

## 科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 29 年 6 月 23 日現在

機関番号：17301

研究種目：基盤研究(B) (一般)

研究期間：2014～2016

課題番号：26293028

研究課題名(和文) ゲフィチニブ耐性非小細胞肺癌に有効なEGFRチロシンキナーゼ阻害剤の開発

研究課題名(英文) Development of EGFR-Tyrosine Kinase Inhibitors Effective for Non-Small Cell Lung Cancer Resistant to Gefitinib

研究代表者

岩尾 正倫 (IWAO, Masatomo)

長崎大学・工学研究科・教授

研究者番号：00100892

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 13,200,000円

研究成果の概要(和文)： 海洋天然物ラメラリンNの構造改変により、薬剤耐性変異を持つ上皮成長因子受容体(EGFR)に有効な新規チロシンキナーゼ阻害剤(TKI)の開発を試みた。その結果、A環部酸素上に水溶性アミノアルキル基を持つラメラリンN及びアザラメラリンN誘導体が、ゲフィチニブ耐性の二重変異EGFR(L858R/T790M)に対して酵素レベルで顕著な阻害活性を示すことが明らかになった。さらに、それらの化合物はオシメルチニブ耐性の三重変異EGFR(L858R/T790M/C797S)を形質導入したBa/F3細胞に対して、EGFR依存的な増殖抑制活性を示した。

研究成果の概要(英文)： A new class of epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitors (EGFR-TKIs) effective against the drug-resistant EGFR mutants has been developed via structural modification of the marine natural product lamellarin N and its lactam congener azalamellain N. Thus, the designed analogues possessing water-solubilizing aminoalkyl group(s) at the A-ring of their pentacyclic lamellarin core exhibited potent inhibitory activity against the gefitinib-resistant EGFR(L858R/T790M) double mutant in enzyme assay. Moreover, these compounds effectively suppressed proliferation of Ba/F3 cells, which were transduced with the osimertinib-resistant EGFR(L858R/T790M/C797S) triple mutant, in EGFR-dependent manner.

研究分野：創薬化学

キーワード：非小細胞肺癌 EGFR-TKI L858R/T790M変異 L858R/T790M/C797S変異 ゲフィチニブ耐性 オシメルチニブ耐性 ラメラリン アザラメラリン

### 1. 研究開始当初の背景

肺がんの80%は非小細胞肺がんであり、その20~30%に上皮成長因子受容体(Epidermal Growth Factor Receptor: EGFR)の遺伝子変異が認められる。主要な変異はEGFRキナーゼドメインのL858R変異である。この変異によりEGFRから核への細胞増殖シグナル伝達が恒常的に活性化し、細胞ががん化する。このような活性化変異EGFRを持つ非小細胞肺がんに対しては、ゲフィチニブやエルロチニブのようなアニリノキナゾリン骨格を持つ可逆型チロシンキナーゼ阻害剤(第一世代EGFR-TKI)が顕著な抗腫瘍効果を示す[*Science* **2004**, *304*, 1497-1500] (図1)。しかしながら、これらの薬剤を継続的に使用すると、多くの場合1年程度でEGFRに二次的なT790M変異(ゲートキーパー変異)が起り、第一世代EGFR-TKIは無効となる。

この二重変異EGFR(L858R/T790M)に対処するため、ゲフィチニブの骨格にマイケル受容体を組み込んだ非可逆型阻害剤アファチニブ(第二世代EGFR-TKI)が開発された[*Oncogene* **2008**, *27*, 4702-4711] (図1)。本薬剤はそのマイケル受容体部分が、EGFRキナーゼドメインCys797と共有結合を形成するため、第一世代EGFR-TKIに比較して、さらに強い抗腫瘍活性を示す。しかしながら、アファチニブはEGFR(L858R/T790M)のみならず、正常細胞にも存在する野生型EGFR(WT)も強く阻害するため、薬剤の血中濃度を十分に高めることができず、二重変異EGFRを持つ非小細胞肺がんに対しては、十分な治療効果を示すには至っていない。

