

201406001B

厚生労働省科学研究費補助金
再生医療実用化研究事業

表皮水疱症に対する間葉系幹細胞移植再生医療の実用化研究

平成 24～26 年度 総合研究報告書

研究代表者 玉井克人

平成 27 (2015) 年 5 月

目 次

I.	総合研究報告書	1
	『表皮水疱症に対する間葉系幹細胞移植再生医療の実用化研究』	
	研究代表者 玉井克人	
	研究分担者 金田安史	
	研究分担者 片山一郎	
	研究分担者 金田眞理	
	研究分担者 金倉 讓	
	研究分担者 出澤眞理	
	研究分担者 早川堯夫	
II.	研究成果の刊行に関する一覧表	17
III.	資 料	31
	1) 実施計画書 第6判	
	2) 試験物概要書 第3版	
	3) 手順書 初版	
	4) 症例報告書 第5版	
	5) 同意説明文書 第4版	
	6) 通知書	

I. 総合研究報告書

厚生労働科学研究費補助金（再生医療実用化研究事業）
平成 24～26 年度総合研究報告書

表皮水疱症に対する間葉系幹細胞移植再生医療の実用化研究

研究代表者 玉井克人 大阪大学大学院医学系研究科再生誘導医学寄附講座教授
研究分担者 金田安史 大阪大学大学院医学系研究科遺伝子治療学講座教授
研究分担者 片山一朗 大阪大学大学院医学系研究科皮膚科学講座教授
研究分担者 金田眞理 大阪大学大学院医学系研究科皮膚科学講座講師
研究分担者 金倉 讓 大阪大学大学院医学系研究科血液内科学講座教授
研究分担者 出澤眞理 東北大学大学院医学系研究科組織学講座教授
研究分担者 早川堯夫 近畿大学薬学総合研究科薬学総合研究所長

研究要旨 本研究は表皮水疱症に対する骨髄間葉系幹細胞移植再生医療の実用化を目的として、平成 24～26 年度の 3 年間の研究を実施した。具体的研究内容は、1) 骨髄間葉系幹細胞移植臨床研究、2) 骨髄間葉系幹細胞全身性移植の妥当性研究、の 2 つの研究からなる。1) の骨髄間葉系幹細胞移植臨床研究は、平成 24 年度は、実施承認を受けた実施計画書を反映した工程管理システムを作成し、これを利用してドライ・ラン、コールド・ランを実施した。その結果を基にして、改訂版実施計画書その他書類一式を作成した、平成 25 年度は、ヒト幹細胞移植倫理委員会から改訂した内容での臨床研究実施承認を得て、3 例の劣性栄養障害型表皮水疱症患者に健常家族骨髄由来間葉系幹細胞移植を実施した。平成 26 年度は 4 例目の重症劣性栄養障害型表皮水疱症症例に対して母親骨髄由来間葉系幹細胞移植を実施した。また、2) の骨髄間葉系幹細胞全身性移植の妥当性研究では、骨髄由来 PDGFR α 陽性間葉系細胞が皮膚基底膜部に VII 型コラーゲンを供給し、病態を改善し得ることを明らかにした。

A. 研究目的

我々は、表皮水疱症モデルマウス（VII 型コラーゲン欠損マウス）を用いて骨髄内間葉系幹細胞が剥離表皮部に集積して皮膚再生に寄与していることを明らかにすることにより、骨髄間葉系幹細胞移植が表皮水疱症治療に有効である可能性を見出した。これらの研究成果を基に「表皮水疱症患者を対象とした骨髄間葉系幹細胞移植臨床研究」を立案し、厚生労働大臣よりその実施承認を得た。本研究は、表皮水疱症に対する骨髄間

葉系幹細胞移植治療の安全性及び有効性を確認し、実用化に道筋を作ると同時に、骨髄間葉系幹細胞全身性移植の妥当性評価を目的として研究を実施した。

B. 研究方法

骨髄間葉系幹細胞移植臨床研究は、平成 24 年度は、臨床研究開始に向けて実施計画書内容の最終確認作業を進めた。平成 25 年度は、コールド・ラン結果を基に改定した実施計画書の承認を得て、大阪大学皮膚科表皮

水疱症外来を受診し、骨髄間葉系幹細胞移植臨床研究への参加を希望した劣性栄養障害型表皮水疱症 3 症例を対象として臨床研究を開始した。平成 26 年度は臨床研究を継続すると共に、新たに重症劣性栄養障害型表皮水疱症の 1 例に移植を実施した。

骨髄間葉系幹細胞全身性移植の妥当性に関する研究については、3 年間の全期間を通じ、骨髄内の間葉系幹細胞による表皮水疱症皮膚再生メカニズムについて、栄養障害型表皮水疱症モデルマウス (VII 型コラーゲン低形成マウス) を用いて検討を進めた。

各年度の具体的研究方法は以下の通りである。

平成 24 年度

1. 表皮水疱症間葉系幹細胞移植治療工程管理システムの作製：骨髄血の培養開始、培地交換、継代操作、細胞回収、移植様細胞調整、規格試験、製品出荷までのすべての操作に関する手順をコンピューター画面上で確認し、各操作終了後にコンピューター内にその内容、時間、コメントが記録される工程管理システムの開発を国内企業と共同で進めた (玉井、金倉、金田 (眞)、片山)。

2. ドライ・ラン実施：作製した工程管理システムにしたがって、コンピューター画面上で骨髄血培養開始から最終製品 (間葉系幹細胞浮遊生理食塩水) 出荷までのすべての手順を確認し、不明瞭な手順内容について工程管理システム上でより詳細に記述するよう改訂作業を進めた (玉井、金倉、金田 (眞))。

3. コールド・ラン実施：倫理委員会により承認を得て、文章で同意を得た整形外科手術患者から骨髄血を採取し、工程管理システムに従って

骨髄間葉系幹細胞培養、規格試験、製品出荷までの一連の作業を実施して各ステップの手順を確認した。骨髄血および間葉系幹細胞の培養には cell processing isolator (CPI) を使用し、その無菌操作性については骨髄間葉系幹細胞の培養上清を用いて無菌試験及びエンドトキシン試験を実施した。また、培養最終日の作業後に付着菌検査を実施した。付着菌検査は、作業台、遠心器中蓋、インキュベータ内扉、内扉取っ手、手袋で実施した (玉井、金倉、金田 (眞))。

