

令和 2 年 6 月 17 日現在

機関番号：14401

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2016～2019

課題番号：16K10155

研究課題名(和文) 発汗と精神神経症状を統合するmTORの新規Ca²⁺チャネル調節機構の解明研究課題名(英文) Elucidation of a novel Ca²⁺ channel regulatory mechanism of mTOR that integrates sweating, pain and neuropsychiatric symptoms

研究代表者

金田 眞理 (Wataya-Kaneda, Mari)

大阪大学・医学系研究科・准教授

研究者番号：70397644

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,600,000円

研究成果の概要(和文)： 遺伝性疾患の結節性硬化症(TSC)ではmTORC1の恒常的な活性化により中枢神経系と皮膚に様々な病変を生ずる。細胞に不変的に存在するイノシトール3リン酸(IP₃)受容体を介したCa²⁺チャネルの異常が、皮膚と中枢神経系におけるTSCの共通病態と考え、白斑や発汗・痛覚異常と同時にてんかんや行動異常を呈するTSCモデルマウスを用いて、mTORC1の新規Ca²⁺チャネル調節機構の解明を試みた。白斑とてんかん、行動異常を起こすモデルマウスの色素細胞や神経細胞では、Ca²⁺濃度の異常のみならず、ミトコンドリアの酸化ストレスが増加していた。これらの異常はmTORC1阻害剤のシロリムス投与により改善した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

自閉症や認知障害、てんかん等の精神神経症状と発汗異常、痛覚異常、白斑等の皮膚症状の共通の病態が解明できれば、直接見て触れられ、サンプル採取も容易な皮膚の汗腺細胞や色素細胞で中枢神経の異常が検討でき、研究の発展が望める。更に本機序はTSC以外の多汗症や、てんかん、認知障害、自閉症における新規の病態の解明につながり、治療のないこれら疾患に新規治療法の提供も可能になり、基礎臨床を問わず本研究の意義は高い。

研究成果の概要(英文)： Tuberous sclerosis complex (TSC) is an autosomal dominant inherited disease that causes various lesions in the central nervous system and skin due to the constitutive activation of mammalian/mechanistic target of rapamycin complex1 (mTORC1). We hypothesized that abnormality of Ca²⁺ channels mediated by inositol triphosphate (IP₃) receptor, which is detected in almost all the cells, might be a common pathological mechanism in the skin and central nervous system of TSC patients. Using the TSC model mice with epilepsy, behavioral abnormalities, vitiligo and abnormal sweating and pain, we investigated a novel mTORC1 mechanism regulating Ca²⁺ channel and elucidated not only Ca²⁺ concentration abnormalities but also increased mitochondrial oxidative stress in melanocytes and neurons of model mice. These abnormalities were improved by the administration of sirolimus, mTORC1 inhibitor.

