

令和 5 年 5 月 19 日現在

機関番号：12501

研究種目：基盤研究(B) (一般)

研究期間：2020～2022

課題番号：20H03395

研究課題名(和文) 抗腫瘍活性植物アルカロイドの探索と合成による創薬研究

研究課題名(英文) Isolation and synthetic study of plant alkaloids possessing antitumor activity

研究代表者

北島 満里子 (KITAJIMA, Mariko)

千葉大学・大学院薬学研究院・准教授

研究者番号：60195261

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 13,600,000円

研究成果の概要(和文)：キョウチクトウ科、ゲルセミウム科、アカネ科、マチン科などの薬用資源植物の成分探索を行い、新規化合物を含むアルカロイド類を単離した。Gelsemium属植物より特異な構造を持つ新規微量モノテルペノイドインドールアルカロイドを見出し、その内のゲルセジン型アルカロイドについて不斉全合成を達成した。Adina属植物から新規インドールアルカロイド配糖体を見出した。微量天然物を含むモノテルペノイドインドールアルカロイド類やLycopodiumアルカロイドの不斉全合成研究を行った。Lycopodiumアルカロイドの不斉全合成を達成し、その絶対配置を決定した。取得化合物の生物活性評価を検討中である。

研究成果の学術的意義や社会的意義

現在の超高齢社会においてがんの罹患数と死亡数はともに増加し続けており、がんに対応するための新しい治療薬の開発が強く望まれている。本研究では、薬用資源植物からの抗腫瘍活性を有するアルカロイドの探索と、生物活性評価用サンプルの供給と合成法の確立に向けた微量天然アルカロイドなどの不斉全合成研究を実施し、新規微量アルカロイド類の取得とアルカロイド類の不斉全合成を達成した。今後、これら化合物の生物活性評価や構造活性相関研究等を進めることで新規抗腫瘍薬開発のためのリード分子の取得へとつながることが期待できる。

研究成果の概要(英文)：Alkaloids including new minor constituents were isolated from medicinal plant resources such as Apocynaceae, Gelsemiaceae, Rubiaceae, and Loganiaceae plants. Three new monoterpene indole alkaloids with a unique structure were found from Gelsemium elegans and asymmetric total synthesis of a gelsedine-type compound gelsevietmine-A was accomplished. A new pentacyclic monoterpene indole alkaloid glycoside securubenine was isolated from Adina rubescens and its enantioselective total synthesis was accomplished. Asymmetric total synthesis of huperzine H, a Lycopodium alkaloid with a novel skeleton, was achieved and its relative and absolute stereochemistry was established. Asymmetric total synthesis of some monoterpene indole alkaloids were studied. Evaluation of biological activities of isolated and synthetic compounds is in progress.

研究分野：天然物化学

キーワード：天然活性物質 生物活性物質の探索 アルカロイド 化学合成 構造解析

様式 C-19、F-19-1、Z-19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

超高齢社会においてがんの罹患数と死亡数はともに増加し続けており、がんに対応するための新しい治療薬の開発が強く望まれている。天然有機化合物はその多様な化学構造や生物活性をもつものが多いことから医薬品開発のための創薬リード分子として期待される。

2. 研究の目的

薬用資源植物からの新規アルカロイド成分の探索、生物活性未評価の微量天然物などの全合成、誘導体合成、取得化合物の活性評価を実施し、植物含有アルカロイド由来の抗腫瘍薬開発のための新たな創薬リード分子の取得を目指す。

