

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公開特許公報(A)

(11) 特許出願公開番号

特開2015-30691

(P2015-30691A)

(43) 公開日 平成27年2月16日(2015.2.16)

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
A 6 1 K 36/18 (2006.01)	A 6 1 K 35/78	C 4 C 0 5 0
A 6 1 P 31/04 (2006.01)	A 6 1 P 31/04	4 C 0 8 6
A 6 1 K 36/75 (2006.01)	A 6 1 K 35/78	K 4 C 0 8 8
A 6 1 K 31/4375 (2006.01)	A 6 1 K 31/4375	
C O 7 D 491/147 (2006.01)	C O 7 D 491/147	

審査請求 未請求 請求項の数 5 O L (全 11 頁) 最終頁に続く

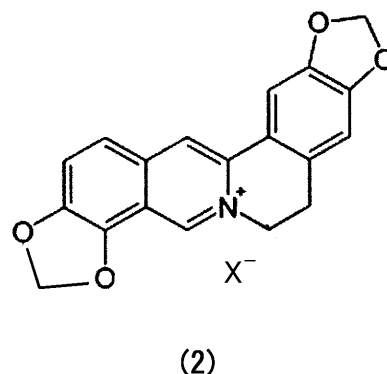
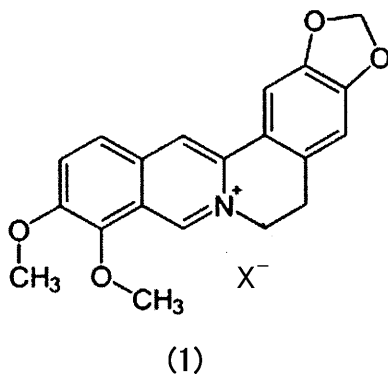
(21) 出願番号	特願2013-160441 (P2013-160441)	(71) 出願人	500175325 学校法人愛知学院 愛知県名古屋市千種区楠元町1丁目100番地
(22) 出願日	平成25年8月1日(2013.8.1)	(74) 代理人	100118706 弁理士 青山 陽
		(72) 発明者	森田 雄二 愛知県名古屋市千種区楠元町1丁目100番地 学校法人愛知学院内
		(72) 発明者	中島 健一 愛知県名古屋市千種区楠元町1丁目100番地 学校法人愛知学院内
		(72) 発明者	富田 純子 愛知県名古屋市千種区楠元町1丁目100番地 学校法人愛知学院内

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 抗菌薬耐性阻害剤

(57) 【要約】

【目的】 多剤耐性緑膿菌の抗菌薬に対する耐性を阻害する抗菌薬耐性阻害剤を提供する。  
 【構成】 本発明の抗菌薬耐性阻害剤は、多剤耐性緑膿菌の抗菌薬に対する耐性を阻害する抗菌薬耐性阻害剤であって、オウレン及び/又はオウバクの抽出物を含有することを特徴とする。特に、オウレンやオウバクに含まれている下記化学式(1)及び/又は(2)で示される化合物(ただしX<sup>-</sup>はアニオンを示す)であるが抗菌薬耐性阻害剤として機能している。



10

## 【特許請求の範囲】

## 【請求項 1】

多剤耐性緑膿菌の抗菌薬に対する耐性を阻害する抗菌薬耐性阻害剤であって、オウレン及び/又はオウバクの抽出物を含有することを特徴とする抗菌薬耐性阻害剤。

## 【請求項 2】

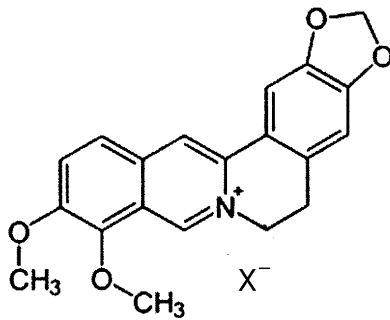
前記抽出物はアルコール抽出物であることを特徴とする請求項 1 に記載の抗菌薬耐性阻害剤。

