

令和 2 年 5 月 28 日現在

機関番号：23903

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2017～2019

課題番号：17K11203

研究課題名(和文)体細胞に着目した精子形成メカニズムの解明と男性不妊症治療への新規開拓

研究課題名(英文)Explanation of the spermatogenesis mechanism which aimed at the somatic cells, and new pioneering of male infertility treatment.

研究代表者

神谷 浩行(Kamiya, Hiroyuki)

名古屋市立大学・医薬学総合研究院(医学)・研究員

研究者番号：00311910

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,600,000円

研究成果の概要(和文)：正常精巣からの体細胞であるLeydig細胞とSertoli細胞の分離から始めた。パーコール法では分離層が多数でてくるため、コンタミが問題となる。その中で複数回行うことにより、よりLeydig細胞の層はほぼ確立してきた。一方Sertoli細胞の分離も同様に行ったが、Leydig細胞と違って、Sertoli細胞の単独での分離は難しいことが判明した。このため体細胞の分離代表としてLeydig細胞に重点を置いての研究を行うこととした。Leydig細胞は70%以上の確率で分離が行えることが判明した。Sertoli細胞についてはmicrodissection法で精細管を切り出すことで、分離を行っている。

研究成果の学術的意義や社会的意義

パーコール法による細胞分離を行った。Sertoli細胞の分離は難しいが、Leydig細胞は高率に分離することができた。Sertoli細胞の分離についてはmicrodissectionにより精細管を切り出すことに成功した。今後ごく少数の細胞からのPCRの確立がSertoli細胞の機能解析に期待ができる。

研究成果の概要(英文)：We tried to separate Leydig cells and Sertoli cells from the normal testis. We performed the Percoll method to isolate the Leydig cell and Sertoli cell. We detect many isolated layers by the Percoll method. We could not separate the Sertoli cells, because there were many contaminations in the Sertoli cells layer. But we could separate the Leydig cells. Now we performed the microdissection method for the separation of Sertoli cells.

研究分野：泌尿器科

キーワード：男性不妊症 Sertoli細胞 Leydig細胞 パーコール法 microdissection

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19、CK - 19 (共通)

### 1. 研究開始当初の背景

現在 iPS 細胞の臨床応用が様々な分野で応用されつつある。しかし精子形成において、ヒトへの応用は倫理面での問題があり、現実的ではない。私達は、男性不妊症に対する遺伝子治療を目標に、一貫して研究を行ってきた。その中で精巣および精子への遺伝子導入を実験動物を用いておこない、lipofection 法、electroporation 法、アデノウイルスベクター法による、遺伝子導入効率と安全性についてそれぞれの特徴を証明した。これらは現在、臨床応用に向けて研究を進めている。以前は絶対不妊といわれた非閉塞性無精子症に対しては、顕微鏡下精巣内精子採取術(MD-TESE)の導入により、精子を採取できることを報告してきた。しかし、MD-TESE を施行した症例の 50~70%では精子が採取できない。また高度乏精子症でありながら、MD-TESE で精巣内に精子、精細胞が存在しない Sertoli cell only syndrome(SCOS)が 40%以上に存在する。胎児期の精巣ですでに精原細胞が存在しないということは考えがたい。これは体細胞と精細胞におけるパラクリンとくに、体細胞の異常があるのではないかと考えられる。このことより精子形成障害の解明においては精細胞に対する研究ではなく、体細胞である Sertoli 細胞と Leydig 細胞の機能を解明する必要性が生じてきている。

### 2. 研究の目的

男性不妊症における補助生殖医療技術の進歩は著く、顕微鏡下に精巣内精子を採取する手術(MD-TESE)は標準治療となった。しかし実際の精子が見つかる確率は 30%前後である。MD-TESE において、体細胞である Sertoli 細胞や Leydig 細胞は存在するが、精子どころか精子細胞あるいは精母細胞すらみつからない症例が 50-70%存在する。それらは精細胞を維持する体細胞の機能不全によるものと考えられる。そのため精子そのものの精細胞ではなく、体細胞である Sertoli 細胞および Leydig 細胞をターゲットとした治療が必要と考えた。そこで本研究では、精細胞と体細胞の相互のシグナル伝達経路および精子形成に関連する遺伝子を同定し、無精子症である男性不妊症の治療の開発に応用することを目的とした。

