

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 26 年 6 月 13 日現在

機関番号：10101

研究種目：基盤研究(B)

研究期間：2010～2013

課題番号：22405037

研究課題名(和文) ミャンマーとタイ北部における家畜寄生虫症の分子疫学と抗寄生虫薬用植物の探索

研究課題名(英文) Molecular epidemiology of livestock parasitic diseases in Myanmar and northern Thailand and isolation of anti-parasitic compounds from medicinal plants

研究代表者

片倉 賢 (KATAKURA, Ken)

北海道大学・(連合)獣医学研究科・教授

研究者番号：10130155

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 13,400,000 円、(間接経費) 4,020,000 円

研究成果の概要(和文)：家畜の寄生虫としてバベシア、タイレリア、トリパノソーマ、トキソプラズマ、ネオスポラおよび肝蛭に焦点をあてた疫学調査をミャンマーの各都市で実施した。その結果、これらの寄生虫の分布、生活環、進化に関する新知見がえられた。また、アジア産薬用植物を寄生虫症の予防や治療に地産地消的観点から有効活用することを目的として、ミャンマー産薬用植物から抗トリパノソーマ活性物質の分離・精製を試みた。本研究の成果は、ミャンマーにおいて家畜寄生虫症対策を立案するうえで有用な基礎情報を提供し、同国の農畜産業の発展に寄与することが期待される。

研究成果の概要(英文)：Epidemiological surveys of livestock parasites, including Babesia, Theileria, Trypanosoma, Toxoplasma, Neospora and Fasciola species, were conducted in Myanmar. The results revealed new insights of distribution, life cycle and evolution of these parasites. On the other hand, isolation and characterization of antitrypanosomal compounds from Myanmar medicinal plants was performed to utilize natural plant products for treatment and prophylaxis of parasitic disease. Results of this study will contribute to establishment of control strategies of parasitic diseases and development of animal husbandry in Myanmar.

研究分野：農学A

科研費の分科・細目：応用獣医学

キーワード：ミャンマー 寄生虫 バベシア タイレリア トリパノソーマ 衛生昆虫 疫学 薬用植物

1. 研究開始当初の背景

(1) 生物相の豊かなミャンマーからタイの北部にかけては、インド亜大陸と東アジアを結ぶインドシナ半島の地理的要所である。しかし、家畜の寄生虫症や媒介節足動物に関する体系的な疫学的調査は実施されていない。そのため、この地域の家畜寄生虫症の流行状況を明らかにすることは、インドシナにおける寄生虫の進化、分布拡大様式、人獣共通感染症対策そして畜産振興や食の安全の観点からも重要である。

(2) マダニ媒介性血液原虫であるタイレリアやバベシアは広くアジアに蔓延しているが、遺伝子型と病原性とは相関があることが報告されており、その分布の把握は重要である。トキソプラズマとネオスポラは家畜の流産の原因となる組織寄生性コクシジウムとして重要である。エバンス・トリパノソマ(*Trypanosoma evansi*)はアフリカトリパノソマの *Trypanosoma brucei* から派生し、アブやサシバエなどを介して機械的伝播することから、様々な遺伝子型が世界に広く分布するようになっている。タイでは、北部を中心に牛や犬の感染が問題化している。ミャンマーではこれらの原虫類の分離・解析はほとんど行われておらず、アジア各地の原虫株との比較系統解析は興味深い。また、これらの原虫を媒介する節足動物に関する調査報告もほとんどない。研究代表者は、ミャンマー農水省家畜改良・獣医局ならびにミャンマー獣医科学大学との共同研究を開始していたが、組織的支援と有能なカウンターパートの協力が得られる条件が整ったため、家畜寄生虫症に関する広域疫学調査を計画した。

(3) 一方、薬用植物は太古の時代から人類の健康を維持する医薬的価値としてきわめて重要であった。キナの木の有効成分であるキニーネやヨモギ科のクソニンジンの成分であるアルテミシニン、マラリアの特効薬として医薬史のなかで特記される。しかし、マラリア以外の寄生虫症に対する適用に関する研究は少ない。本研究では、ミャンマーにおいても独自の天然薬用植物を用いた伝統的民間療法が行われているという歴史的背景を鑑み、抗トリパノソマ活性を指標としてミャンマー産の薬用植物資源から抗寄生虫活性物質を探索した。

