

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 27 年 6 月 3 日現在

機関番号：23803

研究種目：基盤研究(C)

研究期間：2012～2014

課題番号：24590055

研究課題名(和文) インテリジェント標識試薬の創製とキラルメタボローム解析に基づく疾病マーカーの探索

研究課題名(英文) Synthesis of interigent derivatization reagents and discovery of disease-related biomarkers based on chiral metabolome analysis

研究代表者

豊岡 利正 (Toyo'oka, Toshimasa)

静岡県立大学・薬学部・教授

研究者番号：40183496

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 4,100,000円

研究成果の概要(和文)： LC-MS/MSに最適な光学活性カルボン酸測定用として、(S)-PyT-N、PCP2、DMT-3(S)-Apyを創製した。一方、光学活性アミン分析用として、(R)-PyT-C、DMT-L-Pro-OSuおよびL-PGA、L-PGA-OSuを開発した。またL-PGAに安定同位体を導入したL-PGA-d5を合成した。L-PGAとL-PGA-d5を用いることで、試料のマトリックスに影響を受けることなく精度の高い光学異性体比の測定が可能となった。一方、DMT-3(S)-Apyを糖尿病患者唾液の測定に応用したところ、健常者と比較し、糖尿病患者では、D-乳酸の割合が優位に高いことを明らかにした。

研究成果の概要(英文)： This study deals with the synthesis of new chiral derivatization reagents for the enantiomers of amines and carboxyls in LC-MS/MS analysis and their application to chiral metabolomics.

(S)-PyT-N, PCP2 and DMT-3(S)-Apy were designed and synthesized as the reagents for chiral carboxyls, whereas (R)-PyT-C, DMT-L-Pro-OSu, L-PGA and L-PGA-OSu were developed for chiral amines. L-PGA-d5, an isotopic valiant of L-PGA, was also synthesized to avoid the matrices effect in LC-MS analysis. The precise determination of D/L-amino acids was performed using the light and heavy reagents. Furthermore, DMT-3(S)-Apy was applied for the determination of carboxyls in saliva of diabetic patients. The ratio of D/L-lactic acids in the saliva of diabetic patients was higher than that of healthy persons. This result suggests that the determination of chiral metabolites is efficient for biomarker discovery related for some diseases.

研究分野：分析化学

 キーワード：光学活性誘導体化試薬 キラルメタボロミクス バイオマーカー探索 疾病診断 液体クロマトグラフ
イー 質量分析

1. 研究開始当初の背景

我々の体内には、アミノ酸や乳酸のように多種多様な光学異性体分子が存在しているが、長い間、一方のエナンチオマーのみが活性を有すると信じられていた。しかし、D-アラニンや D-セリンのようにある種の D-アミノ酸が、何らかの生理作用を有することが確認されており、疾病との関連も注目され始めている。しかし、このような例は、ごく限られた分子であり、バイオマーカー候補として抽出された化合物は、既存の良く知られたものがほとんどである。

近年、全代謝物の網羅的測定によるメタボライトプロファイリング解析から低分子のバイオマーカーを探索する試みが盛んに行われているが、光学異性体群をメタボライトプロファイリングの対象に加えて議論している例は報告されていない。ましてや光学異性体分子と疾病との関連性を網羅的な解析によって考察した報告は皆無である。従って、これら光学異性体の網羅的なプロファイリング解析は、ほとんど手付かずの状況でブラックボックスとなっており、正確な光学異性体の把握は、今後のメタボローム研究においては、必要不可欠な研究領域と考えられる。

そこで、本研究では、光学異性体を識別でき、高感度且つ選択的測定が可能な各種官能基別光学活性標識試薬の創製を行う。また、定量精度の高い光学異性体のメタボライトプロファイリング解析を実施するため、同一構造を有する安定同位体含有標識試薬も同時に合成し、疾病の診断等を目的としたバイオマーカー探索研究を展開した。

2. 研究の目的

我々はこれまで、メタボライトフィンガープリンティング法による疾患モデル動物を用いたバイオマーカー探索研究を行って来たが、他の研究者と同様に光学異性体に関する情報は全く得られていなかった。しかし、今後メタボローム研究を展開するには、光学異性体代謝物の全体像を把握することは避けて通れないと考え、本研究を計画した。

