

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 29 年 6 月 19 日現在

機関番号：34306

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2014～2016

課題番号：26460135

研究課題名(和文)メディシナルフラワーを素材とした潰瘍性大腸炎治療物質の開発

研究課題名(英文)Development of treatment agents against ulcerative colitis from medicinal flowers

研究代表者

中村 誠宏(Nakamura, Seikou)

京都薬科大学・薬学部・准教授

研究者番号：20411035

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,900,000円

研究成果の概要(和文)：本研究では、メディシナルフラワー(薬用花)を素材とし潰瘍性大腸炎に対して有効と判断される化合物の開発を目的とした。本研究成果として、キンモクセイ花部、サザンカ花部、アッサム種茶花、ワスレグサ花部(金針花)、ボタン花部、シャクヤク花部およびラン科デンファレ花部などの薬用花から150種類以上の化合物を単離した。その中で特に、トリテルペン類やカフェ酸誘導体に有意な好中球様細胞における脱顆粒抑制作用あるいは一酸化窒素産生抑制作用が認められ、それらの構造と活性に関する知見を得た。また、トリテルペン誘導体 maslinic acid について、一部作用機序について明らかにすることができた。

研究成果の概要(英文)：We have researched effective compounds against ulcerative colitis from medicinal flowers. As the research results, over 150 constituents were isolated from the flowers of *Osmanthus fragrans* var. *aurantiacus*, *Camellia sasanqua*, *Camellia sinensis* var. *assamica*, daylily (*Hemerocallis fulva* var. *kwanso*, *H. flava*, *H. minor*), *Paeonia suffruticosa*, *Paeonia lactiflora*, *Dendrobium phalaenopsis*. Among them, triterpenes and caffeic acid derivatives significantly showed show the anti-degranulation effects from neutrophil-like cells and the inhibitory effects on NO production, and the information about their structure-activity relationships were obtained. In addition, we could clarify a part of the mechanism of actions of the triterpenes.

研究分野：天然物化学、生薬学

キーワード：メディシナルフラワー 潰瘍性大腸炎 好中球 脱顆粒抑制作用 一酸化窒素産生抑制作用 キンモクセイ花部 トリテルペン カフェ酸誘導体

1. 研究開始当初の背景

潰瘍性大腸炎は大腸粘膜に潰瘍やびらんができ、血便、下痢、腹痛などを主症状とする発症の原因が不明な非特異性炎症疾患である。本疾患は、寛解と再発を繰り返しながら重症化し、大腸がんへ移行する場合も多い。日本では「特定疾患」に指定されており、難治性疾患の一つとなっている。現在、国内外の潰瘍性大腸炎の薬物療法として、サラゾスルファピリジンやメサラジンなどの5-アミノサリチル酸製剤、副腎皮質ステロイド剤、生物学的製剤などの薬剤が主に用いられる。しかし、いずれの薬剤にも感染症、悪心、嘔吐など重篤な副作用に関する問題点がある。さらに、これらの薬剤を用いても寛解に至らず症状が改善しないこともあり、新たな視点からの潰瘍性大腸炎の予防・治療薬の開発が重要であると言える。

近年、潰瘍性大腸炎患者において、血中の好中球エステラーゼが重症度に応じて高濃度に観察されるなど、好中球の過剰な免疫反応による組織障害が潰瘍性大腸炎の増悪に深く関わっていることが報告されている。そのため、好中球の過剰な免疫反応の抑制作用が潰瘍性大腸炎の治療において有効であると考えられるが、現在までに好中球を標的とした潰瘍性大腸炎治療薬はない。一方、潰瘍性大腸炎の発症と好中球、マクロファージなどの誘導型一酸化窒素合成酵素 (iNOS) の発現が相関することも示唆されている。

