

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 30 年 5 月 17 日現在

機関番号：13901

研究種目：新学術領域研究(研究領域提案型)

研究期間：2013～2017

課題番号：25117010

研究課題名(和文) 白質・ミエリン障害を病因とする統合失調症サブグループの同定

研究課題名(英文) Identification of schizophrenia subgroups caused by white matter and myelin disorders

研究代表者

尾崎 紀夫(Ozaki, Norio)

名古屋大学・医学系研究科・教授

研究者番号：40281480

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 64,100,000円

研究成果の概要(和文)：統合失調症、自閉スペクトラム症、双極性障害のゲノム解析により、発症に強く寄与するゲノム変異をRTN4RおよびCX3CR1において同定し、その生物学的意義を明らかにした。具体的には、Nogo受容体であるRTN4Rで同定されたゲノム変異は、*in vitro*機能解析からパートナー分子であるLINGO-1との相互作用の減弱をもたらし、神経細胞の生長円錐の形成に影響を与えることを明らかにした。また、脳内免疫細胞ミクログリアにおいて発現するCX3CR1で同定されたゲノム変異は、脂質分子との相互作用低下により構造安定性を損うこと、Aktを介したシグナル伝達を阻害することを明らかにした。

研究成果の概要(英文)：We performed genomic analysis of schizophrenia, autism spectrum disorders (ASD) and bipolar disorder, identified variants strongly contributing to onset in RTN4R and CX3CR1 genes, and clarified their biological significance. RTN4R p.R292H mutation caused attenuation of interacting with its partner molecule LINGO-1 from *in vitro* functional analysis and revealed that it affected the formation of growth cones in elongating neurons (Kimuta et al., *Translational Psychiatry*, 2017). In addition, we also clarified that CX3CR1 p.A55T mutation caused structural instability by attenuating interaction with lipid molecules, and inhibited PI3K/Akt/mTOR signaling pathway (Ishizuka et al., *Translational Psychiatry*, 2017).

研究分野：医歯薬学

キーワード：ゲノム 神経科学 脳・神経 脳神経疾患 生体生命情報学

1. 研究開始当初の背景

・統合失調症の臨床的課題

統合失調症は発症頻度 1%と頻度が高い Common Disease の一つであり、我が国に、診療中の患者が約 79.5 万人いるが、18.7 万人を入院患者が占め、現在の治療法で十分な効果が得られない難治例は極めて多い。現在、統合失調症の診断は、病因によらず精神症候によりなされ、結果的に本疾患に属する患者群には病因論的に多様な群が混在している。したがって、病因に基づく検査法や治療法の開発は不可能であり、本疾患の難治性解消の大きな障壁である。この難治性解決には現在の症候学に基づく診断分類を、分子レベルの病因に基づき再構築することが必要である。

・統合失調症の病因に白質・ミエリンが関与している可能性

統合失調症の病名は、患者が「不十分に統合した観念や概念に支配(E. Bleuler 1911)」されていることに由来し、その多彩な諸症状は、脳の各領域間の連携不全に起因することが想定されている。実際、神経画像、死後脳、ゲノム解析により、脳領域の連携ネットワークを担っているグリアアセンブリの一つ、白質・ミエリンの障害が、神経発達の障害とともに、本疾患に関与する可能性を示唆する証左が得られており、少なくとも本疾患の一部は、グリアアセンブリの機能不全に起因する疾患、すなわちグリア病であると考えられる。例えば、拡散テンソル画像(DTI)により統合失調症患者における脳白質の神経線維の走行の異常や、統合失調症死後脳を用いた網羅的遺伝子発現解析により、白質・ミエリン関連遺伝子の発現変化が確認されている。

