

## 科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 30 年 6 月 22 日現在

機関番号：33111

研究種目：挑戦的萌芽研究

研究期間：2016～2017

課題番号：16K15338

研究課題名(和文) 侵害受容器特異的活動操作による効果器機能の実証と疼痛制御

研究課題名(英文) Demonstration of effector function in nociceptors and pain regulation by their selective manipulation

研究代表者

田口 徹 (Taguchi, Toru)

新潟医療福祉大学・医療技術学部・教授

研究者番号：90464156

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 2,800,000円

研究成果の概要(和文)：本研究では種々のアデノ随伴ウイルス(AAV)ベクターやプラスミドのエレクトロポレーションによる局所遺伝子改変により、痛みや多彩な生理現象を担う侵害受容器および骨格筋細胞に光活性化分子を導入し、その光遺伝学的活動操作を試みた。筋細胞へのチャンネルロドプシン(ChR2)導入は部分的に成功し、微弱ながら青色光照射による筋収縮を誘発できた。しかし、遺伝子導入による細胞損傷が広範囲にみられ、課題を残している。侵害受容器へは様々なプロモータやセロタイプによるAAVベクターを用いて検討を行ったが、ChR2の発現レベルや生理機能を発揮するには至っておらず、実用的なレベルに向けて更なる検討が必要である。

研究成果の概要(英文)：In this study, we have tried to manipulate activities of nociceptors, which play roles in pain and a variety of physiological phenomena, and muscle cells optogenetically with adeno-associated virus (AAV) vectors or electroporation of plasmid. Blue light-induced contractions of muscle cells with expression of channelrhodopsin-2 (ChR2) were achieved, while the gene introduction caused robust damage of the cells. The gene introduction was also tried to express ChR2 or archaerhodopsin-T (ArchT) in nociceptive afferent fibers with several promoters or serotypes of AAV vectors. However, the expression of the channels or pumps was not sufficient to manipulate activities of nociceptors and pain-related behaviors. Further trials will be needed for the better manipulation of nociceptors and muscle cells.

研究分野：疼痛生理学

キーワード：痛み 侵害受容 受容器 効果器 光遺伝学 薬理遺伝学 痛覚過敏 恒常性

## 1. 研究開始当初の背景

痛みは生理的警告信号であり、個体の生存に必須である<sup>1)</sup>。しかし、これが遷延化すると慢性痛とよばれる難治性の病態に移行する。慢性痛は患者の日常生活や QOL を著しく制限するだけでなく、先進諸国で人口の約 15% が罹患し、社会の高齢化や労働によるストレス増などにより、本邦においても大きな医療経済的問題となっている。よって、このような痛みの適切な治療や予防は患者個人のみならず、国家財政の観点からも有益性が高い。侵害(痛み)受容器は広く全身に分布する感覚神経終末であり、種々の痛み刺激(機械・化学・温度刺激など)を電気信号(神経のインパルス)に変換し、痛みの情報を脊髄や脳などの中枢神経系へ伝える「痛覚のゲート」である<sup>2,3)</sup>。炎症や神経損傷などで侵害受容器が過剰に興奮すると中枢性感作が生じ、慢性痛のような病的な痛みを惹き起こす。一方、肥満や加齢などの身体の不活動による持続的な侵害受容器活動の低下でも慢性痛を発症することが最近の研究で明らかになりつつある。このことは侵害受容器の活性化は諸刃の剣であり、その適度な活動や過度な活性化の抑制は、生理学的な痛覚系の機能維持に重要であると考えられる。よって、侵害受容器の活動を高い時間・空間分解能を伴い、適切なタイミングで自由自在に操作(活性化・抑制)できれば、慢性痛に有効な治療・予防が可能になると期待できる。

