

## 科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 28 年 6 月 6 日現在

機関番号：32660

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2014～2015

課題番号：26860027

研究課題名(和文) 検出感度と定量精度を大きく向上させる, 官能基別ESI増強重水素標識試薬の開発

研究課題名(英文) Development of ESI-enhancing and deuterium-labeled reagents for sensitive and precise analysis with LC/ESI-MS/MS

研究代表者

小川 祥二郎 (Ogawa, Shoujiro)

東京理科大学・薬学部・助教

研究者番号：30546271

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)：LC/ESI-MS/MSによる微量定量分析では、「検出感度改善」と「精度・正確度を確保するための内標準物質 (IS) の入手」が常に大きな課題となる。本研究ではこれらを一気に解決する独自の化学ツールとしてESI増強重水素標識 (EEDL) 誘導体化法を提案し、カルボキシ基用、共役ジエン用など官能基・特異的構造別のEEDL試薬の開発とその実用性の評価を行った。申請者が開発したEEDL試薬を用いることで、これまで最適なISが入手困難であった化合物でも本誘導体化により、高感度かつ精密定量が可能となるため、今後、多くの微量化合物の分析への応用が期待される。

研究成果の概要(英文)：Low assay sensitivity becomes a major problem in the LC/ESI-MS/MS analysis. ESI-enhancing derivatization is useful method for increasing detectability. On the other hands, unavailability of stable isotope-labeled internal standards (ISs) is also a problem. The stable isotope-coded derivatization (ICD) has been recently used as a method to correct the run-to-run ionization differences, including matrix effects, for precise analysis. Based of these backgrounds, we developed novel derivatization reagents to improve these problems simultaneously. We defined these derivatization reagents as ESI-enhancing and deuterium-labeling (EEDL) reagents. We synthesized various type of EEDL reagents. The detectability of EEDL-derivatives were 60-2200-higher than intact compounds. We also have demonstrated an LC/ESI-MS/MS methods for the quantitative analysis of target metabolites in biological samples. The use of EEDL derivatizations enabled the precise quantification without isotope-coded ISs.

研究分野：物理系薬学

キーワード：質量分析 重水素標識 ESI増強誘導体化

1. 研究開始当初の背景

LC/ESI-MS/MS による微量定量分析では、「検出感度改善」と「精度・正確度を確保するための内標準物質 (IS) の入手」が常に大きな課題として付きまとう。前者については、測定対象物質への ESI 活性原子団の導入を基本とする ESI 増強 (ESI-Enhancing: EE) 試薬が数多く開発され、有効な解決策の一つとなっている。LC/MS/MS による正確な定量には測定毎のイオン化効率の補正やマトリックス効果の補正のために IS が必要不可欠であり、それには測定対象の安定同位体標識体が最も適している。しかし、測定対象によっては安定同位体標識体が市販されていない、又は合成困難な場合があり、常にそれを用意できるとは限らない。そのような化合物では LC/ESI-MS/MS による精密な定量を行うことはできないという課題が残されている。

2. 研究の目的

最近、測定対象ではなく誘導体化試薬に安定同位体を導入し、これを利用することによって精密な定量を達成する ICD が積極的に研究されている。しかし、既存の ICD 試薬は ESI 応答性の増強を意識してデザインされていないため、検出感度の向上はほぼ期待できない。すなわち、現時点では「高感度検出」と「測定対象の安定同位体標識 IS なしでの高精度定量」を同時に達成し、微量定量分析の真に強力なツールとなり得る試薬が見当たらないことから、申請者はこの2つを一気に成し遂げる官能基別 ESI 増強重水素標識 (ESI-Enhancing and Deuterium-Labeling: EEDL) 試薬の系統的开发が有効であると考えた。そこで、本申請課題では、カルボン酸用 EEDL 試薬の開発を足掛かりとして、ケト基、共役ジエンなど様々な官能基を対象とした EEDL ラインナップの合成と、生体試料分析における実用性評価を行うことを目的とした。

