

Fig.10 Reciprocal rate vs reciprocal acetylated lysine substrate concentration in the presence of 0.3 (●), 0.1 (▲), 0.03 (■), and 0 (○) μM of 7.

つぎに, Macromodel 8.1²²⁾を用い, チオール7のHDAC8活性中心における安定コンホメーションを計算した(図11)。チオール7の硫黄原子は, 亜鉛から2.35Å, Tyr306のヒドロキシル基から2.24Å, His142に水素結合している水分子から2.66Åの距離に位置していることから, チオール7は, 亜鉛および2つのアミノ酸残基(Tyr306, His142)と相互作用することによりHDACを阻害していると推定された。

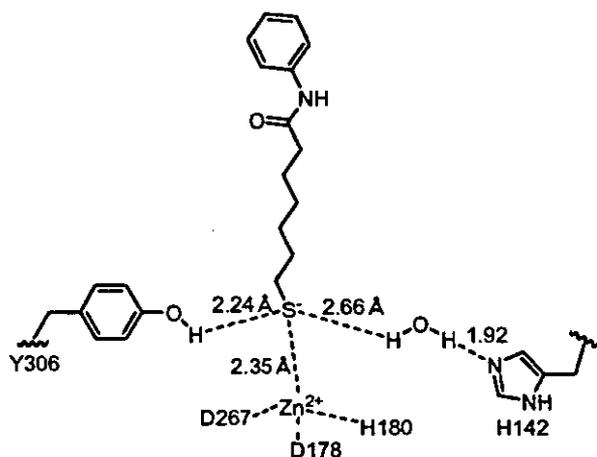


Fig.11 View of the conformation of 7 docked in the HDAC8 catalytic core.

同様に, メルカプトアセタミド14のHDAC阻害機構も Lineweaver-Burkのプロットにより競合阻害であることが示された($K_i = 0.78 \mu\text{M}$) (図12)¹⁸⁾。メルカプトアセタミド14のHDAC8活性中心における安定コンホメーションを計算したところ(図13), メルカプトアセタミドの酸素原子と硫黄原子が亜鉛に二座配位し(S-Zn, 2.44 Å; CO-Zn, 2.04 Å), 亜鉛に配位していた水分子が亜鉛から遠ざかった状態(H₂O-Zn, 4.95 Å)が安定構造となった。この結果から, 設計の際に期待した通り, 化合物14のメルカプトアセタミドが亜鉛に配位することにより, 脱アセチル化に必要な水分子を加水分解の反応点から引き離し, 自身が加水分解されることなく, HDACを阻害していると考えられる。

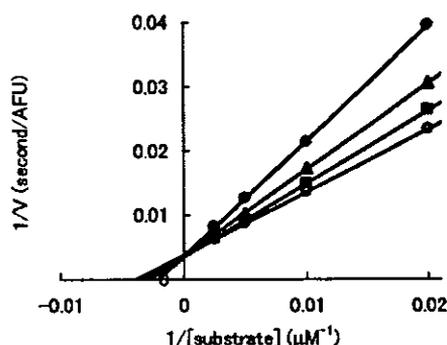


Fig.12 Reciprocal rate vs reciprocal acetyl lysine substrate concentration in the presence of 1 (●), 0.3 (▲), 0.1 (■), and 0 (○) μM of 14.