## 【請求項 3】

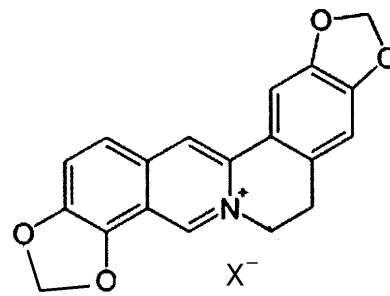
多剤耐性緑膿菌の抗菌薬に対する耐性を阻害する抗菌薬耐性阻害剤であって、下記化学式 (1) 及び/又は (2) で示される化合物 (ただし  $X^-$  はアニオンを示す) を含有することを特徴とする抗菌薬耐性阻害剤。

10

## 【化 1】



(1)



(2)

20

## 【請求項 4】

前記抗菌薬はアミノ配糖体系抗菌薬であることを特徴とする請求項 1 乃至 3 のいずれか 1 項に記載の抗菌薬耐性阻害剤。

## 【請求項 5】

前記抗菌薬はマクロライド系抗菌薬であることを特徴とする請求項 1 乃至 3 のいずれか 1 項に記載の抗菌薬耐性阻害剤。

## 【発明の詳細な説明】

30

## 【技術分野】

## 【0001】

本発明は多剤耐性緑膿菌の抗菌薬に対する耐性を阻害するための抗菌薬耐性阻害剤に関する。

## 【背景技術】

## 【0002】

緑膿菌 (*Pseudomonas aeruginosa*) はグラム陰性の桿菌で、土壌や水中、植物などの自然界に広く生息している細菌である。通常は弱毒菌であり、健康人に感染症を発症させることはまれであるが、免疫力の低下した易感染者 (例えば、重度の火傷患者や手術直後の患者等) に日和見感染症や菌交代症をもたらすことが知られている。病態は多彩で、皮膚の化膿、尿路感染症、呼吸器感染症、敗血症等を引き起こす可能性がある。このため、緑膿菌は日和見感染や院内感染の原因菌として、医学上重要視されている。現在、緑膿菌感染者に対する治療薬として、フルオロキノロン系抗菌薬、カルバペネム系抗菌薬、アミノ配糖体抗菌薬等の抗菌薬が知られている (特許文献 1)。

40

## 【0003】

ところが、緑膿菌に対する上記の抗菌薬が世界中で使用された結果、緑膿菌はこれらの抗菌薬に対する耐性を獲得するに至り、上記 3 系統の抗菌薬すべてに耐性を有した多剤耐性緑膿菌も出現し、医療界の大きな問題となっている。WHO は多剤耐性菌が世界中で猛威を振っている現状に鑑み、薬剤耐性菌対策を推進するよう呼びかけている

## 【0004】

50

しかしながら、これまで多くの抗菌薬が研究され、開発されてきており、これ以上さらなる抗菌薬を発見し開発することは、極めて困難な状況となっている。1950年代に我が国で発見されたコリスチンは、多剤耐性緑膿菌に有効であるが、腎毒性や神経毒性等の強い副作用を有するため、現在わが国では未承認となっている。

【0005】

また、グラム陰性の桿菌である緑膿菌は、抗菌薬の透過性に対してバリアとなる外膜が存在し、さらにはRND型多剤排出ポンプによって細胞内に透過した抗菌薬が細胞外に排出されるという仕組みが存在するため、抗菌薬の開発を困難にしている（非特許文献1）。

【先行技術文献】

【特許文献】

10

【0006】

【特許文献1】特開2010-98950号公報

【非特許文献】

【0007】

【非特許文献1】Poole K., Front.Microbiol. 2011 Vol. 2: e65

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0008】

本発明は上記従来の実情に鑑みてなされたものであり、多剤耐性緑膿菌の抗菌薬に対する耐性を阻害する抗菌薬耐性阻害剤を提供することを目的とする。

20

【課題を解決するための手段】

【0009】

本発明者らは、上記従来の問題を解決するため、漢方方剤に配合される生薬に注目し、生薬の抗菌薬耐性阻害剤としての特性について調べた。その結果、オウレン及びオウバクの抽出物が緑膿菌の抗菌薬に対する耐性を阻害する作用を有していることを見出した。