3. 研究の方法

先にも述べた通り、LC/ESI-MS/MS を用いた微量成分の分析において、感度のみならず、測定毎の装置状態の補正や試料マトリックスの補正を可能とするための手法は必須である。本申請課題は安定同位体標識 IS のない化合物でも ESI/MS/MS による高感度かつ高精度定量を達成するために、ESI 増強誘導体化を基盤に、EE 試薬とそれに重水素を標識した誘導体化試薬アナログ (EEDL 試薬) のペアを開発する。EEDL 試薬の合成にはなるべく高効率かつ同位体純度の高い手法を選択し、多くの官能基別の誘導体化試薬に応用可能な方法を選択した。得られた EE/EEDL 試薬について ESI/MS/MS 挙動や LC 挙動を精査し、標品のみでの検討だけでなく、実試料分析における実用性評価までを行った。

4. 研究成果

(1) 光学活性カルボン酸用 EEDL 誘導体化試薬の開発

研究開始年度である平成 26 年度に申請者は先ず、光学活性カルボン酸用の EE 試薬を開発した。ピリジンやキノリン等、種々の ESI 増強原子団を導入した光学活性カルボン酸用 EE 試薬を合成した結果、最適な EE 試薬として DAPAP を開発した。その構造は ESI 増強原子団としてジメチルアミノフェニル基を有し、光学活性カルボン酸分離用の反応活性基として (S)-1-アミノピロリジン骨格を有する (図 1)。

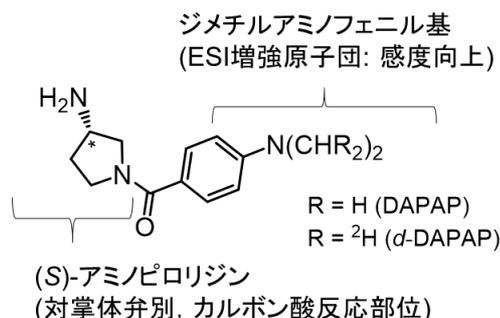


図 1. DAPAP/d-DAPAP の構造

イブプロフェン (IBU) をモデル化合物として DAPAP 試薬の性能を詳細に評価したところ、通常の逆相用 ODS カラムを用いて IBU の R 体と S 体を分離度 2.6 で完全分離を達した。さらに S-IBU のみを用いて DAPAP 誘導体化による感度向上能を算出したところ、誘導体化前と比較して 2200 倍もの感度向上 (シグナル/ノイズ比 = 5 を与える注入量, 200 fg) を達した。次いで、DAPAP の EEDL 試薬の合成を行うこととした。DAPAP の構造に着目すると、ジメチルアミノ基に重水素を導入することで目的の化合物を合成できるものと考えられた。そこで、重水素標識ヨードメタンを使用する手法など検討した結果、重水素ホルムアルデヒドを用いた還元的アミノ化反応による重水素標識ジメチルアミノ安息香酸を調製する方法が収率の面でも適当であった (収率 74%)。こうして得られた 4 つの重水素で標識された安息香酸を用い、2 段階の反応を経て d-DAPAP (図 1) の合成を達した。d-DAPAP の LC 及び ESI/MS/MS 挙動は DAPAP のそれと全く同じであり実用上問題はなかった。そこで、これらを用いて唾液中の IBU の対掌体弁別測定を試みた。次に IBU を服用していない健康人唾液を利用して検量線を作成した。ブランク唾液に IBU 標準品を添加後、DAPAP 誘導体化に付し、そこに一定量の IBU から調製した d-DAPAP 誘導体を加え、LC/ESI-MS/MS に付した。両誘導体のピーク面積比 (IBU-DAPAP/IBU-d-DAPAP) を IBU の唾液中濃度に対してプロットしたところ良好な直線が得られた。検量線の逆算値の RSD 及び相対誤差 (RE) は 0.8 - 8.5% 及び -4.0 -

6. 0%となり[図 2 (a)] であり, 一方, *d*-DAPAP を使用せずに絶対検量線法によって検量線を作成した場合 (RSD 4.9 - 27.5%, RE -11.4 - 23.0%) [図 2 (b)]と比較して検量線の精度・正確度が大幅に向上した. これは, 絶対検量線では測定毎にピーク面積のバラつきが大きく, 一方で, EEDL 試薬による IBU 誘導体を IS 代わりに利用した場合, マトリックス効果及び分析ごとの MS 装置のわずかな状態の違いが補正されたことを示すものであり, 申請者の提案する EEDL 試薬の有用性を証明する結果を得た.

