

## 科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 29 年 6 月 2 日現在

機関番号：33910

研究種目：基盤研究(B) (一般)

研究期間：2014～2016

課題番号：26293131

研究課題名(和文) 痛覚感作物質産生組織としての筋の特性の解析

研究課題名(英文) Analysis of characteristics of the muscle as a tissue that produces pain sensitizing substances

研究代表者

水村 和枝 (MIZUMURA, Kazue)

中部大学・生命健康科学部・教授

研究者番号：00109349

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 13,000,000円

研究成果の概要(和文)：筋は収縮し運動を担うだけでなく、運動に伴って神経成長因子(NGF)やグリア細胞由来神経栄養因子などの痛覚を敏感にさせる物質を産生する。しかし、その最初のメカニズムは未解明である。そこで本研究では遅発性筋痛(運動後に遅れて現れる、いわゆる筋肉痛)モデルを用い、NGF産生を開始させる物質としてATPに着目した。伸張性収縮(筋が引っ張りを受けながら収縮、LC)によるATP放出量は、筋の種類(遅筋か速筋か)、事前のLC負荷があるか否かによって異なった。また、筋およびその形質膜に、ATP放出や膜修復に関わる物質の発現変化の傾向が見られた。遅発性筋痛の最初のメカニズムを理解するには更なる研究が必要である。

研究成果の概要(英文)：The skeletal muscle not only contracts to induce movement, but also produces substances such as the nerve growth factor (NGF) and the glial cell-line derived neurotrophic factor that sensitize nociceptors to induce mechanical hyperalgesia. However, the mechanism that initiates this production is not yet clarified. In this study we used an animal model of delayed onset muscle soreness (DOMS), and focused on the ATP release that initiates NGF production. The amount of ATP release by lengthening contraction (LC) was larger from the fast muscle than that from the slow muscle. LC-induced ATP release from the muscle underwent LC 5 days before, which usually would not produce DOMS any more, was not lower than that from the naive muscle. In the similarly treated muscle expression of MG 53 and pannexin 1 tended to increase, which are reported to be involved in membrane repair and ATP release, respectively. To understand the initiation mechanism of the DOMS further experiments are needed.

研究分野：疼痛生理学

キーワード：遅発性筋痛 筋機械痛覚過敏 ATP NGF GDNF pannexin 1 MG53 伸張性収縮

### 1. 研究開始当初の背景

肩こり、腰痛に代表される筋性疼痛は非常に頻度が高く、患者さんの QOL を低下させるばかりでなく、経済的、医療経済的にも大きな問題である。近年、筋・骨格系の痛みの重要性、研究の必要性が認識されるようになった。しかし、まだ研究は他の痛み領域ほど進んでいない。申請者らは遅発性筋痛をモデルとして研究を進め、次のような点を明らかにしてきた。(1) 筋の伸張性収縮により生じたブラジキニン様物質が B2 ブラジキニン受容体を活性化し、その結果、筋細胞における神経成長因子(NGF)の産生を増大させ、この NGF が筋細径線維受容体の機械刺激に対する反応性を増強すること (Murase et al, 2010)、(2) 伸張性収縮により筋の COX-2 活性が増大し、これにより産生されたプロスタグランジンが EP2 受容体を介し筋細胞において GDNF 産生を増大させ、これが筋の A $\delta$  線維受容体の機械感受性を増大すること (Murase et al, 2013,2014)、(3) 拮抗物質とノックアウトマウスを用いて NGF による機械感受性増大には TRPV1 が、GDNF による機械感受性増大には TRPV4 と酸感受性イオンチャネル (ASICs) が関与していること (Ota et al, 2013)、(4) 5 日間隔で伸張性収縮(LC)負荷を繰り返すと 2 回目には NGF 産生も遅発性筋痛もほとんど生じないが (Urai et al, 2013)、毎日繰り返すと NGF 産生が続き、筋痛が遷延すること (Hayashi et al, 2011)。これらの研究のなかで、なぜ短縮性収縮ではなく LC が NGF やグリア細胞由来神経栄養因子(GDNF)産生を引き起こすのか、なぜ繰り返し間隔の長短により筋痛が発生しなくなったり遷延したりするのか、という点の解明が手つかずであった。