4. 実施計画書、製品標準書、手順書の改訂および改訂版の承認取得：ドライ・ラン、コールド・ランの結果を踏まえて、実施計画書、製品標準書、手順書の改訂作業を進め、大阪大学医学部ヒト幹細胞移植倫理委員会および厚生労働省に提出した (玉井、金倉、金田 (眞)、片山、早川)。

5. 骨髄間葉系幹細胞と Muse 細胞の関係検討：骨髄内に存在する多能性幹細胞 Muse 細胞と間葉系幹細胞の関係性を、Muse 細胞マーカーである SSEA3 を指標に検討した (玉井、出澤)。

6. 骨髄間葉系幹細胞の表皮水疱症皮膚集積メカニズム検討：緑色蛍光蛋白 (green fluorescent protein: GFP) トランスジェニックマウス骨髄移植 (GFP-bone marrow transplantation: GFP-BMT) を行った野生型マウス背部皮膚に栄養障害型表皮水疱症モデルマウス (VII 型コラーゲンノックアウトマウス) 皮膚を移植し、表皮水疱症皮膚に対する骨髄間葉系幹細胞の集積メカニズムにおけるケモカイン SDF-1 α とその受容体 CXCR4 の寄与を、CXCR4 阻害剤 AMD3100 投与の有無により比較検討した (玉井、金田)。

平成 25 年度

1) 骨髄間葉系幹細胞移植臨床研究の実施

実施計画書の改定・承認：昨年度に実施した骨髄間葉系幹細胞培養コールド・ランの結果を踏まえて平成 24 年度 10 月に実施計画書の改訂版を作成・提出していた。その後さらに実施計画書内容の一部変更申請を行って、平成 25 年 6 月に最終改訂版実施計画書の承認を得、その内容に従って臨床研究を開始した（玉井、金倉、金田（眞）、片山、早川）。

2) 骨髄間葉系幹細胞の全身性移植の妥当性評価

全身性骨髄間葉系幹細胞移植の妥当性を証明する目的で、組織壊死因子由来の骨髄間葉系幹細胞血中動員因子である high mobility group box 1 をマウス尾静脈より血中投与し、末梢血中に出現する骨髄由来細胞における間葉系幹細胞について、間葉系幹細胞マーカーである血小板増殖因子受容体 α (platelet-derived growth factor α , PDGFR α) 及び多能性 Muse 細胞マーカーである SSEA3 を用いて評価した。さらに、GFP 骨髄移植マウスへの皮膚移植モデルを用いて HMGB1 投与により移植皮膚片に集積した骨髄由来間葉系細胞の皮膚再生誘導効果について解析を進めた（玉井、金田、出澤）。

平成 26 年度

1) 骨髄間葉系幹細胞移植臨床研究の継続

平成 25 年 6 月に開始した骨髄間葉系幹細胞移植臨床研究について、移植 6 ヶ月後および 1 年後の安全性、有効性評価を継続すると共に、重症劣性栄養障害型表皮水疱症の男性患者に対して新たに母親由来骨髄間葉

系幹細胞移植を実施した。（玉井、金倉、金田（眞）、片山、早川）。

2) 骨髄間葉系幹細胞の全身性移植の妥当性評価

骨髄内間葉系細胞マーカーである PDGFR α 陽性細胞をマウス骨髄から採取し、直接 VII 型コラーゲン遺伝子発現を real-time PCR により検討した。さらに、採取した PDGFR α 陽性骨髄細胞を培養したのち、VII 型コラーゲン発現について同様に検討した。さらに、GFP トランスジェニックマウス骨髄細胞を移植した GFP-BMT マウスを作成し、その背部に VII 型コラーゲンノックアウトマウス皮膚を移植して、PDGFR α 陽性骨髄細胞の集積と VII 型コラーゲンの発現を解析した。

C. 研究結果

平成 24 年度

工程管理システムを作成し、その手順に従ってドライ・ラン 1 回、コールド・ラン 4 回実施した。その結果、プロトコールに一部改訂が必要であることが明らかとなり、その内容を反映して実施計画書、製品標準書、手順書の改訂作業を進めた。具体的には、実施計画書に記載した最低必要継代数（2 継代）よりも少ない継代数（1 継代）で必細胞数（ 1×10^7 個）が得られる場合があることが判明したため、1 継代でも必要細胞数が得られ次第移植実施可能とするようプロトコールを改訂した。また、CPI 操作における無菌性を確認した結果、4 回いずれのコールド・ランにおいても無菌性が保証された。

一方、骨髄間葉系幹細胞の特異的表面マーカーである血小板増殖因子受容体 α (platelet-derived growth factor α , PDGFR α) 発現細胞と骨髄内多能性幹細胞 Muse 細胞の特異的表面マ

一カーである SSEA3 との関係と比較した結果、マウス培養 PDGFR α 陽性細胞から SSEA3 陽性細胞が出現することが明らかとなった。

さらに、GFP-BMT マウス背部皮膚に VII 型コラーゲンノックアウトマウス皮膚を移植した後、CXCR4 阻害剤 AMD3100 を全身性に投与した結果、骨髄由来間葉系幹細胞の移植皮膚片への集積、VII 型コラーゲンの移植皮膚片への供給が消失したことから、骨髄内間葉系幹細胞は血中を介して表皮水疱症皮膚に集積する際に、CXCR4/SDF-1 α 系を介していることが明らかとなった。

平成 25 年度

1) 間葉系幹細胞移植臨床研究

本年 7 月から、大阪大学附属病院皮膚科表皮水疱症外来を受診中の、本臨床研究参加を希望する患者およびその家族に改定版臨床研究プロトコルを説明し、臨床研究参加を希望する患者およびその家族のエントリーを開始し、以後実施計画書に従って骨髄間葉系幹細胞移植を実施した。各症例の詳細は以下の通り。

1 例目：8 月に 38 歳女性の劣性栄養障害型表皮水疱症患者および性の異なる健常家族ドナー（弟）から臨床研究参加の同意を文章にて取得し、ドナーからの骨髄血 20ml を採取して間葉系幹細胞の培養を開始。9 月に後頸部から上背部にかけて存在する難治性皮膚潰瘍周囲に培養間葉系幹細胞を移植。

2 例目：9 月に 27 歳男性の劣性栄養障害型表皮水疱症患者および性の異なる健常家族ドナー（母親）から臨床研究参加の同意取得し、ドナー骨髄間葉系幹細胞培養開始。10 月に右顔面から頸部にかけて存在する難治性皮膚潰瘍周囲に培養間葉系幹細胞を移植。

