

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 27 年 5 月 11 日現在

機関番号：13903

研究種目：挑戦的萌芽研究

研究期間：2013～2014

課題番号：25670055

研究課題名(和文) フッ素官能基の導入による小分子生理活性物質のナノコロイド化

研究課題名(英文) Study for the colloidal nanoparticles of drug molecules by fluoro-functionalization

研究代表者

柴田 哲男 (Shibata, Norio)

名古屋工業大学・工学(系)研究科(研究院)・教授

研究者番号：40293302

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)：医薬品をナノコロイド化すれば、安定性や持続性が改善される可能性がある。そこで、構造周辺をフッ素やフッ素官能基で覆った有機分子で、カプセル状に医薬品を包み込むことを考えた。有機顔料として知られているフタロシアニンやサブフタロシアニンをカプセル分子として選定し、周辺をフッ素官能基化する手法に取りかかった。その結果、ベンゼン環連結型フタロシアニン サブフタロシアニンダイマーなどの含フッ素体の合成に成功した。これらは、周辺の溶媒の特性により集合状態に変化が起きることが分かった。また、X線結晶構造解析や分子軌道計算により、カプセル型構造であることがわかった。光線力学的手法による殺ガン活性も測定した。

研究成果の概要(英文)：Colloidal nanoparticle of pharmaceuticals might have improved stability and sustainability in the body than those of the common solution-state of drugs. We envisaged that the encapsulation of target drugs by capsule-shaped organic molecules with fluorine or fluorinated functional groups at their peri-positions should be a potential strategy to realize this idea. Phthalocyanines and subphthalocyanine known as organic dyes were selected as the templates of capsule molecules, which should be functionalized by fluorinated functional groups. After many attempts, we succeeded the synthesis of fluorinated phthalocyanines, subphthalocyanines and their hybrid compounds. These dyes show unique aggregation-state depend on their solvents. X-Ray crystallographic analysis and/or molecular calculations revealed their capsule-shaped structures. Photodynamic therapy experiments of selected fluorinated dyes were examined and showed interesting biological activities.

研究分野：有機フッ素化学

キーワード：フッ素 フタロシアニン サブフタロシアニン 医薬品 光線力学的

1. 研究開始当初の背景

ノルアドレナリンやセロトニン、アセチルコリンなど神経伝達物質、マンガンや亜鉛などの必須元素は、極めて微量にも関わらず、分解することもなく、生体内において細胞から細胞へ確実に移動し生命活動を支える。無駄のない、超高効率の神経伝達はどのような仕組みで達成されているのだろうか。神経伝達物質のほとんどは、溶液状態で決して安定であるとはいえない。それにも関わらず、生体内では分解することなく 100% 利用される。この輸送システムの秘密はシナプス小胞とその物質状態にあると仮説を立てた。

シナプス小胞は直径 40 ナノメートルほどのナノコロイド状である。そのため、中に含まれている神経伝達物質もナノコロイド状態で存在するとの仮説が成り立てば、安定貯蔵の説明がつく。そもそも有機分子は固体状態では、溶液状態に比べて格段に安定である。しかし、固体での輸送は困難である。そこで医薬品をナノコロイド化すれば、安定性や持続性が改善される可能性がある。小分子医薬を、その小分子医薬本来の性能を落とさないまま、生物細胞が利用しやすい大きさ、即ちナノコロイド状に簡便に変換する化学的手法を確立すれば、極めて微量で生理活性を發揮できるだけでなく、副作用の軽減にも繋がると予測できる。

2. 研究の目的

シナプス小胞内での神経伝達物質の貯蔵・放出小分子医薬の性能を落とさないまま、生物細胞が利用しやすい大きさ、即ちナノコロイド状態に簡便に変換する化学的手法を構築する方策を考える。具体的にはナノコロイドになりやすいフッ素分子カプセルを設計・合成し、そのカプセル内で小分子医薬品を分子間力で固定化し、細胞へ取り込ませる。ナノコロイド作成にあたっての障壁は、分散中の粒子が互いに付着し合い、凝集塊となりそのサイズが次第に大きくなって最後には重力の影響を受けて沈み二層になる場合を如何に防ぐかという点にある。ここでフッ素の撥水撥油性作用を基軸としてナノコロイドの安定化を図る。当該手法は生体には存在しないフッ素分子間相合作用を基軸とするため、外部因子の影響が小さく、安定性の高いナノコロイドを作成出来る可能性が高い。

