

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 27 年 6 月 15 日現在

機関番号：84421

研究種目：基盤研究(C)

研究期間：2012～2014

課題番号：24619015

研究課題名(和文)キラル分子認識化学を活用した質量分析法による高感度キラリティー解析

研究課題名(英文)Chirality Analysis on Chiral Molecular Recognition Using Mass Spectrometry

研究代表者

静間 基博(Shizuma, Motohiro)

地方独立行政法人大阪市立工業研究所・生物・生活材料研究部・研究主任

研究者番号：40416318

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 4,300,000円

研究成果の概要(和文)：質量分析法で分析物のキラリティーを評価する手法を確立することを目的とし、同位体標識光学活性ホスト化合物を活用した。光学活性アンモニウムイオンをゲストとするキラルクラウンエーテルなどの同位体標識・非標識エナンチオマー対を合成した。また、遊離のアミノ酸をゲストとした光学活性四座配位子銅錯体も合成した。高速原子衝撃質量分析でキラルアンモニウムイオンに対する合成ホスト対のキラル識別能を簡便迅速に評価できた。また、ゲストのステレオセンター近傍の嵩だかさに依存して、キラル識別能は大きくなった。質量分析の結果とゲストの立体因子の間で相関関係を多変量解析法で見出すことができた。光学純度決定も行うことができた。

研究成果の概要(英文)：The subject of this study is to establish new method for evaluation of chirality using mass spectrometry only. Chiral hosts were used to detect chirality in mass spectrometry. One enantiomer of the host was labeled with isotope atoms to distinguish each enantiomer in mass spectrometry. Pairs of isotope labeled enantiomer and the other unlabeled enantiomer of hosts such as chiral crown ethers were synthesized to recognize enantiomers of chiral ammonium ions. For free amino acids, labeled/unlabeled enantiomeric pair of copper complex was synthesized. The chiral crown ethers showed high chiral discrimination ability toward chiral ammonium ion guest in FABMS. That ability of the chiral hosts was clarified to depend on the steric structure neighboring the stereo-center of the guests. The correlation between the steric factors of the guests and the results of MS was found in multivariate analysis. Using copper complex, enantiomeric excess of free amino acids was determined using ESIMS.

研究分野：質量分析

キーワード：キラリティー 質量分析 エナンチオマー ホスト-ゲスト化学 同位体標識 キラルアミン アミノ酸
光学純度

1. 研究開始当初の背景

社会的および技術的背景

光学活性(キラル)化合物の光学異性体(エナンチオマー)はそれぞれ生命体に対して異なる作用をする。そのため、有機合成化学分野においては、光学純度 100%の光学活性化合物を得ることを目的とした不斉合成研究が精力的に進められている。これと並行して、この研究分野の基盤である、エナンチオマーの分析および分離・精製技術も着実に進歩してきた。近年、エナンチオマー分析技術の進歩により、これまで手付かずであった生体内の光学活性物質の立体構造に関する知見も得られるようになってきた。たとえば、動物の体内に微量の D-アミノ酸が存在し、ヒトや動物の場合、いくつかの病症に関連していることが明らかになりつつある。すなわち、生体内に微量しか存在しないキラル化合物が、生命に対して重篤な影響を与える可能性が示された。現在、光学活性物質の光学純度決定や絶対構造の解析は、クロマトグラフを利用する手法、核磁気共鳴 (NMR) 法 (キラルシフト試薬、Mosher 試薬など) 等の分光学的手法が用いられている。また、正確な絶対構造の解析には単結晶 X 線構造解析法が利用されている。しかしながら、これらの方法は煩雑で長時間測定が必要な場合や、ある一定量の試料量 (数 mg ~ 数 g) が要求される場合が多い。したがって、簡便、迅速かつ高感度で微量のキラル化合物の光学純度や絶対構造が決定できる手法の確立は、有機化学分野だけでなく、広い分野への寄与が期待される重要な課題である。

一方で、現在最も活発な研究分野の 1 つである、生体内のさまざまな代謝物の動的変化を解析するメタボロミクスの分野において、質量分析が最も重要かつ強力なツールとして活用されている。これは、質量分析が非常に高感度かつ迅速に測定でき、種々の分離分析法との組み合わせで、非常に多種多様の試料分析を行えるためである。しかしながら、質量分析は本質的にアキラルな分析法であり、立体構造解析には威力を発揮できない。

