

## 科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 29 年 6 月 13 日現在

機関番号：12602

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2014～2016

課題番号：26460695

研究課題名(和文) オフセット鎮痛脳内機構に基づく慢性疼痛バイオマーカーの探索

研究課題名(英文) Exploration of cerebral biomarker for chronic pain on the basis of the cerebral mechanisms of offset analgesia

研究代表者

倉田 二郎 (Kurata, Jiro)

東京医科歯科大学・医学部附属病院・講師

研究者番号：50349768

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)：熱により痛み刺激を1 だけ短時間に増減することにより、痛み感覚の大幅な減少を来す減少をオフセット鎮痛と呼ぶ。慢性疼痛患者と健康被験者を対象に、熱刺激装置PATHWAYとマルチモーダル機能的磁気共鳴画像法を用いて、その脳内メカニズムと慢性疼痛脳内機構を考察した。熱痛み刺激増加時間を延長するとオフセット鎮痛がより強くなった。慢性疼痛患者ではオフセット鎮痛が弱かったが、この延長によりオフセット鎮痛が増大した。オフセット鎮痛時には下行性疼痛抑制系と報酬系に関わる脳部位が働き、これが慢性疼痛患者では減弱することを示した。慢性疼痛患者では前帯状皮質と前島皮質が萎縮し、これが報酬系回路の減弱と関連した。

研究成果の概要(英文)：In a series of multimodal magnetic resonance imaging studies on chronic pain patients from diverse etiologies, we used a unique thermal pain stimulus paradigm including offset analgesia, one type of endogenous pain modulation. We found a significant attenuation of offset analgesia in patients, and its association with diminished activity at prime brain areas concerned with descending pain modulatory and reward systems in patients compared with healthy controls. We also found significant atrophy at the anterior insular cortex and associated reduction in its functional connectivity with the reward areas such as nucleus accumbens and medial prefrontal cortex. Functional connectivity showed dynamic alterations in connectivity among areas of emotional pain and descending pain modulation, which revealed enhanced emotional but decreased pain modulatory activities in chronic pain patients.

研究分野：麻酔科学、疼痛学

キーワード：慢性疼痛 磁気共鳴画像法 オフセット鎮痛 内因性鎮痛機構 下行性疼痛抑制系 報酬系 機能的結合性 灰白質密度

## 1. 研究開始当初の背景

痛みは脳の離れた複数の部位で並列分散処理される。すなわち、弁別的要素は外側視床・第一次・第二次感覚皮質(外側侵害受容系)で、情動・認知的要素は内側視床・島皮質・前帯状皮質・前島皮質(内側侵害受容系)で主に処理され、全体として複雑な「痛み」体験が生まれる。

申請者は、機能的磁気共鳴画像法(fMRI)を用いて、痛み関連脳活動が速く減衰し、他の神経ネットワークに抑制的影響を与えることを見いだした。これらの成果から、脳の中で痛みの上行性成分(bottom-up)と下行性成分(top-down)成分とが相互作用するモデルを提唱し、痛み関連脳活動に関する数々の研究結果を説明した。また、アロディニアに関連する脳活動が、内側侵害受容系を中心に広範囲に拡大することを示した。さらに、慢性腰痛患者では後帯状皮質の賦活が増強し、下行性疼痛抑制系の起始部である前頭皮質・前帯状皮質の活動が減弱することを示した。すなわち、慢性疼痛では、後帯状皮質を中心とする default mode network (DMN)の機能異常や、下行性疼痛抑制系の機能不全が存在する可能性がある。

機能的脳画像法の新しい撮像・解析技術(モダリティー)が近年著しく発展した。緩やかな blood oxygenation level-dependent (BOLD)信号変化から機能的結合性を評価する resting-state fMRI (rs-fMRI)、水分子の動きやすさを検出し白質線維走行を画像化する拡散テンソル画像法(DTI)、三次元MRI画像から灰白質密度を検出する voxel-based morphometry (VBM)によって、脳ネットワークの機能的変化や解剖学的変性を画像化できる。これらは精神疾患などの脳病態解明に利用され、痛み研究でも慢性疼痛患者の脳ネットワーク動態変化、白質線維走行変化、内側侵害受容系の灰白質萎縮が報告された。すなわち、慢性疼痛脳とは、痛みへの反応だけでなく、定常状態での大脳皮質ニューロンおよびネットワークの機能と構造に変化を来したものであり、MRIはこれらの病態変化を多角的に検出する能力を持つ。

