

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 27 年 5 月 13 日現在

機関番号：10101

研究種目：挑戦的萌芽研究

研究期間：2013～2014

課題番号：25670043

研究課題名(和文) ブラシリカルジンAをリード化合物とした新しい抗腫瘍剤および免疫抑制剤の開発

研究課題名(英文) Development of new antitumor agents and immunosuppressive agents using brasiliocardin-A as a lead compound

研究代表者

小林 淳一 (Kobayashi, Jun'ichi)

北海道大学・薬学研究科(研究院)・その他

研究者番号：90221241

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,000,000円

研究成果の概要(和文)：天然物ライブラリーの拡充を目的に広範な生物資源を対象として新規生物活性物質の探索を行い60個の新規化合物を単離、構造決定した他、以前研究代表者が単離した数種の生物活性物質については、未解明だった立体化学や活性発現の機構を明らかにすることができた。拡充した天然物ライブラリーおよび新たに単離したブラシリカルジンAおよび関連化合物から化学変換により調製したアナログを用いて新規System L 阻害物質の探索を行ったが、ブラシリカルジンAより活性の強い化合物を見い出すことはできなかった。

研究成果の概要(英文)：To increase the quantity of our natural products library, 60 new bioactive natural products were isolated from various biological resources and the structures were elucidated. Stereochemistry or mode of action of some known natural products, which were originally found by our group, were also elucidated. However, no System L inhibitor greater than brasiliocardin A was found from our natural products library and analogs prepared by chemical conversion from brasiliocardin A and its related known natural products.

研究分野：天然物化学

キーワード：ブラシリカルジンA 放線菌 Nocardia brasiliensis アミノ酸輸送体 System L 抗腫瘍剤 免疫抑制剤

1. 研究開始当初の背景

臓器移植後の拒絶反応抑制に用いられているシクロスポリン A やタクロリムス等の既存の免疫抑制剤は、カルシニューリンタンパクが果たしている正常な機能を抑えるため、腎障害や高血圧などの重篤な副作用が問題になっている。研究代表者らが放線菌 *Nocardia brasiliensis* より単離したブラシリカルジン A は、アミノ酸輸送体のひとつである System L の機能を阻害することにより、既存の免疫抑制剤に匹敵する強い免疫抑制活性を示すことが明らかになっている。

2. 研究の目的

ブラシリカルジン関連の新規化合物の探索、化学変換、モデル化合物の合成、遺伝子工学により得たアナログ化合物について構造活性相関を検討し、System L (Type-1) に特異的に作用する活性アナログを見い出すとともに、研代表者らが保持する天然物ライブラリーからアミノ酸輸送体の新たな阻害物質を開拓する。

3. 研究の方法

(1) ブラシリカルジン A アナログを用いた構造活性相関の検討

ブラシリカルジン A 生産菌 *Nocardia brasiliensis* を、液体培地を用いて培養する。

培養液をポリマー系の担体や逆相 HPLC 等を用いてブラシリカルジン A 関連化合物を分離し、各種スペクトルデータの解析から、絶対立体配置を含めて構造を明らかにする。

ブラシリカルジン A の化学変換により、糖鎖や置換基を、他の糖やアルキル基に置き換えた種々のアナログを調製する。また、ブラシリカルジン A のテルペノイド骨格を単純化した化合物やアミノ酸側鎖の構造を改変した種々のアナログを合成する。

調製した誘導体に加え、新たに単離、構造決定した天然アナログを用いて、構造活性相関を検討する。

(2) 天然物ライブラリーからの新たな System L 阻害物質の開拓

研究代表者が保存している新規骨格をもつ天然物ライブラリーについて、System L 阻害活性を指標にスクリーニングを行う。

新たに見出した System L の阻害物質について種々の誘導体を調製する。

(3) ブラシリカルジン A アナログ生産株の作製、異種株発現の検討

ブラシリカルジン A 生合成遺伝子を部分的に破壊あるいは改変した種々の変異株を作製し、アナログ化合物の単離、構造解析を行なう。

ブラシリカルジン A 生合成遺伝子を組み込んだ発現ベクターを作製する。

発現ベクターを大腸菌などに導入し、生合成酵素を異種菌株で発現させることより、ブラシリカルジン A を効率的に生産させる培養条件を検討する。

(4) System L 阻害物質をシーズとした活性アナログの創製

ブラシリカルジン A のアナログや、新たに見出した System L 阻害剤のアナログを用いた構造活性相関の検討、およびドッキングスタディの結果に基づき、System L (Type-1) に対して選択性を持つ優れた活性アナログの分子設計と調製を行なう。