## 2. 研究の目的

これまでの痛みの研究領域では、侵害受容器の生理学的および病態生理学的機能を明らかにするため、薬物投与や電気刺激、また神経の切断や局所破壊等の手法を用いて、その活性化や抑制を行ってきた。これらの手法は一定のメリットはあるものの、残念ながら、標的の神経細胞を特異的かつ高い時間・空間分解能で操作することが困難であった。そのため、侵害受容器活動と痛みとの間の直接的因果関係を論議することができなかった。近年、光遺伝学が飛躍的に発展し、個体の行動表出に関わる脳部位や神経回路、また細胞種の特定が可能となっている。しかし、その目的は主として脳機能の解明であり、末梢組織や末梢神経系への適用例は少ない。そのため、利用可能な光遺伝学ツールのレパートリーも限定的である。本研究では末梢感覚神経のうち侵害受容器を標的とし、選択的光遺伝学操作を実行可能とするアデノ随伴ウイルス(AAV)ベクターを作製し、高い感度と時間・空間分解能をもつ低侵襲な疼痛制御法の確立を試みた。AAV ベクターを用いた局所遺伝子改変は、遺伝子改変動物を用いた手法よりも時間やコスト、また臨床応用の観点から優位性

が高いと期待できる。

さらに本研究では、筋肉量減少や痛みをともなうサルコペニアの治療や光遺伝学の末梢組織への更なる適用拡大を目的とし、骨格筋細胞を標的に光照射による筋収縮の非侵襲的誘発を試みた。

## 3. 研究の方法

### (1) AAV ベクターの作製と導入：

細胞全般への導入が期待できる CMV プロモータや神経細胞への適用例があるヒトシナプシンプロモーターを用い、侵害受容器の選択的活動操作のため、青色光活性化タンパク(ChR2)と YFP 蛍光タンパクを発現誘導するコンストラクト(AAV-hsyn-ChR2-eYFP など)を作製した。同様に、侵害受容器の選択的活動抑制(過分極)のため、AAV-hsyn-ArchT-eYFP などのコンストラクトを作製した。これらの AAV ベクターを坐骨神経をはじめとする末梢神経や足底部の皮下、骨格筋(前脛骨筋)に微量局所投与した。AAV ベクターはセロタイプ 1, 2, 5, 6, 9, 10, DJ など複数のもを作製し、末梢神経や骨格筋へ適用可能なものを調べた。一部の例では、坐骨神経や骨格筋へのプラスミドのエレクトロポレーションにより、ChR2 の遺伝子導入を試みた。

### (2) 光活性化分子の発現確認：

AAV ベクターを投与後 1~4 週間の時点で、坐骨神経、後根神経節、足底皮膚、前脛骨筋等の末梢組織を外科的に摘出し、新鮮凍結切片を作成し、蛍光観察により ChR2 および ArchT の発現を確認した。一部は灌流固定後に組織を取り出し、免疫組織化学染色による観察を行った。

### (3) 疼痛行動の観察(痛覚テスト)：

透明のアクリル板を介して非侵襲的に動物の足底へ青色光または緑色光を照射し、侵害受容器の活性化や抑制を介した逃避行動の発現・消失を観察した<sup>5)</sup>。

### (4) 光嗜好性テスト：

床面が青と緑の LED ライトで照射された 2 つのコンパートメントから構成される光嗜好性テストチャンバーをバイオリサーチセンター社の協力の下に開発した。ChR2 が足底皮膚の侵害受容器終末に発現していれば、作製したチャンバー内において、青色光照射で痛みを生じるため、その部屋での滞在時間が短縮する。逆に、痛みを生じない緑色部屋での滞在時間は長くなる。このように、各コンパートメントに動物が滞在する時間を測定することでその場所の嗜好性から疼痛の有無を確認した。

### (5) 単一神経記録(電気生理学)：

発現チャンネルタンパク質の侵害受容器での機能を確認するため、伏在神経-皮膚の摘出標本<sup>4)</sup>を用い、青色光(波長：475 nm)の照射に

よる活動電位発生の有無を観察した。同様に、緑色光 (波長: 542 nm)の照射による ArchT の作用により、種々の痛み刺激により生じた侵害受容器活動が抑制されるか観察した。

#### (6) 筋収縮の確認:

筋肉局所への AAV ベクターの投与、またはプラスミドのエレクトロポレーションを行い、その3日~4週間後に経皮的または皮膚切開により筋を直接露出した状態で青色光(475 nm)照射を行い、ChR2の活性化を介した筋収縮の有無を観察した。

