

令和 4 年 6 月 14 日現在

機関番号：82401

研究種目：基盤研究(B) (一般)

研究期間：2017～2021

課題番号：17H02213

研究課題名(和文)有機合成化学が切り拓くケミカルメチロームの新展開

研究課題名(英文) Synthetic strategy for chemical methylome analyses

研究代表者

五月女 宜裕 (SOHTOME, Yoshihiro)

国立研究開発法人理化学研究所・開拓研究本部・専任研究員

研究者番号：50431888

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 13,000,000円

研究成果の概要(和文)：本研究では、SAMの誘導体であるpropargylic Se-adenosyl-L-selenomethionine (ProSeAM)を用い、酵素と基質タンパク質とを紐付けるケミカルメチローム解析に取り組んだ。特に、stable isotope labeling by amino acids in cell culture (SILAC) に着眼し、新たな基質探索法としてPMS (ProSeAM/MTase/SILAC) 法、更には阻害剤評価法としてPIS (ProSeAM/Inhibitor/SILAC) 法を開発した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

タンパク質メチル化反応は、環境にตอบสนองして可逆的に変動する翻訳後修飾反応の1つである。しかしながら、メチル化されたタンパク質を効率的に濃縮する方法が限られているため、酵素と基質タンパク質とを紐付けるメチローム解析は遅れている。本研究では、タンパク質メチル化反応をモデル題材としてとらえ、有機合成化学主導で、他の分野の研究者、特に生物学者が『興味をもつ・分かる』、そして『使える』分子技術の創出を目指した。本研究を通じて、これまで見逃されてきた数種のタンパク質メチル化反応を見出すことに成功し、それらの制御を目指した新しいタイプの阻害剤を創出することにも成功した。

研究成果の概要(英文)：Protein methylation, catalyzed by protein methyltransferases (MTases) using S-adenosyl-L-methionine (SAM) as a methyl donor, is an important post-translational modification. We have focused on the development of a new chemical methylome strategy, using propargylic Se-adenosyl-L-selenomethionine (ProSeAM), an analog of SAM, enabling to identify substrates and methylation sites. Integrating ProSeAM with SILAC (stable isotope labeling by amino acids in cell culture) led us to the development of PMS (ProSeAM/MTase/SILAC) and PIS (ProSeAM/Inhibitor/SILAC), which are useful tools for protein substrate discovery and inhibitor profiling.

研究分野：有機合成化学

キーワード：タンパク質メチル化 補酵素 酵素 阻害剤 有機合成化学 プロテオーム

## 1. 研究開始当初の背景

タンパク質メチル化反応は、環境に応答して可逆的に変動する翻訳後修飾反応の1つである。例えば、ヒストンでのメチル化反応は、クロマチンの動的な構造変化に重要な役割を果たし、またこれにより様々な転写が制御されることが明らかにされている。しかしながら、メチル化されたタンパク質を効率的に濃縮する方法が限られているため、酵素と基質タンパク質とを紐付けるメチローム解析は遅れている。特に非ヒストンのメチル化反応の同定、さらには機能解明へと展開するための基盤技術の革新が望まれていた。

この命題に対し、我々の研究室では天然のメチル源 *S*-adenosyl-L-methionine (SAM) の誘導体を用い、基質タンパク質に人工的目印を導入するケミカルメチローム解析を発信してきた。特に、「ProSeAM (propargylic *Se*-adenosyl-L-selenomethionine)」を用いた場合、プロパルギル基 (人工的目印) をネイティブな基質タンパク質に導入できることを報告していた (*PLOS ONE*, 2014, 9, e105394.)。しかしながら、ヒトゲノムには全遺伝子の約1%を占める200以上のPMTが存在し、また多様なタンパク質基質、官能基 (K, R, S, H etc.) およびメチル化度 (K, R: mono-, di, tri) が内在することを考慮すると未だ検出できないメチル化が埋もれている可能性が考えられた。

## 2. 研究の目的

申請者は、i) 低分子を基質とする触媒的不斉反応、ii) タンパク質を基質とする酵素反応の理解と制御を2本の柱として研究に取り組んできた。これまで異なる研究テーマとしてそれぞれの問題点を断片的に議論しており、他の研究分野へ波及効果の高い有機化学を発信することへの挑戦の重要性を感じてきた。本研究は、タンパク質メチル化反応をモデル題材として、他の分野の研究者、特に生物学者が『興味をもつ・分かる』、そして『使える』分子の創製、更にはその仕組みを化学の言葉で紐解くことで、有機化学の潜在性を拡張することに主眼を置いた。本研究を通じて、合成化学に立脚したケミカルメチローム解析技術を革新させるとともに、本研究戦略をさらに高度化・一般化することを目指した。