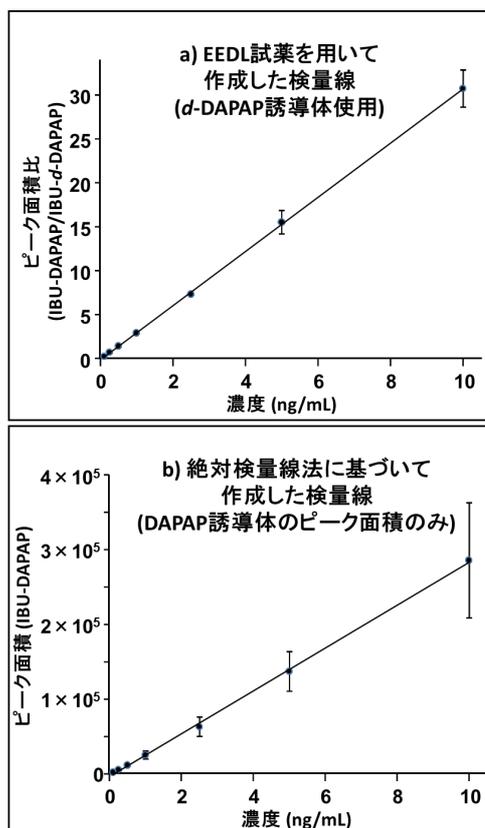


図 2. IBU 検量線

次に開発した方法を用いて市販の IBU (ラセミ体) 製剤を服用した健康ボランティアの唾液中 IBU 濃度を測定したところ, 体内での立体選択的キラル反転や, それに伴って *S* 体の  $AUC_{0-8h}$  が *R* 体のその約 2 倍となることなど, 血液分析と同等の情報も得られた.

(2) 共役ジエンと特異的に反応する Cookson 型試薬のとその EEDL 試薬の開発と尿中ビタミン D 代謝物の定量

ビタミン D は骨形成に重要な役割を担っており, ビタミン D 不足は骨粗鬆症などの原因となる. ヒトにおいて主要なものは  $D_3$  であり, 現在, ビタミン  $D_3$  の供給状態は血中 25-ヒドロキシビタミン  $D_3$  [ $25(OH)D_3$ ] の濃度に基づいて評価される. 一方, 過剰の  $25(OH)D_3$  はその大部分が 24,25-ジヒドロキシビタミン  $D_3$  に代謝され, グルクロン酸抱合

化の後, 尿中に排泄される. そこで我々は尿中のビタミン  $D_3$  代謝物の濃度もビタミン D 供給状態の指標になるものと考えられた. 尿中のビタミン  $D_3$  代謝物は極微量であると予想され, LC/ESI-MS/MS による定量には高感度化が必須であると予想される. さらに, IS として用いるビタミン  $D_3$  代謝物の重水素標識アナログも入手困難である. そこで, 我々はビタミン  $D_3$  代謝物が共通して有する共役ジエンに特異的に反応し, LC/ESI-MS/MS 応答性を飛躍的に向上させる Cookson 型の誘導体化試薬 DAPTAD を合成した. DAPTAD は DAPAP と同様に ESI 増強原子団としてジメチルアミノフェニル基を有することから, 先の *d*-DAPAP 合成時に調整した重水素標識された安息香酸を用いることで, その EEDL 試薬である *d*-DAPTAD も比較的容易に合成できるものと考えた. そこで, 図 3 に示す通りの合成経路で *d*-DAPTAD を合成した.

