

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 28 年 5 月 25 日現在

機関番号：11301

研究種目：基盤研究(B) (一般)

研究期間：2013～2015

課題番号：25293124

研究課題名(和文) 認知機能改善薬ST101誘導体の標的分子の機能解明と創薬研究

研究課題名(英文) Functional significance of target molecule of cognitive enhancer ST101 and drug development

研究代表者

福永 浩司 (Fukunaga, Kohji)

東北大学・薬学研究科(研究院)・教授

研究者番号：90136721

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 14,500,000円

研究成果の概要(和文)：認知機能改善薬ST101の構造最適化を行い、新規スピロイミダゾピリジン誘導体 SAK3 を創製した。SAK3 (0.5mg/kg) を経口投与すると T 型カルシウムチャネルを介して、海馬のアセチルコリン遊離を促進した。嗅球摘出マウスに経口投与すると、海馬のCa²⁺/カルモデュリン依存性プロテインキナーゼII (CaMKII) を活性化して認知機能を改善した。さらに、アルツハイマー病モデル APP23マウスに3ヶ月間 SAK3 (0.5mg/kg) 経口投与すると大脳皮質におけるアミロイドベータ蛋白質の蓄積を抑制し、認知機能を改善することを確認した。安全性と薬物動態について前臨床試験を実施している。

研究成果の概要(英文)：After structure optimization of ST101 as cognitive enhancer, we developed the novel spiro-imidazopyridine derivative, SAK3. Oral administration of SAK3 (0.5mg/kg) enhanced hippocampal acetylcholine release through T-type calcium channels. In olfactory bulbectomized mice, oral administration of SAK3 improved cognitive function by activation of Ca²⁺/calmodulin-dependent protein kinase II (CaMKII) in the hippocampus. We next treated Alzheimer model mice APP23 with SAK3 (0.5mg/kg) for three months. The SAK3 treatment inhibited amyloid beta protein accumulation, thereby improving cognitive dysfunction. We also established evaluation protocol of pharmacodynamics after oral administration in rats. Overall, we conduct preclinical studies of SAK3 for safety and pharmacodynamic properties.

研究分野：神経薬理学

キーワード：アルツハイマー病 T型カルシウムチャネル アミロイド アセチルコリン 嗅球摘出マウス

1. 研究開始当初の背景

アルツハイマー病治療薬の創薬研究では日本発のドネペジルが世界をリードしている。その後、ワクチン療法やセクレターゼ阻害薬の開発が続いているが、臨床応用には至っていない。神経変性疾患治療においても万能細胞を用いた細胞移植が将来有望な選択肢であるが、臨床応用にはまだ時間がかかる。認知機能改善薬の有効性はアルツハイマー病に限らず、統合失調症、うつ病、自閉症などの精神疾患の治療へのドネペジルの有効性も示唆されているが、精神疾患に有効な認知機能改善薬はない。アルツハイマー病治療においては、ドネペジルに続いて、メマンチン、リバスチグミンが承認され、治療の選択肢が増えている。しかし、作用機序の異なる低分子化合物の開発が必要である。

2. 研究の目的

私達は spiro-imidazopyridine 誘導体、ST101 の臨床開発 (米国にて臨床試験 Phase II) に加わり、2012 年 ST101 の作用標的分子が T 型カルシウムチャンネルであることを発見した。ST101 はげっ歯類で記憶形成に関わるカルシウム/カルモデュリン依存性キナーゼ II (CaMKII) を活性化し、記憶・学習機能を改善する。海馬では神経新生を促進し、抗うつ作用を発現した。しかし、これらの薬理作用に ST101 の T 型カルシウムチャンネル活性化がどのように関わるのか不明である。本研究では (1) ST101 とその誘導体を創製し、認知機能改善作用、抗うつ作用、アミロイド凝集抑制作用における T 型カルシウムチャンネルの果たす役割を解明する。(2) spiro-imidazopyridine 誘導体の創製により、シーズとしての最適化を図り、前臨床試験を実施する

