

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 28 年 5 月 24 日現在

機関番号：11301

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2012～2015

課題番号：24591404

研究課題名(和文)成人の定常状態造血を維持するエリスロポエチン産生制御機構と病態との関係

研究課題名(英文)Regulation of Erythropoietin production and its roles on adult hematopoiesis

研究代表者

峯岸 直子(MINEGISHI, Naoko)

東北大学・東北メディカル・メガバンク機構・教授

研究者番号：40271895

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 4,100,000円

研究成果の概要(和文)：エリスロポエチン(Epo)は、赤血球産生の刺激因子であり、成体では腎臓から産生される。本課題では、出生後に重度のEpo欠乏を呈するマウス(ISAM, Inherited Super Anemic Mice)を報告し、Epo欠乏による骨髄前赤芽球及び塩基性赤芽球の減少とEpo制御下の遺伝子群を特定した。また、腎臓及び胎仔期神経系のEpo産生細胞を同定した。さらに、片側尿管結紮実験により、腎臓のEpo産生細胞の筋繊維芽細胞への変化が、Epo産生低下と腎繊維化を引き起こすことを示した。この変化は回復可能であり、腎繊維化と腎性貧血の新規治療法として、炎症因子の抑制が有効である可能性が示唆された。

研究成果の概要(英文)：Erythropoietin, secreted from adult kidney, is essential for erythropoiesis. We made ISAM (Inherited Super Anemic Mice), which exhibited Epo-deficient-anemia in their adulthood. We found the significantly decreased number of proerythroblasts and basophilic erythroblasts in their bone marrow, and several downstream-genes of Epo signals in bone marrow cells. Epo producing cells of ISAM were demonstrated as the cells expressing green fluorescence, among cortical fibroblasts in adult kidneys, and also in the portion of embryonic neural cells and neural crest cells. In the experimental fibrotic kidneys, Epo-producing cells transformed into myofibroblasts and halted Epo production. These changes were reversible. We have an impression that the inhibition of inflammatory signals might be a novel therapeutic strategy for renal fibrosis and renal anemia.

研究分野：血液内科学

キーワード：遺伝子発現制御 エリスロポエチン 赤血球造血 腎性貧血 転写因子 低酸素応答性

1. 研究開始当初の背景

エリスロポエチン (Epo) は赤血球産生を刺激するホルモンであり、この経路にかかわる遺伝子異常は真性多血症の原因の一つである。成人では、低酸素環境や貧血によるストレスを受けると腎臓における Epo の産生亢進により血液中の Epo 濃度が上昇し、赤血球産生が亢進する (**ストレス造血**)。しかし、血中の Epo 濃度は平常時には非常に低く、また、Epo 遺伝子欠損マウスは胎生致死となるため、成体の平常時の血液産生 (**定常状態造血**) において Epo が果たす役割には未解明の点が多い。

赤血球産生を制御する転写因子として、GATA1 と GATA2 が知られている。GATA2 は造血幹細胞や造血前駆細胞に発現するのに対し、GATA1 はより赤血球に分化した段階で発現するが、両者は同じ GATA 配列に結合可能であり、一部の遺伝子の制御配列では赤血球分化段階の進行に伴い、GATA2 の結合から GATA1 の結合に入れ替わり、遺伝子発現のオンオフが変わる現象 (GATA スイッチ) が認められる。

Epo 受容体や、Epo シグナルの下流遺伝子の発現にも、GATA1 や GATA2 による制御が想定される。しかし、Epo による赤血球産生の制御とこれら転写因子の関係は未だ明らかにされておらず、成体の定常造血において Epo が働く細胞分画を同定し、Epo 受容体や Epo シグナル下流の遺伝子発現制御を明らかにすることができれば、細胞外因子から遺伝子の転写まで、赤血球産生の定常性の維持に働く制御機構の全体像を把握し、血液疾患の病態解明につながる可能性が考えられた。一方、遺伝子組換え型 Epo は腎性貧血治療に必須の薬剤であるものの、成人における Epo 産生臓器である腎臓の中で、Epo 産生細胞の同定や、その制御機構は不明であった。

そこで、遺伝子改変技術により、Epo 産生細胞を蛍光標識するマウスを作成し、Epo 産生細胞の性質を検討し、Epo 産生細胞が腎皮質と髄質の境界部にある、繊維芽細胞様の細胞であることを明らかにした。また、この細胞をフローサイトメトリーにより単離し、その遺伝子発現プロファイルを報告した。