研究室の独自技術・これまでの研究実績

われわれは、キラル分子認識化学を活用することで、前述の優れた利点を有する質量分析法だけで立体構造すなわちキラリティー評価を行う手法を発展させてきた。この方法では、エナンチオ識別能を有するキラル化合物と認識対象となるキラル物質とのそれぞれのエナンチオマーとの分子間相互作用の違いを、マスペクトルを一目見るだけで判り、キラリティーの網羅的評価ができるように工夫した。具体的には、一方のエナンチオマーを同位体標識したキラル認識化合物(H_{S-Dn} , D: 重水素, n: 重水素数)と非標識のもう一方のエナンチオマー(H_R)とを等モル量混合し(疑似ラセミ体)、そこに対象キラル物質 (G) を加えて混ペクトル上には 2 つの会合体 ($H_{S-Dn} + G$)⁺ と ($H_R + G$)⁺ の 2 本のピークが観測される。

仮にそれらの R 100% ee のキラル化合物を用いた場合に相対ピーク強度値 $I(H_R + G)^+ / I(H_{S-Dn} + G)^+$ が 2.0 であったとすると、S 100% ee のキラル化合物を用いた場合は、 $I(H_R + G_S)^+ / I(H_{S-Dn} + G_S)^+$ が 0.5、ラセミ体の場合、1.0 となる (Fig. 1)。

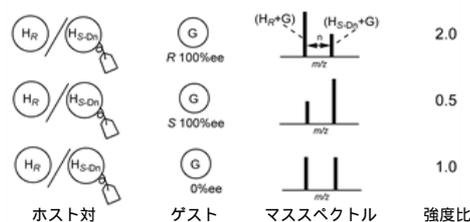


Fig. 1 質量分析法によるキラリティー評価法の概念図

この相対ピーク強度値の変化は、対象となるキラル化合物 (G) の光学純度と定量的な相関関係を示す。すなわち、質量分析法のみで、光学純度未知試料を用いて得られたマスペクトル上の会合体ピークの相対強度値から、光学純度が決定できる。さらに、最近の研究で以下の優位点を見出すことができた。

まず、キラル分子認識化合物の同位体標識/非標識エナンチオマー対 (H_{1R}/H_{1S-Dn} , H_{2R}/H_{2S-Dn} ... H_{mR}/H_{mS-Dn}) を複数 (m 対) 混合し、それらと対象のキラル物質 (G) との高速原子衝撃 (FAB) マスペクトルを測定したところ、観測された会合体ピークの相対ピーク強度値 $I(H_{1R}+G) / I(H_{1S-Dn}+G)$, $I(H_{2R}+G) / I(H_{2S-Dn}+G)$... $I(H_{mR}+G) / I(H_{mS-Dn}+G)$ が、非混合 (単一) 系で得られる相対ピーク強度値それぞれと一致する。すなわち、混合系に特有なマスペクトルのピークサプレッション効果がほとんど無視できるほど小さい。

そして、キラルクラウンエーテルなどとは会合体を生成しにくいプロリンのような環状アミン類や二級アミン類に対しては非環状キラルポリエーテル、キラルカルボン酸に対してはキラル有機金属錯体を用いることで光学純度決定ができた。すなわち、キラル分子認識化合物を適切に設計、合成することで、任意のキラル化合物に対して自在に対処することができる。これらの過去の研究実績を本研究目的達成の基盤とした。

2. 研究の目的

本研究では、キラル分子認識化学を基盤とした、極微量のキラル物質の絶対構造を質量分析法のみで迅速かつ簡便に決定する新たな測定・計測手法の確立を最終目的とする。対象キラル化合物として、キラルアミンを選択し、アミン類に対して高いキラル認識能を有するキラルポリエーテル類を設計、合成する。そのキラル分子認識ポリエーテル類とキラルアミン類との会合体を質量分析法で検出し、会合体ピーク挙動とアミン類の絶対構造との相関因子を、多変量解析法などを駆使して解明する。キラルアミン類を堵として、さまざま

