

平成 30 年 6 月 6 日現在

機関番号：14301

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2015～2017

課題番号：15K07965

研究課題名(和文) 低分子化合物機能分子および食品由来化合物による神経疾患の治療・予防戦略の創出

研究課題名(英文) Creation of therapeutic and preventive strategies for neurological diseases by low molecular weight functional molecules and compounds derived from foods

研究代表者

久米 利明 (Toshiaki, Kume)

京都大学・薬学研究科・准教授

研究者番号：10303843

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)：これまでにNrf2-ARE経路活性化物質を食品から探索し、青じそに含まれるDDCを発見した。本研究ではDDCの中樞神経系での薬理作用を解析した。DDCはラット培養中脳ドパミンニューロンに対して保護作用を発現することを明らかにした。続いて、6-OHDA誘発PDモデルマウスの中脳ドパミンニューロン死に対する作用を検討した。マウス黒質へDDCを24時間前投与することにより、6-OHDAにより誘発される黒質ドパミンニューロン数の減少および線条体ドパミン神経線維密度の低下が抑制された。以上の結果より、DDCは酸化ストレスによる中脳ドパミンニューロン変性に対して保護作用を示すことが明らかとなった。

研究成果の概要(英文)：We have previously isolated DDC from green perilla leaves as an activator of the Nrf2-ARE pathway. Here, we showed the neuroprotective effect of DDC on PD models in vivo and in vitro. In a 6-OHDA-induced Parkinson's disease mouse model, intracerebral administration of DDC suppressed the dopaminergic neuronal loss and behavioral dysfunction. In primary mesencephalic cultures, DDC showed a protective effect against 6-OHDA-induced dopaminergic neuronal death. These results suggest that DDC prevents dopaminergic neurons from oxidative stress.

研究分野：薬理学

キーワード：神経保護 脳疾患 抗酸化

1. 研究開始当初の背景

脳疾患に伴うニューロン死を制御する、いわゆる脳保護薬はエダラボン以降の開発例はない。脳保護を担う機能分子の探索において諸種タンパク群の解析を中心に多くの研究が精力的に進められているが、低分子量の機能分子による細胞障害の制御に関する研究はほとんど進んでいない。そのような中、我々はセロフェンド酸をはじめとするウシ胎仔血清由来神経保護活性化化合物の発見、およびニコチン性アセチルコリンの神経保護作用を世界に先駆けて報告した(Kume et al. PNAS 99: 3288-3293, 2002, Akaike et al. Brain Res 644: 181-187, 1994)。また、神経変性疾患は長期間にわたって症状が進行することから、薬物治療のみでの克服は極めて困難である。したがって、予防医学的な観点からの対応の重要性が認識されるようになってきており、神経保護作用により脳機能を保護する効果をもつ食品を補助的に用いることにより、疾患予防と進行の緩徐化を図ることが重要になる。しかしながら、低分子化合物を用いた疾患予防の基礎となる具体的な研究はほとんど進んでいない。本研究において諸種ストレス環境下において脳防御機構として機能し、ニューロンの生存・再生を促進する低分子量機能分子の解析を推進し、また食品由来化合物によるニューロン死の予防機構を解析することにより、脳疾患の新たな予防・治療戦略の開発において新しい概念を提出できる。

神経保護に基づいた神経疾患治療薬の開発に向けたこれまでの研究の過程においてセロフェンド酸やニコチン性アセチルコリンが神経保護作用を有することを明らかにしてきた。しかし、その保護作用メカニズムの詳細については不明な点が残されており、最近になって、これらの保護シグナルを調節しうる分子の報告がなされてきたため、その調節機構を解明し、新たな治療ターゲットとなりうるかを追求することが必要であると考えられる。また、我々は生体内抗酸化機構の一つである Nrf2-ARE 経路の活性化機能をもった食品由来化合物を探索し、青ジソから新規機能性成分として DDC の単離に成功し、DDC が細胞内の抗酸化酵素の誘導を惹起することで細胞保護作用を発現することを報告した(Izumi et al. Free Radic Biol Med. 53:669-679, 2012)。この報告を契機として、Nrf2-ARE 経路の活性化による抗酸化酵素の誘導が予防という見地から脳疾患予防のターゲットになり得ると考えた。