一方、低酸素時には、転写因子 HIF (Hypoxia-Inducible Factor) が、Epo 遺伝子の 3'側にあるエンハンサー内の配列を認識して結合し、Epo 遺伝子の転写活性を高めるとされていたことから、この領域を欠失させたマウスを作成したところ、この領域が、マウス胎仔期の重要な造血器官である胎仔肝臓における Epo 産生には必須であるが、成体腎臓からの Epo 産生への影響は認められないことを報告した。

これらの結果より、腎臓の Epo 産生細胞について、Epo 遺伝子の発現を正負に調節する分子機構の解明が、腎性貧血の病態解明と治療法解明につながると考えた。

2. 研究の目的

本研究では、マウス個体の遺伝子改変技術とマウス腎不全モデルを用い、成体の定常状態の造血における Epo の作用とその標的遺伝子を明らかにし、Epo と GATA1/GATA2 による制御の接点を探索することとした。

また、Epo 産生細胞の同定、腎繊維化と Epo 産生細胞の関係、その細胞において Epo 遺伝子発現を正負に制御する分子機構の解明を目指した。

3. 研究の方法

(1) Epo 遺伝子改変マウス

発表論文の 12-14 及びその引用論文に記載のマウスを作成して使用した。腎不全のモデル実験として、ISAM::Epo-Cre::R26T の左の尿管を腎臓直下にて結紮し、切断した(UUO)。また、可逆的 UUO として、尿管をクリップで挟み、48 時間後に解放する実験を行った。(2) 免疫染色、定量 PCR、フローサイトメトリー、マウス尿管結紮、その他の方法は発表論文の 12-14,3 等に記載された方法で実施した。

4. 研究成果

(1) ISAM (Inherited Super Anemic Mice) の作成

Epo 遺伝子のエクソン部分に GFP(緑色蛍光タンパク質) 遺伝子を挿入したマウス (Epo-GFP-KI) では、Epo を発現する細胞を緑色に蛍光標識することができる。しかし、この遺伝子をホモに持つマウスでは、Epo を産生することができず、胎児期に貧血により死亡する。

このホモマウスに、Epo 遺伝子領域を含む BAC(大腸菌人工染色体) を導入すると、正常マウスと同様の Epo 産生が回復した。そこで、この BAC 中の領域の一部を導入し、Epo 遺伝子発現を制御する領域を同定する実験を行った。この実験の一部として、7.8kbp の遺伝子領域を導入して Epo-GFP-KI ホモマウスのレスキュー実験を実施したところ、成体において著しい貧血を呈するマウスライン (ISAM) が得られた。ISAM は、重度な貧血のまま 12 ヶ月を超えて生存し、雌雄ともに生殖能を有していた。同様の形質は、同じ領域を使って作成した 11 ライン中 ISAM の 1 ラインのみに見られ、導入遺伝子周囲の染色質の影響によって偶然に得られたものと推定された (発表論文の 13、以下同様)。

このマウスにおける Epo mRNA 発現は、腎臓においては検出されず、わずかに肝臓において認められた。ISAM では、脳においても Epo mRNA 発現が認められたが、正常マウス脳での発現は微量であり、導入遺伝子の挿入部位の影響である可能性が否定できなかった。

(2) 定常状態造血における Epo の役割

ISAM では、胎仔肝臓からの Epo 産生は保

たれており、Epo-GFP-KI ホモの胎性致死性は回避され、出産後2週までは貧血は認められなかった。しかし、出生後に肝臓の Epo 産生が低下すると、血液中の Epo 濃度は検出限界付近に低下し、赤血球数が正常の 1/3 程度。ヘマトクリット 10-20% という重度の貧血を呈した。MCV、MCHC は正常と変わらなかった。

ISAM の骨髄では、組織像に大きな変化はないものの、細胞数が減少していた。脾臓の大きさは野生型と変わらないが、瀉血により同程度の貧血を誘導した野生型マウスの脾臓と比べると、かなり小さかった。脾臓の組織形態に明らかな変化は認められないものの、細胞数は野生型に比べて有意に減少していた。フローサイトメトリーを用いて、赤血球分化段階に分けて解析すると、特に、骨髄において、赤血球系分化の早期の前赤芽球 (CD71^{high}Ter119^{low}) 及び塩基性赤芽球 (CD71^{high}Ter119^{high}) の減少が有意であった。脾臓においても同様の傾向が認められたが、有意差は得られなかった。骨髄、脾臓ともに、赤血球系前駆細胞を含むとされる CD71^{high}Ter119^c-Kit⁺ 分画の細胞数は保たれていた。