2. 研究の目的

本研究は以下の目的を達成するために計画された。(1) ミャンマー各地域における家畜寄生の血液原虫類(タイレリア、バベシア、トリパノソマ、トキソプラズマ、ネオスポラなど)および蠕虫類(肝蛭など)の流行状

況を明らかにする。(2) ミャンマー、北部タイおよびバングラデシュに分布する家畜寄生虫種の比較・系統遺伝子解析を行い、各種寄生虫の分子進化とインドシナ半島における環境適応機構を考察する。(3) ミャンマー、北部タイおよびバングラデシュにおける寄生虫媒介節足動物(マダニ、アブ、サシバエなど)の生息種と分布、ならびに寄生虫感染状況を明らかにする。(4) ミャンマーで伝統的に用いられている薬用植物の中から抗寄生虫活性を有する薬用植物を探索し創薬に向けた基礎研究を行う。

3. 研究の方法

(1) 血液原虫のサンプリングと遺伝子解析

ミャンマーの9つの都市において、家畜(牛、水牛、馬、ロバおよびラバ)から血液を採取した(図1)。バングラデシュでは、マイメンシンの近郊において野犬を捕獲して採血した。血液サンプルは注射器で採血後、FTA elute™ カード(Whatman)のDNA保存カードに滴下・乾燥後、DNAを抽出した。

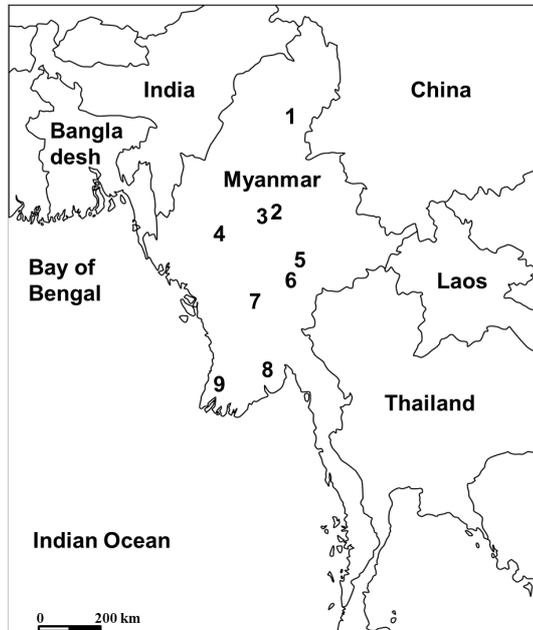


図1. ミャンマーにおける調査地

Myitkyina (1), Pyin Oo Lwin (2), Mandalay (3), Bagan (4), Taunggyi (5), Nyaungshwe (6), Nay Pyi Taw (7), Yangon (8) and Patheingyi (9)

Theileria orientalis 原虫の検出については、血液 DNA サンプルから *major piroplasma surface protein (MPSP)* 遺伝子の一部を PCR 増幅することによって行った。また、MPSP 遺伝子の塩基配列を決定し、NJ 法で系統樹を作成して系統解析を行った。

Babesia bovis と *B. bigemina* 原虫の検出は、血液 DNA サンプルからそれぞれ、apical membrane antigen-1 (*AMA-1*) 遺伝子と

rhoptry-associated protein-1 (*RAP-1*) 遺伝子の一部を nested PCR 法で増幅することによって行った。

犬のバベシア原虫の検出と種同定は 18S *rRNA* 遺伝子の nested PCR、PCR 産物の RFLP (restriction fragment length polymorphism) 解析ならびに塩基配列解析によって行った。原虫遺伝子の系統解析については、*Babesia gibsoni* thrombospondin-related adhesive protein (*BgTRAP*) 遺伝子の一部の nested PCR、PCR 産物の塩基配列の決定、ならびに NJ 法によって行った。

Trypanosoma evansi 原虫の検出は血液 DNA サンプルからトリパノソーマの ITS 領域を標的とした PCR および Loop-mediated isothermal amplification (LAMP) 法によって行った。