まずは正常精巣での体細胞の分離を行う。その際に FACS やパーコール法があるため効率の良いほうをおこなう。そのうえで造精機能障害モデル動物を作成する。その中で体細胞を分離を行い、その細胞に増加あるいは減少した遺伝子検索を行う。またその中の液性成分を確認する。その上で男性不妊症患者に同様な病態が起きているかを確認する。同様な病態が確認された動物モデルの精巣から遺伝子検索を行う。その遺伝子が判明したところで、その遺伝子を作成する。その遺伝子を当教室が確立している電気刺激あるいはアデノウイルスベクターを用いて、遺伝子欠損しているモデル動物の精巣に遺伝子導入を行う。

そこに精子形成が確認できれば、その遺伝子が不妊関連遺伝子となり、導入自体が治療につながる。これは体細胞に着目するため、次世代へ伝播する心配はないということがメリットである。

### 3. 研究の方法

男性不妊症モデルラットと正常ラットの精巣を用いて、精巣内のホルモン成分、および液性成分の違いを MAGPIX<sup>®</sup>にて測定する。ここで体細胞である Sertoli 細胞と Leydig 細胞に関連する成分をピックアップする。その上で測定された成分の精巣内分布を免疫染色で確認する。さらにモデルラット精巣と正常ラット精巣で遺伝子発現の増減を検索する。

これにより先ほどの造精機能障害精巣から変化のあった遺伝子を測定する。これで男性不妊症モデルラットの精巣に、判明した遺伝子をアデノウイルスベクター法あるいはエレクトロポレーション法で遺伝子導入することで造精機能障害の回復が起こるか検討する。また導入した精巣内の液性成分を再度測定し、導入方法での成分変化を測定する。

#### 1. 男性不妊症モデルマウス（以下モデルマウス）の準備

##### (1) 先天異常モデル：

フルタミド（抗アンドロゲン剤）を胎児（母体内）投与することによる停留精巣作製する。停留精巣モデルマウスは非ステロイド性抗アンドロゲン剤である flutamide を、妊娠マウスに 15 mg/日・連日腹腔内投与し、生まれてきた仔を停留精巣モデルマウスとして用いる。（約 80%の雄ラットが停留精巣モデルとなる。）

##### (2) ホルモン異常モデル：

LH-RH analogue を成獣マウスに投与することによる男性不妊症モデル作製する。酢酸リュープロレリンを成獣マウスに皮下注射し、アンドロゲンを去勢レベルとする。こうすることで下垂体からのホルモンが抑制され、精巣自体直接刺激をすることなく造精機能低下が引き起こされる。薬剤投与後 2～3ヶ月後に精巣を採取する。

##### (3) 精巣毒性モデル：

ブズルファンを成獣マウスに投与することによる男性不妊症モデルを作製する。抗癌剤を皮下注射し、直接造精機能を低下させる。この方法では細胞周期そのものの障害による造精機能低下が引き起こされる。薬剤投与後 2～3ヶ月後精巣を採取する。

#### 2. 精巣内液性成分、ホルモン成分の検討、精巣内分布の確認

各種モデル精巣および正常精巣をホモジナイドのうえ、MAGPIX<sup>®</sup>を用いてホルモン成分および液性成分を各種マーカーを用いて解析を行う。ここで判明した液性成分の存在場所を、各種免疫染色を行い同定する。その中で体細胞である Sertoli 細胞および Leydig 細胞に分布している成分を同定する。

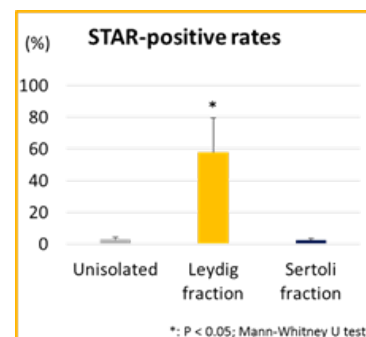
#### 3. 精細胞、Sertoli 細胞および Leydig 細胞からの遺伝子検索

