

## 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 5 月 9 日現在

機関番号：17601

研究種目：基盤研究(C)

研究期間：2009～2011

課題番号：21591979

研究課題名（和文）麻酔薬のオレキシン細胞活動に及ぼす影響－オレキシン系は麻酔薬の標的か－

研究課題名（英文）Effects of anesthetics on orexin cell- Is orexin system a target of anesthetics -

研究代表者

白阪 哲朗 (SHIRASAKA TETSURO)

宮崎大学・医学部・准教授

研究者番号：00274788

研究成果の概要（和文）：脳弓下視床下部 (PFH) および外側視床下部 (LH) 領域のオレキシン (ORX) 細胞の電気生理学的特徴は活動電位の幅が広く、周囲細胞と異なる波形 (2 相性) を示し、睡眠時に比較して覚醒時に発火頻度が増大することが明らかになった。意識下自由行動下の状態でラットに各種麻酔薬（セボフルラン、プロポフォール、デクスメドトミジン、ケタミン、ムシモール）を投与すると PFH および LH の ORX 細胞は麻酔薬の種類によって異なる反応を示すことが明らかになった。麻酔薬投与に伴う ORX 細胞活動の変化は、脳波上の変化と一致した。

研究成果の概要（英文）：The electrophysiological characteristics of ORX cell in perifornical area (PFH) and lateral hypothalamus (LH) is wide action potential and biphasic wave form which are different from surrounding cells in the hypothalamus. It is appeared that they frequently firing during awake period more than sleep period. ORX cells indicated various responses against several anesthetics (sevoflurane, propofol, dexmedetomidine, ketamine, muscimol) in conscious freely moving rats. The Changes in ORX cell activity were accordance with the changes in EEG.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2009 年度	2,800,000	840,000	3,640,000
2010 年度	600,000	180,000	780,000
2011 年度	300,000	90,000	390,000
年度			
年度			
総計	3,700,000	1,110,000	4,810,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：外科系臨床医学・麻酔・蘇生学

キーワード：脳・神経、薬理学、生理学、生理活性、麻酔、オレキシン

1. 研究開始当初の背景 麻酔薬が意識消失をもたらす作用機構の詳細は明らかでない。従来、麻酔と睡眠は別物と考えられてきたが、調節機構を一部共有することが明らかになってきた。オレキシン (ORX-A, B) は 1998 年に視床下部から発見された神経ペプチドで、その機能は特に覚醒の維持に重要で麻酔の覚

醒機構においても ORX 系が関与していることが報告されている。例えば ORX をラットの脳室内に投与すると、チオペンタール等の静脈麻酔薬による麻酔時間を短縮し、吸入麻酔薬投与下で脳波上覚醒反応をもたらす。また、ORX 拮抗薬である SB-334867 をラットの脳室内に投与するとチオペンタールの麻酔時間

