

令和 2 年 5 月 26 日現在

機関番号：23903

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2017～2019

課題番号：17K11204

研究課題名(和文)セルトリ細胞の分化・成熟メカニズムの包括的解明と生殖医療への新展開

研究課題名(英文)Comprehensive elucidation of differentiation and maturation of Sertoli cells and application to reproductive medicine

研究代表者

林 祐太郎 (Hayashi, Yutaro)

名古屋市立大学・医薬学総合研究院(医学)・教授

研究者番号：40238134

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,500,000円

研究成果の概要(和文)：本研究課題では、セルトリ細胞の分化・成熟にかかわる分子生物学的基盤を明らかにすることを目的とし、実験動物(ラット)の精巣組織を幼若期から思春期にかけて組織学的に解析した。精巣組織を初代培養しシングルセル解析を試みたが、精製段階に課題が残る結果となった。また胎児期にアンドロゲン遮断を行い、停留精巣となったラットでは思春期精巣における血液精巣関門の形成に異常が認められ、タイトジャンクションを形成するCLDN11タンパクの局在に変化が認められた。また、セルトリ細胞機能を反映する血清インヒビンB値と精巣組織との関連について検討を行ったが組織変化との相関関係は認めなかった。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究では、思春期以降に形成される血液精巣関門と、その主な構造であるタイトジャンクションの主要な構成タンパク質Cldn11の挙動について一定の成果を得ることができた。すなわち、先天的に精巣が下降しない「停留精巣」の状態では、Cldn11タンパク質の局在・分布に異常が認められ、血液精巣関門がうまく機能しないことを解明した。造精機能障害の主要な原因疾患である停留精巣の組織でこのような変化を捉えられたことから、本研究は原因不明であった男性不妊症の病態解明に寄与し、学術的意義あるものと考えられる。こうした知見を治療へ応用できれば不妊に悩むカップルへ福音となるため社会的意義が高い。

研究成果の概要(英文)：The purpose of the present research is elucidation of molecular biological mechanisms involved in differentiation and maturation of Sertoli cells. We analyzed rat testes histopathologically from immature to pubertal periods. We tried to perform single-cell analyses for the samples derived from primary culture of rat testes, but purification of isolated Sertoli cells remains an issue. We found out the abnormalities of blood-testis barrier and the disorganization of Cldn11 protein that compose tight junction in rat, which received androgen-blockade during fetal period. And, although we also assessed the relationship between serum inhibin B, which reflect the function of Sertoli cells, and testicular tissue in human, we could not recognize significant correlation between them.

研究分野：小児泌尿器科学

キーワード：セルトリ細胞 細胞分化 インヒビンB 血液精巣関門

## 1. 研究開始当初の背景

### (1) 本研究に関する国内・国外の研究動向および位置づけ

セルトリ細胞は精巣を構成する細胞の一つであり、減数分裂を行う精子形成細胞を支持する体細胞である。成熟精巣の内部には折りたたまれた精細管が無数に存在し、管腔構造の内部には基底膜側から精子形成細胞を取り囲むようにセルトリ細胞が位置している。セルトリ細胞同士はお互いにタイトジャンクション (**Tight junction : TJ**) で結合することで血液精巣関門を形成し、免疫学的障壁となっている。また、思春期以降は精子形成を支持し、継続的に成熟精子を産生するのに非常に重要な細胞である。

一方、胎児期のセルトリ細胞は性分化や精巣発生に関わり、**AMH (Anti-Mullerian Hormone ; 抗ミュラー管ホルモン)** 産生によりミュラー管を退縮させて、内性器の男性化に寄与する。発生の時期によって機能が大きく異なることから、近年、セルトリ細胞には「未熟な」細胞と「成熟した」細胞の2つのタイプが存在するという概念が提唱された。この概念を裏付ける事実として、胎児期のセルトリ細胞はアンドロゲン受容体 (**AR**) を発現しないが、4歳頃から **AR** を発現するセルトリ細胞数が増加することが報告されている (**Chemes HE et al., JCEM, 2008**)。 **AR** が時期特異的に発現する一つの要因としてステロイド産生に関わる **SF1** 遺伝子が重要とされている (**Kato et al., Reproduction, 2012**)。しかし、「未熟な」細胞から「成熟した」セルトリ細胞へ分化・成熟するメカニズムの全容は明らかにされていない。