本研究は、光学異性体を対象とした網羅的メタボロームプロファイリングを可能とする、高機能、高選択的、高感度標識試薬および同一構造を有する安定同位体含有標識試薬の創製を研究の柱とした患者および未病者（境界領域者）に特異的なバイオマーカー探索研究である。開発する試薬は、光学異性体を識別する部位と各官能基を持った化合物を選択的に検出するための部位と MS による高感度測定を可能とする Selective Reaction Monitoring (SRM) 検出部位を兼ね備えたトリファンクショナルなインテリジェント標識試薬である。

本研究が達成され、有用なバイオマーカーの探索システムが構築されれば、これまでブラックボックスとなっている多種多様な光学異性体代謝物の存在状況を明確にするこ

とができるため、疾病に関連した光学異性体バイオマーカー分子が検出できる可能性があり、光学異性体の疾病との関連性や疾病の早期診断および治療効果の判定等に有効となり、健康長寿社会の実現に寄与することが期待できる。

3. 研究の方法

従来の網羅的メタボローム解析を行ったとしても、健常者と患者間の光学異性体のプロファイリングを行うことは出来ず、メタボローム解析において現時点では手付かずの状況である。そこで、光学異性体を識別でき、高感度、高選択的な各種官能基別光学活性標識試薬の開発を実施する。試薬のデザインは、大別して3つの部位（光学異性体識別部位、各官能基に選択的な反応部位、MS測定における高感度検出部位）に分けて考えた。

血液や尿の中には、数千を超える代謝物を含めた低分子化合物が、多種多様に混在し、その濃度も極端に異なっている。これら代謝物の多くは、アミノ基、カルボキシル基等の官能基を有している。これらの官能基を有する光学異性体を識別するには、光学活性部位（不斉炭素）の導入が不可欠である。我々のこれまでの研究から、分析対象化合物と試薬の2つの不斉炭素の距離が近く反応後のアミド形成が分離に有利である。また、MS/MS測定に有利な試薬とは、試薬の分子が比較的小さく水溶性であり、Selective Reaction Monitoring (SRM)測定のために、安定なプロダクトイオンが得られるものである。これらの条件を満たすものとして、ピリジン分子およびトリアジン分子に着目し試薬をデザインし合成した。更に、MSによる検出感度の測定は、MS/MS測定によるプロダクトイオンの生成量等により判断した。また合成した試薬については、各官能基に対する選択性、反応性（反応の経時変化）、試薬の安定性、試薬の溶解性、誘導体の安定性、MS感度、等を詳細に検討し、新規合成試薬の有用性を検証後、各官能基に選択的で高感度検出が可能な光学異性体識別試薬を選定した。

更に選別された試薬を用いて、非侵襲的な試料である唾液中のメタボライトプロファイリング解析を合せて実施した。唾液は、空腹時または朝食後2時間以上経過後に、直接唾液採取チューブを使って採取した。採取後ただちに有機溶媒を添加し、除タンパク、次いで遠心分離後、試料溶液とし、分析開始時まで-80℃で保存した。なお、試料の糖尿病患者唾液は、静岡県立大学の研究倫理審査承認後に沼津市立病院の協力を得て採取した。

4. 研究成果

本研究は、光学異性体を識別でき、且つ高感度選択的検出が可能な各官能基別標識試薬の創製と、これら開発した試薬群を用いた疾病に関連した不斉炭素含有光学異性体バイオマーカーの探索を目的とし実施した。

はじめに、LC-MS/MS に最適な各官能基別標識試薬の合成と基礎検討および評価を行った。その結果、光学活性カルボン酸測定用の光学活性誘導体化試薬として、(S)-PyT-N、PCP2、DMT-3(S)-Apy を創製した。一方、光学活性アミン分析用として、(R)-PyT-C、DMT-L-Pro-OSu および L-PGA、L-PGA-OSu を開発した。L-PGA は、安価な試薬であり、DL-アミノ酸の検討から光学識別能も優れていたが、活性化試薬を併用する必要があった。そこで、その活性型であるコハク酸イミド体を新規合成した。この L-PGA-OSu は、反応性が高く、少量の塩基を加えるのみでアミン類と定量的に反応が進行した。また L-PGA に安定同位体を導入した L-PGA-d₅ を合成した。L-PGA と L-PGA-d₅ を用いることで、MS 測定においてマトリックスに影響を受けることなく精度の高い光学異性体比の測定が可能となった。一方、光学活性カルボン酸用として開発したトリアジン骨格を有する DMT-3(S)-Apy により、高感度測定が可能となり、カルボン酸類の検出限界は amol レベルであった。本試薬を糖尿病患者唾液の測定に応用したところ、健常者と比較し、糖尿病患者では、D-乳酸の割合が優位に高かった。このことは、光学異性体が、ある種の疾病の診断バイオマーカーになり得ることを示唆しており、本研究の方向性が正しいことを証明した。

