

令和元年6月14日現在

機関番号：12608

研究種目：基盤研究(B) (一般)

研究期間：2016～2018

課題番号：16H04107

研究課題名(和文) 精密有機合成を基盤とするバイオマスポリフェノールの分子資源化と高次構造構築

研究課題名(英文) Controlled Synthesis and Development of Higher-order Functional Biomass Polyphenols

研究代表者

大森 建 (Ohmori, Ken)

東京工業大学・理学院・准教授

研究者番号：50282819

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 13,100,000円

研究成果の概要(和文)：天然には多種多様な構造を有するフラボノイド系ポリフェノールが存在するが、その多くは混合物として得られるため、個々の化合物の性質が分子レベルで明らかにされた例は僅かである。本研究では、複雑な構造を有するフラボノイド系ポリフェノールの選択的合成法の開発とその生物活性評価を行った。種々検討した結果、構成分子となるフラバン誘導体を合成モジュールとして用い、これらを繰り返し効率的かつ選択的に連結してゆき、様々な連結様式を持つ高次構造フラバンオリゴマーを自在に合成できる有用な合成法を見出すことができた。また、一部の合成品に従来にない興味深い生物活性があることを明らかにした。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究により、これまで入手困難であった複雑な構造を有する様々なフラバンオリゴマーの合成が自在かつ簡便にできるようになった。これにより、従来いわゆる「物質」として、ある組成を持った混合物のまま取り扱われてきたポリフェノールを、純度が高く構造の定まった標品として供給することができるようになった。今後はそれぞれの生理活性や機能評価を進めることが可能となり、これまで未知であった個々の化合物の化学的特性が分子レベルで明らかになるものと期待される。これらの成果は、従来興味を示さなかった産業界や学術領域にも多大なインパクトをもたらすものと予想される。

研究成果の概要(英文)： Although natural polyphenols have long played a part in human life as ingredients of wine, tea, or herbal medicines, it was only recently that their biological functions have been unveiled at the molecular level. The realization that specific interactions of polyphenols with biomolecules, such as proteins, exert powerful biological activities has stimulated the search for new pharmaceutical entities derived from polyphenolic entities. These investigations, however, are often hampered by the difficulty in isolating the requisite compounds in pure and structurally defined form, largely because their procurement has relied on natural sources, e.g., plant extracts. This study successfully offers one of synthetic solutions to provide such compounds, in particular, doubly-linked oligomeric flavans. The present study is based on an orthogonal synthetic strategy coupled with an annulation method, enabling efficient accesses to various types of flavan oligomers.

研究分野：有機合成化学

キーワード：ポリフェノール 天然有機化合物 フラボノイド カテキン 有機合成

## 様式 C-19、F-19-1、Z-19、CK-19 (共通)

### 1. 研究開始当初の背景

ポリフェノールは、植物全般に豊富に含まれる身近なバイオマスであり、昨今話題のいわゆる「フレンチパラドックス」の要因物質としても広く認知されている。しかし、これらは一部のサプリメントとして用いられている以外には、意外にも殆ど利用例がない。また、化学的にもその本質が分子レベルで明らかにされているとは言い難く、当研究領域自体が大きく立ち後れていると言わざるを得ない。

しかし最近、ポリフェノールの一種であるフラバン（カテキン）類縁体が癌細胞の表層に多く提示されるラミニンレセプターと特異的に結合し、細胞内へのシグナル伝達を介してその増殖を抑えることが明らかにされた (H. Tachibana et al. *Nature Struc. Mol. Biol.* **2004** (04), 11, 380.)。これは、カテキン類がアゴニストとして生命活動に分子レベルで関与することが示された初の例として大きな話題となった。さらに、緑茶に含まれるカテキン成分がカーボンナノチューブと複合体を形成し、同物質を水溶化するという興味深い報告がなされた (N. Nakashima ら *Chem. Lett.* **2007**, 36, 1140.)。また、花の色素であるアントシアニンの金属塩（メタロアントシアニン）が有する拡張共役系に注目し、それを色素増感剤として応用しようとする試みも始まっている。