3 例目：11 月に 40 歳女性の劣性栄

養障害型表皮水疱症および性の異なる健常家族ドナー（兄）から臨床研究参加の同意を得、ドナー骨髄間葉系幹細胞培養開始。12 月に右上背部の難治性皮膚潰瘍周囲に培養間葉系幹細胞を移植。

以後、3 症例ともに安全性（主評価）および有効性（副次評価）について定期評価中。平成 26 年度 10 月までに全 6 症例をエントリーする予定。

2) 全身性間葉系幹細胞移植の妥当性評価

我々は、核内クロマチン構造制御蛋白である high mobility group box 1 (HMGB1) が生体内壊死組織から血液中に放出され、骨髄内間葉系細胞を刺激して末梢血を介して壊死組織に誘導する活性を持つことを見出した。この活性を利用して、マウス尾静脈内に HMGB1 を投与して血中に動員される骨髄間葉系細胞の性質をフローサイトメトリーにより検討した。その結果、HMGB1 により血中に動員される間葉系細胞は、細胞表面に間葉系細胞のマーカーである PDGFR α を発現すること、その一部は多能性幹細胞 Muse 細胞のマーカーである SSEA3 を発現していることが明らかとなった。

GFP 骨髄移植マウス背部に新生 VII 型コラーゲンマウス皮膚を移植した後、HMGB1 を尾静脈より投与し、移植片に集積した骨髄由来 GFP 陽性間葉系細胞の性質と機能について検討した。その結果、HMGB1 投与群では非投与群と比較して骨髄由来 GFP 陽性かつ PDGFR α 陽性細胞が移植皮膚片内に有意に増加していた。さらに、組織学的観察では HMGB1 投与群で皮膚基底膜部位に VII 型コラーゲンの発現が観察され、また皮膚炎症症状の抑制、血管新生亢進が観察された。植皮片から回収した細胞分画の中で、骨髄由来 GFP 陽性 PDGFR α

陽性間葉系細胞では、炎症抑制因子 TSG-6、血管新生促進因子 angiopoietin、成長因子 IGF、VII 型コラーゲンの発現が確認された。

平成 26 年度

1) 間葉系幹細胞移植臨床研究

平成 25 年度にエントリーし、健康家族由来骨髄間葉系細胞を移植した症例の移植後評価を継続すると共に、4 症例目をエントリーし、間葉系幹細胞移植を実施した。

具体的には、平成 25 年 9 月にエントリーした 2 例目、11 月にエントリーした 3 例目について、それぞれ移植半年後および 1 年後の安全性及び有効性を評価した。その結果、2 例目については移植半年後で潰瘍は略治し、異常所見は認めなかった。しかし、その 1 ヶ月後（移植 7 ヶ月目）で水疱の再燃を認め、1 年後は一部に潰瘍形成を認めた。しかし、移植前と比較して潰瘍面の上皮化促進傾向は明確であった。一方、3 例目は移植半年後で潰瘍面は著明に縮小していたものの完全閉鎖には至らず、しかし 1 年後には略治状態となった。どちらの症例も、潰瘍部およびその周囲の紅斑および掻痒の軽減が観察された。

平成 26 年 5 月に 4 症例目として 25 歳の劣性栄養障害型表皮水疱症男性に母親由来間葉系幹細胞移植を実施した。その結果、移植 3 ヶ月後の来院時には著明な潰瘍面積縮小効果を確認し、さらに 4 ヶ月後には潰瘍の略治状態が得られたという情報を患者母親から私信として得た。半年後の来院時には水疱・潰瘍形成の再燃を認めたが、間葉系幹細胞移植前と比較して潰瘍形成後の上皮化促進効果は持続しており、潰瘍形成と上皮化を繰り返す状態にあった。

2) 全身性間葉系幹細胞移植の妥当

性評価

全身性間葉系幹細胞移植後の VII 型コラーゲン供給メカニズムを解明する目的で、マウス骨髄から間葉系幹細胞マーカー PDGFR α を指標として細胞を採取し、採取直後および培養後に RNA を採取し、VII 型コラーゲンの発現を比較検討した。その結果、骨髄から採取直後の PDGFR α 陽性細胞は VII 型コラーゲンの発現は極めて低い一方、培養後には VII 型コラーゲンの発現が著明に上昇することが明らかとなった。

一方、GFP-BMT マウス背部に移植した VII 型コラーゲンノックアウトマウスの背部皮膚への骨髄由来 PDGFR α 陽性細胞集積と VII 型コラーゲン発現の関係を検討した結果、両者の間に極めて強い相関があり、PDGFR α 陽性細胞集積の阻害剤投与により VII 型コラーゲンの発現が消失することが明らかとなった。

D. 考察

大阪大学と企業の共同研究で作製した工程管理システムに従ってワールド・ランを実施した結果、基本的には 20cc の骨髄血を培養後 1 継代で必要細胞数 (1×10^7 個) が得られることが明らかとなった。より機能性の高い間葉系幹細胞を対象患者に移植することを考えた場合、継代数の少ない細胞が有利であると考えられることから、最低 2 継代の培養を実施することとしていた臨床研究実施計画書などのプロトコル改訂の必要性が議論された。プロトコル改訂には再度大阪大学ヒト幹細胞倫理委員会および厚生労働省の審査承認取得作業が必要であり、臨床研究開始時期が遅延することになるが、継代数増加に伴い培養間葉系幹細胞の多分化能、自己複製能が低下することは良く知られており、より少ない継代数で得た細胞を治療に用いること

は、有効性・安全性を保証する上で重要であると判断し、プロトコール改訂作業を進め、当該機関による実施承認を平成 24 年度内に再取得した。

一方、マウス培養間葉系幹細胞中に未分化マーカーである SSEA3 陽性細胞が出現することが明らかとなった。過去に出澤らは骨髄内に極めて多能性の高い Muse 細胞が存在することを報告しており、今回の結果から、培養間葉系幹細胞中に Muse 細胞が含まれるという出澤らの報告が裏付けられたとともに、培養間葉系幹細胞移植臨床研究の妥当性がより強固になったと考えられる。