【0010】

すなわち、本発明の抗菌薬耐性阻害剤は、多剤耐性緑膿菌の抗菌薬に対する耐性を阻害するための抗菌薬耐性阻害剤であって、オウレン及び/又はオウバクの抽出物を含有することを特徴とする。

【0011】

30

ここで、抽出物としてはアルコールの抽出物が好ましく、さらにはメタノールやエタノールやイソプロピルアルコール等の炭素数が3以下のアルコールの抽出物がさらに好ましい。

【0012】

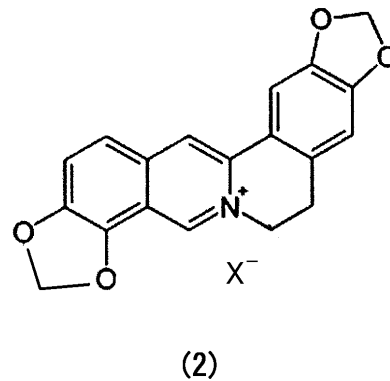
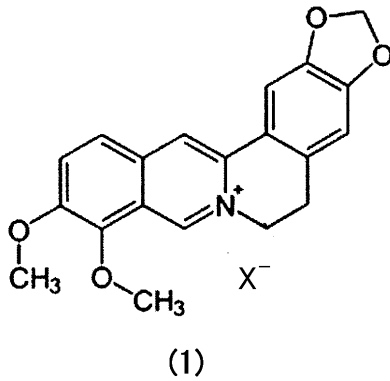
また、本発明者らは、オウレン及びオウバクに含まれているどの成分が、抗菌薬耐性阻害剤としての効果を奏しているかについて調べた結果、ベルベリン（下記化学式（1）参照）及びコプチシン（下記化学式（2）参照）が抗菌薬耐性阻害剤としての機能を有していることを見出した。

【0013】

40

すなわち、本発明の抗菌薬耐性阻害剤は、多剤耐性緑膿菌の抗菌薬に対する耐性を阻害する抗菌薬耐性阻害剤であって、下記化学式（1）及び/又は（2）で示される化合物（ただしX<sup>-</sup>はアニオンを示す）を含有することを特徴とする。

## 【化1】



10

## 【0014】

本発明者らは、本発明の抗菌薬耐性阻害剤が、多剤耐性緑膿菌のアミノ配糖体系抗菌薬及びマクロライド系抗菌薬に対する耐性を阻害することを確認している。

## 【発明を実施するための形態】

## 【0015】

< 本発明の抗菌薬耐性阻害剤の作用機構 >

緑膿菌 (*Pseudomonas*

*aeruginosa*) はグラム陰性の桿菌であり、細胞膜に透過性バリアを有しており、この透過性バリアが抗菌薬の効果を阻害する。透過性バリアは、細胞膜内部に侵入した抗菌薬を細胞膜外に排出する多剤排出ポンプの作用、及び外膜の不透過性による (Poole K., *Front. Microbiol.* 2011 Vol. 2: e65)。

20

これに対して、本発明の抗菌薬耐性阻害剤は、後述するように、多剤耐性緑膿菌に対する抗菌薬耐性阻害効果を有するが、多剤排出ポンプを欠損させた緑膿菌に対しては、抗菌薬耐性阻害効果を発揮しない。このことから、本発明の抗菌薬耐性阻害剤は、多剤耐性緑膿菌に対する多剤排出ポンプの機能を阻害することにより、抗菌薬の抗菌性を高めるものである。

## 【0016】

< 多剤耐性緑膿菌に対する漢方方剤生薬からのスクリーニング >

漢方方剤として繁用されている生薬 (96種) について、生薬の抗菌薬耐性阻害剤としての特性についてのスクリーニングを行った。スクリーニングの方法としては、緑膿菌 MIC (最小生育阻止濃度) 測定用培地に所定量の生薬抽出物と、3種類の抗菌薬のいずれかとを所定濃度となるように添加し (イミペネム 16 µg/ml、シプロフロキサシン 4 µg/ml、アミカシン 32 µg/ml)、MIC の測定と同様に多剤耐性緑膿菌 NCGM2.S1 (Sekiguchi J. et al., *Antimicrob.*

