

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 29 年 5 月 1 日現在

機関番号：12501

研究種目：基盤研究(B) (一般)

研究期間：2014～2016

課題番号：26293023

研究課題名(和文) 薬用資源植物由来アルカロイドからの新規抗腫瘍薬開発の為に先導化合物の探索と創製

研究課題名(英文) Search for lead-compounds for new antitumor drug development from alkaloids in medicinal plant resources

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) 13,000,000円

研究成果の概要(和文)：抗腫瘍活性を有する4-クロロコルヒチン誘導体の腫瘍細胞選択性の向上を目的に、プロドラッグ化合物を設計・合成し、活性評価とナノ粒子化を検討した。Kopsiaアルカロイド、Gelsemiumアルカロイドなどのアルカロイド類の不斉全合成を達成した。Kopsia属植物から特異な構造を有する新規インドールアルカロイド類を見出した。Vincamine型アルカロイドが腫瘍細胞毒性作用を有することを見出した。

研究成果の概要(英文)：To develop highly tumor-selective colchicine derivatives, 4-chlorocolchicine-derived prodrug compound was designed and synthesized. Its cytotoxic activity toward human cancer cell lines was evaluated and the formation of nanoparticles was investigated. Asymmetric total syntheses of alkaloids including Kopsia and Gelsemium alkaloids were accomplished. Several indole alkaloids with novel structure were isolated from Kopsia plants. Vincamine-type alkaloids showed cytotoxic activity toward human cancer cell lines.

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 天然物 全合成 構造解析 プロドラッグ

1. 研究開始当初の背景

がん患者は年々増加し、既存薬剤を凌駕する新しい抗がん剤の開発が切望されている。このような中、我々は薬用資源植物より抗腫瘍性アルカロイド（コルヒチン類、ゲルセミウムアルカロイド、コプシアアルカロイド）を見出した。そこでこれら化合物を基盤として新規抗腫瘍薬開発に向けた先導化合物の探索と創製を行うこととした。

2. 研究の目的

我々が薬用資源植物より見出した抗腫瘍性天然アルカロイド（コルヒチン類、ゲルセミウムアルカロイド、コプシアアルカロイド）を基盤として、誘導体合成と活性評価、腫瘍細胞高選択的な誘導体の創製、アルカロイド類の効率的合成法の確立、並びに薬用資源植物からの新規抗腫瘍性アルカロイドの探索を実施し、新規抗腫瘍薬開発に向けた先導化合物の取得と創製を目指す。

3. 研究の方法

天然アルカロイドであるコルヒチンより誘導した4位クロル誘導体は強力な抗腫瘍活性を有している。そこで活性コルヒチン誘導体を用いて、腫瘍細胞選択性の向上を目的としたプロドラッグ化を検討する。また、更なる活性の向上を目指し、コルヒチン並びにゲルセミウムアルカロイドの誘導体合成と活性評価を行う。