セロフェンド酸はグルタミン酸受容体や NO ラジカルとは直接反応しないこと、また、グルタミン酸により誘発される caspase-3 の活性化を抑制することが明らかとなっている(Kume et al. EJP 542: 69-76, 2006)。しかしながら、セロフェンド酸が直接作用する機能分子は明らかとなっていない。したがって、神経保護作用の機序に関わる細胞内シグナ

ル伝達系やターゲット分子を明らかにすることにより、神経細胞死の制御に重要なブレークスルーをもたらすことが期待される。また、ニコチン性アセチルコリンの神経保護シグナルについても、PI3K-Akt 経路が活性化し、抗アポトーシス因子の一つである Bcl-2 の発現上昇を引き起こすこと、さらにこの経路とは独立して GSk-3 の不活性化を引き起こすことを明らかにしてきた。近年になって、RIC-3 などの細胞内タンパク質およびカルコンのような低分子量化合物がニコチン受容体の発現ならびに機能の制御に関与することが報告された (Alexander et. al., J Neurosci 30:10112-10126, 2010, Balsera et. al., Eur J Med Chem 86C: 724-739, 2014)。したがって、本研究ではこれらのニコチン受容体を介する神経保護シグナルへの制御因子を介したシグナル増強が、脳疾患の治療標的となり得るかについて追求する。可能性について検証を行う。

2. 研究の目的

難治性神経変性疾患および脳虚血をはじめとする様々な脳疾患によって被ったニューロンの損傷は、薬物治療のみでこれらの疾患を克服することは現状においては極めて難しいため、神経保護に基づいた治療法の確立および予防医学的見地からアプローチが提唱されてきている。本研究では、脳疾患の克服に向け低分子量機能分子による神経保護機構の解明を用いた治療戦略の確立とともに、食品由来化合物をはじめとする低分子化合物による脳内ホメオスタシス維持機構の賦活化を利用した脳疾患予防戦略の確立を目指す。その達成に向けて、中枢神経系細胞に発現する神経保護性タンパク質の機能解析を行うとともに、脳内抗酸化機構の賦活する食品由来化合物を含めた低分子化合物の探索とそれによる脳神経疾患治療作用の検証を目指した研究を行う。

3. 研究の方法

セロフェンド酸結合タンパクの同定

・セロフェンド酸およびその誘導体を磁性ビーズに結合させ、結合するタンパク質を脳、心臓組織または培養ニューロン・培養心筋細胞中から分離する。分離された細胞破砕物を二次元電気泳動ならびにマススペクトルを用いて精製・単離し、タンパク質の同定を行う。

In vivo における脳予防効果の検証と Nrf2-ARE 経路の新たな活性化物質の探索

・DDC およびその誘導体の細胞保護作用において重要な抗酸化酵素の同定ならびに情報伝達経路(主にリン酸化によるシグナル)の解明を進める。

・Nrf2-ARE 経路の活性化物質の経口投与による in vivo での脳保護作用について検討を行う。具体的には、パーキンソン病モデルマウ

スを用いて脳障害への作用の検討を行う。
 ・新たな Nrf2-ARE 経路活性化物質の探索のために、化合物ライブラリーを用いてハイスループットスクリーニングを行う。

4. 研究成果

低分子量機能分子による神経保護性タンパク質の制御機構の解明

セロフェンド酸は我々が発見した細胞保護作用を有する環状ジテルペノイドであるが、その薬理作用を担う直接の作用分子は明らかになっていない。そこで、セロフェンド酸のターゲット分子を同定するため磁性ビーズを用いた探索研究を進めた。培養大脳皮質ニューロンにおける候補タンパク質を複数抽出することに成功した。その後、セロフェンド酸結合タンパク質の同定を進めた。し