### (2) これまでの研究成果と着想に至った経緯

私たちは小児泌尿器科疾患の診療を行う一方、その病態生理を解明すべく基礎研究を進めてきた。性分化疾患について、個々の症例で染色体・遺伝子の変異解析を行うとともに、精巣発生や生殖細胞の発生メカニズムの研究を行ってきた[文献 1, 2]。

さらに、停留精巣で特異的に発現変化する遺伝子の解析[3]、停留精巣モデル動物を用いた造精機能障害に関する検討 [4-6] を行った。最近では、性染色体が **XX** にもかかわらず精巣が発生する **46,XX** 精巣性性分化疾患の患者精巣を用いた解析を行い、セルトリ細胞に発現する **Rock1** 遺伝子が **Sox9** 遺伝子の活性化を介して精巣発生に関与することを明らかにした[7]。さらにヒト検体を用いた **CGH** アレイ解析で、**SOX3** 遺伝子をコードするゲノム **DNA** の上流にコピー数の増加を認めたことから、**SOX3** 遺伝子が精巣発生にかかわることを明らかにしてきた[8]。

これら一連の研究を進める中で、性腺の発生から精子形成の支持、さらには内分泌細胞として精巣内で重要な役割をもつセルトリ細胞の動態に着目した。前述したように、セルトリ細胞の分化・成熟メカニズムは明らかにされていない。さらに、特発性男性不妊症の一部では、セルトリ細胞機能が低下しており、セルトリ細胞機能を補完することは男性不妊症の治療へもつながると考えられた。これらのことから、本研究を立案するに至った。

#### [参考文献]

1. **Kojima Y, Hayashi Y, Mizuno K, Sasaki S, Fukui Y, Koopman P, Morohashi K, Kohri K. Up-regulation of SOX9 in human sex-determining region on the Y chromosome (SRY)-negative XX males. Clin Endocrinol (Oxf). 68: 791-9, 2008.**
2. **Mizuno K, Tokumasu A, Nakamura A, Hayashi Y, Kojima Y, Kohri K, Noce T. Genes associated with the formation of germ cells from embryonic stem cells in cultures containing different glucose concentrations. Mol Reprod Dev. 73: 437-45, 2006.**
3. **Mizuno K, Kojima Y, Kurokawa S, Maruyama T, Sasaki S, Kohri K, Hayashi Y. Identification of differentially expressed genes in human cryptorchid testes using suppression subtractive hybridization. J Urol. 181: 1330-7; discussion 1337, 2009.**
4. **Mizuno K, Hayashi Y, Kojima Y, Kurokawa S, Sasaki S, Kohri K. Influence for testicular development and histological peculiarity in the testes of flutamide-induced cryptorchid rat model. Int J Urol. 14: 67-72, 2007.**
5. **Mizuno K, Hayashi Y, Kojima Y, Nakane A, Tozawa K, Kohri K. Activation of NF-kappaB associated with germ cell apoptosis in testes of experimentally induced cryptorchid rat model. Urology. 73: 389-93, 2009.**
6. **Mizuno K, Kojima Y, Kurokawa S, Kamisawa H, Kohri K, Hayashi Y. Altered expression and localization of estrogen receptors alpha and beta in the testes of a cryptorchid rat Model. Urology. 77: 251.e1-6, 2011.**
7. **Mizuno K, Kojima Y, Kamisawa H, Moritoki Y, Nishio H, Kohri K, Hayashi Y. Gene**

expression profile during testicular development in patients with SRY-negative 46,XX testicular disorder of sex development. *UROLOGY*, 82 (6): 1453. e1-7, 2013.