活性評価用サンプルの供給並びに誘導体合成へ向けて、活性アルカロイド並びに関連アルカロイド、新規アルカロイドなどの不斉全合成を検討する。

新規抗腫瘍性アルカロイドの発見を目指し、キョウチクトウ科 *Kopsia* 属植物などの薬用資源植物の成分探索と単離したアルカロイドの活性評価を行う。

4. 研究成果

コルヒチン(1, Fig.1)誘導体の腫瘍細胞選択性の向上を目的とし、4位クロル体のプロドラッグ化合物 2 を設計した(Scheme 1)。

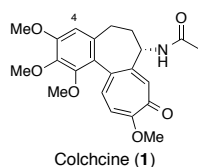
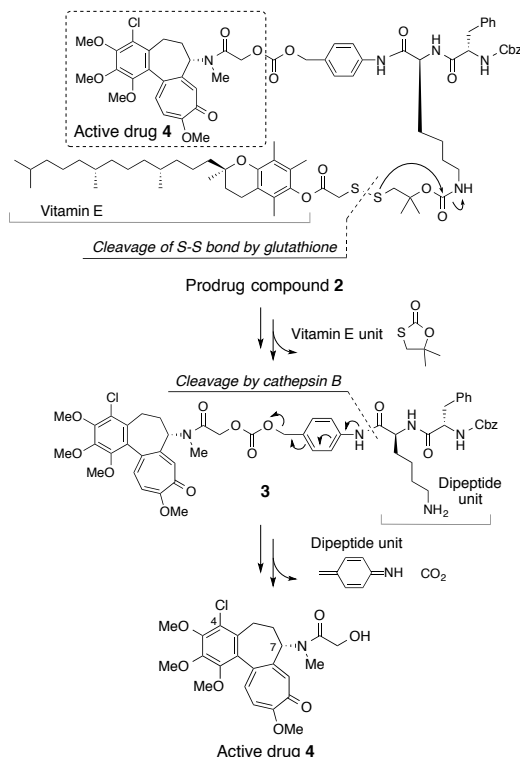


Fig. 1

本化合物は、活性化合物の4-クロルコルヒチン誘導体、腫瘍細胞で過剰発現している酵素 cathepsin B で切断されるジペプチド側鎖、ジスルフィド結合を含むスペーサー部分、疎水性のビタミン E 側鎖から構成される。腫瘍組織の新生血管内皮細胞には正常組織にはない隙間が存在するため、数百 nm 程度の粒子径の化合物は血管壁を通り抜けることができ、またそれらは腫瘍組織に蓄積される。そのため、活性化合物をナノ粒子化することで、腫瘍細胞への選択的な集積が期待される。そこで、プロドラッグ化合物 2 では、ジスルフィド結合により vitamin



Scheme 1

E を結合させることで、自己集合によるナノ粒子化を期待した。また、2 のジスルフィド結合は、腫瘍細胞で高濃度に存在する glutathione によって切断され、それによって生成する化合物 3 のジペプチド側鎖が cathepsin B で切断されることにより、活性化合物 4 が腫瘍細胞選択的に放出されると考えた。活性化合物として、7 位に α -hydroxyalkyl amide 基を有する 4-クロルコルヒチン誘導体 4 を用い、プロドラッグ化合物を合成した。合成した 2 について glutathione による放出実験を行い、3 の放出を確認した。化合物 2、3 について、ヒト肺癌細胞 A549、ヒト大腸癌細胞 HT29、HCT116 に対する細胞毒性評価を行ったところ、2 の IC₅₀ 値は、それぞれ 3.8 μ M (A549)、3.6 μ M (HT29)、3.7 μ M (HCT116)で、3 の塩酸塩の IC₅₀ 値は、0.20 μ M (A549)、0.14 μ M (HT29)、0.18 μ M (HCT116)であった。続いて、プロドラッグ化合物 2 についてナノ粒子化の検討と評価を行ったところ、平均粒子径 205 nm のナノ粒子を形成することがわかった。今後 *in vivo* での活性評価を検討する予定である。

ゲルセミウム属植物に含有され、腫瘍細胞に対する毒性作用を有する sempervirine (5, Fig.2)の誘導体を合成し、活性評価を行ったが、これまでのところ活性が向上した化合物の取得には至っていない。

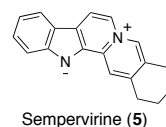
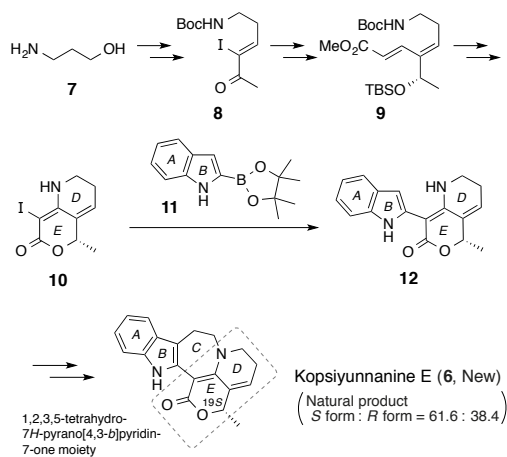


