

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 29 年 6 月 8 日現在

機関番号：13101

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2014～2016

課題番号：26463181

研究課題名(和文)「渴き」への爽快感のある「潤い」は是が非か？

研究課題名(英文) Adding moistness with refreshing is an effective methods for dry syndrome?

研究代表者

黒瀬 雅之 (KUROSE, Masayuki)

新潟大学・医歯学系・助教

研究者番号：40397162

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,700,000円

研究成果の概要(和文)：乾燥症は涙・唾液を出す分泌腺の機能不全が原因であったとしても、そのことで乾燥した粘膜表面は傷つき、粘膜下の感覚神経を損傷させることで基礎分泌を促す感覚情報が減少する脱感作現象が指摘され、この脱感作を解除する手法の確立が望まれている。本課題の遂行により、粘膜損傷により増加するTRPV1 Channelが、粘膜表面の乾燥状態をモニタリングしている神経線維の活動を有意に抑制することが明らかとなり、TRPV1 とTRPM8 Channelの干渉が同一細胞内で生じ、そのことが脱感作を起こしていると考えられる。このTRPV1 Channelの活動の制御が新たな乾燥症の治療に活かされることが期待される。

研究成果の概要(英文)： We have shown that dry eye, induced by excision of the lacrimal gland in rats, sensitized corneal cool cells to the TRPM8 agonist menthol and to cold stimulation. In addition, corneal cool cells developed an enhanced response to noxious heat after lacrimal gland excision. In the present study, we examined the effect of dry eye on the sensitivity of cool cells to the TRPV1 agonist capsaicin. Single-unit recordings in the trigeminal ganglion were performed 7-10 days after surgery. At a concentration of 300 nM, capsaicin did not affect ongoing or cold-evoked activity in control animals, yet facilitated ongoing activity suppressed cold-evoked activity in dry eye animals. At higher concentrations, capsaicin suppressed the ongoing and cold-evoked activities in both groups of animals, with an overall greater effect in dry eye animals. These results indicate that dry eye increases TRPV1-mediated inhibition of corneal cool cells.

研究分野：神経生理学

キーワード：ドライアイ ドライシンドローム TRPM8 TRPV1 カプサイシン 角膜

1. 研究開始当初の背景

目・鼻腔・口腔における乾燥症は、ドライアイ・ドライノーズ・ドライマウスと呼ばれているが、複数の部位に乾燥感を有する患者がいること、さらに疫学調査において、ドライアイと診断された84%の患者が、ドライマウスと診断された87.5%の患者が他部位にも乾燥感を有していることが明らかとなった。よって、乾燥症間での関連が指摘され、1つの乾燥症候群(ドライシンドローム)として捉えようという動きが広がっている。乾燥感、持続的に分泌される涙・鼻汁・唾液(以下:分泌液とする)の減少により引き起こされるが、それらの分泌は、自律神経系特に副交感神経系における一次中枢である上唾液核が分泌のON/OFFを管理しているとされている。そこで、申請者は、ドライシンドロームの発症並びにその予後において、その中枢である上唾液核への入力の変調が関与し、その機序は同一神経支配を受ける目・鼻腔・口腔で類似していると仮説を立てた。

上唾液核へは、上位中枢からの下行性入力並びに末梢から上行性の入力を受け、それらが統合され分泌を調整している。分泌液の種類には、情動に関連する分泌・反射的に誘発される分泌・そして粘膜や上皮細胞への持続的な分泌がある。乾燥症を引き起こす持続的な分泌すなわち“基礎分泌”は、安静時涙や安静時唾液などその名称はあるものの、他の分泌と比較して、その管理方式については明確にはされてこなかった。そこで、申請者は、従来までの対症療法を中心とした治療計画に変わる、新たな強力であり、なおかつオルタナティブなドライシンドローム治療のオプションとして、分泌腺の“基礎分泌”に着目し、痛みを伴わず基礎分泌を支配する系を活性化させられる手法の確立を最終目的とし、一連の研究計画を立案した。

