

科学研究費助成事業（科学研究費補助金）研究成果報告書

平成 24 年 5 月 7 日現在

機関番号：17301

研究種目：基盤研究（B）

研究期間：2008～2011

課題番号：20310135

研究課題名（和文） 多機能性抗がん物質ラメラリンの活性発現分子機構の解明と制御

研究課題名（英文） Elucidation and Control of the Molecular Mechanism of Action of the Multifunctional Antitumor Agents Lamellarins

研究代表者

岩尾 正倫（IWAO MASATOMO）

長崎大学・大学院工学研究科・教授

研究者番号：00100892

研究成果の概要（和文）：

海洋天然物ラメラリンは、トポイソメラーゼ I やプロテインキナーゼ（CDK, GSK-3, Pim1, DYRK1A, CLK 等）を分子標的とする多機能性の抗がん物質である。本研究では、ラメラリンアナログを用いた構造活性相関研究とドッキングシミュレーションによる阻害分子機構解析により、各分子標的に選択的な阻害剤を創製することを目的とした。その結果、ラメラリン骨格上の酸素官能基の適切な配置により、キナーゼ選択的（or トポ I 選択的）阻害剤の創製が可能であることが明らかになった。また、ラメラリン骨格 C1-C11 間の軸不斉に基づく 16-メチルラメラリン N の二つのエナンチオマー間でキナーゼ阻害活性や選択性に大きな違いがあることも明らかになった。さらに、1 位芳香環を置換したラメラリン N 類縁体の多くが 1 位置換基の構造に依存して、キナーゼ阻害に有意な選択性を示すことも明らかになった。

研究成果の概要（英文）：

Marine natural products lamellarins are the multifunctional antitumor agents which inhibit both topoisomerase I and protein kinases (CDKs, GSK-3, Pim1, DYRK1A, CLKs, etc). In this research, we intended to produce target-selective inhibitors through SAR and docking simulation studies. As the results, we established following new facts. The kinase-selective (or topo I-selective) inhibitors can be produced by proper arrangement of the peripheral oxygen functionalities (OH or OMe) on the lamellarin skeleton. The inhibitory activity and selectivity of two enantiomers of 16-methylamellarin N, which are generated by restricted rotation around C1-C11 single bond, on the protein kinases are quite different. The lamellarin N analogues having a substituent at C1 instead of an aromatic ring exhibited good selectivity on the protein kinases depending on the structure of C1-substituent.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2008年度	5,300,000	1,590,000	6,890,000
2009年度	3,000,000	900,000	3,900,000
2010年度	3,000,000	900,000	3,900,000
2011年度	3,000,000	900,000	3,900,000
年度			
総計	14,300,000	4,290,000	18,590,000

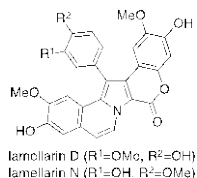
研究分野：複合新領域

科研費の分科・細目：生物分子科学・生物分子科学

キーワード：ラメラリン、抗がん剤、トポイソメラーゼ I、プロテインキナーゼ、選択的阻害剤、構造活性相関、ドッキングシミュレーション、活性発現分子機構

1. 研究開始当初の背景

ラメラリンは特異な多環性骨格を持つ海洋天然物であり、骨格上の置換基 (OH や OMe) の位置や数が異なる約 40 種の誘導体が単離されている。ラメラリンは、置換様式に依存して、様々な興味深い生理活性を示す。例えば、ラメラリン D や N は種々のがん細胞の増殖を強く抑制する。また、これらの化合物は複数の抗がん剤に耐性を獲得した多剤耐性がん細胞に対しても有効である。



研究代表者らは、ラメラリンの特異な構造と抗がん活性に興味を持ち、化学合成、構造活性相関研究を行い、抗がん活性に必要な骨格周りの置換様式を明らかにした [J. Nat. Prod. 2002, 65, 500]。また、共同研究により、ラメラリン D の抗がん活性発現の主要な作用機序が、DNA の複製に必須なトポイソメラーゼ I の阻害であることを明らかにした [J. Med. Chem. 2005, 48, 3796]。さらに、ラメラリン N が細胞周期を制御するサイクリン依存性キナーゼ (CDK) 等のプロテインキナーゼ類を強く阻害することも明らかにした [Marine Drugs 2008, 6, 514]。

