

科学研究費助成事業（科学研究費補助金）研究成果報告書

平成24年4月1日現在

機関番号：17301

研究種目：基盤研究（B）

研究期間：2009～2011

課題番号：21390100

研究課題名（和文） SNPによる疾患遺伝子座決定とシーケンスキャプチャー法開発による遺伝子単離

研究課題名（英文） Mapping of the disease loci using SNP genotyping and identification of the gene by the sequence capture method

研究代表者

吉浦 孝一郎（YOSHIURA KOICHIRO）

長崎大学・大学院医歯薬学総合研究科・教授

研究者番号：00304931

研究成果の概要（和文）：液相ハイブリダイゼーションによってエキソン部のDNA配列の濃縮法の開発とそれを応用した次世代型シーケンサーによる疾患原因遺伝子の単離を目的とした。歌舞伎症候群，中條-西村症候群，UV感受性症候群相補グループA（UV^S-A）の原因遺伝子を単離することが出来た。

研究成果の概要（英文）：We aimed to develop the method to enrich the exon capture and to identify the disease gene applying the capture method to next generation sequencer. We identified the genes for Kabuki syndrome, Nakajyo-Nishimua syndrome and UV sensitive syndrome complementation group A.

交付決定額

（金額単位：円）

	直接経費	間接経費	合 計
2009 年度	5,400,000	1,620,000	7,020,000
2010 年度	5,000,000	1,500,000	6,500,000
2011 年度	4,000,000	1,200,000	5,200,000
総 計	14,400,000	4,320,000	18,720,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：基礎医学・人類遺伝学

キーワード：ゲノム医科学

1. 研究開始当初の背景

本研究申請時である 2008 年後半には，ゲノム研究は関連解析法を中心にしたいわゆる“ありふれた病気（common disease）”の感受性遺伝子，感受性 SNP の同定が推進されていた。このようなありふれた病気の解析は，ビッグサイエンスであり大量の解析対象試料と遺伝子型決定のための大規模機器が必要であった。これらの状況を考慮すると，個人で進められる規模の研究では“ありふれた病気”研究に大きく貢献できる結果を得ることは困難であると考えていた。

2008 年後半には研究代表者である私は，次世代シーケンサーの発展とともに遺伝要因の関与が大きい単一遺伝子疾患群の解明が

個人研究者として推進出来ると考えた。理由は，次世代シーケンサーの発展により塩基配列決定が研究推進のための律速段階でなくなるのであれば，解析対象は単一遺伝子病を対象と考え，数例の患者試料によって原因遺伝子が単離出来ると考えたからである。

2. 研究の目的

（1）疾患遺伝子座のマッピング （2）シーケンスキャプチャー法の改良 （3）新規疾患原遺伝子の単離 を研究目的とした。

3. 研究の方法

（1）疾患遺伝子座のマッピング
関連解析でも用いられていた DNA マイクロ

アレイ法によって個人の遺伝子型決定を行い、定法である連鎖解析法を基本と考えた。使用機器は長崎大学グローバルCOEの共有機器として所有している GeneChip マイクロアレイシステム (Affymetrix 社) を使用した。ただし、常染色体優性遺伝の家系例、X 連鎖性疾患等は既に多くの疾患で行われており、自らが所有する疾患群の中には、古典的家系解析を応用できる例は限られていた。そこで、次世代シーケンサーを使用した遺伝子単離を念頭におき常染色体劣性遺伝を仮定できるような疾患を主な対象とした。常染色体劣性遺伝形式の場合には、GeneChip マイクロアレイシステムで遺伝子型決定を行った時点で、個人の連続するホモ接合領域を描出出来るので、各個人において疾患遺伝子座候補領域が選定できる。また、同一疾患患者が複数例集まり、且つ同一遺伝子座であれば、複数例に共通する領域を選定することで候補遺伝子座を同定することが可能である。

(2) シーケンスキャプチャー法の改良

当初は、DNA マイクロアレイ法に用いる技術を応用して基板上でのハイブリダイゼーション後が実用化されていた。基板上にエクソン部の塩基配列を持った DNA または RNA を合成し、リンカープライマーを付加した患者ゲノム DNA 断片をハイブリダイゼーションさせハイブリダイゼーション出来た DNA 断片を回収する方法であった。

