

平成 30 年 6 月 26 日現在

機関番号：32425

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2014～2017

課題番号：26460126

研究課題名(和文) モルヒナン関連化合物の非麻薬性鎮痛作用に関する研究

研究課題名(英文) Effects of Kampo Extract Boiogito and Its Alkaloid Sinomenine on Nociceptive Pain

研究代表者

高野 文英 (Takano, Fumihide)

日本薬科大学・薬学部・教授

研究者番号：20236251

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,700,000円

研究成果の概要(和文)：防己はツツラフジ科を基原とし、リウマチなどの痛みにも有効性を示すが、その作用機序は未解明である。防己黄耆湯およびこれに含まれるシノメニン、熱刺激や化学刺激による痛みにも鎮痛作用を示すとともに坐骨神経を結紮した臨床に近い痛みに対しても効果があった。シノメニンは麻薬性鎮痛薬のモルヒネに構造が類似するが、痛みを抑える機序はモルヒネとは異なることも分かった。さらに詳細な検討を加えた結果、炎症性を抑えるメカニズムが関与している一部に関与している可能性が考えられた。防己黄耆湯および主成分のシノメニンは、麻薬性鎮痛薬とは異なるタイプの痛み止めになり、慢性的な痛みに対して有効である可能性が考えられた。

研究成果の概要(英文)：The traditional Japanese herbal medicine boiogito (BOT) is clinically used for patients who have osteoarthritis with accompanying inflammation. However, pharmacological evidence for its antinociceptive effects in vivo remains unclear. BOT contains the morphinan alkaloid sinomenine, which is thought to be a principle active constituent. The antinociceptive activity of BOT extract and sinomenine were evaluated using typical nociceptive models: the hot-plate, formalin test and Seltzer model. BOT showed antinociceptive activities against three different types of pain models. Sinomenine also suppressed nociception induced by three different pain. The opioid antagonist naloxone did not reverse the antinociceptive effects of sinomenine. The nociception mechanisms in response to sinomenine occur via an opioid receptor-independent pathway. Thus, BOT and sinomenine are clinically useful to alleviate pain.

研究分野：天然物化学

キーワード：防己黄耆湯 シノメニン 抗侵害刺激作用 鎮痛作用 神経障害性疼痛 非オピオイド性鎮痛薬 抗炎症

### 1. 研究開始当初の背景

防己黄耆湯は、防己、黄耆、白朮、大棗、甘草、生姜からなる薬草処方であり、浮腫などの水毒症状の軽減を目標に、疼痛緩和に適応される。防己黄耆湯が示す作用は、この処方を構成する「君薬」の「防己(ツツラフジ科・オオツツラフジの根茎)」が主たる作用を担うとされる。

具体的な疾患として、関節リウマチや坐骨神経痛などで伴ったアロディニアや疼痛過敏といった、神経可塑性を伴うことに起因する神経障害性疼痛に対して有効性を示すとされる。

神経障害性のアロディニアと疼痛過敏は、末梢神経同士が電気的または化学的に短絡することで生じることに起因しており、脱髄部どうしの接触により伝導が起きるエファプス伝達や、神経損傷後の再生過程等で、新たなシナプス末端が形成されるスプラウティングによって短絡が形成されることが知られている。これによって、痛みに対する感受性の閾値が著しく低下する。

侵害された神経と正常な神経間に興奮の伝導がおきると、通常痛みと感じられない程度の感覚に対して痛みを感じるアロディニア、弱い侵害刺激に対しても強い痛みを感じてしまう疼痛過敏となって現れることが知られており、これらは神経障害性疼痛の主訴となることもある。こうした神経障害性疼痛は極めて難治性であり、従来の鎮痛薬では奏功しにくく、特にアロディニアにおいては、モルヒネのような麻薬性鎮痛薬であっても、効果は限局である。神経因性疼痛の持続においては、炎症性疼痛と同様に、プロスタグランジン類(PGs)、一酸化窒素(NO)やATPが関与し、侵害受容器や受容体チャネルのリン酸化、トランスロケーションや遺伝子の発現誘導、ミクログリアの活性化という機能的(神経可塑的)変化により維持されている。さらには、炎症部位において浸潤したマクロファージ好中球等の白血球系細胞が産生する炎症性サイトカイン(TNF- $\alpha$ やIL-1 $\beta$ )が痛覚閾値を下げる事が明らかになり、関節リウマチに適応されるCOX-2阻害薬や抗TNF抗体、血管収縮による片頭痛にはトリプタン製剤などが、新たに適応できるとして研究がなされている。神経障害性疼痛を抱える患者は、米国では成人全体の約9%で、その労働損益は8兆円に達するとされ、わが国の場合でも10%を超える成人が神経障害性疼痛を抱えており、国内外を問わずこの神経障害性疼痛の発現機序の解明と効果的な医薬品の開発が急務であるとされる(厚生省「慢性の痛みに関する検討会」資料、平成22年9月)。

