

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 29 年 6 月 7 日現在

機関番号：32670

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2013～2016

課題番号：25350146

研究課題名(和文) ストレスによる腸管運動の変調に対する香辛料の効果

研究課題名(英文) Effects of spices on the digestive muscle activities under stress loadings

研究代表者

木本 万里 (KIMOTO, Mari)

日本女子大学・家政学部・教授

研究者番号：60101565

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,800,000円

研究成果の概要(和文)：ストレスによる腸管運動の変調に対する香辛料の有効性を解析した。ストレス負荷下(3G 重力)における香辛料成分添加に対する腸管運動の変調に関しては、たとえばカプサイシン添加に対する収縮高は雄の回腸部ではストレス負荷30日で増大、大腸部では1日で増大し、30日で低下した。雌ではいずれの部位においても変化がなく性差が顕著であった。唐辛子摂取による腸管運動の変化についてもメスに比べオスに対する効果が大きかった。山椒、生姜、山葵摂取では、回腸部と大腸部の腸管運動の変調にも、同様な性差が認められた。これらの効果はアセチルコリンやアドレナリン添加に誘発される腸管運動に対しても多面的な作用が観察された。

研究成果の概要(英文)：The purpose of this study was to clarify the spice-induced effects on the digestive movements during stress loadings. In stress loading (3G), topical application of Capsaicin enhanced amplitudes of ileum contraction at 30 day and those of colon contraction at 1 day, but, decreased at 30 day in male rats. By contrast, there were no significant changes in amplitudes of digestive activities in female rats, suggesting sex differences were clear. Effects of oral intake of Chili on the digestive muscle activities were stronger in male than in female rats. Oral intake of Sansho, Ginger or Wasabi was partly effective on the digestive activities in both ileum and colon under stress free and stress loaded condition. These effects were also sex-related, however, a fixed pattern was not observed in the modulation of smooth muscle activities induced by each spice. Acetylcholine-induced contraction or adrenalin-induced inhibition of muscle activities were modulated by spices under stress condition.

研究分野：摂食生理学 行動生理学 神経生理学

キーワード：香辛料 ストレス 重力負荷 回腸 大腸 平滑筋運動 性差 ラット

1. 研究開始当初の背景

(1) ストレスは生体の恒常性を攪乱し、負の生理的効果を引き起こすことにより多種多様な疾病の原因となることは Selye によって詳細に報告されている (1962)。特に、摂食とストレスとの関連は強く、たとえば、神経性食思不振症の主要な原因としてストレスが有力な候補にあげられている (Brush, 1978)。この症状は若い女性に多発することが報告され、食行動に対するストレス感受性に性差が存在することも示唆されている。木本を代表とするグループはストレスと摂食に関して過去の科学研究費補助金により先駆的な研究成果を発表してきている (2006-2007年、基盤研究(C)および 2008-2010年、基盤研究(C))。主な成果は 1) ストレスは体重減少を引き起こし、ライフステージによりストレス効果が異なること (Kimoto et al, 2005, 2010, Toda et al, 2004), 2) ラットでは雄が雌と比較してストレスの影響が強いこと、すなわちストレスによる摂食行動の変調には性差がみられること (Kimoto et al, 2006, 2008), 3) ストレスによる味覚感受性の変化に性差があり、特に苦味や三叉神経系の体性感覚に属する辛味において顕著であること (Kimoto et al, 2009-2011) などである。最近の研究では腸管の運動機能に対してストレスが顕著な変調効果を与えることを解析している (Kimoto et al, 2012)。他方、料理に香辛料を添加することにより、食品の味に変化を与え食欲を増進させることができるとされる。さらに、香辛料の持つ腸管運動調節作用も注目され始めており、Borrelli et al (2004) によって先駆的な報告がされている。このような背景から、香辛料を効果的に使うことにより、ストレスによる食欲変化を改善出来る可能性が高い。

特に、ストレスによって異常状態となった腸管運動に対する香辛料の効果を調べることは、食欲に関連した香辛料の抗ストレス作用を解析するうえで重要である。現代のストレス社会において香辛料をどのように役立てるかを明らかにすることは社会的意義が大きい研究である。