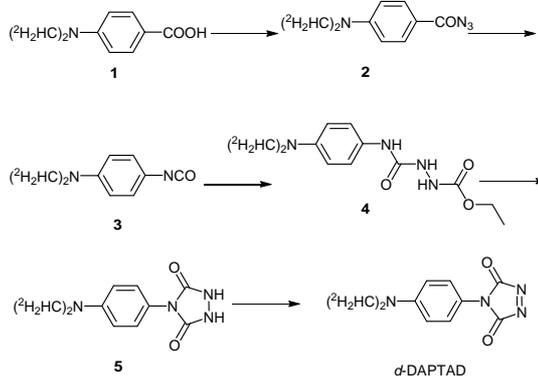


図 3. *d*-DAPTAD 合成経路

得られた *d*-DAPTAD で  $25(OH)D_3$  と  $24,25(OH)_2D_3$  を誘導体化し, ビタミン  $D_3$  代謝物の LC 及び ESI-MS/MS 挙動を精査したところ, DAPTAD 誘導体と *d*-DAPTAD 誘導体で差は認められなかった. そこで, これら試薬のペアを用いて尿中ビタミン  $D_3$  代謝物分析を試みた結果, 尿中から明瞭にこれらの誘導体のピークが観測され (図 4 上段), さらに IS

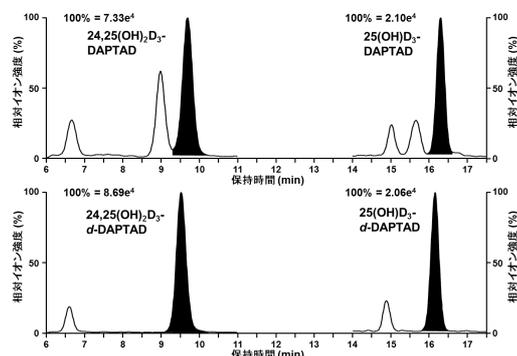


図 4. 尿中ビタミン  $D_3$  代謝物のクロマトグラム

の代わりに一定量添加したビタミン  $D_3$  代謝物の *d*-DAPTAD 誘導体も尿中ビタミン  $D_3$  代謝物と同一の時間に溶出した (図 4 下段). (1)

と同様に、ブランク尿を用い、一定量のビタミン D<sub>3</sub> 代謝物を *d*-DAPTAD で誘導体化して IS の代わりに用いたところ、 $r^2=0.994$  以上の良好な直線性が得られた。さらに、開発した定量法を用いて、ビタミン D<sub>3</sub> サプリメント服用による尿中ビタミン D<sub>3</sub> 代謝物のレベル変動を試験した。その結果、サプリメント服用に伴って、緩やかに尿中ビタミン D<sub>3</sub> 代謝物の濃度上昇が確認された。このように、共役ジエンをターゲットにした場合でも、EEDL 試薬の有効性を示すことができた。

(3) 複数のカルボン酸の定量を同時に達成する新規 EEDL 試薬の開発

計画最終年である平成 27 年度はヒドロキシ安息香酸類、ケイ皮酸類の同時定量を達成する EE 試薬/EEDL 試薬の開発を試みた。これらの化合物群はカルボキシ基を有するため、カルボキシ基との反応部位に 1 級アミンを有し、ESI 増強原子団にジエチルアミノフェニル基を持つ DEAPED を合成した。これまでの DAPAP と DAPTAD については重水素導入に伴う LC での同位体効果は認められなかった。しかしながら、EEDL 試薬の開発と今後の有効利用に際しては同位体効果についても精査する必要もあったことから、その重水素標識アナログとしてジエチルアミノ基の部位に重水素を 6 つ導入した *d*<sub>6</sub>-DEAPED と重水素を 3 つ導入した *d*<sub>3</sub>-DEAPED を合成した。ケイ皮酸類の一種であるフェルラ酸をモデル化合物として選択した所、*d*<sub>6</sub>-DEAPED 誘導体では大きな同位体効果 (0.7 min の *t*<sub>R</sub> 減少) が観察されたが、*d*<sub>3</sub>-DEAPED 誘導体で