3. 研究の方法

T 型カルシウムチャンネル遺伝子 (Cav3.1) を発現した Neuro2A 細胞を用いたパッチクランプ法により、ST101 及び spiro-imidazopyridine 誘導体の作用機序を解析する。次に、ST101 は脳内アセチルコリン遊離促進作用があることから、マイクロダイアリシス法で海馬内アセチルコリン及びグルタミン酸遊離量をモニターし、ST101 と SAK3 の薬効を比較検討する。最後に、APP23 を用いてアミロイド蛋白質の産生および凝集に対する SAK3 の効果を検討する。

4. 研究成果

ST101 は T 型カルシウムチャンネルを介して、海馬アセチルコリン遊離を促進した。認知機能改善効果はアセチルコリン遊離促進作用と相関し、T 型カルシウムチャンネル阻害薬でアセチルコリン遊離促進作用は消失した。ST101 の抗うつ効果は海馬歯状回の神経新生促進効果と相関し、その効果はニコチン性受容体の阻害薬で消失した。ST101 のアミロイド産生抑制効果はアルツハイマー病モデルマウス (APP23) で検討した。一ヶ月の投与ではアミロイド産生抑制効果は見られな

かった。

次に、spiro-imidazopyridine 誘導体を創製し、パッチクランプ法を用いて T 型カルシウムチャンネル活性化作用を指標にして、シーズとしての最適化を図った。その結果、T 型カルシウムチャンネルの活性化作用の強い SAK3 を創製した。海馬切片を用いて、シナプス伝達長期増強 (LTP) を測定し、ST101 との効果を比較した。ST101 (100pM) は LTP に対して効果を示さないのに対して、SAK3 (100pM) は有意に LTP を促進した。

アセチルコリン及びグルタミン酸遊離作用に対する効果を検討した。SAK3 (0.5mg/kg) の急性経口投与で海馬内アセチルコリン遊離とグルタミン酸遊離促進し、これらの効果は T 型カルシウムチャンネル阻害薬あるいはニコチン受容体阻害薬で完全に抑制された。新規物体認識試験による認知機能の評価において、嗅球摘出マウスの認知機能障害は急性投与で改善された。これらの効果は ST101 の急性投与では見られないことから、動物個体を用いた薬効評価においても SAK3 が優れていることを確認した。さらに、アルツハイマー病モデル APP23 マウスに 3 ヶ月間 SAK3 を経口投与するとアミロイド蛋白質の産生と凝集が抑制されることを確認した。今後は、SAK3 の非臨床試験に用いる薬剤の安定試験、毒性試験について、非臨床 POC を取得する。

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45件)

1. Moriguchi S, Sakagami H, Yabuki Y, Sasaki Y, Izumi H, Zhang C, Han F, Fukunaga K. Stimulation of sigma-1 receptor ameliorates depressive-like behaviors in CaMKIV null mice. *Mol Neurobiol.* 2015; 52(3): 1210-22. doi: 10.1007/s12035-014-8923-2. (査読有)
2. Yabuki Y, Shinoda Y, Izumi H, Ikuno T, Shioda N, Fukunaga K. Dehydroepiandrosterone administration improves memory deficits following transient brain ischemia through sigma-1 receptor stimulation. *Brain Res.* 2015; 1622: 102-13. doi: 10.1016/j.brainres.2015.05.006. (査読有)
3. Shioda N, Sawai M, Ishizuka Y, Shirao T, Fukunaga K. Nuclear Translocation of