まな光学活性物質の絶対構造を質量分析法のみで決定するための基本的方法論の確立を目指す。

3. 研究の方法

(1)キラルホストの重水素標識・非標識エナンチオマー対の合成

キラルアミン類に対してキラル分子認識能を有するキラルクラウンエーテル誘導体およびポタンド類の重水素標識エナンチオマーおよび対となる非標識エナンチオマーを、合成法や重水素導入法等を考慮した上で、設計・合成した。キラル分子認識化合物に共通な基本構造であるジエチレングリコール骨格に重水素標識したものをを用いた (Figs 2, 3)。有機金属錯体をキラルホストとした系でも同位体標識・非標識エナンチオマー対を合成した。

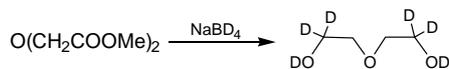


Fig. 2 エチレングリコール骨格への重水素導入法

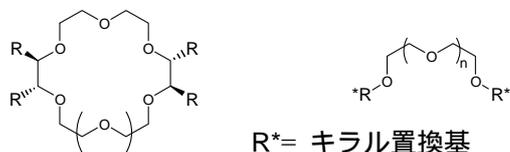


Fig. 3 キラルクラウンエーテル誘導体とキラルポタンドの基本骨格

多様な官能基を有するアミノ酸類およびその誘導体を対象キラルアミン類として選択した。遊離アミノ酸だけでなく、種々の立体的特徴を有するアルキル基 (メチル基、エチル基、イソプロピル基、*tert*-ブチル基など) でエステル化したものを合した。

(2) マススペクトル測定

合成したキラル分子認識化合物の同位体標識/非標識エナンチオマー対 (等モル混合物) にアミノ酸類 (絶対構造既知) を添加し、マススペクトルを測定した (Fig. 4)。

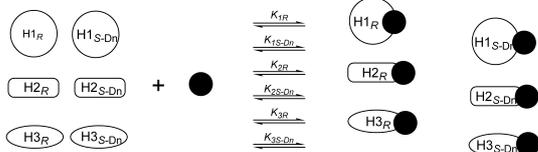
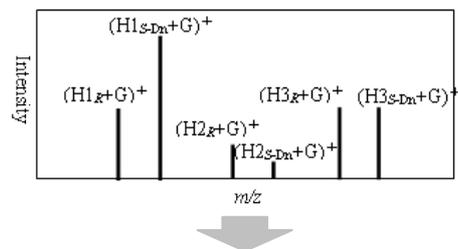


Fig. 4 3つのキラル分子認識化合物同位体標識/非標識エナンチオマー対

濃度等の試料調製条件、測定条件については、高速原子衝撃(FAB)法では既報の最適条件を採用した。本エレクトロスプレーイオン化(ESI)法では、遊離アミノ酸の光学純度を調べるための最適条件を見出し、測定した。MALDIでは良好なマススペクトルを得る条件を見いだせなかった。

FABMSでは、ポリエーテル型ホストを複

数活用することで、分子量情報をはじめ、それぞれのキラル分子認識化合物(Hn)のアミノ酸類(G)に対するキラル識別能、会合力に関する情報を、1枚のマススペクトルから、同時に得る条件でマススペクトルを測定した (Fig. 5)。



m/z : G の分子量
 相対ピーク強度値 $I(\text{H1}_R + \text{G})^+ / I(\text{H1}_{S-Dn} + \text{G})^+$: H1 の G に対するキラル識別能
 相対ピーク強度値 $[I(\text{H1}_R + \text{G})^+ + I(\text{H1}_{S-Dn} + \text{G})^+] / [I(\text{H2}_R + \text{G})^+ + I(\text{H2}_{S-Dn} + \text{G})^+]$: H2 と G との会合力
 等

Fig. 5 1枚のマススペクトルからわかること

(3) データ解析

FABMSでは、マススペクトルから得られる分子量、キラル識別能、会合力などの結果を集積し、それらとキラルアミン類の立体構造因子との相関関係を多変量解析により調べた。キラルアミンとしてはアミノ酸エステルアンモニウムイオンを選択し、MM計算および半経験分子軌道法で構造最適化の後、空間占有サイズをDFT計算結果を基に決定した。それをステレオセンターからの結合数で立体パラメーター化した。アミノ酸誘導体の立体構造と、マススペクトルで観測されるキラル分子認識化合物との会合体のピーク挙動との相関性を調べた。