2. 研究の目的

上記のとおりラメラリンは複数の分子標的を持つ多機能性抗がん物質である。ラメラリンはこれらの機能をシナジ的に発揮し高い抗がん活性を発現しているとも考えられるが、安全性の高い抗がん剤を創製するためには、各標的タンパク質に対する特異性の高い阻害剤を開発し、活性の切り分けを行う事が重要と考えた。本研究では、ラメラリン N のキナーゼ阻害活性に着目し、有機合成を基盤とする構造活性相関研究や *in silico* ドッキングシミュレーションによる阻害分子機構解析により、トポイソメラーゼ I 阻害活性を持たないキナーゼ選択的な阻害剤を創製することを研究目的とした。

3. 研究の方法

ラメラリン類の合成は、研究代表者らが独自に開発した 2 種の合成法 [Tetrahedron 2006, 62, 594; J. Org. Chem. 2009, 74, 8143] を用いて行った。キナーゼ阻害活性評価は、共同研究者 (海外研究協力者) であるフランス Station Biologique de Roscoff (CNRS) の Dr. Laurent Meijer に依頼した。X-線結晶構造解析は、九州大学機能物質科学研究所の田中淳二博士が行った。

4. 研究成果

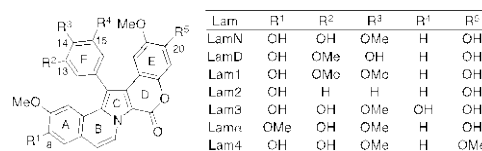
(1)ラメラリン骨格上の酸素官能基がキナー

ゼ阻害におよぼす効果の解明

ラメラリン骨格上に存在する酸素官能基 (OH, OMe) がキナーゼ阻害におよぼす影響について検討を加えた。下記の 7 種のラメラリン N (LamN) 関連化合物について CDK1, CDK5, GSK-3, Pim1, DYRK1A, CK1 に対する阻害活性評価を行った (表 1)。

表 1. ラメラリンN関連化合物のプロテインキナーゼに対する阻害活性 [IC₅₀ (μM)]

Lam	CDK1	CDK5	GSK-3	Pim1	DYRK1A	CK1
LamN	0.070	0.025	0.005	0.055	0.035	> 10
LamD	0.5	0.55	0.3	0.10	0.45	13
Lam1	5.4	0.27	0.41	0.16	0.076	≥ 10
Lam2	0.23	0.027	0.21	0.28	0.05	> 10
Lam3	0.03	0.015	0.068	0.0078	0.014	> 10
Lamα	8.0	> 10	1.4	0.59	5.0	7.9
Lam4	0.067	0.063	0.01	0.055	0.033	> 10



①F環部置換基の効果：先導物質LamNはCK1以外のキナーゼを非選択的に強く阻害する。LamDは、LamNの 13 位OH (R²)と 14 位OMe (R³)を交換した化合物であるが、LamNに比べると活性は低い。また、13 位OHをメチル化したLam1もLamD同様に活性が低下した。13, 14 位の二つの酸素官能基を同時に除去したLam2も活性低下の傾向にあったが、Lam1に比較すると活性は保持されていた。一方、LamNの 15 位 (R⁴)に水酸基を追加したLam3は、LamNと同等の高活性を保持していた。以上のことから、F環部においては、13 位あるいは 15 位の水酸基が高活性発現に重要な役割を果たしていることが明らかになった。

②AおよびE環部置換基の効果：LamNの 8 位水酸基をメチル化したLamαは、LamNに比較して活性が大幅に低下した。一方、20 位水酸基をメチル化したLam4は、LamNと同等の活性を保持していた。以上のことから、ラメラリン 5 環性骨格 8 位の水酸基は活性発現に必須であるが、20 位水酸基は必ずしも必要でないことが明らかになった。

以前の研究により、ラメラリンのトポイソメラーゼ I 阻害活性発現のためには、8 位と 20 位の水酸基が必須であることがわかっている [J. Med. Chem. 2005, 48, 3796]。一方、今回の研究により、キナーゼ阻害活性発現のためには、8 位と 13 位の水酸基が重要であることが判明した。このように、トポイソメラー

