

200936060A

厚生労働科学研究費補助金
難治性疾患克服研究事業

ライソゾーム病を含む先天性代謝異常症および自己免疫性
肝炎、劇症肝炎、特発性門脈圧亢進症、肝外門脈閉塞症、
Budd-Chiari 症候群、肝内結石症、肝内胆管障害に由来する
生体試料の収集・バンク化

平成 21 年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 梅澤 明弘

平成 22 (2010) 年 4 月

厚生労働科学研究費補助金
難治性疾患克服研究事業

ライソゾーム病を含む先天性代謝異常症および自己免疫性
肝炎、劇症肝炎、特発性門脈圧亢進症、肝外門脈閉塞症、
Budd-Chiari 症候群、肝内結石症、肝内胆管障害に由来する
生体試料の収集・バンク化

平成 21 年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 梅澤 明弘

平成 22 (2010) 年 4 月

目 次

I	総括研究報告書	1
	ライソゾーム病を含む先天性代謝異常症および自己免疫性肝炎、劇症肝炎、特 発性門脈圧亢進症、肝外門脈閉塞症、Budd-Chiari 症候群、肝内結石症、肝内 胆管障害に由来する生体試料の収集・バンク化	梅澤 明弘
II	分担研究報告書	5
	1, 適応判定・周術期管理の診療指針作成・予後調査・肝細胞移植に関する研究 笠原 群生	7
	2, 生体試料の収集および病理病態学的形態の検討 中川 温子	9
	3, 難病研究資源バンクにおける疾患患者試料収集におけるシステム化に関す る研究 亀岡 洋祐	11
III	研究成果に関する一欄表	17
IV	研究成果の刊行物・別冊	21

I 総括研究報告書

ライソゾーム病を含む先天性代謝異常症および自己免疫性肝炎、劇症肝炎、特発性門脈圧亢進症、肝外門脈閉塞症、Budd-Chiari 症候群、肝内結石症、肝内胆管障害に由来する生体試料の収集・バンク化

梅 澤 明 弘

ライソゾーム病を含む先天性代謝異常症および自己免疫性肝炎、劇症肝炎、特発性門脈圧亢進症、肝外門脈閉塞症、Budd-Chiari 症候群、肝内結石症、肝内胆管障害に由来する生体試料の収集・バンク化

研究代表者 梅澤明弘 国立成育医療センター研究所 部長

研究要旨：本研究では、国立成育医療センターの特徴を生かし、ライソゾーム病を含む先天性代謝異常症の患者より組織の提供を受け、バンク登録を行う。可能であれば組織より細胞株の樹立を行う。我々の樹立した細胞株を日本国内の公的細胞バンク（独立行政法人 医薬基盤研究所）に登録し、他の研究施設より要請があった場合に提供できる体制を構築する。本研究で提供される細胞は、日本国内で進められている様々なライソゾーム病を含む先天性代謝異常症に対する治療法の開発材料として極めて価値が高いものであり、その細胞の蓄積は日本国の資産とも言えるものである。これらの疾患に対する遺伝子発現データベース・分化形質を伴った提供システム構築ならびに技術革新は、ライソゾーム病を含む先天性代謝異常症への基盤資源となり、科学立国を目指す社会への責務である。

A. 研究目的

ライソゾーム病を含む先天性代謝異常症に由来するヒト間葉系細胞について樹立・培養・維持・保存にかかる一連の行程について細胞品質管理技術を開発する。培養した細胞ないしは不死化させた細胞株を日本国内公的細胞バンク（独立行政法人医薬基盤研究所）に登録し、他の研究施設より要請があった場合に高い安全性を有し、標準化された培養システムによって増殖する間葉系細胞を提供できる体制を構築する。

B. 研究方法

ライソゾーム病を含む先天性代謝異常症に由来するヒト細胞について樹立・培養・維持・保存にかかる一連の行程について細胞品質管理技術を開発する。対照として、従来より蓄積されているヒト由来組織（成育バイオリソース：月経血、臍帯血、末梢血、胎盤、子宮内膜、指、眼球、軟骨等）の間葉系幹細胞を用いる。同時に従来より蓄積されている骨髓由来の間葉系細胞を用いる。本申請は基盤的な開発研究ではあり、ヒト細胞を分離し、生存を保つ培養条件、方法を確立し、病態解明研究に必要な細胞量を確保する。