(2) 香辛料は、嗅覚：香りづけ、におい消し、味覚：味づけ、辛みづけ、視覚：色づけなど複合的な機能をもっており、食生活に欠かせないものである。最近、注目されている点として、香辛料の食欲不振に対する改善効果、すなわち、食欲増進作用である。例えば、生姜や山椒は腸管運動を活性化し、とくに小腸での効果が大きいと報告されている (Satoh et al., 2001, Borrelli et al, 2004, Tokita et al, 2011)。しかし、各種香辛料の効果を定量的に解析した報告はほとんどない。他方、木本らのグループは、ストレスと食欲との関連について積極的に業績を発表しており、特に腸管 (小腸、大腸) 運動の変調がストレスによる食欲変化の原因のひとつであり、さらにスト

レス効果に性差が見られることを生理学的に解析している。(Kimoto et al, 2010-2012)。このような背景から本研究に取り組むことになった。

2. 研究の目的

(1) 香辛料 (唐辛子、山椒、生姜、山葵) はストレスによる腸管運動の変調に対して有効かどうか、

(2) どの香辛料が腸管運動の変調に対して有効か、

(3) 腸管運動に対する香辛料の効果に性差は見られるか、を目的とした。本研究は、香辛料による食欲調節の効果を腸管運動を指標として直接的に解析する初めての研究であり、現代社会におけるストレスによる食欲変化の調節に香辛料をどのように役立てるかを明らかにする社会的にも意義が大きい研究であった。

3. 研究の方法

(1) 動物

7週齢の雌雄の Wistar 系アルビノラットを用い、コントロール群 (MF 飼料摂取) と香辛料群 (唐辛子、山椒、生姜、山葵のいずれかの粉末を MF 飼料に 0.5% 添加したものを摂取) の 2 群とした。飼料摂取期間は 1, 3, 15, 30 日の 4 期間とした。また上記 2 群はストレス無負荷状態とストレス負荷状態 (1日1回 10 分間の +2G の重力負荷) について行った。

(2) 腸管運動記録

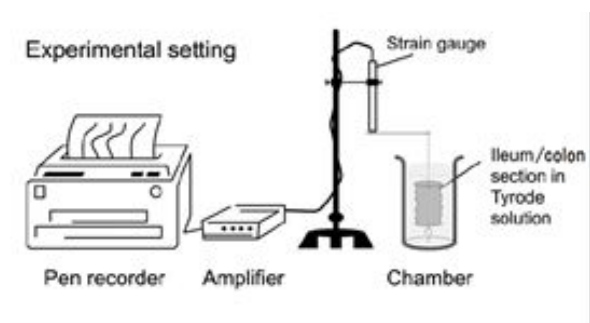


図1. 実験の模式図 (引用文献)

いずれの動物も回腸部 (回盲部より 13cm 口側側) と大腸 (キャノンベーム点より 0.5cm 口側側) から長さ 1cm の腸管を摘出し、タイロード液 30 ml の入ったマグヌス管に腸切片を固定し下記の薬品を 0.3 ml 添加した。神経伝達物質 (アセチルコリン: ACh 10^{-5} , 10^{-4} g/ml, アドレナリン: Ad 10^{-4} g/ml, セロトニン: 5-HT 10^{-4} g/ml) 香辛料の主成分 (唐辛子の主成分カプサイシン: CAP、山椒の主成分サンショオール: SAN、生姜の主成分のジンゲロール: GIN, ジンゲロン: ZIN、山葵の主成分アリルイソチアシアネート: AII) の

0.1,1,10,50,100 μM 添加後の腸管運動および神経伝達物質 (10^{-4} g/ml の ACh/Ad) 添加後の香辛料成分 (CAP/SAN/GIN/ZIN/ALL) の 50 μM 添加に対する腸管運動をストレインゲージアンプを使い記録した (図 1)。

(3) データとデータ処理

腸管運動は神経伝達物質では最大振幅、最大振幅までの時間、最大半振幅までの時間、香辛料成分添加に対しては収縮高について調べた。各々の最大振幅と収縮高は g 補正を行い、データとした。ストレス無負荷状態およびストレス負荷状態下におけるデータを用い、各々の香辛料摂取の効果について F 検定後 t 検定を行った。なお、次項の研究成果 (1) については飼料として MF 飼料を用い、ストレス無負荷状態とストレス負荷状態下の腸管運動に対する各々の香辛料成分添加の収縮高を調べ、香辛料成分のストレスへの効果を見た。

