

## 科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 29 年 5 月 26 日現在

機関番号：16101

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2014～2016

課題番号：26462461

研究課題名(和文) 男性不妊症における新規原因遺伝子の同定に向けた2方向からのアプローチ

研究課題名(英文) Approach for identification of novel causative genes in male infertility

研究代表者

佐藤 陽一 (SATO, Youichi)

徳島大学・大学院医歯薬学研究部(薬学系)・准教授

研究者番号：10363160

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,800,000円

研究成果の概要(和文)：男性不妊症の新規原因遺伝子を同定するため、一般集団の男性と生殖能力が有ると確認された男性を対象として精液パラメータに関連する遺伝子の探索を行った。また、無精子症患者と家系を対象として無精子症関連遺伝子の探索を試みた。その結果、ゲノムワイド関連解析により精子運動率に影響を与える遺伝子座を同定することができた。また、家系を対象としたエクソーム解析から、無精子症の原因であると考えられる候補遺伝子を抽出することができた。さらに、男性不妊症と有意な関連を示すいくつかのSNPを同定することができた。

研究成果の概要(英文)：To identify novel causative genes of male infertility, we searched for genes related to semen parameters using men from the general population and fertile men. And we tried to search for risk loci for azoospermia using azoospermic patients and their families. We identified a locus associated with sperm motility by genome-wide association studies. And we identified candidate genes responsible for the risk of azoospermia using whole-exome sequencing of families. Moreover, we identified several SNPs significantly associated with male infertility.

研究分野：泌尿器科学

キーワード：男性不妊症 精子濃度 次世代シーケンサー GWAS

## 1. 研究開始当初の背景

妊娠を望んでいる夫婦の1割が不妊で悩んでおり、その原因の4割は男性側にあるといわれている。男性不妊症の原因は精子形成障害によるものが9割を占めているが、その病因、病態は未だ明らかにされていない。遺伝学的な知見から、男性不妊症患者の1割にY染色体の長腕に位置する無精子症候補領域AZF (azoospermia factor)の欠失がみられる。従って、Y染色体上に男性不妊症の原因遺伝子が存在していると考えられ、多くの研究が行われてきた。しかし、Y染色体上のゲノム変異と男性不妊症との関連性については、研究者及び人種間で結果が異なっており、Y染色体以外の染色体にも、原因遺伝子が存在する可能性が示唆される。近年、Y染色体以外の染色体についても注目されるようになり、国外からゲノムワイド関連解析(GWAS)によって無精子症関連遺伝子が同定された。しかし、我々は日本人では関連性が無いことを示した。この結果は人種による相違も考えられるが、遺伝的背景の違いによる偽陽性が出たとも考えられる。従って、男性不妊症の病因、病態を明らかにするためには、網羅的にゲノム構造を解析し、男性不妊症の原因となる新規遺伝子を同定する必要がある。

## 2. 研究の目的

本研究では、一般集団の男性と生殖能力が有ると確認された男性を対象にマイクロアレイを使って、網羅的に遺伝子多型を解析し、精液パラメータ関連遺伝子を明らかにする。また、無精子症患者とその家系を対象に次世代シーケンサーを使用して、網羅的にゲノム構造を解析し、無精子症患者のみにみられる遺伝子の変異を明らかにする。両解析により明らかにされた遺伝子及び変異について、さらに別集団の男性や無精子症患者を対象に再現性の検討を行い、新規の男性不妊症原因遺伝子の同定を目指す。本研究により、新規の男性不妊症原因遺伝子が同定されれば、より本質的な治療法の開発に繋がると期待される。

## 3. 研究の方法

### (1)一般集団の男性と生殖能力が有ると確認された男性を対象としたゲノムワイド関連解析(GWAS)による精液パラメータ関連遺伝子の同定

一般集団の男性811例(平均年齢20歳)を対象に、HumanCore V1.0 DNA Analysis Kit (Illumina社)を使って約300,000の一塩基多型(SNP)をタイピングした。その後1000 Genomes Project Phase 3の参照配列情報から、BEAGLEを使ってインプテーションを行い、最終的に約4,000,000のSNPがタイピングされた。タイピングされたSNPと精液パラメータとの関連解析はPLINK software packageを使って行い、有意確立(P値)が $1 \times 10^{-6}$ 以下のSNPを抽出した。抽出したSNP

