

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 26 年 6 月 17 日現在

機関番号：32607

研究種目：基盤研究(C)

研究期間：2011～2013

課題番号：23590720

研究課題名(和文) 神経伝達調節レベルの慢性疼痛の病態解明と薬理学的解析

研究課題名(英文) Pathophysiological and pharmacological assessment of synaptic transmission in chronic pain states

研究代表者

田辺 光男 (Tanabe, Mitsuo)

北里大学・薬学部・教授

研究者番号：20360026

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 4,000,000円、(間接経費) 1,200,000円

研究成果の概要(和文)：神経障害性疼痛や炎症性疼痛などの慢性疼痛では、脊髄後角における興奮性シナプス伝達の亢進が痛覚過敏や機械アロディニアに大きく寄与していると考えられている。また、慢性疼痛患者は、不安やうつ、不眠、認知機能障害などの神経症状も併せ持ち、quality of lifeがさらに損なわれてしまう。本研究では、特に、モノアミン、グリシン、アセチルコリンに注目し、行動薬理学的研究とin vivoおよびin vitro標本を用いたシナプス伝達レベルの電気生理学的研究を展開し、神経障害性疼痛の病態解明と治療効果に結び付く可能性のある作用メカニズムを探索し、新規治療薬開発へのフィードバックを目指した。

研究成果の概要(英文)：In chronic pain conditions including neuropathic and inflammatory pain, enhanced efficacy of synaptic transmission in the spinal dorsal horn contributes largely to hyperalgesia and tactile allodynia. Moreover, patients with chronic pain frequently express various symptoms of neuropsychologic impairment, including chronic fatigue, depression, anxiety, sleep disturbance and cognitive deficits, which further affects quality of life. In the study presented here, in particular focusing on monoamines, glycine and acetylcholine, behavioral studies as well as in vivo and in vitro electrophysiological studies were made to explore pathophysiology of neuropathic pain and the effects of some potentially analgesic drugs, which we consider is important to obtain crucial information for developing novel analgesic drugs to treat patients with chronic pain.

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：境界医学・疼痛学

キーワード：神経障害性疼痛 シナプス伝達 脊髄スライス パッチクランプ グリシントランスポーター C-線維誘発性フィールド電位 ドネペジル ミルナシبران

1. 研究開始当初の背景

痛覚シグナルは末梢神経である一次求心性神経を介して脊髄後角に入力し、そこで侵害受容ニューロンに乗り換えた後、脊髄を上行して視床を経て大脳皮質に至る。慢性疼痛の発症・維持において、脊髄後角における神経細胞あるいはシナプス伝達の可塑的变化が重要な役割を果たすことが明らかになって来ている。脊髄後角における可塑的变化には、興奮性シナプス伝達の増強や抑制性シナプス伝達の減少が含まれ、これらを元に戻すことは慢性疼痛の薬物治療を考える上で重要である。

本研究課題申請者は、神経障害性疼痛モデル動物を用いた行動薬理学的研究と *in vivo* や脳・脊髄スライス標本を用いた *in vitro* 電気生理学的研究を展開し、神経障害性疼痛の病態メカニズムを探求すると共に新規薬物治療へ向けての戦略的情報を提供してきた。平成 18 年度と 19 年度の基盤研究(C)一般の研究課題では、神経障害性疼痛に有効であることが広く認識されている抗てんかん薬ギャバペンチンが、脊髄への下行性ノルアドレナリン神経起始核である青斑核において、抑制性シナプス伝達を障害依存的かつシナプス前性に抑制することを脳幹スライス標本での電気生理学的研究で示し、青斑核ニューロンの脱抑制により下行性ノルアドレナリン神経が活性化されることが近年我々の見出した上位中枢を介するギャバペンチンの神経障害性疼痛緩解のシナプスレベルでの機序であることを明らかにした。さらに同時期、成熟マウスから作製する後根付脊髄スライス標本を安定した評価系として導入することに着手し、平成 20 年度～22 年度の基盤研究(C)一般の研究課題では、ホールセル記録した後角細胞において根刺激によって誘発する A-線維あるいは C-線維を介する単シナプス性の興奮性シナプス電流や自発性興奮性微小シナプス電流を指標に、過分極で活性化される非選択的陽イオンチャンネル(HCN チャンネル)が一次求心性神経の脊髄側終末において障害依存的に痛覚伝達に寄与することを世界に先駆けて報告した。また、神経障害後のマウス海馬スライス標本を用い、臨床でしばしば報告される慢性疼痛患者の認知機能障害をグリア細胞による細胞外グリシン取り込み亢進による興奮性神経伝達促進の低下と関連付け、グリシン取り込み阻害剤の有用性を示している。これは我々が既に世界で初めて報告したグリシン取り込み阻害剤の慢性疼痛治療薬としての有用性をさらに補強するものである。一方、我々は坐骨神経を電気刺激して脊髄後角で記録する C-線維誘発性フィールド電位を指標とした *in vivo* 電気生理学的手法を用いた薬理学的研究も進めており、坐骨神経の高頻度刺激で誘発されるフィールド電位の長期増強(LTP)後や神経障害性疼痛モデル動物のフィールド電位の N 型、P/Q 型カルシウムチャンネル阻害薬に