3. 研究の方法

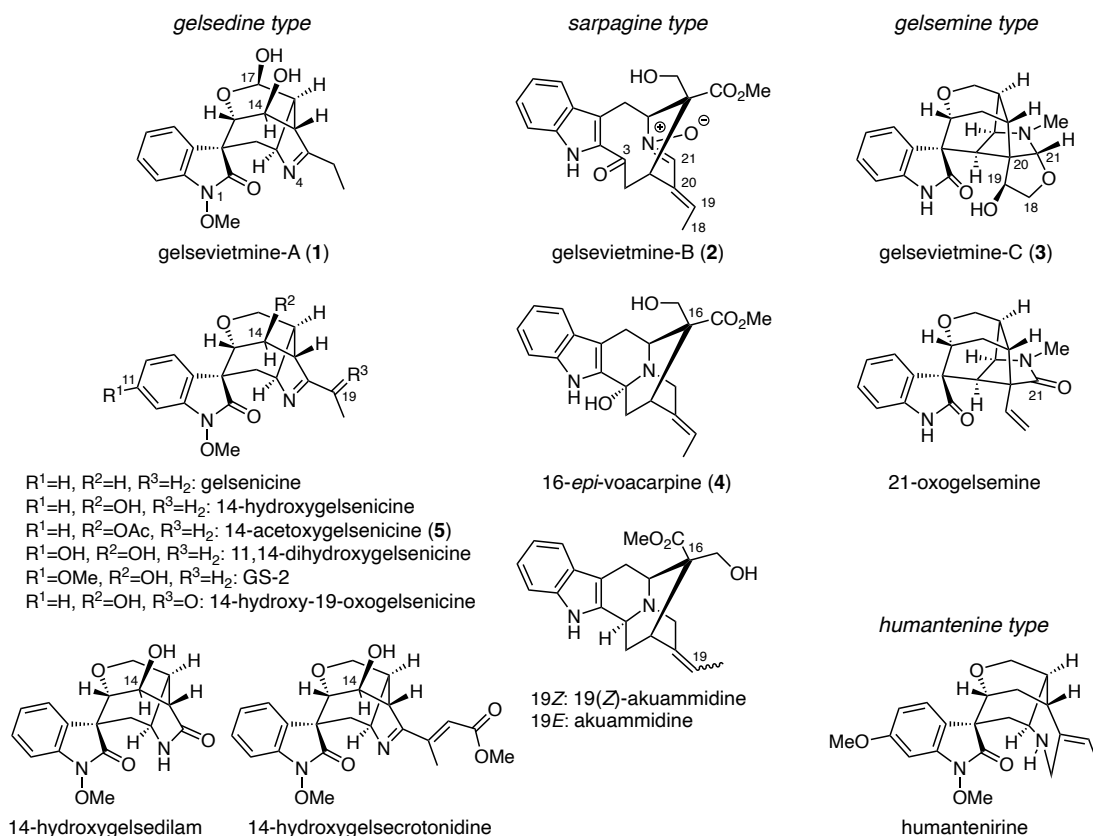
(1) 抗腫瘍活性を有するアルカロイドの探索のため、キョウチクトウ科 *Kopsia* 属、ゲルセミウム科 *Gelsemium* 属、アカネ科 *Ophiorrhiza* 属、*Adina* 属、マチン科 *Gardneria* 属などの薬用資源植物についてアルカロイド成分の詳細な探索を行い、微量化合物を含む種々のアルカロイド類を単離し、構造解析を行う。得られた化合物について活性評価を行う。

(2) 我々が見出した特異な骨格を有し、生物活性が未評価の微量天然物である *Kopsia* アルカロイド類や Iboga 型アルカロイド類、生物活性を有するモノテルペノイドインドールアルカロイド類、文献上絶対配置未決定の *Lycopodium* アルカロイドについて、絶対配置を含めた構造決定、活性評価用サンプルの供給、合成法の確立のため不斉全合成研究を行う。得られた化合物について活性評価を行う。

