

厚生労働科学研究費補助金

(ヒトゲノム・再生医療等研究事業)

生命科学研究資源基盤としての培養細胞株の収集・保存・供給

システムの整備に関する研究

平成15年度～17年度 総合研究報告書

平成17年度 総括・分担研究報告書

課題番号：H15-ゲノム-002

主任研究者 水澤 博

独立行政法人医薬基盤研究所  
生物資源研究部 細胞資源研究室  
〒567-0085 大阪府茨木市彩都あさぎ 7-6-8  
電話：072-641-9819  
FAX：072-641-9851  
URL：<http://cellbank.nibio.go.jp/>

平成18年4月10日

## 目 次

### A：平成15年度～17年度 総合研究報告書

- I. 生命科学研究資源基盤としての培養細胞株の収集・保存・供給システムの整備に関する研究----- A-1  
水澤 博

### B：平成17年度 総括・分担研究報告

#### I. 総括研究報告書

- 生命科学研究資源基盤としての培養細胞株の収集・保存・供給システムの整備に関する研究----- B-1  
水澤 博

#### II. 分担研究報告

1. ヒト細胞の研究資源化と研究倫理に関する研究 ----- B-44  
増井 徹
2. 培養細胞における遺伝子発現データベースの作成 ----- B-53  
小原 有弘
3. 現在及び近未来の研究動向調査とそれに応じた細胞収集基本方針の策定に関する研究 ----- B-62  
許 南浩
4. 培養細胞に出現する汚染微生物のモニタリングに関する研究 ----- B-73  
原澤 亮
5. 遺伝性疾患日本人患者細胞の研究資源化と分譲に関する研究 ----- B-83  
立花 章
6. 正常2倍体ヒト線維芽細胞の研究資源化と分譲に関する研究 ----- B-87  
木村 成道
7. 組織臓器再生機能を保有する幹細胞の研究資源化に関する研究 ----- B-97  
安本 茂
8. ヒトの疾患モデル細胞の研究資源化に関する研究 ----- B-100  
田中 憲穂
9. ヒト尿路上皮腫瘍(腎臓癌, 膀胱癌等)及び後腹膜の肉腫の樹立に関する研究 ----- B-105  
執印 太郎
10. ヒト食道癌由来細胞株・膵臓癌由来細胞株の樹立に関する研究 ----- B-109  
嶋田 裕
11. ヒト膵臓由来細胞株、肺癌由来細胞株の樹立に関する研究 ----- B-113  
井口 東郎
12. 実験腫瘍及びヒト消化器がん由来細胞株の樹立に関する研究 ----- B-118  
柳原 五吉
13. ヒト肝・胆系組織由来細胞の研究資源化に関する研究 ----- B-121  
永森 静志
14. ヒト組織の研究資源化に関する研究 ----- B-127  
小林 真一

厚生労働科学研究費補助金

(ヒトゲノム・再生医療等研究事業)

生命科学研究資源基盤としての培養細胞株の収集・保存・供給  
システムの整備に関する研究

平成15年度～17年度 総合研究報告書

課題番号：H15-ゲノム-002

主任研究者 水澤 博

独立行政法人医薬基盤研究所  
生物資源研究部 細胞資源研究室  
〒567-0085 大阪府茨木市彩都あさぎ 7-6-8  
電話：072-641-9819  
FAX：072-641-9851  
URL：<http://cellbank.nibio.go.jp/>

平成18年4月10日

## 生命科学研究資源基盤としての培養細胞株の 収集・保存・供給システムの整備に関する研究

主任研究者：水澤 博 医薬基盤研究所生物資源研究部

### 研究要旨

当研究は、総合科学技術会議諮問第5号に対する答申に沿って、生命科学研究の基盤を強化(p34)する目的で実施した。本研究では知的基盤整備(p36)の一環である生物遺伝資源研究材料(p36)である『培養細胞研究資源』の収集、標準化(p38、高度化＝誤謬・汚染の排除)、並びに関連する情報基盤の構築(p38、IT化)を持続的に実施した。本研究を通じて確立された培養細胞研究資源はHS研究資源バンクを通じて国内外の研究者・研究機関に多数提供し利用され生命科学研究の推進に貢献した。また近代生命科学の発展は大きな成果を挙げ、今やヒトの培養細胞を利用することが極めて重要になりつつある現状を踏まえて、その倫理的取り扱いに関する事項も極めて重要な課題となりつつある。従って、倫理的な課題も含めてヒト培養細胞研究資源を利用するための環境整備全般を包含し、国民的理解を得ながら生命科学研究を推進できる体制を構築することを目指している。従って、本研究は生命科学研究資源バンクを実質的に推進する実験を核とする業務と、そのヒト培養細胞の利用を支援するための周辺課題を融合させながら実施した。

厚生労働省細胞バンク(JCRB細胞バンク)は1985年に我国に初めて設置された公的細胞バンクであり、常に筆頭細胞バンクとしての自覚を持って他の細胞バンクをリードしてきた。細胞バンクの必要性は、有用な細胞の収集や分譲に加えて、利用する際に問題となるマイコプラズマ混入等の細胞汚染への対策や、最新のDNA分析法に基づいた細胞のクロスコンタミネーションを排除するシステムの確立、コンピュータを活用した積極的な情報提供システムの確立などが含まれる。このように広い視野に立った細胞バンク整備の結果、当細胞バンクから提供する細胞は汚染や誤りが無く、国際的に通用する高品質な細胞として評価を頂き、現在では年間3000アンプルの細胞を有償で分譲できるまでに発展した(HS研究資源バンク経由)。

2005年度の細胞寄託数は105種と予想を大きく上回ったが、2003年、2004年の2年間は移転準備のために50種程度と少なかったことの反動に見える。寄託されたこれらの細胞のうち、3年間でほぼ100種程度について正規登録を完了して分譲体制を確立した(要旨中のpは、H17.12.27,総合科学技術会議諮問第5号答申のページ番号)。

厚生労働省細胞バンクの情報は、医薬基盤研究所(<http://cellbank.nibio.go.jp/>)とHS研究資源バンク([http://www.jhsf.or.jp/index\\_b.html](http://www.jhsf.or.jp/index_b.html))から提供している。

### 分担研究者

増井 徹 医薬基盤研究所生物資源研究部 主任研究員  
小原有弘 医薬基盤研究所生物資源研究部 研究員  
許 南浩 岡山大学大学院医歯学総合研究科 教授  
原澤 亮 岩手大学農学部 教授  
立花 章 京都大学放射線生物研究センター 助教授  
木村成道 東京都老人総合研究所 名誉所員  
安本 茂 神奈川県立がんセンター 専門研究員  
田中憲徳 食品薬品安全センター-秦野研究所 遺伝毒性部長  
執印太郎 高知大学医学部腎泌尿器制御学教室 教授  
嶋田 裕 京都大学腫瘍外科 講師  
井口東郎 国立病院四国がんセンター臨床研究部 部長  
柳原五吉 国立がんセンター研究所 実験動物管理室 省令室長  
永森静志 杏林大学医学部総合医療学 教授  
小林真一 聖マリアンナ医科大学 薬理学教室 教授