対する感受性の変化を見出している。

このように、病態時あるいは上述の長期増強のような病態類似の感作を引き起こす操作下にシナプス伝達を指標とした薬効解析を実施することは、シナプスレベルでの病態に関する知見を得ると同時に、神経障害性疼痛を始めとする慢性疼痛治療薬開発へとつながる情報を得るという意味でも非常に重要であることを示してきた。従って、イオンチャンネルやトランスポーターなどの慢性疼痛時の機能変化に継続して焦点を当てながら、行動薬理学的評価と併せて *in vivo* および *in vitro* 電気生理学的研究を実施することで脊髄後角や上位中枢レベルにおける病態解析および薬理学的解析をさらに発展させ、シナプスレベルでの質の高い新規治療薬創生基盤を確立したい。

2. 研究の目的

平成 20 年度～22 年度の基盤研究(C)一般の研究課題に引き続き、*in vitro* の実験では成熟マウス脊髄スライス標本を用いたシナプス伝達を、また *in vivo* の実験ではラット脊髄後角で記録する C-線維誘発性フィールド電位の長期増強現象をそれぞれ指標にし、慢性疼痛メカニズムの解明と薬効評価基盤の確立をさらに継続して発展させる。これらを通して、行動実験とシナプス伝達レベルで相互に互換性を持つ信頼性の高い薬効評価基盤を確立し、それに基づいた創薬へのメッセージを発信する。

3. 研究の方法

(1) 神経障害性疼痛モデル動物の作製

マウスは ddY 系雄性 4-5 週齢のものを使用し、pentobarbital 麻酔下に右後肢あるいは左後肢の坐骨神経を部分結紮して作製した(Seltzer モデル)。マウスは手術後約 1 週間後に行動実験に用いた。

(2) 行動実験

疼痛評価

触覚刺激を痛みと感じる機械アロディニアの測定を von Frey 試験で行い、up-down 法により 50%閾値を算出した。

新規物体認識試験

マウスを探索用ケージに入れ 30 分間自由に行動させた。1 時間経過した後に探索用ケージに同じ形状の物体を左右に 2 つ置き、10 分間自由に探索させて各々に対して行った探索行動の時間を測定した(獲得試行)。24 時間後、2 つの物体のうち片方を異なる形状の新規物体に交換し、10 分間自由に行動させ、各々に対して行った探索行動の時間を測定した(認識試験)。

(3) *In vitro* 電気生理学的実験

脊髄スライス標本

ddY 系雄性 5 - 7 週齢のマウスを urethane および α -chloralose で麻酔し、脊椎骨を剥離して腰仙髄部位を根を付けたまま摘出した。左側 L4 および L5 後根のみを残して根を切除

後、脊髄をスライサーに固定し、L4 後根と L5 後根をそれぞれ付けた厚さ 450 μm のスライスを作製した。後根を付けない場合は 300 μm のスライスを作製した。スライスは室温で 60 分インキュベーション後、電気生理実験に使用した。

パッチクランプ記録

近赤外微分干渉法によって視認した深部ニューロンから K-gluconate [研究成果(2)の実験の場合]あるいは CsCl [研究成果(3)の実験の場合]を主成分とした内液を充填したパッチ電極を用いてホールセル記録を行った。細胞を -70 mV に保持し、シナプス電流を記録した。後根を付けたスライスでは、後根先端の一部をガラス管で作製した吸引電極内に吸引し、定電流刺激することによって A-線維性あるいは C-線維性の興奮性シナプス後電流 (EPSCs) を誘発した。一方、微小興奮性シナプス後電流 (mEPSCs) は、灌流液に tetrodotoxin (TTX) を加えて記録した。

