氏名： (英語) Department of Dermatology, Graduate school of medicine, Osaka University, Professor Ichiro Katayama
- 分担研究 (日本語) 薬事申請をめざした治療法のない神経線維腫症 I 型のび慢性神経線維腫に対する有効で安全な局所大量療法薬開発のための医師主導治験  
開発課題名 (英語) Investigator-initiated clinical trial to obtain the proof of concept for “local high dose therapy” using topical sirolimus formulation to systemic neurofibromas derived from neurofibromatosis type1.

- 研究開発分担者 (日本語) 大阪大学医学部附属病院 未来医療開発部 講師 岡田 潔  
所属 役職 氏名 : (英語) Department of Medical Innovation, Osaka University Hospital,  
Associate Professor Kiyoshi Okada
- 分担研究 (日本語) 薬事申請をめざした治療法のない神経線維腫症 I 型のび慢性神経線維腫に  
対する有効で安全な局所大量療法薬開発のための医師主導治験  
開発課題名 : (英語) Investigator-initiated clinical trial to obtain the proof of concept for  
“local high dose therapy” using topical sirolimus formulation to  
systemic neurofibromas derived from neurofibromatosis type1.
- 研究開発分担者 (日本語) 国立大学法人大阪大学大学院医学系研究科 准教授 渡邊 嘉之  
所属 役職 氏名 : (英語) Department of Radiology, Osaka University Graduate School of  
Medicine, Associate Professor, Yoshiyuki Watanabe
- 分担研究 (日本語) 薬事申請をめざした治療法のない神経線維腫症 I 型のび慢性神経線維腫に  
対する有効で安全な局所大量療法薬開発のための医師主導治験  
開発課題名 : (英語) Investigator-initiated clinical trial to obtain the proof of concept for “local  
high dose therapy” using topical sirolimus formulation to systemic  
neurofibromas derived from neurofibromatosis type1.
- 研究開発分担者 (日本語) 国立大学法人大阪大学大学院医学系研究科 講師 大須賀 慶悟  
所属 役職 氏名 : (英語) Department of Diagnostic and Interventional Radiology  
Osaka University Graduate School of Medicine, Associate Professor,  
Keigo Osuga
- 分担研究 (日本語) 薬事申請をめざした治療法のない神経線維腫症 I 型のび慢性神経線維腫に  
対する有効で安全な局所大量療法薬開発のための医師主導治験  
開発課題名 : (英語) Investigator-initiated clinical trial to obtain the proof of concept for “local  
high dose therapy” using topical sirolimus formulation to systemic  
neurofibromas derived from neurofibromatosis type1.
- 研究開発分担者 (日本語) 国立大学法人大阪大学大学院薬学研究科 講師 前田 真一郎  
所属 役職 氏名 : (英語) Graduate School of Pharmaceutical Sciences, Osaka University.  
Associate Professor. Shinichiro Maeda
- 分担研究 (日本語) 薬事申請をめざした治療法のない神経線維腫症 I 型のび慢性神経線維腫に  
対する有効で安全な局所大量療法薬開発のための医師主導治験  
開発課題名 : (英語) Investigator-initiated clinical trial to obtain the proof of concept for  
“local high dose therapy” using topical sirolimus formulation to  
systemic neurofibromas derived from neurofibromatosis type1.

研究開発分担者 (日本語) 大阪大学医学部附属病院・薬剤部・薬剤主任 中村 歩  
所属 役職 氏名 : (英 語) Department of Pharmacy, Osaka University Hospital, Pharmacist,  
Ayumi Nakamura

分担研究 (日本語) 薬事申請をめざした治療法のない神経線維腫症 I 型のび慢性神経線維腫に  
対する有効で安全な局所大量療法薬開発のための医師主導治験  
開発課題名 : (英 語) Investigator-initiated clinical trial to obtain the proof of concept for  
“local high dose therapy” using topical sirolimus formulation to  
systemic neurofibromas derived from neurofibromatosis type1.