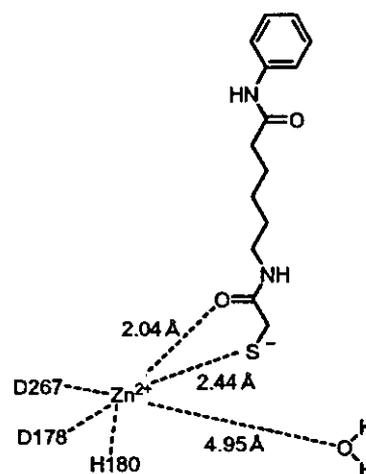
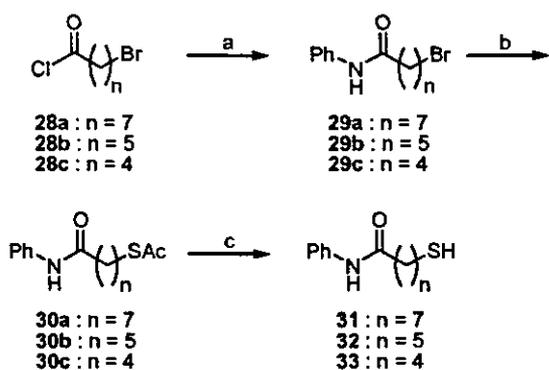


Fig.13 View of the conformation of 14 docked in the HDAC8 catalytic core.

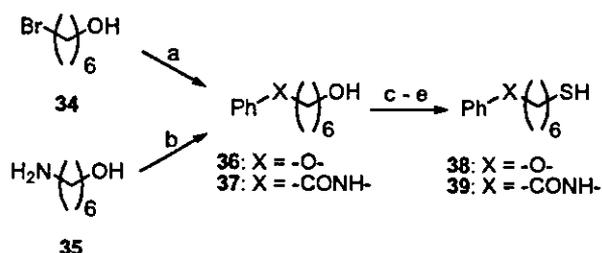
4.3 チオール系HDAC阻害薬の構造活性相関¹⁶⁾

つぎに, 高い活性を有するチオール7を基本構造としてリンカー部位を変換した化合物のHDAC阻害活性を調べた。7の炭素鎖の長さを変えた化合物31-33の合成は, スキーム3に示すようにチオール7の合成(スキーム2)と同じ方法で行った。7のアミド基をエーテルに変換した化合物38, 逆アミドに変換した化合物39はスキーム4に従って合成した。プロマイド34を炭酸カリウム存在下, フェノールと反応させエーテル36を得, アミン35を安息香酸と縮合させることによりアミド37を得た。アルコール36, 37をプロマイドに変換後, ポタシウムチオアセテートを反応させ, 引き続いて加水分解することにより目的のエーテル38, 逆アミド39を合成した。



(a) aniline, Et₃N, CH₂Cl₂, rt, 90–99%; (b) AcSK, EtOH, reflux, 88–96%; (c) 2N aq NaOH, EtOH, rt, 47–61%.

Scheme 3



(a) Phenol, K₂CO₃, DMF, 80°C, 96%; (b) benzoic acid, EDCl, HOBT, DMF, rt, 63%; (c) CBr₄, PPh₃, CH₂Cl₂, 0°C, 63–99%; (d) AcSK, EtOH, rt, 47–98%; (e) 2N aq NaOH, EtOH, THF, rt, 46–64%.

Scheme 4

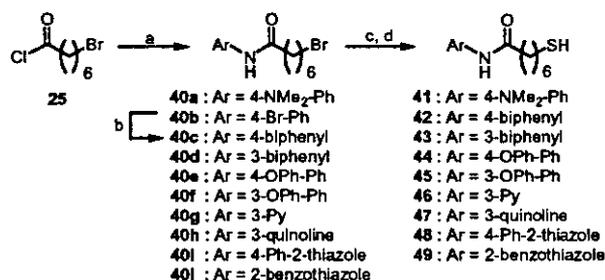
7 のリンカー部位を変換した化合物 31–33, 38, 39 の HDAC 阻害活性を評価した結果を表 2 に示した。炭素鎖の数が 6 の場合 (7) に最も強い活性を示し, 5 の場合 (32) でも活性は保持されることが分かった。炭素鎖の長さが 6 の化合物が最も強い活性を示すという結果は, ZBG がヒドロキサム酸の場合の構造活性相関²³⁾と類似しており, チオール系阻害薬は, ヒドロキサム酸系阻害薬と同様の結合様式で HDAC を阻害することを示唆している。また, フェニル基と炭素鎖をつなぐアミド基をエーテルに変換した化合物 38 では活性は減弱したが, 逆アミドに変換した化合物 39 では活性は保持されることが明らかとなった。

