

平成 30 年 6 月 14 日現在

機関番号：32684

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2015～2017

課題番号：15K07874

研究課題名(和文) ケイ素の特性を利用する光線力学的治療用ポルフィリン分子の創製

研究課題名(英文) An Approach to Develop High-Performance Photosensitizers Based on Silyl-Substituted Porphyrin Molecules for Photodynamic Therapy

研究代表者

高波 利克 (Takanami, Toshikatsu)

明治薬科大学・薬学部・教授

研究者番号：40241111

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,800,000円

研究成果の概要(和文)：次世代の光線力学的治療(PDT)用ポルフィリン光増感剤には、光線過敏症を発症しない「速やかな薬物代謝」、及び高い組織透過性や他の生体物質へのダメージを最小限に抑えることのできる「吸収波長の長波長化」の二点が求められている。本研究では、シリルメチル基やジシリル基などのケイ素官能基をポルフィリン環に導入すると酸化電位の大幅な低下や吸収波長の著しい長波長化が期待できることに着目し、これらのケイ素の特性を利用した新たなPDT用ポルフィリン光増感剤の開発基盤構築を試みた。

研究成果の概要(英文)：Photodynamic therapy (PDT) has been extensively considered as a promising and minimally invasive strategy for cancer therapy. The main two concerns associated with certain clinically-used PDT sensitizers are low tissue-penetrating depth of light and potential phototoxicity, which are expected to be solved by developing new PDT sensitizers that have a higher absorption coefficient in longer wavelength region, show lower cytotoxicity, and can quickly be excreted from human body by drug detoxification in a shorter time. Described herein is the synthesis, characterization, and photo- and electrochemical properties of meso- and -silyl-substituted porphyrins. Their unique optical- and electrochemical properties imply that the silyl-substituted porphyrin derivatives could be a promising anticancer agent for photodynamic therapy.

研究分野：物理有機化学

キーワード：光線力学治療 ポルフィリン光増感剤 ケイ素官能基 酸化電位 吸収波長 -シリル化 meso-シリル化 シリル亜鉛反応剤

1. 研究開始当初の背景

光線力学的治療 photodynamic therapy (PDT) は、ポルフィリン関連化合物の腫瘍組織や新生血管への特異な集積性と光増感作用により発生する一重項酸素の強い細胞破壊効果を利用したユニークな腫瘍の治療法である(図1)。¹ PDTの利点は、正常組織への傷害が少なくガン病巣のみを選択的に治療できるため機能温存が可能であることや麻酔の必要も無く、出血・痛みも無く、外科手術・放射線・化学療法との併用も可能なことである。しかし、現在までに開発されてきたPDT用ポルフィリン光増感剤は、薬物代謝が極めて遅いため、その副作用である光線過敏症を防ぐためには、4週間程度の遮光した生活を患者に強いる必要がある。また、PDT用ポルフィリン光増感剤の吸収波長が630 nmと比較的短波長側にあるため、組織透過性が低く、組織の表面から15 mm程度までの表層に生じる腫瘍の治療には有効であるが、それ以上の深部に生じる腫瘍については適用困難である。さらに、この吸収波長はヘモグロビンなどの生体内物質の吸収波長と重なってしまうため、正常な組織へのダメージも完全には防ぎきれないなどの問題点も指摘されている。従って、次世代のPDT治療薬には、より長波長側での励起が可能で、しかも体内で代謝されやすく(即ち、酸化されやすく)排泄時間の短い新しい光増感物質の開発が不可欠である。

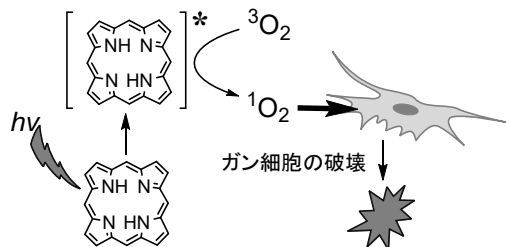


図1 PDTの原理: 光励起されたポルフィリンにより生成した一重項酸素がガン細胞を破壊する。

一方、共役系化合物にシリルメチル基やジシラニル基を導入すると、ケイ素-ケイ素 σ 結合またはベンジル位炭素-ケイ素 σ 結合と母体共役系 π 軌道との相互作用($\sigma-\pi$ 共役)、あるいはケイ素上の有機基の炭素-ケイ素結合の σ^* 軌道と共役系の π^* 軌道との $\sigma^*-\pi^*$ 共役により、元の化合物よりも吸収波長が長波長側へ大きくシフトするとともに、酸化電位も著しく低下し、より酸化を受けやすくなる。² 従って、ポルフィリン環上にシリルメチル基やジシラニル基などのケイ素官能基を導入すれば、吸収波長の長波長側へのシフトと酸化電位の低下が予測され、このようなケイ素の特性を利用すれば次世代のPDT用ポルフィリン光増感剤に求められる「吸収波長の長波長化」と「速やかな薬物代謝」が実現できるものと期待される(図2)。