ドライシンドロームは、基礎・臨床生理学的な視点からの研究により、適切な物質を含んだ分泌を司る分泌腺の機能不全、上皮細胞表面をモニタリングし、基礎分泌を促す神経回路の機能不全という2つの仮説が述べられているが、現在までの研究の大部分は、前者の自己免疫反応に基づく炎症に起因する分泌腺の機能不全に対して焦点を当てられており、基礎分泌に関連する適切なNeuronal driveがあるか否かについては、ほとんど注目されてこなかった。しかしながら、近年、レーシック手術後にドライアイを併発することや、角膜の感度低下を伴うことが報告され、外分泌腺の炎症を伴わなくても乾燥症が発症し、その要因としての分泌を司る神経回路の機能不全に関心が持たれ始めている。

歴史的に、基礎分泌は、特定の神経回路に管理されていないと考えられてきたが、ここ最近になり、従来の考え方とは正反対の考え、『上皮細胞表面の保護に重要な役割を有する“十分に水分を含んだ膜”は、上皮細胞表面から分泌腺に至るまでの一連の神経系により管理されている』という新しい考え方が、角膜から涙腺に至る涙の分泌系の研究の中で提唱された。そこで、想定される基礎分泌を司る一連の神経回路内での活動性の変化

(特に一次求心性神経)が、乾燥症の発症並びに予後に影響を与えると仮説を立て、その特性と影響を与える因子の把握を行うことを目的として、最もアプローチが容易で該当する神経細胞を見つけやすい角膜からの感覚神経をターゲットに研究を行ってきた。

課題代表者は、角膜には、A やC線維の自由神経終末が高密度に分布しており、その応答特性から機械・侵害性熱・化学刺激に応答するPolymodal Neuron 機械刺激にのみ応答するMechanoreceptive Neuron 侵害ではない領域の低温に応答するCold Cellに分類されている。Cold Cellは、室温下では持続性の神経活動を有している。そこで、この持続的な神経活動応答が、角膜上皮の乾燥に伴う温度変化に応答していると仮説を立て、その特性を把握することを目的に研究を行った。その結果、in vivoでの三叉神経節からの細胞外記録の手法を用いてCold cellの同定に成功し、侵害領域ではない冷刺激だけではなく、乾燥や高張溶液(Mannitol)に応答することを明らかとし、角膜表面の乾燥に伴う温度低下だけでなく、涙膜の浸透圧の上昇に同様に応答することで、より鋭敏に涙膜の“乾燥”をモニタリングする特性をCold Cellが有することを示唆してきた。さらに、このCellの特性をチャネルレベルで把握するために、TRPチャネルに焦点を当て、侵害領域ではない冷刺激時の温度受容に關与するTRPM8チャネルが発現していると仮説を立て、作動薬であるMentholの影響を検討した。その結果、Mentholの角膜への滴下は、強く持続性のある神経活動が誘発し、Cold Cell上に多くのTRPM8チャネルが発現していることを示唆してきた。さらに、三叉神経領域の感覚神経が収束する三叉神経核の脊髓路核内で細胞外記録を行い、従来までの侵害刺激や乾燥に対して応答する神経細胞だけでなく、乾燥と高張液とMentholに選択的に応答する神経細胞を見つけ、Cold Cellからの感覚情報が脊髓路核を経て唾液核へ至るが、それはLabeled-Lineの方式に従うことを報告してきた。このことは、Cold Cellの活動性が外分泌腺からの分泌様式に影響を及ぼし、さらにそれが強くリンクしていることを意味している。