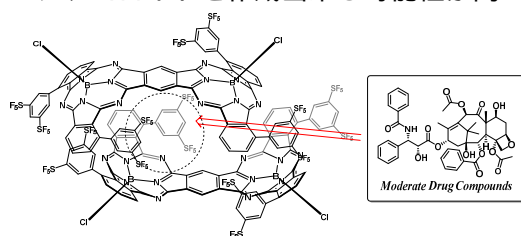


図1 医薬分子がコロイド状で包摂されるイメージ図

そこで、構造周辺をフッ素やフッ素官能基で覆った有機分子で、カプセル状に医薬品を包み込むことを考え、有機顔料として知られているフタロシアニンやサブフタロシアニ

ンをカプセル分子として選定し、それらの合成法を開発する(図1)。

3. 研究の方法

本研究は5つのパートからなる。

- (1) SF₅ や CF₃, SO₂CF₃, OCH₂CF₃ を官能基として持つフタロシアニンやサブフタロシアニン原料の合成手法を確立する
- (2) フッ素官能基を持つフタロシアニン, サブフタロシアニン類および二量体の合成法を開発する。
- (3) 分子軌道計算や X 線結晶構造解析によりカプセル構造を確認する。
- (4) ナノコロイドの作成と低分子医薬品の取り込みを検討する。
- (5) 合成した化合物を用いて, *in vitro* での生理活性試験を行う。

4. 研究成果

(1) ベンゼン環連結型フタロシアニン-サブフタロシアニンヘテロダイマーの合成

ベンゼン環連結型フタロシアニン-サブフタロシアニンヘテロダイマーの合成を検討した。フタロシアニンの原料となるフタロニトリル誘導体は文献を参考にして合成した。これらは一般的な芳香族求核置換反応によって簡単に合成できる。テトラフルオロフタロニトリル 1 をトリフルオロエタノールと炭酸カリウムと共に, DMF 中, 室温, 3 時間反応させて 3,4,5,6-テトラキス(2,2,2-トリフルオロエトキシ)フタロニトリル 2 を収率 89 % で合成した。また無水フタル酸 3 をヨウ素と 30% 発煙硫酸中, 75 °C, 24 時間反応させた。単離が困難なため, そのままホルムアミド中, マイクロウェーブで反応させ, そのまま 28% アンモニア水で 24 時間反応させた。最後にオキシ塩化リンと共に, ピリジン中, 室温, 3 時間反応させて 4,5-ジヨードフタロニトリル 6 を 4 工程で収率 2.6 % で合成した(図2)。

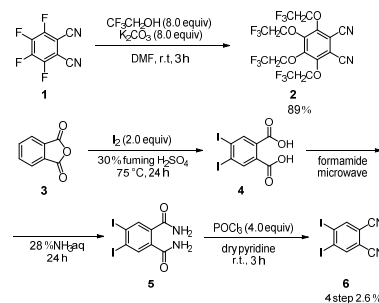


図2 トリフルオロエトキシフタロニトリルおよびジヨードフタロニトリルの合成

これら 2 種のフタロニトリルを 3,4,5,6-塩化亜鉛()存在下, ジメチルアミノエタノール (DMAE) 中, 110 °C, 3 時間反応させて化合物 7 を収率 62 % で合成し, 触媒量のテトラキストリフェニルホスフィンパラジウム, シアン化亜鉛(), ピリジン存在下, DMF 中, 120 °C, 48 時間反応させて A₃B 型フタロシアニン 8 を収率 41 % で合成した(図3)。

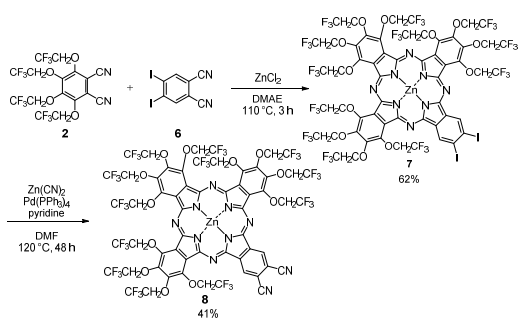


図3 A₃B型フタロシアニンの合成

合成した化合物 **8** と 3,4,5,6-テトラキス(2,2,2-トリフルオロエトキシ)フタロニトリル **2** を三塩化ホウ素存在下、パラキシレン中、120 °C、3 時間反応させて化合物 **9** を収率 17 % で合成した (図 4)。

