

平成 22 年 6 月 3 日現在

研究種目： 基盤研究 (S)  
 研究期間： 2005～2009  
 課題番号： 17109005  
 研究課題名 (和文) 神経可塑性モデルとしての神経因性疼痛の発症・認識機構の体系的研究  
 研究課題名 (英文) Systematic study on the mechanism of generation, maintenance and recognition of neuropathic pain, a model of neural plasticity

研究代表者  
 伊藤 誠二 (ITO SEIJI)  
 関西医科大学・医学部・教授  
 研究者番号： 80201325

研究成果の概要：高齢社会の日本にとって慢性疼痛の適切な管理が患者本人の生活の質の向上だけでなく、慢性疼痛による経済的損失という社会面からも求められている。これまで帯状疱疹後神経痛をはじめとする神経因性疼痛は痛覚伝達系の形質転換や神経回路網の再構築といった非可逆的な器質的変化のため難治性と信じられてきた。本研究では神経損傷部位からの持続的入力によるタンパクのリン酸化や生理活性物質の産生亢進などの可塑的、機能的変化で神経因性疼痛が発症・維持されていることを明らかにした。慢性疼痛が治療可能であると考え、客観的診断法の確立、治療に向けた末梢神経の再生などのトランスレーショナル研究を推進した。

研究成果の概要：Neuropathic pain such as postherpetic neuralgia is a clinical problem in Japan of the aged society. Successful pain management is required both for the quality of life of patients suffering from persistent pain and for societal economic costs of pain. Although neuropathic pain has been believed to be intractable due to long-term alterations such as phenotype change and reorganization of neural network in the pain transmission system, the present study demonstrates that chronic pain is generated and maintained by plastic, functional changes such as protein phosphorylation and increase in production/release of biologically active substances caused by continuous inputs from peripheral tissues. We hypothesize that chronic pain is curable and has promoted translational research on objective diagnosis and nerve regeneration for treatment.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2005年度	25,400,000	7,620,000	33,020,000
2006年度	20,200,000	6,060,000	26,260,000
2007年度	18,500,000	5,550,000	24,050,000
2008年度	13,000,000	3,900,000	16,900,000
2009年度	9,400,000	2,820,000	12,220,000
総計	86,500,000	25,950,000	112,450,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：基礎医学・病態医化学

キーワード：慢性疼痛・神経可塑性・神経再生・分子イメージング

## 1. 研究開始当初の背景

(1) 神経因性疼痛でみられる脊髄後角の神経可塑的变化である中枢性感作は、認知症と関連する海馬の記憶・学習にみられる可塑的变化の長期増強と驚くほど共通性があり、疼痛反応は分子から個体レベルで体系的かつ長期間行動が観察できることからその発症維持機構の解明が注目を集めていた。

(2) 2000年のアメリカ議会による“痛みの10年”宣言にみられるように、痛みの克服は長年にわたる人類の課題である。疼痛研究は高齢化社会を迎える日本にあって個人の生活の質の向上だけでなく医療費の軽減など社会的にも貢献できると期待された。

## 2. 研究の目的

神経因性疼痛に焦点を当て、神経型一酸化窒素合成酵素 (nNOS) の活性化を指標にタンパクのリン酸化や遺伝子発現変化によるシナプス可塑性の分子機構から、脊髄組織の神経回路網の可視化、*in situ*でのNOS活性化機構、さらにPETによる*in vivo*分子イメージングまで体系的に解析を行い、神経因性疼痛の発症・維持・認識機構を解明することを目的としてスタートした。本研究は(1)学術的見地から神経因性疼痛に伴う神経可塑性の分子機構の解明、(2)臨床応用を視野に入れた痛みの診断治療法の開発などトランスレーショナル研究の推進を目的とした。

## 3. 研究の方法

- (1) 遺伝子改変マウスを用いた疼痛行動
- (2) 免疫組織化学と回路のイメージング
- (3) 蛋白質化学とプロテオミクス解析
- (4) 新規生体分子の探索と機能解析
- (5) ポジトロンエミッショントモグラフィ
- (6) 末梢神経の疼痛反応と神経再生