一方、Coghillらは、高精度に温熱刺激を与える装置(Peltier thermode)を用いて、48位から温度を1単位で5秒毎に上昇させ降下させると、著しい痛み感覚低下(hypoalgesia)が起こることを見だし、これをオフセット鎮痛(offset analgesia)と名付けた。この現象は神経障害性疼痛患者では抑制され痛み感覚低下が起こらない。fMRI研究により、オフセット鎮痛には中脳水道灰白質を介する下行性疼痛抑制系が関与する可能性が示唆された。また、慢性腰痛患者では側坐核におけるBOLD信号の「オフセット様反応」が消失する。以上のことから、オフセット鎮痛検査は慢性疼痛患者の「痛みの感じ方」の異常を検出する可能性がある。さらにfMRIによる下行性疼痛抑制系・報酬系の観

察により、オフセット鎮痛の中枢機構を同定し、これを中心にMRIによる脳機能・解剖画像を慢性疼痛患者の脳機能異常を発見できる可能性がある。

## 2. 研究の目的

以上の背景に基づき、本研究では、健康被験者と、3種類いずれかの慢性疼痛(複雑性局所疼痛症候群・慢性腰痛・線維筋痛症)に罹患する患者とを対象に、次のことを明らかにする。

1. 温熱刺激によるオフセット鎮痛の心理物理反応と、慢性疼痛の心理物理学的特徴

2. fMRIを用いて、オフセット鎮痛に関連する脳部位

3. rs-fMRIとDTIを用いて、疼痛およびオフセット鎮痛関連脳部位・下行性疼痛抑制系(中脳水道灰白質)・報酬系(側坐核)間の機能的・解剖学的結合性

4. VBMを用いて、疼痛関連脳部位・下行性疼痛抑制系・報酬系における灰白質密度

以上の結果から、オフセット鎮痛の脳内メカニズムを解明する。さらに、慢性疼痛患者における脳病態生理学的変化に関して、(a)正常被験者との相違、(b)疼痛重症度・罹患期間との相関、(c)各疾患における特徴を明らかにする。

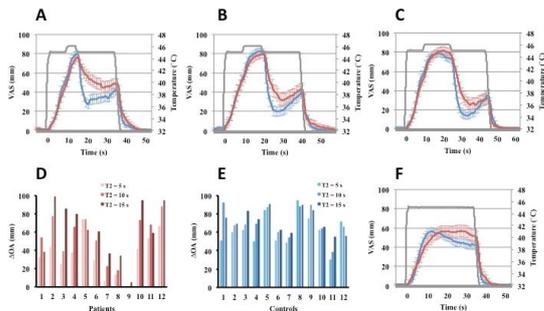
## 3. 研究の方法

健康被験者15人、慢性疼痛患者45人(複雑性局所疼痛症候群、慢性腰痛、線維筋痛症:各15人)をリクルートする。マクギル疼痛質問票等による痛みの心理物理評価、温熱刺激装置によるオフセット鎮痛の行動学的評価を行う。次に温熱痛みオフセット刺激を用いたfMRI、rs-fMRI、DTI、三次元高精細解剖MRIを施行する。これらの脳画像データを被験者ごとに脳画像解析ソフトウェアを用いて解析し、疼痛および鎮痛関連BOLD信号、脳ネットワーク結合性、疼痛関連脳部位灰白質密度のデータを統合し重ね合わせを行う。最後に、疾患ごとにグループ解析を行い、関心領域の信号と個人の心理物理係数との相関を解析する。以上の結果を総合して、オフセット鎮痛に関連する脳内現象を見極め、続いて各疾患における脳機能画像診断基準を定義する。

