

平成 22 年 5 月 31 日現在

研究種目： 基盤研究 (B)
 研究期間： 2007～2009
 課題番号： 19390066
 研究課題名 (和文)
 難治性脳疾患の画期的治療薬の開発基盤の構築 - GIRK チャンネルを標的にして
 研究課題名 (英文)
 Study on development of novel drugs possessing therapeutic potentials for
 intractable brain diseases- aiming at GIRK channel as their molecular target
 研究代表者
 高濱 和夫 (TAKAHAMA KAZUO)
 熊本大学・大学院生命科学研究部・教授
 研究者番号： 80150548

研究成果の概要 (和文):

成果の概要は以下のとおりである。1) GIRK チャンネル (G タンパク質共役型内向き整流性 K イオンチャンネル) を遮断する作用をもつチペピジンは、治療抵抗抵抗性うつ病モデル、パーキンソン病モデル、さらに強迫性症候群モデルに対して、鎮咳有効量で、かつ新規のメカニズムでこれらの症状を強く改善した。また、チペピジンは GIRK チャンネルに対して比較的高い選択性を持ち、クロベラスチンは GIRK チャンネルと分子レベルで相互作用していることがわかった。

研究成果の概要 (英文):

Tipepidine which has a blocking action on G-protein-coupled inwardly rectifying K ion channel revealed the improved actions in animal model of depression resistant to drug treatment, Parkinson disease and compulsive behaviors. These actions were produced at antitussive effective doses and through a novel mechanism. Tipepidine showed a relatively high selective action on GIRK channels. Combination study of NMR and gene expression system revealed that cloperastine may interact directly with E300, I302, C310 and Q311 of GIRK 1 subunit.

交付決定額

(金額単位: 円)

	直接経費	間接経費	合計
2007年度	5,100,000	1,530,000	6,630,000
2008年度	4,300,000	1,290,000	5,590,000
2009年度	3,500,000	1,050,000	4,550,000
年度			
年度			
総計	12,900,000	3,870,000	16,770,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：基礎医学・薬理学一般

キーワード： GIRK チャンネル、難治性脳疾患、治療抵抗性うつ病、ドパミン、NMR、
 チペピジン、強迫性症候群、

1. 研究開始当初の背景

申請者は過去20数年以上にわたり鎮咳薬の薬理学的研究に従事し、その過程で、中枢性鎮咳薬デキストロメトルファンがGたんぱく質に共役した内向き整流性のKイオン(GIRK)チャンネルの活性化電流を抑制するという興味深い知見を見出した(文献)。これに端を発して、本研究の契機となる以下の数々の興味深い知見を見出してきた。

(1)非麻薬性中枢性鎮咳薬はGIRKチャンネル活性化電流を抑制し、その抑制作用の強さと鎮咳効果の強さの間には相関性が認められる。(Neuropharmacol. 2000)

(2)最も強力なGIRKチャンネル活性化電流抑制作用をもつクロペラスチンは、鎮咳有効量で脳梗塞に伴う頻尿と排尿困難とともに著明に改善する。(特願2004-59990; W02005/084709)

(3)マウスの多動症モデルを著明に改善し、その改善作用の強さはGIRKチャンネル活性化電流抑制作用の強さとの間に強い相関関係が認められる。また、GIRKチャンネル活性化電流抑制作用をもつ薬物は、現在、注意欠陥多動性障害(ADHD)の唯一の治療薬と呼べるメチルフェニデート(商品名リタリン)が効果を示さない多動モデルに対しても抑制作用を示す。しかし、協調運動など他の運動機能には影響を与えない。(特願2005-59996: PC T/JP2006/319144)

(4)環境ホルモンの胎仔期暴露は学習障害などの脳かく乱作用をもたらすが、クロペラスチンの連続投与は、遊具などを配置したエンリッチ環境での飼育効果に類似した作用を示し、この脳かく乱作用の発現をほぼ完全に抑制する。(特願2006-150972)

(5)統合失調症の中で陰性症状に有効な治療薬の開発が望まれているが、その陰性症状にも効果を示すとされるカルピプラミンにも比較的強いGIRKチャンネル活性化電流抑制作用を有する。

