

**科学研究費助成事業 研究成果報告書**

平成 28 年 6 月 22 日現在

機関番号：17301

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2013～2015

課題番号：25461733

研究課題名(和文)統合失調症と双極性障害におけるミッシング・ヘリタビリティの探索

研究課題名(英文)The molecular analysis of psychiatric disorders focusing missing heritability

## 研究代表者

黒滝 直弘 (KUROTAKI, Naohiro)

長崎大学・医歯薬学総合研究科(医学系)・講師

研究者番号：20423634

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,900,000円

研究成果の概要(和文)：厚生労働省の掲げる5大疾病の中で最も患者数の多い精神疾患は残念ながらその根本的な原因がわからないことが多い。本研究では統合失調症と双極性障害(躁うつ病)の原因の解明を主に遺伝学的手段を用いて探索した。一般に多くの精神疾患は孤発例が多いが、中には家系の中に多発する症例がある。私達は偶然、長崎県内で発見した統合失調症の多発家系の解析をもとに、その結果が孤発例の症例でも当てはまるかどうかの検索を行いたいと計画した。結果、その家系ではわずか2つ遺伝子異常が疾患を誘発していることが判明、その結果を孤発例で確認する段階で本研究は終了した。同じ方法で双極性障害の解析もアプローチを開始したところである。

研究成果の概要(英文)：Psychiatric diseases including schizophrenia, and mood disorders, are considered to the genetic background. A lot of from genome-wide association study (GWAS) have been performed based on common disease-common variant hypothesis so far. Susceptibility genes directly linked to the appropriate treatment, however, have not been discovered. In this situation, we analyzed familial cases struggled with schizophrenia. One family we found in relatively isolated local area in Nagasaki, is over three generations and has 13 patients with SCZ among of 35 individuals. G-band staining of a patient does show normal karyotype, 46,XY, and microarray analysis dose not detect structural abnormality such as chromosomal deletion and duplication. But, by exome sequencing using next generation sequencer and going through filtering step, just two genes have been detected to have gene alterations. We continue functional assay genes that we identified.

研究分野：精神神経科学

キーワード：ミッシングヘリタビリティ 遺伝子 マイクロアレイ 精神疾患 希少変異仮説

## 1. 研究開始当初の背景

研究の学術的背景(本研究に関連する国内・国外の研究動向及び位置づけ、応募者のこれまでの研究成果を踏まえ着想に至った経緯、これまでの研究成果を進展させる場合にはその内容等)精神疾患の遺伝的要因は Common disease- common variant(CDCV)説に基づく全ゲノム相関関連解析(GWAS)によって確実に明らかにされるようになってきている。他方、これらの精神疾患は遺伝的異種性が高く、CDCVで説明できない遺伝背景をミッシング・ヘリタビリティ(MH)と呼ぶ。DISC1やGLO1(Arai et al, 2010)に代表されるように Common disease- rare variant説で説明される、稀少変異がその一部を構成し多様な病態に関与していると思われる(Fig1)。GWASがマイクロアレイを用いたジェノタイプングを主たる方法とするのに対して、稀少変異の探索はシーケンスが主な解析方法である。急激に進化した次世代型シーケンサー(NGS)は神経難病の一つであるシャルコーマリーツース病(CMT)の遺伝子の同定を初めとして(Lupski et al., 2010)次々と疾患遺伝子同定に寄与した。そのLupski博士の元で分子遺伝学の研鑽を積んだ申請者は(Kurotaki et al. 2002, 2005)、NGSによる全エクソン解析(Whole exome sequence, WES)、ひいては全ゲノム解析(Whole genome sequence, WGS)の技術を多因子疾患である精神疾患の原因究明に応用したいと強く願う申請に至った。そこで本研究で1)精神疾患の原因となりうる稀少変異を、遺伝学的異種性に焦点を絞って近親婚症例から同定する、2)、1)のデータに基づいて、SCZの長期予後に関する遺伝的背景を探る、の2点を目的とした。1)は前年度に終了したSCZのホモ接合マッピングをテーマとした基盤C(次世代型超高速シーケンサーによる精神疾患の稀少変異仮説へのアプローチ:課題番号22591263)の発展させた内容であり、2)はシーケンス解析技術の驚異的な進化に伴う新規の内容である。