## 4. 研究成果

### (1) 神経因性疼痛の発症維持機構の解明

～遺伝子改変マウスを用いた疼痛モデルの疼痛行動・機能解析からわかったこと～  
末梢組織に加えられた熱や機械的な侵害刺激は、一次求心性線維の中枢端から興奮性神経伝達物質グルタミン酸 (Glu) を遊離させ、反射等の侵害刺激に対する逃避・除去行動により痛みは消失する。神経損傷に伴う神経因性疼痛では、帯状疱疹後神経痛のように帯状疱疹が治癒後も痛みが持続し、難治性に

なることが少なくない。その原因として一次求心性線維の細胞体が存在する後根神経節 (DRG) 細胞での遺伝子発現の変化やその中枢端でのシナプス伝達の効率化、脊髄後角のミクログリアの活性化など痛覚伝達経路に様々な神経可塑的变化が生じることが報告されている。本研究では、細胞内伝達カスケードに関与する数多くの遺伝子改変マウスに神経因性疼痛モデルを作製してその発症維持機構を体系的に解析した。本研究で明らかとなった脊髄における神経因性疼痛の発症維持機構を図1に要約している。

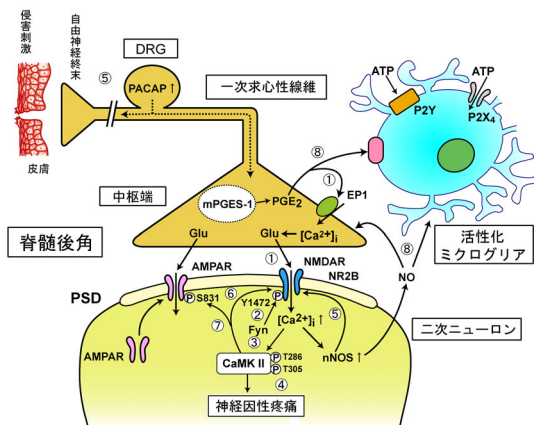


図1. 脊髄における神経因性疼痛の発症維持機構

①膜型プロスタグランジンE合成酵素-1 (mPGES-1)により中枢端で産生されたPGE<sub>2</sub>がシナプス終末のPGE受容体EP1に作用してGlu遊離を促進すること、②Glu受容体はAMPA受容体 (AMPA) とNMDA受容体 (NMDAR)があり、Ca<sup>2+</sup>透過型チャンネルで神経可塑性に関与するNMDARはNR1とNR2のサブユニットで構成される。NMDARの多様性はC末端側に非常に長い細胞内部分を有するNR2サブユニットA-Dにより決められる。4種類のNR2サブユニットの中で、NR2Bの1472番目のTyr残基 (Y1472)のリン酸化が神経因性疼痛に関与すること、③Srcキナーゼファミリーの1種FynキナーゼがY1472のリン酸化に関与すること、④Y1472をPhe (F)に置換してY1472FノックインマウスY1472F-KIでNMDARのCa<sup>2+</sup>流入の増大がみられず、Ca<sup>2+</sup>/カルモジュリンキナーゼII (CaMKII)のT286の自己リン酸化が生じないことから神経因性疼痛が生じないことを明らかにした。以上の結果、タンパクのリン酸化という可逆的な機能的変化により神経因性疼痛が維持されており、海馬等の記憶・学習ではNMDAR-CaMKIIの活性化は短期記憶

(数時間)に関与し、長期記憶(1日以上)には関与しないと考えられているが、神経因性疼痛の1週間以上の持続にPGE<sub>2</sub>の産生-NMDA受容体-CaMKIIの活性化が関与するという全く新しい知見が得られた。