このように、フラボノイドは生理活性分子としてだけではなく、マテリアルサイエンスの領域でも注目されつつある。一方で、産業界においてはその可能性を認めながらも、実際に有用な分子資源として開発の対象にしようとする試みすら行われていないのが実情である。その要因は、天然から高純度の化合物を単離することが難しく、また構造が複雑なため正確な分子構造が不明な点にある。これらの理由により、天然ポリフェノールは、以前よりいわゆる“物質”としてある組成を持った混合物のまま取り扱われてきた。そのため、単一組成の化合物として個々の化学的特性が分子レベルで研究された例は僅かである。したがって、この現状を打破するためには、合成により純度が高く、構造の定まった標品を供給し、それぞれの生理活性や機能評価に資することが必要となる。

### 2. 研究の目的

本研究は、有機合成的立場からフラボノイドを中心としたポリフェノールの科学を、厳密に構造制御された単一組成の物質として扱うナノサイエンスへと昇華させることにより、従来にない革新的な新機能性分子を創出するための基盤を確立しようとするものである。

著者はこれまでに、カテキン類の高効率合成のための手法開発を行い、実際に天然から入手困難な各種のカテキン類縁体の合成を行ってきた。特に、直鎖型カテキンオリゴマーの合成に関しては大きな成果が得られ、これまで合成困難であった高次のオリゴマー（6~24 量体）を高純度で得ることができるようになった。さらにその後の検討においてもフラボノイドの高次構造化に関して有用な知見を得ている。このような状況の下、本研究においてはこれまでに培った知識と経験を最大限に生かしつつも、未だ成し得ていないフラボノイドのオリゴマーやポリマーの選択的合成およびその新機能開拓と有用分子の開発を行うことを目的とした。そして、本研究を通じ、同化合物群を糖鎖やペプチドあるいは核酸などと並ぶ重要な物質として、それらの潜在的有用性を有機合成化学の立場から見出すことを目指す。

本研究によれば、従来入手困難だった様々な化合物が高純度に得られるようになり、「ポリフェノール=構造不明の混合物」という既成概念が払拭されるため、従来、興味をもたなかった産業界や学術領域にも多大なインパクトをもたらすものと期待される。

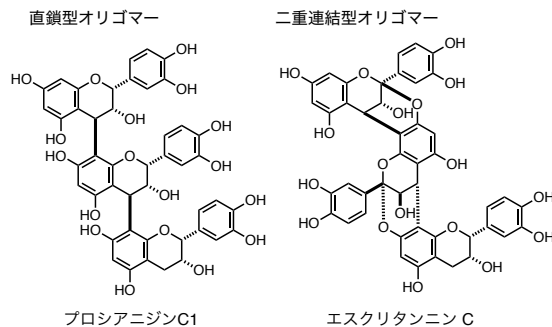
### 3. 研究の方法

本研究では、まず天然から入手困難な希少フラボノイドを純合成法 (*de novo synthesis*) の開拓を行った。本課題の成功の鍵は、出発化合物および合成中間体の適切な分子設計にあり、それを自在に構築可能とする柔軟かつ力強い合成プロセスを見出すための検討を集中的に行った。また、調製した合成中間体をモジュールとして用い、様々な結合様式を持つ高次フラバンオリゴマーならびに様々なフラボノイド類縁体の合成を行った。そして合成品については、様々な生理活性評価を行った。