さらに、マウスを用いた研究から、骨髄間葉系幹細胞は表皮水疱症の剥離表皮部に CXCR4/SDF-1 α 系を介して集積し、皮膚の再生促進、VII 型コラーゲン供給促進に寄与していることが明らかとなり、表皮水疱症に対する全身性骨髄間葉系幹細胞移植の妥当性が示された。培養ヒト間葉系幹細胞表面にも CXCR4 が発現していることは知られており、ヒト骨髄間葉系幹細胞も同様に表皮水疱症皮膚 CXCR4/SDF-1 α 系を介して集積していることが予想される。骨髄間葉系幹細胞を全身投与して皮膚に集積させることが出来れば、一度に全身の皮膚潰瘍の治療が可能になる。今回実施する局所移植治療は、一度の治療対象となる病変部に限られる、移植時に疼痛が生じるため静脈内投与と比較すると侵襲性が高い。

平成 25 年 12 月までに、3 例の栄養障害型表皮水疱症患者に対し健常家族由来骨髄間葉系幹細胞移植を実施した。いずれも、健常家族腸骨より 20ml の骨髄血採血後、2 継代で移植実施に必要な最低細胞数 (1×10^7 個) を得るために 3~4 週間の培養期間が必要であったことから、今回の実施計画書で規定した培養期間 (最大 30 日は)、必要十分であった。

いずれの症例においても、移植部位の自覚的、他覚的異常は認められていない一方で、数ヶ月~数年間上皮化の認められていない難治性皮膚潰瘍が、移植後 1 月以内に縮小傾向を示している。しかし、3 症例ともに HLA 主要 3 遺伝子座のいずれも少なくとも片方のアリルがミスマッチであったことから、移植細胞の長期生着の可能性については現時点では不明である。今後の評価により表皮水疱症に対する骨髄間葉系幹細胞移植の安全性・有効性が確認されることを期待したい。

今回の臨床研究では、局所の難治性皮膚潰瘍を 1 箇所選択し、その周囲に培養骨髄間葉系幹細胞を移植している。しかし実際には全身皮膚に多数の難治性皮膚潰瘍が存在し、また食道狭窄や開口障害など、瘢痕に伴う皮膚外の合併症状が存在するため、局所治療のみではこれらの症状に対処することは困難で、全身性間葉系幹細胞移植治療の確立が必要である。これに関して、平成 25 年度の研究で、HMGB1 により血中動員され、損傷皮膚に集積する PDGRF α 陽性間葉系幹細胞には SSEA3 陽性多能性幹細胞が含まれることが示されたことは興味深い。

平成 26 年度の研究により、表皮水疱症に対する健常家族由来骨髄間葉系幹細胞移植の安全性、有効性が確認された。エントリーしたいずれの症例も数年間閉鎖することなく持続していた潰瘍を選択したにもかかわらず、間葉系幹細胞を移植後数ヶ月~1 年で略治状態が得られたことは特筆に値すると考える。

特に 3 症例目では、1 回の移植で 1 年後に潰瘍面の完全閉鎖が得られたことから、症例によっては間葉系幹細胞移植治療の長期治療効果が得られることが確認された。一方で、2 症例目、4 症例目では、それぞれ移植 6 ヶ月後、4 ヶ月後と潰瘍閉鎖ま

での期間は2症例目と比較してより早期であったものの、その後水疱・潰瘍形成の再燃を認めたため、移植した間葉系幹細胞の長期生着の可能性は低いと思われる。しかし、移植前と比較して潰瘍閉鎖後に生じた新たな潰瘍は、その後比較的早期に上皮化傾向を示していることから、骨髄間葉系幹細胞移植による難治性潰瘍組織のリモデリングにより、組織修復機転が改善したことが示唆される。

一方、マウス骨髄細胞を用いた研究により、骨髄内のPDGFR α 陽性細胞は、骨髄から採取した直後にはVII型コラーゲンを発現していない一方、培養後にVII型コラーゲンを発現するようになること、骨髄内PDGFR α 陽性細胞は培養後比較的速やかにPDGFR α 陽性細胞は未分化状態を維持していると予想されることから、骨髄由来間葉系幹細胞は増殖しつつ分化し、VII型コラーゲンを発現するようになると考えられる。また、GFP-BMTマウス背部に移植したVII型コラーゲン欠損マウス皮膚にPDGFR α 陽性細胞が集積すること、PDGFR α 陽性細胞の集積を阻害することによりVII型コラーゲンの皮膚基底膜部への供給が消失することから、骨髄から皮膚へと動員されたPDGFR α 陽性細胞は皮膚局所で増殖し、VII型コラーゲン発現細胞へと分化していると予想される。即ち、骨髄間葉系幹細胞は培養後にVII型コラーゲン供給細胞へと分化していると考えられ、培養骨髄間葉系幹細胞の全身移植は、移植後皮膚への集積が得られれば表皮水疱症皮膚にVII型コラーゲンを供給し得ることが期待できる。

E. 結論

表皮水疱症患者を対象とした骨髄

間葉系幹細胞局所移植の安全性、有効性評価が確立しつつある。全身性移植の臨床評価が必要である。

F. 健康危険情報

特記すべきことなし。

G. 研究発表（平成24～26年度）

論文発表

1. Kotani M, Kikuta J, Klauschen F, Chino T, Kobayashi Y, Yasuda H, Tamai K, Miyawaki A, Kanagawa O, Tomura M, Ishii M. Systemic Circulation and Bone Recruitment of Osteoclast Precursors Tracked by Using Fluorescent Imaging Techniques. *J Immunol.* 2013, 190(2), 605-612, 2012 Dec 14. [Epub ahead of print]
2. Endo M, Zoltick PW, Radu A, Qiuji J, Matsui C, Marinkovich PM, McGrath J, Tamai K, Uitto J, Flake AW. Early intra-amniotic gene transfer using lentiviral vector improves skin blistering phenotype in a murine model of Herlitz junctional epidermolysis bullosa. *Gene Ther.* 2012 May;19(5):561-9. doi: 10.1038/gt.2011.135.
3. Hayashi H, Nakagami H, Takeichi M, Shimamura M, Koibuchi N, Oiki E, Sato N, Koriyama H, Mori M, Gerardo Araujo R, Maeda A, Morishita R, Tamai K, Kaneda Y. HIG1, a novel regulator of mitochondrial γ -secretase, maintains

