

平成 28 年度 委託研究開発成果報告書

I. 基本情報

事業名： (日本語) 難治性疾患実用化研究事業
(英語) Practical Research Project for Rare / Intractable Diseases

研究開発課題名： (日本語) 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
(英語) Development of drugs blocking progression of neurofibromatosis 1 by drug repositioning approach.

研究開発担当者 (日本語) 小崎 健次郎
所属 役職 氏名： 慶應義塾大学医学部・教授
(英語) Kenjiro Kosaki
Keio University School of Medicine
Professor

実施期間： 平成 26 年 6 月 2 日 ～ 平成 29 年 3 月 31 日

分担研究 (日本語) 神経線維腫治療薬 In vitro スクリーニング・NF1 欠損細胞解析
開発課題名： (英語) In vitro screening of neurofibroma inhibitors and analysis of NF1-deficient cells.

研究開発分担者 (日本語) 佐谷 秀行
所属 役職 氏名： 慶應義塾大学医学部・教授
(英語) Hideyuki Saya
Keio University School of Medicine
Professor

分担研究 (日本語) 神経線維腫症 1 型患者由来細胞におけるリード化合物の効果評価
開発課題名： (英語) Evaluation of effects of the lead compounds on the NF1-patient derived cells.

研究開発分担者 (日本語) 有馬 好美
所属 役職 氏名： 慶應義塾大学医学部・助教
(英語) Yoshimi Arima
Keio University School of Medicine
Instructor

分担研究 (日本語) 神経線維腫症 I 型モデルブタの開発
開発課題名： (英語) Development of a disease model pig for neurofibromatosis type1

研究開発分担者 (日本語) 長嶋比呂志
所属 役職 氏名： 明治大学農学部生命科学科 教授
(英語) Hiroshi Nagashima
Meiji University School of Agriculture, Department of Life Sciences,
Professor

- 分担研究 (日本語) NF1 患者の臨床情報とサンプルの収集
開発課題名: (英語) Collection of clinical information and samples in patients with neurofibromatosis 1
- 研究開発分担者 (日本語) 吉田 雄一
所属 役職 氏名: 鳥取大学医学部・准教授
(英語) Yuichi Yoshida
Tottori University School of Medicine
Associate Professor
- 分担研究 (日本語) 神経線維腫症 1 患者由来細胞系の樹立に関する研究
開発課題名: (英語) A study for the cell line foundation derived from neurofibromatosis1.
- 研究開発分担者 (日本語) 太田 有史
所属 役職 氏名: 東京慈恵会医科大学医学部・准教授
(英語) Arihito Ota
Tokyo Jikei University School of Medicine
Associate Professor
- 分担研究 (日本語) バイオマーカーを用いた患者コホートの集積と検体の採取
開発課題名: (英語) Accumulation of cohort of neurofibromatosis type 1 patients and their samples using biomarker.
- 研究開発分担者 (日本語) 延山嘉眞
所属 役職 氏名: 東京慈恵会医科大学皮膚科・准教授
(英語) Yoshimasa Nobeyama, Associate professor, Department of dermatology, The Jikei University School of Medicine.
- 分担研究 (日本語) 新規薬剤のスクリーニングに用いる神経線維腫患者由来腫瘍細胞の株化
開発課題名: (英語) Establishment of cell line derived from neurofibroma in neurofibromatosis patients for novel drug screening.
- 研究開発分担者 (日本語) 原田 和俊
所属 役職 氏名: 東京医科大学皮膚科学分野・准教授
(英語) Kazutoshi Harada
Department of Dermatology, Tokyo Medical University
Associate Professor
- 分担研究 (日本語) 神経線維腫症 1 型患者組織の採取・細胞の株化
開発課題名: (英語) The cell line stock of neurofibromatosis type 1 patient tissue.
- 研究開発分担者 (日本語) 貴志 和生
所属 役職 氏名: 慶應義塾大学医学部・教授
(英語) Kazuo Kishi
Keio University School of Medicine
Professor
- 分担研究 (日本語) NF1 遺伝子変異解析技術の向上
開発課題名: (英語) Improvement in genetic testing for NF1
- 研究開発分担者 (日本語) 小崎 里華
所属 役職 氏名: 国立研究開発法人国立成育医療研究センター・医長
(英語) Rika Kosaki
National Center for Child and Health Division of Medical Genetics.
Chief