## 3. 研究の方法

これまでに、動物細胞抽出液を用いて ProSeAM は約300のタンパク質基質をプロパルギル化できることを示した (*PLOS ONE*, 2014, 9, e105394.)。本研究において我々は第一世代の検出法では未だ検出できていない未知のタンパク質メチル化反応を研究対象として設定し1) 検出手法の革新、2) 酵素および基質選択的阻害剤の開発、3) 酵素/基質/メチル化サイトの同定、4) 階層を超えたエピゲノム制御への展開について重点的に検討を行なった。それぞれの問題点を化学・生物学双方の視点から検証を繰り返し行い、互いにフィードバックすることで本計画を効率的に推進することを計画した。また、共同研究を積極的に行い、新たに見出したメチル化反応が関与する生物機能への影響についても検討した。

## 4. 研究成果

以下には、上述の研究指針に基づき、得られた代表的な成果を示す。

### (1) ProSeAM/Methyltransferase (MTases)/SILAC (PMS) 法

本研究を推進する上で柱となる分子技術は、ProSeAM (propargylic *Se*-adenosyl-L-selenomethionine) を用いた網羅的可視化法である。本手法では、ProSAM がメチル基転移酵素 (Methyltransferase: MTases) に認識された場合、そのタンパク質基質にプロパルギル基を導入することが可能となる。これまでに、細胞抽出液に ProSeAM と解析対象の MTase を添加した場合、対応するタンパク質基質の修飾反応 (生成物) が増幅できることを見出している。これにより、質量分析を用いて、内在性 MTases で促進させる修飾反応と解析対象の精製 MTase を添加した修飾反応とを比較定量することで、基質タンパク質の候補を効率的に絞り込むことができる。しかしながら、初期のラベルフリー検出法では、質量分析の高感度に起因する偽陽性が問題になる場合も多い。

本研究では、より精度高く酵素と基質を紐づけるために、stable isotope labeling by amino acids in cell culture (SILAC) に着眼し、ProSeAM/MTases/SILAC (PMS) 法を新たに開発した (図 1)。本手法では、通常の培養系を用いて得られる細胞抽出液 ProSeAM を反応させる (図 1、上段: light)。一方、重いアミノ酸 ( $^{13}\text{C}$ ) で置き換えた細胞には、ProSeAM と標的酵素を加える (図 1、下段: heavy)。クリック反応後に、同量の両サンプルを混合させ、工程 iii-v) を行う。これにより light

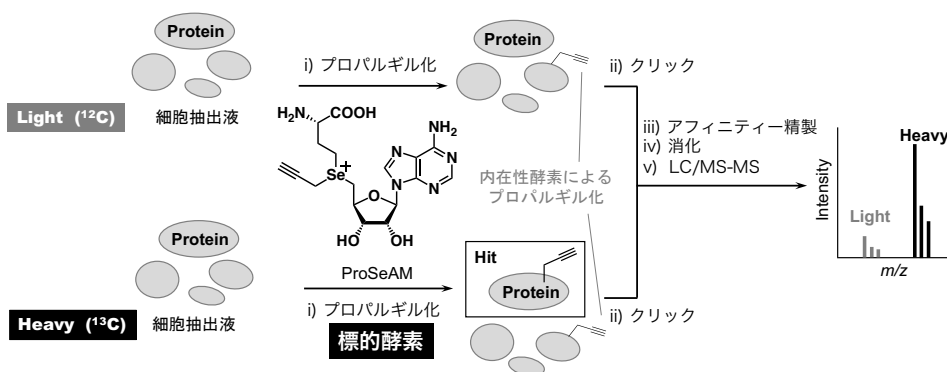


図 1: ProSeAM/MTase/SILAC (PMS)

