

科学研究費助成事業（科学研究費補助金）研究成果報告書

平成 25 年 5 月 23 日現在

機関番号：	3 2 6 5 9
研究種目：	基盤研究 (C)
研究期間：	2009～2012
課題番号：	2 1 5 9 0 0 2 3
研究課題名（和文）	オートファジーの誘導を標的とする新規抗腫瘍活性天然物の探索研究
研究課題名（英文）	Research on natural products with autophagy-dependent anti-tumor activity
研究代表者	
	三巻 祥浩 (MIMAKI YOSHIHIRO)
	東京薬科大学・薬学部・教授
	研究者番号：9 0 2 2 9 7 9 0

研究成果の概要（和文）：オートファジーの誘導を標的とする新規抗腫瘍活性天然物の探索を目的に、ヒガンバナ科植物 *Lycoris albiflora* の鱗茎、ハマビシ科 *Larrea tridentata* の地上部、ビャクダン科 *Santalum album* の材、ユリ科 *Fritillaria meleagris* の鱗茎、キンボウゲ科 *Adonis aestivalis* の種子について、HL-60 白血病細胞に対する細胞毒性を指標に成分探索を行った。その結果、*L. albiflora* の鱗茎より単離されたフェナンスリジン型アルカロイドのリコリシジノールが HL-60 細胞および HSC-2 口腔がん細胞に対して、非常に低濃度（HL-60: IC₅₀ 0.018 μM; HSC-2: IC₅₀ 0.053 μM）でアポトーシス型の細胞死を誘導した。HSC-2 細胞をリコリシジノールで処理すると、HSC-2 細胞は一過性のオートファジーの発現を経てアポトーシスへと誘導されたが、このときオートファジー阻害剤を添加するとリコリシジノールのアポトーシス誘導活性は減弱した。したがって、リコリシジノールの HSC-2 細胞に対する強力なアポトーシス型細胞死誘導活性に、培養の初期に観察される一過性のオートファジーの発現が寄与していることが示唆された。そのほかに、*L. tridentata* の地上部、*S. album* の材、*F. meleagris* の鱗茎、*A. aestivalis* の種子から、腫瘍細胞にアポトーシス型の細胞死を誘導する二次代謝産物が単離されたが、オートファジーの発現は確認されなかった。

研究成果の概要（英文）：To discover natural products with autophagy-dependent anti-tumor activity, cytotoxicity-guided fractionations were carried out with the methanolic extracts of *Lycoris albiflora* bulbs, *Larrea tridentata* aerial parts, *Santalum album* heartwood, *Fritillaria meleagris* bulbs and *Adonis aestivalis* seeds. As a result, lycoricidinol, a phenanthridine-type alkaloid, which potently induced apoptotic cell death in both HL-60 human promyelocytic leukemia cells and HSC-2 human oral squamous cell carcinoma cells with IC₅₀ values of 0.018 μM and 0.053 μM, respectively, was isolated from *L. albiflora* bulbs. Lycoricidinol induced transient autophagy at the early stage of the apoptotic cell death process in HSC-2 cells. An autophagy inhibitor decreased the potent apoptosis-inducible activity of lycoricidinol, which suggests that the transient autophagic induction is associated with the strong apoptotic cell death of HSC-2 cells by lycoricidinol. Several secondary metabolites isolated from *H. brachyandrus*, *L. tridentata*, *S. album*, *F. meleagris* and *A. aestivalis* exhibited apoptosis-inducible activity in cultured tumor cells, but did not induce autophagy.

交付決定額

（金額単位：円）

	直接経費	間接経費	合計
2009 年度	1,200,000	360,000	1,560,000
2010 年度	900,000	270,000	1,170,000
2011 年度	700,000	210,000	910,000
2012 年度	700,000	210,000	910,000
年度			
総計	3,500,000	1,050,000	4,550,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：薬学・化学系薬学

キーワード：抗腫瘍活性、細胞毒性、オートファジー、アポトーシス、*Lycoris albiflora*、アルカロイド、リコリシジノール、*Larrea tridentata*、*Santalum album*、*Fritillaria meleagris*、*Adonis aestivalis*、アルカロイド、リグナン、テルペノイド、ステロイド