本研究では、末端を biotin あるいは活性アミノ基等でラベルしたエクソン部の塩基配列を合成しそれを nanoparticle magnet beads に結合させ bait オリゴとして使用しようと考えた。この場合の利点は、リンカープライマーを付加した患者ゲノム DNA 断片と自ら準備したエクソン部の塩基配列のハイブリダイゼーションを液相中で行うことが可能で、ハイブリダイゼーション効率の向上およびエクソン部分の濃縮率の向上を目指した。

(3) 新規疾患原遺伝子の単離

新規遺伝子単離は、当初の時点で所有していた「筋萎縮性側索硬化症 (ALS: Amyotrophic Lateral Sclerosis)」、「軟口蓋裂」、「脳動脈瘤奇形 (AVM: Arterio-Venous Malformation)」、「中條-西村症候群 (NNS: Nakajyo-Nishimura syndrome)」、「統合失調症」を対象疾患として申請した。ALS は長崎県内の限られた地域で 6 名の発症が見られ創始者効果を示唆しており、常染色体劣性遺伝と仮定した。NNS は、大阪南部地域〜和歌山でみられる地域発症性の疾患でこれも創始者効果が疑われ常染色体劣性遺伝と仮定した。軟口蓋裂および AVM は常染色体優性疾患家系例であり、当教室において疾患遺伝子座確定を連鎖解析法

によって行う予定とした。統合失調症は、遺伝形式は全く不明であり遺伝性の単一遺伝子病かどうか不明であるが、長崎県内で親が従兄弟婚である患者 9 名を収集し、常染色体劣性遺伝を仮定しマッピングおよび遺伝子単離を目指した。

4. 研究成果

初年度から遺伝子座マッピングとシーケンスキャプチャー法の改良をおこなった。シーケンスキャプチャー法については、研究開始時点では、液相ハイブリダイゼーション法はまだ実用化されていなかったが、初年度の後半に商業ベースで Agilent 社から SureSelect シリーズとして販売されるようになった。SureSelect は Bait のオリゴヌクレオチドを Biotin 化して合成してハイブリダイゼーションに用い、患者 DNA 断片の回収に Avidin を付加した magnet beads で回収する方法であった。基本コンセプトは、当初設定したシーケンスキャプチャー法改良とほとんど同一であり、この時点で方法論の改良は行わず、マッピングと遺伝子単離について研究を推進した。

マッピングについては、軟口蓋裂について 2p24.2-p24.1 or 2p21-p12. のいずれかに遺伝子座が存在することを報告した (Tsuda et al., J Hum Genet, 2009)。同様に AVM の原因遺伝子座が 5p13-q14, 15q11-q13 or 18p11 に存在することを報告した (Oikawa et al., Eur J Med Genet, 2010)。

ALS については、患者 5 名を対象に Genome-Wide Human SNP array 5.0 を用いて遺伝子型を決定したが明確なホモ接合領域で共通の部分は見つけることが出来なかった。そのため、Agilent のエクソンキャプチャーキットを使用しエクソン部分の患者 DNA を濃縮し、次世代シーケンサーGAIIx (外部委託した) によって exome 解析を行ったが、疾患原因遺伝子の特定には至っていない。

統合失調症については、患者 9 名を対象に Genome-Wide Human SNP array 5.0 を用いて遺伝子型を決定した。全員が両親が血族婚であることからいわゆるホモ接合マッピングを行い多くの患者が共通にもつ連続ホモ接合領域を選択することによって統合失調症の遺伝子座候補領域として報告した (Kurotaki et al., PLoS One, 2011)。本領域については、今後候補領域について患者ゲノム DNA の濃縮から次世代シーケンサーを使用した変異解析を行う予定である。

中條-西村症候群は Genome-Wide Human SNP array 5.0 を用いたホモ接合マッピングにより、6p23 の HLA 領域に候補領域を特定することが出来、キャピラリーシーケンサーによる各遺伝子、各エクソンごとの塩基配列決定によって PSMB8 が原因であることを報

告した (Arima et al., PNAS, 2011)。

研究申請時には記入していなかったが、研究進展とともに長崎大学助教の荻朋男助教とUV感受性症候群相補グループA (UV^s-A)の原因遺伝子単離を開始した。本疾患は、常染色体劣性遺伝が疑われ、exome解析法の開発有用性を試すのに非常に良い例であると考えられた。上記ALSとともにAgilentのエクソンキャプチャーキットを使用しエクソン部分の患者DNAを濃縮し、次世代シーケンサーGAIIx (外部委託した) によってexome解析を行い原因遺伝子を特定することが出来た (Nakazawa et al., Nature Genetics, in press, 2012.)