を延長する。吸入麻酔薬であるセボフルランあるいはイソフルランをラットに暴露すると脳内の ORX 神経の Fos 蛋白発現が選択的に抑制される。また ORX 神経除去マウスは吸入麻酔からの覚醒が遅延する。すなわちこれらの吸入麻酔薬は選択的に ORX 神経を抑制することが示唆される。また、覚醒機能と関連のある視床下部室傍核(PVN)に ORX を投与すると脱分極反応をもたらす、細胞の興奮性は増大する。 $\alpha_2$  受容体作動薬で、鎮静薬として使用されるデクスメドミジンを PVN ニューロンに投与すると膜電位は過分極し、細胞の興奮性は低下するが、デクスメドミジンを ORX-A 投与前に PVN ニューロンに前灌流すると ORX-A による脱分極反応は消失する (Preliminary data)。このように麻酔薬と ORX 系との間で in vivo および in vitro の研究において相互作用が認められる。これらの事実より、麻酔薬による鎮静作用発現過程や覚醒過程において中枢の ORX 系に変化が生じることが予想される。つまり麻酔薬は ORX 系との相互作用によって鎮静・催眠作用を発現すると考えられる。吸入麻酔薬は ORX 神経の Fos 蛋白発現を抑制するが、直接的な ORX 神経活動に及ぼす影響については明らかでない。睡眠・覚醒の調節に重要な役割を担う視床下部は麻酔薬の作用部位であり、ORX を分泌する神経細胞が豊富に存在する。脳弓周囲視床下部 (Perifornical hypothalamus; PFH) および外側視床下部 (Lateral hypothalamus; LH) の神経は覚醒期に活動性が高く、ORX 細胞の Fos 蛋白発現も覚醒期に高い。腹側被蓋野 (ventral tegmental area; VTA) は ORX 神経の投射を密に受けるとともに、脳幹や脊髄に投射する ORX 軸索の主要経路である。PFH および LH の VTA に投射する 20% 以上の細胞は ORX を含む。よって VTA を刺激すると逆行性に ORX 細胞を活性化できる。青斑核 (LC) は、睡眠経路の一部で麻酔薬の標的部位と考えられている。また ORX 神経の 10% は同側の LC に投射しているため LC を刺激すると逆行性に PFH および LH の ORX 細胞を刺激できる。そこで本研究では VTA および LC 領域に電気刺激を与えることで逆行性に ORX 細胞を刺激することによって生じる活動電位の特徴 (波形の振幅、潜時、発火頻度等) で ORX 細胞を同定し、さらに細胞染色を行って ORX 細胞を確認する。このように周囲の非 ORX 細胞との違いも調べ、記録部位と活動電位の波形の特徴から ORX 細胞を同定できるようにする。次にラットを意識下の状態で ORX 細胞活動を記録しながら吸入麻酔薬あるいは静脈麻酔薬を投

与して、麻酔導入から覚醒における ORX 神経の活動電位の発火様式の変化を調べる。このようにして麻酔薬による鎮静・催眠作用と ORX の覚醒作用との関係を明らかにしたい。

2. 研究の目的 1. 急性モデルの実験 (ガラス電極および金属電極を用いた細胞外記録および細胞染色; Fig. 1) 最初に麻酔下でラットの VTA に電気刺激を与えて反応する (刺激に対して活動電位を生じる) PFH および LH の細胞の活動電位を記録する。一定の電気刺激を与えてその細胞が反応して生じる活動電位の特徴 (スパイクの幅、振幅、Long-lasting later positive deflection; LPD; Fig. 2、自発発火頻度) をガラス電極 (1 本) および金属電極 (1 本) で記録して分析する。その細胞が記録細胞であることを後で確認するために Neurobiotin (Nb; Vector laboratories Inc.) をガラス電極から細胞に投与する。また、実験終了後にその細胞が ORX 細胞であることを確認するために ORX 抗体を含む培養液で培養し確認する。ORX 細胞の多くは自発活動電位があり発火頻度は少ない。このようにして PFH および LH に存在する ORX 細胞の活動電位の特徴と存在部位を把握する。同様に LC (青斑核) に電気刺激を与えて PFH および LH の反応した細胞の誘発電位と細胞染色の結果で ORX 細胞の活動電位の特徴と存在部位を把握する。

2. 慢性モデルでの実験 (金属電極を用いた single unit activity の記録) ラットを意識下自由行動下の状態にして単一活動電位記録を行う。これは金属微小電極 (8 本) で記録する。密閉性のあるケージにラットを移して意識下自由行動下の状態で、PFH および LH 領域の細胞の活性が高い覚醒期に実験を行う。麻酔薬として吸入麻酔薬と静脈麻酔薬を投与する。吸入麻酔薬の実験では酸素とセボフルラン (0.5-3 %) に暴露させて麻酔導入を行う。セボフルランに 2 時間暴露後、投与を中止して覚醒させる。この間の単一活動電位を記録する。同時に大脳皮質活動を観察するための脳波および身体活動を測定するための筋電図を記録する。また同時に循環動態の変化として血圧および心拍数も記録する。麻酔による PFH および LH の ORX 細胞の神経活動と大脳皮質および身体活動の変化を同時記録し、全身麻酔によってこれらのパラメータがどう影響されるかを調べる。麻酔薬は吸入麻酔薬以外にも静脈麻酔薬であるプロポフォールおよび muscimol (GABA 受容体作動薬) やデクスメドミジン ( $\alpha_2$  受容体作動薬) およびケタミン (NMDA 受容体拮抗薬) を用いる。麻酔薬投与によって単一活動電位に変化を