Table 2 Effect of Linker Variation on HDAC Inhibitory Activity of Thiols^a

Ph-X-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -SH			
compd	X	n	IC ₅₀ (μM)
7	-NHCO-	6	0.21
31	-NHCO-	7	1.5
32	-NHCO-	5	0.37
33	-NHCO-	4	6.2
38	-O-	6	11
39	-CONH-	6	0.36

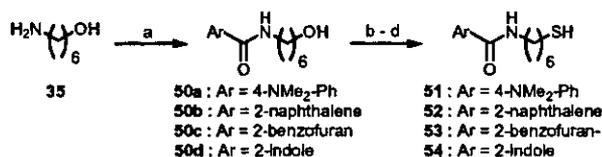
^a Values are means of at least three experiments.

つづいて, スキーム 5, 6 に従い, チオール 7, 39 のフェニル基を他の芳香環に変換した化合物 41–49, 51–54 を合成し, HDAC 阻害活性を調べた (表 3)。



(a) ArNH₂, Et₃N, CH₂Cl₂, rt, 25–99%; (b) PhB(OH)₂, Pd(PPh₃)₄, NaHCO₃, 1-methyl-2-pyrrolidinone, H₂O, 80°C, 18%; (c) AcSK, EtOH, 60°C, 84–96%; (d) 2N aq NaOH, EtOH, THF, rt, 59–90%.

Scheme 5



(a) ArCOOH, EDCl, HOBT, DMF, rt, 61–96%; (b) CBr₄, PPh₃, CH₂Cl₂, 0°C, 25–89%; (c) AcSK, EtOH, rt, 86–99%; (d) 2N aq NaOH, EtOH, THF, rt, 28–74%.

Scheme 6

アミド構造を有する化合物 (41–49) では, ベンゼン環の 4 位に置換基を導入した化合物で活性が低下する傾向にあった。具体的には, 4-ジメチルアミノフェニル 41, 4-ビフェニル 42, 4-フェノキシフェニル 44 は, フェニル体 7 に比べ 3–10 倍活性が低下した。逆に, 7 のベンゼン環の 3 位にフェニル基を導入した化合物 43 では, 約 3 倍活性が上昇し (IC₅₀ = 0.075 μM), 同じく 3 位にフェノキシ基を導入した化合物 45 でも活性は保持された。7 のベンゼン環を複素環に変換した化合物では, 3-ピリジン 46, 4-フェニル-2-チアゾール 48, 2-ベンゾチアゾール 49 で活性が保持, あるい

は、やや上昇したという結果に対し、3-キノリン **47** が $IC_{50} = 0.072 \mu M$ と、アミド化合物の中で最も強い HDAC 阻害活性を示した。逆アミド構造を有する化合物 (**51–54**) では、4-ジメチルアミノフェニル体 **51** を除いた3つの化合物 **52**, **53**, **54** でフェニル体 **39** よりも強い活性が見られた。特に、ナフタレン置換した化合物 **52**, ベンゾフラン置換した化合物 **53** では、フェニル体 **39** に比べ約4倍の活性上昇を示した (それぞれ、 $IC_{50} = 0.085 \mu M$, $0.079 \mu M$)。結果として、3-ビフェニル体 **43**, 3-キノリン体 **47**, 2-ナフタレン体 **52**, 2-ベンゾフラン体 **53** は、SAHA と比較して3~4倍強い HDAC 阻害活性を示した。

Table 3 Effect of Aromatic Group Variation on HDAC Inhibitory Activity of Thiols^a