研究期間内に何をどこまで明らかにしようとするのか  
期間は3年を予定している。1)に関しては既に報告したSCZ9例にさらに3例集め計12症例を対象とする。本研究ではSCZのみならず、遺伝負因が強いと示唆されるBDにも解析対象を広げる。精神疾患の遺伝的背景が今なおあいまいな理由は、遺伝子変異と表現型に関する理論が一致しておらず、従来のCDCVでは説明することのできないMHが存在することが挙げられる。さらに、DSM-IVがDSM-Vに変遷していく中で診断一つに対していくらの疾患群を含有しているかという異種性を遺伝子レベルで証明することが必須である。その目的で昨年度の課題を進展させNGSで優位に立つホモ接合の変異同定をいとこ婚罹患者に対して施行し変異を同定することによって同じ変異か否か、を検討

する。2)に関しては当教室が25年あまりにわたり長期予後を検討している対象者に関し、遺伝子関与があるか否かを検索するものである。共同研究者が既に報告した31人の対象者の中で(Ichinose et al., 2009)、DNA採取を終えている16人を対象とする。転帰の良好の群と、不良の群の遺伝的背景を1)において同定された変異や新たな変異を鍵として解析する。しかしながら、本法は世界的に見て全くの新規の試みであり、コストパフォーマンスを考慮し、各々の群、2例ずつ計4例についてWESを行いパイロット研究とする。

当該分野における本研究の学術的な特色・独創的な点及び予想される結果と意義  
SCZやBDの個別的な医療を長期転帰を考慮して遺伝的エビデンスに基づき構築べく本研究は提案された。特色として、前年度の内容(Kurotaki et al., 2011)を進展させるために次世代シーケンス(NGS)の導入し、解析対象をMHに絞ること、臨床医学的に重要な長期転帰と遺伝子変異の関係を明らかにすること、である。従来のGWASがよりどころとするCDCVでは新規遺伝子変異ではなく個々体の有する多型の組み合わせが最大の情報である。それに対して本解析はシーケンス解析による新規遺伝子変異(De novo mutation)が重要である。しかしこれまでは、Common diseaseに対してはサンガー法によるキャピラリーシーケンサーでは不十分でありWESは不可能であった。しかしNGSによるWESやWGSによる遺伝子同定の報告が相次いだようにもはやNGSが大規模の新規遺伝子変異の特定に膨大な寄与をすることで疑う余地がない。(Veltman and Brunner, 2012)。申請者は昨年度の結果を進展させ特にNGSが得意とするホモ接合変異の解析に焦点を当てたい。主たる研究手法はNGSとバイオインフォマティクスであるが、共同研究者の吉浦孝一郎は既に同法で大きな成果を上げており、三嶋博之のバイオインフォマティクスの知識とともに我が国を代表する実力がある。次に遺伝解析の結果が臨床像にどのような影響を与えるか、特に超長期転帰にどのように関わるか、についての解析が2)である。一ノ瀬らは、26年にわたる患者の経過観察において、性別、年齢、亜型などよりも、DUP(Duration of Untreated Psychosis)が転帰に決定的な影響を与えることを報告した。この結果は疫学データから計算されたものであるが、果たして遺伝子変異は影響があるのかどうかを検証し疫学と分子遺伝学の橋渡しを試みるとともに、遺伝子レベルでの新しい治療戦略の一里塚となる。

