

**Japanese Association of Sirolimus Medical  
Investigation Network**

**“The JASMIN Society”**

**2021 Proceedings**  
Lecture and Presentation Booklet

**March 2022**

**JASMIN Society Secretariat**

## 目次

緒言（新潟大学医歯学総合病院 高田 俊範）

研究会プログラム

一般演題1 シロリムスの母集団薬物解析

一般演題4 低流速脈管奇形を有する日本人患者の変異遺伝子解析

お知らせ（新潟大学医歯学総合病院 中田 光）

特別講演 CA<sup>2+</sup>シグナルを介したTSC2-RHEB-MTORC1経路の制御

特別講演 難治性リンパ管疾患に対するシロリムス療法

特別講演 血管腫・血管奇形の遺伝子異常・分子病態学

JASMIN研究会 奨励賞

第1回JASMIN研究会 奨励賞受賞について1

第1回JASMIN研究会 奨励賞受賞について2

第2回シロリムス新作用研究会あしがき（新潟大学医歯学総合病院 中田 光）

## Table of Contents

Preface

Meeting Program

Lecture 1. Population pharmacokinetics of sirolimus

Lecture 4. Genetic mutation analysis of Japanese patients with slow-flow vascular malformations

Announcement

Special Lecture #1: Ca<sup>2+</sup> signaling-mediated regulation of the TSC2-Rheb-mTORC1 pathway

Special Lecture #2: Sirolimus therapy for intractable lymphatic anomalies

Special Lecture #3: Genetic abnormalities and molecular pathologies underlying vascular tumors and vascular malformations

JASMIN Society Research Encouragement Award Winners

Research Encouragement Award #1 (1<sup>st</sup> JASMIN Society Meeting)

Research Encouragement Award #2 (1<sup>st</sup> JASMIN Society Meeting)

Afterword

緒言（新潟大学医歯学総合病院 高田 俊範）

mTOR阻害薬シロリムスは、発売以来免疫抑制剤として汎用されてきました。2014年に我が国においてリンパ脈管筋腫症に承認されてからは、多くの疾患の治療に応用/研究されています。ほとんどは、基礎研究の中から臨床応用の道が切り拓かれたものです。シロリムスの新作用研究は、トランスレーショナル研究の典型であり、若手研究者の活躍が期待されます。

そこで、シロリムスの新疾患への適応拡大、新用法用量の薬事承認を支援し、分野を越えて治療にあたる医療従事者にシロリムスの副作用について啓発し、シロリムスの基礎、臨床研究に携わる若手研究者を育成することを目的として、シロリムス新作用研究会（JASMIN研究会）が設立されました。

このような目的のため、2020年から学術集会を開催してまいりました。昨年は、新型コロナウイルス感染症のため完全ウェブ開催とし、一般41名、関係者21名の参加がありました。今年はハイブリッド開催とし、東京メイン会場で7名、新潟大学サテライト会場に2名、オンラインで112名の方から参加いただきました。

内容としては、一般演題6題、口内炎発症に関わる観察研究のお知らせ、さらに特別講演を3題の発表がありました。一般演題では、シロリムス治療に関わる最新の知見が発表されました。このうちの2題を発表された、住吉玲美先生と野澤明史先生には、研究奨励賞を贈呈いたしました。

一方、特別講演では名古屋大学高原輝直先生からmTORC1経路に関する基礎的な研究に関して講演いただきました。また、岐阜大学小関道夫先生と和歌山県立医科大学神人正寿先生からは、小児科と皮膚科の立場から難治性の血管腫・リンパ管腫に関するご講演がありました。さらに、新潟大学中田光先生から、シロリムス口内炎に関する観察研究について情報提供が有りました。

本研究会の今後の発展に向け、皆様のご協力をお願いする所存です。

Preface

Since its launch, the mTOR inhibitor sirolimus has entered widespread use as an immunosuppressive agent worldwide. Since its approval in Japan in 2014 for lymphangioliomyomatosis (LAM), it has been researched for clinical applications in other diseases, with basic research paving the way. Research on the unique effects of sirolimus is typical of translational research, and young researchers are expected to play an active role in this field.

Therefore, we established the Japanese Association of Sirolimus Medical Investigation Network (JASMIN). We aim to support the expansion of sirolimus indications to new diseases, the approval of new dosages and administration, the education of medical professionals in different fields about its side effects, and the work of young researchers involved in basic and clinical research on sirolimus.

To achieve these objectives, we have held a scientific conference every year since 2020. The 2020 conference was entirely web-based due to the pandemic, with 41 public attendees and 21 attendees related to the JASMIN society. In 2021, we held a hybrid event with the main venue in Tokyo and a satellite venue at Niigata University, which was attended by seven participants at the main venue, two at the satellite venue, and 112 participants online.

The 2021 conference included six general presentations, an announcement about an observational study on stomatitis, and three special lectures. In the general session, six researchers presented the latest findings related to sirolimus treatment. We granted the Research Encouragement Award to two of them—Dr. Remi Sumiyoshi and Dr. Akifumi Nozawa—for their presentations.

Dr. Terunao Takahara of Nagoya University gave a special lecture on his research on the basics of the mTORC1 pathway. Dr. Michio Ozeki of Gifu University Hospital and Dr. Masatoshi Jinnin of Wakayama Medical University gave lectures on intractable hemangiomas and lymphangiomas from the viewpoints of pediatrics and dermatology, respectively. In addition, Dr. Koh Nakata of Niigata University Medical and Dental Hospital provided information about observational studies on the pathogenesis and course of sirolimus stomatitis.

I would like to ask for everyone's continued cooperation in the future development of this research group.

Dr. Toshinori Takada  
Niigata University Medical & Dental Hospital

## 第2回 シロリムス新作用研究会 (JASMIN研究会) WEB開催

日時 2021年10月23日(土) 午後13時~午後17時

### 一般演題

1、シロリムスの母集団薬物動態解析

ノーベルファーマー株式会社研究開発本部 清水健次

2、TAFRO型特発性多中心性Castleman病におけるmTORを中心とした活性化経路の特徴について

長崎大学大学院医歯薬学総合研究科 住吉玲美

3、限局性皮質異形成Ⅱ型のでんかん発作に対するシロリムスの有効性と安全性

昭和大学医学部小児科学講座/昭和大学病院てんかん診療センター 加藤光広

4、低流速脈管奇形を有する日本人患者の変異遺伝子解析

岐阜大学大学院医学系研究科小児科学 野澤明史

5、低用量シロリムス療法における有害事象；Pendred症候群/DFNB4を対象に

慶應義塾大学病院耳鼻咽喉科 山野邊義晴

6、Pendred症候群/DFNB4に対する、オートファジー促進を作用機序としたシロリムス少量療法の単施設二重盲検並行群間比較第I/IIa相医師主導治験（PENDLRA試験）

慶應義塾大学病院耳鼻咽喉科 藤岡正人

### お知らせ

シロリムス口内炎の発症機序と経過に関する観察研究について

新潟大学医歯学総合病院高度医療開発センター 中田 光

### 特別講演

特別講演1、Ca<sup>2+</sup>シグナルを介したTSC2-Rheb-mTORC1経路の制御

名古屋大学大学院生命農学研究科応用生命科学専攻 高原照直先生

特別講演2、難治性リンパ管疾患に対するシロリムス療法

岐阜大学医学部附属病院小児科 小関道夫先生

特別講演3、血管腫・血管奇形の遺伝子異常・分子病態学

和歌山県立医科大学皮膚科 神人正寿先生

### Meeting Program

## 2nd Meeting of the JASMIN Society - Online (Japanese Association of Sirolimus Medical Investigation Network)

Date and time: Saturday, October 23, 2021, 1:00 p.m. to 5:00 p.m.

### General Session

Lecture 1. Population pharmacokinetics of sirolimus

Kenji Shimizu  
R&D Head Office, Nobelpharma Co., Ltd.

Lecture 2. Characteristics of mTOR-related activation pathways in idiopathic multicentric Castleman disease with TAFRO syndrome

Remi Sumiyoshi  
Nagasaki University Graduate School of Biomedical Sciences

Lecture 3. Sirolimus' efficacy and safety in preventing epileptic seizures in focal cortical dysplasia type II

Mitsuhiro Kato  
Department of Pediatrics, Showa University School of Medicine/  
Epilepsy Medical Center, Showa University Hospital

Lecture 4. Genetic mutation analysis of Japanese patients with slow-flow vascular malformations

Akifumi Nozawa  
Department of Pediatrics, Gifu University Graduate School of Medicine

Lecture 5. Adverse events in low-dose sirolimus therapy for Pendred syndrome/DFNB4

Yoshiharu Yamanobe  
Department of Otolaryngology-Head and Neck Surgery, Keio University School of Medicine

Lecture 6. A phase I/IIa double-blind parallel-group single-institution investigator-initiated study of low-dose sirolimus for Pendred syndrome/DFNB4 (PENDLRA trial) through autophagy promotion

Masato Fujioka  
Department of Otolaryngology-Head and Neck Surgery, Keio University School of Medicine

### Announcement

Observational research on the pathogenic mechanism and course of sirolimus stomatitis

Koh Nakata  
Center for Medical Innovation, Niigata University Medical & Dental Hospital

### Special Session

Special Lecture 1: Ca<sup>2+</sup> signaling-mediated regulation of the TSC2-Rheb-mTORC1 pathway

Dr. Terunao Takahara  
Department of Applied Biosciences, Nagoya University Graduate School of Bioagricultural Sciences

Special Lecture 2: Sirolimus therapy for intractable lymphatic anomalies

Dr. Michio Ozeki  
Department of Pediatrics, Gifu University Hospital

Special Lecture 3: Genetic abnormalities and molecular pathologies underlying hemangiomas and vascular malformations

