

令和 2 年 6 月 8 日現在

機関番号：13901

研究種目：基盤研究(B) (一般)

研究期間：2017～2019

課題番号：17H01877

研究課題名(和文) DNA二本鎖切断修復機構に關与する機能未知の小頭症新規責任因子の分子機能解析

研究課題名(英文) DNA double strand break repair factors mutated in a new syndrome with microcephaly

研究代表者

中沢 由華 (NAKAZAWA, Yuka)

名古屋大学・環境医学研究所・助教

研究者番号：00533902

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 13,700,000円

研究成果の概要(和文)：我々は、DNA修復機構の障害により発症する遺伝性疾患のうち、共通する病態の1つである小頭症に着目して既存症例の解析を行った結果、いくつかの疾患原因遺伝子変異の同定に至った。疾患モデルマウスを作製して解析を行っても、期待された表現型を示さないことが多いため、DNA損傷負荷をかけるために2重変異マウスを作製して解析を進めた。この結果、小頭症や神経変性を発症するメカニズムとして、DNA損傷により転写が阻害される事が原因であるとの新たな知見を得た。RNAポリメラーゼはDNA損傷箇所では停止するとユビキチン化修飾を受けるが、これが障害されることで、コケイン症候群やその関連疾患を発症すると考えられた。

研究成果の学術的意義や社会的意義

DNA 損傷応答・DNA 修復機構の先天的な異常により、ゲノムが不安定化することで発症する様々な遺伝性疾患が知られている。これらの疾患では小頭症を示す症例が多く、鑑別診断が重要である。今回、収集した症例のゲノム解析などから、いくつかのDNA修復機構に新規の疾患原因変異を同定した。モデルマウスの解析から、コケイン症候群などで観察される小頭症と神経変性を説明可能な転写と共役したDNA修復機構の分子メカニズムの詳細が明らかにされた。

研究成果の概要(英文)： In this study, we have focused on microcephaly as a commonly observed clinical feature of DNA repair deficiency disorders. We have identified several new pathogenic variants in DNA repair genes from microcephaly cases and tried to elucidate their molecular pathogenesis. We have generated mice with mutations in those newly determined genes; however, we often experienced lack of expected phenotypes. This is partly due to greater tolerance to DNA damages in mice; we decided to cross the animals with other mice with deficiency in different DNA repair processes so that overload DNA damage to elicit a phenotype. From this approach, we found that microcephaly and some types of neurodegeneration diseases can be explained by prolonged arrest of RNA polymerases at DNA damage sites during transcription. DNA damage stalled RNA polymerases are ubiquitinated to facilitate DNA repair; when this process is compromised, various neurodegenerative phenotypes, as shown in Cockayne syndrome, come up.

研究分野：DNA修復、分子生物学、人類遺伝学

キーワード：DNA修復 小頭症 コケイン症候群 RNAポリメラーゼ

1. 研究開始当初の背景

DNA 損傷応答・DNA 修復機構の先天異常により、ゲノムが不安定化することで発症する様々な遺伝性疾患が知られている。日本で有病率が高く、皮膚がんを好発する色素性乾皮症も、紫外線により生じた光DNA損傷を修復する、ヌクレオチド除去修復機構 (nucleotide excision repair: NER) に関する遺伝子の機能喪失により発症する疾患の1つである。我々は、DNA 損傷応答・DNA 修復機構が欠損していると考えられる疾患で、特徴的に観察される、好発がん性・発育異常・早期老化・神経変性・小頭症などの身体表現型を指標として、国内及び海外から症例を収集して疾患原因遺伝子変異の決定 (遺伝子診断) を行いながら、新規のDNA 修復関連遺伝子の探索を進めてきた。研究開始時までに、我々の研究グループでは7つの新規遺伝子変異を同定して、報告してきた。本研究では、病態として好発する小頭症に着目して症例解析を行い、新たな疾患原因変異の特定や分子病態の解明を目指した研究を実施する。

