

## 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 31 日現在

機関番号：33916

研究種目：基盤研究(C)

研究期間：2009～2011

課題番号：21500358

研究課題名（和文）ヒト脳内に存在するニューロメラニン色素の構造とその生成過程の解明

研究課題名（英文）Biosynthetic pathway to neuromelanin and its structural modification in aging: Incorporation of neurotoxic molecules in neuromelanin

研究代表者

若松 一雅 (WAKAMATSU KAZUMASA)

藤田保健衛生大学・医療科学部・教授

研究者番号：80131259

## 研究成果の概要（和文）：

褐色で不溶性のメラニン様色素（ニューロメラニン、NM）が、ヒトやほ乳類の中樞神経系（中脳の黒質および青斑核のカテコール作動性ニューロン）に存在している。さらに最近、我々は脳内被殻、前運動野皮質、小脳などに NM 様色素が存在することを発見した。しかしながら、その構造や機能は単離の困難さや適切な生化学的モデル化合物がないため不明な点が多い。また、この色素がパーキンソン病の病因に重要な役割をしていると関連づけられているが、詳細は不明である。我々は、NM の生合成過程ならびに加齢現象を調べる目的で、ドーパミン (DA) とシステイン (Cys) をさまざまな比率でチロシナーゼ酸化し、得られた合成 NM 色素を経時的に化学的分解法を使って分析し、分解生成物を定量解析した。その結果、神経毒性を示す物質が NM の生成過程で NM に捕捉されることがわかった。また、加齢過程を模倣した実験から、天然の NM は、DA と Cys を 2 : 1 で酸化して得られた合成 NM を 37°C で 40 日間加熱したものに近いことがわかった。この研究から天然 NM の構造を模倣した合成 NM の調製法を確立することができ、NM の生理学的役割を解明する研究に利用できることが期待される。

## 研究成果の概要（英文）：

The biosynthesis and structure of neuromelanin (NM) still remains poorly understood. Using model compounds of the melanic component of NM prepared by tyrosinase oxidation at various ratios of dopamine (DA) and cysteine (Cys) under physiological conditions, we performed a biosynthetic and biodegradative (aging) study by following the time course of oxidation to NM and the subsequent biodegradation of NM under various heating conditions. By following the time course of the biosynthetic pathway of synthetic NM we found that the neurotoxic molecules are trapped in NM. By comparing the ratios of the degradation markers, natural NM was found to be similar to aged (heated) NM prepared from a 2:1 molar ratio of DA and Cys, which can be used as a model of natural NM. A method to prepare synthetic NM that mimics the melanic component of human NM structurally was now established, i.e., tyrosinase oxidation of DA+Cys in a ratio of 2:1 followed by heating at 37°C for 40 days. This preparation of model NM should facilitate studies elucidating the physiological roles of NM during the aging process and its roles in the etiology pathogenesis of PD.

## 交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2009 年度	1,900,000	570,000	2,470,000
2010 年度	900,000	270,000	1,170,000
2011 年度	700,000	210,000	910,000
年度			
年度			
総計	3,500,000	1,050,000	4,550,000

研究分野：総合領域

科研費の分科・細目：神経科学・神経化学・神経薬理学

キーワード：ニューロメラニン、化学分析、パーキンソン病、ドーパミンメラニン、システイニルドーパミンメラニン、黒質、青斑核、カテコールアミン作動性ニューロン

### 1. 研究開始当初の背景

メラニン色素は、黒色～黒褐色の不溶性なユーメラニンと赤褐色～黄色でアルカリ可溶性なフェオメラニンからなる。メラニンは動植物界に広く分布し、脊椎動物では大部分体表に存在している。メラニンの構造は不明な点が多いが、詳細な化学分解反応により、ユーメラニン (EM) は 5, 6-ジヒドロキシインドール (DHI) および 5, 6-ジヒドロキシインドール-2-カルボン酸 (DHICA) が様々な比率で重合したポリマーであることが明らかにされた。一方、フェオメラニン (PM) はシステイニルドーパ (Cys-DOPA) の酸化により生成するベンゾチアジン誘導体が複雑に結合したポリマーであることがわかった。我々は、今までにヒト、マウス、鳥類、魚類さらにはバクテリアなどに存在する様々なメラニン色素を分析してきた。我々の開発した EM、PM 微量分析法 (Wakamatsu & Ito, *Pigment Cell Res.*, 1994, 2002) は世界的に評価され、標準法として広く用いられている (D' Orazio, *Nature*, 2006)。EM は皮膚では紫外線から下部組織を防御する役割をしていることが明らかになっていく。さらに金属イオンや芳香族化合物を吸着する作用も強い。それに対して、PM は紫外線により発がん性のラジカルを発生することが知られており、さらに紫外線がなくても活性酸素を発生することが最近明らかになった。