について、再現性を確認するため、別集団の生殖能力が有ると確認された男性779例(平均年齢31歳)を対象にTaqMan probes (ライフテクノロジー社)を使ってタイピングし、得られたタイピング結果と精液パラメータについて関連解析を行った。さらに、両結果をメタ解析により統合した。

### (2)無精子症患者と家系を対象とした無精子症関連遺伝子の同定

本研究では、非閉塞性無精子症と診断された患者とその両親、3家系、合計9人を対象とした。DNAを抽出後、SureSelect Human All Exon V5 (アジレント社)を使用してエクソン領域をキャプチャーし、次世代シーケンサーHiSeq2000 (Illumina社)にてエクソームシーケンスを行った。以上の解析はタカラバイオ(株)に依頼した。得られたリードをマッピングツールであるBurrows-Wheeler Alignerを用いてヒトの参照配列GRCh37にマッピングし、重複リードの除去、ソーティングなどを行った後、Genome Analysis Toolkitを用いてsingle nucleotide variant (SNV), insertion/deletion(indel)などの変異を抽出した。次にBEDtoolsにより、患者間において共通な変異の抽出、患者と健常者において共通な変異の除去を行い、患者のみに存在する変異を抽出した。さらに、annovar というツールを使用して、データベースに収載されている高頻度の変異を除去し、候補変異を抽出した。抽出した候補変異については、別に集めた非閉塞性無精子症患者及び健常者についてタイピングを行い、男性不妊症原因遺伝子の同定を試みた。

### (3)Y染色体上の男性不妊症関連遺伝子の解析

#### PacBio RSを用いた全ゲノムシーケンスによるY染色体上の無精子症原因遺伝子の同定

本解析は、新学術領域研究「生命科学3分野支援活動」「ゲノム支援」により支援を得て行われた。非閉塞性無精子症患者1例について、PacBio RSによる全ゲノムシーケンスを行った。PacBioのリードは、Illumina HiSeqより得られたリードで補正された。また、Illumina HiSeqより得られたリードを参照配列(hg19)にマッピングし、samtoolsによりSNV、indelを抽出した。Annotationを付加後、dbSNP build 135、NHLBI Exome Sequencing project、1000 genomes projectなどのデータベースにあるSNV、indelはフィルターされた。

#### Y染色体AZFc領域内に存在する遺伝子のコピー数と男性不妊症との関連解析

生殖能力が有ると確認された男性と無精子症患者、乏精子症患者を対象とし、AZFc領域内の遺伝子DAZ、BPY2、CDY1、TTY4、GOLGA2P2Yのコピー数をRFLP-PCR法にて判定した。生殖能力が有ると確認された男性を対照群とし、ロジスティック回帰分析、又はフ

イッシャーの直接確率法を用いて関連解析を行った。

#### (4) その他の精液パラメータ及び男性不妊症関連遺伝子の解析

##### GWAS により同定された男性繁殖形質関連遺伝子座 4 SNP と精液パラメータ及び男性不妊症との関連解析

上記、生殖能力が有ると確認された男性と一般集団の男性を対象に 4 SNP(rs7867029, rs12870438, rs7174015, rs724078)の遺伝子型を決定し、精液パラメータとの関連解析を行った。また、2 集団の結果をメタ解析により統合した。男性不妊症との関連性については無精子症患者 76 人、乏精子症患者 50 人をそれぞれ症例群、生殖能力が確認された男性を対照群とし、関連解析を行った。