- 分担研究 (日本語) 神経線維腫症 1 型患者由来細胞株の樹立
神経線維腫症 1 型患者の組織の採取と管理
- 開発課題名 : (英 語) Establishment of neurofibroma cell lines.
Management of surgical specimens collected from
neurofibromatosis patients.
- 研究開発分担者 (日本語) 松本 守雄
所属 役職 氏名 : 慶應義塾大学医学部・教授
- (英 語) Morio Matsumoto
Keio University School of Medicine
Professor
- 分担研究 (日本語) 患者コホートに関する情報・検体共有のあり方の研究
- 開発課題名 : (英 語) Study on an appropriate method of data and material sharing of patient
cohort studies.
- 研究開発分担者 (日本語) 増井 徹
所属 役職 氏名 : 慶應義塾大学医学部・教授
- (英 語) Toru Masui
Keio University School of Medicine
Professor

成果の概要（総括研究報告）

・ 研究開発代表者による報告

神経線維腫症 1 型 (NF1) は遺伝子変異による進行性の稀少難治性疾患である。進行を抑制し、患者の QOL を改善することを目標に、ドラッグリポジショニングによる治療薬の検出並びに早期開発を進めてきた。

佐谷秀行教授（慶應義塾大学医学部）・有馬好美助教（慶應義塾大学医学部）らとともに NF1 に生じる多発性神経線維腫において上皮間葉転換 (EMT) シグナルの亢進がみられることを見出した。これを抑制するのに最も有効である化合物として RLG-054 を同定し、実際の腫瘍抑制効果も確認し、さらに患者由来 NF1 細胞を用いたバイオマーカー探索の基礎となる研究も行った。また、RLG-054 およびリード化合物の薬効、毒性について評価することができるヒト由来 NF1 遺伝子欠損細胞の免疫不全マウスへの移植による腫瘍モデルを確立した。

長嶋比呂志教授（明治大学農学部生命科学科）・貴志和生教授（慶應義塾大学医学部）らとともにゲノム編集技術を用いて NF1 遺伝子をノックアウト (KO) した胎仔線維芽細胞を樹立し、クローン胎仔を作成して胎性致死となることを確認した。また NF1 heterozygous KO の遺伝子型を持つクローンブタを作出し、個体発育と成長過程における病態発現の観察を行った。NF1-KO クローンブタおよび対照クローンブタから脂肪組織を採取し、線維芽細胞と脱分化脂肪幹細胞 (DFAT) の樹立に成功した。

吉田雄一准教授（鳥取大学医学部）らとともに NF1 患者の代謝に関連した血液生化学因子の解析を行い、NF1 では肥満になりにくい何らかの因子が存在している可能性を示した。また DNB 分類を用いた重症度解析・神経線維腫の経時的な変化の追跡・臨床症状と遺伝子変異との相関関係の解析を行った。

太田有史准教授（東京慈恵会医科大学皮膚科）らとともに、凍結保存した神経線維腫初代培養細胞の RAS 変異に関する検討を行った。NF1 患者の phenotype-genotype 相関については、全遺伝子変異のうち高々 5% 程度しかその相関は見いだされていない。NF1 遺伝子は疾患の遺伝には関与しているが具体的な症状形成にはその関連性は少ない。むしろ、他の遺伝子（修飾遺伝子など）や環境因子の関与があると言われている。そこで、NF1 遺伝子産物である neurofibromin と密接な関係のある Ras についてその変異に関する検討を行った。その結果、RAS に関して胚細胞変異や体細胞変異はみられなかった。すなわち、神経線維腫発生に RAS 変異の関与は乏しいことが示唆された。ただし、今回、特定領域にその検索範囲を限定したため変異が検出できなかった可能性が残る。

延山嘉真准教授（東京慈恵会医科大学皮膚科）らとともにがん精巢抗原遺伝子 MAGEB2 が神経線維腫症 1 型 (NF1) 患者より発生したすべてのタイプの神経線維腫でメチル化、悪性末梢神経鞘腫瘍 (MPNST) で脱メチル化することを見だし、神経芽細胞腫における MAGEA3 の脱メチル化が MPNST 発生のリスクマーカーになることを証明した。

原田和俊准教授（東京医科大学皮膚科学分野）らとともにレックリングハウゼン病患者由来の皮膚神経線維腫の初代培養を試み、初代培養が可能であることは確認できたが、シュワン細胞特異的な培養を行うためには、さらに培養条件の検討が必要と思われた。皮膚神経線維腫の発症において、線維芽細胞の増殖とシュワン細胞の増殖とのバランスが重要であることが判明した。