認める場合には、その濃度依存性についても調べる。拮抗薬のある麻酔薬（例：デクスメトミジンはヨヒンビン、プロポフォールおよび muscimol には gabazine）については拮抗薬投与によってその作用が拮抗されるかを調べる。拮抗作用についても濃度依存性の有無を調べる。

3. 研究の方法 平成 21 年度は、麻酔下でラットの頭部を固定した状態で腹側被蓋野 (VTA) あるいは青斑核 (LC) を刺激して脳弓周囲視床下部 (PFH) あるいは外側視床下部 (LH) 領域の細胞で誘発活動電位および自発活動電位を記録する。ガラス電極で活動電位を記録すると同時に Neurobiotin を細胞内に投与・標識し、実験終了後に ORX 抗体で培養・染色して記録細胞が ORX 細胞であることを確認する。平成 22 年度以降に行う予定の慢性モデル実験のために、並行する微小金属電極 (タングステン製 Fig. 1) を用いて同時記録を行い、金属性電極で記録したときの ORX 細胞の活動電位、自発発火活動の特徴を把握する。慢性モデルの実験ではラットを意識下自由行動下の状態で麻酔 (吸入麻酔薬および静脈麻酔薬) を施行し、脳波、筋電図とともに ORX 細胞の活動電位発火活動に及ぼす影響を調べる。

**平成 21 年度** 急性実験モデル：細胞外記録と細胞染色を行う。動物は雄性のウィスターラット (250-300g) を使用する。最初にネブプタール麻酔下で、薬物投与や血圧および心拍数測定に用いるカテーテルを右の大腿動静脈より挿入する。筋電図を板状筋から記録するために頸背部に電極 (AS633; Cooner Wire) を留置する。次にラットの頭部を脳定位固定装置 (Model SR-6R Narishige; 現有) に固定して皮質脳波を測定するためのステンレス製のネジ (ユニクロ; +A ナベ) を頭蓋骨に固定する。次に頭蓋骨に Bregma (Br) から後方 2-7 mm、midline から 3 mm の長さで左右対称に長方形の穴を開ける。細胞外記録と細胞染色 (イオントフォレーシス) はガラス電極 (Fig. 1) を用いて、Axoclamp-2A と A-M システム増幅器 (model 1700; Axon Instruments 現有) の連結装置で行う。記録電極挿入は Br 後方 2.2-3.4 mm、左右 0.6-1.8 mm の範囲で約 300  $\mu$ m 間隔で行う。刺激電極は、二極刺激電極 (ステンレス製 100  $\mu$ m) を同側の腹側被蓋野 (VTA; Br=-5.6mm, L=0.5mm, H=8.5mm) あるいは同側の青斑核 (LC; Br=-9.8mm, L=1.3mm, H=7.4mm) に留置し、定電流矩形波を刺激装置 (SEN-3401, 日本光電; 現有) で与える。細胞外記録と細胞染色は、signal/noise 比 (SN 比) が 7:1 以上によく単離された単一の PFH ある