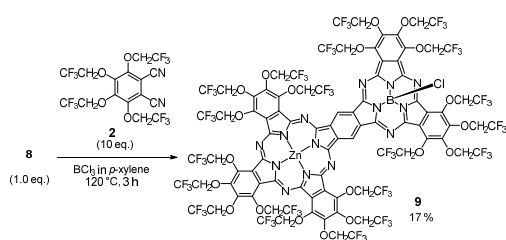


図4 含フッ素ベンゼン環連結型フタロシアニン-サブフタロシアニンヘテロダイマーの合成

合成した化合物 **9** の可視紫外吸収スペクトルを測定した。ジクロロメタン、ジオキサン、トリフルオロトルエンを溶媒に用いた。一つの化合物に対して 1.0×10^{-4} 、 1.0×10^{-5} 、 1.0×10^{-6} M に調製した三つのサンプルを準備した。吸光度が 3 を超えることのないように適宜 1 mm の石英セルと 10 mm の石英セルを用いて測定を行った。全 UV/Vis スペクトルは、横軸には波長 (nm)、縦軸はモル吸光係数 ϵ ($M^{-1}cm^{-1}$) を求めてそれぞれ示した。ジクロロメタン中での **9** の UV/Vis スペクトルを示す (図 5)。

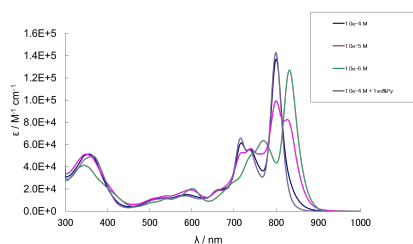


図5 含フッ素ベンゼン環連結型フタロシアニン-サブフタロシアニンヘテロダイマー**9** のジクロロメタン中での可視紫外吸収スペクトル

DCM 中では、濃度が薄くなるにつれてレッドシフトする結果となった。原因として考えられるのは、メソ位の窒素原子がプロトンネーションすることにより起こるレッドシフトである。この現象については過去に小林らにより報告されている。濃度が薄くなるに

つれて DCM 中のプロトンの影響を受けようになり、レッドシフトをしたと考えられる。また、ピリジンを加えることでレッドシフトを抑制できることが示された。特筆すべきは、通常フタロシアニンやサブフタロシアニンにおいて観測される Q-band のピークはそれぞれ約 700、550 nm 付近に観測されるのに対して、化合物 **9** は 800 nm にピークが観測された。共役系拡大によるものだと考えられる。

次の化合物 **9** の X 線結晶構造解析を試みた。様々な条件を精査した結果、酢酸エチルおよびアセトン、トルエンから結晶化出来ることを見出した (図 6)。我々の期待どおり、合成した化合物は平面分子とお椀型分子の融合した筐舟型の構造をとっていることが分かった。しかも π 電子上にトリエン分子が引きつけられていることも分かった。分子の周辺は、電気陰性度の高いフッ素アルキル基が覆い、この筐舟型分子に医薬品小分子が取り込まれる可能性が高いことが明らかとなった。

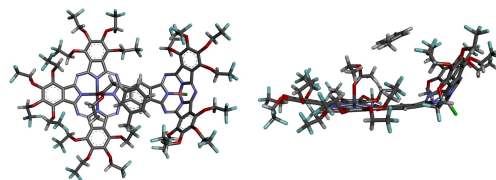


図6 含フッ素ベンゼン環連結型フタロシアニン-サブフタロシアニンヘテロダイマー**9** の X 線結晶構造解析 (Top View (左)、Side View (右))

(2) 3,5-ビス(ペンタフルオロスルファニル)フェニル基を導入したフタロシアニンの合成

3-ニトロフタロニトリルに対して亜硝酸ナトリウムを用いて水酸基とした後に Tf_2O を作用させることでトリフラート体を収率 89% で得た。トリフラート体とボロン酸とのカップリング反応により収率 61% で目的物を得ることができた (図 7)。