小崎 里華医長（国立成育医療研究センター）らとともに次世代シーケンサーによる遺伝学的解析により、神経線維腫症 1 型の診断の精度の向上と臨床診療への普及を目指した。とくに、コピー数変化の検出系の開発・運用、multiple nu-cleotide variant およびスプライシング異常の検出系の開発を進めた。スプライシング異常の検出については dbscSNV データベースを活用した。これらの修正点を反映させ、最終的に、1 本のパイプラインとしての運用を可能とした。今後、指定難病の診断のための遺伝学的検査が保険収載されることが期待されているが、本研究において進めた神経線維腫症 1 型の遺伝子診断法の診断率の向上への取り組みは、他の疾患にも適用可能であると期待される。

松本守雄教授（慶應義塾大学医学部）らとともに神経線維腫症 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継代・株化を行なった。

増井徹教授（慶應義塾大学医学部）らとともに本研究に関する倫理指針を含め関連法令・指針の遵守を徹底した。レジストリーや国内外とのデータ共有のあり方について、情報を収集し、NF1 研究の国際展開への礎とした。

（英文）

Neurofibromatosis type 1 is caused by mutations in the *NF1* gene and represents a rapidly progressive rare disease. Our project aims to slow down disease progression to improve quality of life of the patient. Our strategies have included drug repositioning through drug screening.

In collaboration with Professor Saya and Dr Arima, we have found that epithelial mesenchymal transition (EMT) signal is augmented in cells derived from patients with NF1 mutation. We have found that RLG-054 is the most effective compound which suppresses such EMT signal.

Furthermore, we have established a system that will allow screening of biomarkers using patient derived cells. We further developed an immune-deficient mouse based model in which NF1-deficient cells are transplanted. In that animal model, efficacy and toxicity of the RLG-054 and its derivatives were evaluated. In collaboration with Professor Nagashima and Professor Kishi, we established pig deficient for the *NF1* gene through gene editing technology. Affected pig was lethal in utero. Furthermore, we have succeeded in obtaining heterozygous pig. We also succeeded in culturing fibroblast cells and generating dedifferentiated fat cells (DMAT cells) from fat tissues of these pigs. In collaboration with Dr Yoshida, we studied metabolism of NF1 patients and suggested presence of anti-obesity factor in the patients. DNB-classification allowed us to follow the progression of neurofibromas in a semi-quantitative way and such classification has allowed us to perform genotype-phenotype correlation studies.

In collaboration with Dr Nobuyama, we successfully demonstrated that the *MAGEB2* gene is methylated in all type of NF1 patient derived neurofibromas and unmethylated in MPNSTs. This observation showed that methylation analysis of the *MAGEB2* locus can be used for surveillance of MPNST. In collaboration with Dr Harada, we succeeded in primary culture of neurofibroma cells from NF1 patients. We are now optimizing culture conditions so that we will be able to culture Schwann-cell fraction. Our observation suggested that balance between the growth of fibroblasts and that of Schwann cells. In collaboration with Dr Rika Kosaki, we aimed to improve sensitivity and specificity of *NF1* mutation analysis using NGS. Emphasis was made on detection of copy number variation, multiple nucleotide variants, and splicing abnormalities. For better detection of splicing abnormalities, the dbSNP database was utilized. Those two resources were made into a single analytic pipeline. Enhanced sensitivity will be applicable to genetic diagnosis for NF1 and other “designated intractable diseases”

In collaboration with Professor Matsumoto, we established fibroblasts derived from NF1 patients for mutation analysis of *NF1* gene. In collaboration with Professor Masui, we thoroughly complied with laws and guidelines related to ethical regulation of this project. Furthermore, We gathered information about registry and how to share data with domestic and overseas, and made it the foundation for international development of NF1 research.