ゼ I 阻害とキナーゼ阻害の活性発現のための構造的な要求は異なっており、ラメラリン骨格上の置換基を適切に配置することにより、トポイソメラーゼ I 阻害活性とキナーゼ阻害活性の切り分けをすることが可能であることが明らかになった。

(2)ラメラリン骨格C1-C11 間の軸不斉がキナーゼ阻害におよぼす効果の解明

ラメラリン N には、C1-C11 間の単結合周りの回転障害に基づく軸不斉が存在する。上記の研究結果(1)により F 環部の酸素官能基が活性に大きく影響する事が明らかになったので、引き続き F 環が関与する軸不斉が活性におよぼす影響について検討する事とした。また、軸不斉をプローブとすることにより、ラメラリン N によるキナーゼ阻害分子機構に関する知見が得られるものと期待した。

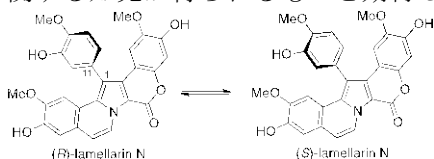
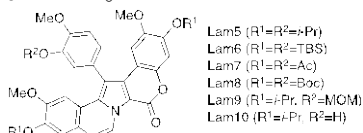
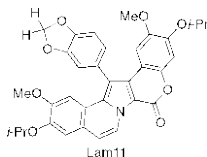


図 1. ラメラリン N の軸不斉

① ラメラリン N の光学分割の試み: 下記の 6 種のラメラリン N 誘導体 (Lam5-10) を合成し、キラルカラムを用いた HPLC による光学分割を試みた。しかしながら、いずれの誘導体もカラム中でラセミ化が起こり、分割には至らなかった。



② 回転障壁エネルギーの決定: 従来ラメラリン骨格 C1-C11 間の回転障壁エネルギーは計算により、分割可能な高い値が見積もられていた。しかしながら、上記①の結果から、回転障壁エネルギーは予想外に低いのではないかと推測された。そこで、F 環のメチレンジオキシ部に ¹H-NMR で識別可能なジアステレオトピックなプロトンを持つ Lam11 を合成し、温度可変 ¹H-NMR を測定した。その結果、回転の活性化エネルギーは 83 kJ/mol であることが実験的に求められた。この値は 25 °C おけるラセミ化の半減期 21 秒に相当し、単純なラメラリン N 誘導体は分割が困難であることが裏付けられた。



③ 16-メチルラメラリン N の光学分割: 単純なラメラリン誘導体の光学分割が困難であることが明らかになったので、軸近傍に置換基を導入し回転障害を増加させた 16-メチルラ

メラリン N 誘導体 (Lam12) を合成し分割を試みた。その結果、ラセミ体 Lam12 は、Daicel Chiralpak IC により、それぞれ 24 分と 27 分に溶離される Lam13 と Lam14 に分割された。これらのエナンチオマー (光学異性体) は熱的に安定であり、120 °C で加熱してもラセミ化することはなかった (図 2)。Lam13 と Lam14 がお互いにエナンチオマーであることは、CD スペクトルにより示された (図 3)。

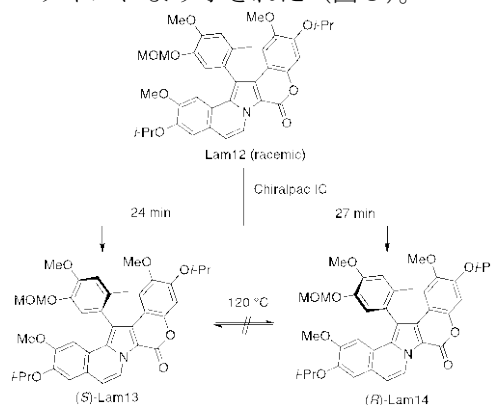


図 2. Lam12 の分割

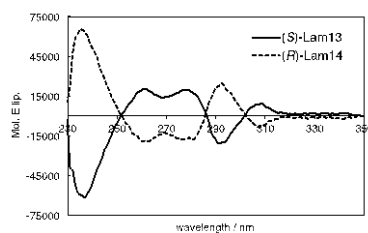


図 3. Lam13 と Lam14 の CD スペクトル

④ 絶対配置の決定: 分割した Lam14 を 2 段階でブromo体 Lam15 へ変換し、重原子法による単結晶 X-線結晶構造解析により Lam14 の絶対配置を R と決定した (図 4)。

