

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24年 6月 1日現在

機関番号：31305

研究種目：若手研究（B）

研究期間：2009～2011

課題番号：21790116

研究課題名（和文） 分子認識を基盤としたホウ素クラスター含有生体機能制御化合物の構築とその応用

研究課題名（英文） Design, synthesis, and application of carborane-containing functional molecules based upon intermolecular interactions

研究代表者

太田 公規 (OHTA KIMINORI)

東北薬科大学・薬学部・講師

研究者番号：90347906

研究成果の概要（和文）：カルボランが有する高い疎水性や酸性 C-H 水素による相互作用ネットワークを3次元空間に巧みに作り上げることで、興味ある性質を示す化合物を創製した。特に、アニオンを認識する化合物では、脂質二重膜上で外部の塩素アニオンを内部に輸送するイオンチャンネルとしての性質を示すものを見出した。また、その化合物の構造的修飾を行うことで、さらに強力に塩素アニオンを捕捉する化合物やカルボキシレートアニオンに選択性を示す化合物などアニオン認識能が大きく異なる人工レセプターを構築することに成功した。一方で、カルボランの疎水性に着目した研究では、 α -, β -, γ -シクロデキストリンとカルボラン誘導体の複合体形成に関する詳細な結果を得ることに成功し、現在までに見出した医薬候補化合物の応用へ向け一歩前進した。

研究成果の概要（英文）：A rational combination of high hydrophobicity and acidic C-H hydrogens of carboranes afforded various artificial receptors. Among synthesized anion receptors, tricarborane derivative showed the property of chloride ion channel in chloride transport assay using liposome. Some tricarborane analogues showed a more potent association constant for chloride anion than the parent compound and a different selectivity for various anions. To understand hydrophobic interactions of carborane cages and apply carborane-containing compounds to medicinal drugs, the physicochemical properties about the complexation between cyclodextrins and various carborane derivatives are revealed.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2009年度	1,300,000	390,000	1,690,000
2010年度	1,000,000	300,000	1,300,000
2011年度	900,000	270,000	1,170,000
年度			
年度			
総計	3,200,000	960,000	4,160,000

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：医薬分子機能学

1. 研究開始当初の背景

本研究者はホウ素クラスターであるカルボランの炭化水素に匹敵する高い疎水性に着目し、医薬化合物の一構造単位として利用することで既存の医薬品を凌駕する高い活

性を示す化合物の創製に成功している。一方で、カルボラン C-H 水素の比較的高い酸性に着目し、水素結合ドナーとして機能することを見出している。カルボランの異性体では C-H 水素の方向が異なるため、形成される水

素結合様式には大きな違いが存在する。カルボランは、疎水性相互作用のみならず水素結合も形成できることから、様々な分子間相互作用の獲得により興味ある性質を示す化合物の構築が可能と思われる。

2. 研究の目的

分子認識に代表される人工レセプターには、分子の構造や物理化学的性質を選択的に認識するための認識部位が必須である。また、認識部位とは相反する性質でそれを取り囲むことにより分子認識空間を形成している。カルボランは高い疎水性と水素結合ドナーという相反する性質を兼ね備えていることから、本研究者はカルボランを分子認識化学の構造単位として利用することを考えた。本研究者が設計・合成したトリカルボランは、塩素アニオンを捕捉するアニオンレセプターとして機能することが明らかになっている。本研究では、トリカルボランのアニオンレセプターとしての将来的発展性を探ると共に、選択的かつ強力に他の生体内アニオンを認識する新たな化合物の創製を目的とした。また、今までに見出したカルボラン含有医薬候補化合物の応用を視野に入れ、シクロデキストリンとの複合体形成について検討し、実用性の高い化合物へ成熟させることも考えた。

3. 研究の方法

カルボランの物理化学的性質を考慮し、本研究者が見出したトリカルボランを基に論理的かつ効率的な化合物設計と合成を行い、物理化学的手法によりそのアニオン認識能およびイオン輸送能について詳細に検討した。また、既に見出したカルボラン含有医薬候補化合物とシクロデキストリンの複合体形成について詳細に検討した。その方法について以下に述べる。