防己黄耆湯の構成生薬は防己、黄耆、蒼朮あるいは白朮、大棗、甘草、生姜であり、主体を担う君薬は防己と黄耆、次いで重要となる臣薬は蒼朮あるいは白朮、使薬として甘草、生姜、大棗となっており、本研究では防己に

焦点を当てている。

防己は、ツツラフジ科オオツツラフジ(*Sinomenium acutum* L.)の蔓性の茎と根茎である。主成分はアルカロイドであるシノメニン。またその類縁体のアルカロイドであるジシノメニン、イソシノメニンが含まれている。シノメニンは、ベンジルイソキノリン誘導体であり、モルヒネ、ナロキソンと同じくモルヒナン骨格を有する化合物である。シノメニンはモルヒネの光学異性体としてとらえることができ、モルヒネがL体なのに対してシノメニンはD体に当たる。シノメニンについての一般的な薬理作用として、肥満細胞からヒスタミンとヘパリンを遊離させ、細血管拡張、血管透過性亢進、平滑筋収縮、胃液分泌亢進作用を示すことが知られているが、鎮痛作用の機序については明らかにされていない。

シノメニンと防己黄耆湯の知覚神経系に及ぼす影響は、本学の窪田らによりホルマリンによる慢性疼痛モデルにおいて評価されており(窪田篤人ら、日本薬学会133年会、2012)、急性及び持続性双方の炎症性疼痛を有意に抑制し、肝障害のモデルにおいてシノメニンはLPS刺激によるTNF産生を抑制することも明らかにされている。

持続性の神経障害性疼痛は炎症性疼痛と同様の機序が関与し、機能的(神経可塑的)変化が疼痛の持続に寄与していることが分かっており、炎症部位に浸潤した白血球系細胞の産生する炎症性サイトカイン(TNF- $\alpha$ やIL-1 $\beta$ )が痛覚閾値を下げ、痛覚に対して過敏となることも明らかになっているため、関節リウマチに適応されているCOX-2阻害薬や抗TNF抗体等が新たに適応できるとして研究がなされている。

### 2. 研究の目的

本研究では、防己黄耆湯とシノメニンの作用機序を明確にするとともに、新たな作用機序を持った疼痛緩和薬としての応用を高める目的で、マウス熱板モデル、ホルマリン疼痛モデルおよび坐骨神経結紮モデルを用いてこれら薬物の作用を評価した。

### 3. 研究の方法

#### 防己黄耆湯エキスの調製

防己黄耆湯を構成する生薬はすべてウチダ和漢薬社製のものを使用した。防己を5g、黄耆5g、蒼朮3g、大棗3g、生姜3g、甘草1.5gそれぞれ秤とり、1Lの精製水を用いて煎じ、防己黄耆湯を得た。得られた防己黄耆湯を凍結乾燥により粉末化し、防己黄耆湯エキスを得た。エキスはデシケーターに入れ、減圧し、常温で保管した。

#### サンプルの調製と投与

検体となる防己黄耆湯エキス、あるいはシノメニン(防己より抽出精製あるいはAbcam Biochemical社製)、モルヒネ(タケダ薬品、大阪)、ナロキソン(シグマ社製)について

は、用時、経口投与であれば精製水、腹腔内投与であれば生理食塩水に溶解し、マウス体重 10g あたり、0.1mL で投与した。経口投与の場合、強制経口投与を熱板法施行の 2 日間前より連続して行い、腹腔内投与の場合、熱板法施行の当日に投与を行った。