##### GWAS により同定された卵胞刺激ホルモン (FSH) レベル関連遺伝子座と精液パラメータとの関連解析

上記、生殖能力が有ると確認された男性と一般集団の男性を対象に 1 SNP(rs2414095)の遺伝子型を決定し、精液パラメータとの関連解析を行った。

#### 4. 研究成果

##### (1) 一般集団の男性と生殖能力が有ると確認された男性を対象としたゲノムワイド関連解析 (GWAS) による精液パラメータ関連遺伝子の同定

精液パラメータのうち、本研究では精子運動率を解析の対象とした。精子運動率と関連する遺伝子を同定するため、一般集団男性 811 例を対象に GWAS を行った。ジェノタイプング及びインピュテーションにより約 4,000,000 の SNP がタイプングされ、関連解析により、P 値が  $1 \times 10^{-6}$  以下を示す 1 つの遺伝子座が確認された。1 集団のみで行った GWAS は偽陽性となる可能性があるため、この遺伝子座に存在する SNP のうち、最も P 値が低い SNP について、別集団の生殖能力が有ると確認された男性 779 例を対象に遺伝子型を決定し、関連解析を行った。その結果、有意に精子濃度と関連を示し、再現性が確認された。さらに、この 2 つの結果をメタ解析により統合した結果、ゲノムワイドな有意水準 ( $< 5 \times 10^{-8}$ ) を満たすことがわかった。従って、精子運動率と関連する遺伝子座を同定することができた。尚、無精子症患者を対象として遺伝子型を決定し、健常者との間で関連解析を行ったが、関連性は確認されなかった。

本研究により、世界に先駆けて GWAS により、精子運動率と関連を示す遺伝子を同定することができた。この遺伝子のノックアウトマウスは精子運動率を低下させたと報告されており、本研究によりヒトでも精子運動率に影響を及ぼしていることが確認された。今後、この因子をターゲットとした精子運動率を改善させる治療法の開発が期待される。

##### (2) 無精子症患者と家系を対象とした無精子症関連遺伝子の同定

非閉塞性無精子症と診断された患者とその両親、3 家系、合計 9 人を対象として、エクソームシーケンスを行い、患者のみにみられる変異や遺伝子の抽出を行った。抽出した変異について、3 家系で共通する変異、2 家系で共通する変異について絞り込んだ結果、複数の変異が抽出された。さらに、タンパク質の機能に影響を及ぼす変異 (frameshift, nonsynonymous など) や頻度の低い変異 (5 % 以下) を絞り込んだが、候補となる変異や遺伝子は確認できなかった。そこで、母親から受け継いだ変異が無精子症の原因である可能性を考慮し、父親には存在せず、患者のみに見られる変異と遺伝子の絞り込みを行った。その結果、2 家系以上で共通する変異や遺伝子座を無精子症原因の候補として抽出することができた。次に抽出された変異について、他の無精子症患者と健常者について変異型を決定し、関連解析を行った。その結果、患者のみに見られる変異は無かったが、オッズ比が 3 以上の変異が見つかった。また、抽出した 1 遺伝子については、ラットにおいて、この遺伝子の欠失により受精能が損失したとの報告もあり、男性不妊症の原因遺伝子の 1 つである可能性が考えられた。

##### (3) Y 染色体上の男性不妊症関連遺伝子の解析

##### PacBio RS を用いた全ゲノムシーケンスによる Y 染色体上の無精子症原因遺伝子の同定

1 例の PacBio RS による全ゲノムシーケンスにより、平均長 7.8 kb のリードが得られた。しかしながら、Y 染色体上のパンドローム配列は塩基の相同性も高く、またその長さも 9 kb ~ 3.5 Mb にも及ぶことから、今回のリードだけでは、重複領域をユニークに被覆することが出来なかった。一方、Illumina HiSeq による全ゲノムシーケンス解析の結果、新規の SNV 63,901 個、indel 48,855 個が確認された。そのうち、non-synonymous な新規 SNV は 331 個、cording 領域の新規 indel は 67 個であり、これらの SNV を含む遺伝子は 266 個、indel を含む遺伝子は 65 個であった。Y 染色体に関しては SNV が 12,929 個、indel が 1,272 個であったが、non-synonymous な新規 SNV や cording 領域の新規 indel は含まれていなかった。無精子症患者の 1 割に AZF 領域の欠失がみられ、AZFa, b, c の 3 領域のうち、特に AZFa と AZFb の領域の欠失は顕微鏡下精巣内精子回収術による精子の回収が不可能であることから、これら 2 つの AZF 領域内に無精子症の原因遺伝子が存在する可能性が考えられた。そこで、これら 2 つの AZF 領域内及び近傍に存在する遺伝子上の変異を、PacBio より得られたリードを用いて BLAST サーチにより確認を行った。その結果、既知の SNV であるが、非コード領域の変異や遺伝子上流及び下流に存在する変異が確