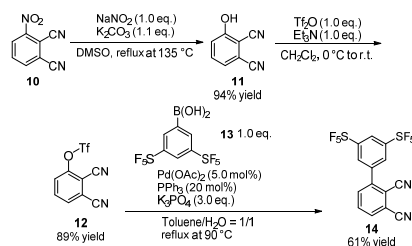


図7 3,5-ビス(ペンタフルオロスルファニル)フェニルフタロニトリルの合成

フタロシアニンの合成を行った。通常の反応条件である $ZnCl_2$ 存在下、 N,N -ジメチルアミノエタノール (DMAE) 中で 140 度に加熱する方法では目的物を得ることは出来なかった。しかし無溶媒 220 度に加熱することにより、粗生成物が得られた。これを酢酸エチルに溶かし、ヘキサンで再沈殿させることで精製し、目的のフタロシアニン **15** を収率 35%

で得た(図8)。この反応は位置選択的に進行し、異性体の精製は観察されなかった。

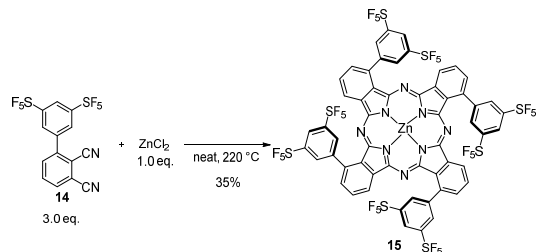


図8 3,5-ビス(ペンタフルオロスルファニル)フェニルフタロシアニンの合成

位置選択的に得られた15は溶解性が良好でシリカゲルクロマトグラフィーでの精製を行うことができる。また ^1H NMRと ^{19}F NMRより得られたフタロシアニンは異性体の混合物ではなく単一の化合物である。3,5-bis(SF₅)Phが互いに重ならないように風車のような形で並んでいると思われる。この仮説を確かめるために計算化学による15の立体構造を計算した。計算ソフトにはSpartan[®]10を用い、関数にはDFT/B3LYP/6-31G*を用いて計算を行った(図9)。予想通り、フェニル基とフタロシアニンの二面角はねじれており、両者の共役はつながっていなかった。これはUV/Visスペクトル測定の結果とも一致している。また立体構造を見るとプロトン化を受けるメソ位の窒素の上下にSF₅が張り出している。さらに興味深いことに、この化合物は、通常のフタロシアニンと比べ、酸性でも全くプロトン化が起こらない(UV-Visスペクトルによる)。これはSF₅が外界から内側を遮断しているためであると考察出来る。この結果は、この分子が上下に二量体となれば、小分子を取り込む可能性が高いことが示唆された。

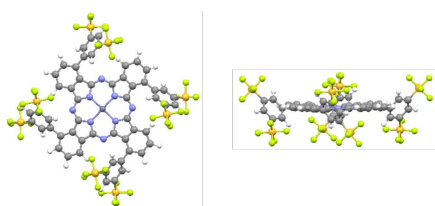


図9 3,5-ビス(ペンタフルオロスルファニル)フェニルフタロシアニンの立体構造(DFT/B3LYP/6-31G*)

(3) 3,5-ビス(ペンタフルオロスルファニル)フェニル基を導入したサブフタロシアニン

先に合成した3-(3,5-ビスペンタフルオロスルファニルフェニル)-フタロニトリル14を用いてBCl₃のp-キシレン溶液中で加熱還流させることで対応するサブフタロシアニンを合成した。粗生成物を酢酸エチルで抽出後、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(Hex / AcOEt = 90 / 10)で精製し目的物を収率15%で得ることができた。 ^1H NMR解析からSF₅基の影響で異性体が存在しない単一の化合物であることがわかった(図10)。

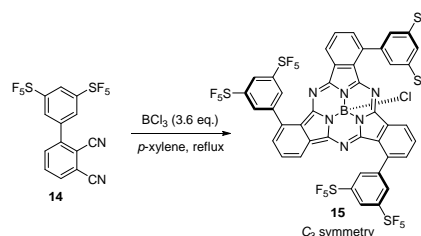


図10 3,5-ビス(ペンタフルオロスルファニル)フェニルサブフタロシアニンの合成

UV/Visスペクトル測定の結果Q帯のピークは576 nmに近いことがわかった。この結果はPh基とサブフタロシアニン間の二面角が大きくなっており、両者の共役が途切れていることを裏付ける結果となった。具体的な立体構造がどのようになっているのかを調べるために計算化学による立体構造を計算した。計算ソフトには先と同じくSpartan[®]10を用い、関数にはDFT/B3LYP/6-31G*を用いて計算を行った。計算の結果、UV/Visスペクトル測定からの予想通りPh基とサブフタロシアニン間の二面角は大きくなっており、共役はつながっていないことがわかった。サブフタロシアニンはフタロシアニンに比べてイソインドリンユニット間の隙間が大きいこと立体障害がフタロシアニンに比べて緩和されているはずであるが、それでもSF₅のかさ高さによってPh基の回転が妨げられていることがわかる(図11)。この結果は、この分子は単独でも小分子を取り込む可能性が高いことが示唆された。