ISAM にヒト Epo 製剤を投与すると、12 日間で貧血は完全に回復し、ISAM の貧血は Epo 依存性であることが示された。そこで、ISAM への Epo 投与 6 時間後の骨髄を用いたマイクロアレイ及び定量 RT-PCR 解析を行ったところ、赤血球造血に関わるとされる遺伝子の発現増加が認められ、逆に、細胞接着や細胞外マトリクスの改変に関わる遺伝子の発現は低下していた。脾臓におけるこれらの遺伝子発現の変化は軽微であり、Epo は骨髄造血優位に作用することが示された。

そこで、骨髄細胞を分画して定量 RT-PCR 解析を行ったところ、Epo 受容体 mRNA の発現は前赤芽球及び塩基性赤芽球において高く、Epo 投与後の *Cish*, *Pklr*, *HklmRNA* の発現上昇もこれらの細胞分画において認められた。これらは Epo シグナルの直接の制御を受ける遺伝子であると推定された。

骨髄の解析では、骨芽細胞において発現する *Igfbp2*, *Mmp13* mRNA の発現上昇も検出され、Epo シグナルが間接的に骨髄の微小環境にも影響を与えている可能性が示唆された。

以上の結果から、成体における定常状態造血においても、Epo の主要な働きは、Epo 受容体を発現する骨髄中の前赤芽球及び塩基性赤芽球に作用し、その数を保つことであることが示された。

(3) 腎臓における Epo 産生細胞の性状

ISAM では、重篤な貧血のために、腎臓内に、Epo-GFP-KI 遺伝子座からの GFP 発現が亢進している細胞 (すなわち、本来、Epo 遺伝子発現が亢進するはずの細胞、**REP**: Renal Epo Producing Cells) の数が増加しており、腎

性貧血の病態解明や治療法の研究に有用なマウスであると考えられた。

そこで、Epo-GFP-KI マウスのレスキュー実験に用いた BAC を利用して、Epo の代わりに Cre 酵素を発現させるトランスジェニックマウス (**Epo-Cre**) を作成した。次に、Cre 発現によって停止コドン部分が切り取られて tdTomato 遺伝子を発現するトランスジェニックマウス (R26T) と、Epo-Cre マウスを掛け合わせて、過去に Epo を産生した細胞が赤色蛍光を発するマウス (**Epo-Cre::R26T**) を作成した。さらに、これを ISAM と掛け合わせるにより、過去に Epo 遺伝子の転写が活性化された細胞 (赤蛍光のみ、**OFF-REP**) と、現在 Epo 遺伝子の転写が活性化している細胞 (緑蛍光陽性、**ON-REP**) が標識されたマウスが得られた (**ISAM::Epo-Cre::R26T**)。

ON-REP は OFF-REP の 10% 程度であった。ON-REP では、OFF-REP に比べて、低酸素によって誘導される遺伝子の一部 (*Adm*, *Glut3*, *Eno2*) が発現しており、腎臓内の低酸素環境が Epo 遺伝子の発現が上昇させることが示唆された(13)。

(4) Epo による赤血球造血制御と転写因子の接点の探索

Epo のシグナルと GATA1 及び GATA2 の関係について検討を進めた。塩基性赤芽球の段階では GATA2 発現が低下し GATA1 による制御が主であること、遺伝子発現に重要なシス配列も前駆細胞と赤芽球では異なることが明らかになった(5)。また、CDK による、GATA2 のリン酸化が GATA2 のユビキチン化と分解を制御しているが(7)、このリン酸化部位は GATA2 に固有の部位にあり、GATA1 は同様の制御を受けないと思われた。

これらの結果は、GATA1 と GATA2 相互の発現量のバランスが、Epo 受容体遺伝子発現の制御などを介して赤血球産生の制御に関わる可能性を期待させるものであった。また、Epo シグナルの下流として GATA1 が関わる可能性も考えられた。しかし、積極的にそれらの可能性を示す証拠は現段階では得られておらず、今後の研究課題として残されている。