5 . 主な発表論文等

〔雑誌論文〕(計 12 件) 査読有

Koichi Inoue, Hirofumi Tsuchiya, Takahiro Takayama, Hiroyasu Akatsu, Yoshio Hashizume, Takayuki Yamamoto, Noriyuki Matsukawa, Toshimasa Toyo'oka, Blood-based diagnosis of Alzheimer's disease using fingerprinting metabolomics based on hydrophilic interaction liquid chromatography with mass spectrometry and multivariate statistical analysis. *J. Chromatogr. B*, 974, 24-34 (2015).
DOI: 10.1016/j.jchromb.2014.10.022

Takahiro Takayama, Tomohiro Kuwabara, Toshio Maeda, Ichiro Noge, Yutaka Kitagawa, Koichi Inoue, Kenichiro Todoroki, Jun Zhe Min, Toshimasa Toyo'oka, Profiling of chiral and achiral carboxylic acid metabolomics: Synthesis and evaluation of triazine-type chiral derivatization reagents for carboxylic acids by LC-ESI-MS/MS and the application to saliva of healthy volunteers and diabetic patients. *Anal. Bioanal. Chem.*, 407, 1003-1014 (2015).
DOI: 10.1007/s00216-014-8275-9

Koichi Inoue, Daiju Hosaka, Nana Mochizuki, Hiroyasu Akatsu, Kaname Tsutsumiuchi, Yoshio Hashizume, Noriyuki Matsukawa, Takayuki Yamamoto, Toshimasa Toyo'oka, Simultaneous determination of post-translational racemization and isomerization of N-terminal amyloid- β in Alzheimer's brain tissues by covalent chiral derivatized ultra-performance liquid chromatography tandem mass spectrometry. *Anal. Chem.*, 86, 797-804 (2014).
DOI: 10.1021/ac403315h

Toshiki Mochizuki, Kenichiro Todoroki, Koichi Inoue, Jun Zhe Min, Toshimasa Toyo'oka, Isotopic variants of light and heavy L-pyroglutamic acid succinimidyl esters as the derivatization reagents for DL-amino acid chiral metabolomics identification by liquid chromatography and electrospray ionization mass spectrometry. *Anal. Chim. Acta*, 811, 51-59 (2014).
DOI: 10.1016/j.aca.2013.12.016

Tomohiro Kuwabara, Takahiro Takayama, Kenichiro Todoroki, Koichi Inoue, Jun Zhe Min, Toshimasa Toyo'oka, Evaluation of a series of prolylamidopyridine as the chiral derivatization reagents for enantioseparation of carboxylic acids by LC-ESI-MS/MS and the application to human saliva. *Anal. Bioanal. Chem.*, 406, 2641-2649 (2014).
DOI: 10.1007/s00216-014-7637-7

Toshiki Mochizuki, Sayuri Taniguchi, Haruhito Tsutsui, Jun Zhe Min, Koichi Inoue, Kenichiro Todoroki and Toshimasa Toyo'oka, Relative quantification of enantiomers of chiral amines by high-throughput LC-ESI-MS/MS using isotopic variants of light and heavy L-pyroglutamic acids as the derivatization reagents. *Anal. Chim. Acta*, 773, 76-82 (2013).
DOI: 10.1016/j.aca.2013.02.026

Ryuji Nagao, Haruhito Tsutsui, Toshiki Mochizuki, Takahiro Takayama, Tomohiro Kuwabara, Jun Zhe Min, Koichi Inoue, Kenichiro Todoroki, Toshimasa Toyo'oka, Novel chiral derivatization reagents possessing a pyridylthiourea structure for enantiospecific determination of amines and carboxylic acids in high-throughput liquid chromatography and electrospray-ionization mass spectrometry for chiral metabolomics identification. *J. Chromatogr. A*, 1296, 111-118 (2013).
DOI: 10.1016/j.chroma.2013.03.019

Yuko Mochizuki, Shinsuke Inagaki, Jun Zhe

Min, Koichi Inoue, Kenichiro Todoroki, Toshimasa Toyo'oka, A novel derivatization reagent possessing a bromoquinolinium structure for biological carboxylic acids in HPLC-ESI-MS/MS. *J. Sep. Sci.*, 36, 1883-1889 (2013).