- (1) トリカルボランの塩素アニオンに対する輸送能について、蛍光剤封入リポソームを用いた評価系により詳細に検討した。特に温度因子などに焦点を絞り、イオン輸送のメカニズムを解析した。
- (2) トリカルボランのアニオン認識部位の拡大を試みた。トリカルボランのカルボラン同士の間ベンゼン環を挟んだ化合物をデザインおよび合成し、そのアニオン認識能について種々の分析法により詳細に検討した。
- (3) トリカルボランの中心のカルボランをベンゼン環に置き換えることで、アニオンに対する選択性ならびに結合親和性がどのように変化するか種々の分光分析により詳細に検討した。
- (4) 3種のシクロデキストリン (α -, β -, γ -) とカルボラン誘導体の複合体形成について、

NMR 滴定ならびに Job's plot 解析などにより詳細に検討した。

4. 研究成果

本研究者が見出したトリカルボランは、化合物の外側がカルボランの高い疎水性構造で囲われ、水素結合ドナーである4つのC-H水素が内側に集合しており、塩素アニオンを効果的に中心に捕捉することができる人工レセプターである。本化合物についてその応用範囲を探るべく様々な評価を行い、溶液中で塩素アニオンを輸送する性質を示すことを明らかにした。さらに、本化合物をリードとした構造修飾によりアニオン認識能の異なる化合物を幾つか見出した。以下にその成果について述べる。

- (1) 塩素アニオンレセプターであるトリカルボランは、ハロゲン応答性蛍光化合物を封入したリポソーム試験で、リポソーム内部の蛍光を効果的にクエンチすることが明らかとなった。これは外部の塩素アニオンをリポソーム内部へ取り込んだことによるもので、トリカルボランが塩素アニオン輸送体として機能することを示している。その輸送能はリポソームの作成に用いられた DPPC の相転位温度前後で大きな変化は見られず、トリカルボランによる塩素アニオンの輸送はチャンネル形成によるものであると示唆された。また細胞毒性試験により、トリカルボランが細胞毒性を示さないことも確認した。未だ治療薬が存在しない致死性の嚢胞性線維症は、塩素イオンチャンネルの異常に起因することが明らかとなっており、本化合物はこの疾患の治療薬として期待できる。
- (2) トリカルボランのカルボラン環同士の間ベンゼン環を挟むことにより、アニオン認識空間は広く、かつ外的環境からの遮蔽効果は非常に大きくなった。アニオンとの結合定数を比較すると、塩素アニオンへの親和性が非常に高くなり、リードとしたトリカルボランの約100倍程度上昇した。本化合物は弱い相互作用だけで高い結合定数を示すことから、カルボランが作り出す疎水性環境と極性環境を上手く組み合わせれば酵素のような3次元ポケットを模倣できる可能性があることが示唆された。また、塩素アニオンの結合定数が高いことから、さらに効果的な塩素イオンチャンネルとして機能することが期待できる。
- (3) トリカルボランの中心をベンゼン環に置き換えたところ、塩素アニオンに対する結合定数の低下が見られた。一方で、カルボキシレートアニオンには塩素アニオンよりも強力に結合することが明らかと

なった。中心のカルボラン C-H 水素による水素結合形成が無くなり、結合様式に大きな変化が生じたことが原因であろう。カルボキシレートアニオンは生体内に存在する極めて重要なアニオンであり、それらを認識できる化合物は高い潜在能力を秘めている。今後は、生体で機能するよう構造修飾し、脂肪酸や酸性アミノ酸などが関与する疾患の診断薬ならびに治療薬を目指す。

- (4) 本研究者が今までに見出したカルボラン含有医薬候補化合物の可能性を拡大すべく、3種のシクロデキストリン (α -, β -, γ -) と種々のカルボラン誘導体の複合体形成について NMR 滴定から結合定数を算出した。 α -シクロデキストリンについては、カルボラン環が大きすぎるためかいずれの誘導体も結合定数は非常に低かった。一方、 β - および γ - シクロデキストリンでは、カルボラン環上に導入した置換基により結合定数が大きく変化することから、疎水性相互作用のみならずシクロデキストリンの1級水酸基もしくは2級水酸基との水素結合形成が示唆された。本結果は、今までに見出したカルボラン含有医薬候補化合物をシクロデキストリンへ包接することで徐放性や DDS へ応用できる可能性を示しており、医薬品への実用化へ向け着実に進展している。