III. 成果の外部への発表

(1) 学会誌・雑誌等における論文一覧（国内誌 13 件、国際誌 9 件）

1. 渡邊将人, 長嶋比呂志. ブタでのゲノム編集. 実験医学増刊. 2016, 34(20):175-179.
2. 貴志和生, 荒牧典子, 岡部圭介, 坂本好昭, 酒井成貴, 今野恵里, 神経線維腫症 1 型の外科的治療, 日本レックリングハウゼン病学会雑誌, 2016, 7(1), 4-8
3. 坂本好昭, 三輪 点, 吉田 一成, 貴志和生, 神経線維腫症の外科的治療 頭蓋骨顔面領域の神経線維腫症に対する治療方法, 日本レックリングハウゼン病学会雑誌, 2016, 7(1), 4-8
4. 増井徹 国内外におけるバイオバンクの整備と倫理的課題, 産科と婦人科 83(6): 687-694, 2016
5. 増井徹 5 章「バイオバンク」という活動の起源と未来—ヒトの生物学としての医学研究を支える基盤—科学技術に関する調査プロジェクト 調査報告書 ライフサイエンスのフロンティア-研究開発の動向と生命倫理: 277-291.2016
6. 吉田雄一. 家族性腫瘍学-家族性腫瘍の最新研究動向- Neurofibromatosis, type 1 (von Recklinghausen disease) (神経線維腫症 1 型) . 日本臨床. 2015, 73(6), 201-205.
7. 吉田雄一. 見てわかる小児の皮膚疾患. III 母斑・血管腫・遺伝性皮膚疾患. 扁平母斑, 神経線維腫症 1 型, Legius 症候群. 小児科診療. 2015, 78(11): 1542-1545.
8. 吉田雄一. 神経線維腫症 1 型 (診断・治療の現状と最近の知見) . 日皮会誌. 2015, 125(12), 2259-2266.
9. 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. 腰臀部の巨大神経線維腫の手術法について. 日本レックリングハウゼン病学会雑誌.2015, 6, 46-9
10. 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, 吉田雄一, 森山啓司, 新村真人, 佐谷秀行, 小崎健次郎. 次世代シーケンサーを用いた NF1 遺伝子診断法の確立. 日レ病会誌. 2014, 5(1), 19-22.
11. 江原由布子, 吉田雄一, 山元 修. 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. 日レ病会誌. 2014, 5(1), 27-30.
12. 吉田雄一. レックリングハウゼン病の最新の知見 (本邦及び海外における現状と課題) . 日レ病会誌. 2014, 6(1), 8-12.
13. Watanabe M and Nagashima H. Genome editing of pig, In: (ed) I. Hatada, Genome editing in animals, 2017, in press, Humana Press
14. Ehara Y, Yamamoto O, Kosaki K, Yoshida Y. Clinical severity in Japanese patients with neurofibromatosis 1 based on DNB classification. J Dermatol. 2017, in press.
15. Koga M, Yoshida Y, Imafuku S. Nutritional, muscular and metabolic characteristics in patients with neurofibromatosis 1. J Dermatol. 2016, 43(7), 799-803.
16. Moriya S, Hirose J, Yoshida Y, Yamamoto O. Malignant peripheral nerve sheath tumour arising from solitary sclerotic neurofibroma. Acta Derma Venereol. 2016, 96(5), 706-707.
17. Yoshida Y. 71 Neurofibromatosis. Dermatology for skin of color 2nd eds. 2016, 499-504.
18. Nobeyama Y, Nakagawa H. MAGEA3 methylation status is associated with prognosis of malignant peripheral nerve sheath tumor and with neurofibroma type in neurofibromatosis type 1. J Dermatol Sci. 2016, 84, 101-4.
19. Nobeyama Y, Nakagawa H. Aberrant demethylation and expression of MAGEB2 in a subset of malignant peripheral nerve sheath tumors from neurofibromatosis type 1. J Dermatol Sci. 2016, 81, 118-23.
20. Suzuki S, Yoshida Y, Ehara Y, Yamamoto O. Neurofibromatosis type 1 (NF1) with transient paraplegia after a surgical procedure in the prone position. Eur J Dermatol. 2015, 25(5), 500-501.
21. Sakai N, Maeda T, Kawakami H, Uchiyama M, Harada K, Tsuboi R, Mitsuhashi Y. Family with Legius syndrome (neurofibromatosis type 1-like syndrome). J Dermatol.2015, 42, 703-5
22. 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, Kosaki K. The use of next-generation sequencing in molecular diagnosis of neurofibromatosis type 1: A validation study. Genet Test Mol Biomarker. 2014, 18(11), 722-735.