・ゲノム解析が示す統合失調症の病因に白質・ミエリン及びその他グリアが関与している可能性

研究代表者尾崎らは、統合失調症が、「情報統合の失調」状態である注意維持機構の障害を有し(Schizophr Res Treatment, 2013)、DTI 解析により注意維持機構には帯状回中部が関与すること(Neurosci Lett, 2010)、死後脳解析で白質が加齢に対する脆弱性を有すること(Schizophr Res, 2012)、を明らかにした。さらに、全ゲノム関連解析(GWAS)により疾患関連遺伝子として同定した PTPRA が死後脳で発現低下を来とし、PTPRA 欠損マウスがミエリン関連遺伝子の発現低下を示し、統合失調症様の行動異常を呈することを示した(Biol Psychiatry, 2011)。また、CD-RV 仮説に基づく CNV 解析の結果、本疾患の発症に強い影響を与える複数の稀(<1%)な CNV を同定した(Biol Psychiatry, 2010)。その後、アレイ CGH による全ゲノム CNV 解析を遂行し、1q21.1, NRXN1, 3q29, 15q13.3, 16p13.11, 16p11.2, 17q12, 22q11.2 の CNV を同定した(Kushima et al., Mol Psychiatry, 2017)。これ

らの CNV には、22q11.2 の RTN4R、15q24.3 の LINGO1、2p25.3 の MYT1L、17p12 の PMP22、10q22.2 の ADK などの複数のミエリン及びその他グリア関連遺伝子が含まれている。例えば、RTN4R は、統合失調症患者の約 0.5%にミエリン関連蛋白のレセプターとして機能し、LINGO1 と相互作用してミエリン形成を抑制する。また、MYT1L はオリゴデンドロサイトの増殖・分化に関わる myelin transcription factor 1 family に属しており、欧米の先行研究でも統合失調症患者で MYT1L の稀な CNV が同定されている。さらに、その機能喪失によりアストロサイトへの分化を促進するとされる HEYL のノンセンス変異(SNV)も同定している。また、自閉症スペクトラムでも、ミクログリアの活性制御に関わる CD200R1 を含む 3q13.2 の欠失を同定しており、グリアに病態を有する精神疾患を単離同定する際には、CNV の多面発現性も考慮した複数の疾患との比較検証が必要であることを確認した。以上、既報に加え、我々のゲノム解析の結果は統合失調症とグリア遺伝子との関連を強く示唆しており、領域内連携により他の精神神経疾患等との比較検証を行いながら本課題を遂行することにより、白質・ミエリン障害を病因とする本疾患の亜群が単離同定される可能性は高い。

2. 研究の目的

本課題では、下記 5 項目について研究目的を設定した。

- (1) CD-RV 仮説に則った統合失調症のゲノム解析を基点として、頻度は低いが、本疾患の病因に強く関与するグリア関連遺伝子変異を特定する。
- (2) それらの遺伝子変異がタンパク質機能にどのような影響を与えるかを *in silico* で予測する。
- (3) ゲノム解析結果に基づき、患者由来試料、すなわち死後脳・神経画像(DTI を含む)・リンパ芽球様細胞株(網羅的発現解析)、iPS 細胞(神経・グリア相関)を用いた検討を実施する。
- (4) ゲノム解析結果に基づいたモデルマウスの解析を用いた検討により、ゲノム解析の結果を検証する。
- (5) ゲノム、患者由来試料、iPS 細胞、モデルマウスから得られたデータを組み合わせ、現時点では症候に基づき統合失調症と一括して診断分類されている患者群から、白質・ミエリン障害を病因とする統合失調症サブグループを同定する。

サブグループ同定により、病因に基づく診断検査法の開発、新規予防法・根本的治療法の開発につなげることを本課題の目的とする

3. 研究の方法

本課題では、統合失調症のゲノム解析で得られる本疾患関連遺伝子変異を、患者由来試

料とモデル動物を用いて検証し、白質・ミエリンに病因を有する統合失調症患者サブグループを同定するため、以下の通り研究体制を構築した。

(1)ゲノム解析：CGH アレイによる全ゲノムCN 解析とリシークエンスを行い、グリア関連遺伝子における統合失調症関連の稀な遺伝子変異を探索する。また、自閉症スペクトラム及び脱髄性疾患(A03 吉良班と連携)のゲノム解析も実施して比較検討する。