と heavy に由来するペプチドのピーク強度比を同一クロマトグラム中で比較定量することが可能となり、標的候補基質をより精度高く同定することが可能となった。

PMS 法は、KO 細胞に応用することも可能である。反応点が内在するメチル化酵素により既に埋められたタンパク質基質は、過剰の酵素と ProSeAM を添加しても、プロパルギル基を導入することができない。一方、標的酵素の KO 細胞の抽出液に対して、対応するリコンビナント酵素と ProSeAM を添加することで、より解像度高く標的とする修飾反応を探索することが可能となった (第 2 世代検出法)。本手法を用いることで、G9a/GLP が触媒する ATF7IP の Lys のトリメチル化反応を見出した (*Epigenet. Chromatin* **2018**, *11*, 56.) (図 2-i)。これまで G9a/GLP はヒストン H3 のジメチル化酵素として広く研究されてきており (図 2-ii)、本成果は G9a/GLP に秘められた新たな生命現象の可能性を示唆している。また、METTL9 が触媒するヒスチジンの 1 位 ( $\pi$ 位) のメチル化反応 (*Nat. Commun.* **2021**, *12*, 891.) (図 3-i)、さらには METTL18 が触媒するヒスチジン 3 位 ( $\tau$ 位) のメチル化反応を見出すことに成功した (図 3-ii)。メチル化ヒスチジンを濃縮することが可能な pan 抗体は未だ存在しないことから、これらはの業績は化学と生物のシナジー効果を顕著に示す好例である。

これらの研究過程において、PMS 法により同定された反応について、精製酵素/SAM/精製候補基質を用いて検証実験も行なっている。同定された基質のほとんどにおいて、メチル化修飾が確かに進行することも確かめることができています。検出に関する化学的な進展に加えて、共同研究を通じて、これらの生物学的機能の解析についても重要な進展を得ることもできた。

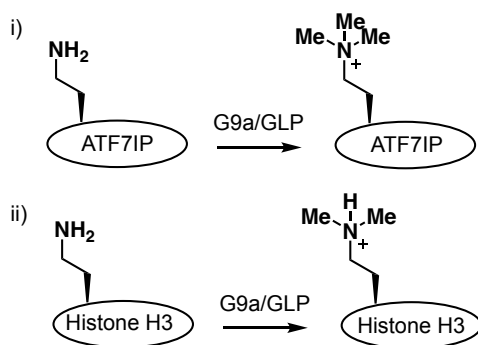


図 2: G9a/GLP が触媒するメチル化反応

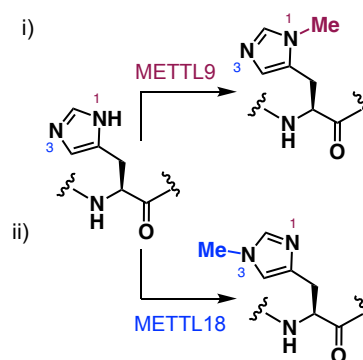


図 3: ヒスチジンのメチル化反応

## (2) ProSeAM/Inhibitor/SILAC (PMS) 法

従来のタンパク質メチル化阻害剤の開発研究では、「1 酵素-1 基質-1 サイト」のメチル化反

応を指標に、阻害剤の構造最適化が進められてきた。一方、我々は、ProSeAM を用いる網羅的検出系を基盤として、タンパク質メチル化阻害剤が「どのタンパク質のメチル化を、どの程度阻害するのか」をプロテオームレベルで評価する ProSeAM/Inhibitor/SILAC (PMS) 法を開発した (Chem. Commun. 2018, 54, 9202–9205)。この研究過程において新たに創出した *syn*-HyPA-ETP2 は、非ヒストン基質に対しより選択的に修飾反応を阻害することを明らかにすることができた (図4)。また、PIS 法により *syn*-HyPA-ETP2 の標的基質についての検討を行い、*syn*-HyPA-ETP2 はリジン(K)よりもアルギニン(R)残基に対して、より選択的に ProSeAM による修飾反応を阻害することを示すことができた。さらに、同定した 非ヒストン基質候補の中から、タンパク質 HNRNPK (heterogeneous nuclear ribonucleic protein K) に着目し、*in vitro* での検証実験も行なった。これにより、*syn*-HyPA-ETP2 は、HNRNPK のメチル化反応を濃度依存的に阻害することも示すことができた。

