

とも知られている。今回の研究では神経線維腫全例で高いメチル化レベルを呈したことから、感度は低いものの、*MAGEB2* のメチル化レベルの測定が高い特異度で両者の鑑別に役立つ可能性が示唆される。

E. 結論

NF-1患者由来の悪性末梢神経鞘腫瘍において *MAGEB2* は異常な低メチル化を示し発現することが明らかになった。

F. 研究発表

(発表誌名巻号・頁・発行年等も記入)

1. 論文発表 なし
2. 学会発表 なし

G. 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む。)

1. 特許取得 なし
2. 実用新案登録 なし
3. その他 なし

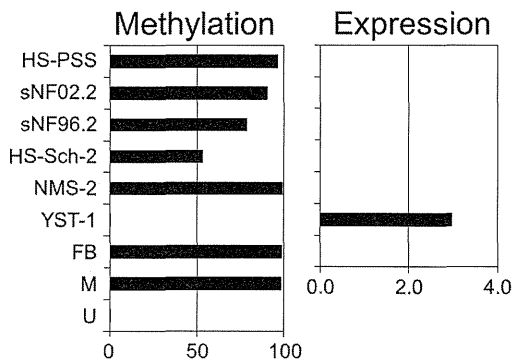


図1: メチル化レベルと発現. 高メチル化レベルを呈する悪性末梢神経鞘腫瘍細胞株と培養線維芽細胞 (FB) では発現が抑制され、低メチル化レベルの細胞株 (YST-1) では発現がみられる。

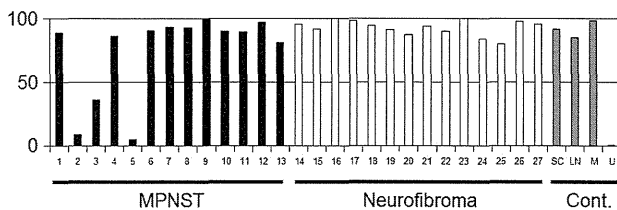


図2: in vivo における悪性末梢神経鞘腫瘍および神経線維腫のメチル化レベル. 悪性末梢神経鞘腫瘍で低メチル化を呈するサンプルがみられる。

厚生労働科学研究委託費
難治性疾患等実用化研究事業(難治性疾患実用化研究事業)研究事業
委託業務成果報告

「神経線維腫症 1 型由来細胞株樹立の試み」

担当責任者 原田和俊
東京医科大学皮膚科・准教授

研究要旨

神経線維腫症1型の進行阻止薬の開発を目的とし、薬剤のスクリーニングに使用する神経線維腫細胞の株化を試みた。当院へ通院中の神経線維腫症の患者の神経線維腫を切除し、その一部を培養した。しかし、現在のところ、神経線維腫細胞の株化は成功していない。

A. 研究目的

新規の腫瘍抑制作用をもつ薬剤を開発する上で、まず行うべきことは、in vitroにおける細胞増殖抑制作用の有無を検討するスクリーニングである。その際に用いる細胞は、治療薬開発の対象となる疾患由来のものを使用できることが望ましいことは言うまでもない。本研究では神経線維腫1型の進行阻害薬の開発を目的として、当該疾患に多発する神経線維腫の切除標本から腫瘍細胞を分離し、細胞株を作成することを目的とする。

B. 研究方法

当科遺伝外来に通院中の神経線維腫 1 型患者から、神経線維腫を切除し、その一部をトリプシン処理後、培養液中で培養した。培養液は DMEM+10%FCS を用い、37℃、4% CO₂ 下で培養した。培養された細胞は倒立顕微鏡下で観察し、形態学的に神経線維腫由来の細胞であるか否かを判断した。また、passage を繰り返し、培養細胞が不死化したかどうかをを検討した。

(倫理面への配慮)

当院受診時に患者から切除検体を研究目的に用いる可能性がある旨の同意を頂いている。細胞株は当科で新たに作成した ID を用いて管理し、個人が特定できないような配慮を行った。

C. 研究結果

一部の検体から分離した細胞はdish内で増殖したが、細胞が増殖しない切除検体もあった。培養が可能であった細胞も形態的に神経線維腫由来の細胞ではなく、線維芽細胞であると判断された。