1. 研究開始当初の背景

細胞傷害性の分子標的抗がん剤としてはトポイソメラーゼ阻害薬や微小管作用薬、細胞非傷害性の分子標的抗がん剤としてはシグナル伝達阻害薬、細胞周期作用薬、血管新生阻害薬、マトリックスメタロプロテアーゼ阻害薬などがある。これら抗がん剤によって腫瘍細胞は1型プログラム細胞死であるアポトーシスに特徴的な形態、すなわち細胞収縮、核クロマチンの凝集、膜構造の変化、核DNAの断片化、細胞の断片化などの形態を示して死滅する。アポトーシスは、細胞質や核において特定のタンパク質と核DNAの分解カスケードが主な反応であり、細胞質中のオルガネラや細胞膜はほぼ正常に保たれるため、細胞の内容物は漏出せず、ネクローシスで見られるような炎症反応は起こらない。それゆえ、抗がん剤の開発にはおいてはアポトーシスの誘導能が重要視されてきた。

近年アポトーシスとは異なる細胞死があることが数多く報告され、その1つにオートファジーがある。オートファジーはリソソームによる自食作用である。不必要なタンパク質や古い細胞内小器官を恒常性維持のためにリサイクルする細胞内自己タンパク質分解機構であり、隔離膜によって取り囲まれたオートファゴソームの形成を特徴とする。Clarkeはオートファジーを2型のプログラム細胞死と定義した [Clarke P. G., *Anat. Embryol.*, **181**, 195-213 (1990)]。最近、いくつかの抗がん剤が腫瘍細胞に対してオートファジーを誘導することが報告されている [Kondo Y. *et al.*, *Nat. Rev. Cancer*, **5**, 726-734 (2005)]。たとえば、エストロゲン受容体を標的とするタモキシフェンは、乳がん細胞にオートファジーを誘導する [Scarlatti F. *et al.*, *J. Biol. Chem.*, **279**, 18384-18391 (2004)]。また、 γ -線照射も、乳がん、大腸がん、前立腺がん、悪性神経膠腫などの培養細胞にオートファジーを誘導する [Paglin S. *et al.*, *Cancer Res.*, **61**, 439-444 (2001); Ito H. *et al.*, *Int. J. Oncol.*, **26**, 1401-1410 (2005)]。さらに、天然物ではワインなどに含まれるポリフェノールのレスベラトロールが卵巣がん細胞に [Opipari A. W. *et al.*, *Cancer Res.*, **64**, 696-703 (2004)]、ダイズサポニンの1種が大腸がん細胞に [Ellington A. A. *et al.*, *Carcinogenesis*, **26**,

159-167 (2005)]、それぞれオートファジーを誘導することが報告されている。しかしながら、オートファジーの誘導に着目した抗がん剤の探索は始まったばかりであり、特に天然物を対象とした系統的かつ本格的な探索研究は国内、国外を問わず、ほとんど実施されていない。すなわち、オートファジーの誘導を標的とした本格的な天然物の探索研究は申請者らの研究が初めての例となる。

2. 研究の目的

本研究では、2型プログラム細胞死ともいわれているオートファジーの誘導を標的とする新規抗腫瘍活性天然物の探索を目的とする。1型プログラム細胞死であるアポトーシスを誘導する天然物やそれをシードとした新規抗がん剤の開発に関する研究は現在まで幅広く行われてきたが、オートファジーの誘導を指標とした天然物の探索研究の例は非常に少ない。オートファジーとアポトーシスの関係は複雑であるが、オートファジーがアポトーシスに対してアゴニスト的に影響を及ぼすことや、アポトーシスとは完全に独立して細胞死を誘導する例も報告されている。したがって、オートファジーの誘導を作用メカニズムとする抗腫瘍活性物質の探索は、Bcl-2を高発現した腫瘍細胞、p53の変異や欠失した腫瘍細胞、Aktを高発現した腫瘍細胞など、アポトーシス耐性腫瘍に対する新しいがん治療薬の開発へと繋がるものが強く期待される。

3. 研究の方法

1) 抽出・分離・精製

ヒガンバナ科植物 *Lycoris albiflora* の鱗茎、ハマビシ科 *Larrea tridentata* の地上部、ビャクダン科 *Santalum album* の材、ユリ科 *Fritillaria meleagris* の鱗茎、キンポウゲ科 *Adonis aestivalis* の種子を、それぞれメタノールを用いて抽出した。これらのエキスについて、HL-60白血球細胞に対する細胞毒性を指標に、多孔質ポリスチレン樹脂 (Diaion HP-20[®])、シリカゲル、ODSを充填したカラムクロマト、分取HPLCなど、各種クロマトグラフィーを駆使して活性成分の単離を行った。