(4) *In vivo* 電気生理学的実験

標本の作製

Wistar/ST 系雄性ラット (8 - 9 週齢、250 - 400 g) を urethane 麻酔後、気管カニューレを挿入し人工呼吸を施した。ラミネクトミーを行って腰髄部 (L4 - L5) を露出させた後、薬液適用のためのチャンバーを脊椎骨上に 4% 寒天で固定し、硬膜を取り除いた。また、左後肢坐骨神経を剥離し、銀-塩化銀双極性刺激電極を設置した。直腸体温は 36 ± 0.5 に保持した。

フィールド電位の記録

刺激電極を用いて坐骨神経を刺激し、脊髄後角表層から 200 - 400 μm に刺入したタングステン微小電極により、誘発されるフィールドポテンシャルを記録した。刺激は C-線維誘発閾値の 1.5 倍程度の強度で 1 分に 1 回行い、連続した 5 回の反応を加算平均して記録した。なお、ラットを不動化するため、pancuronium bromide を必要に応じて投与した。高頻度刺激 (100 Hz、1 秒間の刺激を 40 - 45 V で 20 秒間隔で 2 回) により長期増強 (LTP) を誘発した。

4. 研究成果

(1) マウス神経障害性疼痛モデルにおける認知機能障害に対する donepezil の改善効果について

慢性疼痛患者には痛みだけではなく、不安やうつ、不眠、認知機能障害など様々な神経症状が現れる。特に認知機能障害は日常生活に支障をきたすのに加え、障害を自覚することは慢性疼痛患者の心的負担にもつながっている。慢性疼痛患者における認知機能障害について臨床における報告は多く見られる一方、動物モデルにおける報告は少なく、認知機能障害の発症メカニズムは未だ不明な点が多い。平成 20 年度 ~ 22 年度の基盤研究 (C) 一般の研究課題において、Seltzer モデルマウスを用い、障害後のマウスが新規物体認

識試験の認知試行でも新規物体への探索時間を増加させないことから認知機能低下を示すこと、また、グリシン取り込みを担うグリシントランスポータータイプ 1 (GlyT1) 阻害薬でそれが改善することを明らかにした。今回、アルツハイマー病治療薬として臨床使用されているコリンエステラーゼ阻害薬 donepezil を用いた。アルツハイマー病の他、donepezil はコリンエステラーゼ活性低下が関与すると考えられるレヴィー小体型痴呆やパーキンソン病に伴う認知機能低下に対しても改善効果を示すことが報告されている。また、正常な若いラットの認知機能をも向上させることが報告されている。

Sham 手術群のマウスでは、1 日目の獲得試行では左右の物体について同程度の探索行動を示したが、2 日目の認知試行では新規物体に対する探索行動時間が有意に増加した。一方、神経障害後のマウスは、我々の以前の研究結果と同様に、獲得試行でも認知試行でも左右の物体に同程度の探索時間を示し、認知機能の低下を示した。Donepezil は塩酸塩を 1.25 mg/kg と 2.5 mg/kg の用量で獲得試行前に腹腔内投与した。すると、2.5 mg/kg 投与群において神経障害後のマウスは認知試行における新規物体への探索時間を有意に増加させ、認知機能の低下が改善された。Donepezil は脊髄内でアセチルコリンを増加させることによって神経障害性疼痛の機械アロディニアを緩解させることが報告されていることから、今回の結果は、donepezil は神経障害性疼痛患者の痛みだけではなく認知機能低下も改善する可能性が示された。

(2) マウス脊髄スライス標本における fluvoxamine のシナプス伝達に対する作用について

選択的セロトニン再取り込み阻害薬 SSRI である fluvoxamine は抗うつ作用だけではなく急性痛や慢性疼痛に対する鎮痛作用を有していることを我々も示してきた。本報告では、正常マウスから後根を付けて作製した脊髄スライス標本において、後角ニューロンから whole-cell 記録し、後根を吸引電極で電気刺激することによって誘発した A-線維および C-線維誘発の EPSCs に対する fluvoxamine の効果を調べ、鎮痛作用のシナプスレベルでの機序解明を試みた。Fluvoxamine は A-線維性および C-線維性ともに EPSCs を用量依存的に抑制した。A-線維誘発性 EPSCs 抑制作用は 5-HT_{1A} 受容体アンタゴニストの WAY100635 および 5-HT₃ 受容体アンタゴニストの tropisetron により拮抗されたが、C-線維誘発性 EPSCs 抑制作用は WAY100635 で拮抗されたが tropisetron では影響を受けなかった。50 ms 間隔で 2 回連続して刺激することによる A-線維誘発性 EPSCs の paired-pulse ratio