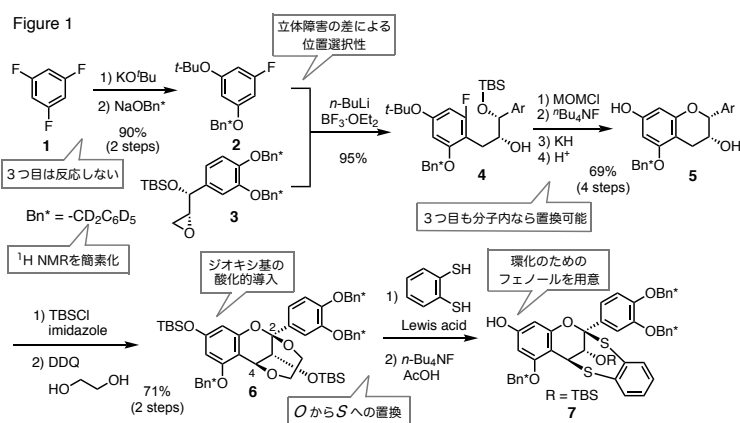
### 4. 研究成果

#### (1) フラバンモノマーの *de novo* 合成法の開拓

本研究における課題の一つは、合成に必須なモノマー単位の入手が困難な点にある。これを解決するため、まず様々な類縁体を自在に合成できる方法論を開拓した。本法では、フラバン骨格に内在する 1,3,5-トリオキシベンゼン構造の合成等価体として 1,3,5-トリフルオロベンゼン (**1**) を用い、芳香族求核置換反応 ( $S_NAr$ ) 反応を利用して三つのフルオロ基を適宜酸素官能基に置き換えてゆくことにより、フェノールの保護基が区別されたフラバン骨格を効率的に構築できるのが特徴である。実際にこの方法を用い、各種のモノマー単体を合成した (Figure 1)。まず、**1** に対し二種のアルコキシドを順次作用させ、フルオロベンゼン誘導体 **2** を得た。続く



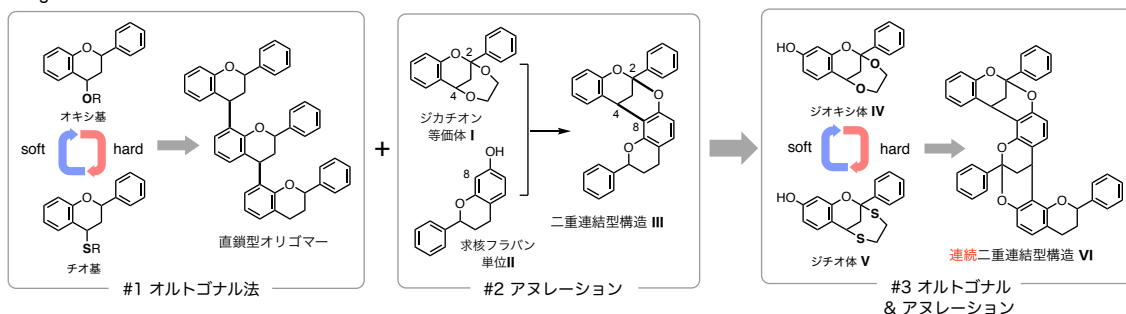
て  $n\text{-BuLi}$  を用い、位置選択的オルトリチオ化を行った後、 $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$  を活性化剤として用い、エポキシド **3** と反応させアルコール **4** を得た。保護基を着脱した後、分子内にて  $\text{S}_\text{N}\text{Ar}$  反応を行い、フラバン骨格を構築した。最後に一部の保護基を選択的に除去し、求核成分 **5** を得た。さらに、2, 4 位に活性化基を有する求電子単位を次のようにして調製した。まず **5** をシリル化した後、エチレンジオキソール存在下、DDQ を作用させ、2, 4-ジオキシシ体 **6** を 71% の収率で得た。さらに、**6** に対し  $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$  存在下、1, 2-ベンゼンジチオールを反応させると対応するジチオ体 **7** が収率よく得られた。