(1)ライソゾーム病を含む先天性代謝異常症に由来するヒト細胞の調整とプロファイリングと公的細胞バンク登録

当該組織に由来する細胞の単離、培養を行う。さらに新たに単離した間葉系細胞に対しても、

同様に後の研究を進めるための蓄積をはかる。そのデータを利用して、これらの細胞が生存状態を保つ培養条件、方法等を確立し、公的細胞バンクへの情報提供とする。

(2) 免疫不全マウスへのヒト細胞の移植

ライソゾーム病を含む先天性代謝異常症に由来する細胞を用いて免疫不全マウス（NOG: NOD/SCID/IL-2R γ ノックアウトマウス）への移植をおこなう。生体内における様々な反応、遺伝子発現を観察しバンクへの提供データとする。主任研究者は従来から病理形態学的解析を専門としており、移植後の病理組織学的な解析を推進する。光学顕微鏡レベルのみならず、超微形態学的検討も同時に遂行し、寄託した細胞の情報として添付する。

(倫理面への配慮)

1. 生体試料の収集に関する倫理

本研究においては、すでに健康保険法上で承認されている医療行為や実施するすべてにおいて、患者もしくは保護者に対するインフォームドコンセントを行い、同意を得て行うものとする。新たな手術法、検査法あるいはを開発した場合は、その試用前にいずれも倫理委員会の審査を得る予定である。詳細な疫学統計上の個人情報取り扱いに関して、個々の症例の情報を集積する場合は「疫学研究に関する倫理指針」に準じて研究遂行する。また、機関内倫理委員会にて審査を受け、承認を得る。遺伝情報

解析については、倫理指針に則り機関内倫理委員会にて審査・承認を得る。

2. 動物に対する倫理

実験動物を用いる研究については、国立成育医療センター研究所動物実験指針に準拠して研究を実施する(承認番号2003-002,2005-003)。特に、動物愛護と動物福祉の観点から実験動物使用は、目的に合致した最小限にとどめる。またその際、麻酔等手段により苦痛を与えない等の倫理的配慮をおこなう。実験者は、管理者と相互協力のもと適切な環境のもと飼育管理を行う。

C. 研究結果

国立成育医療センター倫理委員会にて「ライソゾーム病を含む先天性代謝異常症および自己免疫性肝炎、劇症肝炎、特発性門脈圧亢進症、肝外門脈閉塞症、Budd-Chiari 症候群、肝内結石症、肝内胆管傷害等の患者に由来する生体試料の収集・バンク化」(受付番号350)として審査を受け、承認された。その際、「難治性疾患研究資源バンク」への寄託登録を同意事項に盛り込むことで、生体試料収集のためのバンク化への一助となった。

D. 考察

患者試料収集にかかる単純ではない問題点が明確となった。一つにはいうまでもなく医学研究における倫理問題の取り扱いである。主任研究者が所属する臨床機関における倫理審査委員会への申請承認の手続きは極めて重要である。我々の研究班における研究利用とそれにより期待される成果を倫理委員会にて指摘された。バンク化のみに対する理解を得られなかったのは、説明不足によるものなのかは疑問の余地がある。難病研究資源バンクそのものが研究の目的となってもよいと考えている。

E. 結論

- 1, 本事業を遂行する上で倫理委員会の承認に時間を要した。
- 2, 検体を収集することが難治性疾患克服のために重要である。

F. 研究発表

論文発表

1. Kawamichi Y, Cui CH, Toyoda M, Makino H, Horie A, Takahashi Y, Matsumoto K, Saito H, Ohta H, Saito K, Umezawa A. Cells of Extraembryonic Mesodermal Origin Confer Human Dystrophin in the Mdx Model of Duchenne Muscular Dystrophy. *J Cell Physiol* (in press)

2. Nagata S, Toyoda M, Yamaguchi S, Hirano K, Makino H, Nishino K, Miyagawa Y, Okita H, Kiyokawa N, Nakagawa M, Yamanaka S, Akutsu H, Umezawa A, Tada T. Efficient reprogramming of human and mouse primary extra-embryonic cells to pluripotent stem cells. *Genes Cells*. 14(12):1395-1404, 2009.
3. Takahashi H, Toyoda M, Birumachi J, Horie A, Uyama T, Miyado K, Matsumoto K, Saito H, Umezawa A. Shortening of human cell life span by induction of p16ink4a through the platelet-derived growth factor receptor beta. *J Cell Physiol*. 221(2):335-342, 2009.
4. Makino H, Toyoda M, Matsumoto K, Saito H, Nishino K, Fukawatase Y, Machida M, Akutsu H, Uyama T, Miyagawa Y, Okita H, Kiyokawa N, Fujino T, Ishikawa Y, Nakamura T, Umezawa A. Mesenchymal to embryonic incomplete transition of human cells by chimeric OCT4/3 (POU5F1) with physiological co-activator EWS. *Exp Cell Res*. 315(16):2727-2740, 2009.
5. Yazawa T, Inanoka Y, Mizutani T, Kuribayashi M, Umezawa A, Miyamoto K. Liver receptor homolog-1 regulates the transcription of steroidogenic enzymes and induces the differentiation of mesenchymal stem cells into steroidogenic cells. *Endocrinology*. 150(8):3885-3893, 2009.