いは LH の神経細胞で行う。自発発火頻度は 10 秒間隔で計算する。ORX 細胞記録が微小ガラス電極から金属電極に移行した際 (慢性モデルの実験) に活動電位の Long-lasting later positive deflection (LPD; Fig. 2) やスパイクの特徴 (潜時、振幅、間隔) の変化を評価するために並行する金属電極でも同時記録 (MEZ-8301; 日本光電) を行う。このため金属電極 (径 12.5  $\mu$ m) をガラス電極 (径 1 mm) に接着する (Fig. 1)。細胞染色は Neurobiotin (Nb; Vector Laboratories Inc) を 0.5M  $\text{CH}_3\text{COOK}$  に溶解して 4% とし、ガラス電極で投与する (Fig. 1)。電極は電流波 (振幅 0.5-4.0 nA, 間隔 200 ms) で標的細胞の発火頻度を調節できるまで細胞に近づけていく (Pinault et al, J Neurosci Methods 1996; 65: 113-36)。脳の両側において類似した電気生理学的特徴を持つ細胞のみ標識する。標識から 2-5 時間後にネブプタールを大量投与して心臓にヘパリン化 0.1M リン酸緩衝液と 4% パラホルムアルデヒドを灌流する。採脳し冷却した灌流液に 12 時間置き、30% スクロース液に 48 時間に浸す。PFH を含む脳切片 (40  $\mu$ m) を作製する (DTK-1500 Micro slicer; 堂坂イーエム 現有)。Tris-NaCl でリンスした後、切片を ORX-A に対するヤギポリクローナル IgG 抗体 (一次抗体) で 24 時間室温において培養する。次にヤギ IgG-Cy3 抗体 (二次抗体) と Cy2-conjugated streptavidin で 3 時間培養する。切片は蛍光顕微鏡下 (Eclipse 90i; Nikon) で調べる。Nb 染色細胞は緑色、ORX-A 陽性細胞は赤色に観察できる。(電極作製と細胞染色は、与那覇 哲と田村隆二が行う。細胞外記録は白阪 哲朗が行う。) この実験で ORX 細胞を周囲の非 ORX 細胞と比較分析を行って ORX 細胞の発火活動の特徴 (刺激から反応までの潜時、spike width、LPD 等) を把握する。VTA あるいは LC を刺激することによって得られた ORX 細胞の反応性および活動電位の特徴の相違も調べる。

Fig. 1

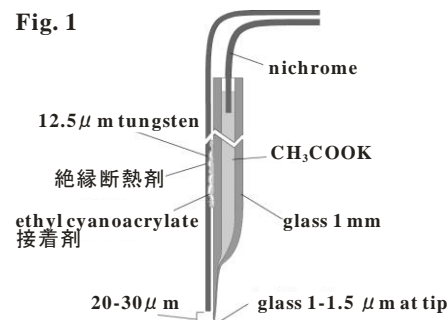
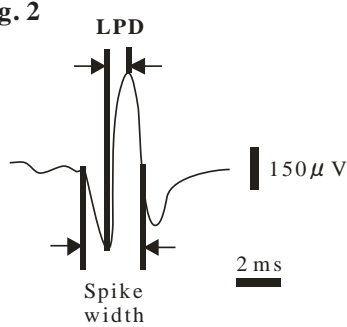
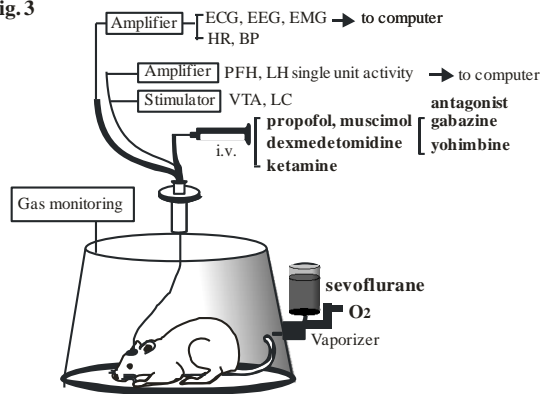


Fig. 2



平成 22 年度および 23 年度 慢性実験モデル：ラットが麻酔から覚醒した意識下自由行動下の状態で ORX 細胞の単一活動電位を記録する。そのためガラス電極では体動によって安定した記録が得られないので微小金属電極を用いる。本実験では、吸入麻酔薬も使用するため密閉性のある専用のケージ (Fig. 3) を用いる。