(2)in Silico解析：1)で得られた統合失調症関連遺伝子変異が蛋白質機能にどのような影響を与えるかをバイオインフォマティクスで予測する。

(1), (2)で同定した遺伝子変異の生物学的意義の検証は以下の方法で実施する。

(3)患者由来試料による検証：①遺伝子変異が発現に与える影響：遺伝子変異を有する患者由来のリンパ芽球様細胞株を用いた網羅的遺伝子発現解析及びプロテオーム解析。②iPS細胞による検討：遺伝子変異を有する患者リンパ球から iPS 細胞を樹立し、神経細胞及びグリア細胞に誘導させ、神経-グリア相関を解析(A01 池中班、A02 岡部班、A03 神庭班と連携)。③遺伝子変異がヒト死後脳に与える影響：死後脳サンプルを得た患者のゲノム解析とその患者の白質を含む領域の神経病理学的検討(A01 吉良班と連携)。④ 遺伝子変異が画像や表現型に与える影響：遺伝子変異を有する患者の神経画像 (DTI を含む) 及び認知機能を含む臨床的表現型の検討(A02 福山班と連携)。

(4)モデルマウスを用いた検証：①網羅的遺伝子発現解析による分子レベルでの変化の解析。②白質・ミエリンに関する神経病理学的検討。③社会行動・認知機能等表現型の解析。以上④で得た知見を組み合わせ、白質・ミエリン障害を病因とする統合失調症サブグループを単離同定する。

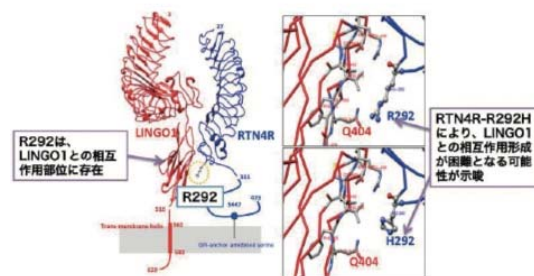
4. 研究成果

統合失調症、自閉スペクトラム症、双極性障害のゲノム解析により、発症に強く寄与するゲノム変異を *RTN4R*, *CX3CR1*, *ASTN2*, *AIF1* (*IBA1*) 等のグリア関連遺伝子において同定し、それぞれのゲノム変異の生物学的意義を明らかにした。

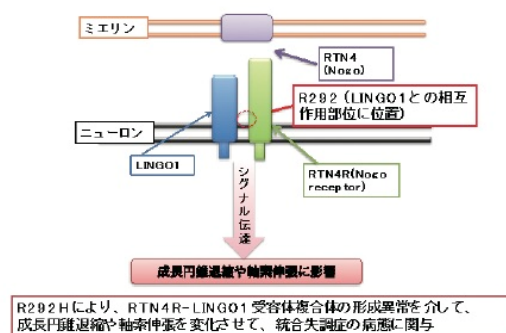
(1)RTN4R 変異：統合失調症患者約 2000 名と、健常対象者約 4000 名を対象に多施設共同でゲノム解析を実施した結果、*RTN4R*-R292H 変異が統合失調症の発症率を 4 倍程度高めることを明らかにした。従来は、遺伝統計学的に関連が示唆された変異から如何なるメカニズムで統合失調症発症に至るのかの評価が困難で

あった。しかし今回、計算機によるタンパク質の立体構造モデルによって、*RTN4R* の 292 番目のアミノ酸は *LINGO1* との相互作用位置に存在すること、また変異により *LINGO1* との相互作用が形成されにくくなることが予想された。さらに予測にしたがって、細胞レベルの *in vitro* 解析を実施した結果、*RTN4R*-R292H 変異は、成長円錐の退縮に影響を与え、神経の発達に関連する可能性があることが判明した。以上の結果から、R292H により、*RTN4R*-*LINGO1* 受容体複合体の形成異常を介して、成長円錐退縮や神経細胞軸索伸張を変化させて、神経発達に影響し、統合失調症の病態に関与する可能性が示唆され、病態解明にとって重要な知見と考えられた (Kimura et al., *Translational Psychiatry*, 2017)。