2) 構造決定 NMRを中心としたスペクトル (¹H NMR、¹³C NMR、1D selective TOCSY、¹H-¹H COSY、HMQC、HMBC、HSQC-TOCSY、2D TOCSY、NOESY、ROESYなど) 解析および化学的手法により、単離した化合物の化

学構造を明らかにした。

3) 活性評価

培養腫瘍細胞に対する細胞毒性は MTT 法など、一般的に行われている方法に準じて実施した。オートファジー誘導活性は、細胞空胞化およびオートファゴソームの形成、LC3 (Atg8) タンパク質のオートファゴソームへの集積により評価した。

3-1) 空胞化およびオートファゴソームの形成の確認：オートファジーが誘導されると細胞質の一部が隔離膜によってランダムに囲まれ、直径約 1 μm のオートファゴソームが形成される。アクリジンオレンジ染色法で酸性オルガネラであるオートファゴソームを染色し、透過型電子顕微鏡を用いて細胞を観察した。はじめに細胞を $1 \times 10^5/\text{mL}$ の濃度で 96 穴プレートに 1 mL/well ずつ播種し、24 時間培養した。必要に応じ培地交換のために上清培地を除き、ネガティブコントロールにはアミノ酸添加のメディウムを、ポジティブコントロールはアミノ酸非添加のメディウムをそれぞれ新培地として 1 mL ずつ加えた。薬物 (天然物) を細胞に投与し、一定時間接触させた。ポジティブコントロールには Ca^{2+} 、 Mg^{2+} -フリー PBS を加えた。顕微鏡で観察する直前にアクリジンオレンジ試薬 (Axiovert 100M[®], 100 $\mu\text{g}/\text{mL}$) を 100 μL 加え、酸性オルガネラを観察した。

3-2) LC3 (Atg8) タンパク質のオートファゴソームへの集積の確認：オートファゴソーム結合タンパク質である LC3 を蛍光タンパク質 GFP で標識し、蛍光顕微鏡を用いてオートファジーをモニターした。まず細胞を約 $1 \times 10^5/\text{mL}$ の濃度で 24 穴プレートに 1 mL/well ずつ播種し、24 時間培養した。培養後、細胞の培地を交換した。別に、Opti MEM 1、FuGENE[®] HD Transfection Reagent、LC3-GFP 融合タンパク質発現プラスミド DNA を混合し、室温で 15 分放置して FuGENE-DNA の複合体をつくり、これを各 well に加えた。さらに 12~24 時間培養してトランスフェクションさせ、GFP の蛍光を蛍光顕微鏡で観察してトランスフェクションが進行していることを確認した。その後培地交換とともに薬物を加え、細胞死の過程を継続的に蛍光顕微鏡、共焦点レーザー顕微鏡を用いて観察した。オートファゴソームを細胞質内の GFP-LC3 のドットとして確認した。

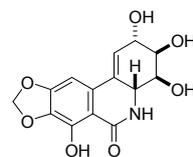
3-3) アポトーシス誘導活性の評価：細胞周期の解析 (フローサイトメーターによるアポトーシス細胞に特徴的な sub-G₁ 細胞の検出)、断片化 DNA の観測、細胞形態の観察 (核 DNA を Hoechst 33342 などの DNA 結合性蛍光色素で染色し、蛍光顕微鏡により観察)、caspase-3、caspase-8、caspase-9 の活性化 (Caspase-Glo[™] (Promega 社) を用い、caspase の活性化に比例して発生する発光をルミノメーターによ

り測定) などにより確認した。

4. 研究成果

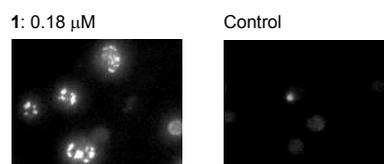
1) *Lycoris albiflora* 鱗茎の細胞毒性成分

L. albiflora 鱗茎のメタノール抽出エキスは、HL-60 細胞に対して比較的強い細胞毒性 (IC_{50} 1.7 $\mu\text{g}/\text{mL}$) を示した。同エキスを Diaion HP-20[®] を充填したカラムクロマトに付し、順次極性を下げながら溶出させたところ、活性はメタノール溶出画分に集中した (0.045 $\mu\text{g}/\text{mL}$)。同画分の活性成分を精査したところ、フェナンスリジン型アルカロイドのリコリジノール (**1**) が同定された。**1** は、HL-60 細胞 (IC_{50} 0.018 μM) のほか、既存の抗がん剤が効きにくい HSC-2 口腔がん細胞に対しても強い細胞毒性を示した (IC_{50} 0.053 μM)。



