

科学研究費助成事業（科学研究費補助金）研究成果報告書

平成 25 年 6 月 10 日現在

機関番号：82601

研究種目：基盤研究（B）

研究期間：平成 20 年度 ～ 平成 24 年度

課題番号：20390038

研究課題名（和文） フェノール性抗酸化剤をテンプレートとした生活習慣病の予防および治療薬の開発

研究課題名（英文） Studies on synthetic antioxidants for prevention of oxidative stress-related diseases

研究代表者

福原 潔 (FUKUHARA KIYOSHI)

国立医薬品食品衛生研究所・有機化学部・室長

研究者番号：70189968

研究成果の概要（和文）：酸化ストレスは多くの生活習慣病の発症と進行の原因となっている。我々は酸化ストレスに対して予防効果を有する天然抗酸化剤の構造に着目し、カテキンをテンプレートとした生活習慣病の予防および治療薬について検討を行った。その結果、カテキンにアミロイドβに親和性を有する側鎖を導入した平面型カテキン誘導体およびニンヒドリンを付加させた化合物はアミロイドに由来する神経細胞毒性を強力に抑制した。

研究成果の概要（英文）：The development of antioxidants with strong radical-scavenging activities has attracted considerable attention in recent years for preventing oxidative stress related diseases. We focused on the chemical modification of natural catechin to improve its pharmacological properties with the aim of developing clinically useful chemopreventive agents. Treatment of catechin with ketone by way of an Oxa-Pictet-Spengler reaction enabled the structure of catechin to be planar. Thus synthesized planar catechin analogues showed strong antioxidative activity. We also synthesized catechin analogues (CN) having ninyhydrin structure. These catechin analogues significantly blocked the self-aggregation of β-amyloid and reduced the neuronal viability loss evoked by β-amyloid.

交付決定額

（金額単位：円）

	直接経費	間接経費	合計
2008 年度	3,200,000	0	3,200,000
2009 年度	2,900,000	0	2,900,000
2010 年度	2,900,000	0	2,900,000
2011 年度	2,900,000	0	2,900,000
2012 年度	2,900,000	0	2,900,000
総計	14,800,000	0	14,800,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：薬学・創薬化学

キーワード：抗酸化剤, カテキン, 酸化ストレス, アルツハイマー病

1. 研究開始当初の背景

近年、生活習慣病の原因として注目されているメタボリック症候群は、腹腔内脂肪蓄積を基盤病態とし、糖尿病、高血圧、脂質代謝異

常が同一個体に重積する症状であるが、病態の進行には活性酸素が決定的な影響を与えていることが明らかとなってきた。従ってこれらの疾病のリスクを軽減させる為には活性酸素

の消去が必要であり、近年は多くの天然抗酸化成分が注目されるようになった。また、天然抗酸化成分には抗酸化作用以外の様々な生物活性も確認され、それが生活習慣病の予防に大きく影響を与えていることも報告されている。しかしながら、天然抗酸化剤の構造を基にした予防薬・治療薬は未だ開発されていない。

2. 研究の目的

本研究は天然抗酸化剤の多様な生物活性に着目し、カテキンおよびレスベラトロールをファーマコフォアとした生活習慣病の予防および治療薬を開発する。具体的には我々が開発した天然抗酸化剤の誘導体（レスベラトロール誘導体、平面型カテキン誘導体およびビタミンE誘導体）の多様な生物活性に着目し、対象とする生活習慣病への治療効果を最大限に発揮させる目的で、生物活性のさらなる増強および薬物動態の制御に有効な誘導化を行う。そして各病態に対する治療効果を明らかにすることによって医薬品としての有効性を評価する。

(1) C型肝炎の肝癌への移行の予防薬、脳・心血管系疾患改善薬として生物活性および薬物動態の制御された平面型カテキン誘導体の設計と合成を行う。

(2) レスベラトロールの構造変換(水酸基の位置および数の変換)を行うことにより、糖尿病および脳心血管系疾患の予防および治療薬の設計と合成を行う。

(3) 合成した化合物について、抗酸化能の解析および目的とする疾患の予防および治療に関連する生物試験を行い、医薬品としての有効性を評価する。

3. 研究の方法

申請者が開発した天然カテキンのクロマン骨格(AC環)とカテコール(B環)を平面に固定化する方法を利用して誘導体の合成を行う。本方法は、天然カテキンにケトン反応させて平面化を行うことから、ラジカル消去活性の向上および標的臓器への選択性を目的とした置換基をケトン誘導体として導入する。また、カテキンの反応特性を利用した新規誘導化についても検討する。

