

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 26 年 5 月 28 日現在

機関番号：14501

研究種目：基盤研究(C)

研究期間：2011～2013

課題番号：23591192

研究課題名(和文) 新規CAKUT原因遺伝子の発現・機能解析と包括的遺伝子診断システムの構築

研究課題名(英文) New responsible genes for CAKUT and development of comprehensive gene mutation detection system in CAKUT

研究代表者

飯島 一誠 (Iijima, Kazumoto)

神戸大学・医学(系)研究科(研究院)・教授

研究者番号：00240854

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 4,000,000円、(間接経費) 1,200,000円

研究成果の概要(和文)：既知のCAKUT原因遺伝子シーケンスにて変異を検出できなかった症例に対して、ゲノムワイドCGHアレイや次世代シーケンサーを用いて解析を行ったところ、特に腎尿路奇形以外の奇形や異常を合併する症候性CAKUTで、その原因と思われる遺伝子コピー数の変化や新規原因遺伝子と思われる遺伝子変異を複数検出した。CAKUTの原因として、1q21.1、16q12.1q12.2、16q12.1q13及び8q12.1q12.3領域の欠失やUPK3A及びEP300の遺伝子変異を同定し、CAKUTの包括的遺伝子診断システムを確立した。

研究成果の概要(英文)：We utilized the genome-wide array CGH and the next generation sequencing to identify new responsible copy number variations or gene mutations. We found that deletions in the region of 1q21.1, 16q12.1q12.2, 16q12.1q13 and 8q12.1q12.3, and mutations of the UPK3A gene and EP300 gene may cause CAKUT. We also developed the comprehensive detection system of gene mutations and copy number variations responsible for CAKUT.

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：内科系臨床医学・腎臓内科学

キーワード：腎尿路奇形 原因遺伝子

1. 研究開始当初の背景

CAKUTは500人に1人程度の高頻度で生じる先天奇形であり、小児期腎不全の原因として最も頻度が高く、その発症機序の解明や診断・治療法の開発が強く望まれている。CAKUTの発症機序として、胎児期の尿路再開通時の異常や異常血管による尿路閉塞、尿管芽と後腎組織の発生・分化異常などがあげられるが、後者の原因として、尿管芽と後腎組織の発生・分化に関わる遺伝子異常が重要と考えられている。

CAKUTの原因遺伝子として、PAX2, EYA1, SIX1, SALL1, HNF1Bなどの遺伝子が同定され、我々は、わが国のCAKUT症例を対象に、これらの遺伝子変異解析研究を行ってきた(J Am Soc Nephrol 12:1769-1772,2001, Pediatr Nephrol 21:475-481,2006, Am J Med Genet A 143:1087-1090,2007, Pediatr Nephrol 25:1073-1079,2010, etc)。しかし、これらの遺伝子変異が検出されるのは15%程度にすぎず、大半のCAKUT症例では依然としてその原因遺伝子は不明である。

CAKUTの原因となる既知の遺伝子異常は、そのほとんどがヘテロの遺伝子変異であるが、最近、全欠失を含む遺伝子欠失が比較的高頻度で認められることが明らかとなった。実際、我々はHNF1Bでは全欠失が全変異の約60%をしめ、遺伝子コピー数変化(copy number variation:CNV)を生じやすいCNV領域での微小欠失がその原因であることを明らかにしている(Pediatr Nephrol 25:1073-1079,2010)。

2. 研究の目的

我々は、未知のCAKUT原因遺伝子もCNVが関与しているのではないかと仮説を立て、CAKUT症例に特有のCNV領域をゲノムワイドCGHアレイを用いてスクリーニングしCAKUT症例に特異的に存在する遺伝子の欠失や重複を複数同定することを目指した。また、新規に同定したCAKUT原因遺伝子の機能解析を行うとともに、新規及び既知のCAKUT原因遺伝子を含めた包括的遺伝子診断システムを構築することも目的とした。

3. 研究の方法

全国よりCAKUT症例の紹介を受け血液検体を送付していただきゲノムを抽出し解析に使用した。なお、本研究を含めた遺伝子研究計画書「腎疾患における原因遺伝子の検索」は、平成16年12月5日、三省合同の「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」に準拠した神戸大学医学倫理委員会において承認された。また、本研究を含む研究課題「先天性腎尿路奇形の疾患遺伝子及び疾患感受性遺伝子同定研究」は、平成21年1月22日、神戸大学大学院医学研究科遺伝子解析研究倫理審査委員会において承認された。解析方法としては、臨床症状から原因遺伝子を