2. 研究の目的

本研究は、メディシナルフラワー (薬用花) を素材とし、好中球様細胞を用いた *in vitro* 試験および *in vivo* 試験を組み合わせた評価系により潰瘍性大腸炎に対して有効と判断される成分の探索を行うことを目的とする。また、活性発現の必須構造など構造上の特徴と活性との関連性を明らかにするのみならず作用メカニズムの解析を行い、潰瘍性大腸炎の治療薬としての候補物質を提案する。

本研究の成果によって潰瘍性大腸炎治療薬の候補物質を提供でき、新たな治療薬開発を促すことができる。

3. 研究の方法

本研究では、応募者の研究室で保有している植物資源ライブラリーの中からメディシナルフラワーを厳選・探索資源とする。*in vitro* のスクリーニング方法として、fMLP (*N*-formylmethionylleucylphenylalanine) 刺激におけるヒト急性前骨髄球性細胞 (HL-60) 由来好中球様細胞の β -hexosaminidase 遊離 (脱顆粒) 抑制試験を実施する。本試験法は、好中球の活性化および HL-60 細胞からの好中球様細胞への分化に関する向井らの報告を参考にし、応募者らが独自に構築を行った。(引用文献) また、一酸化窒素 (NO) の過剰産生を抑制することは潰瘍性大腸炎の治療に対し有用であると考えられることから、

マクロファージ様 RAW264.7 細胞からのリポ多糖 (LPS) 刺激による NO 産生抑制作用の検討を行う。さらに、好中球の活性化の指標の一つである HL-60 細胞由来好中球様細胞における遊走抑制作用を検討する。これらの *in vitro* 実験 および *in vivo* 実験 [(i) 潰瘍性大腸炎の病態モデルであるデキストラン硫酸ナトリウム (DSS) 誘発大腸炎マウスに対する大腸炎の軽減作用 (ii) phorbol 12-myristate 13-acetate (PMA) 誘発炎症マウスに対する好中球のマーカー酵素であるミエロペルオキシダーゼ (MPO) 活性抑制作用] を組み合わせたアッセイ系により潰瘍性大腸炎に有効だと判断されるメディシナルフラワーを絞り込む。絞り込んだ素材について、エキスレベルでの活性発現の寄与率の高い主要成分や活性を指標に分離、精製を進め活性成分を見出す。発見した活性成分から化学修飾した誘導体や関連化合物の活性を比較検討し、活性発現の必須構造などの構造と活性相関を解析する。顕著な活性を示す化合物については、関連遺伝子発現や情報伝達系への影響の検討や標的タンパク質の解明を実施することによって新しい潰瘍性大腸炎治療薬としての候補物質を提案する。

4. 研究成果

(1) キンモクセイ (*Osmanthus fragrans* var. *aurantiacus*、花部) 成分およびその誘導体の生物活性

キンモクセイ花部を素材とした活性成分の探索

モクセイ科植物キンモクセイ (*O. fragrans* var. *aurantiacus*) は、中国を原産とする常緑の樹木である。その花部は、芳香剤や香味料などとして使用されている。キンモクセイ乾燥花部のメタノール抽出エキスをを用い、HL-60 細胞由来の好中球様細胞における脱顆粒抑制作用の検討を行ったところ、有意な抑制作用が認められた。そこで、キンモクセイ花部の脱顆粒抑制作用成分の探索を行った。すなわち、本植物花部のメタノール抽出エキスを、1-ヘキササン、クロロホルム、酢酸エチル、1-ブタノールおよび水にて溶媒分配した。活性の集約していたクロロホルム移行部を順相シリカゲル、逆相 ODS カラムクロマトグラフィおよび HPLC を用いて繰り返し分離精製したところ、arjunolic acid (**9**, 単離収率: 0.0026%)、maslinic acid (**11**, 0.0024%)、3-*epi*-corosolic acid (**13**, 0.0022%)、dammarolic acid (**14**, 0.0011%)、3-*O*-*trans*-caffeoyltormentic acid (**16**, 0.00078%)、3-*O*-*trans*-coumaroyltormentic acid (**17**, 0.00014%) などのトリテルペン (**1**-**17**)、モノテルペン、メガスチグマン配糖体、リグナン類、芳香族配糖体を含む計 74 種の成分を単離した (図 1)。また、モノテルペン部分を有する 1 種の新規クマル酸誘導体 florasmanol A (**18**)、3 種の新規メガスチグマン florasmanoside I-III および 1