## (2) オルトゴナルアヌレーション法の開発

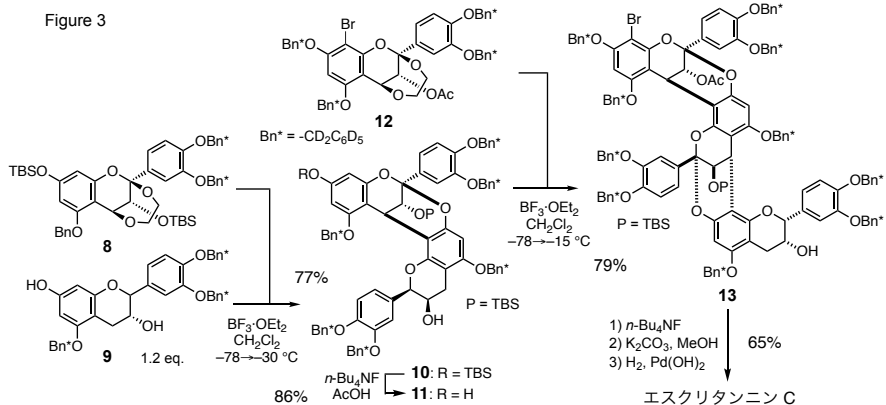
本研究では糖鎖合成において頻用されるオルトゴナル法と、独自に見出したアヌレーション法とを組合せ、連続した二重連結構造を有するフラバンオリゴマーを合成することに成功した (Figure 2)。オルトゴナル法では、脱離基の種類が異なる二種のモノマー単位を交互に選択的に活性化し、他方と結合させてゆくことにより、効率的に基本構造単位を伸長できる (#1)。また、もうひとつの鍵であるアヌレーション法では、結合形成させるフラバン骨格上の二箇所 (2 位と 4 位) にカチオンを選択的に発生させる合成単位 **I** (ジカチオン等価体) を用い、目的構造を一挙に構築することができる (#2)。これについて詳細に検討した結果、対応するカチオン種は二箇所同時ではなく、段階的に生じることが分った。すなわち、**I** に活性化剤を作用させると、まず 4 位が選択的に活性化され、求核フラバン単位 **II** との炭素求核部位 (8 位) と反応する。続いて生じた中間体の 2 位に残された脱離基が活性化され、生成したカチオン種が分子内の水酸基に捕捉されて対応する二重連結構造 **III** を与える。この反応において、はじめに求電子単位の 4 位が活性化される理由は、生じるカチオン種の安定性を考えると容易に理解できる。すなわち、4 位に生じたカチオンは芳香環を介し三つの酸素原子による安定化を受けるのに対し、2 位に生じたそれは、都合二つの酸素原子からしか安定化効果を受けられない。なお、当反応は 3 位に導入した不斉炭素原子の効果により立体選択的に進行した。そしてこの二つの手法を組み合わせ、連続した二重連結構造を簡便に構築することに成功した (#3)。すなわち、フラバン骨格にそれぞれジオキシ基およびジチオ基を導入した合成単位 **IV**, **V** を設計・合成し、これを用いて活性化を試みたところ、ハードな条件 ( $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ ) およびソフトな条件 ( $\text{AgOCOCF}_3$ ) にて、それぞれを選択的に活性化できることを見出した。

Figure 2



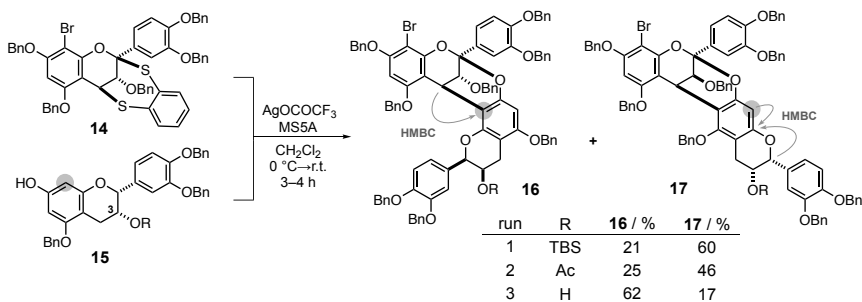
## (3) エスクリタンニン C の合成

まず、上述のアヌレーション法 (#2) を用い、エスクリタンニン C の合成を試みた (Figure 3)。本化合物は、セイヨウトチノキの種子殻から単離・構造決定されたエピカテキン三量体であり、連続した二重連結構造を持つ。まず、求電子単位としてジオキシシ体 **8** を、また求核単位としてフェノール **9** を用いアヌレーションを試みた。すなわち、**8** と **9** の混合物に対しハードなルイス酸 ( $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ ) を作用させたところ、反応が円滑に進行し、対応する二重連結体 **10** が収率よく得られた。**10** をフェノール **11** へ変換後、 $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$  共存下、これを求核単位としてジオキシシ体 **12** と反応させたところ (ハードな活性化)、目的とする三量体 **13** が収率よく得られた。ここで重要な点は、前段階にて構築したアセタール構造は、本ルイス酸条件下においても分解されず保たれたということである。こうして連続した二重連結構造を構築することに初めて成功した。最後に保護基を除去し、エスクリタンニン C の初の全合成に成功した。