### 2. 研究の目的

筋は収縮し運動を担うばかりでなく、運動に伴って NGF や GDNF などの痛覚感作物質を産生する。しかし筋の痛覚感作物質産生の初発機構は未解明である。そこで本研究では遅発性筋痛モデルを用い、次の点を解明する。(1)筋機械痛覚過敏を生じる伸張パラメータを明らかにする、(2)筋の種類により遅発性筋痛が出にくいメカニズムと(3)運動を繰り返すと感作物質産生が減弱するメカニズムを明らかにする。

### 3. 研究の方法

(1) 動物：ATP のライブイメージングの実験以外は、オス SD ラット、8 週齢から 12 週齢を用いた。ATP ライブイメージングには、5-8 週齢のオス C57Bl/6 マウスを用いた。

(2) 従来方式による LC 負荷方法: Taguchi, et

al (2005)の方法に従い、ペントバルビタール麻酔下のラットの長指伸筋(EDL)支配神経近傍に絶縁鍼灸針を刺し、単収縮閾値の 3 倍の電流量で、パルス幅 1 ms、周波数 50Hz の刺激を与えて EDL を主とした下腿前面屈筋群を収縮させた。これと同期して足関節を底屈させ LC 負荷した。1 秒間 LC 負荷、3 秒間休止、というサイクルを 500 回繰り返した。

(3) 角速度、運動角度を定量化した LC 負荷方法：イソフルラン麻酔下のラットに、河上式小動物用足関節運動負荷装置(NDH-1 型、バイオリサーチセンター社製)を用い、角速度 (VEL) 50°/秒-400°/秒、運動角度 (ROM) 30°-120°で足関節を底屈させた。底屈と同時に総腓骨神経を 50Hz で 1 秒間電気刺激し、下腿前面屈筋群に収縮を起こした。これを 10 秒に 1 回、50 回繰り返した。(図 1)

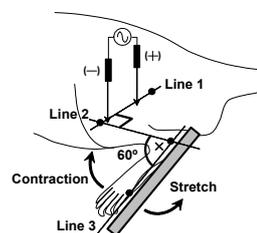


図 1. 小動物用足関節運動負荷装置を用いた LC 負荷 (Hayashi et al, 2017 より)

(4) LC による筋損傷の有無の検証 (筋の免疫組織化学染色、Evans blue の取り込み)

(3) の方法で LC を負荷して 2 日後の動物を炭酸ガス吸入で安楽死させ、運動負荷側の前脛骨筋の中央部を取り出し、液体窒素で冷却したイソペンタンで急速凍結し、-80°C に保存した。その後クライオスタットを用いて 10 $\mu$ m に薄切し、スライドガラスに貼り付け、ヘマトキシリン-エオジン染色を行った。壊死領域の広さと中心核線維の数を、筋横断面全体で測定した。筋細胞膜の全一性の変化を検出するため、LC 負荷 1 日後に、1% Evans Blue(10 mg/ml)溶液を体重の 1% の体積だけ腹腔内投与し、翌日前述のように筋を取り出し、薄切し、スライドガラスに貼り付けた (Mori et al, 2014)。切片は laminin の免染を行った。1 次抗体としてはヤギ抗 laminin 抗体 (L9393, Sigma-Aldrich) を、二次抗体には Alexa Fluor568 標識抗ヤギ IgG 抗体 (A11036, Molecular Probe) を用いた。Laminin で細胞膜が染色され Evans blue を細胞内にもつ細胞を陽性とした。

(5) ラット筋-神経標本からの ATP 遊離の測定: 深麻酔下のラットから、筋(長指伸筋 EDL, ヒラメ筋 SOL)に支配神経をつけて取り出し、図 2 のようにセットした。筋長の 110% の位置から 1 秒間かけて 2 mm 伸張する。伸張開始から 200 ms 遅れて、神経を単収縮閾

値の3倍の電流で1秒間50 Hzで刺激して筋を強縮させた。32℃前後に加温した Krebs-Henseleit 液を流速3.9 ml/分で灌流し、次の時点で10秒間、筋近くから灌流液を採取した。0(測定開始)、3、6、6.5、7、7.5、8、11、16分。神経の刺激と筋の伸張は、サンプリングの遅れ(1.5分)を考慮して4.5分の時点から開始した。採取した灌流液のATP濃度は、luciferin-luciferase法により測定した(図2)。この測定にはSigma社製のATP assay mixを用いた。