見出した優れた System L (Type-1) 選択的阻害剤について、in vitro、in vivo での詳細な活性評価を行う。

4. 研究成果

(1) ブラシリカルジン A アナログを用いた構造活性相関の検討および (4) System L 阻害物質をシーズとした活性アナログの創製

ブラシリカルジン A 生産菌 *Nocardia brasiliensis* IFM 0406 株の培養液より、ブラシリカルジン A および既知のブラシリカルジン A 関連化合物を単離した。これら化合物の糖鎖や置換基を化学変換したアナログを調製し、System L 阻害活性評価の 1 次スクリーニングとして細胞毒性試験を行ったが、ブラシリカルジン A より強い活性を示す化合物は得られなかった。

(2) 天然物ライブラリーからの新たな System L 阻害物質の開拓

天然物ライブラリーの拡充を目的に研究を行った結果、以下の成果を得た。拡充した天然物ライブラリーについて、System L 阻害物質探索の 1 次スクリーニングとして細胞毒性試験を行ったが、顕著な活性を示す化合物は得られなかった。

Plakortis 属の海綿より、抗菌活性を示す新規オキシリピンのマンザメノン O、マンザメノン P、6-O-メチルマンザメノン K、6-O-エチルマンザメノン K を単離した。

Agelas 属の海綿より抗菌活性を示す新規プロモピロールアルカロイドのアゲラマジン A-E、2-プロモケラマジン、2-プロモ-9,10-ジヒドロケラマジン、タウロアジシン C および D、ナゲラミド I および U-Z、2,2'-ジプロモナゲラミド B、2-デプロモナゲラミド P、2-デプロモナゲラミド U、ムカナジン G、2-デプロモムカナジン G を単離した。

Hyrtios 属の海綿より抗菌活性を示す新規インドールアルカロイドのヒルチモミン D-K を単離した。

Spongiidae 科の海綿より抗菌活性を示す新規メロテルペンのナキジキノン S、ナキジノール C および新規アセチレン脂肪酸誘導体のタウロスポンジン B および C を単離した。

Isodon 属の植物より抗菌活性を示す新規ジテルペンのヒキオコシン A-I を単離した。

Amphidinium 属の渦鞭毛藻より抗菌活性を示す新規ポリケチドのアンフィジニン C-G を単離した。

Halichondria 属の海綿より抗菌活性を示す新規セスキテルペンのハリコナジン M-Q を単離した。

Triadenum 属の植物より抗菌活性を示す新規ベンゾフェノン誘導体のトリジャピン A-E を単離した。

以前に当研究室で *Amphidinium* 属の渦鞭毛藻より単離したポリケチドの amphidin A の絶対立体配置を、分光学的手法、合成化学的手法、計算化学的手法により明らかにし、全合成に向け分子の半分を合成した。

以前に当研究室で *Eugistoma* 属のホヤより単離した殺細胞活性を示すマクロリドの家ジマリド C の作用機序を明らかにした。

(3) ブラシリカルジン A アナログ生産株の作製、異種株発現の検討

ブラシリカルジン A の生合成遺伝子改変に向けて、次世代シーケンサーにより明らかにされているブラシリカルジン A 生産菌 *Nocardia brasiliensis* IFM 0406 株のゲノム情報を解析し、テルペノイド部分以外の部分の生合成に関与すると考えられる遺伝子配列の存在を確認したが、変異株の作製までには至らなかった。また、次世代シーケンサーによりゲノム情報が明らかにされている他の放線菌のうち、ブラシリカルジン A 生合成遺伝子と類似の遺伝子を持つ *Nocardia* 属放線菌 2 株について生産する成分を調べた結果、ブラシリカルジン A を生産していることが明らかになったが、新たなブラシリカルジン A 関連化合物を得ることはできなかった。

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 2 2 件)