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)

- ① Fujii, S.; Yamada, A.; Tomita, K.; Nagano, M.; Goto, T.; Ohta, K.; Harayama, T.; Endo, Y.; Kagechika, H.; *p*-Carborane Based Androgen Antagonists Active in LNCaP Cells with a Mutated Androgen Receptor; *Med. Chem. Commun.* 査読有, **2011**, *2*, 877-880; DOI: 10.1039/c1md00001b
- ② Ohta, K.; Goto, T.; Fujii, S.; Kawahata, M.; Oda, A.; Ohta, S.; Yamaguchi, K.; Hirono, S.; Endo, Y.; Crystal Structure, Docking Study and Structure-activity Relationship of Carborane-containing Androgen Receptor Antagonist 3-(12-Hydroxymethyl-1,12-dicarba-closo-dodecaboran-1-yl)benzotrile; *Bioorg. Med. Chem.* 査読有, **2011**, *19*, 3540-3548; DOI: 10.1016/j.bmc.2011.04.017
- ③ Ohta, K.; Kawachi, E.; Fukasawa, H.; Shudo, K.; Kagechika, H.; Diphenylamine-based Retinoid Anatonists: Regulation of RAR and RXR Function Depending on the *N*-substituent; *Bioorg. Med. Chem.* 査読有, **2011**, *19*, 2501-2507; DOI: 10.1016/j.bmc.2011.03.026
- ④ Wietrzych-Schindler, M.; Szyszka-Niagolov, M.; Ohta, K.; Endo, Y.; Perez, E.; Lera, A. R.; Chambon, P.; Krezel, W.; RXR-gamma is Implicated in Docosahexaenoic Acid Modulation of Despair Behaviors and Working Memory in Mice; *Biol. Psychiatry* 査読有, **2011**, *69*, 788-794; DOI: 10.1016/j.biopsych.2010.12.017
- ⑤ Grimm, B.; Karnas, E.; Brettreich, M.; Ohta, K.; Hirsch, A.; Guldi, D. M.; Torres, T.; Sessler, J. L.; Charge Transfer in Sapphyrin-Fullerene Hybrids Employing Dendritic Ensembles; *J. Phys. Chem. B*, 査読有, **2010**, *114*, 14134-14139; DOI: 10.1021/jp906785f
- ⑥ Songkram, C.; Ohta, K.; Yamaguchi, K.; Pichierri, F.; Endo, Y.; Conformational Control of Benzyl-*o*-carboranylbenzene Derivatives and Molecular Encapsulation of Acetone into the Dynamically-formed Space of 1,3,5-Tris(2-benzyl-*o*-carboran-1-yl)benzene; *Inorg. Chem.* 査読有, **2010**, *49*, 11174-11183; DOI: 10.1021/ic101862n
- ⑦ Ohta, K.; Kawachi, E.; Shudo, K.; Kagechika, H.; Design and Synthesis of Novel Retinoid Synergists Having a Dibenzodiazepine Skeleton; *Heterocycles* 査読有, **2010**, *81*, 2465-2470; DOI: 10.3987/COM-10-12046
- ⑧ Goto, T.; Ohta, K.; Fujii, S.; Suzuki, T.; Ohta, S.; Endo, Y.; Design and Synthesis of Potent Androgen Receptor (AR) Antagonists Bearing a *p*-Carborane Cage: Promising Ligand for Antiandrogen Withdrawal Syndrome; *J. Med. Chem.* 査読有, **2010**, *53*, 4917-4926; DOI: 10.1021/jm100316f
- ⑨ Aizawa, K.; Ohta, K.; Endo, Y.; Synthesis of 3-Aryl-1,2-dicarba-closo-dodecaboranes by Suzuki-Miyaura Coupling Reaction; *Heterocycles* 査読有, **2010**, *80*, 369-377; DOI: 10.3987/COM-09-S(S)32
- ⑩ Jankowiak, A.; Kaszynski, P.; Tilford, W. R.; Ohta, K.; Januszko, A.; Nagamine, T.; Endo, Y.; Ring-alkyl Connecting Group Effect on Mesogenic Properties of *p*-Carborane Derivatives and Their Hydrocarbon Analogues; *Beil. J. Org. Chem.* 査読有, **2009**, *5*, 83; DOI: 10.3762/bjoc.5.83
- ⑪ Ohta, K.; Ogawa, T.; Suzuki, T.; Ohta, S.; Endo, Y.; Novel Estrogen Receptor (ER) Modulators: Carbamate and Thiocarbamate