D. 考察

神経線維腫由来の細胞株が ATCC から供給されていることから、本腫瘍由来の不死化細胞の樹立は可能であると考えられる。しかし、今回我々は、腫瘍由来の細胞を株化することができなかった。この理由として、腫瘍細胞が有する遺伝子変異の違いにより、容易に株化する腫瘍細胞と不死化しづらい腫瘍細胞が存在する可能性がある。さらに、神経線維腫の増殖には間質の線維芽細胞が重要な働きを担うことも示唆されており、フィーダー細胞などを用いた培養技術の確立が必要である可能性がある。さらに培養液に関しても、DMEM のような汎用のものではなく、神経細胞の培養に特化したものを使用するように検討すべきと考えられる。

E. 結論

神経線維腫1型患者の神経線維腫から腫瘍細胞を分離し細胞株化を試みたが、株化した細胞は得られなかった。今後は、症例数を増やすと共に、培養液や培養方法を改良する必要がある。

F. 研究発表

(発表誌名巻号・頁・発行年等も記入)

1. 論文発表

Sakai, Noriyasu; Maeda, Tatsuo; Kawakami, Hiroshi; Uchiyama, Masaki; Harada, Kazutoshi; Tsuboi, Ryoji; Mitsunashi, Yoshihiko. A family of Legius syndrome (neurofibromatosis type 1-like syndrome) submitted

2. 学会発表

腰臀部の巨大びまん性神経線維腫の手術法について 入澤亮吉、新井崇、前賢一郎、白井浩平、原田和俊、坪井良治、齋藤和博、林礼人、三橋喜比古 第6回日本レックリングハウゼン病学会学術大会

G. 知的財産権の出願・登録状況(予定を含む。)

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

厚生労働科学研究委託費
難治性疾患等実用化研究事業(難治性疾患実用化研究事業)研究事業
委託業務成果報告(業務項目)

神経線維腫症 1 型患者組織の採取と組織からの線維芽細胞と DFAT の培養

担当責任者 貴志和生
慶應義塾大学医学部形成外科学教室 教授

研究要旨

本研究は、ドラッグリポジショニングによる神経線維腫症1型の進行阻止薬の開発を行うことを目的としている。研究分担者が参画した部分は、薬剤の効果をを得るための培養細胞のための組織採取である。平成26年度は、数名の神経線維腫症1型患者の腫瘍切除術を行い、この際、腫瘍部分と周囲のひずみを生じるために修正が必要な正常部分から組織採取を行い、線維芽細胞と脱分化脂肪細胞の細胞培養を行った。

A. 研究目的

神経線維腫症 1 型は遺伝子変異による稀少難治性疾患である。さまざまな病変を生じるが、皮膚に関しては、年齢とともに神経線維腫の増生等、症状が進行する。特にびまん性の皮膚線維腫は、腫瘍の増勢が激しく、整容面、機能面で著しい変化をもたらす。この神経皮膚線維腫の皮膚病変は、整容面、機能面の改善を目的として手術療法が行われているが、腫瘍の易出血性、多発性のため、また主要血管や神経を巻き込んでいることが多いため、切除は困難を極め、部分的な切除にならざるを得ないことがほとんどである。このため、小児期から神経皮膚線維腫の進行を抑制することができれば、手術をすることなく患者の QOL を著明に改善できる。このため、神経線維腫の形成メカニズムの解明と、治療のための創薬の研究が必要である。本研究では、神経線維腫の腫瘍形成のメカニズムの検索を行うとともに、治療薬の早期開発のため既存の薬物を用いた、ドラッグリポジショニングを行う。

研究代表者らは、これまでの既承認薬であるトラニラストが、神経線維腫症 1 型における神経線維腫の増生の抑制に有効であることを網羅的 *in vitro* スクリーニングによりすでに同定している。今後の臨床応用が待たれるところであるが、本研究では、トラニラスト以外で神経線維腫に効果があると思われる薬剤を同じ手法で探索するとともに、トラニラストの誘導體についても評価を行う。

B. 研究方法

これまでの研究班活動で集積した患者由来線維芽細胞、多能性が確認されている脱分化脂肪細胞 (DFAT) を用いて、既存薬と類縁化合物の網羅的な *in vitro* スクリーニングを行う。本研究でスクリーニングを行うのは、ほとんどが既承認薬であることから、安全性・薬物動態に関するデータが存在しており、効能が確認できれば、早期に臨床試験に着手することが可能である。

