

平成 30 年 6 月 16 日現在

機関番号：34315

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2015～2017

課題番号：15K07996

研究課題名(和文) 活性海洋天然物を基軸とするがん微小環境を標的とした創薬化学研究

研究課題名(英文) Medicinal chemistry study of bioactive marine natural products targeting tumor microenvironment

研究代表者

古徳 直之 (KOTOKU, NAOYUKI)

立命館大学・薬学部・准教授

研究者番号：20362618

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)：がん微小環境に選択的に作用する海洋天然物を基軸とした創薬化学研究を行った。グルコース飢餓環境選択的がん細胞増殖阻害活性物質biakamide類については、不斉全合成を達成するとともに、各種類縁体を合成して構造活性相関を解析し、活性発現に必要な官能基に関する知見を得た。また、この情報をもとに設計したフォトアフィニティプローブを用いた作用メカニズム解析を行い、biakamide類がミトコンドリア呼吸鎖複合体Iに作用していることを明らかにした。一方、低酸素環境選択的がん細胞増殖阻害活性物質 furospinosulin-1については、側鎖末端の構造修飾が細胞内移行性の向上に寄与することを見いだした。

研究成果の概要(英文)：Medicinal chemistry study of bioactive marine natural products targeting tumor microenvironment were executed. As for biakamides, novel polyketides as selective growth inhibitors against cancer cells under glucose-deprived condition, total synthesis and structure-activity relationship study were accomplished. Then, mechanistic study of biakamides using photoaffinity probe revealed that biakamides inhibited the respiratory complex I in mitochondria. We also analyzed the structure-activity relationship of furospinosulin-1, hypoxia-selective growth inhibitor against cancer cells, for developing potent anti-cancer drug leads, and revealed that structural modification at the end of side chain by PEG and some polar substituents were effective to improve cell permeability and growth inhibitory activity toward cancer cells.

研究分野：天然物有機化学

キーワード：天然活性物質 海洋天然物 創薬化学 抗がん剤 がん微小環境

1. 研究開始当初の背景

近年の研究から、がんと周辺環境との相互作用が、がん細胞の増殖や生存に大きく関与していることが明らかになり、培養がん細胞株に対する細胞毒性によってがん細胞の増殖を食い止めるだけではがんの治療は困難であり、がんを一つの組織としてとらえ、腫瘍周辺の微小環境を標的とする薬剤探索が新しいアプローチとして注目されている (Dewhirst, et al. *Nat. Rev. Cancer* 2008, 8, 425.)。すなわち、固形がん周辺では、急激に増殖するがん細胞に対し、血管新生が十分に伴わないため、腫瘍内では酸素や栄養の供給が滞っている部位が存在し、低酸素、低グルコース状態となっている。このようなストレス下において、がん細胞は小胞体ストレス応答 (UPR) によって代謝経路を変化させ、生存し続けるとともに、抗がん剤による化学療法や放射線療法に対して抵抗性を示し、病態の悪化に寄与することが報告されている。また、低酸素および低グルコース環境は正常な組織には見られない、がん特有に観察される環境であることから、こうした微小環境に適応したがん細胞選択的に細胞増殖阻害活性を示す化合物は、副作用の少ない新しい抗がん剤のリード化合物になることが期待される。

がん細胞の低酸素環境適応については特に研究が進んでおり、低酸素に対する生体反応の中心を担う転写因子 Hypoxia Inducible Factors (HIFs) の阻害剤の開発研究が展開された結果、いくつかの化合物が臨床試験過程にあるが、HIF-1 またはその関連分子以外の研究は少なく、がん細胞の低酸素適応機構の全容については明らかになっていない。

