

## ヒト組織提供医療機関としてのバンクシステム効率化と研究資源高度化に関する研究

所属 聖マリアンナ医科大学 薬理学

研究者 小林真一

研究要旨 ヒト組織のバンクシステム効率化と研究資源高度化を目的として、分担各施設で倫理委員会の承認後、患者より文書で同意を得て、ヒト組織の採取、保存・提供のシステム効率化を検討した。小林（真）と熊井は病理医、外科医とのネットワークと保存・管理体制の整備を、小林（英）は同意取得におけるコーディネーターのあり方を、浅原は包括同意と肝細胞調整を、後藤と西野は筋芽細胞と皮膚線維芽細胞の資源化について検討した。これらの成果を本研究班の中で横断的にまとめ、ヒト組織公共バンクへのヒト組織の提供体制の効率化と研究資源としての質の向上が行われた。

### 分担研究者

- (1) 自治医科大学分子病態治療研究センター 小林英司
- (2) 聖マリアンナ医科大学 熊井俊夫
- (3) 広島大学大学院 浅原利正
- (4) 国立精神・神経センター神経研究所 後藤雄一、西野一三

### A. 研究目的

ヒトと動物では各種薬物の反応性が異なり、医薬品の開発研究にヒト組織を利用した研究が必要であることが最近では広く認知されてきた。また薬物の効果や副作用に重要な役割を担っている肝薬物代謝酵素の働きは、人種間での違いが明らかになり、日本人の組織を用いた検討が重要になってきている。欧米では脳死からの臓器移植において移植不適合の

患者から得られた組織が研究利用されている。しかし日本では法的に認められていない。そこで、日本人の組織を用いるためには手術などで摘出された組織のうち、病理検査に用いない部分の利用しか方法がない。

本研究は、我が国の現状において日本人のヒト組織を採取し、同組織を適切にかつ十分量多くの研究者に非医療用ヒト試料として利用できるよう保存・管理し、さらにヒューマンサイエンスヒト組織公共バンク(HSRRB)へ提供するためのシステム構築の検討を行う。特に我が国で遅れている各部門を横断的にまたぐシステムを検討し、将来全国の各医療機関でも構築が可能なヒト組織提供機関としてのモデルシステムについて検討する。また提供する組織もしくは細胞が研究者のニーズに応えられるように質の確保も検討する。

今後各施設で採取した肝組織の採取過程の

ばらつきが研究結果に大きく影響を与えることが予想される。そこで本研究でさらに検討されるヒト組織提供医療機関内バンクシステムのモデルとなる様、コーディネーターを導入したインフォームドコンセント(IC)のあり方、外科医だけでなく病理医も含めた組織の採取の手順の効率化を検討する。これらの検討を踏まえ、今後 HSRRB へのヒト組織提供を前提とした効率的なバンクシステムの構築を目的としている。また筋芽細胞を1つのモデルとして初代培養、不死化、保存法の技術開発をさらに高度化させることで、あらゆる神経・筋疾患の筋芽細胞および生検筋標本をリサーチ・リソースとして用い、質の確保をはかるとともに、創薬の有効性・安全性についての研究を推進させることを目的としている。

さらにヒト組織の研究利用および HSRRB の意義について広く研究者に認知してもらうためのシンポジウムを企画する。

## B. 研究方法

### (倫理面への配慮)

本研究は三省共同のガイドライン「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」に則している。

聖マリアンナ医科大学では、対象は治療目的で外科手術により肝組織の切除を受ける患者である。事前に臨床試験コーディネーターが十分な補助説明をした後、文書による同意を得た。患者の個人情報は個人情報管理者を置き、連結可能または不可能匿名化を行い、個人情報を鍵のかかる保管庫で厳密に管理した。

広島大学では検査や治療を受ける全ての患者を対象とし、病理組織を研究や教育に利用するための包括的同意について倫理委員会で承認(平成16年12月)された。手術で摘出された組織の余剰部を細胞バンクへ提供するための2

次同意についても現在申請中である。

国立精神・神経センターでは国立精神・神経センター倫理委員会武蔵地区部会で承認されている。診断、研究使用についてあらかじめインフォームドコンセントを得た患者の骨格筋を利用する。また筋芽細胞データベースへの入力情報は、個人情報管理担当者が管理した。