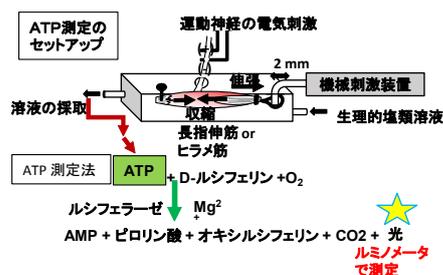


図2. ATP測定システムの模式図(上)とルシフェリン-ルシフェラーゼによるATPの定量法(下)

#### (6) 筋 LC 時の ATP 遊離のライブイメージング

炭酸ガスで安楽死させたマウスより EDL を取り出し、筋線維を単離し、培養した。2日後に自家製のシリコンチャンバーに一本ずつ移して培養を続け、翌日、筋を LC させたときに放出される ATP を、ATP 測定キット「ルシフェール HS プラス」(Kikkoman) を用いて発光により観察した。観察には正立顕微鏡 (BX50WT, Olympus 社製) に EM CCD camera (C9100-13、浜松ホトニクス社製) を装着し、4倍の対物レンズ (UPLSAPO 4X、NA 0.16、オリンパス製) を用いて、実時間で観察、記録した。筋には、電圧 100V、パルス幅 20ms のパルスを 20Hz 1秒間与えて収縮させた。同時に伸張装置 (ST-150W、Strex 社製) によってシリコンチャンバーを 8mm/S で 3mm 伸展 (筋長の 10%伸展) した。

#### (7) ラット筋の real time-PCR, 筋細胞膜の Western blot

**Real time PCR :** ①Pannexin 1 炭酸ガスで安楽死させたラットから SOL と EDL を取り出し、lysis buffer をいれてホモジェナイズし、全 RNA を RNAeasy Fibrous tissue kit (QIAGEN) を用いて抽出した。1 μg の RNA サンプルを M-MLV Reverse Transcriptase (Promega) を用いて cDNA に転写した。PCR 増幅は PowerUp™ SYBR® Green Master Mix (Applied Bio-systems®, ABI と略す) を用いて 7500 Fast Real time PCR system (Applied Biosystems®) によって行った。プライマーと

しては、forward に : 5'-TGTTCTGGCGCTTT GCGGCGGC-3', reverse に 5'-GGTCCAGGTC CATCTCTCAGG-3' を用いた (Kienitz et al, 2011)。内部標準には GAPDH を用いた。

② **Dystrophine, dysferin, Cav 3, MG53** Tripure Reagent (Roche) を用いて、凍結保存した筋から total RNA を精製した。その後、High Capacity cDNA RT Kit (ABI) を用いて逆転写反応により cDNA を合成した。Real Time PCR には、①と同じ方法を用いた。ラットの Dystrophin、Dysferlin、Cav3(Caveolin3)、MG53 と内部標準として用いた β-Actin、Tbp (TATA-binding protein) について、以下の特異的 Primer を合成して PCR に用いた。

<Primer 配列>

Dystrophin, F: 5'-TGCTTTGGTGGGAAGAAGTAGAG-3'  
R: 5'-AGAGGTTGTCTATGTGCTGCT-3'  
Dysferlin, F: 5'-CAGCCACTGACCTGGATGAT-3'  
R: 5'-TGCCACACCTTCTCCCTTTC-3'  
Caveolin3, F: 5'-GGCACGGATCATCAAGGACA-3'  
R: 5'-ACACGCCATCGAAGCTGTAA-3'  
MG53, F: 5'-CCACTGAGCATCTACTGCGA-3'  
R: 5'-AAGCTGTGTCTTGAGACGTG-3'  
β-Actin, F: 5'-TAATCCCAAGCGGTTTGCTG-3'  
R: 5'-TTCTTCACTCTTGGCTCCTGTG-3'  
Tbp, F: 5'-ATCGCTGACAGGATGCAGAAG-3'  
R: 5'-TCAGGAGGAGCAATGATCTTGA-3'