- normal mitochondrial function. *FASEB J.* 2012, 26(6), 2306-2317, 2012, Feb 21. [Epub ahead of print]
4. Saga K, Tamai K, Yamazaki T, Kaneda Y. Systemic administration of a novel immune-stimulatory pseudovirion suppresses lung metastatic melanoma by regionally enhancing IFN- γ production. *Clin Cancer Res.* 2013, 19(3), 668-679, 2012 Dec 18. [Epub ahead of print]
 5. Ohashi M, Shu E, Nagai M, Murase K, Nakano H, Tamai K, Sawamura D, Hiroka T, Seishima M, Kitajima Y, Aoyama Y. Two cases of recessive dystrophic epidermolysis bullosa diagnosed as severe generalized. *J Dermatol* 38:893-9, 2012
 6. Hanafusa T, Tamai K, Umegaki N, Yamaguchi Y, Fukuda S, Nishikawa Y, Yaegashi N, Okuyama R, McGrath JA, Katayama I. The course of pregnancy and childbirth in three mothers with recessive dystrophic epidermolysis bullosa. *Clin Exp Dermatol.* 37:10-4. 2012
 7. Tanemura A, Nakano M, Iwasaki T, Yokomi A, Arase N, Wataya-Kaneda M, Miyazaki M, Yakushijin T, Takehara T, Katayama I: An extremely rare case of Merkel cell carcinoma metastasized to the duodenum. *Eur J Dermatol.* 2012; 22(4):568-70
 8. Kotobuki Y, Tanemura A, Yang L, Itoi S, Wataya-Kaneda M, Murota H, Fujimoto M, Serada S, Naka T, Katayama I: Dysregulation of Melanocyte Function by Th17-related Cytokines: Significance of Th17 Cell Infiltration in Autoimmune Vitiligo Vulgaris. *Pigment Cell & Melanoma Research.* 2012; 25(2):219-30
 9. Wataya-Kaneda M, Tanaka M, Nakamura A, Matsumoto S, Katayama I: A novel application of topical rapamycin formulation, an inhibitor of mTOR, for patients with hypomelanotic macules in tuberous sclerosis complex. *Arch Dermatol.* 2012; 148(1):138-9
 10. Kawaguchi M, Hayashi M, Murata I, Hozumi Y, Suzuki N, Ishii Y, Wataya-Kaneda M, Funasaka Y, Kawakami T, Fukai K, Ochiai T, Nishigori C, Mitsuhashi Y, Suzuki T: Eleven novel mutations of the ADAR1 gene in dyschromatosis symmetrica hereditaria. *J Dermatol Sci.* 2012; 66(3): 244-5.
 11. Matsui K, Ezoe S, Oritani K, Shibata M, Tokunaga M, Fujita N, Tanimura A, Sudo T, Tanaka H, McBurney MW, Matsumura I, Kanakura Y. NAD-dependent histone deacetylase, SIRT1, plays essential roles in the maintenance of hematopoietic stem cells. *Biochem*

- Biophys Res Commun. 418:811-817, 2012.
12. Satoh Y, Matsumura I, Tanaka H, Harada H, Harada Y, Matsui K, Shibata M, Mizuki M, Kanakura Y. C-terminal mutation of RUNX1 attenuates the DNA-damage repair response in hematopoietic stem cells. *Leukemia* 26:303-311, 2012.
 13. Sudo T, Yokota T, Oritani K, Satoh Y, Sugiyama T, Ishida T, Shibayama H, Ezoe S, Fujita N, Tanaka H, Maeda T, Nagasawa T, Kanakura Y. The Endothelial Antigen ESAM Monitors Hematopoietic Stem Cell Status between Quiescence and Self-Renewal. *J Immunol.* 189:200-210, 2012.
 14. Kiyomizu K, Kashiwagi H, Nakazawa T, Tadokoro S, Honda S, Kanakura Y, Tomiyama Y. Recognition of highly restricted regions in the β -propeller domain of α IIb by platelet-associated anti- α IIb β 3 autoantibodies in primary immune thrombocytopenia. *Blood.* 120:1499-1509, 2012.
 15. Y. Kuroda, S. Wakao, M. Kitada, T. Murakami, M. Nojima, M. Dezawa. Isolation, culture and evaluation of Multilineage-differentiating Stress Enduring (Muse) cells. *Nature Protocols* (in press)
 16. K. Tsuchiyama, S. Wakao, Y. Kuroda, F. Ogura, M. Nojima, N. Sawaya, K. Yamazaki, S. Aiba, M. Dezawa. Functional melanocytes are readily reprogrammable from multilineage-differentiating stress-enduring (Muse) cells, distinct stem cells in human fibroblasts. *J Invest. Dermatol.* (in press)
 17. T. Hayashi, S. Wakao, M. Kitada, T. Ose, H. Watabe, Y. Kuroda, K. Mitsunaga, D. Matsuse, T. Shigemoto, A. Ito, H. Ikeda, H. Fukuyama, H. Onoe, Y. Tabata, M. Dezawa. Autologous engraftment of A9 dopaminergic neurons induced from mesenchymal stem cells in parkinsonian rhesus macaques. *J. Clin. Invest.* 23(1):272-84. 2013
 18. S. Wakao, Y. Kuroda, F. Ogura, T. Shigemoto, M. Dezawa. Regenerative Effects of Mesenchymal Stem Cells: Contribution of Muse Cells, a Novel Pluripotent Stem Cell Type that Resides in Mesenchymal Cells. *Cells* 1: 1045-60, 2012.
 19. M. Aizawa-Kohama, T. Endo, M. Kitada, Wakao, A. Sumiyosh, D. Matsuse, Y. Kuroda, T. Morit, J. J. Riera, R. Kawashima, T. Tominaga, M. Dezawa. Transplantation of bone marrow stromal cells-derived neural precursor cells ameliorates deficits in a rat model of complete spinal cord