### 4. 研究成果

#### (1) 末梢神経:

今回、種々のプロモータやセロタイプを組み合わせた多数の AAV ベクターを調整後、坐骨神経や足底皮下に局所微量投与し、発現に十分だと考えられる期間(1~4週間)をおいた後、光活性化タンパクの発現パターンや機能確認を行った。しかし、いずれも坐骨神経や後根神経節、また、足底皮膚における明らかな発現が確認できなかった。唯一、AAV(DJ)-hSyn-ChR2(ET/TC)-eYFP (titer:  $1 \times 10^{11}$ )を投与したケースでは、毛包部の脂腺に比較的強度な蛍光を確認することができた。また、電気生理学実験においても光照射による侵害受容器の活性化や抑制は確認できなかった。足底への光照射でも明らかな痛み関連行動は確認されず、光嗜好性テストにおいても、明確な滞在時間の違いは観察されなかった。

#### (2) 骨格筋:

AAV10-CMV-ChR2(ET/TC)-eYFP (titer:  $4 \times 10^{11}$ )を前脛骨筋に局所投与した2週間後、筋へ直接的に青色光照射すると微弱ながら肉眼で確認できる筋収縮が確認できた。また、AAV投与側では、その反対側と比較して比較的強い蛍光(ChR2の発現)がみられた。その後、CMV-hrGFPを用い、最適なセロタイプの同定を試みた。セロタイプ1や9を用いた場合、比較的強い蛍光タンパク質の発現を示し、骨格筋への遺伝子導入に適していると思われたが、組織像をH-E染色で確認したところ、細胞損傷や単核球の集積が筋内の広範囲で観察された。これを蛍光像に重ね合わせると、蛍光タンパク質が強く発現する領域が強く損傷を受けていることがわかり、安全面・実用面での課題が生じた。

また、並行してエレクトロポレーションによる遺伝子導入も試みた。pAAV-CMV-ChR2(ET/TC)-eYFPをマウス前脛骨筋内に局所投与し、その1週間後に麻酔下で経皮的かつ非侵襲的に青色光照射したところ、非常に強い単収縮が誘発できた。しかし、その後、筋組織を確認したところ、遺伝子導入された領域で顕著な細胞損傷がみられた。エレクトロポレーションのみでも軽度な細胞損傷がみら

れたことから、遺伝子導入法の更なる検討が必要であると考えている。

#### <引用文献>

- 1)McMahon SB, Koltzenburg M, Tracy I, Turk DC (Eds.). Wall & Melzack's Textbook of Pain (6th Edition), Elsevier, Philadelphia, 2013.
- 2)Kumazawa T. The polymodal receptor: bio-warning and defense system. Prog Brain Res 113: 3-18, 1996.
- 3)Reichling DB, Green PG, Levine JD. The fundamental unit of pain is the cell. Pain 154: S2-9, 2013.
- 4)Taguchi T, Ota H, Matsuda T, Murase S, Mizumura K. Cutaneous C-fiber nociceptor responses and nociceptive behaviors in aged Sprague-Dawley rats. Pain 151: 771-782, 2010.
- 5)Iyer SM, Montgomery KL, Towne C, Lee SY, Ramakrishnan C, Deisseroth K, Delp SL. Virally mediated optogenetic excitation and inhibition of pain in freely moving nontransgenic mice. Nat Biotechnol 32: 274-278, 2014.

### 5. 主な発表論文等

[雑誌論文](計 10 件)

- Takamoto K, Saitoh T, Taguchi T, Nishimaru H, Urakawa S, Sakai S, Ono T, Nishijo H. Lip closure training improves eating behaviors and prefrontal cortical hemodynamic activity and decreases daytime sleep in elderly persons. Journal of Bodywork & Movement Therapies, in press.  
DOI: 10.1016/j.jbmt.2017.09.002
- Mori T, Agata N, Itoh Y, Miyazu-Inoue M, Sokabe M, Taguchi T, Kawakami K. Post-injury stretch promotes recovery in a rat model of muscle damage induced by lengthening contractions. Journal of Physiological Sciences, in press  
DOI: 10.1007/s12576-017-0553-9
- Morikawa Y, Takamoto K, Nishimaru H, Taguchi T, Urakawa S, Sakai S, Ono T, Nishijo H. Compression at myofascial trigger point on chronic neck pain provides pain relief through the prefrontal cortex and autonomic nervous system: a pilot study. Frontiers in Neuroscience 11: 186, 2017.  
DOI: 10.3389/fnins.2017.00186
- 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. European Journal of Pain 21(1): 125-139, 2017.