推測可能な症例については、原因遺伝子の可能性のある既知遺伝子についてサンガー法による直接シーケンス法及びMLPA法を用いた。この方法で変異が同定できなかった症例についてはゲノムワイドCGHアレイを用いて欠失や重複の検出を行った。それでも異常が見つからないケースでは次世代シーケンサーを用いた微小変異の検出を試みた。

4. 研究成果

研究期間中に全国の医療機関より151家系のCAKUT症例のゲノムDNAを収集した。その内訳は、腎尿路奇形のみで他には奇形等を認めないnon-syndromic CAKUT 67家系、腎尿路奇形以外にも何らかの奇形を認めるsyndromic CAKUT 84家系であった。CAKUTの表現型としては、各症例で重複があるが、腎低形成・異形成79例、片側腎無発生15例、膀胱尿管逆流13例、水腎症24例、膀胱・尿道異常13例、嚢胞性腎疾患27例、原因不明の腎機能障害7例、その他8例であった。

もっとも多くの変異が同定されたのはEYA1で11家系に変異が認められ、全例Branchio-oto-renal (BOR) 症候群であった。その他PAX2(7家系)、HNF1B変異(6家系)などが同定された。

ゲノムワイドCGHアレイでは4例で微細欠失を同定した。その詳細を以下の表に示す。

ID	臨床症状	CAKUT	Array (hg19)	病因と考えられる遺伝子
SC26	難聴、両側副耳、発達障害 (BOR症候群)	腎低形成	arr 16q12.1q12.2 (50,515,456-55,791,657) X1	SALL1, RPGRIP1L
SC45	難聴、両側耳介奇形、発達障害、多指、肛門狭窄 (Townes-Brocks 症候群)	腎低形成	arr 16q12.1q13 (50,652,092-56,943,292) x1	SALL1, RPGRIP1L
SC51	小頭症、成長発達障害	総排泄腔遺残	arr 1q21.1q21.2 (145,994,754-147,830,571) x1	CHD1L
SC33	両側難聴、副耳、口唇裂、性分化異常、腎髄質嚢腫症候群	片腎無形成、膀胱尿管逆流	arr 8q12.1q12.3 (61,100,205-64,921,214) x1	CHD7

この4例はいずれもsyndromic CAKUTであった。このうちSC26, SC45はSC45の方が欠失領域がやや広いが、ほぼ同様の欠失領域を持つにもかかわらず、SC26はBOR症候群の表現型をとりSC45はTownes-Brocks症候群の表現型であり、ごくわずかな欠失領域の違いにより表現型が変わる可能性が考えられた。また、SC51は1q21.11q21.2の微細欠失であり、総排泄腔遺残に小頭症及び発達障害を合併する表現型を呈していた。その領域にCHD1Lが含まれており、今後、CHD1Lと総排泄腔遺残との関連について検討する予定である。

上記の方法でも変異を同定できなかった症例については次世代シーケンサーによる解析を行ったが、これまで4例で変異を同定した。そのうちの3例はそれぞれ既にCAKUTの原因となりうると考えられているPAX2, FRAS1, UPK3Aの変異であったが、他の1例はRubinstein-Taybi症候群の原因遺伝子

の一つとして知られているCでEP300であった。今後、EP300とCAKUTの関連について検討を加える予定である。

現在のところ、36家系の原因遺伝子が同定されており、変異同定率は25.2%である。このうちnon-syndromic CAKUTは10家系で変異同定率14.9%、syndromic CAKUTでは29家系で変異同定率は34.5%であった。

以上、直接シーケンス法及びMLPA法による既知CAKUT原因遺伝子の変異同定、ゲノムワイドアレイCGHによる微細欠失・重複の検出、次世代シーケンサーによる微小変異検出という包括的なCAKUT遺伝子診断システムを構築した。

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文](計42件)