4. 研究成果

(1) ストレス負荷状態下における香辛料成分添加に対する腸管運動

CAP 添加に対する収縮高は雄の回腸部ではストレス負荷 30 日で増大し、大腸部では 1 日で増大し、30 日で低下した。雌ではいずれの部位においても変化がなかった。SAN 添加に対する収縮高は雄の回腸部ではストレス負荷 15 日で増大したが大腸部では変化がなかった。雌では両部位において変化がなかった。GIN 添加に対する収縮高は雄では両部位において変化がなかった。雌では回腸部では変化がなかったが、大腸部ではストレス負荷 1,3 日で収縮高が低下した。ALL 添加に対する収縮高は雌雄ともに、両部位においても変化はなかった。

(2) 唐辛子摂取による腸管運動

神経伝達物質添加への効果はストレス無負荷状態では雌雄ともに唐辛子摂取期間、回腸部、大腸部における腸管運動にいずれにおいてもなかった。ストレス負荷状態ではストレス負荷 3 日において雄の大腸で ACh 添加後の Ad 効果が増大し、雌では Ad 効果が増大した。

唐辛子摂取における CAP 添加効果はストレス無負荷状態での雄の回腸部で 100 μM に対する収縮高を 1 日では増大し、3 日で低下し、大腸部では 30 日で 10 μM に対し収縮高が低下した。雌では回腸部、大腸部ともに変化はなかった。ストレス負荷状態下では雄の回腸部で 3 日では 0.1 μM に対し収縮高が増大し、大腸では 30 日で 0.1 μM に対し収縮高は低下した。雌では両部位に変化はなかった。

ACh 添加後あるいは Ad 添加後の CAP 添加による消化管運動はストレスの有無にかかわらず、唐辛子摂取の効果は性の相違、腸管の部位においても差はみられなかった。

(3) 山椒摂取による腸管運動

山椒摂取による神経伝達物質添加への効果はストレス無負荷状態では、雄の回腸部では 30 日で ACh 添加後最大振幅までの時間が短縮し、大腸部では 1 日において ACh 添加後最大振幅までの時間と最大半振幅までの時間が短縮した。雌では両部位に変化はなかった。ストレス負荷状態下では雄に変化はなく、雌の回腸部では 15 日で 5-HT 添加後最大収縮高までの時間が短縮し、大腸部では 3 日で 5-HT 添加後最大半収縮高までの時間が短縮した。

山椒摂取における SAN 添加効果はストレス無負荷状態での雄の回腸部では 1 日で 50 μM に対し収縮高が増大し大腸部では 15 日で 10 μM に対し 30 日では 0.1 μM に対し収縮高が増大した。雌では回腸部では 1 日で 0.1, 1, 10, 50, 100 μM 、3 日で 50 μM に対し収縮高が増大し、30 日で 1 μM に対し収縮高が低下した。大腸部では 1 日で 10 μM に対し収縮高が低下し、15 日では 10 μM にしては収縮高が増大し、30 日では 10 μM に対し収縮高が低下した。ストレス負荷状態下では雄の回腸部では 1 日で 50 μM 、3 日で 0.1 μM に対し収縮高が低下した。大腸部では 3 日と 15 日で 50 μM に対し収縮高が増大した。雌では回腸部では 1 日で 1 μM に対し収縮高が増大し、15 日では 1 μM に対し収縮高が低下し、30 日では 50 μM に対し収縮高が増大した。大腸部においては変化がなかった。

ACh 添加後あるいは Ad 添加後の SAN 添加による腸管運動はストレス無負荷状態での雄では回腸部、大腸部ともに変化が見られなかった。雌の回腸部では 15 日で Ad 添加後の SAN 添加により収縮高が低下したが、大腸部では変化がなかった。ストレス負荷状態下では、雄の回腸部では 15 日で Ad 添加後の SAN 添加により収縮高が低下した。雌の回腸部でも 30 日で Ad 添加後の SAN 添加により収縮高が低下した。大腸部では雌雄ともに変化はなかった。

(4) 生姜摂取による腸管運動

神経伝達物質添加への効果はストレス無負荷状態では雄の回腸部では 3 日で ACh 添加後最大振幅の増大と 5-HT 添加後最大収縮高が増大し、Ad 効果が増大した。15 日では ACh 添加後最大振幅までの時間と最大半振幅までの時間が短縮し 5-HT 添加後最大収縮高までの時間が短縮した。大腸部では 3 日で ACh 添加後最大振幅までの時間が延長し、15, 30 日で Ad 効果が増大した。雌の回腸部では 1 日で 5-HT 添加後最大半収縮高までの時間が短縮し Ad 効果が増大し ACh 添加後 Ad 効果が減弱し、3 日では ACh 添加後最大振幅が増大した。大腸部では 1 日で ACh 添加後最大振幅までの時間が短縮し 5-HT 添加後最大収縮高が低下し、3 日で ACh 添加後最大振幅の増大と最大振幅までの時間が短縮し Ad 効果が増大し、15 日で ACh 添加後最大振幅の増大と Ad