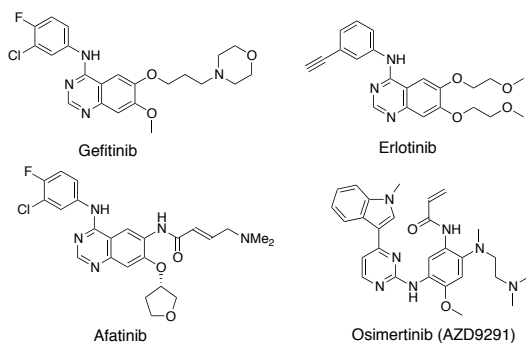


図1. 非小細胞肺がん治療薬 (EGFR-TKI)

一方、最近になってEGFR(L858R/T790M)を選択的かつ強力に阻害する第三世代EGFR-TKIとして、ピリミジン骨格を持つ非可逆型阻害剤オシメルチニブ(AZD9291)が開発された[*Cancer Discov.* **2014**, 1047-1061] (図1)。この薬剤は、米国FDAにより画期的治療薬として迅速審査の対象となり、本課題研究が進行中の2015年11月にEGFR-T790M陽性変異非小細胞肺がん治療薬として認可された。また本邦においても2016年5月より臨床使用が可能となっている。しかしながら、オシメルチニブに対しても耐性を示す三重変異EGFR(L858R/T790M/C797S)を持つ非小

細胞肺がんが最近報告された[*Nat. Med.* **2015**, *21*, 560-562]。新たなC797S変異は阻害剤のマイケル受容体と反応するCys797の変異であるため非可逆型阻害剤は無効となる。一方、C797S変異に対しては可逆型阻害剤が有効と考えられるが、現在臨床応用されている可逆型EGFR-TKIはいずれも無効である。最近になって、新たにアロステリック阻害剤EAI045が開発されたが、本薬剤は抗体薬セツキシマブの併用でのみ有効と報告されている[*Nature* **2016**, *534*, 129-132]。今後オシメルチニブの臨床応用により、三重変異EGFRを持つ非小細胞肺がんが顕在化してくると予想される。従って、三重変異EGFRに有効な、あるいは三重変異を引き起こさない、新規な可逆型EGFR-TKIの開発は重要と考えられる。

### 2. 研究の目的

海洋天然物ラメラリンNはがんやアルツハイマー病に関わるキナーゼ類(CDK1/cyclin B, CDK5/p25, GSK-3 $\alpha/\beta$ , PIM1, DYRK1A, CLK3等)を非選択的に強く阻害することが知られている[*Marine Drugs* **2008**, *6*, 514-527] (図2)。研究代表者らは、ラメラリンの持つ特異な軸不斉構造を制御する事により、キナーゼ阻害選択性を発現させることに成功した[*J. Med. Chem.* **2013**, *56*, 7289-7301]。また、Ruchirawatらは、ラメラリンNのラクトン環をラクタム環に置換したアザラメラリンNが、GSK-3 $\beta$ に対してラメラリンNを凌ぐ顕著な阻害活性を示すことを明らかにした[*Chem. Asian J.* **2015**, *10*, 2631-2650] (図2)。さらに研究代表者らは、文部科学省新学術領域研究・がん支援「化学療法支援活動」によるスクリーニングの結果、ラメラリンNがEGFR(L858R/T790M)のキナーゼ活性を阻害することを見出した(未発表)。本研究では、これらの先行研究に基づき、ラメラリンおよびアザラメラリン骨格を持ち、耐性変異EGFRに有効な可逆型チロシンキナーゼ阻害剤を創出することを目的とした。

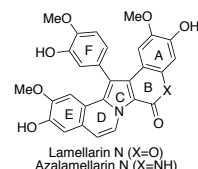


図2. ラメラリンNおよびアザラメラリンN

### 3. 研究の方法

本研究は合成グループと活性評価グループとの共同研究により実施した。新規EGFR-TKIの分子設計ならびに合成は、研究代表者(岩尾)と研究分担者(福田・石橋)が行った。合成化合物のキナーゼ阻害活性評価ならびにBa/F3細胞を用いたEGFR阻害活性評価は連携研究者である岩手医科大学の上原教授・西谷講師らが行った。