以前に我々は、インドネシア産海綿由来のセスタテルペン furospinosulin-1 (図1) が、がん細胞の増殖を低酸素環境選択的に抑制することを見出しており、腫瘍移植モデルマウスに対して経口投与で抗腫瘍活性を示すことも明らかにしている (Arai, M. et al. *ChemMedChem* 2010, 5, 1919.)。またその作用メカニズムについては、低酸素環境下で発現誘導され、同環境下でのがん細胞の増殖に深く関与している増殖因子 IGF-2 の発現を転写レベルで阻害していることを明らかにしているが、ごく最近、furospinosulin-1 由来のアフィニティープローブ分子の合成に成功するとともに、これを用いた結合タンパク質解析により、低酸素適応を制御する2種の転写因子 (p54nrb および LEDGF) が標的であることを発見した (未発表データ)。これらのタンパク質が、がん細胞の低酸素適応に関係しているという報告例は全くないため、新たな抗がん剤創薬ターゲットとして期待される。

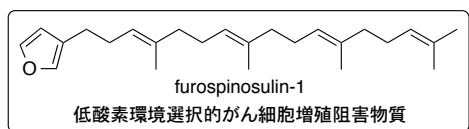


図1. Furospinosulin-1 の化学構造

一方で、表面プラズモン解析 (SPR) の結果から、furospinosulin-1 はこれら2種のタンパク質に対する親和性が非常に強い ($K_D = \sim 20$ nM 程度) ことが判明した。細胞レベルでの増殖阻害活性が μ M オーダーであることから、本化合物はその脂溶性の高さゆえ、細胞内 (特に核内) への移行性が悪いことが示唆された。また、薬物動態解析の一環として、本化合物をマウスに投与して血中濃度を測定した際、投与後わずか数時間で血中から消失することも明らかになった (未発表データ)。以上の結果から、furospinosulin-1 の細胞内移行性と血中滞留性を向上させることができれば、本化合物の薬効を大幅に改善し、より優れた抗がん剤として発展させることができると考え、本研究を着想した。

がん細胞のグルコース飢餓環境への適応に関しては最近まであまり注目されておらず、その阻害剤の開発研究も少ない。そこで我々は、グルコース飢餓環境のがん細胞選択的に細胞増殖阻害活性を示す化合物の探索に着手し、ヒト膵臓がん細胞 PANC-1 を用い、UPR の指標である 78kDa glucose-regulated protein (GRP78) の発現上昇や Akt のリン酸化の亢進などが確認された、グルコース非添加培地中で培養した細胞を用いたアッセイ系を構築してスクリーニングを行った。そして最近、biakamide 類と命名した、強力かつ高選択的な増殖阻害活性を有する4種の新規ポリケチド化合物を見いだした (図2)。本化合物は天然よりごく微量しか得られないため、化学合成によって供給することが可能となれば、グルコース飢餓環境に適応したがん細胞を標的とする新規医薬リード化合物として、また、未解明な部分の多いグルコース飢餓環境適応機構を解明するためのケミカルツールとしての利用が期待されることから、本化合物をシーズとする創薬化学研究についてもあわせて計画した。

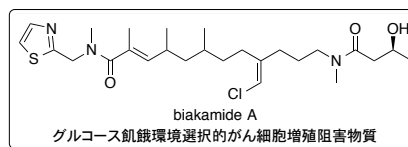


図2. Biakamide A の化学構造

2. 研究の目的

我々が独自に見いだした、「低酸素」「低グルコース」というがん組織特有の微小環境に適応したがん細胞に選択的に作用する活性海洋天然物を基軸とした、新しいがん化学療法剤の開発に向けた創薬化学研究を展開するべく、以下の研究目標を設定した。

- 低酸素環境選択的がん細胞増殖阻害物質 furospinosulin-1 について、構造修飾および DDS 製剤の利用などを通して、がん細胞内移行性と血中滞留性を向上させ、化合物の本来の薬効を最大限発揮できる薬剤へと進化させる。

- グルコース飢餓環境選択的がん細胞増殖阻害物質として最近見いだした海綿由来新規ポリケチド **biakamide** 類について、不斉全合成を基盤とした創薬化学研究を行い、有望な抗がんリード化合物へと展開するとともに、標的分子を同定することで、がん細胞の微小環境適応に関わる新たな責任分子の発見を目指す。