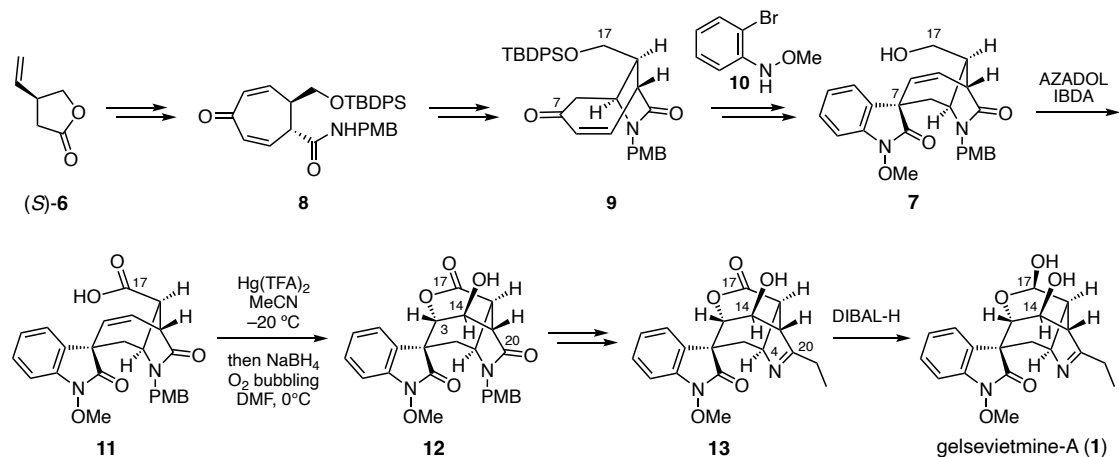
4. 研究成果

(1) キョウチクトウ科 *Kopsia* 属、ゲルセミウム科 *Gelsemium* 属、アカネ科 *Ophiorrhiza* 属、*Adina* 属、マチン科 *Gardneria* 属などの薬用資源植物について成分探索を行い、新規化合物を含むさまざまな構造を有するモノテルペノイドインドールアルカロイド類を単離した。

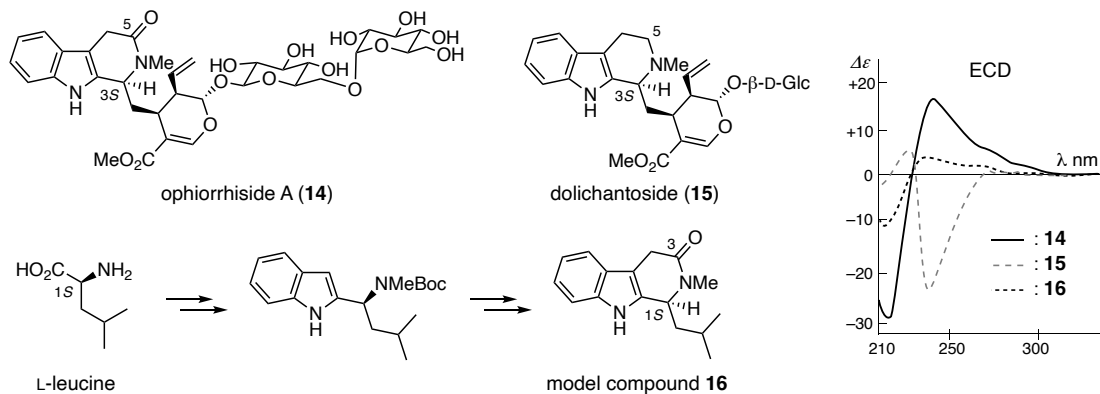
ゲルセミウム科 *Gelsemium* 属植物には本属植物に特徴的なアルカロイド類が含有されている。我々はこれまでに、その中の数種のゲルセジン型アルカロイドがヒト腫瘍細胞に対して細胞毒性作用を有することを見出している。そこで、これまでに詳細な研究がなされていないベトナム産 *Gelsemium elegans* の種子の成分探索を行った。その結果、微量成分である新規モノテルペノイドインドールアルカロイド3種 gelsevietmine-A (1), gelsevietmine-B (2), gelsevietmine-