**筋細胞膜の Western Blot :** Ohlendieck and Campbell (1991) らの方法に基づいて、筋細胞膜サンプルを調整した。サンプルのタンパク質濃度の測定は BCA Protein Assay Reagent Kit (Pierce) により行った。各膜分画を SDS-page した後、以下の抗体を用いて抗体反応を行った。内部標準には Na+/K+-ATPase を用いた。一次抗体としては、anti-Dystrophin 抗体(1:5000)、anti-Dysferlin 抗体(1:100)、anti-Caveolin3 抗体(1:2500)、Na+/K+-ATPase 抗体(1:2500)、anti-MG53 (1:2000) を、二次抗体として、anti-Mouse-IgG-HRP conjugate (1:5000)、anti-Rabbit IgG-HRP conjugate (1:5000) を使用した。発光基質に ECL™ Prime (GE Healthcare) を用い、Light Capture(ATTO)により撮像した。画像の定量解析には Image-J を用いた。

## 4. 研究成果

### (1) LC の角速度、運動範囲と DOMS (筋機械逃避反応閾値の低下) と筋組織変化

角速度 (VEL) を 200°/s に固定し、伸張関節可動域 (ROM、30、60、90、120°) を可変した場合、ROM 依存的に DOMS の程度 (筋機械逃避反応閾値低下の程度) が増大した (図 3 上段)。ROM を 90° に固定し、VEL (50、100、200、400°/s) を可変した場合、ROM 依存的に DOMS の程度が増大した (図 3 下段)。

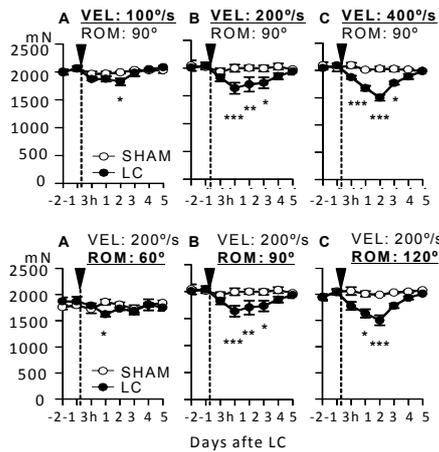


図3. 伸張関節可動域 (ROM)を90°に固定して角速度 (VEL)を変化させた場合(上段)、またはVELを200%/sに固定しROMを変化させて(下段) LCを負荷した前後の、筋機械逃避反応閾値の変化。-1dの値と比較した。縦軸は機械逃避反応閾値。(Hayashi et al, 2017 より)

組織像を見てみると、壊死像、Evans Blue 取り込み細胞数は、運動のどのパラメータにおいても非常に少なかった。再生像とされる中心核線維はそれぞれのパラメータが増大するとともに増大する傾向があったが、それでも全面積の1%程度であった(図4)。

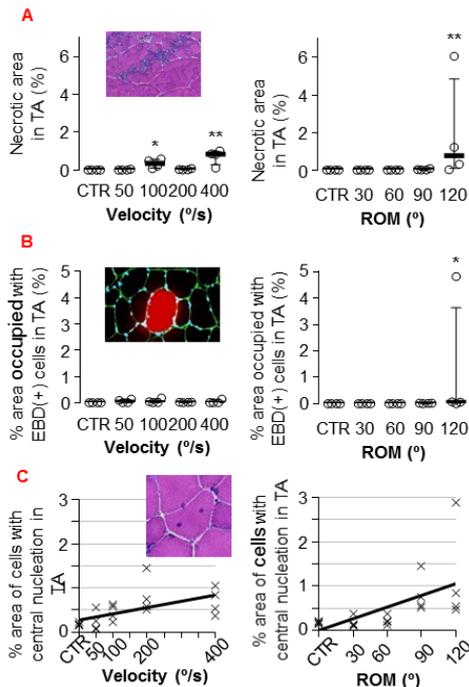


図4. 各種パラメータでLCを負荷した場合に、負荷後2日目の筋で観察された壊死細胞の占める領域 (A)、Evan Blueを取り込んだ細胞が占める面積割合 (B)、中心核線維が占める面積割合 (C)。図A中の写真はVEL: 400%/s、ROM: 90°でLC負荷したラットより、図B中の写真はVEL: 200%/s、ROM: 120°でLC負荷したラットより、図C中の写真は、VEL: 200%/s、ROM: 90°でLC負荷したラットより得られたもの。(Hayashi et al, 2017 より改変)