2. 研究の目的

ドライシンドロームは、外分泌腺の機能不全や粘膜をモニタリングする感覚神経群の不十分な活動が起因する基礎分泌の低下と考えられているが、ドライシンドロームの原因は外分泌腺の機能不全であったとしても、発症した症候群そのものが感覚神経群に影響を及ぼし、外分泌腺からの分泌をさらに低下させる“悪循環”の誘発が指摘されている。そこで、長期間に渡る乾燥がCold Cellに及ぼす影響を検討することで、臨床に近い病態を作り出し、最終目標である“基礎分泌を支配する神経回路を活性化させられる手法の確立”への道しるべとなることが大いに期待される。課題代表者は、外科的に涙腺を摘出したモデルを4-6週間飼育し、慢性化した状態でCold Cell活動記録を行なった。その結果、涙腺摘出群のCold Cellは、同週

齡の非摘出群と比較して、冷刺激に対しての活動性が著しく亢進すること、並びに侵害性の温刺激に対しての活動性が亢進することを明らかとし、このことがセンサとしての感度の上昇と痛覚発現の機序の一因と示唆してきた。さらに興味深いことに、予備実験において、反復的な刺激により、温冷刺激に対する活動は容易に脱感作することを明らかとし、冷刺激に対する活動性の亢進というセンサ感度の上昇は一過性であり、容易に**脱感作を起こすことで基礎分泌を抑制するいわゆる“悪循環”の要因**として注目している。

予備実験で、涙腺摘出モデルへの低濃度から高濃度に至る Capsaicin を滴下した結果、非摘出群では Cold Cell の冷刺激に対する応答に対して影響を及ぼさない低い濃度の Capsaicin が、摘出群では強く作用し冷刺激に対する応答を有意に抑制した。この現象は、先に記した反復的な冷温刺激に対する脱感作と初期の冷刺激に対しての反応性の増強という2点に関してその特徴が類似しており、この脱感作現象は TRPV1 を介した TRPM8 channel 由来であることが示唆される。本研究計画内で、この**脱感作現象のメカニズムを解明**することを目的に行った。

3. 研究の方法

- 分泌腺摘出モデルを用いた脱感作モデルの検証と確立-分泌腺摘出 1 週群から 6 週群までの各週齢群における応答記録-
- Channel の脱感作を誘発する機構の解明の2つのプロジェクトを行う。

本実験計画の柱は、**ラットの三叉神経節から侵害領域ではない冷刺激 (31 ~ 20) に応答する Cold Cell を同定**することである。

-Cold Cell の同定の手順 (すべての計画での共通の手法)-

イソフルラン麻酔下で、維持麻酔のために大腿静脈へ、血圧モニタリングのために大腿動脈にルートの確保 ウレタン・クロロコースの混合溶液にて全身麻酔 気管切開を行いカテーテル挿入 固定台にラットを装着し、頭部皮膚の切開と該当する頭蓋骨の除去 眼球に注排出口付きチャンバーを装着し、人工涙によって満たされている環境を構築 三叉神経節内に電極を入れ、上下方向に微動させながら冷やしたプロ-ベに反応する Neuron (Cold Cell) を探索 同定後、温冷刺激装置 (TSAll NeuroSensory Analyzer, Medoc 社) をチャンバー越しに装着し、チャンバー内の溶液温度を 35 に固定する。

- 1: 涙腺摘出モデルの作成 (摘出 1,2,4,6 週後の計 4 群の作成)
- 2: それぞれのモデルにおいて Cool Cell の同定と持続的な活動並びに冷温刺激に対する応答記録
- 3: 複数の濃度の Capsaicin の投与による持

続性の活動と冷温刺激に対する応答性の変化の記録 (脱感作の記録)

4: 3 で記録された脱感作現象に対して拮抗薬の投与を行いその影響を記録

涙腺摘出モデルの作成には、外科的な眼窩外涙腺の摘出法を用いる。摘出 1,2,4,6 週群でそれぞれ Cold Cell の同定と冷温刺激に対する応答を記録し、3nM から 3uM までの濃度の Capsaicin の投与を行う。解析には、持続性の神経活動に及ぼす影響と冷温刺激に対する応答に及ぼす影響の両者で検討し、主として TRPM8 channel 活動に焦点を当てその脱感作モデルを完成させる。確立した脱感作モデルを用い、脱感作を誘発する濃度の Capsaicin の投与前に TRPV1 拮抗薬である Capsazepine を用い、Capsaicin が TRPV1 channel を介して TRPM8 channel 由来の持続的な神経活動に対しての脱感作並びに冷温刺激由来の神経活動に対して及ぼす影響を検討する。