認められた。今後、多数の健常者と無精子症患者を対象として、サンガーシーケンスにより変異を解析し、無精子症の原因遺伝子を同定する必要がある。

#### Y染色体AZFc領域内に存在する遺伝子のコピー数と男性不妊症との関連解析

AZFc領域はパンドローム構造からなり、DAZ, BPY2, CDY, TTTY4, GOLGA2P2Yなどの遺伝子が複数コピー存在している。本解析では、これらAZFc領域内の遺伝子のコピー数と男性不妊症との関連性を解析した。解析の結果、DAZ遺伝子のコピー数が少ないほど無精子症と有意な関係を示し、さらにBPY2, TTTY, GOLGA2P2Y遺伝子の欠失が無精子症と有意な関係を示すことが明らかになった。

#### (4)その他の精液パラメータ及び男性不妊症関連遺伝子の解析

##### GWASにより同定された男性繁殖形質関連遺伝子座4 SNPと精液パラメータ及び男性不妊症との関連解析

米国 Hutterite 集団を対象とした GWAS により、男性の繁殖形質 (family size, birth rate) に関連する 41 SNP が同定された。これらの SNP のうち 4 SNP (rs7867029, rs12870438, rs7174015, rs724078) が Chicago 在住の男性において精子濃度、精液量、総精子数、総運動精子数のいずれかと相関することが報告された。今回、これら 4 SNP が日本人男性において、精液パラメータと関連を示すのか replication 解析を行った。さらに男性不妊症との関連性についても検討を行った。日本人 2 集団におけるメタ解析の結果、精液パラメータと有意な相関を示す SNP は認められなかった。しかし、男性不妊症との関連解析においては、rs7867029 と rs7174015 は乏精子症 (rs7867029: OR = 1.70,  $P = 0.024$  [log-additive]; rs7174015: OR = 6.52,  $P = 0.0099$  [dominant]) と、rs12870438 は無精子症 (OR = 10.90,  $P = 0.00087$  [recessive])、及び乏精子症 (OR = 8.54,  $P = 0.015$  [recessive]) と相関を示すことが分かった。男性不妊症と相関を示した 3 SNP は Hutterite 集団を対象とした GWAS において family size と相関をした SNP であった。従って family size と関連を示した SNP 近傍の遺伝子が精子形成に関与していることが示唆された。

##### GWASにより同定された卵巣刺激ホルモンFSH 関連遺伝子座と精液パラメータとの関連解析

3495人の中国人を対象にしたGWASにより、アロマトラーゼをコードするCYP19A1遺伝子上に存在するrs2414095 SNPがエストラジオールやFSHレベルと強い関連を示すことが報告された。本解析では、このSNPが日本人男性においてもFSHレベルと関連を示すのかどうか検討を行った。その結果、日本人男性においてもFSHレベルと強い相関( $r_{STD} = 0.15$ ,  $P = 9.7 \times 10^{-5}$ )を示すことが明らかになった。

FSHは男性ではセルトリ細胞に刺激を与え、精子産生に関与している。従って、FSHレベルと関連を示したSNPは精子産生にも影響を及ぼすのではないかと考え、次にrs2414095 SNPと精液パラメータとの関連性を検討した。その結果、精子濃度( $r_{STD} = 0.073$ ,  $P = 0.032$ )や総精子数( $r_{STD} = 0.074$ ,  $P = 0.027$ )と関連を示すことが明らかになった。つまりCYP19A1遺伝子上のrs2414095 SNPは血中FSH濃度の調節を介して、精子産生に関与していることを示唆した。

本研究により、男性不妊症と関連する遺伝子、及び精子産生に影響を及ぼす遺伝子が複数個同定された。今後、これらの遺伝子の精子形成に関わる詳細なメカニズムを解明していく必要がある。