30

*Agents Chemother.* 2005 Vol. 49(9):3734-3742) を接種し、37 °C で 18 時間の培養を行い、増殖の有無について判定を行った。また、コントロールとして、抗菌薬を添加せず、所定量の生薬抽出物のみを添加した培地も同様に培養した。

その結果、アミカシン 32 µg/ml 添加培地において、オウレンやオウバクのメタノール抽出物が、多剤耐性緑膿菌 NCGM2.S1 のアミカシン耐性を阻害することが分かった。

40

## 【0017】

< 緑膿菌の薬剤感受性に対するオウレン抽出物の影響 >

各種緑膿菌の AMK (アミカシン)、GEN (ゲンタマイシン)、CIP (シプロフロキサシン)、FEP (セフェピム) 及び IPM (イミペネム) に対する薬剤耐性について、オウレン抽出物の添加による MIC への影響を測定した。

## ・測定方法

オウレン (*Coptis japonica*) の根茎を粉碎後、室温にて超音波抽出を行うことにより得られた液を減圧下濃縮し、オウレンメタノール抽出物を得た。MIC は、CLSI (Clinical and Laboratory Standards Institute) の標準測定法に準じて、微量液体希釈法で測定し

50

た（以下、本明細書におけるMICの測定は、すべてこの方法によって測定した）。

・結果

表1に結果を示す。この表から、NCGM2.S1、PA7 (Roy R. H. et. al., PLoS One. 2010 22;5(1):e8842) 及びPA01 (Morita Y. et. al., J. Bacteriol.2006;188(5):1847-1855) のいずれの緑膿菌においても、アミノ配糖体であるAMKやGENにおいて、オウレン抽出物はMICを顕著に低下させる効果（すなわち、抗菌薬耐性を阻害する効果）を有しているのに対し、FEP及びIPMについては抗菌薬耐性を阻害する効果が認められないことが分かった。

【0018】

【表1】

10

<i>P. aeruginosa</i>		MIC (µg/ml)				
Strain		AMK	GEN	CIP	FEP	IPM
NCGM2.S1	-	256	32	64	>128	128
	+	32	4	64	>128	128
PA7	-	32	>512	128	32	1
	+	4	64	64	16	2
PA01	-	2	2	025	4	05
	+	1	05	025	4	1

20

【0019】

< 緑膿菌の薬剤感受性に対するベルベリンの影響 >

(ベルベリンの抗菌活性)

オウレン抽出物の成分であるベルベリンの各種細菌に対する抗菌活性が報告がされている (Tegos S et al, Antimicrob Agents Chemother. 2002 Vol. 46(10):3133-41., Mahady GB et al, Phytother Res. 2003;17(3):217-21.)。表2にその結果を引用する。この表から、ベルベリン自体の抗菌活性は、緑膿菌、黄色ブドウ球菌、大腸菌及びネズミチフス菌については弱く、唯一ピロリ菌に対して抗菌性を有することが分かる。

【0020】

【表2】

30

	和名	Berberine MIC (µg/ml)
<i>Staphylococcus aureus</i> 8325-4	黄色ブドウ球菌	250
<i>Escherichia coli</i> K-12	大腸菌	≥1000
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> PA01	緑膿菌	≥1000
<i>Salmonella enterica</i> serovar Typhimurium ST329	ネズミチフス菌	≥1000
<i>Helicobacter pylori</i>	ピロリ菌	13

40

【0021】

(ベルベリンの抗菌活性に対する排出ポンプ欠損有無の影響)

オウレン抽出物の成分であるベルベリンについて、各種細菌及びその排出ポンプ欠損させた細菌に対する抗菌活性が報告がされている (Tegos S. et. al., Antimicrob. Agents Chemother. 2002 Vol.