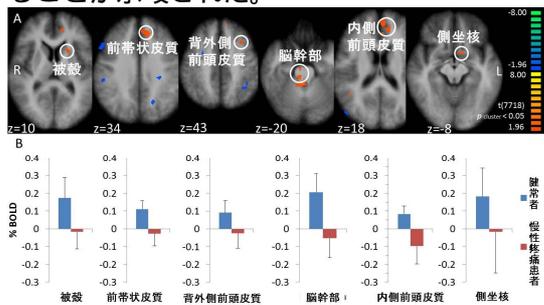
## 4. 研究成果

(1)我々は、神経障害性疼痛だけでなく、慢性疼痛患者全般においてオフセット鎮痛が減少するとの仮説を立てた。最初に、12人の慢性疼痛患者を対象にオフセット鎮痛試験を行い、12人の健康被験者と比較した。その結果、慢性疼痛患者ではオフセット鎮痛の強度が健康被験者に比べ約43%減少した。さらに、慢性疼痛患者では、熱刺激の増加時間をデフォルトの5秒から10秒、15秒と延長するに従いオフセット鎮痛の強度が増強し、15秒では健康被験者との差が消失した。また、定常

熱刺激に対する最大痛み反応の潜時が約 43% 延長しており、痛み知覚の速度低下が示唆された。以上の結果から、慢性疼痛患者では痛み知覚速度が低下し、下行性疼痛修飾系の起動が時間的に緩やかであることが示唆された。



(2)次に、慢性疼痛患者でオフセット鎮痛が抑制される脳内メカニズムを、fMRI を用いて検証した。17 人の慢性疼痛患者と 17 人の健康被験者を対象に、オフセット鎮痛パラダイムを含む熱痛み刺激を与えながら fMRI を施行した。3T の MRI スキャナーを用い、全脳機能画像データを BrainVoyager QX にて解析した。その結果、慢性疼痛患者は、健康被験者に比べオフセット鎮痛の強度が約 27%減少した。また、慢性疼痛患者では、健康被験者に比べ、下行性疼痛修飾系(前帯状皮質、後外側前頭皮質、脳幹)および報酬系(被殻、側坐核、内側前頭皮質)に関わる複数の脳部位で、オフセット鎮痛に同期する脳活動が減少した。脳幹におけるオフセット鎮痛関連脳活動の低下は、オフセット鎮痛強度低下および負の情動と相関した。以上の結果から、慢性疼痛患者のオフセット鎮痛減弱には、下行性疼痛修飾系と報酬系両者の機能低下が関連することが示唆された。

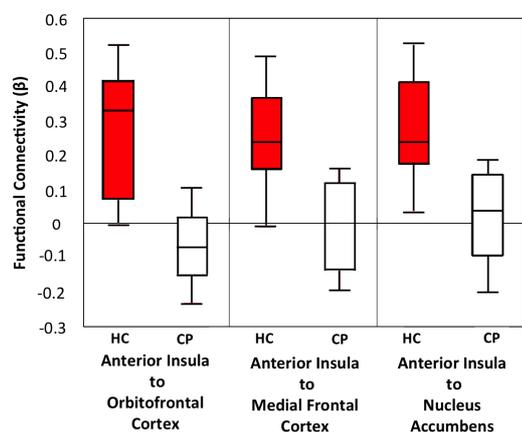
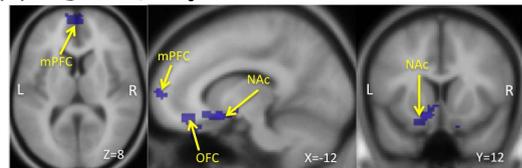


(3)痛みの慢性化には脳の灰白質体積変化が関連するが、その機能的意義は不明である。そこで我々は慢性疼痛患者にマルチモーダル MRI を施行し、灰白質体積変化に関連する脳ネットワーク機能変化を探索した。方法：慢性疼痛患者 23 人と年齢・性別を同等とした 17 人の対照健康被験者に対して、3 テスラ MRI スキャナーにて安静時機能的 MRI 画像および三次元高精細解剖画像を得た。画像解析に SPM12 を用い、灰白質体積変化を認めた領域を関心領域と定め、これを起点として機能的結合性の相違を求めた。さらに、機能的結合性指標と各種心理物理学的指標との相関を検定した。

慢性疼痛患者では、痛みの情動成分を担う右前島皮質及び左中帯状皮質に有意な灰白質萎縮を認めた。右前島皮質と左側坐核との間に有意な機能的結合性( )低下を認めた。

は、痛みの情動・認知成分に関連するベック抑うつ質問票および痛み破局的思考尺度のスコアと負の相関を示した。

慢性疼痛患者に生じる前島皮質の萎縮は、痛みの情動系と脳内報酬系とのネットワーク機能不全に関連する。これらの変化は、情動・認知成分の悪化を伴う痛み慢性化の 1 要因と考えられる。