### 1) HSRRBへヒト組織を提供するシステム構築のための検討

(肝組織採取システムの整備、小林(真)班)

手術で切除された肝組織から病理検査に影響を与えず、かつ有効に肝組織を採取するシステムについて外科医および病理医と検討し、試行した。

(保存肝組織個人情報管理システムの検討、小林(真)班)

手術で得られた患者の個人情報を個人情報管理者の管理化におき、匿名化後の検体関連情報の取り扱いについて検討した。

(肝非癌部組織の初代培養、熊井班)

手術で採取した肝組織から初代肝細胞を単離して培養液をウシ胎児血清添加群、非添加群、ヒト血清添加群の3群に分け培養し経過観察した。細胞生存率を検討した。

(他施設の肝組織との比較、熊井班)

米国において移植不適合になった患者から得られた臓器を保存液で灌流し、氷冷下日本に空輸して24時間以内に凍結保存された肝組織をNPO法人HAB研究機構より得て比較に用いた。

#### i) 肝臓組織中のmRNA発現

摘出10分以内に凍結した患者からの肝組織および摘出後氷冷保存48時間後に凍結した肝組織のmRNAレベルを比較した。

#### ii) 担癌患者および正常肝組織中の蛋白発現の比較

手術で得られた担癌患者からの非癌部肝組

織と正常肝組織での蛋白発現パターンを比較検討した。

(病理検体を研究に応用するための包括同意と肝細胞の HSRRB への提供、浅原班)

病理検体を研究に応用するための包括同意と肝細胞の HSRRB への提供体制を検討した。また、肝細胞を調整し HSRRB へ提供するためのシステム整備を行った。

(IC におけるコーディネーターのあり方、小林 (英) 班)

IC におけるコーディネーターのあり方について現状と問題点について検討した。

## 2) 研究資源高度化の検討

(筋芽細胞データベースの構築と供与、後藤班)

国立精神・神経センター神経研究所及び武蔵病院では、共同で神経筋疾患の診断システムと研究資料保存システムを構築し活動している。このシステムを基盤にして、患者骨格筋から筋芽細胞を樹立し、HSRRB へ提供する体制の構築を検討する。

(筋芽細胞樹立技術の高度化、後藤班)

筋芽細胞は経代が少ない段階の初代培養で凍結保存する方法をとり、線維芽細胞の混入をさけるため単一細胞培養を行う。

(生検筋標本 (レポジトリー) の効率的活用と整備のための問題点抽出、西野班)

将来 HSRRB へ提供するためにデータベースを用いて、生検筋レポジトリーの総検体数および年間検体数を明らかにし、実際にどのような研究に役立つかを明らかにした。

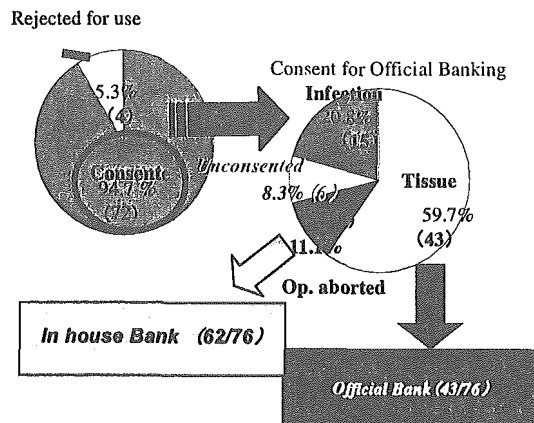
3) 研究者への認知を目指したシンポジウム  
ヒト組織の研究利用および HSRRB の意義について広く研究者に認知してもらうため、平成 16 年 9 月に第 25 回日本学会議薬理研連臨床薬理シンポジウムと平成 17 年 3 月に第

78 回日本薬理学会で本研究班員も参加してシンポジウムを実施した。

## C. 研究結果

### 1) 肝組織の採取

本年度は、聖マリアンナ医科大学病院で肝疾患および肝癌で手術を受け、組織を提供された患者 20 例であった。現在までに 43 検体が HSRRB に提供されている。