46(10):3133-41.)。表3にその結果を引用する。この表から、黄色ブドウ球菌及び大腸菌については、排出ポンプを欠損させた場合、MICが大きく低下し、抗菌性が大きくなるのに対し、緑膿菌に対しては、排出ポンプを欠損させても、MICはそれほど下がりず、ベルベリン自体の抗菌性は、排出ポンプの有無にかかわらず、低いことが分かる。

50

【 0 0 2 2 】

【 表 3 】

	和名	Berberine MIC (μg/ml)	Efflux Inhibitors*
<i>S. aureus</i> 8325-4	黄色ブドウ球菌	250	-
		1.95	+
<i>S. aureus</i> 8325-4 <i>norA::tet</i>		3.25	-
		0.39	+
<i>E. coli</i> K-12	大腸菌	≥1000	-
		15.6	+
<i>E. coli</i> K-12 <i>tolC::tet</i>		62.5	-
		6.25	+
<i>P. aeruginosa</i> PAO1	緑膿菌	≥1000	-
		500	+
<i>P. aeruginosa</i> PAO1 $\Delta$ <i>mexAB-oprM</i>		500	-
		500	+

10

20

【 0 0 2 3 】

(多剤排出ポンプMexXYの有無による抗菌薬耐性阻害効果の影響)

ベルベリンについて、緑膿菌の各種抗菌薬耐性に対する阻害効果を調べた。多剤排出ポンプMexXYを欠損させた緑膿菌についても、同様に、各抗菌薬耐性に対する阻害効果を調べた。抗菌薬としては、アミカシン(AMK)、シプロフロキサシン(CIP)及びイミペネム(IPM)を選んだ。

表4に結果を示す。この表から、多剤排出ポンプMexXYを欠損させていない緑膿菌では、いずれの緑膿菌についても、アミカシン耐性に対する阻害効果が認められた。これに対して、多剤排出ポンプMexXYを欠損させた緑膿菌では、アミカシン耐性に対する阻害効果は認められなかった。以上の結果から、ベルベリンは多剤排出ポンプMexXYの機能を阻止

30

することにより、アミカシン耐性阻害効果を奏することが強く示唆された。一方、シプロフロキサシン(CIP)及びイミペネム(IPM)に対しては、多剤排出ポンプMexXYの有無にかかわらず、同じ程度の阻害効果を有し、アミカシンのような多剤排出ポンプMexXY依存性は認められなかった。

【 0 0 2 4 】

【表4】

	500 $\mu$ g/ml Berberine	MIC ( $\mu$ g/ml)			<i>mexXY</i> expression
		AMK	CIP	IPM	
S1	-	256	128	128	+
	+	32	128	128	
S1 $\Delta$ <i>mexXY</i>	-	8	64	64	-
	+	8	64	64	
PA7	-	32	128	1	+++
	+	4	64	2	
PA7 $\Delta$ <i>mexXY</i>	-	1	64	1	-
	+	2	64	2	
K2162	-	256	0.5	1	+
	+	32	0.5	1	
K2162 $\Delta$ <i>mexXY</i>	-	32	0.5	1	-
	+	32	0.5	1	
PAO1	-	4	0.25	0.5	+
	+	1	0.25	1	
PAO1 $\Delta$ <i>mexXY</i>	-	1	0.125	0.5	-
	+	0.5	0.125	0.5	

10

20

## 【0025】

(緑膿菌の抗菌薬耐性に対するベルベリンの阻害効果)

各種緑膿菌に対する各種抗菌薬のベルベリン添加による抗菌耐性阻害効果を調べた。

## ・結果

表5に結果を示す。この表から、アミノ配糖体に属するアミカシン (AMK) やアルベカシン (ABK) のみならず、マクロライドに属するアジスロマイシン (AZM) についても、耐性に対する顕著な阻害効果が認められた。一方、テトラサイクリン (TET)、シプロフロキサイン (CIP) 及びイムペネム (IPM) については、耐性に対する阻害効果は特に認められなかった。