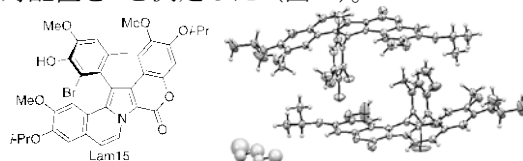


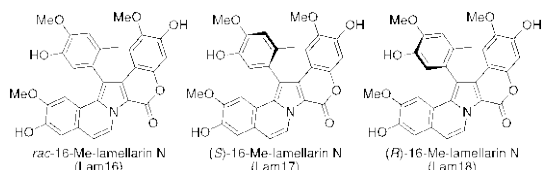
図 4. Lam15 の X-線構造

⑤ キナーゼ阻害活性評価: Lam12, Lam13, Lam14 の 8, 13, 20 位の保護基を除去し、ラセミ体 16-メチルラメラリン N (Lam16)、(S)-16-メチルラメラリン N (Lam17)、(R)-16-メチルラメラリン N (Lam18) に変換した。これらの化合物のキナーゼ阻害活性を表 2 に示した。これから明らかなように、(R)-体 (Lam18) は、CK1 以外のすべてのキナーゼに対して、ラメラリン N と同程度の強い阻害活性を示した。一方 (S)-体 (Lam17) は CDK1, CDK2, CDK5, CLK3 に対しては殆ど活性を示さなかったが (IC₅₀ >10 μM)、GSK-3, Pim1, DYRK1A に対しては、(R)-体と同程度の阻害活性を示した。すなわち、CDK1, CDK2, CDK5, CLK3 は

Lam17とLam18の立体構造の違いを明確に認識しているが、GSK-3, Pim1, DYRK1Aは認識していないことがわかる。これらの違いは、各キナーゼの阻害剤結合部位 (ATP結合ポケット) の構造の微妙な違いを反映しているものと考えられ、興味深い。

表2. ラメラリン骨格C1-C11間の軸不斉のプロテインキナーゼに対する阻害活性への影響 [IC₅₀ (μM)]

Lam	CDK1	CDK2	CDK5	GSK-3	Pim1	DYRK1A	CLK3	CK1
LamN	0.070	-	0.025	0.005	0.055	0.035	-	>10
Lam16	0.051	0.07	0.03	0.08	0.12	0.043	0.22	>10
Lam17	>10	>10	≥10	0.37	0.22	0.44	>10	>10
Lam18	0.052	0.067	0.024	0.21	0.13	0.042	0.15	>10



⑥ ドッキングシミュレーションによるCDK阻害分子機構の解析: 光学異性体であるLam17とLam18がサイクリン依存性キナーゼ (CDK) 類に対して、阻害活性に大きな違いを示したため、ドッキングシミュレーションによりその原因を追求した。ラメラリンと分子構造が類似しているキナーゼ阻害剤スタウロスポリンとCDK2の共結晶X線結晶構造解析データに基づき、統合計算システムMOEを用いてシミュレーションを行った。

図5にラメラリンNとCDK2とのシミュレーション結果を示す。最もスコア値の高い最安定構造では、ラメラリンNの平面5環性骨格が、CDK2のATP結合ポケットに上下のローブと平行に入り込み、ラクトン環カルボニル基がヒンジ領域にあるLeu83と、8位水酸基がソルトブリッジのAsp145と、それぞれ水素結合を形成している。一方、5環性骨格1位に直交して結合する芳香環 (F環) 上の13位の水酸基は、N-ローブ側のβ-シート構造を形成するアミノ酸残基 (Glu12) と何らかの相互作用 (おそらく水を介した水素結合) が可能な向きに配向している。