### 2) 肝組織採取システムの効率化

#### i. 手術室での採取の効率化 (1 次保存)

手術開始時に打合せを行い、摘出 30 分前に組織採取担当者へ連絡を行った。その結果、組織が摘出されてから 15 分以内に保存できるようになった。

#### ii. 診断病理部門での採取の効率化 (2 次保存)

採取した肝組織を組織採取担当者が直接診断病理部まで運搬した結果、所用時間の大幅な短縮化がはかられた。さらに臨床試験コーディネーターが病理医に連絡する事により、予め病理医が診断病理部で待機してもらい、さらに組織保存までの時間の短縮化がはかられた。全作業は組織摘出から 1 時間以内に完了できるようになった。病理診断に用いる部分の組織を除いた残余部分を病理医の判断のもと切り出したことから、多い場合ではさらに 10 g 程度の組織を研究に用いることが出

来るようになった。この事は HSRRB へのヒト組織提供量にも良い効果をもたらしている。

3) 保存肝組織個人情報管理システムの検討  
組織採取担当者が手術室および診断病理部で採取された肝組織を個人情報管理者に渡し、直ちに匿名化を行う事とした。この結果、個人情報管理者は情報の管理と保管を迅速に行う事ができるようになった。

#### 4) 肝細胞培養の確立

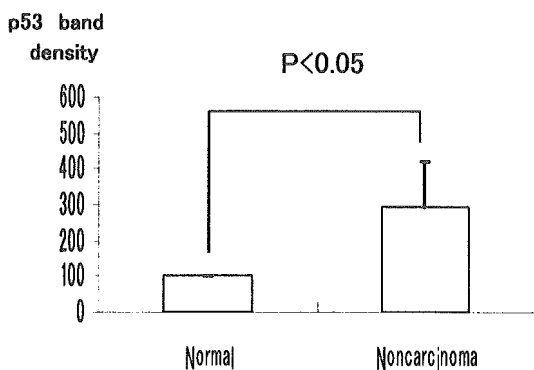
初代肝細胞の長期培養を目的とするため、培養条件を検討した。ヒト血清添加群では非添加、FCS 添加群と比較して細胞生存率が高かった。単離直後の初代培養肝細胞は同じ肝組織からの mRNA および蛋白とほぼ同程度発現していた。しかし培養 2 日目からは非添加群、FCS 添加群ともに mRNA 発現、蛋白発現が低下する傾向を示したが、ヒト血清添加群では培養 2 日目までは維持された。

5) 本学で採取された肝組織および他施設より提供された肝臓組織中の mRNA 発現

摘出 10 分以内と氷冷下 48 時間保存後に凍結保存した肝臓組織中 GAPDH mRNA 発現に有意な差は認められなかった。

6) 担癌患者および正常肝臓組織中の p53 蛋白発現

手術で得られた担癌患者からの非癌部肝臓組織中 p53 蛋白発現は、その発現に個人差はあるものの正常肝臓組織に比し有意高値を示した。



7) IC におけるコーディネーターのあり方  
医師、薬剤師、看護師、臨床心理士によってそれぞれの立場から IC の現状と問題点を明らかにした。

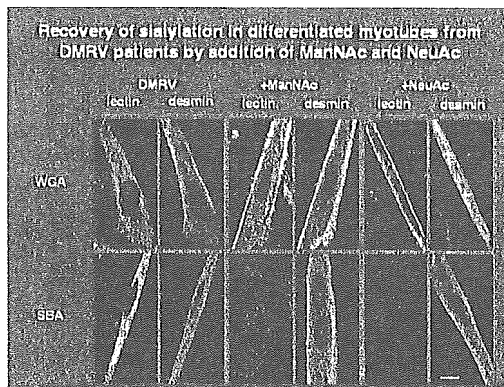
#### 8) 筋芽細胞と線維芽細胞の樹立

平成 16 年 1 月から 12 月までに新たに 81 検体の筋芽細胞の樹立を行った（総数で 623 検体）。またその多くは、皮膚由来の線維芽細胞の樹立も同時に行っている。さらに共同研究として研究者に筋芽細胞を供与した。

9) 生検筋標本（レポジトリー）の効率的活用と整備のための問題点抽出

2004 年末までの凍結筋総検体数は、8,781 検体であった。2004 年 1 年間での凍結筋検体増加数は 407 検体であった。

生検筋レポジトリーの活用としては本レポジトリー検体を用いて、縁取り空胞を伴う遠位型ミオパチーが細胞の低シアリル化を病態としており、この低シアリル化は ManNAc や NeuAc といった代謝産物投与により回復出来ることが明らかにされた。



