

## 科学研究費助成事業（学術研究助成基金助成金）研究成果報告書

平成 25 年 5 月 25 日現在

機関番号：37111

研究種目：基盤研究（C）

研究期間：2010 ～ 2012

課題番号：22590163

研究課題名（和文） 血液脳関門病態を予測するバイオマーカープロファイル法の開発

研究課題名（英文） Identification of predictive biomarkers for pathological alterations of BBB functions.

研究代表者

首藤 英樹 (SHUTO HIDEKI)

福岡大学・薬学部・准教授

研究者番号：60412574

研究成果の概要（和文）：血液脳関門（BBB）は、“脳が生きる”環境の恒常性を厳密に保つ高次に分化した脳特異的機構で、医薬品を含む異物の排出等を実現している。従って、病気に伴う BBB 障害は、薬物の脳移行動態に密接に関連する。しかし、BBB 障害を検出する生体での評価法はない。本研究では、循環血液中の TNF- $\alpha$ 、RANTES 及び S100A4 が、BBB 機能変化を予測する BBB バイオマーカーとして有用である可能性を提示した。

研究成果の概要（英文）：The Blood-brain barrier (BBB) strictly controls the exchanges between the blood and the brain compartments by limiting passive diffusion of solutes and facilitating selective efflux of solutes by transporters. Accumulating experimental and clinical evidence indicate that BBB dysfunctions are associated with a number of serious CNS diseases and BBB impermeable drugs-induced neurotoxicity. However, little is known about the biomarker to predict BBB function. In this study, we present evidence that some bioactive substances (TNF- $\alpha$ , RANTE, and S100A4 etc) in the serum could serve as predictive biomarkers for pathological alterations of the BBB functions.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2010 年度	1,900,000	570,000	2,470,000
2011 年度	800,000	240,000	1,040,000
2012 年度	800,000	240,000	1,040,000
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・医療系薬学

キーワード：血液脳関門、バイオマーカー、

### 1. 研究開始当初の背景

血液脳関門（BBB）は、脳血管内皮細胞、アストロサイト及びペリサイトから構成され、“脳が生きる”環境の恒常性を厳密に保つ高次に分化した脳特異的機構である。この機構は、脳血管内皮細胞の強固な密着結合と物質の特異的輸送系により機能し、血液中の栄養素

などの積極的な取り込みおよび医薬品を含む異物の排出等を実現している。医薬品の脳移行は BBB を構成する脳毛細血管内皮細胞に発現する多くの薬物輸送担体（トランスポーター）と密着結合（タイトジャンクション）により規定される。なかでも医薬品を細胞内から血液中に排出する役割をもつトランス

ポーター (P-glycoprotein(P-gp)、Multi-drug resistance-associated protein (MRPs) や Breast cancer resistance protein (BCRP)) は、期待される薬効発現および予期しない脳移行に基づく中枢性副作用発現の「鍵」となる。シクロスポリンやタクロリムスなどの免疫抑制薬は排出トランスポーターである P-gp により脳移行性が制限されているにもかかわらず中枢性副作用の発現率が高い。本申請者らは脳虚血既往歴が免疫抑制薬の脳移行性変動の危険因子であることを明らかにした (*Cell. Mol. Neurobiol.* 2005; 25:923-928, *Cell. Mol. Neurobiol.* 2007; 27:889-899)。また、オセルタミビル (タミフル®) による自殺企図に関してその BBB 透過性が議論されたことも記憶に新しい。従って、病態下における BBB 障害は、密着結合性や排出系薬物輸送担体の機能障害を包括したバリアーとしての機能低下と捉えることができる。BBB 病態の評価は、薬物脳移行性とくに中枢性副作用発現の予測・回避モニタリングに必須である。しかし、現在、生体における BBB 機能の評価することは極めて困難である。

## 2. 研究の目的

BBB の病変化は薬物の脳移行動態に密接に関連している。しかし、病変化を検出する生体での BBB 機能評価法はない。BBB は循環血中の様々な生理活性物質 (BBB バイオマーカー) により正負の機能調節を受けている。バイオマーカーによる修飾を統合した表現型として BBB が機能しているので、そのプロファイル法の開発が BBB 機能評価の有力な手段となりうる。本研究では、BBB 機能を修飾するバイオマーカーの網羅的解析を行い、データマイニング技術によって BBB 病態を検出可能なプロファイル法構築を目指す。本手法の開発は、BBB 病変化に基づく関