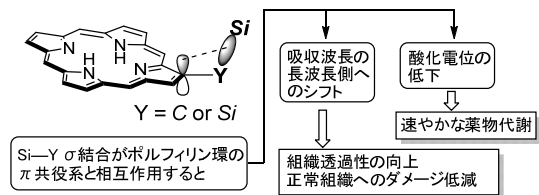


図2 次世代型PDT用光増感剤基盤分子としてのシリルメチルおよびジシラニルポルフィリン

2. 研究の目的

次世代型PDT用ポルフィリン光増感剤に求められる光線過敏症を発症しない「速やかな薬物代謝」、及び高い組織透過性や他の正常な組織へのダメージを最小限に抑えることのできる「吸収波長の長波長化」の二点の課題を、ケイ素官能基をもつポルフィリンの構築と光化学・電気化学特性の解明を通じて解決を図るとともに、ケイ素の特性に着目したPDT創薬の新規な方法論を確立することを目的に遂行した。

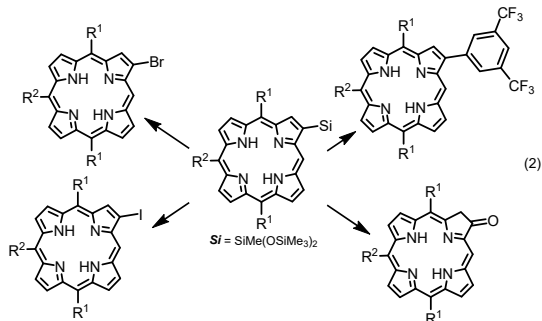
3. 研究の方法

本研究計画を遂行するためには「ポルフィリン環のmeso及び β 位選択的シリル化反応」の開発が必要不可欠である。そこで、これらの位置選択的シリル化反応をまず確立を試みた。さらに、これらの反応で生成するmeso-および β -シリルポルフィリンの光化学・電気化学特性と基本的な反応性を解明し、次世代型PDT用ポルフィリン光増感剤設計指針、特にポルフィリン環上のシリル基の位置や種類についていくつかの知見を得る。さらに、関連するシリルポルフィリン以外のポルフィリン化合物の構築と物性についても明らかにする。

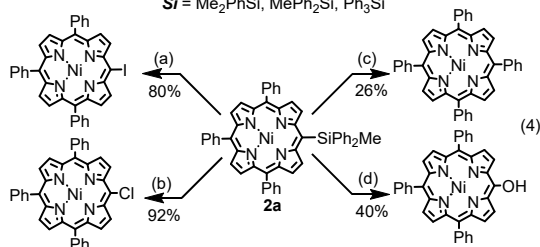
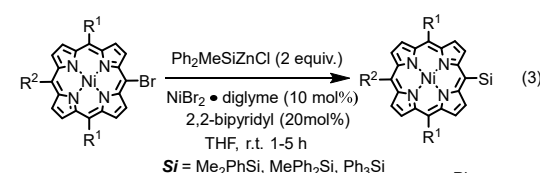
4. 研究成果

(1) ポルフィリンの β シリル化反応: ポルフィリン環の修飾における最大の問題は、 β 位の反応性が極めて乏しいことである。実際、meso位が無置換のポルフィリンの β 位選択的官能基化に成功した例としては、Ir触媒を用いたC-H活性化を伴う β 位選択的ホウ素官能基の導入のみである。³ この反応の鍵は、求核剤として用いる(PinB)₂が嵩高いため、混み合いの大きなmeso位や置換基R¹に隣接する β 位ではなく、最も混み合いの少ないmeso位に隣接する β 位での反応が選択的に進行することである。しかし、この方法は適用可能な基質が限られ、また、モノホウ素体のみを得ることが難しく、分離も困難であるなど改良の余地も多い。一方、近年、Hartwigらはシリル化剤としてHSiMe(OSiMe₃)₂を用いたIr触媒またはRh触媒C-H活性化による芳香環への位置選択的シリル基導入反応を報告している。⁴ そこで、このシリル化反応をポルフィリンに適用すれば、効率良く β 位選択的にシリル基を導入できるものと考えた。種々検討した結果、触媒に[Ir(cod)OMe]₂、リガ

