

令和元年6月19日現在

機関番号：23803

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2016～2018

課題番号：16K08199

研究課題名(和文)ハロゲン結合を基盤とするウレアーゼ阻害剤の開発

研究課題名(英文)Development of urease inhibitors considering halogen bonding

研究代表者

石川 吉伸 (Ishikawa, Yoshinobu)

静岡県立大学・薬学部・准教授

研究者番号：00305004

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)：強いウレアーゼ阻害能を示すハロゲン-3-ホルミルクロモンの構造活性相関解析を計画した。6位にハロゲン原子を持つ3-ホルミルクロモンと比較し、8位にハロゲン原子を持つ3-ホルミルクロモンは40倍程度強いウレアーゼ活性を示した。これは8位のハロゲン原子と豆由来ウレアーゼの635番目のグルタミンの主鎖の酸素原子との間のハロゲン結合を伴う強い分子間相互作用に起因することが示唆された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究の学術的意義は、ウレアーゼ阻害剤のドラッグデザインにおいて、新しい原子間相互作用形態の一つであるハロゲン結合に着目した物理化学的アプローチによる方法論である。

近年、ヘリコバクター・ピロリ菌や尿路感染菌の耐性株が発見されており臨床上問題となっている。本研究により開発されたハロゲン化クロモン誘導体は、ヘリコバクター・ピロリ菌や尿路感染菌が産生するウレアーゼを強く阻害することにより除菌できることが期待でき、そのような新規薬物の開発は社会的意義が極めて高い。

研究成果の概要(英文)：We planned analysis of structure-activity relationship among halogenated 3-formylchromones showing urease activity. The 3-formylchromones with a halogen atom at 8-position shows 40 times more potent inhibitory activity than ones with a halogen atom at 6-position. The analysis of potential energy maps of the halogenated 3-formylchromones and molecular docking studies suggest that the potent urease activity should be due to the strong interaction with the halogen bonding between the halogen atom at 8-position of the 3-formylchromones and the backbone carbonyl oxygen atom of Gln635 of Jack bean urease.

研究分野：物理化学

キーワード：ハロゲン結合 金属酵素 ウレアーゼ 阻害剤 クロモン 構造活性相関 静電ポテンシャル 分子ドッキング

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19、CK - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

- (1) ハロゲン結合は X 線結晶構造解析により見いだされる新しい原子間相互作用形態の一つであり、塩素、臭素、ヨウ素といったハロゲン原子 (X) と、酸素あるいは窒素のような電気陰性度の大きな原子 (B) との間の距離が、それら 2 原子のファンデルワールス (vdW) 半径の和より短く、X...B 間の相互作用がとりわけ強い時にハロゲン結合有りともみなされる。タンパク質-阻害剤複合体等の X 線結晶構造データ解析から、ハロゲン結合はハロゲン原子を含む薬物が強い薬効を示す理由の一つとして捉えられている。ハロゲン結合はハロゲン原子の結合軸延長線上の表面に存在する正の電荷と、酸素原子の表面の負の電荷との静電的相互作用に起因することが、近年の量子計算化学的な解析から明らかになりつつある。
- (2) ウレアーゼは尿素を二酸化炭素とアンモニアへと加水分解する含金属酵素であり、活性中心に 2 つの Ni イオンを含む。マメ科の植物やバクテリアにウレアーゼが存在するが、胃潰瘍の原因となるヘリコバクター・ピロリ菌はウレアーゼを発現してアンモニアを産生し、局所的に胃酸を中和することで胃内での生息を可能としている。さらに、ヘリコバクター・ピロリ菌の感染は胃潰瘍だけでなく、ヒト悪性腫瘍の原因となりうるということが明らかになっており、β ラクタム剤、クラリスロマイシン、プロトンポンプ阻害剤の 3 剤併用療法による除菌が臨床で行われている。ウレアーゼはヘリコバクター・ピロリ菌の胃内定着に必須の酵素であるので、ウレアーゼは新規抗潰瘍薬開発のターゲットとして広く認識されている。
- (3) クロモンはベンゾピラン誘導体であり、クロモグリク酸ナトリウムの基本骨格になっているなど、多数の誘導体や医薬品が合成されている縮合複素環である。2007 年 Kawase らにより、6 位と 8 位の両方に塩素あるいは臭素原子を持つ 6,8-ジハロゲノ-3-ホルミルクロモンが強くウレアーゼを阻害すること、一方、8 位にハロゲン原子をもたない 6-ハロゲノ-3-ホルミルクロモンはウレアーゼを阻害しないことが報告された。その阻害活性の大きさは 1000 倍以上異なり、阻害活性の強弱は、単に電気陰性度の高い 2 つのハロゲン原子による電子的効果が原因ではない、と推測した。
- (4) なぜ 8 位のハロゲン原子の有無でウレアーゼ阻害能が大きく異なるのか？に興味を持ち、これらの X 線結晶構造解析を試みた。すると、ウレアーゼを阻害し 8 位にハロゲン原子をもつ 3-ホルミルクロモンにおいては、塩素-ホルミル酸素そして臭素-ホルミル酸素の原子間距離がそれらの vdW 半径の和よりも著しく短く、8 位のハロゲン原子はハロゲン結合を形成することが明らかとなった。一方、ウレアーゼを阻害せず 8 位にハロゲン原子をもたない 3-ホルミルクロモンではハロゲン結合は観測されなかった。このように、強いウレアーゼ阻害は、8 位のハロゲン原子とウレアーゼのアクセプター原子間のハロゲン結合形成によるエンタルピーゲインに起因する、と推測した。