2. 研究の目的

DNA 損傷応答・DNA 修復機構の破綻により発症する、遺伝性疾患の症例を共同研究により国内外より収集する。これらを病態により分類してゲノム解析等を行う事で、疾患原因となる遺伝子変異を特定する。研究期間を通して、新規のDNA 修復関連遺伝子の探索を進めると同時に、新たに同定された変異や関係する遺伝子機能の解析を行う。本研究では特に、DNA 修復機構の欠損により頻繁に観察される病態の一つである小頭症に着目して症例集取・原因探索を行い、内在性のDNA 損傷が未修復である結果、様々な神経変性などを発症する分子病態の解明を目指す。

3. 研究の方法

(1) 小頭症家系の症例から同定された、新規のDNA 二重鎖切断修復に関する遺伝子 X の機能解析:

蛋白質 X が関与するDNA 損傷応答シグナル伝達経路の調査を実施する。既知のDNA 修復関連遺伝子について、蛋白質 X のDNA 損傷部位への局在化に関与するかを遺伝子編集細胞 (DNA 修復に関係する遺伝子をCRISPR/Cas9法で欠損させた細胞を作製する) を用いて検討する。また、蛋白質 X とユビキチン鎖との相互作用を調査するため、組換え蛋白質 X を用いて、ユビキチンとの結合実験を行う。蛋白質 X の相互作用因子を探索するために、安定同位体アミノ酸ラベル/質量分析法 (SILAC-MS) によりスクリーニングを実施する。これらと平行して、疾患モデルマウスの作製を試みる。

(2) 転写領域に存在するDNA 損傷箇所での停止したRNA ポリメラーゼのユビキチン化修飾の異常により小頭症が発症する際の分子病態の詳細解析:

コケイン症候群は、転写領域に生じたDNA 損傷を修復する分子メカニズムである転写共役DNA 修復機構 (transcription-coupled nucleotide excision repair: TC-NER) の異常により発症することが知られているが、その詳細な分子病態は不明である。様々な内在性のDNA 損傷が転写領域に生じると考えられるが、TC-NER のどの分子機能が障害されると小頭症を発症するのか、以下により調査する。RNA ポリメラーゼユビキチン化サイトの特定: 質量分析法によりDNA 損傷処理後に誘導されるRNA ポリメラーゼ最大サブユニットであるRBP1のユビキチン化修飾部位を決定する。RNA ポリメラーゼユビキチン化部位変異体の作製: CRISPR/Cas9 ゲノム編集法により、RBP1 アミノ酸変異体を作製し、DNA 損傷応答を解析する。特定のアミノ酸置換変異体を有するマウスを作製し病態解析を行う。

4. 研究成果

(1) 新規のDNA 二重鎖切断修復に関する遺伝子 X の機能解析:

DNA 修復に関する新規の小頭症原因遺伝子 X の遺伝子欠損マウスは、胎生致死であったため、ヒト疾患原因アミノ酸置換変異を導入した遺伝子改変マウスの作製に取り組み、これに成功した。本 X 遺伝子アミノ酸置換変異マウスはメンデル則に従い正常に出生し、生後18ヶ月を経ても顕著な表現型を示さなかった。マウスではDNA 修復活性が亢進しており、ヒトと比較して内因性・外来のDNA 損傷に対して抵抗性を示すと考えられ、事実、コケイン症候群のモデルマウスである *Csa* ないしは *Csb* 遺伝子欠損マウスも目立った表現型を示さない。そこで、内在性のDNA 損傷をオーバーロードすることで、DNA 修復機構に高負荷を掛けることで期待する表現型が現れるかどうか検証を進めている。

また、精密質量分析法を用いて蛋白質 X の相互作用因子の探索を行い、併せて既知の相互作用因子の検討を行ったところ、DNA 修復経路とは異なる因子と複合体を形成することなどが判明し