(6)痴呆薬のドネペジルの作用機序はコリンエステラーゼ阻害作用によるとされているが、ドネペジルも比較的強いGIRKチャンネル活性化電流抑制作用をもつ。

上記の他にも、鎮咳薬の服用により難治性の小児点頭けいれんが消失したという私信があり、これに基づいて実施された研究で、GIRKチャンネル活性化電流抑制作用をもつ鎮咳薬チペピジンは、特異な抗けいれん活性をもつ

ことも明らかにされている。さらに最近は、抗うつ薬の中で特異な作用プロファイルをもつものは、GIRKチャンネル阻害活性をもつことも明らかにされている。

このように、GIRKチャンネル活性化電流を抑制する薬物が、協調運動などの運動系の機能や、知覚機能に影響を与えることなく、薬用量で、上記の様々な難治性の脳疾患とみなされる症状に対して著明な改善効果を示したことは驚くべきことである。

GIRKチャンネルはムスカリン性アセチルコリン受容体(mAChR)により活性化され、徐脈を起こすK⁺チャンネルとして発見された。その後、脳の広い領域において様々な受容体と共役していることが明らかにされた。また、GIRKチャンネルと共役している受容体の活性化後、Gたんぱく質のサブユニットがGIRKチャンネルを直接活性化することが明らかにされ、さらに、GIRKチャンネルの活性化および不活性化機構についても知見が集積しつつある。しかし、このチャンネルの薬理学的意義については、ほとんど不明であり、このチャンネルを促進あるいは抑制する薬物さえほとんど知られていなかった。

2. 研究の目的

本研究においては、上記の我々が独自に明らかにした知見と、これまでに報告された知見を踏まえて、(1)GIRKチャンネル阻害作用をもつ鎮咳薬は、上記以外の難治性脳疾患モデルに対して改善作用をもつのか、(2)GIRKチャンネル阻害作用をもつ鎮咳薬クロペラスチンは直接GIRKチャンネルと相互作用をすることによりその機能を遮断するのか、(3)様々な難治性脳疾患モデルに有効な鎮咳薬のGIRKチャンネル阻害作用は、選択的であるのか否か、について行動薬理的、電気生理学的、分子生物学的に追究した。また、(4)上記の様々な脳疾患モデルに対する改善効果は本当にGIRKチャンネルの機能の阻害に基づくのか、GIRKチャンネルの機能の阻害が様々な脳機能の異常に対して修復効果をもつのは、なぜか、難治性と呼ばれる脳疾患のモデル動物の発症にGIRKチャンネルの発現異常や機能の異常が関わっているのか、さらに、GIRKチャンネルの阻害が上記の効果をもつ場合、脳のどの部位の、どういう受容体に共役しているGIRKチャンネルの阻害が重要であるのか、について知る手がかりを得るために、GIRKチャンネルのコンディショナル

ノックアウトの作成を試みた。これらを通して、難治性脳疾患の新規治療薬の開発基盤の構築を目指した。

3. 研究の方法

(1)行動薬理学的手法

強制水泳法、オープンフィールド法、ロータロッド法、ビー玉隠し行動法、オキソトレモリン誘発振戦法、ハロペリドール誘発カタレプシー法などを用いた。

(2)電気生理学的手法

標本としては、急性単離の脳単一ニューロン、COS細胞、アフリカツメガエル卵母細胞などを用いた。

これらに細胞を用いて、急性単離脳ニューロンの場合は、パッチクランプ法を、他の細胞の場合は、2電極電圧固定法を用いて電流を記録した。

(3)神経化学的手法

in vivo マイクロダイアリシス法を用いて、脳内のモノアミンレベルを測定した。

(4)NMR解析法

(5)コンディショナルノックアウトマウスの作成

実験動物や標本としては、Wistar系ラット、ddY系マウス、アフリカツメガエル卵母細胞、COS細胞を用いて、以上の手法により実験を行った。なお、すべての実験は、熊本大学動物実験委員会の承認を得て、日本薬理学会の動物実験のガイドラインに従って実施した。

4. 研究成果

(1)GIRKチャンネル活性化電流抑制作用をもつクロペラスチンに加えて、チペピジンも鎮咳有効量で治療抵抗抵抗性うつ病モデルにおいて強制水泳における無動時間を短縮させ、新規抗うつ様作用を示した。この作用は微量のチペピジンの脳室内投与によっても発現した。