Dr. Masatoshi Jinnin  
Department of Dermatology, Wakayama Medical University



## 一般演題1 シロリムスの母集団薬物解析

清水 健次<sup>1</sup>、小関 道夫<sup>2</sup>

ノーベルファーマ株式会社研究開発本部<sup>1</sup>、岐阜大学大学院医学系研究科小児病態学<sup>2</sup>

### <目的と方法>

シロリムス（本剤）の薬物動態に関する情報は極めて限られており、特に小児に関する情報は皆無である。すでに承認されているリンパ脈管筋腫症（LAM）の患者のほとんどが成人女性であるが、今年9月、本邦においてリンパ管腫を代表とする難治性リンパ管疾患が本剤の効能に追加された。この疾患の患者は、男女かつ小児から成人までの全年齢層に拡大するとともに、患者背景もより複雑化している。そこで、ノーベルファーマ社は岐阜大学と共同で、サターラ社の協力を得て、本剤の至適用量の決定を目的に、難治性リンパ管疾患患者を対象とした医師主導治験（NPC-12T-LM）、難治性脈管腫瘍・脈管奇形患者を対象とした特定臨床研究（SRL-CVA-01）、難治性リンパ管疾患患者を対象とした臨床研究（0403試験）、健康成人を対象とした臨床試験（NPC-12T-1）及びリンパ脈管筋腫症患者を対象とした医師主導治験（MLSTS）で得られた全血中本薬トラフ濃度（141例、963点）に基づく「非線形混合効果モデルを用いた母集団薬物動態（PPK）解析」を実施した（使用ソフトウェア：NONMEM version 7.4）。

本剤投与集団の薬物動態に影響を及ぼす共変量は、一般の臨床の場での情報の収集が容易でかつ臨床的に重要と考えられる共変量に焦点を当てた。内因性共変量として、疾患、性別、年齢、体格（体重、身長など）を選定した。日本人のみを対象としたデータであることから民族的要因は含めていない。外因性共変量として、投与量、製剤、濃度測定法、併用薬とした。製剤は、本剤の血中への吸収に大きく影響を及ぼす可能性があることから錠剤、錠剤を粉砕したもの、顆粒剤を区別した。シロリムスの血中濃度測定法は、いずれもLC/MS/MSによる測定法であるが、測定までの検体保存方法によって濃度に差異が認められていることからこれを区別した。また、本剤がCYP3Aにより代謝されることから、CYP3A阻害薬又は誘導薬の併用の有無も考慮した。

### <結果>

本解析の結果、本剤の曝露量はアロメトリー則に基づく体重補正並びに成熟度補正を組み込んだ一次吸収過程を伴う2-コンパートメントモデルにより記述された。さらに、最終モデルを用いて薬物動態シミュレーションを実施した結果、本剤の用量として、体表面積が0.6～1.0 m<sup>2</sup>未満の場合は1又は2 mg、体表面積が1.0 m<sup>2</sup>以上の場合は2又は3 mgでおよそ90%の患者が定常状態時の目標全血中トラフ濃度5～15 ng/mLに維持されることが推測された（下図参照）。また、開始用量として体表面積が1.0 m<sup>2</sup>未満の患者では1 mg/日、1.0 m<sup>2</sup>以上の患者では2 mg/日が妥当であると考えられ、この内容は本剤の添付文書にも反映した。ただし、薬物動態の個体間変動、個体内変動が大きいため、いずれの体表面積区分の投与量においても個々の患者での薬物治療モニタリング（TDM）が市販後も重要であると考えており、添付文書においても「以後は、血中トラフ濃度や患者の状態により投与量を調節する」こととしている。

なお、臨床の現場や臨床研究において医師や研究者、薬剤師が個々の患者の血中濃度予測を行い、より適切な投与量を設定し、本剤を安全かつ有効に使用できるようになることを目的として、今回構築されたPPKモデルに基づいてバイズ予測できるTDMアプリも岐阜大学と共同開発中であり、本研究会ではその一部を紹介した。

### <結論>

日本人データを利用したシロリムスの母集団薬物動態解析を行った。本剤は、個体間変動、個体内変動が大きいことから適正使用にあたっては、適宜、個々の患者の血中濃度を確認し、用量を調整する必要がある。本剤の適正用量を検討するとき、TDMアプリは有用な補助手段の一つと考えられた。

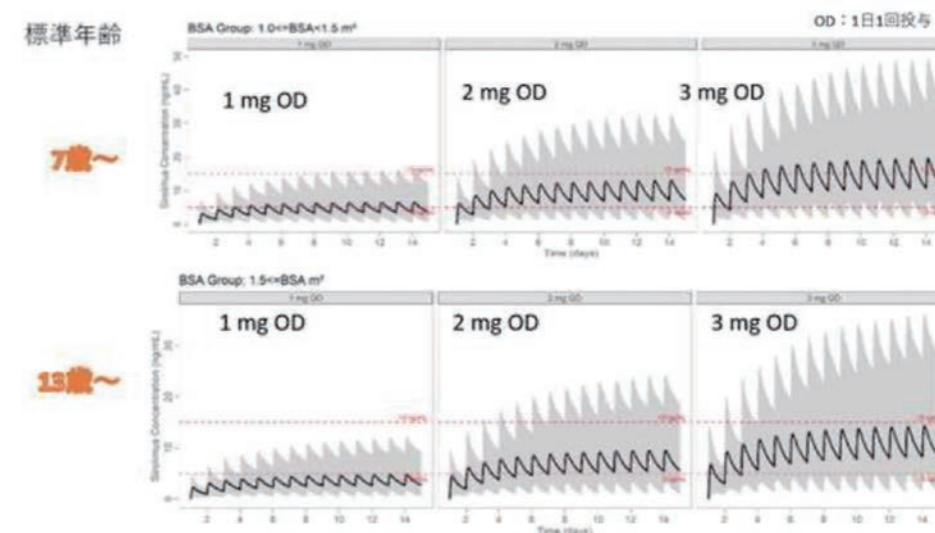


図1 日本人患者にシロリムス錠剤を1日1回経口投与したときの母集団薬物動態モデルに基づく全血中シロリムス濃度シミュレーション

母集団パラメータを体表面積区分ごと、投与量ごとに生成させて、仮想患者の血中濃度推移を描いた。上図は7歳前後の標準体格（体表面積1～<math>< 1.5</math> m<sup>2</sup>）の小児、下図は13歳以上の標準体格（<math>\geq 1.5</math> m<sup>2</sup>）の青少年～成人での予測シミュレーション。実線はMedian、網掛けは90パーセントイル。破線は本剤の治療域濃度（5-15 ng/mL）を示す。

## Lecture 1. Population pharmacokinetics of sirolimus

Kenji Shimizu<sup>1</sup>, BS, Michio Ozeki<sup>2</sup>, MD, PhD

<sup>1</sup>, Nobelpharma, Co. Ltd., Tokyo, Japan

<sup>2</sup>, Department of Pediatrics, Graduate School of Medicine, Gifu University, Gifu, Japan

### <Objective and Method>

Information on the pharmacokinetics of sirolimus is extremely limited, especially in children. Sirolimus has already been approved for the indication of lymphangiomyomatosis (LAM), but most patients have been adult women. This September, an additional indication of this drug for intractable lymphatic disorders—typified by lymphangioma—was approved in Japan. Patients with intractable lymphatic disorders are diverse—spanning all age groups from children to adults, including both men and women—which makes the backgrounds of patients eligible for sirolimus more complicated.

Therefore, Nobelpharma worked alongside Gifu University and collaborated with Certara to determine the optimum dose of sirolimus (Rapalimus<sup>®</sup>) by performing a population pharmacokinetic (PPK) analysis with a non-linear mixed-effects model (Software: NONMEM version 7.4). This analysis was performed using sirolimus trough levels in whole blood (141 patients, 963 data points) acquired from an investigator-initiated clinical study (NPC-12T-LM) of patients with intractable lymphatic anomalies, clinical research (SRL-CVA-01) involving patients with intractable vascular tumors and vascular malformations, clinical research (0403) involving patients with intractable lymphatic anomalies, a clinical study (NPC-12T-1) of healthy adults, and a clinical study (MLSTS) of patients with LAM.

In terms of covariates that affect the pharmacokinetics of the drug, we focused on those that are considered clinically important and easy to collect in general clinical settings. Disease, gender, age, and physique (weight and height) were selected as endogenous covariates. Race was not included because the data was from Japanese people only. The exogenous covariates were dose, formulation, blood concentration assay method, and concurrent drugs. Sirolimus formulations were classified into tablets, crushed tablets, and granules because the delivery method could greatly affect its absorption into the blood. Although liquid chromatography with tandem mass spectrometry (LC/MS/MS) was used as the blood concentration assay method for sirolimus, samples were distinguished by storage method before measurement because this factor has been associated with concentration differences. In addition, since this drug is metabolized by CYP3A, the presence or absence of concomitant use of CYP3A inhibitors or inducers was also considered.