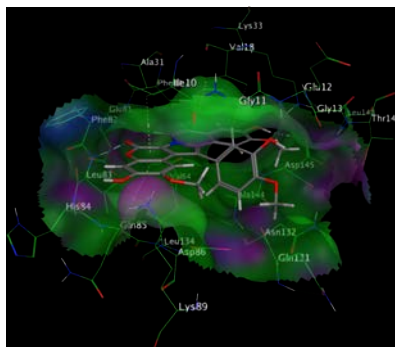


図5. ラメラリンNとCDK2との最安定構造

ラメラリンNと同様にCDK2に対して高活性を示した(R)-16-メチルラメラリンN (Lam18)の場合、Lam18はラメラリンNとほぼ同等の配向でCDK2と結合した構造が最も安定であることがわかった (図6)。この構造においては、立体的に嵩高い16位メチル基は、C-ローブ側の空溝にはまり込む形で安定化している。一方、活性を示さなかった(S)-16-メチルラメラリンN (Lam17)では、16位メチル基がN-ローブ側のβ-シートと強く反発し、このような安定構造がとれないこともわかった。現在の所、(S)-体と(R)-体の活性の違いは、これらのシミュレーションモデルにより合理的に説明できる。

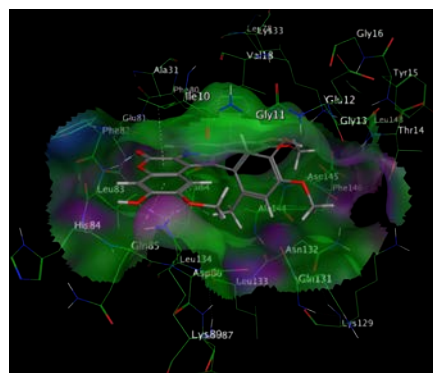


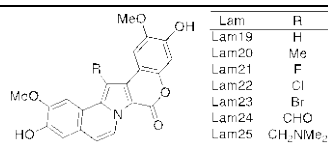
図6. (R)-16-メチルラメラリンN (Lam18)とCDK2との最安定構造

(3) ラメラリン骨格1位置換基がキナーゼ阻害におよぼす効果の解明

上記の研究結果(2)より、C1位の置換基の効果によりラメラリンのキナーゼ阻害の選択性を制御できる可能性が示唆された。そこで、様々な1位置換1-デアリールラメラリンN (Lam19-25)を合成し、それらのキナーゼ阻害活性を評価した。その結果、それらの化合物の多くが有意な選択性を示した。例えば、1-ブromo体 (Lam23)は、Pim1やCLK1に対して選択的な阻害活性を示した。また、1-フォルミル体 (Lam24)は、DYRK1AやCLK1

表3. 1位置換1-デアリールラメラリンNのプロテインキナーゼに対する阻害活性 [IC₅₀ (μM)]

Lam	CDK1	CDK5	GSK-3	Pim1	DYRK1A	CLK1	CK1
LamN	0.070	0.025	0.005	0.055	0.035	0.041	>10
Lam19	0.43	0.098	>10	0.21	0.11	0.041	>10
Lam20	-	0.096	>10	-	0.35	0.11	>10
Lam21	-	>10	>10	-	7	0.4	>10
Lam22	-	>10	>10	-	10	0.059	>10
Lam23	>10	>10	>10	0.5	5.9	0.061	>10
Lam24	>10	>10	>10	3.7	0.041	0.12	>10
Lam25	0.24	0.12	0.09	0.13	0.14	-	>10



に対して選択的阻害活性を示した。

以上の結果より、1 置換基の更なるチューニングにより、高活性と高選択性を併せ持つキナーゼ阻害剤の創製が可能であると期待される。

(4)結論

当初の目的であったトポイソメラーゼ I とキナーゼ類に対する阻害活性の切り分けは、ラメラリン骨格の酸素官能基の適切な配置により達成可能であることが明らかになった。また、予想外の結果としてラメラリン骨格 1 位の置換基の改変により、キナーゼ間の選択性の制御も可能であることが明らかになった。選択的な阻害を受けたキナーゼの中で、DYRK1A はダウン症候群やアルツハイマー病の発症に関与するとの報告が多数なされている。また、CLK1 は pre-mRNA の選択的スプライシングに関与するキナーゼである。遺伝性疾患の 15% 以上に選択的スプライシング異常が認められるとの報告もある。これらの結果は、ラメラリン類が、がんのみならず神経変成疾患や遺伝性疾患の発症メカニズム解明のためのツール、ならびに治療薬開発のためのリード化合物として活用できる事を示しており、極めて興味深い。

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 14 件)