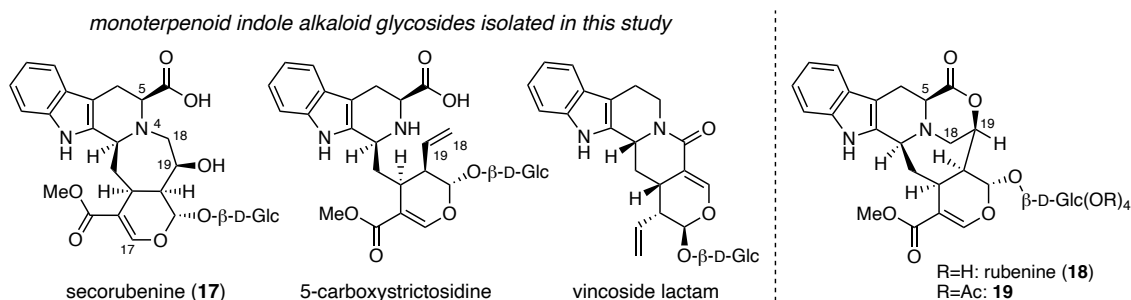
C (3)を見出した (*Tetrahedron*, 2022)。Gelsevietmine-A (1)は、ゲルセジン型アルカロイドで、17 位に水酸基を有し、ヘミアセタール構造を形成していることが構造的な特徴である。Gelsevietmine-B (2)はサルパギン型アルカロイドで、C-19-C-20 二重結合に連結した C-21 と N-4 で構成されたニトロソ構造を有する。本化合物は、同植物に共存する 16-*epi*-voacarpine (4) を過酸化水素で処理することにより得られたことからその構造を確認した。このようなニトロソ構造を有するものはモノテルペノイドインドールアルカロイドでは珍しく、その生物活性に興味もたれる。Gelsevietmine-C (3)は、ゲルセミン型アルカロイドのピロリジン環部分の C-20-C-21 にテトラヒドロフラン環が結合した構造を有するアルカロイドである。また、これら新規化合物と共に、既知アルカロイド 13 種 (ゲルセジン型 8 種、サルパギン型 3 種、ゲルセミン型 1 種、フマンテンニン型 1 種) を取得した。この中で、ゲルセジン型の 14-acetoxygelsenicine (5) がヒト腫瘍細胞に対して細胞毒性作用を有する。そこで、同じゲルセジン型アルカロイドである gelsevietmine-A (1) について、その絶対配置を含めた構造決定と生物活性評価用サンプルの供給、合成法の確立に向けて、不斉合成を行った。まず光学活性な既知のラクトン 6 を出発原料とし、我々が確立した方法により *N*<sub>α</sub>-メトキシオキシインドール 7 を合成した。すなわち、(S)-6 から七員環を有するアミド 8 に導き、続いて 8 に対して aza-Michael 反応を行うことで 7-azabicyclo[4.2.1]nonane 骨格を構築し 9 に導いた。続いて、9 よりアニリンユニット 10 とのカルボニル化を伴うクロスカップリング反応と立体選択的な分子内 Heck 反応を経て、*N*<sub>α</sub>-メトキシオキシインドール 7 を得た。次に一級水酸基を酸化してカルボン酸 11 としたのち、オキシ水銀化-ヒドロキシル化を行うことで、14 位に二級水酸基が導入され、3 位と 17 位間でラクトン環が形成された 12 を得ることができた。さらに 20 位へのエチル基の導入と N-4-C-20 位間のイミンの形成により 13 とし、最後にラクトンをラクトールに還元して gelsevietmine-A (1) を不斉合成することができた。合成した 1 は旋光性を含め各種スペクトルデータが天然物のものと完全に一致し、これにより gelsevietmine-A (1) の構造を絶対配置を含めて決定し、合成法を確立することができた。