(2)クロペラスチンの新規抗うつ様作用は、セロトニン枯渴薬のPCPA処置では有意な影響を受けず、カテコールアミン枯渴薬のAMPT処置により減弱した。また、GIRKチャンネルに共役している各種神経伝達物質の拮抗薬や作動薬では、ほとんど影響を受けなかったが、ACTH反復投与による海馬ブルココルチコイド受容体mRNAの発現量の低下を回復させた。

(3)in vivo マイクロダイアリシス法で、クロペラスチンやチペピジンは内側前頭皮質におけるセロトニン、ノルアドレナリンおよびドパミンのレベルを増加させた。セロトニンおよびドパミンの増加はPCPA処置によりともに減弱した。AMPT処置はクロペラスチンによるドパミンの増加を抑制したが、セロトニンの増加には影響しなかった。

(4)GIRKチャンネル阻害作用をもつ薬物は従来の抗うつ薬と異なり側座核のドパミンレベルを上昇させた。

(5)クロペラスチンは側座核へ投射しているドパミン神経の起始核である腹側被蓋野のニューロンのGIRKチャンネル活性化電流を抑制した。また、関連して腹側被蓋および側座核のc-Fosの発現レベルを上昇させた。

(6)チペピジンは、従来の抗パーキンソン病治療薬と異なり、オキソトレモリン誘発振戦およびハロペリドール誘発カタレプシー、カテコールアミン合成阻害剤AMPT誘発カタレプシーのすべてを用量依存的に抑制した。また、6-OHDAによる片側線条体破壊ラットにおいて、チペピジンは、ドパミン遊離作用をもつメタンフェタミンと同様に、破壊側と同側方向への旋回行動を誘発した。

(7)チペピジンは強迫性症候群の治療薬のスクリーニングに用いられるビー玉隠し行動を従来の治療薬に比べて最も強い活性で抑制した。

(8)チペピジンは従来の抗うつ薬と同様に扁桃核のc-Fos様タンパク質の発現レベルを増加させたが、従来の抗うつ薬と異なり、側座核や腹側被蓋のレベルも増加させた。

(9)チペピジンのGIRKチャンネル阻害作用に対する選択性をCOS細胞を用いて電気生理学的に検討した結果、チペピジンはTREKチャンネルに対して強い活性を示さないことがわかった。

(10)NMR解析の結果、GIRK1細胞内ドメイン4量体とクロペラスチン1分子が1:1で相互作用しており、その部位はQ227、E300、C310の3残基であることが示唆された。また、この3残基と、その近傍のI302および3残基から離れた部位のQ311、D319の点変異体GIRK1を用いて電気生理学的に検討した結果、クロペラスチンは、GIRK1の細胞内、特にポアを形成しているE300、I302、C310、Q311と相互作用していることが示唆された。

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7件)

- (1) 川浦一晃, 緒方雪乃, 藤井(井上)雅子, 本田宗吉, 副田二三夫, 白崎哲哉, 高濱和夫. GIRKチャンネル阻害作用をもつ薬物は新規抗うつ作用をもつか? 薬学雑誌. 130, 699-705 (2010) (査読有)
- (2) Yamamoto, G., Soeda, F., Shirasaki, I., and Takahama, K.: Ameliorating effects of clopearstine on dysfunction

of the urinary bladder caused by cerebral infarction in conscious rats.

Can. J. Physiol. Pharmacol. 87, 893-899 (2009). (査読有)

- (3) Kawaura, K., Ogata, Y., Inoue, M., Honda, S., Soeda, F., Shirasaki, T., and Takahama, K. The centrally acting non-narcotic antitussive tipepidine produces antidepressant-like effect in the forced swimming test in rats.