DOI: 10.1002/jssc.201300083

Koichi Inoue, Haruhito Tsutsui, Hiroyasu Akatsu, Yoshio Hashizume, Noriyuki Matsukawa, Takayuki Yamamoto, Toshimasa Toyo'oka, Metabolic profiling of Alzheimer's disease brains. *Scientific Report*, 3, 2364 (1-9), (2013)

DOI: 10.1038/srep02364

Haruhito Tsutsui, Toshiki Mochizuki, Koichi Inoue, Tatsuya Toyama, Nobuyasu Yoshimoto, Yumi Endo, Kenichiro Todoroki, Jun Zhe Min, Toshimasa Toyo'oka, High-throughput LC-MS/MS based simultaneous determination of polyamines including N-acetylated forms in human saliva and the diagnostic approach to breast cancer patients. *Anal. Chem.* 85, 11835-11842 (2013).

DOI: 10.1021/ac402526c

Haruhito Tsutsui, Shinya Fujii, Tasuku Sakamoto, Jun Zhe Min, Kenichiro Todoroki and Toshimasa Toyo'oka, Chiral amines as reagents for HPLC-MS enantioseparation of chiral carboxylic acids, *J. Sep. Sci.* 35, 1551-1559 (2012).

DOI: 10.1002/jssc.201200091

Haruhito Tsutsui, Toshiki Mochizuki, Toshio Maeda, Ichiro Noge, Yutaka Kitagawa, Jun Zhe Min, Kenichiro Todoroki, Koichi Inoue, Toshimasa Toyo'oka, Simultaneous determination of DL-lactic acid and DL-3-hydroxybutyric acid enantiomers in saliva of diabetes mellitus patients by high-throughput LC-ESI-MS/MS, *Anal. Bioanal. Chem.*, 404, 1925-1934 (2012).

DOI: 10.1007/s00216-012-6320-0

〔学会発表〕(計 28 件)

望月俊樹、高山卓大、井之上浩一、轟木堅一郎、関 俊哲、豊岡利正：ノンターゲットキラルメタボロミクスの測定戦略。第 25 回クロマトグラフィー科学会議(京都) 要旨集 p19、2014 年 12 月 12 日。

井之上浩一、赤津裕康、土屋浩史、高山卓大、松川則之、橋詰良夫、山本孝之、豊岡利正：質量分析法を基盤とする認知

症患者病理試料のノンターゲット多変量解析。

第 33 回日本認知症学会学術集会(横浜) 要旨集 p71、2014 年 11 月 29 日-12 月 1 日。

井之上浩一、赤津裕康、土屋浩史、高山卓大、松川則之、橋詰良夫、山本孝之、豊岡利正：アルツハイマー病脳・血液のターゲットメタボロミクス解析。

第 39 回日本医用マススペクトル学会年会(千葉) 要旨集 p23、2014 年 10 月 16-17 日。

高山卓大、前田利男、野毛一郎、北川 裕、轟木堅一郎、井之上浩一、関 俊哲、豊岡利正：光学活性誘導体化試薬 light/heavy-DMT-3(S)-Apy を用いた唾液中キラルカルボン酸メタボロミクス。

日本分析化学会 第 63 年会(広島)、要旨集、p.69、2014 年 9 月 19 日。

望月俊樹、高山卓大、井之上浩一、轟木堅一郎、関 俊哲、豊岡利正：LC-ESI-MS/MS 用キラル誘導体化試薬を用いた唾液中 DL-アミノ酸メタボロミクス。

日本分析化学会 第 63 年会(広島)、要旨集、p.69、2014 年 9 月 19 日。

豊岡利正 (招待講演)：LC-MS によるメタボロミクス測定技術の食品分析・病態解析への適用。

日本食品科学工学会 第 61 回大会(福岡)、要旨集、p.30、2014 年 8 月 28 日

高山卓大、桑原朋大、前田利男、野毛一郎、北川裕、井之上浩一、轟木堅一郎、豊岡利正：光学活性誘導体化試薬 DMT-3(S)-Apy を用いた唾液中カルボン酸メタボロミクスの LC-ESI-MS/MS 分析。