た。このため本蛋白質 X については、少なくとも 2 つの機能を有しており、小頭症の発症にどちらの機能喪失が関与しているかのさらなる評価が必要であることが明らかになった。

蛋白質 X の DNA 損傷応答シグナル伝達への関与について調査を進めるため、研究代表者らが保有していた疾患症例で、本研究対象疾患と同様の小頭症を示すが疾患原因が不明である検体について、網羅的なゲノム解析を実施したが、新たに遺伝子 X に変異を有する症例は同定されなかった。しかしながら、このスクリーニングの結果、小頭症を発症するいくつかの新規の疾患原因遺伝子変異が同定された。

小頭症の原因として新たに同定された遺伝子を含め、病態解析を行うための疾患モデルマウスの開発を継続して実施している。

(2) RNA ポリメラーゼのコピキチン化修飾の異常により発症する小頭症の分子病態解明:

コケイン症候群では TC-NER が欠損しているが、このことが必ずしも小頭症の原因であるとは考えにくい。これは、他の TC-NER が欠損する疾患のうち小頭症を示さない症候群が存在するためであるが、例えば色素性乾皮症 A 群 (XP-A) では TC-NER のほか全ゲノム修復 (global genome repair: GGR) も欠損しており、NER は完全に機能していないにも関わらず、患者は小頭症やコケイン症候群に見られる全身性の病態の多くは観察されない。さらに、紫外線高感受性症候群 (UV sensitive syndrome: UVSS) のうち、UVSSA 因子の欠損で発症する症例は、同様に TC-NER は完全欠損しているにもかかわらず、皮膚に局限した病態のみを示す。これらのことから、コケイン症候群で見られる小頭症は、TC-NER の欠損ではなく、他の分子機構の異常により生じていると考えられる。このうち有力なモデルの一つが、DNA 損傷箇所 で停止した RNA ポリメラーゼの解消が阻害される事でアポトーシスが誘導されるというもので、UVSSA 遺伝子が欠損した UVSS 細胞では、DNA 損傷後に急速に RNA ポリメラーゼの分解が起こるが、コケイン症候群の細胞ではこれが見られないことなどにより提唱されている。RNA ポリメラーゼの分解はコピキチン化修飾により生じると考えられたため、本修飾部位の特定を試みた。DNA 損傷処理後に RNA ポリメラーゼ II の最大サブユニットを精製し、精密質量分析法によりいくつかのリジン残基のコピキチン化を同定した。さらに、これらのリジンをアルギニンに置換した変異体を作製し、コピキチン化修飾や細胞の DNA 損傷に対する感受性などを調査した結果、Lys1268 位をアルギニンに置換した RPB1-K1268R 変異体では、DNA 損傷処理後のコピキチン化修飾が消失し、細胞は TC-NER 欠損と紫外線感受性を示した。

RPB1-Lys1268 部位がコピキチン化により TC-NER を制御する分子機構を詳細に検討するために、DNA 損傷処理後に RPB1 を免疫沈降し、相互作用する蛋白質を解析した。TC-NER は、DNA 損傷をヌクレオチド除去修復機構により切り出すが、この反応は GGR と共通である。これには、基本転写因子である TFIIH が必要とされるが、DNA 損傷箇所への TFIIH の局在には、CSA/CSB による RNA ポリメラーゼのコピキチン化と UVSSA が必要であった。UVSSA は TFIIH の p62 サブユニットとの相互作用が知られているが、この相互作用部位近傍の UVSSA-Lys414 位はモノコピキチン化修飾を受ける。本リジン残基をアルギニンに置換した UVSSA-K414R 変異体は、UVSSA 欠失細胞の TC-NER 欠損表現型を相補することができず、また、TFIIH の DNA 損傷箇所への局在を誘導できなかった。これらの結果から、TC-NER 反応は DNA 損傷箇所 で停止した RNA ポリメラーゼ RPB1 の Lys1268 部位が CSA/CSB によりコピキチン化されることで開始され、続いて UVSSA がコピキチン化された RNA ポリメラーゼに局在し、p62 を介して TFIIH をリクルートし、最終的に UVSSA の Lys414 部位がコピキチン化されると TFIIH の DNA 損傷箇所への受け渡しが完了するとのモデルが得られた。