## (2) 神経型一酸化窒素合成酵素(nNOS)の活性化機構~NMDAR複合体のダイナミクス~

NMDARは後シナプス膜肥厚(PSD)で100以上のタンパクと解離会合を行い、神経活動に伴うダイナミックな可塑的变化を引き起こす。図1の⑤神経因性疼痛モデルのDRGで発現誘導されたpituitary adenylate cyclase-activating polypeptide(PACAP)は神経終末に輸送され、グルタミン酸と相乗的にnNOSの細胞膜へのトランスロケーションを促進すること、⑥T286の自己リン酸化により活性化されたCaMKIIもPSDにトランスロケーションすること、⑦CaMKIIの標的分子の1つがAMPAであることを明らかにした。nNOSとCaMKIIはいずれも試験管内でCa<sup>2+</sup>とCaMで活性化されることがよく知られているが、本研究から、神経因性疼痛モデルの脊髄では、NMDARのCa<sup>2+</sup>流入によるCa<sup>2+</sup>濃度のグラジエントがあり、nNOSとCaMKIIの活性化にはPSDへのトランスロケーションを必要とし、NMDAR複合体タンパクの解離会合のダイナミクスによりNO産生と標的分子のリン酸化による可塑性変化が生じ、神経因性疼痛が持続することが明らかとなってきた。

脊髄の限局された刺激入力応答部位での生化学的解析やプロテオミクス解析のためのサンプル調製では、大脳1個(約1g)相当量を得るのに100匹以上のモデル動物が必要となり、これまで報告はなかった。本研究では、野生型とY1472F-KIマウスで無処置群、神経因性疼痛モデル(1週間)群の4群のマウス腰部の脊髄後角(各130-140匹)からPSD画分を精製し、プロテオミクス解析をおこなった。その結果、PSDに局在し神経因性疼痛に関与する標的候補分子2つを同定し、現在、ノックアウトマウスを作製して、2分子の機能解析の準備を進めている。

nNOSのトランスロケーションの分子機構を解明するために、トランスロケーションがイメージングできる系を確立し、解析を行った。nNOSのトランスロケーションに必要な濃度はNMDA単独では細胞死を起こす500μMから1mMであったが、1-10nM PACAPとの共刺

激でNMDAの必要濃度が50から100分の1の10μMまで下がった。生体で遊離されるGlu濃度でのnNOSの活性化機構が明らかとなり、本研究で神経因性疼痛動物モデルを用いることにより反応の場の重要性が示された。

## (3) 神経細胞-神経細胞、神経細胞-グリア間相互作用における生理活性物質の役割~PGE<sub>2</sub>の多彩な作用とNOの相加効果~

1週間にも及ぶ神経因性疼痛の維持には一次求心性線維の細胞体が存在するDRGの遺伝子発現の変化やミクログリアの活性化など神経細胞-神経細胞、神経細胞-グリア細胞間相互作用が加わり、複雑になる。NMDARのCa<sup>2+</sup>流入の増大により脊髄後角の二次ニューロンではNOと同時にPGE<sub>2</sub>の産生が生じると考えられる。神経因性疼痛の維持には、シナプスにおける神経伝達だけでなく、液性因子が細胞間メッセンジャーとして関与する反応の場として脊髄後角を考える必要がある。