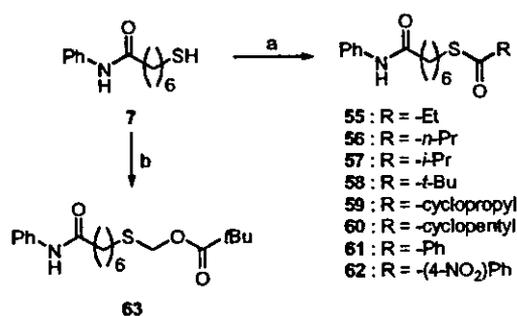
Ar-X(CH ₂) ₆ SH			
compd	Ar	X	IC ₅₀ (μM)
7	Ph-	-NHCO-	0.21
41		-NHCO-	1.2
42		-NHCO-	1.1
43		-NHCO-	0.075
44		-NHCO-	0.62
45		-NHCO-	0.21
46		-NHCO-	0.11
47		-NHCO-	0.072
48		-NHCO-	0.17
49		-NHCO-	0.34
39	Ph-	-CONH-	0.36
51		-CONH-	0.61
52		-CONH-	0.085
53		-CONH-	0.079
54		-CONH-	0.10

^a Values are means of at least three experiments.

5. チオール系 HDAC 阻害薬の癌細胞増殖抑制活性評価

5.1 チオール**7**及びその誘導体の癌細胞増殖阻害作用

チオール系 HDAC 阻害薬の抗癌剤としての有効性を確かめるため、癌細胞増殖抑制試験を行った²¹⁾。まずチオール**7**の癌細胞増殖抑制試験を行った。癌細胞には、肺癌細胞である NCI-H460 細胞を用いた。その結果、チオール**7**は NCI-H460 細胞に対し、50 μM でわずか34%の阻害作用しか示さなかった。チオール**7**は強い HDAC 阻害活性を示すにもかかわらず癌細胞増殖抑制試験で弱い増殖阻害活性しか示さなかった原因の一つとして、チオール**7**の細胞膜透過性の低さが考えられる。そこで、チオール**7**を S-アシル化あるいは S-アルキル化してプロドラッグ体を合成し (スキーム**7**)、それらの癌細胞増殖抑制効果を調べた。



(a) RCOCl, 4-(dimethylamino)pyridine, pyridine, CH₂Cl₂, rt, 68–99%; (b) NaH, chloromethyl pivalate, DMF, 0°C to rt, 32%.

Scheme 7

プロドラッグ化体の癌細胞増殖抑制試験の結果を表**4**に示す。細胞内の還元条件でチオール**7**を生成することが期待されたジスルフィド**27**は、チオール**7**に比べ活性が減弱したが、S-アシル化した化合物**8**, **55–62**でチオール**7**を上回る活性が見られた。特に S-イソブチリル体**57**が $EC_{50} = 20 \mu M$ と最も強い活性を示した。化合物**57**自身の HDAC 阻害活性は、 $IC_{50} = 56 \mu M$ とチオール**7** ($IC_{50} = 0.21 \mu M$) よりも約270倍小さいことから、S-アシル化体は、チオール体に比べ脂溶性が高いため細胞膜をより効率的に透過し、細胞内で加水分解され強い HDAC 阻害活性を持つチオール**7**に変換されたと考えられる²⁴⁾。また、S-ピバル酸メチル化した化合物²⁵⁾**63**にも活性が見られたが、その活性は S-イソブチリル体**57**に比べやや弱かった。

Table 4 Cell Growth Inhibition Data on NCI-H460 Cells for Compound **7** and its *S*-Modified Prodrugs^a

compd	R	EC ₅₀ (μM)
7	-H	>50 ^b
27		>50 ^c
8	-Ac	36
55	-COEt	28
56	-CO <i>n</i> -Pr	22
57	-CO <i>i</i> -Pr	20
58	-CO <i>t</i> -Bu	>50 ^d
59		27
60		21
61	-Bz	25
62		24
63	-CH ₂ OCO <i>t</i> -Bu	25

^a Values are means of at least two experiments. ^b 34% inhibition at 50 μM. ^c 10% inhibition at 50 μM. ^d 42% inhibition at 50 μM.