## A. 目的

当研究は科学技術基本法に基づき、近代生命科学研究に必要な不可欠な培養細胞研究資源を収集して長期安定的に保存管理し、迅速に分譲する細胞バンクシステムを整備することを目的として実施した。細胞の培養と保存管理に直結する研究課題の事例は、細胞に混入する汚染物質、特に微生物(細菌、真菌、マイコプラズマ)を確実に補足して排除するシステムを確立して維持するという課題と、細胞に生じる誤謬を排除するシステムを確立して維持するという2つの課題に照準を合わせて継続的に実施している。細胞を汚染する微生物として、細菌、真菌、マイコプラズマの3種を対象に無菌検査を実施しているが、最近培養を丁寧に観察することによって新しい汚染微生物の可能性について発見するに至った。このような場合、確かに新たな汚染微生物であると結論されれば、細胞バンク内で汚染微生物を扱ってしまったことになり、他の細胞への汚染が危惧される。このような場合はどうしても研究所外に協力者を依頼して、詳細な研究を実施することが現実的であり、分担研究者(原澤)として参画していただいて研究を進めている。この研究の目的は最終的にはこの汚染微粒子(微生物)を排除するシステムを確立することであるが、まずはその実体について明らかにしなければならぬので研究が不可欠となる。

細胞の誤謬とはクロスコンタミネーションと呼ばれるもので、培養経過に依存して一つの細胞が他の細胞に置き換わってしまう現象を指すが、細胞の取り扱いが悪いことによって発生するが、予想以上に多数発生していることが近年国際的に認められることに

なった。そこで、これを迅速に検出して誤謬を正そうという活動が急務であり、こういう仕事は細胞バンクで実施するのが適切である。当細胞バンクは1999年より米国のATCC(American Type Culture Collection)、ドイツのDSMZ(German Cell Bank)、英国のECACC(European Collection of Animal Cell Cultures)などと協力してSTR分析法を導入してクロスコンタミネーションの検査を開始した。その結果、わが国のヒト細胞の8%弱が他の細胞に置き換えられていることを明らかにして日本組織培養学会などを通じて研究者に警鐘を鳴らしてきた。その後、本方法による細胞の検査体制を確立してヒト細胞を入手する都度検査してクロスコンタミネーションが無い細胞として登録できる細胞バンクシステムを確立した。特に本システムを確立するには、個々の細胞に関するDNAプロファイルデータをデータベース化して登録するコンピュータシステムの開発が不可欠であり併せてその独自開発も実施し、今年はその維持管理しつつ新たなデータを追加した。

細胞の汚染や細胞に発生する誤謬について、かつては原因がわからず困惑するのみであったが、細胞バンクが調査を重ねた結果、ピペット操作に依存するケースが多いことをつきとめ、培地の使用方法等で注意を促してきた結果、近年こうした汚染ならびにクロスコンタミネーションは徐々に減少してきているようである。

また、本研究は単に細胞を対象にした実験室による研究のみでなく、細胞バンク事業全体が滞りなく運営できるように細胞バンク全体を管理する総合的なシステムの構築を

はかり、ヒトに由来する培養細胞を扱う際に発生する倫理的な課題まで含めて検討し、実質的に機能する細胞バンクシステムを構築することが我々の課題である。従って、細胞受け入れ手順等の作業規定、培養や品質管理の実験そのもの、いつでもだれでも間違いなく必要な細胞を取りだして処理できるようにする細胞管理システム、それを支援するコンピュータシステムの開発や改良、ヒト由来細胞を利用した研究倫理に抵触しない細胞の扱い方、などについても研究課題として位置づけるものである。当細胞バンク事業は発足後 20 年経過し、細胞バンクの基本的なシステムはすでに構築を完了しているが、時代とともに使いにくくなった問題も発生し構造疲労を起こしているともいえる。放置すれば、細胞の管理に支障をきたし結果として利用者の元に正しい細胞や情報が届かないという問題も発生しうる。そうした問題を察知したら、迅速にそうした問題を解決するために研究を行う。

コンピュータシステムをメンテナンスする中で発生する諸々の課題も研究の対象としているが、この数年は細胞バンク発足当時は DOS 環境だったものが、1995 年以降、Windows95、98、ME、Windows2000、WindowsXP と環境が変化してきたことに付随して改良する研究課題が一つ生まれている。コンピュータが扱えるメモリー容量の増加、ネットワークへの接続が可能になったことに合わせてデータベースシステムを改善することを大きな目標とする。これに併せて画面構成の修正、データ入力法の改良、データ利用法の改良、WEB データベースとの連携、データベースファイルの変更などの改良作業に取り組んだ。

## B. 実験方法

実験方法は、総括研究報告と重複するので割愛する。必要に応じて分担研究報告や総括研究報告の実験方法を参照されたい。当該研究事業は、細胞バンクの整備を目的に必要なことは何でも研究するという方針で実施しているため、研究内容は多方面にわたっている。微生物の課題から個別識別法は分子生物学的研究法となる。個別識別法はいわば細胞の個性を判定する方法だと言えるが、時代によってその実験手法は変化してきている。現在 STR 分析法が最も鋭敏な個別識別技術であるが、これを実施するには PCR 法、DNA シークエンサーによる DNA 断片解析法などを利用する。一方、同一種であることを確認しながら個性を調査する方法としては染色体分析法が現在でも使われるが、この方法もかつての G バンド法から FISH 法が多様されるようになりつつある。

また、細胞の汚染検出については細菌、真菌、マイコプラズマを検出することを現在の重要な課題としているが、細菌と真菌についてはニュートリエントブロス、TG 培地、血液寒天培地など、それぞれの微生物種に特徴的な培養培地を利用しているが、実はほとんど検出されない。現在では培養設備が良く発達してきたので細菌と真菌の汚染はでることが希である。しかし、でないことを確認するために現在実施されているし、今後も引き続いて継続する。また、マイコプラズマは生菌の検出が難しいのと、汚染が発見される確率が高いので分担研究者である原澤が当細胞バンクと共同して開発した RT-PCR 法を使って検出するのが最も安定した方法である。同時に、マイコプラズマの場合は汚

染を見逃す可能性も高いので、原理の異なる別の方法として、DNA を染色する蛍光色素（Hoechst33258）で染色して蛍光顕微鏡で観察する方法などを使ってきたが、いずれも結果が出るまでに時間がかかる方法なので、バンク事業を効率的に実施する際のネックになっていた。ここに最近市販された MycoAlert 法を使って、迅速に結果を得る試みを実施した。これはキット化された実験システムなので実験方法は培養した試料の一部を A 液と混合し、30 分経った後に B 液を加えてルミノメーターで測定するという具合になってしまい、内容を理解しないまま結果が出てしまう。近年、多くの実験系の試薬がキット販売をされるようになり、実験の本質を良く理解しないまま実験ができるような環境ができてしまっている点に細胞バンクは憂慮している。

### C. 結果

2003 年から 2005 年までの 3 年間に、寄託された全細胞種類数は 167 種で、大阪移転後の 2005 年に寄託された細胞種類数は 105 種であった。移転前の 2 年間は移転準備のため培養の縮小を図り、保存中の細胞の整理等に時間を宛てた為、利用者には迷惑をかけてしまったが、寄託依頼を極力抑制した結果、寄託依頼は減少し 2003 年と 2004 年の 2 年間は 62 種の寄託依頼にとどまった。そのせいか、移転後の 2005 年には 105 種と寄託依頼は大幅に増加した。分担研究からの寄託依頼は 3 年間で下記 76 種だった。これらは比較的ユニークで樹立にかかわれる研究者人口が少なく公的な細胞バンクへの寄託も少ない。そのため、分担研究を依頼して積極的な寄託を促したが、このような細胞は手術材料