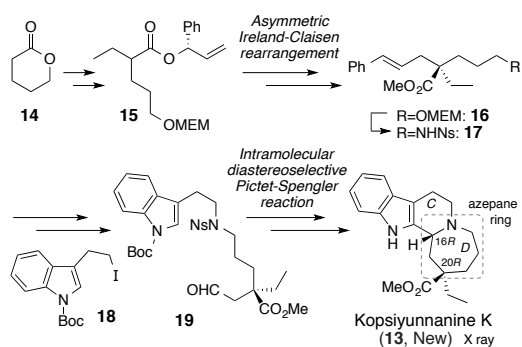
Fig. 2

アルカロイド類の全合成研究を行い、*Kopsia arborea* から今回見出した特異な骨格を有する新規アルカロイド kopsiyunnanine E (**6**) の不斉全合成を達成した(Scheme 2)。3-アミノ-1-プロパノール (**7**) から α -ヨードエノン体 **8** に導き、ケトンの CBS 還元と Heck 反応によるアクリル酸メチル基の導入を経て **9** を合成した。続いて分子内 *aza*-Michael 反応とラクトン化により *D/E* 環部を構築後、*E* 環部へ二重結合とヨウ素を導入することでヨウ素体 **10** に導いた。これをインドール **11** との鈴木-宮浦クロスカップリング反応に付して **12** とし、最後に *C* 環部を構築することで(*S*)-**6** を合成した。また、合成した(*S*)-**6** と天然物の旋光度の比較並びにキラルカラムを用いた HPLC 分析から、今回 *K. arborea* より得た天然物の **6** は、*S*体が *R*体を上回る鏡像体の混合物であることがわかった。



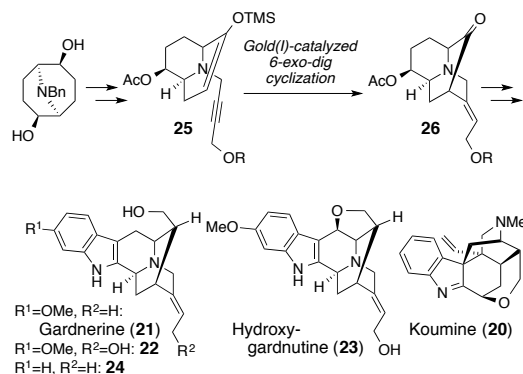
Scheme 2

Kopsia arborea から見出した新規アルカロイド kopsiyunnanine K (**13**)は、アゼパン環とテトラヒドロ- β -カルボリンが縮環したモノテルペノイドインドールアルカロイドとしては初めて見出された骨格を持つ(Scheme 3)。本化合物について不斉全合成を達成し、絶対配置を含めて構造決定するとともに合成法を確立した。すなわち、 δ -valerolactone (**14**) より光学活性なアリルアルコールの導入を経て **15** に導いた。**15** を不斉 Ireland-Claisen 転位反応に付し続くメチルエステル化により、20位の四級不斉中心が構築されたエステル **16** を得た。続いて窒素官能基を導入して **17** とした後、インドール **18** との反応を経てアルデヒド **19** に導いた。最後に脱保護と分子内ジアステレオ選択的 Pictet-Spengler 反応により *C/D* 環を構築することで、**13** を不斉合成した。合成した **13** は X 線結晶構造解析によりその絶対配置が $16R, 20R$ であることを確認した。本化合物の各種スペクトルが旋光度を含めて天然物のものと完全に一致したことから天然物の絶対配置を含めた構造を決定した。



