

令和 2 年 5 月 25 日現在

機関番号：16101

研究種目：基盤研究(B)（一般）

研究期間：2017～2019

課題番号：17H04331

研究課題名（和文）検査および治療法の開発に向けた精子形成分子基盤の解明

研究課題名（英文）Elucidation of the molecular basis of spermatogenesis for the development of tests and treatment

研究代表者

佐藤 陽一（SATO, Youichi）

徳島大学・大学院医歯薬学研究部（薬学域）・准教授

研究者番号：10363160

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 13,100,000円

研究成果の概要（和文）：非閉塞性無精子症患者を対象とした次世代シーケンス解析より、男性不妊症の原因は個人個人で異なっており、それぞれの原因に応じた治療法の開発が必要であることを見出した。また、顕微鏡下精巣内精子採取術による精子回収予測モデル式の構築にゲノム情報が利用できる可能性を示唆した。さらに、精子運動率と関連する遺伝子座としてERBB4が、Inhibin Bと関連する遺伝子座としてLRR1Q1が同定できた。

研究成果の学術的意義や社会的意義

不妊症と診断されても根本的な治療法は確立されておらず、患者は身体的、精神的、経済的に大きな負担を抱えている。本研究成果により、顕微鏡下精巣内精子採取術による精子回収を予測することができれば、精子回収の見込みの無い手術の回避につながり、患者の身体的、経済的な負担が軽減され、挙児希望の不妊カップルの期待に応えられる可能性が出てくる。また、同定した遺伝子をターゲットとした治療薬の開発へとつながることが期待される。

研究成果の概要（英文）：From the next-generation sequence analysis of non-obstructive azoospermia patients, we found that the causes of male infertility differ from individual to individual, and it is necessary to develop a treatment method according to each cause. Moreover, it was suggested that genomic information could be used to construct the model formula for sperm recovery prediction by microdissection testicular sperm extraction. Furthermore, ERBB4 was identified as a locus associated with sperm motility, and LRR1Q1 was identified as a locus associated with Inhibin B levels.

研究分野：泌尿器科学

キーワード：男性不妊症 アンドロロジー ゲノム 遺伝子改変動物

## 様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

### 1. 研究開始当初の背景

男性不妊症の原因は、精子形成障害によるものが9割を占めており、無精子症、乏精子症または精子無力症として認知される。非閉塞性無精子症の場合、顕微鏡下で精巣内精子を回収する方法(MD-TESE)があるが、必ずしも精子が回収できるとは限らない。乏精子症や精子無力症の場合は漢方薬やビタミン剤などが使用されることもあるが、妊娠率を高めるという科学的根拠は示されておらず、根本的な治療法は確立されていない。

遺伝学的な知見から、無精子症患者の1割にY染色体の長腕に位置する無精子症候補領域AZF (azoospermia factor)の欠失がみられる。AZFはa,b,cの3領域からなり、このうち、aおよびb、b+c領域が欠失している場合は、精子回収は不可能であり、これらの領域に精子形成に重要な因子が存在することは知られている。また、これらの領域の欠失検査は、精子回収を予測する上でも有用である。しかし、残りの9割については、原因が明らかにされておらず、MD-TESEにより精子が回収できるかどうかの検査法もない。従って、新たな検査法や妊娠率を高める治療法を開発するためには、分子レベルで精子形成機構を明らかにする必要がある。

### 2. 研究の目的

男性不妊症や精子の質と関連がある遺伝子を幾つか同定してきたが、精子形成に関わる全遺伝子を明らかにしたわけではなく、まだ同定されていない遺伝子を明らかにする必要がある。また、精子回収の見込みのないMD-TESEを回避するためにも、精子回収を予測する遺伝子マーカーを同定することも重要である。さらに、申請者が精子形成と関連があることを示した遺伝子が分子レベルで精子形成に関わっているという確たる証拠が示されたわけではなく、これらの遺伝子が、真に精子形成に関与しているのかどうかを明らかにする必要がある。

本研究では、ゲノムワイドに精子形成関連遺伝子、MD-TESEによる精子回収予測遺伝子マーカーを同定することと並行に、遺伝子改変動物を作製し、同定した遺伝子の精子形成機構を明らかにすることを目的とし、以下の研究を行った。