G. 知的財産権の出願・登録状況

なし

II 分担研究報告書

1. 適応判定・周術期管理の診療指針作成・予後調査・肝細胞移植に関する研究
笠原 群生
2. 生体試料の収集および病理病態学的形態の検討
中川 温子
3. 難病研究資源バンクにおける疾患患者試料収集におけるシステム化に関する研究
亀岡 洋祐

適応判定・周術期管理の診療指針作成・予後調査・肝細胞移植に関する研究

研究分担者 笠原群生 国立成育医療センター 医長

研究要旨：本研究では、国立成育医療センターの特徴を生かし、ライソゾーム病を含む先天性代謝異常症および自己免疫性肝炎、劇症肝炎、特発性門脈圧亢進症、肝外門脈閉塞症、Budd-Chiari 症候群、肝内結石症、肝内胆管障害の患者より組織の提供を受け、バンク登録を行う。可能であれば組織より細胞株の樹立を行う。本年度は肝臓摘出手術からの手術検体の余剰分利用に関わる倫理申請を行った。

A. 研究目的

ライソゾーム病を含む先天性代謝異常症および自己免疫性肝炎、劇症肝炎、特発性門脈圧亢進症、肝外門脈閉塞症、Budd-Chiari 症候群、肝内結石症、肝内胆管障害に由来するヒト間葉系細胞について樹立・培養・維持・保存にかかる一連の行程について細胞品質管理技術を開発する。本年度は研究試料となる生体肝移植を行う際の余剰分の患者様からの分与に関わる倫理的手続きを明確にし、難治性疾患克服研究の礎を築くことを目的とする。

B. 研究方法

ライソゾーム病を含む先天性代謝異常症および自己免疫性肝炎、劇症肝炎、特発性門脈圧亢進症、肝外門脈閉塞症、Budd-Chiari 症候群、肝内結石症、肝内胆管障害の患者様やその家族に対する手術検体余剰分をご提供いただくための倫理的手続きを明確にする。

（倫理面への配慮）

生体試料の収集に関する倫理

本研究においては、すでに健康保険法上で承認されている医療行為や実施するすべてにおいて、患者もしくは保護者に対するインフォームドコンセントを行い、同意を得て行うものとする。機関内倫理委員会にて審査を受け承認を得る。

C. 研究結果

国立成育医療センター倫理委員会にて「ライソゾーム病を含む先天性代謝異常症および自己免疫性肝炎、劇症肝炎、特発性門脈圧亢進症、肝外門脈閉塞症、Budd-Chiari 症候群、肝内結石症、肝内胆管障害等の患者に由来する生体試料の収集・バンク化」（受付番号 350）として審査を受け、承認された。その際、「難

治性疾患研究資源バンク」への寄託登録を同意事項に盛り込むことで、生体試料収集のためのバンク化への一助となった。

D. 考察

本倫理申請を行うにあたり、さまざまな指摘事項が示された。バンクに登録・寄託する試料の明確化（採取された試料そのものなのか、それから分離し培養した細胞なのか）、研究の範囲（“病態解明”を行うのであれば、研究方法についてのより詳細な記載や、説明文への具体的な記述が望ましい）、適切な表現（“ゲノム情報”は誤解を生じやすいので「臨床情報」等に訂正することが望ましい、“当センター”と“バンク”での取り扱いを分けて記載することなど）である。これらの指摘事項について、一つ一つ具体的に回答、見直しを行うことにより、手続きの明確化を図ることができた。

E. 結論

本研究で提供される細胞および遺伝子は、日本国内で進められている様々なライソゾーム病を含む先天性代謝異常症および自己免疫性肝炎、劇症肝炎、特発性門脈圧亢進症、肝外門脈閉塞症、Budd-Chiari 症候群、肝内結石症、肝内胆管障害に対する治療法の開発材料として極めて価値が高いものであり、その細胞および遺伝子の蓄積は日本国の資産となる。また、バンク化された細胞を用いた iPS 細胞の樹立研究も行えることから、発生的な病態解明の重要な礎となる。「難治性疾患研究資源バンク」はそのような重大な責務を担ったバンクであることを認識したうえで、細胞提供の道筋をつけることができたことは大きな成果である。