上記 1. で得られた各モデル動物と正常動物の精巣内に存在する mRNA の違いを測定する。具体的には次世代シーケンサーにより定量(RNA シーケンス)する。男性不妊症モデル精巣から分離した Sertoli 細胞、Leydig 細胞を用いて 3'-RNA 増幅を行う。

#### 4. 研究成果

正常細胞からの体細胞である Leydig 細胞と Sertoli 細胞の分離から始めた。FACS を用いての細胞分離を行った。正常マウスからの精巣組織を使用した。細胞数が少なく、複数回行っても一定結果が得られなかった。このためラットの精巣を使用した。しかし同様に結果が均一にならない。そこで FACS を用いての細胞分離は、分離高率に安定性がないこと、コンタミが大きすぎるのが問題と考えられた。分離の確認は Leydig 細胞と Sertoli 細胞に特異的に存在する遺伝子の PCR あるいは免疫染色を行っていた。

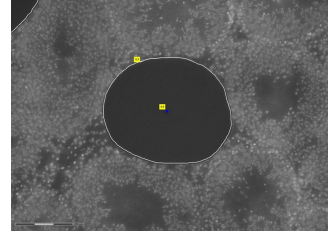
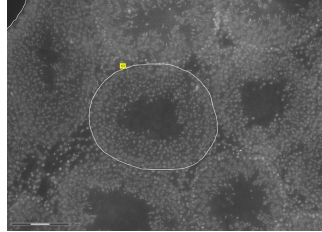
このため、次にパーコール法での分離を試みた。パーコール法では分離層が多数でくるため、コンタミが問題となる。その中で複数回行うことにより、より Leydig 細胞の層はほぼ確立してきた。一方 Sertoli 細胞の分離も同様に行ったが、Leydig 細胞と違って、Sertoli 細胞の単独での分離は難しいことが判明した。このため体細胞の分離代表として Leydig 細胞に重点を置いての研究を行うこととした。



Leydig 細胞は 70% 以上の確率で分離が行えることが判明した。

Sertoli 細胞については microdissection 法に変更し精細管を切り出すことで、分離を行っている。

現在モデル動物作成に移行している。抗がん剤を使ってのモデル、および LH-RH analog を用いての男性不妊症、また手術による停留精巣モデルを作成している。



精細管内での造精機能障害を確認したところ、精子形成の減少が観察された。このためこの造精機能障害について検討した。そこで間質の浮腫が引き起こされていることに着目した。そこでは炎症系の反応が起こっていると考えられ、現在各種サイトカインの変化を PCR および染色で確認している。

#### 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕(計 3 件)

Iwatsuki Shoichiro, Sasaki Shoichi, Taguchi Kazumi, Mizuno Kentaro, Okada Atsushi, Kubota Yasue, Umemoto Yukihiro, Hayashi Yutaro, Yasui Takahiro: Effect of obesity on sperm retrieval outcome and reproductive hormone levels in Japanese azoospermic men with and without Klinefelter syndrome. *Andrology*, 5(1):82-86, 2017(doi: 10.1111/andr.12281)

Nozaki Satoshi, Naiki Taku, Hamamoto Shuzo, Ando Ryosuke, Iida Keitaro, Kawai Noriyasu, Mizuno Kentaro, Okada Atsushi, Umemoto Yukihiro, Yasui Takahiro: A case of delayed radiation myelopathy of the thoracic vertebrae following low dose radiation therapy for metastatic renal cell carcinoma. *Urology Case Reports*, 11:66-68, 2017(doi: 10.1016/j.eucr.2017.01.005.)

Takeda Tomoki, Iwatsuki Shoichiro, Hamakawa Takashi, Mizuno Kentaro, Kamiya Hiroyuki, Umemoto Yukihiro, Kubota Hiroki, Kubota Yasue, Sasaki Shoichi, Yasui Takahiro: Chromosomal anomalies and sperm retrieval outcomes of patients with non-obstructive azoospermia: a case series. *Andrology*, 5(3):473-476, 2017(doi: 10.1111/andr.12338.)