Scheme 3

また、ゲルセミウムアルカロイドの koumine (**20**)と sarpagine 型アルカロイドの gardnerine (**21**)、hydroxygardnerine (**22**)、hydroxygardnutine (**23**)、(*E*)-16-*epi*-normacusine B (**24**)を、シリルエノールエーテル **25** を用いた金触媒 *6-exo-dig* 型環化反応による *E* 型エチリデン側鎖を有するピペリジン環の構築(**25** \rightarrow **26**)を鍵段階として不斉全合成した(Scheme 4)。



Scheme 4

また、akuammiline 型アルカロイド conolidine (**27**)、apparicine (**28**)の全合成、キノリチジンアルカロイド lasubine I (**29**)の不斉全合成を達成した(Fig.3)。現在、腫瘍細胞に対する毒性作用を有する *Kopsia* アルカロイドやゲルセミウムアルカロイドなどの不斉全合成、合成したアルカロイドや合成中間体の活性評価について検討中である

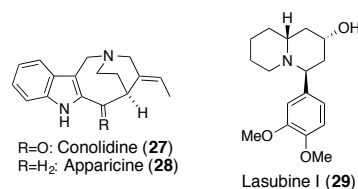


Fig. 3

一方、タイ産 *Kopsia jasminiflora* の成分探索を行い、新規化合物 **30-37** を含むアルカロイド類を単離した(Fig.4)。単離アルカロイドについてヒト肺癌細胞 A549、ヒト大腸癌

細胞 HT29, HCT116 に対する細胞毒性評価を行った結果、vincamine 型新規アルカロイド 19(*S*)-hydroxy- Δ^{14} -vincamone (**31**)に細胞毒性作用が認められた(Table 1)。そこで、同様の eburnan 骨格を有するアルカロイドについて評価したところ、(-)-eburnamonine (**38**)、19-OH-(-)-eburnamonine (**39**)に腫瘍細胞毒性作用が認められた。この結果から腫瘍細胞毒性作用には 21 位 *S* 配置の vincamine 型であること、16 位がカルボニル基でアミドを形成していること、19 位はヒドロキシメチンかメチレンであることが必要であることが示唆された。現在、vincamine 型アルカロイド **31** の全合成を検討している。

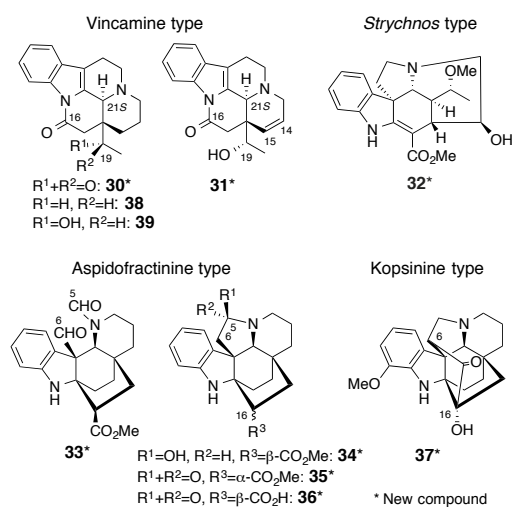


Fig. 4

Compound	IC ₅₀ value ($\mu\text{g/mL}$)		
	A549	HT29	HCT116
31	0.51	0.36	0.40
38	2.44	2.15	2.00
39	2.61	2.06	NT

A549, human lung adenocarcinoma; HT29, human colon adenocarcinoma; HCT116, human colorectal carcinoma; NT, not tested.

IC₅₀ ($\mu\text{g/mL}$) of docetaxel (positive control); for **31**, 0.00047 (A549), 0.00034 (HT29), 0.00031 (HCT116); for **38**, 0.00032 (A549), 0.00026 (HT29), 0.00020 (HCT116); for **39**, 0.0002 (A549), 0.0003 (HT29).