#### PDA-HPLC 分析

防己黄耆湯エキス 1 g を秤量し、これにメタノール 100 mL を加えて超音波洗浄機で 30 分間振盪した。振盪終了後に遠心して不溶物を沈殿させ、さらにその上清をろ過して HPLC 用の検体とした。このサンプルに対して ODS-3 (GL Science) を搭載した PDA-HPLC に付し、0.05% 濃度の TFA を含む水とアセトニトリルを溶出溶媒とし、バンドパスが 200 ~ 800 nm になるように設定して網羅的な成分解析を行った。

#### 熱板法による鎮痛評価

熱板は設定温度を  $55 \pm 0.5$  とした。経口投与、腹腔内投与のどちらも、熱板法施行の 2 日前より各個体、3 分間熱をかけず熱板に置き、順化を行った後、熱板法を施行した。熱刺激に対する評価基準としては、マウスを熱盤上に置いた後、熱刺激に対する疼痛関連行動(足を舐める、立ち上がる、跳躍する、足を震わせる)を示標とし、これを行うまでの時間を測定した。測定開始より 30 秒経過後も反応の見られない個体においては、火傷を避ける目的で速やかに取り出した。

#### Seltzer モデルの作成と von Frey test による鎮痛活性評価

von Frey test 施行前に Morita, K. ら 7) と同様の手技でマウスの右坐骨神経部分結紮術を行い、坐骨神経部分結紮モデル (Seltzer model) を作成した。

術後 5 日後にフィラメント刺激に対する馴化を行った後、von Frey test を施行した。馴化後、経口投与、腹腔内投与を行い、投与直後 0 分時点から 30 分、60 分、120 分時点までの四時点でフィラメント刺激への平均閾値を測定することで麻佛散エキスの坐骨神経部分結紮モデルへの作用評価とした。

マウス馴化から平均閾値の測定までを 1 セットとしてこれを 3 日間繰り返すことで披見薬物の継続投与下における平均閾値の上昇作用についても検討を行った。

#### ホルマリンテストによる鎮痛活性評価

ホルマリン (和光純薬) は 1% 濃度になるように、生理食塩水で希釈し、20 $\mu$ L になるように正確に調整してマウスの右足蹠に皮内投与した。30 分後にそれぞれの検体を投与し、5 分間隔で 60 分間、足を嘗めたり、かじったりする行動をモニターした。嘗める時間は 2 相に分かれることを確かめたうえで実験に供し、データとした。

#### 坐骨神経結紮モデルマウスにおける採血と

#### TNF- $\alpha$ の ELISA

坐骨神経結紮モデルをエーテル麻酔下に麻酔し、直ちに開胸して心臓より採血を行った。血液を遠心して血清を得た。血清は、TNF- $\alpha$

の濃度を測定するまで、 $-80$  に保管した。ELISA は eBio 社製のものを使用し、マニュアルに従って測定した。

#### 統計学的処理

1 回の実験あたり、7~10 匹を使用し、これらのデータについて薬理学的統計学に基づいて処理してデータ化した。全て (一部) のデータは、平均値 $\pm$ 標準誤差 (SE) で標記した。1 つの項目に対する実験について、それぞれに依存しない日に 2~3 回の繰り返し実験を行って再現性をとるとともに、それらのデータを総合して実験結果とした。データ間での有意差は、一元あるいは多元分散分析を行い、そのうち Dunnett の多重比較で有意差を判定した。未処置、あるいはコントロール群と比較して、検体群の値に 5% 未満の危険率が伴う場合をもって、有意差があると判断した。

#### 4. 研究成果

防己黄耆湯に含まれる成分 : PDA - HPLC 解析の結果、構成生薬の防己に由来するアルカロイドのシノメニンやマグノフロリン、甘草由来のリクイリチン、およびその配糖体が効率的に検出された。したがって、防己黄耆湯の主たる作用はこれらの物質によって担われ、特にシノメニンの含量が高いことが示唆された。

ホルマリンテスト : このモデルは急性持続性疼痛のモデルとして確立されている。痛みは二相性を示し、第 1 相はホルマリン自身による物理化学的刺激による反応が 5 分以内に起こるものであり、その後、内因性の疼痛抑制による無痛期を経過した後に、第 2 相性の痛みを起こすものである。この第 2 相の痛覚反応は、炎症反応にかかわるプロスタグランジンが関与するものであり、局所の炎症反応による侵害受容性興奮と脊髄後角に誘発される過敏化の相乗効果とされている。実際に、1% 濃度のホルマリンをマウスの足蹠に投与することにより、直ちに注射箇所を嘗める行動をとり始め、10 分程度の無痛期を経過した後に、20 分後にかけて第 2 相の痛み行動が認められた。なお、生理食塩水単独の投与では疼痛反応は全く認められなかった。