一方、褐色で不溶性のメラニン様色素 (ニューロメラニン、NM) がヒトやほ乳類の中樞神経系に存在する。NM は中脳の *substantia nigra* (黒質) および *locus coeruleus* (青斑核) のカテコールアミン作動性ニューロンに存在している。さらに最近、我々は脳内 *putamen* (被殻)、*premotor cortex* (前運動野皮質)、*cerebellum* (小脳) などにニューロメラニン様色素が存在することを発見した (L. Zecca ら、*Proc. Natl. Acad. Sci.*, 2008、印刷中)。しかしながら、皮膚のメラニンとは対照的にその構造や機能は単離の困難さや適切な生化学的モデル化合物がないため不明な点が多い。NM は 3～5 才で生成し始め、加齢とともに増加するが、パーキンソン病 (PD) 患者では著明に減少する。したがって、近年この色素が PD の病因に重要な役割をしていると関連づけられているが、詳細は不明である。しかし、NM が金属イオン、有毒な有機化合物、またフリーラジカルを補足することにより無毒化するとともに、NM の生成過程が細胞毒性をもつドーパミンキノン (DAQ) の

解毒化をもたらし、結果として、NM の生成は高い酸化ストレスに対する細胞の防御機構の結果であると仮定されている。その一方で、色素沈着した神経細胞の分解にともない、NM がフリーラジカルや細胞毒性を有する化合物の供給源になり、酸化ストレスや神経細胞損失のサイクルを永続化させているという報告もある。このように NM の生理学的機能には複雑な二面性があると考えられている。NM の構造については、我々を含む数グループの NM の構造研究の結果から、EM および PM からなるメラニン色素と、さらに脂肪族化合物、ペプチド化合物が複雑に会合した構造をしていると推測されている。我々は、NM のメラニン色素はドーパミン (DA) とシステイン (Cys) が約 4 : 1 で酸化重合して生成した PM の構造単位であるベンゾチアジンユニットを持つ部分と DA の酸化重合で得られた EM の構造部分からなることを報告した。

このように NM の構造単位として DA とシステイニルドーパミン (Cys-DA) が同定されたことは NM 生成による DAQ の無毒化の役割を支持する実験結果である。EM および PM を含む NM の三次元構造として PM を核としてその外側を EM が取り囲む *casing model* が提唱されている (Ito & Wakamatsu, *Photochem. Photobiol.*, 2008)。すなわち、*in vitro* におけるメラノジェネシスの速度論実験から PM 生成は Cys が存在している限り進行し、Cys が涸渇すると EM の生成が始まるという仮説である。NM の 20～25% が PM であるならば、NM の核は PM からなり、表面は EM が優先的に沈着していると推測される (図 1)。先に述べたように NM は有毒な有機化合物や鉄などの金属イオンと結合して神経細胞を保護する役割を演じていると考えられている。したがって、この *casing model* は PM が EM に比べて有機化合物や金属イオンとの結合能力に劣っているという点からも妥当と考えられる。もし、PM が NM の表面に沈着していれば、NM の神経細胞の保護は期待できないと推測される。さらに PD 患者の脳では NM の鉄イオン結合力が健常者の脳より減少していると報告されている。従って、NM 表面上の EM が活性酸素により分解され、鉄イオンの結合力

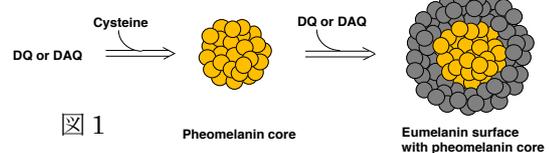


図 1

Pheomelanin core

Eumelanin surface with pheomelanin core

の低い PM が露出し、prooxidant となると考えられる。Casing model は今まで研究者に注目を浴びなかったが、我々の *in vitro* の実験結果とまた海外共同研究者のアメリカ Duke 大学 Simon 教授らによる free-electron laser (FEL)-photoelectron emission microscopy (PEEM) を用いる最近の表面酸化電位測定の実験結果から casing model の妥当性が改めて注目を浴びている。このように NM の化学的組成および三次元構造を知るとは、黒質におけるその役割を知り、PD 発症の機序を解明することに寄与するものと期待される。