つぎに、表 3 で示した強い HDAC 阻害活性を持つ化合物のスルフィドリル基をイソブチリル化した化合物 **64-72** を合成し (スキーム 8), それらの NCI-H460 細胞に対する増殖抑制活性を調べた (表 5)。



- | | |
|--------------------------------------|--------------------------------------|
| 43: Ar = 3-biphenyl, X = -NHCO- | 64: Ar = 3-biphenyl, X = -NHCO- |
| 45: Ar = 3-OPh-Ph, X = -NHCO- | 65: Ar = 3-OPh-Ph, X = -NHCO- |
| 46: Ar = 3-Py, X = -NHCO- | 66: Ar = 3-Py, X = -NHCO- |
| 47: Ar = 3-quinoline, X = -NHCO- | 67: Ar = 3-quinoline, X = -NHCO- |
| 48: Ar = 4-Ph-2-thiazole, X = -NHCO- | 68: Ar = 4-Ph-2-thiazole, X = -NHCO- |
| 49: Ar = 2-benzothiazole, X = -NHCO- | 69: Ar = 2-benzothiazole, X = -NHCO- |
| 52: Ar = 2-naphthalene, X = -CONH- | 70: Ar = 2-naphthalene, X = -CONH- |
| 53: Ar = 2-benzofuran, X = -CONH- | 71: Ar = 2-benzofuran, X = -CONH- |
| 54: Ar = 2-indole, X = -CONH- | 72: Ar = 2-indole, X = -CONH- |

(a) isobutyryl chloride, 4-(dimethylamino)pyridine, pyridine, CH₂Cl₂, rt, 77-99%.

Scheme 8

その結果、化合物 **65** を除く全ての化合物でフェニル体 **57** を上回る活性が見られ、特に 3-ビフェニル **64**, 3-ピリジン **66**, 4-フェニル-2-チアゾール **68** では EC₅₀ 値が 2-3 μM と高い活性を示した。

Table 5 Cell Growth Inhibition Data on NCI-H460 Cells for Compound **57** and its derivatives^a

compd	Ar	X	EC ₅₀ (μM)
57	Ph-	-NHCO-	20
64		-NHCO-	2.8
65		-NHCO-	25
66		-NHCO-	2.9
67		-NHCO-	8.0
68		-NHCO-	2.1
69		-NHCO-	9.5
70		-CONH-	12
71		-CONH-	4.1
72		-CONH-	12

^a Values are means of at least two experiments.

NCI-H460 細胞に対し最も強い増殖抑制活性を示した化合物 **68** 及び SAHA について、さらに 9 種類の癌細胞に対する増殖抑制活性評価を行った。癌細胞には、乳癌細胞である MDA-MB-231 細胞、肺癌細胞である SNB-78 細胞、大腸癌細胞である HCT116 細胞、肺癌細胞である NCI-H226 細胞、メラノーマ細胞である LOX-IMVI 細胞、卵巣癌細胞である SK-OV-3 細胞、腎癌細胞である RXF-631L 細胞、胃癌細胞である St-4 細胞、前立腺癌細胞である DU-145 細胞を用いた (表 6)。その結果、化合物 **68** は、9 種類全ての癌細胞に対し増殖阻害活性を示し、その活性は現在臨床開発が進められている SAHA に匹敵するものであった (SAHA の平均 EC₅₀ = 3.7 μM, **68** の平均 EC₅₀ = 3.8 μM)。

Table 6 Growth Inhibition of Various Cancer Cells Using SAHA and Compound **68**^a

cell	SAHA EC ₅₀ (μM)	68 EC ₅₀ (μM)
MDA-MB-231	1.5	2.3
SNB-78	16	9.1
HCT116	0.58	3.0
NCI-H226	2.6	2.6
LOX-IMVI	1.3	1.1
SK-OV-3	2.5	4.5
RXF-631L	2.0	2.4
St-4	5.2	5.0
DU-145	1.6	4.5
mean	3.7	3.8

^a Values are means of at least two experiments.