連疾患発症・病期予測、治療設計・評価および薬物中枢性副作用予測を可能にし、それらに対する早期介入および治療適正化の実現を推進する。

## 3. 研究の方法

In vitro BBB モデル; 3 週齢の wistar rat から脳血管内皮細胞を採取し、培養インサート (Costar Transwell®) を用いて培養し、in vitro BBB モデルを作製した。

生理活性物質の BBB 機能に対する作用; 血管側に各種候補因子 (MCP-1, MIP-1 $\alpha$ , IL-6, GRO/KC, RANTES, oncostatin M) を任意の濃度で添加し、電気抵抗値 (TEER; 密着結合性)、フルオレセイン Na (Na-F) 透過性 (経細胞間隙経路)、エバンスブルーアルブミン透過性 (経細胞経路) および各排出系トランスポータータンパク質 (P-gp) の基質薬物 (rhodamine 123 など) 透過性の評価を行った。透過性の評価は、血管側に添加した上記プローブ試薬を一定時間後に脳側より回収し、それぞれ蛍光、発色および放射活性を検出した。

肝障害モデルマウスの作製; ddy 雄性マウスの右横隔葉・左横隔葉および左臓側葉の 3 葉を切除して肝障害モデルマウスを作製した。肝部分摘出後、7 日目まで AST・ALT の上昇を認めた。

肥満・糖尿病モデルマウスの作製; ICR マウスに high fat diet (HFD) を 2, 4, 8 週間負荷し、肥満・糖尿病モデルマウスを作製した。モデルマウスは、HFD 負荷期間依存的な体重増加・血糖値上昇を示した。

関節リウマチモデルマウスの作製; DBA/1J Sea 雄性マウスにウシ II 型コラーゲンと完全フロイントアジュバンドを混和したエマルジョンを尾根部に皮内注射し作製した。

モデルマウスにおける BBB 機能評価; Na-F あるいは cyclosporin A を大動脈もしくは鎖骨

下静脈に投与し、一定時間後に脳を採取し、Na-F 及び cyclosporin A の各脳移行量からそれぞれの透過クリアランスを算出し BBB 機能変化を評価した。

脳組織および血清中炎症性サイトカイン・ケモカインの測定；モデル動物から脳を採取し、extraction buffer を用いてホモジナイズし、脳内生理活性物質を抽出したものをを用いた。血液は血球を取り除いた血清を用いた。これらサンプル中のサイトカイン・ケモカイン量は MILLIPLEX を用いて網羅的に解析を行った。

BBB 構成細胞からの炎症性サイトカインの産生；3 週齢および生後 1 日目の wistar ラットよりペリサイトおよびミクログリアを採取し、各細胞の炎症性サイトカイン・ケモカイン産生量について MILLIPLEX を用いて網羅的に解析した。

#### 4. 研究成果

各種モデルマウスにおける BBB 機能評価；肝障害モデルマウスの鎖骨下静脈より 3[H]cyclosporine A を投与し脳移行量を評価したところ、sham 群と比較して肝障害モデルマウスで有意に増加していることがわかった。関節リウマチモデルマウスの鎖骨下静脈に Na-F を投与し脳移行量を評価したところ、sham 群と比較して関節リウマチモデルマウスで有意に増加していることがわかった。肥満・糖尿病モデルマウスの大動脈から Na-F を還流し Na-F の脳透過クリアランスを評価した。その結果、HFD 負荷期間に依存して透過クリアランスが増大することがわかった。以上のことから肝障害・関節リウマチ・肥満・糖尿病病態下では BBB 機能が低下することが判った。そこで、これら BBB 機能障害モデルマウスを用いて BBB バイオマーカーを探索することを計画した。