研究分野：皮膚科

キーワード：mTORC1 Ca²⁺チャネル 結節性硬化症 精神神経症状 皮膚症状 発汗 白斑

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

TSC1, *TSC2* 遺伝子の異常の結果、マンマリアンターゲットオブラパマイシンコンプレックス 1 (mTORC1) が恒常的に活性化するために全身に過誤腫と、てんかん、自閉症、認知障害、発汗、疼痛、白斑などを生ずる結節性硬化症 (TSC) と呼ばれる疾患がある。TSC の全身の過誤腫の発生機序は mTORC1 下流の S6K や Eif4e の活性化の結果、転写や細胞増殖が活性化される為におこることは良く知られていた。しかしながらてんかん、自閉症、認知障害、発汗、疼痛、白斑の発症機序は不明であった。古くより、てんかんは神経細胞におけるイオンの脱分極と活動電位の群発が原因で、Ca²⁺チャネルの関与が知られているが、最近、自閉症、認知障害、鬱病、アルツハイマー病においても、Ca²⁺チャネルが関与し、しかもこれら Ca²⁺チャネルの調節に mTOR が関与することが報告された。末梢においても、mTOR が Ca²⁺チャネルを介して痛みの調節に関与していることが報告されており、さらに我々は mTOR がアセチルコリン刺激による、発汗調節機構に関与していることを見いだした。ところで、Ca²⁺チャネルは、IP3 (イノシトール 3 リン酸) 受容体で調節されており、リガンドである IP3 は、PI3K (ホスファチジルイノシトール 3-キナーゼ) により PI より産生される。したがって、Ca²⁺チャネルの調節にも、オートファジーや PI3K-Akt-mTOR の活性化と同様に mTOR が関与していることが示唆された。そこで我々は、TSC のてんかん、自閉症、認知障害、鬱病などの精神神経症状と発汗や温痛覚の異常や白斑等の皮膚症状はいずれも、mTOR により調節される IP3 受容体を介した Ca²⁺チャネルの調節機構の異常で起こっていると考え、発汗、疼痛、白斑などの皮膚症状と、自閉症、認知障害、てんかんなどの精神神経症状に共通の mTOR の新規 Ca²⁺チャネルの調節機構の解明を目指すことにした。

2. 研究の目的

原因遺伝子 *TSC1*, *TSC2* 遺伝子の異常の結果、mTORC1 が恒常的に活性化し、全身に過誤腫、てんかん、自閉症、認知障害、白斑、発汗異常、温痛覚異常等様々な症状を呈する疾患、結節性硬化症 (TSC) がある。TSC においては腫瘍の発症機序はよく知られていたが、本症では全身の様々な臓器に腫瘍以外の全く異なった症状が発症する。しかしながら、その機序は不明であった。そこで我々は、TSC の精神神経症状と皮膚症状の異常は、mTOR により調節される、あらゆる細胞に不変的に存在する IP3 受容体を介した Ca²⁺チャネルの調節機構の異常で起こっていると考え、TSC の発汗、疼痛、白斑などの皮膚症状と、自閉症、認知障害、てんかんなどの精神神経症状に共通の mTOR の新規 Ca²⁺チャネルの調節機構の解明を目指すことにした。

3. 研究の方法

コントロールマウスと自閉症を呈する TSC のモデルマウス及び白斑と行動異常とてんかんを呈する conditional knockdown TSC モデルマウスを用いて非刺激状態と温熱による疼痛刺激、アセチルコリンによる発汗刺激時のマウスの脳の活性状態をマウスの MRI を用いて比較検討した。また、我々はヨードでんぷん反応を用いて、マウスの活性化された汗腺数を測定し、マウスの発汗量を測定する方法を確立している。そ

ここで、この方法を用いて、前述の処理をしたコントロールマウスと TSC のモデルマウスの発汗量を定量的に測定し、mTOR の発汗に対する影響を検討した。更に、これらの反応が mTORC1 の阻害剤のシロリムスや PI3K 阻害剤のワートマニンの投与で変化するかどうかも検討した。さらに、脳 MRI で活性化を認めたコントロールマウスと TSC のモデルマウスの脳組織や汗腺組織を用いて、p-mTOR、 p-raptor、 p-ricator、 p-Akt、 p-GSK3、 PI3K、 IP3、 SMA、 AQP5 や M3 レセプター に対する抗体で染色し、免疫組織化学的に、神経細胞や汗腺細胞における活性化物質を比較検討し、mTOR の活性化と PI3 受容体、カルシウムチャネルの活性化を調べ、mTOR が IP3 受容体を介した Ca^{2+} チャネルの調節機構に作用し、自閉症や発汗異常に関与する機序を検討した。同時に、変化が認められた組織を電子顕微鏡を用いて検討し、形態学的な変化も調べた。そのうえで、TSC のモデルマウス由来培養細胞および Si-*TSC1*, *TSC2* ノックダウン神経細胞やアストロサイト、線維芽細胞、色素細胞を用いて細胞レベルでの刺激時及びシロリムス投与時の Ca^{2+} の流入と細胞の活性化の比較検討を行った。