Behavioral Brain Res. 205, 315-318 (2009) (査読有)

- (4) 山本巖、甲斐菜穂子、白崎哲哉、副田二三夫、高濱和夫。マウス排尿機能の無麻酔・無拘束・昼夜連続測定法。*日本薬理学雑誌*。133, 332-336 (2009) (査読有)
- (5) 高濱和夫、山本巖、副田二三夫、白崎哲哉。蓄尿障害(3)脳梗塞に伴う排尿障害の GIRK チャネル阻害作用をもつ薬物による改善作用・動物モデルでの検討。*排尿障害ブラクテイス* 16, 206-211(2008) (査読有)
- (6) 高濱和夫、和工田郁子。鎮咳活性評価法- 気道粘膜の局所的器械的咳刺激法と局所的化学的咳刺激法-。*日本薬理学雑誌*。132, 334-338 (2008) (査読有)
- (7) 高濱和夫
下気道神経系は慢性嗽咳抑制薬の標的になり得るか
日本薬理学雑誌。131, 423-428 (2008) (査読有)

[学会発表](計 35 件)

研究発表

- (1) Kawaura, K., Miki, R., Honda, S., Soeda, F., Shirasaki, T., Takahama, K. Studies on mechanisms of a novel antidepressant-like effect of tipepidine possessing GIRK channel inhibiting action in rats. 第83回日本薬理学会年会。2010, 3,16-18(大阪).
- (2) Honda, S., Kawaura, K., Soeda, F., Shirasaki, T., Takahama, K. Studies on mechanisms of a novel antidepressant-like effect of tipepidine possessing GIRK channel inhibiting action in rats. 2010, 3,16-18.

第83回日本薬理学会年会(大阪).

- (3) Washizu, A., Shirasaki, T., Kinoshita, M., Soeda, F., Takahama, K. Cloperastine affects the affinity of PIP2 with G Protein-coupled inwardly K+ (GIRK) channel. 第 83 回日本薬理学会年会。2010, 3,16-18 (大阪).
- (4) 川浦一晃, 三木理沙, 本田宗吉, 副田二三夫, 白崎哲哉, 高濱和夫。新規抗うつ様作用を有する鎮咳薬チペピジンの薬理作用プロフィールの検討。日本薬学会第 130 年会。2010, 3,28-30(岡山).
- (5) 河原遼, 本田宗吉, 川浦一晃, 副田二三夫, 白崎哲哉, 高濱和夫。GIRK チャネル抑制作用をもつ tipepidine のラット脳内 c-fos 様タンパク質発現を指標とした新規抗うつ様作用メカニズムの検討。日本薬学会第 130 年会。2010, 3,28-30 (岡山).
- (6) 川上恵子, 副田二三夫, 白崎哲哉, 高濱和夫。GIRK チャネル阻害作用をもつ tipepidine のパーキンソン病実験モデルに対する作用。日本薬学会第 130 年会。2010, 3,28-30 (岡山).
- (7) 益崎和也, 本多愛, 副田二三夫, 白崎哲哉, 高濱和夫。新規排尿活動測定法を用いたマウスの排尿活動における系統差に関する研究。日本薬学会第 130 年会。2010, 3,28-30 (岡山).
- (8) 三木理沙, 川浦一晃, 本田宗吉, 副田二三夫, 白崎哲哉, 高濱和夫。中枢性鎮咳薬チペピジンの新規抗うつ様作用メカニズムに関する検討- モノアミン受容体の関与。第 26 回日本薬学会九州支部会。2009, 12,12-13.(福岡).
- (9) 副田二三夫, 益崎和也, 山本巖, 白崎哲哉, 高濱和夫。マウスの排尿活動に対する環境要因の影響。環境福祉学会第 5 回年次大会。2009, 11,8(川崎).
- (10) 川浦一晃, 三木理沙, 本田宗吉, 副田二三夫, 白崎哲哉, 高濱和夫。中枢性鎮咳薬チペピジンの新規抗うつ様作用メカニズムの検討。第 19 回日本臨床精神神経薬理学会・第 39 回日本神経精神薬理学会合同年会。2009, 11,13-15(京都).
- (11) 本田宗吉, 川浦一晃, 副田二三夫, 白崎哲哉, 高濱和夫。抗うつ様作用を有するチペピジンの不安関連行動に対する作用の検討。第 19 回日本臨床精神神経薬理学会・第 39 回日本神経精神薬理学会合同年会。2009, 11,13-15(京都).
- (12) 鷲頭麻美, 白崎哲哉, 木下瑞恵, 副田二三夫, 高濱和夫。点変異による GIRK ち