(5) 腎性貧血モデルマウスにおける Epo 産生細胞の動態

UUO 後の腎臓では、Smad や NFκB などの関与を介して腎臓の線維化を引き起こすが、この時、ON-REP, OFF-REP 共に、繊維化組織内の筋線維芽細胞となっており、Epo 産生は低下していた。この変化には可逆性があり、48 時間後の尿管結紮解除や、炎症反応の抑制などにより、Epo 産生は回復した。しかし、UUO の期間が長期間続く場合には、繊維化と Epo 産生低下は不可逆的であった(14)。

これらの結果より、腎機能低下時の REP 細胞の Epo 遺伝子の発現抑制の機序解明が、腎性貧血及び腎繊維化に対する新たな治療法

の開発につながる可能性が示唆された。

(6) 神経細胞における Epo 産生の同定

ISAM など Epo 遺伝子発現を GFP 蛍光によって検出できるマウスを用いて、胎児期の解析を行い、発生期の神経上皮、胎生 9 日の神経管細胞及び神経堤細胞の一部が Epo を産生していることを示した。これらの細胞による Epo 産生は、胎仔期の一次造血を支持することが示唆された (12)。

5 . 主な発表論文等

[雑誌論文] (計 21 件)

1. Otsuki A, Suzuki M, Katsuoka F, Tsuchida K, Suda H, Morita M, Shimizu R, Yamamoto M. Unique cisrome defined as CsMBE is strictly required for Nrf2-sMaf heterodimer function in cytoprotection. *Free Radic Biol Med* (査読有) 91:45-57, 2016.
DOI i: 10.1016/j.freeradbiomed.2015.12.005.
2. Shiwa Y, Hachiya T, Furukawa R, Ohmomo H, Ono K, Kudo H, Hata J, Hozawa A, Iwasaki M, Matsuda K, Minegishi N, Satoh M, Tanno K, Yamaji T, Wakai K, Hitomi J, Kiyohara Y, Kubo M, Tanaka H, Tsugane S, Yamamoto M, Sobue K, Shimizu A. Adjustment of Cell-Type Composition Minimizes Systematic Bias in Blood DNA Methylation Profiles Derived by DNA Collection Protocols. *PLoS ONE* (査読有) 11: e0147519, 2016.
DOI:10.1371/journal.pone.0147519.
3. Keleku-Lukwete N, Suzuki M, Otsuki A, Tsuchida K, Katayama S, Hayashi M, Naganuma E, Moriguchi T, Tanabe O, Engel JD, Imaizumi M, Yamamoto M. Amelioration of inflammation and tissue damage in sickle cell model mice by Nrf2 activation. *Pro Natl Acad Sci U S A* (査読有) 112:12169-12174, 2015.
DOI: 10.1073/pnas.1509158112.
4. Nagasaki M, Yasuda J, Katsuoka F, Nariyai N, Kojima K, Kawai Y, Yamaguchi-Kabata Y, Yokozawa J, Danjoh I, Saito S, Sato Y, Mimori T, Tsuda K, Saito R, Pan X, Nishikawa S, Ito S, Kuroki Y, Tanabe O, Fuse N, Kuriyama S, Kiyomoto H, Hozawa A, Minegishi N, Engel J D, Kinoshita K, Kure S, Yaegashi N, ToMMo Japanese Reference Panel Project & Yamamoto M. Rare variant discovery by deep whole-genome sequencing of 1,070 Japanese individuals. *Nature Commun* (査読有) 6:8018, 2015.
DOI :10.1038/ncomms9018
5. Moriguchi T, Yu L, Takai J, Hayashi M, Satoh H, Suzuki M, Ohneda K, Yamamoto M. The Human GATA1 Gene Retains a 5' Insulator That Maintains Chromosomal Architecture and GATA1 Expression Levels in Splenic Erythroblasts. *Mol Cell Biol* (査読有) 35:1825-37, 2015.
DOI: 10.1128/MCB.00011-15.
6. Moriguchi T, Suzuki M, Yu L, Takai J, Ohneda K, Yamamoto M. Progenitor stage-specific activity of a cis-acting double GATA motif for Gata1 gene expression. *Mol Cell Biol*. (査読有) 35:805-815,2015.
DOI: 10.1128/MCB.01011-14.
7. Nakajima T, Kitagawa K, Ohhata T, Sakai S, Uchida C, Shibata K, Minegishi N, Yumimoto K, Nakayama K-I, Masumoto K, Katou F, Niida H, Kitagawa M. Regulation of GATA binding protein 2 levels via ubiquitin-dependent degradation by Fbw7: involvement of cyclin B-cyclin-dependent kinase 1-mediated phosphorylation of Thr176 in GATA binding protein 2. *J Biol Chem* (査読有) 290: 10368-130381, 2015,
DOI:10.1074/jbc.M114.613018
8. Motoike I N, Matsumoto M, Danjoh I, Katsuoka F, Kojima K, Nariyai N, Sato Y, Yamaguchi-Kabata Y, Ito S, Kudo H, Nishijima I, Nishikawa S, Pan X, Saito R, Saito S, Saito T, Shiota M, Tsuda K, Yokozawa J, Igarashi K, Minegishi N, Tanabe O, Fuse N, Nagasaki M, Kinoshita K, Yasuda J , Yamamoto M. Validation of multiple single nucleotide variation calls by additional exome analysis with a semiconductor sequencer to supplement data of whole-genome sequencing of a human population. *BMC Genomics* (査読有) 15:673, 2014.
DOI: 10.1186/1471-2164-15-673.
9. Minegishi N, Kudo H, Nishijima I, Hozawa A, Kuriyama S, Tanno K, Sasaki R, Takai T, Ogishima S, Kiyomoto H, Satoh M, Hachiya T, Shiwa Y, Shimizu A, Hitomi J, Yaegashi N, Sobue K, Yamamoto M. Biobank Construction after Earthquake and Tsunami Disaster in Japan. (Annual meeting abstracts), *Biopreservation and Biobanking* (査読有) 12, A-21, 2014.
<http://online.liebertpub.com/toc/bio/12/3>
10. Suzuki M, Yamamoto M, Engel JD. Fetal globin gene repressors as drug targets for molecular therapies to treat the β -globinopathies. *Mol Cell Biol* (査読有) 34:3560-3569, 2014.
DOI: 10.1128/MCB.00714-14.
11. Yamazaki H, Suzuki M, Otsuki A, Shimizu R, Bresnick EH, Engel JD, Yamamoto M. A remote GATA2 hematopoietic enhancer drives leukemogenesis in inv(3)(q21;q26) by activating EVI1 expression. *Cancer Cell* (査読有) 25:415-27, 2014.
DOI: 10.1016/j.ccr.2014.02.008.
12. Suzuki N, Hirano I, Pan X, Minegishi N, Yamamoto M. Erythropoietin production in neuroepithelial and neural crest cells during primitive erythropoiesis *Nature Commun* (査読有) 4:2902, 2013
DOI: 10.1038/ncomms3902