3. 研究の方法

<Furospinosulin-1 の有効性向上を指向した構造修飾と DDS 設計>

細胞内移行性の向上を目指した側鎖末端の構造修飾

低酸素環境選択的がん細胞増殖阻害物質 **furospinosulin-1** について、これまでの検討の中で偶然得られた知見をもとに、細胞内移行性と血中滞留性の向上を目指した構造修飾を検討した。すなわち、我々は、**furospinosulin-1** の側鎖末端を誘導化してビオチンタグと光反応性基を導入したフォトアフィニティープローブ分子の系統的合成を検討する(*Bioorg. Med. Chem.* **2014**, *22*, 2102.) とともに、それをを用いた標的の同定へと展開している。この際、最適化された構造のプローブ分子(図 3)においては、**ビオチンタグ**や**光反応性基**などを導入したにも関わらず、**天然物**そのものよりも活性が増強している傾向が見られることが分かった。

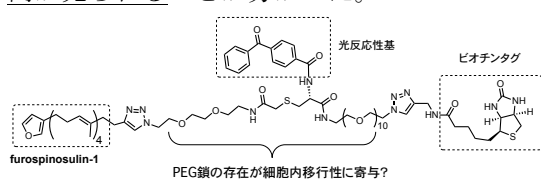


図 3. **Furospinosulin-1** 由来のフォトアフィニティープローブの化学構造

これらの官能基と **furospinosulin-1** を連結するために用いたポリエチレングリコール(PEG)鎖の存在が、細胞内(核内)への化合物の移行性を向上させていることを示唆する重要な知見であると考え、末端アルキンを有する **furospinosulin-1** アナログに Click 反応を用いて種々の鎖長の PEG を導入した化合物の合成・活性評価を通して、側鎖末端の修飾構造と活性との相関を解析した。

さらに、血中滞留性の向上については、プロスタグランジン等の難水溶性医薬品の **Drug Delivery System (DDS)** 製剤で用いられているリポドナノスフェア(*Drug Deliv. System* **2009**, *24*, 408.)の利用を計画していた。固形がん周辺環境において形成される新生血管は、無秩序で脆弱な血管網であることから、数十~200 nm 程度の粒径のナノスフェア製剤とすることで、**Enhanced Permeability and Retention (EPR)** 効果によって腫瘍へ集積することが期待される。

また、より積極的ながん細胞へのターゲティングを指向した構造修飾についても計画していた。最近、抗腫瘍活性天然物

bleomycin A₅ のがん細胞への集積性の原因が、分子中に存在するわずかな二糖の糖鎖構造であることが明らかにされた(*J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 13641.)。同様の糖鎖構造をナノスフェア表面に提示させることで、**EPR** 効果と相乗的に、薬剤を腫瘍へと集積できると期待されるため、こうした構造修飾についても検討を行う予定であった。

<グルコース飢餓条件選択的がん細胞増殖阻害物質 **biakamide** 類の創薬化学研究>

膵臓がん細胞 **PANC-1** に対してグルコース飢餓条件においてのみ強力かつ高選択的に増殖を阻害する物質として見いだした新規ポリケチド **biakamide** 類を基軸とした以下の研究を行い、グルコース飢餓環境に適応したがん細胞を標的とする新規抗がんリード化合物の創製を目指した。

(1) **Biakamide** 類の不斉全合成研究

Biakamide 類は、構築したアッセイ法を指標にして、インドネシアで採集した海綿から見いだした、チアゾール環やクロロメチレン基など特異な化学修飾を受けた新規ポリケチド類である。分子中に2カ所存在する *N*-メチルアミド基によって自由回転が制限されているためか、非常にブロードかつ複雑な **NMR** スペクトルを与え、構造解析が非常に困難であった(図 4)。