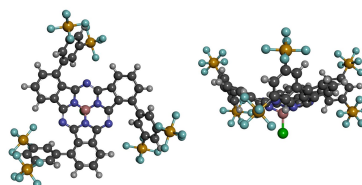


図11 3,5-ビス(ペンタフルオロスルファニル)フェニルサブフタロシアニンの立体構造(DFT/B3LYP/6-31G*)

(4) 相反するフッ素官能基と水溶性部位を周辺に併せ持つ両親媒性の糖縮合型含フッ素フタロシアニンの合成とその生理活性について

糖縮合型含フッ素フタロシアニンを設計・合成し、光線力学的癌治療法への展開を行った。これらはフッ素の高い脂溶性と糖の水溶性を組み合わせることにより、両親媒性が付与することによりコロイド状態へと誘導すると考えられる。まずガラクトースの水酸基保護体を合成した。濃硫酸により活性化されたシリカゲル触媒を用いて、アセトン中、還流下、3時間で反応を行い、収率56%でガラクトース保護体17を得た(Scheme 3)。17に、テトラフルオロフタロニトリルを炭酸カリウム存在下、DMF中、室温、24時間反応させて糖とフッ素を併せ持つフタロニトリル18を収率51%で合成した(図12)。

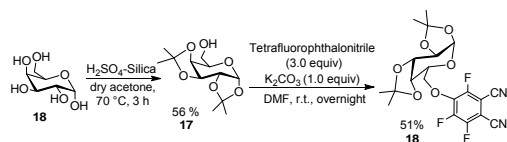


図 12 糖縮合型含フッ素フタロニトリルの合成

化合物 18 と 0.25 当量の $Zn(OAc)_2 \cdot 2H_2O$ を封管に入れ 180 °C, 1 時間反応させ、フタロシアンニンとし (収率 70 %), 最後に、トリフルオロ酢酸: 水 = 9:1 の混合溶媒中、40 °C, 2 日間反応を行い、収率 96 % でガラクトース骨格を持つ水溶性含フッ素フタロシアンニン 19 を得た (図 13)。

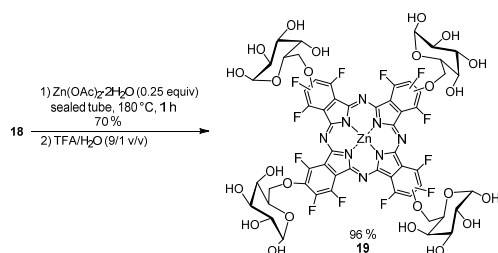


図 13 糖縮合型含フッ素フタロシアニンの合成

UV/Vis スペクトルを測定した。DMSO, 水 (5%DMSO-95% water containing 4.7% of cremophore) を溶媒に用いた。DMSO では、約 10^{-4} , 10^{-5} , 10^{-6} M に調製した三つのサンプルを準備した。5%DMSO-95% water containing 4.7% of cremophore では、 5.0×10^{-6} M に調製したサンプルを準備した。吸光度が 3 を超えることのないように適宜 1 mm の石英セルと 10 mm の石英セルを用いて測定を行った。全 UV/Vis スペクトルは、横軸には波長 (nm), 縦軸はモル吸光係数 ϵ ($M^{-1}cm^{-1}$) を求めてそれぞれ示した。DMSO 中のデータを示す (図 14)。

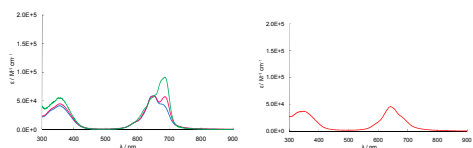


図 14 UV-Vis スペクトル: Left: in DMSO; Right: in 水 (5%DMSO-95% water containing 4.7% of cremophore)