合成した化合物は活性酸素のモデル化合物を用いてラジカル消去活性の速度論的解析を行う。また、アルツハイマー病の予防薬として合成した化合物については、アミロイドβの凝集と神経細胞毒性に対する抑制効果についても検討する。

4. 研究成果

(1) 肝臓をターゲティングとした平面型カテキン誘導体として、長さ及び構造の異

なるアルキル側鎖(C1~C9)を導入して脂溶性を増強させた肝排泄型の平面型カテキン誘導体を合成した。また、C型肝炎ウイルスの膜から発生する活性酸素は肝癌への移行原因となるが、この活性酸素を強力に阻害できる抗酸化剤として、塩基性置換基および酸性置換基を側鎖に導入した平面型カテキン誘導体を合成した。合成した平面型カテキン誘導体の抗酸化活性を解析した結果、平面型カテキン誘導体は比較的短いアルキル側鎖(C2~C5)を導入するとラジカル消去活性が増強することがわかった。また、塩基性置換基を有する平面型カテキン誘導体は天然カテキンと比べて200倍以上の強力なラジカル消去活性を有することがわかった。癌細胞(HL60)に対する増殖阻害作用を解析した結果、脂溶性を増強させた平面型カテキン誘導体はアルキル側鎖を長くすると増殖阻害作用が増強し、C6,C7で最も強力な阻害効果を示した。

(2) アミロイドβをターゲティングとしたアルツハイマー型痴呆の予防薬の検討を行った。アルツハイマー病で特徴的に発現するアミロイドβ蛋白は、凝集して老人斑を形成するが、この過程で発生する活性酸素が脳神経細胞障害を引き起こすことが明らかになっている。そこで、アミロイドβに対する強い親和性によって老人斑への凝集を阻害し、さらに活性酸素を消去して脳神経細胞障害を予防する新しい平面型カテキン誘導体を設計・合成した。本化合物は天然カテキンよりも強力なラジカル消去活性を示した。また、アミロイドβの凝集作用に対する阻害効果をチオフラビンT法で解析した結果、凝集阻害作用が報告されている天然ポリフェノールよりも、本化合物はさらに強力にアミロイドβの凝集を阻害することが明らかになった。

(3) カテキンにAβの凝集を阻害する構造としてプロトンドナーとアクセプターの両方を併せ持つニンヒドリン骨格を導入した化合物(1)を設計・合成し、抗酸化活性およびAβに対する作用を明らかにした。カテキンとニンヒドリンを1ステップにて反応後、HPLCにて精製し収率81%で1を得た。MassおよびNMRで構造解析した結果、1はニンヒドリンがカテキンのA環とC環に架橋結合している構造であることがわかった。活性酸素のモデルラジカルと1との反応について速度論的解析を行ったところ、カテキンの約2倍のラジカル消去活性を示した。また、Aβの凝集に対する阻害効果をチオフラビンT法によって解析すると、カテキンはAβの凝集に殆ど影響を与えないのに対して、1は強力に凝集を阻害した。そこで、次にAβの凝集によって引き起こされる神経細胞毒性に対する1の阻害効果を検討した。そ

の結果、神経細胞(SH-SY5Y)をA β 存在下で培養すると細胞毒性がみられるが、1を添加すると毒性は大きく軽減された。一方、カテキンはA β による神経細胞毒性に殆ど影響を与えなかった。以上、カテキンにニンヒドリンを付加させた1は強力な抗酸化作用を示すとともに、A β の凝集反応の抑制とアミロイド繊維の溶解を促進し、A β の凝集に由来する神経細胞毒性を大きく軽減したことからアルツハイマー病の酸化ストレスを介した脳機能障害の予防薬として期待される。

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 17 件)