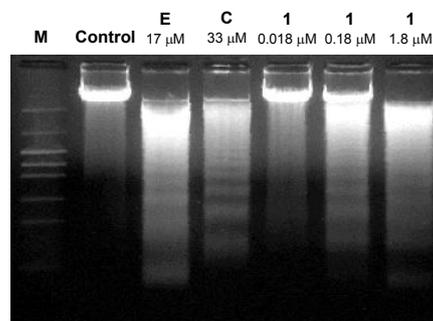
Lycoricidinol (**1**)

1 で処理した HL-60 細胞および HSC-2 細胞を染色した後、顕微鏡観察したところ、細胞の萎縮やクロマチンの凝集など、アポトーシス細胞に特徴的な形態的变化を示した。



HL-60 cells stained with DAPI (24 h)

さらに、**1** で処理した HL-60 細胞および HSC-2 細胞について、DNA を抽出してアガロースゲル電気泳動を実施し、併せて caspase-3 活性を測定した。その結果、両細胞において DNA の断片化と caspase-3 の活性化が認められた。以上のことから、**1** は HL-60 細胞および HSC-2 細胞に対して、アポトーシス型の細胞死を誘導することが明らかとなった。

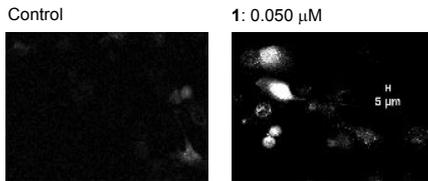


Induction of DNA fragmentation by **1** in HL-60 cells (24 h)
M, marker; E, etoposide; C, cisplatin

	Absorbance at 405 nm
Control	0.060 ± 0.025
Etoposide (17 μM)	0.33 ± 0.025
Cisplatin (33 μM)	0.21 ± 0.058
1 (0.018 μM)	0.058 ± 0.023
1 (0.18 μM)	0.25 ± 0.065
1 (1.8 μM)	0.19 ± 0.025

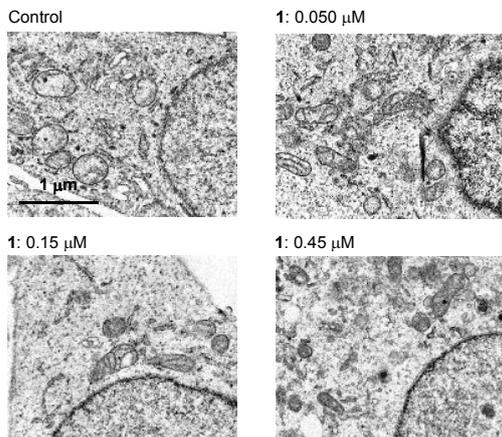
Caspase-3 activity in etoposide-, cisplatin- or **1**-treated HL-60 cell lysate

アポトーシス誘導とは別途、**1** にオートファジー誘導活性があるか否か、LC3-GFP 遺伝子をトランスフェクションした HSC-2 細胞を用いて評価した。その結果、**1** で 3 時間処理した HSC-2 細胞において、オートファゴソームマーカーである LC3 タンパクの発現および集積が認められた。



HSC-2 cells transfected with a GFP-LC3 expression vector

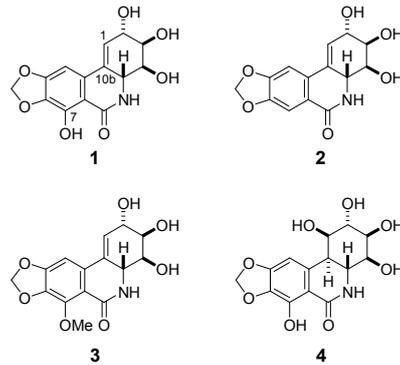
一方、**1** で処理した HSC-2 細胞の透過型電子顕微鏡による観察では明らかなオートファゴソームの形成は確認できなかったが、ミトコンドリアの萎縮および黒変性が認められた。同様の現象は、過去にモルヒノンが HL-60 細胞にオートファジーによる細胞死を誘導する際にも認められている [Takeuchi R. *et al.*, *Anticancer Res.*, **26**, 3343-3348 (2006)]。