(2) 組織寄生性コクシジウムの血清疫学

ミャンマーにおいて採血した牛と山羊の血液の一部は採血用濾紙 (Advantec) に滴下し、乾燥保存した。濾紙から血清性分を抽出し、抗トキソプラズマ抗体をトキソチェック-MT (栄研化学) を用いたラテックス凝集反応によって検出した。抗ネオスポラ抗体の検出はネオスポラ原虫組換え蛋白 (NcSAG1) を抗原とした ELISA 法によって行った。

(3) 蠕虫のサンプリングと遺伝子解析

ミャンマーとバングラデシュの屠畜場や朝市において牛、水牛および山羊の肝臓から肝蛭を採取した。染色標本を作製するとともに精子形成の有無を確認した。また、DNA を抽出し、核遺伝子情報としてリボソーム遺伝子の ITS1 領域およびミトコンドリア遺伝子情報として *nad1* 遺伝子の解析を行った。

(4) 吸血昆虫のサンプリングと同定

ミャンマー国内の各都市ならびにタイ北部のチェンマイの近郊の牛の放牧地において、ツエツエバエ採取用のトラップである Nzi トラップを設置し、ドライアイス誘引物質として、おもにアブとサシバエを採集した。乾燥標本およびアルコール固定標本を作製し、アブの種類を形態学的に同定した。

(5) ダニのサンプリングと同定

ミャンマーおよびバングラデシュの牛の放牧地においてフランネル法でダニを採集し、乾燥標本およびアルコール固定標本を作製した。また、牛や犬の個体に付着しているマダニを採取した。採取した成ダニについては形態学的に種同定を行った。

(6) 薬用植物の乾燥材料の入手と抗トリパノソーマ活性物質の分離・精製・構造決定

薬用植物の乾燥材料はミャンマーのパテイン大学の Nyunt 教授から分与を受けた。薬

用植物サンプルについては、粗抽出物の *in vitro* におけるトリパノソーマ増殖阻害活性を指標にして、活性成分を分離・精製し、核磁気共鳴 (NMR)、赤外スペクトル (IR)、質量スペクトル (MS) などの各種スペクトルデータを解析して構造を決定した。

4. 研究成果

(1) ミャンマーの牛の血液原虫

2009 年から 2013 年までミャンマーの 9 つの都市近郊 (図 1) において採取した合計 731 頭の牛の血液 DNA について、*T. orientalis* の MPSP 遺伝子を標的とした PCR 法を実施した。その結果、PCR 陽性率は 36.2% (258/713) であった (表 1)。感染率は都市ごとで異なっており、4 つの都市では陽性牛が検出されなかった。また、*T. orientalis* の 54 の MPSP 遺伝子について解析したところ、タイプ 1, 3, 4, 5, 7 および N-3 の 6 つの遺伝子型が検出された (表 1)。今回の調査では、タイプ 5 とタイプ 7 がもっとも多く検出された。

表 1. ミャンマーの牛におけるタイレリアの感染率と MPSP 遺伝子の遺伝子型

City	Sampling time	No. of positives/ No. of samples (%)	No. of positives/ No. of farms	No. of MPSP clones sequenced (ID)	No. of MPSP genotype							
					1	3	4	5	7	N-3		
Bagan	June 2012	0/33 (0)	0/3	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Mandalay	Jan 2009	1/60 (1.7)	1/5	1 (Mandalay1)	0	0	1	0	0	0	0	0
	June 2012	1/37 (2.7)	1/2	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Myitkyina	June 2010	51/93 (54.8)	8/8	8 (Myitkyina1-8)	0	1	0	5	2	0	0	0
Nay Pyi Taw	Jan 2009	0/70 (0)	0/3	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Nyaungshwe	June 2013	0/56 (0)	0/4	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Pathain	Dec 2009	58/75 (77.3)	11/11	22 (Pathain1-22)	3	4	0	7	8	0	0	0
Pyin Oo Lwin	Jan 2009	30/60 (50.0)	2/2	3 (Pyin Oo Lwin1-3)	0	0	1	0	1	1	1	1
Taunggyi	June 2013	0/66 (0)	0/7	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Yangon	Dec 2009	117/163 (71.8)	10/11	20 (Yangon1-20)	0	3	0	10	7	0	0	0
Total		258/713 (36.2)	32/54	54	3	8	2	22	18	1	1	1