4 . 研究成果

TSC モデルマウスの脳、TSC モデル神経細胞では正常に比して活性化 (Ca^{2+} の流入) がおこっており、それらの異常はシロリムス投与により改善される事が確認できた。さらに白斑とてんかん行動異常をおこすモデルマウスのメラノサイトや神経細胞では、 Ca^{2+} 濃度の異常による神経の活性化のみならず、小胞体ストレスやミトコンドリアの酸化ストレスも増加しており、形態学的には多数の小さなミトコンドリアが増加している事も確認できた。さらに、これらの異常はシロリムスの投与で軽快すると同時に SMER28 または 4-フェニルブチレート (PBA) による小胞体ストレスの軽減またはアデノシン三リン酸の投与によるミトコンドリア酸化ストレスの軽減によっても軽快する事が確認できた。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計28件（うち査読付論文 28件 / うち国際共著 16件 / うちオープンアクセス 6件）

1. 著者名 Yukako MURAKAMI, Mari WATAYA-KANEDA*, Yoshiko IWATANI, Takuo KUBOTA, Hajime NAKANO, Ichiro KATAYAMA	4. 巻 45
2. 論文標題 A novel mutation of OCL1 in Lowe syndrome with multiple epidermal cysts	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 J Dermatol	6. 最初と最後の頁 372-373
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/1346-8138.13881.	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 該当する
1. 著者名 Fukumoto, Takeshi; Iwanaga, Akira; Fukunaga, Atsushi; Wataya-Kaneda, Mari, Koike Y, Nishigori, Chikako; Utani, Atsushi	4. 巻 32
2. 論文標題 First genetic analysis of atypical phenotype of pseudoxanthoma elasticum with ocular manifestations in the absence of characteristic skin lesions.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology (JEADV)	6. 最初と最後の頁 372-373
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/jdv.14637.	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 該当する
1. 著者名 Yang F, Yang L, Wataya-Kaneda M*, Yoshimura T, Tanemura A, Katayama I.	4. 巻 138
2. 論文標題 Uncoupling of ER/mitochondrial oxidative stress in mTORC1 hyperactivation-associated skin hypopigmentation	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 J Invest Dermatol	6. 最初と最後の頁 669-678
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jid.2017.10.007.	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 該当する
1. 著者名 Fei Yang1, Lingli Yang1, Mari Wataya-Kaneda,*1, Junya Hasegawa2, Tamotsu Yoshimori2, Atsushi Tanemura1, Daisuke Tsuruta3, and Ichiro Katayama	4. 巻 89
2. 論文標題 Dysregulation of autophagy in melanocytes contributes to hypopigmented macules in tuberous sclerosis complex.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 J Dermatol Sci.	6. 最初と最後の頁 155-164
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016 /j.jdermsci. 2017.11.002.	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 該当する

1. 著者名 Murakami, Yukakoa, Wataya-Kaneda, Mari,* , Kitayama, Kazukoa, Arase, Norikoa,b Murota, Hiroyukia, Hirayasu, Kouyukic, Arase, Hisashib, Katayama, Ichiro	4. 巻 -
2. 論文標題 Heightened BRAF and BRAF pseudogene expression levels in two Japanese patients with Erdheim-Chester disease	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Journal of Cutaneous Immunology and Allergy	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) 10.1002/cia2.12010	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 該当する

1. 著者名 Wataya-Kaneda M,* , Ohno Y, Fujita Y, Yokozeki H, Niizeki H, Ogai M, Fukai K, Nagai H, Yoshida Y, Hamada I, Hio T, Shimizu K, Murota H.	4. 巻 154
2. 論文標題 Sirolimus Gel Treatment vs Placebo for Facial Angiofibromas in Patients With Tuberous Sclerosis Complex: A Randomized Clinical Trial.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 JAMA Dermatol.	6. 最初と最後の頁 781-788
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1001/jamadermatol.2018.1408.	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 該当する