上記の合成においては、フラバン単位の求核部位に求電子フラバン単位を1つずつ連結してゆくアプローチ (upward approach) を実践した。しかしこの方法では、分子量の大きい合成単位 (求核成分) を過剰に用いなければならないため、より高次のオリゴマーを合成するには効率がよいとは言えない。そこで次に、アヌレーション法とオルトゴナル法を組み合わせ、効率性にすぐれた downward なアプローチを検討することにした。まず、フラバン骨格にジオキシ基およびジチオ基を導入した合成単位を用い検討した。

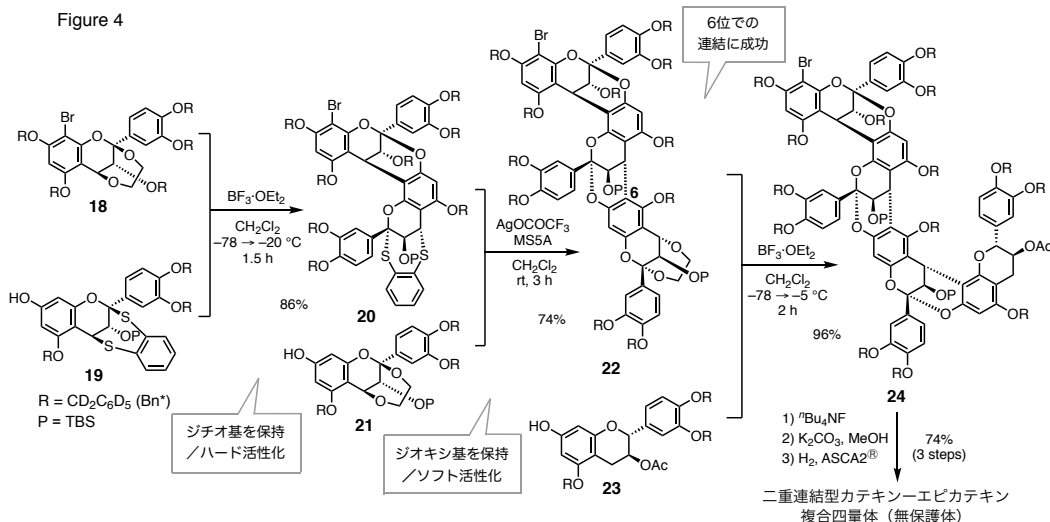
なお、ジオキシ体の活性化についてはすでに十分な知見があるが、ジチオ体の活性化については未検討であった。そこで、ジチオ体 **14** をモデルとして用い、フェノール **15** との反応を試みた。種々検討した結果、トリフルオロ酢酸銀を活性化剤として用い、モレキュラーシーブス 5A 存在下反応を行うと、室温下、数時間程度で反応が完結することが分った。しかし生成物の構造を確認したところ、主生成物は想定した二量体 **16** ではなく、その位置異性体 **17** であった (run 1, 下表)。検討の結果、求核成分 3 位の水酸基の保護基を変換すると位置選択性が変化することが分った (run 2)。興味深いことに、3 位の水酸基を保護せずに反応を行うと、位置選択性が逆転し、所望の位置異性体 **16** が主生成物として得られた (run 3)。なお、位置異性体 **17** の構造は下記のような HMBC 相関が観測されたことにより決定できた。



#### (4) 二重連結型エピカテキン-カテキン複合四量体の全合成

続いて上記の検討結果をもとに、二重連結型エピカテキン-カテキン複合四量体の全合成を試みた (Figure 4)。本化合物は、台湾アカマツの樹皮から単離された化合物であり、エスクリタンニン C と同様に累積二重連結構造をもつ。なおオリゴマー骨格内には、通常、形成が困難なフラバン骨格の 6 位で結合した構造を含んでいるため、合成的に困難が予想された。