### <Results>

As a result of this analysis, factors affecting the pharmacokinetics of sirolimus were identified and drug exposure levels were described based on a two-compartment model with a first-order absorption process that incorporated adjustments for body weight and maturity in accordance with allometric principles. Using a final model, a pharmacokinetic simulation then estimated that a target sirolimus trough level of 5–15 ng/mL in whole blood would be maintained in around 90% of patients at a steady-state dose of 1 or 2 mg for a body surface area of 0.6–1.0 m<sup>2</sup> (around 7 yrs old) and a dose of 2 or 3 mg for a body surface area ≥ 1.0 m<sup>2</sup> (around 13 yrs old and over) (see figures below). A starting dose of 1 mg/day was also considered suitable for a body surface area < 1.0 m<sup>2</sup>, and 2 mg/day for a body surface area ≥ 1.0 m<sup>2</sup>. We updated the drug's package insert to reflect this information. Due to large individual differences in pharmacokinetics, we considered it important to conduct post-marketing therapeutic drug monitoring (TDM) of individual patients receiving doses in both body surface area categories, and

added a recommendation to “adjust the dose depending on patient status and trough levels in the blood” to the drug label.

In clinical practice or clinical research, doctors, researchers, and pharmacists should predict sirolimus' blood concentration in individual patients and set more appropriate doses to use this drug safely and effectively. A TDM application that can predict blood levels in each patient using a Bayesian approach based on the constructed PPK model is also being jointly developed with Gifu University, some results of which we presented at this conference.

### <Conclusion>

We performed a PPK analysis of sirolimus using data from a Japanese population. Since sirolimus has large inter-individual and intra-individual variability, it is necessary to confirm the blood concentration of each individual patient and adjust the dose as appropriate for proper use. When determining the correct dose of this drug, our TDM application should serve as a useful tool.

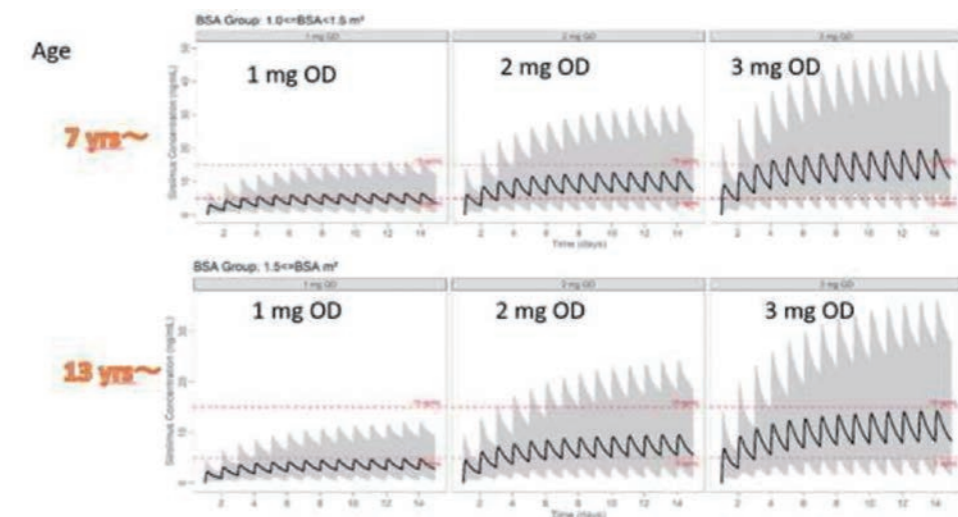


Figure 1. Whole blood sirolimus concentration simulation based on population pharmacokinetic (PPK) model when sirolimus tablets are orally administered once daily to Japanese patients.

PPK parameters were generated for each body surface area category and each dose, and the changes in blood concentration of virtual patients were drawn. The top graphs are prediction simulations for children around 7 years old with a standard physique (body surface area 1 to < 1.5 m<sup>2</sup>), and the bottom graphs are prediction simulations for adolescents over 13 years old and adults with a standard physique (≥ 1.5 m<sup>2</sup>). The solid line is the median, and the shaded area is the 90th percentile. The dashed line indicates the therapeutic range concentration (5–15 ng / mL) of sirolimus.



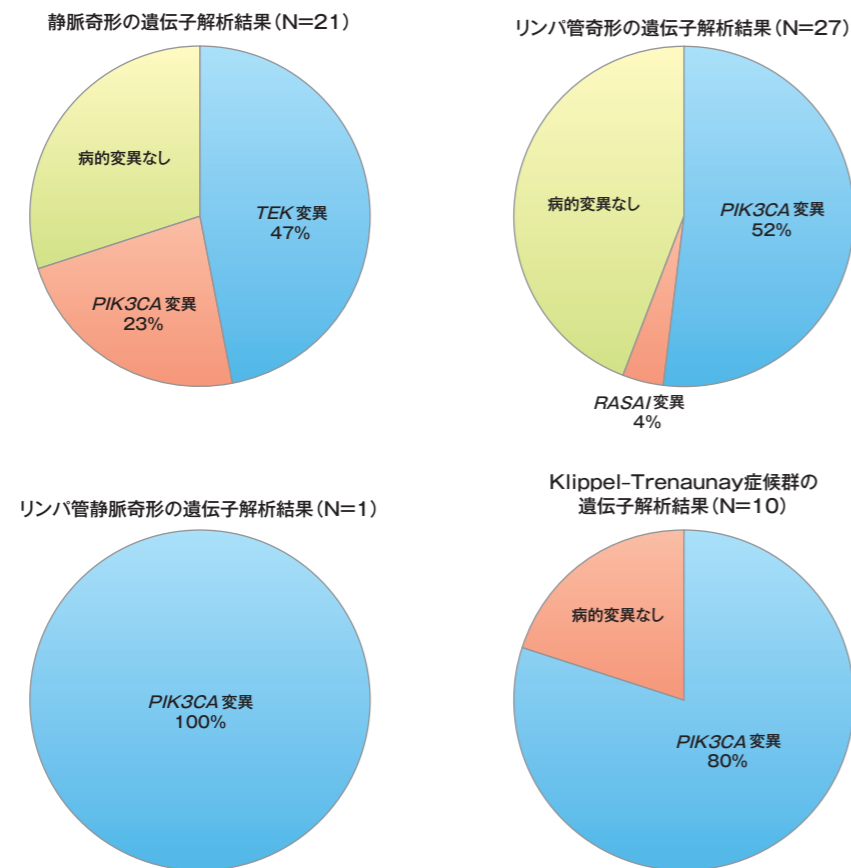
一般演題4 低流速脈管奇形を有する日本人患者の変異遺伝子解析  
 岐阜大学大学院医学系研究科小児科学 野澤 明史

[目的] 近年、脈管奇形の病変において、PI3K経路やRAS経路に関連した遺伝子変異が見られることが分かってきた。海外では、静脈奇形やリンパ管奇形などの低流速脈管奇形において、TEK変異やPIK3CA変異などが報告されている。これまで、低流速脈管奇形を有する日本人患者の遺伝子変異を解析したコホート研究は報告されていない。本研究では、日本人の低流速脈管奇形患者の病変組織におけるPI3K経路やRAS経路に関連した体細胞遺伝子変異を調べた。

[方法] 静脈奇形21例、リンパ管奇形27例、リンパ管静脈奇形1例、Klippel-Trenaunay症候群10例、計59例の罹患部サンプルよりDNAを抽出し、PI3K経路やRAS経路に関連した遺伝子であるAKT、PIK3CA、NRASなど29の遺伝子についてターゲットシーケンスを施行した。

[結果] 静脈奇形では、7割の患者にTEKやPIK3CAの病的変異が検出された。リンパ管奇形では、5割の患者にPIK3CAの病的変異が検出された。混合型脈管奇形である、リンパ管静脈奇形とKlippel-Trenaunay症候群においては、8割の患者にPIK3CAの病的変異が検出された。

[考察] PI3K経路における体細胞変異は、低流速脈管奇形を有する日本人患者に高頻度で見られるため、その経路を標的とした阻害薬は、新しい治療候補となる可能性がある。



Lecture 4. Genetic mutation analysis of Japanese patients with slow-flow vascular malformations

Akifumi Nozawa

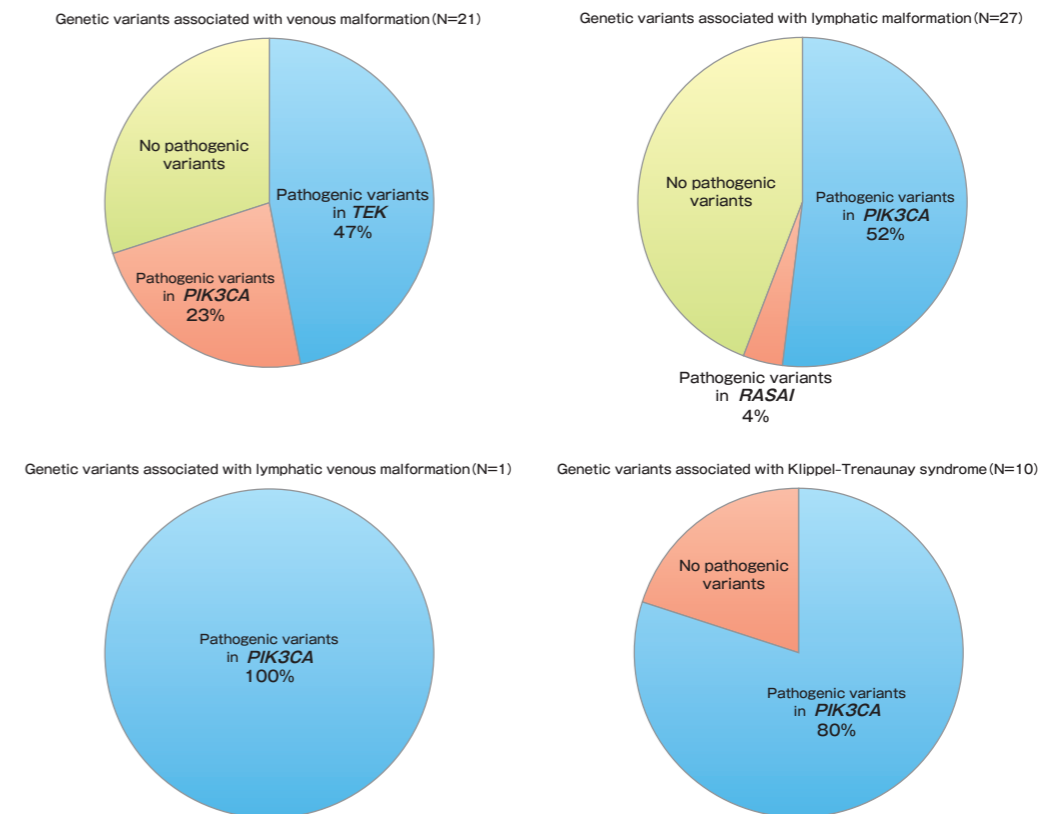
Department of Pediatrics, Gifu University Graduate School of Medicine

Background: Recent studies have shown that the phosphatidylinositol 3-kinase (PI3K) signaling pathway plays an important role in the pathogenesis of slow-flow vascular malformations (SFVMs). Analysis of genetic mutations has advanced our understanding of the mechanisms involved in SFVM pathogenesis and may identify new therapeutic targets. Here, we screened for somatic variants in a cohort of patients with SFVMs using targeted next-generation sequencing.