からの樹立が多く汚染なども多いと考えられたため、一般からの寄託とは別のグループとして整理している。最終的に登録されるまでには共通の扱いになる。個々の細胞について丁寧に培養して観察しながら、問題を発掘して解決することがバンクの作業である。

大ざっぱな表現になるが、細菌が生えてしまったりカビが生えてしまったりすることは無いかどうかという点であるが、これは意外に少ない。一般的に言ってバンクに登録することを前提に細胞の提供を受ける場合は提供者もある程度事前に確認して提供するので、比較的問題が少ない細胞が提供される。細胞のクロスコンタミネーションの問題についても同様のことは言え、問題が発生するケースは比較的すくないが、それでも 8% 程度は発生しているということになる。いずれにせよ、細胞バンクとして正式に登録した JCRB 細胞はそのような問題は無いことが確認されたものである。

#### 分担研究者からの寄託細胞一覧

|          |    |          |
|----------|----|----------|
| KYSE-30  | ヒト | 食道扁平上皮ガン |
| KYSE-50  | ヒト | 食道扁平上皮ガン |
| KYSE-70  | ヒト | 食道扁平上皮ガン |
| KYSE-110 | ヒト | 食道扁平上皮ガン |
| KYSE-140 | ヒト | 食道扁平上皮ガン |
| KYSE-150 | ヒト | 食道扁平上皮ガン |
| KYSE-170 | ヒト | 食道扁平上皮ガン |
| KYSE-180 | ヒト | 食道扁平上皮ガン |
| KYSE-190 | ヒト | 食道扁平上皮ガン |
| KYSE-200 | ヒト | 食道扁平上皮ガン |
| KYSE-220 | ヒト | 食道扁平上皮ガン |
| KYSE-270 | ヒト | 食道扁平上皮ガン |
| TIG-3S   | ヒト | 皮膚       |

|          |     |               |            |    |         |
|----------|-----|---------------|------------|----|---------|
| SH-SY5Y  | ヒト  | 神経芽腫細胞        | HSC-59     | ヒト | 胃がん     |
| Sam-1    | ヒト  | 大腿骨骨膜         | HSC-60     | ヒト | 胃がん     |
| InM1.2   | ヒト  | 大腿骨骨膜         | HSC-64     | ヒト | 胃がん     |
| KMRC-29  | ヒト  | 腎臓癌           | HARA       | ヒト | 肺扁平上皮がん |
| KMRC-21  | ヒト  | 腎臓癌           | HARA-B     | ヒト | 肺扁平上皮がん |
| KMRC-32  | ヒト  | 腎臓癌           | MS-1-L     | ヒト | 肺小細胞がん  |
| KMBC-2   | ヒト  | 膀胱癌           | YUMOTO     | ヒト | 子宮頸がん   |
| KMPC-3   | ヒト  | 右腎盂癌          | SEKI       | ヒト | メラノーマ   |
| NS       | ヒト  | 膀胱癌           | AT1KY/TERT | ヒト | 初代繊維芽細胞 |
| KMUM-1.1 | ヒト  | 尿管癌           | AT2KY/TERT | ヒト | 初代繊維芽細胞 |
| KMUC-3   | ヒト  | 尿管癌           | AT4KY/TERT | ヒト | 初代繊維芽細胞 |
| NDUSD    | ヒト  | 不死化口腔粘膜上皮細胞   | AT5KY/TERT | ヒト | 初代繊維芽細胞 |
| Pelt     | ヒト  | 不死化口腔粘膜上皮細胞   | AT6KY/TERT | ヒト | 初代繊維芽細胞 |
| Ayt      | ヒト  | 不死化口腔粘膜上皮細胞   | AT10S/TERT | ヒト | 初代繊維芽細胞 |
| Cbfal-0E | マウス | Cbfal 過剰発現 TG | XP350STERT | ヒト | 初代繊維芽細胞 |
| Cbfal-NO | マウス | Cbfal ノックアウト  | CS20STERT  | ヒト | コケイン症候群 |
| DT40-47  | ニトリ | ヒト染色体断片保持     | RB24KYTERT | ヒト | 初代繊維芽細胞 |
| DT40-98  | ニトリ | ヒト染色体断片保持     | FA9JTOTERT | ヒト | 初代繊維芽細胞 |
| DT40-76  | ニトリ | ヒト染色体断片保持     | JHH-1      | ヒト | 肝細胞癌    |
| DT40-377 | ニトリ | ヒト染色体断片保持     | JHH-2      | ヒト | 肝細胞癌    |
| DT40-408 | ニトリ | ヒト染色体断片保持     | JHH-4      | ヒト | 肝細胞癌    |
| DT40-417 | ニトリ | ヒト染色体断片保持     | JHH-5      | ヒト | 肝細胞癌    |
| K05B18   | ニトリ | ヒト染色体断片保持     | JHH-6      | ヒト | 肝細胞癌    |
| MRC-5    | ヒト  | 初代線維芽細胞       | JHH-7      | ヒト | 肝細胞癌    |
| WI-38    | ヒト  | 初代線維芽細胞       | NOZ        | ヒト | 胆嚢癌     |
| IMR-90   | ヒト  | 初代線維芽細胞       | OZ         | ヒト | 胆管癌     |
| ASF-4-1  | ヒト  | 初代線維芽細胞       |            |    |         |
| ASF-4-2  | ヒト  | 初代線維芽細胞       |            |    |         |
| ASF4-3L  | ヒト  | 初代線維芽細胞       |            |    |         |
| ASF-4-3R | ヒト  | 初代線維芽細胞       |            |    |         |
| ASF-2    | ヒト  | 初代線維芽細胞       |            |    |         |
| ASF-3    | ヒト  | 初代線維芽細胞       |            |    |         |
| HSC-59   | ヒト  | 胃がん           |            |    |         |
| HSC-60   | ヒト  | 胃がん           |            |    |         |
| HSC-64   | ヒト  | 胃がん           |            |    |         |
| HSC-43   | ヒト  | 胃がん           |            |    |         |

3年間に渡って正規登録した細胞の一覧表は下記のとおりであるが、上記、分担研究者からの寄託細胞もこの段階では表の中に組み込まれている。現在、細胞バンクとして実施している微生物に対する汚染検査と細胞のクロスコンタミネーションを防止するための個別識別実験の、2系統の実験によって汚染が無く正しい細胞であると認められた細胞について正規登録され、ホームページに