#### 10) シンポジウムの開催

平成 16 年 9 月 16 日に第 25 回日本学会議薬理学研連「臨床薬理シンポジウム」で「ヒト組織の研究利用体制の構築と研究応用」を、平成 17 年 3 月 22 日に第 78 回日本薬理学会で「ヒト組織の研究応用と基盤整備」を企画・実施した。

## D. 考察

### 1) ヒト組織をHSRRBへ提供するためのシステム構築のための検討

手術室での検体採取に要する時間は手術室からの連絡により効率的になった。また、従来は摘出された組織をもとに執刀医が患者の家族などに手術後の説明を行っていた。しかしながら、バンクへの組織提供に伴い一部組織を採取したため欠損した部分が生じる。このため、組織の採取過程をすべてデジタルカメラで撮影し、直ちに写真にして手術中にカルテに写真を残すことで患者の家族に対する手術の説明に役立てることができた。

病理医の協力のもと、診断に必要な量の組織採取を行った上で、なるべく多くの残余部分を研究利用できるシステムに改善した。所用時間も手術室で1次保存にあたる組織採取担当者が直接診断病理部まで運搬することにより効率化がはかられた。

組織採取後、検体の保存を直接個人情報管理者にゆだねる事により、より情報管理の徹底したシステムを構築することができた。

今後、人的資源の配置、専任者の養成、システムを運用していく点での問題点の抽出などを行い、より普遍的で効率的なバンクシステムの整備を進め、HSRRBへのヒト組織提供の効率化をはかりたい。

初代肝細胞の薬物代謝酵素活性を維持した長期培養を行ったところヒト血清添加培養による細胞生存率が高かった。平均的に培養開始4日目までは細胞の生存は可能であるが、細胞単離方法も含めCYP3A4活性について生体内の機能を維持した状態での培養方法を確立すべく改善することが重要である。

保存状態が異なってもGAPDHのような細胞に基本的な因子のmRNA発現は同程度であった。少なくともmRNAの測定であれば、48時間程度まで氷冷保存しておけば研究に

用いることができると考えられた。

日本では脳死後の臓器移植において移植不適合になった方からの臓器提供は認められていない。従って、日本人のヒト肝臓組織を研究に用いるためには肝癌などで手術適応になった患者から摘出された組織の一部を用いる事しか方法がない。しかしながら肝癌患者の肝組織であるため、今回癌関連蛋白について検討した。その結果、肝癌患者由来の肝組織ではp53蛋白発現が正常肝組織にくらべ多く発現していた。このことから肝癌患者より得られた肝組織での研究は癌関連蛋白について注意していく必要があることが示唆された。他の蛋白発現についても今後検討していく必要が考えられる。

### 2) 研究資源高度化の検討

今後も筋芽細胞を樹立させることでさらに充実したリソースとなりうる。また、既に保存されている筋芽細胞を、利用希望の研究者に供与することを推進させる必要があり、今後HSRRBへの分譲を積極的に進める。

国立精神・神経センターにおいて保存されているヒト骨格筋レポジトリーは付加価値の極めて高い検体である。このようなシステムを完備している施設は他になく、質・量ともに世界最高水準にある。実際にこのレポジトリーの検体を利用し、これまでに多くの重要な研究業績を上げることによりレポジトリーの国際的信用度と認知度の高さを明らかにしてきた。

今後、世界に誇るべきこのシステムを維持するとともに更に発展させていくと同時に、強力にIT化を進めて、検体に付随する臨床及び病理を含む各種の診断情報を全て電子化することが必要となる。将来的には、IT化により、アクセス権をコントロールしつつ、研究者サイドに各種の臨床診断情報を提供するこ