2. 研究の目的

本研究の目的は、強いハロゲン結合形成能とウレアーゼ阻害能を示すハロゲン化クロモンの化学合成と、X 線結晶構造解析及び量子化学計算による構造活性相関解析であった。上述の本研究の背景とこれまでの知見をふまえ、以下の 3 項目を骨子として研究を遂行した。

- (1) すでに化学合成し結晶構造を明らかにしているハロゲノ-3-ホルミルクロモンのウレアーゼ阻害能の評価を行い、8 位のハロゲン原子の有無とウレアーゼ阻害能との相関解析を行う。また構造最適化として、3 位のホルミル基をカルバモイル基に置換した 8-ハロゲノクロモンの合成を行い、ウレアーゼ阻害能の評価を行う。
- (2) 最終生成物の単結晶化とその X 線結晶構造解析による化学構造の同定、及びハロゲン結合に注目した分子パッキング間相互作用解析を行う。
- (3) 量子化学計算による静電ポテンシャルエネルギー計算を行い、ハロゲン化クロモン誘導体のハロゲン原子表面上の電荷とウレアーゼ阻害能との構造活性相関解析を行う。

3. 研究の方法

- (1) ハロゲノ-3-ホルミルクロモンは既報に準じて合成した。6,8-ジクロロ-3-カルバモイルクロモンは 6,8-ジクロロ-3-ホルミルクロモンを四塩化炭素中で光照射により N-プロモスクシンイミドと反応させた後にアンモニア水で処理して得た。
- (2) 8-ヨード-3-ホルミルクロモンの単結晶化を酢酸エチルエステルを用いて行い、単結晶 X 線自動回折計と構造解析支援ソフトウェア CrystalStructure を用いて結晶構造解析と分子パッキング相互作用解析を行った。

- (3) ハロゲン化クロモンの阻害能評価はマイクロプレート分光光度計を用いたフェノールレッド法で行った。ナタ豆由来のウレアーゼとクロモン誘導体を3時間インキュベートすることで相互作用させ、そこにフェノールレッドと基質である尿素を含むリン酸緩衝液を加え、アンモニアの生成によるpH上昇に伴う550 nmの吸光度変化を経時的に測定した。クロモン誘導体の濃度に対する初速度のプロットのシグモイド曲線から阻害活性 (IC_{50}) を算出した。
- (4) 非経験的分子軌道計算プログラム Gaussian09 を用いた密度汎関数法によりハロゲン化クロモンの構造最適化を行い、最適化構造の静電ポテンシャルマップの作成を行った。また分子ドッキングプログラム idock を用いて原子レベルでのインシリコ相互作用解析を行った。