さらに MPSP 遺伝子の系統樹解析により、ミャンマーに分布する *T. orientalis* の MPSP 遺伝子の塩基配列は東南アジアの他の国 (タイ、ベトナムなど) に分布する原虫株の塩基配列と完全に一致するか、あるいはきわめて高い相同性を示した。このことから、ミャンマーの *T. orientalis* 株は東南アジア株と近縁であることが明らかとなった (図 2)。

一方、*B. bigemina* の AMA-1 遺伝子に対する nested PCR 陽性率は 9.4% (67/713)、*B. bovis* の *RAP-1* 遺伝子に対する nested PCR 陽性率は 17.1 (122/713) であった。これらのデータはミャンマーにおける初めての広域的調査であり、バベシア原虫の感染は Bagan 以外の各地でみられたことから、ミャンマー国内にバベシアが広く蔓延していること示された。

T. evansi に関しては、ミャンマー北部の Myitkyina において、馬 30 頭、ロバ 18 頭、ラバ 39 頭の血液 DNA について ITS 領域を標的とした PCR と LAMP 法による検査を行った。その結果、1 頭のロバに LAMP 法で陽性反応がみられた。その後の追加調査は実施していないが、タイ北部では牛、犬、シカなどにおいて本原虫の感染が報告されていることが

ら、ミャンマー東部から北部にかけての山間地域においては *T. evansi* の生活環が維持されていることが推測された。

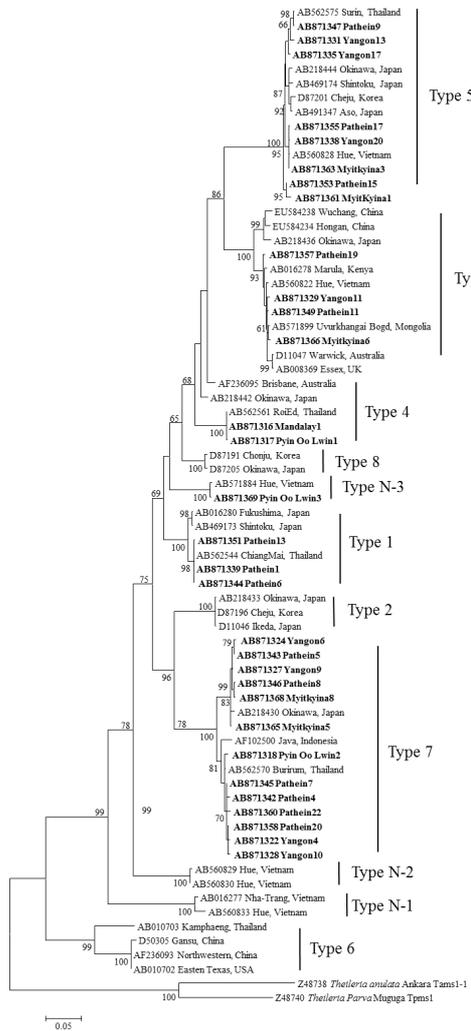


図 2. ミャンマーの牛から検出された *T. orientalis* の MPSP 遺伝子の系統樹

(2) ミャンマーの家畜の組織寄生性コクシジウムの血清調査

ミャンマーの 569 頭の牛における抗トキソプラズマ抗体と抗ネオスポラ抗体の陽性率はそれぞれ 1.6%、10.9%であった。また、ミャンマー中央部の 4 都市近郊の山羊 281 頭については、抗トキソプラズマ抗体保有率が 11.4% (32/281)であり、牛よりも高い感染率を示した。

ミャンマーにおいてはこれらの原虫病に関する疫学調査はもれまで行われておらず、本調査によってネオスポラ症やトキソプラズマ症の流行状況を把握するための基礎データが得られた。