F. 研究発表

Kasahara M, Horikawa R, Sakamoto S, Shigeta T, Tanaka H, Fukuda A, Abe K, Yoshii K, Naiki Y, Kosaki R, Nakagawa A. Living donor liver transplantation for glycogen storage disease type Ib. Liver Transpl. 15(12):1867-71. 2009

Kasahara M, Nakagawa A, Sakamoto S, Tanaka H, Shigeta T, Fukuda A, Nosaka S, Matsui A. Living donor liver transplantation for congenital absence of the portal vein with situs inversus. Liver Transpl. 15(11):1641-3. 2009

G. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得 特になし
2. 実用新案登録 特になし
3. その他 特になし

生体試料の収集および病理病態学的形態の検討

研究分担者 中川温子 国立成育医療センター 医長

研究要旨：本研究では、国立成育医療センターの特徴を生かし、ライソゾーム病を含む先天性代謝異常症および自己免疫性肝炎、劇症肝炎、特発性門脈圧亢進症、肝外門脈閉塞症、Budd-Chiari 症候群、肝内結石症、肝内胆管障害の患者より組織の提供を受け細胞株の樹立を行う。我々の樹立した細胞株を日本国内の公的細胞バンク（独立行政法人 医薬基盤研究所）に登録し、他の研究施設より要請があった場合に提供できる体制を構築する。本研究で提供される細胞は、同意を得た患者よりご提供いただき、樹立、培養を行うものである。

A. 研究目的

ライソゾーム病を含む先天性代謝異常症および自己免疫性肝炎、劇症肝炎、特発性門脈圧亢進症、肝外門脈閉塞症、Budd-Chiari 症候群、肝内結石症、肝内胆管障害に由来するヒト間葉系細胞について樹立・培養・維持・保存にかかる一連の行程について細胞品質管理技術を開発する。本研究で提供される細胞および遺伝子は、同意を得た患者様より病理検体の余剰分をご提供いただき、樹立、培養を行うものであり、病理学的所見は大変重要な基礎情報となる。患者様に不利益を起こさせない体制作りが重要となる。

B. 研究方法

ライソゾーム病を含む先天性代謝異常症および自己免疫性肝炎、劇症肝炎、特発性門脈圧亢進症、肝外門脈閉塞症、Budd-Chiari 症候群、肝内結石症、肝内胆管障害に由来するヒト細胞について樹立・培養・維持・保存にかかる一連の行程について細胞品質管理技術を開発する。

（倫理面への配慮）

生体試料の収集に関する倫理

本研究においては、すでに健康保険法上で承認されている医療行為や実施するすべてにおいて、患者もしくは保護者に対するインフォームドコンセントを行い、同意を得て行うものとする。新たな手術法、検査法あるいはを開発した場合は、その試用前にいずれも倫理委員会の審査を得る予定である。詳細な疫学統計上の個人情報の取り扱いに関して、個々の症例の情報を集積する場合は「疫学研究に関する倫理指針」に準じて研究遂行する。また、機関内倫理委員会にて審査を受け、承認を得る。遺伝情報解析については、倫理指

針に則り機関内倫理委員会にて審査・承認を得る。

C. 研究結果

病理学的診断は検体提供を判断する重要な診断である。これらが明確に行われるとにより、患者様の不利益を回避した、円滑な提供体制が構築できた。ライソゾーム病を含む先天性代謝異常症および自己免疫性肝炎、劇症肝炎、特発性門脈圧亢進症、肝外門脈閉塞症、Budd-Chiari 症候群、肝内結石症、肝内胆管障害の患者様より生体試料の提供を受けることのできる施設は国内に他になく、極めて希少な生体試料の収集が見込まれる。

D. 考察

国立成育医療センターでは、当該疾患の治療のために全国各地より患者を受け入れている。本研究で提供される細胞および遺伝子は、治療法の開発材料として極めて価値が高いものであり、その細胞および遺伝子の蓄積は日本国の資産とも言えるものである。これらの疾患に対する病理組織的検討は、当該疾患克服への重要な基盤資源となる。

E. 結論

病理病態学的検討内容を検体(細胞等)につけることができるように主任研究者が考慮すべきである。

F. 研究発表

Kasahara M, Horikawa R, Sakamoto S, Shigeta T, Tanaka H, Fukuda A, Abe K, Yoshii K, Naiki Y, Kosaki R, Nakagawa A. Living donor liver transplantation for glycogen storage disease type Ib. Liver Transpl. 15(12):1867-71. 2009