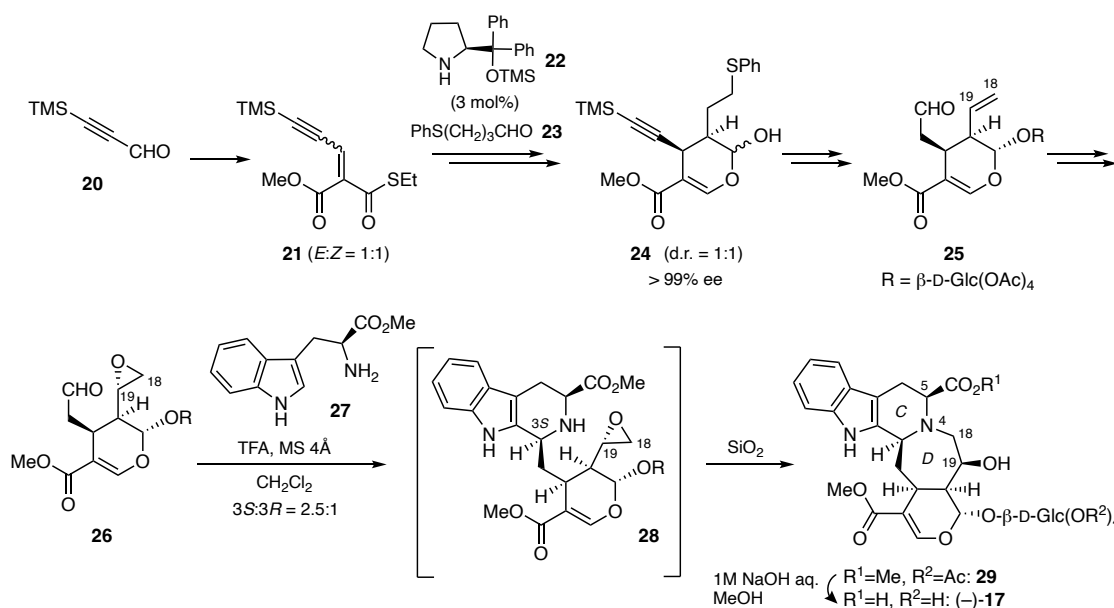
アカネ科 *Ophiorrhiza* 属植物は抗腫瘍活性を有するアルカロイドの camptothecin 類やβ-カルボリン型アルカロイドを生産し、我々はこれまでにタイ産 *Ophiorrhiza trichocarpon* から微量天然物の ophiorrhiside A (14)を見出している。本化合物はテトラヒドロ-β-カルボリン骨格の 3 位 (天然物のナンバリングでは 5 位) にカルボニル基をもつラクタム構造をとり、連続した二糖残基を有する珍しい構造のモノテルペノイドインドールアルカロイド配糖体である。3 位の立体化学は、生合成的観点から、同植物に共存する dolichantoside (15) と同様の *S* 配置であると推定した。一般的に、5 位にカルボニル基がない通常のテトラヒドロ-β-カルボリン型インドールアルカロイドの 3 位の絶対配置は、電子円二色性 (ECD) スペクトルにおける長波長領域 (270-300 nm 付近) のコットン効果の比較により経験的に決定することができる。しかし、5 位にカルボニル基を有する 14 とカルボニル基のない 15 では ECD が大きく異なっていた。そこで、14 の絶対配置を確認するため、L-ロイシンから 3 位にカルボニル基を有する光学活性なモデル化合物 16 を合成し、その ECD を天然物のスペクトルと比較した。その結果、両者が類似のコットン効果を示したことから、ophiorrhiside A (14) の 3 位の絶対配置は推定した通りの *S* 配置であり、その構造を確認することができた (*Heterocycles*, 2021)。



アカネ科 *Adina rubescens* は東南アジアに自生する植物で、南スマトラにおいてその樹皮が黄疸の治療に用いられてきた。本植物には配糖体型を含むモノテルペノイドインドールアルカロイド類が含有されていることが知られている。そこで、インドネシア産 *Adina rubescens* の含有成分の探索を行った。その結果、幹より新規モノテルペノイドインドールアルカロイド配糖体 securubinine (17) を見出した (*Chem. Pharm. Bull.*, 2022)。また、既知モノテルペノイドインドールアルカロイド配糖体 2 種もあわせて単離した。



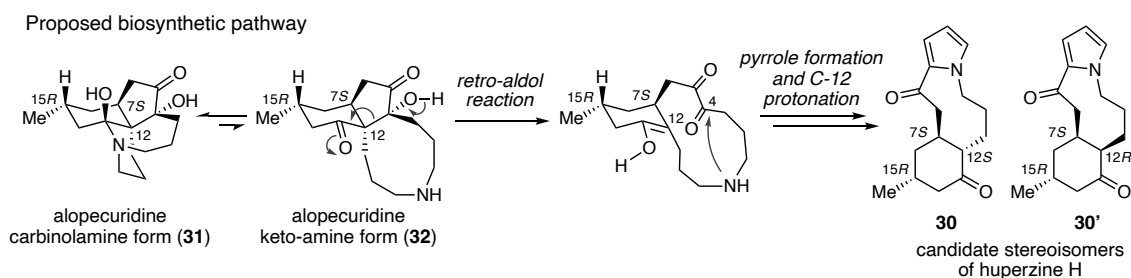
Securubinine (17) は、七員環を含む五環性のアルカロイドで、5 位にカルボキシ基、19 位に水酸基を有しており、*Adina rubescens* からの単離が報告されている rubenine (18) のラクトン部位が開環した構造を有すると推定された。Securubinine (17) をピリジン中無水酢酸でアセチル化したところ、予期せぬことに rubenine tetraacetate (19) が得られた。これは 17 のカルボン酸部位が酸無水物を経由して 19 位の水酸基と環化したためと考えられ、この結果からすべての立体化学が明らかになった。さらに絶対配置を含めた構造決定と生物活性評価用サンプルの供給に向けて不斉合成を行った。当研究室では rubenine (18) の不斉合成を達成しており、