5.2 化合物 68 の癌細胞増殖阻害機構

先に述べたように、HDAC 阻害薬により HDAC の機能を停止させると相対的に HAT の働きが強くなり、ヒストンは過剰にアセチル化された状態となる (図 3)。このヒストンのハイパーアセチレーションにより、癌抑制に関わる p21 遺伝子の転写活性化が起こることが知られている。そこで、化合物 68 の癌細胞増殖抑制作用が細胞内の HDAC 阻害に依るものであることを確かめるため、ウエスタンブロット解析によりヒストンの高アセチル化及び p21^{WAF1/CIP1} の誘導を調べた (図 14)。その結果、化合物 68 は、用量依存的にヒストンを高アセチル化し、p21^{WAF1/CIP1} を誘導していることが分かった。この結果から、化合物 68 の癌細胞増殖阻害作用は、細胞内の HDAC 阻害に関与していることが示唆された。

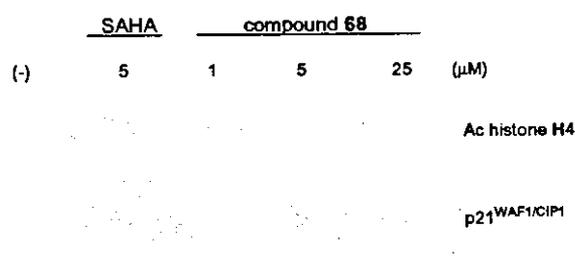


Fig.14. Western blot analysis of histone hyperacetylation and p21^{WAF1/CIP1} induction in HCT 116 cells produced by compound 68 and by reference compound SAHA.

以上の結果から、チオール系 HDAC 阻害薬のプロドラッグ化体の分子標的治療薬としての有効性が確認された。

おわりに

ヒト悪性腫瘍の発生の分子機構が明らかになるにつれ、HDAC 阻害薬の分子標的治療薬としての期待はますます高まっていくと思われる。現在までに 18 種類の HDAC が同定されているが、それぞれの HDAC のアイソザイムに特異性の高い阻害薬は生物学研究の重要なツールとしてだけでなく、副作用の少ない抗癌剤としても期待される。面白いことに、非ヒドロキサム酸系 HDAC 阻害薬は、HDAC 6 に対する感受性が低いことが最近報告され²⁶⁾、非ヒドロキサム酸系 ZBG のアイソザイム特異性における重要性が示された。本研究により見出されたチオールをはじめとする ZBG は、アイソザイム特異的 HDAC 阻害薬開発のための新規リード化合物として有用であると考えられる。我々の見出した非ヒドロキサム酸系 HDAC 阻害薬を基に、如何にしてアイソザイム選択的 HDAC 阻害薬を見出し癌治療に結び付けていくかが今後の重要課題であると認識している。

謝辞 本論文の研究成果は、参考文献中に記した共同研究者諸氏のご協力によるものであり、ここに厚く御礼申し上げます。また、本研究は厚生労働科学研究費補助金、持田記念医学薬学振興財団研究助成の支援を