RTN4R-R292HによりLINGO1との相互作用が変化する (in silico 3D タンパク質立体構造解析)



R292HのRTN4R機能に対する影響



(2)CX3CR1 変異：統合失調症 370 名と自閉スペクトラム症 192 名のゲノムを対象に *CX3CR1* のエクソン上の頻度の稀な一塩基変異を探索し、さらに患者と健常者合計 7,000 人超の協力を得て、変異と精神障害の統計学的関連を探索した。その結果、同定したアミノ酸置換を起こす変異は神経発達障害に対してオッズ比 8.3 と強い関連を示した。このアミノ酸置換変異は、1. 三次元構造解析により、*CX3CR1* の C 末端の動きを変化させて G タンパク質の活性化を妨げる可能性が示され、2. 細胞レベルの機能解析によって *CX3CR1* に結合するフラクタルカインの刺激で生じるはずの Akt リン酸化亢進が見られないことが示された。本研究は、精神障害と統計学的に有意な関連を示すアミノ酸置換変異が *CX3CR1* の機能に変

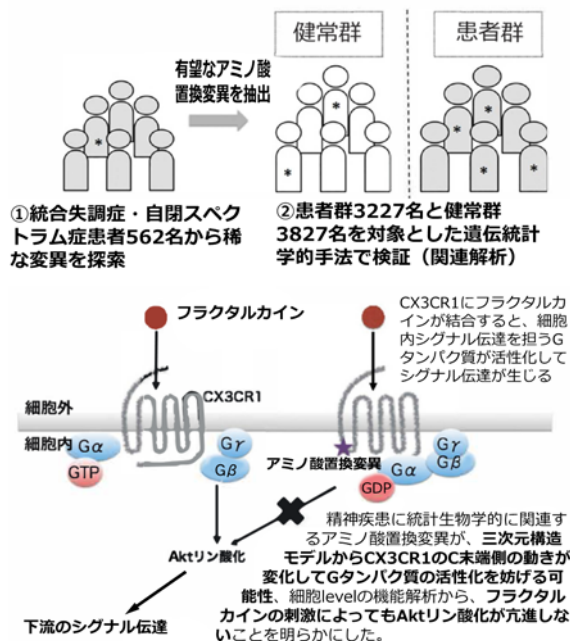
化を及ぼしうることを明らかにした。

CX3CR1は発達期に作られた過剰な神経細胞間シナプスを適切に刈り込むという、神経発達上の役目を担います。CX3CR1は多くの薬剤が標的とするGタンパク質共役受容体のひとつでもある。今後の展開として、本遺伝子上のアミノ酸置換変異が精神障害の発症に関与しうる可能性を世界で初めて示した本研究成果は、神経発達障害の病態メカニズムの解明につながる重要な知見であるのみならず、Gタンパク質共役受容体であるCX3CR1に作用する化合物を用いた、精神障害の根本的な治療薬の開発にもつながることが期待される。(Ishizuka et al., *Translational Psychiatry*, 2017)

(3)ASTN2 欠失モデルマウス: グリア細胞誘導性の神経細胞移動制御因子であるASTN2の欠失モデルマウスでは、社会性行動(Social interaction test など)や衝動性(Cliff avoidance test など)の亢進が認められ、精神疾患モデルとしての表現型が示された。

(4)Iba1 欠失患者由来 iPS 細胞: 九州大学神経と共同で、ミクログリア特異的に発現し脳神経系において免疫機能に関与しているAIF1の欠失患者から iPS 細胞の樹立に成功した(ミクログリアへの分化と表現型解析は実施中)。

統合失調症・自閉スペクトラム症に対して オッズ比8.3のアミノ酸置換変異を同定



以上の結果より、グリア関連遺伝子と精神疾患の関連性を *in Silico* 解析、*in vitro* 解析、モデル動物解析、iPS 細胞解析と様々な解析方法を活用することにより明らかにし、グリア病態に基づいて精神疾患のサブグループを同定することができた。