BBB 機能障害モデルマウスの血液中成分

による BBB 機能に対する作用；肝障害モデルマウスより採取した血清をマウス脳血管内皮細胞に負荷したところ、P-gp の基質である rhodamine123 の細胞内取り込み量が増加した。従って、肝障害モデルマウスの血液中成分は脳血管内皮細胞の P-gp 機能を低下させることが明らかになった。肝障害モデルマウスにおける BBB 機能低下に伴う cyclosporin A の脳移行量の増加は、肝機能障害により増大した血液中成分に起因する可能性がある。また、関節リウマチモデルマウスでは血液中の S100A4 濃度が sham 群と比較して有意に上昇しており、その濃度は Na-F の脳内濃度と正の相関を示していた。S100A4 を in vitro BBB モデルに負荷したところ、S100A4 の濃度依存的に Na-F の透過性が亢進した。関節リウマチにおける BBB 機能低下は、血液中に増加した S100A4 により惹き起される可能性がある。肥満・糖尿病モデルマウスは、血液中の炎症性サイトカイン・ケモカイン濃度について multiplex を用いて測定した。HFD を負荷することにより血液中および脳内で CRP の上昇が認められた。CRP の BBB 機能に対する影響は今後の検討課題である。

脳ペリサイトおよびミクログリアの炎症刺激に対する応答；脳ペリサイトは TGF- $\beta$  や PAI-1 などの液性因子を介して BBB を調節する BBB 構成細胞である。ミクログリアは脳内の免疫担当細胞であり脳内炎症形成において重要な役割を果たし、LPS 等の刺激があると活性化し BBB 機能を低下させる。これら細胞は、細胞由来の液性因子を介して BBB 機能調節に関与することから病態下における BBB 障害にその液性因子が関与すると考えられる。そこで BBB 機能障害を生じる炎症病態下において、脳ペリサイトおよびミクログリアからの産生が予測される炎症性サイトカインもしくはケモカイン 22 種類について multiplex を用いて検討した。炎症誘発因

子として BBB 機能を低下させる TNF- $\alpha$ を用いた。TNF- $\alpha$ 刺激により脳ペリサイトおよびミクログリアとも MCP-1, MIP-1 $\alpha$ , IL-6, GRO/KC, RANTES などのケモカインが産生されることが明らかになった。これらケモカイン産生量は、ミクログリアと比較して脳ペリサイトにおいて約 3-10 倍高かった。これらの結果は、炎症性刺激に対しては免疫担当細胞であるミクログリアよりも脳ペリサイトの感受性が特段に高いことを示している。脳ペリサイトは BBB の実体である脳血管内皮細胞に密着し存在していることから、BBB 病変を惹き起す起因細胞である可能性がある。従って、脳ペリサイト産生内因性物質が BBB バイオマーカーの候補物質として挙げられるかもしれない。

脳ペリサイト由来炎症性サイトカイン及びケモカインの BBB 機能に対する作用; BBB 機能調節細胞である脳ペリサイトが炎症刺激に応答して TNF- $\alpha$ , MCP-1, MIP-1, IL-6, GRO/KC, RANTES などのサイトカイン・ケモカインを大量に産生することから、これらケモカインの BBB 機能に対する作用について in vitro BBB モデルを用いて検討した。In vitro BBB モデルにおいて TNF- $\alpha$ は Na-F の BBB 透過性を亢進させた。また RANTES は薬物の脳移行を支配する P-gp の機能を亢進させた。しかし MCP-1, MIP-1, GRO/KC は BBB 機能に影響しなかった。このことは炎症病態下において脳ペリサイトから誘発される RANTES および TNF- $\alpha$ が BBB 機能を修飾することを示唆する。LPS を投与したマウスでは BBB 機能変化に伴い、循環血中の TNF- $\alpha$ , MCP-1, MIP-1, IL-6, RANTES が上昇する。このことから、血液中 TNF- $\alpha$ および RANTES の上昇が BBB 機能変動に関与するかもしれない。

本研究により、血液中の液性因子が BBB 機能変容に関与していることから、血液成分の濃度変化が BBB 機能変化を予測する指標となりうるということが明らかになった。循環血中の TNF- $\alpha$ , RANTES および S100A4 は直接 BBB 機能を変化させるため、BBB 機能変動を予測

する「真の」BBB バイオマーカーとして有用である可能性がある。また MCP-1, MIP-1, IL-6 自身は直接的に BBB 機能には変化をもたらさないが、BBB 機能変化を予測するサロゲートマーカーとなりうるかもしれない。また、BBB 機能障害を来す肝障害モデルマウス・関節リウマチモデルマウス・肥満糖尿病モデルマウスは BBB バイオマーカー探索に有用なモデルといえる。