30

## 【0026】

【表5】

	Berberine 500 µg/ml	MIC (µg/ml)					
		AZM	AMK	ABK	TET	CIP	IPM
NCGM2.S1	-	256	256	16	64	128	128
	+	8	32	4	32	128	128
PA7	-	128	32	16	32	128	1
	+	16	4	4	16	64	2
K2162	-	128	256	128	16	0.5	1
	+	64	32	16	16	0.5	1
PAO1	-	256	4	2	16	0.25	0.5
	+	16	1	0.25	16	0.25	1

AZM: azithromycin, AMK: amikacin, ABK: arbekacin,  
TET: tetracycline, CIP: ciprofloxain, IPM: imipenem

## 【0027】

(緑膿菌に対するベルベリンの抗菌薬耐性阻害効果)

緑膿菌には、以下に示す1)~4)の4つのRND型多剤排出ポンプが抗菌薬耐性に関与していることが知られている。

## 1) MexXY-OprM(or OprA)

・通常タンパク質を標的とする抗菌薬(アミノ配糖体など)に誘導産生され、それらの抗菌薬耐性に関与している(Morita Y. et. al., J. Bacteriol. 2006 Vol. 188(5):1847-1855)。

・変異により過剰産生され、アミノ配糖体、キノロン、セフェム系など耐性に関与している(Morita Y. et. al., Front. Microbiol. 2012 Vol. 3:e408)。

・4つのポンプのうちで唯一アミノ配糖体排出に関わる(Morita Y. et. al., Front. Microbiol. 2012 Vol. 3:e408)。

## 2) MexAB-OprM

・通常は、ラクタム系(セフェム系を除く)、キノロンなどの耐性に関与。

・変異により過剰産生され、ラクタム系(主にペニシリン系)、キノロン耐性に関与している(Poole K., Front. Microbiol. 2011 Vol. 2: e65)。

## 3) MexCD-OprM

・通常はサイレント、消毒剤などによる膜障害により誘導産生される(Morita Y. et. al., J. Antimicrob. Chemother. 2003 Vol. 51(4):991-994)。

・変異により過剰産生され、ラクタム(主にセフェム系)、キノロンなどの耐性に関与している。(ただし過剰産生により緑膿菌の病原性は減弱するため、ほとんど分離されない)(Poole K., Front. Microbiol. 2011 Vol. 2: e65)

## 4) MexEF-OprN (Poole K., Front. Microbiol. 2011 Vol. 2: e65)

・通常はサイレントであるが、ニトロソ化ストレスにより誘導産生される(Fetar H. et. al., Antimicrob. Agents Chemother. 2011 Vol. 55(2):508-514)。

・変異により過剰産生され、キノロンなどの耐性に関与している。しばしば外膜ポーリン産生減少によるカルバペネム耐性も伴う(Poole K., Front. Microbiol. 2011 Vol. 2: e65)。

## 【0028】

10

20

30

40

50



緑膿菌抗菌薬感受性におけるMexXY-OprMの役割を調べるため、上記4つのRND型多剤排出ポンプすべてを産出しないようにした緑膿菌変異株(YM44)(Li Y. et. al., J. Antimicrob. Chemother. 2003 Vol. 52(4):572-575)及びMexXY-OprMのみ産出する緑膿菌変異株(YM34 DmexZ)(Morita Y. et. al., FEMS Microbiol. Lett.2001 Vol. 202(1):139-143)について、各種抗菌薬に対するMICを調べた。

・結果

表6に結果を示す。調べた全ての抗菌薬において、MexXY-OprMのみ産出する緑膿菌変異株(YM34 DmexZ)の方がMICの値が大きかった。このことから、緑膿菌においてMexXY-OprMは調べた全ての抗菌薬(すなわち、アミカシン(AMK)、ゲンタマイシン(GM)、エリスロマイシン(EM)、テトラサイクリン(TC)、シプロフロキサシン(CIP)及びセフトピロム(FEP))において、排出ポンプとして機能することが分かった。

10

【0029】

【表6】

	MIC ( $\mu\text{g/ml}$ )	
	YM34 $\Delta$ mexZ	YM44
AMK	16	1
GM	8	0.5
EM	512	16
TC	16	0.5
CIP	0.25	0.015
FEP	4	0.125

20

【0030】

(ベルベリンの抗菌薬耐性阻害効果)