受けたものであり、これらの助成に厚く感謝いたします。

文献

- H. J. Burstein, I. Kuter, S. M. Campos, R. S. Gelman, L. Tribou, L. M. Parke, J. Manola, J. Younge, U. Matulonis, C. A. Bunnell, A. H. Partridge, P. G. Richardson, K. Clarke, L. N. Shulman, E. P. Winer, *J. Clin. Oncol.*, **19**, 2722 (2001)
- J. G. Paez, P. A. Jänne, J. C. Lee, S. Tracy, H. Greulich, S. Gabriel, P. Herman, F. J. Kaye, N. Lindeman, T. J. Boggon, K. Naoki, H. Sasaki, Y. Fujii, M. J. Eck, W. R. Sellers, B. E. Johnson, M. Meyerson, *Science*, **304**, 1497 (2004)
- (a) C. M. Grozinger, S. L. Schreiber, *Chem. Biol.*, **9**, 3 (2002); (b) T. Kouzarides, *Curr. Opin. Genet. Dev.*, **9**, 40 (1999); (c) C. A. Hassig, S. L. Schreiber, *Curr. Opin. Chem. Biol.*, **1**, 300 (1997)
- M. S. Finmin, J. R. Donigian, A. Cohen, V. M. Richon, R. A. Rifkind, P. A. Marks, R. Breslow, N. P. Pavletich, *Nature*, **401**, 188 (1999)
- (a) J. R. Somoza, R. J. Skene, B. A. Katz, C. Mol, J. D. Ho, A. J. Jennings, C. Luong, A. Arvai, J. J. Buggy, E. Chi, J. Tang, B.-C. Sang, E. Verner, R. Wynands, E. M. Leahy, D. R. Dougan, G. Snell, M. Navre, M. W. Knuth, R. V. Swanson, D. E. McRee, L. W. Tari, *Structure*, **12**, 1325 (2004); (b) A. Vannini, C. Volpari, G. Filocamo, E. C. Casavola, M. Brunetti, D. Renzoni, P. Chakravarty, C. Paolini, R. D. Francesco, P. Gallinari, C. Steinkühler, S. D. Marco, *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*, **101**, 15064 (2004)
- J. Taunton, C. A. Hassig, S. L. Schreiber, *Science*, **272**, 408 (1996)
- L. C. Sambucetti, D. D. Fischer, S. Zabludoff, P. O. Kwon, H. Chamberlin, N. Trogani, H. Xu, D. Cohen, *J. Biol. Chem.*, **274**, 34940 (1999)
- (a) T. A. Miller, D. J. Witter, S. Belvedere, *J. Med. Chem.*, **46**, 5097 (2003); (b) M. Yoshida, A. Matsuyama, Y. Komatsu, N. Nishino, *Curr. Med. Chem.*, **10**, 2351 (2003); (c) T. A. Miller, *Expert Opin. Ther. Pat.*, **14**, 791 (2004)
- M. Yoshida, S. Horinouchi, T. Beppu, *BioEssays*, **17**, 423 (1995)
- V. M. Richon, Y. Webb, R. Merger, T. Sheppard, B. Jursic, L. Ngo, F. Civoli, R. Breslow, R. A. Rifkind, P. A. Marks, *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*, **93**, 5705 (1996)
- (a) G. J. Mulder, J. H. Meerman, *Environ. Health Perspect.*, **49**, 27 (1983); (b) S. Vassiliou, A. Mucha, P. Cuniassse, D. Georgiadis, K. Lucet-Levannier, F. Beau, R. Kannan, G. Murphy, V. Knaeuper, M. C. Rio, P. Basset, A. Yiotakis, V. Dive, *J. Med. Chem.*, **42**, 2610 (1999)
- J. C. Wong, R. Hong, S. L. Schreiber, *J. Am. Chem. Soc.*, **125**, 5586 (2003)