8. Mizuno K, Kojima Y, Kamisawa H, Moritoki Y, Nishio H, Nakane A, Kurokawa S, Kohri K, Hayashi Y. Elucidation of distinctive genomic DNA structures in patients with 46,XX testicular disorders of sex development using genome-wide analyses. *J Urol*. 192 (2): 535-41, 2014.

## 2. 研究の目的

本研究では、セルトリ細胞の分化・成熟にかかわる分子生物学的基盤を明らかにすることを目的とする。さらに、本研究の成果を通じて、セルトリ細胞の未熟性が原因と考えられる男性不妊症に対して新たな治療法を確立することを目指す。

## 3. 研究の方法

セルトリ細胞の分化・成熟メカニズムを解明するため、研究計画を立案した時点で以下の研究を計画した。

### (1) セルトリ細胞の成熟ステップの可視化

( ) ゲノム編集技術を用い、レポーター遺伝子を **AR** 遺伝子や **AMH** 遺伝子座にノックインした培養セルトリ細胞を作成し、( ) 本操作を *in vivo* でも行う。

### (2) セルトリ細胞の成熟度にかかわる遺伝子群の探索

研究(1)で作成した動物を用い、セルトリ細胞に特異的なレポーター遺伝子発現を経日的に観察し、セルトリ細胞の成熟が起きる時期を見定め、その前後の時期で精巣組織を採取、**mRNA** を抽出しマイクロアレイ解析を行い、細胞の成熟にともなって変化する遺伝子群の同定を行う。

### (3) 候補遺伝子が細胞成熟へ及ぼす効果の解明

セルトリ細胞の成熟に関わる遺伝子について強制発現ベクターを作成し、培養細胞や実験動物へ遺伝子導入し、組織の形質変化を観察する。

### (4) セルトリ細胞の未熟性に対する新規治療法の確立

停留精巣や特発性男子不妊症の患者精巣組織を用い、研究(3)で得られた候補遺伝子の発現を検討する。血清インヒピン **B** や **FSH** 値など、従来セルトリ細胞機能を反映すると報告されている因子との関連についても検討する。

## 4. 研究成果

### 【 実験動物を用いた検討 】

当初、培養セルトリ細胞 (**TM4**, **ATCC**® **CRL-1715**™) を使用する想定であったが、この細胞は生後 **11-13** 日のマウス由来であり、すでに **AR** を発現することが確認されているため、本研究の目的にはそぐわないと考えられた。そこで、これまで私たちの先行研究でも使用してきたラット精巣を用いて初代培養系を確立することを考えた。すなわち、幼若期の生体精巣を抽出し、**single-cell** 化して培養し実験に用いることとした。

生後数日~3週程度の日齢の **Sprague-Dawley** ラットの精巣組織を用いた。麻酔下に両精巣組織を採取し、シャーレに満たした **PBS** 内で十分に血液を洗浄し精巣白膜を除去した。その後、ハサミで細切し **DMEM** 培地内に移したのち、**trypsin**, **collagenase**, **hyaluronidase** など酵素処理を行い、細胞を **single-cell** 化して **35°C**、**5%CO2** 条件下で **48** 時間培養した。複数回の操作を行い、**20** 個の精巣組織から平均  $8.435 \times 10^6$  個の細胞を分離することができた。これらの細胞の純度を確認するため、セルトリ細胞に特異的な **WT1** タンパク質の発現を免疫染色で評価したところ、観察した細胞のほぼ全てに **WT1** 発現を確認できた。さらに、定量 **PCR** 法を用いて **Sox9**・**Wt1**・**Ddx4**・**Lhcgr** 遺伝子の発現を確認したが、いずれも低発現であった。これらのことから、細胞の精製段階が不十分と考えられた。

これらの検討と並行して、細胞を分離するのではなく、ラット精巣組織を経時的に採取し、組織学的検討を行った。**AR** 発現を免疫染色で確認したところ、幼若期の精巣ではその発現を認めなかったのに対し成長とともにセルトリ細胞の核内に発現することを観察することができた。また、セルトリ細胞の成熟とともに変化する構造として、従来から知られていた血液精巣関門のうち、タイトジャンクションに着目した。タイトジャンクションは、**CLDN**, **Zo-1** など複数のタンパクで構成されており、そのうち主要構成タンパクである **CLDN11** について発現・