D01: 10.1002/ejp.909  
Inutsuka A, Yamashita A, Chowdhury S, Nakai J, Okura M, Taguchi T, Yamanaka A. The integrative role of orexin/hypocretin neurons in nociceptive perception and analgesic regulation. *Scientific Reports* 6: 29480, 2016.  
D01: 10.1038/srep29480  
田口徹. モデル動物を用いた線維筋痛症の病態機構解明. *Pain Research* 32(1): 19-24, 2017.  
田口徹, 歌大介, 若月康次. 線維筋痛症のメカニズムを紐解く. 「特集・動物実験だからこそ得られた痛み研究の知見」日本運動器疼痛学会誌 9(2): 182-187, 2017.  
歌大介, 田口徹. 線維筋痛症モデルラットにおける末梢及び脊髄の侵害情報伝達機構. *Pain Research* 32(4): 280-287, 2017.  
水村和枝, 田口徹. 筋・筋膜の痛みの末梢性メカニズムと老化. 体性感覚と老化の生理学 ~ 「痛み」を中心に ~. 基礎老化研究 42(1): 13-20, 2018.  
阿部真博, 林功栄, 若月康次, 田口徹. ラット筋機械痛覚過敏に対するネオピタカイン®の鎮痛効果. *ペインクリニック* 38(5): 645-654, 2017.

[学会発表](計 38 件)

田口徹. 遅発性筋痛の発症強度を規定する要因とメカニズム. 第 38 回日本疼痛学会 (2016\_0624-25, 札幌)(シンポジウム)  
田口徹. モデル動物を用いた線維筋痛症の病態機構解明. 第 38 回日本疼痛学会 (2016\_0624-25, 札幌)(シンポジウム)  
大田裕也, 浦川将, 高本考一, 石川亮宏, 安永好宏, 田口徹, 小野武年, 西条寿夫. ロボットスーツ HAL (Hybrid Assistive Limb) 装着による下肢運動時の脳血行動態と装着者主観の影響. 第 21 回富山県理学療法学会 (2016\_0626, 富山)  
宮原謙一郎, 浦川将, 高本考一, 田口徹, 小野武年, 西条寿夫. ラット腓腹筋伸張性収縮後の温熱・徒手療法による PGC-1 発現量の変化. 第 21 回富山県理学療法学会 (2016\_0626, 富山)  
Taguchi T, Matsubara T, Hayashi K, Ozaki N, Yamanaka A, Mizumura K. Facilitated mechanical response of myelinated A -afferents in a rat model of delayed onset muscle soreness. 39th Annual Meeting of the Japan Neuroscience Society (2016\_0720-22, Yokohama)  
Yamanaka A, Inutsuka A, Yamashita A, Taguchi T. *In vivo* recoding of activity of orexin neurons in the hypothalamus using fiber photometry. 39th Annual Meeting of the Japan Neuroscience Society (2016\_0720-22, Yokohama)(シンポジウム)