1. 著者名 Mari Wataya-Kaneda*, Motohide Uemura, Kazutoshi Fujita, Haruhiko Hirata, Keigo Osuga, Kuriko Kagitani-Shimono, Norio Nonomura, on behalf of the Tuberous Sclerosis Complex Board members in Osaka University Hospital.	4. 巻 24
2. 論文標題 Tuberous sclerosis complex: recent advances in manifestations and therapy	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 International journal of urology	6. 最初と最後の頁 671-691
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/iju.13390.	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 該当する

1. 著者名 Wataya-Kaneda M*, Nakamura A, Tanaka M, Hayashi M, Matsumoto S, Yamamoto K, Katayama I	4. 巻 153
2. 論文標題 Efficacy and Safety of Topical Sirolimus Therapy for Facial Angiofibromas in the Tuberous Sclerosis Complex A Randomized Clinical Trial	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 JAMA Dermatol	6. 最初と最後の頁 39-48
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1001/jamadermatol.2016.3545	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 該当する

1. 著者名 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.	4. 巻 44
2. 論文標題 Analysis of clinical symptoms and ABCC6 mutations in 76 Japanese patients with pseudoxanthoma elasticum.	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 J Dermatol	6. 最初と最後の頁 644-650
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/1346-8138.13727	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 該当する

1. 著者名 Wataya-Kaneda M	4. 巻 153
2. 論文標題 Genetic Disorders with Dyshidrosis: Ectodermal Dysplasia, Incontinentia Pigmenti, Fabry Disease, and Congenital Insensitivity to Pain with Anhidrosis	5. 発行年 2016年
3. 雑誌名 Curr Probl Dermatol	6. 最初と最後の頁 39-48
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1159/000446757	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 該当する

1. 著者名 Tanaka A, Ikinaga K, Kiyohara E, Tanemura A*, Wataya-Kaneda M, Fujimura R, Mizui M, Isaka Y, Katayama I.	4. 巻 44
2. 論文標題 Critical renal adverse event induced by nivolumab therapy in a stage IV melanoma patient	5. 発行年 2016年
3. 雑誌名 J Dermatol	6. 最初と最後の頁 727-728
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/1346-8138.13538	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 該当する

1. 著者名 Nishida T*, Tsujimoto M, Takahashi T, Hirota S, Blay JY, Wataya-Kaneda M	4. 巻 51
2. 論文標題 Gastrointestinal stromal tumors in Japanese patients with neurofibromatosis type I	5. 発行年 2016年
3. 雑誌名 J Gastroenterol	6. 最初と最後の頁 571-578
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s00535-015-1132-6	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 該当する

1. 著者名 Tanaka M, Hirata H, Wataya-Kaneda M*, Yoshida M, Katayama I	4. 巻 54
2. 論文標題 Lymphangioliomyomatosis and multifocal micronodular pneumocyte hyperplasia in Japanese patients with tuberous sclerosis complex	5. 発行年 2016年
3. 雑誌名 Respir Investig	6. 最初と最後の頁 8-13
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.resinv.2015.06.003	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 該当する