局在を検討した。

精子形成障害をきたす停留精巣モデルラットを用いた。本モデルは胎生期に抗アンドロゲン剤である **flutamide** を投与することで出生後の雄仔に高率に精巣の下降障害をきたすもので、放置すると精子形成障害をきたすことを確認している。この停留精巣モデルラットの精巣を経時的に観察したところ、通常であれば生後 **4~6** 週にかけて構成される血液精巣関門が形成されず、さらに **CLDN11** タンパクの局在が変化していることを確認した。

#### 【 臨床検体を用いた検討 】

研究(4)でヒト臨床検体(精巣組織)を用い、セルトリ細胞の成熟・分化に関わる遺伝子の発現について評価を計画していたが、その前段階としてすでに臨床的に利用が可能な血清インヒピン **B** 値と精巣組織所見についての検討を行った。停留精巣で精巣固定術を行う症例において、手術前に採血し血清インヒピン **B** 値を測定した。文書による同意のもと、手術時に精巣生検を行い、精巣組織を **HE** 染色および **DDX4** 免疫染色で観察した。**DDX4** は生殖細胞のマーカーであり、精細管あたりの精子形成細胞数をカウントした。術前のインヒピン **B** 値、手術時年齢、手術前の精巣位置、精子形成細胞数、など複数のパラメーターの間に相関が見られるかどうかを検討したが、手術時年齢が上がるにつれインヒピン **B** 値が低下すること、さらに手術前の精巣位置とインヒピン **B** 値とは相関が見られないことが明らかとなった。今後、これらの研究成果をもとにさらなる研究継続を行っていきたい。

## 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計7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 0件）

1. 著者名 Kato T, Mizuno K, Naiki T, Nishio H, Iida K, Moritoki Y, Ando R, Okada A, Yasui T, Hayashi Y.	4. 巻 17
2. 論文標題 Urothelial carcinoma of the urinary bladder in a 12-year-old girl: A case report with immunohistological analysis and a review of the literature.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Urology case report	6. 最初と最後の頁 29-31
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.eucr.2017.12.008	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 Kato T, Moritoki Y, Mizuno K, Nakagawa M, Goro K, Yasui T.	4. 巻 25
2. 論文標題 Association of syringomyelia with lower urinary tract dysfunction in anterior sacral meningocele with a tethered spinal cord: A case report and literature summary.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 International Journal of Urology	6. 最初と最後の頁 515-516
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1111/iju.13534	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 Kato T, Mizuno K, Nishio H, Moritoki Y, Nakane A, Kurokawa S, Kamisawa H, Maruyama T, Yasui T, Hayashi Y.	4. 巻 10
2. 論文標題 Can lichen sclerosus be diagnosed by preputial appearance or symptoms?	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Research and Reports in Urology	6. 最初と最後の頁 89-94
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.2147/RRU.S173184	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 Ohsako S, Aiba T, Miyado M, Fukami M, Ogata T, Hayashi Y, Mizuno K, Kojima Y.	4. 巻 74
2. 論文標題 Expression of Xenobiotic Biomarkers CYP1 Family in Preputial Tissue of Patients with Hypospadias and Phimosis and Its Association with DNA Methylation Level of SRD5A2 Minimal Promoter	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Arch Environ Contam Toxicol	6. 最初と最後の頁 240-247
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1007/s00244-017-0466-x	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 Nishio H, Mizuno K, Kato T, Moritoki Y, Kamisawa H, Kurokawa S, Nakane A, Okada A, Yasui T, Hayashi Y	4. 巻 13
2. 論文標題 A rare case of epididymal abscess in an infant treated successfully with needle aspiraton	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Urology Case Reports	6. 最初と最後の頁 26-27
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/iju.13242	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 Kurokawa S, Umemoto Y, Mizuno K, Okada A, Nakane A, Nishio H, Hamamoto S, Ando R, Kawai N, Tozawa K, Hayashi Y, Yasui T	4. 巻 17
2. 論文標題 New steps of robot-assisted radical prostatectomy using the extraperitoneal approach: a propensity-score matched comparison between extraperitoneal and transperitoneal approach in Japanese patients	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 BMC Urology	6. 最初と最後の頁 106-114
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1186/s12894-017-0298-z	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 Mizuno K, Nakane A, Nishio H, Moritoki Y, Kaisawa H, Kurokawa S, Kato T, Ando R, Maruyama T, Yasui T, Hayashi Y	4. 巻 17
2. 論文標題 Involvement of the bone morphogenic protein/SMAD signaling pathway in the etiology of congenital anomalies of the kidney and urinary tract accompanied by cryptorchidism	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 BMC Urology	6. 最初と最後の頁 112-117
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1186/s12894-017-0300-9	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18件 (うち招待講演 0件 / うち国際学会 9件)