- transection. *Cell Transplant.* 2012 Oct 31. [Epub ahead of print]
20. Moriyama H, Moriyama M, Sawaragi K, Okura H, Ichinose A, Matsuyama A, Hayakawa T. Tightly regulated and homogeneous transgene expression in human adipose-derived mesenchymal stem cells by lentivirus with tet-off system. *PLOS ONE.* 2013 (in press)
 21. Moriyama M, Moriyama H, Ueda A, Nishibata Y, Okura H, Ichinose A, Matsuyama A, Hayakawa T. Human adipose tissue-derived multilineage progenitor cells exposed to oxidative stress induce neurite outgrowth in PC12 cells through p38 MAPK signaling. *BMC Cell Biol.* 2012 Aug 7;13:21.
 22. Takayama K, Kawabata K, Nagamoto Y, Kishimoto K, Tashiro K, Sakurai F, Tachibana M, Kanda K, Hayakawa T, Furue MK, Mizuguchi H. 3D spheroid culture of hESC/hiPSC-derived hepatocyte-like cells for drug toxicity testing. *Biomaterials.* 2013 34(7): 1781-1789
 23. Takayama K, Inamura M, Kawabata K, Sugawara M, Kikuchi K, Higuchi M, Nagamoto Y, Watanabe H, Tashiro K, Sakurai F, Hayakawa T, Furue MK, Mizuguchi H. Generation of metabolically functioning hepatocytes from human pluripotent stem cells by FOXA2 and HNF1 α transduction. *J Hepatol.* 2012 Sep;57(3):628-36.
 24. Nagamoto Y, Tashiro K, Takayama K, Ohashi K, Kawabata K, Sakurai F, Tachibana M, Hayakawa T, Furue MK, Mizuguchi H. The promotion of hepatic maturation of human pluripotent stem cells in 3D co-culture using type I collagen and Swiss 3T3 cell sheets. *Biomaterials.* 2012 Jun;33(18):4526-34.
 25. Tashiro K., Kawabata K., Omori M., Yamaguchi T., Sakurai F., Katayama K., Hayakawa T., Mizuguchi H. Promotion of hematopoietic differentiation from mouse induced pluripotent stem cells by transient HoxB4 transduction. 2012, *Stem Cell Res.*, 8(2), 300-311
 26. Furumoto T, Ozawa N, Inami Y, Toyoshima M, Fujita K, Zaiki K, Sahara S, Akita M, Kitamura K, Nakaoji K, Hamada K, Tamai K, Kaneda Y, Maeda A. *Mallotus philippinensis* bark extracts promote preferential migration of mesenchymal stem cells and improve wound healing in mice. *Phytomedicine.* 2013 Oct 29. pii: S0944-7113(13)00360-7. doi: 10.1016/j.phymed.2013.09.003. [Epub ahead of print]
 27. Umegaki-Arao N, Tamai K, Nimura K, Serada S, Naka T, Nakano H, Katayama I. Karyopherin Alpha2 Is Essential for rRNA

- Transcription and Protein Synthesis in Proliferative Keratinocytes. *PLoS One*. 2013 Oct 3;8(10):e76416. doi: 10.1371/journal.pone.0076416.
28. Tanemura A, Kiyohara E, Katayama I, Kaneda Y. Recent advances and developments in the antitumor effect of the HVJ envelope vector on malignant melanoma: from the bench to clinical application. *Cancer Gene Ther*. 2013 Nov;20(11):599-605
 29. Sugiyama D, Nishikawa H, Katayama I, Sakaguchi S. (6 番目 13 人中) Anti-CCR4 mAb selectively depletes effector-type FoxP3+CD4+ regulatory T cells, evoking antitumor immune responses in humans. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2013 Oct 29;110(44):17945-50.
 30. Itoi S, Terao M, Murota H, Katayama I. 11 β -hydroxysteroid dehydrogenase-1 contributes to the pro-inflammatory response of keratinocytes. *Biochem Biophys Res Commun*. 2013 Oct 18;440(2):265-70. doi: 10.1016/j.bbrc.2013.09.065. Epub 2013 Sep 19
 31. Matsui S, Murota H, Katayama I. (10 名中 10 番目) Dynamic analysis of histamine-mediated attenuation of acetylcholine induced sweating via GSK3 β activation. *J Invest Dermatol*. 2014 Feb;134(2):326-34. doi: 10.1038/jid.2013.323. Epub 2013 Jul 30.
 32. Wataya-Kaneda M, Tanaka M, Hamasaki T, Katayama I. Trends in the prevalence of tuberous sclerosis complex manifestations: an epidemiological study of 166 Japanese patients. *PLoS One*. 2013 May 17;8(5):e63910.
 33. Nakajima K, Terao M, Katayama I, (16 名中 14 番目) Barrier Abnormality Due to Ceramide Deficiency Leads to Psoriasiform Inflammation in a Mouse Model. *J Invest Dermatol*. 2013 Nov;133(11):2555-65. doi: 10.1038/jid.2013.199. Epub 2013 Apr 30.
 34. Murakami Y, Wataya-Kaneda M, Tanaka M, Katayama I. A case of tuberous sclerosis complex complicated by segmental neurofibromatosis type 1. *Journal of Dermatology*. 413-414, 2013.
 35. Oiso N, Suzuki T, Wataya-Kaneda M, Tanemura A, Tanioa M, Katayama I. Guidelines for the diagnosis and treatment of vitiligo in Japan. *Journal of Dermatology*. 40;344-354, 2013.
 36. Okita M, Nakanishi G, Fujimoto N, Shiomi M, Yamada T, Wataya-Kaneda M, Takijiri C, Yokoyama Y, Sunohara A, Tanaka T. NEMO gene rearrangement (exon 4-10 deletion) and