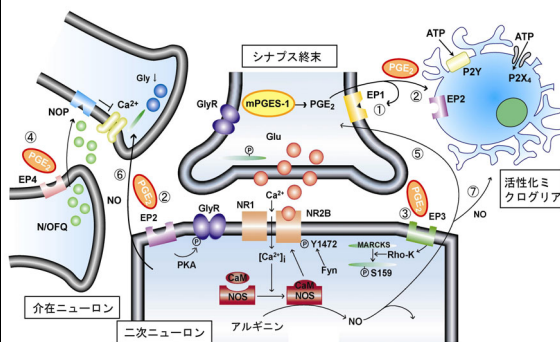


図2. PGE<sub>2</sub>の神経因性疼痛維持に関する多彩な作用点

mPGES-1 ノックアウトマウスでは神経因性疼痛と活性化ミクログリアの集合が生じない。PGE<sub>2</sub>はEP受容体EP1-4サブタイプを介して多彩な作用を示すことがよく知られているが、図2は本研究で明らかになったPGE<sub>2</sub>の作用点を要約している。①NO産生はNO蛍光指示薬DAF-FMでイメージングできる。前述のようにCa<sup>2+</sup>動員とカップルするEP1がシナプス終末からGluを遊離させ、NO産生を促進すること、②Gsを介してプロテインキナーゼA(PKA)とカップルするEP2が、グリシン受容体をリン酸化することがすでに報告されているが、本研究ではミクログリアの遊走を抑制すること、③脳でのプロテインキナーゼC(PKC)の主要な基質Myristoylated alanine-rich C-kinase substrate(MARKS)はアクチン-細胞骨格系の制御による分泌やトラフィックングに関与し、Giとカップ



ルする EP3 が Rho キナーゼを活性化して MARCKS の Ser159 残基のリン酸化により NOS を活性化すること、ノシセプチン (N/OFQ) は 17 個のアミノ酸からなるオピオイド様ペプチドで、N/OFQ で髄腔内投与により疼痛作用を示す。N/OFQ の受容体 NOP ノックアウトマウスで N/OFQ だけでなく PGE<sub>2</sub> によるアロディニアも消失する。④Gs を介して PKA とカップルする EP4 が N/OFQ の遊離を促進することを示し、EP1-4 受容体を介する中枢性感作における PGE<sub>2</sub> の多彩な作用点を明らかにした。

PGE<sub>2</sub> により産生亢進する NO が⑤逆行性メッセンジャーとして従来の cGMP-プロテインキナーゼ G (PKG) によるシナプス終末から Glu 遊離を促進すること、⑥NO の新しい作用機構として着目されている Cys 残基の S-ニトロシル化によりアクチンの重合を阻害して神経伝達物質の遊離を抑制すること、さらに⑦活性化ミクログリアの遊走を抑制することを示した。PGE<sub>2</sub> と NO は、1) 興奮性神経伝達物質 Glu の遊離促進、2) 抑制系神経伝達物質グリシン作用の脱抑制によるシナプスでの伝達効率の増加、3) 活性化ミクログリアの遊走抑制において細胞間情報伝達物質として神経細胞—神経細胞、神経細胞—グリア細胞間相互作用に相加効果を示し、神経因性疼痛の維持に関与することが明らかとなった。

#### (4) 客観的診断法の開発～ポジトロンエミッショントモグラフィ (PET) による疼痛の *in vivo* イメージング～

1) ヒトへの応用を視野に入れた痛みの客観的診断法の開発のため、サルを用いた PET による NOS 活性の *in vivo* イメージングを試みた。①坐骨神経部分的結紮による Seltzer モデルでサルの神経因性疼痛モデルの確立、②鎮静作用を有し鎮痛作用がないプロパホールの静脈投与と筋弛緩剤の併用下、BIS モニターで脳波を測定して麻酔深度を調節しながら疼痛反応を維持した状態での PET 測定系の確立、③NOS 阻害薬 7-NI (IC<sub>50</sub>=1.1 μM) をリード化合物として合成した [<sup>14</sup>C]NOI による PET 測定、④高親和性 NO 阻害剤 AR-R (IC<sub>50</sub>=15 nM) をリード化合物として合成した [<sup>18</sup>F]NOI による PET 測定を行った。NOS 阻害薬は小脳の NO 産生を抑制したが、高親和性 [<sup>18</sup>F]NOI でも特異的集積がみられなかった。

