

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 26 年 6 月 13 日現在

機関番号：83903

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2011～2013

課題番号：23790313

研究課題名(和文) タウ蛋白の毒性を抑制するアルツハイマー病治療薬の探索

研究課題名(英文) Screen for tau-focused drugs that inhibit tau toxicity

研究代表者

添田 義行 (Soeda, Yoshiyuki)

独立行政法人国立長寿医療研究センター・分子基盤研究部・研究員

研究者番号：10553836

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 2,900,000円、(間接経費) 870,000円

研究成果の概要(和文)：認知症は高齢社会に伴って患者数が増加している。その内、アルツハイマー病や前頭側頭葉変性症の一部の疾患はタウ蛋白質が脳内に沈着することから、タウオパチーで総称される。従って、タウは疾患を超えて認知症病態に関与すると考えられ、タウ標的薬剤は認知症治療薬として有望である。そこで、本研究ではタウを標的とした化合物の探索研究を行った。その結果、タウによる毒性を抑制する新規タウ凝集阻害剤の同定およびその凝集阻害機構の解明をすることができた。これらの成果より、現在では臨床試験およびその阻害機構を元にした創薬研究が始まりつつある。以上より、本研究は認知症治療薬の開発の一助となる基礎研究成果の提供に寄与した。

研究成果の概要(英文)：In an aging society, the number of people with dementia has increased. Since Alzheimer's disease and a part of frontotemporal lobar degeneration (FTLD-tau) have abnormal tau pathology in brain, these are called Tauopathy. Previously results showed that abnormal tau has been involved in development of cognitive dysfunction suggesting that tau-focused drug might be valuable in therapy for Tauopathy. This study screened low molecular compounds that were targeted to tau, and obtained two evidences. First, novel compounds were identified as tau aggregation inhibitor, and inhibited tau cytotoxicity. Second, inhibitory mechanism of tau aggregation by the compounds was elucidated. These data will initiate clinical study and research for drug discovery based on the mechanism. Thus, the study provided scientific basic outcomes, which may be contributed to development of cognitive therapies for dementia.

研究分野：基礎医学

科研費の分科・細目：薬理学一般

キーワード：タウ凝集阻害剤

1. 研究開始当初の背景

我が国の認知症患者は高齢社会に伴って増加しており、2025年には約445万人が認知症を発症すると推定されている。その内、半分以上を占めるアルツハイマー病(AD)や前頭側頭葉変性症の一部の疾患(ピック病など)は、タウ蛋白質の凝集体が脳内に異常蓄積する「タウオパチー」で総称される疾患である。従って、タウは疾患を超えて、認知機能障害を誘発する鍵分子であると考えられている。その具体的な例として、ADをあげる。AD脳内では、アミロイドβ凝集体(老人斑)が最も初期から観察され、それに引き続いてタウ凝集体(神経原線維変化)や神経脱落が出現する。従って、アミロイドβをAD病態の原因の最上流とするアミロイド仮説が提唱されている。しかし、AD患者にアミロイドβ抗体を利用したワクチン療法を行い老人斑を消失させても、認知機能障害は改善されなかった(Holmes et al., *Lancet* 2008)。従って、アミロイドβはADの原因であるが、その認知機能障害には他の因子が重要な役割を有している可能性がある。一方、タウは配列中に微少管結合領域を有しており、生理的条件下においては微少管の安定化に参与するが、AD病態においては、タウは過剰リン酸化を受け、微少管から解離される。この微少管から解離したタウはタウ同士で結合し、凝集することで細胞毒性を示すと考えられている。また、AD病態ではタウの分解機構が障害されるため、タウの総量が増加することで結果として凝集が亢進することも知られている。

従って、タウの異常はADにおける神経脱落や認知機能障害の発症・進展に深く関与すると考えられるため、タウを標的とした治療戦略は、タウオパチーの認知機能障害の改善に有効であることが示唆されている。