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 3 4 件)

- Sasaki K, Okamoto N, Kosaki K, Yorifuji T, Shimokawa O, Mishima H, Yoshiura K-i, Harada N. Maternal uniparental isodisomy and heterodisomy on chromosome 6 encompassing a *CUL7* gene mutation causing 3M syndrome. **Clin Genet** 80: 478-483. 2011.
- Ono S, Tanaka T, Ishida M, Kinoshita A, Fukuoka J, Takaki M, Sakamoto N, Ishimatsu Y, Kohno S, Hayashi T, Senba M, Yasunami M, Kubo Y, Yoshida LM, Kubo H, Ariyoshi K, Yoshiura K, Morimoto K. Surfactant protein C G100S mutation causes familial pulmonary fibrosis in Japanese kindred. **Eur Respir J** 38(4): 861-869. 2011.
- Oikawa M, Yoshiura KI, Kondo H, Miura S, Nagayasu T, Nakashima M. Significance of Genomic Instability in Breast Cancer in Atomic Bomb Survivors: Analysis of Microarray-Comparative Genomic Hybridization. **Radiat Oncol** 6(1): 168. 2011
- Yamasaki K, Miura K, Shimada T, Ikemoto R, Miura S, Murakami M, Sameshima T, Fujishita A, Kotera K, Kinoshita A, Yoshiura KI, Masuzaki H. Pre-vaccination epidemiology of human papillomavirus infections in Japanese women with abnormal cytology. **J Obstet Gynaecol Res** 37(11): 1666-1670. 2011.
- Mishima H, Sasaki K, Tanaka M, Tatebe O, Yoshiura KI. Agile parallel bioinformatics workflow management using Pwrake. **BMC Res Notes** Sep 8;4(1): 331. 2011.
- Arima K, Kinoshita A, Mishima H, Kanazawa N, Kaneko T, Mizushima T, Ichinose K, Nakamura H, Tsujino A, Kawakami A, Matsunaka M, Kasagi S, Kawano S, Kumagai S, Ohmura K, Mimori T, Hirano M, Ueno S, Tanaka K,

Tanaka M, Toyoshima I, Sugino H, Yamakawa A, Tanaka K, Niikawa N, Furukawa F, Shigeo Murata S, Eguchi K, Ida H, Yoshiura K. An assembly defect due to a *PSMB8* mutation reduces proteasome activity and causes autoinflammatory disorder, Nakajo-Nishimura syndrome. **Proc Natl Acad Sci** 108(36): 14914-14919. 2011.

- Hannibal MC, Buckingham KJ, Ng SB, Ming JE, Beck AE, McMillin MJ, Gildersleeve HI, Bigham AW, Tabor HK, Mefford HC, Cook J, Yoshiura K, Matsumoto T, Matsumoto N, Miyake N, Tonoki H, Naritomi K, Kaname T, Nagai T, Ohashi H, Kurosawa K, Hou JW, Ohta T, Liang D, Sudo A, Morris CA, Banka S, Black GC, Clayton-Smith J, Nickerson DA, Zackai EH, Shaikh TH, Donnai D, Niikawa N, Shendure J, Bamshad MJ. Spectrum of MLL2 (ALR) mutations in 110 cases of Kabuki syndrome. **Am J Med Genet A**. 155A(7): 1511-1516. 2011.
- Oikawa M, Nagayasu T, Yano H, Hayashi T, Abe K, Kinoshita A, Yoshiura KI. Intracystic Papillary Carcinoma of Breast Harbors Significant Genomic Alteration Compared with Intracystic Papilloma: Genome-wide Copy Number and LOH Analysis Using High-Density Single-Nucleotide Polymorphism Microarrays. **Breast J** 17(4): 427-430. 2011.
- Kurotaki N, Tasaki S, Mishima H, Ono S, Imamura A, Kikuchi T, Nishida N, Tokunaga K, Yoshiura K, Hiroki Ozawa H. Identification of Novel Schizophrenia Loci by Homozygosity Mapping Using DNA Microarray Analysis. **PLoS One** 6(5): e20589. 2011.
- Yamasaki K, Miura K, Shimada T, Miura S, Abe S, Murakami M, Sameshima T, Fujishita A, Kotera K, Kinoshita A, Yoshiura K, Masuzaki H. Epidemiology of human papillomavirus genotypes in pregnant Japanese women. **J Hum Genet** 56(4): 313-315. 2011.
- Miura K, Higashijima A, Shimada T, Miura S, Yamasaki K, Abe S, Jo O, Kinoshita A, Yoshida A, Yoshimura S, Niikawa N, Yoshiura K, Masuzaki H. Clinical application of fetal sex determination using cell-free fetal DNA in pregnant carriers of X-linked genetic disorders. **J Hum Genet** 56(4): 296-299. 2011.
- Ono S, Yoshiura K, Kurotaki N, Kikuchi T, Niikawa N, Kinoshita A. Mutation and Copy Number Analysis in Paroxysmal Kinesigenic Dyskinesia Families. **Movement Disorders** 26(4): 762-764. 2011.
- Amani D, Ravangard F, Niikawa N, Yoshiura KI, Karimzadeh M, Dehaghani AS, Ghaderi A. Coding region polymorphisms in the indoleamine 2,3-dioxygenase (INDO) gene and recurrent spontaneous abortion. **J Reprod**