以上のことから、従来言われてきたように遅発性筋痛発生には筋損傷が必須ではないことが明らかとなった。このことは著者らのグループが明らかにした、LCを負荷された筋細胞/筋衛星細胞が産生するNGFやGDNFが遅発性筋痛の発生に重要であるとする説(Mizumura & Taguchi, 2016 参照)を支持する。

## (2) 筋 - 神経標本からのATP遊離

### (2)-①. 遅筋と速筋の違い

遅筋としてはSOLを、速筋としてはEDLを使用した。SOLからの遊離量がEDLと比べ格段に低いことがわかった(図5)。

これらの筋には、強縮時の張力発生パターンに差があり、SOLでは収縮1秒間の間にゆっくり張力が増大するのに対し、EDLでは刺激開始直後に最大値に達することがわかった。これがATP遊離量の違いの原因の一つである可能性を考え、刺激パルス数を70パルスに増やし、収縮期間を1.4秒に延長し、最大張力の期間1秒間に伸張がかかるように伸張のタイミングを調整した。まだ断定はできないが、これによってもATP遊離量はEDLほどには増大しなかった。したがって、収縮パターン以外の原因があると推定される。

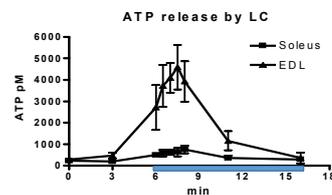


図5. LC負荷SOLとEDLから遊離されるATP量の違い。影をつけた期間にLCを負荷した。SOL: n=7、EDL: n=8

骨格筋からのATPの遊離はpannexin 1を介すると報告されている(Riquelme et al, 2013)。そこで、SOLとEDLのATP遊離量の差はPannexin 1の発現量の違いによるものではないかと考え、RT-PCRを実施した。Pannexin 1 mRNAは、SOLでEDLの7倍も高く発現していた(図6)。この結果ではSOLのATP遊離量が低いことを説明できないので、Pannexin 1がLC時のATP遊離に関わっていないか、筋によりPannexin1への力のかかり方が異なるか、または他の原因があると推定される。

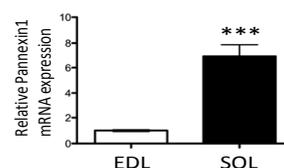


図6. Pannexin 1 mRNA発現の筋による違い。Nはそれぞれ4。

## (2)-②. 5 日前の LC 負荷の影響

LC を 5 日の間隔をあけて 2 回実施すると、2 回目には遅発性筋痛が出にくいことを報告した (Urai et al, 2013)。そこで、ATP 放出が 2 回目には減少するのではないかと考え、従来の方法で EDL に LC を負荷し、5 日後に筋を取り出し、前述の方法で ATP 遊離を測定した。対照群としては、LC を負荷していない筋を用いた。取り出し筋の LC 負荷時の ATP 遊離量に差は認められなかった。LC の事前負荷による遅発性筋痛軽減のメカニズムとしては、ATP 遊離以外の機構に変化が起きていることが推定された。

同じ条件で Pannexin 1 の発現量を比較した。5 日前に LC を負荷してある筋の方が、発現量が多い傾向にあったが、例数が 3 であったため、有意な変化とはならなかった。

## (3) ATP のライブイメージング

単一培養 EDL 筋線維に LC を負荷し、ATP のイメージングを試みた。1 例でかすかな ATP 放出の像が見られた (図 7)。まだ成功例が極端にすくないので、方法の改善中である。

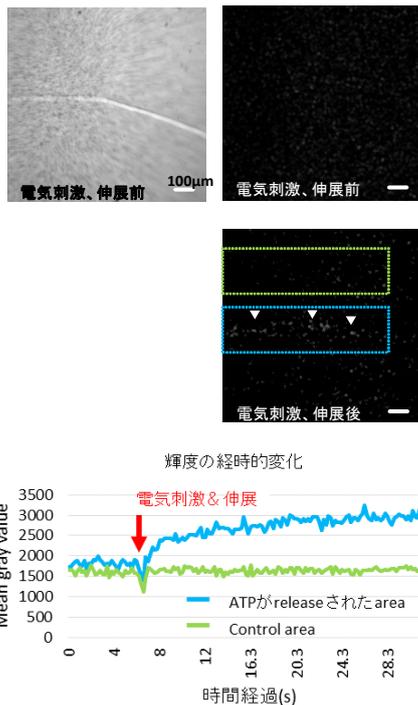


図 7. LC 負荷による培養骨格筋線維からの ATP 放出。左上は透過像、右上: 電気刺激前の ATP イメージ、右中; LC 負荷時のイメージ。矢頭は ATP 放出による輝度上昇を示す。下段: 中段の図の長方形で囲んだ 2 つの領域の輝度の経時変化。下の水色の長方形で囲んだ領域は、LC 後に輝度が約 2 倍に上昇した。