Fig. 3



麻酔はウレタン (1.8-2.5g/kg, i. p.) で行う。動脈圧測定および薬物投与のためのカテーテル挿入および脳波、筋電図および心電図電極装着を行う。ガイドカニューレを固定したテフロン製の基盤を頭蓋骨に装着する。カニューレ先端は PFH (Br=-3.14mm, L=0.5mm, H=8.3mm) あるいは LH の 3mm 上に留置。二極刺激電極を同側 VTA (Br=-5.6mm, L=0.5mm, H=8.5mm) あるいは同側 LC (Br=-9.8mm, L=1.3mm, H=7.4mm) に留置。活動電位は 8 本のタングステン線の微小電極 (12.5 μm) を備えたマイクロドライブで記録する。この実験で最も困難で時間を要するのは PFH および LH の単一活動電位の記録である。実験効率を良くするために記録電極は、エポキシレジン (model#6001, The EPOXYLITE) で多層コートしたタングステン線を作製し、それを用いる (エポキシレジンによるコーティングにより腐蝕しにくく、長期間脳内に留置しても記録可能である)。この電極は直径 12.5 μm で直径 0.6mm のガイド管に 8 本 (各電極の間隔は 200-300 μm) を束ねて挿入する。(電極は三人

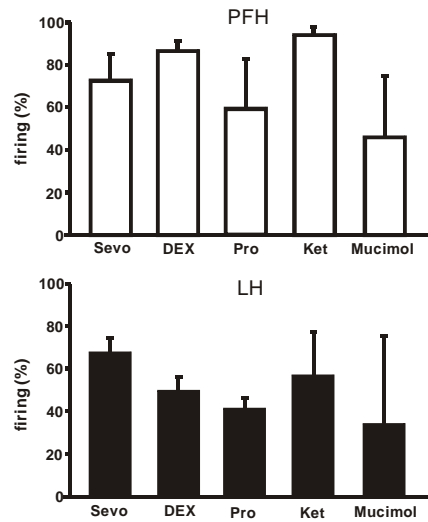
で協力して作製する) この 8 本の束になった電極を綺麗な単一活動電位が記録できるまでマイクロドライブで徐々に深部に進めていく。記録できる確率を高めるために 8 本の電極を使用する (Watanabe et al. Brain Res. 2004;995:97-108)。マイクロドライブは、微小電極を脳内に挿入するための装置で記録前に頭部に装着したテフロン製の基盤に固定する。微小電極、筋電図および脳波のアナログ信号は、A-M システム (model 1700) で増幅、デジタル化してソフト (CED1401 Plus; Spike 2 software; Cambridge Electronic Design) で解析しコンピューター画面上 (Afina AC4000; SOTEC) に示し記録する。急性実験と同様に VTA および LC 刺激によって誘発される活動電位を PFH あるいは LH で記録して ORX 細胞を同定する。SN 比が 3:1 以上の活動電位のみを記録する。活動電位の特徴および電極位置で ORX 細胞を同定する。ORX 細胞と予想される細胞の活動電位をとらえたら、自発発火活動と身体活動 (睡眠時、覚醒時および身体活動が活発な時) との関係を調べる。ORX 細胞は、覚醒時の筋緊張の増加している時に発火頻度が増大し、睡眠時の筋緊張の低下している時に発火活動は低下する (Lee et al, J Neurosci 2005;25:6716-20)。脳波はスペクトル分析 (δ 波, θ 波, α 波, β 波, γ 波) も行う。実験は、麻酔から完全に覚醒した術後 2 日以上経過して安定した ORX 細胞活動が記録できている状態で開始する。最初にコントロールとして各パラメータを 1 時間測定したのち麻酔薬投与を開始する。静脈麻酔薬 (プロポフォール, muscimol、デクスメトミジン、ケタミン) を静脈カテーテルから投与する。静脈麻酔薬は、loading dose なしに、持続投与を微量注入ポンプ (シリンジポンプ KDS101; 現有) で開始する。持続投与速度は実際に実験を行って決める。呼吸・循環抑制等の問題が生じた場合は投与量を適宜変更する。各静脈麻酔薬について投与速度で 3 群に分ける。吸入麻酔薬はセボフルランを用いて酸素 3l/min と気化器 (Vapor19.3; Dräger; 現有) で混合して投与する。投与濃度で次の 3 群に分ける。1 群: 1%, 2 群: 2%, 3 群: 3% とし、ケージ内のセボフルランおよび酸素濃度は持続モニター (Datex; IMI 現有) するとともに麻酔ガスは回収する (麻酔ガス回収装置; BRC)。各麻酔薬によって濃度依存性に反応が認められた場合には、拮抗薬を投与して各麻酔薬の作用が遮断されるかを確認する。記録終了後は、記録細胞位置確認のため先端中央電極に通電 (25-40 μA, 20-30 s) する。実験後にネン