- Immunol* 88(1): 42-47, 2011.
- Okada I, Hamanoue H., Terada K, Tohma T, Megarbane A, Chouery E, Abou-Ghoch J, Jalkh N, Cogulu O, Ozkinay F, Horie K, Takeda J, Furuichi T, Ikegawa S, Nishiyama K, Miyatake S, Nishimura A, Mizuguchi T, Niikawa N, Hirahara F, Kaname T, Yoshiura K, Tsurusaki Y, Doi H, Noriko Miyake N, Furukawa T, Matsumoto N, and Saitsu H. SMOC1 Is Essential for Ocular and Limb Development in Humans and Mice. *Am J Hum Genet* 88(1): 1-12, 2011.
- Tsuda M, Yamada T, Mikoya T, Sogabe I, Nakashima M, Minakami H, Kishino T, Kinoshita A, Niikawa N, Hirano A, Yoshiura K. A type of familial cleft of the soft palate maps to 2p24.2-p24.1 or 2p21-p12. *J Hum Genet* 55(2): 124-126, 2010.
- Takahata T, Yamada K, Yamada Y, Ono S, Kinoshita A, Matsuzaka T, Yoshiura KI, Kitaoka T. Novel mutations in the SIL1 gene in a Japanese pedigree with the Marinesco-Sjögren syndrome. *J Hum Genet* 55(3): 142-146, 2010.
- Miura K, Miura S, Yoshiura K, Seminara S, Hamaguchi D, Niikawa N, Masuzaki H. A case of Kallmann syndrome carrying a missense mutation in alternatively spliced exon 8A encoding the immunoglobulin-like domain IIIb of fibroblast growth factor receptor 1. *Hum Reprod* 25(4): 1076-1080, 2010.
- Ng SB, Bigham AW, Buckingham KJ, Hannibal MC, McMillin MJ, Gildersleeve HI, Beck AE, Tabor HK, Cooper GM, Mefford HC, Lee C, Turner EH, Smith JD, Rieder MJ, Yoshiura K, Matsumoto N, Ohta T, Niikawa N, Nickerson DA, Bamshad MJ, Shendure J. Exome sequencing identifies MLL2 mutations as a cause of Kabuki syndrome. *Nat Genet* 42(9): 790-793, 2010.
- Matsuzaka N, Kondo S, Shimozato K, Nagao T, Nakano M, Tsuda M, Hirano A, Niikawa N, Yoshiura K. Two missense mutations of the IRF6 gene in two Japanese families with popliteal pterygium syndrome. *Am J Med Genet A*. 152A(9): 2262-2267, 2010.
- Miura K, Miura S, Yamasaki K, Shimada T, Kinoshita A, Niikawa N, Yoshiura K, Masuzaki H. The possibility of microarray-based analysis using cell-free placental mRNA in maternal plasma. *Prenatal Diagnosis* 30: 849-861, 2010.
- Oikawa M, Kuniba H, Kondoh T, Kinoshita A, Nagayasu T, Niikawa N, Yoshiura K. Familial brain arteriovenous malformation maps to 5p13-q14, 15q11-q13 or 18p11: linkage analysis with clipped fingernail DNA on high-density SNP array. *Eur J Med Genet* 53(5): 244-249, 2010.
- Ono S, Imamura A, Tasaki S, Kurotaki N, Ozawa H, Yoshiura K, Okazaki Y. Failure to Confirm CNVs as of Aetiological Significance in Twin Pairs Discordant for Schizophrenia. *Twin Res Hum Genet* 13(5): 455-460, 2010.
- Miura K, Miura S, Yamasaki K, Higashijima A, Kinoshita A, Yoshiura KI, Masuzaki H. Identification of Pregnancy-Associated MicroRNAs in Maternal Plasma. *Clin Chem* 56(11): 1767-1771, 2010.
- Ota I, Sakurai A, Toyoda Y, Morita S, Sasaki T, Chishima T, Yamakado M, Kawai Y, Ishida T, Lezhava A, Yoshiura K-i, Togo S, Hayashizaki Y, Ishikawa T, Ishikawa T, Endo I and Shimada H. Association between breast cancer risk and the wild-type allele of human ABC transporter ABCC11. *Anticancer Res* 30(12): 5189-5194, 2010.
- Wu L, Liang D, Niikawa N, Ma F, Sun M, Pan Q, Long Z, Zhou Z, Yoshiura K, Wang H, Sato D, Nishimura G, Dai H, Zhang X, Xia J. A ZRS duplication causes syndactyly type IV with tibial hypoplasia. *Am J Med Genet A*. 149A(4): 816-818. 2009.
- Kuniba H, Pooh RK, Sasaki K, Shimokawa O, Harada N, Kondoh T, Egashira M, Moriuchi H, Yoshiura KI, Niikawa N. Prenatal diagnosis of Costello syndrome using 3D ultrasonography amniocentesis confirmation of the rare HRAS mutation G12D. *Am J Med Genet A*. 149A(4): 785-787. 2009.
- Miyazaki K, Mapendano CK, Fuchigami T, Kondo S, Ohta T, Kinoshita A, Tsukamoto K, Yoshiura KI, Niikawa N, Kishino T. Developmentally dynamic changes of DNA methylation in the mouse Snurf/Snrpn gene. *Gene* 432(1-2): 97-101. 2009.
- Hamanoue H, Megarbane A, Tohma T, Nishimura A, Mizuguchi T, Saitsu H, Sakai H, Miura S, Toda T, Miyake N, Niikawa N, Yoshiura K, Hirahara F, Matsumoto N. A locus for ophthalmic-acromelic syndrome mapped to 10p11.23. *Am J Med Genet A*. 149A(3): 336-342. 2009.
- Kuniba H, Yoshiura K, Kondoh T, Ohashi H, Kurosawa K, Tonoki H, Nagai T, Okamoto N, Kato M, Fukushima Y, Kaname T, Naritomi K, Matsumoto T, Moriuchi H, Kishino T, Kinoshita A, Miyake N, Matsumoto N, Niikawa N. Molecular karyotyping in 17 patients and mutation screening in 41 patients with Kabuki syndrome. *J Hum Genet* 54(5): 304-309. 2009.
- Toyoda Y, Sakurai A, Mitani Y, Nakashima M, Yoshiura KI, Nakagawa H, Sakai Y, Ota I, Lezhava A, Hayashizaki Y, Niikawa N, Ishikawa T. Earwax, osmidrosis, and breast