## (4) 5 日前の LC 負荷の膜たんぱく質発現に対する影響

運動 5 日後に、左右後肢の EDL を採取して凍結保存し、Western blot や Real time PCR を

実施した。Western blot を実施した膜蛋白質 4 種類のうち、MG53 だけに運動後 5 日目の筋で増加傾向が見られた (図 8)。確認のため RT-PCR を実施したところ、例数はまだ 3 例と少ないので確定はできないが、MG53 に増加傾向が見られた。

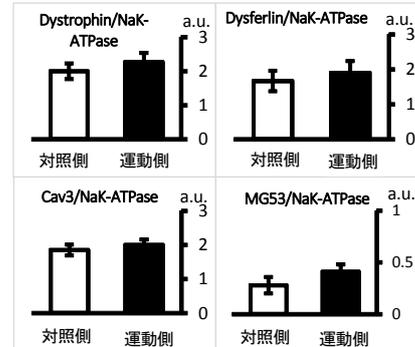


図 8. 運動負荷 5 日後の筋の膜蛋白発現の変化。Dystrophin, Dysferlin, Cav3 は n=9、Mg53 は n=6。Mg53 には運動負荷群で増加傾向が見られた。

## (5) まとめと今後の展望

遅発性筋痛を引き起こす系のうち、B2 受容体—NGF 系に注目し、この系の初発機構と考えられる ATP の放出について調べた。以前の研究では遅発性筋痛を起こしやすい LC で ATP 遊離が多く、遅発性筋痛を起こしにくい順 (短縮性収縮、伸張のみの順) で少なくなるという結果を得ていた (2014 年学会発表)。今回の研究でも遅発性筋痛を起こしやすい速筋 (EDL) の ATP 遊離量が遅発性筋痛を起こしにくい遅筋 (SOL) よりも少ないという結果がえられた。しかし、5 日前に LC を負荷してある筋と付加していない筋を取り出して、LC による ATP 遊離量を比較したところ、予想に反して全く差が見られなかった。この場合には、ATP 遊離メカニズム以外のところに変化があるのかもしれない。しかし、Urai らの実験 (2013) では繰り返し運動負荷に対する順応は、B2 ブラジキニン受容体以前の段階で生じていることが示されているので、この順応は ATP 放出段階で起きている可能性が高いと予想していた。従ってこの点は再検討が必要である。また、pannexin 1 mRNA の発現変化は、遅発性筋痛の出やすさとは比例していなかった。LC のときに ATP 遊離に関わるチャンネルは pannexin 1 ではないのか、今後薬理的検討などが必要である。

調べた 4 種類の細胞膜構成蛋白のうち、LC 負荷 5 日後の筋で増大傾向が見られたものは筋細胞膜修復を担っている MG53 (Cai et al, 2009) のみであった。今回の研究で用いた LC 負荷の方法では、光学的顕微鏡レベルの筋損傷、炎症像はほとんど見られなかったが、電顕レベルの損傷や、非常に短時間に膜が損傷

してすぐ補修されるということは否定できない。5日の間隔をおいたLC負荷ではMG53が増えるために、このような電顕レベルの、または短時間の膜の破綻が起きにくくなり、その結果、遅発性筋痛が出にくいことになっているのかもしれない。更なる研究が必要である。