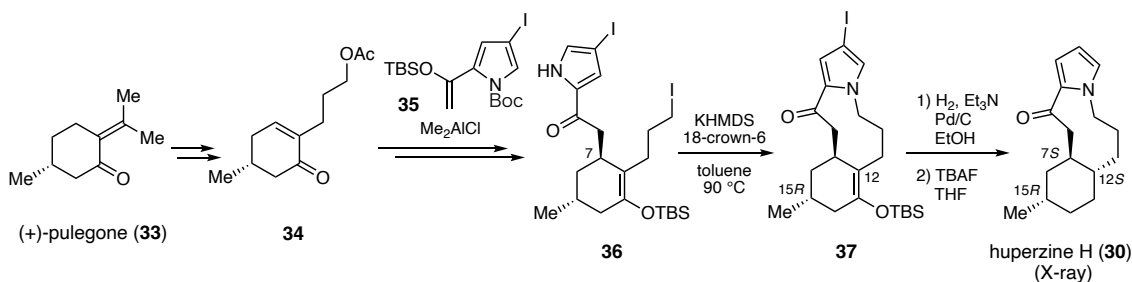
それに従って合成を行った。まず、市販の 3-trimethylsilylpropynal (**20**) からエンイン構造を有するマロン酸ハーフチオエステル **21** を調製した。次に二級アミン触媒 **22** を用いたアルデヒド **23** との anti 選択的な不斉 Michael 反応と、続くチオエステルの還元と自発的な分子内環化により光学活性なジヒドロピラン **24** を得た。**24** は、ジアステレオ選択的な糖鎖の導入、アルデヒド基と 18-19 位二重結合の構築を経て secologanin tetraacetate (**25**) に導いた。続いて 18-19 位二重結合を立体選択的にエポキシ化し、エポキシド **26** とした。得られた **26** と L-tryptophan methyl ester (**27**) を Pictet-Spengler 反応に付して立体選択的に C 環を構築し **28** を得た。続いてシリカゲルを用いてエポキシドの開環と D 環の構築を行うことで七員環を有する **29** に導いた。最後にアセチル基を除去し securubine (**17**) の不斉全合成を達成した。合成した **17** は旋光度を含め各種スペクトルデータが天然物のものと完全に一致し、これにより securubine (**17**) の構造を絶対配置を含めて決定することができた。

(2) 我々が見出した特異な骨格を有し、生物活性が未評価の微量天然物である *Kopsia* アルカロイド類や生物活性を有するモノテルペノイドインドールアルカロイド類、文献上絶対配置未決定の *Lycopodium* アルカロイドについて、絶対配置を含めた構造決定、活性評価用サンプルの供給、合成法の確立のため不斉全合成研究を行った。

Huperzine H (**30**) は、*Lycopodium* 属植物から単離報告された、九員環とピロール環を含む三環性骨格の特異な構造をもつアルカロイドである。本化合物は、平面構造が提唱されているが、3 つの不斉炭素 (C-7、C-12、C-15) の相対・絶対配置は未決定であり、その生物活性も報告されていない。そこで、合成化学的な構造決定と活性評価用サンプルの供給に向けて不斉全合成を行った。Huperzine H (**30**) は、生合成の観点から、fawcettimine 型リコポジウムアルカロイドである alopecuridine (**31**) より生成すると考えた。すなわち、alopecuridine のケト-アミン形 **32** から、retro-aldol 反応、続くピロール環の形成と C-12 位でのプロトン化により生合成されると考察した。本推定経路で生合成されると C-7 と C-15 位の絶対配置は、alopecuridine (**31**) の絶対配置が保持されるため、7*S*、15*R* であると考えた。しかし、12 位の立体化学は上記の考察からは推定できないため、可能な C-12 位の 2 つのジアステレオマーを合成することとした。