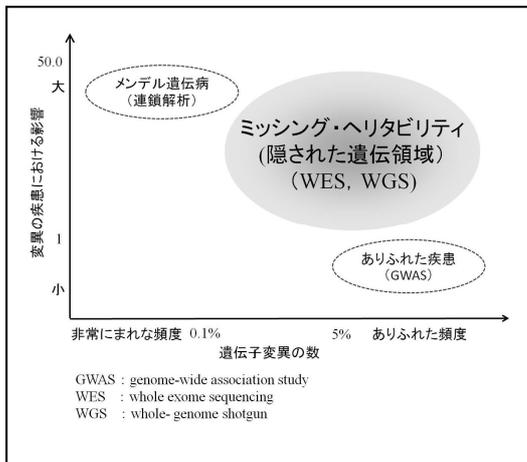


Fig.1

## 2. 研究の目的

統合失調症(SCZ)を含む精神疾患の遺伝解析を行う場合、ミッシング・ヘリタビリティ(missing heritability, MH、隠された遺伝性)へ踏み込むことは重要な課題である。全ゲノム相関関連解析(GWAS)で網羅した感受性遺伝子の他にも DISC1, GLO1 の稀少変異が同定されている。オッズ比が小さな感受性遺伝子でもなく、決定的要因としてはたらく変異でもない中間的な遺伝的要因が、疾患の発症、治療反応性、転帰などに関与していると考えられる。本研究では、統合失調症(SCZ)、双極性障害(BD)の遺伝的背景を明らかにするためにMHにあたるゲノム領域を次世代シーケンスで解析し、遺伝的異種性を明らかにする。さらにSCZの長期転帰に、影響を及ぼす遺伝的背景を探索する。対象は既に第一報告を終えたSCZ9を含むSCZ16名、BD4名である。

## 3. 研究の方法

研究は症例の収集と次世代シーケンス解析(NGS)、及び長期転帰に関する回帰分析である。解析の対象となるのはいとこ婚を両親に有するSCZ12例、BD4例、及び既に収集している長期転帰調査のための4名である。まず、いとこ婚由来の罹患者(疾患を問わない)5名に対してNGSによるWESを実施する。データは膨大であり、アプリケーションを駆使しての解析に1年余りを要すると予想する。ホモ接合変異があれば、各々の症例の孤発例で解析を行い、変異の有無を確認し、疾患のグループ化を行うことで遺伝的異種性を明らかにするとともに、原因となる遺伝子変異を決定する。もし有意な変異が同定されない場合には症例を限定してWGSを施行する。それらの変異を持って、長期転帰に影響を及ぼす遺伝子変異の検索を行う。

### (1)平成 25 年度の計画

本研究は長崎大学ヒトゲノム・遺伝子解析倫理審査委員会の承認の元で実施される(許可番号 0702280108)。対象は長崎大学付属病院精神神経科および長崎県内の関連病院に入院中または通院中の統合失調症(SCZ)、双極性障害に罹患する患者である。それぞれの疾患について両親がいとこ婚のSCZ12家系及びBD4家系の集約を目標とする。経験豊富な2人以上の精神科医によってDSM-VI-TRおよびICD-10の診断基準に基づき厳密に診断され、研究の目的や方法についてインフォームドコンセントを得る。罹患者が未成年の場合には両親の同意も得る。いずれの場合も個人情報の保護には最大限留意する。対象者から約10mlの採血を行い、フェノール法でDNAを抽出する。検体収集はそれぞれの主治医から連絡を受けた申請者が行う。いとこ婚は長崎県の中でも離島のような物理的に孤立しがちな区域に多くみられる。既に収集している9名の中でSCZ罹患者の解析から順次解析を開始する。実験方法はNGSによるWESで、解析後のバイオインフォマティクスを考慮するとまず4名を初年度に限度とする。

### (2)平成 26 年度以降の計画

SCZばかりではなく検体が収集され次第BDの解析も進める。新規遺伝子変異は、データ上有意化否かを検討する。もし有意であれば疾患の発症機序を関係があるか否か、cAMP関連遺伝子など精神薬理学的にSCZやBDに関連が示唆されている遺伝子かどうか、脳の形態に関与する遺伝子、転写因子など報告があるかどうかをデータベース上で検討する。ゲノム構造異常が同定されれば検精神疾患の一部はゲノム病である可能性が示唆されればゲノム構造の解析に移行する。感受性遺伝子の分布からSCZ及びBDの遺伝的異種性を解析する。それらの遺伝子変異を手掛かりとして、長期転帰に影響を与えうる遺伝的背景は何か、を検討する。もし、申請者の同指定した遺伝子変異が長期転帰の検体がない場合には、多施設で今後2,3年で同定されるであろう変異の影響を手元の検体で確認する。