Morphological changes induced by **1** in HSC-2 cells

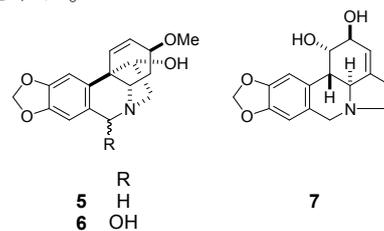
また、オートファジーの阻害剤である 3-メチルアデニンとの併用により **1** の細胞毒性は減弱した。以上の結果より、**1** は HSC-2 細胞に対し、一過性のオートファジー発現を経てアポトーシスを誘導し、この一過性のオートファジーの発現が **1** の HSC-2 細胞に対する強力なアポトーシス型細胞死誘導活性に寄与していることが示唆された。

1 の類縁物質として、リコリシジン (**2**) も単離され、また **1** をジアゾメタンで処理して 7-O-メチル化体 (**3**) を得た。さらに、*L. albiflora* と近縁の *Habranthus brachyandrus* より得られたパンクラティスタチン (**4**) も含めて、フェナンスリジン型アルカロイドの構造活性相関について考察した。その結果、**1** の細胞毒性が最も強く、7 位水酸基、1 位/10b 位間の二重結合は、いずれも **1** の強力な細胞毒性の発現に必須であることが明らかとなった。



	HL-60 (IC ₅₀ μM)	HSC-2 (IC ₅₀ μM)
1	0.018	0.050
2	0.15	1.7
3	4.6	38
4	0.16	1.1
etoposide	0.42	17
cisplatin	1.3	16

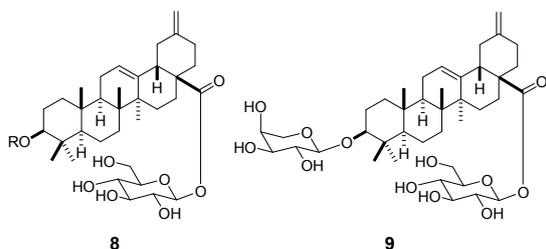
そのほか、比較的強い細胞毒性を示すアルカロイドとして、クリナン型アルカロイドのハエマンタミン (**5**: HL-60, IC₅₀ 1.6 μM; HSC-2, IC₅₀ 28 μM)、(±)-ハエマンチジン (**6**: HL-60, IC₅₀ 2.0 μM; HSC-2, IC₅₀ 13 μM)、ピロロフェナンスリジン型アルカロイドのリコリン (**7**: HL-60, IC₅₀ 1.1 μM; HSC-2, IC₅₀ 5.1 μM) などが得られた。



2) *Larrea tridentata* 地上部の細胞毒性成分

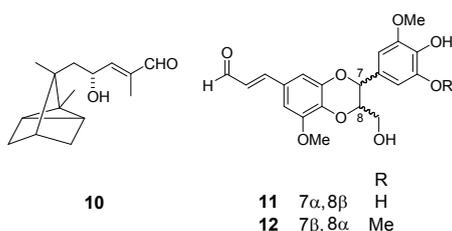
L. tridentata 地上部のメタノール抽出エキスより、13 種の新規化合物を含む 25 種のトリテルペン配糖体を単離した。トリテルペン配糖体のなかには強い細胞毒性を示すものもあるが、その作用は界面活性作用など非特異的な細胞膜の破壊によるものが多い。*L. tridentata* から単離された 2 種の 30-ノルトリテルペン配糖体 (**8**, **9**) は、HL-60 細胞に対してアポトーシス型の細胞死を誘導した。 (**8**:

IC₅₀ 10 μM; **9**: IC₅₀ 6.0 μM)