13. Yamazaki S, Souma T, Hirano I, Pan X, Minegishi N, Suzuki N, Yamamoto M. A mouse model of adult-onset anaemia due to erythropoietin deficiency. *Nature Commun* (査読有) 4, 1950, 2013
DOI: 10.1038/ncomms2950
14. Souma T, Yamazaki S, Moriguchi T, Suzuki N, Hirano I, Pan X, Minegishi N, Abe M, Kiyomoto H, Ito S, Yamamoto M. Renal erythropoietin-producing cell- derived myofibroblasts govern fibrosis and possess profound Plasticity. *J Am Soc Nephrol* (査読有) 24, 1599-1616, 2013
DOI: 10.1681/asn.2013010030, Oct 2013
15. Kon S, Minegishi N, Tanabe K, Watanabe T, Funaki T, Wong FH, Sakamoto D, Higuchi Y, Kiyonari H, Asano K, Iwakura Y, Fukumoto M, Osato M, Sanada M, Ogawa S, Nakamura T, Satake M. SMAP1 deficiency perturbs receptor trafficking and predisposes mice to myelodysplasia. *J Clin Invest* (査読有) 123, 1123-1137, 2013
DOI: 10.1172/JCI63711
16. Takai J, Moriguchi T, Suzuki M, Yu L, Ohneda K, Yamamoto M. The Gata1 5' region harbors distinct cis-regulatory modules that direct gene activation in erythroid cells and gene inactivation in HSCs. *Blood* (査読有) 14;122(20):3450-60, 2013.
DOI: 10.1182/blood-2013-01-476911.
17. Suzuki M, Kobayashi-Osaki M, Tsutsumi S, Pan X, Ohmori S, Takai J, Moriguchi T, Ohneda O, Ohneda K, Shimizu R, Kanki Y, Kodama T, Aburatani H, Yamamoto M. GATA factor switching from GATA2 to GATA1 contributes to erythroid differentiation. *Genes Cells*. (査読有) 18:921-33, 2013.
DOI: 10.1111/gtc.12086.
18. Mukai HY, Suzuki M, Nagano M, Ohmori S, Otsuki A, Tsuchida K, Moriguchi T, Ohneda K, Shimizu R, Ohneda O, Yamamoto M. Establishment of erythroleukemic GAK14cells and characterization of GATA1 N-terminal domain. *Genes Cells*.(査読有)18:886-98, 2013.
DOI: 10.1111/gtc.12084
19. Suzuki M, Yamazaki H, Mukai HY, Motohashi H, Shi L, Tanabe O, Engel JD, Yamamoto M. Disruption of the Hbs11-Myb locus causes hereditary persistence of fetal hemoglobin in a mouse model. *Mol Cell Biol* (査読有) 33:1687-95, 2013.
DOI:10.1128/MCB.01617-12.
20. Shanab AY, Nakazawa T, Ryu M, Tanaka Y, Himori N, Taguchi K, Ysuda M, Watanabe R, Takano J, Saido T, Minegishi N, Miyata T, Abe T, Yamamoto M. Metabolic stress response implicated in diabetic retinopathy: The role of calpain, and the therapeutic impact of calpain inhibitor. *Neurobiology of Disease* (査読有) 48, 556-567, 2012
DOI:10.1016/j.nbd.2012.07.025
21. Ohmori S, Takai J, Ishijima Y, Suzuki M, Moriguchi T, Philipsen S, Yamamoto M, Ohneda K. Regulation of GATA factor expression is distinct between erythroid and mast cell lineages. *Mol Cell Biol* (査読有) 32:4742-55, 2012.
DOI: 10.1128/MCB.00718-12.
- [学会発表](計16件)
1. 峯岸直子 東北メディカル・メガバンクの目標と進捗状況について Progress and Agenda of Tohoku Medical Megabank Project. 放射線影響研究所ワークショップ(厚生労働省:丹羽班研究) 生物試料の保存と活用, 2月3日, 2016, 放射線影響研究所講堂(広島県広島市)
 2. 峯岸直子 脳科学関連バイオリソースの整備・普及と調査研究-東北メディカル・メガバンクの現状と今後の展望. 日本脳科学関連学会連合主催「脳科学の新しい推進プログラムに関する検討会」, 11月29日, 2015, 東京大学医学部鉄門記念講堂(東京都文京区)
 3. Minegishi N. The Biobank of Tohoku Medical Megabank Organization. NHRI-ToMMo Conference, Genomics, biobanking, and Learning Health Systems, November 7-8, 2015, Taipei (Taiwan)
 4. Nobukuni T, Suzuki K, Ogishima S, Toda S, Kudo H, Nishijima I, Terakawa T, Arai T, Yamamoto M, Minegishi N. Towards establishing a good biobanking system, survey on utilization of resources. ESBB LONDON 2015, September 29- October 2, 2015, London (UK)
 5. Saigusa D, Katoh Y, Koshiba S, Minegishi N, Kudo H, Nishijima I, Nobukuni T, Terakawa T, Tanabe O, Yamamoto M. Availability of Records on Blood Collection and Transportation Influences Reliability of Omics Analysis. HANDSON BIOBANK 2015, July 30-31, 2015, Milano (Italy).
 6. Kudo H, Nishijima I, Terakawa T, Nobukuni T, Saito S, Ogishima S, Katsuoka F, Nagasaki M, Yasuda J, Minegishi N, Yamamoto M. Assessment of ID Integrity with ABO blood typing from Questionnaire to Genomic Data in Japanese Biobank: ToMMo. ISBER (International Society for Biological and Environmental Repositories) 2015 Annual meeting and exhibit, May 5-9, 2015, Phoenix, AZ (U.S.A.)
 7. Minegishi N. ToMMo Biobank System for ensuring the quality and accuracy of biospecimens. A Health Informatics Infrastructure for a Mew Era. The Learning Health System & Tohoku Medical Information Highway, February 23-25, 2015, Tohoku University, Sendai (Miyagi)