DMSO 中では、濃度が濃いと吸収が小さくなり、ブルーシフトしたブロードのピークが得られたことから、強く凝集していると考えられる。濃度を薄くすることにより分子同士の接触確率が下がるため、凝集作用が少し低下したが、完全に凝集を防ぐことはできなかった。次に水 (5%DMSO-95% water containing 4.7% of cremophore) のスペクトルを示す。ここでは、吸収が小さくなりブルーシフトしたブロードのピークが得られたことから、強く凝集していると考えられる (図 14)。理由としては、水よりも疎水性相互作用が強く働いているためと考えられる。しか

し、凝集はしているものの、水への溶解性はかなり改善された。これらの結果から、相反するフッ素の疎水性相互作用とヒドロキシ基による水素結合によって凝集していると考えられる。このことはコロイド構造を創り出すことに適していると考えられる。

in vitro における PDT 試験を行った。条件は、腫瘍細胞 HT1080 に対して 50 $\mu g/ml$ と 5 $\mu g/ml$ の化合物で 24 時間インキュベート後、薬剤を取り除き、PDT 48 時間後の細胞の生存率を調べた。(PDT 条件: 664 nm の半導体レーザー, 出力 150 mW/cm^2 , エネルギー量 100 J/cm^2) 同時に、光無照射下での化合物の細胞に対する直接作用を調べた。グラフは、横軸が腫瘍細胞の生存率を示し、緑バンドが光無照射下での、黄バンドが光照射下での腫瘍細胞の生存率を示している (図 15)。その結果、極めて良好な PDT の効果が見られた。対応するフッ素を持たない化合物は良い結果を示さなかったことから、水溶性の向上とフッ素導入による疎水性の改善のバランスから挙げられる。

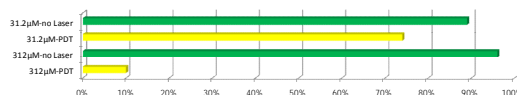


図 15 PDT 試験

(5) まとめ

以上述べてきたように、研究計画に従って行った結果、「3. 研究の方法」で述べた(1)-(3)および(5)についてほぼ期待した結果を得ることが出来た。しかしながら、(4)の「ナノコロイドの作成と低分子医薬品の取り込み」に関しては、現時点では良い結果は得られていない。しかしながら、当該挑戦的な萌芽研究において、研究計画をほぼ順調に追考することが出来たと考えている。今後、この初期の成果を拡張し医薬品取り込みを成功させるとともに、細胞中でのコロイド状態の発現の有無についての確認を行っていく。

5. 主な発表論文等

(雑誌論文) 計 15 件 (以下全て査読有り)

- N. Iida, K. Tanaka, E. Tokunaga, H. Takahashi, N. Shibata, "Regioisomer-Free C4h β -Tetrakis(tert-butyl)metallo-phthalocyanines: Regioselective Synthesis and Spectral Investigations", *ChemistryOpen.*, **4**, **2015**, 120-126, (DOI:10.1002/open.201402093).
- S. Mori, H. Yoshiyama, E. Tokunaga, N. Iida, M. Hayashi, T. Obata, M. Tanaka, N. Shibata, "Design, synthesis, spectral investigations and biological activity of fluorinated phthalocyanine conjugated with galactose and comparison to its non-fluorinated counterpart", *J. Fluorine Chem.*, **171**, **2015**, 137-141 (DOI:10.1016/j.jfluchem.2014.11.003).
- S. Mori, N. Ogawa, E. Tokunaga, N. Shibata, "Synthesis and optical properties of trifluoroethoxysubstituted double-decker