Table 1

中国雲南省産 *Kopsia arborea* から特異な構造を有する新規アルカロイド **40-43** を見出した(Fig.5)。Kopsiyunnanine J1 (**40**)並びに kopsiyunnanine J2 (**41**)は、通常のモノテルペノイドインドールアルカロイドの 18 位に一炭素(C-22)増炭した、これまでに例のない構造を有している。Kopsiyunnanine L (**42**)は、2,3,4,5-tetrahydro-1*H*-benzazepine 骨格を含む五環性構造を有し、同じ植物に含まれる aspidospermatan 型アルカロイド kopsiyunnanine F2 (**44**)から骨格が変換されることで生合成されると考えられた。

Kopsiyunnanine M (**43**)は、同じ植物に含まれる aspidospermatan 型の stemmadenine (**45**)と *Strychnos* 型の melodinine C (**46**)から、Diels-Alder 反応を経て生合成されると考えられるビスインドールアルカロイドである。

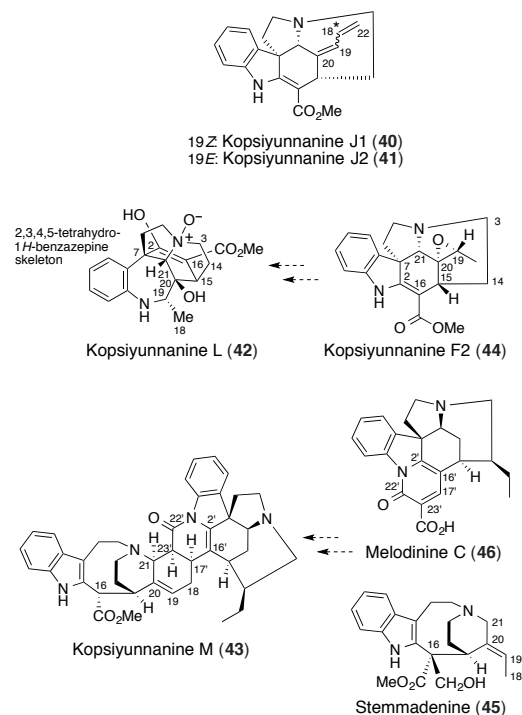


Fig. 5

また、タイ産 *Ophiorrhiza* 属植物などの薬用資源植物の成分探索を行い、新規アルカロイドを見出した。今後これらアルカロイドの活性評価を行う予定である。

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 10 件)

- (1) M. Kitajima, A. Morita, S. Endo, N. Kogure, K. Higashi, K. Moribe, and H. Takayama: Design and Synthesis of 4-Chlorocolchicine-Derived Prodrug Capable of Forming Nanoparticles by Self-assembly. *Heterocycles*, **95** (1), 181-186 (2017). 査読有
DOI: 10.3987/COM-16-S(S)51.
- (2) T. Hirama, T. Umemura, N. Kogure, M. Kitajima, and H. Takayama: Synthetic Study of Biphenyl quinoxalidine Alkaloids I. Asymmetric Total Synthesis of Lasubine I Featuring Organocatalyzed Asymmetric Intramolecular *aza*-Michael Addition. *Tetrahedron Lett.*, **58** (3), 223-226 (2017). 査読有