1. Oka M, Nozu K, Kaito H, Fu XJ, Nakanishi K, Hashimura Y, Morisada N, Yan K, Matsuo M, Yoshikawa N, Vorechovsky I, Iijima K. Natural history of genetically proven autosomal recessive Alport syndrome. *Pediatr Nephrol*. 2014 Mar 15. [Epub ahead of print]
2. Kamei K, Okada M, Sato M, Fujimaru T, Ogura M, Nakayama M, Kaito H, Iijima K, Ito S. Rituximab treatment combined with methylprednisolone pulse therapy and immunosuppressants for childhood steroid-resistant nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol*. 2014 Jul;29(7):1181-7.
3. Honda M, Iijima K, Ishikura K, Kaneko K. The problem of transition from pediatric to adult healthcare in patients with steroid-sensitive nephrotic syndrome (SSNS): a survey of the experts. *Clin Exp Nephrol*. 2014 Feb 2. [Epub ahead of print]
4. Hashimura Y, Nozu K, Kaito H, Nakanishi K, Fu XJ, Ohtsubo H, Hashimoto F, Oka M, Ninchoji T, Ishimori S, Morisada N, Matsunoshita N, Kamiyoshi N, Yoshikawa N, Iijima K. Milder clinical aspects of X-linked Alport syndrome in men positive for the collagen IV $\alpha 5$ chain. *Kidney Int*. 2014 May;85(5):1208-13.
5. Iijima K, Sako M, Oba MS, Ito S, Hataya H, Tanaka R, Ohwada Y, Kamei K, Ishikura K, Yata N, Nozu K, Honda M, Nakamura H, Nagata M, Ohashi Y, Nakanishi K, Yoshikawa N; Japanese Study Group of Kidney Disease in Children. Cyclosporine C2 monitoring for the treatment of frequently relapsing nephrotic syndrome in children: a multicenter randomized phase II trial. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2014 Feb;9(2):271-8.
6. Kaito H, Ishimori S, Nozu K, Shima Y, Nakanishi K, Yoshikawa N, Iijima K. Molecular background of urate transporter genes in patients with exercise-induced acute kidney injury. *Am J Nephrol*. 2013;38(4):316-20.
7. Ishimori S, Kaito H, Matsunoshita N, Ohtsubo H, Hashimoto F, Ninchoji T, Nozu K, Morisada N, Iijima K. SLC26A3 gene analysis in patients with Bartter and Gitelman syndromes and the clinical characteristics of patients with unidentified mutations. *Kobe J Med Sci*. 2013 Apr 18;59(2):E36-43.
8. Hasui M, Kaneko K, Tsuji S, Isozaki Y, Kimata T, Nozu Y, Nozu K, Iijima K. Different phenotypes of HNF1B deletion mutants in familial multicystic dysplastic kidneys. *Clin Nephrol*. 2013 Jun;79(6):484-7. PubMed PMID: 23725647.
9. Togawa H, Nakanishi K, Mukaiyama H, Hama T, Shima Y, Nakano M, Fujita N, Iijima K, Yoshikawa N. First Japanese case of Pierson syndrome with mutations in LAMB2. *Pediatr Int*. 2013 Apr;55(2):229-31.
10. Kamei K, Ogura M, Ishimori S, Kaito H, Iijima K, Ito S. Acute kidney injury after acute gastroenteritis in an infant with hereditary hypouricemia. *Eur JPediatr*. 2014 Feb;173(2):247-913.
11. Yata N, Uemura O, Honda M, Matsuyama T, Ishikura K, Hataya H, Nagai T, Ikezumi Y, Fujita N, Ito S, Iijima K, Saito M, Keneko T, Kitagawa T. Reference ranges for serum cystatin C measurements in Japanese children by using 4 automated assays. *Clin Exp Nephrol*. 2013 Dec;17(6):872-6.
12. Nakanishi K, Iijima K, Ishikura K, Hataya H, Nakazato H, Sasaki S, Honda M, Yoshikawa N; Japanese Study Group of Renal Disease in Children. Two-year outcome of the ISKDC regimen and frequent-relapsing risk in children with idiopathic nephrotic syndrome. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2013 May;8(5):756-62.
13. Hama T, Nakanishi K, Mukaiyama H, Shima Y, Togawa H, Sako M, Nozu K, Iijima K, Yoshikawa N. Endoplasmic reticulum stress with low-dose cyclosporine in frequently relapsing nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol*. 2013 Jun;28(6):903-9.
14. Hamasaki Y, Yoshikawa N, Nakazato H, Sasaki S, Iijima K, Nakanishi K, Matsuyama T, Ishikura K, Ito S, Kaneko T, Honda M; for Japanese Study Group of