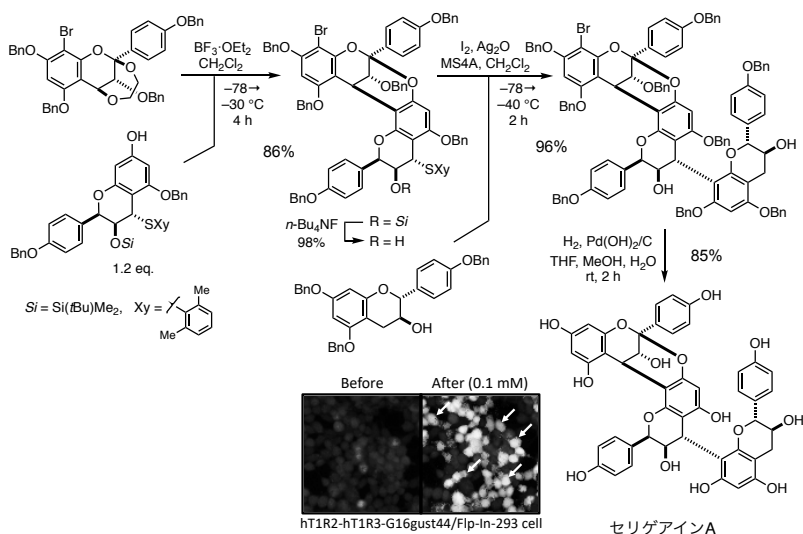
まず、ジオキシ体 **18** とジチオ体 **19** の混合物に対し  $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$  を作用させたところ、**18** が選択的に活性化された後、**19** と反応して対応する二重連結体 **20** を収率よく与えた。



続いて、鍵となる求核単位の 6 位での結合形成を伴うアヌレーションを試みた。MS5A 共存下、活性化剤として  $\text{AgOOCF}_3$  を用い **20** とジオキシ体 **21** との反応を試みたところ、室温下、2 時間で反応が完結した。主生成物の構造を詳細に解析したところ、本反応では期待通り求核フラバン単位の 6 位で結合が形成されていることが分った (化合物 **22**)。ここで重要な点は、各段階で用いた活性化条件では他方のモノマー単位がもつ脱離基は反応せず、また一度構築されたオリゴマーのアセタール部も保たれたということである。続いてその末端部のジオキシ基を活性化させ、最後のアヌレーションを行った。すなわち、求核単位 **23** を共存させ、 $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$  を用い **22** の活性化を行った。その結果、対応する四量体 **24** を収率よく得ることができた。最後に保護基を除去し無保護体を得た。生成物の  $^1\text{H NMR}$  は文献値のそれと完全に一致した。

#### (5) セリゲアイン A の全合成および甘味活性評価

セリゲアイン A は、ジャワ産のシダの根茎から単離されたフラバンオリゴマーであり、希少なフラバン (エピアフゼレキンおよびアフゼレキン) を構成単位として含み、二重連結と単連結の複合構造を有する点が特徴である。本化合物は、ショ糖の約 35 倍もの甘味を呈することがヒトの味覚官能試験により明らかにされている。著者らはこのような化学的特性に興味を持ち合成を行った。まず先に述べたフラバンモノマーの *de novo* 合成法を利用し、各モノマーを合成した。これらをハード→ソフトの順に活性化し、対応する求核成分と連結させ三量体構造を構築した。最後に保護基を除去し同化合物の初の全合成に成功した。得られた合成品を用い、ヒト甘味受容体と共役する G タンパク質を安定発現させた培養細胞を用いた細胞評価系にて活性を評価したところ、低濃度で顕著な細胞応答が観測された (東京大学大学院 農学生命研究科 三坂巧准教授との共同研究による成果)。



#### 5. 主な発表論文等

[雑誌論文] (計 7 件)