- (1) 非閉塞性無精子症患者を対象に、DNA検体を用いて、次世代シーケンサーによる全エクソーム解析を行い、新規な非閉塞性無精子症原因遺伝子を同定する。
- (2) ゲノムワイド関連解析(GWAS)を用いたMD-TESEによる精子回収予測マーカーの同定と精子回収予測モデル式の構築を行う。
- (3) 精液量、精子運動率、精子濃度、精巣サイズ、及び生殖ホルモン値と関連する遺伝子を、一般集団の男性を対象としたGWASにより同定する。
- (4) 同定した遺伝子について、CRISPER/Cas9ゲノム編集システムによる遺伝子改変動物を作製し、精子形成への関与を検証する。

### 3. 研究の方法

#### (1) 非閉塞性無精子症原因遺伝子の同定

##### 非閉塞性無精子症患者のDNA検体採取

国際医療福祉大学病院リプロダクションセンターにおいて、非閉塞性無精子症と診断された患者から研究協力の同意を得た。同意が得られた患者から、唾液DNA採取キットを用いて唾液を採取した。採取した唾液からDNAを抽出し、解析に使用した。

##### 次世代シーケンサーを用いた全エクソームシーケンス

採取した非閉塞性無精子症患者のDNA検体について、次世代シーケンサーを用いて塩基配列の解析を行った。本研究では、エクソン領域について網羅的に解析を行った。

##### バイオフィオマティクスによる変異の検出

上記より得られたリード(塩基配列)をマッピングツールであるBurrows-Wheeler Alignerを用いて、ヒトの参照配列GRCh37にマッピングした。重複リードの除去、ソーティングなどを行った後、Genome Analysis Tool Kitを用いて、single nucleotide variant (SNV)、insertion/deletionなどの変異を検出した。次にBEDtoolsを用いて、患者に共通する変異を抽出し、さらに変異のタンパク質に影響を与える効果予測やアレル頻度情報から非閉塞性無精子症原因遺伝子の候補を絞り込んだ。

##### 別個の非閉塞性無精子症患者を対象としたバリデーション解析による原因遺伝子の同定

絞り込んだ遺伝子の変異について、別個の非閉塞性無精子症患者、および妊孕性の確認された男性を対象にPCR-RFLP又はサンガーシーケンス法によりタイピングを行った。

#### (2) GWASを用いたMD-TESEによる精子回収予測遺伝子マーカーの同定と予測モデル式の構築

国際医療福祉大学病院で非閉塞性無精子症と診断され、MD-TESEが施行された28名を対象にした。28名のうち27名を学習群としてGWASを行い、P値0.005、0.01、0.05以下のSNVsを抽出し、モデルとしてRandom Forest (RF)、Support Vector Machine (SVN)、Naïve Bayes (NB)、Neural Network (NN)を用いて機械学習を行った。学習させていない残りの1名をテスト群とし、28名それぞれがテスト群となるように、合計28回シミュレーションした。また、正解率が高くなるようなSNVの選択を検討した。

#### (3) GWASによる精液量、精子運動率、精子濃度、精巣サイズ、及び生殖ホルモン値と関連する

## 遺伝子の同定

### ビーズアレイを用いた全ゲノムジェノタイプングと精液検査値及び生殖ホルモン値との関連解析

HumanCore BeadChip キットを用いて、811 人の一般集団男性の SNV をタイプングした。SNV のタイプング結果と精液検査値及び生殖ホルモン値との関連解析を PLINK を用いて行い、P 値が低い SNV を抽出した。

#### バリデーション解析

解析結果の再現性を確認するため、別集団の妊孕性が確認された男性 721 人について、TaqMan PCR によりタイプングを行い、精液検査値及び生殖ホルモン値との関連解析を行った。この解析結果をメタ解析により統合し、ゲノムワイドな有意水準 ( $P < 5 \times 10^{-8}$ ) を満たす SNV を関連遺伝子座として同定した。