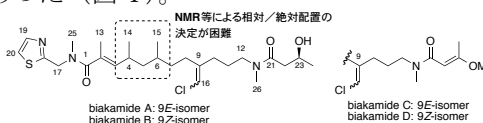


図 4. **Biakamide** 類の化学構造

特に、4位および6位に存在する不斉炭素の立体化学(相対/絶対配置)の決定には化学合成が不可欠であるため、まずは全化学構造の決定と、合成手法の確立、量的供給を目的とした不斉全合成を検討する。4位および6位不斉炭素について、考えられる4種の異性体すべてを同様のアプローチで作分け、その絶対配置の決定と活性評価を行うために、統一的なルートでの合成を検討した。すなわち、文献既知の1,5-ジオールの酵素的非対称化/光学分割(*Fujita, K.; Mori, K. Eur. J. Org. Chem.* **2001**, 493.)を経て得られる、4種の異性体に相当する素子を出発物質とし、炭素鎖の伸長によって中心のポリケチド部分を合成した後、クロロメチレン基や不安定なアシル側鎖などの修飾を行い、全合成を目指した。

(2) **Biakamide** 類の類縁体合成と構造活性相関、作用メカニズム解析

合成ルートを確立した後、さらなる生物学的評価のための量的供給を進めるとともに、各種類縁体の合成へと展開し、グルコース飢餓という固形がん微小環境に適応したがん細胞にのみ作用する、新しいタイプの抗がんリード化合物創製を目指した検討を行った。

まずは全合成の過程で得られる、部分的に官能基の欠損した化合物や、各種立体異性体について活性評価を行い、本化合物の活性発現に必要な最小構造単位を明らかにするとともに、得られた知見をもとにして、天然物より優れた活性を示す化合物の設計・合成を検討した。本化合物は、分子中に2カ所存在する *N*-メチルアミド構造に由来する回転異性体の存在によって特異な三次元構造を取っていることが示唆されていたため、この特異な構造が活性発現に与える影響についても解析した。

また、構造活性相関研究の知見から、活性発現への影響が少ない部位を見だし、ビオチンや光反応性基を導入したフォトアフィニティプローブ分子を合成するとともに、それを用いた標的分子同定研究を行った。研究の遂行に伴い、本化合物がミトコンドリアに作用していることが示唆されたことから、化合物の細胞内局在を解析するための蛍光イメージングを通して作用メカニズムの解明に着手した。

4. 研究成果

<Furospinosulin-1 の有効性向上を指向した構造修飾と DDS 設計>

細胞内移行性の向上を目指した側鎖末端の構造修飾

上記の通り、末端アルキンを有する furospinosulin-1 アナログに Click 反応を用いて種々の鎖長の PEG を導入した化合物を合成し、活性評価を通して、側鎖末端の修飾構造と活性との相関を解析した。その結果、PEG 鎖長と活性には相関関係が認められなかった一方で、PEG 鎖のみでは活性が向上しないことが明らかになった。そこでさらに、PEG 鎖末端の構造修飾について種々検討したところ、上述のプローブ分子と同様にビオチンを導入したものや、アミノ酸誘導体を導入したものでは活性が向上したが、糖誘導体を導入しても活性が低下したことから、単純に水溶性や極性の向上だけではなく、特定の構造を有するものが細胞内移行性の向上に寄与することが示唆された。

これらの知見を基盤として、さらに *in vivo* での有効性向上に向けた検討を進めようとしていたが、重大な問題が発生した。すなわち、本研究では、化合物の有効性の指標として、低酸素環境下におけるがん細胞増殖阻害活性を用いてきたが、平成 28 年度後半から、本活性試験の再現性が全く取れなくなってしまいう事態となった。細胞や培地、実験方法など、様々な観点から種々再検討を行ったが、以前と同様の低酸素選択性を示す実験データが得られないようになってしまい、原因の特定に至らなかった。