4. 研究成果

(1): 実験的な乾燥症モデル動物の作製

ラットの眼窩外涙腺と眼窩内涙腺の両者を麻酔下で外科的に摘出した。その後、飼育ゲージ内で6週間飼育し、その間、瞬目反射数と自発的な涙の分泌量を測定しその経時的な変化を記録した。摘出側は非摘出側と比較して有意な涙の分泌量の低下が観察された。また、ドライアイ患者の多くが増加するとされる瞬目反射は、涙腺摘出 2 週間後から有意な増加が認められた。以上のことから、外科的に涙腺を摘出する手法は乾燥症モデルの作製に有用であることが示唆された。

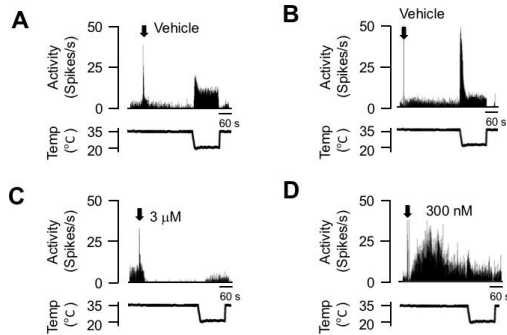
(2): 摘出群と非摘出群への溶液刺激

非摘出群と摘出群の角膜表面に、TRPV1 の作動薬である Capsaicin を塗布した結果、非摘出群では、3uM の Capsaicin で冷刺激由来の神経活動が抑制されたのに対して(次頁図内 A C)、摘出群では 10 倍薄い濃度の 300nM の Capsaicin で冷刺激由来の神経活動が抑制された(次頁図内 B D)。

(3): 結果からの考察

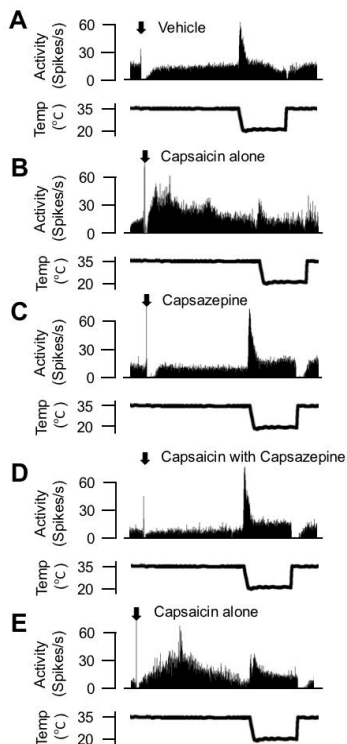
これらのことから、乾燥に長期間に晒された角膜の Cold Cell は、乾燥に晒されていない群と比較して、TRPV1 を介した刺激に対する反応が感作されていることが示唆される。TRPV1 channel は組織損傷によって有意にその発現が増加することが知られており、本モデルにおいても、角膜損傷に伴ってその発現が増加していることを示唆される。

Capsaicin が TRPM8 由来の神経活動 (冷刺激) に影響を及ぼすという事実は、同一求心性神経上に TRPM8 Channel と TRPV1 Channel が共存し、お互いの活動に影響を及ぼしていることが示唆される。



(4): TRPV1 拮抗薬の効果

TRPV1 Channel の作動薬である Capsaicin の Cold Cell に及ぼす影響を下図に示す。Cold Cell の持続的活動と冷刺激に対する応答を評価する。A は、Capsaicin の Vehicle 投与後の持続的活動と冷刺激であり、B は Capsaicin 投与後の持続的活動と冷刺激の一例である。Capsaicin 単独では一過性の持続性の神経活動を誘発しただけでなく、冷刺激に対する応答を有意に抑制した。C は、B の Capsaicin 投与による抑制効果を人工涙で十分にリンシングした後に、TRPV1 の拮抗薬である Capsazepine を投与した後の持続的活動と冷刺激に対する応答である。A の Vehicle