ドに dtbpy、シリル化剤に HSiMe(OSiMe₃)₂ を用いて、ジオキサン中 95°C で 24 時間反応を行うと、目的の β 位にシリル基が導入されたポルフィリンが高収率で得られることが判った(式 1)。本反応は基質一般性が高く様々なポルフィリンの β 位選択的なモノシリル化に利用できる。さらに、導入されたシリル基は、緩和な条件での酸化、ハロゲン化、及びクロスカップリング反応により官能基変換することができ、β-シリルポルフィリンが様々な機能を持つポルフィリンを構築する上で有用な合成中間体として利用できることが明らかとなった(式 2)。⁵



(2) ポルフィリンの *meso* シリル化反応：Pd などの遷移金属触媒の存在下、ハロゲン化芳香族化合物とトリアルキルシラン R₃SiH とをカップリングさせると芳香族化合物のシリル化が達成できることが、近年、数多く報告されている。⁶ このようなカップリング反応を *meso*-ハロゲン化ポルフィリンに適用する場合、*meso* 位のハロゲンに隣接する二つの β 位の水素が極めて接近しているため、混み合いが大きく、比較的高い R₃SiH が接近しにくいことが問題となる。筆者らは、ケイ素カップリングパートナーとして従来多用されてきた R₃SiH ではなく、より求核性の高い R₃SiMgX や R₃SiZnX を用いれば嵩高い *meso* 位であってもシリル化が進行するものと考え、⁷ これらの金属反応剤を用いたシリル化反応について種々検討した。その結果、NiBr₂・diglyme と 2,2-bipyridyl から成る触媒系を用いると、Ni-ブロモポルフィリンとシリル亜鉛試薬 R₃SiZnX とのカップリング反応が速やかに進行し、ポルフィリンの *meso* 位へ様々なシリル基を効率良く導入できることを見出した(式 3)。また、導入されたシリル基はハロゲン、水酸基、フェニル基などの様々な官能基への変換できることを明らかにした(式 4)。さらに、*meso* 位にシリル基を導入すると著しい酸化電位の低下と長波長シフトが認められることが明らかとなった(図 1)。⁸



Reaction condition: (a) I₂ (1.5 equiv.), PIFA (1.5 equiv.), CH₂Cl₂, 0°C, 5 min; (b) NCS (1.2 equiv.), Ph₃PS (20 mol%), CH₂Cl₂, r.t., 2 h; (c) iodobenzene (5 equiv.), TBAF (3 equiv.), Pd(dba)₂ (10 mol%), THF, r.t., 1 h; (d) *t*-BuOK (6 equiv.), *t*-BuOOH (6 equiv.), TBAF (6 equiv.), THF, 70°C, 1 h.

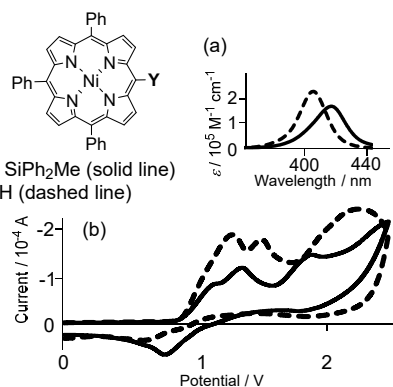
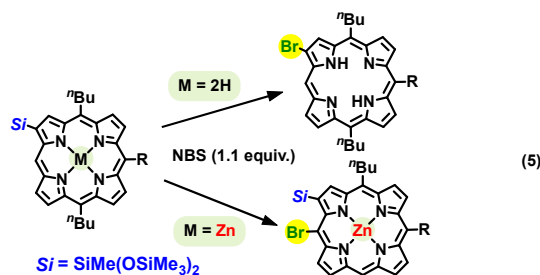
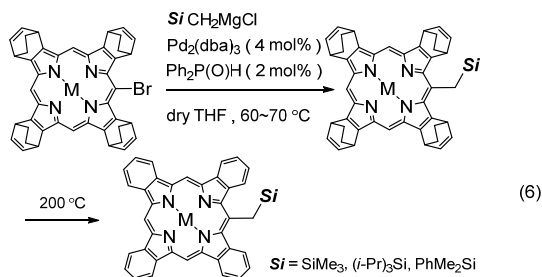


Fig. 1. (a) UV-Vis spectra and (b) cyclic voltammogram of 1 and 2.