2) 大脳皮質での痛覚認識に対して NMDA

受容体の関与を明らかにするために、大脳皮質の NMDA 受容体 NR1 サブユニットを選択的に欠如させたマウスに神経因性疼痛モデルを作製し疼痛閾値を測定すると、疼痛反応が低下し、PET 測定で大脳機能が低下していた。疼痛の認識に大脳皮質の NMDA 受容体が関与することを示唆するものである。PET 測定には、測定用リガンドの迅速合成が必須であり、慢性疼痛の客観的診断の実用化には、コスト面でも厳しい面がある。今後、質量顕微鏡を用いて慢性疼痛のバイオマーカーを探索し、客観的診断法の開発を進める予定である。

#### (5) 末梢性感作機構の解明と神経再生へのアプローチ～神経再生のイメージング～

関節リウマチや片頭痛には有効な治療薬が開発される一方、神経再生により神経因性疼痛の患者の激痛が消失したことが報告されている。図3に示すように、神経損傷後におこる神経再生の過程を経時的かつ非侵襲

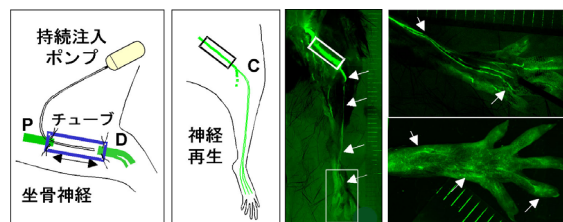


図3. Thy1-YFP-Tg マウスの末梢神経再生モデル

的に評価するために、神経特異的に YFP 蛍光タンパクを発現する Thy1-YFP トランスジェニック (Tg) マウスを用いて、4 週間持続的に薬物を注入できるポンプを装着した末梢神経再生の *in vivo* イメージングモデルを確立した。手術後 1-2 週で消失した神経由来の蛍光が、経時的に伸長し手術後 8 週には指先まで到達する様子が確認できた。末梢組織で産生され、疼痛に関与する神経栄養因子を 4 週間持続注入したマウスで神経再生が促進された。疼痛反応の神経再生への関与が示唆されたことから、Thy1-YFP-Tg マウスとノックアウトマウスを交配させることにより、疼痛関連分子の中で、神経再生に関与する機能分子の解析を推進した。その結果、一次求心性線維の中枢端で神経因性疼痛を誘発・持続させ、行動を制限することが末梢側の神経再生を促進する可能性と、神経細胞の軸索伸長に非神経細胞 Schwann 細胞が関与することが示された。神経再生には、場、成長因子と細胞が必要である。反応の場における細胞間相互作用の重要性が明らかになりつつある。

5. 主な発表論文等

[雑誌論文] (計 92 件)