投与後の持続的活動と冷刺激と比較して差が見られないことから、Capsaicin 投与による影響は持続していないこと、そして TRPV1 の拮抗薬である Capsazepine 単体は持続的活動と冷刺激由来の神経活動に影響を及ぼさなかった。D は Capsazepine を投与し 10 分間経過させた後に、Capsaicin と Capsazepine の混合溶液を投与した際の持続的活動と冷刺激由来の神経活動応答である。Capsaicin

と Capsazepine の混合溶液は、持続的活動と冷刺激由来の神経活動応答に影響を及ぼさなかった。E は、人工涙による十分なリンシングを行い、拮抗薬である Capsazepine に効果が失われた後に B と同じ濃度の Capsaicin を投与した際の神経活動である。B と同様に一過性の持続性の神経活動を誘発しただけでなく、冷刺激に対する応答を有意に抑制した。

(5): 結果からの考察

TRPV1 拮抗薬を用いた実験の結果から、Capsaicin がもたらす Cold Cell の抑制は Capsaicin が TRPV1 Channel を活動させ、そして同じ神経終末に存在する TRPM8 Channel を抑制が関与し、角膜の乾燥をモニタリングしている Cold Cell の脱感作は、特に TRPV1 Channel が強く関与していることが示唆された。

(6): 得られた成果の国内外における位置づけとインパクト

乾燥症モデル動物を用いた、Cold cell の温度刺激に対する応答や溶液刺激に対する応答に長期間の乾燥が及ぼす影響に関しては、「Dry eye modifies the thermal and menthol responses in rat corneal primary afferent cool cells」のタイトルで Journal of Neurophysiol に投稿しすでに出版されている手法である。同雑誌は神経科学の Field の中で高い評価を受けている国際誌である。本課題の中で、TRPV1 Channel を介する TRPM8 channel の活動に影響を及ぼす構図が明確となった。TRPM8 Channel と TRPV1 Channel は、本来同一神経線維上には存在しないとされていたが今回の結果から間接的か直接的かに関しては議論の余地があるが、干渉することは明らかとなった。この概念は、現在までに感覚神経線維上では明らかになっておらず新しい知見である。現在「Dry eye sensitizes cool cells to capsaicin-mediated inhibition via TRPV1」のタイトルで Journal of Neurophysiol に投稿している。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕(計7件)

Kurose M, Imbe H, Nakatani Y, Hasegawa M, Fujii N, Takagi R, Yamamura K, Senba E, Okamoto K: Bilateral increases in ERK activation at the spinomedullary junction region by acute masseter muscle injury during temporomandibular joint inflammation in the rats. *Exp Brain Res* 235(3): 913-921, 2017.
DOI: 10.1007/s00221-016-4852-9.
Hiraki K, Yamada Y, Kurose M, Ofusa W, Sugiyama T, Ishida R: Application of

a barometer for assessment of oral functions: Donders space. *J Oral Rehabil* 44(1): 65-72, 2017.
DOI: 10.1111/joor.12456.
Yoshikawa H, Yamada Y, Kurose M, Yamamura K, Maeda T, Seo K: Peripheral Brain-Derived Neurotrophic Factor Modulates Regeneration Following Inferior Alveolar Nerve Injury in Rats. *J Oral Facial Pain Headache* 30(4): 346-354, 2016.
DOI: 10.11607/ofph.1651.
Yamamura K, Kurose M, Okamoto K: Chemical sensing regulates mastication/swallowing. *Curr Pharm Des* 22(15): 2279-84, 2016.
Hitomi S, Kross K, Kurose M, Porreca F, Meng ID: Activation of dura-sensitive trigeminal neurons and increased c-Fos protein induced by morphine withdrawal in the rostral ventromedial medulla. *Cephalalgia* 2017 Apr;37(5):407-417.
DOI: 10.1177/0333102416648655.
Meng ID, Barton ST, Mecum NE, Kurose M: Corneal sensitivity following lacrimal gland excision in the rat. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2015 56(5):3347-54
DOI: 10.1167/iovs.15-16717.
Otake M, Kurose M, Uchida Y, Hasegawa M, Yamada Y, Saito I, Yamamura K: The interactions between different tastes on initiation of reflex swallow elicited by electrical stimulation in humans. *Odontology* 2016 Sep;104(3):282-90.
DOI: 10.1007/s10266-015-0226-1.