1. 著者名 Kazuko Kitayama, Shinichiro Maeda, Ayumi Nakamura, Ichiro Katayama, and Mari Wataya-Kaneda*	4. 巻 94
2. 論文標題 Efficiency of sirolimus delivery to the skin is dependent on delivery route and formulation	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 J Dermatol Sci.	6. 最初と最後の頁 350-353
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jdermsci.2019.05.002.	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 Yuma Hanaoka, Atsushi Tanemura*, Mari Tanaka, Madoka Takafuji, Eiji Kiyohara, Mari Wataya-Kaneda, Manabu Fujimoto, Naotsugu Haraguchi	4. 巻 46
2. 論文標題 A Rare Case of Small Bowel Intussusception Due to Metastatic Malignant Melanoma	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Journal of Cosmetics, Dermatological Sciences and Application	6. 最初と最後の頁 409-410
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.4236/jcdsa.2019.92009	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 Deno R, Nakagawa Y, Itoi-Ochi S, Kotobuki Y, Kiyohara E, Wataya-Kaneda M, Fujimoto M	4. 巻 82
2. 論文標題 Fixed drug eruption caused by allylisopropylacetylurea mimicking contact dermatitis of the face	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Contact Dermatitis	6. 最初と最後の頁 56-57
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/cod.13382	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 Maekawa A, Arase N, Tamai K, Nomura T, Kiyohara E, Arase H, Wataya-Kaneda M, Katayama I, Fujimoto M,	4. 巻 46
2. 論文標題 Case of epidermolytic ichthyosis with impairment of pulmonary function and exacerbated skin manifestations in a late middle-aged adult	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 J Dermatol	6. 最初と最後の頁 480-482
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/1346-8138.15077.	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 Atsushi Tanemura, Madoka Takafuji, Yuma Hanaoka, Eiji Kiyohara, Mari Wataya-Kaneda, Manabu Fujimoto	4. 巻 100
2. 論文標題 Successful Treatment of Intra-Arterial Peplomycin Infusion for Recurrent Oral Florid Papillomatosis	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Journal of Cosmetics, Dermatological Sciences and Applications,	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) なし	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 Kamitani T, Murota H, Arase N, Wataya-Kaneda M, Sato-Nishiuchi R, Sekiguchi K, Okuzaki D, Motooka D, Katayama I.	4. 巻 96
2. 論文標題 Expression of polydom in dermal neurofibroma and surrounding dermis in von Recklinghausen's disease.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 J Dermatol Sci.	6. 最初と最後の頁 480-483
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jdermsci.2019.09.005	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 Fei Yang, Lingli Yang, Mari Wataya-Kaneda, Lanting Teng, Ichiro Katayama,	4. 巻 15
2. 論文標題 Epilepsy in a melanocyte-lineage mTOR hyperactivation mouse model: A novel epilepsy model	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 PLOS ONE	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) 10.1371/journal.pone.0228204.	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 Arase, Noriko; Wataya-Kaneda, Mari; Murota, Hiroyuki; Nakagawa, Yukinobu; Yamaoka, Toshifumi; Itoi-ochi, Saori; Hirayasu, Kouyuki; Arase, Hisashi; Fujimoto, Manabu; Katayama, Ichiro,	4. 巻 47
2. 論文標題 Genotype and phenotype analysis of patients with pediatric cutaneous mastocytosis, especially for wild-type KIT patients	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 J Dermatol.	6. 最初と最後の頁 426-429
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/1346-8138.15266.	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 Fukuda, Miki; Kiyohara, Eiji; Aoyama, Reika; Hayashi, Misa; Morikawa, Yoichiro; Maeda, Tetsuo; Tanemura, Atsushi; Wataya-Kaneda, Mari; Katayama, Ichiro; Fujimoto, Manabu	4. 巻 47
2. 論文標題 Primary cutaneous anaplastic large cell lymphoma with rapid liver metastasis after spontaneous regression of the primary lesion	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 J Dermatol.	6. 最初と最後の頁 190-191
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/1346-8138.15299.	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 該当する

1. 著者名 Kamitani, Tomo; Arase, Noriko; Nomura, Toshifumi; Peh, Jin Teng; Katayama, Ichiro; Wataya-Kaneda, Mari; Fujimoto, Manabu	4. 巻 96
2. 論文標題 Case of X-linked hypohidrotic ectodermal dysplasia, along with facial bilateral reticular pigmentation	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Journal of Cutaneous Immunology and Allergy	6. 最初と最後の頁 73-80
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/cia2.12097	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 該当する