第 1 相の痛覚反応において、防己黄耆湯を経口投与した場合、この反応を全く抑えることができなかった。一方、第 2 相の痛覚反応において防己黄耆湯は、用量依存的に痛覚反応を抑制することが分かった。このことから、防己黄耆湯には炎症性の痛覚反応を選択的に抑える作用があることが分かった。

防己黄耆湯には抗侵害刺激作用があることが明らかになったので、その主剤となる防己アルカロイドのシノメニンについてホルマリンテストを実施した。シノメニンは、防己黄耆湯エキスの投与とは異なり、第 1 相および第 2 相の両方の痛覚反応を抑制した。陽性対照として用いたモルヒネもまた、用量依存的に痛覚反応を抑制し、その効果はシノメニンよりも約 1/10 用量でも有効性を示すこ

とが分かった。このことから、シノメニンとモルヒネは構造的には異なるが類似し抗侵害刺激作用があることが明らかになった。

ナロキソン (Naloxone) は、オピオイド拮抗薬の一つであり、オピオイド受容体のうち特に  $\mu$  受容体との親和性が高く、モルヒネによる種々の作用と拮抗する作用がある(構造参照)。シノメニンの抗侵害刺激作用がモルヒネの作用に類似していたことから、オピオイド受容体を介する鎮痛作用があるかを検討するべくナロキソンとの併用実験を実施した。シノメニンおよびモルヒネは、第1相および第2相の痛みを抑制する。これにナロキソンを併用すると、モルヒネの抗侵害刺激作用に対してのみ拮抗作用を示すことが明らかとなった。このことから、シノメニンは、抗侵害刺激作用にはモルヒネの受容体を介さない作用であることが明らかになった。

熱板法による検討: Woolfe and MacDonald が 1944 年に開発した痛みのモデルであり、熱刺激による痛みについて、防己黄耆湯の作用を検討した。一定の温度に保たれたプレート上にマウスを置き、疼痛関連行動である、足をなめる licking、立ち上がる、ジャンプするまでの時間を測定する。これらの痛みは、熱痛みの知覚と反射を介するものであり、急性疼痛および慢性疼痛を評価できる。

防己黄耆湯 (30~300 mg/kg) を経口投与するとバラつきを伴いながらも有意な熱刺激回避行動抑制作用が認められた。10~100 mg/kg の用量のシノメニンを経口投与した場合には、用量依存性かつ有意な熱刺激回避行動が認められ、5 mg/kg の用量のモルヒネの投与において強く表れ、50 分以上の無反応時間を経過してから徐々に回避行動が回復した。このことから、防己黄耆湯およびシノメニンには熱刺激による中枢性の痛覚刺激に対しても鎮痛作用があることも判明した。モルヒネおよび防己黄耆湯の主要成分であるシノメニンには鎮痛活性があることが判明したので、この作用に対するナロキシンの影響を調べた。

10 mg/kg の用量のモルヒネを投与するとその 5 分後から著しい熱版回避行動抑制作用が認められるが、その 30 分後に、10 mg/kg の用量のナロキソンを腹腔内投与すると、モルヒネによる回避行動が完全に回復した。一方、100 mg/kg の用量のシノメニンを腹腔投与した場合には、モルヒネよりも弱い有意な鎮痛作用が認められた。これに対して、モルヒネの鎮痛作用を完全に抑える用量のナロキソンを腹腔内投与すると、穏やかにその作用が低下するが、有意な熱版回避行動抑制作用が認められた。なお、データには示さないが、防己黄耆湯による熱版回避行動抑制作用に対して、ナロキソンは全く拮抗できなかった。このことから、シノメニンによる熱版回避行動抑制活性にはモルヒネ様の作用がないことが明らかとなった。