研究代表者らは、患者会・あせび会の協力ののもとに、既に 200 名を超える患者をレジストリーに登録している。また、慶應義塾大学形成外科は、独自の手術法を開発し、神経線維腫の手術の際に問題であった、腫瘍切除の際の出血のコントロールに成功し、周術期の出血量や合併症、入院期間の大幅な改善に成功し、報告している。本研究では、このようにして、形成外科手術時に得られるサンプルを収集し、上記の *in vitro* スクリーニングに供与することを目的としている。さらに、共同研究者とともに、線維芽細胞と DFAT の培養を行い、スクリーニングを行う準備を行った。

(倫理面への配慮)

本研究は、研究対象者に対する人権擁護の配慮を行い、研究方法による研究対象者に対する不利益や危険性を排除することを説明し、文書による同意 (インフォームド・コンセント) を行っている。また、ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針、臨床研究に関する倫理指針、厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針及び申請者が所属する研究機関で定めた倫理規定等を遵守し、当該研究機関の長の承認を得ている。

C. 研究結果

平成26年度の研究で、数名の神経線維腫症の患者に腫瘍切除術を施行することができ、そこから採取した検体から、線維芽細胞とDFATの培養を行うことができた。現在、これらの細胞の分化能、分裂能等の評価を行っている。

D. 考察

神経線維腫症1型の皮膚病変の進行を小児期から抑制することができれば、患者のQOLを著明に改善できる。治療薬の早期開発のため既存の薬物を用いた、ドラッグリポジショニングに関しては、すでに研究代表者らの実績がある。検体採取の患者数を増やすことで、さらに効能が期待される薬物を検索し、早期に臨床応用できるものと思われる。また、DFATの未分化性と多分化能の維持は安定しており、本細胞は薬効動態をin vitroで観察するには非常に有用な細胞である。共同研究者らとともに、安定したDFATの培養に成功しているため、今後、検体数を増やして、年齢、性別を超え多くの神経線維腫症の患者に効能のある薬物のスクリーニングを行って行きたい。

E. 結論

神経線維腫症1型の患者から検体を採取し、線維芽細胞とDFATの培養を行い、ドラッグリポジショニングのスクリーニングの準備を行った。

F. 研究発表

(発表誌名巻号・頁・発行年等も記入)

1. 論文発表
なし
2. 学会発表
貴志和生「レックリングハウゼン病の連携医療」第6回日本レックリングハウゼン病学会
平成26年11月16日 東京

G. 知的財産権の出願・登録状況(予定を含む。)

1. 特許取得
なし
2. 実用新案登録
なし
3. その他
なし

厚生労働科学研究委託費
難治性疾患等実用化研究事業(難治性疾患実用化研究事業)研究事業
委託業務成果報告(業務項目)

次世代シーケンサーと解析パネルを用いた NF1 遺伝子診断法の構築

担当責任者 小崎里華

独立行政法人国立成育医療研究センター生体防御系内科部遺伝診療科 医長

研究要旨

神経線維腫症1型の原因遺伝子であるNF1はヒトゲノム中で最も大きい遺伝子の一つであるうえに、変異の好発部位が存在しないため、遺伝子診断を行う際全翻訳領域の検索が必要であり本邦ではほとんど行われていない。今回われわれは次世代シーケンサーを用い米国国立衛生研究所の臨床基準を満たした神経線維腫症1型患者268名の遺伝子解析を実施し、欠失変異を含む245名で病的意義のある変異を検出した。268名の解析の成績により神経線維腫症1型の遺伝子診断における次世代シーケンサーの有用性が示された。

A. 研究目的

神経線維腫症1型は、カフェオレ斑、皮膚の神経線維腫、腋下および鼠径部の色素斑、虹彩過誤腫などを主症状とする常染色体優性の遺伝形式をとる疾患である。原因遺伝子として17q11.2に存在するNF1遺伝子が同定されている。NF1は約280kbp、58エクソン、2818アミノ酸で構成され、ヒトゲノム中で最も大きい遺伝子の一つである。NF1はその大きさ及び変異の好発部位が存在しないため全翻訳領域の解析が必要になることから臨床検査としての遺伝子検査は本邦ではほとんど行われていない。

近年、次世代シーケンサーが登場、臨床応用がすすめられており、われわれはNF1を含む先天異常症候群の原因とされている遺伝子109を網羅した次世代シーケンサー解析パネルを開発、運用を行っている。今回われわれは次世代シーケンサー解析パネルを用い神経線維腫症1型患者268名の遺伝子解析を行ったので報告する。

