

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 28 年 4 月 25 日現在

機関番号：14301

研究種目：基盤研究(B) (一般)

研究期間：2013～2015

課題番号：25293002

研究課題名(和文) 分子ひずみの付与と解消を機軸とする新規分子変換法の開発と生理活性物質創製

研究課題名(英文) Discovery of new reactions and utilities of 4-membered carbocycles based on their unique ring strains.

研究代表者

高須 清誠 (TAKASU, KIYOSEI)

京都大学・薬学研究科(研究院)・教授

研究者番号：10302168

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 14,800,000円

研究成果の概要(和文)：小員環が有する分子ひずみを精密に理解して利用することにより、革新的な合成反応開発と機能性物質創製を実践することを目指す。これまでの研究で集積した合成化学および生理活性物質創製の知見に立脚して、以下の成果を得た。(1) 塩基触媒による形式的[2+2]環化付加による多環シクロブタン合成法の開発、(2) シクロブテンの開環的4電子環状反応を利用した中員環合成と不斉記憶への応用、(3) シクロブタン形成を鍵とした天然物合成、(4) 小員環の独特な性質を利用した機能性分子開発。これらの成果により、分子ひずみの付与と解消が多様な分子の合成や設計に極めて有効であることが明らかになった。

研究成果の概要(英文)：Four-membered carbocyclic ring systems, including cyclobutanes and cyclobutenes, are one of fundamental and important structural units. Four-membered ring compounds are frequently found in natural and unnatural products displaying unique biological activities. In addition, cyclobutanes and cyclobutenes have been utilized as key intermediates in synthetic routes producing structurally complex targets because of their unique chemical transformation such as ring-opening and ring-expansion reactions. Despite their high utility, only a limited number of practical and efficient methods exist for their synthesis. We found several new chemistry of cyclobutanes, cyclobutenes and related substances. We also demonstrated its synthetic application to biologically active substances having 4-membered carbocycles.

研究分野：有機合成、構造化学

キーワード：有機合成 分子ひずみ シクロブタン 中員環 天然物合成 機能性分子 反応開発

1. 研究開始当初の背景

小員環は環ひずみに由来する独特な反応性を示すことから、有機合成において特徴的な合成シントーンとして利用される。また、また、環ひずみに伴って結合角や二面角などの構造パラメーターも特徴的であり、小員環分子は独特なコンホメーションを提供する分子骨格としても期待できる。

そのような小員環化合物の中で、シクロブタン(四員環炭化水素)は大学初修の有機化学の教科書においても比較的はじめに出現する基本構造であるにもかかわらず、その性質や構造についてあまり深く取り上げられない化合物群である。その最大の原因として、他の員数の環状化合物に比べ有用かつ大量に合成する方法が欠如しているからと考えられる。その結果、シクロブタンに関する応用研究が限られており、十分にその用途が開拓されていないと思われる。そこで我々は小員環炭化水素の潜在的有用性を発掘するべく、多官能性シクロブタン類の新規合成法や分子変換法の開発を足掛かりに、ユニークな機能を示す分子や医薬候補化合物の創製研究を継続的に展開している。

これまでの科学研究費支援の研究において、シリルエノールエーテルと α,β -不飽和エステルとの触媒的(2+2)環化付加による多置換シクロブタンの実践的合成法を明確にするとともに、それに関連する四員環合成法を報告している。また、それを基盤とする多成分反応への展開にも成功し、複雑な骨格を単純な基質から簡便に合成できることを明らかにした。また、これらの反応を利用して生理活性天然物や機能性分子の創製に適用してきた。しかし、いまだ四員環の化学的理解や応用研究は不十分であり、小員環の有用性や実用性をさらに開拓・拡張・深化すべきと考えた。

2. 研究の目的

小員環が有する分子ひずみを精密に理解して利用することにより、革新的な合成反応開発と機能性物質創製を実践することを目指とする。これまでの研究で集積した合成化学および生理活性物質創製の知見に立脚して、新たに以下の課題 ~ を立てた。