種の新規 γ -デカラクトン floraosmanolactone I の化学構造は、各種物理化学データの解析および化学反応などの結果から決定した。

キンモクセイ花部含有トリテルペン成分の HL-60 細胞由来好中球様細胞における脱顆粒抑制、遊走能抑制および RAW264.7 細胞からの LPS 刺激による NO 産生抑制作用

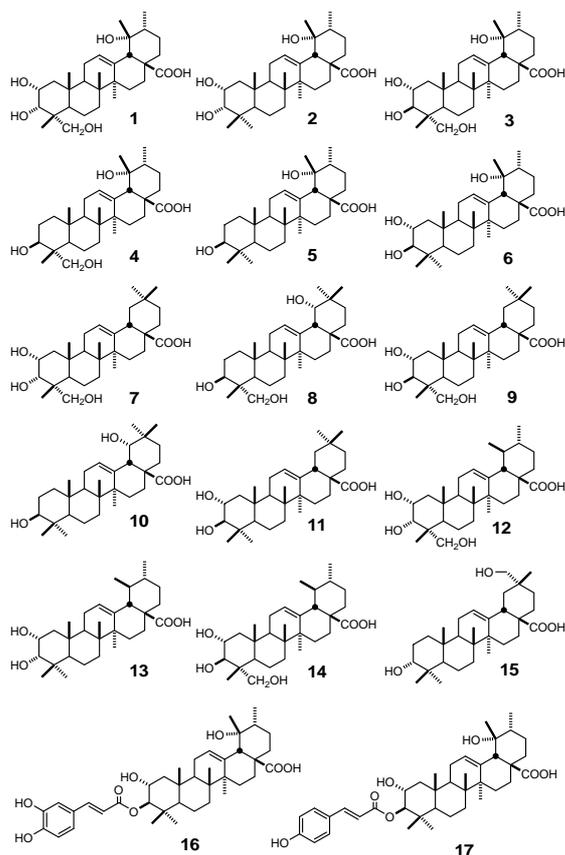


図1 キンモクセイ花部トリテルペン成分

キンモクセイ花部エキスおよび分画を用い、HL-60 細胞を dibutyryl cAMP 存在下培養し好中球様細胞に分化させ本細胞に刺激剤 fMLP を添加し放出される β -hexosaminidase の遊離量を測定した。その結果、キンモクセイ花部のメタノール抽出エキスおよびクロロホルム移行部に有意な抑制作用が認められた。そこで、クロロホルム移行部から得られた成分について脱顆粒抑制の検討を行ったところ、特にオレアナン型およびウルサン型トリテルペン類 arjunolic acid (9)、maslinic acid (11)、3-*epi*-corosolic acid (13)、dammarolic acid (14)、3-*O*-*trans*-caffeoyltormentic acid (16) に有意な抑制作用を見出した (IC_{50} 値: 3.5–13.4 μ M)。それらの作用は、リファレンス化合物である salazosulfapyridine (17.9 μ M) よりも強いことが分かった。次に、キンモクセイ花部から得られた成分を用い、マクロファージ RAW 264.7 細胞における LPS 刺激による NO 産

生抑制作用の検討を行った。その結果、トリテルペンに弱いながら抑制作用が認められ、特にカフェオイル基やクマロイル基を有する 3-*O*-*trans*-caffeoyltormentic acid (16)、3-*O*-*trans*-coumaroyltormentic acid (17) が 30 μ M の濃度において有意な抑制作用を示すことが明らかになった。