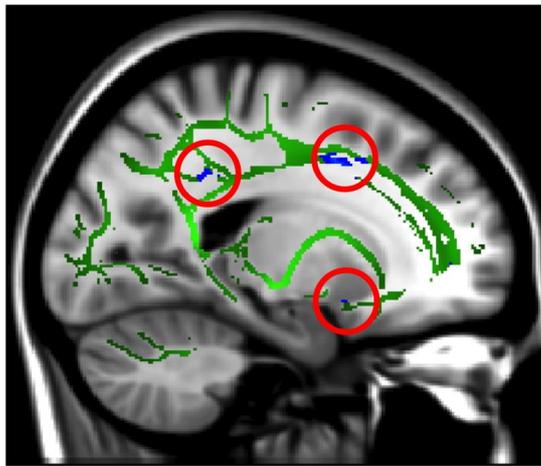


(4)慢性疼痛には脳の機能的変化が認められるが、今回、拡散テンソル画像法(diffusion tensor imaging; DTI)を用いて慢性疼痛患者の白質変化を調べた。

慢性疼痛患者 17 人、健康被験者 16 人に対し DTI を取得した。voxel 毎に拡散異方向性(fractional anisotropy; FA)の大きさを比較し、全脳における白質神経線維の結合性の違いを検証した。さらに有意差のある領域での個々の被験者の FA 値を算出し、年齢、罹患期間、疼痛の強さとの相関を調べた。

女性に限定した対照群において、健康被験者(8 名)と比べて慢性疼痛患者(9 名)は右側の脳梁放線、上縦束、帯状束に FA 値が有意に低い領域を認めた。両群ともに FA 値と年齢に負の相関を認めた。慢性疼痛患者では、FA 値と罹患期間に正の相関を認めた。男性では有意差は認めなかった。

帯状束は痛みの認知、情動に関連する前帯状回を連絡している。女性では痛み刺激の感受性が高いという報告があり、慢性疼痛による影響が顕著に現れ、FA 値の変化に反映された可能性が考えられる。慢性疼痛による白質機能の低下の可能性を示唆するものであり、慢性疼痛のメカニズム解明の一助となることが期待される。

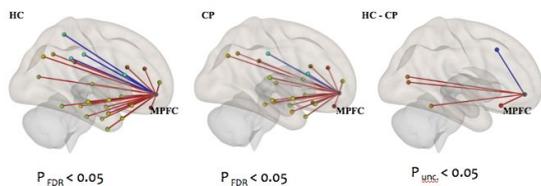


(5) オフセット鎮痛は、疼痛関連脳部位の活動だけでなく、脳ネットワーク活動にも影響を与えと考えられる。そこで、オフセット鎮痛 fMRI のデータにおいて、オフセット鎮痛発現時の機能的結合性を測定し、これをオフセット鎮痛が無い状態と比較した。さらにこれを慢性疼痛患者と健康被験者で比較した。

16 人の慢性疼痛患者と、年齢・性別を合わせた 16 人の健康被験者を対象にした。各種心理物理指標を測定した後、オフセット鎮痛の熱刺激パラダイムを用いて fMRI を撮像し、続いて安静時 fMRI、解剖画像を取得した。これらの画像を SPM12 にて解析した。

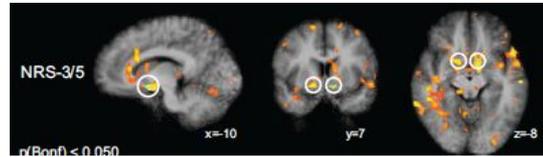
その結果、慢性疼痛患者は内側前頭前野を起点とするデフォルト・モード・ネットワークの機能的結合性が弱くなっていた。痛みに関連して、情動系のネットワーク活動が強くなっていた。また、オフセット鎮痛時に下行性疼痛修飾系および報酬系に関わるネットワークが弱体化していた。

以上のことから、慢性疼痛患者では脳のネットワーク機能が変質しており、自ら痛みを抑える、痛みを認知的に無視する、もしくは内観により外的刺激から注意をそらす機能が弱体化していることが推察された。