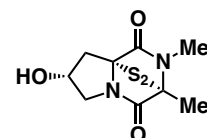


図4: *syn*-HyPA-ETP2

本申請課題で得られた研究成果の一部は Account として報告し、PMS (ProSeAM/MTase/SILAC) 法および、PIS (ProSeAM/Inhibitor/SILAC) 法が、生体高分子混合物中での生命反応の刺激応答を定量するための優れた手法であることを発信することができた (Acc. Chem. Res. 2021, 54, 3818–3827)。また本 Account は、editor's choice、supplementary cover に選ばれるとともに、Most Read Articles (1 month and 12 months) にランクされ、国際的にも高い評価が得られたと考えられる。

## 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計9件（うち査読付論文 9件/うち国際共著 2件/うちオープンアクセス 5件）

1. 著者名 Sohtome Yoshihiro, Shimazu Tadahiro, Shinkai Yoichi, Sodeoka Mikiko	4. 巻 54
2. 論文標題 Propargylic Se-adenosyl-l-selenomethionine: A Chemical Tool for Methylome Analysis	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Accounts of Chemical Research	6. 最初と最後の頁 3818 ~ 3827
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/acs.accounts.1c00395	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -
1. 著者名 Davydova Erna, Shimazu Tadahiro et al,	4. 巻 12
2. 論文標題 The methyltransferase METTL9 mediates pervasive 1-methylhistidine modification in mammalian proteomes	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Nature Communications	6. 最初と最後の頁 891
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41467-020-20670-7	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 該当する
1. 著者名 Sohtome Yoshihiro, Kanomata Kyohei, Sodeoka Mikiko	4. 巻 94
2. 論文標題 Cross-Coupling Reactions of Persistent Tertiary Carbon Radicals	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Bulletin of the Chemical Society of Japan	6. 最初と最後の頁 1066 ~ 1079
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1246/bcsj.20200376	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -
1. 著者名 Sugawara Masumi, Ohnishi Rikako, Ezawa Tetsuya, Akakabe Mai, Sawamura Miki, Hojo Daiki, Hashizume Daisuke, Sohtome Yoshihiro, Sodeoka Mikiko	4. 巻 10
2. 論文標題 Regiodivergent Oxidative Cross-Coupling of Catechols with Persistent tert-Carbon Radicals	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 ACS Catalysis	6. 最初と最後の頁 12770 ~ 12782
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/acscatal.0c03986	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Yoshihiro Sohtome, Tadahiro Shimazu, Joaquin Barjau, Shinya Fujishiro, Mai Akakabe, Naoki Terayama, Kosuke Dodo, Akihiro Ito, Minoru Yoshida, Yoichi Shinkai, Mikiko Sodeoka	4. 巻 54
2. 論文標題 Unveiling epidithiodiketopiperazine as a non-histone arginine methyltransferase inhibitor by chemical protein methylome analyses	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Chem. Commun.	6. 最初と最後の頁 9202-9205
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1039/C8CC03907K	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Takeshi Tsusaka, Masaki Kikuchi, Tadahiro Shimazu, Takehiro Suzuki, Yoshihiro Sohtome, Mai Akakabe, Mikiko Sodeoka, Naoshi Dohmae, Takashi Umehara, Yoichi Shinkai	4. 巻 11
2. 論文標題 Tri-methylation of ATF7IP by G9a/GLP recruits the chromodomain protein MPP8	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Epigenetics & Chromatin	6. 最初と最後の頁 56
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1186/s13072-018-0231-z	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Yoshihiro Sohtome, Mikiko Sodeoka	4. 巻 18
2. 論文標題 Development of Chaetocin and S-Adenosylmethionine Analogues as Tools for Studying Protein Methylation	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Chem. Rec.	6. 最初と最後の頁 1660-1671
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/tcr.201800118	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Yoshihiro Sohtome, Genta Nakamura, Atsuya Muranaka, Daisuke Hashizume, Sylvain Lectard, Teruchira Tsuchimoto, Masanobu Uchiyama, Mikiko Sodeoka	4. 巻 8
2. 論文標題 Naked d-orbital in a centrochiral Ni(II) complex as a catalyst for asymmetric [3+2] cycloaddition	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Nat. Commun.	6. 最初と最後の頁 14875
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/ncomms14875	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Samuel L. Bartlett, Yoshihiro Sohtome, Daisuke Hashizume, Peter S. White, Miki Sawamura, Jeffrey S. Johnson, Mikiko Sodeoka	4. 巻 139
2. 論文標題 Catalytic Enantioselective [3+2] Cycloaddition of a Keto Ester Enolates and Nitrile Oxides	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 J. Am. Chem. Soc.	6. 最初と最後の頁 8661-8666
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/jacs.7b03782	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 該当する