一連の結果から、転写領域に発生した DNA 損傷により RNA ポリメラーゼの停滞が生じた際には、RNA ポリメラーゼをコピキチン化することで TC-NER 反応が開始されると結論された。このプロセスが障害されて DNA 修復が不完全となる場合には、CSA/CSB が正常に作用してコピキチン化が完了していれば RNA ポリメラーゼは分解されるが、コケイン症候群など RNA ポリメラーゼのコピキチン化が行われない場合にはアポトーシスが誘導されると考えられた。これらの反応を生体内で確認するために、RPB1-K1268R 変異を有するマウスを作製して解析を行った。RPB1-K1268R を両アリルに持つホモ変異マウスは、メンデル則に従い正常に発生し、観察期間 (24 か月) を通して目立った表現型を示さなかった。これは、先の遺伝子 X 変異や他の色素性乾皮症、コケイン症候群モデルマウスと同様である。転写領域に DNA 損傷を過剰に誘発させ、表現型を惹起するため、RPB1-K1268R マウスと色素性乾皮症 XPA 遺伝子欠損マウスを交配させ二重ホモ変異マウス (DM マウス) を得た。DM マウスは、メンデル則に従って正常に発生したが、これらのマウスは出生時より、個体サイズが小さく、また、極端な寿命の短縮が見られた。これら DM マウスは、4 か月ほどでターミナルフェノタイプを示し、一部の動物では白内障も見られた。また、全ての DM マウスは、3 か月齢までに、各種の神経症状を示し、特に運動神経の破壊による運動失調が顕著であった。以上のことから、コケイン症候群などで見られる各種神経系の表現型は、TC-NER 機能のうち、DNA 損傷箇所 で停止している RNA ポリメラーゼを処理する開始反応の阻害により発生していると考えられた。

RNA ポリメラーゼの進行を阻害する DNA 損傷は多岐にわたり、また、小頭症を発症する疾患も多数存在することから、今後、転写阻害の解消と関連した病態に着目した研究を継続する。今回開発した RPB1-K1268R マウスを様々な DNA 修復欠損マウスと交配させて表現型解析を実施することで、各種 DNA 損傷経路の異常により発症する疾患が、どのような転写障害を起こし、これに

より病態がどのように生じるかの解明を目指す。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計13件（うち査読付論文 13件／うち国際共著 6件／うちオープンアクセス 7件）