- ① Synthesis of non-steroidal estrogen receptor antagonists R1128 A, B, C, and D via an oxazoline-promoted iterative *ortho*-lithiation strategy
T. Fukuda, K. Fukushima, S. Sanai, and M. Iwao
Bulletin of the Chemical Society of Japan, Vol. 85, No. 1, 133-135 (2012) 査読有
<http://hdl.handle.net/10069/27467>
- ② Synthesis, structure-activity relationships, and mechanism of action of anti-HIV-1 lamellarin α 20-sulfate analogues
H. Kamiyama, Y. Kubo, H. Sato, N. Yamamoto, T. Fukuda, F. Ishibashi, and M. Iwao
Bioorganic & Medicinal Chemistry, Vol. 19, No. 24, 7541-7550 (2011) 査読有
<http://hdl.handle.net/10069/26755>
- ③ Synthesis and biological activity of lamellarin alkaloids: an overview
T. Fukuda, F. Ishibashi, and M. Iwao
Heterocycles, Vol. 83, No. 3, 491-529 (2011) 査読有
<http://hdl.handle.net/10069/24666>
- ④ Directed lithiation of

N-benzenesulfonyl-3-bromopyrrole.

Electrophile-controlled regioselective functionalization via dynamic equilibrium between C-2 and C-5 lithio species

T. Fukuda, T. Ohta, E. Sudo, and M. Iwao
Organic Letters, Vol. 12, No. 12, 2734-2737 (2010) 査読有

- ⑤ Divergent synthesis of lamellarin α 13-sulfate, 20-sulfate, and 13,20-disulfate
T. Fukuda, T. Ohta, S. Saeki, and M. Iwao
Heterocycles, Vol. 80, No. 2, 841-846 (2010) 査読有

<http://hdl.handle.net/10069/23031>

- ⑥ A formal total synthesis of the telomerase inhibitor dictyodendrin B
S. Hirao, Y. Yoshinaga, M. Iwao, and F. Ishibashi
Tetrahedron Letters, Vol. 51, No. 3, 533-536 (2010) 査読有

<http://hdl.handle.net/10069/23109>

- ⑦ Design and synthesis of lamellarin D analogues targeting topoisomerase I
T. Ohta, T. Fukuda, F. Ishibashi, and M. Iwao

The Journal of Organic Chemistry, Vol. 74, No. 21, 8143-8153 (2009) 査読有

- ⑧ Synthetic approach to telomerase inhibitor dictyodendrin B: synthesis of the pyrrolo[2,3-*c*]carbazole core
S. Hirao, Y. Sugiyama, M. Iwao, and F. Ishibashi

Bioscience, Biotechnology, and Biochemistry, Vol. 73, No. 8, 1764-1772 (2009) 査読有

- ⑨ A general method for the synthesis of *N*-unsubstituted 3,4-diarylpyrrole-2,5-dicarboxylates

T. Fukuda, Y. Hayashida, and M. Iwao
Heterocycles, Vol. 77, No. 2, 1105-1122 (2009) 査読有

<http://hdl.handle.net/10069/20926>

- ⑩ Anticancer alkaloid lamellarins inhibit protein kinases
D. Baunbæk, N. Trinkler, Y. Ferandin, O. Lozach, P. Ploypradith, S. Rucirawat, F. Ishibashi, M. Iwao, and L. Meijer
Marine Drugs, Vol. 6, No. 4, 514-527 (2008) 査読有

その他 4 件

[学会発表] (計 29 件)

- ① 太田剛, 福田勉, 石橋郁人, 岩尾正倫, 海洋天然物ラメラリンDをモデルとする新規トポイソメラーゼ I 阻害剤の設計と合成, 第 18 回万有福岡シンポジウム, 九州大学 (福岡), P-11 (2008.5.10)