WESは共同研究者の吉浦孝一郎の研究室にあるSOLiD5500xlで行う。データをNovalingsCSで並べAnnovaにてdatabase SNPと照合し有用なデータのみを解析する。研究期間内でプロジェクト1)に関して最低16症例、2)に関しては4例の解析を行う。もし有意な所見が同定されなければ、NGSによる全ゲノムシーケンス(Whole genome sequence, WGS)が理論上は望ましいが、WGSのデータ量はWESの数十倍と、膨大であり、コストの面で現段階では困難と言わざるをえない。しかし、今後WGSが普及し、

コストパフォーマンスが見込まれれば、最大2検体の解析を試行してみる。連携研究者及び研究協力者（海外共同研究者、科学研究費への応募資格を有しない企業の研究者、大学院生等（氏名、員数を記入することも可））の役割

(1)平成 25 年度の計画研究  
代表者は長崎大学医学部精神神経科及び関連病院の医師に対し、研究目的、方法を説明し症例の集積に当たる。患者と健常ボランティアの同意を得て採血した血液から DNA を抽出し、適切な情報管理を行った後にプロトコルに従って WES による解析を行う。膨大な量のデータ解析（バイオインフォマティクス）には分子遺伝学の経験の豊富な吉浦孝一郎、三嶋博之も適切な助言・支援を行う。(Fig 2)

(2)平成 26 年度以降の計画  
引き続き研究代表者が平成 25 年度の研究を継続する。WES で特定された遺伝子変異の確認を直接シーケンスにて行い、100 名の罹患者と健常者でも同遺伝子変異の有無を検索する。同定された変異に関しては精神薬理学における業績と経験が豊富な小澤寛樹、今村明が担当する。また研究 ” 9 に関しては遺伝子変異と長期転帰を規定する因子の関連解析を一ノ瀬が担当する。

本研究では全エキソンの情報、すなわちパーソナルゲノム情報が判明してしまうため精神疾患以外の様々な疾患のリスクが明らかになる可能性がある。データの管理に関しては管理室を設け 2 重にロックするなどの特に厳重な配慮を行う。

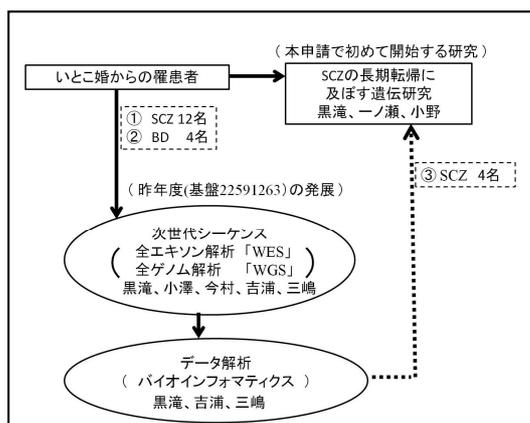


Fig.2

#### 4 . 研究成果

本研究は元来、いとこ婚を両親にもつ患者さんの統合失調症(SCZ)例 12 例と双極性障害 4 例から疾患感受性遺伝子を探索し、加えて、既に本教室で長期予後の研究で収集してある 4 例の解析によって

1) SCZ と BD の疾患感受性を遺伝子をミッシングヘリタビリティに着目し、特に funder

effet を含む rare variant を探索すること  
2) それらの遺伝子と長期転帰と関係を検討すること

の 2 点を目的としていた。方法論としては次世代型シーケンサー(NGS)によるエキソーム解析 (WES)が主体である。

これらを遂行する中で、当初は予期していない症例に遭遇し、1)の方法論を構築するのにかなりの時間を要した。具体的には WES の結果の解釈が困難であったこと、及び SCZ の 3 世代の大家系を発見したことである。よって、感受性遺伝子の検索にはこの大家系の解析が極めて有効と判断し、方法論の確認も目的としてこの解析を優先した。