1. Tanaka, N.; Asai, M.; Kusama, T.; Fromont, J.; Kobayashi, J. "Three new oxylipins from an Okinawan marine sponge *Plakortis* sp." *Tetrahedron Lett.* **2015**, *56*, 1388-1391. DOI: 10.1016/j.tetlet.2015.01.137 (査読有)
2. Kubota, T.; Iwai, T.; Ishiyama, H.; Sakai, K.; Gonoï, T.; Kobayashi, J. "Amphidin G, a putative biosynthetic precursor of amphidin A from marine dinoflagellate *Amphidinium* sp." *Tetrahedron Lett.* **2015**, *56*, 990-993. DOI: 10.1016/j.tetlet.2015.01.058 (査読有)
3. Oya, A.; Tanaka, N.; Kusama, T.; Kim, S.-Y.; Hayashi, S.; Kojima, M.; Hishida, A.; Kawahara, N.; Sakai, K.; Gonoï, T.; Kobayashi, J. "Prenylated benzophenones from *Triadenum japonicum*" *J. Nat. Prod.* **2015**, *78*, 258-264. DOI: 10.1021/np500827h (査読有)
4. Ishiyama, H.; Hangyou, M.; Nakatsu, A.; Mori, Y.; Kobayashi, J. "Synthesis of the C1-C7 and C8-C18 segments of *ent*-amphidin A" *Heterocycles* **2015**, *90*, 1245-1273. DOI: 10.3987/COM-14-S(K)107 (査読有)
5. Nakamura, K.; Kusama, T.; Tanaka, N.; Sakai, K.; Gonoï, T.; Fromont, J.; Kobayashi, J. "2-Debromonagelamide U, 2-debromomukanadin G, and 2-debromonagelamide P from marine

sponge *Agelas* sp." *Heterocycles* **2015**, *90*, 425-431. DOI: 10.3987/COM-14-S(K)38 (査読有)

6. Tanaka, N.; Suto, S.; Asai, M.; Kusama, T.; Takahashi-Nakaguchi, A.; Gonoï, T.; Fromont, J.; Kobayashi, J. "Halichonadins M-Q, sesquiterpenes from an Okinawan marine sponge *Halichondria* sp." *Heterocycles* **2015**, *90*, 173-185. DOI: 10.3987/COM-14-S(K)2 (査読有)

7. Tanaka, N.; Kobayashi, J. "Prenylated acylphloroglucinols and meroterpenoids from *Hypericum* plants" *Heterocycles* **2015**, *90*, 23-40. DOI: 10.3987/REV-14-SR(K)1 (査読有)

8. Kubota, T.; Iwai, T.; Sakai, K.; Gonoï, T.; Kobayashi, J. "Amphidinins C-F, amphidinolide Q analogs from marine dinoflagellate *Amphidinium* sp." *Org. Lett.* **2014**, *16*, 5624-5627. DOI: 10.1021/ol502685z (査読有)

9. Kusama, T.; Tanaka, N.; Sakai, K.; Gonoï, T.; Fromont, J.; Kashiwada, Y.; Kobayashi, J. "Agelamadins C-E, bromopyrrole alkaloids comprising oroidin and 3-hydroxykynurenine from a marine sponge *Agelas* sp." *Org. Lett.* **2014**, *16*, 5176-5179. DOI: 10.1021/ol502528m (査読有)

10. Kusama, T.; Tanaka, N.; Sakai, K.; Gonoï, T.; Fromont, J.; Kashiwada, Y.; Kobayashi, J. "Agelamadins A and B, dimeric bromopyrrole alkaloids from a marine sponge *Agelas* sp." *Org. Lett.* **2014**, *16*, 3916-3918. DOI: 10.1021/ol501664b (査読有)

11. Kazami, S.; Takaine, M.; Itoh, H.; Kubota, T.; Kobayashi, J.; Usui, T. "Iejimalide C is the potent V-ATPases inhibitor, and induces actin disorganization" *Biol. Pharm. Bull.* **2014**, *37*, 1944-1947. DOI: 10.1248/bpb.b14-00548 (査読有)

12. Iwai, T.; Kubota, T.; Kobayashi, J. "Absolute configuration of amphidin A" *J. Nat. Prod.* **2014**, *77*, 1541-1544. DOI: 10.1021/np5003065 (査読有)