1. 著者名 Nakazawa Y, Hara Y, Oka Y, Komine O, Heuvel D, Guo C, Daigaku Y, Isono M, He Y, Shimada M, Katoh K, Jia N, Hashimoto S, Kotani Y, Miyoshi Y, Tanaka M, Sobue A, Mitsutake N, Suganami T, Masuda A, Ohno K, Nakada S, Mashimo T, Yamanaka K, Luijsterburg M, Ogi T S.	4. 巻 180
2. 論文標題 Ubiquitination of DNA Damage-Stalled RNAPII Promotes Transcription-Coupled Repair.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Cell	6. 最初と最後の頁 1228-1244
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.cell.2020.02.010.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 該当する
1. 著者名 Calmels N, Botta E, Jia N, Fawcett H, Nardo T, Nakazawa Y, Lanzafame M, Moriwaki S, Sugita K, Kubota M, Obringer C, Spitz MA, Stefanini M, Laugel V, Orioli D, Ogi T, Lehmann AR.	4. 巻 55
2. 論文標題 Functional and clinical relevance of novel mutations in a large cohort of patients with Cockayne syndrome	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Journal of Medical Genetics	6. 最初と最後の頁 329 ~ 343
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1136/jmedgenet-2017-104877	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 該当する
1. 著者名 Doi H, Koyano S, Miyatake S, Nakajima S, Nakazawa Y, Kunii M, Tomita-Katsumoto A, Oda K, Yamaguchi Y, Fukai R, Ikeda S, Kato R, Ogata K, Kubota S, Hayashi N, Takahashi K, Tada M, Tanaka K, Nakashima M, Tsurusaki Y, Miyake N, Saitsu H, Ogi T, Aihara M, Takeuchi H, Matsumoto N, Tanaka F.	4. 巻 63
2. 論文標題 Cerebellar ataxia-dominant phenotype in patients with ERCC4 mutations	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Journal of Human Genetics	6. 最初と最後の頁 417 ~ 423
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s10038-017-0408-5	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Yasuda T, Kagawa W, Ogi T, Kato TA, Suzuki T, Dohmae N, Takizawa K, Nakazawa Y, Genet MD, Saotome M, Hama M, Konishi T, Nakajima NI, Hazawa M, Tomita M, Koike M, Noshiro K, Tomiyama K, Obara C, Gotoh T, Ui A, Fujimori A, Nakayama F, Hanaoka F, Sugasawa K, Okayasu R, Jeggo PA, Tajima K.	4. 巻 14
2. 論文標題 Novel function of HATs and HDACs in homologous recombination through acetylation of human RAD52 at double-strand break sites	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 PLOS Genetics	6. 最初と最後の頁 e1007277
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1371/journal.pgen.1007277	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 該当する

1. 著者名 Tsuda M, Cho K, Ooka M, Shimizu N, Watanabe R, Yasui A, Nakazawa Y, Ogi T, Harada H, Agama K, Nakamura J, Asada R, Fujiike H, Sakuma T, Yamamoto T, Murai J, Hiraoka M, Koike K, Pommier Y, Takeda S, Hirota K.	4. 巻 12
2. 論文標題 ALC1/CHD1L, a chromatin-remodeling enzyme, is required for efficient base excision repair	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 PLOS ONE	6. 最初と最後の頁 e0188320
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1371/journal.pone.0188320	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 該当する

1. 著者名 Okuda M, Nakazawa Y, Guo C, Ogi T, Nishimura Y.	4. 巻 45
2. 論文標題 Common TFIIH recruitment mechanism in global genome and transcription-coupled repair subpathways	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Nucleic Acids Research	6. 最初と最後の頁 13043 ~ 13055
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1093/nar/gkx970	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Daigaku Y, Etheridge TJ, Nakazawa Y, Nakayama M, Watson AT, Miyabe I, Ogi T, Osborne MA, Carr AM.	4. 巻 13
2. 論文標題 PCNA ubiquitylation ensures timely completion of unperturbed DNA replication in fission yeast	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 PLOS Genetics	6. 最初と最後の頁 e1006789
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1371/journal.pgen.1006789	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 該当する

1. 著者名 Takahashi Y, Endo Y, Kusaka-Kikushima A, Nakamura S, Nakazawa Y, Ogi T, Uryu M, Tsuji M, Furue M, Moriwaki S.	4. 巻 177
2. 論文標題 An XPA gene splicing mutation resulting in trace protein expression in an elderly patient with xeroderma pigmentosum group A without neurological abnormalities	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 British Journal of Dermatology	6. 最初と最後の頁 253 ~ 257
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/bjd.15051	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