次に、キンモクセイから得られたトリテルペン成分の好中球様細胞における脱顆粒抑制作用の構造活性相関について知見を得る目的で、チャ花部(茶花)のトリテルペン配糖体分画から脱配糖体化を進めアシル化トリテルペンを単離しそれらの誘導体の合成を行うとともに、関連のトリテルペン誘導体に関して HL-60 細胞由来好中球様細胞における fMLP 刺激時の β -hexosaminidase 遊離抑制作用の検討を行った結果、トリテルペン骨格の 23 位に水酸基が存在すると活性が増強することやウルサン型よりもオレアナン型が活性を増強するために重要であることなどの知見を得ることができた。さらに、arjunolic acid (9) および maslinic acid (11) を用い、HL-60 細胞由来好中球様細胞における遊走抑制作用の検討を行ったところ、有意な抑制作用が認められた。

キンモクセイ成分 maslinic acid (11) のシグナル伝達に及ぼす作用および 11 などのトリテルペン類を主要成分として含有するムラサキフトモモ抽出エキスの実験的炎症マウスに対する抗炎症作用

Maslinic acid (11) を用いた in vivo 試験を行うための十分な量的な確保が困難であったため、11 などのトリテルペン類を主要成分として含有するムラサキフトモモ (*Syzygium cumini*) 種子の抽出エキスを用い、好中球の活性化が関与する in vivo モデルとして、マウス耳介を用いた好中球の活性化物質として知られている PMA 誘発炎症モデルに対する効果を検討した。本試験では、浮腫および好中球のマーカー酵素である組織中の MPO 活性を指標とした。その結果、ムラサキフトモモ種子抽出エキスは 125–250 mg/kg で MPO 活性抑制作用を示した。また、125–250 mg/kg で浮腫に対する有意な抑制作用を示した。

さらに、キンモクセイの活性成分であるトリテルペン maslinic acid (11) のシグナル伝達に及ぼす作用を検討したところ 11 の 10–30 μ M の前処置において、p38 MAPK のリン酸化抑制および ERK1/2 のリン酸化抑制が認められ、その作用機序に p38 MAPK および ERK1/2 までの系のリン酸化抑制が一部関与していることが示唆された。

キンモクセイ花部含有クマル酸誘導体 floraosmanol A (18) の NO 産生抑制作用および構造活性相関研究

キンモクセイ花部から得られた新規成分 floraosmanol A (18) を用い、RAW264.7 細胞

を用いた LPS 刺激による NO 産生抑制作用を検討した。その結果、18 に有意な抑制作用が認められた。そこで、桂皮酸、クマル酸、カフェ酸などを用いた化合物 18 の類縁体 16 種を合成し、NO 抑制作用の検討を行った (図 2)。その結果、すべての誘導体に抑制作用が認められた。その中で、カテコール構造を有する誘導体 21 および 25 に有意な NO 産生抑制作用が認められ、特にゲラニル基を有する化合物 25 ($IC_{50} = 2.1 \mu M$) は強い抑制作用を示した。この作用はポジティブコントロールの caffeic acid phenethyl ester (CAPE: $IC_{50} = 3.5 \mu M$) と同等以上の作用を示すことが明らかになった。

以上から、キンモクセイ花部などから得られたオレナン型およびウルサン型トリテルペン類やカフェ酸誘導体は潰瘍性大腸炎などの炎症疾患の予防・治療において有用であると考えられる。