- DOI: 10.1016/j.tetlet.2016.12.008.
- (3) R. Tokuda, Y. Okamoto, T. Koyama, N. Kogure, M. Kitajima, and H. Takayama: Asymmetric Total Synthesis of Kopsiyunnanine K, a Monoterpenoid Indole Alkaloid with a Rearranged Skeleton. *Org. Lett.*, **18** (14), 3490-3493 (2016). 査読有
DOI: 10.1021/acs.orglett.6b01704
 - (4) M. Kitajima, M. Nakazawa, Y. Wu, N. Kogure, R. Zhang, and H. Takayama: Kopsiyunnanines L and M, *Strychnos*-related Monoterpenoid Indole Alkaloids from Yunnan *Kopsia arborea*. *Tetrahedron*, **72** (42), 6692-6696 (2016). 査読有
DOI: 10.1016/j.tet.2016.08.082.
 - (5) M. Kitajima, K. Watanabe, H. Maeda, N. Kogure, and H. Takayama: Asymmetric Total Synthesis of Sarpagine-Related Indole Alkaloids Hydroxygardnerine, Hydroxygardnutine, Gardnerine, (*E*)-16-*epi*-Normacusine B, and Koumine. *Org. Lett.*, **18** (8), 1912-1915 (2016). 査読有
DOI: 10.1021/acs.orglett.6b00661.
 - (6) N. Kogure, M. Maruyama, S. Wongseripipatana, M. Kitajima, and H. Takayama: New Lycopodine-type Alkaloids from *Lycopodium carinatum*. *Chem. Pharm. Bull.*, **64** (7), 793-799 (2016). 査読有
DOI: 10.1248/cpb.c16-00171.
 - (7) N. Takanashi, K. Suzuki, M. Kitajima, and H. Takayama: Total Synthesis of Conolidine and Apparicine. *Tetrahedron Lett.*, **57** (3), 375-378 (2016). 査読有
DOI: 10.1016/j.tetlet.2015.12.029.
 - (8) M. Kitajima, T. Koyama, Y. Wu, N. Kogure, R. Zhang, and H. Takayama: Kopsiyunnanines J1 and J2, New *Strychnos*-Type Homo-Monoterpenoid Indole Alkaloids from *Kopsia arborea*. *Nat. Prod. Commun.*, **10** (1), 49-51 (2015). 査読有
 - (9) M. Kitajima, Y. Murakami, N. Takahashi, Y. Wu, N. Kogure, R. Zhang, and H. Takayama: Asymmetric Total Synthesis of Novel Pentacyclic Indole Alkaloid, Kopsiyunnanine E, Isolated from *Kopsia arborea*. *Org. Lett.*, **16** (19), 5000-5003 (2014). 査読有
DOI: 10.1021/ol502265q.
 - (10) M. Kitajima, M. Anbe, N. Kogure, S. Wongseripipatana, and H. Takayama: Indole Alkaloids from

Kopsia jasminiflora. *Tetrahedron*, **70** (47), 9099-9106 (2014). 査読有
DOI: 10.1016/j.tet.2014.10.002.

[学会発表] (計 36 件)