水村和枝, 林功栄, 片野坂公明, 田口徹. 伸張性筋運動は筋損傷を伴わずに筋細胞/衛星細胞の痛覚感作物質産生を増大させ、遅発性筋痛を生じる. 第 2 回日本筋学会 (2016\_0805-06, 小平)  
犬束歩, 山下哲, スリカント・チョドリ, 田口徹, 山中章弘. オレキシン神経による鎮痛作用. 第 36 回鎮痛薬・オピオイドペプチンポジウム (2016\_0819-20, 札幌)(シンポジウム)  
山中章弘, 犬束歩, 山下哲, 田口徹. 本能行動調節を目指す創薬・医療薬理. 次世代を担う創薬・医療薬理シンポジウム 2016 (2016\_0824, 仙台)(シンポジウム)  
田口徹. 筋・筋膜性疼痛症候群の最新知見: MPS はどこまでわかったか? ウェルネス教育研修センターセミナー (2016\_0925, 東大阪)(招待)  
Matsubara T, Hayashi K, Ozaki N, Nishijo H, Yamanaka A, Mizumura K, Taguchi T. Acid-sensing ion channel 3-mediated peripheral mechanisms in delayed mechanical hyperalgesia after lengthening contractions in rats. 16th World Congress on Pain (2016\_0926-30, Yokohama)  
Cheng C-C, Tsutsui K, Taguchi T, Ban-Sanzen N, Kakiguchi K, Yonemura S, Kuraku S, Watt F, Fujiwara H. Hair follicle stem cells define a niche for tactile sensation via secretion of a specialized ECM. 41st Annual Meeting of the Japanese Society for Investigative Dermatology (2016\_1209-11, Sendai)  
歌大介, 宮原謙一郎, 坪島功幸, 安東嗣修, 西条寿夫, 水村和, 田口徹. 線維筋痛症モデルを用いた脊髄後角へのシグナル伝達機構解析. 平成 28 年度生理学研究所研究会「痛みの理解を目指した先端的アプローチ」(2017\_0130-31, 岡崎)  
田口徹, 松原崇紀, 林功栄, 阿部真博, 尾崎紀之, 西条寿夫, 山中章弘, 水村和枝. 細径線維侵害受容器終末の ASIC3 を介した遅発性筋痛の末梢神経機構. 平成 28 年度生理学研究所研究会「痛みの理解を目指した先端的アプローチ」(2017\_0130-31, 岡崎)  
田口徹. 筋・筋膜性疼痛の生理・病態・治療. キメラ会 (2017\_0226, 富山)(招待)  
大西利佳, 近藤由梨, 田口徹, 小崎康子. 遅発性筋痛モデル SD ラットの長指伸筋における遺伝子発現変化: cDNA サブトラクション法による発現解析. 日本薬学会第 137 年会 (2017\_03.24-27, 仙台)  
Wakatsuki K, Matsubara T, Katanosaka K, Yamanaka A, Nishijo H, Mizumura K, Taguchi T. Peripheral pain mechanisms via neurotrophic factors in a rat reserpine-induced fibromyalgia model. 94th Annual Meeting of the Physiological