- Renal Disease in Children. Prospective 5-year follow-up of cyclosporine treatment in children with steroid-resistant nephrosis. *Pediatr Nephrol.* 2013 May;28(5):765-71.
15. Ito S, Kamei K, Ogura M, Udagawa T, Fujinaga S, Saito M, Sako M, Iijima K. Survey of rituximab treatment for childhood-onset refractory nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol.* 2013 Feb;28(2):257-64.
 16. Shima Y, Nakanishi K, Hama T, Mukaiyama H, Togawa H, Sako M, Kaito H, Nozu K, Tanaka R, Iijima K, Yoshikawa N. Spontaneous remission in children with IgA nephropathy. *Pediatr Nephrol.* 2013 Jan;28(1):71-6.
 17. Ishikura K, Yoshikawa N, Nakazato H, Sasaki S, Iijima K, Nakanishi K, Matsuyama T, Ito S, Yata N, Ando T, Honda M; Japanese Study Group of Renal Disease in Children. Two-year follow-up of a prospective clinical trial of cyclosporine for frequently relapsing nephrotic syndrome in children. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2012 Oct;7(10):1576-83.
 18. Ikezumi Y, Honda M, Matsuyama T, Ishikura K, Hataya H, Yata N, Nagai T, Fujita N, Ito S, Iijima K, Kaneko T, Uemura O. Establishment of a normal reference value for serum $\beta 2$ microglobulin in Japanese children: reevaluation of its clinical usefulness. *Clin Exp Nephrol.* 2013 Feb;17(1):99-105.
 19. Uemura O, Honda M, Matsuyama T, Ishikura K, Hataya H, Nagai T, Ikezumi Y, Fujita N, Ito S, Iijima K; Japanese Society for Pediatric Nephrology, the Committee of Measures for Pediatric CKD. Is the new Schwartz equation derived from serum creatinine and body length suitable for evaluation of renal function in Japanese children? *Eur J Pediatr.* 2012 Sep;171(9):1401-4.
 20. Iijima K, Someya T, Ito S, Nozu K, Nakanishi K, Matsuo K, Ohashi H, Nagata M, Kamei K, Sasaki S. Focal segmental glomerulosclerosis in patients with complete deletion of one WT1 allele. *Pediatrics.* 2012 Jun;129(6):e1621-5.
 21. Hama T, Nakanishi K, Shima Y, Mukaiyama H, Togawa H, Tanaka R, Hamahira K, Kaito H, Iijima K, Yoshikawa N. Renal biopsy criterion in children with asymptomatic constant isolated proteinuria. *Nephrol Dial Transplant.* 2012 Aug;27(8):3186-90.
 22. Oyazato Y, Iijima K, Emi M, Sekine T, Kamei K, Takanashi J, Nakao H, Namai Y, Nozu K, Matsuo M. Molecular analysis of TSC2/PKD1 contiguous gene deletion syndrome. *Kobe J Med Sci.* 2011 Jun 9;57(1):E1-10.
 23. Shima Y, Nakanishi K, Hama T, Mukaiyama H, Togawa H, Hashimura Y, Kaito H, Sako M, Iijima K, Yoshikawa N. Validity of the Oxford classification of IgA nephropathy in children. *Pediatr Nephrol.* 2012 May;27(5):783-92.
 24. Otsubo K, Kanegane H, Kamachi Y, Kobayashi I, Tsuge I, Imaizumi M, Sasahara Y, Hayakawa A, Nozu K, Iijima K, Ito S, Horikawa R, Nagai Y, Takatsu K, Mori H, Ochs HD, Miyawaki T. Identification of FOXP3-negative regulatory T-like (CD4(+)CD25(+)CD127(low)) cells in patients with immune dysregulation, polyendocrinopathy, enteropathy, X-linked syndrome. *Clin Immunol.* 2011 Oct;141(1):111-20.
 25. Fujioka K, Morioka I, Nozu K, Nishimoto M, Amano M, Tagami M, Honda S, Yokoyama N, Yamada H, Iijima K, Matsuo M. A surviving case of papillorenal syndrome with the phenotype of Potter sequence. *Pediatr Int.* 2011 Jun;53(3):406-8.
 26. Ito S, Kamei K, Ogura M, Sato M, Fujimaru T, Ishikawa T, Udagawa T, Iijima K. Maintenance therapy with mycophenolate mofetil after rituximab in pediatric patients with steroid-dependent nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol.* 2011 Oct;26(10):1823-8.
 27. Shima Y, Nozu K, Nozu Y, Togawa H, Kaito H, Matsuo M, Iijima K, Nakanishi K, Yoshikawa N. Recurrent EIARF and PRES with severe renal hypouricemia by compound heterozygous SLC2A9 mutation. *Pediatrics.* 2011 Jun;127(6):e1621-5.
 28. Uemura O, Honda M, Matsuyama T, Ishikura K, Hataya H, Yata N, Nagai T, Ikezumi Y, Fujita N, Ito S, Iijima K, Kitagawa T. Age, gender, and body length effects on reference serum creatinine levels determined by an enzymatic method in Japanese children: a multicenter study. *Clin Exp Nephrol.* 2011 Oct;15(5):694-9.
 29. Kamei K, Nakanishi K, Ito S, Saito M, Sako M, Ishikura K, Hataya H, Honda M, Iijima K, Yoshikawa N; Japanese Pediatric IgA Nephropathy Treatment Study Group. Long-term results of a randomized controlled trial in childhood IgA nephropathy. *Clin J Am Soc Nephrol.*