効果が増大した。ストレス負荷状態下では雄の回腸部では1日でACh添加後最大半振幅までの時間と5-HT添加後最大半収縮高までの時間が短縮し、3日でACh添加後最大振幅が低下し最大振幅までの時間が短縮し、30日でACh添加後最大振幅までの時間が短縮した。大腸部では3日でAd効果が増大した。雌では回腸部では30日でACh添加後最大振幅までの時間が短縮し5-HT添加後最大半収縮高までの時間も短縮した。大腸部では1,3日で5-HT添加後最大収縮高が増大した。

生姜摂取におけるGIN添加効果はストレス無負荷状態では雄の回腸部では3日で100 μ Mに対し30日では10 μ Mに対し収縮高が低下した。大腸部では3日で0.1 μ Mに対し収縮高が低下した。雌は回腸部では1日で10 μ M、15日で50 μ Mに対し収縮高が低下した。大腸部では1日で1 μ Mに対し収縮高が増大し15日で0.1 μ Mに対し収縮高が低下した。ストレス負荷状態下では雄の回腸部では1日で50 μ Mに対し収縮高が増大し、大腸部では15日で50 μ Mに対し収縮高が低下した。雌の回腸部では3日で50 μ Mに対し15日で10 μ Mに対し収縮高が増大したが30日で0.1,1 μ Mに対し収縮高が低下したが大腸部では変化がなかった。

生姜摂取におけるZIN添加効果はストレス無負荷状態では雄の回腸部では15日で1 μ Mに対し30日で1,50,100 μ Mに対し収縮高が低下し、大腸部では15日で100 μ Mに対し収縮高が低下した。雌の回腸部では3日で10 μ Mに対し収縮高が増大したが15日では1,50,100 μ Mに対し収縮高が低下した。大腸部では1日で10 μ Mに対し収縮高が低下したが50 μ Mに対し収縮高が増大し、3日で1,50 μ Mに対し、15日で0.1,1 μ Mに対し収縮高が低下した。ストレス負荷状態下では、雄の回腸部では1日で50 μ Mに対し収縮高が増大したが、大腸部では変化がなかった。雌の回腸部では1日で100 μ Mに対し収縮高が増大したが15日では1 μ Mに対し収縮高が低下した。大腸部では3日で0.1 μ Mに対し収縮高が増大し15日で50,100 μ Mに対し収縮高が低下した。

ACh添加後あるいはAd添加後のGIN添加による腸管運動はストレス無負荷状態では雄の回腸部では3日でAd添加後のGIN添加により収縮高が低下したが、大腸部では変化はなかった。雌の回腸部では1,15日でAd添加後のGINの収縮高が低下した。大腸部では1日でACh添加後のGINの収縮高が低下したが、3,15日ではAd添加後のGINの収縮高が低下した。ストレス負荷状態下では、雌雄とも回腸部、大腸部ともに変化はなかった。

ACh添加後あるいはAd添加後のZIN添加による腸管運動はストレス無負荷状態では雄の回腸部では3,30日ともにAd添加後のZINの収縮高が低下した。大腸部においても30日でAd添加後のZINの収縮高が低下した。雌においても回腸部では1,3,15日でAd添加後のZINの収縮高が低下した。大腸部では1日で

ACh添加後のZINの収縮高が低下し、3日でAd添加後のZINの収縮高が低下した。ストレス負荷状態下では雌雄ともに回腸部では変化はなかったが、大腸部の雄では3日でAd添加後のZINの収縮高が低下したが、雌では変化がなかった。