- ② 太田剛, 福田勉, 石橋郁人, 岩尾正倫, 多環性海洋天然物ラメラリンDを先導物質とする新規トポイソメラーゼ I 阻害剤の設計と合成, 第 50 回天然有機化合物討論会, 福岡国際会議場 (福岡), P-44 (2008.9.30-10.2)
- ③ 福田勉, 佐伯将, 太田剛, 岩尾正倫, ラメラリン α 20-サルフェートおよびその類縁体の合成, 第 39 回複素環化学討論会, さわやかちば県民プラザ (千葉), 10-16 (2009.10.14-16)
- ④ 糸山諒介, 福田勉, 岩尾正倫, 軸不斉を持つ海洋天然物ラメラリンNの合成と光学分割, 日本化学会第 90 春季年会講演要旨集, 近畿大学 (大阪), 2PB-124 (2010.3.26-3.29)
- ⑤ 糸山諒介, 福田勉, 岩尾正倫, 光学活性ラメラリン N 誘導体の合成, 第 40 回複素環化学討論会, 仙台市民会館 (宮城), 1P-023 (2010.10.14-16)
- ⑥ 南條佑介, 太田剛, 福田勉, 石橋郁人, 岩尾正倫, 抗がん性海洋天然物ラメラリンD類縁体の合成と構造活性相関, 第 29 回メディスナルケミストリーシンポジウム, 京都テルサ (京都), 2P-30 (2010.11.17-11.19)
- ⑦ 福田勉, 岩尾正倫, N-ベンゼンスルホニル-4-プロモ-2-リチオピロールの任意の 2 位および 5 位選択的求電子置換反応, 日本化学会第 91 春季年会, 神奈川大学 (神奈川), 2B3-34 (2011.3.26-3.29)
- ⑧ Tsutomu Fukuda, and Masatomo Iwao, Optional Synthesis of 2- or 5-Substituted 3-Bromopyrroles via Bromine-Lithium Exchange of N-Benzenesulfonyl-2,4-dibromopyrrole, 23rd International Congress on Heterocyclic Chemistry (ICHC 2011), July 31-August 4, 2011, Glasgow, Scotland, P-10 (2011.07.31-08.04)
- ⑨ 高村香, 松尾悠未, 福田勉, 岩尾正倫, 海洋天然物ルキアノールA, Bの全合成, 第 41 回複素環化学討論会, 熊本市市民会館 (熊本), 1P-006 (2011.10.20-22)
- ⑩ 小松原理志, 福田勉, 岩尾正倫, 多様性を指向したラメラリン骨格構築法の開発, 第 41 回複素環化学討論会, 熊本市市民会館 (熊本), 1P-019 (2011.10.20-22)
- ⑪ 糸山諒介, 吉田賢佑, 福田勉, 石橋郁人, 岩尾正倫, Laurent Meijer, ラメラリンN誘導体の軸性キラリティーとプロテインキナーゼ阻害活性, 第 41 回複素環化学討論会, 熊本市市民会館 (熊本), 3O-19 (2011.10.20-22)
- ⑫ Yusuke Nanjo, Masahiro Fujimoto, Tsutomu Fukuda, Fumito Ishibashi, and Masatomo Iwao, Design,

Synthesis, and Evaluation of Benzo[g][1]benzopyrano[4,3-b]indol-6(13H)-one (BBPI) Ring System as a New Scaffold of Antitumor Agents, 8th AFMC International Medicinal Chemistry Symposium Frontier of Medicinal Science (AIMECS11), November 29-December 2, 2011, Tokyo, Japan, 1P-220 (2011.11.29-12.02)

⑬ 吉田賢佑, 糸山諒介, 福田勉, 石橋郁人, 岩尾正倫, Laurent Meijer, 光学活性 16-メチルラメラリンNの絶対配置の決定とプロテインキナーゼ阻害活性評価”, 日本化学会第 92 春季年会, 慶応義塾大学 (神奈川), 1PA-071 (2012.3.25-3.28)

その他 16 件

〔産業財産権〕

○出願状況 (計 1 件)

名称: 抗癌活性物質

発明者: 岩尾正倫、石橋郁人、福田勉、長谷川寛夫

権利者: 国立大学法人長崎大学

種類:

番号: 特願 2011-007011 (PCT/JP2012/50872)

出願年月日: 2012 年 1 月 17 日 (PCT 出願)

国内外の別: 国際出願

〔その他〕

ホームページ

<http://www.ch.nagasaki-u.ac.jp/nat/index.html>

6. 研究組織

(1)研究代表者

岩尾 正倫 (IWAO MASATOMO)

長崎大学・大学院工学研究科・教授

研究者番号: 00100892

(2)研究分担者

石橋 郁人 (ISHIBASHI FUMITO)

長崎大学・大学院水産・環境科学総合研究科・教授

研究者番号: 10192486

福田 勉 (FUKUDA TSUTOMU)

長崎大学・大学院工学研究科・助教

研究者番号: 80295097