[学会発表](計19件)

Yosuke Nakatani, Keiichiro Okamoto, Masayuki Kurose, Mana Hasegawa, Noritaka Fujii, Ritsuo Takagi, Kensuke Yamamura: Effect of repeated and acute psychophysical stress on masseter muscle nociception in the trigeminal subnucleus caudalis region of the rats. 第94回日本生理学会大会, 北海道札幌市, 2017年3月28-30日.
長谷川真奈, 山田好秋, 黒瀬雅之, 岡本圭一郎, 山村健介: 大気圧センサを用いた健常者の嚥下時咽頭内圧変化の測定. 日本咀嚼学会第27回学術大会, 広島県広島市, 2016年11月4-6日.
Keiichiro Okamoto, Masayuki Kurose, Hiroki Imbe, Emiko Senba, Kensuke Yamamura: Bilateral Increases in ERK Activation at the Spinomedullary Junction Region and Orofacial

Nocifensive Behavioral Activity by Masseter Muscle Stimulation During Temporomandibular Joint Inflammation in the Rat. 神奈川県横浜市, 2016年9月26-30日.

Mana Hasegawa, Keiichiro Okamoto, Masayuki Kurose, Takanori Tsujimura, Makoto Inoue, Noritaka Fujii, Yoshiaki Yamada, Kensuke Yamamura: Measurements of Pharyngeal Barometric Pressure During Swallowing in the Healthy Subjects. 第22回日本摂食嚥下リハビリテーション学会学術大会, 新潟県新潟市, 2016年9月23日-24日.

黒瀬雅之, 岡本圭一郎, 長谷川真奈, 中谷暢佑, 藤井規孝, 山田好秋, 佐藤義英, 山村健介, 増田裕次: 口唇随意運動時の脳活動の変化 fNIRSによる分析. 第58回歯科基礎医学会学術大会, 北海道札幌市, 2016年8月24-26日.

岡本圭一郎, 黒瀬雅之, 中谷暢佑, 長谷川真奈, 藤井規孝, 高木律男, 山村健介: 持続性の顎関節炎が両側性の咬筋に痛覚過敏を引き起こす中枢メカニズム. 第58回歯科基礎医学会学術大会, 北海道札幌市, 2016年8月24-26日.

長谷川真奈, 岡本圭一郎, 黒瀬雅之, 山田好秋, 藤井規孝, 山村健介: 大気圧センサを用いた咽頭内圧測定システムによる嚥下機能の評価. 第58回歯科基礎医学会学術大会, 北海道札幌市, 2016年8月24-26日.

Masayuki Kurose, Azusa Hatta, Keiichiro Okamoto, Kensuke Yamamura, Ian D. Meng: Dry eye sensitizes cold cells to capsaicin-mediated inhibition via TRPV1. 第93回日本生理学会大会, 北海道札幌市, 2016年3月22-24日.

Mana Hasegawa, Keiichiro Okamoto, Masayuki Kurose, Yoshiaki Yamada, Kensuke Yamamura: A new method for the study of velopharyngeal function using digital barometer. 第93回日本生理学会大会, 北海道札幌市, 2016年3月22-24日.