第 27 回バイオメディカル分析科学シンポジウム(東京)、要旨集、p.120-121、2014 年 8 月 20-21 日

望月俊樹、高山卓大、轟木堅一郎、井之上浩一、関 俊哲、豊岡利正：キラルメタボロミクスを指向した LC-ESI-MS/MS 用新規キラル誘導体化試薬を用いた生体試料中 DL-アミノ酸分析。

第 27 回バイオメディカル分析科学シンポジウム(東京)、要旨集、p.118-119、2014 年 8 月 20-21 日。

高山卓大、桑原朋大、井之上浩一、轟木堅一郎、関 俊哲、豊岡利正：LC-MS/MS 測定用キラル誘導体化試薬の開発および疾患患者唾液試料中カルボキシル化合物の比較解析。

日本薬学会第 134 年会(熊本)、要旨集 2、p.259、2014 年 3 月 28 日。

筒井陽仁、井之上浩一、赤津裕康、橋爪良夫、松川則之、道川 誠、山本孝之、豊岡利正：メタボロミクスのターゲット解析によるアルツハイマー型認知症のバイオマーカー探索研究。
日本薬学会第 134 年会(熊本)、要旨集 4、p.259、2014 年 3 月 29 日。

高山卓大、桑原朋大、関 俊哲、井之上浩一、轟木堅一郎、豊岡利正：光学活性カルボキシル化合物の LC-MS/MS 分析用光学活性誘導体化試薬の開発および生体試料への応用。
第 24 回クロマトグラフィー科学会議(東京) 要旨集、p.55-56、2013 年 11 月 12 日。

豊岡利正(招待講演)：非侵襲的試料を用いた疾病診断。
第 44 回 中部化学関係学協会支部連合秋季大会(浜松) 要旨集、p.212、2013 年 11 月 3 日。

高山卓大、桑原朋大、長尾竜治、関 俊哲、井之上浩一、轟木堅一郎、豊岡利正：トリアジン構造を有する光学活性誘導体化試薬の開発と LC-MS/MS 分析。
日本分析化学会第 62 年会(大阪) p.262、2013 年 9 月 10 日。

望月俊樹、関 俊哲、井之上浩一、轟木堅一郎、豊岡利正：光学活性アミン・アミノ酸を標的とした L-Pyroglutamic acid 活性エステル型キラル誘導体化試薬の開発。
第 26 回バイオメディカル分析科学シンポジウム(東京)、要旨集、pp.128-129、2013 年 8 月 3 日。

筒井陽仁、井之上浩一、赤津裕康、橋詰良夫、松川則之、山本孝之、豊岡利正：アルツハイマー病脳の LC-MS によるメタボローム解析。
第 26 回バイオメディカル分析科学シンポジウム(東京)、要旨集、pp.110-111、2013 年 8 月 2-3 日。

井之上浩一、保坂大樹、望月奈々、土屋浩史、赤津裕康、松川則之、橋詰良夫、山本孝之、豊岡利正：微細構造修飾アミロイド の UPLC-MS/MS 分析法 - アルツハイマー患者の脳組織への応用。
第 26 回バイオメディカル分析科学シンポジウム(東京)、要旨集、pp.104-105、2013 年 8 月 2-3 日。

筒井陽仁、望月俊樹、井之上浩一、遠山竜也、吉本信保、遠藤友美、轟木堅一郎、豊岡利正：乳がん患者唾液中ポリアミン

の一斉分析。
第 20 回クロマトグラフィーシンポジウム(神戸)、要旨集、pp.23-24、2013 年 6 月 5-7 日。

井之上浩一、保坂大樹、堤内 要、関 俊哲、轟木堅一郎、豊岡利正：キラル誘導体化 UPLC-MS/MS 法による N-末端アスパラギン酸翻訳後修飾アミロイド の分離分析。
第 20 回クロマトグラフィーシンポジウム(神戸)、要旨集、p.17-18、2013 年 6 月 5-7 日。