Kasahara M, Nakagawa A, Sakamoto S, Tanaka H, Shigeta T, Fukuda A, Nosaka S, Matsui A. Living donor liver transplantation for congenital absence of the portal vein with situs inversus. Liver Transpl. 15(11):1641-3. 2009

G. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得 特になし
2. 実用新案登録 特になし
3. その他 特になし

難病研究資源バンクにおける疾患患者試料収集における
システム化に関する研究

研究分担者 亀岡洋祐 独立行政法人医薬基盤研究所 主任研究員

研究要旨：本分担研究では「難治性疾患対策研究、生体試料等の収集に関する研究」により収集された患者試料を集中化して品質管理を行う「難病研究資源バンク」を創設に伴う問題点を検討し、統合的管理・支援体制を整備し、品質管理された試料を公平に基礎研究機関に提供するシステム構築を目指している。収集研究班へのアンケート調査および収集研究班担当者との討議により患者試料収集に係る単純ではない問題点を明確にすることができた。また基盤研究所内部での難病研究資源バンク専属の医学研究倫理審査委員会を設立することができた。システム整備に関しては、患者試料を処理・検査・保管管理のための施設・機器の整備を行うとともに、コード管理システムの構築を行った。

A. 研究目的

難治性疾患のうち頻度の低い疾患については、臨床現場において患者を経験することはまれであり、患者試料等の集中化がなされなければ、多数の症例試料を必要とする疾患克服研究の実現は困難である。このような希少疾患試料を経年蓄積収集し集中保存管理し、研究者に提供することで統計的に有意な研究が可能となり、この困難性を乗り越えることができる。

本分担研究の目的は難治性疾患試料の研究資源バンクである「難病研究資源バンク」を設立するための問題点を明らかにし、難病研究資源バンクの具体的なシステム構築を検討することによって、難治性疾患克服研究の推進に貢献することにある。

これまで20年以上にわたり継続されてきた難治性疾患克服研究班の協力を得て試料等を「難病研究資源バンク」に集中化し、

厳しく品質管理された患者試料を一定の規模で集積し統一的研究試料の提供を行うことにより、班内の共同研究を支援すると同時に班外の研究者への公平かつ効率的な研究利用促進を図り、難病研究資源のワンストップを創生することは疾患克服研究推進に大いに貢献することが考えられる。

試料提供の公平性に関しても、これまでの公的バンク運営の経験やノウハウ等を活かすとともに、第三者機関として研究資源利用審査委員会（仮称）を設置して偏りのない資源提供システムを構築することによって担保することが可能になる。疾患患者の権利保護や研究利用の倫理問題、また診断臨床医の権利など、法的倫理的及び権利調整の問題克服が重要課題でありこの課題での具体的対応策についても検討する。

B. 研究方法

難治性疾患克服研究事業の対象疾患は指定 130 疾患と多岐にわたり個々の疾患の克服研究を進める上で有用な研究試料も多種類にわたる。疾患の性質により、研究資源として収集される生体試料は多種類に及ぶ。しかし、基本は血液などの採取しやすい試料が大勢を占めると考えられる。そこで、まず血液から得られる試料の基本操作方法や自動システム、分離された細胞・血漿・DNA などの分離試料の分注凍結保存を行うに当たり、2 次元バーコードチューブ（2D チューブ）システムを導入し、電子制御によりヒューマンエラーをできる限り回避するシステム構築を行う。

疾患研究に必要とされる試料への研究者側の要請も研究の方向性により多岐にわたると考えられるが、収集研究班へのアンケート調査を行うことにより収集対象試料や研究の目的を調査する。

本事業の特徴の一つに研究試料の収集と提供の両面において倫理問題、権利問題などの社会的法的問題が存在しており、医学研究倫理の専門家を加え、患者試料の収集において倫理問題に適切に対応することとし、難病研究資源バンク事業において特異的な医学研究倫理の問題や、試料収集研究に当たる研究班の優先性の問題などの法的、社会的問題について検討を行う。

C. 研究結果

本年度事業としては、患者試料収集の具体的な見通しを立てることを目的として平成 21 年 9 月から 11 月に全収集研究班（53 班）を対象にアンケート調査を行い 34 班より回答を得（回答率 64.1%）た。結果の概

略を図 1～5 に示す。集計の概略としては、1) 目的とする収集試料の種類は様々だが DNA の割合は高い、2) 半数が臨床検査時に試料収集を考えている、3) 既存収集試料の IC 取得の状況は半数でとられている、4) 3 分の 1 弱がゲノム解析を収集の目的としている、5) 試料の利用に関しては半数が研究班内での試料利用と共同研究利用に限定する、といった内容であった。