〔学会発表〕(計 11 件)

Iwatsuki Shoichiro, Umemoto Yukihiro, Takeda Tomoki, Nozaki Satoshi, Yasui Takahiro: Lamina propria thickening of seminiferous tubules in patients with azoospermia progresses with aging. 16th Urological Association of Asia Congress 2018, 2018.4.17-21, Kyoto, Japan

Nozaki Satoshi, Iwatsuki Shoichiro, Takeda Tomoki, Kubota Hiroki, Kamiya Hiroyuki, Sasaki Shoichi, Umemoto Yukihiro, Yasui Takahiro: Isolation of testicular somatic cells using DSA lectin and percoll methods. 第 106 回日本泌尿器科学会総会、2018.4.19-22、京都市

Iwatsuki Shoichiro, Takeda Tomoki, Nozaki Satoshi, Kubota Hiroki, Kamiya Hiroyuki, Sasaki Shoichi, Umemoto Yukihiro, Yasui Takahiro: Decreased expression of P-type ATPase in pubertal rat cryptorchid testis and its relation to thermal environment. 第 106 回日本泌尿器科学会総会、2018.4.19-22、京都市

Umemoto Yukihiro, Sasaki Shoichi, Iwatsuki Shoichiro, Takeda Tomoki, Nozaki Satoshi, Kubota Hiroki, Kubota Yasue, Hamakawa Takashi, Kamiya Hiroyuki, Yasui Takahiro: CK18- and AMH-positive Sertoli cells facilitate the elucidation of spermatogenesis dysfunction. American Urological Association Annual Meeting 2018, 2018.5.18-21, San Francisco, USA

Takeda Tomoki, Iwatsuki Shoichiro, Nozaki Satoshi, Kubota Hiroki, Kamiya Hiroyuki, Sasaki Shoichi, Umemoto Yukihiro, Yasui Takahiro: The effect of obstructed seminal tract duration on intratubular cell numbers. American Urological Association Annual Meeting 2018, 2018.5.18-21, San Francisco, USA

Iwatsuki Shoichiro, Umemoto Yukihiro, Takeda Tomoki, Nozaki Satoshi, Yasui Takahiro: Decreased expression of P-Type ATPases during puberty in rat cryptorchid testes and its relation to thermal environments. American Urological Association Annual Meeting 2018, 2018.5.18-21, San Francisco,

USA

Iwatsuki Shoichiro, Takeda Tomoki, Nozaki Satoshi, Kobayashi Takahiro, Kubota Yasue, Kubota Hiroki, Kamiya Hiroyuki, Umemoto Yukihiro, Yasui Takahiro: Peripheral blood cell counts of azoospermic men in relation to testicular histopathology. American Urological Association Annual Meeting 2019, 2019.5.3-6, Chicago, USA

Iwatsuki Shoichiro, Takeda Tomoki, Nozaki Satoshi, Kobayashi Takahiro, Kubota Yasue, Kubota Hiroki, Kamiya Hiroyuki, Umemoto Yukihiro, Yasui Takahiro: Influence of aging on sperm retrieval and tubular hyalinization in men with idiopathic nonobstructive azoospermia. American Urological Association Annual Meeting 2019, 2019.5.3-6, Chicago, USA

Nozaki Satoshi, Iwatsuki Shoichiro, Takeda Tomoki, Kubota Hiroki, Kamiya Hiroyuki, Sasaki Shoichi, Umemoto Yukihiro, Yasui Takahiro: LH signal in testis contributes to the maintenance of interstitial fluid homeostasis. American Urological Association Annual Meeting 2019, 2019.5.3-6, Chicago, USA

Nozaki Satoshi, Iwatsuki Shoichiro, Takeda Tomoki, Kubota Hiroki, Kamiya Hiroyuki, Sasaki Shoichi, Umemoto Yukihiro, Yasui Takahiro: Isolation of testicular somatic cells using DSA lectin and percoll. American Urological Association Annual Meeting 2019, 2019.5.3-6, Chicago, USA

Iwatsuki Shoichiro, Takeda Tomoki, Nozaki Satoshi, Nishio Hidenori, Kobayashi Takahiro, Mizuno Kentaro, Umemoto Yukihiro, Hayashi Yutaro, Yasui Takahiro: Necessity for long-term follow-up of testicular function in boys with a history of hypospadias. The Societies for Pediatric Urology 67th Annual Meeting, 2019.5.5, Chicago, USA