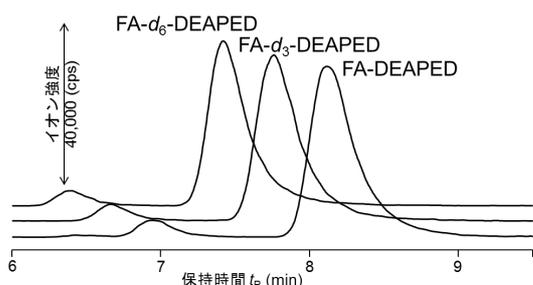


図 5. 重水素標識数の違いによるフェルラ酸 (FA)-DEAPED 誘導体の LC における同位体効果

は *t*<sub>R</sub> の減少は 0.3 min で、実用上問題のない程度であった (図 5)。DEAPED の EEDL 試薬には *d*<sub>3</sub>-DEAPED が好適であるとし、玄米発酵食品 (FBRA) 中の生理活性ケイ皮酸類並びにヒドロキシ安息香酸類の定量法開発を試みた。玄米はケイ皮酸類やヒドロキシ安息香酸類が含まれており、抗酸化作用などの生理活性が知られている。玄米を麹菌と共に発酵させた FBRA は発酵前の玄米と比し、新規機能性物質の発現、生理活性物質の富化が期待される。そこで、玄米に含まれていると予測されるケイ皮酸類としてフェルラ酸、カフェ酸、シナピン酸、*p*-クマル酸の 4 種、ヒドロキシ安息香酸類にはシリンガ酸とプロト

カテク酸の 2 種を選択し、これらの含量を求めた。一定量のこれらカルボン酸を *d*<sub>3</sub>-DEAPED で誘導体化してこれを IS の代わりに作成した検量線は、 $r^2=0.997$  以上の良好な直線性を示した。開発した定量法を用いてこれらカルボン酸の定量を試みた所、発酵に伴い大幅に含量が増加するものも観測された。このように EEDL 試薬を活用することで入手が困難な測定対象の安定同位体標識アナログを用いなくても高精度な定量が可能となるため、今後はさらに誘導体化の対象官能基の拡充を試みており、現在はヒドロキシ基あるいはオキソ基をターゲットとした新規 EEDL 試薬の開発を検討している。

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 8 件)

1. S. Ogawa, H. Kittaka, K. Shinoda, S. Ooki, A. Nakata, T. Higashi, “Comparative evaluation of new Cookson-type reagents for LC/ESI-MS/MS assay of 25-hydroxyvitamin D<sub>3</sub> in neonatal blood sample”, *Biomed. Chromatogr.* (査読あり), (in press), (<http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/bmc.3633/abstract>).
2. T. Higashi, S. Ogawa, “Chemical derivatization for enhancing sensitivity during LC/ESI-MS/MS quantification of steroids in biological samples: a review”, *J. Steroid Biochem. Mol. Biol.* (査読あり), (in press), (<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0960076015301059>).
3. T. Higashi, K. Yamagata, Y. Kato, Y. Ogawa, K. Takano, Y. Nakaaze, T. Iriyama, J.Z. Min, S. Ogawa, “Methods for determination of fingernail steroids by LC/MS/MS and differences in their contents between right and left hands”, *Steroids*, **109**, 60-65 (2016).
4. S. Ogawa, K. Tomaru, N. Matsumoto, S. Watanabe, T. Higashi, “LC/ESI-MS/MS method for determination of salivary eicosapentaenoic acid concentration to