- 1) Fukuhara, K., Ohno, A., Ota, Y., Senoo, Y., Maekawa, K., Okuda, H., Kurihara, M., Okuno, A., Niida, S., Saito, Y., Takikawa, O., NMR-based metabolomics of urine in a mouse model of Alzheimer's disease: identification of oxidative stress biomarkers, *J Clin Biochem Nutr.*, 査読有, **52**, 2013, 133-138, DOI: 10.3164/jcfn.12-118
- 2) T. Kawashima, S. Manda, Y. Uto, K. Ohkubo, H. Hori, K. Matsumoto, K. Fukuhara, N. Ikota, S. Fukuzumi, T. Ozawa, K. Anzai, I. Nakanishi, Kinetics and Mechanism for the Scavenging Reaction of the 2,2-Diphenyl-1-picrylhydrazyl Radical by Synthetic Artepillin C Analogues, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, 査読有, **85**, 2012, 877-883, DOI: 10.1246/bcsj.20120005
- 3) K. Inami, Y. Ishizuka, M. Furukawa, I. Nakanishi, K. Ohkubo, K. Fukuhara, S. Fukuzumi, M. Mochizuki, Chlorine atom substitution influences radical scavenging activity of 6-chromanol, *Bioorg. Med. Chem.*, 査読有, **20**, 2012, 4049-4055, DOI: 10.1016/j.bmc.2012.05.008
- 4) Y. Ishii, K. Inoue, S. Takasu, M. Jin, K. Matsushita, K. Kuroda, K. Fukuhara, A. Nishikawa, T. Umemura, Determination of Lusidin-specific DNA adducts by liquid chromatography with tandem mass spectrometry in the livers and kidneys of rats given Lucidin-3-O-primeveroside, *Chem. Res. Toxicol.*, 査読有, **25**, 2012, 1112-1118, DOI: 10.1021/tx300084p
- 5) A. Ohno, T. Kawanishi, H. Okuda, K. Fukuhara, K.: A New Approach to Characterization of Insulin Derived from Different Species Using 1H-NMR Coupled with Multivariate Analysis, *Chem. Pharm. Bull.*, 査読有, **60**, 2012, 320-324, DOI: <http://dx.doi.org/10.1248/cpb.60.320>
- 6) Y. Demizu, K. Okuhira, H. Motoi, A. Ohno, T. Shoda, K. Fukuhara, H. Okuda, M. Naito, M. Kurihara, Design and synthesis of estrogen receptor degradation inducer based on a protein knockdown strategy, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 査読有, **22**, 2012, 1793-1796, DOI: dx.doi.org/10.1016/j.bmcl.2011.11.086
- 7) K. Imai, I. Nakanishi, A. Anzai, T. Ozawa, N. Miyata, S. Urano, H. Okuda, A. Nakamura, K. Fukuhara, Synthesis and enhanced radical scavenging activity of a conformationally constrained epigallocatechin analogue, *Chem. Lett.*, 査読有, **40**, 2011, 1417-1419, DOI: 10.1246/cl.2011.1417
- 8) N. Ieda, H. Nakagawa, T. Horinouchi, T. Peng, D. Yang, H. Tsumoto, T. Suzuki, K. Fukuhara, N. Miyata, Peroxynitrite generation from a NO-releasing nitrobenzene derivative in response to photoirradiation, *Chem. Comm.* 査読有, 2011, 6449-6451, DOI: 10.1039/C1CC11681A
- 9) K. Fukuhara, A. Ohno, Y. Ando, T. Yamoto, H. Okuda, A 1H NMR-based Metabolomics Approach for Mechanistic Insight into Acetaminophen-induced Hepatotoxicity, *Drug Metab. Pharmacokinet.*, 査読有, **26**, 2011, 399-406, DOI: dx.doi.org/10.2133/dmpk.DMPK-11-RG-005
- 10) T. Horinouchi, H. Nakagawa, T. Suzuki, K. Fukuhara, N. Miyata, Photoinduced nitric oxide release from a nitrobenzene derivative in mitochondria, *Chem. Eur. J.* 査読有, **17**, 2011, 4809-4813, DOI: 10.1002/chem.201001967
- 11) A. Ohno, K. Oka, C. Sakuma, H. Okuda, K. Fukuhara, Characterization of Tea Cultivated at Four Different Altitudes Using 1H NMR Analysis Coupled with Multivariate Statistics, *J. Agric. Food Chem.*, 査読有, **59**, 2011, 5181-5187, DOI: dx.doi.org/10.1021/jf200204y
- 12) Y. Ishii, Y. Suzuki, D. Hibi, M. Jin, K. Fukuhara, T. Umemura, A. Nishikawa, Detection and quantification of specific-DNA adducts by LC-MS/MS in the livers of rats given estragole at the carcinogenic dose, *Chem. Res. Toxicol.* 査読有, **24**, 2011, 532-541, DOI: 10.1021/tx100410y
- 13) A. Ohno, N. Kawasaki, K. Fukuhara, H. Okuda, T. Yamaguchi, Complete NMR analysis of oxytocin in phosphate buffer, *Magn. Reson. Chem.*, 査読有, **48**, 2010, 168-172., DOI: 10.1002/mrc.2557
- 14) K. Fukuhara, I. Nakanishi, K. Ohkubo, Y. Obara, A. Tada, K. Imai, A. Ohno, A. Nakamura, T. Ozawa, S. Urano, S. Saito, S. Fukuzumi, K. Anzai, N. Miyata, H. Okuda