5. 主な発表論文等

[雑誌論文] (計 22 件)

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線) (すべて査読有)

- Kimura H, *Kushima I, Yohimi A, Aleksic B, Ozaki N (in press) Copy number variant in the region of adenosine kinase (ADK) and its possible contribution to schizophrenia susceptibility. *Int J Neuropsychopharmacol* 10.1093/ijnp/pyx103
- Ishizuka K, Tabata H, Ito H, *Kushima I, Noda M, Yoshimi A, Usami M, Watanabe K, Morikawa M, Uno Y, Okada T, Mori D, Aleksic B, Ozaki N, Nagata KI (in press) (2018): Possible involvement of a cell adhesion molecule, Migfilin, in brain development and pathogenesis of autism spectrum disorders. *J Neurosci Res* 96(5):789-802. 10.1002/jnr.24194
- * Marui T, Torii Y, Iritani S, Habuchi C, Fujishiro H, Ohshima K, Niizato K, Hayashida S, Masaki K, Kira J, Ozaki N (2018): The neuropathological study of myelin oligodendrocyte glycoprotein in the superior temporal gyrus and the hippocampus of schizophrenia. *Acta Neuropsychiatrica*, 20:1-9.
- Yu Y, Lin Y, Takasaki Y, Wang C, Kimura H, Xing J, Ishizuka K, Toyama M, Kushima I, Mori D, Arioka Y, Uno Y, Shiino T, Nakamura Y, Okada T, Morikawa M, Ikeda M, Iwata N, Okahisa Y, Takaki M, Sakamoto S, Someya T, Egawa J, Usami M, Kodaira M, Yoshimi A, Oya-Ito T, * Aleksic B, Ohno K, Ozaki N (2018): Rare loss of function mutations in N-methyl-D-aspartate glutamate receptors and their contributions to schizophrenia susceptibility. *Transl Psychiatry* 8 (1):12. 10.1038/s41398-017-0061-y
- Kimura H, Fujita Y, Kawabata T, Ishizuka K, Wang C, Iwayama Y, Okahisa Y, Kushima I, Morikawa M, Uno Y, Okada T, Ikeda M, Inada T, * Aleksic B, Mori D, Yoshikawa T, Iwata N, Nakamura H, Yamashita T, Ozaki N. (2017) A novel rare variant R292H in RTN4R affects growth cone formation and possibly contributes to schizophrenia susceptibility. *Transl Psychiatry* 7 (8):e1214. 10.1038/tp.2017.170
- Ishizuka K, Fujita Y, Kawabata T, Ki