(3) 中心金属による β-シリルポルフィリンのブロモ化反応の位置選択性制御：上述した β-シリルポルフィリンの臭素化について精査したところ、中心金属の有無により β-シリルポルフィリンのブロモ化反応の位置を効果的に制御できることを見出した。すなわち、無金属 β-シリルポルフィリンに NBS を作用させるとシリル基が臭素に変換された無金属 β-ブロモポルフィリンが得られるのに対し、同様の反応を中心金属に Zn をもつ β-シリルポルフィリン亜鉛錯体に施すと、シリル基が臭素に変換されることなく *meso* 位に臭素が導入された化合物が得られることが判った(式 5)。

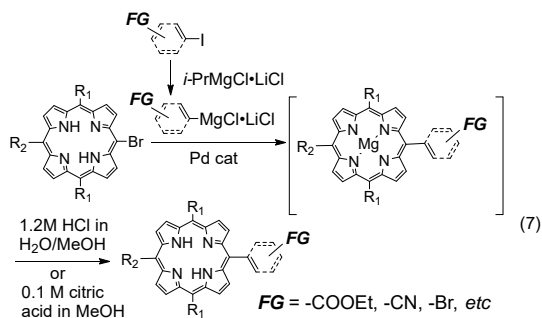


(4) π 拡張型ポルフィリンへのシリルメチル基導入反応とその物性の評価: PDT の光増感剤としてポルフィリン化合物が利用されているが、治療効果増大のためにはより吸収波長が長くかつ代謝されやすい光増感剤が望まれ、特にポルフィリンの π 拡張による吸収波長の長波長化が盛んに研究されている。筆者らは、 π 拡張ポルフィリンへシリルメチル基を導入すれば吸収波長をさらに長波長化できるものと考え、これらのポルフィリンへのシリルメチル基の導入について検討した。その結果、Pd 触媒存在下、ピロール部分を修飾した *meso*-ブロモポルフィリンとシリルメチル Grignard 試薬を反応させた後、加熱することで目的の π 拡張シリルメチルポルフィリンを定量的に得ることができた。また、得られたシリルメチル基を持つ拡張型ポルフィリンは、無置換体の拡張型ポルフィリンと比べ、期待通りに吸収波長が 10 nm 程度以上長波長化することがわかった。

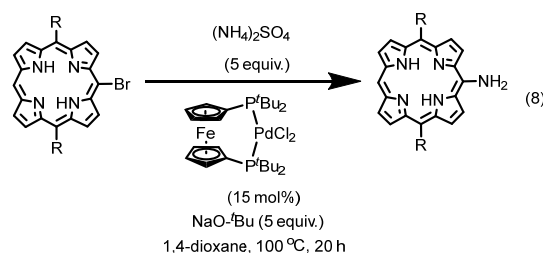


(5) 汎用型ポルフィリン合成素子の開発: 以下の2種の新規ポルフィリン修飾反応を開発した。

①官能基許容性 Grignard 試薬との Pd 触媒熊田クロスカップリングによるポルフィリンの新規修飾反応: エステル、ハロゲン、アミド、ニトリル、及びアセタールなど反応性に富む官能基を持つ無金属ポルフィリンの簡便な合成法を開発した。本方法では、Pd 触媒存在下、無金属ポルフィリンと *i*-PrMgCl·LiCl 及び官能基を持つヨウ素化合物から調整できる官能基許容性 Grignard 反応剤とのカップリング反応と引き続き緩和な 1.2 M HCl、または 0.1 M のクエン酸を用いた脱メタル処理を one-pot で行うことで様々な反応性に富む官能基を持つポルフィリンであっても容易に合成できる。⁹



② 硫酸アンモニウムを窒素源に用いるポルフィリンへのアミノ基導入反応: ポルフィリンへの一級アミノ基の導入法としてニトロポルフィリンの還元や、ブロモポルフィリンと NH₂NH₂ または NaN₃ との反応が利用されている。しかしながら、これらの方法には、中心を金属で保護する必要があることに加えて、基質の適用範囲が限られるなどの課題が残されている。これに対し、Pd 触媒及び塩基存在下、無金属 *meso*-ブロモポルフィリンと (NH₄)₂SO₄¹⁰ とをジオキササン中 100 °C で反応させると、無金属アミノポルフィリンが高収率で得られることを明らかにした。