その結果、わずか 2 つの遺伝子がこの家系の発症に関わっていることを発見しこれらの機能解析を遂行している一方で、一部の論文化を行っている。これらは、今後の大きな展望につながると判断している。

#### 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 11 件)

- 久保達哉, 森本芳郎, 田中大三, 大橋愛子, 杉本流, 黒滝直弘, 小澤寛樹, ペンゾジアゼピン系薬および mECT での治療にて改善した緊張病(カタトニア)症候群の 2 症例, 精神科, 24(4):468-492, 2014. (査読有)
- 黒滝直弘, ソトス症候群、神経症候群別冊、2014 特別、S316、2014. (査読有)
- Ono S, K Domschke, J Deckert, Genomic structural variation in affective, anxiety, and stress-related disorders, J Neural Transm, 122:69-78, 2015. (査読有)
- Nonaka S, Kurotaki N, Kusumoto Y, Kinoshita H, Takashima T, Ozawa H, Recent global movement on mental health, Acta MEDICA Nagasaki, 60(1):7-11, Sep, 2015. (査読有)
- Tamura S, Higuchi K, Tamaki M, Inoue C, Awazawa R, Mitsuki N, Nakazawa Y, Mishima H, Takahashi K, Kondo O, Imai K, Morio T, Ohara O, Ogi T, Furukawa F, Inoue M, Yoshiura KI, Kanazawa N, Novel compound heterozygous DNA ligase IV mutations in an adolescent with a slowly-progressing radiosensitive-severe combined immunodeficiency, Clin Immunol. 2015 Jul 11;160(2):255-260. doi:10.1016/j.clim.2015.07.004. (査読有)
- Gohda Y, Oka S, Matsunaga T, Watanabe S,

Yoshiura K, Kondoh T, Matsumoto T,  
Neonatal case of novel KMT2D mutation in  
Kabuki syndrome with severe  
hypoglycemia, *Pediatr Int*. 2015  
Aug;57(4):726-8. doi: 10.1111/ped.12574.  
( 査読有 )

7. Ohtsuka Y, Higashimoto K, Sasaki K,  
Jozaki K, Yoshinaga H, Okamoto N,  
Takama Y, Kubota A, Nakayama M, Yatsuki  
H, Nishioka K, Joh K, Mukai T, Yoshiura  
KI, Soejima H, Autosomal recessive  
cystinuria caused by genome-wide paternal  
uniparental isodisomy in a patient with  
Beckwith-Wiedemann syndrome. *Clin  
Genet*.  
2015 Sep;88(3):261-6. doi:  
10.1111/cge.12496. ( 査読有 )
8. 船本優子, 生塩詞子, 福田和久, 岩倉由  
佳, 楠本優子, 井上統夫, 木下裕久, 今  
村明, 黒滝直弘, 中根秀之, 小澤寛樹,  
長崎大学病院性同一障害外来における  
FtM の文章完成法およびバウム・テスト  
の特徴について, *GID ( 性同一障害 ) 学会  
雑誌*, 第 7 巻 別冊 p19-25, 2015. ( 査読  
有 )
9. 福田和久, 船本優子, 生塩詞子, 井川掌,  
井上統夫, 金子賢一, 田中克己, 岩永竜  
一郎, 木下裕久, 黒滝直弘, 今村明, 中  
根秀之, 小澤寛樹, 長崎大学病院性同一  
性障害外来における受信者の特徴, *GID  
( 性同一障害 ) 学会雑誌*, 第 7 巻 別冊  
p27-33, 2015. ( 査読有 )
10. 黒滝直弘, 久保達哉, 木下裕久, 小野慎  
治, 小澤寛樹, 精神疾患の原因解明にみ  
る成功が精神疾患では起こっているの  
かないのか, *臨床精神医学* 44(10):  
1333-1339, 2015. ( 査読有 )
11. 今村明, 金替伸治, 田山達之, 黒滝直弘,  
小澤寛樹, 大人の発達症, *チャイルド  
ヘルス*, 第 19 巻 5 号 特集「発達障害  
Update」(in press) ( 査読有 )