B. 研究方法

対象は米国国立衛生研究所の臨床診断基準(1)を満たした268名とした。各施設にてインフォームドコンセントを得た後、末梢血を採取、慶應義塾大学医学部臨床遺伝学センターにて解析を行った。通法に従いゲノムDNAを採取、Life technologies社Qubitにて定量を行ったのち、DNA3μgをCovaris社超音波DNA断片化装置を用い約150bpに細断し解析に用いた。標的

遺伝子領域の濃縮はAgilent Technologies社SureSelect Target Enrichment systemを用いin-solution hybridizationにて行った。SureSelectの設計はAgilent Technologies eArrayシステムを用いた。濃縮を行ったDNAはPaired-end read sequencing system (Illumina社MiSeq system)にてシーケンスを行った。

得られたリードはFASTQファイルとして出力し、Burrows-Wheeler Alignment tool、The Genome Analysis Toolkit package、snpEffなどのオープンソースプログラムを用い解析を行った。またdbSNP version 135、the 1000 Genomes Projectおよび正常日本人1208人の多型データベース(2)それぞれに記載されている多型を除外した。またRas pathway上の遺伝子(PTPN11, KRAS, SOS1, RAF1, SHOC2, HRAS, BRAF, MAPK1, MAP2K1, MAP2K2, MAPK3, SPRED1, RASA1)の多型に関してはその病的意義の検証を行い、それ以外の遺伝子は偶発的な所見による潜在的な倫理的問題を避けるため確認を行わなかった。

次世代シーケンサー解析によりナンセンス変異、フレームシフト変異、またスプライドナーサイトおよびアクセプターサイトに変異が認められた場合、またミスセンス変異で、過去に文献にて病的と報告のあった変異が検出された場合、直接シーケンス法により変異の確認を行った。直接シーケンス法は通法に従い、プライマーを作成、解析はLife Technologies社ABI BigDye version 1.1 Terminator Cycle Kit

を使用し Life Technologies 社 ABI Prism 3500 Capillary Array Sequencer にてシーケンスを行った。

以上の変異が認められない場合は NF1 遺伝子の複数ないし遺伝子全体の重複・欠失の判定を行うため、NGS データより欠失を調べるプログラムである FishingCNV(3)にてスクリーニングを行い、Multiplex Ligation-dependent Probe Amplification method (MLPA)法にて欠失の判定を行った。MLPA 解析は MRC-Holland 社 SALSA P081/082-B2 NF1 MLPA assay kit を用いプロトコールに従い解析を行った。文献報告のないミスセンス変異はその病的意義に関して、SIFT(4), Polyphen2(5), LRT(6), Mutation Taster(7), PhyloP(8)の5つのパイオインフォマティクスアルゴリズムにより評価を行った。(図1)。

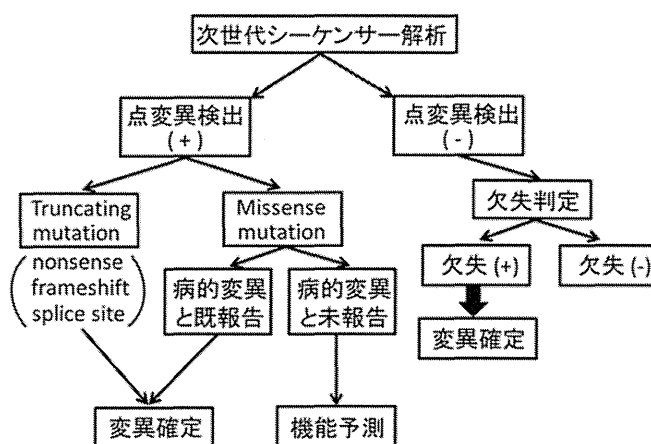


図1. 変異解析の流れ

C. 研究結果

次世代シーケンサー解析により246名で病的意義のある変異を検出することができた。すべての変異はヘテロ接合性であり、189名で truncating mutation を、33例でミスセンス変異を認めた。次世代シーケンサー解析にて点変異を認めなかった46例は FishingCNV 法および MLPA 法にて欠失の判定を行った。MLPA 法は24例で欠失(NF1 全体の欠失14例、複数エクソンの欠失6例、1 エクソンの欠失4例)を認めた。(図2)。