Intramolecular base-accelerated radical-scavenging reaction of a planar catechin derivative having a lysine moiety, *Chem. Comm.* 査読有, 2009, 6180-6182, DOI: 10.1039/b913714a

- 15) K. Hishikawa, H. Nakagawa, K. Fukuhara, H. Tsumoto, T. Suzuki, N. Miyata, Photoinduced Nitric Oxide Release from a Hindered Nitrobenzene Derivative by Two-Photon Excitation, *J. Am. Chem. Soc.*, 査読有, **131**, 2009, 7488-7489, DOI: 10.1021/ja8093668
- 16) H. Kobayashi, K. Fukuhara, S. Tada-Oikawa, Y. Yada, Y. Hiraku, M. Murata, S. Oikawa, The mechanisms of oxidative DNA damage and apoptosis induced by norsalsolinol, an endogenous tetrahydroisoquinoline derivative associated with Parkinson's disease, *J. Neurochem.*, 査読有, **108**, 2008, 397-407, DOI: 10.1111/j/1471-4159.2008.05774.x
- 17) K. Fukuhara, I. Nakanishi, A. Matsuoka, T. Matsumura, S. Honda, M. Hayashi, T. Ozawa, N. Miyata, S. Saito, N. Ikota, H. Okuda, Effect of Methyl Substitution on Antioxidative Property and Genotoxicity of Resveratrol, *Chem. Res. Toxicol.*, 査読有, **21**, 2008, 282-287, DOI: 10.1021/tx7003008

[学会発表] (計 46 件)

- 1) 太田庸介: NMR メタボロミクスを用いたアセトアミノフェンの細胞毒性機構の解析, 日本薬学会第 133 年会, 2013 年 3 月 27 日, 横浜
- 2) 大野彰子: カテキンをテンプレートとしたアルツハイマー病予防薬の開発, 日本薬学会第 133 年会, 2013 年 3 月 27 日, 横浜
- 3) 荒井卓也: AD 治療薬の開発を指向した A β 1-40 および A β 1-42 の C 末端モチーフを有するビタミン E 誘導体の合成と A β 凝集阻害能の解析, 日本薬学会第 133 年会, 2013 年 3 月 27 日, 横浜
- 4) 長久保貴哉: レスベラトロールをテンプレートとした新規抗酸化物質の開発, 日本薬学会第 133 年会, 2013 年 3 月 27 日, 横浜
- 5) 大野彰子: AD 治療薬を指向した A β の C 末端モチーフを有する Trolox 誘導体の開発, 第 24 回ビタミン E 研究会, 2013 年 1 月 10 日, 東京
- 6) 福原 潔: メチル基を有するフラボノイド系抗酸化剤の合成とラジカル消去活性, 第 30 回メディシナルケミストリーシンポジウム, 2012 年 11 月 28 日, 東京
- 7) Fukuhara, K. The application of NMR-based metabolomics in drug development, The 3rd International Symposium on Drug Discovery and Design by NMR, 2012 年 10 月 12 日, 横浜
- 8) Fukuhara, K.: Methyl analogues of quercetin for improved radical-scavenging activities, 244th American Chemical Society National Meeting & Exposition, 2012 年 8 月 19 日, Philadelphia, USA
- 9) Ohno, A.: New approach to quality evaluation for a difference of the high-order structure of peptide/protein drug, 244th American Chemical Society National Meeting & Exposition, 2012 年 8 月 19 日, Philadelphia, USA
- 10) 大野彰子: NMR を用いた拡張型心筋症モデルハムスターのメタボローム解析, 第 65 回日本酸化ストレス学会学術集会, 2012 年 6 月 6 日, 徳島
- 11) 福原 潔: NMR を用いたアルツハイマー症モデルマウスのメタボローム解析, 第 65 回日本酸化ストレス学会学術集会, 2012 年 6 月 6 日, 徳島
- 12) 中西郁夫: アルテピリン C およびその類縁体の密度汎関数計算による熱力学的パラメータとフリーラジカル消去活性との関係, 第 65 回日本酸化ストレス学会学術集会, 2012 年 6 月 6 日, 徳島
- 13) 福原 潔: NMR によるメタボローム情報の創薬への利用: 有効性・安全性評価のためのメタボロミクス, 日本薬学会第 132 年会, 2012 年 3 月 27 日, 札幌
- 14) 太田庸介: ¹H NMR を用いた HepG2 細胞のメタボロミクス: APAP の影響, 日本薬学会第 132 年会, 2012 年 3 月 27 日, 札幌
- 15) 大野彰子: NMR 法による紅茶葉の品質評価, 日本薬学会第 132 年会, 2012 年 3 月 27 日, 札幌
- 16) 今井耕平: 強力なラジカル消去活性を有するフラボノイド誘導体の合成, 日本薬学会第 132 年会, 2012 年 3 月 27 日, 札幌
- 17) 福原 潔: アミロイド β を標的としたアルツハイマー予防薬の開発, 第 23 回ビタミン E 研究会, 2012 年 1 月 27 日, 東京
- 18) Ohno, A.: A new NMR-based quality evaluation of biopolymer drug, 8th AFMC International Medicinal Chemistry Symposium, 2011 年 11 月 29 日, 東京
- 19) Fukuhara, K.: Potential lead for an Alzheimer drug: a peptide that blocks amyloid β induced neurotoxicity, 8th AFMC International Medicinal Chemistry Symposium, 2011 年 11 月 29 日, 東京
- 20) Imai, K.: Synthesis and Radical-scavenging