- Society of Japan (2017\_0328-30, Hamamatsu)
- 水村和枝, 田口徹. 筋・筋膜性の痛みの神経・筋肉機構について. 第 61 回日本リウマチ学会 (2017\_0420-22, 福岡)(指定演題)
- 若月康次, 松原崇紀, 山中章弘, 水村和枝, 田口徹. 慢性疲労症候群と線維筋痛症モデルを用いた末梢神経機構の解明. 第 13 回日本疲労学会 (2017\_0527-28, 名古屋)
- 歌大介, 坪島功幸, 宮原謙一郎, 安東嗣修, 西条寿夫, 水村和枝, 田口徹. レセルピン投与モデルの疼痛機構に関わる脊髄後角表層細胞の感受性増大. 第 13 回日本疲労学会 (2017\_0527-28, 名古屋)
- ②①水村和枝, 那須輝頭, 若月康次, 田口徹. 繰り返し寒冷ストレスとレセルピン投与による線維筋痛症モデルの比較. 第 13 回日本疲労学会 (2017\_0527-28, 名古屋) (シンポジウム)
- ②②Mizumura K, Taguchi T. Cooperative sensitization by NGF and GDNF of muscle thin fiber afferents in delayed onset muscle soreness. Peter Reeh - Farewell Symposium "New Aims and Targets in Nociception" (2017\_0615-16, University of Erlangen-Nuremberg, GERMANY)(招待)
- ②③歌大介, 坪島功幸, 宮原謙一郎, 安東嗣修, 西条寿夫, 水村和枝, 田口徹. 線維筋痛症モデルラットにおける脊髄後角細胞の機械感受性増大. 第 39 回日本疼痛学会 (2017\_0616-17, 神戸)
- ②④Uta D, Miyahara K, Tsuboshima K, Andoh T, Nishijo H, Mizumura K, Taguchi T. Augmented mechanical response of superficial dorsal horn neurons in a rat model of fibromyalgia. 40th Annual Meeting of the Japan Neuroscience Society (2017\_0720-23, Chiba)
- ②⑤水村和枝, 田口徹, 村瀬詩織. 筋伸張性収縮後に筋が産生する神経栄養因子と筋機械痛覚過敏. 第 3 回日本筋学会 (2017\_0804-05, 小平)(シンポジウム)
- ②⑥田口徹, 松原崇紀, 林功栄, 水村和枝. 骨格筋侵害受容器終末の酸感受性イオンチャンネルを介した遅発性筋痛の末梢神経機構. 第 3 回日本筋学会 (2017\_0804-05, 小平)
- ②⑦坪島功幸, 浦川将, 阿部浩明, 児玉香菜絵, 高本考一, 田口徹, 酒井重数, 小野武年, 西条寿夫. ラット腓腹筋における伸張性収縮中および温熱・寒冷刺激時の血行動態および温度変化. 日本柔道整復師会第 11 回大阪学術大会(2017\_0820, 大阪)
- ②⑧歌大介, 坪島功幸, 宮原謙一郎, 安東嗣修, 西条寿夫, 水村和枝, 田口徹. レセルピン投与モデルを用いた脊髄後角へのシグナル伝達機構解析. 第 9 回日本線維筋痛症学会 (2017\_1014-15, 豊中) (指定演題)
- ②⑨若月康次, 片野坂公明, 水村和枝, 田口徹. 神経栄養因子を介した線維筋痛症の末梢神経機構. 第 9 回日本線維筋痛症学会 (2017\_1014-15, 豊中)
- ③⑩田口徹, 松原崇紀, 林功栄, 水村和枝. 遅発性筋痛(いわゆる運動後の筋肉痛)の新規末梢神経・分子機構. 第 17 回新潟医療福祉学会 (2017\_1028, 新潟)
- ③⑪田口徹. 遅発性筋痛(いわゆる運動後の筋肉痛)の発症要因とその末梢神経・分子機構. 第 5 回若手による骨格筋細胞研究会 (2017\_1113-14, 神戸)(招待)
- ③⑫下平哲大, 御子柴茂郎, 有田淳哉, 近亮, 田口徹. 筋・筋膜性疼痛の機械痛覚過敏に対する NSAIDs の鎮痛効果. 第 10 回日本運動器疼痛学会 (2017\_1118-19, 福島)
- ③⑬太田大樹, 松原崇紀, 水村和枝, 田口徹. 骨格筋の非活動性侵害受容器とその電気生理学的特徴. 第 10 回日本運動器疼痛学会 (2017\_1118-19, 福島)
- ③⑭田口徹. 筋膜痛の末梢神経・脊髄機構. 第 1 回筋膜性疼痛研究会 (2017\_1130, 東京医大)(招待)
- ③⑮田口徹. 痛覚を担う筋膜 -忘れ去られた筋膜の知られざる役割. 新潟医療福祉大学 Pain Lab 主催特別セミナー (2017\_1221, 新潟医療福祉大学)(招待)
- ③⑯Ota H, Matsubara T, Mizumura K, Taguchi T. Identification of mechanically-insensitive muscular afferents and their activation in rats. 95th Annual Meeting of the Physiological Society of Japan (2018\_0328-30, 高松)
- ③⑰Uta D, Wakatsuki K, Tsuboshima K, Yasui M, Kiyama H, Andoh T, Nishijo H, Mizumura K, Taguchi T. Spinal nociceptive sensitization in a rat model of chronic fatigue syndrome. 95th Annual Meeting of the Physiological Society of Japan (2018\_0328-30, 高松)
- ③⑱Taguchi T. Peripheral and spinal mechanisms of pain in the muscle fascia. Symposium PS-04 "Scientific basis of the oriental medicine: acupuncture mechanism on muscle pain and motor dysfunction", 95th Annual Meeting of the Physiological Society of Japan (2018\_0328-30, 高松)(シンポジウム)
- [図書](計 2 件)
- 田口徹. 線維筋痛症の最新メカニズムと治療薬の探索「動物/疾患モデルの作製技術・病態解析・評価手法」, pp368-374, 技術情報協会, 2017.
- 田口徹. 線維筋痛症モデルの作製手法「動物/疾患モデルの作製技術・病態解析・評価手法」, pp339-344, 技術情報協会, 2017.
- [産業財産権]

出願状況(計 0 件)

取得状況(計 0 件)

[その他]

ホームページ

[www.nuhw.ac.jp/faculty/medical/pt/](http://www.nuhw.ac.jp/faculty/medical/pt/)

## 6. 研究組織

### (1) 研究代表者

田口 徹 (TAGUCHI, Toru)

新潟医療福祉大学・医療技術学部・

理学療法学科・教授

研究者番号：90464156

### (4) 研究協力者

山中章弘 (YAMANAKA, Akihiro)

名古屋大学・環境医学研究所・

神経系分野 II・教授

研究者番号：60323292