(1) 高エネルギー状態のポリエン中間体を活用する効率的な小員環合成反応の開発

基質の芳香族性や共役を一時的に解消した高エネルギー状態の中間体を設計することで、従来法では合成難易度の高い小員環を簡便に構築できることを明らかにする。

(2) シクロブタン環の全ての位置での位置選択的C-C切断法の確立

[2+2]環化付加で得られるシクロブタンの4本のC-C結合のうち3つの選択的切断法を開発し、新たな分子変換法に展開している。本研究では残る1つのC-C結合の切断法の検討と、シクロブタンを基質とする分子変換法の探索を行う。

(3) 高ひずみエネルギーをもつ小員環を中間体とする天然物合成や有機材料合成

研究で合成可能な高エネルギー状態の小員環成績体を鍵中間体とする生理活性多環式アルカロイドの合成と、研究を利用して有機EL材料として期待される官能性多環芳香族炭化水素の合成研究を実施し、本合成法の明確なアウトプット例を挙げ有用性を実証する。

(4) 小員環の独特な反応性と構造特性に基づく生体機能物質の設計と創出

高精度タンパク標識化およびpH応答型プロドラッグの設計を行い、小員環の生体機能材料としての利用法を提案する。

3. 研究の方法

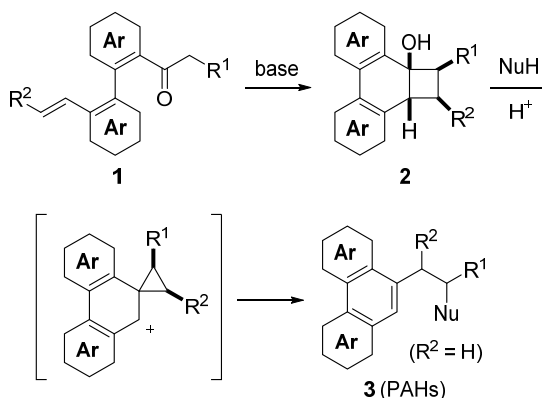
有機合成および医薬化学・材料科学において四員環分子の未開拓な反応性や機能を明らかにする。特に、「ひずみエネルギーの付与と解消」を分子活性化法の鍵とし、革新的な分子変換法や機能性分子の創製を検討した。

4. 研究成果

(1) 塩基触媒による形式的[2+2]環化付加

多環芳香族炭化水素(PAHs)の合成例は多数報告されているものの、置換基や複素原子を芳香環上の任意の位置に導入したPAHの精密合成法の開発は重要な課題である。我々は、2-アシル-2'-ビニルピアリール化合物から一挙にベンゾ縮環シクロブタノールを構築する塩基触媒反応を最近見出した。これらの反応を利用し、縮環様式ならびに置換様式の異なるPAH類の位置選択的合成法の検討を行った。

鈴木 宮浦カップリングにより容易に調製できるピアリール化合物1に塩基を作用させエノラートを発生させたとこ、速やかに2つのC-C結合が形成された多環性シクロブタノール2が生じた。つづいてシクロブタノール2を酸性条件で処理したところ、高収率で目的のPAH3が得られた(Scheme 1)。なお、本法では原料となるピアリール化合物を設計することで、PAHの置換・縮環様式の制御が可能であることが特徴である。1から2を与える反応機構を明らかにするため、立体



Scheme 1. 塩基触媒[2+2]環化付加反応

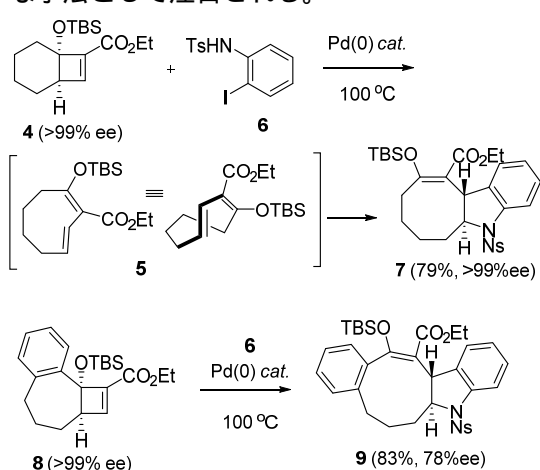
化学の収支を詳細に検討した結果、段階的にアニオンが求核付加する連続反応であることが明らかになった。本反応をさらに拡張し、光学活性ヘリセンや拡張 共役材料の合成にも成功した。