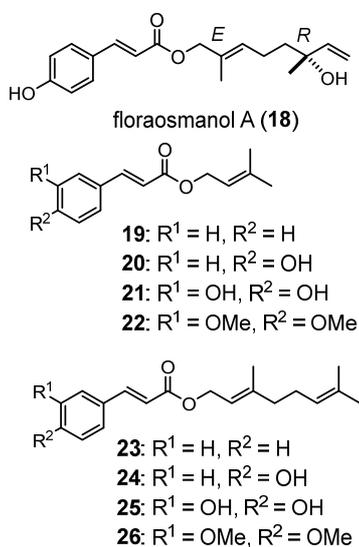


図 2 キンモクセイ花部の含有成分クマル酸誘導体 floroasmanol A (18) およびその一部の誘導体 19-26 の構造

(2) サザンカ (*Camellia sasanqua*) 花部成分の脱顆粒抑制作用

ツバキ科植物サザンカ (*C. sasanqua*) は日本を原産とする常緑の低木であり、その種子から得られる油脂は「サザンカ油」と呼ばれ、軟膏基剤などとして用いられている。サザンカ花部の抽出エキスに HL-60 細胞由来好中球様細胞における fMLP 刺激時の β -hexosaminidase 遊離抑制試験において有意な遊離抑制作用が認められた。サザンカ花部のメタノール抽出エキスを溶媒分配し活性が集約していた酢酸エチル分画を各種カラムクロマトグラフィーおよび HPLC を用いて繰り返し分離精製した。その結果、フラボノール配糖体など 8 種の成分を単離した (図 3)。得られた成分について、HL-60 由来好中球様細胞を用いた抗炎症作用の検討を行ったところアシル化されたフラボノール配糖体 27-29 に有意な作用が認められた。

一方、アシル基を有しないフラボノール配糖体 [kaempferol, quercetin] においては、活性が減弱したことからアシル基の存在は活性の発現において重要であることが示唆された。

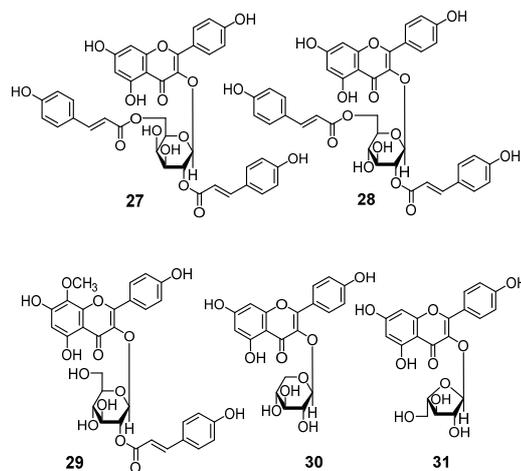


図 3 サザンカ花部の含有成分の構造

(3) アッサム種茶花 (*Camellia sinensis* var. *assamica*) の含有成分

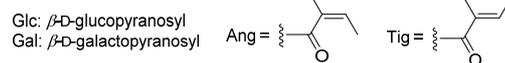
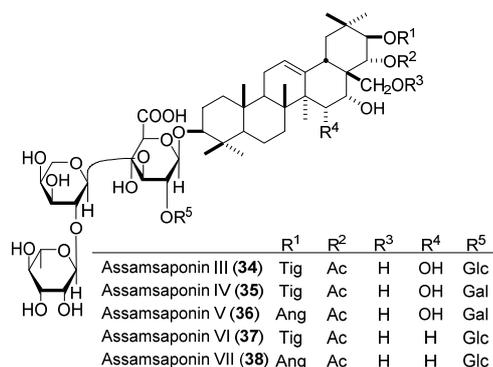
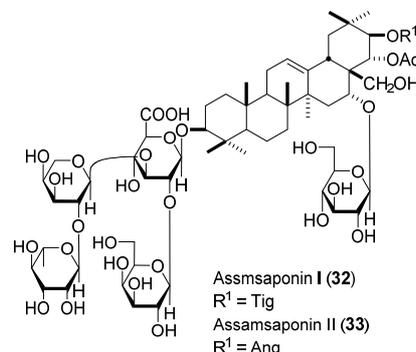