13. Kusama, T.; Tanaka, N.; Takahashi-Nakaguchi, A.; Gonoï, T.; Fromont, J.; Kobayashi, J. "Bromopyrrole alkaloids from a marine sponge *Agelas* sp." *Chem. Pharm. Bull.* **2014**, *62*, 499-503. DOI: 10.1248/cpb.c14-00077 (査読有)

14. Tanaka, N.; Tsuji, E.; Sakai, K.; Gonoï, T.; Kobayashi, J. "Hikiokoshins A-I, diterpenes from the leaves of *Isodon japonica*" *Phytochemistry* **2014**, *102*, 205-210. DOI: 10.1016/j.phytochem.201403.001 (査読有)

15. Kubota, T.; Suzuki, H.; Takahashi-Nakaguchi, A.; Fromont, J.; Gonoï, T.; Kobayashi, J. "Taurospingins B and C, new acetylenic fatty acid derivatives possessing a taurine amide residue from a marine sponge of the family Spongiidae" *RSC Advances* **2014**, *4*, 11073-11079. DOI: 10.1039/C3RA47796G (査読有)

有)

16. Iwai, T.; Kubota, T.; Fromont, J.; Kobayashi, J. "Nagelamide I and 2,2'-dibromonagelamide B, new dimeric bromopyrrole-imidazole alkaloids from a marine sponge *Agelas* sp." *Chem. Pharm. Bull.* **2014**, *62*, 213-216. DOI: 10.1248/cpb.c13-00821 (査読有)
17. Suzuki, H.; Kubota, T.; Takahashi-Nakaguchi, A.; Fromont, J.; Gonoï, T.; Kobayashi, J. "Nakijiquinone S and nakijinol C, new meroterpenoids from a marine sponge of the family Spongiidae" *Chem. Pharm. Bull.* **2014**, *62*, 209-212. DOI: 10.1248/cpb.c13-00810 (査読有)
18. Tanaka, N.; Momose, R.; Takahashi-Nakaguchi, A.; Gonoï, T.; Fromont, J.; Kobayashi, J. "Hyrtimomines, indole alkaloids from Okinawan marine sponges *Hyrtios* spp." *Tetrahedron* **2014**, *70*, 832-837. DOI: 10.1016/j.tet.2013.12.032 (査読有)
19. Tanaka, N.; Kusama, T.; Takahashi-Nakaguchi, A.; Gonoï, T.; Fromont, J.; Kobayashi, J. "Nagelamides X-Z, dimeric bromopyrrole alkaloids from a marine sponge *Agelas* sp." *Org. Lett.* **2013**, *15*, 3262-3265. DOI: 10.1021/ol401291n (査読有)
20. Tanaka, N.; Momose, R.; Takahashi, Y.; Kubota, T.; Takahashi-Nakaguchi, A.; Gonoï, T.; Fromont, J.; Kobayashi, J. "Hyrtimomines D and E, bisindole alkaloids from a marine sponge *Hyrtios* sp." *Tetrahedron Lett.* **2013**, *54*, 4038-4040. DOI: 10.1016/j.tetlet.2013.05.073 (査読有)
21. Tanaka, N.; Kusama, T.; Takahashi-Nakaguchi, A.; Gonoï, T.; Fromont, J.; Kobayashi, J. "Nagelamides U-W, bromopyrrole alkaloids from a marine sponge *Agelas* sp." *Tetrahedron Lett.* **2013**, *54*, 3794-3796. DOI: 10.1016/j.tetlet.2013.05.023 (査読有)
22. Tanaka, N.; Asai, M.; Takahashi-Nakaguchi, A.; Gonoï, T.; Fromont, J.; Kobayashi, J. "Manzamenone O, new trimeric fatty-acid derivative from a marine sponge *Plakortis* sp." *Org. Lett.* **2013**, *15*, 2518-2521. DOI: 10.1021/ol4009975 (査読有)

〔学会発表〕(計33件)

1. 久保田高明(小林淳一), 沖縄産 Spongiidae 科海綿由来の新規メロテルペノイド Nakijiquinone S および Nakijinol C の構造, 日本薬学会第 135 年会, 2015 年 3 月 27 日, デザインクリエイティブセンター(兵庫県神戸市)
2. 金尚永(小林淳一), センリョウ科植物ヒトリシズカ(*Chloranthus japonicus*)の成分について, 日本薬学会第 135 年会, 2015 年 3 月 27 日, デザインクリエイティブセンター(兵庫県神戸市)
3. 草間大志(小林淳一), 沖縄産 *Agelas* 属海綿より単離した新規プロモピロールアルカロイドの構造, 日本薬学会第 135 年会, 2015