(2) シクロプテンの開環的 4π 電子環状反応を利用した中員環合成と不斉記憶

シクロプテンを加熱すると、 4π 電子環状反応が同旋的に進行し四員環のC-C結合が開裂し、1,3-ブタジエンが立体特異的に生成する。縮環シクロプテン4の電子環状反応が同旋的に進行すると環内に *trans*-二重結合を有する *cis,trans*-シクロオクタジエン5を生成することになるが、高度に歪んでおり電子環状反応成績体は認められない。しかし、この短寿命中間体5を外部反応剤で捕捉できれば、一般的に環化反応での合成が難しい中員環化合物の合成に利用できるのではないかと期待した。また、ここで想定される5は歪んだ *trans*-アルケン構造を環内に持つため、面性不斉を持つ可能性がある。すなわち、適切な反応を設定できれば、縮環シクロプテン4の不斉情報が短寿命中間体5の面性不斉に伝達され、生成物のキラリティに転写される不斉記憶型反応に適用できよう。

光学活性な縮環シクロプテン4と *o*-ヨードアニリン誘導体6をパラジウム触媒及び炭酸銀存在下、 100°C に加熱すると、中員環が縮環したインドリン7が不斉純度を全く損なうことなく、収率79%で得られた。また三環性シクロプテン8では、生成物9が83%収率、78%eeで得られた (Scheme 2)。この反応で部分的にラセミ化が進行したのは、短寿命中間体8の環の員数がより大きく、環反転がより容易になっているためであると考えられる。現在、開環反応の速度と面性不斉ラセミ化半減期を制御し、中員環不斉合成の基質汎用性の拡大を検討している。

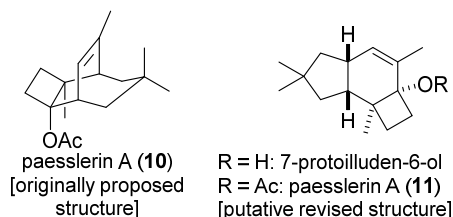
本成果は面性不斉を利用した不斉記憶型反応の革新的な例であり、中員環合成の新たな手法として注目される。



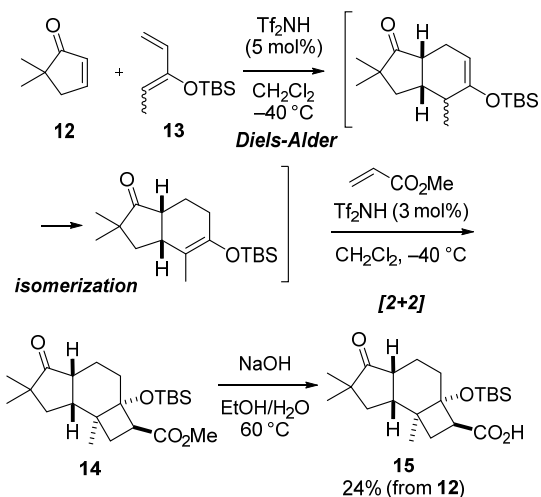
Scheme 2. シクロプテンの 4π 電子環状反応による中員環合成と不斉記憶型反応への展開

(3) シクロブタン形成を鍵とした天然物合成

Paesslerin A は、2001年に Parelmo らによって、*Alcyonium paessleri* より単離・構造決定されたセスキテルペノイドであり、ヒトの癌細胞に細胞毒性を示すことが報告されている。すでに我々は、触媒的多成分反応を利用して paesslerin A の提出構造10の短工程全合成を達成しているが、合成品の NMR データは天然物と一致しなかった。NMR データを詳細に解析した結果、paesslerin A の真の構造は、野副らによって *Fomitopsis insularis* の菌体より単離・構造決定された 7-protoilluden-6-ol のアセチル化体11に相当するのではないかと推定し、全合成により実証しようとした。