公開される。さて、問題は『問題がない』として登録した JCRB 細胞である。つまり、STR 分析によって正しい細胞であることあるいはユニークな細胞であるとして登録された細胞は本当に正しい細胞なのかという問題である。近年、責任のある立場の人間がいろいろな問題を起こして糾弾されるケースが増えているように感じる。その場合、良く言われることは責任ある立場の人間が『あってはならないこと』を引き起こしてけしからんと非難される様子である。これを当てはめれば間違った細胞を細胞バンクが提供してしまうことは我々が最も避けたい事態であり、そのために品質管理という問題を最重要課題として研究の対象としているのである。しかし、注意しているからと言って細胞の誤謬は完全に避けられるかどうかが大きな問題である。やはり、誤謬という問題は人間の心理の隙を突いて発生する問題だと考えるので、いくら注意をしても発生することはありうるだろうし、検査をすりぬける可能性は否定しない。そこで、この問題を最も良く気をつけるシステムとして最終的な方法として、利用者からの情報を重視している。従って、利用者からクレームがあった場合は、汚染の指摘を含めて直ちに分譲した細胞と同一ロットの細胞を取りだして検査を実施する。その検査はすぐに利用者に返して、納得した回答であるかどうか意見を聞くこととしている。おおかたの場合は、分譲前から問題があったことを追認することはできず、利用者の手元で汚染したのではないかという報告で納得してもらえるケースが多いが、希にはあるが、細胞バンクの中でクロスコンタミネーションを発生させてしまったという場合もあった。このような場合は、謝罪

もさることながら、どうしてそのようなことが起こってしまったかという理由をきちんと説明できるようにすることと、調査した実験結果をすぐに提供すること、さらに、問題があった細胞を直ちに置き換えて正しいものを提供できるようにしておくことなどが重要である。

#### 2003 年から 2005 年の 3 年間に正規登録した細胞一覧

##### 2003 年

|          |             |       |           |
|----------|-------------|-------|-----------|
| JCRB0539 | TIG-113     | human | skin      |
| JCRB0540 | TIG-119     | human | skin      |
| JCRB1035 | HSC-41      |       |           |
| JCRB1036 | HSC-42      |       |           |
| JCRB1037 | HCC-56      | human |           |
| JCRB1038 | PH61-N      |       |           |
| JCRB1039 | SKN-3       | human |           |
| JCRB1051 | OUMS-24/P6X | human |           |
| JCRB1052 | PA-1/6TG-r  | human |           |
| JCRB1053 | STC 1       | human | lung      |
| JCRB1054 | Hep G2      | human | liver     |
| JCRB1062 | JHH-1       | human | liver     |
| JCRB1063 | KYSE140     | human | esophagus |
| JCRB1064 | KYSE110     | human | esophagus |
| JCRB1065 | Ki-JK       | human |           |
| JCRB1066 | KMH-2       | human | thyroid   |
| JCRB1067 | CPT-K5      | human |           |
| JCRB1068 | IRC-2       | human |           |
| JCRB1069 | NOMO-1/ADM  | human |           |
| JCRB1070 | HSGc-C5     | human | mouth     |
| JCRB1071 | KMRC-20     | human | kidney    |
| JCRB1072 | TCC-PAN2    | human |           |
| JCRB1073 | ASH-3       | human | cervical  |
| JCRB1074 | FU97        | human | stomach   |

|             |             |                |           |          |             |              |
|-------------|-------------|----------------|-----------|----------|-------------|--------------|
| JCRB1075.0  | IM95        | human          | stomach   | JCRB1088 | RI-T        | rat          |
| JCRB1075.1  | IM95m       | human          | stomach   | JCRB1146 | RSMG-1      | rat          |
| JCRB1077    | DD-762      | mouse          |           |          |             |              |
| JCRB1078    | TMH-1       | human          | thyroid   | 2005 年   |             |              |
| JCRB1079    | IHH-4       | human          | thyroid   | JCRB1096 | hs-103-3    | Chinese ham. |
| JCRB1082    | KYSE170     | human          | esophagus | JCRB1097 | hs-164-2    | Chinese ham. |
| JCRB1083    | KYSE180     | human          | esophagus | JCRB1098 | hs-171-1    | Chinese ham. |
| JCRB1084    | KYSE190     | human          | esophagus | JCRB1099 | hs-172-3    | Chinese ham. |
| JCRB1094    | SUIT-2      | human          | pancreas  | JCRB1100 | hs-211      | Chinese ham. |
| JCRB1095    | KYSE150     | human          | esophagus | JCRB1101 | hs-222-3    | Chinese ham. |
|             |             |                |           | JCRB1102 | cs-17-25    | Chinese ham. |
| 2004 年      |             |                |           | JCRB1103 | cs-19-36    | Chinese ham. |
| JCRB0129.2  | RCR-1. P3   | rat            | brain     | JCRB1104 | cs-20-5     | Chinese ham. |
| JCRB0130.1  | PC12. P3    | rat            |           | JCRB1105 | AIG         | Chinese ham. |
| JCRB0144. A | LYM-1. P3B  | rat            |           | JCRB1106 | UCB302MSCs  | human        |
| JCRB0144. D | LYM-1. P3D  | rat            |           | JCRB1107 | UCBTERT-21  | human        |
| JCRB0152.3  | M. P3       | rat            |           | JCRB1108 | UCB408E6E7  | human        |
| JCRB0263.1  | PC12HS. P3  | rat            |           | JCRB1109 | UCB408E7-32 | human        |
| JCRB0541    | TIG-111     | human          | skin      | JCRB1110 | UCB408E6E7T | human        |
| JCRB0542    | TIG-120     | human          | skin      | JCRB1111 | Yub621c     | human        |
| JCRB0543    | TIG-110     | human          |           | JCRB1112 | Yub621b     | human        |
| JCRB0544    | TIG-3S      | human          |           | JCRB1113 | Yub621BMC   | human        |
| JCRB0545    | SH-SY5Y     | human          |           | JCRB1114 | Yub622      | human        |
| JCRB0607.1  | MK. P3      | Cynom. Monkey  | kidney    | JCRB1115 | Yub623      | human        |
| JCRB0609.1  | Mm2T. P3    | indian munt.   |           | JCRB1116 | Yub 10F     | human        |
| JCRB0612.1  | GOTO. P3    | human          | ad. grand | JCRB1117 | HEC-1-A     | Human        |
| JCRB0618.1  | TGW. P3     | human          |           | JCRB1118 | HEC-6       | human        |
| JCRB0649.1  | HeLa. P3    | human          | cervix    | JCRB1119 | KUSA-A1     | mouse        |
| JCRB0650.1  | Mm2T12. P3  | indian muntjak |           | JCRB1120 | HEC-59      | human        |
| JCRB0714.1  | AH-7974. P3 | rat            |           | JCRB1121 | HEC-88nu    | human        |
| JCRB0718.1  | RLC-10. P3  | rat            |           | JCRB1122 | HEC-151     | human        |
| JCRB1080.0  | HARA        | human          |           | JCRB1123 | HEC-108     | human        |
| JCRB1080.1  | HARA-B      | human          |           | JCRB1124 | HEC-116     | human        |
| JCRB1081    | MS-1-L      | human          |           | JCRB1125 | PL502       | human        |
| JCRB1086    | KYSE220     | human          |           | JCRB1126 | PL504       | human        |
| JCRB1087    | KYSE270     | human          |           | JCRB1127 | HEC-155     | human        |