(3) ミャンマーの牛と水牛の肝蛭

ミャンマーの北部と南部で牛と水牛から採取した肝蛭成虫 87 個体について解析した。

80 個体は巨大肝蛭 *Fasciola gigantica* であったが、*nad1* 遺伝子ハプロタイプはこれまで報告のない 2 つのタイプに分かれたことから、ミャンマーにおいても巨大肝蛭が独自に進化してきた可能性が考えられた。一方、7 個体は精子形成のない *Fasciola* sp. であり、*nad1* 遺伝子ハプロタイプは中国や東南アジアで報告のあるタイプと同じであった。したがって、*Fasciola* sp. は中国などを經由してミャンマーに導入された可能性が考えられた。

(4) バングラデシュの犬のバベシア

バングラデシュのマイメンシン地域の野犬から抽出した血液 DNA について 18S rRNA 遺伝子を標的とした nested PCR を行ったところ、陽性率は 30% (15/50)であった。これらの PCR 産物を RFLP (restriction fragment length polymorphism) 解析と塩基配列解析を行った結果、原虫種はすべて *Babesia gibsoni* であることが判明した。さらに、陽性犬 13 頭について *B. gibsoni* の *BgTRAP* 遺伝子の塩基配列を解析したところ、バングラデシュの *B. gibsoni* 株は他の東アジア株とは異なるクラスターを形成した。

犬の *B. gibsoni* 感染については、アジアではこれまで日本、韓国、台湾、マレーシアから報告されているが、本研究により、バングラデシュの犬にも *B. gibsoni* が感染していることが明らかになるとともに *BgTRAP* 遺伝子の多様性が示された。

一方、犬から採集した 15 個体のダニはすべてクリイロコイタマダニ (*Rhipicephalus sanguineus*) と同定されたが、バベシアの DNA は検出されなかった。

(5) アブの調査

T. evansi のベクターとして重要なアブに関する分布調査を実施した。その結果、チェンマイ付近を含むタイ国では *Tabanus* 属の 3 種 (*T. eurytopus*, *T. rubidus*, *T. striatus*) と *Chrysops* 属の 2 種 (*C. disper*, *C. fasciatus*) が分布していることが確認された。また、ミャンマーにおけるこれまでの 5 都市近郊における調査では、*Tabanus* 属の 4 種 (*T. brunnipennis*, *T. fontinalis*, *T. rubidus*, *T. striatus*) と *Chrysops* 属の 2 種 (*C. disper*, *C. fasciatus*) が分布していること確認された。なお、これらの乾燥標本の一部はチェンマイ大学とミャンマー獣医学大学に寄贈した。

(6) 薬用植物からの抗トリパノソーマ活性物質の分離・精製

本研究では、効率的な bruceine 類の単離・精製法の確立のため、*B. javanica* の乾燥果実の抽出方法について検討を加え、UPLC MS/MS 分析でターゲットの化合物の含有量を見積もり、乾燥果実粉末を一度熱湯抽出す

る手法が有効であることを見いだした。

ミャンマーの薬用植物である *Vitis repens* のエタノール粗抽出物には抗トリパノソーマ活性があることを報告してきたが、今回、活性成分として resveratrol、11-*O*-acetyl bergenin および stigmast-4-en-3-one を分離・精製することに成功した (図 3)。

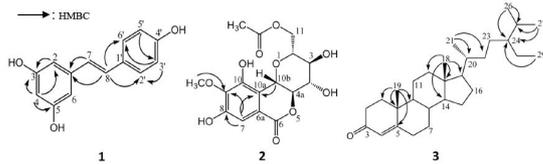


図3. ミャンマーの薬用植物 *Vitis repens* から単離した抗トリパノソーマ活性物質

1; resveratrol、2; 11-*O*-acetyl bergenin、3; stigmast-4-en-3-one

さらに、*Ampelopsis brevipedunculata* var. *heterophylla*、*Phyllanthus simplex* および *Vitex arborea* から抗トリパノソーマ活性を有する5種類の化合物を分離・精製した (図 4)。