#### (4) 遺伝子改変動物作製による、同定した遺伝子の精子形成機構の解析

##### CRISPER/Cas9 ゲノム編集システムを用いた遺伝子改変マウスの作製

同定した遺伝子が真に精子形成に関与しているかどうかを明らかにするため、CRISPER/Cas9 ゲノム編集システムを用いて遺伝子改変マウスを作製した。本研究の一部は、文部科学省 新学術領域研究 学術研究 支援基盤形成 先端モデル動物支援 プラットフォーム「モデル動物支援」に採択され、遺伝子改変動物作製の支援を受けた。作製したマウスについて、尻尾から DNA を抽出し、ダイレクトシーケンスにより、変異導入の有無を確認した。

##### 遺伝子改変マウスの表現型の解析

作製した遺伝子改変マウスの精子産生能、精子機能、受精能、精巣生検像を解析し、精子形成に関わる機能を解析した。また、血中生殖ホルモン値について測定した。

## 4. 研究成果

### (1) 非閉塞性無精子症原因遺伝子の同定

#### 家系を対象にした新規非閉塞性無精子症原因遺伝子の同定と遺伝子改変マウス作製による精子形成機能に関する検討

非閉塞性無精子症の新規原因遺伝子を同定するため、非閉塞性無精子症患者とその両親 1 家系を対象に次世代シーケンサーを用いて全エクソームシーケンスを行い、患者のみにみられる新規 (de novo) 変異について、遺伝子改変マウスを作製し、精子形成機能に与える影響を検討した。家系を対象とした全エクソームシーケンスから de novo 変異を抽出した結果、遺伝子 A 上のアミノ酸置換を伴う SNV が見つかった。また、遺伝子 A 上の変異について非閉塞性無精子症患者 53 名と正常男性 48 名を対象に解析した結果、非閉塞性無精子症患者にアミノ酸置換を伴う新たな SNV が 2 名に見つかった。家系を対象とした解析から得られた de novo 変異と、家系とは無関係の非閉塞性無精子症患者から見つかった 2 変異のうち 1 変異について、遺伝子改変マウスを作製した。家系から見つかった de novo 変異と同じ遺伝子改変マウスを作製した結果、目的の SNV は得られなかったが、フレームシフトを引き起こす変異マウスが得られた。変異雄マウス 2 匹から精子を回収し、体外受精を試みたが、1 匹については成熟精子が見当たらなかった。また、家系とは無関係の非閉塞性無精子症患者から見つかった変異と同じ遺伝子改変マウスを作製した結果、目的の SNV を有する変異マウスが得られた。変異雄マウスと正常雌マウスから生まれた仔数は、正常マウスに比べ減少傾向が見られた。また、変異雄マウスの精子運動率について減少傾向が見られた。精巣生検像を観察すると変異雄マウスの精細管に精粗細胞や精子の欠如が見られた。精子形成に関与する RNA 発現量について解析した結果、セルトリ細胞間の密着結合に関与する遺伝子である Claudin3 の mRNA レベルが変異雄マウスにおいて減少傾向が見られた。従って、遺伝子 A は精子形成に重要な役割を持っていると示唆される。

#### 非閉塞性無精子症患者 26 例を対象とした全エクソームシーケンス解析

非閉塞性無精子症患者の病因・病態を明らかにすることを目的とし、次世代シーケンサーを用いて、原因遺伝子の解析を行った。エクソームシーケンスにより 1 人当たり約 6000 万塩基が得られ、そのうち参照配列と異なる変異は約 5 万塩基であった。タンパク質の機能に影響を与えるアレル頻度 1% 以下の遺伝子変異について、非閉塞性無精子症患者に共通する変異を探したが、新規原因遺伝子の同定には至らなかった。しかし、個々の患者において変異が見られた遺伝子について文献調査を行った結果、HFM1、NPHP4、BRWD1、RNF216、RYY1 などの遺伝子が精子形成に関与していると報告されていた。HFM1 は減数分裂時の相同組み換えに必要なタンパク質、NPHP4 は腎臓の発達や機能に関与するタンパク質、BRWD1 はクロマチンリモデリングタンパク質、RNF216 は E3 ユビキチンリガーゼをコードする遺伝子であり、これらの遺伝子のノックアウト又は変異マウスは精子形成不全による不妊であることが報告されている。また、RYY1 は筋小胞体のカルシウム放出チャネルとして機能しているが、RYY1 チャネル活性の阻害は精原細胞の分化を抑制させることが報告されている。従って、これらの遺伝子上の変異が原因で、精子形成不全が引き起こされた可能性がある。一方、2 名の非閉塞性無精子症患者において精子形成との関連が報告されている遺伝子はみつからなかった。このことは未解明な遺伝的要因や環境的要因の影響を示唆している。今後、それぞれの原因に応じた治療法の開発が必要である。