2. 研究の目的

タウの毒性発現には、タウ凝集が関与すると考えられている。その凝集はモノマーオリゴマーフィラメントの過程で形成が進み、その中でもオリゴマーまでの凝集過程が毒性発現には重要であることが報告されている。そのため、オリゴマー以前の凝集体と結合できる化合物はタウの毒性を除去する可能性が期待される。これまでの研究において、私が所属する研究グループではリコンビナントタウを凝集させた後、スクロース密度勾配遠心法でモノマー、オリゴマーおよびフィラメントに分離することに成功している。そこで、6600個の低分子化合物(理化学研究所の化合物バンクが保有)とこれらのタウとの結合能を表面プラズモン共鳴法で検討した。その結果、タウのモノマー、オリゴマーおよびフィラメントと結合できる化合物をそれぞれ、86、42および25個発見した。本研究では、これらのタウ結合能を有する化合物を用いて、タウの毒性を改善する

新規化合物を発見するため、以下の(1)および(2)の実験を遂行した。

(1) タウ蛋白凝集を抑制する化合物の探索

以前、いくつかのタウ凝集抑制剤(phenothiazineおよびpolyphenolなど)が報告されたが(Brunden, *Nat Rev Drug Discov* 8:783-793, 2009)、その多くはタウオリゴマーからNFTが形成される際の凝集反応のみを抑制するため、シナプス脱落および神経細胞死を改善することが出来ないと考えられる。そこで、タウの凝集に加えてタウによる細胞毒性も抑制できる化合物を発見するため、タウモノマーと結合できる化合物がタウの凝集を抑制するかどうかをリコンビナント蛋白、培養細胞および動物を用いた実験系で検討した。

(2) 凝集タウ蛋白を分解する化合物の探索

現在までに、タウの分解亢進剤として、heat shock protein (HSP) 90の阻害剤が報告されている。そのメカニズムは、HSP90がタウ分解酵素を抑制しており、その阻害がタウの分解を亢進するためと考えられている。しかし、HSP90阻害剤は生理的機能を有するタウも分解してしまう可能性があることから、副作用発現が予想される。そこで本研究では、毒性が低いタウ分解亢進剤を探索するため、タウオリゴマーのみに結合できる化合物が、タウの分解を亢進するかどうかを検討した。

3. 研究の方法

(1) *in vitro*におけるタウ凝集アッセイ

チオフラビンTアッセイ: 蛍光色素のチオフラビンTは、タウが凝集する際に生成されるβシート構造と反応することで蛍光強度が変化するため、タウ凝集を定量的にモニターすることに応用できる。そこで、タウ(10 μM)、化合物(1-100 μM)およびチオフラビンT(10 μM)を混合した後、凝集インデューサーとしてヘパリンを加え、インキュベート(37 °C)した後、チオフラビンT活性の変化を測定・定量化する。

ペレットインキュベーションアッセイ: チオフラビンT法はタウ凝集によって生じるチオフラビンT蛍光の変化を検出するため、化合物の「色」によっては見た目上チオフラビンT活性を低下させる擬陽性を引き起こすことがある。この可能性を除去するため、チオフラビンT法で使用したサンプルを遠心し、ペレットにある不溶性のタウ凝集体の量をSDS-PAGEウェスタンブロット法で検討する。

(2) 培養神経細胞におけるタウ凝集アッセイ

ヒトP301L変異体のタウを恒常的に発現させた培養神経細胞(Neuro2a細胞)に化合物(10-1000 nM)を48時間処置する。その後、細胞を回収し、RIPAバッファーで細胞を溶解し、遠心することでRIPA可溶性画分を得た。その後、ペレットをSDSで溶解し、遠心することでSDS不溶性画分を得た。これらの画分のタウの量の変化をSDS-PAGEウェスタンブ

ロット法で解析した。

(3) *in vivo*における化合物投与の効果の検討
*in vivo*における化合物の効果を検討するため、ヒトの P301L 変異体タウ (P301Ltau-Tg) または野生型タウ (WTtau-Tg) を過剰発現するマウスに化合物を 2-3 ヶ月間投与した後、*in vivo* の実験を遂行した。