<引用文献>

- ① 加藤、奥中編「PDT ハンドブック」医学書院、2002 年; 'Photodynamic Therapy: From Theory to Application,' M. H. Abdel-Kader, ed., Springer, 2014.
- ② 檜山編「電子共役系有機材料の創製・機能開発・応用」CMC、2008 年; 玉尾編「有機ケイ素化学の応用展開」CMC、2010 年; 吉良、玉尾編「現代ケイ素化学」化学同人、2013 年
- ③ A. Osuka, *et al.*, *J. Am. Chem. Soc.*, **2005**, 127, 8264.
- ④ J. F. Hartwig, *et al.*, *Science*, **2014**, 343, 853; *J. Am. Chem. Soc.*, **2015**, 137, 592; *Chem. Rev.*, **2015**, 115, 8946.
- ⑤ T. Takanami, *et al.*, *Org. Biomol. Chem.*, **2016**, 14, 10189.
- ⑥ M. Alami, *et al.*, *Org. Lett.*, **2006**, 8, 931.
- ⑦ G. C. Fu, *et al.*, *J. Am. Chem. Soc.*, **2016**, 138, 6404.
- ⑧ T. Takanami, *et al.*, *Heterocycles*, **2018**, DOI: 10.3987/COM-18-S(T)91.
- ⑨ T. Takanami, *et al.*, *Heterocycles*, **2016**, 93, 483.
- ⑩ J. F. Hartwig, *et al.*, *Org. Lett.*, **2014**, 16, 4388.

5. 主な発表論文等

[雑誌論文] (計 6 件)

- ① S. Hayashi, M. Yotsukura, M. Noji, T. Takanami, Bis(zinc Porphyrin) as a CD-Sensitive Bidentate Host Molecule: Direct Determination of Absolute Configuration of Mono-Alcohols, *Chem. Commun.*, **2015**, 51, 11068–1107, 査読有.
DOI: 10.1039/c5cc03303a
- ② N. Sugita, S. Hayashi, M. Shibata, T. Endo,