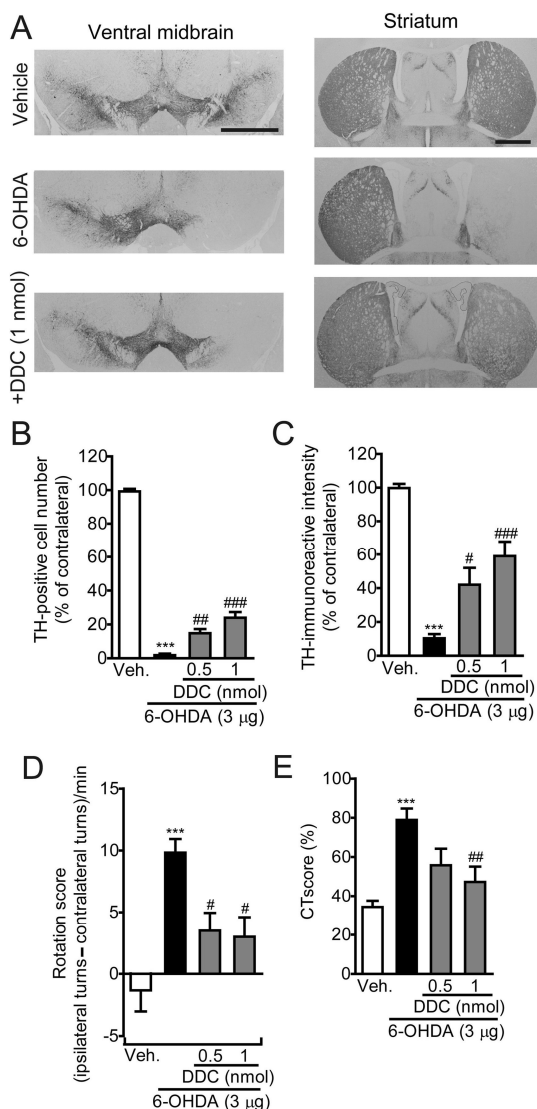


Fig. 1 Effect of DDC on dopaminergic neurotoxicity and behavioral dysfunction in 6-OHDA-induced PD model mice. (A) Representative micrographs of TH-immunoreactivity in the ventral midbrain and striatum. 6-OHDA (3 μ g) was injected into the right SN 24 h before the 6-OHDA lesion. The left images show the ventral midbrain, including the SN, and the right images show the striatum. Scale bar = 1 mm. (B) Effect of DDC on the 6-OHDA-induced dopaminergic neuronal loss in the SN. (C) Effect of DDC on the 6-OHDA-induced loss of dopaminergic nerve fibers in the striatum. (D-E) Effect of DDC on the 6-OHDA-induced asymmetrical behavior in the methamphetamine-induced rotation test (D) and corner-turn test (E). $n = 11-12$. *** $P < 0.001$ vs. the vehicle; # $P < 0.05$, ## $P < 0.01$, ### $P < 0.001$ vs. 6-OHDA alone. (発表論文 より転載)

かし、見出した複数の候補タンパク質について質量分析を行い、タンパク質の同定を試みたところ、検討したタンパク質の大部分は血清アルブミン等であり、目的とするセロフェンド酸結合タンパク質の同定にはさらなる検討が必要であり、再抽出を含め検討を進める予定である。

食品由来化合物による Nrf2 - ARE 経路活性化物質の探索とその機能解析

本研究により、DDC はラット培養大脳皮質ニューロンおよび培養中脳ドパミンニューロンに対して保護作用を発現することを明らかにした。また、その保護作用メカニズムに關与する抗酸化酵素として、大脳皮質ニューロンにおいては、 γ -GCS が、中脳細胞においては HO-1 が重要な役割を果たすことを明らかにした。続いて、DDC の *in vivo* での作用を検討する目的で、6-OHDA 誘発 PD モデルマウスの中脳ドパミンニューロン死に対する作用を検討した。マウス黒質へ DDC を 24 時間前投与することにより、6-OHDA により誘発される黒質ドパミンニューロン数の減少および線条体ドパミン神経線維密度の低下が抑制された (図 1A-C)。行動学的障害もまた DDC の用量依存的に改善された (図 1D-E)。以上の結果より、DDC は酸化ストレスによる中脳ドパミンニューロン変性に対して保護作用を示すことが明らかとなった。