とが望ましいと考えられる。

これらシステムの確立を踏まえて付加価値の高いヒト骨格筋レポジトリーのHSRRBへの提供を推進していきたい。

#### E. 結論

- 1) 聖マリアンナ医科大学病院で肝疾患および肝癌で手術を受けた患者 20 例の切除肝から病理検査に用いない部分の一部を外科医、病理医の協力のもとヒト組織学内バンクで保存するとともに HSRRB へ提供した。個人情報管理者が直接保存に係わることにより効率的な情報管理が行えた。
- 2) 聖マリアンナ医科大学病院で肝疾患および肝癌などで手術を受けた患者 11 例の切除肝から、肝細胞初代培養を施行した。また mRNA は氷冷下保存であれば 48 時間までは研究に使用可能であった。
- 3) 複数のコメディカルと総合的に IC を検討し、現状での問題点が明らかになった。
- 4) ヒューマンサイエンスヒト組織資源バンクへの肝細胞供給体制の準備がハード面でも倫理的にも整備されてきた。
- 5) 筋芽細胞を樹立させることでさらに充実したリソースとなりうる。
- 6) 生検筋レポジトリーの整備と効率的活用がなされた。

#### F. 研究発表

(誌上発表)

1. Taniguchi R., Kumai T., Matsumoto N., Watanabe M., Kamio K., Suzuki S., Kobayashi S. Utilization of human liver microsomes to explain individual differences in paclitaxel metabolism by CYP2C8 and CYP3A4. *J Pharmacol Sci.* 97: 83-90, 2005.
2. Watanabe M., Kumai T., Matsumoto N.,

Tanaka M., Suzuki S., Satoh T., Kobayashi S. Expression of CYP3A4 mRNA is correlated with CYP3A4 protein level and metabolic activity in human liver. *J Pharmacol Sci.* 94:459-462, 2004.

3. 神尾浩司、熊井俊夫、武半優子、渡部実、松本直樹、小林真一. 癌抑制因子 p53 に対するアンチセンスのヒト肝臓における薬物代謝酵素チトクローム p450 (CYP) 3A7 mRNA 発現調節に与える影響. 聖マリアンナ医大誌、32:471-481, 2004.
4. Tateno C., Yoshizane Y., Saito N., Kataoka M., Utoh R., Yamasaki C., Tachibana A., Soeno Y., Asahina K., Hino H., Asahara T., Yokoi T., Furukawa T., Yoshizato K. Near completely humanized liver in mice shows human-type metabolic responses to drugs. *Am J Pathol.* 165(3):901-912, 2004.
5. 日野裕史、浅原利正. スフェロイドエンジニアリング. *Surgery Frontier* 11:83-85, 2004.
6. 大段秀樹、浅原利正. 移植臓器の安全保存時間の根拠. *Surgery Frontier* 11:13-19, 2004.
7. 後藤雄一. ミトコンドリア機能異常と変性性痴呆との関連. 日本臨床 62 巻 増刊号 4 220-223, 2004.
8. Kubota T, Furuumi H, Kamoda T, Iwasaki N, Tobita N, Fujiwara N, Goto Y., Matsui A, Sasakai H, Kaji: ICF syndrome in a girl with DNA hypomethylation but without detectable DNMT3B mutation. *Am J Med Genet* 129A, 290-293 (2004).
9. 後藤雄一. ミトコンドリア脳筋症の病態