ブタールを大量投与後採脳し、脳切片を作製後免疫染色して記録細胞の位置を確認する。

4. 研究成果 意識下のラットで、脳波、筋電図、血圧および心拍数を記録しながら刺激電極を腹側被蓋野(VTA; Br=-5.6mm, L=0.5mm, H=8.5mm)あるいは同側の青斑核(LC; Br=-9.8mm, L=1.3mm, H=7.4mm)に留置し、定電流矩形波を刺激装置で与えた。その刺激にたいする反応を脳弓周囲視床下部(PFH)あるいは外側視床下部(LH)領域の細胞で誘発活動電位および自発活動電位として記録した。VTAを1mA 2Hzで刺激してPFHで記録するとsignal/noise比(SN比)が7:1以上のよく単離された活動電位が記録できた。記録可能だった細胞は12個でそのうちオレキシン抗体の結合を認めたのは3個だった。オレキシン抗体陽性細胞(ORX細胞)の特徴はburst and suppression patternを認めたが、覚醒時には睡眠時に比較して有意に発火頻度が増大し、活動電位の振幅も大きかった。LCを刺激してPFHで記録した細胞のうちオレキシン抗体の結合を認めたのは11個だった。VTAあるいはLC刺激によって逆行性に刺激されたPFHおよびLHのORX細胞は、隣接した細胞(非ORX細胞)と異なる特徴的な発火様式や活動電位を示した。ORX細胞は活動電位の幅が広く周囲細胞と異なる波形(2相性)を示した。ORX細胞は安静時には発火頻度は小さいが、周囲刺激に対して発火頻度の増大を示した。ORX細胞活動が小さい時は脳波上徐波が認められた。覚醒時にORX細胞の発火頻度は有意に増大した( $147 \pm 25\%$ ;  $P = 0.003$ )。ラットが麻酔から覚醒した意識下自由行動下の状態でORX細胞の単一活動電位を記録した。脳弓周囲視床下部(Perifornical hypothalamus; PFH)および外側視床下部(Lateral hypothalamus; LH)のORX細胞活動を記録した。ORX細胞の特徴は活動電位の幅が広く、活動電位の後半にpositive deflectionを有し、周辺細胞と明らかに異なる特徴を有する。自由行動下で記録するとORX細胞は安静時には活動性は低く、刺激すると一過性に活動性が増した。脳波との関連を調べると、徐波睡眠期にはsilentでREM睡眠期はtonicとなり時にburst dischargeを示した。このORX細胞の発火頻度の変化は脳波の変化と相関した。ORX細胞の活動性が減少すると、筋電図上の筋緊張は減少し、脳波は徐波化し $\delta$ 波の発現が認められるようになった。ORX細胞の発火頻度の変化は、脳波や筋電図変化より早かった。ORX細胞の発火頻度と筋電図変化に相関関係は認めなかった。同じORX細胞でもPFHとLH領域で