1. 発表者名 Hayashi Y, Mizuno K, Nishio H, Kato T
2. 発表標題 Tips and tricks of the koyanagi procedure for severe proximal hypospadias, how to reduce the complications rate.
3. 学会等名 29th Congress of the ESPU (国際学会)
4. 発表年 2018年

1 . 発表者名 Moritoki Y, Kato T, Mizuno K, Yasui T, Hayashi Y
2 . 発表標題 Evaluation of retained tests in adolescent 46XY patients with complete androgen insensitivity syndrome
3 . 学会等名 16th Urological Association of Asia Congress 2018 ( 国際学会 )
4 . 発表年 2018年

1 . 発表者名 Kamisawa H, Kawase K, Nishio H, Iwatsuki S, Umemoto Y, Yasui T, Hayashi Y
2 . 発表標題 Testicular histopathology of male infertility with past history of cryptorchidism
3 . 学会等名 16th Urological Association of Asia Congress 2018 ( 国際学会 )
4 . 発表年 2018年

1 . 発表者名 Nishio H, Iwatsuki S, Umemoto Y, Mizuno K, Yasui T, Hayashi Y
2 . 発表標題 The evaluation of contralateral processus vaginalis in laparoscopic surgery for unilateral nonpalpable testis
3 . 学会等名 16th Urological Association of Asia Congress 2018 ( 国際学会 )
4 . 発表年 2018年

1 . 発表者名 Kato T, Mizuno K, Moritoki Y, Yasui T, Hayashi Y.
2 . 発表標題 Correlation of spermatogonial stem cells with inhibin-B in infant boys with unilateral undescended testes
3 . 学会等名 16th Urological Association of Asia Congress 2018 ( 国際学会 )
4 . 発表年 2018年

1. 発表者名 Nakane A, Moritoki Y, Mizuno K, Yasui T, Hayashi Y
2. 発表標題 Clinical algorithm for infants with congenital grade 3 hydronephrosis by SFU classification: a retrospective study
3. 学会等名 16th Urological Association of Asia Congress 2018 (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Kurokawa S, Moritoki Y, Mizuno K, Yasui T, Hayashi Y
2. 発表標題 What is the best exam to detect crossing vessels and ureteral polyps of ureteropelvic junction obstruction? - Comparison between CT and doppler ultrasonography-
3. 学会等名 16th Urological Association of Asia Congress 2018 (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 西尾英紀、水野健太郎、丸山哲史、林祐太郎
2. 発表標題 停留精巣の基礎研究～エピジェネティックな精子幹細胞分化障害からみた停留精巣における造精機能障害の解明～
3. 学会等名 第27回日本小児泌尿器科学会総会・学術集会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 岩月正一郎、西尾英紀、水野健太郎、梅本幸裕、加藤大貴、安井孝周、林祐太郎
2. 発表標題 尿道下裂患者の精巣機能～思春期を迎えた患者の内分泌学的解析から～
3. 学会等名 第27回日本小児泌尿器科学会総会・学術集会
4. 発表年 2018年