つづいて、新たな Nrf2-ARE 経路活性化物質

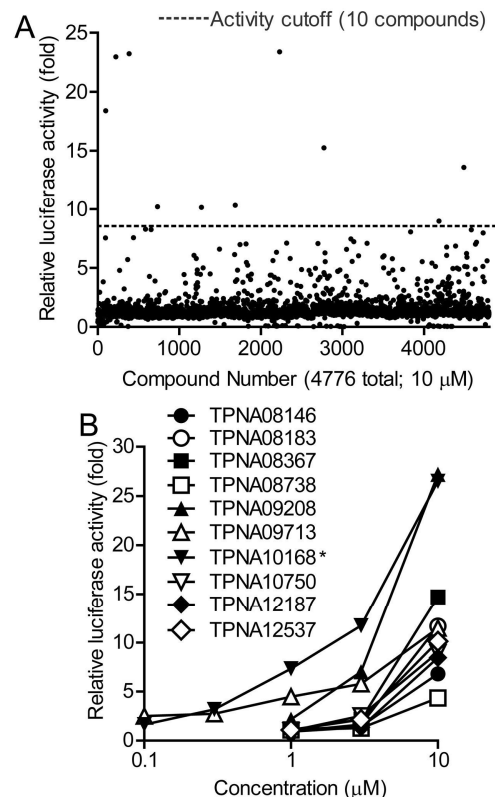


Fig. 2 Identification of Nrf2-ARE activators from a chemical library. (A) Scatter plot of ARE activity of compounds from a chemical library. $n = 1$. The fold increase in luminescence, indicative of ARE activity, is plotted against each well of the library. Dotted line shows an active cutoff level (top 10 hits). (B) Concentration-dependent effects of the top 10 active compounds on ARE activity. $n = 3$. PC12 reporter cells were treated with compounds (10 μ M) for 9 h. (発表論文 より転載)

質を探索する目的で、PC12 細胞を用いたレポーターアッセイにより化合物ライブラリー由来の化合物の活性を検討した。4,776 化合物をアッセイすることにより、ARE 活性化作用の強い上位 10 種の化合物を得た(図 2A)。酸化ストレスの誘導によるヒット化合物を除去するため、抗酸化薬である N-acetyl-L-cysteine (NAC) を共処置し、ARE 活性化作用が消失しない化合物に絞り込んだ。これらの化合物による濃度依存性を検討した結果、複数の化合物が有効性を示した(図 2B)。in vitro において更なる検討を行ったところ、毒性のない濃度で最も高い活性を持つ薬物として TPNA10168 を見出した。この薬物は PC12 細胞において、6-OHDA による細胞毒性を濃度依存的に有意に抑制した。その細胞保護作用機序を検討したところ、TPNA10168 によって NQO1 活性が上昇し、その活性が細胞保護に寄与していることを見出した。さらに、初代培養中脳細胞を用いた検討においては、アストロサイトにおける H0-1 の発現上昇を惹起し、H0-1 の活性に依存した CO の産生、さらに cGMP の増加がドパミンニューロン毒性に保護作用発現することを見出した。

5 . 主な発表論文等

[雑誌論文](計 13 件)

Izumi, Y., Kataoka, H., Inose, Y., Akaike, A., Koyama, Y. and Kume, T. "Neuroprotective effect of an Nrf2-ARE activator identified from a chemical library on dopaminergic neurons." *Eur. J. Pharmacol.*, 査読有、vol. **818**, 2018, pp.470-479, DOI: 10.1016/j.ejphar.2017.11.023

Izuo, N., Kasahara, C., Murakami, K., Kume, T., Maeda, M., Irie, K., Yokote, K. and Shimizu, T. "A Toxic Conformer of A 42 with a Turn at 22-23 is a Novel Therapeutic Target for Alzheimer 's Disease." , *Sci Rep.*, 査読有、 vol. **7**, 2017, pp.11811, doi:10.1038/s41598-017-11671-6

Makitani, K., Nakagawa, S., Izumi, Y., Akaike, A. and Kume, T. "Inhibitory effect of donepezil on bradykinin-induced increase in the intracellular calcium concentration in cultured cortical astrocytes." *J. Pharmacol. Sci.*, 査読有、 vol. **134**, 2017, pp.37-44, DOI : 10.1016/j.jpsh.2017.03.008