- Calcium/Calmodulin-dependent Protein Kinase II δ Promoted by Protein Phosphatase-1 Enhances Brain-derived Neurotrophic Factor Expression in Dopaminergic Neurons. *J Biol Chem.* 2015; 290(35): 21663-75. doi: 10.1074/jbc.M115.664920. (査読有)
4. Moriguchi S, Nishi M, Sasaki Y, Takeshima H, Fukunaga K. Aberrant Behavioral Sensitization by Methamphetamine in Junctophilin-Deficient Mice. *Mol Neurobiol.* 2015; 51(2): 533-42. doi: 10.1007/s12035-014-8737-2. (査読有)
 5. Murata K, Yoshino Y, Tsuruma K, Moriguchi S, Oyagi A, Tanaka H, Ishisaka M, Shimazawa M, Fukunaga K, Hara H. The extracellular fragment of GPNMB (Glycoprotein nonmelanosoma protein B, osteoactivin) improves memory and increases hippocampal GluA1 levels in mice. *J Neurochem.* 2015; 132: 583-94. doi: 10.1111/jnc.13010. (査読有)
 6. Fukunaga K. [Cognitive function and calcium. cognitive improvement through T type calcium channel stimulation]. *Clin Calcium.* 2015; 25(2): 247-54. doi: CliCa1502247254. (査読有)
 7. Fukunaga K, Shinoda Y, Tagashira H. The role of SIGMAR1 gene mutation and mitochondrial dysfunction in amyotrophic lateral sclerosis. *J Pharmacol Sci.* 2015; 127(1): 36-41. doi: 10.1016/j.jphs.2014.12.012. (査読有)
 8. Tagashira H, Shinoda Y, Shioda N, Fukunaga K. Methyl pyruvate rescues mitochondrial damage caused by SIGMAR1 mutation related to amyotrophic lateral sclerosis. *Biochim Biophys Acta.* 2014; 1840(12): 3320-34. doi: 10.1016/j.bbagen.2014.08.012. (査読有)
 9. Ye WF, Tao RR, Jiang Q, Huang JY, Lu NN, Lu YM, Fukunaga K, Wang H, Han F. Peroxiredoxin 1 participates in ischemia-triggered endothelial polarization. *CNS Neurosci Ther.* 2014; 20(8): 791-3. doi: 10.1111/cns.12287. (査読有)
 10. Shioda N, Yabuki Y, Kobayashi Y, Onozato M, Owada Y, Fukunaga K. FABP3 Protein Promotes α -Synuclein Oligomerization Associated with 1-Methyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine-induced Neurotoxicity. *J Biol Chem.* 2014; 289(27): 18957-65. doi: 10.1074/jbc.M113.527341. (査読有)
 11. Islam MR, Moriguchi S, Tagashira H, Fukunaga K. Rivastigmine restores 5-HT1A receptor levels in the hippocampus of olfactory bulbectomized mice. *Adv Alzheimers Dis.* 2014; 3(3): 128-36. doi: 10.4236/aad.2014.33012. (査読有)
 12. Fujita Y, Tagashira H, Hasegawa H, Fukunaga K, Kanai H. Ultrasonic visualization of propagation of myocardial vibration driven by electrical excitation of myocardium of rat in ex vivo experiment. *Jpn J Appl Physics.* 2014; 53: 07KF25. doi: 10.7567/JJAP.53.07KF25. (査読有)
 13. Islam MR, Moriguchi S, Tagashira H, Fukunaga K. Rivastigmine improves hippocampal neurogenesis and depression-like behaviors via 5-HT1A receptor stimulation in olfactory bulbectomized mice. *Neuroscience.* 2014; 272: 116-30. doi: 10.1016/j.neuroscience.2014.04.046. (査読有)
 14. Fukunaga K. [Orphan receptor and chaperon functions of sigma-1 receptor]. *Nihon Yakurigaku Zasshi.* 2014; 143(5):263-4. doi: 10.1254/fpj.143.263. (査読有)