[ 学会発表 ] ( 計 16 件 )

1. 八田大典, 梶山啓助, 黒滝直弘, 小澤寛  
樹, 浅井将, 城谷圭朗, 岩田修永, 発作  
性運動誘発性舞蹈アテトーゼ原因遺伝  
子 PRRT2 の興奮性アミノ酸刺激による  
切断機序の解析 ( 口頭 ), 生体膜と薬物  
の相互作用シンポジウム ( 熊本市 ),  
2015.11.19.
2. H Tange, M Ohishi, N Kurotaki, Y  
Morimoto, S Ono, Y Kusumoto, S Yamada,

K Shirohani N Iwata, K Yoshiura, N Mori, H  
Ozawa. The epidemiological and molecular  
analysis of Paroxysmal kinesigenic  
dyskinesia in Japan, *Neuroscience* 2015,  
Chicago(USA), 2015.10.20.

3. 八田大典, 梶山啓助, 浅井将, 黒滝直弘,  
小澤寛樹, 城谷圭朗, 岩田修永, 発作性  
運動誘発性舞蹈アテトーゼ原因遺伝子  
PRRT2 の細胞内プロセッシングおよび  
代謝メカニズムの解析 ( 口頭 ), 日本神  
経精神薬理学会 ( 東京都 ), 2015.9.25
4. 岩田修永, 八田大典, 梶山啓助, 浅井将,  
黒滝直弘, 小澤寛樹, 城谷圭朗, 発作性  
運動誘発性舞蹈アテトーゼ原因遺伝子  
PRRT2 の発現解析 ( ポスター ), 日本神  
経精神薬理学会 ( 東京都 ), 2015.9.24
5. 八田大典, 黒滝直弘, 小澤寛樹, 浅井将,  
城谷圭朗, 岩田修永, 発作性運動誘発性  
舞蹈アテトーゼ原因遺伝子 PRRT2 の細  
胞内プロセッシングの解析 ( 口頭 ), 日  
本生化学会九州支部例会 ( 佐賀市 ),  
2015.5.16
6. 黒滝直弘(シンポジスト), 有床総合病院  
精神科における身体合併症医療・精神科  
リエゾンチーム加算算定病院の立場か  
ら, 第 110 回日本精神神経学会学術総会,  
パシフィコ横浜 ( 神奈川県横浜市 ),  
2014.6.26.
7. 山口尚宏, 森本芳郎, 小野慎治, 松本一  
隆, 松本俊二, 中根秀之, 今村明, 黒滝  
直弘, 吉本静志, 中根允文, 岡崎祐士,  
小澤寛樹, O15-2. マウスにおける低濃度  
リチウム長期投与による衝動性の変化  
の検討, 第36回日本生物学的精神医学会  
、奈良文化会館(奈良県奈良市),  
2014.10.1.
8. 吉田真太郎, 山口尚宏, 橋口知喜, 楠本  
優子, 岩倉由佳, 黒滝直弘, 小澤寛樹,  
長崎大学病院精神神経科におけるラモ  
トリギンの使用状況～抗うつ薬の減量  
効果をふまえて～, 第24回日本臨床精神  
神経薬理学会・第44回日本神経精神薬理  
学会合同年会、名古屋国際会議場(愛知県  
名古屋市)、2014.11.20.
9. 小林典子, 田山達之, 鬼塚英美, 久保達  
哉, 黒滝直弘, 小澤寛樹, 留学生のメン  
タルヘルスにおける問題点～双極性感  
情障害を発症し入院に至った一例から  
～, 第67回九州精神神経学会, 第60回九  
州精神医療学会、福岡国際会議場(福岡県  
福岡市)、2014.12.5
10. Yamamoto K, Matsumoto K, Cheng LEE,

Kurotaki N, Gender Identity Disorder (GID) in Asia Name of session, 第5回アジア精神医学会, 九州大学医学部百年講堂(福岡県福岡市), 2015.3.4.