研究開発分担者 (日本語) 公立大学法人大阪市立大学大学院医学研究科 准教授 山本紘司  
所属 役職 氏名 : (英 語) Department of Medical Statistics, Graduate School of Medicine, Osaka  
City University, Associate Professor, Kouji Yamamoto

分担研究 (日本語) 薬事申請をめざした治療法のない神経線維腫症 I 型のび慢性神経線維腫に  
対する有効で安全な局所大量療法薬開発のための医師主導治験  
開発課題名 : (英 語) Investigator-initiated clinical trial to obtain the proof of concept for  
“local high dose therapy” using topical sirolimus formulation to  
systemic neurofibromas derived from neurofibromatosis type1.

研究開発分担者 (日本語) 国立大学法人大阪大学大学院医学系研究科 助教 佐賀公太郎  
所属 役職 氏名 : (英 語) Osaka university graduate school of medicine, Division of Gene Therapy  
Science, assistant professor, Kotaro Saga

## II. 成果の概要 (総括研究報告)

- ・ 研究開発代表者による報告の場合  
別紙にて作成
- ・ 研究開発分担者による報告の場合

## III. 成果の外部への発表

(1) 学会誌・雑誌等における論文一覧 (国内誌 0 件、国際誌 15 件)

1. Tanaka M, Hirata H, **Wataya-Kaneda M**, Yoshida M, Katayama I: Lymphangioliomyomatosis and multifocal micronodular pneumocyte hyperplasia in Japanese patients with tuberous sclerosis complex. *Respir Investig*. 2016;54(1):8-13.
2. Nishida T, Tsujimoto M, Takahashi T, Hirota S, Blay JY, **Wataya-Kaneda M**: Gastrointestinal stromal tumors in Japanese patients with neurofibromatosis type I. *J Gastroenterol*. 2016 ;51(6):571-8.

3. Tanaka A, Ikinaga K, Kiyohara E, Tanemura A, **Wataya-Kaneda M**, Fujimura R, Mizui M, Isaka Y, Katayama I: Critical renal adverse event induced by nivolumab therapy in a stage IV melanoma patient. *J Dermatol*. 2016 in press.
4. **Wataya-Kaneda M**: Genetic Disorders with Dyshidrosis: Ectodermal Dysplasia, Incontinentia Pigmenti, Fabry Disease, and Congenital Insensitivity to Pain with Anhidrosis. *Curr Probl Dermatol*. 2016;51:42-9.
5. **Wataya-Kaneda M**, Nakamura A, Tanaka M, Hayashi M, Matsumoto S, Yamamoto K, Katayama I: Efficacy and Safety of Topical Sirolimus Therapy for Facial Angiofibromas in the Tuberous Sclerosis Complex A Randomized Clinical Trial. *JAMA Dermatol*. 2017;153(1):39-48.
6. Iwanaga A, Okubo Y, Yozaki M, Koike Y, Kuwatsuka Y, Tomimura S, Yamamoto Y, Tamura H, Ikeda S, Maemura K, Tsuiki E, Kitaoka T, Endo Y, Mishima H, Yoshiura KI, Ogi T, Tanizaki H, **Wataya-Kaneda M**, Hattori T, Utani A: Analysis of clinical symptoms and ABCC6 mutations in 76 Japanese patients with pseudoxanthoma elasticum. *J Dermatol*. 2017 in press.
7. Fukumoto T, Iwanaga A, Fukunaga A, **Wataya-Kaneda M**, Nishigori C, Utani A: Two cases of pseudoxanthoma elasticum with ocular manifestations in the absence of characteristic skin lesions. *J Dermatol*. 2017 in press.
8. Murakami Y, **Wataya-Kaneda M**, Iwatani Y, Kubota T, Nakano H, Katayama I: Novel mutation of OCRL1 in Lowe syndrome with multiple epidermal cysts. *J Dermatol* 2017. in press.
9. **Mari Wataya-Kaneda**,<sup>1</sup> Motohide Uemura,<sup>2</sup> Kazutoshi Fujita,<sup>2</sup> Haruhiko Hirata,<sup>3</sup> Keigo Osuga,<sup>4</sup> Kuriko Kagitani-Shimono,<sup>5</sup> Norio Nonomura, <sup>2</sup> on behalf of the Tuberous Sclerosis Complex Board members in Osaka University Hospital. *International journal of urology*. in press.
10. Murakami Y, Wataya-Kaneda M, Iwatani Y, Kubota T, Nakano H, **Katayama I**: A NOVEL MUTATION OF OCRL1 IN LOWE SYNDROME WITH MULTIPLE EPIDERMAL CYSTS. *J Dermatol*. 2017 in press.
11. Tanaka M, Hirata H, Wataya-Kaneda M, Yoshida M, **Katayama I**: Lymphangiomyomatosis and multifocal micronodular pneumocyte hyperplasia in Japanese patients with tuberous sclerosis complex. *Respir Investig*. 2016;54(1):8-13.
12. Tanaka A, Ikinaga K, Kiyohara E, Tanemura A, Wataya-Kaneda M, Fujimura R, Mizui M, Isaka Y, **Katayama I**: Critical renal adverse event induced by nivolumab therapy in a stage IV melanoma patient. *J Dermatol*. 2016 in press.
13. Wataya-Kaneda M, Nakamura A, Tanaka M, Hayashi M, Matsumoto S, Yamamoto K, **Katayama I**: Efficacy and Safety of Topical Sirolimus Therapy for Facial Angiofibromas in the Tuberous Sclerosis Complex A Randomized Clinical Trial. *JAMA Dermatol*. 2017;153(1):39-48.
14. Murakami Y, Wataya-Kaneda M, Iwatani Y, Kubota T, Nakano H, **Katayama I**: Novel mutation of OCRL1 in Lowe syndrome with multiple epidermal cysts. *J Dermatol* 2017. in press.