(PPR)を fluvoxamine は変化させたことからシナプス前性に EPSCs 抑制作用を示すと考えられたが、自発性の sEPSCs や TTX 存在下に記録する mEPSCs に対しては頻度を増強させた。一方、抑制性の sIPSCs (Cs_2SO_4 を主成分とする電極内液で 0 mV の保持電位で記録)は影響を受けなかった。脊髄後角ニューロンは求心性神経線維以外にも介在ニューロンから興奮性入力を受けていることから、細胞外液の Ca^{2+} を 4 mM Sr^{2+} に置き換えて A-線維を刺激して誘発する A-線維由来の unitary EPSCs に対する効果を調べると、その振幅には影響を与えずに頻度を抑制した(図 1)。従って、fluvoxamine は一次求心性神経からの疼痛シグナルをシナプス前性に抑制することが明確となった。これが鎮痛効果に大きく寄与すると考えられる。

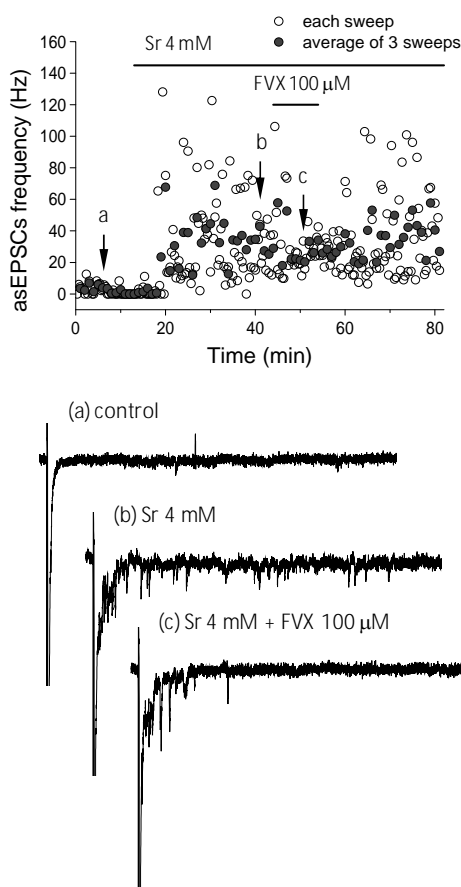


図 1 . unitary EPSCs の頻度に対する fluvoxamine (FVX) の効果

(3) マウス脊髄スライス標本におけるグリシントランスポーター阻害薬のグリシン性シナプス伝達に対する作用について

グリシンは中枢神経系において GABA と同様に主要な抑制性神経伝達物質である。グリシンの細胞外濃度はグリシントランスポーター(GlyT)によって調節されている。GlyT は 2 種類のサブタイプ GlyT1、GlyT2 が同定されている。GlyT1 はアストロサイトおよび

興奮性神経終末に存在し、グリシン性の抑制性シナプス伝達を終了させる役割を持つ。一方、GlyT2 はグリシン性神経終末に存在し、GlyT1 と同様のグリシン性の抑制性シナプス伝達を終了させる役割に加えて、グリシン性神経終末から放出されたグリシンを再び神経終末に取り込みシナプス小胞にグリシンを供給する役割を持つ。近年、GlyT を阻害し内因性に細胞外グリシンレベルを上昇させることによって神経障害性疼痛が緩解されることが我々を含め国内外の研究者によって示されており、脊髄での抑制性神経伝達物質の果たす役割に注目が集まってきている。GlyT 阻害による鎮痛作用には脊髄内のグリシン濃度が上昇することが関与していると考えられるが、GlyT 阻害による細胞外グリシン濃度の増加が脊髄後角におけるグリシン性シナプス伝達に与える影響については未解明である。