4. 研究成果

- (1) 6-ハロゲノ-3-ホルミルクロモン、7-ハロゲノ-3-ホルミルクロモン、8-ハロゲノ-3-ホルミルクロモン、6,8-ジハロゲノ-3-ホルミルクロモンを合成し、8-ヨード-3-ホルミルクロモンの結晶構造解析にも成功した。予想通り、8-ヨード-3-ホルミルクロモンはハロゲン結合を形成することがわかった。
- (2) 3-ホルミルクロモン誘導体はすべて濃度依存的なウレアーゼ阻害能を示した。6位にハロゲン原子を持つ3-ホルミルクロモンと比較し、8位にハロゲン原子を持つ3-ホルミルクロモンは40倍程度強いウレアーゼ活性を示した。また、アッセイを施した3-ホルミルクロモン誘導体のうち、ハロゲン結合を形成する6,8-ジヨード-3-ホルミルクロモンが最も強い阻害活性を示した。一方、6,8-ジメチル-3-ホルミルクロモンは6,8-ジヨード-3-ホルミルクロモンと比較し阻害能に30倍程度の大きな差がみられた。静電ポテンシャルマップからは、8位の炭素-ハロゲン結合軸延長線上の表面に正電荷が存在することが判明し、8位のハロゲン原子の存在がウレアーゼ阻害能に強く影響することが示唆された。このことから、8位にハロゲン原子を持つ3-ホルミルクロモンの強いウレアーゼ阻害活性は、ハロゲン結合が強く関係していることが示唆された。
- (3) ナタ豆由来のウレアーゼの結晶構造を用いた分子ドッキングから、ホルミル基の酸素原子はNiイオンに配位し、8位のハロゲン原子は635番目のグルタミンの主鎖のカルボニル酸素の近傍に位置することでハロゲン結合を形成することが示唆された。このように、強いウレアーゼ阻害は、8位のハロゲン原子と635番目のグルタミンの主鎖のカルボニル酸素間のハロゲン結合形成によるエンタルピーゲインに起因する可能性がある。
- (4) 3位をカルバモイル基に置換した6,8-ジクロロクロモン-3-カルボキサミドは3-ホルミルクロモンと比較して10倍程度高い阻害能を示し、代表的なウレアーゼ阻害剤であるヒドロキシ尿素と同程度であった。このことから、3位の置換基もウレアーゼ阻害能に重要な働きをしていると考えられた。
- (5) 今後は、クロモン誘導体の K_i を算出し、さらに、異なる温度での K_i を算出することから得られる van't Hoff プロットから ΔH と ΔS を求め、熱力学的な視点からの詳細の阻害様式の解析を行う予定である。

5. 主な発表論文等

[雑誌論文](計 10 件)

Batsukh Odonbayar, Toshihiro Murata, Keisuke Suganuma, [Yoshinobu Ishikawa](#), Buyanmandakh Buyankhishig, Javzan Batkhuu, Kenroh Sasaki: Acylated Lignans Isolated from *Brachanthemum gobicum* and Their Trypanocidal Activity. *J. Nat. Prod.*, 査読有, **82**, 774-784 (2019).
DOI: 10.1021/acs.jnatprod.8b01054

Ryo Miyata, Muhamad Sahlan, [Yoshinobu Ishikawa](#), Hiroshi Hashimoto, Sari Honda, Shigenori Kumazawa: Propolis components from stingless bees collected on South Sulawesi, Indonesia, and their xanthine oxidase inhibitory activity. *J. Nat. Prod.*, 査読有, **82**, 205-210 (2019).
DOI: 10.1021/acs.jnatprod.8b00670

Sayed M. Derayea, Hirofumi Tsujino, Yukiko Oyama, [Yoshinobu Ishikawa](#), Taku Yamashita, Tadayuki Uno: Investigation on drug-binding in heme pocket of CYP2C19 with UV-visible and resonance Raman spectroscopies. *Spectrochim. Acta A*, 査読有, **209**, 209-216 (2019).
DOI: 10.1016/j.saa.2018.10.045

Hideshi Yokoyama, Jun-ichi Sawada, Kohei Sato, Naohisa Ogo, Nanami Kamei, [Yoshinobu Ishikawa](#), Kodai Hara, Akira Asai, Hiroshi Hashimoto: Structural and Thermodynamic Basis of the Enhanced Interaction between Kinesin Spindle Protein Eg5 and STLC-type Inhibitors. *ACS Omega*, 査読有, **3**, 12284-12294 (2018).