FishingCNV を用いた欠失判定では単一エクソンの欠失1例において検出することができず、最終的には MLPA 法での判定が必要であった。

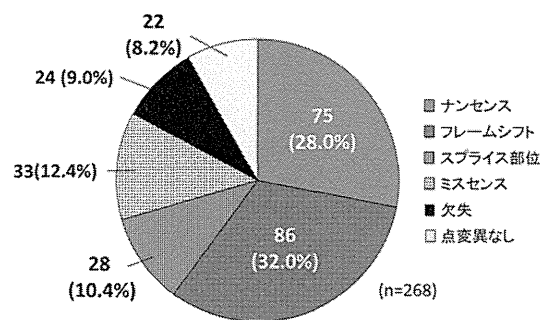


図2. 変異解析の結果

D. 考察

今回の解析結果から、in-solution hybridization を用いた次世代シーケンサー解析により標準的な方法である直接シーケンス法と同等の検出率で遺伝子解析を行うことができることが示された。この結果は次世代シーケンサーを用いた遺伝子解析が NF1 の遺伝子診断に臨床応用が可能であると考えられた。

今回の解析の病的変異検出率は268名中245名、91.4%であった。このうちこれまで次世代シーケンサーのみで検出が困難であった欠失変異を23例、9%で同定することができた。

E. 結論

次世代シーケンサー解析により神経線維腫症1型患者268名中245名、91.4%において変異を同定することができた。これまでの次世代シーケンサー解析のみでは検出が困難であった欠失変異を23例に同定できた。この遺伝子解析の結果より in-solution hybridization を用いた次世代シーケンサー解析系は臨床応用が可能であると考えられた。

F. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

丸岡亮 武内俊樹 清水厚志 鳥居千春
三須久美子 日傘幸一郎 松田文彦 太田有
史 谷戸克己 倉持 朗 有馬好美 大塚藤
男 吉田雄一 森山啓司 小崎里華 新村眞
人 佐谷秀行 小崎健次郎 : 次世代シーケ
ンサーと解析パネルを用いた NF1 遺伝子診
断法の構築 第6回日本レックリングハウ
ゼン病学会学術大会 2014. 11. 16

G. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む。）

1. 特許取得
なし
2. 実用新案登録
なし
3. その他
なし

厚生労働科学研究委託費
難治性疾患等実用化研究事業(難治性疾患実用化研究事業)研究事業
委託業務成果報告(業務項目)

神経線維腫症1型患者組織の採取・細胞の株化

担当責任者 松本守雄
慶應義塾大学医学部・教授

研究要旨: 神経線維腫症1型(NF1)は遺伝子変異による稀少難治性疾患である。本研究グループは既承認薬であるトラニラストが神経線維腫の増大を抑制しうることを見出し、その研究の延長として、網羅的in vitroスクリーニングによる新規シーズの探索を行っている。本研究目的は、これらのin vitroの解析に必須となる神経線維腫症1型患者由来線維芽細胞の細胞株樹立、ならびに②神経線維腫症1型の変異遺伝子検索に使用する神経線維腫症1型患者由来組織の採取と管理である。

A. 研究目的

神経線維腫症1型(NF1)は遺伝子変異による稀少難治性疾患である。本研究グループでは、神経線維腫が上皮間葉転換シグナルの活性化によって増大することを見出し、既承認薬であるトラニラストがこのプロセスを抑制することにより、抗腫瘍作用を示すことを明らかにしている。また、上皮間葉転換シグナルを高感度にスクリーニングしうるシステムの開発にも成功しており、これを利用し、トラニラスト以外のシーズの探索、ならびにトラニラストの誘導体の神経線維腫に対する治療効果の検討を行っている。これらの解析には神経線維腫症1型患者由来の組織、細胞は必須であり、本研究で、これらのin vitroの解析に必須となる、神経線維腫症1型患者由来線維芽細胞の細胞株樹立、ならびに②神経線維腫症1型の変異遺伝子検索に使用する神経線維腫症1型患者由来組織の採取と管理・提供を目標に研究を行っている。

B. 研究方法

神経線維腫症1型患者由来の組織は慶應大学病院にて手術治療を要することになった患者より採取を行う。組織はゲノム解析用と細胞株樹立用に無菌操作で分割する。細胞株樹立用の組織は通常通り培養し、腫瘍塊から増殖した細胞を継代し、株化を試みる。

(倫理面への配慮)