Ti_2NH が環化付加反応ばかりでなく、速度論的シリルエノールエーテルの異性化を触媒的に促進することを見出しており、これを組み入れた多成分反応の開発を企画し、11の骨格構築を検討した。 Ti_2NH 存在下、シクロペンテン12とシロキシジエン13をジクロロメタン中、 -40°C で反応させたのちに、ワンポットでアクリル酸メチルを加えると、目的の三環性化合物14が得られた (Scheme 3)。これを粗精製後、加水分解したところカルボン酸15が結晶として得られた。10グラム以上のスケールでも再現性良く15を得ることが可能であった。本反応では、ひとつの触媒が Diels-Alder 反応とシリルエノールエーテルの異性化、[2+2]環化付加という反応機構の異なる3つの反応を促進している。

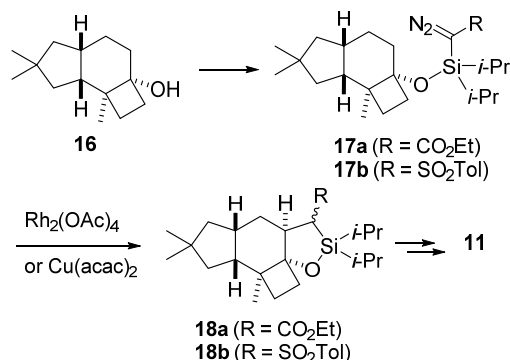


Scheme 3. 異性化を含む触媒的多成分反応

数工程を経て15を16に変換した後、核間位のヒドロキシ基を足掛かりにカルベン挿入反応を行った。すなわち、ケイ素で繋がれたジアゾアセテート17aを合成し、 $\text{Rh}_2(\text{Oct})_4$ を用いるC-H挿入反応によりエステル18aを得ることに成功した (Scheme 4)。ここで、

18a はエステル基を有するため、余分な炭素原子を減らす作業が必要となった。そこで、より効率的な合成を目指して、新たにエステルではなくトシル基を配向基に含む基質の C-H 挿入反応を計画した。合成した **17b** の C-H 挿入反応は、ロジウム触媒では全く進行しなかったが、Cu(acac)₂ を用いた時に **18b** が収率よく得られた。

シロキサ **18b** から数工程の分子変換をした結果、**11** の合成に成功した。**11** の NMR データは、Parelmo らの単離文献と一致した。よって、paesslerin A の真の構造は予想通り **11** であることを明らかにした。



Scheme 4. Paesslerin A の全合成

以上、Tf₂NH を用いる新規な多成分連続反応、およびケイ素で繋がれたジアゾシレート配向基とする C-H 挿入反応を鍵工程として、天然物の骨格を迅速に構築することに成功した。さらに、paesslerin A の予想構造を合成し、その真の構造を明らかにした。これまでに多様な酸化度をもつプロトイルダン型セスキテルペンが単離されており、それぞれ抗腫瘍、抗菌、抗酸化活性など様々な生物活性を示すことが報告されている。現在、種々の酸化度をもつ天然物および誘導体の合成研究を展開しており、シクロブタン環の医薬骨格としての利用を拡張していきたいと考えている。

また、シクロブタノールの開環反応を利用して抗腫瘍性アルカロイド tylopholine および類縁天然物の合成にも成功している。

(4) 小員環の独特な性質を利用した機能性分子開発

Scheme 1 に示す反応で合成したシクロブタノール **2** は酸性条件において四員環の開環が起こり、適切な求核剤と反応し **3** に変換されることを見出している。すでに我々は、この反応を利用し DNA 鎖を酸性条件下でのみ切断しうる生体機能性化合物の創製に成功している。化合物 **2** の上下の芳香環にそれぞれ電子求引性置換基と電子供与性置換基を導入した誘導体を合成した。この化合物はほとんど蛍光を示さないが、酸性条件で求核剤と反応させて **3** の構造に変化させると近赤外領域に特徴的な蛍光特性を示すことが明らかになった。この知見を利用すれば細胞中で利用できる pH 応答性蛍光プローブの設計が

できるものと期待している。

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 15 件)

Synthesis of Multisubstituted Silyloxy-based Donor-Acceptor Cyclobutanes by an Acid-Catalyzed [2+2] Cycloaddition, Takasu, K. *Israel J. Chem.* **2016**, *In press*. 査読有 DOI: [10.1002/ijch.201500096](https://doi.org/10.1002/ijch.201500096).