- 読有)
15. Lu NN, Liu J, Tian Y, Liao MH, Wang H, Lu YM, Tao RR, Hong LJ, Liu SS, Fukunaga K, Du YZ, Han F. Atg5 deficit exaggerates the lysosome formation and cathepsin B activation in mice brain after lipid nanoparticles injection. *Nanomedicine*. 2014; 10(8): 1843-52. doi: 10.1016/j.nano.2014.03.019. (査読有)
 16. Huang JY, Li LT, Wang H, Liu SS, Lu YM, Liao MH, Tao RR, Hong LJ, Fukunaga K, Chen Z, Wilcox CS, Lai EY, Han F. In vivo two-photon fluorescence microscopy reveals disturbed cerebral capillary blood flow and increased susceptibility to ischemic insults in diabetic mice. *CNS Neurosci Ther*. 2014; 20(9):816-22. doi: 10.1111/cns.12268. (査読有)
 17. Yabuki Y, Shioda N, Maeda T, Hiraide S, Togashi H, Fukunaga K. Aberrant CaMKII activity in the medial prefrontal cortex is associated with cognitive dysfunction in ADHD model rats. *Brain Res*. 2014; 1557: 90-100. doi: 10.1016/j.brainres.2014.02.025. (査読有)
 18. Tagashira H, Bhuiyan MS, Shioda N, Fukunaga K. Fluvoxamine rescues mitochondrial Ca²⁺ transport and ATP production through $\sigma(1)$ -receptor in hypertrophic cardiomyocytes. *Life Sci*. 2014; 95(2):89-100. doi: 10.1016/j.lfs.2013.12.019. (査読有)
 19. Tao RR, Wang H, Hong LJ, Huang JY, Lu YM, Liao MH, Ye WF, Lu NN, Zhu DY, Huang Q, Fukunaga K, Lou YJ, Shoji I, Wilcox CS, Lai EY, Han F. Nitrosative stress induces peroxiredoxin 1 ubiquitination during ischemic insult via E6AP activation in endothelial cells both in vitro and in vivo. *Antioxid Redox Signal*. 2014; 21: 1-16. doi:10.1089/ars.2013.5381. (査読有)
 20. Yabuki Y, Ohizumi Y, Yokosuka A, Mimaki Y, Fukunaga K. Nobiletin treatment improves motor and cognitive deficits seen in MPTP-induced Parkinson model mice. *Neuroscience*. 2014; 259: 126-41. doi: 10.1016/j.neuroscience.2013.11.051. (査読有)
 21. Tian Y, Yabuki Y, Moriguchi S, Fukunaga K, Mao PJ, Hong LJ, Lu YM, Wang R, Ahmed MM, Liao MH, Huang JY, Zhang RT, Zhou TY, Long S, Han F. Melatonin reverses the decreases in hippocampal protein serine/threonine kinases observed in an animal model of autism. *J Pineal Res*. 2014; 56(1): 1-11. doi: 10.1111/jpi.12081. (査読有)
 22. Moriguchi S, Tagashira H, Sasaki Y, Yeh JZ, Sakagami H, Narahashi T, Fukunaga K. CaMKII activity is essential for improvement of memory-related behaviors by chronic rivastigmine treatment. *J Neurochem*. 2014; 128(6): 927-37. doi: 10.1111/jnc.12510. (査読有)
 23. Lu YM, Huang JY, Wang H, Lou XF, Liao MH, Hong LJ, Tao RR, Ahmed MM, Shan CL, Wang XL, Fukunaga K, Du YZ, Han F. Targeted therapy of brain ischaemia using Fas ligand antibody conjugated PEG-lipid nanoparticles. *Biomaterials*. 2014; 35(1): 530-7. doi: 10.1016/j.biomaterials.2013.09.093. (査読有)
 24. Tagashira H, Matsumoto T, Taguchi K, Zhang C, Han F, Ishida K, Nemoto S, Kobayashi T, Fukunaga K. Vascular endothelial $\sigma(1)$ -receptor stimulation with SA4503 rescues aortic relaxation via Akt/eNOS signaling in ovariectomized rats