本試験に必要な検体採取に関しては、慶應義塾大学医学部倫理委員会の承認済みであり、患者本人に十分な説明をした後、同意を得られた患者を対象に行っている。

C. 研究結果

既に複数の神経線維腫症1型患者より組織の提供を受けており、採取された組織の変異遺伝子の解析、ならびに細胞培養を継続して施行中である。

D. 考察

まだ症例数は少ないものの、採取された手術検体はゲノム解析を行うのに十分な品質が確保されていることが確認された。初代培養細胞は得られたが、培養条件下で安定して無限増殖が維持されている細胞株の樹立には至っておらず、今後培養条件もしくはSV40などの外来遺伝子の導入を要するものと考えられた。

E. 結論

神経線維腫症1型患者由来の組織にて、ゲノム解析を行うシステムが構築された。組織初代培養は良好であったが、細胞株樹立に関しては今後培養条件設定等の検討を要する。また、今後はヒット化合物部を培養細胞に添加し、遺伝子発現様式の解析を行う予定である。

F. 研究発表

1. 論文発表
なし

2. 学会発表

松本守雄: レックリングハウゼン病に伴う脊柱変形に対する治療と問題点. 第6回日本レックリングハウゼン病学会学術大会招待講演(2014.11.16,東京)

G. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む。）

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

厚生労働科学研究委託費
難治性疾患等実用化研究事業(難治性疾患実用化研究事業)研究事業
委託業務成果報告(業務項目)

神経線維腫症 1 型患者由来組織・細胞・DNA のバンキング・疫学・生物統計学

担当責任者 氏名・所属・職位
増井徹 慶應義塾大学医学部 教授

研究要旨

NF-1 の研究のための生体試料と情報のバンキングに関して、包括的同意の倫理的な検討を行った。特に、国内の医学における諸指針の規定を、NF-1 に特化した形で検討した。

A. 研究目的

NF-1 の研究において必要とされる神経線維腫症 1 型患者由来組織・細胞・DNA のバンキング 有用と思われる組織・細胞・DNA が得られ、患者の理解が得られた場合、バンキングに供することを目的とする。そのために、同意の範囲についての検討を行う。

B. 研究方法

医学研究に関する 2 つの指針「人を対象とした医学系研究の倫理指針(統合指針)」と「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針(ゲノム指針)」を検討し、実際の事例と比較して、NF-1 患者を対象としたバンキングの可能性を検討する。

(倫理面への配慮)

現段階ではヒト試料・情報を取扱いののではないので、配慮の必要はない。

C. 研究結果

2 つの医学研究倫理指針においては、「研究対象者等から同意を受ける時点では特定されない将来の研究のために用いられる可能性(統合指針)」或いは「将来的に他のヒトゲノム・遺伝子解析研究に利用される可能性(ゲノム指針)」として、説明し同意を得て収集をした時点では明確でない研究利用について、その可能性について説明すること、新たな研究計画の倫理審査、研究計画の公表による研究参加者の拒否機会の確保(Opt-Out)により、いわゆる包括的同意を認めたと考えられる。

実際に現在行われている大規模バイオバンク事業における包括的同意を追認する形で、2 つの指針がかなり明確に「包括的同意」について記載したということが考えられる。

実際に調べたバイオバンク事業は、東北メディカル・メガバンク、バイオバンク・ジャパン、National Center Biobank Network において、一定の範囲を示す場合もあるが将来の研究利用についての説明を行い、同意を得る形が行われている。

D. 考察

包括的同意については、明確な研究計画の元に残余試料を最初の研究と関係する研究計画に利用できるシステムは 2000 年に策定された「ヒトゲノム研究に関する基本原則について」の中で述べられている。それに沿って、例えば BBJ は包括的同意を利用する決断をしたと考えられるのだが、それが、ゲノム指針の改正、また、統合指針において、かなり明確に認められるようになった。その動きの中には、実際に行われているバイオバンク事業を認める方向性が明確であると考えられる。

E. 結論

包括的同意が一定の市民権を得たと考えている。そのための道具立てとして、ゲノム指針と 4 月 1 日から施行される統合倫理指針の役割は大きい。人体に由来する試料と情報を予想の範囲を超えて利用できるということは、その予想の範囲を超えたところで、どのような責任が研究者に生じるかという問題とリンクすると考えられる。そのような未知な領域を含む研究の方向性の中で、「偶発的所見」に関する議論がくすぶっていることが考えられる。