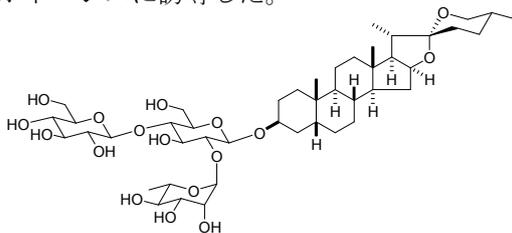
3) *Santalum album* 材の細胞毒性成分

S. album 材のメタノール抽出エキスより、4 種の新規化合物を含む 7 種の α -サンタラン型セスキテルペンと、1 種の新規化合物を含む 5 種のリグナンを単離した。新規セスキテルペン (**10**) は、正常肺繊維芽細胞に細胞毒性を示すことなく、HL-60 細胞に対してアポトーシス型の細胞死を誘導し、その活性の強度はシスプラチンと同程度であった。(10: IC₅₀ 2.2 μM; シスプラチン: IC₅₀ 1.8 μM) また、2 種のリグナン (**11** (新規化合物)、**12**) は、HL-60 細胞に加え、A549 肺腺がん細胞に対して、アポトーシス型の細胞死を誘導した。(11: HL-60, IC₅₀ 1.5 μM; HSC-2, IC₅₀ 14 μM; **12**: HL-60, IC₅₀ 4.3 μM; HSC-2, IC₅₀ 20 μM)

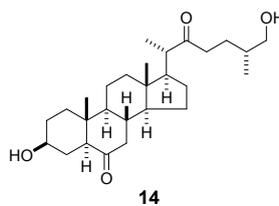


4) *Fritillaria meleagris* 鱗茎の細胞毒性成分

F. meleagris 鱗茎のメタノール抽出エキスより、10 種の新規化合物を含む 18 種のステロイド配糖体を単離した。その結果、5 β -スピロスタノール配糖体 (**13**) とコレスタン誘導体 (**14**) は HL-60 細胞に対してアポトーシスを誘導した。このとき、**13** と接触させた HL-60 細胞は sub-G₁ の細胞の増加が認められたが、**14** と接触させた HL-60 細胞では G₂/M 期の細胞も増加しており、両者は異なるメカニズムで HL-60 細胞をアポトーシスに誘導していることが示唆された。また、*Fritillaria* 属植物などに特徴的に含まれる (22R)-スピロソラノール配糖体 (**15**) は、A549 細胞をアポトーシスに誘導した。

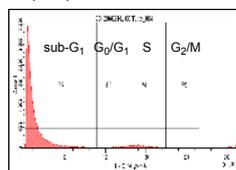


13

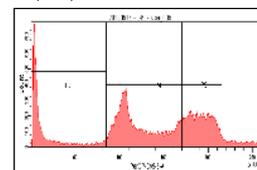


14

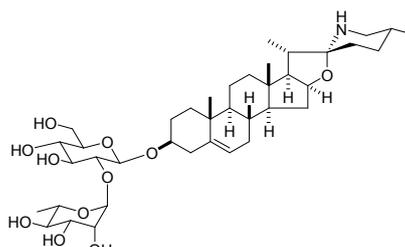
13 (24 h)



14 (24 h)



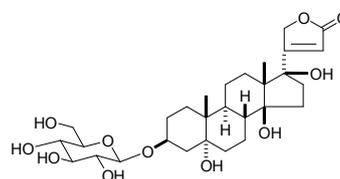
HL-60 cell populations



15

5) *Adonis aestivalis* 種子の細胞毒性成分

A. aestivalis 種子のメタノール抽出エキスより、4 種の新規化合物を含む 5 種の強心ステロイドとその配糖体を単離した。**16** は、HL-60 細胞や HSC-2 細胞などの腫瘍細胞に対し、選択的にアポトーシスを誘導した。



16

以上、*L. tridentata* 地上部、*S. album* 材、*F. meleagris* 鱗茎、*A. aestivalis* の種子から、腫瘍細胞にアポトーシス型の細胞死を誘導する二次代謝産物が単離されたが、オートファジーの発現は確認されなかった。

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 6 件)

1) Matsuo Y., Mimaki Y., Lignans from *Santalum album* and their cytotoxic activities. *Chem. Pharm. Bull.*, **58**, 587-590 (2010).

2) Jitsuno M., Mimaki Y., Triterpene glycosides

from the aerial parts of *Larrea tridentata*. *Phytochemistry*, **71**, 2157-2167 (2010).

3) Jitsuno M., Yokosuka A., Hashimoto K., Amano O., Sakagami H., Mimaki Y., Chemical constituents of *Lycoris albiflora* and their cytotoxic activities. *Nat. Prod. Commun.*, **6**, 187-192 (2011).