- mura H, Iwayama Y, Inada T, Okahisa Y, Egawa J, Usami M, Kushima I, Uno Y, Okada T, Ikeda M, [*Aleksic B](#), Mori D, Someya T, Yoshikawa T, Iwata N, Nakamura H, Yamashita T, [Ozaki N](#). (2017) Rare genetic variants in CX3CR1 and their contribution to the increased risk of schizophrenia and autism spectrum disorders. **Transl Psychiatry** 7(8):e1184. 10.1038/tp.2017.173
7. Kushima I, [Aleksic B](#), Nakatochi M, Shimamura T, Shiino T, Yoshimi A, Kimura H, Takasaki Y, Wang C, Xing J, Ishizuka K, Oya-Ito T, Nakamura Y, Arioka Y, Maeda T, Yamamoto M, Yoshida M, Noma H, Hamada S, Morikawa M, Uno Y, Okada T, [Iidaka T](#), [Iritani S](#), Yamamoto T, Miyashita M, Kobori A, Arai M, Itokawa M, Cheng MC, Chuang YA, Chen CH, Suzuki M, Takahashi T, Hashimoto R, Yamamori H, Yasuda Y, Watanabe Y, Nunokawa A, Someya T, Ikeda M, Toyota T, Yoshikawa T, Numata S, Ohmori T, Kunimoto S, Mori D, Iwata N, [*Ozaki N](#). (2017) High-resolution copy number variation analysis of schizophrenia in Japan. **Mol Psychiatry** 22(3):430-440. 10.1038/mp.2016.88
 8. Takasaki Y, Koide T, Wang C, Kimura H, Xing J, Kushima I, Ishizuka K, Mori D, Sekiguchi M, Ikeda M, Aizawa M, Tsurumaru N, Iwayama Y, Yoshimi A, Arioka Y, Yoshida M, Noma H, Oya-Ito T, Nakamura Y, Kunimoto S, [*Aleksic B](#), Uno Y, Okada T, Ujike H, Egawa J, Kuwabara H, Someya T, Yoshikawa T, Iwata N, [Ozaki N](#). (2016) Mutation screening of GRIN2B in schizophrenia and autism spectrum disorder in a Japanese population. **Sci Rep** 6:33311. 10.1038/srep33311
 9. Kimura H, Wang C, Ishizuka K, Xing J, Takasaki Y, Kushima I, [*Aleksic B](#), Uno Y, Okada T, Ikeda M, Mori D, Inada T, Iwata N, [Ozaki N](#). (2016) Identification of a rare variant in CHD8 that contributes to schizophrenia and autism spectrum disorder susceptibility. **Schizophr Res** 178(1-3):104-106. 10.1016/j.schres.2016.08.023
 10. Ishizuka K, Kimura H, Wang C, Xing J, Kushima I, Arioka Y, Oya-Ito T, Uno Y, Okada T, Mori D, [*Aleksic B](#), [Ozaki N](#). (2016) Investigation of Rare Single-Nucleotide PCDH15 Variants in Schizophrenia and Autism Spectrum Disorders. **PLoS One** 2016 Apr 8;11(4):e0153224. 10.1371/journal.pone.0153224
 11. Xing J, Kimura H, Wang C, Ishizuka K, Kushima I, Arioka Y, Yoshimi A, Nakamura Y, Shiino T, Oya-Ito T, Takasaki Y, Uno Y, Okada T, [Iidaka T](#), [*Aleksic B](#), Mori D, [Ozaki N](#). (2016) Resequencing and Association Analysis of Six PSD-95-Related Genes as Possible Susceptibility Genes for Schizophrenia and Autism Spectrum Disorders. **Sci Rep** 6:27491. 10.1038/srep27491
 12. Iritani S, Sekiguchi H, Habuchi C, Torii Y, Kuroda K, Kaibuchi K, [Ozaki N](#) (2016). Catecholaminergic neuronal network dysfunction in the frontal lobe of a genetic mouse model of schizophrenia. *Acta neuropsychiatrica*, 28(2), 117-123
 13. Takahashi T, Nakamura M, Nakamura Y, [Aleksic B](#), Kido M, Sasabayashi D, Takayanagi Y, Furuichi A, Nishikawa Y, Noguchi K, [Ozaki N](#), Suzuki M (2015). The Disrupted-in-Schizophrenia-1 Ser704Cys polymorphism and brain neurodevelopmental markers in schizophrenia and healthy subjects. *Progress in neuro-psychopharmacology and biological psychiatry*, 56, 11-17.
 14. Yamamoto M, Kushima I, Kimura H, Hayashi A, Kawano N, [Aleksic B](#), [*Iidaka T](#), [Ozaki N](#). (2015) White matter microstructure between the pre-SMA and the cingulum bundle is related to response conflict in healthy subjects. **Brain Behav** 5(10):e00375. 10.1002/brb3.375
 15. Kimura H, Tanaka S, Kushima I, Koide T, Banno M, Kikuchi T, Nakamura Y, Shiino T, Yoshimi A, Oya-Ito T, Xing J, Wang C, Takasaki Y, [*Aleksic B](#), Okada T, Ikeda M, Inada T, [Iidaka T](#), Iwata N, [Ozaki N](#). (2015) Association study of BCL9 gene polymorphism rs583583 with schizophrenia and negative symptoms in Japanese population. **Sci Rep** 5:15705. 10.1038/srep15705
 16. Wang C, [*Aleksic B](#), [Ozaki N](#). (2015) Glia-related genes and their contribution to schizophrenia. **Psychiatry Clin Neurosci** 69(8):448-61. 10.1111/pcn.12290
 17. Ikeda M, Yoshimura R, Hashimoto R, Kondo K, Saito T, Shimasaki A, Ohi K,