|          |           |       |          |           |       |
|----------|-----------|-------|----------|-----------|-------|
| JCRB1128 | PL505     | human | JCRB1144 | HEC-180   | human |
| JCRB1129 | KUSA-H1   | mouse | JCRB1145 | HEC-50B   | human |
| JCRB1130 | PL507     | human | JCRB1147 | UE7T-9    | human |
| JCRB1131 | UE6E7T-1  | human | JCRB1148 | KMBC-2    | human |
| JCRB1132 | KUSA-0    | mouse | JCRB1149 | UE6E7T-11 | human |
| JCRB1133 | UE6E7T-2  | human |          |           |       |
| JCRB1134 | KUM3      | mouse |          | ヒト細胞      | 82種   |
| JCRB1135 | KUM4      | mouse |          | ラット       | 10種   |
| JCRB1136 | UE6E7T-3  | human |          | マウス       | 8種    |
| JCRB1137 | UE6E7TC-4 | human |          | ハムスター     | 10種   |
| JCRB1138 | NRG       | mouse |          | ムンチャク     | 3種    |
| JCRB1139 | KUM9      | mouse |          | サル1種      |       |
| JCRB1140 | UBE6T-6   | human |          | 計         | 113種  |
| JCRB1141 | HEC-251   | human |          |           |       |
| JCRB1142 | HEC-265   | human |          |           |       |
| JCRB1143 | UBE6T-7   | human |          |           |       |

| 各年度収集細胞種類数 |       |      |
|------------|-------|------|
|            | 2003年 | 34種  |
|            | 2004年 | 26種  |
|            | 2005年 | 53種  |
|            |       | 113種 |

#### ファルマコスニップコンソーシアム樹立細胞の寄託

寄託細胞はJCRB細胞バンクへの一般寄託数、PSC細胞はファルマコスニップコンソーシアムからの寄託で、JCRB番号を付けず、PSCCAという記号系列で分譲する。登録細胞はJCRB番号を添付して正式登録したものである。

|       | 寄託細胞 | PSC細胞 | 登録細胞 |
|-------|------|-------|------|
|       | NIHS | PSCCA | JCRB |
| 2003年 | 12   | 497   | 30   |
| 2004年 | 23   | 0     | 18   |
| 2005年 | 119  | 148   | 53   |

数字は種類数

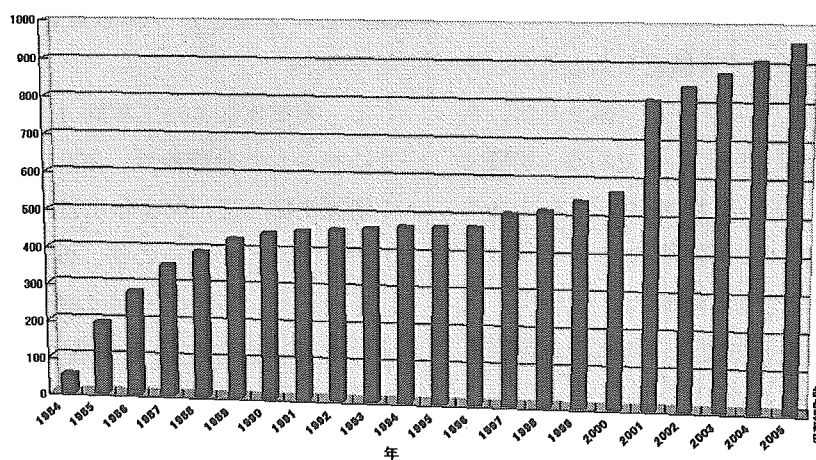
この3年間の細胞の正規登録数は2003年度と2004年度は移転準備に入ったため、新規細胞の登録を抑制して既登録細胞の整理を行ったため新規寄託細胞は少なかった。旧細胞の正規登録を優先させた。2005年の移転後は2年間の抑制のためか寄託希望が増加し、年間で約120種の希望があった。しか

し、細胞の培養は時間を必要とするため、一人の作業者が年間に培養できる細胞の種類数はおおよそ40種程度であり、既登録細胞の再培養や寄託を受けた細胞を品質管理をしながら培養を繰り返す作業なので、一人の作業者が年間登録できる細胞種類数は熟練した技術者で全て順調に培養が進行してい

る場合で 20 種程度である。マイコプラズマの汚染を検出して除染作業が加われば、その間 1 ヶ月程度新しい細胞の新規登録作業はできなくなるので、登録数は減少する。こうしたことを平均して現在細胞を培養できる技術者は 3.5 名の体制で 2005 年は新規に 53 種を登録し、2003 年から 2005 年までの登録数は 101 種類で年平均 33.7 と若干少なめであった。細胞バンクが設立された 1984 年からの収集の経緯は次の図に示した。細胞収集は事業開始後急速に増加したが、収集数

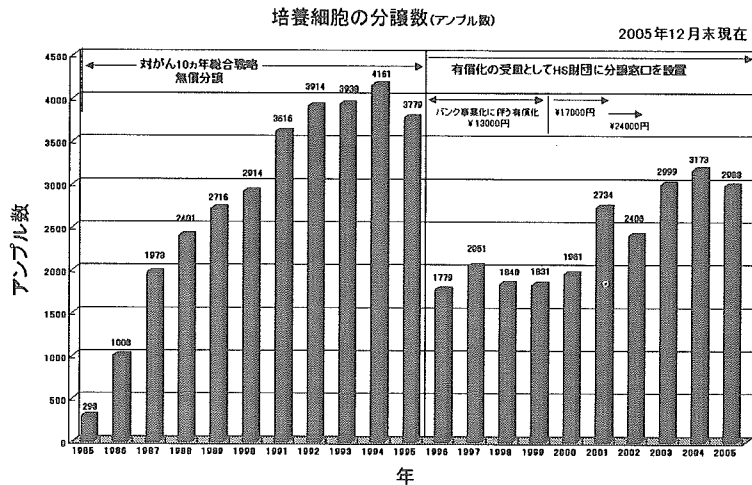
が増えるに従って細胞の維持に手間取るようになって収集が困難になってきた。その後、増員、HS 研究資源バンクとの提携、民間の細胞バンクの事業休止による当バンクへの細胞の移管があり、2001 年以降の細胞の収集は順調に増加するようになり現在に至っている。特に、2005 年からは再生医療に関連する研究資源としてヒト間葉系幹細胞の寄託が急速に増えており、それに答えることができるようバンクシステムの整備を開始しているものである。

JCRB細胞バンク保存細胞株数  
(種類数)



このように収集して正規登録した細胞は、HS 研究資源バンクに送付してそこから日本

全国あるいは海外へ分譲している。

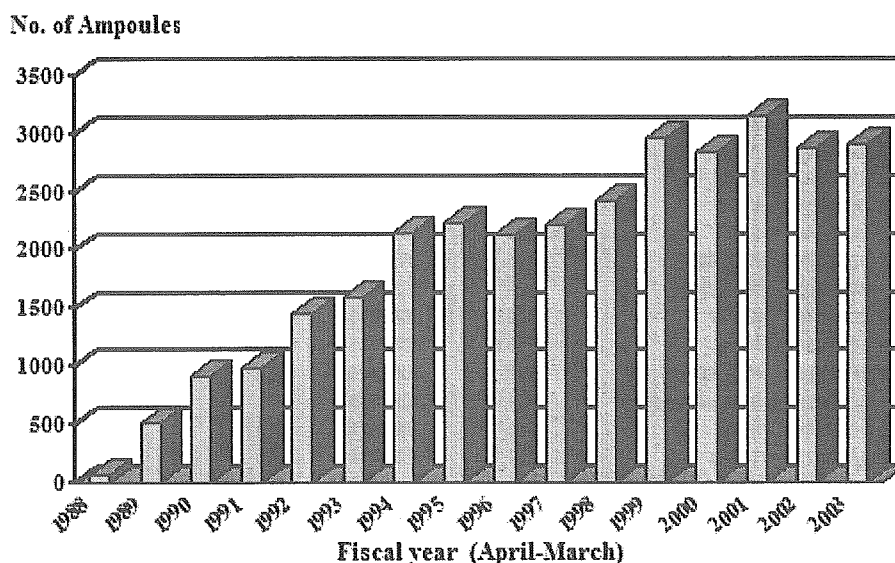


厚生労働省細胞バンクの実績 (1985年から2005年)