#### 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 9 件)

1. In vitro blood-brain barrier models using brain capillary endothelial cells isolated from neonatal and adult rats retain age-related barrier properties.  
Takata F, Dohgu S, Yamauchi A, Matsumoto J, Machida T, Fujishita K, Shibata K, Shinozaki Y, Sato K, Kataoka Y, Koizumi S.  
PLoS One. 2013 8(1):e55166. doi: 10.1371/journal.pone.0055166. 査読有
2. Lipopolysaccharide-activated microglia lower P-glycoprotein function in brain microvascular endothelial cells.  
Matsumoto J, Dohgu S, Takata F, Nishioku T, Sumi N, Machida T, Takahashi H, Yamauchi A, Kataoka Y.  
Neurosci Lett. 2012 524(1):45-8. doi: 10.1016/j.neulet.2012.07.004. 査読有
3. Vascular dysfunction and impaired insulin signaling in high-fat diet fed ovariectomized mice.  
Tominaga K, Yamauchi A, Egawa T, Tanaka R, Kawahara S, Shuto H, Kataoka Y.  
Microvasc Res. 2011 Sep;82(2):171-6. doi: 10.1016/j.mvr.2011.06.004. 査読有
4. Potential role for S100A4 in the disruption of the blood-brain barrier in collagen-induced arthritic mice, an animal model of rheumatoid arthritis.  
Nishioku T, Furusho K, Tomita A, Ohishi H, Dohgu S, Shuto H, Yamauchi A, Kataoka Y.  
Neuroscience. 2011 Aug 25;189:286-92. doi: 10.1016/j.neuroscience.2011.05.044. 査読有
5. Partial hepatectomy aggravates cyclosporin A-induced neurotoxicity by lowering the function of the blood-brain barrier in mice.  
Yamauchi A, Dohgu S, Takata F, Watanabe T, Nishioku T, Matsumoto J, Ohkubo Y, Shuto H, Kataoka Y.