- 13) R. R. Frey, C. K. Wada, R. B. Garland, M. L. Curtin, M. R. Michaelides, J. Li, L. J. Pease, K. B. Glaser, P. A. Marcotte, J. J. Bouska, S. S. Murphy, S. K. Davidsen, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **12**, 3443 (2002)
- 14) T. Y. H. Wu, C. Hassig, Y. Wu, S. Ding, P. G. Schultz, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **14**, 449 (2004)
- 15) T. Suzuki, Y. Nagano, A. Matsuura, A. Kohara, S. Ninomiya, K. Kohda, N. Miyata, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **13**, 4321 (2003)
- 16) T. Suzuki, A. Kouketsu, A. Matsuura, A. Kohara, S. Ninomiya, K. Kohda, N. Miyata, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **14**, 3313 (2004)
- 17) (a) M. A. Ondetti, B. Rubin, D. W. Cushman, *Science*, **196**, 441 (1977); (b) M. Whitaker, C. D. Floyd, P. Brown, A. J. H. Gearing, *Chem. Rev.*, **99**, 2735 (1999)
- 18) T. Suzuki, A. Matsuura, A. Kouketsu, H. Nakagawa, N. Miyata, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **15**, 331 (2005)
- 19) W. J. Moree, G. A. van der Marel, R. M. J. Liskamp, *Tetrahedron Lett.*, **32**, 409 (1991)
- 20) A. Mai, M. Esposito, G. Sbardella, S. Massa, *Org. Prep. Proced. Int.*, **33**, 391 (2001)
- 21) T. Suzuki, Y. Nagano, A. Kouketsu, A. Matsuura, S. Maruyama, M. Kurotaki, H. Nakagawa, N. Miyata, *J. Med. Chem.*, **48**, 1019 (2005)
- 22) F. Mohamadi, N. G. J. Richards, W. C. Guida, R. Liskamp, M. Lipton, C. Caufield, G. Chang, T. Hendrickson, W. C. Still, *J. Comput. Chem.*, **11**, 440 (1990)
- 23) (a) M. Jung, G. Brosch, D. Kölle, H. Scherf, C. Gerhäuser, P. Loidl, *J. Med. Chem.*, **42**, 4669 (1999); (b) S. W. Remiszewski, L. C. Sambucetti, P. Atadja, K. W. Bair, W. D. Cornell, M. A. Green, K. L. Howell, M. Jung, P. Kwon, N. Trogani, H. Walker, *J. Med. Chem.*, **45**, 753 (2002)
- 24) V. Gagnard, A. Leydet, A. Morere, J.-L. Montero, I. Lefebvre, G. Gosselin, C. Pannecouque, E. De Clercq, *Bioorg. Med. Chem.*, **12**, 1393 (2004)
- 25) I. Barber, B. Rayner, J.-L. Imbach, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **5**, 563 (1995)
- 26) K. B. Glaser, J. Li, L. J. Pease, M. J. Staver, P. A. Marcotte, J. Guo, R. R. Frey, R. B. Garland, H. R. Heyman, C. K. Wada, A. Vasudevan, M. R. Michaelides, S. K. Davidsen, M. L. Curtin, *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, **325**, 683 (2004)

PROFILE

[氏名]鈴木孝禎

[所属・肩書]名古屋市立大学大学院薬学研究科・助手

[経歴]1995年東京大学薬学部薬学科卒業, 1997年東京大学大学院薬学系研究科修士課程修了, 同年日本たばこ産業(株)医薬総合研究所入社, 2003年より現職。
[専門]生物有機化学, 創薬化学。[連絡先]e-mail:suzuki@phar.nagoya-cu.ac.jp

[氏名]中川秀彦

[所属・肩書]名古屋市立大学大学院薬学研究科・助教授 薬学博士

[経歴]1995年東京大学大学院薬学系研究科博士課程修了, 同年東京大学薬学部助手, 1995-2004年独立行政法人放射線医学総合研究所研究員・同主任研究員, 1999-2001年ジョンズホプキンス大学医学部博士研究員, 2004年より現職。[専門]生物有機化学。[連絡先]e-mail:dcco@phar.nagoya-cu.ac.jp

[氏名]宮田直樹

[所属・肩書]名古屋市立大学大学院薬学研究科・教授 薬学博士

[経歴]1971年東京大学薬学部卒業, 1976年東京大学大学院薬学系研究科博士課程修了, 1976-82年東京大学薬学部助手, 1982年より厚生労働省国立医薬品食品衛生研究所室長, 1991年より同所有機化学部長, 2001年より現職。[専門]有機化学。[連絡先]e-mail:miyata-n@phar.nagoya-cu.ac.jp