Kume, T. "Therapeutic Potential of the Activators of the Nuclear Factor Erythroid 2-Related Factor 2 - Antioxidant Response Element Pathway in Brain Disorders." *Biol. Pharm. Bull.*, 査読有、 vol. **40**, 2017, pp.553-556, DOI:10.1248/bpb.b17-00091

Masaki, Y., Izumi, Y., Matsumura, A., Akaike, A. and Kume, T. "Protective effect of Nrf2-ARE activator isolated from green perilla

leaves on dopaminergic neuronal loss in a Parkinson's disease model." *Eur. J. Pharmacol.*, 査読有、 vol. **798**, 2017, pp.26-34, doi: 10.1016/j.ejphar.2017.02.005.

Izumi, Y., Wakita, S., Kanbara, C., Nakai, T., Akaike, A. and Kume, T. "Integrin 5 1 expression on dopaminergic neurons is involved in dopaminergic neurite outgrowth on striatal neurons." *Sci Rep.*, 査読有、 vol. **7**, 2017, pp.42111, doi: 10.1038/srep42111.

Okuda, M., Fujita, Y., Hijikuro, I., Wada, M., Uemura, T., Kobayashi, Y., Waku, T., Tanaka, N., Nishimoto, T., Izumi, Y., Kume, T., Akaike, A., Takahashi, T. and Sugimoto, H. "PE859, A Novel Curcumin Derivative, Inhibits Amyloid- and Tau Aggregation, and Ameliorates Cognitive Dysfunction in Senescence-Accelerated Mouse Prone 8." *J Alzheimers Dis.*, 査読有、 vol. **59**, 2017, pp.313-328, DOI:10.3233/JAD-161017

Murakami, K., Tokuda, M., Suzuki, T., Irie, Y., Hanaki, M., Izuo, N., Monobe, Y., Akagi, K.-i., Ishii, R., Tatebe, H., Tokuda, T., Maeda, M., Kume, T., Shimizu, T. and Irie, K. "Monoclonal antibody with conformational specificity for a toxic conformer of amyloid 42 and its application toward the Alzheimer 's disease diagnosis." *Sci Rep.*, 査読有、 vol. **6**, 2016, pp.29038, DOI:10.1038/srep29038

Izumi, Y., Kondo, N., Takahashi, R., Akaike, A. and Kume, T. "Reduction of immunoreactivity against the C-terminal region of the intracellular -synuclein by exogenous -synuclein aggregates: possibility of conformational changes." *J Parkinson's Dis.* 査読有、 vol. **6**, 2016, pp.569-579, doi: 10.3233/JPD-160835.

Furumoto, H., Nanthirudjanar, T., Kume, T., Izumi, Y., Park, S.-B., Kitamura, N., Kishino, S., Ogawa, J., Hirata, T. and Sugawara, T. "10-Oxo-trans-11-octadecenoic acid generated from linoleic acid by a gut lactic acid bacterium *Lactobacillus plantarum* is cytoprotective against oxidative stress." *Toxicol Appl Pharmacol.*, 査読有、 vol. **296**, 2016, pp.1-9, DOI:10.1016/j.taap.2016.02.012

Kume, T., Suenaga, A., Izumi, Y. and Akaike, A. "Protective effect of dimethyl fumarate on an oxidative stress model induced by sodium nitroprusside in mice." *Biol Pharm Bull.* 査読有、 vol. **39**, 2016, pp.1055-1059, doi: 10.3233/JPD-160835

Izumi, Y., Yamamoto, N., Matsushima, S., Yamamoto, T., Takada-Takatori, Y., Akaike, A. and Kume, T. "Compensatory role of the

Nrf2-ARE pathway against paraquat toxicity: Relevance of 26S proteasome activity. " Pharmacol Sci. 査読有、 vol.129、 2015、 pp.150-159、 DOI: 10.1016/j.jpsh.2015.09.003
Fujimura, K., Niidome, T., Shinozuka, Y., Izumi, Y., Kihara, T., Sugimoto, H., Akaike, A. and Kume, T. "Integrin-associated protein promotes neuronal differentiation of neural stem/progenitor cells." PLoS One、 査読有、 vol.10、 2015、 pp.e0116741、 DOI:10.1371/journal.pone.0116741