- と治療への展望. 神経治療学 21, 521-528 (2004).
10. Matsunaga T, Kumanomido H, Shiroma M, Goto Y, Usami S. Audiological features and mitochondrial DNA sequence in a large family carrying mitochondrial A1555G mutation without use of aminoglycoside. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 114, 153-160 (2005).
  11. Matsumoto H, Hayashi YK, Kim DS, Ogawa M, Murakami T, Noguchi S, Nonaka I, Nakazawa T, Matsuo T, Futagami S, Campbell KP, Nishino I : Congenital muscular dystrophy with glycosylation defects of  $\alpha$ -dystroglycan in Japan. *Neuromuscul Disord*, in press.
  12. Matsumura K, Zhong D, Arai K, Saito F, Adachi K, Kawai H, Higuchi I, Nishino I, Shimizu T : Proteolysis of beta-dystroglycan in muscular diseases. *Neuromuscul Disord*, in press.
  13. Tsai TC, Horinouchi H, Noguchi S, Minami N, Murayama K, Hayashi YK, Nishino I : Characterization of MTM1 mutations in 31 Japanese families with myotubular myopathy, including a patient carrying 240 kb deletion in Xq28 without male hypogonadism. *Neuromuscul Disord*, in press.
  14. Sakuta R, Murakami N, Jin Y, Ngai T, Nonaka I, Nishino I : Diagnostic significance of membrane attack complex and vitronectin in childhood dermatomyositis. *J Child Neurol*, in press.
  15. Goh KJ, Wong KT, Nishino I, Minami N, Nonaka I : Oculopharyngeal muscular dystrophy with PABPN1 mutation in a Chinese Malaysian woman. *Neuromuscul Disord*, in press.
  16. Nagashima T, Chuma T, Mano Y, Goto Y, Hayashi YK, Minami N, Nishino I, Nonaka I, Takahashi T, Sawa H, Aoki M, Nagashima K : Dysferlinopathy associated with rigid spine syndrome. *Neuropathology* 24: 341-346, 2004.
  17. Sugie K, Murayama K, Noguchi S, Murakami N, Mochizuki M, Hayashi YK, Nonaka I, Nishino I : Two novel CAV3 gene mutations in Japanese LGMD1C patients. *Neuromuscul Disord* 14: 810-814, 2004.
  18. Laing NG, Clarke NF, Dye DE, Walker KR Kobayashi Y, Shimakawa S, Ogihara T, Ouvrier R, Sparrow JC, Nishino I, North KN, Nonaka I: Actin mutations are one cause of congenital fibre type disproportion. *Ann Neurol* 56: 689-694, 2004.
  19. Kawabe K, Goto K, Nishino I, Angelini C, Hayashi YK: Dysferlin mutation analysis in a group of Italian patients with limb-girdle muscular dystrophy and Miyoshi myopathy. *Eur J Neurol* 11: 657-661, 2004.
  20. Yakushiji Y, Satoh J, Yukitake M, Yamaguchi K, Nakamura I, Nishino I, Kuroda Y: Interferon  $\alpha$ -responsive inclusion body myositis in a hepatitis C virus carrier. *Neurology* 63: 587-588, 2004.
  21. Barresi R, Michele DE, Kanagawa M, Harper HA, Dovico SA, Satz JS, Moore SA, Zhang W, Schachter H, Dumanski

- JP, Cohn RD, Nishino I, Campbell KP: LARGE can functionally bypass  $\alpha$ -dystroglycan glycosylation defects in distinct congenital muscular dystrophies. *Nat Med* 10: 696-703, 2004
22. Matsumoto H, Noguchi S, Sugie K, Ogawa M, Murayama K, Hayashi YK, Nishino I: Subcellular localization of fukutin and fukutin-related protein in muscle cells. *J Biochem* 135: 709-712, 2004.
23. Ohashi Y, Hasegawa Y, Murayama K, Ogawa M, Hasegawa T, Kawai M, Sakata N, Yoshida K, Yarita H, Imai K, Kumagai I, Murakami K, Hasegawa H, Noguchi S, Nonaka I, Yamaguchi S, Nishino I: A new diagnostic test for VLCAD deficiency using immunohistochemistry. *Neurology* 62: 2209-2213, 2004.
24. Yamanaka G, Goto K, Oya Y, Miyajima T, Hoshika A, Nishino I, Hayashi YK: FSHD-like patients without 4q35 deletion. *J Neurol Sci* 219: 89-93, 2004.
25. Kim DS, Hayashi YK, Matsumoto H, Ogawa M, Noguchi S, Murakami N, Sakuta R, Mochizuki M, Michele DE, Campbell KP, Nonaka I, Nishino I: Abnormal glycosylation of  $\alpha$ -dystroglycan due to POMT1 gene mutation in a Japanese patient with Walker-Warburg syndrome. *Neurology* 62: 1009-1011, 2004.
26. Ishikawa H, Sugie K, Murayama K, Awaya A, Suzuki Y, Hayashi YK, Nonaka I, Nishino I: Ullrich disease due to deficiency of collagen VI in the sarcolemma. *Neurology* 62: 620-623, 2004. (selected for Highlight and Commentary)
27. Goto K, Nishino I, Hayashi YK: Greatly low penetrance in 85 Japanese families with facioscapulohumeral muscular dystrophy 1A. *J Med Genet* 41: E12, 2004.
28. Noguchi S, Keira Y, Murayama K, Ogawa M, Fujita M, Kawahara G, Oya Y, Imazawa M, Goto Y, Hayashi YK, Nonaka I, Nishino I: Reduction of UDP-GlcNAc2-epimerase /ManNAc kinase activity and sialylation in distal myopathy with rimmed vacuoles. *J Biol Chem* 279: 11402-11407, 2004.
29. 若林正、絵野沢伸、小林英司. 法学者と共に考えるヒト由来研究資料に関するインフォームドコンセント: 自由討論. *再生医療* 3; 84-92, 2004.
30. 若林正、絵野沢伸、小林英司. 法学者と共に考えるヒト由来研究資料に関するインフォームドコンセント. *再生医療* 3; 76-89, 2004.
31. 小林英司. 最先端研究と社会の調和—ヒト組織の研究利用の現状と問題点—. *HAB 研究機構叢書* 4:56-72,2004.
32. 位田隆一、絵野沢伸、小林英司. ヒト組織の研究利用に対するインフォームドコンセントの在り方. *Organ Biology* 11;71-79, 2004.
33. 宇都木伸、絵野沢伸、若林正、小林英司. 研究協力に関するインフォームドコンセントと説明責任. *Organ Biology* 11;251-259, 2004.
34. 小林英司. ヒト組織研究利用の現状と今後: ヒト組織バンクの将来像. *Human Science* 15;33,2004.
35. Suzuki S, Satoh T, Yoshino H,