- Tochigi M, Kawamura Y, Nishida N, Miyagawa T, Sasaki T, Tokunaga K, Kasai K, Takeda M, Nakamura J, Ozaki N, *Iwata N. (2015) Genetic overlap between antipsychotic response and susceptibility to schizophrenia. **J Clin Psychopharmacol** 35(1):85-8. 10.1097/JCP.0000000000000268
18. Kimura H, Tsuboi D, Wang C, Kushima I, Koide T, Ikeda M, Iwayama Y, Toyota T, Yamamoto N, Kunimoto S, Nakamura Y, Yoshimi A, Banno M, Xing J, Takasaki Y, Yoshida M, *Aleksic B, Uno Y, Okada T, Iidaka T, Inada T, Suzuki M, Ujike H, Kunugi H, Kato T, Yoshikawa T, Iwata N, Kaibuchi K, Ozaki N. (2015) Identification of Rare, Single-Nucleotide Mutations in NDE1 and Their Contributions to Schizophrenia Susceptibility. **Schizophr Bull** 41(3):744-53. 10.1093/schbul/sbul47
19. Hida H, Mouri A, Mori K, Matsumoto Y, Seki T, Taniguchi M, Yamada K, Iwamoto K, Ozaki N, Nabeshima T, *Noda Y. (2015) Blonanserin ameliorates phenacyclidine-induced visual-recognition memory deficits: the complex mechanism of blonanserin action involving D₃-5-HT_{2A} and D₁-NMDA receptors in the mPFC. **Neuropsychopharmacology** 40(3):601-13. 40:601-13, 10.1038/npp.2014.207
20. Xing J, Wang C, Kimura H, Takasaki Y, Kunimoto S, Yoshimi A, Nakamura Y, Koide T, Banno M, Kushima I, Uno Y, Okada T, *Aleksic B, Ikeda M, Iwata N, Ozaki N. (2014) Resequencing and association analysis of PTPRA, a possible susceptibility gene for schizophrenia and autism spectrum disorders. **PLoS One** 9(11):e112531. 10.1371/journal.pone.0112531
21. Wang C, Koide T, Kimura H, Kunimoto S, Yoshimi A, Nakamura Y, Kushima I, Banno M, Kawano N, Takasaki Y, Xing J, Noda Y, Mouri A, *Aleksic B, Ikeda M, Okada T, Iidaka T, Inada T, Iwata N, Ozaki N. (2014) Novel rare variants in F-box protein 45 (FBX045) in schizophrenia. **Schizophr Res** 157(1-3):149-56. 10.1016/j.schres.2014.04.032
22. Shishido E, *Aleksic B, Ozaki N. (2014) Copy-number variation in the pathogenesis of autism spectrum disorder. **Psychiatry Clin Neurosci** 68(2):85

-95. 10.1111/pcn.12128

6. 研究組織

(1) 研究代表者

尾崎 紀夫 (OZAKI, Norio)
名古屋大学・大学院医学系研究科・教授
研究者番号：40281480

(2) 連携研究者

入谷 修司 (IRITANI Shuji)
名古屋大学・大学院医学系研究科・寄付講座教授
研究者番号：60191904

飯高 哲也 (IIDAKA Tetsuya)
名古屋大学・脳とこころの研究センター・教授
研究者番号：70324366

Aleksic Branko
名古屋大学・大学院医学系研究科・特任准教授
研究者番号：60547511

平川 晃弘 (HIRAKAWA Akihiro)
東京大学・大学院医学系研究科・特任准教授
研究者番号：90609330

野田 幸裕 (NODA Yukihiro)
名城大学・薬学部・教授
研究者番号：90397464