An Arylative Ring Expansion Cascade of Fused Cyclobutenes via Short-Lived Intermediates with Planar Chirality, Arichi, N.; Yamada, K.; Yamaoka, Y.; Takasu, K. *J. Am. Chem. Soc.* **2015**, *137* (30), 9579-9682. 査読有 DOI: [10.1021/jacs.5b06576](https://doi.org/10.1021/jacs.5b06576).

Asymmetric Total Synthesis of Tylophorine via a Formal [2+2] Cycloaddition Followed by Migrative Ring Opening of a Cyclobutane, Yamaoka, Y.; Taniguchi, M.; Yamada, K.; Takasu, K. *Synthesis* **2015**, *47*(18), 2819-2825. 査読有 DOI: [10.1055/s-0034-1380430](https://doi.org/10.1055/s-0034-1380430).

Organocatalytic Activation of the Leaving Group in the Intramolecular Asymmetric S_N2' Reaction, Kuroda, Y.; Harada, S.; Oonishi, A.; Yamaoka, Y.; Yamada, K.; Takasu, K. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, *54*(28), 8263-8266. 査読有 DOI: [10.1002/anie.201502831R2](https://doi.org/10.1002/anie.201502831R2)

The Development of a Brønsted Acid-promoted Ene-Ynamide Cyclization toward the Total Syntheses of Marinoquinolines A and C, and Aplidiopsamine A, Yamaoka, Y.; Yoshida, T.; Shinozaki, M.; Yamada, K.; Takasu, K. *J. Org. Chem.* **2015**, *80*(2), 957-964. 査読有 DOI: [10.1021/jo502467m](https://doi.org/10.1021/jo502467m)

Synthesis of Steroidal Derivatives Bearing a Small Ring Using a Catalytic [2+2] Cycloaddition and a Ring-Contraction Rearrangement, Arichi, N.; Hata, K.; Takemoto, Y.; Yamada, K.; Yamaoka, Y.; Takasu, K. *Tetrahedron* **2015**, *71*(2), 233-243. 査読有 DOI: [10.1016/j.tet.2014.11.065](https://doi.org/10.1016/j.tet.2014.11.065)

Synthetic Studies toward Penitrem E: Enantiocontrolled Construction of B-E Rings, Yoshii, Y.; Otsu, T.; Hosokawa, T.; Takasu, K.; Okano, K.; Tokuyama, K. *Chem. Commun.* **2015**, *51*(6), 1070-1073. 査読有 DOI: [10.1039/C4CC08505A](https://doi.org/10.1039/C4CC08505A)

Stereocontrolled Total Synthesis And Biological Evaluation of (-)- And (+)-Petrosin and Its Derivatives, Toya, H.; Satoh, T.; Okano, K.; Takasu, K.; Ihara, M.; Takahashi, A.; Tanaka, H.; Tokuyama,