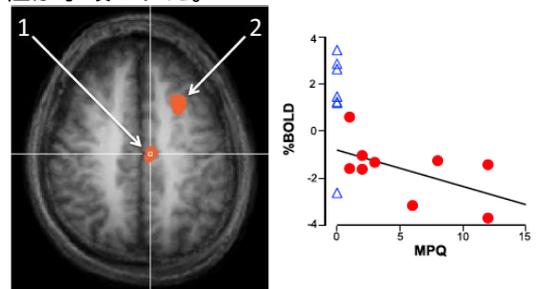
(6) 21 人の慢性腰痛患者に対して、BS-POP 質問票で痛みの精神医学的要素をスコア化し、次いで腰背部圧迫刺激を与えながら fMRI 撮像を行った。BrainVoyager QX で脳画像を解析した。

その結果、精神医学的要素が強い慢性腰痛患者では、そうでない患者に比べて、側坐核の痛み関連 tonic 活動が减弱していた。慢性腰痛患者における報酬系の弱体化が推察された。



(7) 11 人の慢性腰痛患者と 13 人の健康被験者を対象に、腰背部圧迫刺激を与えながら fMRI を撮像した。脳画像を BrainVoyager QX で解析した。

その結果、健康被験者で見られた背外側前頭前野と前帯状皮質の疼痛関連脳活動が、慢性腰痛患者では减弱、陰性化していた。その减弱の程度は、マクギル痛み質問票による痛みの程度が強いほど大きかった。以上から、慢性腰痛患者では上記の部位を起始点とする下行性疼痛抑制系が弱体化している可能性が示唆された。



#### 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 18 件)

Matsuo Y, Kurata J, Sekiguchi M, Yoshida K, Nikaïdo T, Konno S. Attenuation of cortical activity triggering descending pain inhibition in chronic low back pain patients: a functional magnetic resonance imaging study. Journal of Anesthesia, in press, DOI: 10.1007/s00540-017-2343-1. IF=1.343. 査読あり

Kaneko H, Zhang S, Sekiguchi M, Nikaïdo T, Makita K, Kurata J, Konno S. Dysfunction of nucleus accumbens is associated with psychiatric problems in patients with chronic low back pain: a functional magnetic resonance imaging study. Spine, in press, DOI: 10.1097/BRS.0000000000001930. IF=2.439. 査読あり

Hobo M, Uezato A, Nishiyama M, Suzuki M, Kurata J, Makita K, Yamamoto N, Nishikawa T: A case of malignant catatonia with idiopathic pulmonary arterial hypertension treated by electroconvulsive therapy. BMC Psychiatry 16(1): 130, 2016. IF=2.576. 査読あり

Kurata J. Mining the hidden

dysrhythmia - can machines get smarter at defining the anaesthetised state? *Anaesthesia* 70(12): 1338-41, 2015. IF=3.794. 査読あり

Kurata J. Subconscious processing and chronification of pain. *British Journal of Anaesthesia* 115(suppl 1): i143, 2015. IF=5.616. 査読なし

Kurata J. Minding the mind of subconscious self. *British Journal of Anaesthesia* 115(suppl 1): i122, 2015. IF=5.616. 査読なし

Kurata J., Hemmings HC Jr. Memory and awareness in anaesthesia. *British Journal of Anaesthesia* 115(suppl 1): i1, 2015. IF=5.616. 査読あり

<以下和文総説・章>

倉田二郎. 術中管理におけるトラブル-BIS 値. In 麻酔科医のための困ったときの3分コンサルト 稲田英一編. 東京, 克誠堂出版, 2016, pp 265-7. 査読なし

倉田二郎. パルスオキシメーター酸素化から全身循環まで一目で見抜く. *救急医学* 40(1): 5-8, 2016. 査読なし

北條亜樹子, 倉田二郎, 榎田浩史. 統合失調症-麻酔で幻覚を見ることはありません. *LiSA* 22(12): 1206-10, 2015. 査読なし

倉田二郎, 張碩. 病態把握のための検査1)脳機能検査. In 臨床に役立つ神経障害性痛の理解, 井関雅子編. 東京, 文光堂, 2015, pp 38-42. 査読なし

倉田二郎. 機能的酸素飽和度を知る. *日本集中治療医学会誌* 22(3): 186-7, 2015. 査読あり

倉田二郎. 2014 年米国麻酔科学会. 臨床麻酔 38(12): 1745-7, 2014. 査読なし  
伊藤雄介, 山本雄大, 遠山悟史, 石川晴士, 倉田二郎, 榎田浩史. 緊急小腸切除術の麻酔導入時に心停止となった際、経食道心エコーにて、右房内巨大血栓を認めたと一例. *Cardiovascular Anesthesia* 18(Suppl): 270, 2014. 査読あり