## (2) GWAS を用いた MD-TESE による精子回収予測遺伝子マーカーの同定と予測モデル式の構築

GWAS を用いて MD-TESE による精子回収に関連する SNV を抽出し、抽出した遺伝情報をもとに機械学習を行い、MD-TESE における精子回収を予測することができるかどうかを検討した。GWAS から、P 値 0.005、0.01、0.05 以下の SNVs を抽出して機械学習を行った結果、P 値 0.01 以下の SNVs が最も正解率が高かった。また、4 種のモデルで比較したところ、NB が最も高い正解率 78.5% を示した。次に P 値 0.01 以下の SNVs のうち、28 回の GWAS で共通している SNVs を抽出して機械学習を行った。その結果、特に SVM、NN において高い正解率を示した。今回、非閉塞性無精子症患者 28 例を対象とした検討であるが、高い正解率を示したことから、今後、例数を増やすことで、より信頼性の高い精子回収予測式の構築が期待される。

## (3) GWAS による精液量、精子運動率、精子濃度、精巣サイズ、及び生殖ホルモン値と関連する遺伝子の同定

男性不妊症の原因の多くは精子形成障害によるものであり、精子形成障害による精液の質の低下は受精能を低下させる要因となっている。精液の質は環境要因の他に遺伝的要因の影響も受けると考えられているが、どのような遺伝子が関与しているのかは明らかにされていない。また、精巣のサイズも精液の質と相関していると報告されており、精巣のサイズに影響を与える遺伝子を特定することは重要である。さらに、生殖ホルモンも精子形成に重要な役割を果たす。

本研究では、精液量、精子運動率、精子濃度、精巣サイズ、及び生殖ホルモンである testosterone、sex hormone-binding globulin (SHBG)、follicle stimulating hormone (FSH)、luteinizing hormone (LH)、Inhibin B 値に影響を与える遺伝子を同定することを目的に日本人男性 811 人を対象にした discovery stage と別集団の男性 721 人を対象にした replication stage からなる 2 段階の GWAS を行った。精子運動率に対する GWAS の結果、ERBB4 遺伝子が同定された (図 1)。ERBB4 は上皮成長因子受容体サブファミリーに属する膜貫通型受容体チロシキナーゼであり、精巣で強く発現している。精巣組織では Sertoli 細胞や Leydig 細胞で発現しており、Sertoli 細胞特異的 Erbb4 ノックアウトマウスは精細管の発達障害を引き起こし、精子の運動能力を低下させると報告されている。この報告は本研究結果を支持するものであり、ERBB4 はヒトの精子運動能力に大きな影響を与えていると示唆される。また、血中 inhibin B 値に関連する遺伝子 LRR1Q1 を同定した。LRR1Q1 の機能は不明であるが、精巣で特異的に発現している。また、精巣組織でも Sertoli 細胞に特異的に局在していることがわかった。Inhibin B は、精巣の Sertoli 細胞、卵巣の顆粒膜細胞によって主に分泌される糖タンパク質ホルモンであることから、LRR1Q1 は inhibin B の分泌に大きく関与していることが示唆された。一方、他の精液パラメータ及び生殖ホルモン値と関連する遺伝子は同定されなかった。この結果は、単一の遺伝子だけでなく、複数の因子や環境要因が関わっていると思われる。以上、精子運動率と inhibin B に関連する遺伝子の同定は世界で初の発見である。