タウ凝集アッセイ: 化合物を投与したマウスから海馬を採取し、TBS バッファーで細胞を溶解し、遠心することで TBS 可溶性画分を得た。その後、ペレットをサルコシルで溶解し、遠心することでサルコシル不溶性画分を得た。これらの画分のタウの量の変化を SDS-PAGE ウェスタンブロット法で解析した。

脳神経細胞数の測定: 化合物を投与した P301Ltau-Tg から、4 μ m のコロナル切片を製作し、0.1%クレシルバイオレットでニッスル染色を行った。その後、NeuroLucida を用いて、切片上の細胞数を測定した。

脳活動の測定: 化合物を投与した P301Ltau-Tg の脳活動の変化を計測するため、ME-MRI を遂行した。ME-MRI は、Ca イオンと原子番号が近く、細胞内へ流入できる Mn イオンを利用しており、神経活動依存的な脳活動の変化を計測できる。そこで、化合物を投与したマウスに MnCl₂ を投与し、新規環境を学習させた後、MRI のシグナルを計測した。

行動実験: 化合物を投与したマウスの情動行動の変化を計測するため、オープンフィールドテストを遂行した。マウスを 50 x 50 x 40 cm (縦 x 横 x 高さ) のボックスに入れ、30 分間の行動量を解析した。

(4) Fg-bead を用いた結合実験

タウと化合物との結合を検出するため、磁性ビーズである Fg-bead を用いて結合実験を行った。Fg-bead はストレプトアビジンが付加されているため、アビジン-ビオチン結合反応が利用できる。そこで、化合物にビオチンを付加した後、タウおよび Fg-beads と混合・インキュベーションし、アビジン-ビオチン-タウの複合体を形成する。その後、洗浄と遠心を繰り返し、複合体を精製した。解析には non-reducing 条件下の SDS-PAGE ウェスタンブロット法を利用し、タウを検出した。

4. 研究成果

(1) タウを標的とした化合物の探索

タウ凝集を標的とした化合物の探索: 我々が以前に発見したタウのモノマーと結合できる 86 化合物を用いて、タウの凝集抑制作用を *in vitro* (チオフラビン T アッセイおよびペレティングアッセイ) で検討した。その結果、タウに対して 10 分の 1 の濃度 (1 μ M) でチオフラビン T 抑制作用を示す 9 化合物を発見した。チオフラビン T 法は化合物の色によっては擬陽性を引き起こすことがある。この可能性を除去するため、sedimentation assay であるペレティングアッセイを遂行した。その結果、9 化合物のうち、3 化合物

が濃度依存性に不溶性タウの量を減少させることを見出した。この 3 化合物のうち 2 つについては、共通の骨格として、カテコール核 (1,2-dihydroxybenzene) を有していた。そこで次に、1,2-dihydroxybenzene

の骨格を有する化合物 (L-ドパ、ドパミン、ノルエピネフリン、エピネフリンおよびイソプロテレノール) と 1,2-dihydroxybenzene の骨格を有する化合物 (オクトパミン) を用意し、タウ凝集阻害作用を検討した。その結果、カテコール核から -OH 基が 1 つ抜けたオクトパミンはチオフラビン T 活性を抑制しないのに対し、1,2-dihydroxybenzene の骨格を有する化合物は顕著にチオフラビン T 活性を抑制した (図 1)。従って、タウ凝集阻害にはカテコール核の構造が重要な役割を果たしていることが示唆された。なお、本研究はタウオパチー治療薬の発見を最終目標としており、そのリード化合物は血液脳関門を透過することが少なくとも要求される。そこで、上述の化合物の特性を検討したところ、比較的脂溶性が高いものとしてイソプロテレノール (ISO) が挙げられたため、今後は ISO を中心とした実験を遂行した。まず、ISO がタウ凝集のどの段階を抑制するかを検討するため、ISO、タウおよびヘパリンを混合し、短時間インキュベーションした後、DTT を含まない non-reducing 条件下でタウオリゴマーを検出した。その結果、ISO はオリゴマーの段階からタウ凝集を抑制することを見出した (図 2)。