- 2011 Jun;6(6):1301-7.
30. Ninchoji T, Kaito H, Nozu K, Hashimura Y, Kanda K, Kamioka I, Shima Y, Hamahira K, Nakanishi K, Tanaka R, Yoshikawa N, Iijima K, Matsuo M. Treatment strategies for Henoch-Schönlein purpura nephritis by histological and clinical severity. *Pediatr Nephrol*. 2011 Apr;26(4):563-9.
 31. Sakai K, Morito N, Usui J, Hagiwara M, Hiwatashi A, Fukuda K, Nanmoku T, Toda T, Matsui N, Nagata M, Yamagata K. Focal segmental glomerulosclerosis as a complication of hepatitis B virus infection. *Nephrol Dial Transplant*. 2011 Jan;26(1):371-3.
 32. Miura K, Sekine T, Nishimura R, Kanamori Y, Yanagisawa A, Sakai K, Nagata M, Igarashi T. Morphological and functional analyses of two infants with obstructive renal dysplasia. *Clin Exp Nephrol*. 2011 Aug;15(4):602-6
 33. Nagai K, Usui J, Noguchi K, Unai K, Hiwatashi A, Arakawa Y, Togashi A, Morito N, Saito C, Yoh K, Tsuruoka S, Kojima H, Aita K, Nagata M, Yamagata K. A case of multicentric Castleman's disease with membranoproliferative glomerulonephritis type 3-like lesion. *Pathol Int*. 2011 Nov;61(11):686-90.
 34. Ueno T, Takeda Y, Nagata M. Remission of proteinuria in renal amyloidosis secondary to rheumatoid arthritis. *Nephrol Dial Transplant* 2012 Feb;27(2):633-9.
 35. Honda K, Taneda S, Yumura W, Nitta K, Oda H, Nagata M. Histological heterogeneity of glomerular segmental lesions in focal segmental glomerulosclerosis. *Int Urol Nephrol* 2012 Feb;44(1):183-96.
 36. Yamaguchi Y, Kanetsuna Y, Honda K, Kawano M, Yamanaka N, Nagata M. Characteristic tubulointerstitial nephritis in IgG4-related disease. *Human Pathol* 2012 Apr;43(4):536-549.
 37. Mizushima I, Yamada K, Fujii H, Inoue D, Umehara H, Yamagishi M, Yamaguchi Y, Nagata M, Matsumura M, Kawano M. Clinical and histological changes associated with corticosteroid therapy in IgG4-related tubulointerstitial nephritis. *Mod Rheumatol*. 2012 Jan 20.
 38. Ueno T, Kobayashi N, Nakayama M, Takashima Y, Uesugi N, Pastan D, Pippin J, Shankland S, Matsusaka Nagata M. Aberrant Notch1-dependent effects on glomerular parietal epithelial cells promotes collapsing focal segmental glomerulosclerosis with progressive podocyte loss. *Kidney Int* 2013 Jun;83(6):1065-75.