H. *Tetrahedron* **2014**, 70(43), 8129-8141. 査読有 DOI: [10.1016/j.tet.2014.08.009](https://doi.org/10.1016/j.tet.2014.08.009)
Equilibration of the EtAlCl₂-Catalyzed [2 + 2] Cycloaddition of Silyl Enol Ethers: Diastereoselectivity Switch in the Synthesis of Fused Cyclobutanes, Hata, K.; Arichi, N.; Yamaoka, Y.; Yamada, K.; Takemoto, Y.; Takasu, K. *Asian J. Org. Chem.* **2014**, 3(6), 706-710. 査読有 DOI: [10.1002/ajoc.201402042](https://doi.org/10.1002/ajoc.201402042).
Synthesis of Functionalized Polycyclic Aromatic Compounds via a Formal [2+2]-cycloaddition, Nagamoto, Y.; Yamaoka, Y.; Fujimura, S.; Takemoto, Y.; Takasu, K. *Org. Lett.* **2014**, 16(3), 1008-1011. 査読有 DOI: [10.1021/ol403757e](https://doi.org/10.1021/ol403757e).
トリフリックイミドのオート・タンデム触媒作用を利用する有機合成, 高須清誠, *有機合成化学協会誌*, **2014**, 72(7), 770-780. 査読有 DOI: [10.5059/yukigoseikyokaishi.72.770](https://doi.org/10.5059/yukigoseikyokaishi.72.770)
Enhanced Rate and Selectivity by Carboxylate Salt as a Basic Co-catalyst in Chiral *N*-Heterocyclic Carbene-Catalyzed Asymmetric Acylation of Secondary Alcohols, Kuwano, S.; Harada, S.; Kang, B.; Raphael, O.; Yamaoka, Y.; Takasu, K.; Yamada, K. *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, 135, 11485-11488. DOI: [10.1021/ja4055838](https://doi.org/10.1021/ja4055838).
Kinetic resolution of secondary alcohols catalyzed by chiral phosphoric acids, Harada, S.; Kuwano, S.; Yamaoka, Y.; Yamada, K.; Takasu, K. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, 52, 10227-10230. 査読有 DOI: [10.1002/anie.201304281](https://doi.org/10.1002/anie.201304281)
Synthesis of 2,3,4,5-Tetra-substituted Pyrroles via a Base-Promoted Double Michael Reaction of Oxime-enoates with Nitroolefins, Kuroda, Y.; Imaizumi, K.; Yamada, K.; Yamaoka, Y.; Takasu, K. *Tetrahedron Lett.* **2013**, 54, 4073-4075. 査読有 DOI: [10.1016/j.tetlet.2013.05.100](https://doi.org/10.1016/j.tetlet.2013.05.100).
Selective Synthesis of Poly-Substituted Dihydroquinolines and α,β -Unsaturated Amidines by A Catalytic Reaction of Ynamides with Ketimines, Kuroda, Y.; Shindoh, N.; Takemoto, Y.; Takasu, K. *Synthesis* **2013**, 45, 2318-2326. 査読有 DOI: [10.1055/s-0033-1339191](https://doi.org/10.1055/s-0033-1339191).

[学会発表](計19件)

高須清誠 「開環的4電子環状反応を利用した有機合成」神戸薬科大学薬品化学セミナー(神戸) [招待講演], 2016.3.1
茂木雄三、下田和摩、山田健一、山岡庸介、高須清誠「パesslerin Aの全合成」第41回反応と合成の進歩シンポジウム(東大阪) 2015.10.26-27

Yuzo Mogi, Ken-ichi Yamada, Yousuke Yamaoka, Kiyosei Takasu 「Total Synthesis and Structural Revision of Paesslerin A」、International Symposium of the Phytochemical Society of Asia 2015 (ISPSA2015) (Tokushima), 2015.8.30-9.2
Yousuke Yamaoka, Nao Takeuchi, Ken-ichi Yamada, Kiyosei Takasu 「Efficient Synthesis of Nitrogen-containing Medium Rings with Ynamides」The 25th ISHC Congress (Santa Barbara, USA), 2015.8.23-28
高須清誠 「小員環炭化水素を構造素子とする創薬リード化合物の創製」第34回鐘庵社研究助成発表会(大阪) [招待講演], 2015.7.31
高須清誠 「「分子の気持ちを理解して、言うことを聞かせたい」という夢」セミナー化学千一夜「あすの化学への夢を語ろう」(津) [招待講演], 2015.6.19-20
有地法人、山田健一、山岡庸介、高須清誠 「面性不斉短寿命中間体を經由する縮環シクロブテンの環拡大反応」モレキュラーキラリティ 2015 (東京) 2015.6.12-13
Kiyosei Takasu 「SYNTHESIS OF POLYCYCLIC AROMATIC COMPOUNDS VIA A FORMAL [2+2]-CYCLOADDITION AND ITS SYNTHETIC APPLICATION TO ALKALOIDS」8th Singapore International Chemistry Conference (Singapore)[invited], 2014.12.14-17
高須清誠 「シクロブタンの合成化学～反応開発・全合成・機能性分子設計～」大塚 有機合成シンポジウム 2014 (徳島) [招待講演], 2014.9.16-17
山岡庸介、藤村駿、永本祐樹、岸田明日美、山田健一、竹本佳司、高須清誠 「効率的縮環シクロブタノール合成と多環芳香族炭化水素への応用」第12回次世代を担う有機化学シンポジウム(東京) 2014.5.23-24
高須清誠 「小員環炭化水素化学の発掘」有機合成2月セミナー「有機合成のニュートレンド2014」(大阪) [招待講演] 2014.2.4-5
Yuzo Mogi, Kazato Inanaga, Takayuki Ishii, Hidetoshi Tokuyama, Masataka Ihara, Yousuke Yamaoka, Ken-ichi Yamada, Kiyosei Takasu 「Synthetic Studies towards Protoilludane Terpenoids」The Eighth International Symposium on Integrated Synthesis (Nara) 2013.11.29-12.1
Yusuke Kuroda, Kazuto Imaizumi, Ken-ichi Yamada, Yousuke Yamaoka, Kiyosei Takasu 「Synthesis of 2,3,4,5-Tetra-substituted Pyrroles via