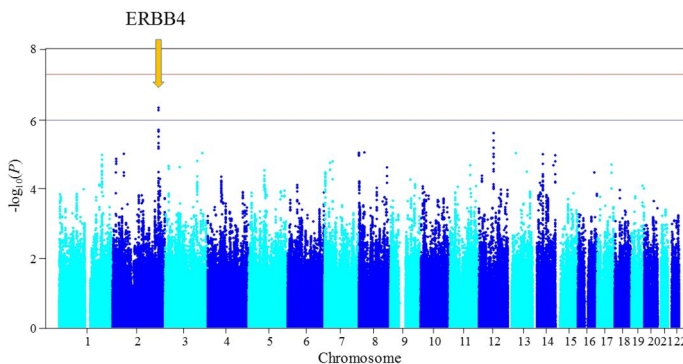


図 1. GWASによる精子運動率関連遺伝子の同定

## (4) 遺伝子改変動物作製による、同定した遺伝子の精子形成機構の解析

GWAS により、血中 inhibin B 値に関連する遺伝子 LRR1Q1 を同定した。しかし、LRR1Q1 は新規の遺伝子であり、その機能については不明である。本研究では、Lrr1q1 遺伝子改変マウスを作製することで、inhibin B 産生や妊孕性に与える影響を検討した。Lrr1q1 遺伝子改変マウスを作製した結果、7 番目のアミノ酸に Stop コドンを生じる変異を有するマウス (変異 1) および、21 番目のアミノ酸に Stop コドンを生じる変異を有するマウス (変異 2) の作製に成功した。変異 1 のホモ接合体雄マウス 4 匹と野生型雄マウス 5 匹について、血中 inhibin B 値を測定した結果、ホモ接合体変異マウス 2 匹において血中 inhibin B 値の減少がみられた。また、変異 2 のホモ接合体雄マウス 1 匹と野生型雌マウス 2 匹の交配 (n=2) による平均産仔数は 2.5 匹であり、野生型雄マウス 1 匹と野生型雌マウス 2 匹の交配 (n=5) による平均産仔数 8.3 匹と比較して有意に低かった。以上の結果より Lrr1q1 遺伝子改変マウスにおいて、血中 inhibin B 値の低下がみられたことから、Lrr1q1 は inhibin B の分泌調節に重要な因子であることが明らかになった。また、雄の Lrr1q1 遺伝子改変マウスにおいて産仔数の減少が確認されたことから、Lrr1q1 は造精機能に影響を与えることが示唆された。

## 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計9件（うち査読付論文 7件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 5件）

1. 著者名 Kiyotake Yamamoto, Hiroyuki Mizuguchi, Natsumi Tokashiki, Makoto Kobayashi, Motoyuki Tamaki, Youichi Sato, Hiroyuki Fukui, Aiko Yamauchi.	4. 巻 64
2. 論文標題 Protein kinase C- signaling regulates glucagon secretion from pancreatic islets.	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 J Med Invest	6. 最初と最後の頁 122-128
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.2152/jmi.64.122	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 Youichi Sato, Atsushi Tajima, Motoki Katsurayama, Shiari Nozawa, Miki Yoshiike, Eitetsue Koh, Jiro Kanaya, Mikio Namiki, Kiyomi Matsumiya, Akira Tsujimura, Kiyoshi Komatsu, Naoki Itoh, Jiro Eguchi, Issei Imoto, Aiko Yamauchi, Teruaki Iwamoto.	4. 巻 1
2. 論文標題 An independent validation study of three single nucleotide polymorphisms at the sex hormone-binding globulin locus for testosterone levels identified by genome-wide association studies.	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Hum Reprod Open	6. 最初と最後の頁 1-8
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1093/hropen/hox002	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 Youichi Sato, Chise Hasegawa, Atsushi Tajima, Shiari Nozawa, Miki Yoshiike, Eitetsue Koh, Jiro Kanaya, Mikio Namiki, Kiyomi Matsumiya, Akira Tsujimura, Kiyoshi Komatsu, Naoki Itoh, Jiro Eguchi, Aiko Yamauchi, Teruaki Iwamoto.	4. 巻 32
2. 論文標題 Association of TUSC1 and DPF3 gene polymorphisms with male infertility.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 J Assist Reprod Genet	6. 最初と最後の頁 257-263
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1007/s10815-017-1052-x	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 Youichi Sato, Atsushi Tajima, Takehiro Sato, Shiari Nozawa, Miki Yoshiike, Issei Imoto, Aiko Yamauchi, Teruaki Iwamoto.	4. 巻 55
2. 論文標題 Genome-wide association study identifies ERBB4 on 2q34 as a novel locus associated with sperm motility in Japanese men.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 J Med Genet	6. 最初と最後の頁 415-421
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1136/jmedgenet-2017-104991	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 Youichi Sato, Atsushi Tajima, Misaki Kiguchi, Suzu Kogusuri, Aki Fujii, Takehiro Sato, Shiari Nozawa, Miki Yoshiik, Makiko Naka-Mieno, Kosuke Kojo, Masahiro Uchida, Haruki Tsuchiya, Kazumitsu Yamasaki, Issei Imoto, Teruaki Iwamoto	4. 巻 -
2. 論文標題 Genome-wide association study of semen volume, sperm concentration, testis size, and plasma inhibin B levels	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 J Hum Genet	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s10038-020-0757-3	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 佐藤 陽一	4. 巻 51
2. 論文標題 男性不妊症関連遺伝子の精子形成メカニズム	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 細胞	6. 最初と最後の頁 38-40
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 無
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 佐藤 陽一	4. 巻 3
2. 論文標題 男性不妊症関連遺伝子の精子形成メカニズム	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 アグリバイオ	6. 最初と最後の頁 81-84
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 無
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32件 (うち招待講演 1件 / うち国際学会 2件)