対がん10ヵ年総合戦略の元で実施されていた最初の10年間の最後の年は、年間分譲数が5000アンプルほどに増加したが、その後総務庁の勧告に従って有償化したところ、年間分譲数は1700アンプルまで減少した。有償化への評価は難しいところである。無償で提供することによって簡単に利用してもらえることができれば汚染細胞やクロスコンタミした細胞の利用を積極的に減らすことができると考えられる反面、そうした問題とは別に無償だから使わない細胞もついでに手に入れておこうというケースもあり必ずしも効率的ではなくなる。それぞれの部門の人々が少しづつでもコスト意識を持って研究を行うということも重要なので、適正な価格であれば有償化のほうが望ましい。また、有償で配布することを意識すれば事業を実

施しているバンク側の主体も、それなりの意識を持って質の高い細胞を提供することに積極的になるという点も重要な点ではないだろうか。

さて、有償化によって年間1700アンプルまでに減少した分譲数は、2001年頃から徐々に増加に転じて2003年には3000アンプルまでに回復した。その後、2005年まで横這いとなっている。次の図は理化学研究所細胞バンクが公開している細胞分譲数の年次変化であるがやはり、1999年を境に定常数になっている。両バンクを合わせて年間約6000アンプルが主に日本の研究者によって利用されていることになる。今後、品質管理のさらなる改善等を志向して、分譲数の改善を図りたいと考えている。



理化学研究所細胞バンクの実績（1988年から2003年、HP公開データ）

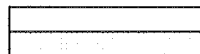
当バンク（JCRB細胞バンク）はこれまで利用者は基礎研究を行っていると考えて細胞を分譲してきた。しかし、近年は企業ユーザーも増加しつつあり、ウイルス検査が十分になされていないという不満を頂くことが増えてきているが、このテーマには十分に対応できていなかった。しかし、現在移転により施設整備がはかられ、新しい体制が確立して現在実施の可能性が高まってきたので、来年度からこの点を重視してウイルス混入の否定試験を実施した細胞の提供を可能にしたいと考え、準備を進めている。

現実には、既にPCR実験系は細胞の基礎的な品質管理技術として定着し、我々も十分な経験をつんできた。したがって、ウイルスを検出するためのPCRプライマーを確立できれば自然にルーチン化して検査体制を構築することができると考えている。

こうした試みと同時に、2005年度からは、一般研究者の依頼にこたえて、マイコプラズマ検査や、STR分析による識別検査などの受託を受けることにした。創薬や治療などへの培養細胞の応用が始まりつつあることから、マイコプラズマ否定試験やウイルス否定試験などの結果が必要で、場合によっては民間企業の受託ではなく、公的機関による検査結果が必要な場合もあるようなので、今年度末に実施体制を確立した。依頼方法等はホームページに掲載した (<http://cellbank.nibio.go.jp/>)。

JCRB細胞バンクで収集した細胞はヒューマンサイエンス研究資源バンクを通じて分譲している。2004年度と2005年度に分譲した細胞の分譲実績のうち、多く利用された細胞の上位30件は次の表に示したとおりである。

| 2004年 (1~12月) |          |              | 2005年 (1~12月) |            |                    |       |
|---------------|----------|--------------|---------------|------------|--------------------|-------|
| 順位            | 資源番号     | 資源名          | 分譲数/月         | 資源番号       | 資源名                | 分譲数/月 |
| 1             | JCRB9068 | 293          | 6.3           | JCRB9014   | 3T3 L1             | 6.5   |
| 2             | JCRB0085 | HL60         | 5.1           | JCRB1054   | Hep G2             | 5.8   |
| 3             | JCRB9014 | 3T3 L1       | 5.0           | JCRB9068   | 293                | 5.0   |
| 4             | JCRB0160 | LI90         | 4.8           | JCRB0023   | RBL-2H3            | 4.8   |
| 5             | JCRB0403 | HuH-7        | 4.8           | JCRB0403   | HuH-7              | 4.5   |
| 6             | JCRB1054 | Hep G2       | 4.5           | ☆ IF050271 | HUV-EC-C           | 3.9   |
| 7             | JCRB0023 | RBL-2H3      | 4.3           | ☆ JCRB0160 | LI90               | 3.8   |
| 8             | JCRB0134 | MCF-7        | 4.0           | JCRB0134   | MCF-7              | 3.6   |
| 9             | JCRB9004 | HeLa         | 3.5           | JCRB0254   | MKN45              | 3.2   |
| 10            | IF050271 | HUV-EC-C     | 3.2           | JCRB9004   | HeLa               | 3.2   |
| 11            | JCRB0202 | B16 melanoma | 3.1           | JCRB0603   | V79                | 2.9   |
| 12            | JCRB9021 | U937         | 2.8           | JCRB0739   | PC-12              | 2.8   |
| 13            | JCRB0112 | THP-1        | 2.7           | JCRB0085   | HL60               | 2.5   |
| 14            | JCRB0603 | V79          | 2.7           | JCRB0202   | B16 melanoma       | 2.4   |
| 15            | JCRB0739 | PC-12        | 2.7           | JCRB9005   | BALB/3T3 clone A31 | 2.1   |
| 16            | JCRB0255 | MKN74        | 2.4           | JCRB9021   | U937               | 2.1   |
| 17            | IF050416 | 3T3-L1       | 2.3           | IF050081   | Neuro-2a           | 2.0   |
| 18            | JCRB0254 | MKN45        | 2.3           | JCRB0076   | A549               | 2.0   |
| 19            | JCRB9127 | COS-7        | 2.2           | JCRB0145   | MEB 5              | 2.0   |
| 20            | IF050081 | Neuro-2a     | 2.0           | JCRB9127   | COS-7              | 2.0   |
| 21            | JCRB0104 | KU812        | 2.0           | IF050288   | U-251 MG           | 1.8   |
| 22            | JCRB0615 | 5611         | 1.9           | JCRB0615   | NIH/3T3 clone 5611 | 1.8   |
| 23            | JCRB9018 | CHO-K1       | 1.9           | JCRB0611   | KATOIII            | 1.6   |
| 24            | JCRB0076 | A549         | 1.8           | JCRB0621   | NB-1               | 1.6   |
| 25            | JCRB0252 | MKN1         | 1.8           | JCRB1025   | MKN7               | 1.6   |
| 26            | JCRB0099 | HH           | 1.8           | IF050416   | 3T3-L1             | 1.5   |
| 27            | JCRB0019 | K562         | 1.7           | ☆ JCRB0501 | TIG-1-20           | 1.5   |
| 28            | JCRB9054 | IMR-90       | 1.7           | ☆ IF050075 | WI-38              | 1.4   |
| 29            | JCRB9094 | DLD-1        | 1.7           | JCRB0019   | K562               | 1.4   |
| 30            | JCRB9110 | PC-3         | 1.6           | JCRB0156   | KHYG-1             | 1.4   |
| 合計            |          |              | 90.1          | 合計         |                    | 82.4  |