15. **Okada K**, Miyata T, Sawa Y:Insurance systems and reimbursement concerning research and development of regenerative medicine in Japan. Regen Med. 2017;12(2):179-86

(2) 学会・シンポジウム等における口頭・ポスター発表

1. Topical sirolimus formulation was effective for a patient with Hypomelanosis of Ito.  
ポスター,**Wataya-Kaneda M**, Nakamura A, Tanaka M, Katayama I .the 25th EADV  
(European Academy of Derrmatology and Venereology) Vienna, Austoria 2016.9.28-10.2 海外
2. Histopathological comparison with anti-PD-1 antibody-induced leukoderma, vitiligo and  
Rhododendrol-induced leukoderma. 口頭,Kotobuki Y, Tanemura A, Arase N, Yang F, Yang L,  
**Wataya-Kaneda M**, Katayama I . Vitiligo International Symposium Rome, Italia 2016.12.2-3  
海外
3. Mast cell activation promotes possible transient hypermelanosis of the perilesional skin in  
rhododendronol induced- leukoderma.ポスター, Katayama I, Takahashi A, Yang F, Yang L,  
Arase N, Tanemura A, **Wataya-Kaneda M** . Mast cell activation promotes possible transient  
hypermelanosis of the perilesional skin in rhododendronol induced- leukoderma. Vitiligo  
International Symposium Rome, Italia 2016.12.2-3 海外
4. Dynamic visualization of dendritic cells in the skin from patients with vitiligo or  
rhododendrol induced leukoderma . ポスター,Yang F, Yang L, Tanemura A, **Wataya-Kaneda  
M**, katayama I .Vitiligo International Symposium Rome, Italia 2016.12.2-3. 海外
5. Disturbance of melanogenesis and melanosome transfer on the leukoderma lesion in extra-  
mammary paget's disease . ポスター,Tanemura A, Tanaka A, Yang F, **Wataya-Kaneda M**,  
katayama I, Oiso N .Vitiligo International Symposium Rome, Italia 2016.12.2-3 海外
6. The Efficacy of rapamycin against the neuropathic pain for Fabry disease.ポスター, Pan Y,  
**Wataya-Kaneda M**, Katayama I. The 41st Annual Meeting of the Japanese Society for  
Investigative Dermatology.Sendai. 2016.12.9-11 国内
7. Dynamic visualization of dendritic cells in the skin from patients with vitiligo or  
rhododendrol-induced leukoderma.ポスター. Yang F, **Wataya-Kaneda M**, Yang L, Tanemura A,  
Katayama I. The 41st Annual Meeting of the Japanese Society for Investigative Dermatology.  
Sendai. 2016.12.9-11 国内
8. 結節性硬化症、神経線維腫症の治療. 口頭, **金田眞理**,第 67 回日本皮膚科学会中部支部学術大会,  
大阪, 2016.10.22-23. 国内
9. 結節性硬化症の顔面血管線維腫に対するシロリムス外用薬の安全性と有効性. 口頭.**金田眞理**, 第  
4 回日本結節性硬化症学会学術総会,大阪, 2016.11.12. 国内
10. びまん性神経線維腫の病態における IL-6 の位置づけ : トシリズマブによる治療経験.口頭,  
室田浩之、木島晶子、**金田眞理**、片山一朗. 第 8 回日本レックリングハウゼン病学会学術大会,鳥  
取, 2016.12.4 国内
11. Topical sirolimus formulation was effective for a patient with Hypomelanosis of Ito.  
ポスター,Wataya-Kaneda M, Nakamura A, Tanaka M, **Katayama I**.the 25th EADV  
(European Academy of Derrmatology and Venereology) Vienna, Austoria 2016.9.28-10.2 海外