- arachidonic acid concentration ratio”, *Biomed. Chromatogr.* (査読あり), **30**, 29-34 (2016).  
(<http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/bmc.3421/full>).
5. T. Higashi, N. Aiba, T. Tanaka, K. Yoshizawa, S. Ogawa, “Methods for differential and quantitative analyses of brain neurosteroid levels by LC/MS/MS with ESI-enhancing and isotope-coded derivatization”, *J. Pharm. Biomed. Anal.* (査読あり), **117**, 155-162 (2016).
  6. T. Higashi, A. Goto, M. Morohashi, S. Ogawa, K. Komatsu, T. Sugiura, T. Fukuoka, K. Mitamura, “Development and validation of a method for determination of plasma 25-hydroxyvitamin D<sub>3</sub> 3-sulfate using liquid chromatography/tandem mass spectrometry”, *J. Chromatogr. B* (査読あり), **969**, 230-234 (2014).
  7. S. Ogawa, S. Ooki, K. Shinoda, T. Higashi, “Analysis of urinary vitamin D<sub>3</sub> metabolites by liquid chromatography/tandem mass spectrometry with ESI-enhancing and stable isotope-coded derivatization”, *Anal. Bioanal. Chem.* (査読あり), **406**, 6647-6654 (2014).
  8. S. Ogawa, H. Tadokoro, M. Sato, T. Higashi, “Enantioselective determination of ibuprofen in saliva by liquid chromatography/tandem mass spectrometry with chiral electrospray ionization-enhancing and stable isotope-coded derivatization”, *J. Pharm. Biomed. Anal.* (査読あり), **98**, 387-392 (2014).
- [学会発表](計 19 件)
1. 後藤 彩佳, 横田 麻衣, 小川 祥二郎, 小松 賢司, 杉浦 高浩, 東 達也・「乳児血漿中 25-hydroxyvitamin D<sub>3</sub> 及びその硫酸抱合体の LC/ESI-MS/MS 同時定量法の開発」日本薬学会第 136 年会・2016 年 3 月 27-29 日 (横浜・パシフィコ横浜)
  2. 小川 祥二郎, 都丸 晃輝, 渡辺 趣衣, 眞野 成康, 東 達也・「ESI 増強誘導体化試薬を用いるラット脳内胆汁酸の LC/MS/MS 定量」日本薬学会第 136 年会・2016 年 3 月 27-29 日 (横浜・パシフィコ横浜)
  3. 都丸 晃輝, 小川 祥二郎, 渡辺 趣衣, 眞野 成康, 東 達也・「カルボン酸用 ESI 活性誘導体化試薬の開発と生体試料分析への応用」第 26 回クロマトグラフィー科学会議・2015 年 11 月 11 日-13 日 (福岡・九州大学医系キャンパス)
  4. 相葉 尚人, 田中 智哉, 大和 遼, 吉澤 一巳, 小川 祥二郎, 東 達也・「ESI 増強重水素標識試薬を用いる脳内神経活性ステロイドのレベル変動解析」第 26 回クロマトグラフィー科学会議・2015 年 11 月 11 日-13 日 (福岡・九州大学医系キャンパス)
  5. 佐藤 守, 石毛 崇之, 小川 祥二郎, 西村 基, 松下 一之, 東 達也, 野村 文夫・「LC/MS/MS の臨床検査応用 — ビタミン D 代謝物測定を基盤に —」第 40 回日本医用マススペクトル学会年会・2015 年 9 月 17-18 日 (浜松・アクティシティ浜松コンgresセンター)
  6. 後藤 彩佳, 横田 麻衣, 小川 祥二郎, 小松 賢司, 杉浦 崇浩, 東 達也・「LC/ESI-MS/MS による血漿中 25-hydroxyvitamin D<sub>3</sub> 及びその硫酸抱合体の同時定量法の開発」第 40 回日本医用マススペクトル学会年会・2015 年 9 月 17-18 日 (浜松・アクティシティ浜松コンgresセンター)
  7. 小川 祥二郎, 加藤 由那, 高野 香, 中畔 勇太郎, 山形 憲一郎, 関 俊哲, 東 達也・「ステロイド検査試料としての爪の有用性の評価: 爪中ステロイドの LC/ESI-MS/MS 定量法の開発と左右の含量差の解析」第 40 回日本医用マススペクトル学会年会・2015 年 9 月 17-18 日 (浜松・アクティシティ浜松コンgresセンター)
  8. 高藤 季里子, 津吹 澄, 堀江 裕紀子, 池川 繁男, 小川 祥二郎, 東 達也・「ESI 活性重水素標識試薬を用いた, 玄米発酵食品 (FBRA) 中ケイ皮酸誘導体の定量法の開発」第 28 回バイオメディカル分析科学シンポジウム・2015 年 8 月 21-22 日 (長崎・長崎大学文京キャンパス)
  9. 橘高 宏貴, 篠田 健太, 中田 彬穂, 小川 祥二郎, 東 達也・「高プロトン親和性 Cookson 型試薬の合成とビタミン D 代謝物の LC/ESI-MS/MS における評価」第 28 回バイオメディカル分析科学シンポジウム・2015 年 8 月 21-22 日 (長崎・長崎大学文京キャンパス)
  10. 高藤 季里子, 津吹 澄, 堀江 裕紀子, 池川 繁男, 小川 祥二郎, 東 達也・