- with aortic banding. *Circ J.* 2013; 77(11): 2831-40. doi: 10.1253/circj.CJ-13-0256. (査読有)
25. Tagashira H, Bhuiyan MS, Fukunaga K. Diverse regulation of IP3 and ryanodine receptors by pentazocine through σ 1-receptor in cardiomyocytes. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2013; 305(8): H1201-12. doi: 10.1152/ajpheart.00300.2013. (査読有)
26. Huang JY, Lu YM, Wang H, Liu J, Liao MH, Hong LJ, Tao RR, Ahmed MM, Liu P, Liu SS, Fukunaga K, Du YZ, Han F. The effect of lipid nanoparticle PEGylation on neuroinflammatory response in mouse brain. *Biomaterials.* 2013; 34(32): 7960-70. doi: 10.1016/j.biomaterials.2013.07.009. (査読有)
27. Yabuki Y, Fukunaga K. Oral administration of glutathione improves memory deficits following transient brain ischemia by reducing brain oxidative stress. *Neuroscience.* 2013; 250: 394-407. doi: 10.1016/j.neuroscience.2013.07.017. (査読有)
28. Katsushima Y, Sato T, Yamada C, Ito M, Suzuki Y, Ogawa E, Sukegawa I, Sukegawa J, Fukunaga K, Yanagisawa T. Interaction of PICK1 with C-terminus of growth hormone-releasing hormone receptor (GHRHR) modulates trafficking and signal transduction of human GHRHR. *J Pharmacol Sci.* 2013; 122(3): 193-204. doi: 10.1254/jphs.12287FP. (査読有)
29. Moriguchi S, Tanaka T, Narahashi T, Fukunaga K. Novel nootropic drug sunifiram enhances hippocampal synaptic efficacy via glycine-binding site of N-methyl-D-aspartate receptor. *Hippocampus.* 2013; 23(10): 942-51. doi: 10.1002/hipo.22150. (査読有)
30. Yabuki Y, Shioda N, Yamamoto Y, Shigano M, Kumagai K, Morita M, Fukunaga K. Oral L-citrulline administration improves memory deficits following transient brain ischemia through cerebrovascular protection. *Brain Res.* 2013; 1520: 157-67. doi: 10.1016/j.brainres.2013.05.011. (査読有)
- (他 15 件)
〔学会発表〕(計 102 件)
1. Shioda N: Pathophysiological significance of DNA/RNA G-quadruplex in neurons. Pharmaceutical Science Symposium 2015 in Sendai. November 16-17, 2015, Sendai.
 2. Yabuki Y, Wakamori M, Fukunaga K. T-type Ca²⁺ channel activation by spiroimidazopyridine compound. Pharmaceutical Science Symposium 2015 in Sendai. November 16-17, 2015, Sendai.
 3. Takahata I, Yabuki Y, Owada Y, Fukunaga K: Post-traumatic stress disorder-like behaviors in FABP3 null mice. Pharmaceutical Science Symposium 2015 in Sendai. November 16-17, 2015, Sendai.
 4. Shioda N: Molecular mechanisms of synapse pathology in DNA/RNA G-quadruplex. RNA regulation and Neuroscience. October 29, 2015, Sendai.
 5. Fukunaga K, Yabuki Y, Takahata I, Owada Y, Shioda N: Post-traumatic stress disorder-like behaviors in FABP3 null mice. Neuroscience 2015. October 17-21, 2015, Chicago, USA
 6. Fukunaga K, Shinoda Y: Sigma-1 receptor mediates depressive behaviors induced by cardiovascular diseases. Neuroscience 2015. October 17-21, 2015, Chicago, USA
 7. Moriguchi S, Sakagami H, Fukunaga K. Sigma-1 receptor stimulation improves depressive-like behaviors and adult hippocampal neurogenesis in CaMKIV null mice. Neuroscience 2015. October 17-21, 2015, Chicago, USA
 8. Yabuki Y, Wakamori M, Fukunaga K. Alzheimer disease drug candidate SAK3 stimulates Cav3.1 and Cav3.3 T-type Ca²⁺ channels. Neuroscience 2015. October 17-21, 2015, Chicago, USA
 9. Izumi H, Yabuki Y, Shinoda Y, Fukunaga K: Inhibition of Amyloid beta accumulation by SAK3 as an Alzheimer's disease drug candidate. Neuroscience 2015. October 17-21, 2015, Chicago, USA
 10. 泉久尚、矢吹悌、篠田康晴、福永浩司 :