(2) 学会・シンポジウム等における口頭・ポスター発表

1. 過去9年間に当科で経験した神経線維腫症1型の患者の特徴, 口頭, 江原由布子, 吉田雄一, 山元修, 第80回日本皮膚科学会東京支部学術大会, 2017/2/11, 国内.
2. レックリングハウゼン病の過去・現在・未来, 口頭, 吉田雄一, 第8回日本レックリングハウゼン病学会学術大会, 2016/12/4, 国内.
3. 神経線維腫症1型における皮膚神経線維腫の経時的変化, 口頭, 江原由布子, 吉田雄一, 山元修, 第8回日本レックリングハウゼン病学会学術大会, 2016/12/4, 国内.
4. 神経線維腫切除時の止血困難例の検討(一般口演)、木内智喜、崎尾玲子、西紋まり、坂本好昭、貴志和生、日本レックリングハウゼン病学会、2016/12/04
5. クローン動物と遺伝子改変, 口頭, 長嶋比呂志, 染色体学会第67回年会, 2016/11/3, 国内.
6. 疾患モデルブタ・ミニブタ開発の現状と展望, 口頭, 長嶋比呂志, 第4回日本先進医工学ブタ研究会, 2016/10/7-8, 国内.
7. 増井徹 将来の未知の医学研究を支える同意の在り方. 第2回クリニカルバイオバンク研究会シンポジウム「バイオバンクの倫理と同意の在り方」2016年7月24日札幌
8. バイオバンクと遺伝子診断の温故知新. 増井徹. 日本遺伝診療学会 2016/10/7 国内
9. 増井徹 iPS細胞バンクにおける倫理的問題 シンポジウム第53回医学系大学倫理委員会連絡会議、札幌、2016年7月1日
10. Generation of disease model pigs by genome editing, 口頭, Nagashima H, 熊本大学リエゾンラボ研究会/リーディングプログラム: HIGO 最先端研究セミナー, 2016/2/19, 国内.
11. 動物のゲノム編集とその医学応用, 口頭, 長嶋比呂志, 日本ビタミン学会第68回大会, 2016/6/17-18, 国内.
12. 神経線維腫症1型の診断・治療ガイドラインと指定難病医療費助成制度, 口頭, 吉田雄一, 第115回日本皮膚科学会総会, 2016/6/3, 国内.
13. 遺伝子改変ブタの生産技術の進歩と課題, 口頭, 長嶋比呂志, 第15回日本再生医療学会, 2016/3/17-20, 国内.
14. Generation of genome edited pigs by nuclear transfer, 口頭, Nagashima H, Watanabe M, Nakano K, Umeyama K, Nagaya M, International Symposium on the Future of Nuclear Transfer and Nuclear Reprogramming, 2016/3/10-11, 国内.
15. Generation of disease model pigs by genome editing, 口頭, Nagashima H, 熊本大学リエゾンラボ研究会/リーディングプログラム: HIGO 最先端研究セミナー, 2016/2/19, 国内.
16. 再発を繰り返した孤発性硬化性神経線維腫内に生じた低悪性度末梢神経鞘腫の1例, 口頭, 山元修, 守屋真我, 広瀬惇平, 吉田雄一, 第76回日本皮膚科学会沖縄地方会, 2016/2/13, 国内.
17. Generation of genetically modified pigs by genome editing, 口頭, Nagashima H, 第38回日本分子生物学会, 2015/12/1-4, 国内.
18. NF1-MPNST細胞株に対するトランスラストの効果, 口頭, 有馬好美, 針谷律子, サンペトラオルテア、廣瀬盟子、佐谷秀行, 第7回日本レックリングハウゼン病学会学術大会, 2015/11/29, 国内.
19. レックリングハウゼン病の基礎研究の現状と展望, 口頭, 佐谷秀行, 第7回日本レックリングハウゼン病学会学術大会, 2015/11/29, 国内.
20. 神経線維腫症1型とCharcot-Marie-Tooth症候群が合併した1例, 口頭, 鈴木収二, 吉田雄一, 山元修, 第7回日本レックリングハウゼン病学会学術大会, 2015/11/29, 国内.
21. 神経線維腫症1型におけるBMIと血液生化学因子についての検討, 口頭, 古賀文二, 吉田雄一, 今福信一, 第7回日本レックリングハウゼン病学会学術大会, 2015/11/29, 国内.
22. 神経線維腫の外科的治療 頭蓋顔面領域の神経線維腫に対する治療方法(シンポジウム)、坂本好昭、三輪点、吉田一成、貴志和生、日本レックリングハウゼン病学会、2015/11/29、国内
23. 神経線維腫症1型の外科的治療(会長基調講演)、貴志和生、日本レックリングハウゼン病学会、2015/11/29、国内
24. 神経線維腫症1型(NF1)患者におけるbody mass indexについて: NF1は代謝がよい? ポスター, 古賀文二, 吉田雄一, 今福信一, 第67回日本皮膚科学会西部支部学術大会, 2015/10/17, 国内.
25. ブタの発生工学の進展と医学研究との接点, 口頭, 長嶋比呂志, 科研費新学術領域研究「動物における配偶子産生システムの制御」, 2015/9/2-4, 国内.
26. 難治性疾患研究に役立つ動物モデルの開発, 口頭, 長嶋比呂志, 明治大学・京都大学iPS細胞研究所共催シンポジウム, 2015/7/26, 国内.