1. 著者名 Maekawa, Aya; Tanemura, Atsushi; Akome, Jun; Tonomura, Kyoko; Kiyohara, Eiji; Wataya-Kaneda, Mari; Namikawa, Kenjiro; Yamazaki, Naoya; Fujimoto, Manabu	4. 巻 46
2. 論文標題 A Case of Malignant Melanoma with Shrinking Metastases after Sequential Severe irAEs	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Journal of Cutaneous Immunology and Allergy	6. 最初と最後の頁 480-482
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/1346-8138.15077	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 Yuka KIMURA, Atsushi TANEMURA, Yuma HANAOKA, Eiji KIYOHARA, Mari WATAYA-KANEDA, Manabu FUJIMOTO, Katsuto TAMAI, Keisuke TAMARI, Yuji SEO, Kazuhiko OGAWA	4. 巻 100
2. 論文標題 Successful high-dose radiation treatment for chemo-resistant oral squamous cell carcinoma in a Kindler 's syndrome patient	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Annals of Dermatology	6. 最初と最後の頁 1-1
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 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 Mari Wataya-Kaneda, Hiroshi Nagai, Yuuki Ohno, Hiroo Yokozeki, Yasuyuki Fujita, Kazue Yoshida, Masaaki Ogai, Yuichi Yoshida, Akihiko Asahina, Kazuyoshi Fukai, Chiharu Tateishi, Izumi Hamada, Tatsuro Takahata, Shigeki Shimasaki, Hiroyuki Murota,	4. 巻 8
2. 論文標題 Safety and Efficacy of the Sirolimus Gel for TSC Patients With Facial Skin Lesions in a Long-Term, Open-Label, Extension, Uncontrolled Clinical Trial	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Dermatology and Therapy	6. 最初と最後の頁 online
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s13555-020-00387-7.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Kume M, Kiyohara E, Aoyama R, Hayashi M, Morikawa Y, Maeda T, Tanemura A, Wataya-Kaneda M, Katayama I, Fujimoto M.	4. 巻 18
2. 論文標題 A Case of Zonisamide-Induced Toxic Epidermal Necrolysis With Acute Respiratory Failure	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Allergol Int.	6. 最初と最後の頁 online
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.alit.2020.04.007.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

〔学会発表〕 計18件 (うち招待講演 1件 / うち国際学会 16件)

1. 発表者名 Mari Wataya-Kaneda, Yuuki Ohno, Yasuyuki Fujita, Hiroo Yokozeki, Hironori Niizeki, Masaaki Ogai, Kazuyoshi Fukai, Hiroshi Nagai, Yuichi Yoshida, Izumi Hamada, Taihei Hio, Kenji Shimizu, Hiroyuki Murota
2. 発表標題 Sirolimus gel treatment for tuberous sclerosis complex involving facial angiofibromas and cephalic plaques: a multicenter randomized controlled trial
3. 学会等名 IID (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 M. Wataya-Kaneda
2. 発表標題 Sirolimus gel treatment for facial angiofibromas in tuberous sclerosis Complex
3. 学会等名 2018 International TSC research conference (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Wataya-Kaneda M, Pan Y, Katayama I
2. 発表標題 Sirolimus interferes with the calcium influx to reduce the neuropathic pain in Fabry disease
3. 学会等名 ESDR (国際学会)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Tomo Kamitani, Hiroyuki Murita, Mari Wataya-Kaneda et al.
2. 発表標題 Exploring the niche of dermal neurofibroma in von Recklinghausen's disease: evidence for the involvement of polydrom
3. 学会等名 ESDR (国際学会)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Mari Wataya-Kaneda, Lingli Yang, Fei Yang, Atsushi Tanemura, and Ichiro Katayama
2. 発表標題 Impaired autophagy in melanocytes contributes to hypopigmented macules in tuberous sclerosis complex
3. 学会等名 2017 International Research Conference on TSC and LAM
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Tanemura A, Tanaka A, Yang F, Wataya-Kaneda M, katayama I, Oiso N
2. 発表標題 Disturbance of melanogenesis and melanosome transfer on the leukoderma lesion in extra-mammary paget's disease
3. 学会等名 Vitiligo International Symposium (国際学会)
4. 発表年 2016年

1. 発表者名 Yang F, Yang L, Tanemura A, Wataya-Kaneda M, katayama I
2. 発表標題 Dynamic visualization of dendritic cells in the skin from patients with vitiligo or rhododendrol induced leukoderma
3. 学会等名 Vitiligo International Symposium (国際学会)
4. 発表年 2016年