a Base-promoted Double Michael Reaction of Oxime-enoates」 The Eighth International Symposium on Integrated Synthesis (Nara) 2013.11.29-12.1

有地法人、畑健二、山田健一、山岡庸介、高須清誠「D環側鎖の配座制御を志向した小員環を有するステロイド類の合成」第104回有機合成シンポジウム(東京) 2013.11.6-7

Arichi, N.; Hata, K.; Yamada, K.; Yamaoka, Y.; Takasu, K. 「Syntheses of steroid derivatives bearing a small ring for the conformational fixation of D-ring side chain」 14th Tetrahedron Symposium Asia (Seoul, Korea) 2013.10.21-24

茂木雄三、稲永風人、石井崇之、徳山英利、井原正隆、山岡庸介、山田健一、高須清誠 「反応集積化によるプロトイルダン類の合成研究」第57回香料・テルペンおよび精油化学に関する討論会(埼玉) 2013.10.5-7

Yamaoka, Y.; Fujimura, S.; Nagamoto, Y.; Kishida, A.; Yamada, K.; Takasu, K. 「Base-Induced Stereoselective Formation of Benzo-fused Cyclobutanols from Biarylketones」 10th International Symposium on Carbanion Chemistry (Kyoto), [招待講演] 2013.9.23-26.

高須清誠 「小員環ひずみを利用する機能性分子の創製」東北薬科大学 創薬研究センター講演会(仙台) [招待講演] 2013.6.25

高須清誠 「マルチタスク触媒反応を利用する抗腫瘍活性テルペン paesslerin A の合成研究」新学術領域「反応集積化の合成化学」2013年度第一回成果発表会、2013.6.3-4

〔図書〕(計2件)

Yamaoka, Y.; Takasu, K. Catalytic [2+2] Cycloaddition of Silyl Enol Ethers, Yamaoka, Y. and Takasu, K. in *Methods and Applications of Cycloaddition Reactions in Organic Syntheses*, ed. by Nishiwaki, N. Wiley, New York, **2014**, pp.115-134.

Takasu, K. Reactions involving an α,β -Unsaturated Carbonyl Compound as Electrophilic Component with [2+2] Cycloaddition as the Key Step, in *Science of Synthesis (Multicomponent Reactions)*, **2013**, Thieme, pp.195-210.

〔産業財産権〕

出願状況(計 0件)

名称:

発明者:
権利者:
種類:
番号:
出願年月日:
国内外の別:

取得状況(計0件)

名称:
発明者:
権利者:
種類:
番号:
取得年月日:
国内外の別:

〔その他〕
ホームページ等

6. 研究組織

(1) 研究代表者

高須清誠 (TAKASU, Kiyosei)
京都大学・大学院薬学研究科・教授
研究者番号: 10302168

(2) 研究分担者

服部明 (HATTORI, Akira)
京都大学・大学院薬学研究科・准教授
研究者番号: 50300893

(3) 研究分担者

山岡庸介 (YAMAOKA, Yousuke)
京都大学・大学院薬学研究科・助教
研究者番号: 60624723