- Activity of Planar Catechin Derivatives with Various Amino Acids as a Promising Antioxidant, The 8th AFMC International Medicinal Chemistry Symposium, 2011年11月29日, 東京
- 21) 大野彰子: ^1H NMR - 多変量解析法による異なる高度で栽培・製造された紅茶葉の成分解析, 第4回食品薬学シンポジウム, 2011年10月29日, 東京
 - 22) Ohno, A.: New approach for quality evaluation for insulins derived from different species using ^1H NMR coupled with multivariate analysis, 242th American Chemical Society National Meeting & Exposition, 2011年8月28日, Denver, USA
 - 23) Fukuhara, K.: Novel trolox-C-terminal motifs of A β 42 as neuroprotective agents for the treatment of Alzheimer's diseases, 242th American Chemical Society National Meeting & Exposition, 2011年8月28日, Denver, USA
 - 24) 福原 潔: ^1H NMR によるアセトアミノフェン誘発肝障害のメタホロミクス, 第64回日本酸化ストレス学会学術集会, 2011年7月2日, 北海道留寿都
 - 25) 大野彰子: 抗酸化活性およびアミロイド β 蛋白凝集抑制作用を有する新規アルツハイマー病予防薬の開発, 第64回日本酸化ストレス学会学術集会, 2011年7月2日, 北海道留寿都
 - 26) 大野彰子: NMR 法によるインスリンの種差の解析手法開発, 日本薬学会第131年会, 2011年3月29日, 静岡
 - 27) 福原 潔: ^1H NMR によるメタボロミクス: 薬物代謝酵素阻害による APAP 誘発肝障害の軽減, 日本薬学会第131年会, 2011年3月29日, 静岡
 - 28) Fukuhara, K.: Planar catechin derivatives incorporating basic amino acids for chemoprevention of oxidative stress related diseases, International Symposium on Free Radical Research: Contribution to Medicine (FRCM 2011), 2011年1月21日, 京都
 - 29) Ohno, A.: Application of a multivariate analysis based on ^1H -NMR to new approach for quality evaluation of the protein/peptide biological drugs, The 2010 International Chemical Congress of Pacific Basin Societies, 2010年12月18日, Honolulu, USA
 - 30) Nakanishi, I.: Electron-transfer oxidation of the phenolate anion derived from a vitamin E model, The 2010 International Chemical Congress of Pacific Basin Societies, 2010年12月18日, Honolulu, USA
 - 31) Imai, K.: Synthesis of nitroacridineN-oxide analog as a new type of ROS donor, The 2010 International Chemical Congress of Pacific Basin Societies, 2010年12月18日, Honolulu, USA
 - 32) Fukuhara, K.: ^1H NMR-based metabolomics approach for analysis of APAP hepatotoxicity, The 2010 International Chemical Congress of Pacific Basin Societies, 2010年12月18日, Honolulu, USA
 - 33) Kawashima, T.: Effects of metal ions on the radical-scavenging reactions by curcumin, The 2010 International Chemical Congress of Pacific Basin Societies, 2010年12月18日, Honolulu, USA
 - 34) 大野彰子: β アミロイドの凝集阻害を標的とした抗酸化活性を有する新規アルツハイマー治療薬の開発, 第29回メディシナルケミストリーシンポジウム, 2010年11月17日, 京都
 - 35) 福原 潔: 分子内に塩基性アミノ酸を有する平面型カテキン誘導体の抗酸化活性, 第29回メディシナルケミストリーシンポジウム, 2010年11月17日, 京都
 - 36) Fukuhara, K.: Enhanced radical scavenging activities of catechin derivatives incorporating basic amino acids, 240th American Chemical Society National Meeting & Exposition, 2010年8月22日, Boston, USA
 - 37) 福原 潔: ^1H NMR を利用した APAP による肝障害のメタボロミクス, 第63回日本酸化ストレス学会学術集会, 2010年6月25日, 横浜
 - 38) 福原 潔: 2-ニトロイミダゾールの光増感作用の解析, 講演ハイライト (タイトル: 活性酸素が薬になる~身体にやさしい癌治療を目指して~), 日本薬学会第130年会, 2010年3月28日, 岡山
 - 39) 大野彰子: NMR/主成分分析法を利用したオキシトシンの品質評価手法の開発, 日本薬学会第130年会, 2010年3月28日, 岡山
 - 40) 中西郁夫: ビタミン E 類縁体アニオンによる電子移動還元反応, 第21回ビタミン E 研究会, 2009年1月5日, 東京
 - 41) 福原 潔: ラジオイムノセラピーに有効なニトロイミダゾール-抗体コンジュゲートの作成, 第28回メディシナルケミストリーシンポジウム, 2009年11月25日, 京都
 - 42) 福原 潔: 天然カテキンの生物活性制御を目的とした化学修飾法の開発, 第62回日本酸化ストレス学会, 2009年6月12日