そのため、これ以上の研究の進展は見込めないと考え、検討を断念せざるを得なくなった。低酸素環境におけるがん細胞の応答について研究を行っている研究者は国内外に多

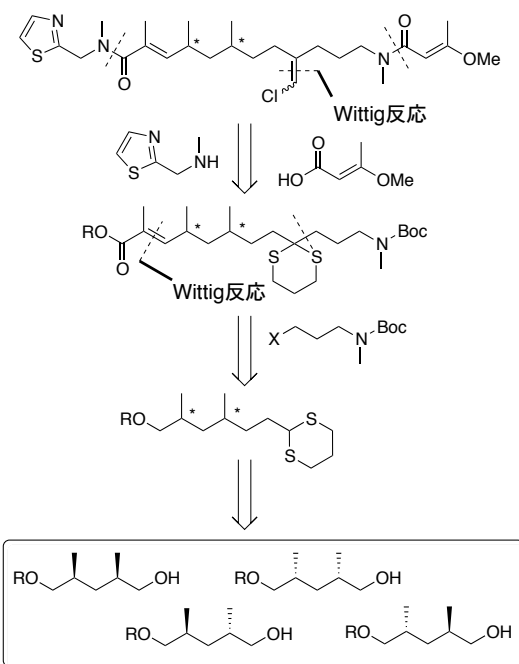
数いることから、今後、これら研究者との共同研究を基盤として、改めて検討したい。

<グルコース飢餓条件選択的がん細胞増殖阻害物質 biakamide 類の創薬化学研究>

(1) Biakamide 類の不斉全合成研究

上記計画に従い、まず biakamide 類の構造決定を目的とした不斉全合成研究を行った。図 5 に示した逆合成戦略に従い、文献既知の光学活性 1,5-ジオール誘導体を出発物質に用いてジチアン誘導体へと導いた後、Corey-Seebach 反応による炭素鎖の伸長を行って中心部分のポリケチド鎖を合成した。その後、チアゾールや不飽和アミドなど特徴的な末端部分の官能基導入を経て、不斉全合成を達成した。

可能性のある全異性体を合成し、天然物と各種スペクトルを比較検討した結果、天然物の 4 位および 6 位の絶対配置は (4*R*, 6*S*) 配置であることが明らかとなり、天然物の全化学構造を決定することに成功した (*J. Org. Chem.* 2017, 82, 1705)。



酵素的非対称化/光学分割で全異性体を合成可能

図 5. Biakamide 類の不斉全合成に向けた逆合成戦略

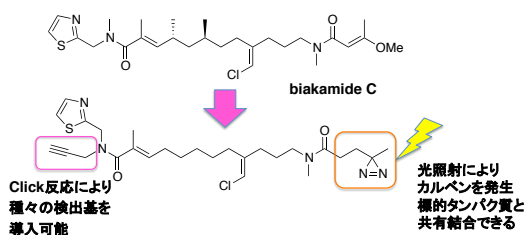
(2) Biakamide 類の類縁体合成と構造活性相関、作用メカニズム解析

上述の通り、合成ルートを確立することができたので、これを基盤として各種類縁体を合成し、構造活性相関を解析した。その結果、クロロメチレン基やチアゾール基を他の官能基に変換した類縁体では、わずかに活性が低下したものの、依然としてグルコース飢餓環境選択的な増殖阻害活性を維持していた。一方で、末端の不飽和アミド部位を変換した類縁体についてはグルコース飢餓環境選択的な増殖阻害活性が大幅に減弱することが明らかとなり、この部位が標的分子との相互

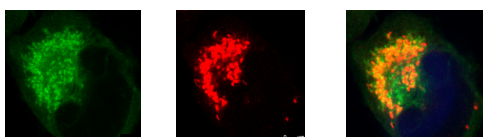
作用に重要であることが示唆された。

続いて、biakamide 類の作用メカニズムについて検討した。がん細胞はグルコース飢餓環境に適応するために、GRP78 の発現量および Akt のリン酸化を亢進させることが報告されている。そこで、これら 2 種のタンパク質に対する biakamide 類の影響をウェスタンブロットにて解析した結果、biakamide C が両タンパク質の存在量を低下させ、栄養飢餓耐性獲得をキャンセルすることが示唆された。また、既知のグルコース飢餓環境選択的がん細胞増殖阻害活性物質である antimycin A や rotenone は、ミトコンドリア呼吸鎖複体の電子伝達機能を阻害することでその細胞増殖阻害活性を示すため、biakamide C についても cayman 社のキットを用いて各複体 (I ~ V) の機能阻害活性試験を行ったところ、複合体 I を選択的に阻害することが明らかとなった。