- (1) Total Synthesis of (+)-Vicenin-2, T. C. Ho, K. Ohmori, K. Suzuki, *Org. Lett.* **2016**, *18*, 4488–4490. DOI: 10.1021/acs.orglett.8b00873. 査読有
- (2) Stereocontrolled Total Syntheses of (–)-Rotenone and (–)-Dalpanol by 1,2- Rearrangement and  $\text{S}_{\text{N}}\text{Ar}$  Oxycyclizations, K. Nakamura, K. Ohmori, K. Suzuki, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2017**, *56*, 182–187. DOI: 10.1021/acs.orglett.8b00873. 査読有
- (3) Synthetic Study on Carthamin. 2 Stereoselective Approach to C-Glycosyl Quinochalcone via Desymmetrization, T. Hayashi, K. Ohmori, K. Suzuki, *Org. Lett.* **2017**, *19*, 866–869. DOI: 10.1021/acs.orglett.8b00873. 査読有
- (4) Total Synthesis of Selligueain A, a Sweet Flavan Trimer, Y. Noguchi, R. Takeda, K. Suzuki, K. Ohmori, *Org. Lett.* **2018**, *20*, 2857–2861. DOI: 10.1021/acs.orglett.8b00873. 査読有
- (5) Total Syntheses of Pusalatins A-C, Liverwort-Derived Macrocyclic Bisbibenzyl Dimers, T. Yamada, H. Takiguchi, K. Ohmori, K. Suzuki, *Org. Lett.* **2018**, *20*, 3579–3582. DOI: 10.1021/acs.orglett.8b01366. 査読有
- (6) General Synthetic Approach to Rotenoids via Stereospecific, Group-Selective 1,2-Rearrangement and Dual  $\text{S}_{\text{N}}\text{Ar}$  Cyclizations of Aryl Fluorides, S. Matsuoka, K. Nakamura, K. Ohmori, K. Suzuki, *Synthesis* **2019**, *51*, 1139–1156. DOI: 10.1055/s-0037-1611654. 査読有
- (7) Total Synthesis of Carthamin, a Traditional Natural Red Pigment, K. Azami, T. Hayashi, T. Kusumi, K. Ohmori, K. Suzuki, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2019**, *58*, 5321–5326. DOI: 10.1002/anie.201900454. 査読有

[学会発表] (計 25 件)

- (1) 甘味ポリフェノール Selligueain A の合成研究, 野口柚華, 伊藤勇次, 大森 建, 鈴木啓介, 第 109 回有機合成シンポジウム (2016 年 6 月, 東京工業大学大岡山キャンパス)
- (2) アリール基の 1,2-転位を利用したイソフラボノイド類の合成研究, 中村佳代, 大森 建, 鈴木啓介, 第 109 回有機合成シンポジウム (2016 年 6 月, 東京工業大学大岡山キャンパス)
- (3) 1,2-転位反応を鍵とするロテノン類の全合成研究, 松岡 誠也・中村 佳代・大森 建・鈴木 啓介, 日本化学会第 97 春季年会 (2017 年 3 月, 慶應義塾大学日吉キャンパス)