8. 峯岸直子, 東北メディカル・メガバンク機構のバイオバンクの管理体制. 放射線影響研究所ワークショップ(厚生労働省: 大久保班研究) 生物資料の保存と利用, 2月17日, 2015, 放射線影響研究所講堂(広島県広島市)
9. 峯岸直子, 宮城・岩手両県の健常人コホート研究の基盤となるバイオバンク構築の現状と今後. 第1回ヒト生体試料科学研究会シンポジウム バイオバンクの現状と今後, 1月19日, 2015, 国立がん研究センター築地キャンパス(東京都中央区).
10. Minegishi N. Sample Management in Tohoku Medical Megabank Organization. (峯岸直子, 東北メディカル・メガバンク機構における生体試料の管理.) 第2回 JMAC シンポジウムサテライトワークショップ, バイオバンク活用に向けた生体試料品質を考える. 国際標準化の動きと将来に向けての日本の取り組み, 1月8日, 2015, TKP 東京駅前カンファレンスセンター(東京都中央区)
11. Minegishi N. Biobank Construction based on cohort studies after the seismic disaster of 2011. Karolinska-Tohoku Joint Symposium on Medical Sciences, November 8-9, 2014, Tohoku University, Sendai (Miyagi)
12. Minegishi N, Kudo H, Nishijima I, Hozawa A, Kuriyama S, Tanno K, Sasaki R, Takai T, Ogishima S, Kiyomoto H, Satoh M, Hachiya T, Shiwa Y, Shimizu A, Hitomi J, Yaegashi N, Sobue K, Yamamoto M. Biobank Construction after Earthquake and Tsunami Disaster in Japan. International Society of Biological and Environmental Repositories, May 20-24, 2014, Orlando, Florida (U.S.A.)
13. Minegishi N. Biobank Project of Tohoku Medical Megabank Organization. 12th Osong International Bio-Symposium, September 11, 2013, KINTEX, Goyang (Korea)
14. 山崎瞬, 峯岸直子, 鈴木教郎, 山本雅之. エリスロポエチン産生細胞特異的 Cre 発現マウスの樹立と解析. 第85回日本生化学会大会, 12月16日, 2012, マリンメッセ福岡(福岡県福岡市)
15. 平野育生, 鈴木教郎, 潘小青, 峯岸直子, 山本雅之. 神経堤細胞におけるエリスロポエチン遺伝子発現. 第85回日本生化学会大会, 12月16日, 2012, マリンメッセ福岡(福岡県福岡市)
16. 昆俊亮, 峯岸直子, 田邊憲次, 渡邊利雄, 船木智, 坂本大輔, 樋口雄大, 清成 寛, 浅野克敏, 福本学, 真田昌, 小川誠司, 中村卓郎, 佐竹正延. クラスリン小胞体形成因子 SMAP1 の欠損は細胞内小胞輸送の異常をきたし, 骨髄異形成症候群を誘引する. 第35回日本分子生物学会年会ワークショップ, 12月11日, 2012, マリンメッセ福岡(福岡県福岡市)