以上のように、biakamide 類の生物活性はミトコンドリア呼吸鎖の機能阻害に起因することが予想される結果を得た。そこで、biakamide 類から誘導した活性プローブ分子を用いた、より詳細かつ直接的な標的分子探索に取り組むこととし、化合物の細胞内局在を明らかにするための蛍光イメージングに着手した。上述の構造活性相関の知見を踏まえ、標的タンパク質との結合に重要である末端アシル基部分に、光照射でカルベンを発生し共有結合を形成できるジアジリン基を、もう一端に細胞内でも click 反応によって誘導化が可能なアルキンタグを導入したケミカルプローブを合成し、蛍光イメージングにて細胞内局在を解析した。細胞内で光照射によってラベル化を行った後、アジド基を有する蛍光タグを反応させ、共焦点顕微鏡で観察したところ、化合物がミトコンドリアに局在していることを明確に観察することに成功した (論文投稿準備中)。



化合物の細胞内局在の可視化に成功!



Click反応後のプローブ分子の蛍光 ミトコンドリアの免疫染色 重ね合わせ

図 6. Biakamide 類由来のフォトアフィニティープローブの設計と蛍光イメージングの結果

以上の結果から、biakamide 類はミトコンド

リア呼吸鎖複体 I に作用してエネルギー生産を阻害することで、グルコース飢餓環境選択的増殖阻害作用を示すものと結論づけた。

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 6 件)

1. *Kotoku, N.; Ishida, R.; Matsumoto, H.; Arai, M.; Toda, K.; Setiawan, A.; Muraoka, O.; *Kobayashi, M. Biakamides A–D, Unique Polyketides from a Marine Sponge, Act as Selective Growth Inhibitors of Tumor Cells Adapted to Nutrient Starvation. *J. Org. Chem.* 82, 1705-1718 (2017). DOI: 10.1021/acs.joc.6b02948 (査読有)
2. *Kotoku, N.; Ito, A.; Shibuya, S.; Mizuno, K.; Takeshima, A.; Nogata, M.; *Kobayashi, M. Short-step Synthesis and Structure-activity Relationship of Cortistatin A Analogs. *Tetrahedron* 73, 1342-1349 (2017). DOI: 10.1016/j.tet.2017.01.042 (査読有)
3. *Arai, M.; Shin, D.; Kamiya, K.; Ishida, R.; Setiawan, A.; Kotoku, N.; *Kobayashi, M. Marine spongean polybrominated diphenyl ethers, selective growth inhibitors against the cancer cells adapted to glucose starvation, inhibits mitochondrial complex II. *J. Nat. Med.* 71, 44-49 (2017). DOI: 10.1007/s11418-016-1025-x (査読有)
4. *Arai, M.; Kamiya, K.; Shin, D.; Matsumoto, H.; Hisa, T.; Setiawan, A.; Kotoku, N.; *Kobayashi, M. N-methylniphytyne A, a New 3-alkylpyridine alkaloid as an inhibitor of cancer cells adapted to nutrient starvation, from an Indonesia marine sponge of *Xestospongia* sp. *Chem. Pharm. Bull.* 64, 766-771 (2016). DOI: 10.1248/cpb.c16-00118 (査読有)
5. *Arai, M.; Kawachi, T.; Kotoku, N.; Nakata, C.; Kamada, H.; Tsunoda, S.; Tsutsumi, Y.; Endo, H.; Inoue, M.; Sato, H.; *Kobayashi, M. Furospinosulin-1, marine spongean furanosesterterpene, suppresses the growth of hypoxia-adapted cancer cells by binding to transcriptional regulators p54^{nrb} and LEDGF/p75. *ChemBioChem* 17, 181-189 (2016). DOI: 10.1002/cbic.201500519 (査読有)
6. Sumii, Y.; *Kotoku, N.; Fukuda, A.; Kawachi, T.; Sumii, Y.; Arai, M.; *Kobayashi, M. Structure-activity relationship and *in vivo* anti-tumor evaluation of dictyoceratin-A and -C, hypoxia-selective growth inhibitors from marine sponge. *Marine Drugs* 13, 7419-7432 (2015). DOI: 10.3390/md13127074 (査読有)