Methods: Targeted next-generation sequencing of 29 candidate genes associated with vascular anomalies or with the PI3K signaling pathway was performed on affected tissues from patients with SFVMs.

Results: Fifty-nine patients with SFVMs (venous malformations:  $n=21$ ; lymphatic malformations:  $n=27$ ; lymphatic venous malformations:  $n=1$ ; and Klippel-Trenaunay syndrome:  $n=10$ ) were included in the study. Genes encoding the endothelial receptor tyrosine kinase TIE2 (TEK) and the PI3K catalytic subunit  $\alpha$  (PIK3CA) were the most commonly mutated genes in the study. We detected eight TEK pathogenic variants in 10 samples (16.9%) and three PIK3CA pathogenic variants in 28 samples (47.5%). We also identified a pathogenic variant in the gene encoding RAS p21 protein activator 1 (RASA1) in one sample. In total, 38 of 59 patients (64.4%) with SFVMs harbored pathogenic variants in these three genes.

Conclusions: Pathogenic variants in genes involved in the PI3K signaling pathway were predominant among the 29 genes and 59 samples examined here. Inhibitors of this pathway may prove useful as molecular targeted therapies for SFVMs.



**第二回シロリムス新作用研究会**

**シロリムス口内炎の発症機序と経過に関する観察研究について**

新潟大学医歯学総合病院高度医療開発センター 中田 光

他の薬剤による口内炎 (潰瘍性)

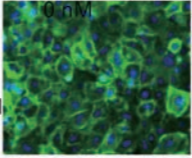


シロリムスによる口内炎 (アフタ性)



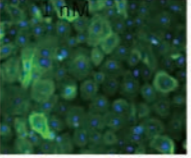
**シロリムスによるE-Cadherinの抑制ならびに細胞間隙の拡大**  
(参考: 単層培養結果)

Sirolimus  
0 nM

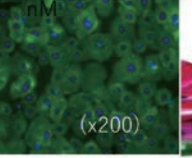


Ca  
0.06 mM

Sirolimus  
1 nM



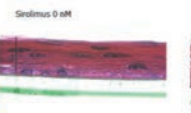
Sirolimus 10  
nM



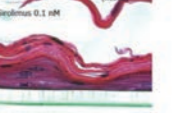
(x200)

**シロリムスによる重層口腔粘膜層の剥離**

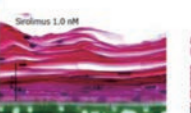
Sirolimus 0 nM



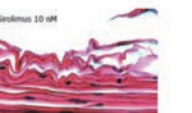
Sirolimus 0.1 nM



Sirolimus 1.0 nM

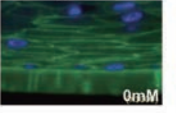


Sirolimus 10 nM



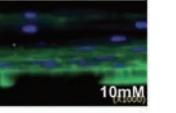
**シロリムスによる細胞接着因子の発現低下**

Desmogrein 3



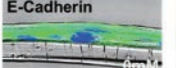
0nM

Desmogrein 3



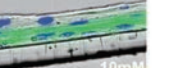
10nM

E-Cadherin



0nM

E-Cadherin



10nM

### シロリムス口内炎の発症機序と経過に関する観察研究

**研究デザイン**

- 単施設/非対照/前向き観察研究

**研究方法**

- プロジェクト1: 被験者には、週間日誌をつけてもらう。新たに口内炎に気づいた日と部位(口腔内の図に印をつけてもらう)、痛み、対策(含嗽や軟膏塗布など)また、外来診察日に口内炎の部位、数、大きさ、形状、痛みなどをカルテに記載する。
- プロジェクト2: 外来受診日に口腔内診査を行い、口内炎の有無、部位、数、大きさ、形状、潰瘍の深さ、疼痛の有無等を診査し、口内炎のグレードを記録する(CTCAE)。口腔水分計(モイスターチェッカームーカス®)を用いて口腔粘膜上皮内の水分量(静電容量)を測定する。次いで30秒間の唾液を集めて計量した後、冷凍保存し、新潟大学脳研究所腫瘍病態学分野に郵送する。唾液内の増殖因子(EGF, FGF2, KGF, VEGF等)や、細胞外マトリックス、プロテアーゼ、アミラーゼ、唾液内の細菌数等を定量する。
- プロジェクト3: 外来受診日に毎回、口腔内スワブ検査により、粘膜細胞を採取する。細胞は、BDサイトリッチクリアバイアルに保存後、サイトスピン標本を作製する。サンプルは、トルイジンブルー染色、蛍光免疫染色により細胞面積と接着因子(E-Cadherin, Desmoglein等)の発現強度を測定する。細胞の面積のヒストグラムを作成し、経時変化を解析する。また接着因子の発現の経時変化を計測する。

**予定対象者数**

40 症例

**研究期間**

承認日 ~ 2024年3月

**統計解析**

シロリムス口内炎の好発部位、口内炎グレード、疼痛スコア、頻発時期、用量との関係、症状持続期間、口腔粘膜細胞の小型化と服薬日数の関係、口腔粘膜細胞の接着因子の発現と服薬日数の関係を解析し、単変量解析ならびに多変量解析により、各因子の関連性を知り、今後の予防・治療介入の基礎とする。

**選択基準**

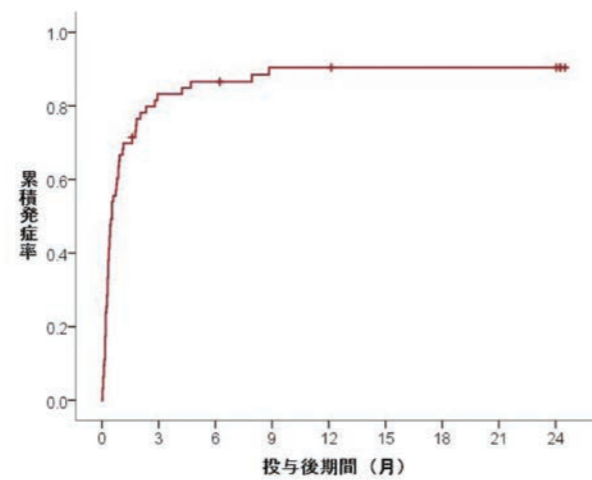
1. シロリムスを服用する成人(18歳以上80歳以下)で、文書による同意が得られること。
2. 服薬・口内炎アンケートに協力してくれる患者
3. 過去にシロリムス及びエベロリムスの服用歴がある場合は、6ヶ月以上服薬していないこと。
4. 服薬前、服薬後4週(±1)、8週(±1)、12週(±2)、24週(±2)、48週(±4)に外来受診できる患者

注) 括弧内は、visit のallowance 週数

**シロリムスによる有害事象発症率**



**シロリムスによる口内炎累積発症率 (カプランマイヤー曲線)**





# Announcement


Koh Nakata  
Niigata University Medical & Dental Hospital

**2<sup>nd</sup> Meeting of the JASMIN Society**


**Observational research on the pathogenic mechanism and course of sirolimus stomatitis**

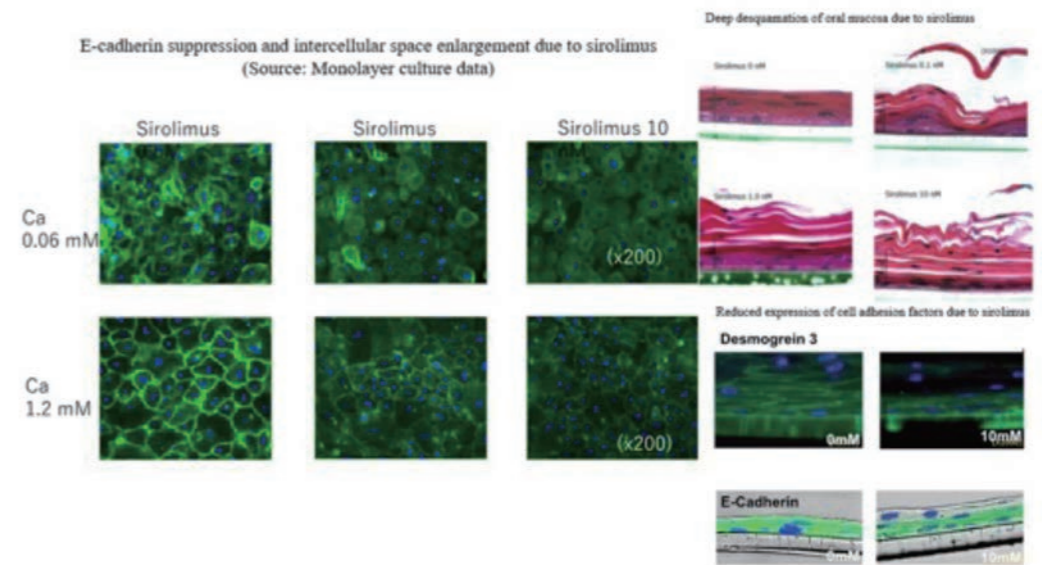
Koh Nakata  
Center for Medical Innovation, Niigata University Medical & Dental Hospital

Stomatitis due to another drug (ulcerative)



Stomatitis due to sirolimus (aphthous)





## Observational research on the pathogenic mechanism and course of sirolimus stomatitis

### Research design

- Single-center uncontrolled prospective observational study

### Research methods

- **Project 1:** When patients notice a new mouth ulcer, they are asked to keep a weekly journal in which to record the date, location (by marking a provided diagram of the oral cavity), pain level, and actions taken (e.g., gargling, applying ointment). At each outpatient visit, a researcher records the location, number, size, shape, pain level, and other details of any mouth ulcers observed in patients' medical records.