- Kobayashi E. Impact of warm ischemic time on microsomal P450 isoforms in a porcine model of therapeutic liver resection. *Life Sci.* 76; 39-46, 2004.  
(学会発表)
1. Matsumoto N, Kumai T, Nakaya S, Sakurai S, Takeba Y, Tanaka M, Watanabe M, Taniguchi R, Kamio K, Ootsubo T, Kobayashi S. Promotion of banking system of human tissue in providing medical institution. 第78回日本薬理学会年会
  2. Kobayashi E. Human material for research and its remote. Authentication and privacy protection. 第78回日本薬理学会年会
  3. Amano H, Tateno C, Itamoto T, Kobayashi E, Yoshizato K, Asahara T. Establishment of public resource bank of human hepatocytes for research use. 第78回日本薬理学会年会
  4. Nishino I, Minami N, Goto Y, Nonaka I. Human muscle repository-from diagnosis to research. 第78回日本薬理学会年会
  5. 熊井俊夫. ヒト組織提供医療機関の現状. 第25回日本学術会議薬理学研連「臨床薬理シポジウム」
  6. 西野一三: ヒト生検筋組織の研究資源化とその利用. 第4回HSRRB技術講習会.
  7. 中谷祥子、熊井俊夫、武半優子、櫻井史穂子、田中政巳、小林真一. 研究用ヒト組織バンクへヒト組織を提供する医療機関での臨床試験コーディネーターの役割. 第25回日本臨床薬理学会年会
  - 8..Takeba Y, Kumai T .Matsumoto N,.Sekine S,. Kamio K,..Kobayashi S. Possible effects CYP3A4 enzyme activity regulation of serum condition change used for culture of Huh7 cells and human primary hepatocytes. *Clinical Pharmacology and Therapeutics* 2004.
  9. Mimaki M, Nishino I, Nonaka I, Goto Y: Novel mtDNA G3242A and G3244A mutations adjacent to a common A3243G mutation. The 52th Meeting of American Society of Human Genetics, Toronto, Canada, 10.27, 2004
  10. Inoue K, Ohyama T, Khajavi M, Rehberg S, Goto Y, Wegner M, Lupski JR: Disease mechanism for the SOX10 extension mutation that causes a novel neurocristopathy, PCWH. The 52th Meeting of American Society of Human Genetics, Toronto, Canada, 10.27, 2004
  11. 天野尋暢、浅原利正. 培養下で増殖させた肝細胞内脾臓内移植による急性肝不全ラットの救命. 第104回日本外科学会学術集会
  12. 日野裕史、浅原利正. 再生医療におけるヒト肝細胞の利用. 日本医工学治療学会第20回学術大会
  13. Amano H, Asahara T. In vitro-propagated normal hepatocytes prolong the survival time of rats with acute liver failure. 12<sup>th</sup> United Eur Gastroentero Week 2004
  14. Tanaka Y, Asahara T. Unexpected low incidence of acute rejection after living donor liver transplantation. 20<sup>th</sup> Int Congr Tlanspl Soc.
- G. 本年度の知的所有権の出願・取得状況  
特になし