6 . 研究組織

(1)研究分担者

研究分担者氏名：安井 孝周

ローマ字氏名：Yasui Takahiro

所属研究機関名：名古屋市立大学大学院医学研究科

部局名：腎・泌尿器科学分野

職名：教授

研究者番号（8桁）：40326153

研究分担者氏名：梅本 幸裕

ローマ字氏名：Umemoto Yukihiro

所属研究機関名：名古屋市立大学大学院医学研究科

部局名：高度医療教育研修センター

職名：教授

研究者番号（8桁）：80381812

研究分担者氏名：水野 健太郎

ローマ字氏名：Mizuno Kentaro

所属研究機関名：名古屋市立大学大学院医学研究科

部局名：小児泌尿器科学分野

職名：准教授

研究者番号（8桁）：70448710

研究分担者氏名：岩月 正一郎

ローマ字氏名：Iwatsuki Shoichiro

所属研究機関名：名古屋市立大学大学院医学研究科

部局名：腎・泌尿器科学分野

職名：助教

研究者番号（8桁）：70595397

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計3件（うち査読付論文 3件/うち国際共著 3件/うちオープンアクセス 3件）

1. 著者名 Iwatsuki Shoichiro, Sasaki Shoichi, Taguchi Kazumi, Mizuno Kentaro, Okada Atsushi, Kubota Yasue, Umemoto Yukihiro, Hayashi Yutaro, Yasui Takahiro	4. 巻 5
2. 論文標題 Effect of obesity on sperm retrieval outcome and reproductive hormone levels in Japanese azoospermic men with and without Klinefelter syndrome.	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Andrology	6. 最初と最後の頁 82-86
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1111/andr.12281	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 該当する

1. 著者名 Nozaki Satoshi, Naiki Taku, Hamamoto Shuzo, Ando Ryosuke, Iida Keitaro, Kawai Noriyasu, Mizuno Kentaro, Okada Atsushi, Umemoto Yukihiro, Yasui Takahiro	4. 巻 11
2. 論文標題 A case of delayed radiation myelopathy of the thoracic vertebrae following low dose radiation therapy for metastatic renal cell carcinoma.	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Urology Case Reports	6. 最初と最後の頁 66-68
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.eucr.2017.01.005.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 該当する

1. 著者名 Takeda Tomoki, Iwatsuki Shoichiro, Hamakawa Takashi, Mizuno Kentaro, Kamiya Hiroyuki, Umemoto Yukihiro, Kubota Hiroki, Kubota Yasue, Sasaki Shoichi, Yasui Takahiro	4. 巻 5
2. 論文標題 Chromosomal anomalies and sperm retrieval outcomes of patients with non-obstructive azoospermia: a case series.	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Andrology	6. 最初と最後の頁 473-476
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1111/andr.12338.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 該当する