## 2. 研究の目的

申請者らは 30 年来メラニン生成の化学的研究に従事しており、本研究の遂行に必要なメラニンの化学的分析方法の確立やメラニン生成の制御機構の化学的研究に携わってきた。この豊富な経験を NM の化学的研究に活かす。

NM の化学組成と生成機序、PD 発症との関係などは解明されていないことが多い。したがって、NM の化学構造とその生成機序の解明は、神経化学の進歩に貢献するのみならず、臨床医学的にも PD 発症機序の解明、さらにはその予防への足掛かりになると期待される。

## 3. 研究の方法

### 1) NM の化学的微量分析法

NM の構造を分析するために、当研究室で開発した化学的微量分析法を行った。NM を  $H_2O_2/K_2CO_3$  酸化を行い、得られた分解産物 (TTCA, TDCA, PTCA, PDCA) を定量した。すなわち、PDCA および PTCA は DA から得られる 5,6-dihydroxyindole (DHI) 由来の分解産物である。TDCA と TTCA はシステイニルドーパミン (Cys-DA) 由来のベンゾチアジン骨格構造単位である。一方、HI 水解を行うことにより得られる分解産物 (4-AHPEA, 3-AHPEA) は Cys-DA 由来のベンゾチアジン骨格構造単位である (図 2)。

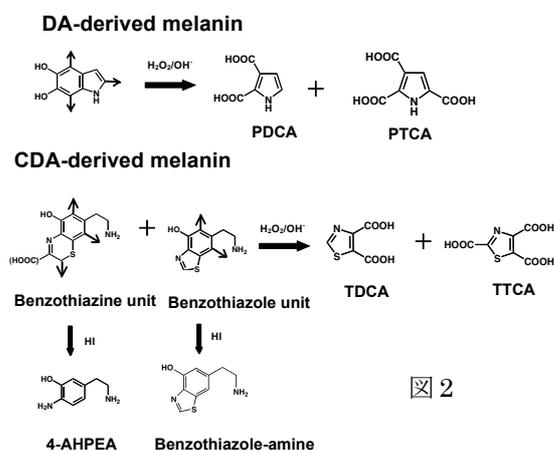


図 2

## 2) NM の生成過程の解析

生理的条件下、DA と Cys の種々の比率の混合物をチロシナーゼ酸化した後、経時的に反応を停止し、反応混合物中に生成するメラニン前駆体 CysDA、DHBT-1、ODHBT-1、Bz-1 を HPLC より分析する。さらに、反応液を  $H_2O_2/K_2CO_3$  酸化、HI 水解することで得られる TDCA、TTCA、PDCA、PTCA、4-AHPEA、Bz-1 の経時変化を観察する。TDCA/PDCA 比、4-AHPEA/PDCA 比の比較より、casing model を化学的に証明する。

## 3) 黒質、青斑核以外の脳内部位の NM 色素の分析

ヒト脳の異なった部位 (小脳、脳梁、尾状核、前運動皮質、淡蒼球、青斑核、黒質) から得られた 9 個の NM の分析を行うため、アミノ酸分析、質量分析、赤外線スペクトル、二次元  $^1H-^1H$ -NMR、二次元  $^1H-^{13}C$ -NMR、固体  $^{13}C$ -NMR および HR-MAS (High Resolution Magic Angle Spinning) 実験を行う。

## 4. 研究成果

ニューロメラニン (NM) の生合成および構造については、まだ未知の部分が多い。今回、DA と Cys をさまざまな比率で生理的条件下チロシナーゼ酸化して得られた合成品を用いて、NM 生成への酸化の時間経過、およびさまざまな加熱条件下での NM の生分解を検討した。その結果、NM のベンゾチアジン骨格からベンゾチアゾール骨格への骨格変化が加齢過程 (aging process) の条件下で生じることを化学分解反応で生成する 4-AHPEA と TTCA を HPLC 分析することにより証明した。4-AHPEA/PDCA 比と TTCA/PDCA 比から天然の NM は、DA と Cys を 2 : 1 比で合成した NM の  $100^\circ C$ 、8 時間加熱したものに近いことがわかった。この研究から得られたメラニン含量は、比色法から 11.9%、化学分解法からは 3.1-3.5% であり、これらの結果からまだ矛盾することが判明した。比色法の結果は、天然の NM 中に加齢を反映するメラニン構造以外にまだ未知の色素が存在することを示唆していた。つづいて、ヒト脳の異なった部位 (小脳、脳梁、尾状核、前運動皮質、淡蒼球、青斑核、黒質) から得られた 9 個の NM を分析したところ、今回初めて NM 色素が不溶部分に加えて、1.4-52 kDa の分子量で DMSO に可溶性色素が含まれていることを発見した。色素のアミノ酸分析を行ったところ、単離された色素中  $118.7 \pm 36.5 \mu g/mg$  のアミノ酸を含んでいた。Mass スペクトルからこの色素はオリゴマー前駆体からなり、ポリマーの不溶部分に似た組成を有していた。元素分析は色々な脳領域において、異なった組成の比率であるという新しい知見が得られ、NM に 3 種の別個のタイプがあることがわかった。赤外