- Life Sci. 2011 Mar 14;88(11-12):529-34. doi: 10.1016/j.lfs.2011.01.012. 査読有
6. The statins fluvastatin and pravastatin exert anti-flushing effects by improving vasomotor dysfunction through nitric oxide-mediated mechanisms in ovariectomized animals. Shuto H, Tominaga K, Yamauchi A, Ikeda M, Kusaba K, Mitsunaga D, Hirabara Y, Egawa T, Takano Y, Kataoka Y. Eur J Pharmacol. 2011 Jan 25;651(1-3):234-9. doi: 10.1016/j.ejphar.2010.10.084. 査読有
  7. Disruption of the blood-brain barrier in collagen-induced arthritic mice. Nishioku T, Yamauchi A, Takata F, Watanabe T, Furusho K, Shuto H, Dohgu S, Kataoka Y. Neurosci Lett. 2010 Oct 4;482(3):208-11. doi: 10.1016/j.neulet.2010.07.035. 査読有
  8. Medication use as a risk factor for inpatient falls in an acute care hospital: a case-crossover study. Shuto H, Imakyure O, Matsumoto J, Egawa T, Jiang Y, Hirakawa M, Kataoka Y, Yanagawa T. Br J Clin Pharmacol. 2010 May;69(5):535-42. doi: 10.1111/j.1365-2125.2010.03613.x. 査読有
  9. Cyclosporin A induces hyperpermeability of the blood-brain barrier by inhibiting autocrine adrenomedullin-mediated up-regulation of endothelial barrier function. Dohgu S, Sumi N, Nishioku T, Takata F, Watanabe T, Naito M, Shuto H, Yamauchi A, Kataoka Y. Eur J Pharmacol. 2010 Oct 10;644(1-3):5-9. doi: 10.1016/j.ejphar.2010.05.035. 査読有
- [学会発表] (計 26 件)
1. 木村郁哉、道具伸也、高田芙友子、松本純一、町田崇、則之宏志、山内淳史、片岡泰文 Alpha7 nicotinic acetylcholine receptor mediates MMP-9 release from brain pericytes. 第86回日本薬理学会 2013年3月23日福岡国際会議場
  2. 庄垣内慎、高田芙友子、松本純一、町田崇、山本唯、相川遥、永田怜美、道具伸也、片岡泰文 Adenosine stimulates brain pericytes to release matrix metalloproteinase-9 through A3 adenosine receptor. 第86回日本薬理学会 2013年3月23日福岡国際会議場
  3. 町田崇、道具伸也、高田芙友子、松本純一、竹之下恭代、山内淳史、片岡泰文 Brain pericytes contribute to the blood-brain barrier disruption induced by thrombin. 第86回日本薬理学会 2013年3月23日福岡国際会議場
  4. 道具伸也、高田芙友子、松本純一、町田崇、高橋弘之、山内淳史、片岡泰文 脳ペリサイト由来液性因子による血液脳関門障害. 第86回日本薬理学会 2013年3月22日福岡国際会議場
  5. 渡辺拓也、道具伸也、高田芙友子、町田崇、池松由加、平賀千絵、二神幸次郎、山内淳史、片岡泰文 Atrvastatin 誘導神経突起伸長にける正常型プリオン蛋白質の関与. 第 65 回日本薬理学会西南部会 2012 年 11 月 23 日熊本大学薬学部
  6. 松本純一、高田芙友子、道具伸也、町田崇、小泉修一、山内淳史、片岡泰文 In vitro blood-brain barrier models using brain capillary endothelial cells isolated from neonatal and adult rats retain age-related barrier properties. 日本薬物動態学会 第 27 回年会 2012 年 11 月 20 日～2012 年 11 月 22 日タワーホール船堀
  7. 道具伸也 HIV-1 transport across the blood-brain barrier (BBB) is mediated by cytokines derived from cells comprising the BBB. Session 3 Blood-brain barrier interactions with peptides. The 3rd Meeting of the Japan Branch of the International Neuropeptide Society 2012 年 9 月 30 日 北九州
  8. 道具伸也 血液脳関門病態と脳ペリサイト. シンポジウム 5 血液脳関門を捉える. 第 14 回応用薬理シンポジウム. 2012 年 9 月 4 日 山梨
  9. 高田芙友子 乳児期と成人期の血液脳関門 in vitro モデル シンポジウム 5 血液脳関門を捉える 第 14 回応用薬理シンポジウム 2012 年 9 月 4 日 山梨
  10. 首藤英樹 現場の科学の魅力と医療薬学の未来について—行政・大学の立場から—シンポジウム 11 楽しく語ろう医療薬学の未来を！—研究と現場の科学の白熱バトル—医療薬学フォーラム 2012 第 20 回クリニカルファーマシーシンポジウム 2012 年 7 月 15 日 福岡
  11. 首藤英樹、宮津大輔、今給黎修、長郷あかね、生野智子、平川雅章、片岡泰文 アセチルコリンエステラーゼ阻害薬と抗コリン作用を有する薬剤の併用実態調査 第 15 回日本医薬品情報学会総会・学術大会 2012 年 7 月 8 日 大阪
  12. 平原康寿、津村紗代、森本清香、平田祐也、小笠原睦仁、本多健治、齋藤亮、首藤英樹、片岡泰文、高野行夫 更年期モデルラットにおける循環器障害：動脈圧受容器反射と血管運動機能 第 85 回日本薬理学会年会 2012 年 3 月 15 日国立京都国際会館