1. 発表者名 Katayama I, Takahashi A, Yang F, Yang L, Arase N, Tanemura A, Wataya-Kaneda M
2. 発表標題 Mast cell activation promotes possible transient hypermelanosis of the perilesional skin in rhododendronol induced-leukoderma
3. 学会等名 Vitiligo International Symposium (国際学会)
4. 発表年 2016年

1. 発表者名 Kotobuki Y, Tanemura A, Arase N, Yang F, Yang L, Wataya-Kaneda M, Katayama I
2. 発表標題 Histopathological comparison with anti-PD-1 antibody-induced leukoderma, vitiligo and Rhododendrol-induced leukoderma
3. 学会等名 Vitiligo International Symposium (国際学会)
4. 発表年 2016年

1 . 発表者名 Wataya-Kaneda M, Nakamura A, Tanaka M, Katayama I
2 . 発表標題 Topical sirolimus formulation was effective for a patient with Hypomelanosis of Ito
3 . 学会等名 the 25th EADV (European Academy of Dermatology and Venereology) (国際学会)
4 . 発表年 2016年

1 . 発表者名 Risa Kamei , Mari Wataya-Kaneda , Mari Tanaka , Toshifumi Yamaoka , Ichiro Katayama
2 . 発表標題 6 cases of giant collagenoma associated with Tuberous Sclerosis Complex.
3 . 学会等名 22nd Regional Conference of Dermatology (Asian-Australian) (国際学会)
4 . 発表年 2016年

1 . 発表者名 Mari Wataya-Kaneda, Ayumi Nakamura, Yoshiyuki Watanabe, Ichiro Katayama
2 . 発表標題 Sirolimus gel effectively reduced neurofibromas in neurofibromatosis type 1 in a double-blind, placebo-controlled, randomized clinical trial.
3 . 学会等名 77th Annual meeting of Society for Investigative Dermatology. USA Chicago, 2019 May 8-11. (国際学会)
4 . 発表年 2019年

1 . 発表者名 K Kitayama, S Maeda A Nakamura, I Katayama, Mari Wataya-Kaneda1*,
2 . 発表標題 Sirolimus delivery to dermis and blood via oral and topical sirolimus formulation in hairless micel.
3 . 学会等名 77th Annual meeting of Society for Investigative Dermatology. USA Chicago, 2019 May 8-11. (国際学会)
4 . 発表年 2019年

1. 発表者名 Mari Wataya-Kaneda* Tomo Kamitani, Saori Ishino, Keisuke Nimura, Manabu Fujimoto
2. 発表標題 Characteristic Clinical symptoms and histological analysis of clinically diagnosed type 2 TSC nosaicism.
3. 学会等名 2019 International Tuberous Sclerosis Complex Research Conference (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Wataya-Kaneda M*, Nagai H, Ohno Y, Yokozeki H, fujita Y, Yoshida K, Ogai M, Yoshida Y,Asahina A, Tateishi C
2. 発表標題 Safety and efficacy of sirolimus gel therapy for patients with TSC involving facial skin lesions in a long -term clinical trial
3. 学会等名 49 th Annual ESDR meeting (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Yang F, Wataya-Kaneda M*, Yang L, Murota H, Katayama I.
2. 発表標題 Morphological and functional analysis oin M3Rmedical sweating in TSC1 k/o mouse
3. 学会等名 49 th Annual ESDR meeting (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Mari Wataya-Kaneda,
2. 発表標題 日本における結節性硬化症の治療の現状－皮膚病変を中心に－
3. 学会等名 第七届TSC 相合癲癇及癲癇性腦病外科治療検討会 (招待講演)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 A Takahashi, I Katayama, M Fujimoto, M Wataya-Kaneda*.
2. 発表標題 Characteristic distribution of the skin lesions in Tuberous Sclerosis.
3. 学会等名 49 th Annual ESDR meeting (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
--	---------------------------	-----------------------	----