DOI: 10.1021/acsomega.8b00778

Kodai Hara, Masayuki Uchida, Risa Tagata, Hideshi Yokoyama, Yoshinobu Ishikawa, Asami Hishiki, Hiroshi Hashimoto: Structure of PCNA bound to APIM peptide reveals universality of PCNA interaction. *Acta Cryst.* 査読有, **F74**, 214-221 (2018).

DOI: 10.1107/S2053230X18003242

Kodai Hara, Shota Taharazako, Masanori Ikeda, Hiroki Fujita, Yoshiko Mikami, Sotaro Kikuchi, Asami Hishiki, Hideshi Yokoyama, Yoshinobu Ishikawa, Shin-ichiro Kanno, Kozo Tanaka, Hiroshi Hashimoto: Dynamic feature of mitotic arrest deficient 2-like protein 2 (MAD2L2) and structural basis for its interaction with chromosome alignment maintaining phosphoprotein (CAMP). *J. Biol. Chem.* 査読有, **292**, 17658-17667 (2017).

DOI: 10.1074/jbc.M117.804237

Hideyuki Konishi, Mika Matsubara, Keisuke Mori, Takaki Tokiwa, Sundaram Arulmozhiraja, Yuta Yamamoto, Yoshinobu Ishikawa, Hiroshi Hashimoto, Yasuteru Shigeta, Hiroaki Tokiwa, Kei Manabe: Mechanistic Insight into Weak-Base-Catalyzed Generation of Carbon Monoxide from Phenyl Formate and Its Application to Catalytic Carbonylation at Room Temperature without Use of External Carbon Monoxide Gas. *Adv. Synth. Catal.*, 査読有, **359**, 3592-3601 (2017).

DOI: 10.1002/adsc.201700751

Yosuke Nagasaka, Sayaka Shintaku, Kosuke Matsumura, Akitaka Masuda, Tomohiro Asakawa, Makoto Inai, Masahiro Egi, Yoshitaka Hamashima, Yoshinobu Ishikawa, and Toshiyuki Kan: Total Synthesis of TAN1251C via Diastereoselective Construction of the Azaspiro Skeleton. *Org. Lett.*, 査読有, **19**, 3839-3842 (2017).

DOI: 10.1021/acs.orglett.7b01718

Yoshinobu Ishikawa: Crystal structure of 7-iodo-4-oxo-4H-chromene-3-carbaldehyde. *Acta Cryst.* 査読有, **E72**, 1724-1727 (2016).

DOI: 10.1107/S2056989016016972

Toshihiro Murata, Yoshinobu Ishikawa, Erdenebileg Saruul, Erdenechimeg Selenge, Kenroh Sasaki, Kaoru Umehara, Fumihiko Yoshizaki, Javzan Batkhoo: Abietane-type diterpenoids from the roots of *Caryopteris mongolica* and their cholinesterase inhibitory activities. *Phytochemistry*, 査読有, **130**, 152-158 (2016).

DOI: 10.1016/j.phytochem.2016.05.011

[学会発表](計 25 件)

青木広樹、杉澤康弘、原幸大、菱木麻美、橋本博、石川吉伸：ハロゲン化クロモンのウレアーゼ阻害能、日本薬学会 第 139 回年会、2019 年 3 月 20~23 日

和泉大輝、速水勇貴、吉田奈々子、橋本博、石川吉伸：新規 1,4'-ピキノリン誘導体の創製とその合成中間体の結晶中で観測される酸素結合、日本薬学会 第 139 回年会、2019 年 3 月 20~23 日

松野研司、橋本知子、小林寛幸、大野修、イラム ライク、大川原正、高村岳樹、佐々木由香、小野寺貴恵、藤森浩彰、小泉史朗、下山達、澤田武志、秋元茉莉、石川吉伸、入江徹美、井上謙吾、益谷美都子：ポリ ADP リボース集積活性を有する抗がん剤候補 MO2455 の同定と構造活性相関、第 36 回メディシナルケミストリーシンポジウム(京都)、2018 年 11 月 28~30 日

青木広樹、杉澤康弘、原幸大、菱木麻美、橋本博、石川吉伸：ハロゲン化クロモンのウレアーゼ阻害能、日本病院薬剤師会東海ブロック日本薬学会東海支部合同学術大会(静岡)、2018 年 11 月 4 日