図 4 アッサム種茶花の新規含有成分 32-38 の構造

ツバキ科植物アッサム種茶花 (*C. sinensis* var. *assamica*, 花部) の含有成分の探索を行った。すなわち、アッサム種茶花のメタノール

抽出エキスを、溶媒分配し、1-ブタノール移行部を各種カラムクロマトグラフィーおよび HPLC を用いて繰り返し分離精製した。その結果、4 種の既知成分とともに 7 種の新規アシル化トリテルペン配糖体 assamsaponin I–VII (32–38) を単離することができた (図 4)。

(4) 金針花 (*Hemerocallis fulva* var. *kwanso*, *H. flava*, *H. minor*) の含有成分

沖縄などにおいて食用に用いられているススキノキ科植物ワスレグサ花部 [金針花 daylily (*H. fulva* var. *kwanso*, *H. flava*, *H. minor*)] の含有成分の探索を行った。その結果、7 種の新規成分 hemerocallisamine I–VII (39–45) を構造決定するとともに、7 種の既知化合物の同定を行った (図 5)。特に、化合物 hemerocallisamine I (39) はこれまでに天然薬物からの単離報告例がない珍しいピロール環を有するグルタミン誘導体であり、X 線結晶構造解析などによりその立体構造を明らかにした。

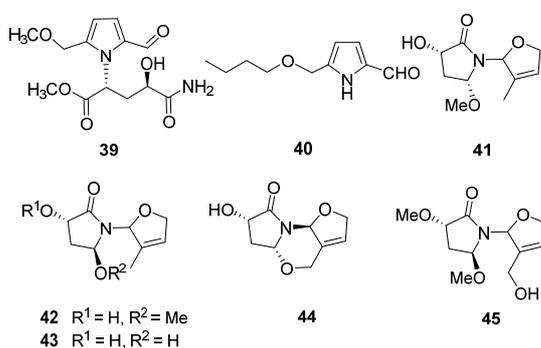


図 5 金針花の新規含有成分 39–45 の構造

(5) その他 [種々のメディシナルフラワーの含有成分]

日本や中国でそれぞれ“花王”、“花相”と呼ばれ観賞用として親しまれているボタン科ボタン属植物ボタン (*Paeonia suffruticosa*) およびシャクヤク (*P. lactiflora*) の花部の含有成分の探索を行ったところ、ボタン花部からフラボノール配糖体など 26 種、シャクヤク花部から 13 種の化合物を単離することができた。また、観賞用として用いられるラン科デンファレ (*Dendrobium phalaenopsis*) の花部からフラボノール配糖体など 9 種の化合物を、イランイランノキ (*Cananga odorata*) 花部やミソハギ科ヘナ (*Lawsonia inermis*) 花部から種々の含有成分を単離することができた。

<引用文献>

Hidehito Mukai, Tetsuo Seki, Hiroko Nakano, Yoshinori Hokari, Toshifumi Takao, Masanori Kawanami, Hiroyuki Tsukagoshi, Hirokazu Kimura, Yoshiaki Kiso, Yasutsugu Shimonishi, Yoshisuke Nishi, Eisuke

Munekata, *J. immunol.*, **182**, 5072–5080 (2009).

5. 主な発表論文等

[雑誌論文](計 9 件)

Hisashi Matsuda, Seikou Nakamura, Toshio Morikawa, Osamu Muraoka, Masayuki Yoshikawa: New biofunctional effects of the flower buds of *Camellia sinensis* and its bioactive acylated oleanane-type triterpene oligoglycosides. *J. Nat. Med.*, 査読有, **70**, 689–701 (2016).

DOI: 10.1007/s11418-016-1021-1

Seikou Nakamura, Jiang Liu, Souichi Nakashima, Keiko Ogawa, Takashi Ueda, Eri Onishi, Kiwako Kurooka, Yuko Moriwaki, Kaori Ryu, Bin Xu, Takahiro Matsumoto, Tomoe Ohta, Masashi Fukaya, Masayuki Yoshikawa, Hisashi Matsuda: Structure of a coumaric acid analogue with a monoterpene moiety from the flowers of *Osmanthus fragrans* var. *aurantiacus* and evaluation of cinnamic acid analogues as Nitric Oxide production and degranulation inhibitors. *Nat. Prod. Commun.*, 査読有, **11**, 1123–1128 (2016).