27. 神経線維腫症 1 型（レックリングハウゼン病）診療 up-to-date, 口頭, 吉田雄一, 第 114 回日本皮膚科学会総会, 2015/5/29, 国内.
28. ブタのゲノム編集と疾患モデル開発への応用, 口頭, 長嶋比呂志, 明治大学バイオリソース研究国際インスティテュートシンポジウム, 2015/3/13, 国内.
29. ゲノム編集技術を用いた遺伝子改変ブタの作製, 口頭, 長嶋比呂志, 第 3 回実験動物科学シンポジウム, 2014/12/12.国内
30. 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. 2014/11/15-16 国内
31. 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, 松本守雄, 第 6 回日本レックリングハウゼン病学会学術集会, 2014/11/16, 国内.
32. 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, 鈴木収二, 吉田雄一, 江原由布子, 山元 修, 口頭, 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.
33. レックリングハウゼン病の最新の知見, 口頭, 吉田雄一, 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.
34. 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, 吉田雄一, 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.
35. 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.国内
36. レックリングハウゼン病の連携診療（口頭）. 貴志和生. 第 6 回日本レックリングハウゼン病学会.2014 年 11 月 16 日
37. Pig model of rare monogenic disease, 口頭, Nagashima H, 18th International Congress of Animal Reproduction, SALAAM-Workshop, 2016/6/26-30,国外.
38. Combining breeding and advanced reproduction techniques for regenerative medicine, 口頭, Nagashima H, Pland and Animal Genome Conference Asia, 2016/6/6-8,国外
39. Tohru Masui, Realizaing Genomic Medicine in Japan: Role of Ethics Committee in Academic/Corporate Collaboration. Symposium 4B Towards Precision Medicine: Facilitating the Ethical Collections and Use of Specimens in Industry-Sponsored Projects. ISBER, Berlin, April 8, 2016.国外
40. Additional mutations in genes relevant to the Ras signaling pathway promote the malignant characteristics of NF1-associated malignant peripheral nerve sheath tumor (NF1-MPNST) cells, ポスター, Arima Y, Kosaki K, Hirose C and Saya H, American Association for Cancer Research Annual Meeting 2015, April 18 - 22, 2015, 国外.

(3) 「国民との科学・技術対話社会」に対する取り組み

1. ブタを用いた再生医療研究最前線, 長嶋比呂志, 日本技術士会平成 28 年 12 月期農業部会講演会, 2016/12/3, 国内.
2. 難治性疾患・希少疾患を再現する遺伝子改変ブタ開発の現状と展望—ブタを用いたトランスレショナルリサーチの可能性—, 長嶋比呂志, 神戸再生医療勉強会（第 4 回）, 2016/11/22, 国内.
3. 人間を対象とした研究の始まりとしてのバイオバンク. 増井 徹. 滋賀医科大学（研究倫理教育セミナー） 2016/10/07 国内
4. iPS 細胞バンクにおける倫理的問題. 増井 徹. 第 53 回医学系大学倫理委員会連絡会議. 2016/7/1. 国内
5. 再生医療研究最前線：長寿社会の次ぎに何を望むのか!? 長嶋比呂志, 第 55 回東京兵庫県人会ふるさとひょうごふれあいセミナー, 2016/6/20, 国内.
6. 医農工連携研究最前線 クローンブタに託す最先端医療, 長嶋比呂志, 明治大学校友会世田谷区地域支部総会, 2016/4/23, 国内.
7. 細胞、受精卵、組織工学製品のガラス化保存, 長嶋比呂志, 関西再生医療産業コンソーシアム研究会, 2016/3/25, 国内.

8. 発生工学による臓器創製の最先端と今後の展望, 長嶋比呂志, 第 14 期バイオフィナンスギルド第 5 回セミナー「次世代再生医療、臓器創製の夢と現実」, 2015/12/11, 国内.
9. ブタをプラットフォームとした異種再生臓器移植の展開と周辺技術, 長嶋比呂志, 再生医療サポートビジネス懇話会, 2015/10/23, 国内.
10. 遺伝子改変ブタ・クローンブタを利用した再生・移植医療研究の進展, 長嶋比呂志, バイオマイクロナノテク研究会, 2015/8/31, 国内

(4) 特許出願
該当なし