- M. Noji, K. Takatori, T. Takanami, Regioselective β -Silylation of Porphyrins via Iridium-Catalyzed C-H Bond Activation, *Org. Biomol. Chem.*, **2016**, *14*, 10189-10192, 査読有.
DOI: 10.1039/c6ob02243j
- ③ N. Sugita, I. Tsuchiya, T. Takanami, Palladium-Catalyzed Cross-Coupling Reactions of Brominated Porphyrins with Functionalized Organomagnesium Reagents: Direct Preparation of Functional-Group-Bearing Free Base Porphyrins, *Heterocycles*, **2016**, *93*, 483-511, 査読有.
DOI: 10.3987/COM-15-S(T)20
- ④ M. Noji, H. Kadowaki, Y. Kubota, T. Yoshida, N. Saito, S. Yamaguchi, R. Ohata, K. Ishii, T. Takanami, Diastereoselective Synthesis of 2,4-Substituted Tetrahydroquinolines via Hf(OTf)₄-Catalyzed Substitution/Cyclization of 2-Aminobenzyl Alcohols with Styrenes, *Heterocycles*, **2017**, *95*, 1041-1073, 査読有.
DOI: 10.3987/COM-16-S(S)76
- ⑤ H. Kamauchi, M. Noji, K. Kinoshita, T. Takanami, K. Koyama, Coumarins with an Unprecedented Tetracyclic Skeleton and Coumarin Dimers from Chemically Engineered Extracts of a Marine-Derived Fungus, *Tetrahedron*, **2018**, *74*, 2846-2856, 査読有.
DOI: org/10.1016/j.tet.2018.04.033
- ⑥ S. Hayashi, T. Endo, T. Takanami, Preparation of *meso*-Silylporphyrins via Nickel-Catalyzed Coupling of *meso*-Brominated Ni(II) Porphyrins with Silylzinc Reagents, *Heterocycles*, **2018**, in press, 査読有.
DOI: 10.3987/COM-18-S(T)91
- [学会発表] (計 31 件)
- ① 土屋育巳、杉田典昭、林賢、高波利克、シリルメチルアミンを窒素源として用いるポルフィリン環への第一級アミノ基導入反応、日本薬学会第 135 年会、2015 年 3 月 25~28 日、神戸
- ② 酒井瑞希、林賢、高波利克、長鎖アルキル基をもつ二点配位型ポルフィリン二量体の構築とその不斉認識能、日本薬学会第 135 年会、2015 年 3 月 25~28 日、神戸
- ③ 越智大介、林賢、高波利克、ケイ素置換基を有する共役系伸長型ポルフィリンの合成、日本薬学会第 135 年会、2015 年 3 月 25~28 日、神戸
- ④ 杉田典昭、山崎大輔、林賢、高波利克、C-H 活性化によるポルフィリン環へのトリフルオロメチル基導入、日本薬学会第 135 年会、2015 年 3 月 25~28 日、神戸
- ⑤ 石井佐和、林賢、高波利克、*p*-アルコキシポリフルオロフェニルポルフィリンの効率的合成：日本薬学会第 135 年会、2015 年 3 月 25~28 日、神戸
- ⑥ 野地匡裕、久保田雄貴、門脇拓人、吉田知美、斉藤範子、山口昂、坂本れん、杉山重夫、高波利克、Hf(OTf)₄ 触媒を用いたジアステレオ選択的な 2,4 位置換テトラヒドロキノリン誘導体の合成、第 41 回 反応と合成の進歩シンポジウム、2015 年 10 月 25~26 日、大阪
- ⑦ 林賢、四倉未来、野地匡裕、高波利克、二点配位型ポルフィリン二量体を利用する光学活性アルコールの非破壊的絶対配置決定、第 45 回 複素環化学討論会、2015 年 11 月 19~21 日、東京
- ⑧ 林賢、四倉未来、野地匡裕、高波利克、二点配位型ポルフィリン二量体を用いた非破壊的光学活性アルコールの絶対配置決定法、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 25~27 日、千葉
- ⑨ 杉田典昭、柴田真司、林賢、野地匡裕、高取和彦、高波利克、イリジウム触媒によるポルフィリン環 β 位へのシリル基導入反応：日本薬学会第 136 年会、2016 年 3 月 26~29 日、横浜
- ⑩ 石坂優季、林賢、野地匡裕、高波利克、ポルフィリン二量体をホスト分子として用いた光学活性モノアミンの絶対配置決定、日本薬学会第 136 年会、2016 年 3 月 26~29 日、横浜
- ⑪ 武田詩織、林賢、野地匡裕、高波利克、二点配位型亜鉛ポルフィリン二量体を用いた光学活性エポキシドの非破壊的絶対配置決定、日本薬学会第 136 年会、2016 年 3 月 26~29 日、横浜
- ⑫ 林賢、武田詩織、野地匡裕、高波利克、二点配位型ポルフィリン二量体を利用した光学活性エポキシドの非破壊的絶対配置決定、第 46 回複素環化学討論会、2016 年 9 月 26~28 日、金沢
- ⑬ 杉田典昭、柴田真司、遠藤大雅、林賢、野地匡裕、高取和彦、高波利克、イリジウム触媒を用いたポルフィリン環 β 位への位置選択的シリル基導入反応、第 42 回 反応と合成の進歩シンポジウム、2016 年 11 月 7~8 日、清水
- ⑭ 武田詩織、林賢、野地匡裕、高波利克、二点配位型ポルフィリン二量体を用いる光学活性単純エポキシドの非破壊的絶対配置決定：第 72 回有機合成化学協会関東支部シンポジウム、2016 年 11 月 26~27 日、新潟
- ⑮ S. Hayashi, M. Yotsukura, M. Noji, T. Takanami, Direct Determining Nonempirical Absolute Configuration of Mono-alcohols Using Bis(zinc porphyrin) as a CD-Sensitive Bidentate Host Molecule, The 25th French-Japanese Symposium on Medicinal and Fine Chemistry, 2016/5/15-18, Tokyo
- ⑯ M. Noji, T. Kobayashi, S. Hayashi, S. Sugiyama, K. Ishii, T. Takanami, Asymmetric Epoxidation of Allylic Alcohols Catalyzed by

Vanadium-Binaphthylbishydroxamic Acid Complex, The 25th French-Japanese Symposium on Medicinal and Fine Chemistry, 2016/5/15-18, Tokyo