〔学会発表〕 計11件（うち招待講演 0件/うち国際学会 7件）

1. 発表者名 Nozaki Satoshi, Iwatsuki Shoichiro, Takeda Tomoki, Kubota Hiroki, Kamiya Hiroyuki, Sasaki Shoichi, Umemoto Yukihiro, Yasui Takahiro
2. 発表標題 Isolation of testicular somatic cells using DSA lectin and percoll methods.
3. 学会等名 第106回日本泌尿器科学会総会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Iwatsuki Shoichiro, Takeda Tomoki, Nozaki Satoshi, Kubota Hiroki, Kamiya Hiroyuki, Sasaki Shoichi, Umemoto Yukihiro, Yasui Takahiro
2. 発表標題 Decreased expression of P-type ATPase in pubertal rat cryptorchid testis and its relation to thermal environment.
3. 学会等名 第106回日本泌尿器科学会総会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Umemoto Yukihiro, Sasaki Shoichi, Iwatsuki Shoichiro, Takeda Tomoki, Nozaki Satoshi, Kubota Hiroki, Kubota Yasue, Hamakawa Takashi, Kamiya Hiroyuki, Yasui Takahiro
2. 発表標題 CK18- and AMH-positive Sertoli cells facilitate the elucidation of spermatogenesis dysfunction.
3. 学会等名 American Urological Association Annual Meeting 2018 (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 野崎 哲史、武田 知樹、岩月 正一郎、田口 和己、窪田 裕樹、神谷 浩行、梅本 幸裕、佐々木 昌一、安井 孝周
2. 発表標題 Micro-TESEにおける組織採取量と採精率の検討。
3. 学会等名 第105回日本泌尿器科学会総会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Nozaki Satoshi, Takeda Tomoki, Iwatsuki Shoichiro, Hamakawa Takashi, Taguchi Kazumi, Fujii Yasuhiro, Kubota Hiroki, Kamiya Hiroyuki, Umemoto Yukihiro, Yasui Takahiro
2. 発表標題 Low sample volume cases have high sperm retrieval rates in microdissection testicular sperm extraction.
3. 学会等名 Association Annual Meeting 2017 (国際学会)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 武田 知樹、岩月 正一郎、野崎 哲史、神谷 浩行、窪田 裕樹、窪田 泰江、松本 洋介、伴野 千尋、澤田 祐季、佐藤 剛、佐々木 昌一、梅本 幸裕、杉浦 真弓、安井 孝周
2. 発表標題 名古屋市立大学病院での他施設連携による精子採取の成績
3. 学会等名 第39回中部生殖医学会学術集会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Iwatsuki Shoichiro, Takeda Tomoki, Nozaki Satoshi, Kobayashi Takahiro, Kubota Yasue, Kubota Hiroki, Kamiya Hiroyuki, Umemoto Yukihiro, Yasui Takahiro
2. 発表標題 Peripheral blood cell counts of azospermic men in relation to testicular histopathology.
3. 学会等名 American Urological Association Annual Meeting 2019 (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Iwatsuki Shoichiro, Takeda Tomoki, Nozaki Satoshi, Kobayashi Takahiro, Kubota Yasue, Kubota Hiroki, Kamiya Hiroyuki, Umemoto Yukihiro, Yasui Takahiro
2. 発表標題 Influence of aging on sperm retrieval and tubular hyalinization in men with idiopathic nonobstructive azoospermia.
3. 学会等名 American Urological Association Annual Meeting 2019 (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Nozaki Satoshi, Iwatsuki Shoichiro, Takeda Tomoki, Kubota Hiroki, Kamiya Hiroyuki, Sasaki Shoichi, Umemoto Yukihiro, Yasui Takahiro
2. 発表標題 LH signal in testis contributes to the maintenance of interstitial fluid homeostasis.
3. 学会等名 American Urological Association Annual Meeting 2019 (国際学会)
4. 発表年 2019年



1. 発表者名 Nozaki Satoshi, Iwatsuki Shoichiro, Takeda Tomoki, Kubota Hiroki, Kamiya Hiroyuki, Sasaki Shoichi, Umemoto Yukihiro, Yasui Takahiro
2. 発表標題 Isolation of testicular somatic cells using DSA lectin and percoll.
3. 学会等名 American Urological Association Annual Meeting 2019 (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Iwatsuki Shoichiro, Takeda Tomoki, Nozaki Satoshi, Nishio Hidenori, Kobayashi Takahiro, Mizuno Kentaro, Umemoto Yukihiro, Hayashi Yutaro, Yasui Takahiro
2. 発表標題 Necessity for long-term follow-up of testicular function in boys with a history of hypospadias.
3. 学会等名 The Societies for Pediatric Urology 67th Annual Meeting (国際学会)
4. 発表年 2019年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究分担者	安井 孝周  (Yasui Takahiro)  (40326153)	名古屋市立大学・医薬学総合研究院(医学)・教授   (23903)	
研究分担者	水野 健太郎  (Mizuno Kentaro)  (70448710)	名古屋市立大学・医薬学総合研究院(医学)・准教授   (23903)	
研究分担者	岩月 正一郎  (Iwatsuki Shoichiro)  (70595397)	名古屋市立大学・医薬学総合研究院(医学)・助教   (23903)	

## 6. 研究組織（つづき）

	氏名 (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究 分 担 者	梅本 幸裕  (Umemoto Yukihiro)  (80381812)	名古屋市立大学・医薬学総合研究院（医学）・教授     (23903)	