次に、培養神経細胞において ISO がタウ凝集抑制作用を示すかを検討した。タウ凝集が

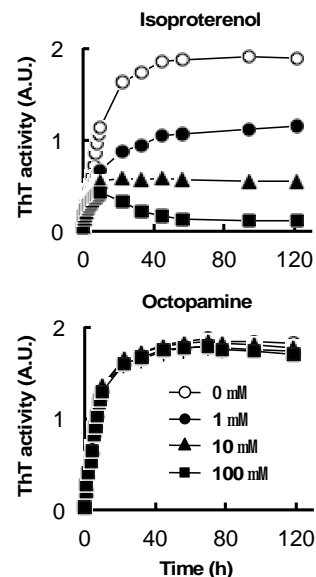


図1: イソプロテレノールとオクトパミンのタウ凝集阻害作用

する化合物 (L-ドパ、ドパミン、ノルエピネフリン、エピネフリンおよびイソプロテレノール) と 1,2-dihydroxybenzene の骨格を有する化合物 (オクトパミン) を用意し、タウ凝集阻害作用を検討した。その結果、カテコール核から -OH 基が 1 つ抜けたオクトパミンはチオフラビン T 活性を抑制しないのに対し、1,2-dihydroxybenzene の骨格を有する化合物は顕著にチオフラビン T 活性を抑制した (図 1)。従って、タウ凝集阻害にはカテコール核の構造が重要な役割を果たしていることが示唆された。なお、本研究はタウオパチー治療薬の発見を最終目標としており、そのリード化合物は血液脳関門を透過することが少なくとも要求される。そこで、上述の化合物の特性を検討したところ、比較的脂溶性が高いものとしてイソプロテレノール (ISO) が挙げられたため、今後は ISO を中心とした実験を遂行した。まず、ISO がタウ凝集のどの段階を抑制するかを検討するため、ISO、タウおよびヘパリンを混合し、短時間インキュベーションした後、DTT を含まない non-reducing 条件下でタウオリゴマーを検出した。その結果、ISO はオリゴマーの段階からタウ凝集を抑制することを見出した (図 2)。

次に、培養神経細胞において ISO がタウ凝集抑制作用を示すかを検討した。タウ凝集が

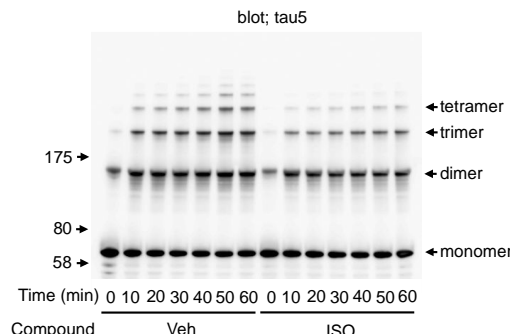


図2: イソプロテレノールのタウオリゴマー形成抑制作用

細胞内で観察される P301L 変異体タウを過剰発現した Neuro2a 細胞に ISO を 48 時間処置した後、RIPA 可溶性画分および SDS 不溶性画分のタウ量の変化を解析した。その結果、ISO は RIPA 可溶性タウに影響を与えることなく、濃度依存性に SDS 不溶性タウを減少させること、および 10 nM といった低濃度においても 50%以上 SDS 不溶性タウを減少させることを見出した。

タウ凝集体を分解する化合物の探索：タウ凝集体のみに結合できる化合物 67 個を用いて、*in vitro*におけるタウ凝集抑制作用を検討した。その結果、15 個の化合物がチオフラビン T 活性を抑制した。しかし、sedimentation assay であるペレティングアッセイにおいてはタウ凝集阻害作用を示さなかった。従って、本研究で使用した化合物はタウ凝集体を分解しないことが明らかとなった。

このように本研究では、*in vitro*および培養細胞において、タウ凝集を強力に阻害できる ISO を同定することに成功した一方、タウ凝集を分解できる化合物については有望な化合物は得られなかった。そこで、これ以降の研究では ISO のタウ凝集阻害作用に焦点を絞り、実験を遂行した。

(3) *in vivo*における検討

*in vivo*における ISO のタウ凝集およびタウによる毒性抑制作用を検討するため、脳内でタウ凝集体が観察される P301Ltau-Tg に ISO (1.5 mg/kg chow) を投与し、その解析を行った。