- チャンネルのクロペラスチン結合部位の探索. 第 62 回薬理学会西南部会. 2009, 11,13-15(松山, 愛媛).
- (13)Kawaura, K., Ogata, Y., Honda, Soeda, F., Shirasaki, T., Takahama, K. A novel antidepressant-like effect of antitussives possessing pleiotropic pharmacological activity. 第 39 回米国神経科学会. 2009, 10,17-21(シカゴ, 米国).
- (14)Honda, S., Soeda, F., Shirasaki, T., Takahama, K. The effect of methamphetamine on GIRK channels mRNA expression in the brain. 第 39 回北米神経科学会. 2009, 10,17-21 (シカゴ, 米国).
- (15)Soeda, F., Miki, R., Masuzaki, K., Yamamoto, G., Shirasaki, T., Takahama, K. Enriched environment promotes micuturition activity of freely moving mice. 第 39 回北米神経科学会. 2009, 10,17-21 (シカゴ, 米国).
- (16)副田二三夫, 三木理沙, 山本巖, 白崎哲哉, 高濱和夫. マウスの排尿活動に対するエンリッチ環境の影響. 第 16 回排尿機能学会. 2009, 9,10-12(福岡).
- (17)川浦一晃, 三木理沙, 緒方雪乃, 井上雅子, 本田宗吉, 副田二三夫, 白崎哲哉, 高濱和夫. GIRK チャンネル阻害作用を有する中枢性鎮咳薬の新規抗うつ様作用の発見. 次世代を担う創薬・医療薬理学シンポジウム. 2009, 8,24 (東京).
- (18)Ogata, Y., Kawaura, K., Honda, S., Soeda, F., Shirasaki, T., Takahama, K. Ameliorating effect of cloperastine on tricyclic antidepressant-resistant depression rats. 第 82 回日本薬理学会年会. 2009, 3,16-18(横浜).
- (19)Inoue, M., Soeda, F., Shirasaki, T., Takahama, K. Cloperastine increases dopamine level in the nucleus accumbens of rats. 第 82 回日本薬理学会年会. 2009, 3,16-18 (横浜).
- (20)Honda, S., Soeda, F., Shirasaki, T., Takahama, K. The effect of methamphetamine (MAP) on GIRK channel expression in the brain. 第 82 回日本薬理学会年会. 2009, 3,16-18 (横浜).
- (21)Kadohisa, D., Yamamoto, G., Soeda, F., Shirasaki, T., Takahama, K. Combination of CP and D2 dopaminergic antagonist potently improves voiding dysfunction associated with CI in rats. 第 82 回日本薬理学会年会. 2009, 3,16-18 (横浜).
- (22)川浦一晃, 緒方雪乃, 井上雅子, 本田宗吉, 副田二三夫, 白崎哲哉, 高濱和夫. GIRK チャンネル阻害作用をもつ薬物は新規抗うつ作用をもつか? 薬学会第 129 年会大学院生シンポジウム. 2009, 3,26-28 (京都).
- (23)吉川雄二, 白崎哲哉, 副田二三夫, 高濱和夫. ドパミンニューロンに対するクロペラスチンおよび関連物質の作用の電気生理学的解析. 第 25 回薬学会九州支部会. 2008, 12,6-7(延岡, 宮崎).
- (24)川浦一晃, 緒方雪乃, 井上雅子, 島絵里子, 本田宗吉, 副田二三夫, 白崎哲哉, 高濱和夫. 多彩な薬理活性をもつ中枢性鎮咳薬の新規抗うつ様作用の発見. 第 61 回日本薬理学会西南部会. 2008, 11,28(米子, 鳥取).
- (25)井上雅子, 川浦一晃, 緒方雪乃, 本田宗吉, 白崎哲哉, 副田二三夫, 高濱和夫. クロペラスチンは脳内セロトニンより脳ドパミンをより増加させる. 第 61 回日本薬理学会西南部会. 2008, 11,28 (米子, 鳥取).
- (26)副田二三夫, 平川恵美, 井上雅子, 白崎哲哉, 高濱和夫. 脳海馬における GIRK チャンネルの発現レベルに対するエンリッチ環境飼育の影響. フォーラム 2008: 衛生薬学・環境トキシコロジー. 2008, 10,17(熊本).
- (27)緒方雪乃, 川浦一晃, 井上雅子, 本田宗吉, 副田二三夫, 白崎哲哉, 高濱和夫. 治療抵抗性うつ病モデルにおけるクロペラスチンの改善作用. 生体機能と創薬シンポジウム. 2008, 9,5-6(東京).
- (28)門久大介, 副田二三夫, 白崎哲哉, 高濱和夫. クロペラスチンとドパミン D2 受容体ブロッカーの併用は脳梗塞後排尿障害を著名に改善する. 第 15 回日本排尿機能学会. 2008, 9,11-13(東京).
- (29)木下瑞恵, 白崎哲哉, 副田二三夫, 高濱和夫. クロペラスチンの GIRK チャンネル活性抑制作用のサブタイプ特異性. 第 81 回日本薬理学会年会 (ミニシンポジウム). 2008, 3,26-28 (横浜).
- (30)副田二三夫, 甲斐菜穂子, 山本巖, Lubahn, D. B., Chambon, P., 白崎哲哉, 高濱和夫. エストロゲン受容体欠損マウスの排尿活動の無麻酔無拘束下での解析. ER の関与と雌雄差の存在. 日本薬学会第 128 年会. 2008, 3,26-28 (横浜).