寄託された試料の基本操作方法や自動システム、分離された細胞・血漿・DNA などの分離試料の分注凍結保存を確実にする電子システム構築については、図 6、7 に示すように難病資源バンク内でのみ接続可能な室内 LAN によって管理し担当者がログインしたうえで記録入力を行い、2D チューブ保管管理システムと連動してヒューマンエラーをできる限り回避するシステム構築を行った。

本研究事業においては、難治性疾患という機微に触れる疾患を対象とする事業であること、また試料提供者（患者）の権利保護や試料を利用した公平な研究機会確保を行うための倫理的・法的・権利調整問題、また診断を行う臨床医の権利保障など、多岐にわたる課題の克服が重要な課題として位置づけられる。

基盤研においては、これまでも生物資源研究事業の中でヒト細胞の受け入れや分譲などについて組織内部および外部の研究倫理審査委員会においてヒト試料の研究利用に対応してきた実績と理論的研究の経験を有している。基盤研において難病研究資源バンク専任の医学研究倫理審査委員会を組織し患者試料受け入れにかかわる倫理申請に特化して審査する体制を構築した。

図 1

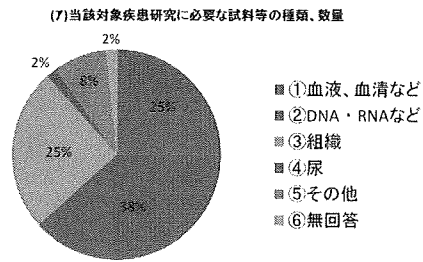


図 5

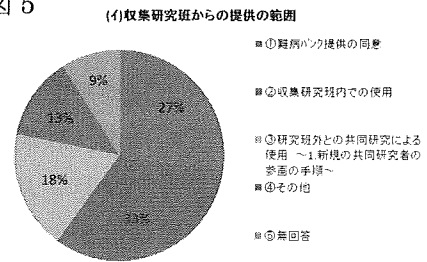


図 2

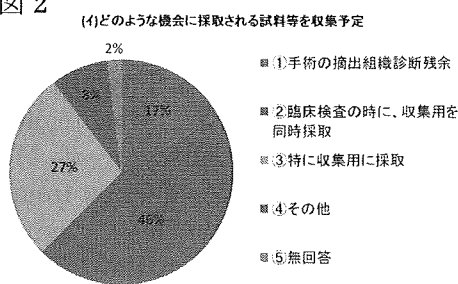


図 6

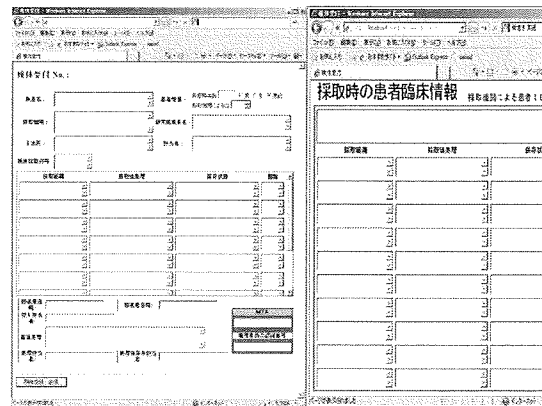


図 3

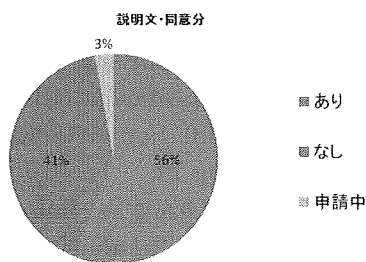


図 7

2Dバーコードシステムによる試料管理

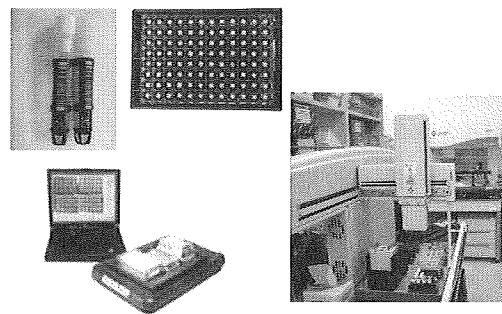
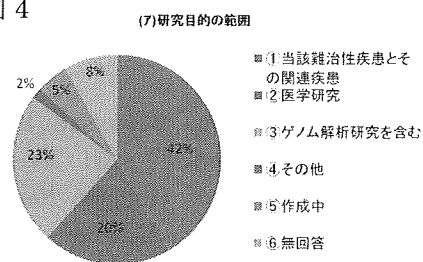