本報告では、成熟マウス脊髄スライス標本を作製し、スライスパッチクランプ法を用いて脊髄後角の膠様質細胞から whole-cell 記録を行い、グリシン性の抑制性シナプス伝達 IPSCs に対する GlyT 阻害薬の作用を解析した。GlyT1 阻害薬 NFPS (100 nM) および GlyT2 阻害薬 ALX-1393 (3 μM) は、興奮性シナプス伝達および GABA 性抑制性シナプス伝達をそれぞれ CNQX と bicuculline で遮断した条件下に記録細胞近傍を電気刺激して誘発するグリシン性 IPSCs に対し、振幅に影響せずその減衰(一次指数関数で近似して時定数で算出した)を有意に延長させた。NFPS は TTX 存在下に記録する mIPSCs の振幅を有意に減少させ、頻度と減衰の時定数を増加させる傾向を示した。それに対し、ALX-1393 は mIPSCs の振幅を減少させる傾向を示し、頻度を有意に増加させたが、減衰の時定数には大きな変化を及ぼさなかった。GlyT2 は抑制性グリシン神経伝達の維持に必須であると報告されているが、20 分間適用した ALX-1393 は今回 0.1 Hz で誘発した IPSCs の振幅に対して大きな影響を及ぼさなかったことから、誘発頻度を増加させた検討が必要と考え、現在実験継続中である。

(4) C-線維誘発性フィールド電位とその LTP を指標にした薬効評価

milnacipran の作用について

平成 20 年度~22 年度の基盤研究(C)一般の研究課題において、C-線維誘発性フィールド電位とその LTP を指標に、ノルアドレナリン・セロトニン再取り込み阻害薬 milnacipran が正常ラットでは basal の C-線維誘発性フィールド電位には影響せずとその LTP に対して抑制効果を示し、また、神経障害後のラットでは basal の C-線維誘発性フィールド電位を抑制したことを報告した。投稿した Br J Pharmacol 誌から指摘された追加実験を行い、milnacipran による LTP 抑制後(投与 120 分後)に yohimbine を投与しても LTP が抑制状態から回復したことから、

milnacipran によるモノアミン取り込み阻害作用が持続的に継続することが LTP 抑制維持をもたらすことを示し、アクセプトされ掲載された(発表論文、)。

グリシントランスポーター阻害薬の作用について

GlyT 阻害薬の鎮痛効果の重要性については上述したとおりである。そこで本報告では、脊髄後角 C-線維誘発性フィールド電位とその LTP を指標に、外因性あるいは内因性に増加したグリシンの中枢性感作に与える影響について調べた。

坐骨神経の高頻度刺激により C-線維誘発性フィールド電位の LTP を誘発した後に、外因性あるいは内因性に細胞外グリシン濃度を増加させる目的でグリシンあるいは GlyT サブタイプ 2(GlyT2)阻害薬 ALX1393 を脊髄内に局所投与した結果、C-線維誘発性フィールド電位はグリシン、ALX1393 いずれの場合も濃度依存的に抑制された。また、この LTP 誘発後の C-線維誘発性フィールド電位に対するグリシンや ALX1393 による抑制作用は strychnine 前処置によって完全に拮抗された。従って、グリシンや ALX1393 の適用によってそれぞれ外因性や内因性に増加したグリシンは strychnine 感受性グリシン受容体を活性化することによって LTP 維持期の C-線維誘発性フィールド電位を抑制することが明らかになった。しかし、basal レベルの C-線維誘発性フィールド電位に対し、グリシンはほとんど抑制作用を示さず、ALX-1393 は抑制作用を示したが統計的に有意には至らなかった。以上の結果は、C-線維誘発性フィールド電位は basal レベルよりも LTP 誘発後の方が細胞外グリシン濃度の増加による抑制を受けやすいことを示しており、脊髄内グリシン性抑制系の賦活が慢性疼痛維持期に高い鎮痛効果を示す過去の行動実験の結果をシナプス伝達レベルで実証している。また、外因性や内因性に増加した細胞外グリシンを取り込む GlyT の機能が LTP 前後で異なることも示唆している。

オキシトシンの作用について

オキシトシンは9つのアミノ酸から構成されるペプチドホルモンであり、末梢、中枢両神経系で多様な作用を及ぼす事が報告されている。その一つに鎮痛作用があり、脊髄後角表層部にオキシトシン受容体が存在していることから、C-線維誘発性フィールド電位とその LTP を指標に、脊髄後角表層部に局所適用したオキシトシン受容体アゴニストが中枢性感作に与える影響について調べた。

LTP の誘発後に脊髄内に局所投与したオキシトシンあるいはオキシトシン受容体アゴニスト TGOT は C-線維誘発性フィールド電位を抑制した。また統計的に有意な差は得られなかったが、LTP 誘発後の C-線維誘発性フィールド電位に対する TGOT による抑制作用はオキシトシン受容体アゴニストの OTA との併用投与によって阻害される