- 有)
〔学会発表〕(計 13 件)
1. Ryosuke Ishida, Hirokazu Matsumoto, Sayaka Ichii, Masayoshi Arai, Motomasa Kobayashi, Naoyuki Kotoku, “Synthesis and Mechanistic Studies of Biakamides, Naturally-occurring Anti-austerity Agents Targeting Mitochondria” 4th International Symposium for Medicinal Sciences (ISMS), 2018 (招待講演)
 2. 古徳直之、野中宏起、中村健彦、山口亜由太、神谷謙太郎、小林資正、荒井雅吉、「海洋天然物を基盤とする潜在性結核菌に有効な新規抗菌剤シーズの合成」、第 67 回日本薬学会近畿支部総会・大会、2017
 3. 石田良典、松本紘和、一井さやか、荒井雅吉、小林資正、古徳直之、「栄養飢餓環境選択的がん細胞増殖阻害活性物質 biakamide 類の合成研究と作用機序解析」、第 59 回天然有機化合物討論会、2017
 4. 古徳直之、「有機合成化学を基盤とする海洋天然物のケミカルバイオロジー研究」、第 37 回有機合成若手セミナー「明日の有機合成を担う人のために」、2017 (招待講演)
 5. 石田良典、古徳直之、荒井雅吉、「新規海洋天然物 biakamide 類の栄養飢餓環境選択的がん細胞増殖阻害活性とその作用メカニズム」、第 21 回日本がん分子標的治療学会学術集会、2017
 6. 古徳直之、申多英、石田良典、松本紘和、久智也、戸田和成、荒井雅吉、小林資正、「海綿由来ブロモフェノール類のグルコース飢餓環境選択的増殖阻害活性と作用メカニズム解析」、日本薬学会第 137 年会、2017
 7. 石田良典、古徳直之、松本紘和、荒井雅吉、小林資正、「栄養飢餓環境選択的がん細胞増殖阻害物質 biakamide 類の構造活性相関と作用メカニズム解析」、第 21 回天然薬物の開発と応用シンポジウム、2016
 8. 古徳直之、「海洋天然物を基軸とした創薬への挑戦」、第 2 回近畿薬学シンポジウム・化学系の若い力、2016 (招待講演)
 9. 古徳直之、「海洋生物由来の栄養飢餓選択的増殖阻害物質の探索と創薬への展開」、日本薬学会第 136 年会、2016 (招待講演)
 10. 石田良典、古徳直之、松本紘和、荒井雅吉、小林資正、「グルコース飢餓環境選択的がん細胞増殖阻害活性を有するポリケチド biakamide 類の全合成と構造活性相関」、第 41 回反応と合成の進歩シンポジウム、2015
 11. 石田良典、古徳直之、松本紘和、田畑奎太郎、小林資正、「グルコース飢餓環境選択的増殖阻害物質 biakamide 類の構造活性相関研究」、第 65 回日本薬学会近畿支部総会・大会、2015
 12. 古徳直之、松本紘和、久智也、戸田和成、

- 荒井雅吉、小林資正、「低栄養選択的増殖阻害物質 fasciospyrinadinone の全合成」、第 65 回日本薬学会近畿支部総会・大会、2015
13. 荒井雅吉、申多英、松本紘和、神谷謙太郎、久智也、古徳直之、小林資正、「栄養飢餓環境選択的がん細胞増殖阻害物質の探索」、日本生薬学会第 62 年会、2015
6. 研究組織
- (1) 研究代表者
古徳直之 (KOTOKU NAOYUKI)
立命館大学・薬学部・准教授
研究者番号：20362618
 - (2) 連携研究者
荒井雅吉 (ARAI MASAYOSHI)
大阪大学・薬学研究科・特任教授
研究者番号：80311231