- phthalocyanines", *J. Porphyrins. Phthalocyanines*, **18**, **2014**, 1034-1041, (DOI:10.1142/S1088424614500862).
- N. Iida, E. Tokunaga, N. Saito, N. Shibata, "Pentafluorosulfanyl (SF5) in dyes: C3-Regioselective synthesis of α -mono-substituted subphthalocyanine with SF5-phenyl group", *J. Fluorine Chem.*, **171**, **2014**, 120-123, (DOI:10.1016/j.jfluchem.2014.08.016).
 - N. Iida, Etsuko T., N. Saito, N. Shibata, "Synthesis and property of novel phthalocyanine having a 3,5-bis-pentafluorosulfanylphenyl group on the α -peripheral position", *J. Fluorine Chem.*, **168**, **2014**, 93-98, (DOI: 10.1016/j.jfluchem.2014.09.012).
 - N. Shibata, S. Mori, M. Hayashi, M. Umeda, E. Tokunaga, M. Shiro, H. Sato, T. Hoshi, N. Kobayashi, "A phthalocyanine-subphthalocyanine heterodinuclear dimer: comparison of spectroscopic properties with those of homodinuclear dimers of constituting units", *Chem. Comm.*, **50**, **2014**, 3040-3043, (DOI:10.1039/C3CC49831J).
- [学会発表](計 52 件)
- 森悟(柴田哲男), 「縮環型フタロシアニン-サブフタロシアニンダイマー誘導体の合成と分光学的性質」, 第 45 回 中部化学関係学協会支部連合秋季大会, 2014 年 11 月 29 日~30 日, 中部大学春日井キャンパス(春日井)
 - 飯田紀士(柴田哲男), 「ペンタフルオロスルファニル(SF5)基を導入したフタロシアニンの合成と分光学的性質」, 第 37 回フッ素化学討論会, 2014 年 10 月 30 日~31 日, 大阪府立男女共同参画・青少年センター(大阪)
 - 飯田紀仁(柴田哲男), 「ペンタフルオロスルファニル基(SF5)を有するフタロシアニンの合成」, 2014 年度色材研究発表会, 2014 年 10 月 23 日~24 日, 名古屋市工業研究所(名古屋)
 - 森悟(柴田哲男), 「トリフルオロエトキシ基によるサブフタロシアニン 空間への分子補足」, 2014 年度色材研究発表会, 2014 年 10 月 23 日~24 日, 名古屋市工業研究所(名古屋)
 - 飯田紀士(柴田哲男), 「ペンタフルオロスルファニル基を持つフタロシアニンの合成研究」, フルオラス科学研究会第 7 回シンポジウム, 2014 年 9 月 9 日~9 日, 北海道大学(札幌)
 - 森悟(柴田哲男), 「含フッ素サブフタロシアニンの分子包括特性」, 第 26 回基礎有機化学討論会, 2014 年 9 月 7 日~9 日, 東北大学(仙台)
 - 森悟(柴田哲男), 「水溶性フタロシアニンの設計・合成と光線力学的癌治療法への展開」, 第 31 回メディスナルケミストリ

- ーシンポジウム, 2013 年 11 月 20 日~22 日, アステールプラザ(広島)
- 飯田紀士(柴田哲男), 「トリフルオロメチル基を有するフタロシアニンの簡便な合成法の開発」, 第 44 回 中部化学関係学協会支部連合秋季大会, 2013 年 11 月 2 日~3 日, 静岡大学(浜松)
 - 森悟(柴田哲男), 「ベンゼン連結型フタロシアニン-サブフタロシアニンヘテロダイマーの開発」, 第 44 回 中部化学関係学協会支部連合秋季大会, 2013 年 11 月 2 日~3 日, 静岡大学(浜松)
 - 森悟(柴田哲男), 「ベンゼン環縮環型フタロシアニン-サブフタロシアニンヘテロダイマーの開発」, 色材協会創立 85 周年記念会議, 2013 年 10 月 24 日~25 日, タワーホール船堀(東京)
 - 森悟(柴田哲男), 「新規構造を有する含フッ素フタロシアニン-サブフタロシアニンダイマーの開発と分光学的性質」, 第 3 回 CSJ 化学フェスタ 2013, 2013 年 10 月 21 日~23 日, タワーホール船堀(東京)
- [図書](計 0 件)
[産業財産権]
○出願状況(計 3 件)
- 名称: トリフルオロメチルフタロシアニン縮環ダイマーの製造方法
発明者: 柴田哲男, 飯田紀士, 田中健太, 徳永恵津子
権利者: 同上
種類: 特許
番号: 2014-094389
出願年月日: 2014 年 5 月 1 日
国内外の別: 国内
 - 名称: トリフルオロメチルフタロシアニン誘導体の製造方法
発明者: 柴田哲男, 飯田紀士, 田中健太, 徳永恵津子
権利者: 同上
種類: 特許
番号: 2014-094388
出願年月日: 2014 年 5 月 1 日
国内外の別: 国内
- 取得状況(計 0 件)
- [その他]
名古屋工業大学 柴田研究室
<http://www.ach.nitech.ac.jp/~organic/shibata/index.html>
6. 研究組織
- 研究代表者
柴田 哲男 (SHIBATA NORIO)
名古屋工業大学・大学院工学研究科・教授
研究者番号: 40293302
 - 研究分担者
なし
 - 連携研究者
なし