(5) 山葵摂取による腸管運動

神経伝達物質添加への効果はストレス無負荷状態では雄の回腸部では15日でACh添加後最大半振幅までの時間が短縮し、30日で5-HT添加後最大半収縮高までの時間が短縮した。大腸部では3日でAd効果が減弱し、15日ではAd効果が増大し、30日ではACh添加後最大半振幅までの時間が延長しAd効果が増大した。一方雌の回腸部では15日でACh添加後最大半振幅までの時間が延長した。大腸部では1日でAd効果が減弱し3日でACh添加後最大半振幅までの時間が延長し、30日でAd効果が減弱した。ストレス負荷状態下では雄の回腸部では1日でACh添加後最大半振幅までの時間が短縮し、Ad効果が増大し、5-HT添加後最大収縮高が増大し、そしてACh添加後Ad効果が減弱した。30日で5-HT添加後最大半収縮高までの時間が短縮した。大腸部では1日でACh添加後最大振幅が増大し最大半振幅までの時間が短縮し、5-HT添加後最大収縮高が増大し最大半収縮高までの時間が短縮し、そしてACh添加後Ad効果が減弱した。3日で5-HT添加後最大半収縮高までの時間が短縮し、15日ではACh添加後最大振幅までの時間が短縮し、30日ではACh添加後最大半振幅までの時間が短縮した。雌の回腸部では15日でACh添加後最大振幅までの時間が延長し、30日ではACh添加後Ad効果が減弱した。大腸部では1,3,15日でAd効果が減弱した。

山葵摂取におけるAII添加効果はストレス無負荷状態では雄の回腸部で変化はなく、大腸部では3日で0.1,1 μ Mに対し30日で1 μ Mに対し収縮高が増大した。雌の回腸部では3日で0.1 μ Mに対し収縮高が低下し、15日では0.1,1 μ Mに対し収縮高が増大した。大腸部では1日で0.1 μ Mに対し収縮高が増大し、3日では10 μ Mに対し収縮高が低下し、15日で1 μ Mに対し収縮高が増大し、30日で0.1,1,10 μ Mに対し収縮高が低下した。ストレス負荷状態下では雄の回腸部では30日で0.1,1 μ Mに対し収縮高が増大した。しかし大腸部では変化がなかった。一方雌の回腸部では1日で10.50 μ M、3日で0.1,1 μ M、15日で0.1,100 μ M、30日で0.1,1,10,50,100 μ Mに対し収縮高が増大した。大腸部では1日で100 μ Mに対し収縮高が低下し3日で0.1 μ Mに対し収縮高が増大したが、15日で100 μ M、30日で50 μ Mに対し収縮高が低下した。

ACh添加後あるいはAd添加後のAII添加による腸管運動はストレス無負荷状態では雄の回腸部および大腸部では変化はなかった。雌では回腸部の3日でAd添加後のAIIの収縮

高は増大したが、大腸部では変化がなかった。ストレス負荷状態下では雄の回腸部では1日でACh添加後のAIIの収縮高が増大し、30日ではAd添加後のAIIの収縮高が増大した。大腸部では1日でACh添加後のAIIの収縮高が増大しAd添加後のAIIの収縮高が低下したが、3日ではAd添加後のAIIの収縮高が増大した。雌では回腸部では変化はなかったが大腸部では15日でAd添加後のAIIの収縮高が増大した。

<引用文献>

Kimoto, M., Zeredo, J. L., Toda, K. Hypergravity conditioning on ileal movements in rats. *Aviation, Space and Environmental Medicine*, 83(5)483-487, 2012

5. 主な発表論文等

[雑誌論文](計 10 件)

Yamashita, H., Zeredo, J. L., Kimoto, M., Nihei, Z., Asahina, I., Kaida, K., Toda, K. Body site-dependent changes in pain threshold during the estrous cycle in rats. *Psychology & Neuroscience* 8 (3), 414-422, 2015. 査読有

Kimoto, M., Zeredo, J. L., Ota, M. S., Nihei, Z., Toda, K. Sex differences in ileal somatostatin-response after stress conditioning in rats. *Journal of Food and Nutrition Sciences* 3,1-4,2015. 査読有

Kimoto, M., Zeredo, J. L., Ota, M. S., Nihei, Z., Toda, K. Ginger-induced ileal motility is modified by stress: Sex differences in rats. *Journal of Food and Nutrition Sciences* 3,5-8,2015. 査読有

Kimoto, M., Zeredo, J. L., Ota, M. S., Nihei, Z., Toda, K. Sansho intake modulates ileum activity in stress-loaded rats. *Journal of Food and Nutrition Sciences* 3,9-12,2015. 査読有

Kimoto, M., Zeredo, J. L., Nihei, Z., Ota, M. S., Yamashita, H., Kaida, K., Toda, K. Stress-induced modulation of ileal motility in Capsici fructus-fed female rats. *Acta Physiologica* 211(s697),114-114,2014. 査読有