- (1) 小野沢忠吉, 小暮紀行, 北島満里子, Dammrong Santiarworn, 高山廣光: *Ophiorrhiza nutans* 含有新規環状テトラペプチド ON16 の単離と不斉全合成研究. 日本薬学会第 137 年会, 2017 年 3 月 27 日, 東北大学川内北キャンパス(宮城県仙台市).
- (2) 通山紫乃, 三森雄二, 小暮紀行, 北島満里子, 高山 廣光: インドールアルカロイド andranginine の不斉全合成と天然物の絶対立体配置について. 日本薬学会第 137 年会, 2017 年 3 月 25 日, 東北大学川内北キャンパス (宮城県仙台市).
- (3) 仲村修平, 長尾昂紀, 小暮紀行, 北島満里子, 高山廣光: *Kopsia jasminiflora* 含有新規 Eburnane 型アルカロイド類の不斉全合成研究. 日本薬学会第 137 年会, 2017 年 3 月 25 日, 仙台国際センター(宮城県仙台市).
- (4) 徳田涼子, 岡本佳樹, 小山徹也, 小暮紀行, 北島満里子, 高山廣光: 新規 *Kopsia* アルカロイド Kopsiyunnanine K の不斉全合成. 第 34 回メディシナルケミストリーシンポジウム, 2016 年 11 月 30 日, つくば国際会議場 (茨城県つくば市).
- (5) 小野沢忠吉, 小暮紀行, 北島満里子, Dammrong Santiarworn, 高山廣光: アカネ科植物 *Ophiorrhiza nutans* 含有成分の探索と化学的研究. 第 21 回天然薬物の開発と応用シンポジウム, 2016 年 10 月 28 日, 千葉大学薬学部 120 周年記念講堂 (千葉県千葉市).
- (6) 真鍋ひとみ, 村上洋介, 小暮紀行, 北島満里子, 高山廣光: *Kopsia arborea* 含有インドールアルカロイド Arboflorine の不斉全合成研究. 第 21 回天然薬物の開発と応用シンポジウム, 2016 年 10 月 28 日, 千葉大学薬学部 120 周年記念講堂 (千葉県千葉市).
- (7) 北島満里子, 中澤麻衣子, Yuqui Wu, 小暮紀行, Rongping Zhang, 高山廣光: *Kopsia arborea* 含有新規 *Strychnos* 型関連インドールアルカロイドの構造解析. 日本生薬学会第 63 回年会, 2016 年 9 月 25 日, 富山国際会議場 (富山県富山市).
- (8) 平間拓, 梅村隆之, 川端遥, 小暮紀行, 北島満里子, 高山廣光: ミソハギ科植物含有新規ビフェニルキノリジジナルカロイド類の不斉全合成研究. 第 58 回天然有機化合物討論会, 2016 年 9 月 14 日, 東北大学百周年記念会館川内萩ホール・川内北キャンパス (宮城県仙台市).
- (9) 高梨憲幸, 小暮紀行, 北島満里子, 高山廣光: Akuammiline 型インドールアル

- カロイドの全合成研究. 日本薬学会第 136 年会, 2016 年 3 月 29 日, パシフィコ横浜 (神奈川県横浜市) .
- (10) 通山紫乃, 三森雄二, 小暮紀行, 北島満里子, 高山廣光: 五環性モノテルペノイドインドールアルカロイド *Andranginine* の不斉全合成研究. 日本薬学会第 136 年会, 2016 年 3 月 29 日, パシフィコ横浜 (神奈川県横浜市) .
- (11) 平間拓, 梅村隆之, 柳沢朋美, 山口恭加, 小暮紀行, 北島満里子, 高山廣光: ミソハギ科植物含有ビフェニルキノリジジンアルカロイド類の不斉全合成研究. 日本薬学会第 136 年会, 2016 年 3 月 28 日, パシフィコ横浜 (神奈川県横浜市) .
- (12) 鎌谷美友紀, 山田洋介, 小暮紀行, 北島満里子, 高山廣光: 16-(*R*)-Hydroxysempervirine の不斉全合成. 日本薬学会第 136 年会, 2016 年 3 月 28 日, パシフィコ横浜 (神奈川県横浜市) .
- (13) 真鍋ひとみ, 村上洋介, 小暮紀行, 北島満里子, 高山廣光: *Kopsia* アルカロイド *Arboflorine* の不斉全合成研究. 日本薬学会第 136 年会, 2016 年 3 月 28 日, パシフィコ横浜 (神奈川県横浜市) .
- (14) 徳田涼子, 高橋伸明, 小暮紀行, 北島満里子, 高山廣光: 新規 *Kopsia* アルカロイド *KAM1* の不斉全合成研究. 日本薬学会第 136 年会, 2016 年 3 月 28 日, パシフィコ横浜 (神奈川県横浜市) .
- (15) 小野沢忠吉, 小暮紀行, 北島満里子, *Santiarworn Dammrong*, 高山廣光: タイ産アカネ科 *Ophiorrhiza nutans* 含有アルカロイド成分探索. 日本薬学会第 136 年会, 2016 年 3 月 28 日, パシフィコ横浜 (神奈川県横浜市) .
- (16) 通山紫乃, 三森雄二, 小暮紀行, 北島満里子, 高山廣光: 五環性モノテルペノイドインドールアルカロイド *Andranginine* の不斉全合成研究. 第 33 回メディシナルケミストリーシンポジウム, 2015 年 11 月 25 日, 幕張国際研修センター (千葉県千葉市) .
- (17) 北島満里子, 遠藤慎平, 森田暁洋, 小暮紀行, 高山廣光: オクトレオチドユニットを配したコルヒチン系ダブルプロドラッグ化合物の創製研究. 第 33 回メディシナルケミストリーシンポジウム, 2015 年 11 月 25 日, 幕張国際研修センター (千葉県千葉市) .
- (18) 渡辺慧介, 前田博行, 小暮紀行, 北島満里子, 高山廣光: 金触媒環化反応を用いたサルパギン型インドールアルカロイドの不斉全合成. 第 41 回反応と合成の進歩シンポジウム, 2015 年 10 月 26 日, 近畿大学 11 月ホール(大阪府東大阪市) .
- (19) 丸山萌, 小暮紀行, 北島満里子, 高山廣光: ヒカゲノカズラ科 *Lycopodium carinatum* 含有アルカロイドの探索研究. 日本生薬学会第 62 回年会, 2015 年 9