#### 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)

1. Youichi Sato, Atsushi Tajima, Motoki Katsurayama, Shiari Nozawa, Miki Yoshiike, Eitetsue Koh, Jiro Kanaya, Mikio Namiki, Kiyomi Matsumiya, Akira Tsujimura, Kiyoshi Komatsu, Naoki Itoh, Jiro Eguchi, Issei Imoto, Aiko Yamauchi, Teruaki Iwamoto. An independent validation study of three single nucleotide polymorphisms at the sex hormone-binding globulin locus for testosterone levels identified by genome-wide association studies. Hum Reprod Open (2017) 1 pp.1-8, DOI: 10.1093/hropen/hox002. 査読有
2. Kiyotake Yamamoto, Hiroyuki Mizuguchi, Natsumi Tokashiki, Makoto Kobayashi, Motoyuki Tamaki, Youichi Sato, Hiroyuki Fukui, Aiko Yamauchi. Protein kinase C- signaling regulates glucagon secretion from pancreatic islets. J Med Invest (2017) 64 (1-2): 122-128, DOI: 10.2152/jmi.64.122. 査読有
3. Youichi Sato, Atsushi Tajima, Motoki Katsurayama, Shiari Nozawa, Miki Yoshiike, Eitetsue Koh, Jiro Kanaya, Mikio Namiki, Kiyomi Matsumiya, Akira Tsujimura, Kiyoshi Komatsu, Naoki Itoh, Jiro Eguchi, Issei Imoto, Aiko Yamauchi, Teruaki Iwamoto. A replication study of a candidate locus for follicle-stimulating hormone levels and association analysis for semen quality traits in Japanese men. J Hum Genet (2016) 61 (11): 911-915, DOI: 10.1038/jhg.2016.82. <http://www.lib.tokushima-u.ac.jp/repository/metadata/109999> 査読有

4. Mohammad Jabasini, Ashraf Ewis, Youichi Sato, Yutaka Nakahori, Yoshinobu Baba. Anomalous Separation of Small Y-Chromosomal DNA Fragments on Microchip Electrophoresis. *Sci Pharm* (2016) 84 (3): 507-513, DOI: 10.3797/scipharm.1603-01. 査読有
  5. Youichi Sato, Atsushi Tajima, Kouki Tsunematsu, Shiari Nozawa, Miki Yoshiike, Eitetsue Koh, Jiro Kanaya, Mikio Namiki, Kiyomi, Matsumiya, Akira Tsujimura, Kiyoshi Komatsu, Naoki Itoh, Jiro Eguchi, Issei Imoto, Aiko Yamauchi, Teruaki Iwamoto. An association study of four candidate loci for human male fertility traits with male infertility. *Hum Reprod* (2015) 30 (6): 1510-1514, DOI: 10.1093/humrep/dev088. 査読有
  6. Youichi Sato, Atsushi Tajima, Kouki Tsunematsu, Shiari Nozawa, Miki Yoshiike, Eitetsue Koh, Jiro Kanaya, Mikio Namiki, Kiyomi, Matsumiya, Akira Tsujimura, Kiyoshi Komatsu, Naoki Itoh, Jiro Eguchi, Issei Imoto, Aiko Yamauchi, Teruaki Iwamoto. Lack of replication of four candidate SNPs implicated in human male fertility traits: a large-scale population-based study. *Hum Reprod* (2015) 30 (6): 1505-1509, DOI: 10.1093/humrep/dev081. 査読有
  7. Youichi Sato, Toshikatsu Shinka, Shiari Nozawa, Miki Yoshiike, Eitetsue Koh, Jiro Kanaya, Mikio Namiki, Kiyomi Matsumiya, Akira Tsujimura, Kiyoshi Komatsu, Naoki Itoh, Jiro Eguchi, Aiko Yamauchi, Teruaki Iwamoto, Yutaka Nakahori. Y chromosome haplogroup D2a1 is significantly associated with high levels of luteinizing hormone in Japanese men. *Andrology* (2015) 3 (3): 520-525, DOI: 10.1111/andr.12026. 査読有
  8. Youichi Sato, Toshikatsu Shinka, Ashraf A. Ewis, Aiko Yamauchi, Teruaki Iwamoto, Yutaka Nakahori. Overview of genetic variation in the Y chromosome of modern Japanese males. *Anthropological Science* (2014) 122 (3): 131-136, DOI: 10.1537/ase.140709. 査読有
  9. Youichi Sato, Teruaki Iwamoto, Toshikatsu Shinka, Shiari Nozawa, Miki Yoshiike, Eitetsue Koh, Jiro Kanaya, Mikio Namiki, Kiyomi Matsumiya, Akira Tsujimura, Kiyoshi Komatsu, Naoki Itoh, Jiro Eguchi, Aiko Yamauchi, Yutaka Nakahori, Y Chromosome gr/gr Subdeletion Is Associated with Lower Semen Quality in Young Men from the General Japanese Population but Not in Fertile Japanese Men. *Biol Reprod* (2014) 90 (6): 116, 1-8, DOI: 10.1095/biolreprod.114.118810, 査読有
  10. Mai Nagao, Youichi Sato, Aiko Yamauchi, A meta-analysis of the association of PPAR rs1801282 polymorphism and NSAID usage with the risk of developing cancer. *Biol Pharm Bull* (2014) 37 (6): 1062-1067, DOI: 10.1248/bpb.b14-00160. 査読有
  11. Mai Nagao, Youichi Sato, Aiko Yamauchi, Meta-Analysis of Interleukin Polymorphisms and NSAID Usage Indicates Correlations to the Risk of Developing Cancer. *Int J Genomic Med* (2014) 2:1, 100011, DOI: 10.4172/2332-0672.1000113. 査読有
- 〔学会発表〕(計 7 件)
1. 内田 将央, 佐藤 陽一, 古城 公佑, 岩本 晃明: AZFc 部分欠失 gr/gr 欠失例の臨床像の検討, 第 61 回日本生殖医学会学術講演会, 2016 年 11 月 3 日 . パシフィコ横浜 (神奈川県横浜市)
  2. Imani Soushi, Youichi Sato, Shimozawa Tatsuya, Iwamoto Teruaki, Aiko Yamauchi: Association analyses between copy numbers of genes in the azoospermia factor c (AZFc) region on the Y chromosome and male infertility, The 13th International Congress of Human genetics, 2016 年 4 月 6 日 . 国立京都国際会館 (京都府京都市)
  3. Youichi Sato, Atsushi Tajima, Katsurayama Motoki, Issei Imoto, Aiko Yamauchi, Iwamoto Teruaki: A replication study of four candidate loci for sex hormone levels previously identified by genome-wide association studies, The 13th International Congress of Human Genetics, 2016 年 4 月 5 日 . 国立京都国際会館(京都市)
  4. 今仁 聡志, 佐藤 陽一, 下澤 辰也, 岩本 晃明, 山内 あい子: Y 染色体上 azoospermia factor c (AZFc) 領域内に存在する遺伝子のコピー数と男性不妊症との関連解析, 第 38 回日本分子生物学会・第 88 回日本生化学会大会 合同大会, 2015 年 12 月 2 日 . 神戸ポートアイランド (兵庫県神戸市)
  5. 葛山 元貴, 佐藤 陽一, 田嶋 敦, 井本 逸勢, 岩本 晃明, 山内 あい子: 性ホルモン関連遺伝子座 3 SNPs の日本人男性を対象とした replication 解析, 第 54 回日本薬学会・日本薬剤師会・日本病院薬剤師会中国四国支部学術大会, 2015 年 10 月 31 日 . 高知市文化プラザかるぽーと(高知県高知市)
  6. 佐藤 陽一, 常松 晃希, 田嶋 敦, 井本 逸勢, 山内 あい子, 岩本 晃明: 男性生殖能力関連候補遺伝子座 4 SNPs の日本人男性