線スペクトルでは、黒質および青斑核以外の全ての脳領域の NM の間では構造的に著しい相同性が見られた。比較のために、鉄またはタンパク(牛血清アルブミン)を含む合成メラニンを調製し、同じ実験を行った。二次元 $^1\text{H}$ - $^1\text{H}$ -NMR、二次元 $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$ -NMR、固体 $^{13}\text{C}$ -NMRおよびHR-MAS (High Resolution Magic Angle Spinning)実験を行ったところ、NM色素の可溶性、不溶性部分の脂質構成成分の有益な情報を得ることができた。光散乱実験ではDMSO可溶部分のtentativeな分子量を測定することができた。

## 5. 主な発表論文等

[雑誌論文] (計 19 件) (すべて査読あり)

- 1) Ito, S., Wakamatsu, K. Diversity of human hair pigmentation as studied by chemical analysis of eumelanin and pheomelanin. *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.*, 25, 1369-1380, 2011.
- 2) Ito, S., Nakanishi, Y., Valenzuela, R.K., Brilliant, M.H., Kolbe, L., Wakamatsu, K. Usefulness of alkaline hydrogen peroxide oxidation to analyze eumelanin and pheomelanin in various tissue samples: application to chemical analysis of human hair melanins. *Pigment Cell Melanoma Res.* 24, 605-613, 2011.
- 3) Liu, X-M., Zhou, Q., Xu, S-Z., Wakamatsu, K., Lei, T-C., Maintenance of immune hyporesponsiveness to melanosomal proteins by DHICA-mediated antioxidation: possible implications for autoimmune vitiligo. *Free Radic. Biol. Med.*, 50, 1177-1185, 2011.
- 4) Hellström, A.R., Watt, B., Fard, S.S., Tenza, D., Mannström, Narfström, Bjön Eksten, Ito, S., Wakamatsu, K., Larsson, J., Ulfendahl, M., Kullander, K., Raposo, G., Kerje, S., Hallböök, Marks, M.S., Andersson, L. Inactivation of Pmel alters melanosome shape but has only a subtle effect on visible pigmentation. *PLoS Genetics*, 7, e1002285, 2011.
- 5) Singaravelan, N., Pavlicek, T., Beharav, A., Wakamatsu, K., Ito, S., Nevo, E. Spiny mice modulate eumelanin to pheomelanin ratio to achieve cryptic coloration in “Evolution Canyon,” Israel. *Plos One*, 5, e8708, 2010.
- 6) Robinson, S., Dixon, S., August, S., Diffey, B., Wakamatsu, K., Ito, S., Friedmann, P.S., Healy, E. Protection against ultraviolet radiation involves MC1R-mediated non-pigmentary and pigmentary mechanisms in vivo. *J. Invest. Dermatol.*, 130, 1904-1913, 2010.
- 7) Jiang, S., Liu, X-M., Dai, X., Zhou, Q., Lei, T-C., Beermann, F., Wakamatsu, K., Xu, S-Z. Regulation of DHICA-mediated antioxidation by dopachrome tautomerase: implication for skin photoprotection against UVA radiation. *Free Rad. Biol. Med.*, 48, 1144-1151, 2010.
- 8) Kempf, V., Wakamatsu, K., Ito, S., Simon, J.D. Imaging, chemical and spectroscopic studies of the methylation-induced decomposition of melanosome. *Photochem Photobiol.* 86, 765-771, 2010.
- 9) Endo, M., Beppu, H., Akiyama, H., Wakamatsu, K., Ito, S., Kawamoto, Y., Shimpo, K., Sumiya, T., Koike, T., Matsui, T. Agaritine purified from *Agaricus blazei* Murrill exerts anti-tumor activity against leukemic cells. *Biochim Biophys Acta*, 1800, 669-673, 2010.
- 10) Kadekaro, AL., Leachman, S., Kavanagh, RJ., Swope, V., Cassidy, P., Supp, D., Sartor, M., Schwemberger, S., Babcock, G., Wakamatsu, K., Ito, S., Koshoffer, A., Boissy, RE., Manga, P., Sturm, RA., Abdel-Malek, ZA. Melanocortin 1 receptor genotype: an important determinant of the damage response of Melanocytes to ultraviolet radiation. *The FASEB J*, 24, 3850-3860, 2010.
- 11) Panzella, L., Wakamatsu, K., Monfrecola, G., Ito, S., Ayala, F., Napolitano, A. Increased cysteinyl-dopa plasma levels hint to melanocyte as stress sensor in psoriasis. *Experimental Dermatology*, 20, 288-290,