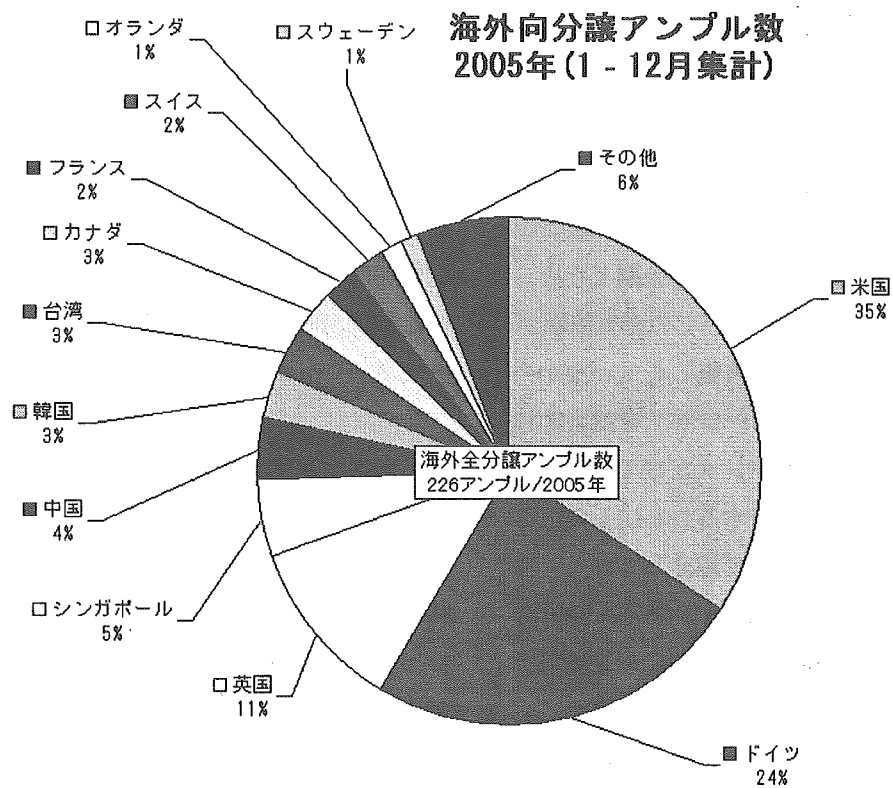
☆

ATCCIに登録されていない株  
左表でもベストセラーである株  
ヒト正常細胞 (プライマリー)

興味深い点は分化研究に利用される細胞の利用が高いという点である。HL60, LI90, 3T3L1, 等は分化能を持つ細胞として知られており利用頻度も高い。また、ATCCにも無い、日本独自の細胞の利用も多くなっているようで、独自細胞を持つことは事業を発展させるうえで貢献するのではないかと考えられる。また、ヒト正常細胞も2004年、2005年に4種類が入っており、興味を持たれる細

胞の一つであることを伺わせる。2005年から成育医療センターから間葉系幹細胞の寄託があり、現在その登録作業が進行中であるが、こうした細胞に関する需要が今後増加するのではないかと予想している。

国外からの細胞分譲の依頼は毎年コンスタントに200アンプルほどあり、定常状態を保っている。



内訳は、米国、ドイツ、英国からの依頼が多いようであるが、日本人由来の細胞への分譲依頼が多いとのことである。ただし年間

200アンプル程度での集計なので正確な意味づけはできない。今後もコンスタントに海外からの依頼はあると考えられる。



## 培養細胞におけるクロスカルチャーコンタミナーションの発生に関するバンク外細胞の調査

細胞バンクでクロスコンタミナーションの調査を実施している旨情報を公開したところ、HSG という細胞についての調査依頼があった。受託調査はまだ実施ししていなかったが、クロスコンタミナーションを総合的に調査出来るのは当細胞バンクだけであったので、依頼に答えて調査することにした。ここにその結果を事例として紹介しておく。ちなみに、HSG という細胞株は治療等に利用するための重粒子線の線量測定の際の生物学的測定をする標準細胞としても利用されていたが、その性格からバンクに登録したほうが良いとの配慮で数年前に寄託され現在では既に公開している。その寄託の際に、本細胞が HeLa 細胞では無いかという結果を得てホームページ上で公開しことが当該細胞の問題についての最初の公式な見解だった。ただし、重粒子線の線量測定について言えば、当該細胞が HeLa 細胞であったとしても、データが十分に添付されて、論文等で公開されていれば特に問題はないので公開を継続している (JCRB1070 HSGGc-C5、<http://cellbank.nibio.go.jp/celldata/jcrb1070.html>)。

HSG 細胞は 1977 年に大阪大学・歯学部の白砂らによって樹立された細胞系で介在部導管上皮細胞であり、現在でも歯学領域の研究において利用されることが多い。初めて当バンクに寄託依頼があった 2003 年以降の STR-PCR 法による細胞個別識別解析結果に関して下記に詳細を記載した。

### ①JCRB 細胞バンクへの寄託 (2003 年 6 月)

当バンクには、2003 年 6 月に放射線医学総合研究所の古澤先生より HSG 亜株の HSGc-C5 細胞が寄託された。品質管理の過程において細胞個別識別解析を STR-PCR 解析法により実施した結果、HeLa 細胞のクロスカルチャーコンタミナーションが推定された。

### ②T 大学・臨床分子生物学講座 からの STR 解析依頼

T 大学より HSG 細胞とその亜株ならびに HSY 細胞の STR 解析依頼があり (下記 4 種)、解析を行った結果、すべてで HeLa 細胞のクロスカルチャーコンタミナーションが推定された。

|          |                |
|----------|----------------|
| HSG      | : 顎下腺由来        |
| HSG-AZA1 | : 顎下腺由来 筋上皮細胞型 |
| HSG-AZA3 | : 顎下腺由来 腺房細胞型  |
| HSY      | : 耳下腺由来 腺癌細胞   |

### ③ M 大学・歯学部・口腔外科学第二講座 からの STR 解析依頼

M 大学より HSG 細胞とその亜株ならびに HSY 細胞の STR 解析依頼があり (下記 4 種)、解析を行った。結果は依頼を受けたすべての細胞で HeLa 細胞のクロスカルチャーコンタミナーションが推定された。

|          |               |
|----------|---------------|
| HSG      | : 顎下腺由来       |
| HSG-AZA1 | : 顎下腺由来       |
| HSG-AZA3 | : 顎下腺由来 腺房細胞型 |
| HSY      | : 耳下腺由来 腺癌細胞  |