〔学会発表〕 計23件 (うち招待講演 13件 / うち国際学会 2件)

1. 発表者名 五月女宜裕
2. 発表標題 合成化学を起点としたケミカルメチローム解析
3. 学会等名 日本薬学会第141回年会 (招待講演)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 五月女宜裕
2. 発表標題 動的反応化学: 分子触媒と酵素の理解と制御を目指して
3. 学会等名 京都大学化学研究所講演会 (招待講演)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 五月女宜裕
2. 発表標題 吸熱的結合形成反応: 酸化的分子変換の高度化を目指して
3. 学会等名 日本化学会新領域研究グループ「分子空間化学」2020オンラインシンポジウム (招待講演)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 五月女宜裕
2. 発表標題 分野の垣根を超えた有機反応化学を目指して
3. 学会等名 北里大学大学院感染制御科学府、公開セミナー（招待講演）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 五月女宜裕
2. 発表標題 分子触媒と酵素の理解と制御を目指して
3. 学会等名 柴崎セミナー（招待講演）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 五月女宜裕
2. 発表標題 タンパク質メチル化反応の検出と制御を目指して
3. 学会等名 日本薬学会第140年会（招待講演）
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 大西理華子、菅原真純、赤壁麻衣、五月女宜裕、越野広雪、袖岡幹子
2. 発表標題 安定炭素ラジカル種を用いる連続四置換炭素の構築及びスペクトル解析
3. 学会等名 第8回CSJ化学フェスタ2018
4. 発表年 2018年



1. 発表者名 大西理華子、菅原真純、赤壁麻衣、五月女宜裕、越野広雪、袖岡幹子
2. 発表標題 安定炭素ラジカル種を用いた連続四置換炭素の構築法の開発
3. 学会等名 日本化学会第99回春季年会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 江澤哲也、足立雅弥、赤壁麻依、五月女宜裕、袖岡幹子
2. 発表標題 a-ケトエステルエノレートとC-シアノニトロンの触媒的不斉[3+2]環化付加型反応
3. 学会等名 日本化学会第99回春季年会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 五月女宜裕
2. 発表標題 金属中心キラリティー内包型遷移金属錯体を用いる触媒的不斉反応
3. 学会等名 錯体化学若手の会・関東支部前期勉強会2018（招待講演）
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 五月女宜裕
2. 発表標題 酸素を用いる酸化的炭素-炭素結合形成反応
3. 学会等名 新領域研究グループ「分子空間化学」シンポジウム（招待講演）
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Yoshihiro Sohtome
2. 発表標題 Strategies to control chiral environments constructed by molecular catalysts and enzymes
3. 学会等名 日本化学会第99回春季年会 (2019) 特別企画講演 (招待講演)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 五月女宜裕、島津忠広、Barjau Joaquin、藤城信哉、赤壁麻依、寺山直樹、どど孝介、伊藤昭博、吉田稔、眞貝洋一、袖岡幹子
2. 発表標題 ProSeAMを用いるケミカルメチローム解析及びタンパク質メチル化阻害剤探索
3. 学会等名 日本ケミカルバイオロジー学会 第12回年会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 菅原真純、五月女宜裕、橋爪大輔、北條大樹、澤村 美紀、村中厚哉、内山真伸、袖岡 幹子
2. 発表標題 ラジカル-ラジカルヘテロカップリング反応を基軸とする連続四級炭素の構築: N-Bocオキシインドール二量体の構造解析
3. 学会等名 第6回JACI/GSCシンポジウム
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Yoshihiro Sohtome, Genta Nakamura, Atsuya Muranaka, Daisuke Hashizume, Sylvain Lectard, Teruchira Tsuchimoto, Masanobu Uchiyama, Mikiko Sodeoka
2. 発表標題 Centrochiral Ni(II) complex that enables the merger of enolate formation and H-bonding activation
3. 学会等名 29th International Symposium on Chirality (Chirality 2017; ISCD-29) (国際学会)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 五月女宜裕、中村元太、村中厚哉、橋爪大輔、レクターシルバン、土本晃久、内山真伸、袖岡幹子
2. 発表標題 歪みを内包するNi(II)錯体の創製と触媒的不斉[3+2]環化付加型反応への展開
3. 学会等名 第64回有機金属化学討論会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Yoshihiro Sohtome, Mikiko Sodeoka
2. 発表標題 Centrochiral transition metal complexes for catalytic asymmetric [3+2] cycloaddition of alpha-ketoester enolates
3. 学会等名 International Congress on Pure & Applied Chemistry (ICPAC) 2018 (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Masumi Sugawara, Daiki Hojo, Miki Sawamura, Daisuke Hashizume, Yoshihiro Sohtome, Mikiko Sodeoka
2. 発表標題 Controlling regioselectivity in the aerobic oxidative hetero-coupling of catechols
3. 学会等名 日本化学会第98回春季年会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Samuel L. Bartlett, Yoshihiro Sohtome, Daisuke Hashizume, Peter S. White, Miki Sawamura, Jeffrey S. Johnson, Mikiko Sodeoka
2. 発表標題 Catalytic Asymmetric [3+2] Cycloaddition of $\alpha$ -Ketoester Enolates and Nitrile Oxides
3. 学会等名 日本化学会第98回春季年会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 大西理華子、菅原真純、五月女宜裕、袖岡 幹子
2. 発表標題 安定な炭素ラジカル種を用いたヘテロカップリング反応の基質展開
3. 学会等名 日本化学会第98回春季年会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 五月女宜裕
2. 発表標題 ケミカルエピゲノムの新展開
3. 学会等名 新領域研究グループ『精密物質変換のための分子空間化学』 2017山形シンポジウム（招待講演）
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 五月女宜裕
2. 発表標題 特異な不斉空間制御を可能とする有機触媒・遷移金属錯体触媒
3. 学会等名 新化学技術推進協会、先端化学・材料技術部会、高選択性反応分科会（招待講演）
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 五月女宜裕
2. 発表標題 分野、研究室の垣根を超えた異分野融合型-有機合成化学
3. 学会等名 中堅・若手リーダーのためのYUGOKAFE NEXT（招待講演）
4. 発表年 2017年