URL: <http://www.naturalproduct.us>

Yoshimi Oda, Souichi Nakashima, Seikou Nakamura, Mamiko Yano, Masanori Akiyama, Kayo Imai, Tomohito Kimura, Akiko Nakata, Miyuki Tani, Hisashi Matsuda: New potent accelerator of neurite outgrowth from *Lawsonia inermis* flower under non-fasting condition. *J. Nat. Med.*, 査読有, **70**, 384–390 (2016).

DOI: 10.1007/s11418-016-0974-4

Takahiro Matsumoto, Seikou Nakamura, Souichi Nakashima, Tomoe Ohta, Mamiko Yano, Junichiro Tsujihata, Junko Tsukioka, Keiko Ogawa, Masashi Fukaya, Masayuki Yoshikawa, Hisashi Matsuda: γ -Lactam alkaloids from the flower buds of daylily. *J. Nat. Med.*, 査読有, **70**, 376–383 (2016).

DOI: 10.1007/s11418-015-0963-z

Souichi Nakashima, Yoshimi Oda, Seikou Nakamura, Jiang Liu, Koko Onishi, Miki Kawabata, Hisako Miki, Yugo Himuro, Masayuki Yoshikawa, Hisashi Matsuda: Inhibitors of melanogenesis in B16 melanoma 4A5 cells from flower buds of *Lawsonia inermis* (Henna). *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 査読有, **25**, 2702–2706 (2015).

DOI: 10.1016/j.bmcl.2015.04.052

Jiang Liu, Seikou Nakamura, Bin Xu, Takahiro Matsumoto, Tomoe Ohta, Katsuyoshi Fujimoto, Keiko Ogawa, Masashi Fukaya, Shiori Miyake, Masayuki Yoshikawa, Hisashi Matsuda: Chemical

structures of constituents from the flowers of *Osmanthus fragrans* var. *aurantiacus*. *J. Nat. Med.*, 査読有, **69**, 135–141 (2015).

DOI: 10.1007/s11418-014-0869-1

Tomoe Ohta, Seikou Nakamura, Souichi Nakashima, Takahiro Matsumoto, Keiko Ogawa, Katsuyoshi Fujimoto, Masashi Fukaya, Masayuki Yoshikawa, Hisashi Matsuda: Acylated oleanane-type triterpene oligoglycosides from the flower buds of *Camellia sinensis* var. *assamica*. *Tetrahedron*, 査読有, **71**, 846–851 (2015).

DOI: 10.1016/j.tet.2014.12.049

Keiko Ogawa, Seikou Nakamura, Sachiko Sugimoto, Junko Tsukioka, Fusako Hinomaru, Souichi Nakashima, Takahiro Matsumoto, Tomoe Ohta, Katsuyoshi Fujimoto, Masayuki Yoshikawa, Hisashi Matsuda: Constituents of flowers of Paeoniaceae Plants, *Paeonia suffruticosa* and *Paeonia lactiflora*. *Phytochemistry Lett.*, 査読有, **12**, 98–104 (2015).

DOI: 10.1016/j.phytol.2015.03.002

Takahiro Matsumoto, Seikou Nakamura, Tomoe Ohta, Katsuyoshi Fujimoto, Masayuki Yoshikawa, Keiko Ogawa, Hisashi Matsuda: A rare glutamine derivative from the flower buds of daylily. *Org. Lett.*, 査読有, **16**, 3076–3078 (2014).