ISO のタウ凝集阻害作用：ISO のタウ凝集阻害作用を検討するため、ISO を投与したマウスの脳から TBS 可溶性画分およびサルコシル不溶性画分を採取し、タウの量の変化を検討した。その結果、ISO は TBS 可溶性タウには影響を与えず、サルコシル不溶性タウを低下させた (図 3)。

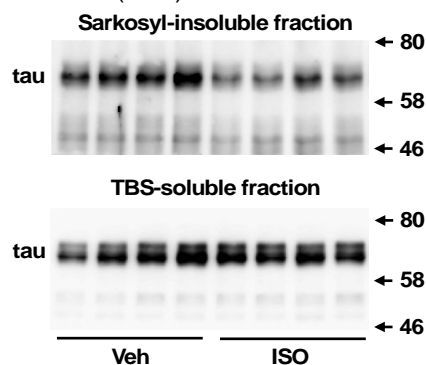


図3; P301Ltau-Tgにおけるイソプロテレノールのタウ凝集阻害作用

ISO の神経保護作用の検討：P301Ltau-Tg はタウ凝集に伴って脳神経細胞数の低下が観察される。従って、タウ凝集を阻害する ISO は神経保護作用を示す可能性がある。そこで、ISO を投与したマウスから脳スライスを作製し、神経細胞数を測定した。その結果、P301Ltau-Tg の嗅内野および扁桃体で観察さ

れる神経細胞数の低下は ISO の処置によって抑制された (図 4)。従って、ISO はタウ凝集を抑制することで神経保護作用を示したと考えられる。

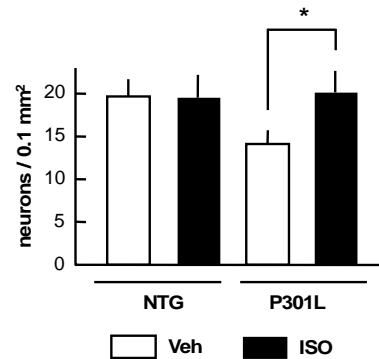


図4; P301Ltau-Tgにおけるイソプロテレノールの神経保護作用

ISO の脳活動および行動異常に対する改善作用の検討：認知症治療薬の開発のためには、動物を用いた行動実験のデータが必要である。しかし、本研究で使用している P301Ltau-Tg はモリス水迷路試験に異常は観察されず、記憶・学習能力の低下は観察されない (Kimura T et al., *J Biol Chem* 285:38692-38699, 2010)。そこで、P301Ltau-Tg が示す行動異常を明らかにしつつ、ISO の効果を検討する実験を行う。しかし、P301Ltau-Tg が示す行動異常を検出するための網羅的な行動実験を行う時間や設備は保有していない。そこでまず、動物の行動変化を反映する指標として脳活動の変化を ME-MRI を用いて検討した。その結果、野生型マウス(non-Tg)と比較し、P301Ltau-Tg では、prelimbic cortex を含む前脳領域において脳活動の低下が観察される一方、ISO を処置した P301Ltau-Tg ではこの脳活動の低下が抑制された。Prelimbic cortex は扁桃体に投射しており、情動を司る上位ニューロンである。従って、P301Ltau-Tg では情動系に変化が出ている可能性があり、さらに ISO はそれを改善できる可能性がある。そこで、ISO を処置したマウスを使用し、open field test を行った。その結果、P301Ltau-Tg では non-Tg と比較し、新規環境に入ったときの行動量の低下が観察され、この低下は ISO の処置により抑制された。従って、P301Ltau-Tg で観察される情動障害は ISO により改善できることが示唆された。

ISO のタウ毒性改善作用のメカニズム：上述の通り、ISO はタウ凝集阻害作用を介してタウによる毒性を改善できると考えられる。その一方、タウ毒性にはタウ過剰リン酸化も関与することが知られている。そこで、ISO のタウ毒性抑制作用のメカニズムを解析するため、タウ凝集体が観察されず、タウ過剰リン酸化を介してシナプスを誘発する WTtau-Tg に ISO の投与実験を行ったが、ISO による改善効果はなかった。従って、ISO のタウ毒性抑制作用はタウ凝集阻害作用に起因する可能性が示唆された。