傾向が見られた。従って、TGOT はオキシトシン受容体を活性化することにより LTP 維持期の C-線維誘発性フィールド電位を抑制する可能性がある。また、GABA_A 受容体アンタゴニストの bicuculline の存在下、TGOT による LTP 抑制作用は有意に拮抗されたことから、TGOT による LTP 抑制作用はオキシトシン受容体の活性化後に放出された GABA による GABA_A 受容体活性化が介在する可能性が示された。一方で、basal レベルの C-線維誘発性フィールド電位に対し、オキシトシンは高濃度でもほとんど抑制作用を示さなかったことから、オキシトシンが急性疼痛および正常時の侵害受容伝達に対して効果を示さない可能性が示唆される。本結果は慢性疼痛時におけるオキシトシン受容体アゴニストの鎮痛作用をシナプス伝達レベルで支持すると考えられる。

この科学研究費補助金により以上の研究が遂行されたことを深く感謝すると共に、これらの成果を元に発展させる今後の研究に対して、温かいご支援を賜りますようお願い申し上げます。

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 4 件)

田辺光男、Electrophysiological evaluation of pathophysiological and pharmacological characterization of chronic pain, YAKUGAKU ZASSHI, 査読有, Vol. 134, 405-412

田辺光男、高須景子、大波壮一郎、小野秀樹、下行性制御機構：下行性制御機構を標的とした薬物（ガバペンチン、プレガバリン、ミルナシブランなど） Bone Joint Nerve, 査読無, Vol. 2, 2012, 239-247

大波壮一郎、加藤晃、小川公一、篠原俊次、小野秀樹、田辺光男、Effect of milnacipran, a 5-HT and noradrenaline reuptake inhibitor, on C-fiber-evoked field potentials in spinal long-term potentiation and neuropathic pain, Be J Pharmacol, 査読有, Vol. 167, No. 3, 2012, 537-547

田辺光男、ガバペンチンによる鎮痛効果、ペインクリニック、査読無, Vol. 32, 2011, 1472-1480

[学会発表](計 8 件)

田辺光男、内在性グリシンレベル増強による疼痛緩和のシナプス機序の解明研究、日本麻酔科学会第 60 回学術集会、2013 年 5 月 24 日、ホテルさっぽろ芸文館（札幌市）

田辺光男、電気生理学的手法を用いた慢性疼痛の病態解明と薬理的評価、日本薬学会第 133 年会、2013 年 3 月 30 日、パシフィコ

横浜（横浜市）

田辺光男, 大波壮一郎, 小川公一, 加藤晃, 小野秀樹, Further investigation of the effect of milnacipran, a serotonin and noradrenaline reuptake inhibitor, on C-fiber-evoked field potentials in spinal long-term potentiation, 第35回日本神経科学大会, 2012年9月21日, 名古屋国際会議場（名古屋市）

柵木悠, 小野秀樹, 田辺光男, Effects of oxytocin receptor agonists on C-fiber-evoked field potentials and their long-term potentiation in the spinal dorsal horn of rats, 第85回日本薬理学会年会, 2012年3月15日, 京都国際会議場（京都）

倉岡聖也, 小野秀樹, 田辺光男, Modulation of glycinergic synaptic transmission by blockade of glycine uptake in spinal superficial dorsal horn neurons of adult mice, 第85回日本薬理学会年会, 2012年3月15日, 京都国際会議場（京都）

田辺光男, 岡本賢, 藤井由希, 小野秀樹, Behavioral and electrophysiological study on supraspinal nitric oxide generation and its relation with neuropathic pain, Neuroscience 2011, 2011年11月16日, Washington Convention Center (Washington DC, USA)

田辺光男, 友寄織江, 小野秀樹, Electrophysiological characterization of the effect of fluvoxamine on excitatory synaptic transmission in spinal superficial dorsal horn neurons of adult mice, PAIN IN EUROPE VI, 2011年9月22日, Congress Center Hamburg (Hamburg, Germany)

田辺光男, 山田彩, 小野秀樹, 神経因性疼痛と付随する認知機能障害に対する donepezil の改善作用, 第119回日本薬理学会近畿部会, 2011年7月8日, ウィンクあいち（名古屋市）

〔その他〕

ホームページ等

<http://www.pharm.kitasato-u.ac.jp/pharmacology/index.html>

6. 研究組織

(1) 研究代表者

田辺光男 (TANABE MITSUO)

北里大学・薬学部・教授

研究者番号：20360026

(2) 研究分担者

なし

(3) 連携研究者

小野秀樹 (ONO HIDEKI)

名古屋市立大学大学院・薬学研究科・教授

2013年4月より武蔵野大学・薬学部・教授

研究者番号：00080200