11. 山本和儀, 黒滝直弘, 緒方勤, 宮島英一, 性差構築からみる同一障害の治療戦略, GID学会第17回研究大会, GID学会第17回研究大会, 大阪府立大学中百舌鳥キャンパス(大阪府堺市), 2015.03.21.
12. 松坂雄亮, 吉田真太郎, 三宅通, 木下裕久, 井手みのり, 梶原美穂, 福田和久, 黒滝直弘, 小澤寛樹: 長崎大学病院精神科リエゾンチームの活動報告, 第111回日本精神神経学会学術総会 大阪国際会議場(大阪府大阪市), 2015年6月4日.
13. 八田大典, 梶山啓助, 浅井将, 黒滝直弘, 小澤寛樹, 城谷圭朗, 岩田修永: 発作性運動誘発性舞蹈アテトーゼ原因遺伝子PRRT2の細胞内プロセッシングおよび代謝メカニズムの解析, 第45回日本神経精神薬理学会 第36回日本生物学的精神医学会 合同年会, タワーホール舟堀(東京都江戸川区), 9月25日, 2015.
14. 岩田修永, 八田大典, 梶山啓助, 浅井将, 黒滝直弘, 小澤寛樹, 城谷圭朗, 発作性運動誘発性舞蹈アテトーゼ原因遺伝子PRRT2の発現解析, 第45回日本神経精神薬理学会 第36回日本生物学的精神医学会 合同年会, タワーホール舟堀(東京都江戸川区), 9月25日, 2015.
15. H TANGE, M OHISHI, N KUROTAKI, Y MORIMOTO, S ONO, Y KUSUMOTO, S YAMADA, K SHIROTANI, N IWATA, K YOSHIURA, N MORI, H OZAWA. The epidemiological and molecular analysis of Paroxysmal kinesigenic dyskinesia in Japan, Neuroscience 2015, Chicago(USA), October 17-21, 2015.
16. 黒滝直弘, 統合失調症多発家系の次世代シーケンス解析による新たな感受性遺伝子の探索, 第12回統合失調症研究会, 東京コンファレンスセンター品川大ホール(東京都品川区), 2月13日, 2016.

〔産業財産権〕

出願状況(計0件)

発明者:  
権利者:  
種類:

番号:  
出願年月日:  
国内外の別:

取得状況(計0件)

名称:  
発明者:  
権利者:  
種類:  
番号:  
取得年月日:  
国内外の別:

〔その他〕  
ホームページ等

## 6. 研究組織

### (1) 研究代表者

黒滝 直弘 (KUROTAKI, Naohiro)  
長崎大学・医歯薬学総合研究科(医学系)・  
准教授  
研究者番号: 20423634

### (2) 研究分担者

小澤 寛樹 (OZAWA, Hiroki)  
長崎大学・医歯薬学総合研究科(医学系)・  
教授  
研究者番号: 50260766

今村 明 (IMAMURA, Akira)  
長崎大学・医歯薬学総合研究科(医学系)・  
教授  
研究者番号: 40325642

吉浦 孝一郎 (YOSHIURA, Kouichiro)  
長崎大学・原爆後障害医療研究所・教授  
研究者番号: 00304931

三嶋 博之 (MISHIMA, Hiroyuki)  
長崎大学・原爆後障害医療研究所・助教  
研究者番号: 00304931

### (3) 連携研究者

小野 慎司 (ONO, Shinji)  
長崎大学・医歯薬学総合研究科(医学系)・  
講師  
研究者番号: 70418820

一ノ瀬 仁志 (ICHINOSE, Hitoshi)  
長崎大学・医歯薬学総合研究科(医学系)・  
助教  
研究者番号: 60404216