Yuji Masuda, Masayuki Kurose, Yoshie Takehana, Keiichiro Okamoto, Kensuke Yamamura: Cerebral blood flow during adjusting voluntary lip-closing force using the visual feedback. 第93回日本生理学会大会, 北海道札幌市, 2016年3月22-24日.

黒瀬雅之, 増田裕次, 竹花快恵, 井上正雄, 岡本圭一郎, 山本悠, 山村健介: Visual-feedbackを用いた口唇随意閉鎖運動時の脳活動の変化: fNIRSによる

分析. 第 18 回日本ヒト脳機能マッピング学会. 京都府京都市, 2016 年 3 月 7-8 日.

Masayuki Kurose, Azusa Hatta, Kensuke Yamamura, Ian D Meng: The dry eye sensitizes cold cell sensitivity to capsaicin mediated by TRPV1. Neuroscience 2015, Chicago USA, 2015 年 10 月 17-21 日.

長谷川真奈, 山田好秋, 黒瀬雅之, 藤井規孝, 山村健介: 圧センサを用いた鼻咽腔閉鎖機能評価の検討. 第 57 回歯科基礎医学会学会学術大会・総会, 新潟県新潟市, 2015 年 9 月 11 日.

佐久間利喜, 黒瀬雅之, 長谷川真奈, 山田好秋, 山村健介: 大気圧センサを用いた口腔内圧変化測定の活用可能性の検討. 平成 28 年度例会, 新潟県新潟市, 2015 年 7 月 9 日.

八田あずさ, 黒瀬雅之, 藤井規孝, 山村健介: 乾燥症がもたらす求心性神経活動の変化. 平成 28 年度例会, 新潟県新潟市, 2015 年 7 月 9 日.

Azusa Hatta, Masayuki Kurose, Noritaka Fujii, Kensuke Yamamura, Ian D. Meng: The dry eye enhances cold cell sensitivity to capsaicin. 第 92 回日本生理学会大会, 兵庫県神戸市, 2015 年 3 月 21-23 日.

Masayuki Kurose, Jelle Wiersma, Stephen Barton, Neal Mecum, Azusa Hatta, Kensuke Yamamura, Ian D. Meng: The effect of acute dry eye on the properties of rat corneal primary afferent cold receptors and ocular inflammation. Neuroscience 2014, Washington DC USA, 2014 年 11 月 15-19 日.

黒瀬 雅之, 八田 あずさ, 藤井 規孝, 山村 健介: 乾燥に応答する角膜求心性神経線維における TRPV1 TRPA1 作動薬の影響. 第 56 回歯科基礎医学会学術大会・総会, 福岡県福岡市, 2014 年 9 月 25-27 日.

長谷川 真奈, 山田 好秋, 黒瀬 雅之, 大竹 正紀, 山村 健介: 口腔・咽頭内気圧変化の経時記録を用いた機能評価への施用. 日本咀嚼学会第 25 回学術大会, 静岡県静岡市, 2014 年 9 月 20-21 日.

〔図書〕(計 0 件)

該当なし

〔産業財産権〕

出願状況 (計 1 件)

名称: 口腔または咽頭の気圧をモニタリングする装置および方法

発明者: 新潟県新潟市 山田 好秋

新潟県新潟市 黒瀬 雅之

権利者: 株式会社 東京技研工業

種類: 特許

番号: 2015-073749

出願年月日: 平 25.10.9

国内外の別: 国内

〔その他〕

ホームページ等

<http://www.dent.niigata-u.ac.jp/physio/physio.html>

6. 研究組織

(1) 研究代表者

黒瀬 雅之 (KUROSE, Masayuki)

新潟大学・医歯学系・助教

研究者番号: 40397162

(2) 研究分担者

田代 晃正 (TASHIRO, Akimasa)

防衛医科大学校・助教

研究者番号: 60598118

伊藤 加代子 (ITO, Kayoko)

新潟大学・医歯学総合病院・助教

研究者番号: 80401735

山村 健介 (YAMAMURA, Kensuke)

新潟大学・医歯学系・教授

研究者番号: 90272822