1. 発表者名 福永 千香, 佐藤 陽一, 岩本 晃明, 山内 あい子
2. 発表標題 日本人を対象としたメチレンテトラヒドロ葉酸還元酵素遺伝子C677T多型と男性不妊症との関連解析
3. 学会等名 第56回日本薬学会・日本薬剤師会・日本病院薬剤師会 中国四国支部学術大会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 佐藤 陽一, 古城 公佑, 内田 将央, 土屋 春樹, 野崎 瑞貴, 岩本 晃明, 山内 あい子
2. 発表標題 家系を対象とした次世代シーケンス解析による新規無精子症原因遺伝子同定の試み
3. 学会等名 第62回日本生殖医学会学術講演会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 長谷川知世, 佐藤 陽一, 岩本晃明, 山内 あい子
2. 発表標題 DPF3, TUSC1およびIZUM03遺伝子上のSNPと男性不妊症との関連解析
3. 学会等名 ConBio2017
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 木口美沙妃, 佐藤 陽一, 田嶋 敦, 佐藤丈寛, 井本 逸勢, 岩本晃明, 山内 あい子
2. 発表標題 GWASによる精子濃度の関連遺伝子座の探索
3. 学会等名 ConBio2017
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 小葉鈴, 佐藤 陽一, 田嶋 敦, 佐藤丈寛, 井本 逸勢, 岩本晃明, 山内 あい子
2. 発表標題 GWASによる血中inhibin Bレベル関連遺伝子座の探索
3. 学会等名 ConBio2017
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 佐藤 陽一, 福永 千香, 古城 公佑, 内田 将央, 土屋 春樹, 岩本 晃明
2. 発表標題 非閉塞性無精子症患者5例を対象とした次世代シーケンス解析
3. 学会等名 第63回日本生殖医学会学術講演会・総会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 木口 美沙妃, 田嶋 敦, 佐藤 丈寛, 井本 逸勢, 岩本 晃明, 佐藤 陽一
2. 発表標題 GWASによる精液パラメータ及び精巣サイズ関連遺伝子座の同定
3. 学会等名 第91回日本生化学会大会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 小栗 鈴, 藤井 亜紀, 田嶋 敦, 佐藤 丈寛, 井本 逸勢, 岩本 晃明, 佐藤 陽一
2. 発表標題 日本人を対象としたGWASによる生殖ホルモン値と関連する遺伝子座の同定
3. 学会等名 第91回日本生化学会大会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Youichi Sato, Atsushi Tajima, Suzu Kogusuri, Aki Fuji, Takehiro Sato, Issei Imoto, Teruaki Iwamoto
2. 発表標題 Identification of genetic loci related to circulating reproductive hormone levels by GWAS in Japanese men
3. 学会等名 American Society of Human Genetics, Annual Meeting 2018 (国際学会)
4. 発表年 2018年