DOI: 10.1021/ol501182v

〔学会発表〕(計 17 件)

Seikou Nakamura, Zhibin Wang, Souichi Nakashima, Masayuki Yoshikawa, Hisashi Matsuda: Cyanogenetic Glycosides from the Leaves and Stems of *H. macrophylla* and the Flowers of *H. macrophylla* var. *thunbergii*. International Symposium on Natural Products for the Future 2016, 2016 年 9 月 03 日(徳島文理大学 徳島県徳島市)
深谷 匡, 中村誠宏, 中嶋聡一, 小川慶子, 松本崇宏, 太田智絵, 劉 江, 松田久司 . メディシナルフラワー研究: キンモクセイ (*Osmanthus fragrans* var. *aurantiacus*) 花部を素材とした新規生体機能性を有する含有成分及びその誘導体の探索研究 . 日本薬学会第 136 年会, 2016 年 3 月 28 日(パシフィコ横浜 神奈川県横浜市)

Tomoe Ohta, Seikou Nakamura, Souichi Nakashima, Masayuki Yoshikawa, Hisashi Matsuda: RESEARCH OF BIOFUNCTIONAL CONSTITUENTS FROM ASSAM TEA FLOWER. 7th Asian Association of Schools of Pharmacy (AASP) Conference, 2015 年 11 月 01 日 (Taipei, Taiwan).

中村誠宏, 小川慶子, 中嶋聡一, 許 斌, 劉 江, 大西絵梨, 森脇 由布子, 松本崇

宏, 太田智絵, 深谷 匡, 吉川雅之, 松田久司 . メディシナルフラワー研究: HL-60 由来好中球様細胞を用いたキンモクセイ花部含有成分の抗炎症作用 . 第 6 回食品薬学シンポジウム, 2015 年 10 月 31 日(岡山大学 岡山県岡山市)
深谷 匡, 中村誠宏, 上田 昂, 中嶋聡一, 黒岡希和子, 平松慶子, 笠 香織, 小川慶子, 劉 江, 伊藤 謙, 吉川雅之, 松田久司 . 桂皮酸誘導体の一酸化窒素産生抑制作用 . 日本生薬学会第 62 回年会, 2015 年 9 月 11 日(長良川国際会議場 岐阜県岐阜市)

Tomoe Ohta, Seikou Nakamura, Souichi Nakashima, Masayuki Yoshikawa, Hisashi Matsuda: New Triterpene Oligoglycosides from the Flower Buds of *Camellia sinensis* var. *assamica*. INAUGURAL SYMPOSIUM OF THE PHYTOCHEMICAL SOCIETY OF ASIA 2015, 2015 年 8 月 30 日(徳島文理大学 徳島県徳島市)

太田智絵, 深谷 匡, 中村誠宏, 劉 江, 許 斌, 吉川雅之, 松田久司 . メディシナルフラワー研究: キンモクセイ (*Osmanthus fragrans* var. *aurantiacus*) 花部の含有成分 . 第 64 回日本薬学会近畿支部総会・大会, 2014 年 10 月 11 日(京都薬科大学 京都府京都市)

許 斌, 中村誠宏, 劉 江, 王 巍程, 深谷 匡, 吉川雅之, 松田久司 . メディシナルフラワー研究: キンモクセイ花部の抗炎症作用成分 . 日本生薬学会第 61 回年会, 2014 年 9 月 14 日(福岡大学 福岡県福岡市)

他 9 件

〔図書〕(計 0 件)

〔産業財産権〕 出願状況(計 0 件)

〔その他〕

ホームページ等

https://www.kyoto-phu.ac.jp/education_research/laboratory/?c=laboratory_view&pk=4

6 . 研究組織

(1) 研究代表者

中村 誠宏 (NAKAMURA, Seikou)
京都薬科大学・薬学部・准教授
研究者番号: 20411035

(2) 研究分担者

松田 久司 (MATSUDA, Hisashi)
京都薬科大学・薬学部・教授
研究者番号: 40288593