## 4. 研究成果

### 分子設計

高活性 EGFR-TKI 創出のため、まずヒット化合物ラメラリン N の EGFR (L858R/T790M) に対する阻害モードを検証した。EGFR (L858R/T790M/V948R) キナーゼドメインとゲフィチニブとの共結晶 X 線構造 [PDB ID: 4I22] のゲフィチニブをラメラリン N で置換し、MOE プログラムを用いて複合体の最適化を行った (図 3)。その結果、ラメラリン N は、平面 5 環性骨格の E 環部を ATP 結合ポケット奥の疎水性領域に、A 環部を親水性開口部に配向させ結合していることが明らかになった。また、ラクトン環 (B 環) カルボニル基はヒンジ領域にある Met793 と、E 環部の 8 位ヒドロキシ基は Lys745-Asp855 塩橋部の Asp855 と、F 環部 13 位ヒドロキシ基は活性化ループの Arg841 と水素結合していることも明らかになった。一方、A 環部置換基と特定のアミノ酸残基との相互作用は認められず、A 環部については多様な修飾が可能と推測された。

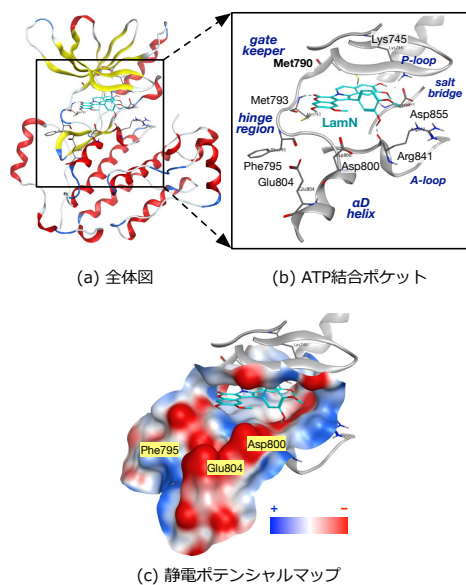


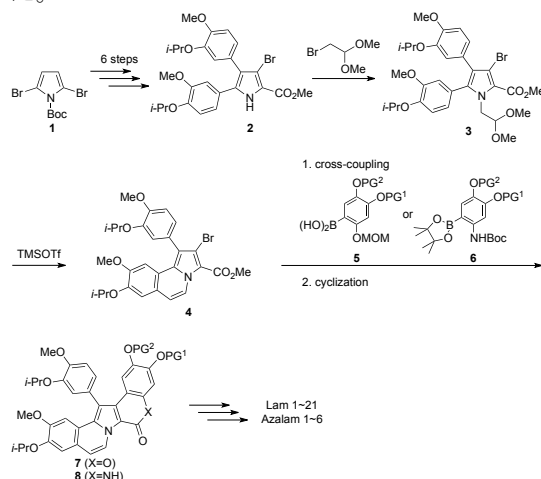
図 3. ドッキングモデル

さらに詳しく見ると、A 環部が配向した ATP 結合ポケット開口部付近に、Phe795, Asp800, Glu804 で構成された小ポケットが存在することが明らかになった。このポケットは負に帯電しているため、ラメラリンの A 環部に正に帯電可能な置換基を導入すれば、静電相互作用あるいは水素結合により、活性が向上するものと期待した。そこで、ラメラリン N の A 環部の酸素官能基上に種々のアミノアルキル基を導入したアナログを合成し評価することとした。また、アザラメラリン N についても同様の構造展開を行うこととした。

### 合成

A 環部改変ラメラリン N およびアザラメラリン N 誘導体の合成は、研究代表者らが独自に開発したラメラリンのモジュール合成法

[*J. Org. Chem.* **2014**, *79*, 529-537] を改良することにより達成した (式 1)。市販のピロールから大量合成可能な化合物 **1** を出発物質とし、既知の四置換ピロール誘導体 **2** を六段階で合成した。その後、**2** のピロール窒素をプロモアセトアルデヒドジメチルアセタールでアルキル化し、化合物 **3** へと変換した。さらに、化合物 **3** を TMSOTf で処理することにより、三環性鍵中間体 **4** を高収率で得た。その後、本中間体とボロン酸 **5** またはピナコールボレート **6** とを鈴木-宮浦カップリングさせることにより、ラメラリン誘導体 **7** およびアザラメラリン誘導体 **8** をそれぞれ合成した。その後、**7** および **8** の A 環部酸素上の保護基 (PG<sup>1</sup>, PG<sup>2</sup>) を選択的に脱保護し、得られたフェノール誘導体をさらに官能化することにより多様なラメラリン N 誘導体 (Lam 1~21) およびアザラメラリン N 誘導体 (Azalam 1~6) を合成した。側鎖に塩基性官能基を持つ化合物については、水溶性のトリフルオロ酢酸塩またはメタンスルホン酸塩として単離した。本手法により合成し、活性評価を行った化合物の構造式を図 4 に示した。