12. Histopathological comparison with anti-PD-1 antibody-induced leukoderma, vitiligo and Rhododendrol-induced leukoderma. 口頭, Kotobuki Y, Tanemura A, Arase N, Yang F, Yang L, Wataya-Kaneda M, **Katayama I**. Vitiligo International Symposium Rome, Italia 2016.12.2-3 海外
13. Mast cell activation promotes possible transient hypermelanosis of the perilesional skin in rhododendrol induced- leukoderma. ポスター, **Katayama I**, Takahashi A, Yang F, Yang L, Arase N, Tanemura A, Wataya-Kaneda M. Mast cell activation promotes possible transient hypermelanosis of the perilesional skin in rhododendrol induced- leukoderma. Vitiligo International Symposium Rome, Italia 2016.12.2-3 海外
14. Dynamic visualization of dendritic cells in the skin from patients with vitiligo or rhododendrol induced leukoderma. ポスター, Yang F, Yang L, Tanemura A, Wataya-Kaneda M, **katayama I**. Vitiligo International Symposium Rome, Italia 2016.12.2-3. 海外
15. Disturbance of melanogenesis and melanosome transfer on the leukoderma lesion in extra-mammary paget's disease. ポスター, Tanemura A, Tanaka A, Yang F, Wataya-Kaneda M, **katayama I**, Oiso N. Vitiligo International Symposium Rome, Italia 2016.12.2-3 海外
16. The Efficacy of rapamycin against the neuropathic pain for Fabry disease. ポスター, Pan Y, Wataya-Kaneda M, **Katayama I**. The 41st Annual Meeting of the Japanese Society for Investigative Dermatology. Sendai. 2016.12.9-11 国内
17. Dynamic visualization of dendritic cells in the skin from patients with vitiligo or rhododendrol-induced leukoderma. ポスター. Yang F, Wataya-Kaneda M, Yang L, Tanemura A, **Katayama I**. The 41st Annual Meeting of the Japanese Society for Investigative Dermatology. Sendai. 2016.12.9-11 国内
18. びまん性神経線維腫の病態における IL-6 の位置づけ：トシリズマブによる治療経験. 口頭, 室田浩之、木島晶子、金田真理、**片山一朗**. 第8回日本レックリングハウゼン病学会学術大会, 鳥取, 2016.12.4 国内

(3) 「国民との科学・技術対話社会」に対する取り組み

(4) 特許出願