を対象とした精液パラメータ及び男性不妊症との関連解析，日本人類遺伝学会第59回大会，2014年11月20日・タワーホテル船堀（東京江戸川区）

7. 下澤 辰也，佐藤 陽一，岩本 晃明，山内 あい子：日本人男性におけるY染色体上DAZ遺伝子の欠失パターンと精液パラメータとの関連解析，日本人類遺伝学会第59回大会，2014年11月20日・タワーホテル船堀（東京江戸川区）

〔その他〕

ホームページ

<http://www.tokushima-u.ac.jp/ph/faculty/labo/inf/>

## 6. 研究組織

### (1) 研究代表者

佐藤 陽一 (SATO, Youichi)  
徳島大学・大学院医歯薬学研究部・准教授  
研究者番号：10363160

### (2) 研究分担者

山内 あい子 (YAMAUCHI, Aiko)  
徳島大学・大学院医歯薬学研究部・教授  
研究者番号：30122253

井本 逸勢 (IMOTO, Issei)  
徳島大学・大学院医歯薬学研究部・教授  
研究者番号：30258610

岩本 晃明 (IWAMOTO, Teruaki)  
国際医療福祉大学・大学病院・教授  
研究者番号：60046117

### (3) 連携研究者

田嶋 敦 (TAJIMA, Atsushi)  
金沢大学・医薬保健研究域医学系・教授  
研究者番号：10396864