Derivatives with *m*-Carborane Bisphenol Structure; *Bioorg. Med. Chem.* 査読有, **2009**, *17*, 7958-7963; DOI: 10.1016/j.bmc.2009.10.018

- ⑫ Ohta, K.; Konno, S.; Endo, Y.; Complexation of alpha-Cyclodextrin with Carborane Derivatives in Aqueous Solution; *Chem. Pharm. Bull.* 査読有, **2009**, *57*, 307-310; DOI: 10.1248/cpb.57.307
- ⑬ Ogawa, T.; Ohta, K.; Iijima, T.; Suzuki, T.; Ohta, S.; Endo, Y.; Synthesis and Biological Evaluation of *p*-Carborane Bisphenols and Their Derivatives: Structure-activity Relationship for Estrogenic Activity; *Bioorg. Med. Chem.* 査読有, **2009**, *17*, 1109-1117; DOI: 10.1016/j.bmc.2008.12.044
- ⑭ Ohta, K.; Yamazaki, H.; Endo, Y.; Magnesium-assisted Intramolecular Demethylation Utilizing Carborane C-H Geometry; *J. Organomet. Chem.* 査読有, **2009**, *694*, 1646-1651; DOI: 10.1016/j.jorganchem.2008.11.044
- ⑮ Fujii, S.; Ohta, K.; Goto, T.; Kagechika, H.; Endo, Y.; Acidic Heterocycles as Novel Hydrophobic Pharmacophore of Androgen Receptor Ligands with a Carborane Core Structure; *Bioorg. Med. Chem.* 査読有, **2009**, *17*, 344-350; DOI: 10.1016/j.bmc.2008.10.060

[学会発表] (計 38 件)

- ① 伊藤将、太田公規、遠藤泰之；*o*-カルボランの特異的反応を利用したフッ素選択的蛍光センサーの開発；日本薬学会第 132 年会；北海道大学；2012 年 3 月 30 日
- ② 佐藤学、北尾聡一郎、太田公規、遠藤泰之；エストロゲン活性を有するジフェニルメタン誘導体の疎水性構造活性相関；日本薬学会第 132 年会；北海道大学；2012 年 3 月 31 日
- ③ 皆瀬麻子、後藤徳仁、藤井晋也、太田公規、相澤光栄、川幡正俊、山口健太郎、遠藤泰之；変異アンドロゲン受容体 (AR) にも有効な新規カルボラン含有 AR アンタゴニストの創製；日本薬学会第 132 年会；北海道大学；2012 年 3 月 31 日
- ④ 太田公規、高橋周平、山崎広人、遠藤泰之；新規カルボラン含有アニオンレセプターの構築と蛍光によるアニオン認識；日本薬学会第 132 年会；北海道大学；2012 年 3 月 30 日
- ⑤ Yamada A., Fujii S., Tomita K., Nagano M., Harayama T., Ohta K., Endo Y., and Kagechika H.; Development of Novel AR Antagonists Active in LNCaP Cells with