市販の (+)-pulegone (**33**) より既知の方法に従って光学活性なエノン **34** を合成した。得られた **34** とピロール誘導体 **35** を用いて Mukaiyama-Michael 反応を行い 7 位に所望の立体化学を構築後、ヨウ素体 **36** に導いた。これを KHMDS で処理して九員環を構築し **37** を得た。この際、ピロール環にヨウ素を導入することでピロール水素の酸性度が高くなり、ヨウ素がない場合に比べて収率良く環構築することができた。ピロール環上のヨウ素の除去とシリル基の脱保護により、熱力学的に安定と考えられる 12*S* 配置を有する、huperzine H の候補化合物の 1 つである **30** を単一異性体として得た。合成品の構造は X 線結晶構造解析を行うことで絶対配置を含めて決定した。天然物と合成品のスペクトルが旋光度も含めて一致したことから、huperzine H の構造を絶対配置を含めて **30** と決定することができた (*J. Org. Chem.*, 2022)。取得した天然物、合成したアルカロイド及び合成中間体について生物活性を評価中である。



## 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計8件（うち査読付論文 8件/うち国際共著 3件/うちオープンアクセス 0件）

1. 著者名 J. Sakamoto, M. Kitajima, H. Ishikawa	4. 巻 29
2. 論文標題 Total Syntheses of (+)-Villocaraine A, (-)-Apogeissoschizine, and (+)-Geissoschizine	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Chem. Eur. J.	6. 最初と最後の頁 e202300179
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1002/chem.202300179	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Y. Nakashima, T. Inoshita, M. Kitajima, H. Ishikawa	4. 巻 25
2. 論文標題 Asymmetric Total Synthesis of Senepodine F	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Org. Lett.	6. 最初と最後の頁 1151-1155
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1021/acs.orglett.3c00133	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 A. Yoshidome, J. Sakamoto, M. Kohara, S. Shiomi, M. Hokaguchi, Y. Hitora, M. Kitajima, S. Tsukamoto, H. Ishikawa	4. 巻 25
2. 論文標題 Divergent Total Syntheses of Hetero-Oligomeric Iridoid Glycosides	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Org. Lett.	6. 最初と最後の頁 347-352
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1021/acs.orglett.2c03965	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 J. Sakamoto, M. Kitajima, H. Ishikawa	4. 巻 70
2. 論文標題 Asymmetric Total Syntheses of Mitragynine, Speciogynine, and 7-Hydroxymitragynine	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Chem. Pharm. Bull.	6. 最初と最後の頁 662-668
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1248/cpb.c22-00441	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 A. Saito, C. Fujita, N. Kogure, N. T. Vungb, L. A. Haoc, H. Takayama, M. Kitajima	4. 巻 104
2. 論文標題 New Monoterpenoid Indole Alkaloids from <i>Gelsemium elegans</i> Seeds	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Tetrahedron	6. 最初と最後の頁 132572
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.tet.2021.132572	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 該当する

1. 著者名 N. Nakashima, J. Sakamoto, K. Rakumitsu, M. Kitajima, L. D. Juliawaty, H. Ishikawa	4. 巻 70
2. 論文標題 Secorubenine, a Monoterpenoid Indole Alkaloid Glycoside from <i>Adina rubescens</i> : Isolation, Structure Elucidation, and Enantioselective Total Synthesis	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Chem. Pharm. Bull.	6. 最初と最後の頁 187-191
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1248/cpb.c21-00931	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 該当する

1. 著者名 S. Shiomi, K. Wilailak, W. Soutome, H. Takayama, M. Kitajima, H. Ishikawa	4. 巻 87
2. 論文標題 Asymmetric Total Synthesis and Structure Elucidation of Huperzine H	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 J. Org. Chem.	6. 最初と最後の頁 3730-3735
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/acs.joc.1c02672	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 該当する

1. 著者名 T. Onozawa, N. Kogure, H. Takayama, M. Kitajima	4. 巻 102
2. 論文標題 Elucidation of Absolute Configuration of Ophiorrhisine A by Comparison of ECD Spectra with That of Model Chiral Compound Having a 1,2,3,4-Tetrahydro- <i>-carbolin-3-on</i> Skeleton	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Heterocycles	6. 最初と最後の頁 35-43
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3987/COM-20-14351	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