以上より、ISO はタウのリン酸化には影響を与えずにタウ凝集を阻害することで、タウによる毒性を抑制していると考えられる。

(4) D-ISO のタウ凝集阻害作用の検討

ISO はβアドレナジックアゴニストとして広く知られており、心機能亢進剤として臨床応用されている。従って、ISO はタウ凝集標的薬剤としては特異性の面で改善できる可能性が残されている。そこで、ISO の光学異性体の1つでβアドレナジック作用がほぼないD-ISO を単離し、タウ凝集阻害作用を検討した。

in vitro におけるタウ凝集阻害作用: リコンビナントタウを用いて、D-ISO のタウ凝集阻害作用を検討した結果、ISO と同様、チオフラビンT活性の抑制、およびタウオリゴマー形成の抑制が観察された。

in vivo におけるタウ凝集阻害作用: D-ISO は ISO と比べて、βアドレナジック作用が低いため、心機能への影響は少ないことが期待される。そこで、高濃度の D-ISO を P301Ltau-Tg に投与し (1.5, 4.5, 7.5 mg/g chow)、タウ凝集阻害と安全性を検討した。その結果、D-ISO は濃度依存性に脳内のサルコシル不溶性タウの量を低下させる一方、目立った副作用は観察されなかった。

以上より、ISO と比べ、より安全と考えられるタウ凝集阻害剤として、D-ISO を発見することが出来た。

(5) ISO のタウ凝集阻害機構の解明

低分子化合物がタウ凝集阻害作用を示すには、タウと結合する必要がある。従って、化合物のタウ結合様式を解明することはそのタウ凝集阻害機構の解明に繋がると考えられる。そこで、ISO のタウ結合部位を同定するため、Fg-bead と ISO にビオチンを導入した probe 1 を用意し、結合実験を行った。その結果、probe 1 はモノマータウと結合することが確認できた。タウの凝集にはタウの微少管結合領域 (MTBR) が重要な役割を有しており、その配列は R1-4 で構成されている (図 5)。従って、化合物がタウ凝集を阻害する際には、この MTBR と相互作用する可能性が高い。そこで、MTBR を欠損したりコンビナントタウを作製し、同様の結合実験を行った。その結果、probe1 は MTBR を欠損したタウには全く結合しなかった。従って、ISO はタウの MTBR に結合することが見出された。次に、ISO が MTBR のうち、どの領域に結合するかを検討するため、R1, R2, R3 および R4 の配列を有するペプチドを作製し、probe1 とタウとの結合を阻害するかどうかを検討することで ISO のタウ結合部位を同定した。その結果、R2 または R3 の領域を有するペプチドが存在すると probe 1 とタウとの結合は完全に消失した。従って、ISO は MTBR の R2 および R3 に結合することを見出した。R2 および R3 には

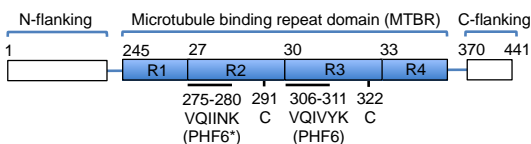


図5: タウ蛋白質の構造

タウ凝集に重要な役割を有する共通配列がある (図 5)。1つは VQIXXK といった 6 アミノ酸配列であり、R2 領域では PHF6*、R3 領域では PHF6 で呼称されている。もう1つはシステイン残基である。そこで、これらの配列を欠損またはアミノ酸置換したりコンビナントタウを作製し (C291&322A, C322A, ΔPHF6, ΔPHF6*-tau)、同様の結合実験を行った。その結果、probe 1 は ΔPHF6 および ΔPHF6*-tau には結合するが、C291&322A および C322A-tau には結合しないことが観察された (図 6)。従って、ISO はタウの R2 および R3 領域にあるシステイン残基に結合することを見出した。