坐骨神経結紮モデルにおける検討: 当該モ

デルは 1990 年、Seltzer によって開発された、ラットあるいはマウスの一側の坐骨神経を 8-0 絹糸で半周結紮し、神経を擦傷することによる発症する痛覚モデルである。痛みの閾値低下による温熱性痛覚過敏と機械刺激性アロディニアが発症するのを特徴とし、特に機械刺激アロディニアを von Frey フィラメントにより評価する。当該試験は、神経障害性疼痛緩和の薬物を検索するのに用いられるモデルである。防己黄耆湯は、臨床においてリウマチなど神経可塑性を伴う痛みに対して奏功することから、当該モデルを用いて作用を検討した。試験の結果、防己黄耆湯とシノメニンには、それぞれ神経障害性疼痛を抑える可能性があることが示された。

Toll-like receptor-4 (TLR-4) 寄与の検討: 防己黄耆湯およびこの作用が炎症応答の制御に関連があるかどうかを調べる目的で、単球系細胞活性化にが関連しないマウス種である C3H/HeJ マウスを用い、坐骨神経結紮モデルで痛み閾値を調べるとともにシノメニンおよびモルヒネの作用を調べた。C3H/HeJ および、TLR-4 感受性がある C3H/HeN マウスの両者で坐骨神経結紮モデルを作成し、痛み閾値に差が出るかを検討したが、どちらの系統のマウスでも痛み閾値に対して変化は認められなかった。この条件においてシノメニンおよびモルヒネの作用を検討した。100 mg/kg の用量のシノメニン、または 10 mg/kg の用量のモルヒネを投与されたマウスのいずれにおいても有意な痛み閾値の上昇が 60 分以内に認められた。しかし、両系統間における差は認められず、TLR-4 およびシノメニン(あるいはモルヒネによる)作用機序の差については、明らかにすることはできなかった。

坐骨神経結紮モデルにおける炎症性メディエーター(TNF- $\alpha$ )の影響: シノメニンは、TNF- $\alpha$  を抑制することにより、免疫抑制を示すことが知られている。モルヒネもまた、単球からの TNF- $\alpha$  産生を抑制することにより免疫抑制を示すことから、これらの薬物夜作用が痛覚閾値の上昇に関与しているかどうかを調べる目的で、坐骨神経結紮モデルにおける血中の TNF- $\alpha$  濃度を ELISA 法で調べた。結紮 3 日後に採血を行い、血清中の TNF- $\alpha$  濃度を調べたところ、コントロール群の平均値で 0.03 pg/mL、坐骨神経結紮モデルにおいて 0.07 pg/mL、100 mg/kg の用量のシノメニン投与群で 0.052 pg/mL および、10 mg/kg のモルヒネ投与群で 0.071 pg/mL であった。シノメニンについて坐骨神経結紮モデル、熱板法、およびホルマリ足蹠刺激法のいずれにおいても有効性を示す用量を投与しているが、シノメニンによる血中 TNF- $\alpha$  産生抑制作用に対して有意な差は認められなかった。なお、坐骨神経結紮モデルおよび未処置のマウスにおける TNF- $\alpha$  濃度についても、データのバラつきが大きく有意差は認められず、TNF- $\alpha$  と痛みの閾値に及ぼす影響については明ら

かにすることができなかつた。今後、自己免疫疾患型の病態モデルを用いるなどして、痛み閾値に及ぼす影響やシノメニンの影響について明らかにしていく必要性がある。

#### 【考察】

本研究結果から、防己黄耆湯およびシノメニンは、ホルマリン疼痛モデルのような炎症性疼痛のみでなく、侵襲性の急性疼痛に対しても、モルヒネよりは弱い統計的に有意な抗侵害刺激作用を示すことが明らかとなり、その作用には、防己の主成分であるシノメニンが寄与していることが明らかとなった。

モルヒネではナロキソンによって明確な拮抗作用が見られたのに対し、シノメニンでは弱い拮抗作用が現れたものの、その後も有意に抗侵害刺激作用を示し続けた。このことから、シノメニンの抗侵害刺激作用はオピオイド受容体を介したのではないと考えられたが、シノメニンとナロキソンを併用することにより、抑制する傾向が認められている。このことから、オピオイド受容体以外の何らかの作用点において阻害的な作用が生じる可能性が考えられた。