式 1. A 環部改変ラメラリン N およびアザラメラリン N 誘導体の合成法

### キナーゼ阻害活性評価

図 4 に示した化合物について、まず、野生型 EGFR (WT) および二重変異 EGFR (L858R/T790M) のキナーゼドメインを用いた酵素レベルでの阻害活性評価を行った (表 1)。IC<sub>50</sub> とは酵素活性を 50% 阻害する薬剤濃度であり、この値が低いほど薬剤の活性は高い。コントロールとしては第一世代 EGFR-TKI ゲフィチニブおよび第二世代 EGFR-TKI アファチニブを用いた。本実験により、以下のことが明らかになった。

- (1) 単純なラメラリン N 誘導体 (Lam 1, 3 等) は 1000 nM 以下の濃度では活性を示さなかったが、カチオン性のアミノアルキル側鎖を持つラメラリン N 誘導体 (Lam 11, 12, 14, 19, 21 等) が良好な阻害活性を示した。

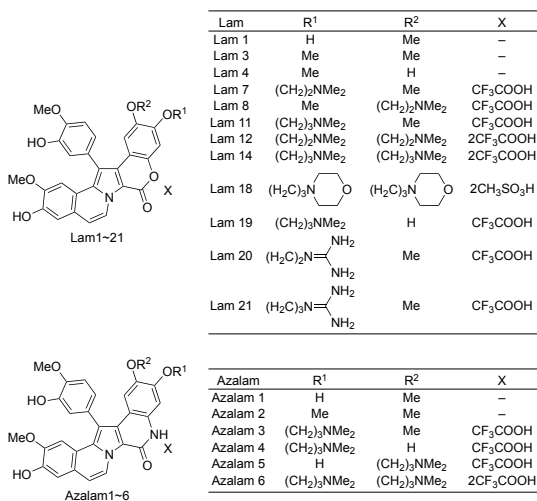


図4. 合成・評価したラメラリンおよびアザラメラリン誘導体

表1. EGFR キナーゼ阻害活性

Inhibitor	IC <sub>50</sub> (nM, in vitro kinase assay)	
	EGFR (WT)	EGFR (L858R/T790M)
Lam 1	> 1000	> 1000
Lam 3	> 1000	> 1000
Lam 4	249.1	396.7
Lam 7	595.4	559.8
Lam 8	842.3	> 1000
Lam 11	215.4	188.3
Lam 12	190.6	232.9
Lam 14	31.8	8.9
Lam 18	> 1000	> 1000
Lam 19	47.8	82.6
Lam 20	> 1000	> 1000
Lam 21	47	39
-----		
Azalam 1	307.7	134.8
Azalam 2	259	65.3
Azalam 3	15.5	5.7
Azalam 4	24.7	10.2
Azalam 5	23.6	16.6
Azalam 6	4.6	1.7
-----		
Gefitinib	4.0	> 1000
Afatinib	< 1.0	3.8

- 特に Lam 14 は、EGFR(L858R/T790M) に対して非可逆型阻害剤アファチニブに匹敵する活性を示した (IC<sub>50</sub>=8.9 nM)。また、本化合物はアファチニブとは異なり WT よりも L858R/T790M に対して選択的な阻害活性を示した。
- アザラメラリン N 誘導体 (Azalam 1~6) は、相当する置換様式を持つラメラリン N 誘導体よりも、さらに高い阻害活性を示した。

#### Ba/F3 細胞を用いた活性評価

薬剤の酵素レベルでの活性は、その薬剤の細胞膜透過性やオフターゲット阻害等により、必ずしも細胞レベルの活性には直結しない。そこで、キナーゼ阻害剤の細胞レベルでの評価法として有効性が確立している形質導入 Ba/F3 細胞を用いた EGFR 阻害活性評価を行った。マウス前リンパ球 B 細胞 (Ba/F3 細胞) は、インターロイキン 3 (IL-3) の存