- (31)木下瑞恵, 白崎哲哉, 副田二三夫, 高濱和夫. クロペラスチンは直接 GIRK チャネルを抑制するか? 第 60 回日本薬理学会西南部会. 2007, 11,22(宮崎).
- (32)副田二三夫, 甲斐菜穂子, 白崎哲哉, 高濱和夫. マウス脳海馬における GIRK チャネルの発現レベルに対する加齢の影響. 第 1 回トランスポーター研究会九州支部会. 2007, 11,24(熊本).
- (33)木下瑞恵, 白崎哲哉, 副田二三夫, 高濱和夫. クロペラスチンの GIRK チャネルに対する作用~GIRK1/2 サブユニット発現卵母細胞における解析~. 第 1 回トランスポーター研究会九州支部会. 2007, 11,24(熊本).
- (34)副田二三夫, 甲斐菜穂子, 山本巖, 白崎哲哉, 高濱和夫. エストロジェン受容体ノックアウトマウスおよび老化促進マウスの排尿機能評価とクロペラスチンの作用. 第 14 回日本排尿機能学会. 2007, 10,4(猪苗代・福島).
- (35)高濱和夫. 脳機能異常の画期的修復薬の開発. 新技術説明会. 2007, 7,27(キャンパス・イノベーションセンター, 東京).

〔図書〕(計 1 件)

- (1)Takahama, K., Shirasaki, T., Soeda, F. Central Mechanisms III: Neuronal Mechanisms of Action of Centrally-Acting Antitussives using Electrophysiological and Neurochemical Study Approaches Handbook of Experimental Pharmacology: Pharmacology and Therapeutic of Cough (eds. K. F. Chung, J. G. Widdcombe), Springer. pp.219-240 (2008)
(査読有)

〔産業財産権〕
出願状況(計 2 件)

- (1)
名称: 脳機能障害修復剤
発明者: 高濱和夫, 本田宗吉, 川上恵子, 川浦一晃, 副田二三夫, 白崎哲哉
権利者: 熊本大学
種類: 特許
番号: 特願 2010-104582
取得年月日: 2010 年
国内外の別: 国内
- (2)
名称: 「気分障害又は感情障害の治療薬」
発明者: 高濱和夫, 緒方雪乃, 井上雅子, 本田宗吉, 副田二三夫, 白崎哲哉

権利者: 熊本大学
種類: 特許
番号: 特願 2008-077752
出願年月日: 2008 年
国内外の別: 国内

〔その他〕
ホームページ等
<http://www.pharm.kumamoto-u.ac.jp/Labs/eisei/demh/main.html>

6. 研究組織
- (1)研究代表者
高濱 和夫 (TAKAHAMA KAZUO)
熊本大学・大学院生命科学研究部・教授
研究者番号: 8 0 1 5 0 5 4 8
- (2)研究分担者
白崎 哲哉 (SHIRASAKI TETSUYA)
熊本大学・大学院生命科学研究部・准教授
研究者番号: 3 0 2 6 4 0 4 7
- 副田 二三夫 (SOEDA FUMIO)
熊本大学・大学院生命科学研究部・助教
研究者番号: 1 0 3 3 6 2 1 6
- (3)連携研究者
山村 研一 (YAMAMURA KENICHI)
熊本大学・生命資源研究・支援センター・教授
研究者番号: 9 0 1 1 5 1 9 7
(H19:研究分担者)