上記4つのRNDポンプうち、MexXY-OprM以外のポンプを欠損した緑膿菌及び4つのRNDポンプすべてを欠損させた緑膿菌に対する各種抗菌薬について、ベルベリンの抗菌薬耐性阻害効果を測定した。

・結果

結果を表7に示す。ここで、表7中の数値は、(ベルベリンを添加した場合のMIC) / (ベルベリンを添加しなかった場合のMIC)の値を示す。そのMexXY依存的なものをMexXY dependent fold change、MexXY非依存的なものをMexXY independent fold changeとした。この表から、ベルベリンのMexXY依存的耐性阻害は、アミカシン及びゲンタマイシンにおいて認められた。また、MexXY非存在下では、ベルベリンはアミカシン耐性をかえって促進することが分かった。さらには、マクロライド系抗菌薬であるエリスロマイシン耐性阻害はMexXY非存在下において顕著であった。

30

【0031】

【表 7】

Antibacterials (MexXY substrates)	MexXY dependent fold change	MexXY-independent fold change
Amikacin (AMK)	8/16	0.25
Gentamicin (GM)	4	0.5
Neomycin	2	1
Streptomycin (SM)	2	1
Spectinomycin (SPCM)	2	8
Erythromycin (EM)	2	32
Tetracycline (TC)	0.5	8
Ciprofloxacin (CIP)	1	4
Cefepime (FEP)	1	1
Lincomycin (LCM)	2	2

10

## 【0032】

20

< 緑膿菌の抗菌薬耐性に対するコブチシンの影響 >

ベルベリンと同様の炭素骨格を有するコブチシンについて、緑膿菌のアミカシン耐性に対する阻害効果を調べた。多剤排出ポンプMexXYを欠損させた緑膿菌についても、同様に、アミカシン耐性に対する阻害効果を調べた。

表 8 に結果を示す。この表から、多剤排出ポンプMexXYを欠損させていない多剤耐性緑膿菌ではアミカシン耐性に対する阻害効果が認められたのに対して、多剤排出ポンプMexXYを欠損させた多剤耐性緑膿菌では、アミカシン耐性に対する阻害効果は認められなかった。以上の結果から、コブチシンもベルベリンと同様、緑膿菌のアミカシン耐性に対する阻害効果があることが分かった。さらには、コブチシンのアミカシン耐性に対する阻害効果は、多剤排出ポンプMexXYの機能を阻止することによるものであることが強く示唆された。

30

## 【0033】

【表 8】

菌株	コブチシン (500 $\mu$ g/ml)	アミカシンのMIC ( $\mu$ g/ml)
S1	-	256
	+	32
S1 $\Delta mexXY$	-	8
	+	8

40

## 【0034】

この発明は上記発明の実施形態に何ら限定されるものではない。特許請求の範囲を逸脱せず、当業者が容易に想到できる範囲で種々の変形態様もこの発明に含まれる。

【産業上の利用可能性】

## 【0035】

本発明の抗菌薬耐性阻害剤を抗菌薬の合剤として使用することにより、多剤耐性緑膿菌に対する抗菌作用を高めることができる。また、多剤排出ポンプについて研究するためのツールとして用いることができる。

## フロントページの続き

(51) Int.Cl. F I テーマコード(参考)  
C 0 7 D 491/22 (2006.01) C 0 7 D 491/22

(72)発明者 田邊 宏樹  
愛知県名古屋市千種区楠元町1丁目100番地 学校法人愛知学院内

(72)発明者 井上 誠  
愛知県名古屋市千種区楠元町1丁目100番地 学校法人愛知学院内

(72)発明者 河村 好章  
愛知県名古屋市千種区楠元町1丁目100番地 学校法人愛知学院内

Fターム(参考) 4C050 AA01 AA07 AA08 BB07 CC07 DD07 EE01 FF01 GG03 HH01  
4C086 AA01 AA02 CB22 MA01 MA04 NA14 ZB35  
4C088 AB32 AB62 AC02 AC13 BA10 BA33 CA06 MA02 NA14 ZB35