cancer: why does one SNP (538G>A) in the human ABC transporter ABCC11 gene determine earwax type? *FASEB J* 23(6): 2001-2013. 2009.

Nakano M, Miwa N, Hirano A, Yoshiura K, Niikawa N. A strong association of axillary osmidrosis with the wet earwax type determined by genotyping of the ABCC11 gene. *BMC Genet* 10: 42. 2009.

Machida J, Félix TM, Murray JC, Yoshiura K, Tanemura M, Kamamoto M, Shimozaoto K, Sonta S, Ono T. Searching for genes for cleft lip and/or palate based on breakpoint analysis of a balanced translocation t(9;17)(q32;q12). *Cleft Palate Craniofac J* 46(5): 532-540. 2009.

The Super Science High School Consortium. Japanese map of the earwax gene frequency: a nationwide collaborative study by Super Science High School Consortium. *J Hum Genet* 54(9): 499-503. 2009.

Kimani JW, Yoshiura K, Shi M, Jugessur A, Moretti-Ferreira D, Christensen K, Murray JC. Search for Genomic Alterations in Monozygotic Twins Discordant for Cleft Lip and/or Palate. *Twin Res Hum Genet* 12(5): 462-468. 2009.

〔学会発表〕(計66件)

12th International Congress of Human Genetics and The American Society of Human Genetics, 61st Annual Meeting, Montreal, Canada, October 11-15, 2011

口演2件

第34回日本分子生物学会年会 2011年12月13日(火)～16日(金), パシフィコ横浜, 横浜.