〔図書〕(計1件)

1. 峯岸 直子 「病態生化学編、1-4 情報の流れ」 太田 敏子、川上 康、下村 弘治、寺平 良治、三村 邦裕 編、メディカルサイエンス 臨床化学検査学 病態生化学の視点から、近代出版(東京)(2014年1月10日発行) pp 46-56, 2014

〔産業財産権〕

- 出願状況(計0件)
- 取得状況(計0件)

〔その他〕

ホームページ等

<http://www.megabank.tohoku.ac.jp/tommo/result/paper>

<http://www.dmbc.med.tohoku.ac.jp/cgi-bin/project3/view.cgi>

6. 研究組織

(1)研究代表者

峯岸 直子 (MINEGISHI, Naoko)

東北大学・東北メディカル・メガバンク機構・教授

研究者番号: 40271895

(2)研究分担者

鈴木 未来子 (SUZUKI, Mikiko)

東北大学・医学系研究科・講師

研究者番号: 80508309

(3)研究協力者

・平野 育生 (HIRANO, Ikuo)

東北大学・大学院医学系研究科・助教

研究者番号 00708117 (現職)

・鈴木 教郎 (SUZUKI, Norio)

東北大学・大学院医学系研究科・講師

研究者番号 20447254

・相馬 友和 (SOUMA, Tomokazu)

・山崎 瞬 (YAMAZAKI, Shun)