〔学会発表〕 計15件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 2件）

1. 発表者名 中沢由華, 原雄一郎, 岡泰由, 小峯起, Diana van den Heuvel, 郭朝万, 大学保一, 磯野真由, 何予希, 嶋田繭子, 加藤香奈, 賈楠, 橋下悟, 小谷祐子, 三好由夏, 田中都, 祖父江顕, 光武範吏, 菅波孝祥, 増田章男, 大野欽司, 中田慎一郎, 真下知士, 山中宏二, Martijn S. Luijsterburg, 荻朋男.
2. 発表標題 転写共役ヌクレオチド除去修復機構に重要なRNAポリメラーゼユビキチン化部位の同定.
3. 学会等名 第42回日本分子生物学会年会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 原雄一郎, 中沢由華, 岡泰由, 小峯起, Diana van den Heuvel, 郭朝万, 大学保一, 磯野真由, 何予希, 嶋田繭子, 加藤香奈, 賈楠, 橋下悟, 小谷祐子, 三好由夏, 田中都, 祖父江顕, 光武範吏, 菅波孝祥, 増田章男, 大野欽司, 中田慎一郎, 真下知士, 山中宏二, Martijn S. Luijsterburg, 荻朋男.
2. 発表標題 ChIP-seqを利用したDNA損傷およびヌクレオチド除去修復のモニタリング.
3. 学会等名 第42回日本分子生物学会年会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Nakazawa Y.
2. 発表標題 Alterations in RNA polymerase IIo ubiquitination cause Cockayne syndrome-like premature aging phenotype in mice due to TC-NER defect.
3. 学会等名 International Symposium on XP and other Nucleotide Excision Repair Disorders (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 中沢由華.
2. 発表標題 ゲノム不安定性を示す遺伝性疾患の分子病態.
3. 学会等名 第3回名大医薬系3部局交流シンポジウム～岐阜薬科大学・岐阜大学G-CHAIN・ラクオリア創薬合同シンポジウム～
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 郭朝万, 賈楠, 岡泰由, 中沢由華, 荻 朋男.
2. 発表標題 RNAポリメラーゼのコピキチン化修飾による転写共役ヌクレオチド除去修復の反応制御とコケイン症候群の病態.
3. 学会等名 第41回日本分子生物学会年会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 中沢由華, 千住千佳子, 岡泰由, 嶋田繭子, 宮崎仁美, 郭朝万, 賈楠, 荻朋男.
2. 発表標題 ゲノム不安定性を示す遺伝性疾患群の疾患責任遺伝子変異の探索.
3. 学会等名 第40回日本分子生物学会年会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Jia N, Guo C, Oka Y, Nakazawa Y, Shimada M, Miyazaki H, Ogi T.
2. 発表標題 Molecular pathogenesis underlying Cockayne syndrome and UV-sensitive syndrome.
3. 学会等名 第40回日本分子生物学会年会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Senju C, Nakazawa Y, Ogi T.
2. 発表標題 A Novel Gene Mutation Of Japanese Xeroderma Pigmentosum Complementation Group F Patients.
3. 学会等名 第40回日本分子生物学会年会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Jia N, Guo C, Oka Y, Nakazawa Y, Shimada M, Miyazaki H, Ogi T.
2. 発表標題 Very mild CS type-IV cases with mutations in the CSB gene.
3. 学会等名 第24回DNA複製・組換え・修復ワークショップ
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 中沢由華、賈楠、嶋田繭子、宮崎仁美、千住千佳子、郭朝万、岡泰由、荻朋男.
2. 発表標題 DNA修復機構欠損性疾患の病態解明研究.
3. 学会等名 第2回放射線災害・医科学研究拠点カンファランス
4. 発表年 2017年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

名古屋大学環境医学研究所HP http://www.riem.nagoya-u.ac.jp/index.html 名古屋大学環境医学研究所 発生遺伝分野HP http://www.riem.nagoya-u.ac.jp/4/genetics/index.html 長崎大学原爆後障害医療研究所HP http://www-sdc.med.nagasaki-u.ac.jp/index-sjis.html
--

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究分担者	岡 泰由 (OKA Yasuyoshi) (60762383)	名古屋大学・環境医学研究所・講師 (13901)	

6. 研究組織（つづき）

	氏名 (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究 分 担 者	荻 朋男 (OGI Tomoo) (80508317)	名古屋大学・環境医学研究所・教授 (13901)	