- 日, 福岡
- 43) 今井耕平: 新規光線力学療法剤の開発-
ニトロアクリジン N-オキシド誘導体の
合成-, 第62回日本酸化ストレス学会,
2009年6月12日, 福岡
- 44) 福原 潔: ニンヒドリンの反応特性を利用
した新規カテキン誘導体の合成, 日本
薬学会第129年会, 2009年3月26日,
京都
- 45) 今井耕平: ラジカル消去活性増強を目的
とした立体固定化エピカテキンの合成,
日本薬学会第129年会, 2009年3月26
日, 京都
- 46) 福原 潔: レスベラトロールをテンプレ
ートとした新規化学予防物質の開発, 第
27回メディスナルケミストリーシンポ
ジウム, 2008年11月26日, 大阪

[図書] (計 0 件)

[産業財産権]

○出願状況 (計 1 件)

名称: フラバノール誘導体-アセトン誘導体付
加物, その製造方法並びにそれを利用したア
ミロイドβ蛋白凝集阻害剤及びアルツハイマ
ー予防又は治療剤

発明者: 福原潔, 大野彰子, 奥田晴宏

権利者: 財団法人ヒューマンサイエンス振興
財団

種類: 特許

番号: 特願2011-183246

出願年月日: 2011年8月25日

国内外の別: 国内

○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

福原 潔 (FUKUHARA KIYOSHI)

国立医薬品食品衛生研究所・有機化学部・

室長

研究者番号: 70189968

(2) 研究分担者

奥田 晴宏 (OKUDA HARUHIRO)

国立医薬品食品衛生研究所・副所長

研究者番号: 30160807

梅村 隆志 (UMEMURA TAKASHI)

国立医薬品食品衛生研究所・病理部・室長

研究者番号: 50185071

大野 彰子 (OHNO AKIKO)

国立医薬品食品衛生研究所・有機化学部・

主任研究官

研究者番号: 70356236

正田 卓司 (SYODA TAKUJI)

国立医薬品食品衛生研究所・有機化学部・

主任研究官

研究者番号: 60435708