研究が未知な課題に対する挑戦である以上、こ「包括的同意」を中心とした課題については、丁寧に対処しておく必要はありどうである。

F. 研究発表

1. 誌上発表

増井徹、齋藤加代子、菅野純夫 [編集]: 「遺伝子診断の未来と畏 こころの科学増刊」、日本評論社、2014年9月

古川洋一・白井泰子・齋藤加代子・増井 徹、座談会1 「遺伝子診断を超えて—新しい医療の先駆け」、増井徹、齋藤加代子、菅野純夫 編集: 遺伝子診断の未来と畏 こころの科学増刊、p. 2-15、日本評論社、2014年9月

増井徹 「まとめ: 自分のもので、自分のものでないもの」、増井徹、齋藤加代子、菅野純夫 編集: 遺伝子診断の未来と畏 こころの科学増刊、p50-153、日本評論社、2014年9月

2. 学会発表

招待講演

Masui, T. What are Influencing Factors of Research Integrity? Workshop on BioBank Governance, in the University of Hong Kong, Centre for Medical Ethics and Law, 20 May, 2014.

学会発表等

1. 渡辺智子, 増井徹, 平田誠, 樋野村亜希子, 倉田真由美, 前畑みどり, 埜田まや子, 青木昌子, 田中早苗, 坂手龍一, 高橋一朗, 小崎健次郎 「疾患特異的 iPS 細胞を活用した難病研究への橋渡しプロジェクト」の取り組み 第38回日本遺伝カウンセリング学会学術集会 大阪 2014年6月26-29日
2. 増井徹、ゲノム研究とゲノム情報の利用の現状と将来、ゲノムテクノロジー164委員会第49回勉強会、2015.2.17、東京
3. 増井徹、TC276/ WG2: Biobank Ethics、ヒト生物試料科学研究会第1回シンポジウム、2015.1.19、東京

G. 知的財産権の出願・登録状況(予定を含む。)

1. 特許取得
該当なし
2. 実用新案登録
該当なし
3. その他
該当なし

〔Ⅲ〕

学会等発表実績

学 会 等 発 表 実 績

委託業務題目「ドラッグリポジショニングによる神経線維腫症1型の進行阻止薬の開発」

1. 学会等における口頭・ポスター発表

発表した成果（発表題目、口頭・ポスター発表の別）	発表者氏名	発表した場所（学会等名）	発表した時期	国内・外の別
レックリングハウゼン病に生じる悪性末梢神経鞘腫瘍の異種移植モデル作製（口頭発表）	廣瀬盟子、有馬好美、佐谷秀行	第6回日本レックリングハウゼン病学会学術大会	2014年11月15-16日	国内
Hollow fiber vitrification of in vitro produced bovine embryos at early developmental stages（ポスター）	Uchikura A, Matsunari H, Nakano K, Matsumura Y, Hatae S, Asano Y, <u>Nagashima H</u>	World Congress of Reproductive Biology2014	2014年9月	国外
Transmission of lethal phenotype in a Mendelian fashion by genetically modified pigs that underwent blastocyst complementation（ポスター）	Matsunari H, Watanabe M, Umeyama K, Nakano K, Nagaya M, Nakauchi H, <u>Nagashima H</u>	World Congress of Reproductive Biology2014	2014年9月	国外
Generation of X-linked SCID pigs by genome editing and somatic cell cloning（ポスター）	Watanabe M, Nakano K, Matsunari H, Kobayashi M, Matsumura Y, Sakai R, Kuramoto M, Hayashida G, Asano Y, Uchikura A, Umeyama K, Nagaya M, Hanazono Y, <u>Nagashima H</u>	Swine in Biomedical Research International Conference 2014	2014年7月	国外
Cryopreservation of porcine zona-free embryos and isolated blastomeres using the hollow fiber vitrification method（口頭）	Uchikura A, Matsunari H, Nakano K, Hatae S, <u>Nagashima H</u>	Swine in Biomedical Research International Conference 2014	2014年7月	国外