図 4



D. 考案

本分担研究では「難治性疾患対策研究、生体試料等の収集に関する研究」により収集された患者試料を集中化して品質管理を行う「難病研究資源バンク」を創設し、統合的管理・支援体制を整備して、品質管理

された試料を基礎研究機関に提供し、難治性疾患克服研究のより一層の効率的推進を図ることを目的としている。当初の事業予定では、疾患患者資料の収集が直ちに開始されることを想定していたが、収集研究班へのアンケート調査、また昨年9月に行われた事業説明会で各収集研究班の担当者との直接の話し合い、および直接、収集研究班担当者への訪問調査討議などを行い、患者試料収集に係る単純ではない問題点が明確となった。収集研究班の目的試料の種類も異なっており、個々の収集研究班に対して倫理申請上の必要事項など個別の対応を取りながら事業を進めた。

また、基盤研究所内部での難病研究資源バンク専属の医学研究倫理審査委員会の組織化のため基盤研医学研究倫理委員会の承認を受け、設立することができた。システム整備に関しては、患者試料を処理・検査・保管管理のための施設・機器の整備を行うとともに、コード管理システムの構築を行った。

E. 結論

本研究事業の目的は「難治性疾患対策研究、生体試料等の収集に関する研究」により収集された患者試料を集中化して品質管理を行う「難病研究資源バンク」を創設し、統合的管理・支援体制を整備して、品質管理された試料を公平に基礎研究機関に提供し、難治性疾患克服研究のより一層の効率的推進を図ることにある。収集研究班へのアンケート調査および収集研究班担当者との討議により患者試料収集に係る単純ではない問題点を明確にすることができた。また基盤研究所内部での難病研究資源バンク専属

の医学研究倫理審査委員会を設立することができた。システム整備に関しては、患者試料を処理・検査・保管管理のための施設・機器の整備を行うとともに、コード管理システムの構築を行った。

F. 健康危険情報

特になし

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Osada N, Hirata M, Tanuma R, Suzuki Y, Sugano S, Terao K, Kusuda J, Kameoka Y, Hashimoto K, Takahashi I. Collection of *Macaca fascicularis* cDNAs derived from bone marrow, kidney, liver, pancreas, spleen, and thymus. *BMC Res Notes*. 2009 Sep 29;2:199.
2. Miura NN, Komai M, Adachi Y, Osada N, Kameoka Y, Suzuki K, Ohno N. IL-10 is a negative regulatory factor of CAWS-vasculitis in CBA/J mice as assessed by comparison with Bruton's tyrosine kinase-deficient CBA/N mice. *J Immunol*. 2009 Sep 1;183(5):3417-24. Epub 2009 Aug 12.
3. Higashino A, Osada N, Suto Y, Hirata M, Kameoka Y, Takahashi I, Terao K. Development of an integrative database with 499 novel microsatellite markers for *Macaca fascicularis*. *BMC Genet*. 2009 Jun 5;10:24.

2. 学会発表

国際会議

1. 1Yosuke Kameoka, 2Tsuyoshi Kasama, 3Toshiko Ito-Ihara, 4Eri Muso and 5Kazuo 1Lab. of Genetic Resources, Nat'l Inst of Biomed. Innov., 2 Showa University, Sch. of Med. 3Kyoto Univ. Sch. of Med., 4 Dept. of Nephrol., Kitano Hsp., 5 Chiba University, Sch.

of Med. Possible role for the leader peptide of myeloperoxidase. the 6th International Human Peroxidase meeting, Chapel Hill, NC, USA, April 2009