13. 首藤英樹、安藝敬生、松本純一、立石夕香理、唐谷真美、原早恵子、平川雅章、片岡泰文 ニカルジピン注射剤投与による静脈炎発症の危険因子に関する研究 第 14 回日本医薬品情報学会総会・学術大会 2011 年 7 月 24 日タワーホール船堀
14. 三浦哲平、西奥剛、大石裕晃、津曲康輔、山内淳史、首藤英樹、片岡泰文 コラーゲン誘導関節炎マウス のパンヌスにおける Cyclophilin A と CD147 の発現増加とその局在. 第 131 回日本薬学会年会 2011 年 3 月 30 日誌上開催
15. 田中良典、川崎真由子、熊谷史子、富永宏治、首藤英樹、片岡泰文 更年期・生活習慣病モデルマウスにおける血管内皮機能障害とインスリン抵抗性に関する研究 第 131 回日本薬学会年会 2011 年 3 月 30 日誌上開催
16. 富田彩乃、西奥剛、大石裕晃、三浦 哲平、道具伸也、山内淳史、首藤英樹、片岡泰文 関節炎モデルマウスの血液脳関門機能障害における S100A4 の役割. 第 84 回日本薬理学会年会 2011 年 3 月 24 日誌上開催
17. 一木奈津子、道具伸也、高田芙友子、松本純一、高橋弘之、関菜摘子、山内淳史、片岡泰文 炎症細胞の脳浸潤における脳ペリサイトの役割. 第 84 回日本薬理学会年会 2011 年 3 月 24 日誌上開催
18. 樗木晃子、武吉恭子、那須志德里、齊藤亮、本多健治、平原康寿、富永宏治、首藤英樹、片岡泰文、高野行夫 卵巣摘出ラットにおける循環器障害—動脈圧受容器反射への影響— 第84回日本薬理学会年会 2011年3月24日誌上開催
19. 三根真悟、植松大智、中釜健吾、勢島英、西奥剛、首藤英樹、山内淳史、片岡泰文 視床下部由来神経細胞 GT1-7 の摂食関連神経ペプチドに対するオランザピンの影響. 第 84 回日本薬理学会年会 2011 年 3 月 23 日誌上開催
20. 高橋弘之、道具伸也、高田芙友子、松本純一、渡辺拓也、山内淳史、片岡泰文 インスリンによる視床下部神経細胞の Akt 活性化に対する脳ペリサイトの促進的関与. 第 84 回日本薬理学会年会 2011 年 3 月 23 日誌上開催
21. 宮地晴樹、道具伸也、高田芙友子、松本純一、高橋弘之、園木優唯、山内淳史、片岡泰文 血液脳関門における脳ペリサイト特異的な TNF- $\alpha$  誘発性 MMP-9 産生・放出機構. 第 84 回日本薬理学会年会 2011 年 3 月 23 日誌上開催
22. 峠沙也香、松本純一、高田芙友子、高橋弘之、川口真奈美、山内淳史、道具伸也、片岡泰文 脳ペリサイトにおける JAK/STAT 経路を介した IL-6 放出機構.

第 84 回日本薬理学会年会 2011 年 3 月 22 日誌上開催

23. 江口清子、植松大智、勢島英、大島優、首藤英樹、山内淳史、片岡泰文 AMPK-SREBP 経路を介した抗精神病薬オランザピンの肝細胞脂質代謝への影響. 第 84 回日本薬理学会年会 2011 年 3 月 22 日誌上開催
24. 古野龍也、高田芙友子、松本純一、高橋弘之、南里朋、山内淳史、道具伸也、片岡泰文 低酸素病態下での脳ペリサイト MMP-9 産生における脳血管内皮細胞由来 CD39/ENTPDase1 の作用. 第 84 回日本薬理学会年会 2011 年 3 月 22 日誌上開催
25. Dohgu S, Takata F, Matsumoto J, Takahashi H, Watanabe T, Koga M, Nishioku T, Shuto H, Yamauchi A, Kataoka Y. Impaired blood-brain barrier functions in the pre-diabetic mice. 13th International Blood-Brain Barrier Symposium 2010 年 9 月 3 日 University Hospital Zurich(スイス)
26. Takata F, Dohgu S, Matsumoto J, Machida T, Furuno T, Ichiki N, Kaneshima S, Miyaji H, Tao S, Shuto H, Yamauchi A, Kataoka Y. NADPH oxidase-derived reactive oxygen species (ROS) facilitate TNF-alpha-induced up-regulation of MMP-9 production in the brain pericytes through Akt activation. 13th International Blood-Brain Barrier Symposium 2010 年 9 月 2 日 University Hospital Zurich(スイス)

〔図書〕(計 0 件)

〔産業財産権〕

○出願状況(計 0 件)

○取得状況(計 0 件)

〔その他〕

ホームページ等なし

## 6. 研究組織

### (1)研究代表者

首藤 英樹 (SHUTO HIDEKI)

福岡大学・薬学部・准教授

研究者番号：60412574

### (2)研究分担者

道具 伸也 (DOHGU SHINYA)

福岡大学・薬学部・准教授

研究者番号：60399186

高田 芙友子 (TAKATA FUYUKO)

福岡大学・薬学部・助教

研究者番号：70412575

### (3)連携研究者

なし