- **Project 2:** At each outpatient visit, a researcher examines the oral cavity and checks for mouth ulcers: if present, their severity (CTCAE Grade) is determined based on their location, number, size, shape, sore depth, pain level, and other details. Moisture levels within the oral mucosal epithelium is measured in terms of (electrostatic) capacitance using an oral moisture checking device (Mucus®). Subsequently, saliva is collected for 30 seconds, weighed, cryopreserved, and then sent to the Brain Research Institute of Niigata University (Department of Brain Tumor Biology) to quantify growth factors (EGF, FGF2, KGF, VEGF, etc.) and bacterial cells in the saliva, as well as levels of extracellular matrix, proteases, and amylases.

- **Project 3:** Mucosal cells are sampled by oral swabbing at each outpatient visit. Cells are stored in BD CytoRich™ clear vials and used to prepare cytospin specimens. Samples are stained using toluidine blue to quantify cell area, and treated by fluorescence immunostaining to measure the expression intensity of adhesion factors (e.g., cadherin, desmoglein). Cell area

values are plotted by histogram, and their changes over time analyzed. Longitudinal changes in adhesion factor expression are also measured.

### Planned cohort size

40 patients

### Research period

Date of approval – March 2024

### Statistical analysis

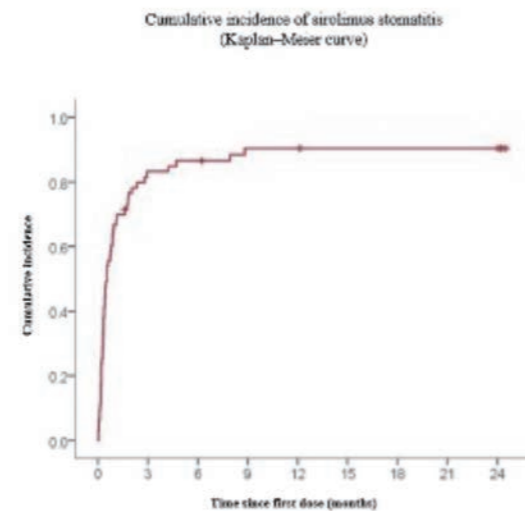
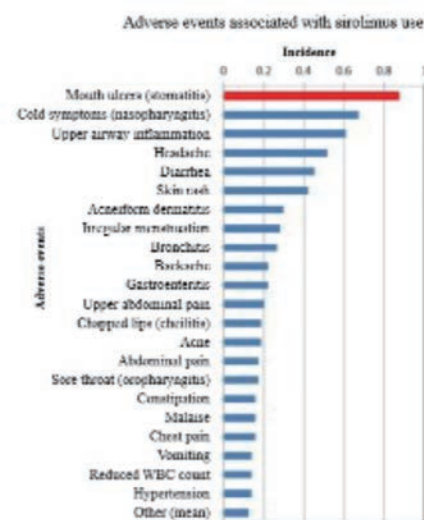
Each factor's relevance to sirolimus stomatitis shall be ascertained by means of univariate and multivariate analysis, to serve as a basis for future preventive and treatment interventions. Namely, statistical testing will check for associations among ulcer site, grade, pain level, time of onset, and dosage.

Days of administration will be also checked for associations with the duration of persistent symptoms, as well as shrinkage and expression levels of adhesion factors in oral mucosal cells.

### Inclusion criteria

1. Patients administered sirolimus must be adults (age: 18–80 years) who can provide written informed consent.
2. Patients must agree to cooperate with the medication and stomatitis survey.
3. Patients with a medication history of sirolimus or everolimus cannot have taken either drug for six months or longer in the past.
4. Patients can attend all six outpatient visits: before starting sirolimus, and 4(±1), 8(±1), 12(±2), 24(±2), and 48(±4) weeks thereafter.

*Note: Numbers within parentheses indicate the allowed visit window in weeks*



## 特別講演 Ca<sup>2+</sup>シグナルを介したTSC2-Rheb-mTORC1経路の制御

高原 照直 (名古屋大学 大学院生命農学研究科)

### 【目的】

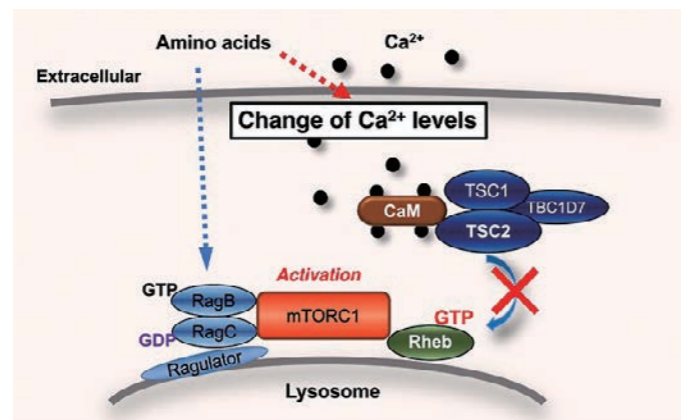
生体内の様々な生理機能をセカンドメッセンジャーとして媒介するCa<sup>2+</sup>の細胞内濃度は厳密に調節されており、その恒常性の破綻は多くのがん、心臓病、免疫疾患や神経変性疾患等において観察されている。シロリムスの標的であるmTORC1はアミノ酸などの栄養源に応じて細胞の成長や増殖の制御を司る重要な因子である。近年、Ca<sup>2+</sup>シグナル異常により発症する病的な心肥大などにおいて、mTORC1キナーゼ経路の異常が関与することが報告された。しかしながら、Ca<sup>2+</sup>シグナルにより、どのようにしてmTORC1経路が制御されるかについてはよく分かっていない。そこで本研究では、Ca<sup>2+</sup>シグナルによるmTORC1経路の調節機構について解析した。

### 【方法・結果】

我々はこれまでに、アミノ酸依存的なmTORC1経路の活性化には細胞外からのCa<sup>2+</sup>流入が関わることを見出してきた。このCa<sup>2+</sup>流入をmTORC1へと伝達するCa<sup>2+</sup>センサーを探索した結果、CaM (calmodulin) 阻害剤がmTORC1活性化を抑制した。このことから、CaMがCa<sup>2+</sup>シグナルをmTORC1へと伝達する因子であると考えられた。そこで次に、Ca<sup>2+</sup>/CaMのmTORC1経路上における作用点を探索するため、CaM相互作用因子をスクリーニングしたところ、Ca<sup>2+</sup>/CaMがTSC2 (tuberous sclerosis complex 2) と結合することが明らかとなった。さらにTSC2のCaM結合領域を同定するために、TSC2変異体を作製しCa<sup>2+</sup>/CaMとの結合解析を行った。その結果、TSC2のGAP domain内の領域にCaMが結合することが分かった。TSC2ノックアウト細胞株を樹立し、CaM阻害剤によるmTORC1活性低下への影響を調べたところ、TSC2ノックアウト細胞はCaM阻害剤によるmTORC1活性低下に耐性を示した。

### 【結論】

本研究結果から、アミノ酸により促進される細胞外Ca<sup>2+</sup>の流入をCaMが感知し、さらにTSC2に作用することで、mTORC1調節に関わるという新たな作用機序の存在が示唆された(図)。



## Special Lecture #1: Ca<sup>2+</sup> signaling-mediated regulation of the TSC2-Rheb-mTORC1 pathway

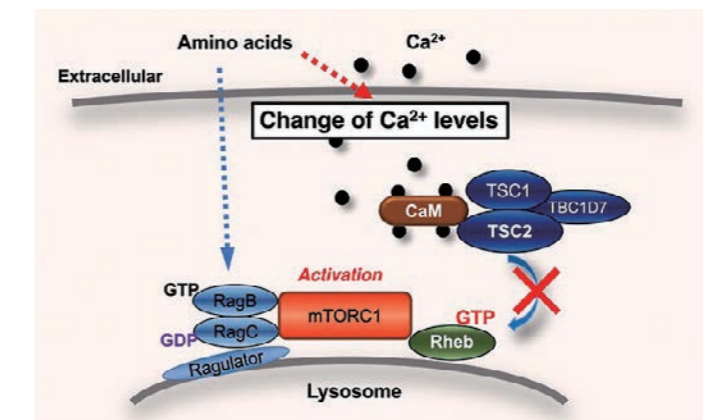
Terunao Takahara

Nagoya University Graduate School of Bioagricultural Sciences

**Objective:** Calcium (Ca<sup>2+</sup>) mediates a variety of biological functions in vivo as a second messenger. Intracellular concentrations are strictly regulated; disrupted Ca<sup>2+</sup> homeostasis has been observed in numerous cancers as well as cardiovascular, immune, and neurodegenerative diseases. mTORC1 is a crucial protein complex that governs the regulation of cell growth and proliferation based on the availability of amino acids and other nutrients, and is the molecular target of sirolimus. Recent reports have implicated dysfunction of the mTORC1 kinase pathway in pathological cardiac hypertrophy (PCH) caused by abnormal Ca<sup>2+</sup> signaling. However, how exactly Ca<sup>2+</sup> signaling regulates this pathway remains poorly understood. In this study, we aimed to decipher the mechanism by which the mTORC1 pathway is regulated by Ca<sup>2+</sup> signaling.