Yamashita, H., Zeredo, J. L., Nihei, Z., Kaida, K., Kimoto, M., Umeda, M., Asahina, I., Toda, K. Anterior

cingulate responses evoked by mechanical nociceptive stimulation in female rats. *Acta Physiologica* 211(s697),147-147,2014. 査読有

Toda, K., Zeredo, J. L., Moritaka, K., Yamashita, H., Kaida, K., Ota, M. S., Kimoto, M. Acupuncture modifies neuronal activities in the nucleus reticularis lateralis in rats. *Acta Physiologica* 211(s697),149-150,2014. 査読有

Kimoto, M., Zeredo, J. L., Ota, M. S., Nihei, Z., Toda, K. Comparison of stress-induced modulation of smooth-muscle activity between ileum and colon in male rats. *Autonomic Neuroscience: Basic and Clinical* 183,8-11,2014. 査読有

Yamashita, H., Zeredo, J. L., Kaida, K., Kimoto, M., Asahina, I., Toda, K. Stress-induced modulation of nociceptive responses in the rat anterior cingulate cortex. *Journal of Integrative Neuroscience* 12(2),235-246, 2013. 査読有

Kimoto, M., Zeredo, J. L., Nihei, Z., Yamashita, H., Kaida, K., Toda, K. Sex differences in antinociceptive effects induced by gravity stress in rats. *Journal of Behavioral Brain and Science* 3 (2),179-187,2013. 査読有

[学会発表](計 8 件)

Yamashita, H., Zeredo, J. L., Nihei, Z., Kaida, K., Kimoto, M., Toda, K. Stress modified nociceptive responses in the anterior cingulate neurons during estrous cycle in female rats. 46th European Brain and Behavior Society, September, 12-15, 2015, Verona (Italy).

Kimoto, M., Zeredo, J. L., Yamashita, H., Kaida, K., Ota, M. S., Nihei, Z., Toda, K. Effects of daily Sansho intake on the ileum activities in stress loaded rats. 46th European Brain and Behavior Society, September, 12-15, 2015, Verona (Italy).

Kimoto, M., Zeredo, J. L., Nihei, Z., Ota, M. S., Yamashita, H., Kaida, K., Toda, K. Stress-induced modulation of ileal motility in Capsici fructus-fed female rats. Annual Meeting of Federation of European Physiological Societies, August, 27-30, 2014,

Budapest (Hungary).

Yamashita, H., Zeredo, J.L., Nihei, Z., Kaida, K., Kimoto, M., Umeda, M., Asahina, I., Toda, K. Anterior cingulate responses evoked by mechanical nociceptive stimulation in female rats. Annual Meeting of Federation of European Physiological Societies, August, 27-30, 2014, Budapest (Hungary).

Kimoto, M., Zeredo, J.L., Ota, M.S., Nihei, Z., Yamashita, H., Kaida, K., Toda, K. Ginger effects on stress modulation of ileal motility: Sex differences in rats. 45th European Brain and Behaviour Society Meeting, September, 6-9, 2013, Munich (Germany).

Kaida, K., Yamashita, H., Kimoto, M., Nihei, Z., Hayashi, Y., Toda, K. D-glucosamine suppression of neuronal responses of 5-HT sensitive nociceptive units in the rat tooth pulp. 45th European Brain and Behaviour Society Meeting, September, 6-9, 2013, Munich (Germany).

Yamashita, H., Zeredo, J.L., Nihei, Z., Kaida, K., Kimoto, M., Asahina, I., Toda, K. Variations in mechanical pain sensitivity during estrous cycle in Wistar rats. 45th European Brain and Behaviour Society Meeting, September, 6-9, 2013, Munich (Germany).

Kimoto, M., Zeredo, J.L., Nihei, Z., Yamashita, H., Kaida, K., Toda, K. Sex difference in gastrin modulation on stress-induced ileum motility. 45th European Brain and Behaviour Society Meeting, September, 6-9, 2013, Munich (Germany).

6 . 研究組織

(1) 研究代表者

木本 万里 (KIMOTO, Mari)
日本女子大学・家政学部・教授
研究者番号： 60101565

(2) 研究分担者

戸田 一雄 (TODA, Kazuo)
長崎大学・医歯薬学総合研究科・名誉教授
研究者番号： 80134708