## (6) 引用文献

- ① Cai C et al. (2009). Nat Cell Biol 11, 56-64.
- ② Hayashi K et al (2017). Eur J Pain 21, 125-139.
- ③ Hayashi K et al (2011) J Pain 12, 1059-1068.
- ④ Kienitz MC et al (2011). J Biol Chem 286, 290-298.
- ⑤ Mizumura K & Taguchi T (2016). J Physiol Sci 66, 43-52.
- ⑥ Mori Tet al (2014). Physiol Rep 2.
- ⑦ Murase S et al (2014) Eur J Pain 18, 629-638.
- ⑧ Murase S et al (2010) J Neurosci 30, 3752-3761.
- ⑨ Murase S et al (2013) J Physiol 591, 3035-3048.
- ⑩ Ohlendieck K & Campbell KP (1991). J Cell Biol 115, 1685-1694.
- ⑪ Ota Het al (2013). PLoS ONE 8, e65751.
- ⑫ Riquelme MA et al (2013). Neuropharmacology 75, 594-603.
- ⑬ Taguchi T et al (2005) J Physiol (Lond ) 564, 259-268.
- ⑭ Urai H et al (2013). Scand J Med Sci Sports 23, e96-101.

## 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 9 件)

- ① Hayashi K, Katanosaka K, Abe M, Yamanaka A, Nosaka K, Mizumura K, Taguchi T. Muscular mechanical hyperalgesia after lengthening contractions in rats depends on stretch velocity and range of motion. *Eur J Pain*, 査読有、**21(2017)**, 125-139. doi: 10.1002/ejp.909
- ② Mizumura K, Taguchi T. Delayed onset muscle soreness: Involvement of neurotrophic factors. *J Physiol Sci* 査読無 **66(2016)**, 43-52. doi: 10.1007/s12576-015-0397-0
- ③ Murase S, Kato K, Taguchi T, & Mizumura K. Glial cell line-derived neurotrophic factor sensitized the mechanical response of muscular thin-fiber afferents in rats. *Eur J Pain* 査読有**18** (2014), 629-638. doi: 10.1002/j.1532-2149.2013.00411.x

[学会発表] (計 36 件)

- ① 横井 美月, 内村 佳子, 水村 和枝. 伸張性収縮による骨格筋からのATP遊離量における遅筋と速筋の違いについて. 第63回中部日本生理学会、自然科学研究機構 岡崎コンファレンスセンター (岡崎、愛知県)、2016年11月4日-5日

[図書] (計 4 件)

- ① Mizumura K & Murase S. Role of Nerve Growth Factor in Pain. In *Pain Control*, ed. Rosenthal W, pp. 57-77. 2015, Springer Verlag, Berlin, Heidelberg. doi:10.1007/978-3-662-46450-2

- ② Mizumura K, Taguchi T. Chapter 15. Facilitated Mechanical Response of Muscle nociceptors After Exercise : Involvement of neurotrophic factors. in Editors T. Graven-Nielsen and L. Arendt-Nielsen 'Musculoskeletal Pain: Basic Mechanisms and Implication', 223-236 E-Published in Oct. 2014, IASP Press.

[その他]

ホームページ等

<http://www.isc.chubu.ac.jp/myalgia/>

## 6. 研究組織

### (1) 研究代表者

水村 和枝 (MIZUMURA, Kazue)  
中部大学・生命健康科学部・教授  
研究者番号：00109349

### (2) 研究分担者 平成 26～27 年度

田口 徹 (TAGUCHI, Toru)  
富山大学・医学薬学研究部・准教授  
研究者番号：90464156

### (3) 連携研究者

河上 敬介 (KAWAKAMI, Keisuke)  
名古屋大学・医学系研究科・准教授  
(現 大分大学・福祉健康科学部・教授)  
研究者番号：60195047

古家 喜四夫 (FURUYA, Kishio)

名古屋大学・大学院医学研究科・研究員  
研究者番号：40132740

片野坂 公明(KATANOSAKA, Kimiaki)

中部大学・生命健康科学部・准教授  
研究者番号：50335006

那須 輝顕 (NASU, Teruaki)

目白大学・助教

(現中部大学・生命健康科学部・水村研究室共同研究者)

研究者番号：30584180

平成 28 年度

田口 徹 (TAGUCHI, Toru)

富山大学・医学薬学研究部・准教授  
研究者番号：90464156

### (4) 研究協力者

平成 26 年度のみ

村瀬 詩織 (MURASE, Shiori)

平成 27 年度より

内村 佳子 (UCHIMURA, Yoshiko)

校條 由紀 (MENJO, Yuki)

横井 美月 (YOKOI, Mizuki)