倉田二郎. 痛みの脳バイオマーカーを提示するマルチモーダル磁気共鳴画像法の臨床応用. *麻酔* 63(7): 737-42, 2014. 査読なし

倉田二郎, 尾内康臣. 脳機能画像-PET. In 痛み診療キーポイント, 川真田樹人編. 東京, 文光堂, 2014, p 85. 査読なし

倉田二郎. 脳機能画像-fMRI. In 痛み診療キーポイント, 川真田樹人編. 東京, 文光堂, 2014, p 84. 査読なし

倉田二郎. てんかん治療の麻酔管理. In 神経麻酔 Q&A, 内野博之編. 東京, 総合医学社, 2014, pp 225-8. 査読なし

[学会発表](計 24 件)

Kurata J: Multimodal neuroimaging of

descending pain inhibitory and reward systems: potential biomarkers for chronification and cure of pain. The 16th World Congress on Pain, TW34, Yokohama (Japan), September 28, 2016.

倉田二郎: ペイン・コネクトーム. 第3回包括的緩和医療科学学術研究会・第4回 Tokyo 疼痛緩和次世代研究会合同研究会, TKP ガーデンシティ永田町(東京都千代田区), 2016年8月28日.

倉田二郎: 痛みを訴える患者の声を信じますか, それとも脳画像を信じますか? 日本ペインクリニック学会第50回大会, パシフィコ横浜(横浜市西区), 2016年7月7-9日.

倉田二郎: マルチモーダル MRI による慢性疼痛脳内メカニズムの解明. 第46回日本神経精神薬理学会年会, COEX(韓国ソウル市), 2016年7月2-3日.

倉田二郎: 痛みの脳内認知機構から考える抗うつ薬の鎮痛メカニズム. 第24回臨床神経精神薬理学会・第44回神経精神薬理学会合同年会, 名古屋国際会議場(愛知県名古屋市), 2014年11月20-22日.

倉田二郎: 「ほら、あなたの痛みはここにあります」-ペインイメージング外来の可能性-. 日本ペインクリニック学会第48回大会, 京王プラザホテル(東京都新宿区), 2014年7月24-26日.

Kurata J: Subconscious processing and chronification of pain. The 9th International Symposium on Memory and Awareness in Anesthesia, Tokyo International Forum (Tokyo, Chiyoda-ku, Japan), July 20-23, 2014.

Kurata J: Keynote: Minding the mind of subconscious self. The 9th International Symposium on Memory and Awareness in Anesthesia, Tokyo International Forum (Tokyo, July 20-23, 2014).

Kurata J: Chronic pain brain: insights from functional neuroimaging. 2014 Annual Meeting of Chinese Association of Anesthesiologists, Shanghai (China), April 19, 2014.

Kobinata H, Ikeda E, Zhang S, Li T, Makita K, Kurata J: Suppression of offset analgesia as a tool to diagnose chronic pain. The 16th World Congress on Pain, PTH037, Yokohama (Japan), September 29, 2016.

小日向浩行, 池田衣里, 張碩, 李天嬌, 榎田浩史, 倉田二郎: 慢性疼痛患者における内因性鎮痛機構発現と痛み刺激持続時間との関係. 日本麻酔科学会第63回学術集会, 福岡国際会議場(福岡県福岡市), 2016年5月26日.

池田衣里, 小日向浩行, 張碩, 李天嬌, 榎田浩史, 倉田二郎: 慢性疼痛患者における大脳基底核ネットワーク機能異常. 日本麻酔科学会第 63 回学術集会, 福岡国際会議場 (福岡県福岡市), 2016 年 5 月 26 日.

李天嬌, 張碩, 榎田浩史, 関口美穂, 紺野慎一, 倉田二郎: 慢性腰痛患者における灰白質体積と機能的結合性の変化. 日本麻酔科学会第 63 回学術集会, 福岡県福岡市, 2016 年 5 月 26 日. 日本麻酔科学会第 63 回学術集会, 福岡国際会議場 (福岡県福岡市), 2016 年 5 月 26 日.