必ずしも反応が同一ではなかった。

PFHおよびLHの各種麻酔薬に対する細胞の発火頻度への影響を示す。



意識下自由行動状態のラットを専用の密閉ケージに入れて吸入麻酔薬のセボフルラン(2-5%)に暴露するとPFHあるいはLHのORX細胞の自発発火頻度は、有意に抑制された( $25 \pm 12\%$ )。濃度依存性は認められなかった。LHよりもPFHの細胞がより強く抑制(発火頻度: $35 \pm 17\%$ )された。静脈麻酔薬であるプロポフォール( $200-1000 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ )を投与するとLHのORX細胞は影響を受けなかった。PFHの細胞活動は抑制された。この反応に濃度依存性は認めなかった。PFHおよびLHのオレキシン(ORX細胞)の各種麻酔薬(プロポフォール; Pro、デクスメドトミジン; DEX、ケタミン; KET、ムシモール; Mu)に対する反応を記録した。Pro( $200-1000 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ )を投与するとLHのORX細胞は影響を受けなかった。PFHのORX細胞活動は抑制された( $200-1000 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ ;  $22 \pm 15\% - 45 \pm 38\%$ )。この反応に濃度依存性は認めなかった。DEX( $0.2-1.2 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ )を静脈内投与すると血圧および心拍数は低下。脳波は高振幅徐波化(2-4Hz)し、 $\delta$ 波を認めた。筋電図上も体動が減少した。ORX細胞の発火頻度は有意に抑制された( $72 \pm 12\%$ ,  $n=6$ ; PFHのORX細胞)。反応に濃度依存性を認めた。このDEXのORX細胞抑制作用は、 $\alpha_2$ 受容体遮断薬であるヨヒンビン( $0.3, 1 \mu\text{M}$ )の前投与で抑制( $0.3 \mu\text{M}$ ;  $25 \pm 12\%$ ,  $1 \mu\text{M}$ ;  $52 \pm 22\%$ )された。LHのORX細胞については、DEXを静脈内投与すると発火頻度は用量依存性に抑制( $0.2-1.2 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ ;  $5.3 \pm 12\% - 32 \pm 27\%$ )された。KETに対するORX細胞の反応を調べた。KETを静脈内投与すると

脳波は高振幅徐波化し、筋電図上も体動減少を認め鎮静されたが、PFC(89±72%)およびLH(105±17%)のORX細胞はKETに対して反応しなかった。Muを投与するとPFCのORX細胞活動は濃度依存性に抑制された(100-500 μg/kg/min; 10.7±18.2% - 47±31%)。この反応は、GABA<sub>ZINE</sub>(3 μg/kg/min)の同時投与で有意に抑制された。

#### 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2件)

1. Effects of orexin-A on propofol anesthesia in rats. Shirasaka T, Yonaha T, Onizuka S, Tsuneyoshi I: Effects of Orexin-A on propofol anesthesia in rats. J Anesth 25:65-71:2011 査読有り
2. Onizuka S, Yonaha T, Tamura R, Hosokawa N, Kawasaki Y, Kashiwada M, Shirasaka T, Tsuneyoshi I: Capsaisin indirectly suppresses voltage-gated Na<sup>+</sup> currents through TRPV1 in rat dorsal root ganglion neurons. Anesth Analg 112:703-9:2011 査読有り

[学会発表] (計2件)

1. 白阪哲朗、須江宣俊、山賀昌治、田中信彦、恒吉勇男：オレキシンのプロポフォール麻酔に及ぼす影響、日本麻酔科学会第57回学術集会、2010年6月3日、福岡市
2. 白阪哲朗、日高康太郎、小田麻由、矢野武志、恒吉勇男：レミフェンタニルの意識下ラットにおける心血管系および交感神経活動に及ぼす影響、日本麻酔科学会第58回学術集会、2011年5月19日、神戸市

[図書] (計0件)

[産業財産権]

○出願状況 (計0件)

名称：  
発明者：  
権利者：  
種類：  
番号：  
出願年月日：  
国内外の別：

○取得状況 (計0件)

名称：  
発明者：  
権利者：  
種類：  
番号：  
取得年月日：  
国内外の別：

[その他]  
ホームページ等

#### 6. 研究組織

(1)研究代表者

白阪 哲朗 (SHIRASAKA TETSURO)  
宮崎大学・医学部・准教授  
研究者番号：00274788

(2)研究分担者

與那覇 哲 (YONAHA TETSU)  
宮崎大学・医学部・助教  
研究者番号：70468023

(3)連携研究者

( )

研究者番号：