1. 発表者名 神沢英幸、水野健太郎、林祐太郎
2. 発表標題 精原細胞株GC-1を用いた精巣温度環境と精子幹細胞活性の検討
3. 学会等名 第27回日本小児泌尿器科学会総会・学術集会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 黒川寛史、水野健太郎、林祐太郎
2. 発表標題 尿道形成に関わる遺伝子群の網羅的発現解析
3. 学会等名 第27回日本小児泌尿器科学会総会・学術集会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 加藤大貴、水野健太郎、西尾英紀、安井孝周、林祐太郎
2. 発表標題 片側停留精巣患者における不妊症発症に関わる臨床病理的検討～血清InhibinB値と精子幹細胞の関連～
3. 学会等名 第27回日本小児泌尿器科学会総会・学術集会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 加藤大貴、水野健太郎、西尾英紀、安井孝周、林祐太郎
2. 発表標題 会陰部異所性精巣の1例～精巣組織と精巣導帯の病理生理学的解析～
3. 学会等名 第27回日本小児泌尿器科学会総会・学術集会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 加藤大貴、水野健太郎、西尾英紀、安井孝周、林祐太郎
2. 発表標題 精巣組織からセルトリ細胞を分離・精製する実験手技の確立～停留精巣における造精機能障害の原因究明を目指して～
3. 学会等名 第27回日本小児泌尿器科学会総会・学術集会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Nishio Hidenori, Mizuno Kentaro, Kato Taiki, Moritoki Yoshinobu, Umemoto Yukihiro, Hayashi Yutaro, Yasui Takahiro
2. 発表標題 Gene function analysis of Kdm5a, a histone demethylase, in testicular dysfunction
3. 学会等名 第105回日本泌尿器科学会総会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 水野健太郎、西尾英紀、守時良演、加藤大貴、林祐太郎、安井孝周
2. 発表標題 小児泌尿器科学の基礎研究の未来を拓く
3. 学会等名 第105回日本泌尿器科学会総会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Nishio Hidenori, Kato Taiki, Mizuno Kentaro, Moritoki Yoshinobu, Kamisawa Hideyuki, Kurokawa Satoshi, Nakane Akihiro, Maruyama Tetsuji, Hayashi Yutaro, Yasui Takahiro
2. 発表標題 Kdm5a inhibits gonocyte differentiation to spermatogonial stem cells by suppressing Ret gene function via epigenetic regulation
3. 学会等名 American Urological Association Annual Meeting (国際学会)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Kato Taiki, Mizuno Kentaro, Nishio Hidenori, Moritoki Yoshinobu, Nakane Akihiro, Kamisawa Hideyuki, Kurokawa Satoshi, Maruyama Tetsuji, Yasui Takahiro, Hayashi Yutaro
2. 発表標題 Testicular histology in infants with prader-willi syndrome
3. 学会等名 American Urological Association Annual Meeting (国際学会)
4. 発表年 2017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	安井 孝周  (Yasui Takahiro)  (40326153)	名古屋市立大学・医薬学総合研究院(医学)・教授   (23903)	
研究分担者	水野 健太郎  (Mizuno Kentaro)  (70448710)	名古屋市立大学・医薬学総合研究院(医学)・准教授   (23903)	
研究分担者	守時 良演  (Moritoki Yoshinobu)  (50595395)	名古屋市立大学・医薬学総合研究院(医学)・研究員   (23903)	
研究分担者	西尾 英紀  (Nishio Hidenori)  (10621063)	名古屋市立大学・医薬学総合研究院(医学)・助教   (23903)	
研究分担者	加藤 大貴  (Katou Taiki)  (00620931)	名古屋市立大学・医薬学総合研究院(医学)・臨床研究医   (23903)	

## 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	梅本 幸裕  (Umemoto Yukihiro)  (80381812)	名古屋市立大学・医薬学総合研究院（医学）・教授     (23903)	