- 2010.
- 12) Ito, S., Wakamatsu, K. Human hair melanins: What we have learned and have not learned from mouse coat color pigmentation. *Pigment Cell & Melanoma Res.* 24, 63-74, 2010.
  - 13) Wakamatsu, K., Ohtara, K., Ito, S. Chemical analysis of late stages of pheomelanogenesis: conversion of dihydrobenzothiazine to a benzothiazole structure. *Pigment Cell Melanoma Res.*, 22, 474-486, 2009.
  - 14) Ito, S. Melanins seem to be present everywhere in the body, but for what? *Pigment Cell Melanoma Res.*, 22, 12-13, 2009.
  - 15) Spry, M.L., Vanover, J.C., Scott, T., Abona-Ama, O., Wakamatsu, K., Ito, S., D'Orazio, J.A. Prolonged treatment of fair-skinned mice with topical forskolin causes persistent tanning and UV protection. *Pigment Cell Melanoma Res.*, 22, 219-229, 2009.
  - 16) Greco, G., Wakamatsu, K., Panzella, L., Ito, S., Napolitano, A., d'Ischia, M. Isomeric cysteinyl dopas provide a (photo) degradable bulk component and a robust structural element in red human hair pheomelanin. *Pigment Cell Melanoma Res.*, 22, 319-327, 2009.
  - 17) Hu, D.N., Wakamatsu, K., Ito, S., McCormick, S.A. Comparison of eumelanin and pheomelanin content between cultured uveal melanoma cells and normal uveal melanocytes. *Melanoma Res.*, 19 (2), 75-79, 2009.
  - 18) Simon, J.D., Peles, D., Wakamatsu, K., Ito, S. Current Challenges in understanding melanogenesis: Bridging chemistry, biological control, morphology and function. *Pigment Cell Melanoma Res.*, 22, 563-579, 2009.
  - 19) Vanover, J.C., Spry, M.L., Hamilton, L., Wakamatsu, K., Ito, S., D'Orazio, J.A. Stem cell factor rescues tyrosinase expression and pigmentation in discreet anatomic locations in albino mice. *Pigment Cell Melanoma Res.*, 22, 827-838, 2009.
- [学会発表] (計 16 件)
- 1) Wakamatsu, K., Murase, T., Zucca, F.A., Zecca, L., Ito, S. Chemistry and biophysics of neuromelanin. XX1st International Pigment Cell Conference (IPCC), 20-24 September 2011, Bordeaux, France.
  - 2) Ito, S., Nakanishi, Y., Wakamatsu, K. Evaluation of alkaline hydrogen peroxide oxidation to analyze eumelanin and pheomelanin. XX1st International Pigment Cell Conference (IPCC), 20-24 September 2011, Bordeaux, France.
  - 3) Commo, S., Wakamatsu, K., Ito, S. Human hair pigmentation characteristics revealed by melanin determination in human eumelanic hairs of various ethnic origins. XX1st International Pigment Cell Conference (IPCC), 20-24 September 2011, Bordeaux, France.
  - 4) Devi, S., Markandeya, Y., Maddodi, N., Wakamatsu, K., Ito, S., Balijepalli, R., Setaluri, V. A novel pathway for regulation of pigmentation by glutamate receptor mGluR6 through its action on TRPM1. XX1st International Pigment Cell Conference (IPCC), 20-24 September 2011, Bordeaux, France.
  - 5) 村瀬貴也、伊藤祥輔、若松一雅。ヒト脳内黒質に存在する黒褐色色素ニューロメラニンの生成過程の解明。第23回日本色素細胞学会学術大会、東京、11月28日、平成22年
  - 6) 奥田英和、若松一雅、伊藤祥輔、宗田孝之。量子化学計算からの5,6-dihydroxyindoleとそのカルボキシ誘導体のヘテロ二量体化機構。第23回日本色素細胞学会学術大会、東京、11月27