ホストとゲストそれぞれの濃度に依存して、マススペクトルでの会合イオン強度が変化することから、マトリクス中の錯安定度係数決定法を確立することも検討した。

また、ESIMSに関しては、遊離のアミノ酸を対象として、質量分析法によるアミノ酸の光学純度決定に応用できるかも検討した。

4. 研究成果

(1) 同位体標識・非標識ホストの合成

以下の同位体標識・非標識ホスト対を合成した (Figs. 6-8)。

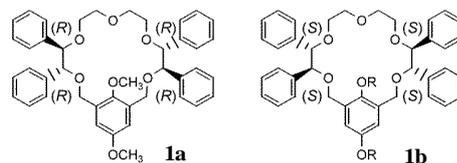


Fig. 6 クラウンエーテル型同位体標識・非標識ホスト対(1a, 1b) R = OCD₃

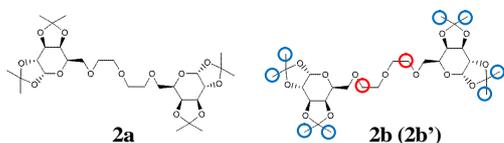


Fig. 7 ポタンド型同位体標識・非標識ホスト対(2a, 2b, 2b') 標識位置が異なるもの2種

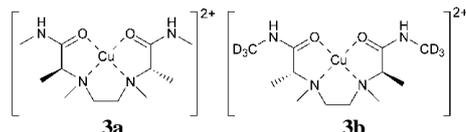


Fig. 8 アミノ酸のキラル認識用銅キラル錯体型同位体標識・非標識ホスト対 (3a, 3b)

(2) FABMS によるキラルホストのキラル識別能評価

キラル識別能評価を行った結果を Figs. 9 および 10 に示す。アミノ酸エステルの場合、置換基の大きさ、特にステレオセンターの近傍の空間占有が大きい場合にキラル選択性が大きくなるという、立体構造との相関が認められた。

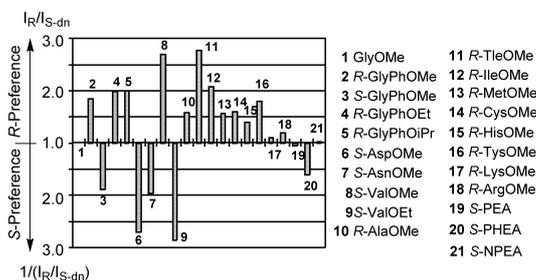


Fig. 9 ホスト対 1a/1b のキラルアンモニウムイオン類に対するキラル識別能

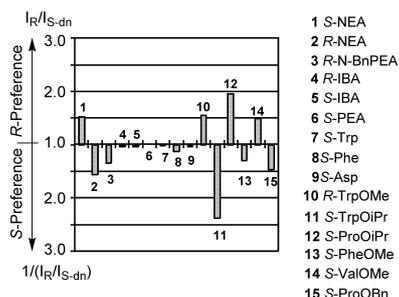


Fig. 10 ホスト対 2a/2b' のキラルアンモニウムイオン類に対するキラル識別能

一方、ポタンド型の場合は、2級アンモニウムイオンに対しても、キラル識別能を示した。これも、1a/1b の場合と同様に、ステレオセンターの近傍の空間占有が大きい場合にキラル選択性が大きくなった。一方、遊離のアミノ酸に対してはキラル識別能を見出すことはできなかった。標識位置の異なる場合(2b, エチレングリコール部位もしくは 2b', アセタールメチル基の場合)で、キラルアンモニウムイオン類に対するキラル識別能に差異は認

められなかった。

混合系でも、 $I(H+G)^+/I(H_{S-Dn}+G)^+ = I_R/I_{S-dn}$ は、単独ホスト系とかわらなかった。キラルホスト対 1 と 2 でピーク強度値の違いはあまり大きくなかった。澤田らによるゲストに同位体標識/非標識対を用いる場合とも良い一致を示した。

(3) ESIMS によるキラル識別能評価

遊離のアミノ酸は、FABMS ではピーク強度値が安定しなかったため、ESIMS で測定することとした。ホストには、2点での錯形成が期待できる光学活性四座配位子を有する銅キラル錯体 (3a/3b) を用いた (Table 1)。