防己黄耆湯およびシノメニンは、神経障害性疼痛の代表的なモデルである Seltzer モデルにおいて、有効性を示したことは特筆すべきことである。モルヒネよりも強力ではないが、抑制作用が認められ、さらにはエキス剤である防己黄耆湯においても有意な抑制効果が示されている。このことは、防己黄耆湯およびシノメニンが、臨床においてリウマチや関節炎に有効であることを基礎薬理学的に証明したことになる。临床上、疼痛緩和においてモルヒネを投与する場合には、呼吸抑制や依存、耐性、耽溺などを生じさせるので厳しい用量制限が設けられる。シノメニンの場合、その構造上モルヒネに類似するが C-5、C-9、C-12 および C-14 位の立体構造がモルヒネのそれらとは異なり、モルヒネが L 体なのに対してシノメニンは D 体である。モルヒネ構造における作用発現には L-tyrosine の構造が必須であり、シノメニンはこの鏡像異性体であることからモルヒネ受容体への結合は理論上困難と考えられる。事実、防己およびシノメニンについて、動物レベルあるいは人においてオピオイド様の中樞作用が認められたとする報告はない。このことから、シノメニンは、临床上極めて有用な鎮痛剤となりえる。

このようにシノメニンは、中枢性、化学刺激および神経障害性の様々な疼痛に対して有効性があることを実験的に証明できた。しかし、鎮痛作用の詳細な作用機序については、本研究で明らかにすることができなかつた。炎症性サイトカインの一つである TNF- $\alpha$  はリウマチにかかわる因子でもあり、不可逆的な神経障害を誘発することが知られていて、シノメニンはこの産生抑制する機序に基づき作用を発現している可能性が推測された。しかし、坐骨神経結紮モデルにおいて TNF- $\alpha$  が、

どの程度痛みの閾値低下に寄与しているか明らかにすることはできなかつた。これは、正常マウス用いて検討した結果であることが原因として考えられ、临床上の観点から考えると自己免疫性疾患を自然発症する病態モデル動物で評価する必要性が考えられる。今後も、シノメニンおよび防己黄耆湯の作用点を検討し、临床上の有用性を明らかにしていく予定である。

#### 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) A. Kubota, H. Shindo, Y. Fukushima, T. Komatsu, T. Sakurada, T. Yasuda, S. Fushiya, Y. Kondo, C. Sakurada, F. Takano. Effects of Kampo extract boiogito and its alkaloid sinomenine on nociceptive pain in mouse models. *Pharmacometrics*, 92(3/4): 83-89, (2017).

2) F. Takano, M. Tebakari, H. Hashimoto, Y. Mori, M. Nakamura, S. Wagatsuma, S. Yoshida, J. Kawashima, T. Yasuda, S. Fushiya. Placenta extracts selectively promote the proliferation of specific progenitor cells derived from murine marrow in vitro. *Pharmacometrics*, 89(3/4): 83-90, (2015).

〔学会発表〕(計 件)

1) 新藤 祐久、水島 彩佳、窪田 篤人、伏谷 眞二、櫻田 誓、高野 文英. 「防己黄耆湯およびシノメニンの抗侵害刺激作用に関する研究」、第 59 回 日本薬学会関東支部大会 (日本大学薬学部) 平成 27 年 9 月 12 日

2) 福島 康仁、水島 彩佳、石川 愛弓、埴 大介、埴 大介、福田 彩、宮根浩一、伏谷眞二、櫻田 誓、高野 文英. 「華岡青洲処方『通仙散(麻佛散)』の抗侵害刺激作用について(2)」、日本薬学会大 136 年会(横浜)、平成 28 年 3 月 26(土)~29 日

3) 福島 康仁、水島 彩佳、石川 愛弓、埴 大介、福田 彩、宮根浩一、伏谷眞二、櫻田 誓、高野 文英. 「華岡青洲処方『通仙散(麻佛散)』の抗侵害刺激作用について」、第 59 回 日本薬学会関東支部大会 (日本大学薬学部) 平成 27 年 9 月 12 日(土)

#### 6. 研究組織

(1)研究代表者

高野 文英 (TAKANO Fumihide)

日本薬科大学・薬学部・教授

研究者番号：20236251

(2)研究分担者

櫻田 誓 (SAKURADA Chikai)

日本薬科大学・薬学部・教授

研究者番号：30279244