〔学会発表〕 計24件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 0件）

1. 発表者名 晝間大樹, 坂元寿輝弥, 北島満里子, 石川勇人
2. 発表標題 -カルボリン型モノテルペノイドインドールアルカロイド配糖体類の全合成
3. 学会等名 日本薬学会第143年会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 森上緑介, 西岡秀奈美, 塩見慎也, 北島満里子, 石川勇人
2. 発表標題 アレンカルボキシラートを經由する新規インドール合成法の開発
3. 学会等名 日本薬学会第143年会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 植木理奈, 中嶋なな子, 北島満里子, 石川 勇人
2. 発表標題 Gardneria multifloraの成分探索研究
3. 学会等名 日本薬学会第143年会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 松宮諭史, 高野隼輔, 多田隈太輝, 高山廣光, 北島満里子, 石川勇人
2. 発表標題 TRPチャンネルアンタゴニスト活性を有するIboga型インドールアルカロイド類の不斉全合成研究
3. 学会等名 第39回メディシナルケミストリーシンポジウム
4. 発表年 2022年



1. 発表者名 晝間大樹, 吉留あきほ, 坂元寿輝弥, 北島満里子, 石川勇人
2. 発表標題 -シアノトリプタミンを用いたピロリジノインドリン骨格構築法の開発と天然物全合成への応用
3. 学会等名 第48回反応と合成の進歩シンポジウム
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 坂元寿輝弥, 北島満里子, 石川勇人
2. 発表標題 カイソシジン, アポカイソシジン, ピロカリンAの全合成と生合成経路の考察
3. 学会等名 第48回反応と合成の進歩シンポジウム
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 坂元寿輝弥, 中嶋なな子, 北島満里子, Lia D. Juliaty, 石川勇人
2. 発表標題 Adina rubescens含有新規アルカロイドsecorubenineの単離、構造決定および不斉全合成
3. 学会等名 日本薬学会第142年会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 塩見慎也, 平田一真, 森田暁洋, 富永翔太, 小暮紀行, 高山廣光, 北島満里子, 石川勇人
2. 発表標題 有機分子触媒を用いた光学活性3,3-二置換ピペリジン骨格構築法の開発
3. 学会等名 日本薬学会第142年会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 今岡聖, 真鍋ひとみ, 高山廣光, 北島満里子, 石川勇人
2. 発表標題 Kopsia arborea含有インドールアルカロイドArboflorineの不斉全合成研究
3. 学会等名 第119回有機合成シンポジウム
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 西岡秀奈美, 福田勇斗, 北島満里子, 高山廣光, 石川勇人
2. 発表標題 Kopsiaアルカロイドの全合成を指向した新規インドール合成法の開発研究
3. 学会等名 第47回反応と合成の進歩シンポジウム
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 中嶋なな子, 北島満里子, Lia D. Juliawaty, 石川勇人
2. 発表標題 Adina rubescens含有アルカロイドの探索研究
3. 学会等名 第65回日本薬学会関東支部大会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 塩見慎也, Kaewsri Wilailak, 早乙女航, Thongsornkleeb Charnsak, 高山廣光, 北島満里子, 石川勇人
2. 発表標題 転位型新規LycopodiumアルカロイドHuperzine Hの不斉全合成
3. 学会等名 第65回日本薬学会関東支部大会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 高野隼輔, 原口敬佑, 宮路和則, 浅場絢ヌネツ, 小暮紀行, 高山廣光, 北島満里子
2. 発表標題 lboga型インドールアルカロイドVoacangine類及びChippine類の不斉全合成研究
3. 学会等名 日本薬学会第141年会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 今岡聖, 真鍋ひとみ, 小暮紀行, 高山廣光, 北島満里子
2. 発表標題 KopsiaアルカロイドArboflorineの不斉全合成研究
3. 学会等名 日本薬学会第141年会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 西岡秀奈美, 齊藤惇, 福田勇斗, 小暮紀行, 高山廣光, 北島満里子
2. 発表標題 新規 Kopsiaアルカロイドkopsiyunnanine Lの全合成研究
3. 学会等名 日本薬学会第141年会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 小暮紀行, 森田暁洋, 富永翔太, 高山廣光, 北島満里子
2. 発表標題 有機分子触媒を用いた光学活性3,3-二置換ピペリジン骨格構築法の開発とインドールアルカロイド合成への応用
3. 学会等名 第62回天然有機化合物討論会
4. 発表年 2020年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

千葉大学 大学院薬学研究院 中分子化学研究室  
<https://www.p.chiba-u.jp/lab/skb/index.html>

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
--	---------------------------	-----------------------	----

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関			
ベトナム	Kinh Bac University	National Institute of Forensic Medicine		
インドネシア	Institut Teknologi Bandung			
タイ	Chulabhorn Graduate Institute			