Table 1 ホスト対 3a/3b の遊離アミノ酸類に対するキラル識別能

Host pair	Guest	$ I_{e100} $ value	I_R/I_{S-dn} Value
3a/3b	L-Ala	0.074	1.16
	L-Val	0.130	1.30
	L-Leu	0.078	1.17
	L-Ile	-0.075	0.86
	L-Tle	0.200	1.50
	L-Ser	0.120	1.27
	L-Thr	0.099	1.22
	L-Cyc	-	-
	L-Met	0.078	1.17
	L-Asp	-	-
	L-Glu	-	-
	L-Asn	-	-
	L-Gln	0.000	1.00
	L-Lys	-	-
	L-Arg	-	-
	L-Orn	0.120	1.27
	L-Phe	0.130	1.30
	L-Gly(Ph)	0.048	1.10
	L-Tyr	0.210	1.53
	L-Pro	0.370	2.17
	L-4-Hyp	0.370	2.17
L-His	0.043	1.09	
L-Trp	0.200	1.50	

遊離アミノ酸の中、3座配位子となる Asp, Glu, Asn, Lys および Arg では錯イオンは観測できなかった。芳香族置換基を有する場合に大きなキラル識別能が認められた。

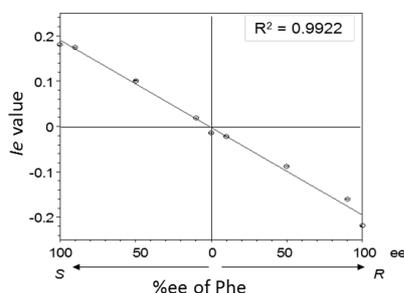


Fig. 11 フェニルアラニン (Phe) の光学純度と ESIMS による 3a/3b との錯イオン強度過剰量 (I_e) との相関関係

キラル識別能の大きな系についてはアミノ酸の光学純度とマススペクトル上のピーク過剰量に良好な直線相関関係が見出された。これを検量線とすることで、ESIMS のみで、アミノ酸の光学純度決定できる手法を確立することができた (Fig. 11)。

(4) FABMS による錯安定度定数決定法の確立

今回用いたキラルホスト **1a** および **2a** で、これまでと逆にゲストに同位体標識・非標識エナンチオマー対を用いて、ホストとそのゲストとの錯安定度定数 K_R および K_S を決定する方法を確立した。

キラルホストとラセミキラルゲストとのエナンチオ選択的錯形成平衡系では2つの平衡が起こる。それぞれの平衡定数を K_R と K_S とする。これとホストおよびゲストの初期濃度との系中で形成する錯体の関係式を、同位体標識・非標識ゲスト 1:1 混合物の初期濃度を一定にして、ホストの初期濃度を変えた際の FABMS による I_R/I_{S-dn} をプロットすると良い相関が得られた (Figs. 12, 13)。最小二乗法によるカーブフィッティングにより K_R と K_S を決定できた。それらの比は、NMR タイトレーション法で得た結果と良い一致を示した。

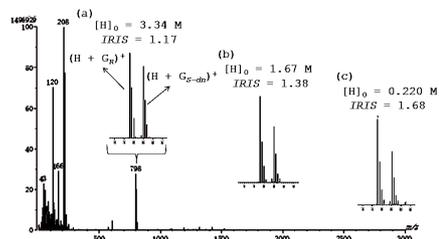


Fig. 12 マススペクトル ホスト **2a**, ゲスト PheOⁱPr (Cl). $[G]_0 = 0.334$ M. (a) $[H]_0 = 3.34$ M, (b) $[H]_0 = 1.67$ M, (c) $[H]_0 = 0.220$ M.

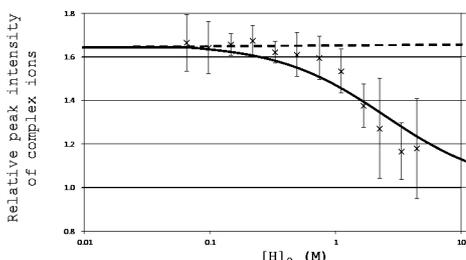


Fig. 13 ホストの初期濃度に対する FABMS による I_R/I_{S-dn} $[H]_0$, ホスト初期濃度; $[G_R^+]_0 = [G_{S-dn}^+]_0 = 0.334$ M; x, I_R/I_{S-dn} ; 曲線, 理論値