4) Matsuo Y., Mimaki Y., α -Santalol derivatives from *Santalum album* and their cytotoxic activities. *Phytochemistry*, **77**, 304-311 (2012).

5) Kubo S., Kuroda M., Matsuo Y., Masatani D., Sakagami H., Mimaki Y., New cardenolides from the seeds of *Adonis aestivalis*. *Chem. Pharm. Bull.*, **60**, 1275-1282 (2012).

6) Matsuo Y., Shinoda D., Nakamaru A., Mimaki Y., Steroidal glycosides from the bulbs of *Fritillaria meleagris* and their cytotoxic activities. *Steroids*, **78**, 670-682 (2013).

〔学会発表〕 (計 13 件)

1) Jitsuno M., Yokosuka A., Mimaki Y., Hashimoto K., Sakagami H. Chemical structures of the constituents in *Habranthus brachyandrus* and *Lycoris albiflora* and their cytotoxicity. The 50th Annual Meeting of the American Society of Pharmacognosy, June, 2009, Hawaii, USA.

2) 實野真季、三卷祥浩、伝承生薬の化学成分 (14) *Larrea tridentata* の化学成分について (2)、日本生薬学会 第 56 回年会、2009 年 10 月、京都

3) 松尾侑希子、三卷祥浩、ビャクダン (*Santalum album*) の細胞増殖抑制活性成分について (4)、日本薬学会 第 130 年会、2010 年 3 月、岡山

4) 實野真季、横須賀章人、三卷祥浩、橋本 研、坂上 宏、ヒガンバナ科植物 *Habranthus brachyandrus* および *Lycoris albiflora* の化学成分と細胞毒性活性について (5)、日本薬学会 第 130 年会、2010 年 3 月、岡山

5) 實野真季、三卷祥浩、伝承生薬の化学成分 (15) *Larrea tridentata* の化学成分について (3)、日本生薬学会 第 57 回年会、2010 年 9 月、徳島

6) 松尾侑希子、三卷祥浩、ビャクダン (*Santalum album*) の細胞増殖抑制活性成分について (5)、日本生薬学会 第 57 回年会、2010 年 9 月、徳島

7) 篠田大輔、松尾侑希子、三卷祥浩、ユリ科植物の化学成分 (70) *Fritillaria meleagris* の成分について、日本生薬学会 第 57 回年会、2010 年 9 月、徳島

8) 實野真季、横須賀章人、三卷祥浩、橋本 研、天野 修、坂上 宏、ヒガンバナ科植物 *Habranthus brachyandrus* および *Lycoris albiflora* の化学成分と細胞毒性に関する研究 (6)、第 18 回 天然薬物の開発と応用シンポジウム、2010 年 11 月、東京

9) 篠田大輔、中丸愛菜、松尾侑希子、三卷祥浩、ユリ科植物の化学成分 (72) *Fritillaria meleagris* の成分について (2)、日本薬学会 第 131 年会、2011 年 3 月、静岡

10) 實野真季、横須賀章人、三卷祥浩、橋本 研、天野 修、坂上 宏、ヒガンバナ科植物 *Habranthus brachyandrus* および *Lycoris albiflora* の化学成分と細胞毒性に関する研究 (7)、日本薬学会 第 131 年会、2011 年 3 月、静岡

11) 松尾侑希子、三卷祥浩、ビャクダン (*Santalum album*) に含まれる腫瘍細胞増殖抑制活性成分の研究、第 55 回 香料・テルペンおよび精油化学に関する討論会、2011 年 11 月、茨城

12) 松尾侑希子、篠田大輔、三卷祥浩、ユリ科植物の化学成分 (75)、*Fritillaria meleagris* の成分と細胞毒性について、日本薬学会 第 132 年会、2012 年 3 月、札幌

13) 松尾侑希子、篠田大輔、中丸愛菜、三卷祥浩、ユリ科植物の化学成分 (77)、*Fritillaria meleagris* のステロイド配糖体と細胞毒性について、第 19 回 天然薬物の開発と応用シンポジウム、2012 年 11 月、大阪

6. 研究組織

(1) 研究代表者

三卷 祥浩 (MIMAKI YOSHIHIRO)
東京薬科大学・薬学部・教授
研究者番号：90229790

(2) 研究分担者

松尾 侑希子 (MATSUO YUKIKO)
東京薬科大学・薬学部・助手
研究者番号：70434016