国内会議

1. 亀岡洋祐 1、内田敬子 1、田中早苗 1、平田誠 1、田沼玲子 1、竹内昌男 1、竹内喜久子 1、長田直樹 1、高橋一朗 1、三浦典子 2、大野尚仁 2、鈴木和男 3(1 医薬基盤研・生物資源・遺伝子、2 東京薬科大・薬学・免疫学、3 千葉大・院医・炎症制御) モノバレント VH-CH1-h 型人工ガンマグロブリンの多様性と結合性の検討 第 15 回 MPO 研究会、2009 年 11 月、(下野市 自治医大)
 2. 亀岡洋祐 1、内田敬子 1、田中早苗 1、平田誠 1、田沼玲子 1、竹内昌男 1、竹内喜久子 1、長田直樹 1、高橋一朗 1、三浦典子 2、大野尚仁 2、鈴木和男 3(1 医薬基盤研・生物資源・遺伝子資源、2 東京薬科大・薬学・免疫学、3 千葉大・医院・炎症制御) 改良型人工ガンマグロブリンの多様性と結合性の検討 第 32 回日本分子生物学会年会 2009 年 12 月(横浜)
 3. 竹内昌男 1、竹内喜久子 1、亀岡洋祐 1、小原有弘 1、長田直樹 1、高橋一朗 1、牧野初音 2、梅澤明弘 2(1 医薬基盤研・生物資源研究部、2 国立成育医療センター・生殖医療研究部) ヒト間葉系幹細胞の長期培養による形質転換 第 32 回日本分子生物学会年会 2009 年 12 月(横浜)
- H. 知的財産権の出願・登録状況(予定を含む)
1. 特許取得 特になし
 2. 実用新案登録 特になし
 3. その他 特になし

Ⅲ 研究成果の刊行に関する一欄表

別紙 4

書籍

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の編集者名	書籍名	出版社名	出版地	出版年	ページ
	該当なし						

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Kawamichi Y, Cui CH, Toyoda M, Makino H, Horie A, Takahashi Y, Matsumoto K, Saito H, Ohta H, Saito K, Umezawa A.	Cells of Extraembryonic Mesodermal Origin Confer Human Dystrophin in the Mdx Model of Duchenne Muscular Dystrophy.	J Cell Physiol			2010 (in press)
Nagata S, Toyoda M, Yamaguchi S, Hirano K, Makino H, Nishino K, Miyagawa Y, Okita H, Kiyokawa N, Nakagawa M, Yamanaka S, Akutsu H, Umezawa A, Tada T.	Efficient reprogramming of human and mouse primary extra-embryonic cells to pluripotent stem cells.	Genes Cells.	14(12)	1395-1404,	2009
Takahashi H, Toyoda M, Birumachi J, Horie A, Uyama T, Miyado K, Matsumoto K, Saito H, Umezawa A.	Shortening of human cell life span by induction of p16ink4a through the platelet-derived growth factor receptor beta.	J Cell Physiol.	221(2)	335-342	2009
Makino H, Toyoda M, Matsumoto K, Saito H, Nishino K, Fukawatase Y, Machida M, Akutsu H, Uyama T, Miyagawa Y, Okita H, Kiyokawa N, Fujino T, Ishikawa Y, Nakamura T, Umezawa A.	Mesenchymal to embryonic incomplete transition of human cells by chimeric OCT4/3 (POU5F1) with physiological co-activator EWS.	Exp Cell Res.	315(16)	2727-2740	2009
Yazawa T, Inanoka Y, Mizutani T, Kuribayashi M, Umezawa A, Miyamoto K.	Liver receptor homolog-1 regulates the transcription of steroidogenic enzymes and induces the differentiation of mesenchymal stem cells into steroidogenic cells.	Endocrinology.	150(8)	3885-3893	2009
Kasahara M, Horikawa R, Sakamoto S, Shigeta T, Tanaka H, Fukuda A, Abe K, Yoshii K, Naiki Y, Kosaki R, Nakagawa A.	Living donor liver transplantation for glycogen storage disease type Ib.	Liver Transpl.	15(12)	1867-71.	2009
Kasahara M, Nakagawa A, Sakamoto S, Tanaka H, Shigeta T, Fukuda A, Nosaka S, Matsui A.	Living donor liver transplantation for congenital absence of the portal vein with situs inversus.	Liver Transpl.	15(11)	1641-3.	2009

Osada N, Hirata M, Tanuma R, Suzuki Y, Sugano S, Terao K, Kusuda J, <u>Kameoka Y</u> , Hashimoto K, Takahashi I.	Collection of <i>Macaca fascicularis</i> cDNAs derived from bone marrow, kidney, liver, pancreas, spleen, and thymus.	BMC Res Notes.	29	2:199	2009
Miura NN, Komai M, Adachi Y, Osada N, <u>Kameoka Y</u> , Suzuki K, Ohno N.	IL-10 is a negative regulatory factor of CAWS-vasculitis in CBA/J mice as assessed by comparison with Bruton's tyrosine kinase-deficient CBA/N mice.	J Immunol.	183(5)	3417-24	2009
Higashino A, Osada N, Suto Y, Hirata M, <u>Kameoka Y</u> , Takahashi I, Terao K.	Development of an integrative database with 499 novel microsatellite markers for <i>Macaca fascicularis</i> .	BMC Genet.	5	10:24	2009

IV 研究成果の刊行物・別冊