Kurata J: Sevoflurane modifies information transfer across the cerebral cortex. 2015 Society for Neuroscience Abstracts Program No.515.14, Chicago (USA), October 20, 2015.

Li T, Zhang S, Ikeda E, Kobinata H, Makita K, Kobayashi K, Konno S, Kurata J: Chronic low back pain is associated with morphological alterations in the sensory and affective regions of the brain: a voxel-based morphometry study. The 21st Annual Meeting of the Organization of Human Brain Mapping, Honolulu (USA), June 17, 2015.

Li T, Zhang S, Makita K, Kobayashi K, Konno S, Kurata J: Chronic low back pain is associated with morphological alterations in the sensory and affective regions of the brain: a voxel-based morphometry study. 日本麻酔科学会第 62 回学術集会, 神戸国際会議場 (兵庫県神戸市), 2015 年 5 月 28 日.

Ikeda E, Kobinata H, Zhang S, Li T, Makita K, Kurata J: Thermal hyperalgesia is offset by top-down inhibition in offset analgesia. 2014 Society for Neuroscience Abstracts Program No.244.19, Washington, DC (USA), November 16, 2014.

Zhang S, Li T, Kobayashi Y, Konno S, Makita K, Kurata J: Enhanced activation of the affective and reward systems in chronic low back pain patients: a functional magnetic resonance imaging study. Anesthesiology 2014, New Orleans (USA), October 13, 2014.

Yoshimatsu K, Hakusui T, Kurata J, Makita K: Anesthetic Management of Ovariectomy in 3 Patients with Anti-N-methyl-D-aspartate Receptor Encephalitis. Anesthesiology 2014, New Orleans (USA), October 13, 2014.

Suzuki M, Kurata J, Makita K: Successful anesthetic management of

electroconvulsive therapy for a patient with severe pulmonary hypertension using a continuous infusion of remifentanyl. Anesthesiology 2014, New Orleans (USA), October 11, 2014.

(21) 伊藤雄介, 山本雄大, 遠山悟史, 石川晴士, 倉田二郎, 榎田浩史: 緊急小腸手術の麻酔導入時に心停止となった際、経食道心エコーにて、右房内巨大血栓を認めた一例. 日本心臓血管麻酔学会第 19 回学術集会, ホテル阪急エキスポパーク (大阪府吹田市), 2014 年 9 月 20 日.

(22) 張碩, 榎田浩史, 小林義尊, 紺野慎一, 倉田二郎: 慢性腰痛患者の腰痛関連脳活動の特徴-健康被験者との比較. 日本麻酔科学会第 61 回学術集会, パシフィコ横浜 (神奈川県横浜市), 2014 年 5 月 16 日.

(23) 池田衣里, 小日向浩行, 張碩, 倉田二郎, 榎田浩史, 李天嬌: オフセット鎮痛は温熱刺激による痛覚過敏の影響を受けない. 日本麻酔科学会第 61 回学術集会, パシフィコ横浜 (神奈川県横浜市), 2014 年 5 月 16 日.

(24) 小日向浩行, 池田衣里, 張碩, 李天嬌, 倉田二郎, 榎田浩史: 温度上昇速度による感覚順応の検討. 日本麻酔科学会第 61 回学術集会, パシフィコ横浜 (神奈川県横浜市), 2014 年 5 月 16 日.

〔図書〕(計 1 件)

Kurata J, Hemmings HC Jr., Editors. BJA [British Journal of Anaesthesia] Special Issue on Memory and Awareness in Anaesthesia. Oxford University Press, 144 pages, July 2015. IF=5.616. 査読あり

〔産業財産権〕

出願状況 (計 0 件)

取得状況 (計 0 件)

〔その他〕

ホームページ等、特になし。

6. 研究組織

(1) 研究代表者

倉田 二郎 (KURATA, Jiro)

東京医科歯科大学・医学部附属病院・講師

研究者番号: 50349768

(2) 研究分担者

なし

(3) 連携研究者

なし

(4) 研究協力者

小日向 浩行 (KOBINATA, Hiroyuki)

池田 衣里 (IKEDA, Eri)

張 碩 (ZHANG, Shuo)

李 天嬌 (LI, Tianjiao)

榎田 浩史 (MAKITA, Koshi)

澤村 成史 (SAWAMURA, Shigehito)

紺野慎一 (KONNO, Shin-ichi)