- 月 11 日, 長良川国際会議場 (岐阜県岐阜市) .
- (20) 北島満里子, 岡本佳樹, 小山徹也, *Yuqiu Wu*, 小暮紀行, *Rongping Zhang*, 高山廣光: 新規 *Kopsia* アルカロイド *Kopsiyunnanine K* のスペクトル解析及び不斉全合成による構造決定. 日本生薬学会第 62 回年会, 2015 年 9 月 11 日, 長良川国際会議場 (岐阜県岐阜市) .
- (21) 渡邊慧介, 前田博行, 小暮紀行, 北島満里子, 高山廣光: 金触媒環化反応を用いた *Sarpagine* 型インドールアルカロイドの不斉全合成研究. 日本薬学会第 135 年会, 2015 年 3 月 27 日, デザイン・クリエティブセンター (神戸市) .
- (22) 徳田涼子, 高橋伸明, 小暮紀行, 北島満里子, 高山廣光: 新規 *Kopsia* アルカロイド *KAM1* の不斉全合成研究. 日本薬学会第 135 年会, 2015 年 3 月 27 日, デザイン・クリエティブセンター (兵庫県神戸市) .
- (23) 村上洋介, 小山徹也, 鈴木悠太, 高橋伸明, *Yuqiu Wu*, 小暮紀行, *Rongping Zhang*, 北島満里子, 高山廣光: キョウチクトウ科植物 *Kopsia arborea* 含有新規インドールアルカロイド *Kopsiyunnanines E, I, J1, J2*. 第 56 回天然有機化合物討論会, 2014 年 10 月 15 日, 高知県立県民文化ホール (高知県高知市) .
- (24) 北島満里子: 薬用資源植物由来の抗腫瘍性アルカロイドの探索と創薬先導化合物の創製研究. 日本生薬学会第 61 回年会, 2014 年 9 月 14 日, 福岡大学薬学部 (福岡県福岡市) .
- (25) 北島満里子, 小山徹也, *Yuqiu Wu*, 小暮紀行, *Rongping Zhang*, 高山廣光: キョウチクトウ科 *Kopsia arborea* 含有インドールアルカロイドの探索. 日本生薬学会第 61 回年会, 2014 年 9 月 13 日, 福岡大学薬学部 (福岡県福岡市) .

[図書] (計 1 件)

- (1) Mariko Kitajima and *Hiromitsu Takayama*: Monoterpenoid Bisindole Alkaloids. "The Alkaloids: Chemistry and Biology", ed. by *Hans-Joachim Knölker*, Academic Press, Vol. 76, p. 259-309 (Chapter 4), (2016).

[その他]

ホームページ等
<http://www.p.chiba-u.jp/lab/skb/index.html>

6. 研究組織

(1) 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