在下でのみ増殖可能である。一方、EGFR 遺伝子を形質導入した Ba/F3 細胞は、IL-3 が存在しなくても EGFR 依存的に増殖が可能となる。そこに EGFR-TKI を加えると Ba/F3 は増殖できなくなるが IL-3 を加えると EGFR-TKI が存在しても増殖は可能となる。このような性質を利用して EGFR-TKI の細胞レベルでの活性や特異性の評価が可能となる [Proc. Nat. Acad. Sci. **1988**, *85*, 9312-9316; Cancer Res. **2005**, *65*, 8968-8974]。

今回、二重変異 EGFR(L858R/T790M) ならびに三重変異 EGFR(L858R/T790M/C797S) 遺伝子を、それぞれ形質導入した Ba/F3 に対するラメラリン類 (Lam 11, 12, 14, 19) およびアザラメラリン類 (Azalam 1, 2, 3, 6) の増殖抑制活性評価を行った。コントロールとしては、第一世代 EGFR-TKI ゲフィチニブ、第二世代 EGFR-TKI アファチニブ、および第三世代 EGFR-TKI オシメルチニブを用いた。本実験により、以下のことが明らかになった。

- 二重変異 EGFR(L858R/T790M) を持つ Ba/F3 細胞に対して、-IL-3 の条件下でラメラリン類はアファチニブと同程度の活性を、またアザラメラリン類はオシメルチニブに匹敵する活性を示した (表2)。しかしながら、これらの化合物においては +IL-3 条件下においても Ba/F3 細胞増殖の回復が認められず、EGFR(L858R/T790M) 形質導入 Ba/F3 細胞の増殖抑制には EGFR 以外のオフターゲットが関与していることが示唆された。

表2. EGFR(L858R/T790M) 形質導入 Ba/F3 細胞に対する増殖抑制活性

Inhibitor	IC <sub>50</sub> (μM)	
	-IL-3	+IL-3
Lam 11	4.50	4.51
Lam 12	0.32	0.50
Lam 14	0.81	0.97
Lam 19	0.96	3.05
-----		
Azalam 1	0.0093	0.037
Azalam 2	0.0076	0.011
Azalam 3	0.046	0.18
Azalam 6	0.90	0.91
-----		
Gefitinib	> 10	> 10
Afatinib	0.29	4.56
Osimertinib	0.0077	4.54

- 三重変異 EGFR(L858R/T790M/C797S) を持つ Ba/F3 細胞に対して、非可逆型阻害剤であるアファチニブやオシメルチニブの活性は大幅に減弱した (表3)。しかしながら、可逆型阻害剤であるラメラリン類やアザラメラリン類においては、そのような活性の減弱は認められず、むしろ活性の向上が認められた。さらに、各化合物において +IL-3 条件下で Ba/F3 細胞増殖の回復が認められ、増殖抑制に EGFR(L858R/T790M/C797S) の阻害が関わっていることが明らかになった。

表 3. EGFR (L858R/T790M/C797S) 形質導入 Ba/F3 細胞に対する増殖抑制活性

Inhibitor	IC <sub>50</sub> (μM)	
	-IL-3	+IL-3
Lam 11	0.66	4.36
Lam 12	0.11	0.65
Lam 14	0.16	0.90
Lam 19	0.24	1.83
Azalam 1	0.0067	0.032
Azalam 2	0.0074	0.026
Azalam 3	0.041	0.13
Azalam 6	0.86	0.92
Gefitinib	4.74	8.34
Afatinib	0.97	1.85
Osimertinib	0.78	4.32