- 「ICD-LC/ESI-MS/MS による玄米発酵食品 (FBRA) 中ケイ皮酸誘導体の定量法の開発」第 13 回次世代を担う若手のためのフィジカル・ファーマフォーラム・2015 年 8 月 20-21 日 (長崎・長崎ホテル清風)
11. 橘高 宏貴, 篠田 健太, 中田 彬穂, **小川 祥二郎**, 東 達也・「新規プロトン親和性 Cookson 型試薬を用いた新生児血 25-ヒドロキシビタミン D<sub>3</sub> の LC/ESI-MS/MS 分析」第 13 回次世代を担う若手のためのフィジカル・ファーマフォーラム・2015 年 8 月 20-21 日 (長崎・長崎ホテル清風)
12. **小川 祥二郎**, 都丸 晃輝, 松本 奈宜砂, 渡辺 趣衣, 東 達也・「誘導体化-LC/ESI-MS/MS による唾液中 EPA/AA 濃度比の測定」日本薬学会第 135 回年会・2015 年 3 月 25-28 日 (神戸・神戸サンポーホール)
13. **小川 祥二郎**, 高藤 季里子, 堀江 裕紀子, 池川 繁男, 東 達也・「カルボン酸用新規 ESI 増強重水素標識試薬の合成と LC における同位体効果の評価」日本薬学会第 135 回年会・2015 年 3 月 25-28 日 (神戸・神戸サンポーホール)
14. 相葉 尚人, 田中 智哉, **小川 祥二郎**, 東 達也・「ESI 活性重水素標識試薬を用いるラット脳内神経活性ステロイド分析法の開発」日本薬学会第 135 回年会・2015 年 3 月 25-28 日 (神戸・神戸サンポーホール)
15. **S. Ogawa**, S. Ooki, K. Shinoda, T. Higashi・「A method for determination of urinary vitamin D<sub>3</sub> metabolites based on LC/ESI-MS/MS with ESI-enhancing and stable isotope-coded derivatization」14th Asia-pacific international symposium on microscale separations and analysis・2014 年 12 月 8-10 日 (京都・京都大学桂キャンパス)
16. 石毛 崇之, 佐藤 守, **小川 祥二郎**, 西村 基, 土田 祥央, 澤井 撰, 松下 一之, 東 達也, 野村 文夫・「イムノアフィニティー抽出 DAPTAD 誘導体化 LC-MS/MS による血清 25OH-ビタミン D および 1,25(OH)<sub>2</sub>-ビタミン D の同時定量」第 39 回日本医用マスペクトル学会年会・2014 年 10 月 16-17 日 (千葉・三井ガーデンホテル千葉)
17. 後藤 彩佳, 諸橋 美里, 小松 賢司, 杉浦 崇浩, **小川 祥二郎**, 東 達也・「血漿中 25-hydroxyvitamin D<sub>3</sub>-3-sulfate の LC/ESI-MS/MS 定量法の開発」第 39 回日本医用マスペクトル学会年会・2014 年 10 月 16-17 日 (千葉・三井ガ-

デンホテル千葉)

18. 大木 智, 篠田 健太, **小川 祥二郎**, 東 達也・「ESI 増強重水素標識試薬を用いた尿中ビタミン D<sub>3</sub> 代謝物の LC/MS/MS 分析法の開発」第 39 回日本医用マスペクトル学会年会・2014 年 10 月 16-17 日 (千葉・三井ガーデンホテル千葉)
19. 田所 弘晃, 佐藤 真帆, **小川 祥二郎**, 東 達也・「ESI 活性重水素標識試薬を用いる唾液中イブプロフェンの対掌体分別定量法の開発」第 39 回日本医用マスペクトル学会年会・2014 年 10 月 16-17 日 (千葉・三井ガーデンホテル千葉)

〔図書〕(計 0 件)

〔産業財産権〕  
出願状況 (計 0 件)

名称：  
発明者：  
権利者：  
種類：  
番号：  
出願年月日：  
国内外の別：

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  
<https://www.tus.ac.jp/ridai/doc/ji/RIJIA01Detail.php?act=nam&kin=ken&diu=663f>

6. 研究組織  
(1) 研究代表者  
小川 祥二郎 (SHOUJIRO OGAWA)  
東京理科大学・薬学部・助教  
研究者番号：30546271

(2) 研究分担者 ( )

研究者番号：

(3) 連携研究者 ( )

研究者番号：