- 1) Matsumura S, Kunori S, Mabuchi T, Katano T, Nakazawa T, Abe T, Watanabe M, Yamamoto T, Okuda-Ashitaka E, Ito S. Impairment of CaMKII activation and attenuation of neuropathic pain in mice lacking NR2B phosphorylated at Tyr1472. *Eur. J. Neurosci.* **in press**, 2010. 査読有
- 2) Tada H, Yao I (12 人中 5 番目), et al. Fbxo45, a novel ubiquitin ligase, regulates synaptic activity. *J. Biol. Chem.* **285**, 3840-3849, 2010. 査読有
- 3) Ohnishi T, Matsumura S, Ito S. Translocation of neuronal nitric oxide synthase to the plasma membrane by ATP is mediated by P2X and P2Y receptors. *Mol. Pain* **5**, 40(1-12), 2009. 査読有
- 4) Lu J, Katano T, Okuda-Ashitaka E, Oishi Y, Urade S, Ito S. Involvement of S-nitrosylation of actin in inhibition of neurotransmitter release by nitric oxide. *Mol. Pain* **5**, 58(1-16), 2009. 査読有
- 5) Kunori S, Matsumura S, Mabuchi T, Tastumi S, Sugimoto Y, Minami T, Ito S. Involvement of prostaglandin F<sub>2α</sub> receptor in ATP-induced mechanical allodynia. *Neuroscience* **163**, 362-371, 2009. 査読有
- 6) Yoshii S, Ito S, Shima M, Taniguchi A, Akagi A. Functional restoration of rabbit spinal cord using collagen-filament scaffold. *J. Tissue Eng. Regen. Med.* **3**, 19-25, 2009. 査読有
- 7) Unezaki S, Ito S (5 人中 5 番目), et al. Effects of neurotropic factors on nerve regeneration monitored by *in vivo* imaging in thyl-YFP transgenic mice. *J. Neurosci. Methods* **178**, 308-315, 2009. 査読有
- 8) Katano T, Furue H, Okuda-Ashitaka E, Tagaya M, Watanabe M, Yoshimura M, Ito S. N-Ethylmaleimide-sensitive fusion protein (NSF) is involved in central sensitization in the spinal cord through GluR2 subunit composition switch after inflammation. *Eur. J. Neurosci.* **27**, 3161-3170, 2008. 査読有
- 9) Ohnishi T, Okuda-Ashitaka E, Matsumura S, Katano T, Nishizawa M, Ito S. Characterization of signaling pathway for the translocation of neuronal nitric oxide synthase to the plasma membrane by PACAP. *J. Neurochem.* **105**, 2271-2285, 2008. 査読有
- 10) Takagi K, Okuda-Ashitaka E (13 人中 2 番目), Matsumura S (13 人中 6 番目), Ito S. (13 人中 13 番目), et al. Involvement of stem cell factor and its receptor tyrosine kinase *c-kit* in pain regulation. *Neuroscience* **153**, 1278-1288, 2008. 査読有
- 11) Moriuchi H, Okuda-Ashitaka E (9 人中 3 番目), Ito S (9 人中 7 番目), et al. Molecular characterization of a novel type of prostamide/prostaglandin F synthase, belonging to the thioredoxin-like Superfamily. *J. Biol. Chem.* **283**, 792-801, 2008. 査読有
- 12) Matsui K, Ito S (10 人中 9 番目), et al. Natural antisense transcript stabilizes inducible nitric oxide synthase mRNA in Rat Hepatocytes. *Hepatology* **47**, 686-697, 2008. 査読有
- 13) Tsukada H. Application of animal PET for drug development. *Jpn. J. Clin. Radiol.* **53**, 866-875, 2008. 査読有
- 14) Sasaki A, Ito S (8 人中 7 番目), et al. Different roles of nitric oxide synthase-1 and -2 between herpetic and postherpetic allodynia in mice. *Neuroscience* **150**, 459-466, 2007. 査読有
- 15) Xu L, Mabuchi T, Katano T, Matsumura S, Okuda-Ashitaka E, Sakimura K, Mishina M, Ito S. Nitric oxide (NO) serves as a retrograde messenger to activate neuronal NO synthase in the spinal cord via NMDA receptors. *Nitric oxide* **17**, 18-24, 2007. 査読有
- 16) Xu L, Okuda-Ashitaka E, Matsumura S, Mabuchi T, Okamoto S, Sakimura K, Mishina M, Ito S. Signal pathways coupled to activation of neuronal nitric oxide synthase in the spinal cord by nociceptin/orphanin FQ. *Neuropharmacology* **52**, 1318-1325, 2007. 査読有
- 17) Katano T, Mabuchi T, Okuda-Ashitaka E, Inagaki N, Kinumi T, Ito S. Proteomic identification of a novel isoform of collapsin response mediator protein-2 (CRMP-2) in spinal nerves peripheral to dorsal root ganglia. *Proteomics* **6**, 6085-6094, 2006. 査読有
- 18) Okuda-Ashitaka E, Minami T, Matsumura S, Takeshima H, Reinscheid RK, Civelli O, Ito S. The opioid peptide nociceptin/orphanin FQ mediates prostaglandin

E<sub>2</sub>-induced allodynia, tactile pain associated with nerve injury. *Eur. J. Neurosci.* **23**, 995-1004, 2006. 査読有