〔図書〕 計2件

1. 著者名 Yoshihiro Sohtome, Kazuo Nagasawa, Mikiko Sodeoka	4. 発行年 2018年
2. 出版社 Springer	5. 総ページ数 262
3. 書名 "Design of the chiral environment for catalytic asymmetric acid-base catalysis" in Designed Molecular Space in Material Science and Catalysis	

1. 著者名 島津忠広、五月女宜裕、袖岡幹子、眞貝洋一	4. 発行年 2017年
2. 出版社 羊土社	5. 総ページ数 398
3. 書名 実験医学別冊 エピジェネティクス実験スタンダード: もう悩まない!ゲノム機能制御の読み解き方/メチル化酵素の新規標的分子の網羅的解析	

〔産業財産権〕

〔その他〕

位置多様性・脱水素型クロスカップリング <a href="https://www.chem-station.com/blog/2020/11/coupling.html">https://www.chem-station.com/blog/2020/11/coupling.html</a> 位置多様性・脱水素型クロスカップリングの開発 <a href="https://www.riken.jp/pr/news/2020/20201218_2/index.html?fbclid=IwAR20Ccl_UckP5c0DEKA6cLTak6jTkz7lo">https://www.riken.jp/pr/news/2020/20201218_2/index.html?fbclid=IwAR20Ccl_UckP5c0DEKA6cLTak6jTkz7lo</a> 位置多様性・脱水素型クロスカップリング - ラジカル・酸/塩基反応の協奏により反応位置を操る - <a href="https://www.riken.jp/press/2020/20201022_1/index.html">https://www.riken.jp/press/2020/20201022_1/index.html</a> 理化学研究所プレスリリース <a href="http://www.riken.jp/pr/press/2018/20180806_2/">http://www.riken.jp/pr/press/2018/20180806_2/</a> Chem-Station スポットライトリサーチ <a href="https://www.chem-station.com/blog/2018/09/methylation.html">https://www.chem-station.com/blog/2018/09/methylation.html</a> Cover picture in Chem. Rec. <a href="https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/tcr.201881201">https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/tcr.201881201</a>
---

6. 研究組織

氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
---------------------------	-----------------------	----

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------