**Method/Results:** Our team previously found Ca<sup>2+</sup> influx from the extracellular space to be involved in the amino acid-dependent activation of the mTORC1 pathway. This discovery prompted us to search for Ca<sup>2+</sup> sensors capable of communicating this influx to mTORC1. mTORC1 activation was suppressed by inhibitors of the protein calmodulin (CaM), suggesting that CaM is responsible for relaying Ca<sup>2+</sup> signals to mTORC1. Next, to explore Ca<sup>2+</sup>/CaM's point of action in the mTORC1 network, we screened for proteins that interact with CaM; the results revealed that the Ca<sup>2+</sup>/CaM complex binds to tuberous sclerosis complex 2 (TSC2). To identify the CaM-binding region of TSC2, we additionally prepared mutant TSC2 proteins and tested their binding affinity with Ca<sup>2+</sup>/CaM, and found that CaM binds to a region within its GTPase activating protein (GAP) domain. Finally, we established a TSC2 knockout cell line to investigate how the loss of this protein would affect the reduction in mTORC1 activation normally caused by CaM inhibitors, and found these cells to be resistant to their inhibitory effects.

**Conclusion:** Our results demonstrate that CaM senses extracellular Ca<sup>2+</sup> influxes promoted by amino acids, and then acts on TSC2 to regulate mTORC1. This constitutes a novel mechanism of action for CaM's involvement in the control of mTORC1.





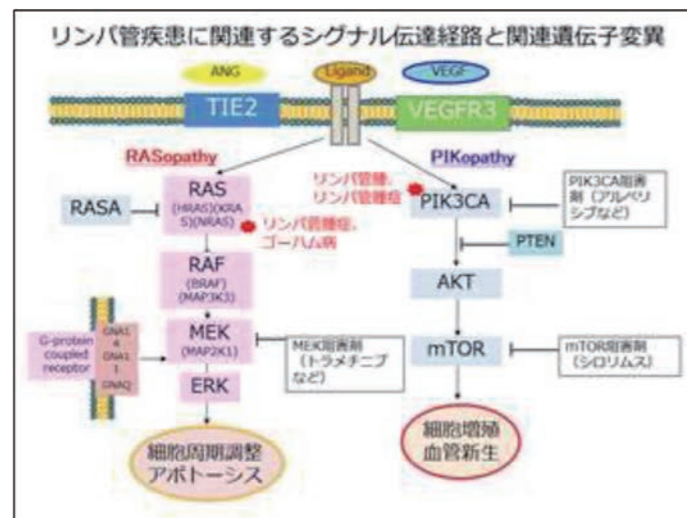
## 特別講演 難治性リンパ管疾患に対するシロリムス療法

小関 道夫 (岐阜大学医学部附属病院小児科)

リンパ管腫(リンパ管奇形;Lymphatic malformation, LM)、リンパ管腫症、ゴーハム病、リンパ管拡張症は主に小児期に異常なリンパ管組織が正常組織に浸潤する難治性リンパ管疾患である。最も多い嚢胞性LMに対しては、一般的に外科的切除、硬化療法が行われているが、広範囲であったり、周辺に重要な臓器があると治療は困難である。リンパ管腫症やゴーハム病などは胸水、腹水が問題となるため、やはり外科的切除、硬化療法のみではコントロールが困難である。

近年、血管やリンパ管の発達や脈管異常の病態にPI3kinase/AKT/mTOR経路が重要であることが解明され、リンパ管疾患の病変部位よりPIK3CA遺伝子変異が検出されている。またmTOR阻害剤であるシロリムスがこれらの疾患の病状を高い確率で抑えることが国内外で報告されており、新しい治療薬として注目されている。2014年頃より、岐阜大学では難治性リンパ管疾患に対する臨床研究を開始し、その後、本邦でシロリムスがリンパ脈管筋腫症に承認されたため、本剤の薬事承認を目指し、医師主導治験を計画した。2016年に日本医療研究開発機構(AMED)より研究を獲得し、2017年より、リンパ管疾患に対するシロリムス錠の医師主導治験を実施したところ、高い有効性を認め、薬事承認の見込みである。さらに2020年より、小児用製剤である顆粒剤を加え、その他の難治性脈管異常に対する治験も開始し、世界初の薬事承認を目指している。

本講演では、リンパ管疾患への治療経験のまとめ、およびシロリムス療法の今後の展望について解説する。また今後、疾患の原因遺伝子がさらに明らかとなると、その遺伝子に対する分子標的薬による個別化医療が進むことが予想され、本研究はその先駆けとなると考えている。LMのみならず、難治性脈管異常に対するシロリムス療法の有効性の他、小児患者への使用経験および小児用製剤の開発の中で臨床薬理専門家との連携を通じて考案した、乳幼児患者でも安全にシロリムスを使用する戦略についても提案したい。



## Special Lecture #2: Sirolimus therapy for intractable lymphatic anomalies

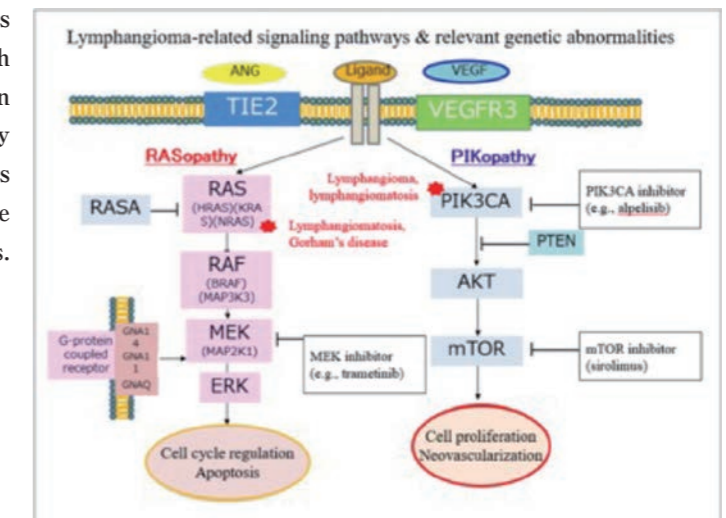
Michio Ozeki

Department of Pediatrics, Gifu University Hospital

(lymphatic malformation: LM), lymphangiomatosis (generalized lymphatic anomaly), Gorham's disease, and lymphangiectasia are all intractable lymphatic anomalies characterized by the infiltration of abnormal lymphatic tissue into normal tissue, and develop mainly in childhood. The most common pathology—cystic LM—is generally treated by surgical resection and/or sclerotherapy; however, such malformations are difficult to cure completely when extensive in area or surrounded by important organs. Furthermore, lymphangiomatosis and Gorham's disease typically present with pleural and peritoneal effusion, complicating efforts to control these conditions using only surgical resection and sclerotherapy.

Recent studies have clarified the importance of the PI3kinase/AKT/mTOR pathway for the normal development of blood and lymph vessels, as well as the pathologies of vascular anomalies, and have detected mutations in the gene encoding PIK3CA in lesion samples from cases of lymphatic disease. In tandem, sirolimus has received attention as a novel therapeutic drug, with studies both inside and outside Japan reporting that this mTOR inhibitor can control the pathology of these disorders with high confidence. Starting in 2014, we started conducting clinical research on intractable lymphatic anomalies at Gifu University. When sirolimus was subsequently approved in Japan to treat lymphangiomyomatosis (LAM), we planned an investigator-initiated study with the aim of getting regulatory (PMDA) approval for this indication. We were granted funding by the Japan Agency for Medical Research and Development (AMED) in 2016, and began our investigator-initiated clinical trial of sirolimus tablets in the treatment of lymphatic anomalies in 2017. We observed high efficacy, and expect the drug/indication to be approved soon. In 2020, we launched a new clinical trial for the use of sirolimus granules in children to treat other intractable vascular anomalies, seeking the world's first regulatory approval for this combination.

In this presentation, I will summarize my experiences with sirolimus therapy in the treatment of lymphatic anomalies, and discuss its future prospects. Clarifying additional pathogenic genes is predicted to advance personalized medicine, using molecular-targeted agents against those genes; I believe our research acts to spearhead this approach. In addition to communicating sirolimus' efficacy in treating intractable vascular anomalies in addition to LM, I would like to present a strategy by which clinicians can use sirolimus safely even in infant patients, which has been devised in collaboration with experts in clinical pharmacology based on their experiences with its use in pediatric patients and the development of pediatric formulations.