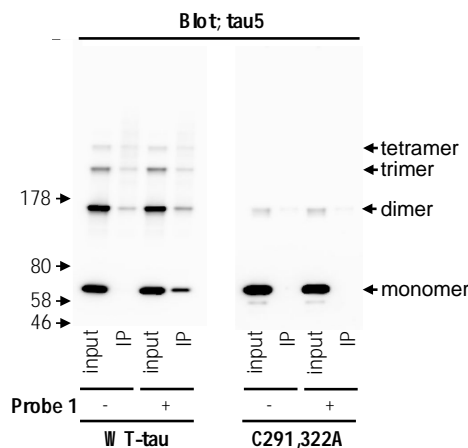


図6: イソプロテレノールのタウ結合部位の同定

以上より、ISO はタウのシステイン残基に結合することでタウ同士が結合する際に生じるジスルフィド結合を抑制することで凝集を抑制していると考えられる。

(6) 本研究のまとめ

本研究の成果は大きく分けて以下の2つである。

タウ毒性を改善できるタウ凝集阻害剤の同定: タウの毒性を抑制できるタウ凝集阻害剤として、ISO を発見した。さらに、より安全性が高いタウ凝集阻害剤として D-ISO を同定した。

ISO のタウ凝集阻害機構の解明: ISO はタウモノマーのシステイン残基に結合することでタウ間のジスルフィド結合を抑制し、タウ凝集を阻害している可能性が示唆された。

以上より、本研究は AD を始めとしたタウオパチー治療薬開発の発展に寄与できたと考えられる。なお、これらの成果を受けて、現在では臨床試験およびその阻害機構を元にした創薬研究が始まりつつある。このような本研究の成果を元にした実験は今後も進展させる予定である。

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2件)

(1) Ichihara Y, Wada T, Soeda Y, Ishii Y, Sasahara M, Tsuneki H, Sasaoka T. SH2-containing inositol 5'-phosphatase 2 selectively impairs hypothalamic insulin signalling and regulation of food intake in mice. *J Neuroendocrinol* 25:372-382, 2013. doi: 10.1111/jne.12014. 査読有

(2) Yoshiike Y, Yamashita S, Mizoroki T, Maeda S, Murayama M, Kimura T, Sahara N, Soeda Y, Takashima A. Adaptive responses to alloxan-induced mild oxidative stress ameliorate certain tauopathy phenotypes. *Aging Cell* 11:51-62, 2012. doi: 10.1111/j.1474-9726.2011.00756.x. 査読有

〔学会発表〕(計3件)

(1) 添田義行、高島明彦. 新時代に向けたタウオパチー研究集中講座、第32回に本認知症学会学術集会(招待講演)、茨城県つくば市、2013年11月10日

(2) 添田義行. タウ凝集阻害剤、タウ研究ミーティング(招待講演)、愛知県大府市、2013年8月9日

(3) 添田義行、吉池裕二、前田純宏、木村哲也、村山美由紀、溝呂木達也、柳下聡介、斉藤臣雄、長田裕之、高島明彦. in vitroおよびin vivoにおける低分子化合物によるタウ凝集抑制作用の検討、第30回日本認知症学会学術集会(学会奨励賞受賞)、東京都江戸川区、2011年11月11日

〔産業財産権〕

出願状況(計2件)

(1)

称: タウ凝集阻害剤

発明者: 宮坂知宏、杉本八郎、時實梨衣、新崎由紀、大江洋平、太田哲男、高島明彦、添田義行、井原康夫

権利者: 同上

種類: 特許

番号: 特願 2013-076614

出願年月日: 2013年4月2日

国内外の別: 国内

(2)

名称: タウ凝集阻害剤

発明者: 高島明彦、添田義行、長田裕之、井原康夫、宮坂智宏、杉本八郎

権利者: 同上

種類: 特許

番号: W02013051266 A1

出願年月日: 2012年10月3日

国内外の別: 国内

〔その他〕

ホームページ等:

<http://www.ncgg.go.jp/department/nba/organization.html>

6. 研究組織

(1) 研究代表者

添田 義行 (SOEDA Yoshiyuki)

独立行政法人国立長寿医療研究センター・分子基盤研究部・研究員

研究者番号: 10553836