- 日、平成22年
- 7) 若林雄希、中島弘明、深澤勝則、若松一雅、芋川玄爾。グルコサミンは3次元ヒト表皮モデルでエンドセリン-1/ステムセルフアクター誘導色素沈着をメラノサイトでのCREBシグナルの減少により抑制する。第23回日本色素細胞学会学術大会、東京、11月27日、平成22年
  - 8) 広部知久、吉原千尋、竹内栄、阿部宏之、若松一雅、伊藤祥輔、河陽子、相馬良直、溝口昌子。ルビーアイ2の新規突然変異遺伝子 (ru2d/Hps5d) はマウスのメラノサイトの分化を抑制し毛色を薄くするが、L-チロシンはその分化活性を回復させる。第23回日本色素細胞学会学術大会、東京、11月27日、平成22年
  - 9) 広部知久、吉原千尋、竹内栄、阿部宏之、若松一雅、伊藤祥輔、河陽子、相馬良直、溝口昌子。ルビーアイ2の新規突然変異遺伝子 (ru2d/Hps5d) はマウスのメラノサイトの分化を抑制し毛色を薄くするが、L-チロシンはその分化活性を回復させる。第23回日本色素細胞学会学術大会、東京、11月27日、平成22年
  - 10) 伊藤祥輔。「分かりやすいメラニンの生化学とメラノサイトの生化学」混合型メラニン形成の生化学。第23回日本色素細胞学会学術大会、東京、11月28日、平成22年
  - 11) Wakamatsu, K. Chemical structure of neuromelanin: an elucidation to the production process. 3rd Asian Society for Pigment Cell Research Meeting. Seoul, Korea, June 12, 2009.
  - 12) Ito, S. Chemical and biochemical control of mixed melanogenesis. 3rd Asian Society for Pigment Cell Research Meeting. Seoul, Korea, June 11, 2009.
  - 13) Murakami, K., Wakamatsu, K., Nakanishi, Y., Yamamoto, K., Kohriyama, N., Hasegawa, M., Tomita, M., Nabeshima, K., Hiki, N., Asano, S., Kawashima, S., Ito, Y., Fujita, Y., Asada, H., Nakai, S., Sugiyama, S., Ito, S.

Serum levels of 5-S-cysteinyl-dopa are correlated to pigmentation in patients undergoing hemodialysis. World Congress of Nephrology 2009. Milano, Italy, May 24, 2009.

- 14) 若松一雅、太田良和美、伊藤祥輔。フェオメラニン生成の後期過程の化学的分析。第22回日本色素細胞学会学術大会、福岡、12月5日、平成21年
- 15) 奥田秀和、中村厚、若松一雅、伊藤祥輔、宗田孝之。  
5,6-dihydroxyindole-2-carboxylic acid 二量体の異性体判別：中赤外吸収スペクトル。第22回日本色素細胞学会学術大会、福岡、12月5日、平成21年
- 16) 箆井泰江、田村保明、佐藤昇志、若松一雅、伊藤祥輔、井藤彰、本多裕之、黄倉真恵、佐藤亜紀子、山下利春、神保孝一。  
N-propionyl-4-S-cysteaminylphenol はメラノーマ細胞にアポトーシスを誘導しマウスB16F1腫瘍の増殖を抑制する。第22回日本色素細胞学会学術大会、福岡、12月5日、平成21年

[図書] (計1件)

Ito, S., Wakamatsu, K., M. d'Ischia, A. Napolitano, A. Pezzella. Structure of Melanins: Melanins and Melanosomes. J. Borovanský, P. A. Riley (eds), Wiley-Blackwell, 167-185, 2011.

#### 6. 研究組織 (1) 研究代表者

若松一雅 (WAKAMATSU KAZUMASA)  
藤田保健衛生大学・医療科学部・教授  
研究者番号：80131259

#### (2) 研究分担者

伊藤祥輔 (ITO SHOSUKE)  
藤田保健衛生大学・名誉教授  
研究者番号：70121431

加藤好光 (KATO YOSHIMITSU)  
藤田保健衛生大学・医療科学部・准教授  
研究者番号：20121436