Mutated Androgen Receptor; AIMECS11; Tokyo, Japan; Nov. 30, 2011

- ⑥ Ohta K., Ogawa T., Ohta S., and Endo Y.; Design and Synthesis of Estrogen Receptor Modulators: Controlling of the Agonist/Antagonist Balance in *m*-Carborane Bisphenol Derivatives; AIMECS11; Tokyo, Japan; Dec. 1, 2011
- ⑦ Kaise A., Goto T., Fujii S., Ohta K., and Endo Y.; Design and Synthesis of Novel Carborane-containing AR Antagonists Having a Glycerol Moiety Based on the Co-crystal Structure of Bicalutamide with hAR LBD; AIMECS11; Tokyo, Japan; Dec. 1, 2011
- ⑧ 太田公規; Organic, Inorganic and Medicinal Chemistry Using *o*-Carborane ; ホウ素創薬化学研究シンポジウム ; 箱根 ; 2011 年 11 月 6 日
- ⑨ 佐藤学、北尾聡一郎、太田公規、遠藤泰之；ジフェニルメタン骨格への新規疎水性部位導入による ER リガンドの創製；第 50 回日本薬学会東北支部大会；東北薬科大学；2011 年 11 月 6 日
- ⑩ Kaise A., Goto T., Fujii S., Ohta K., and Endo Y.; Design and Synthesis of Novel AR Antagonists Having a Glycerol Moiety; IME Boron XIV; Niagara Falls, Canada; Sep. 12-14, 2011
- ⑪ Ohta K., Songkram C., Yamaguchi K., Fabio P., Endo, Y.; Conformational Control of Benzyl-*o*-carboranylbenzene Derivatives and Molecular Encapsulation of Acetone in the Dynamically Formed Space of 1,3,5-Tris(2-benzyl-*o*-carboran-1-yl)benzene; IME Boron XIV; Niagara Falls, Canada; Sep. 12-14, 2011
- ⑫ Yamada A., Fujii S., Tomita K., Nagano M., Harayama T., Ohta K., Endo Y., and Kagechika H.; Development of Novel Carborane-based Androgen Receptor Antagonists Effective for Mutated Receptor; IME Boron XIV; Niagara Falls, Canada; Sep. 12-14, 2011
- ⑬ Takahashi, S.; Yamazaki, H.; Ohta K.; Endo Y.; Design and Synthesis of Diphenylamine-based Novel Anion Receptors Bearing *o*-Carborane Cages; IME Boron XIV; Niagara Falls, Canada; Sep. 12-14, 2011
- ⑭ 太田公規、Songkram Chalermkiat、Pichierri Fabio、山口健太郎、遠藤泰之；ベンジル-*o*-カルボラニルベンゼンのコンフォメーション制御とアセトン分子の包接；第 7 回ホストゲスト化学シンポジウム；広島大学；2011 年 5 月 28 日
- ⑮ 太田公規、山崎広人、川幡正俊、山口健