(5) FABMS による相対ピーク強度値 I_R/I_{S-dn} とゲストの立体因子との相関関係

前述したように FABMS で得られる2つのジアステレオマーの関係にある錯イオンの相対ピーク強度値 I_R/I_{S-dn} は、ゲストの置換基の立体構造に依存しているように見える。これを定式化することで、複数のキラルホスト対と混合してマススペクトルを測定するだけで、ゲストの絶対配置が推定できる可能性がある。

そこで、アミノ酸エステル (イソプロピルエステル) のアンモニウムイオンを力場計算で最適構造にした後、半経験分子軌道法と汎密度関数理論法 (DFT) による分子軌道法で置換基の立体因子を求めた (Table 2)。

Table 2. 立体因子 (PVP)

parts	PVP
H	5.82
CH	12.97
CH ₂	17.65
CH ₃	24.63
OH	15.50
NH ₂	20.29
OCH ₃	33.34
C=O	23.64

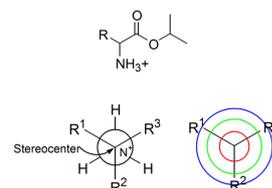


Fig. 14 ステレオセンターからの距離による置換基の立体因子分類

これらをステレオセンターから距離 (結合数) で分類し、各アミノ酸エステルアンモニウムイオンゲストに当てはめた (Fig 14)。これと絶対配置を加えたパラメーター群を使って、マススペクトルの結果との相関性を多変量解析ソフトで調べた結果、絶対配置でグループ分け出来ることが示唆された。ただし、採用した系の絶対数がかなり小さいので、今後、データを増やして精度を上げる必要があることが分かった。

(6) その他

新しいキラルホスト合成

酵素法などを用いて合成した糖質 (酸性糖) を原料によりキラル識別能の大きいホストの設計・合成も試みたが、マススペクトル上では錯イオンを観測できなかった。

MALDIMS を用いたキラル識別能評価

いくつかの液体マトリクスを調製し、FABMS と同じ試料調製条件で分析したが、錯イオンを検出することはできなかった。

5. 主な発表論文等

[学会発表] (計 17 件)

村上洋、静岡基博、田所宏基、正木久晴、伊藤哲也、桐生高明、木曾太郎、藤田孝輝、三國克彦、「微生物による D-グルコース、D-グルコン酸からのグルカル酸への変換反応経路の推定」、日本農芸化学会 2015 年度大会、2015 年 3 月 27 日、岡山大学津島キャンパス (岡山県岡山市)

桐生高明、駒大輔、木曾太郎、田中重光、中野博文、村上洋、「機能性ラクトビオン酸を生産する酢酸菌由来酸化酵素同定」、日本農芸化学会 2015 年度大会、2015 年 3 月 27 日、岡山大学津島キャンパス (岡山県岡山市)

桐生高明、木曾太郎、駒大輔、田中重光、植木将貴、湯口宣明、中野博文、村上洋、「酢酸菌休止菌体のイソマルトオリゴ糖類の酸化特性に関する研究」、2014 年 9 月 24 日、日本応用糖質化学会、朱鷺メッセ (新潟県新

潟市)

静間基博、川野真太郎、佐藤博文、松崎剛、朝野芳織、鈴木健之、小野大助、「高速原子質量分析法を用いた光学異性体認識平衡系の錯安定度定数決定法」、日本油化学会第53回年会、2014年9月10日、ホテルロイトン札幌(北海道札幌市)

佐藤博文、有田翔太、中小路崇、川野真太郎、小野大助、川崎英也、荒川隆一、三宅弘之、静間基博、「光学活性四座配位子-銅(II)-アミノ酸錯イオンの気相安定性へのキラリティーの影響」、第62回質量分析総合討論会、2014年5月16日、ホテル阪急エキスポパーク(大阪府吹田市)

佐藤博文、有田翔太、中小路崇、稲本正、松崎剛、朝野芳織、川崎英也、鈴木健之、三宅弘之、川野真太郎、小野大助、荒川隆一、静間基博、「FABおよびESIMSによる光学活性銅(II)錯体のエナンチオ選択的配位子交換検出」、第61回日本質量分析総合討論会、2013年9月10日、つくば国際会議場 エポカルつくば(茨木市つくば市)