和泉大輝、速水勇貴、吉田奈々子、橋本博、石川吉伸：1,4'-ピキノリン合成で見出された酸素結合、日本病院薬剤師会東海ブロック日本薬学会東海支部合同学術大会(静岡)、2018 年 11 月 4 日

櫻井ひとみ、原幸大、内藤麻里奈、菱木麻美、石川吉伸、横山英志、橋本博：細胞周期チェックポイントに関わる 9-1-1 複合体の調製と生化学的解析、第 64 回 日本薬学会東海支部 総会・大会(名古屋)、2018 年 6 月 30 日

松本貴宏、原幸大、田原迫奨大、菱木麻美、石川吉伸、橋本博：相同組換えの抑制に関わる PARI の調製と結晶化条件の探索、第 64 回 日本薬学会東海支部 総会・大会(名古屋)、2018 年 6 月 30 日

内田雅之、原幸大、田形梨紗、横山英志、石川吉伸、菱木麻美、橋本博：PCNA と APIM の複合体の構造と機能、2017 年度量子ビームサイエンスフェスタ(水戸)、2018 年 3 月 2~4 日

原幸大、田原迫奨大、菱木麻美、石川吉伸、菅野新一郎、田中耕三、橋本博：キネトコアと微小管の接着を制御する MAD2L2-CAMP 複合体の構造解析、2017 年度量子ビームサイエンスフェスタ(水戸)、2018 年 3 月 2~4 日

原幸大、田原迫奨大、池田真教、藤田拓樹、三上嘉子、菊池壮太郎、菱木麻美、横山英志、石川吉伸、菅野新一郎、田中耕三、橋本博：染色体分配に関わる MAD2L2-CAMP 複合体の構造基盤と相互作用機構の解明、第 35 回染色体ワークショップ(愛知)、2017 年 12 月 20~22 日

原幸大、内田雅之、田形梨紗、横山英志、石川吉伸、菱木麻美、橋本博：テンプレートスライ

ツチに関わるZranb3のAlkB homolog 2 PCNA-binding motif (APIM)とPCNAの複合体の構造基盤と相互作用機構の解明、第24回DNA複製・組換え・修復ワークショップ(岐阜) 2017年11月27~29日

秋山靖人、石川吉伸、安藤隆幸、井上謙吾: In silico screening 系を用いた PD-1/PD-L1 阻害活性を持つ低分子化合物の同定、日本がん分子標的治療学会 第1回SNワークショップ、2017年7月21日

原幸大、田原迫奨大、菱木麻美、石川吉伸、菅野新一郎、田中耕三、橋本博: 細胞分裂における Mad2L2-CAMP 複合体の構造と相互作用機構の解明、第63回日本薬学会東海支部 総会・大会(岐阜) 2017年7月8日

鈴木麻里子、原幸大、菱木麻美、石川吉伸、橋本博: PCNA と HLA ペプチドの結晶学的研究、第63回日本薬学会東海支部 総会・大会(岐阜) 2017年7月8日

亀井七海、横山英志、小西佳史郎、原幸大、石川吉伸、松井郁夫、Patrick Forterre、橋本博: オリゴペプチド結合タンパク質の X 線結晶構造解析、日本薬学会 第137年会(仙台) 2017年3月24~27日

橋本優子、松尾和香、原幸大、菱木麻美、石川吉伸、郭朝万、中沢由華、唐田清伸、荻朋男、橋本博: 紫外線高感受性症候群責任因子 UVSSA の VHS ドメインの構造解析、2016年度量子ビームサイエンスフェスタ(筑波) 2017年3月14~15日

亀井七海、横山英志、小西佳史郎、原幸大、石川吉伸、松井郁夫、Patrick Forterre、橋本博: オリゴペプチド結合タンパク質の X 線結晶構造解析、2016年度量子ビームサイエンスフェスタ(筑波) ポスター、2017年3月14~15日

内田雅之、原幸大、田形梨紗、菱木麻美、石川吉伸、横山英志、橋本博: テンプレートスイッチに関わる Zranb3 と PCNA の相互作用解析、2016年度量子ビームサイエンスフェスタ(筑波) 2017年3月14~15日