- (4) オルトゴナル法を用いた連続二重連結型フラバンオリゴマーの合成研究, 野口柚華、大森建、鈴木啓介, 日本化学会第 97 春季年会 (2017 年 3 月, 慶應義塾大学日吉キャンパス)
- (5) ベニバナ色素カルタミンの合成研究:対象化/非対称化に基づく立体選択的アプローチ, 浅見 幸平・林 大貴・大森建・鈴木 啓介, 日本化学会第 97 春季年会 (2017 年 3 月, 慶應義塾大学日吉キャンパス)
- (6)  $\beta$  位にフルオロ基を有するパラキノンモノアセタールの合成とその反応性, 阿部 徳子・Reinhardt Katja・松下 享平・大森建・鈴木 啓介, 日本化学会第 97 春季年会 (2017 年 3 月, 慶應義塾大学日吉キャンパス)
- (7) Aryl Fluorides: a Versatile Synthetic Platform for Natural Product Synthesis, Ken Ohmori, 7th CCS-CSJ Young Chemists Forum 2017(国際学会, 招待講演, 2017 年 3 月, 慶應義塾大学日吉キャンパス)
- (8) Synthetic Studies on Flavan-Derived Natural Polyphenols, Ken Ohmori, ACP-Lectureship Tour in China (招待講演, 2018 年 3 月, Otsuka Shanghai Research Institute)
- (9) Stereochemical-Relay Strategy in Polycyclic Natural Product Syntheses, Ken Ohmori, ACP-Lectureship Tour in China (招待講演, Shanghai Institute of Materia Medica, 2018 年 3 月)
- (10) De novo synthetic approach to flavan-derived natural polyphenols, Ken Ohmori, ACP-Lectureship Tour in China (招待講演, Shanghai Institute of Organic Chemistry, 2018 年 3 月)
- (11) Total Synthesis of Oxirapentyn D, a Highly Oxidized Chromene Natural Product, Takahiro Sakai, Keisuke Suzuki, Ken Ohmori, 日本化学会第 98 春季年会(2018 年 3 月, 日大船橋キャンパス)
- (12) 累積二重連結型フラバンオリゴマーの合成研究, 武田梨花子, 瀬古雄介, 大森建, 鈴木啓介, 日本化学会第 98 春季年会 (2018 年 3 月, 日本大学船橋キャンパス)
- (13) カテキン類の新規効率合成法, 福井謙一, 大森建, 鈴木啓介, 日本化学会第 98 春季年会 (2018 年 3 月, 日本大学船橋キャンパス)
- (14) Synthetic Studies on Flavan-Derived Natural Polyphenols, The 27th Mona Symposium, Ken Ohmori, (国際学会, 招待講演, 2018 年 1 月, キングストン, ジャマイカ)
- (15) 高次構造を有するフラボノイド系ポリフェノールの合成研究と機能開拓, 大森建, 第 112 回有機合成シンポジウム (招待講演, 2017 年 12 月, 早稲田大学)
- (16) ベニバナの赤色素カルタミンの不斉全合成, 浅見幸平, 林大貴, 大森建, 鈴木啓介, 第 112 回有機合成シンポジウム(2017 年 12 月, 早稲田大学).
- (17) First Total Synthesis of Carthamin: a Traditional Flower Pigment, Ken Ohmori, The 12th International Conference on Cutting-Edge Organic Chemistry in Asia (ICCEOCA-12) (国際学会, 招待講演, 2017 年 11 月, 西安, 中国)
- (18) Total Synthesis of (-)-Rotenone and (-)-Deguelin, Seiya Matsuoka, Kayo Nakamura, Ken Ohmori, Keisuke Suzuki, The 26th International Society of Heterocyclic Chemistry (2017 年 9 月, レーゲンスブルク大学, ドイツ).
- (19) 二重連結型フラバンオリゴマーの *de novo* 合成と甘味活性評価, 大森建, 武田梨花子, 野口柚華, 三坂 巧, 鈴木啓介, 第 60 回天然有機化合物討論会 (2018 年 9 月, 久留米)
- (20) 美しき天然物を美しき戦略で攻略する, 大森建, 日本化学会化学フェスタ 2018 (招待講演, 2018 年 10 月, タワーホール船堀)
- (21) ポリフェノールの合成から学んだ有機化学, 大森建, 有機合成化学協会関東支部ミニシンポジウム多摩 2018 (招待講演, 2018 年 10 月, 東京薬科大学)
- (22) 累積二重連結型フラバンオリゴマーの合成研究, 武田梨花子, 野口柚華, 鈴木啓介, 大森建, 第 114 回有機合成シンポジウム (2018 年, 早稲田大学)
- (23) 高次構造フラボノイドの合成と構造解析, 大森建, 理研シンポジウム「高磁場・高感度 NMR 利活用のための天然物分野シンポジウム 2018」(招待講演, 2018 年 11 月, 理化学研究所横浜キャンパス)
- (24) Orthogonal Annulation Strategy, Enabling an Efficient Assembly of Doubly-Linked Oligoflavans, Ken Ohmori, The 4th International Symposium on Middle Molecular Strategy (ISMMS-4) (招待講演, 2018 年 11 月, 東北大学片平キャンパス)
- (25) 連続した二重連結構造を有するフラバンオリゴマーの合成研究, 武田梨花子, 野口柚華, 鈴木啓介, 大森建, 日本化学会第 99 春季年会 (2019 年 3 月, 甲南大学)

[その他]

ホームページ等: <http://www.org-synth.chem.sci.titech.ac.jp/suzukilab/>

## 6. 研究組織

(1) 研究分担者: 該当無し

(2) 研究協力者

研究協力者氏名: 鈴木 啓介

ローマ字氏名: Suzuki, Keisuke

研究協力者氏名: 三坂 巧

ローマ字氏名: Misaka, Takumi

※科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属されます。