静間基博、久井輝巨、佐藤博文、下村修、大高敦、野村良紀、小野大助、「C2 対称軸を有しない非環状キラルホストのアミノ酸エステルアンモニウムイオンに対するキラル識別能」、日本油化学会第52回年会、2013年9月4日、東北大学川内北キャンパス(宮城県仙台市)

中小路崇・静間基博、小野大助、三宅弘之、築部浩、川崎英也、荒川隆一、佐藤博文、「光学活性四座配位子-銅錯体によるアミン酸に対するキラル認識挙動」、第10回ホスト-ゲスト化学シンポジウム、2013年5月26日、和歌山大学(和歌山県和歌山市)

静間基博、藤野勇輝、佐藤博文、中野博文、小野大助、「クリックケミストリーを用いた複数の環状オリゴ糖の連結とその包接能」、第14回関西グライコサインエンスフォーラム、2013年5月25日、大阪大学会館 講堂(大阪府、豊中市)

中小路崇、静間基博、小野大助、三宅弘之、築部浩、川崎英也、荒川隆一、佐藤博文、「同位体標識質量分析法による光学活性錯体を用いたアミノ酸の光学純度決定」、第20回モレキュラーキラリティーシンポジウム(2013)、2013年5月10日、京都大学吉田キャンパス芝蘭会館 稲盛ホール(京都府京都市)

佐藤博文、中小路崇、三宅弘之、築部浩、川崎英也、荒川隆一、小野大助、静間基博、「光学活性銅錯体を用いた質量分析法による遊離アミノ酸の光学純度決定」、日本化学会第93春季年会、2013年3月24日、立命館大学(滋賀県草津市)

中小路崇、佐藤博文、三宅弘之、築部浩、川崎英也、荒川隆一、小野大助、静間基博、「光学活性銅錯体を用いた質量分析法による遊離アミノ酸の光学異性体識別」、日本化学会第93春季年会、2013年3月24日、立命館大学(滋賀県草津市)

静間基博、久井輝巨、藤原友希、赤瀬川嘉輝、佐藤博文、鈴木健之、大高敦、下村修、野村良紀、小野大助、「FABMSを用いた片末端に糖骨格を有する新規キラルホストのキラルアンモニウムゲストに対するキラル識別能評価とキラル固定相の応用」、日本化学会第93春季年会、2013年3月24日、立命館大学(滋賀県草津市)

中小路崇、佐藤博文、小野大助、三宅弘之、築部浩、稲本正、川崎英也、荒川隆一、静間基博、「光学活性銅錯体のアミノ酸に対する光学異性体識別能：マススペクトル法によるアプローチ」、日本油化学会フレッシュマンサミット OSAKA、2012年11月11日、近畿大学(大阪府東大阪市)

中小路崇、佐藤博文、三宅弘之、川崎英也、小野大助、荒川隆一、築部浩、静間基博、「光学活性四座配位子を有する銅錯体へのエナンチオ選択的錯形成挙動」、第23回基礎有機化学討論会、2012年9月19日、京都テルサ(京都市)

T. Nakakoji, H. Sato, H. Miyake, H. Kawasaki, R. Arakawa, D. Ono, M. Shizuma, "Enantioselective binding characteristics of amino acid to chiral copper(II) complex using electrospray ionization mass spectrometry coupling with the deuterium-labeled method", 19th International Mass Spectrometry Conference (IMSC2012), 2012年9月18日, 京都国際会議場(京都市)

M. Shizuma, H. Sato, T. Nakakoji, H. Kawasaki, K. Asano, T. Matsuzaki, T. Suzuki, K. Hirose, Y. Tobe, R. Arakawa, D. Ono, "Mass spectrometric approaches to enantioselective complexation system in solution", 19th International Mass Spectrometry Conference (IMSC2012), 2012年9月18日, 京都国際会議場(京都市)

6. 研究組織

(1) 研究代表者

静間 基博 (SHIZUMA, Motohiro)

地方独立行政法人大阪市立工業研究所・生物生活材料研究部・研究主任

研究者番号：40416318

(2) 研究分担者

木曾 太郎 (KISO, Taro)

地方独立行政法人大阪市立工業研究所・生物生活材料研究部・研究主任

研究者番号：90416313