口演1件

第56回日本人類遺伝学会 2011年11月9日(水)～12日(土), 幕張メッセ, 千葉

口演5件, ポスター3件

第18回出生前診断研究会 2011年10月1日(土), 佐賀大学医学部臨床大講堂, 佐賀

口演1件

第7回広島大学・長崎大学連携研究事業カンファランス -放射線災害医療の国際教育拠点確立に向けた機関連携事業- 2011年6月4日

(土), 場所: 広島大学霞キャンパス, 広島
口演1件

2010/10/10-14 20th ISUOG World Congress: (Prague, Czech Republic)

ポスター1件

The American Society of Human Genetics, 59th Annual Meeting. Washington D.C., Baltimore, November 2-6, 2010

口演2件

第33回日本分子生物学会年会・第83回日本生化学会大会 合同大会 2010年12月7日(火)～10日(金), 神戸ポートアイランド, 神戸.

ポスター4件

The 35th Annual Meeting of the Japanese Society for Investigative Dermatology, 2010/12/3-5, Wakayama Prefectural Cultural Hall (和歌山県民文化会館)

口演1件, ポスター1件

第55回日本人類遺伝学会 2010年10月27日(水)～30日(土), 大宮ソニックシティ, 大宮

特別講演1件, 口演7件, ポスター5件

第6回広島大学・長崎大学連携研究事業カンファランス -放射線災害医療の国際教育拠点確立に向けた機関連携事業- 2010年6月5日(土), 長崎大学医学部ボードインホール, 長崎

口演1件

第48回日本婦人科腫瘍学会(つくば国際会議場, 茨城) 2010年7月8-10日

口演1件

第34回日本口蓋裂学会総会・学術集会 2010年5月27日(木)～28日(金), 北とぴあ, 東京

シンポジウム口演1件

第106回 日本精神神経学会学術総会 2010年5月20日(木)～22日(土) 広島国際会議場, 広島

ポスター1件

第110回日本外科学会総会 2010年4月8日(木)～10日(土), 名古屋国際会議場, 名古屋

ポスター1件

The American Society of Human Genetics, 59th Annual Meeting. Honolulu, Hawaii, October 20-27, 2009.

ポスター6件

第16回日本遺伝子診療学会 2009年7月30日(水)～8月1日(土), ホテル札幌ガーデンパレス, 札幌

ワークショップ口演 1 件，口演 9 件

第 54 回日本人類遺伝学会 2009 年 9 月 23 日
(水)～26 日 (土)，グランドプリンスホテル高輪，東京

口演 3 件，ポスター 7 件

〔図書〕(計 1 件)

カラー図解 基礎から疾患までわかる遺伝学
Eberhard Passarge 著 (監訳：新川詔夫，吉浦孝一郎)
メディカル・サイエンス・インターナショナル

〔産業財産権〕

○出願状況 (計 0 件)

○取得状況 (計 0 件)

〔その他〕

なし

6. 研究組織

(1) 研究代表者

吉浦 孝一郎 (YOSHIURA KOICHIRO)

長崎大学・大学院医歯薬学総合研究科・教授

研究者番号：00304931

(2) 研究分担者

辻野 彰 (TSUJINO AKIRA)

長崎大学病院・講師

研究者番号：70423639

(3) 連携研究者

木下 晃 (KINOSHITA AKIRA)

長崎大学・大学院医歯薬学総合研究科・講師

研究者番号：60372778

三嶋 博之 (MISHIMA HIROYUKI)

長崎大学・COE 研究員

研究者番号：10513319

荻 朋男 (OGI TOMOO)

長崎大学・大学院医歯薬学総合研究科・助教

研究者番号：80508317

有馬 和彦 (ARIMA KAZUHIKO)

長崎大学・大学院医歯薬学総合研究科・助教

研究者番号：30423635

新川 詔夫 (NIIKAWA NORIO)

北海道医療大学・学長

研究者番号：00111170

太田 亨 (OTA TORU)

北海道医療大学・個体差健康科学研究所・准教授

研究者番号：10223835

井田 弘明 (IDA HIROAKI)

久留米大学医学部・内科学講座呼吸器神経膠原病内科部門・准教授

研究者番号：60363496

金澤 伸雄 (KANAZAWA NOBUO)

和歌山県立医科大学医学部・皮膚学講座・講師

研究者番号：90343227