- genotype-phenotype relationship in Japanese patients with incontinentia pigmenti and review of published work in Japanese patients. *J Dermatol.* Apr;40(4):272-6, 2013.
37. Nishimura J, Yamamoto M, Hayashi S, Ohyashiki K, Ando K, Brodsky AL, Noji H, Kitamura K, Eto T, Takahashi T, Masuko M, Matsumoto T, Wano Y, Shichishima T, Shibayama H, Hase M, Li L, Johnson K, Lazarowski A, Tamburini P, Inazawa J, Kinoshita T, Kanakura Y. Genetic Variants in C5 and Poor Response to Eculizumab in PNH. *New Engl J Med.* 2014 Feb 13;370(7):632-9. doi: 10.1056/NEJMoa1311084.
38. Yokota T, Sudo T, Ishibashi T, Doi Y, Ichii M, Orirani K, Kanakura Y. Complementary regulation of early B-lymphoid differentiation by genetic and epigenetic mechanisms. *Int J Hematol.* 98(4): 382-389. 2013
39. Kanakura Y, Ohyashiki K, Shichishima T, Okamoto S, Ando K, Ninomiya H, Kawaguchi T, Nakao S, Nakakuma H, Nishimura J, Kinoshita T, Bedrosian CL, Ozawa K, Omine M. Long-term efficacy and safety of eculizumab in Japanese patients with PNH: AEGIS trial. *Int J Hematol.* 98(4). 406-416. 2013.
40. Katsutani S, Tomiyama Y, Kimura A, Miyakawa Y, Okamoto S, Okoshi Y, Ninomiya H, Kosugi H, Ishii K, Ikeda Y, Hattori T, Katsura K, Kanakura Y. Oral eltrombopag for up to three years is safe and well-tolerated in Japanese patients with previously treated chronic immune thrombocytopenia: an open-label, extension study. *Int J Hematol.* 98(3). 323-330. 2013
41. Moriyama M, Moriyama H, Uda J, Matsuyama A, Osawa M and Hayakawa T. BNIP3 Plays Crucial Roles in the Differentiation and Maintenance of Epidermal Keratinocytes. *J Invest Dermatol* 2014 Jan 8. doi: 10.1038/jid.2014.11. [Epub ahead of print],
42. Moriyama H, Moriyama M, Sawaragi K, Okura H, Ichinose A, Matsuyama A, Hayakawa T. Tightly regulated and homogeneous transgene expression in human adipose-derived mesenchymal stem cells by lentivirus with tet-off system. *PLoS One.* 2013 Jun 12;8(6):e66274.
43. Takayama K, Kawabata K, Nagamoto Y, Inamura M, Ohashi K, Okuno H, Yamaguchi T, Tashiro K, Sakurai F, Hayakawa T, Okano T, Furue MK, Mizuguchi H. CCAAT/enhancer binding protein-mediated regulation of TGF β receptor 2 expression determines the hepatoblast fate decision. *Development.* 2014 Jan;141(1):91-100. doi: 10.1242/

- dev.103168. Epub 2013 Nov 27.
44. Kinoshita M, Nakatsuji Y, Suzuki S, Hayakawa T, Kakehi K. Quality assurance of monoclonal antibody pharmaceuticals based on their charge variants using microchip isoelectric focusing method. *J Chromatogr A*. 2013 Sep 27;1309:76-83.
 45. Iwatsuka K, Watanabe S, Kinoshita M, Kamisue K, Yamada K, Hayakawa T, Suzuki T, Kakehi K. Free glycans derived from glycoproteins present in human sera. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci*. 2013 Jun 1;928:16-21.
 46. Wakao S, Akashi H, Kushida Y, Dezawa M. Muse cells, a novel type of non-tumorigenic pluripotent stem cells, reside in human mesenchymal tissues. *Pathology International*, 2014 64 (1), 1-9. doi: 10.1111/pin.12129.
 47. Y. Kuroda, M. Dezawa. Mesenchymal stem cells and their subpopulation, pluripotent Muse cells, in basic research and regenerative medicine. *Anat Rec*, 2014 Jan;297(1):98-110. doi: 10.1002/ar.22798. Epub 2013 Dec 2.
 48. Ogura F, Wakao S, Kuroda Y, Tsuchiyama K, Bagheri M, Heneidi S, Chazenbalk G, Aiba S, Dezawa M. Human adipose tissue possesses a unique population of pluripotent stem cells with non-tumorigenic and low telomerase activities: potential implications in regenerative medicine. *Stem Cells Dev*, doi: 10.1089/scd.2013. 0473. Epub 2014 Jan 17.
 49. Ishikawa H, Tajiri N, Shinozuka K, Vasconcellos J, Kaneko Y, Lee HJ, Mimura O, Dezawa M, Kim SU, Borlongan CV. Vasculogenesis in Experimental Stroke After Human Cerebral Endothelial Cell Transplantation.. *Stroke*, 2013 Dec;44(12):3473-81. doi: 10.1161/STROKEAHA.113.001943. Epub 2013 Oct 15
 50. Ishikawa H, Tajiri N, Vasconcellos J, Kaneko Y, Mimura O, Dezawa M, Borlongan CV. Ischemic Stroke Brain Sends Indirect Cell Death Signals to the Heart. *Stroke*, 2013 Nov;44(11):3175-82. doi: 10.1161/STROKEAHA.113.001714. Epub 2013 Sep 5.
 51. Kanemaru SI, Kitani Y, Ohno S, Shigemoto T, Kojima T, Ishikawa S, Mizuta M, Hirano S, Nakamura T, Dezawa M. Functional regeneration of laryngeal muscle using bone marrow-derived stromal cells. *Laryngoscope*, 2013, 123(11):2728-34.
 52. Furuya T, Hashimoto M, Koda M, Murata A, Okawa A, Dezawa M, Matsuse D, Tabata Y, Takahashi K, Yamazaki M. Treatment with basic fibroblast growth factor-incorporated

- gelatin hydrogel does not exacerbate mechanical allodynia after spinal cord contusion injury in rats. *J Spinal Cord Med*, 2013, 36(2):134-9.
53. Aizawa-Kohama M, Endo T, Kitada M, Wakao S, Sumiyoshi A, Matsuse D, Kuroda Y, Morita T, Riera J.J, Kawashima R, Tominaga T, Dezawa M. Transplantation of bone marrow stromal cells-derived neural precursor cells ameliorates deficits in a rat model of complete spinal cord transaction. *Cell Transplantation*, 2013, 22(9):1613-25.
54. Kuroda Y, Wakao S, Kitada M, Murakami T, Nojima M, and Dezawa M. Isolation, culture and evaluation of Multilineage-differentiating Stress Enduring (Muse) cells. *Nature Protocols*, 2013, 8(7):1391-415.
55. Shigemoto T, Kuroda Y, Wakao S, Dezawa M. A novel approach to collect satellite cells from adult skeletal muscles based on their stress tolerance. *STEM CELLS Translational Medicine*, 2013, 2(7):488-98.
56. Tsuchiyama K, Wakao S, Kuroda Y, Ogura F, Nojima M, Sawaya N, Yamazaki K, Aiba S, Dezawa M. Functional melanocytes are readily reprogrammable from multilineage-differentiating stress-enduring (Muse) cells, distinct stem cells in human fibroblasts. *J Invest. Dermatol*, 2013, 133(10):2425-35.
57. Inuma S, Aikawa E, Tamai K, Fujita R, Kikuchi Y, Chino T, Kikuta J, McGrath J, Ishii M, Iizuka H, Kaneda Y. Transplanted bone marrow-derived circulating PDGFR α ⁺ cells restore type VII collagen in recessive dystrophic epidermolysis bullosa mouse skin graft. *J Immunol*, 2015; 194: 000-000. doi:10.4049/jimmunol.1400914
58. Fujita R, Tamai K, Aikawa E, Kikuchi Y, Kaneda Y. Endogenous mesenchymal stromal cells in bone marrow are required to preserve muscle function in mdx mice. *Stem Cells*, 2015; 33: 962-975.
59. Matsui S, Murota H, Takahashi A, Yang L, Lee JB, Omiya K, Ohmi M, Kikuta J, Ishii M, Katayama I: Dynamic analysis of histamine-mediated attenuation of acetylcholine-induced sweating via GSK3 β activation. *J Invest Dermatol*, 2014; 134: 326-34.
60. Murota H, Itoi S, Terao M, Matsui S, Kawai H, Satou Y, Suda K, Katayama I: Topical cholesterol treatment ameliorates hapten- evoked cutaneous hypersensitivity by sustaining expression of 11 β -HSD1 in epidermis. *Exp Dermatol*, 2014; 23(1): 68-70.
61. Nishikawa, T., Tung L-Y, Kaneda Y. Systemic administration of platelets incorporating inactivated