保坂大樹、望月奈々、井之上浩一、赤津裕康、山本孝之、豊岡利正：キラル誘導体化 UPLC-ESI-MS/MS によるアルツハイマー病中の N-末端光学異性アミロイド の検出。
日本薬学会第 133 年会(横浜)、要旨集 2、pp.300、2013 年 3 月 28 日。

筒井陽仁、井之上浩一、赤津裕康、山本孝之、豊岡利正：ヒト脳メタボライトプロファリングによるアルツハイマー病新規低分子バイオマーカー探索研究。
日本薬学会第 133 年会(横浜)、要旨集 2、pp.295、2013 年 3 月 28 日。

⑳ 桑原朋大、森田真介、長尾竜治、関 俊哲、轟木堅一郎、井之上浩一、豊岡利正：LC-MS/MS 分析を目的としたカルボン酸標識用キラル誘導体化試薬の開発。
日本薬学会第 133 年会(横浜)、要旨集 2、pp.289、2013 年 3 月 28 日。

㉑ 望月月俊樹、谷口さゆり、筒井陽仁、関俊哲、轟木堅一郎、井之上浩一、豊岡利正：光学活性アミンを標的としたキラル誘導体化試薬の開発とキラルメタボロミクスへの展開。
日本薬学会第 133 年会(横浜)、要旨集 2、pp.271、2013 年 3 月 28 日。

㉒ 長尾竜治、関 俊哲、井之上浩一、轟木堅一郎、豊岡利正：チオウレア構造を有する LC/ESI-MS/MS キラル誘導体化試薬の開発。
第 22 回クロマトグラフィー科学会議(岐阜) 要旨集、pp.59-60、2012 年 11 月 16 日。

㉓ 望月由布子、稲垣真輔、関 俊哲、井之上浩一、轟木健一郎、豊岡利正：臭素原子を導入した高い同定能力を有する LC-MS/MS 用誘導体化試薬の開発。
第 22 回クロマトグラフィー科学会議(岐阜) 要旨集、pp.77-78、2012 年 11 月 15 日。

- ②⑤ 井之上浩一、望月奈々、筒井陽仁、赤津裕康、関 俊哲、轟木堅一郎、山本孝之、豊岡利正：ヒト脳組織中アミロイドを対象とした C-末端フラグメントターゲットの超高感度 UPLC-MS/MS の開発。第 23 回クロマトグラフィー科学会議(岐阜) 要旨集、pp.53-54、2012 年 11 月 16 日。
- ②⑥ 望月俊樹、谷口さゆり、関 俊哲、轟木堅一郎、井之上浩一、豊岡利正：光学活性アミンを標的とした LC-MS/MS 用キラル誘導体化試薬としての L-Pyroglutamic acid。日本分析化学会第 61 年会(金沢)、要旨集、pp.337、2012 年 9 月 19-21 日。
- ②⑦ 桑原朋大、森田真介、長尾竜治、関 俊哲、轟木堅一郎、井之上浩一、豊岡利正：生体内光学活性カルボン酸の分離分析に応用可能な LC/ESI-MS/MS 用誘導体化試薬の開発。日本分析化学会第 61 年会(金沢)、要旨集、pp.142、2012 年 9 月 19-21 日。
- ②⑧ 筒井陽仁、井之上浩一、豊岡利正：メタボライトプロファイリングを用いた認知症のバイオマーカー探索研究。認知症研究を知る若手研究者の集まり 2012(愛知)、要旨集、pp.19、2012 年 8 月 18-19 日。

〔図書〕(計 2 件)

Toshimasa Toyo'oka: Chapter 14, Chiral benzofurazan-derived derivatization reagents for indirect enantioseparations by HPLC. *Chiral Separations: Methods and Protocols, 2nd Ed.*, Gerhard K.E. Scriba, Ed. *Methods in Molecular Biology*, Vol. 970, Humana Press, 233-248 (2013).

Shinsuke Inagaki, Toshimasa Toyo'oka: Chapter 5, Amino acid analysis via LC-MS method after derivatization with quaternary phosphonium. *Amino Acid Analysis, Methods and Protocols, Methods in Molecular Biology*, Vol. 828, Humana Press, 47-54 (2012).

〔その他〕
ホームページ等

<http://w3pharm.u-shizuoka-ken.ac.jp/analchem/>

6 . 研究組織

(1) 研究代表者

豊岡 利正 (TOYO'OKA Toshimasa)
静岡県立大学・薬学部・教授
研究者番号：40183496