19) Xu L, Matsumura S, Mabuchi T, Takagi K, Abe T, Ito S. In situ measurement of neuronal nitric oxide synthase activity in the spinal cord by NADPH-disphorase histochemistry. *J. Neurosci. Methods* **150**, 174-184, 2006. 査読有

20) Matsumura S, Abe T, Mabuchi T, Katano T, Takagi K, Okuda-Ashitaka E, Tatsumi S, Nakai Y, Minami T. and Ito S. Rho-kinase mediates spinal nitric oxide formation by prostaglandin E<sub>2</sub> via EP3 subtype. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **338**, 550-557, 2005. 査読有

21) Muratani T, Ito S (6人中6番目), et al. Preemptive analgesia by zaltoprofen that inhibits bradykinin action and cyclooxygenase in a post-operative pain model. *Neurosci. Res.* **51**, 427-433, 2005. 査読有

22) Abe T, Matsumura S (15人中2番目), Ito S (15人中15番目), et al. Fyn kinase-mediated phosphorylation of NMDA receptor NR2B subunit at Tyr1472 is essential for maintenance of neuropathic pain. *Eur. J. Neurosci.* **22**, 1445-1454, 2005. 査読有

23) Tatsumi S, Matsumura S (10人中4番目), Ito S (10人中10番目), et al. Involvement of Rho-kinase in inflammatory and neuropathic pain through phosphorylation of myristoylated alanine-rich C-kinase substrate (MARKS). *Neuroscience* **131**, 491-498, 2005. 査読有

[学会発表] (計 77 件)

1) Ito S. Characterization of signaling pathways for the translocation of neuronal nitric oxide synthase to the plasma membrane by pituitary adenylate cyclase-activating polypeptide (PACAP). The 3rd Asian Pain Symposium, Fukuoka, July 18, 2008.

2) Ito S. Maintenance of neuropathic pain by interaction of nitric oxide synthase and cyclooxygenase pathways. The 14th Takeda Science Foundation Symposium on Bioscience Kyoto, April 10-12, 2006.

[図書] (計 7 件)

1) 伊藤誠二、他、真興交易医書出版部、慢性疼痛の発生・維持の機序、「慢性疼痛の理解

と医療提携」、宮崎東洋・北出利勝編、2008、57-69

2) 伊藤誠二、昭和堂、神経損傷の生化学的分析-慢性化で生体の感受性はどう変わるのか、「慢性痛はどこまで解明されたか-臨床・基礎医学から痛みへのアプローチ」菅原努監修・中井吉英編、2005、103-116

[産業財産権]

○出願状況 (計 2 件)

名称: 神経因性疼痛を抑制するピロリジン類縁体及びその製造方法

発明者: 伊藤誠二、他 3 名

権利者: 関西医科大学、他

種類: 特許

番号: 国際公開 (W02007/142028)

出願年月日: 2006 年 6 月 6 日

国内外の別: 国外

名称: プロリン類縁体

発明者: 伊藤誠二、他 3 名

権利者: 関西医科大学、他

種類: 特許

番号: 特開 (2005-153755)

出願年月日: 2005 年 12 月 1 日

国内外の別: 国内

[その他]

ホームページ等

<http://www3.kmu.ac.jp/medchem/>

<http://www2.kmu.ac.jp/bmrc/>

## 6. 研究組織

### (1) 研究代表者

伊藤 誠二 (ITO SEIJI)

関西医科大学・医学部・教授

研究者番号: 80201325

### (2) 研究分担者

芦高 恵美子 (OKUDA-ASHITAKA EMIKO)

関西医科大学・医学部・講師

研究者番号: 50291802

松村 伸治 (MATSUMURA SHINJI)

関西医科大学・医学部・講師

研究者番号: 70276393

塚田 秀夫 (TSUKADA HIDEO)

浜松ホトニクス株式会社・中央研究所・PET

センター長

研究者番号: 10393951 (H21.9: 辞退)

### (3) 研究協力者

矢尾 育子 (YAO IKUKO)

関西医科大学・医学部・助教

研究者番号: 60399681