特別講演 血管腫・血管奇形の遺伝子異常・分子病態学  
和歌山県立医科大学皮膚科 神人 正寿

近年の遺伝子解析技術の向上により、血管腫・血管奇形のRASopathyあるいはPIKopathyとしての側面が明らかになってきている。つまり、毛細血管奇形や動静脈奇形ではRAS/MAPK/ERK経路が原因となり、一方でPI3K/Akt/mTOR経路は静脈奇形やリンパ管奇形を引き起こす。加えて、最新のISSVA分類ではovergrowth症候群というセグメントの組織の肥大を特徴とする疾患概念に焦点が当てられているが、特にPI3K経路に関係する遺伝子変異で生じるものをPI3関連overgrowth症候群 (PROS) と称し、脈管奇形を伴うovergrowthをきたす。

そして、現在血管腫・血管奇形の治療として注目されているのがmTORを阻害するシロリムスで、様々な血管病変に治療効果を発揮する可能性が期待されている。血管腫・血管奇形の遺伝子異常や分子病態学についての最新の知見を紹介する。

Special Lecture #3: Genetic abnormalities and molecular pathologies underlying vascular tumors and vascular malformations

*Masatoshi Jinnin*

*Department of Dermatology, Wakayama Medical University*

Recent improvements in genetic sequencing technology have started to identify RASopathy and PIKopathy as molecular hallmarks of vascular tumors and vascular malformations. Namely, capillary malformations and arteriovenous malformations are caused by abnormal activation in the RAS/MAPK/ERK pathway, while venous malformations and lymphatic malformations arise as a result of PI3K/Akt/mTOR activation. The disease concept of overgrowth syndrome—characterized by segmental tissue hypertrophy—is highlighted in the newest ISSVA classification. Notably, vascular malformation-associated overgrowth caused by genetic mutation(s) related to the PI3K pathway is designated by the name PI3-related overgrowth spectrum (PROS).

Sirolimus, an mTOR inhibitor currently drawing attention in the treatment of vascular tumors and vascular malformations, is hoped to exhibit therapeutic effects on a wide variety of vascular lesions. Dr. Jinnin presents here the latest findings on the genetic abnormalities and molecular pathologies underlying vascular tumors and vascular malformations.

## JASMIN研究会 奨励賞

### 第一回

- ・定量的リン酸化プロテオミクスによるmTOR下流の大規模シグナル解析  
名古屋市立大学薬学部 中津海洋一
- ・難治性脈管異常に対するシロリムス療法  
岐阜大学医学区部附属病院小児科 小関 道夫

### 第二回

- ・TAFRO型特発性多中心性Castleman病におけるmTORを中心とした活性化経路の特徴について  
長崎大学大学院医歯薬学総合研究科 住吉玲美
- ・低流側脈管奇形を有する日本人患者の変異遺伝子解析  
岐阜大学大学院医学系研究科小児科学 野澤明史

## JASMIN Society Research Encouragement Award Winners

### First Meeting

- Large-scale analysis of downstream targets of mTOR signaling by quantitative phosphoproteomics  
*Hirokazu Nakatsumi*  
*Nagoya City University Graduate School of Pharmaceutical Sciences*
- Sirolimus therapy for intractable lymphatic anomalies  
*Michio Ozeki*  
*Department of Pediatrics, Gifu University Hospital*

### Second Meeting

- Characteristics of mTOR-related activation pathways in idiopathic multicentric Castleman disease with TAFRO syndrome  
*Remi Sumiyoshi*  
*Nagasaki University Graduate School of Biomedical Sciences*
- Genetic mutation analysis of Japanese patients with slow-flow vascular malformations  
*Akifumi Nozawa*  
*Department of Pediatrics, Gifu University Graduate School of Medicine*

## 第1回JASMIN研究会 奨励賞受賞について1

定量的リン酸化プロテオミクスによるmTOR下流の大規模シグナル解析  
名古屋市立大学薬学部 中津海洋一

シロリムスの標的タンパク質であるmTORC1は栄養依存的に活性化するリン酸化酵素であり、下流分子をリン酸化し活性を制御することで細胞の栄養応答を実現する。mTORC1による栄養応答はたんぱく質の翻訳促進とオートファジーの抑制を中心に、様々な細胞応答を介して制御される。これらはいずれも下流分子のリン酸化によって引き起こされるため、mTORC1による細胞応答の理解には下流のリン酸化を知ることが重要である。

近年、タンパク質リン酸化の解析法として質量分析計を用いた方法が注目を集めている。われわれは細胞内のリン酸化を数千から一万の規模で同定し、また異なるサンプル間で各々のリン酸化の変動について定量比較可能な手法 (Phospho-iTRAQ System) を開発した。mTORC1の活性化に摂動を与え、本手法により延べ20000を超えるリン酸化の変動を解析したところ、mTORC1下流のリン酸化分子群として、既知分子を含めて53の遺伝子群を同定した。それらの中でも特に新規に同定した転写因子FOXK1について解析を行ったところ、FOXK1はmTORC1依存的に脱リン酸化を受けることで転写因子としての機能が活性化し、炎症性ケモカインであるCCL2を産生することがわかった。すなわち栄養により活性化するmTORC1に依存した、炎症の惹起を示唆する分子メカニズムが明らかとなった。

様々ながん細胞において、mTORC1の異常活性化とCCL2の発現上昇はどちらも高頻度で観察される。またmTORC1阻害剤は抗がん効果を示し、CCL2阻害薬についても近年抗がん剤としての開発が進められている。そこでわれわれはがんにおけるmTORC1-FOXK1-CCL2経路の重要性を調べたところ、本シグナル経路の活性化が腫瘍組織へのマクロファージの浸潤を促し、がんを促進することを明らかにした。またmTORC1阻害剤の新たな効果としてマクロファージ浸潤阻害を見出した。mTORC1下流の分子メカニズムの解析を土台にして、mTORC1の新たながん進展メカニズムを明らかにした。

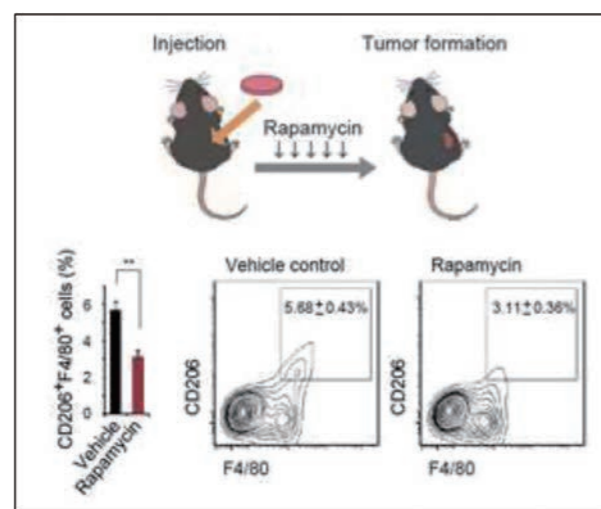


図 ラパマイシン投与による腫瘍随伴マクロファージの浸潤抑制

## Research Encouragement Award #1 (1<sup>st</sup> JASMIN Society Meeting)

Large-scale analysis of downstream targets of mTOR signaling by quantitative phosphoproteomics  
Hirokazu Nakatsumi  
Nagoya City University Graduate School of Pharmaceutical Sciences

mTORC1—the protein complex targeted by sirolimus—is a phosphorylating enzyme that activates in a nutrient-dependent manner. By phosphorylating downstream molecules and thereby regulating their activity, this complex is instrumental to cellular responses to nutrients. Although nutrition has been well documented, cellular alterations by nutrients have remained poorly understood. Since they are triggered by the mTORC1-dependent phosphorylation of downstream molecules, learning more about the phosphorylation is essential to understand the cellular responses to nutrients.

Recently, mass spectrometry-based approaches have attracted attention in efforts to analyze protein phosphorylation. Our Phospho-iTRAQ System is one such technique, capable of identifying the phosphorylation state of approximately ten thousand intracellular peptides, as well as making quantitative comparisons of their profiles across different samples. Here, we analyzed over 20,000 phosphorylation dynamics in cells with disrupted mTORC1 activation, and identified a subset of 53 genes encoding downstream phosphorylation targets of mTORC1, including known ones. Narrowing our focus specifically to a transcription factor newly identified by our analysis—FOXK1—we found that its mTORC1-dependent dephosphorylation activated its function as a transcription factor, leading to the production of the inflammatory chemokine CCL2. Our results hint at an mTORC1-dependent molecular mechanism for inflammation, activated in response to ambient nutrients.

Both abnormal mTORC1 activation and elevated CCL2 expression are observed at high frequencies in various kinds of cancer cells. Since mTORC1 inhibitors exhibit anti-cancer effects, recent years have also seen work on developing CCL2 inhibitors as anti-cancer agents. These considerations prompted us to investigate the significance of the mTORC1-FOXK1-CCL2 pathway in cancer progression. Our findings reveal that this signaling pathway's activation stimulates cancer growth by promoting macrophage infiltration into tumor tissue. We also discovered the suppression of macrophage infiltration as a novel effect of mTORC1 inhibitors. Our work thus reveals a novel mechanism for mTORC1 in cancer progression, grounded in evidence obtained by analyzing molecular mechanisms downstream of mTORC1.