- ⑰ 武田詩織、林賢、高波利克、ポルフィリン二量体を用いる光学活性エポキシドの非経験的絶対配置決定法、日本薬学会第137年会、2017年3月24~27日、仙台
- ⑱ 近藤妃沙子、野地匡裕、矢崎千尋、渡辺夏実、高波利克、固定化バナジウム-ビナフチルビスヒドロキサム酸錯体を用いる不斉エポキシ化反応、日本薬学会第137年会、2017年3月24~27日、仙台
- ⑲ 久保田雄貴、野地匡裕、上地百合亜、高橋一希、二瀬偉志、林賢、高波利克、バナジウム-ビナフチルビスヒドロキサム酸錯体を用いたヒドロキシフロインドリン誘導体の不斉合成法の開発、日本薬学会第137年会、2017年3月24~27日、仙台
- ⑳ 山口裕章、野地匡裕、大倉瞬、林賢、高波利克、バナジウム-ビナフチルビスヒドロキサム酸錯体を触媒として用いたホモアリルアルコールの不斉エポキシ化反応、日本薬学会第137年会、2017年3月24~27日、仙台
- ㉑ 池田翼、林賢、高波利克、硫酸アンモニウムを窒素源に用いるポルフィリンへのアミノ基導入反応、日本薬学会第137年会、2017年3月24~27日、仙台
- ㉒ 石丸祥、林賢、高波利克、 π 拡張型ポルフィリンへのシリルメチル基導入反応とその物性の評価、日本薬学会第137年会、2017年3月24~27日、仙台
- ㉓ 林賢、池田翼、野地匡裕、高波利克、硫酸アンモニウムを窒素源に利用したポルフィリンへの一級アミノ基導入反応、第47回複素環化学討論会、2017年10月26~28日、高知
- ㉔ 林賢、遠藤大雅、野地匡裕、高波利克、Ni触媒を用いたシリル亜鉛化合物とプロモポルフィリンとのカップリング反応：シリルポルフィリンの合成、第43回反応と合成の進歩シンポジウム、2017年11月6~7日、富山
- ㉕ 池田翼、林賢、高波利克、硫酸アンモニウムを窒素源に用いた一級アミノポルフィリンの合成、第74回有機合成化学協会関東支部シンポジウム、2017年11月18~19日、新潟
- ㉖ 遠藤大雅、林賢、高波利克、シリル亜鉛試薬を用いるポルフィリンの *meso* 位へのシリル基導入反応、第74回有機合成化学協会関東支部シンポジウム、2017年11月18~19日、新潟
- ㉗ 高松里奈、武田詩織、林賢、野地匡裕、高波利克、中心金属による β -シリルポルフィリンのプロモ化反応の位置選択性制御、日本薬学会138年会、2018年3月25~28日、金沢
- ㉘ 鎌内等、野地匡裕、木下薫、高波利克、

小山清隆、海洋由来真菌抽出エキスのクマリン二量体と新規四環性クマリン誘導体、日本薬学会138年会、2018年3月25~28日、金沢

- ㉙ 遠藤大雅、林賢、高波利克、シリル亜鉛試薬を用いる *meso*-シリルポルフィリンの合成及びその分光学・電気化学的特性、日本薬学会138年会、2018年3月25~28日、金沢
- ㉚ 山口裕章、野地匡裕、高波利克、固定化されたキラルバナジウム錯体を用いたホモアリルアルコールの不斉エポキシ化、日本薬学会138年会、2018年3月25~28日、金沢
- ㉛ 小島恵子、林賢、高波利克、電気化学的手法を用いた光学活性アルデヒドの絶対配置および光学純度決定、日本薬学会138年会、2018年3月25~28日、金沢

〔図書〕(計2件)

- ① 物理系薬学 II (スタンダード薬学シリーズ II-2) 化学物質の分析、日本薬学会編 (編集委員：入江徹美、宇野公之、四宮一総、高波利克、中山尋量)、東京化学同人、2016年4月1日
- ② 物理系薬学 III (スタンダード薬学シリーズ II-2) 機器分析・構造決定、日本薬学会編 (編集委員：入江徹美、宇野公之、四宮一総、高波利克、中山尋量)、東京化学同人、2016年11月4日

〔その他〕

ホームページ等

<https://u-lab.my-pharm.ac.jp/~physchem/>

6. 研究組織

(1) 研究代表者

高波 利克 (TAKANAMI Toshikatsu)

明治薬科大学・薬学部・教授

研究者番号：40241111