- 年 3 月 27 日, デザインクリエイティブセンター(兵庫県神戸市)
4. 久保田高明(小林淳一), 沖縄産 Spongiidae 科海綿より単離した新規アセチレン脂肪酸誘導体 taurospongins B および C の構造, 第 20 回天然薬物の開発と応用シンポジウム, 2014 年 11 月 6 日, 東京大学弥生講堂(東京都文京区)
5. 草間大志(小林淳一), 沖縄産 *Agelas* 属海綿より単離した新規プロモピロールアルカロイド Agelamadins C-E の構造, 第 53 回日本薬学会中国四国支部学術大会, 2014 年 11 月 5 日, 広島国際会議場(広島県広島市)
6. 大屋厚(小林淳一), ミズオトギリ *Triadenum japonicum* 由来の新規 benzophenone 誘導体の構造, 第 20 回天然薬物の開発と応用シンポジウム, 2014 年 11 月 5 日, 東京大学弥生講堂(東京都文京区)
7. 草間大志(小林淳一), 沖縄産 *Agelas* 属海綿より単離した新規プロモピロールアルカロイドの構造, 第 56 回天然有機化合物討論会, 2014 年 10 月 17 日, 高知県立県民文化ホール、三翠園(高知県高知市)
8. 久保田高明(小林淳一), *Amphidinium* 属渦鞭毛藻より単離した新規ポリケチドの構造, 第 56 回天然有機化合物討論会, 2014 年 10 月 15 日, 高知県立県民文化ホール(高知県高知市)
9. 久保田高明(小林淳一), 沖縄産 *Agelas* 属海綿由来の新規二量体型プロモピロールアルカロイドの構造, 日本生薬学会第 61 回年会, 2014 年 9 月 13 日, 福岡大学薬学部(福岡県福岡市)
10. 長谷川由季(小林淳一), ドクウツギ科植物ドクウツギ(*Coriaria japonica*)の成分研究, 日本生薬学会第 61 回年会, 2014 年 9 月 13 日, 福岡大学薬学部(福岡県福岡市)
11. 金尚永(小林淳一), センリョウ科植物ヒトリシズカ(*Chloranthus japonicus*)の成分について, 日本生薬学会第 61 回年会, 2014 年 9 月 13 日, 福岡大学薬学部(福岡県福岡市)
12. 草間大志(小林淳一), Structures of new bromopyrrole alkaloids from an Okinawan marine sponge *Agelas* sp., The 8th JSP-CCTCNM-KSP joint symposium on pharmacognosy, 2014 年 9 月 13 日, 福岡大学薬学部(福岡県福岡市)
13. 田中直伸(小林淳一), Structures of hikiokoshins A-I, diterpenes from the leaves of *Isodon japonicus*, The 8th JSP-CCTCNM-KSP joint symposium on pharmacognosy, 2014 年 9 月 13 日, 福岡大学薬学部(福岡県福岡市)
14. 金尚永(小林淳一), Studies on the constituents of *Chloranthus japonicus* sieb., 2014 Annual meeting of the American society of pharmacognosy, 2014 年 8 月 4 日, Oxford Conference Center (Oxford, MS, USA)
15. 田中直伸(小林淳一), Meroterpenoids from *Hypericum* plants, 2014 Annual meeting of the American society of pharmacognosy, 2014 年 8

月4日 ,Oxford Conference Center(Oxford, MS, USA)

16. 長谷川由季(小林淳一), ドクウツギ科植物ドクウツギ(*Coriaria japonica*)の成分研究, 日本生薬学会北海道支部第38回例会, 2014年5月24日, 札幌コンベンションセンター(北海道札幌市)

17. 大屋厚(小林淳一), オトギリソウ科植物ミズオトギリより単離した新規ベンゾフェノン誘導体の構造, 日本生薬学会北海道支部第38回例会, 2014年5月24日, 札幌コンベンションセンター(北海道札幌市)

18. 金尚永(小林淳一), センリョウ科植物 *Chloranthus japonicus* の成分について, 日本生薬学会北海道支部第38回例会, 2014年5月24日, 札幌コンベンションセンター(北海道札幌市)