### 考察

本研究は、二重変異 EGFR (L858R/T790M) に有効な可逆型阻害剤の創製研究から始まった。その結果創出された A 環部改変ラメラリン類およびアザラメラリン類が EGFR (L858R/T790M) のキナーゼ活性を酵素レベルで強く阻害することが明らかになった。しかしながら、Ba/F3 細胞実験により、細胞レベルでは EGFR (L858R/T790M) の活性を十分に抑制できないことも明らかになった。これは、細胞内の高 ATP 濃度条件では、可逆型阻害剤であるラメラリン類やアザラメラリン類は ATP と十分に競合できないためと考えられる。EGFR (L858R/T790M) は ATP に対して非常に高い親和性を示すことが知られており、細胞増殖抑制に必要な可逆型阻害剤の IC<sub>50</sub> は 200 pM 以下と予想されている [Proc. Nat. Acad. Sci. 2008, 105, 2070-2075]。細胞内で EGFR (L858R/T790M) を阻害するためには、さらなる活性の向上が必要である。

一方、興味深いことに、今回合成したラメラリン類やアザラメラリン類は、三重変異 EGFR (L858R/T790M/C797S) に対しては、細胞レベルにおいても十分に阻害可能であることが明らかになった。その原因としては、変異により生じた Ser797 の OH とラメラリン F 環部 13 位 OH との水素結合が EGFR (L858R/T790M/C797S) との親和性の向上に寄与しているためと予想している (ドッキングシミュレーションより)。従って、F 環部 13 位 OH や周辺部の構造改変により、さらなる活性や選択性の向上が期待される。今後は、このような観点から研究を進め、治療困難な三重変異 EGFR を持つ非小細胞肺癌の治療薬 (第四世代 EGFR-TKI) の創出に繋がりたいと考えている。

### 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 4 件)

- ① Tsutomu Fukuda, Takatoshi Katae, Issei Harada, Masatomo Iwao, Synthesis of Lamellarins via Regioselective Assembly of 1,2-Diarylated [1]Benzopyrano[3,4-*b*]pyrrol-4(3*H*)-one Core、

*Heterocycles*, 査読有、Vol. 95, No. 2, 2017, pp. 950-971、

DOI:10.3987/COM-16-S(S)63

- ② Tsutomu Fukuda, Mizuho Anzai, Masatomo Iwao, Regioselective Synthesis of 2,4-Differentially Arylated Pyrroles and Its Application to the Synthesis of Lamellarins, *Heterocycles*, 査読有、Vol. 93, No. 2, 2016, pp. 593-612、DOI:10.3987/COM-15-S(T)49
- ③ Tsutomu Fukuda, Daichi Sato, Masatomo Iwao, A Synthesis of Lamellarins via Regioselective Assembly of 1,2,3-Differentially Substituted 5,6-Dihydropyrrolo[2,1-*a*]isoquinoline Core, *Heterocycles*, 査読有、Vol. 91, No. 4, 2015, pp. 782-794、DOI:10.3987/COM-15-13188
- ④ Laura Hoffmeister, Tsutomu Fukuda, Gerit Pototschnig, Alois Fürstner, Total Synthesis of an Exceptional Brominated 4-Pyrone Derivative of Algal Origin: An Exercise in Gold Catalysis and Alkyne Metathesis, *Chemistry - A European Journal*, 査読有、Vol. 21, No. 12, 2015, pp. 4529-4533、DOI:10.1002/chem.201500437

[学会発表] (計 20 件)

- ① 吉岡直樹、松尾祐理、松岡冬樹、福田勉、岩尾正倫、BIQ 骨格を持つ新規トポイソメラーゼ I 阻害剤の設計・合成・活性評価、第 34 回メディシナルケミストリーシンポジウム、平成 28 年 1 月 30 日～1 月 2 日、つくば国際会議場 (茨城県つくば市)
- ② 吉岡美妃子、白川千尋、福田勉、岩尾正倫、軸不斉構造を持つ 12-および 16-クロロラメラリン N 誘導体の合成と分割、第 46 回複素環化学討論会、平成 28 年 9 月 26 日～28 日、金沢歌劇座 (石川県金沢市)
- ③ 高翔、吉田祐樹、福田勉、岩尾正倫、海洋天然物ラメラリン N の 20 位および 21 位改変アナログの合成研究、第 53 回化学関連支部合同九州大会、平成 28 年 7 月 2 日、北九州国際会議場 (福岡県北九州市)
- ④ 中原茜、吉田昇太、安在瑞穂、福田勉、石橋郁人、岩尾正倫、アザラメラリン N 誘導体の効率的合成、第 53 回化学関連支部合同九州大会、平成 28 年 7 月 2 日、北九州国際会議場 (福岡県北九州市)
- ⑤ 白川千尋、吉岡美妃子、福田勉、岩尾正倫、光学活性ハロゲノラメラリン N の合成と分割、日本化学会 第 96 春季年会 (2016)、平成 28 年 3 月 24 日～27 日、同志社大学京田辺キャンパス (京都府京田辺市)
- ⑥ 福田勉、白川千尋、岩尾正倫、軸不斉を