〔学会発表〕(計 29 件)

丹羽健太, 泉安彦, 有福萌波, 亀井優一, 八巻耕也, 小山豊, 赤池昭紀, 久米利明 2018. 3. 26. ニコチン性アセチルコリン受容体の陽性アロステリック修飾薬によるミクログリア活性化抑制を介したドパミン神経保護作用. 日本薬学会第138年会, 金沢.
久米利明 2017. 11. 25. ゼブラフィッシュを用いた脳梗塞モデルの確立と薬効評価. 日本動物実験代替法学会第30回大会, 東京.
中川翔太, 泉安彦, 赤池昭紀, 久米利明 2017. 11. 24. アストロサイト由来CCL6による培養大脳皮質ニューロンの保護作用. 第132回日本薬理学会近畿部会, 大阪.
竹田結花, 高鳥悠記, 泉安彦, 赤池昭紀, 久米利明, 土田勝晴 2017. 8. 25. 慢性接触皮膚炎モデルマウスにおける耳介の肥厚に対するシソ由来カルコンDDCの作用. 生体機能と創薬シンポジウム2017, 京都.
泉安彦, 片岡春恵, 赤池昭紀, 久米利明 2017. 8. 24. チョロギからのNrf2-ARE経路活性化物質の単離・同定. 生体機能と創薬シンポジウム2017, 京都.
泉尾直孝, 久米利明, 村上一馬, 徳田隆彦, 前田雅弘, 入江一浩, 清水孝彦 2017. 3. 25. アミロイド「毒性コンホマー」を標的にしたアルツハイマー病の治療・診断法の開発. 日本薬学会第137年会, 仙台.
泉安彦, 赤池昭紀, 久米利明 2017. 3. 25. パーキンソン病における移植治療効果向上を目指したドパミン神経突起伸長の試み. 日本薬学会第137年会, 仙台.
泉安彦, 赤池昭紀, 久米利明 2017. 3. 17. 食品からのNrf-2ARE経路活性化物質の探索およびその神経保護作用. 第90回日本薬理学会年会, 長崎.
久米利明, 泉安彦, 赤池昭紀 2017. 3. 17. ゼブラフィッシュを用いた脳疾患発症機構の解析. 第90回日本薬理学会年会, 長崎.
正木雄太, 泉安彦, 松村敦子, 赤池昭紀, 久米利明 2016. 11. 19.

6-Hydroxydopamine毒性に対するシソ由来カルコンの中脳ドパミン神経保護作用におけるheme oxygenase-1の関与. 第130回日本薬理学会近畿部会, 京都.
久米利明 2016. 11. 11. 神経疾患の病態解明を目指した新規モデル動物の作出と薬効評価法の開発. 日本薬学会北陸支部特別講演 金沢市.
澤幡雅仁, 小田果奈, 泉安彦, 赤池昭紀, 久米利明 2016. 11. 4. ゼブラフィッシュ脳梗塞モデルにおける中枢神経系細胞の薬効評価系の構築. 第2回ゼブラフィッシュ創薬研究会, 岐阜.
中川翔太, 泉安彦, 赤池昭紀, 久米利明 2016. 8. 24. 培養大脳皮質アストロサイト由来CCL6によるニューロン保護作用. 次世代を担う創薬・医療薬理シンポジウム2016, 仙台.
Kume, T., Sawahata, M., Miyamoto, M., Kawamoto, T., Izumi, Y. and Akaike, A. 2016. 8. 20. Zebrafish brain ischemia-reperfusion model induces neuronal death and glial activation. 第22回小型魚類研究会, 愛知.
Izumi, Y., Niwa, K., Akaike, A. and Kume, T. 2016. 7. 21. Positive allosteric modulators of the $\alpha 7$ nicotinic acetylcholine receptor suppress microglial activation. 第39回日本神経科学大会, 横浜.
泉安彦, 片岡春恵, 猪瀬由莉, 赤池昭紀, 久米利明 2016. 6. 24. 化合物ライブラリーから見出したNrf2-ARE経路活性化物質の細胞保護作用機序の解明. 第129回日本薬理学会近畿部会, 広島.
高鳥悠記, 牧谷洗希, 南奈央子, 河本啓, 泉安彦, 赤池昭紀, 久米利明, 土田勝晴 2016. 3. 10. ドネペジルの神経保護作用におけるGSK-3 β の活性制御の役割. 第89回日本薬理学会年会, 横浜.
泉尾直孝, 村上一馬, 久米利明, 前田雅弘, 横手幸太郎, 入江一浩, 清水孝彦 2016. 3. 10. A β 毒性コンホマーに対する受動免疫は老人班沈着に影響せずアルツハイマー病モデルの行動異常を改善する. 第89回日本薬理学会年会, 横浜.
牧谷洗希, 中川翔太, 泉安彦, 赤池昭紀, 久米利明 2016. 3. 9. プラジキニンによって惹起されるアストロサイト内カルシウム濃度上昇のドネペジルによる抑制. 第89回日本薬理学会年会, 横浜.
正木雄太, 泉安彦, 松村敦子, 赤池昭紀, 久米利明 2015. 11. 20.
6-Hydroxydopamine毒性に対するシソ由来カルコンDDCの中脳ドパミン神経保護作用. 第128回日本薬理学会近畿部会, 大阪.
21 久米利明 2015. 11. 7. マウス脳酸化モデルにおけるdimethyl fumarateの脳保護作用. 第9回次世代を担う若手医療科学シンポジウム, 千葉.