- Sendai virus eradicates melanoma in mice. *Mol. Therapy*, 22(12): 2046-55, 2014.
62. Nomura, M., Ueno, A., Saga, K., Fukuzawa, M. and Kaneda, Y. Accumulation of cytosolic calcium induces necroptotic cell death in human neuroblastoma. *Cancer Res*, 74(4), 1056-1066, 2014.
63. Morikawa T, Ninomiya K, Imura K, Yamaguchi T, Akagi Y, Yoshikawa M, Hayakawa T, Muraoka O. Hepatoprotective triterpenes from traditional Tibetan medicine *Potentilla anserina*. *Phytochemistry*. 2014 Jun;102:169-81. doi: 10.1016/j.phytochem.2014.03.002. Epub 2014 Mar 31.
64. Yamauchi T, Kuroda Y, Morita T, Shichinohe H, Houkin K, Dezawa M, Kuroda S. Therapeutic effects of human multilineage-differentiating stress enduring (MUSE) cell transplantation into infarct brain of mice. *PLoS One*. 2015 Mar 6;10(3):e0116009. doi: 10.1371/journal.pone.0116009. eCollection 2015.
65. Wakao S, Matsuse D, Dezawa M. Mesenchymal Stem Cells as a Source of Schwann Cells: Their Anticipated Use in Peripheral Nerve Regeneration. *Cells Tissues Organs*. 2015 Mar 4. [Epub ahead of print]
66. Sata H, Shibayama H, Maeda I, Habuchi Y, Nakatani E, Fukushima K, Fujita J, Ezoe S, Tadokoro S, Maeda T, Mizuki M, Kosugi S, Nakagawa M, Ueda S, Iida M, Tokumine Y, Azenishi Y, Mitsui H, Oritani K, Kanakura Y. Quantitative polymerase chain reaction analysis with allele-specific oligonucleotide primers for individual IgH VDJ regions to evaluate tumor burden in myeloma patients. *Exp Hematol*. 2015 Jan 13. pii: S0301-472X (15) 00006-5. doi: 10.1016/j.exphem.2015.01.002. [Epub ahead of print]
67. Yang L, Yang F, Wataya-Kaneda M, Tanemura A, Tsuruta D, Katayama I: 4- (4-Hydroxyphenyl) - 2 - butanol (rhododendrol) activates the autophagy-lysosome pathway in melanocytes: Insights into the mechanisms of rhododendrol- induced leukoderma. *J Dermatol Sci*. 2015; 77(3): 182-5.
68. Wataya-Kaneda M, Tanaka M, Yang L, Yang F, Tsuruta D, Nakamura A, Matsumoto S, Hamasaki T, Tanemura A, Katayama I: Clinical and Histologic Analysis of the Efficacy of Topical Rapamycin Therapy Against Hypomelanotic Macules in Tuberous Sclerosis Complex. *JAMA Dermatol*. 2015 in press
69. Tanemura A, Yang L, Yang F, Nagata Y, Wataya-Kaneda M, Fukai K, Tsuruta D, Ohe R, Yamakawa

M, Suzuki T, Katayama I: An immune pathological and ultrastructural skin analysis for rhododendrol-induced leukoderma patients. J Dermatol. 2015; 77(3): 185-8.

H. 知的所有権の出願・登録状況（予定を含む）

1. 発明名称：組織再生を誘導するためのペプチドとその利用：
PCT 出願：2012 年 4 月 3 日
(PCT/JP2012/059113)
2. 発明名称：HMGB 1 断片を利用した新規心筋梗塞の治療法：
2009 年 4 月 30 日（特願
2012-235785）

I. 政策への提言等

【ヒト幹細胞由来製品の品質及び安全性の確保に関する 5 つの指針】の草案作成

- 1) ヒト（自己）体性幹細胞加工医薬品等の品質及び安全性の確保について（平成 24 年 9 月 7 日薬食発 0907 第 2 号）
- 2) ヒト（同種）体性幹細胞加工医薬品等の品質及び安全性の確保について（平成 24 年 9 月 7 日薬食発 0907 第 3 号）
- 3) ヒト（自己）iPS（様）細胞加工医薬品等の品質及び安全性の確保について（平成 24 年 9 月 7 日薬食発 0907 第 4 号）

4) ヒト（同種）iPS（様）細胞加工医薬品等の品質及び安全性の確保について（平成 24 年 9 月 7 日薬食発 0907 第 5 号）

5) ヒト ES 細胞加工医薬品等の品質及び安全性の確保について（平成 24 年 9 月 7 日薬食発 0907 第 6 号）

(URL)

<http://www.nihs.go.jp/cgtp/cgtp/sec2/sispsc/html/regulation.html>

【政策提言】

- 1) 厚生科学審議会ヒト幹細胞を用いる臨床研究に関する検討の見直しに関する専門委員会での提言
- 2) 厚生労働省医薬食品局「薬事法改正における再生医療製品の位置づけに関する意見交換会」での提言
- 3) 経済産業省「再生医療の実用化・産業化に関する研究会」での提言（最終報告書は 2 月公表）
- 4) 厚生科学審議会科学技術部会「再生医療の安全性確保と推進に関する専門委員会」での提言

II. 研究成果の刊行に関する一覧