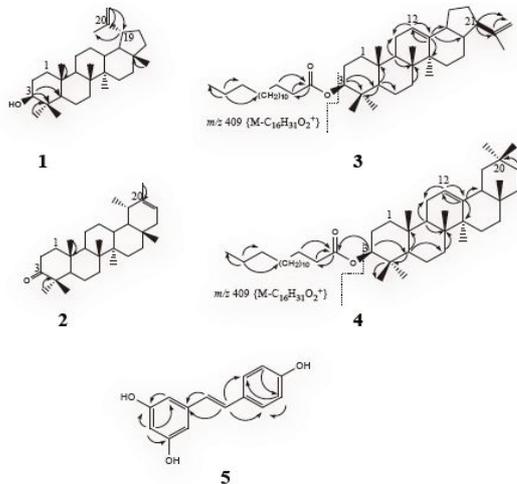


図4. ミャンマーの薬用植物から単離した抗トリパノソーマ活性物質

1; lupeol、2; Ψ-taraxasterone、3; moretenyl palmitate、4; β-amyrin palmitate、5; resveratrol

一方、bruceine A と bruceine C のアセチル誘導体を合成して抗原虫活性を検討したところ、C-3、C-11 ならびに C-12 の位置にある水酸基が活性に重要であることが明らかとなった。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕(計 10 件)(すべて査読有り)

Mohanta K, Ichikawa-Seki M, Shoriki T, Katakura K, Itagaki T: Characteristics and molecular phylogeny of *Fasciola* flukes from

Bangladesh, determined based on spermatogenesis and nuclear and mitochondrial DNA analyses. *Parasitol Res* (in press)

doi: 10.1007/s00436-014-3898-5

Bawm S, Shimizu K, Hirota J, Tosa Y, Htun LL, Maw NN, Thein M, Kato H, Sakurai T, Katakura K: Molecular prevalence and genetic diversity of bovine *Theileria orientalis* in Myanmar. *Parasitol Int* (in press)

doi: 10.1016/j.parint.2014.04.009

Alam MZ, Nakao R, Sakurai T, Kato H, Qu J-Q, Chai J-J, Chang K-P, Schönian G, Katakura K: Genetic diversity of *Leishmania donovani/infantum* complex in China through microsatellite analysis. *Infect Genet Evol* 22, 112-119, 2014

doi: 10.1016/j.meegid.2014.01.019.

Ichikawa M, Kondoh D, Bawm S, Maw NN, Htun LL, Thein M, Gyi A, Sunn K, Katakura K, Itagaki T: Morphological and molecular characterization of *Explanatum explanatum* from cattle and buffaloes in Myanmar. *J Vet Med Sci* 75, 309-314, 2013

doi: 10.1292/jvms.12-0389

Alam MZ, Yasin MG, Kato H, Sakurai T, Katakura K: PCR-based detection of *Leishmania donovani* DNA in a stray dog from a visceral leishmaniasis endemic focus in Bangladesh. *J Vet Med Sci* 75, 75-78, 2013

doi:10.1292/jvms.12-0134

Nyunt KS, Elkateeb A, Tosa Y, Nabeta K, Katakura K, Matsuura H: Isolation of antitrypanosomal compounds from *Vitis repens*, a medicinal plant of Myanmar. *Nat Prod Commun* 7, 609-610, 2012

<http://www.naturalproduct.us/>

Elkhateeb A, Tosa Y, Matsuura H, Nabeta K, Katakura K: Antitrypanosomal activities of acetylated bruceines A and C; a structure-activity relationship study. *J Nat Med* 66, 233-240, 2012

doi:10.1007/s11418-011-0571-5

Ichikawa M, Bawn S, Maw NN, Htun LL, Thein M, Gyi A, Sunn K, Katakura K, Itagaki T: Characterization of *Fasciola* spp. in Myanmar on the basis of spermatogenesis status and nuclear and mitochondrial DNA markers. *Parasitol Int* 60, 474-479, 2011

doi: 10.1016/j.parint.2011.08.007

Kawamura Y, Yoshikawa I, Katakura K: Imported leishmaniasis in dogs, US military bases, Japan. *Emerg Infect Dis* 16, 2017-2019, 2010

doi:10.3201/eid1612.100389

Bawm S, Tiwananthagorn S, Lin KS, Hirota J, Irie T, Htun LL, Maw NN, Myaing TT, Phay N, Miyazaki S, Sakurai T, Oku Y, Matsuura H, Katakura K: Evaluation of Myanmar medicinal plant extracts for antitrypanosomal and cytotoxic activities. *J Vet Med Sci* 72, 525 - 528, 2010
doi: 10.1292/jvms.09-0508