Production of fibrillin-1 gene knockout cloned pigs using zinc finger nucleases (ポスター)	Umeyama K, Watanabe K, Watanabe M, Horiuchi K, Nakano K, Kimura T, Matsunari H, Nagaya M, Kosaki K, Saito M, <u>Nagashima H</u> , Matsumoto M	Swine in Biomedical Research International Conference 2014	2014年7月	国外
Development of apandcreatic pig by genome editing and its application in organ regeneration research (ポスター)	Matsunari H, Watanabe M, Nakano K, Uchikura A, Asano Y, Kobayashi M, Umeyama K, Nagaya M, Nakauchi H, <u>Nagashima H</u>	Swine in Biomedical Research International Conference 2014	2014年7月	国外
レックリングハウゼン病の最新の知見 (口頭)	<u>吉田雄一</u>	第6回日本レックリングハウゼン病学会学術大会	2014.11.15	国内
神経線維腫症1型患者に生じた腹臥位での皮膚腫瘍切除によって顕在化した一過性四肢麻痺 (口頭)	鈴木収二、 <u>吉田雄二</u> 、江原由布子、山元 修	第6回日本レックリングハウゼン病学会学術大会	2014.11.15	国内
次世代シーケンサーと解析パネルを用いたNF1遺伝子診断法の構築 (口頭)	丸岡 亮、武内俊樹、清水厚志、鳥居千春、三須久美子、日笠幸一郎、松田文彦、太田有史、谷戸克己、倉持 朗、有馬好美、大塚藤男、 <u>吉田雄二</u> 、森山啓司、小崎里華、新村真人、佐谷秀行、小崎健次郎	第6回日本レックリングハウゼン病学会学術大会	2014.11.15	国内
腰臀部の巨大びまん性神経線維腫の手術法について	入澤亮吉、新井崇、前賢一郎、白井浩平、 <u>原田和俊</u> 、坪井良治、齋藤和博、林礼人、三橋喜比古	第6回日本レックリングハウゼン病学会学術大会	2014.11	国内

「レックリングハウゼン病の連携診療」(口頭)	<u>貴志和生</u>	第6回日本レックリングハウゼン病学会	H26.11.16	国内
レックリングハウゼン病に伴う脊柱変形に対する治療と問題点 (口頭)	<u>松本守雄</u>	第6回日本レックリングハウゼン病学会学術大会	2014.11.16	国内

[IV]

研究成果の刊行に関する一覧表

2. 学会誌・雑誌等における論文掲載

掲載した論文（発表題目）	発表者氏名	発表した場所 （学会誌・雑誌等名）	発表した時期	国内・外の別
The use of next-generation sequencing in molecular diagnosis of neurofibromatosis type 1: a validation study.	Maruoka R, Takenouchi T, Torii C, Shimizu A, Misu K, Higasa K, Matsuda F, Ota A, Tanito K, Kuramochi A, Arima Y, Otsuka F, Yoshida Y, Moriyama K, Niimura M, Saya H, <u>Kosaki K.</u>	Genet Test Mol Biomarkers.	2014 Oct	国外
Regulation of MKL1 via actin cytoskeleton dynamics drives adipocyte differentiation.	Nobusue H, Onishi N, Shimizu T, Sugihara E, Oki Y, Sumikawa Y, Chiyoda T, Akashi K, <u>Saya H and Kano K</u>	Nat Commun 5: 3368	2014年	国外
Transgenic pigs with pancreas specific expression of green fluorescent protein	Matsunari H., Kobayashi T., Watanabe M., Umeyama K., Nakano K., Kanai T., Matsuda T., Nagaya M., Hara M., Nakauchi H., <u>Nagashima H</u>	Journal of Reproduction Development 60(3):230-237	2014年	国内

Production of transgenic cloned pigs expressing the far-red fluorescent protein monomeric Plum	Watanabe M, Kobayashi M, Nagaya M, Matsunari H, Nakano K, Maehara M, Hayashida G, Takayanagi S, Sakai R, Umeyama K, Watanabe N, Onodera M, Nagashima H	Journal of Reproduction Development 61: online	2015 年	国内
次世代シーケンサーを用いた NF1 遺伝子診断法の確立	丸岡 亮、武内俊樹、清水厚志、鳥居千春、三須久美子、日笠幸一郎、松田文彦、太田有史、谷戸克己、倉持 朗、有馬好美、大塚藤男、 <u>吉田雄二</u> 、森山啓司、新村真人、佐谷秀行、小崎健次郎	日レ病会誌 5(1):19-22	2014 年	国内
神経線維腫症 1 型 (NF1) に生じた Epstein-Barr virus (EBV) 関連血球貪食性リンパ組織球症 (hemophagocytic lymphohistiocytosis: HLH) の 1 例	江原由布子、 <u>吉田雄二</u> 、山元 修	日レ病会誌 5(1):27-30	2014 年	国内

[V]

研究成果の刊行物・別刷