1. 発表者名 福永 千香, 古城 公佑, 内田 将央, 土屋 春樹, 山崎 一恭, 岩本 晃明, 佐藤 陽一
2. 発表標題 次世代シーケンス解析は非閉塞性無精子症の原因解明に有効か?
3. 学会等名 日本アンドロロジー学会第38回学術大会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 野崎 瑞貴, 上殿 千晴, 古城 公佑, 内田 将央, 土屋 春樹, 山崎 一恭, 岩本 晃明, 佐藤 陽一
2. 発表標題 家系を対象とした次世代シーケンス解析による新規男性不妊症原因遺伝子の同定と遺伝子改変マウス作製による精子形成に関する検討
3. 学会等名 日本アンドロロジー学会第38回学術大会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 道上 巧基, 福田 達也, 田中 保, 佐藤 陽一, 小暮 健太郎
2. 発表標題 男性不妊症治療を目指した微弱電流処理による精巣への非侵襲的薬物送達技術の開発
3. 学会等名 第35回日本DDS学会学術集会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 道上 巧基, 福田 達也, 佐藤 陽一, 小暮 健太郎
2. 発表標題 微弱電流処理による精巣への薬物送達
3. 学会等名 伝子・デリバリー研究会第19回夏期セミナー
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 濱口 恵寛, 山崎 一恭, 岩本 晃明, 佐藤 陽一
2. 発表標題 GWASによる精索静脈瘤関連遺伝子座の探索
3. 学会等名 第64回日本生殖医学会学術講演会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 藤井 亜紀, 山崎 一恭, 岩本 晃明, 佐藤 陽一
2. 発表標題 ゲノムワイド関連解析によるInhibin B値関連遺伝子座の同定と遺伝子改変マウス作製によるInhibin B産生に関する検討
3. 学会等名 第64回日本生殖医学会学術講演会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 佐藤 陽一, 古城 公佑, 内田 将央, 土屋 春樹, 山崎 一恭, 岩本 晃明
2. 発表標題 個別化医療に向けた非閉塞性無精子症患者の次世代シーケンス解析
3. 学会等名 第64回日本生殖医学会学術講演会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 野崎 瑞貴, 上殿 千晴, 古城 公佑, 内田 将央, 土屋 春樹, 岩本 晃明, 佐藤 陽一
2. 発表標題 男性不妊症新規原因遺伝子の同定と遺伝子改変マウス作製による精子形成機能に関する検討
3. 学会等名 先端モデル動物支援プラットフォーム 2018年度成果発表会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 藤井 亜紀, 小葉 鈴, 中川 雄介, 田嶋 敦, 井本 逸勢, 山崎 一恭, 岩本 晃明, 佐藤 陽一
2. 発表標題 ゲノムワイド関連解析によるInhibin B値関連遺伝子の同定と遺伝子改変マウスを用いたInhibin B発現に関する検討
3. 学会等名 先端モデル動物支援プラットフォーム 2019年度若手支援技術講習会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 佐藤 陽一
2. 発表標題 ゲノムワイド関連解析によるヒト精子形成機構に関わる遺伝子の探索と機能解析
3. 学会等名 第42回日本分子生物学会年会 (招待講演)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Youichi Sato, Fukunaga Chika, Kojo Kosuke, Uchida Masahiro, Tsuchiya Haruki, Yamasaki Kazumitsu, Iwamoto Teruaki
2. 発表標題 Elucidation of the causative gene of non-obstructive azoospermia by whole-exome sequencing
3. 学会等名 American Society of Human Genetics, Annual Meeting 2019 (国際学会)
4. 発表年 2019年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

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	岩本 晃明  (IWAMOTO Teruaki)  (60046117)	国際医療福祉大学・臨床医学研究センター・教授   (32206)	