19. 中村健太(小林淳一), 沖縄産 *Agelas* 属海綿より単離した新規プロモピロールアルカロイドの構造, 日本生薬学会北海道支部第38回例会, 2014年5月24日, 札幌コンベンションセンター(北海道札幌市)

20. 田中直伸(小林淳一), 沖縄産 *Plakortis* 属海綿より単離したオキシリピン manzamenone O の構造, 日本生薬学会第134年会, 2014年3月29日, 熊本市総合体育館(熊本県熊本市)

21. 久保田高明(小林淳一), 沖縄産 *Amphimedon* 属海綿由来の新規マンザミン関連アルカロイド Zamamiphidin A の構造, 日本生薬学会第134年会, 2014年3月29日, 熊本市総合体育館(熊本県熊本市)

22. 小林淳一(小林淳一), 沖縄産海綿由来の海洋天然分子の構造と生物活性, 日本生薬学会第134年会, 2014年3月28日, 熊本大学文学部(熊本県熊本市)

23. 田中直伸(小林淳一), オトギリソウ属植物成分の構造と生物活性, 第5回食品薬学シンポジウム, 2013年9月18日, 京都大学薬学部記念講堂(京都府京都市)

24. 田中直伸(小林淳一), 沖縄産 *Hyrtilis* 属海綿より単離した新規ビスインドールアルカロイドの構造, 第55回天然有機化合物討論会, 2013年9月18日, 同志社大学寒梅館(京都府京都市)

25. 草間大志(小林淳一), 沖縄産 *Agelas* 属海綿より単離した新規プロモピロールアルカロイドの構造, 第55回天然有機化合物討論会, 2013年9月18日, 同志社大学寒梅館(京都府京都市)

26. 内田貴久(小林淳一), アンフィジニン A の立体化学解明を目指した合成研究, 日本生薬学会第60回年会, 2014年9月8日, 北海道医療大学(北海道当別市)

27. 田中直伸(小林淳一), 沖縄産 *Hyrtilis* 属海綿 SS-305 より単離した新規β-カルボリンアルカロイドの構造, 日本生薬学会第60回年会, 2014年9月7日, 北海道医療大学(北海道当別市)

28. 久保田高明(小林淳一), 沖縄産 *Plakortis*

属海綿由来の新規ポリケタイド Manzamenone L-N の構造, 日本生薬学会第60回年会, 2014年9月7日, 北海道医療大学(北海道当別市)

29. 石山玄明(小林淳一), ケラマミン C 絶対体配置解明のための全合成, 日本生薬学会第60回年会, 2014年9月7日, 北海道医療大学(北海道当別市)

30. 大屋厚(小林淳一), ミズオトギリ *Triadenum japonicum* より単離した新規ベンゾフェノン誘導体の構造, 日本生薬学会第60回年会, 2014年9月7日, 北海道医療大学(北海道当別市)

31. 草間大志(小林淳一), 沖縄産 *Agelas* 属海綿より単離した新規プロモピロールアルカロイド nagelamide U-Z の構造, 日本生薬学会第60回年会, 2014年9月7日, 北海道医療大学(北海道当別市)

32. 辻依利(小林淳一), シソ科ヤマハッカ属植物ヒキオコシより単離した新規ジテルペンの構造, 日本生薬学会第60回年会, 2014年9月7日, 北海道医療大学(北海道当別市)

33. 小林淳一(小林淳一), 創薬を目指した生物活性天然物質の探索研究, 日本生薬学会第60回年会, 2014年9月7日, 北海道医療大学(北海道当別市)

〔図書〕(計0件)

〔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:
出願年月日:
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

小林 淳一 (KOBAYASHI, Jun'ichi)
北海道大学・大学院薬学研究院・特任教授
研究者番号: 90221241

(2)研究分担者

なし

(3)連携研究者

久保田 高明 (KUBOTA, Takaaki)
北海道大学・大学院薬学研究院・准教授
研究者番号： 60399954

石山 玄明 (ISHIYAMA, Haruaki)
北海道大学・大学院薬学研究院・助教
研究者番号： 70333622

田中 直伸 (TANAKA, Naonobu)
徳島大学・大学院薬学研究院・助教
研究者番号： 40455598