- 太郎、遠藤泰之；カルボラン C-H 水素を利用した水素結合形成とイオン認識；第 9 回次世代シンポジウム；長井記念ホール；2011 年 5 月 27 日
- ①⑥ 皆瀬麻子、後藤徳仁、藤井晋也、太田公規、遠藤泰之；共結晶構造を基にした効果的な抗アンドロゲン化合物の創製；日本薬学会第 131 年会；グランシップ静岡；2011 年 3 月 31 日
- ①⑦ 高橋周平、山崎広人、太田公規、遠藤泰之；ジアリールアミン骨格を利用したアニオンレセプターの構築と蛍光によるアニオン認識；日本薬学会第 131 年会；グランシップ静岡；2011 年 3 月 29 日
- ①⑧ 太田公規、小川卓巳；遠藤泰之； S_NAr 反応を利用したカルボラン含有エストロゲン受容体リガンドの合成；日本薬学会第 131 年会；グランシップ静岡；2011 年 3 月 31 日
- ①⑨ 太田公規；ホウ素クラスターの特性を利用した分子認識；第 3 回新有機化学研究会；東京理科大学；2011 年 2 月 1 日
- ②⑩ 太田公規、山崎広人、川幡正俊、山口健太郎、遠藤泰之；カルボランの特性を利用した人工クロライドイオンチャネルの創製；第 29 回メディシナルケミストリーシンポジウム；京都テルサ；2010 年 11 月 18 日
- ②⑪ 皆瀬麻子、後藤徳仁、藤井晋也、太田公規、遠藤泰之；グリセロール基を有する新規 AR アンタゴニストの創製；第 49 回日本薬学会東北支部大会；奥羽大学；2010 年 10 月 24 日
- ②⑫ 高橋周平、山崎広人、太田公規、遠藤泰之；ジフェニルアミン骨格を利用したアニオンレセプターの創製；第 49 回日本薬学会東北支部大会；奥羽大学；2010 年 10 月 24 日
- ②⑬ Akiyama H., Ohta K., Endo Y., Sessler J. L.; Design, Synthesis, and Anion Binding Properties of Novel Receptors with Dipyrromethan Units; 5th International Symposium on Macrocyclic & Supramolecular Chemistry; Nara, Japan; Jun. 9, 2010
- ②⑭ Ohta K., Songkram C., Kawahata M., Yamaguchi K., Fabio P., Endo Y.; Conformational Controls of Benzyl-o-carboranylbenzene Derivatives and Molecular Encapsulation of Acetone; 5th International Symposium on Macrocyclic & Supramolecular Chemistry; Nara, Japan; Jun. 9, 2010
- ②⑮ 太田公規、小川卓巳、太田茂、遠藤泰之；エストロゲン受容体リガンドの創製；*m*-カルボランビスフェノール誘導体におけるアゴニスト-アンタゴニストバランスの制御；日本薬学会第 130 年会；岡山大学；2010 年 3 月 29 日
- ②⑯ 北尾聡一郎、小川卓巳、太田公規、猪股浩平、遠藤泰之；ジフェニルメタン骨格を利用したエストロゲン受容体制御化合物の探索；日本薬学会第 130 年会；岡山大学；2010 年 3 月 29 日
- ②⑰ 山田歩、富田景子、長野麻央、藤井晋也、原山尚、太田公規、遠藤泰之、影近弘之；変異受容体にも有効な新規アンドロゲンアンタゴニストの創製；日本薬学会第 130 年会；岡山大学；2010 年 3 月 29 日
- ②⑱ 秋山晴信、太田公規、遠藤泰之；ビスジピロメタン構造を利用したアニオンレセプターの合成と応用；日本薬学会第 130 年会；岡山大学；2010 年 3 月 28 日
- ②⑲ 太田公規、山崎広人、川幡正俊、山口健太郎、遠藤泰之；カルボランの化学的特性と 3 次元立体構造を利用した人工クロライドイオンチャネルの開発；日本化学会第 90 春季年会；近畿大学；2010 年 3 月 28 日
- ③⑩ 山田歩、富田景子、長野麻央、藤井晋也、原山尚、太田公規、遠藤泰之、影近弘之；変異 AR に対して有効なカルボラン含有新規 AR アンタゴニストの創製；第 28 回メディシナルケミストリーシンポジウム；東京大学；2009 年 11 月 26 日
- ③⑪ 北尾聡一郎、小川卓巳、太田公規、猪股浩平、遠藤泰之；ジフェニルメタン骨格を有するエストロゲン受容体リガンドの創製；第 28 回メディシナルケミストリーシンポジウム；東京大学；2009 年 11 月 25 日
- ③⑫ 秋山晴信、太田公規、遠藤泰之；ジピロメタン誘導体の合成とアニオン認識；第 35 回反応と合成の進歩シンポジウム；金沢文化ホール；2009 年 11 月 17 日
- ③⑬ 太田公規、山崎広人、遠藤泰之、川幡正俊、山口健太郎；カルボランを利用した人工クロライドイオンチャネルの開発；第 35 回反応と合成の進歩シンポジウム；金沢文化ホール；2009 年 11 月 16 日
- ③⑭ 秋山晴信、太田公規、遠藤泰之；ジピロメタン構造を有する新規アニオンレセプター；第 48 回日本薬学会東北支部大会；東北薬科大学；2009 年 10 月 18 日
- ③⑮ 北尾聡一郎、小川卓巳、太田公規、猪股浩平、遠藤泰之；リパーゼによるジフェニルメタン誘導体の不斉脱アセチル化；第 48 回日本薬学会東北支部大会；東北薬科大学；2009 年 10 月 18 日
- ③⑯ 太田公規；カルボランの特性を利用した生体機能調節化合物の開発；平成 21 年度 日本薬学会東北支部総会・学術講演会；東北薬科大学；2009 年 7 月 11 日

- ③⑦ 太田公規、山崎広人、川幡正俊、山口健太郎、遠藤泰之；ホウ素クラスターの特性を利用した新規クロライドアニオンレセプターの構築とイオノフォアへの応用；第5回ホストゲスト化学シンポジウム；宇都宮大学；2009年5月31日
- ③⑧ 太田公規、千葉由紀、遠藤泰之；核内受容体リガンド創製へ向けた新規 privileged structure の探索：ジフェニルアミン構造を利用した効果的なリガンド創製；第4回東北薬科大学ハイテク・リサーチシンポジウム；東北薬科大学；2009年5月29日

6. 研究組織

(1) 研究代表者

太田 公規 (OHTA KIMINORI)
東北薬科大学・薬学部・講師
研究者番号：90347906