持つプロモラメラリンN誘導体の合成と光学分割、第45回複素環化学討論会、平成27年11月19日～21日、早稲田大学国際会議場（東京都新宿区）

- ⑦ 徳島慶治、福田勉、岩尾正倫、6-ハロゲンラメラリンN誘導体の合成、日本化学会 第95春季年会（2015）、平成27年3月26日～29日、日本大学理工学部船橋キャンパス（千葉県船橋市）
- ⑧ 原田一生、片江貴俊、福田勉、岩尾正倫、[1]ベンゾピラノ[3,4-b]ピロール-4(3H)-オンを鍵中間体とするラメラリン合成(2)、日本化学会 第95春季年会（2015）、平成27年3月26日～29日、日本大学理工学部船橋キャンパス（千葉県船橋市）
- ⑨ 片江貴俊、原田一生、福田勉、岩尾正倫、[1]ベンゾピラノ[3,4-b]ピロール-4(3H)-オンを鍵中間体とするラメラリン合成(1)、日本化学会 第95春季年会（2015）、平成27年3月26日～29日、日本大学理工学部船橋キャンパス（千葉県船橋市）
- ⑩ 佐々木翔、夏井裕子、仲山隆太、藤秀人、福田勉、石橋郁人、岩尾正倫、高活性トポイソメラーゼI阻害剤BBPIの水溶性誘導体の設計・合成・評価、第32回メディシナルケミストリーシンポジウム、平成26年11月26日～28日、神戸国際会議場（兵庫県神戸市）
- ⑪ 安在瑞穂、福田勉、岩尾正倫、2,4-ジアリールピロール誘導体の位置選択的合成法の開発と応用、第44回複素環化学討論会、平成26年9月10日～12日、札幌市民ホール（北海道札幌市）
- ⑫ 梅木鉄平、徳島慶治、福田勉、岩尾正倫、海洋天然物ラメラリンNのA環部改変アナログの効率的合成、第44回複素環化学討論会、平成26年9月10日～12日、札幌市民ホール（北海道札幌市）
- ⑬ 岩尾正倫、海洋天然物ラメラリンを先導物質とする抗がん剤探索、文科省新学術領域研究・がん支援「化学療法基盤支援活動」第3回シンポジウム アカデミアからの抗がん剤創薬に向けて 天然物の有効利用、平成26年5月12日、万国津梁館（沖縄県名護市）

〔産業財産権〕

○出願状況（計1件）

名称：第四世代 EGFR チロシンキナーゼ阻害剤  
発明者：岩尾正倫、福田勉、石橋郁人、上原至雅、西谷直之、奥裕介、旦慎吾、矢守隆夫  
権利者：国立大学法人 長崎大学、学校法人 岩手医科大学、公益財団法人 がん研究会  
種類：特許

番号：特願 2017-64866

出願年月日：平成29年3月29日

国内外の別：国内

○取得状況（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：特許

番号：特許第5888702号

取得年月日：平成28年2月26日

国内外の別：国内

〔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・工学研究科・教授

研究者番号：00100892

(2)研究分担者

福田 勉 (FUKUDA, Tsutomu)

長崎大学・工学研究科・助教

研究者番号：80295097

石橋 郁人 (ISHIBASHI, Fumito)

長崎大学・水産・環境科学総合研究科・教授

研究者番号：10192486

(平成27年度より参加)

(3)連携研究者

海野 英昭 (UNNO, Hideaki)

長崎大学・工学研究科・助教

研究者番号：10452872

上原 至雅 (UEHARA, Yoshimasa)

岩手医科大学・薬学部・教授

研究者番号：50160213

西谷 直之 (NISHIYA, Naoyuki)

岩手医科大学・薬学部・講師

研究者番号：10286867