### ④医薬基盤研究所内部からの STR 解析依頼

HSG 細胞と HSY 細胞の STR 解析依頼があり (下記 2 種)、解析を行った結果、ともに HeLa 細胞

胞のクロスカルチャーコンタミネーション HSY : 耳下腺由来 腺癌細胞  
が推定された。

HSG : 顎下腺由来

別添試料 : STR 解析結果一覧

(細胞Aと細胞Bで一致したピークの数) x 2

Evaluation Value (EV 値) =

-----  
で検出されたピークの数+細胞Bで検出されたピークの数

HeLa 細胞との一致率

| Cell Name     | EV値   | 備考               |
|---------------|-------|------------------|
| HeLa          | 1.000 | HeLa細胞           |
| HeLa.P3       | 1.000 | HeLa細胞亜株         |
| J-111         | 1.000 | HeLaクロスコンタミとして有名 |
| Flow7000      | 1.000 | HeLaクロスコンタミとして有名 |
| KB            | 1.000 | HeLaクロスコンタミとして有名 |
| HeLa229       | 1.000 | HeLa細胞亜株         |
| OST           | 1.000 | HeLaクロスコンタミとして有名 |
| HeLa S3       | 0.968 | HeLa細胞亜株         |
| WISH          | 0.968 | HeLaクロスコンタミとして有名 |
| Chang Liver   | 0.968 | HeLaクロスコンタミとして有名 |
| HeLa.P3       | 0.968 | HeLa細胞亜株         |
| HEp-2C-niid-n | 0.968 | HeLaクロスコンタミとして有名 |
| HEp-2C-niid-p | 0.968 | HeLaクロスコンタミとして有名 |
| HSY           | 0.933 | 千葉大学             |
| HSY           | 0.933 | 明海大学             |
| HuL-1         | 0.933 | HeLaクロスコンタミとして有名 |
| HSG-AZA3      | 0.903 | 千葉大学             |
| HSG-AZA1      | 0.903 | 千葉大学             |
| HSG           | 0.903 | 千葉大学             |
| HSGc-C5       | 0.903 | 放射線医学研究所         |
| HSG           | 0.903 | 明海大学             |
| HSG-AZA1      | 0.903 | 明海大学             |
| HSG-AZA3      | 0.903 | 明海大学             |
| HeLa S3       | 0.903 | HeLa細胞亜株         |
| HeLa AG       | 0.897 | HeLa細胞亜株         |
| HeLa TG       | 0.897 | HeLa細胞亜株         |

検査結果は J C R B 細胞バンクで独自に蓄積した培養細胞に関する S T R 分析データベースで解析した。依頼を受けた H S Y、H S G 系列の細胞以外の細胞約 800 種以上の S T R 分析パターンを既にデータベース化し

てある。今回依頼を受けた H S G、H S Y の細胞についてそれらと同じ手法で DNA を抽出して P C R により増幅した断片を DNA シークエンサーで分析した。その結果をデータベースに登録した後、H S G のパターンと他の

800 種以上の細胞のパターンを比較して一致していると思われる可能性の高い細胞から順番に表示させて、H S GまたはH S Yがユニークかどうか調査した結果が上図である。一致率は上に示したように、2つのデータの相互比較として一致したピークの数を上記の式で算出して評価値 (EV) として算出した。上の図でわかるように、H S G、H S Y の2種類の細胞は HeLa 細胞と HeLa TG 等の亜株の中間に出現しておりしかも HeLa 細胞との間の EV 値は 0.903 であった。この値はこれまで細胞バンクで収集した細胞の中でクロスコンタミネーションが発生していた場合の解析を実施した結果、明らかにクロスコンタミネーションであることを示している値であった。この細胞については、今後は是非注意して使われるよう注意を促したい。

細胞のクロスコンタミネーションの例として記載したが、少なくとも、該当細胞に興味を持って入手した国内3研究室から依頼を受けて検査した結果である。このような事例があることを参考として紹介した。

## F. 研究発表

当該研究はわが国の厚生労働省管轄の細胞バンクに関連する研究である。結果として書けるものは論文とする努力はしているが、その多くは国内の研究者に情報提供をすることを目的とすることが多い。そのため、海外の雑誌より国内誌に日本語で発表することが多い点に留意されたい。

### 1) 国内

|      |    |
|------|----|
| 口頭発表 | 3  |
| 論文発表 | 10 |

そのうち主なもの

論文発表

1. 許南浩編、(書籍)細胞培養なるほど Q&A 羊土社(JCRB 細胞バンク協力)、2004 年
2. 増井 徹、今、医学研究を支える人体由来のモノと情報、法学セミナー、578、58-63、2003 年
3. 増井 徹、英国バイオバンクの意味するもの、ジュリスト、1247、29-36、2003 年
4. 田辺秀之：染色体テリトリー：間期核における染色体の核内配置と核高次構造に関する最近の研究。環境変異原研究 25：11-22 (2003)。
5. 田辺秀之：3D-FISH 法による染色体テリトリーの核内配置イメージング。生体の科学 55：82-89 (2004)。
6. 水澤 博、JCRB 細胞バンクと細胞バンク事業、バイオサイエンスとインダストリー(2005) 63:725-728.
7. 水澤 博、厚生労働省研究資源バンクのなすべき事、BioResource now!(遺伝学研究所)、(2005)1:1-2.
8. 竹内昌男、吉田東歩、澤田秀和、HSRRB のヒト組織由来研究資源、分子細胞治療 (2005), 4:511-515.
9. 増井 徹, 高田容子. 英国バイオバンクプロジェクト. 実験医学 (2005) 23(4): 522-529.
10. 増井 徹. ゲノム情報を基礎とした人体理解と薬. 日薬理誌 (2005) 126: 362-365.

### 2) 海外

|      |   |
|------|---|
| 口頭発表 | 2 |
| 論文発表 | 5 |

そのうち主なもの

論文発表

1. Yamada K, Suzuki T, Kohara A, Kato

- TA, Hayashi M, Mizutani T, Saeki K.  
Nitrogen-substitution effect on in vivo  
mutagenicity of chrysene. Mutat Res.  
2005 586(1):1-17.
2. Harasawa, R., Tanabe, H., Kurematsu,  
M., Mizusawa, H. & Suzuki, Y.,  
elf-Propagating calciferous particles  
detected in a human cell line Kasumi-6  
(JCRB1024), In vitro.
  3. Hideyuki Tanabe, Stefan Mueller,  
Michaela Neusser, Johann von Hase,  
Enzo Calcagno, Marion Cremer, Irina  
Solovei, Christoph Cremer, and Thomas  
Cremer : Evolutionary conservation of  
chromosome territory arrangements in  
cell nuclei from higher primates. Proc  
Natl Acad Sci USA 99 : 4424-4429  
(2002).
  4. Hideyuki Tanabe, Felix A. Habermann,  
Irina Solovei, Marion Cremer, Thomas  
Cremer: Non-random radial  
arrangements of in terphase chromosome  
territories: evolutionary  
considerations and functional  
implications. Mutat Res 504 : 37-45  
(2002).
  5. Masamitsu Honma, Satoshi Tadokoro,  
Hiroko Sakamoto, Hideyuki Tanabe,  
Masanobu Sugimoto, Yasuhiro Furuichi,  
Takamoto Satoh, Toshio Sofuni, Makoto  
Goto, Makoto Hayashi : Chromosomal  
instability in B-lymphoblastoid cell  
lines from Werner and Bloom syndrome  
patients. Mutat Res 520 : 15-24 (2002).
- G. 知的所有権の出願・取得状況  
なし