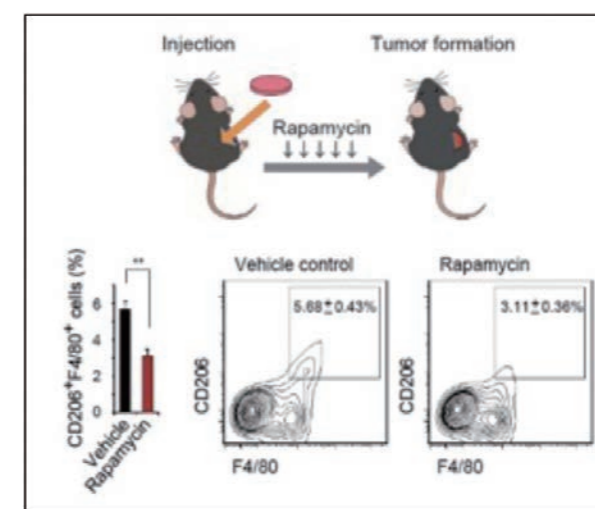


Figure. Rapamycin administration inhibits tumor-associated macrophage infiltration



## 第1回JASMIN研究会 奨励賞受賞について2

難治性脈管異常に対するシロリムス療法  
岐阜大学医学区部附属病院小児科 小関 道夫

この度は、記念すべき第1回JASMIN研究会の奨励賞を頂き、誠にありがとうございます。関係者の皆様に心よりお礼申し上げます。

私共の研究している「難治性脈管異常」とは、従来より「血管腫」、「リンパ管腫」と呼ばれていた疾患になります。これらは生まれつき発症することが多い、非常にありふれた疾患で、専門家ではなくても一度は目にしたことがあると思います。しかし、その中でも病変が巨大で一生、整容面で苦しんだり、致命的になるような病態も混在しており、専門家でさえも治療法が無いと諦めてしまう症例もおられます。これらを「難治性脈管異常」と呼び、それぞれの疾患が指定難病、小児慢性特定疾病とされています。

私どもは、これまで難治性リンパ管疾患（リンパ管腫、リンパ管腫症、ゴーハム病）の疫学調査、病態解明を進めて参りました。また近年、遺伝子解析技術の発達によって、病変部位よりPI3/AKT/mTOR経路の遺伝子変異が検出され、本疾患の原因との関連性が示唆されてきています。こうした研究を背景に、mTOR阻害剤であるシロリムスが新しい治療薬として注目されてきており、我々は2014年頃より、臨床研究を開始しました。2016年に日本医療研究開発機構（AMED）より研究を獲得し、2017年より、リンパ管疾患に対するシロリムス錠の医師主導治験を実施したところ、高い有効性を認めました。さらに2020年より、小児用製剤である顆粒剤を加え、上記の難治性脈管異常に対する治験も開始し、世界初の薬事承認を目指しております。また小児患者を含む薬物動態解析やTDMシミュレーターの開発、培養細胞やモデルマウスを用いたシロリムスの薬理作用研究も進めております。今後、さらに本治療が発展するよう、今後も精進して参る所存です。

本会は様々な分野の先生方がそれぞれの対象疾患についてシロリムスの研究をされており、大変興味深く、かつ勉強になります。本会の今後の発展を祈念致します。

Research Encouragement Award #2 (1<sup>st</sup> JASMIN Society Meeting)  
Sirolimus therapy for intractable lymphatic anomalies  
Michio Ozeki  
Department of Pediatrics, Gifu University Hospital

I am truly grateful to receive a Research Encouragement Award on this historic first meeting of the JASMIN Society. I would like to express my heartfelt thanks to everyone involved.

The diseases we are studying—intractable vascular anomalies—have traditionally been called by the names of hemangioma and lymphangioma. They typically develop congenitally, and are very common; I suspect you have seen at least one case at some point, even if you are not a specialist. Mixed in among them, however, are giant lesions which cause great suffering in aesthetic respects over a patient's lifetime, and can even prove fatal. Such severe cases can lead even specialists to give up, assuming they are untreatable. These conditions—called intractable vascular anomalies—are classified as “designated intractable diseases” or “specific pediatric chronic diseases” by Japan's Ministry of Health, Labour and Welfare.

My research group has long endeavored to investigate the epidemiology and elucidate the pathology of different intractable lymphatic anomalies (lymphangioma, lymphangiomatosis, Gorham's disease). Thanks to recent developments in gene sequencing technologies, gene mutations in the PI3/AKT/mTOR pathway have been detected in affected tissue, hinting at these factors' involvement in the disease etiology. In parallel with our work, sirolimus started to draw attention as a novel therapeutic drug, prompting us to start clinical research on this mTOR inhibitor in 2014. We were granted funding by the Japan Agency for Medical Research and Development (AMED) in 2016; an investigator-initiated clinical trial of sirolimus tablets in the treatment of lymphatic anomalies was begun in 2017, the results of which indicate them to be highly effective. In 2020, we launched a new clinical trial for the use of sirolimus granules in children to treat other intractable vascular anomalies, seeking the world's first regulatory approval for this combination. We have also analyzed sirolimus' pharmacokinetics in adult and pediatric patients, developed a simulator for therapeutic drug modeling (TDM), and have done pharmacological studies using cell cultures and mouse models. We shall continue to devote ourselves to the further expansion of sirolimus therapy.

The JASMIN Society is an excellent opportunity for physicians and professionals working in different fields to report their findings on sirolimus' potential in treating their respective target diseases, results that I always find to be both informative and immensely intriguing. I eagerly look forward to the further expansion of our organization.

## 第2回シロリムス新作用研究会あしがき (新潟大学医歯学総合病院 中田 光)

第2回シロリムス新作用研究会は、コロナ禍の中、2021年10月23日、東京駅前のTKP オフィスにて、ハイブリッド形式で行われました。  
おかげさまで、現地出席者は、7名、Webでの視聴参加者は、112名という盛況さでした。

2014年のノーベルファーマによる発売以来、シロリムスは、毎年のように適用拡大と新規医師主導治験の開始が続いています。これは、シロリムスが、細胞の増殖や成長を完全に止めるのではなく、また、細胞を障害することなく、増殖や成長のスピードを遅らせるというユニークな薬理作用を持っているからです。我々は、この薬を手にしたことで、まだまだ、難治の疾患に適用を広げていけると思います。今回の研究会で慶応大がiPS細胞の研究からシロリムスにターゲットを絞りPendred症候群に対する医師主導治験を実施したり、和歌山県立医大 神人教授による脈管異常の皮膚病変に対するシロリムスゲルの治験がそのよい例です。今後も興味深い新規適用症をこの研究会で取り上げ、シロリムスの薬理作用について理解を深めていくことでしょう。

しかし、研究会というのは、いずれはマンネリ化し、熱が冷めていくのが定規です。そのため、高田会長にお願いして、この研究会（ジャスミン会）自体がテーマを持ち、研究を進めていくことにしました。一つは、副作用であるシロリムス口内炎の研究です。口腔外科医の北村先生、新潟大学脳研究所の武井延之先生の助けを借りながら、シロリムスの投薬を行っている複数の施設でシロリムス口内炎の実態調査と機序の研究を進めて参りたいと思います。もう一つ、本研究会で進めているのは、岐阜大学の小関先生のご提案による『シロリムスデータリポジトリ』の構築です。複数の施設とノーベルファーマとの共同研究により、今では200例以上のシロリムスを投与された患者さんの貴重なデータが蓄積されています。未発表の薬物動態調査の結果もあります。6施設の先生方からなるシロリムスデータリポジトリの会がすでに立ち上がり、活動しております。

皆さん、人類が手にしたこの不思議な薬により救われる患者さんがまだまだいるかもしれません。少しでもシロリムスを医療に役立てるべく、これからも協力し、本研究会を発展させていただければ幸甚です。

Afterword

The 2nd Meeting of the JASMIN Society

The 2nd Meeting of the Japanese Association of Sirolimus Medical Investigation Network (JASMIN) was held in a hybrid format on October 23, 2021 at TKP XXX in front of Tokyo Station in the midst of the coronavirus pandemic. The number of local attendees was 7, and the number of participants online was 112.

Since its launch by Nobelpharma in 2014, sirolimus' applications have continued to expand, and new development projects are started every year. This is because of sirolimus' unique pharmacological effects: it slows, but does not completely stop the replication and growth of cells, while avoiding cytotoxicity. With this drug in hand, we will continue to expand its application to other intractable diseases. In this regard, Keio University researchers conducted an investigator-initiated clinical study on its use in treating Pendred syndrome, having narrowed their focus to sirolimus based on iPS stem cell research. Another good example is the clinical trial of sirolimus gel for skin lesions of vascular abnormalities by Professor Jinnin of Wakayama Medical University. Each year, we will take up interesting new indications at this meeting and deepen our understanding of the pharmacological effects of sirolimus.

However, it is almost inevitable that study groups eventually fall into a rut as the heat cools down. Therefore, I asked Chairman Takada to proceed with research on the theme of this study group (the JASMIN Society). One is a study of sirolimus stomatitis, a common side effect of oral sirolimus. With the help of Dr. Kitamura, an oral surgeon, and Dr. Nobuyuki Takei of the Niigata University Brain Research Institute, I would like to proceed with a fact-finding survey and research on the mechanism of sirolimus stomatitis at multiple facilities that administer sirolimus. Another thing that this study group is working on is the construction of the Sirolimus Data Repository proposed by Professor Ozeki of Gifu University. Collaborative research with multiple institutions and Nobelpharma has now accumulated valuable data from more than 200 patients receiving sirolimus. There are also unpublished pharmacokinetic survey results. The Sirolimus Data Repository group consisting of researchers from six facilities has already been established, and its activities are well underway.

There may still be more patients saved by this mysterious drug that humankind has obtained. To make sirolimus useful for medical treatment, we would be grateful if you could continue to cooperate and help this group develop further.

Koh Nakata, MD, PhD  
Division of Pioneering Advanced Therapeutics  
Niigata University Medical & Dental Hospital

Published March 2022

Publisher: Niigata University Medical & Dental Hospital  
JASMIN Society Secretariat  
1-754 Asahimachi-dori, Chuo-ku, Niigata  
TEL: 025 - 227 - 2029  
Press: HOKUTO Co., Ltd.