 39. Takahashi S, Hiromura K, Tsukida M, Ohishi Y, Hamatani H, Sakurai N, Sakairi T, Ikeuchi H, Kaneko Y, Maeshima A, Kuroiwa T, Yokoo H, Nagata M, Nojima Y. A Novel Case of Nephrotic Syndrome Caused by Immune-Mediated Acquired LCAT Deficiency. *J Am Soc Nephrol*, 2013 Jul;24(8):1305-12.
 40. Ito K, Yamada K, Mizushima I, Aizu M, Fujii H, Mizutomi K, Matsumura M, Hayashi K, Yamagishi M, Umehara H, Yamaguchi Y, Nagata M, Kawano M. Henoch-Schönlein purpura nephritis in a patient with IgG4-related disease: a possible association. *Clin Nephrol*. 2013 Mar;79(3):246-52.
 41. Sakamoto K, Ueno T, Kobayashi N, Hara S, Takashima Y, Pastan I, Matsusaka T, Nagata M. The direction and role of phenotypic transition between podocytes and parietal epithelial cells in focal segmental glomerulosclerosis. *Am J Physiol Renal Physiol*. 2013 Oct 23.
 42. Hara S, Umeyama K, Yokoo T, Nagashima H, Nagata M. Diffuse glomerular nodular lesions in diabetic pigs carrying a dominant-negative mutant hepatocyte nuclear factor 1-alpha, an inheritant diabetic gene in humans. *PLoS One* 2014 Mar 19;9(3):e92219.
- 〔学会発表〕(計6件)
1. Morisada N, Taniguchi-Ikeda M, Ishimori S, Ninchoji T, Kaito H, Nozu K, Adach Mi, Takeshima Y, Sekine T, Iijima K. Heterozygous microdeletion of 16q covering SALL1 and RPGRIP1L could be a novel contiguous gene syndrome with renal impairment. American Society of Human Genetics, Boston, 2013
 2. Kaito H, Nozu K, Oka M, Morisada N, Ninchoji T, Nakanishi K, Yoshikawa N, Iijima K. Natural History and Protein Expression Pattern in Autosomal Recessive Alport Syndrome Based on the Comprehensive Strategy for Genetic Analysis. American Society of Nephrology KIDNEY WEEK, Atlanta, 2013.
 3. Hashimura Y, Nozu K, Kaito H, Ohtsubo H, Hashimoto F, Ishimori S, Ninchoji T, Morisada N, Nakanishi K, Yoshikawa N, Iijima K. Genetical and Clinical Aspects of X-Linked Alport Syndrome in Males with Positive Staining of the alpha5(IV) Chain.

45th Annual Meeting of the American Society of Nephrology, 2012.11.1-4, San Diego, USA

4. 飯島一誠。遺伝性腎疾患の最近の知見、第 48 回日本小児腎臓病学会学術集会 徳島 2013
5. 飯島一誠。CAKUT の分子遺伝学的アプローチ、第 22 回日本小児泌尿器科学会総会 東京 2013
6. 森貞直哉，野田俊輔，降?めぐみ，池田真理子，竹島泰弘，飯島一誠。総排泄腔遺残をともなった 1q21.1 欠失症候群の 1 女児例、日本人類遺伝学会第 58 回大会 仙台 2013

〔図書〕(計 1 件)

1. 長田道夫。腎低形成・異形成。小児腎臓病学，日本小児腎臓病学会編(編集主幹 飯島一誠他) p39-42, 診断と治療社, 2012

〔産業財産権〕

出願状況(計 0 件)

取得状況(計 0 件)

6. 研究組織

(1)研究代表者

飯島 一誠(神戸大学・医学研究科・教授)

研究者番号: 00240854

(2)研究分担者

長田 道夫(筑波大学・人間総合科学研究科・教授)

研究者番号: 10192238