田原迫奨大、原幸大、菱木麻美、石川吉伸、菅野新一郎、田中耕三、橋本博: 染色体分配に関わる Mad2L2-CAMP 複合体の X 線結晶構造解析、2016年度量子ビームサイエンスフェスタ(筑波) ポスター、2017年3月14~15日

内田雅之、原幸大、田形梨紗、菱木麻美、石川吉伸、横山英志、橋本博: テンプレートスイッチに関わる Zranb3 と PCNA の相互作用解析、日本結晶学会平成28年度年会(水戸) 2016年11月17~18日

田原迫奨大、原幸大、菱木麻美、石川吉伸、菅野新一郎、田中耕三、橋本博: 染色体分配に関わる Mad2L2-CAMP 複合体の X 線結晶構造解析、日本結晶学会平成28年度年会(水戸) 2016年11月17~18日

⑳ 松尾和香、橋本優子、原幸大、菱木麻美、石川吉伸、郭朝万、中沢由華、唐田清伸、荻明男、橋本博: 紫外線高感受性症候群責任因子 UVSSA の VHS ドメインの構造解析、日本結晶学会平成28年度年会(水戸) 2016年11月17~18日

㉑ 田原迫奨大、原幸大、菱木麻美、石川吉伸、菅野新一郎、田中耕三、橋本博: 染色体分配に関わる Mad2L2-CAMP 複合体の X 線結晶構造解析、日本病院薬剤師東海ブロック 日本薬学会東海支部合同学術大会(岐阜) 2016、2016年10月30日

㉒ 松尾和香、橋本優子、原幸大、菱木麻美、石川吉伸、郭朝万、中沢由華、唐田清伸、荻明男、橋本博: 紫外線高感受性症候群責任因子 UVSSA の VHS ドメインの X 線結晶構造解析、日本病院薬剤師東海ブロック 日本薬学会東海支部合同学術大会(岐阜) 2016、2016年10月30日

㉓ 亀井七海、横山英志、小西佳史郎、原幸大、石川吉伸、松井郁夫、Patrick Forterre、橋本博: オリゴペプチド結合タンパク質の構造解析、第62回日本薬学会東海支部総会・大会(名古屋) 2016年7月9日

㉔ 内田雅之、原幸大、田形梨紗、菱木麻美、石川吉伸、横山英志、橋本博: テンプレートスイッチに関わる Zranb3 PIP と PCNA の構造機能解析、第62回日本薬学会東海支部総会・大会(名古屋) 2016年7月9日

〔図書〕(計 1 件)

石川吉伸 他、技術情報協会、in silico 創薬におけるスクリーニングの高速化・高精度化技術、平成30年、50-62.

〔産業財産権〕

取得状況(計 2 件)

名称: がんの発症リスクの有無を判定する方法

発明者: 山口 健、楠原 正俊、芹澤 昌邦、望月 徹、大島 啓一、畠山 慶一、浦上 研一、大浪 俊平、秋山 靖人、丸山 宏二、井上 謙吾、下田 勇治、長嶋 剛史、石川 吉伸

権利者: 静岡県、静岡県公立大学法人

種類: 特許

番号: WO/2018/025971、PCT/JP2017/028315

取得年: 平成30年

国内外の別：国外

名称：新規抗がん薬

発明者：益谷 美都子、佐久間 浩彰、佐々木 由香、小泉 史明、小寺 康夫、佐々木 貴之、下山 達、井上 謙吾、松野 研司、大川原 正、イスラム ラフィクル、高村 岳樹、入江 徹美、石川 吉伸

権利者：公益財団法人静岡県産業振興財団、国立大学法人 岡山大学、国立大学法人 長崎大学、学校法人工学院大学、学校法人銀杏学園、東京都、学校法人幾徳学園、国立大学法人 熊本大学、静岡県公立大学法人

種類：特許

番号：WO/2017/073065、PCT/JP2016/004733

取得年：平成 29 年

国内外の別：国外

〔その他〕

ホームページ等

<http://w3pharm.u-shizuoka-ken.ac.jp/~bukka/ishikawa/index.html>

6 . 研究組織

(1)研究分担者

研究分担者氏名：石川 吉伸

ローマ字氏名：(ISHIKAWA, Yoshinobu)

所属研究機関名：静岡県立大学

部局名：薬学部

職名：准教授

研究者番号 (8 桁) : 00305004