〔学会発表〕(計 8 件)

Nyunt K, Elkhateeb A, Katakura K, Matsuura H: Studies on antitrypanosomal activity of Myanmar medicinal plants, 日本農芸化学学会 2014 年度大会、2014 年 3 月 29 日、明治大学生田キャンパス(川崎市)

Katakura K: Molecular epidemiological studies on livestock parasites in Myanmar, First International Conference and the 13th Annual Meeting of Myanmar Veterinary Association, 2014 年 2 月 2 日, Yangon, Myanmar (招待講演)

寺尾将司、Alam M Z、Akter S、中尾 亮、櫻井達也、加藤大智、片倉 賢: バングラデシュにおけるイヌのバベシア感染について、第 156 回日本獣医学会学術集会、2013 年 9 月 21 日、岐阜大学(岐阜市)

櫻井達也、土佐祐輔、清水耕平、廣田淳一、近 朋之、加藤大智、片倉 賢: ミャンマー連邦におけるウシのピロプラズマ病の疫学調査、第 154 回日本獣医学会学術集会、2012 年 9 月 16 日、岩手大学(盛岡市)

片倉 賢: ミャンマーとタイ北部における家畜寄生虫症の分子疫学と抗寄生虫薬用植物の探索、平成 24 年度海外学術調査フォーラム、2012 年 6 月 30 日、東京外国語大学アジア・アフリカ言語文化研究所(府中市)(招待講演)

Nyunt KS, Elkhateeb A, Tosa Y, Nabeta K, Katakura K, Matsuura H: Isolation of antitrypanosomal compounds from Myanmar medicinal plants. 日本農芸化学学会 2012 年度大会、2012 年 3 月 23 日、京都女子大学(京都市)

市川まどか、Pannigan C、Bawm S、Maw NN、Htun LL、Prusert S、片倉 賢、板垣 匡: アジアに分布する肝蛭の系統関係の解明: タイ産およびミャンマー産肝蛭の分子学的解析、第 80 回日本寄生虫学会大会、2011 年 7 月 18 日、東京慈恵会医科大学(東京都)

片倉 賢: イントロダクション: 寄生虫病の国内統計、日本獣医寄生虫学会の活動等、平成 22 年度日本獣医師会 獣医学術大会 年次大会 獣産公シンポジウム、2011 年 2 月 11 日、長良川国際会議場(岐阜市)(招待講演)

〔図書〕(計 2 件)

片倉賢 他(獣医公衆衛生学教育研修協議会編) 文永堂、獣医公衆衛生学 II (アメリカトリパノソーマ症、アフリカトリパノソーマ症、リーシュマニア症、ジアルジア症) 2014、331 (pp.126-130)

片倉 賢 他(木村哲、喜田宏編) 医薬ジャーナル社、改訂版 人獣共通感染症(リーシュマニア症) 2011、551 (pp.431-436)

〔その他〕

研究室ホームページ

<http://www.vetmed.hokudai.ac.jp/parasitology01.html>

6. 研究組織

(1) 研究代表者

片倉 賢 (KATAKURA, Ken)
北海道大学・(連合) 獣医学研究科・教授
研究者番号: 10130155

(2) 研究分担者

櫻井 達也 (SAKURAI, Tatsuya)
東京慈恵会医科大学・医学部・講師
研究者番号: 60547777

宮崎 智史 (MIYAZAKI, Satoshi)
北海道大学・(連合) 獣医学研究科・博士
研究員

研究者番号: 20547781

(平成 22 年度のみ)

加藤 大智 (KATO, Hiroto)
北海道大学・(連合) 獣医学研究科・准教授

研究者番号: 50281853

(平成 23 ~ 25 年度)

(3) 連携研究者

松浦 英幸 (MATSUURA, Hideyuki)
北海道大学・(連合) 農学研究院・准教授
研究者番号: 20344492

板垣 匡 (ITAGAKI, Tadashi)

岩手大学・農学部・教授

研究者番号: 80203074

佐々木 均 (SASAKI, Hitoshi)

酪農学園大学・短期大学部・教授

研究者番号: 60105252