- アルツハイマー病モデルマウスを用いた認知機能改善薬 SAK3 の創薬研究 第 54 回日本薬学会東北支部大会 平成 27 年 9 月 26 日、岩手
11. 森口茂樹：カルシウム恒常性破綻による認知・精神機能障害に関する神経精神薬理学的研究（学術奨励賞受賞講演）第 45 回日本神経精神薬理学会年会 平成 27 年 9 月 24-26 日、東京
 12. 森口茂樹、泉久尚、喜多紗斗美、阪上洋行、岩本隆宏、福永浩司：Abnormal fear memory via enhancement of CaM kinase II and IV activities in Na⁺/Ca²⁺ exchanger type-1 heterozygous mice 第 45 回日本神経精神薬理学会年会 平成 27 年 9 月 24 ~ 26 日、東京
 13. Yabuki Y, Takahata I, Inagaki R, Owada Y, Fukunaga K: Anxiety and PTSD-like behaviors in FABP3 null mice. 第 45 回日本神経精神薬理学会年会 平成 27 年 9 月 24 ~ 26 日、東京
 14. 塩田 倫史、福永 浩司：細胞内小器官におけるドパミン D2 受容体の機能解析 第 66 回日本薬理学会北部会 平成 27 年 9 月 18 日、富山
 15. 森口茂樹、喜多紗斗美、矢吹梯、泉久尚、堀江恭二、竹田潤二、岩本隆宏、福永浩司：NCKX2 欠損マウスにおける認知機能障害の細胞内機序 第 66 回日本薬理学会北部会 平成 27 年 9 月 18 日、富山
 16. 稲垣良、矢吹梯、田中智哉、福永浩司：T 型カルシウム活性化薬 SAK3 によるマウス海馬内グルタミン酸遊離の調節 第 66 回日本薬理学会北部会 平成 27 年 9 月 18 日、富山
 17. Shioda N, Fukunaga K: Novel intracellular D2LR signaling is critical for dendritic spine formation. 第 58 回日本神経化学学会大会 平成 27 年 9 月 11 ~ 13 日、大宮
 18. 森口茂樹、泉久尚、喜多紗斗美、阪上洋行、岩本隆宏、福永浩司：Dysregulation of fear memory and CaM kinase II activity in NCX1 heterozygous mice 第 58 回日本神経化学学会大会 平成 27 年 9 月 11 ~ 13 日、大宮
 19. Yabuki Y, Fukunaga K: Effect of a novel cognitive enhancer ST101 on decreased CaMKII activity in schizophrenia model rats. 第 58 回日本神経化学学会大会 平成 27 年 9 月 11 ~ 13 日、大宮
 20. Shinoda Y, Tagashira H, Fukunaga K: ATP supplementation therapy for ALS with SIGMAR1 mutation. 第 58 回日本神経化学学会大会 平成 27 年 9 月 11 ~ 13 日、大宮
 21. 泉久尚、矢吹梯、篠田康晴、福永浩司：アルツハイマー病モデルマウスを用いた新規認知機能改善薬 SAK3 創薬研究 第 17 回 応用薬理シンポジウム 平成 27 年 9 月 4 ~ 5 日、新潟（優秀発表賞）
 22. 高畑伊吹、矢吹梯、福永浩司：脂肪酸結合蛋白質 3 欠損マウスの PTSD 様行動とその病態解明 次世代を担う創薬・医療薬理シンポジウム 2015、平成 27 年 8 月 29 日、東京
 23. Yabuki Y, Fukunaga K. Effect of a novel cognitive enhancer on decreased CaMKII activity in schizophrenia model rats. 25th international society for neurochemistry (ISN), 13th the Asian-Pacific Society for Neurochemistry (APSN) and 35th the Australasian Neuroscience Society (ANS). August 23-27, 2015, Cairns, Australia.
 24. 高畑伊吹、矢吹梯、福永浩司：FABP3 KO マウスにおける PTSD 様行動障害の解析 生体機能と創薬シンポジウム 2015、平成 27 年 8 月 27 ~ 28 日、千葉
 25. 篠田康晴、田頭秀章、福永浩司：シグマ 1 受容体変異による筋萎縮性側索硬化症のミトコンドリア障害の機序 第 26 回霧島神経薬理フォーラム 平成 27 年 8 月 16 ~ 18 日、鹿児島
- (他 77 件)
- 〔図書〕(計 1 件)
1. 福永浩司 (他 16 名): 神経系におけるカルシウム作用の最新メカニズム T 型カルシウムチャネルを介した認知機能改善 (「認知機能とカルシウム 基礎と臨床」小川 純人 編、医薬ジャーナル社) 2015 年 128: 79-86.
- 〔産業財産権〕
出願状況 (計 0 件)
取得状況 (計 1 件)
名称: Brain function improving agent
発明者: 福永浩司
権利者: 東北大学
種類: United states patent
番号: WO2013/111799
取得年月日: 2015 年 11 月 3 日
国内外の別: 米国
- 〔その他〕
ホームページ等
http://www.pharm.tohoku.ac.jp/~yakuri/yakuri_top.html
6. 研究組織
- (1) 研究代表者
福永 浩司 (FUKUNAGA KOHJI)
東北大学・大学院薬学研究科・教授
研究者番号: 90136721
 - (2) 研究分担者
福田 孝一 (FUKUDA TAKAICHI)
熊本大学・大学院生命科学研究部・教授
研究者番号: 50253414
- 森口 茂樹 (MORIGUCHI SHIGEKI)
東北大学・大学院薬学研究科・講師
研究者番号: 70374949