- 22 久米利明 2015. 11. 6. ゼブラフィッシュを用いた脳疾患モデル動物の開発. 第1回ゼブラフィッシュ創薬研究会, 三重.
- 23 Sawahata, M., Miyamoto, M., Takemasa, S., Kawamoto, T., Izumi, Y., Akaike, A. and Kume, T. 2015. 9. 20. Hypoxia-reoxygenation Induces Brain Ischemia-reperfusion, Resulting in Neuronal Damage in Zebrafish Larva. the 21th Japanese Medaka and Zebrafish Meeting, Osaka, Japan.
- 24 牧谷洸希, 泉安彦, 赤池昭紀 and 久米利明 2015. 8. 29. アストロサイトにおけるブラジキニン誘発細胞内Ca²⁺濃度上昇に対するドネペジルの抑制作用. 次世代を担う創薬・医療薬理シンポジウム2015, 東京.
- 25 高鳥悠記, 牧谷洸希, 南奈央子, 河本啓, 泉安彦, 赤池昭紀, 久米利明, 土田勝晴 2015. 8. 27. Glycogen synthase kinase-3を介したドネペジルの保護作用機序. 生体機能と創薬シンポジウム2015, 千葉.
- 26 Izumi, Y., Kondo, N., Takeuchi, H., Akaike, A., Kume, T. and Takahashi, R. 2015. 7. 30. Conformational changes of endogenous α -synuclein by exogenous α -synuclein fibrils. 第38回日本神経科学大会, 神戸.
- 27 赤池昭紀, 久米利明, 高鳥悠記 2015. 7. 23. ニューロン保護・新生におけるニコチン受容体シグナルの役割の解明. 公益財団法人喫煙科学研究財団 第30回平成26年度助成研究発表会, 東京.
- 28 門脇麻友, 加藤久美子, 白木孝憲, 保母暁史, 泉安彦, 赤池昭紀, 久米利明 2015. 6. 26. 青じそ亜臨界抽出物によるNrf2-ARE経路活性化作用. 第127回日本薬理学会近畿部会, 岐阜.
- 29 門脇麻友, 加藤久美子, 白木孝憲, 保母暁史, 泉安彦, 赤池昭紀, 久米利明 2015. 6. 11. 青じそ亜臨界抽出物によるNrf2-ARE経路活性化作用. 日本ケミカルバイオロジー第10回年会, 仙台.

6. 研究組織

(1)研究代表者

久米 利明 (KUME, Toshiaki)
 京都大学・大学院薬学研究科・客員教授
 富山大学・大学院医学薬学研究部・教授
 研究者番号： 1 0 3 0 3 8 4 3

(2)研究分担者

該当なし

(3)連携研究者

該当なし