

令和 6 年 9 月 12 日現在

機関番号：12601

研究種目：基盤研究(A)（一般）

研究期間：2020～2023

課題番号：20H00489

研究課題名（和文）生体分子の構造変換ダイナミズムに介入する化学触媒研究

研究課題名（英文）Chemical catalysis intervening to dynamism of biomacromolecular structures

研究代表者

金井 求（Kanai, Motomu）

東京大学・大学院薬学系研究科（薬学部）・教授

研究者番号：20243264

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 33,000,000円

研究成果の概要（和文）：11ヶ月齢のアルツハイマー病モデルマウスに触媒1を静脈内投与し、1時間後に600nmの光を照射した。この操作を5回繰り返して、マウスの海馬由来サンプルをウエスタンブロットング法にて評価した。その結果、触媒投与・光照射を行ったマウスにおいて触媒のみを投与したマウスと比較して酸素化による二量体が強く検出され、触媒1はin vivo系においてA β の光酸素化を進行させていることが示唆された。触媒的光酸素化により、マウス脳内のアミロイド量が約30%減少し、これが脳内ミクログリア細胞による酸素化A β の分解亢進によることを明らかとした。

研究成果の学術的意義や社会的意義

生体環境下で機能する化学触媒を創り出すことによって、生命のソフトウェアであるタンパク質翻訳後修飾を操作する基盤技術を創製し、この基盤技術を発展させて、通常は酵素が作り出している生体内化学秩序に対して化学触媒が介入することによって、概念的に新しい疾患治療のモダリティの創造へつなげる概念実証を達成した。

研究成果の概要（英文）：Catalyst 1 was administered intravenously to 11-month-old Alzheimer's disease model mice and irradiated with 600 nm light 1 hour later. This procedure was repeated five times, and homogenate samples derived from the mouse hippocampus were evaluated by Western blotting. The results showed that A β dimer, produced by oxygenation was more strongly detected in the catalyst-treated and light-irradiated mice than in the catalyst-only mice, suggesting that Catalyst 1 promotes the photooxygenation of A β in the in vivo system. Catalytic photooxygenation reduced the amount of amyloid in the mouse brain by approximately 30%, indicating that this is due to enhanced degradation of oxygenated A β by microglial cells in the brain.

研究分野：有機合成化学

キーワード：触媒 光 アミロイド エピジェネティクス アシル化 ヒストン 選択性

1. 研究開始当初の背景

生命活動は、タンパク質や核酸といった生体分子と、それらの分子の化学構造を動的に変換する化学反応のネットワークから生じる。生体分子の設計図は遺伝子 DNA に書き込まれている。遺伝子のコード拡張技術や編集技術により、少なくとも実験動物のレベルでは DNA を人為的に書き換えることができるようになっており、これらの基盤技術は生命科学分野に大きなイノベーションを引き起こしている。ただ、遺伝子を書き換えることは未来永劫に渡って生命のハードウェアを作り換えることになるため、ヒトへの応用は難しい面も多い。一方で、生体分子の機能は遺伝子が規定するタンパク質のアミノ酸配列のみで決定されるわけではない。生体分子、特にタンパク質の機能は、アシル化やメチル化、リン酸化、ユビキチン化といった翻訳後に起きる翻訳後修飾 (post-translational modification: PTM) すなわち化学反応による生体分子の動的な構造変換で制御されている。PTM の書き換えやアップグレードは、子孫に引き継がれないために倫理的問題が少なく、重要な創薬標的として認識されている。生体内では酵素がこれらの化学反応を促進しているが、PTM ダイナミズムに介入して生命のソフトウェアを自在操作する技術を、人類は未だ手にしていない。この未踏の技術の確立には、化学、特に触媒化学が強力な切り口になる。

2. 研究の目的

本研究では、1) 生体環境下で機能する化学触媒を創り出すことによって、生命のソフトウェアである PTM を自在に操作する基盤技術を創製すること、さらには、2) この基盤技術を発展させて、通常は酵素が作り出している生体内化学秩序に対して化学触媒が介入することによって、概念的に新しい疾患治療のモダリティの創造へつなげること、の二点を目的とした。この研究が長期的な目的に対して成功したときに、遺伝子コード拡張・編集技術と相補的に、生命現象の最上流 (遺伝子) から下流 (タンパク質の機能制御と分解) までを人為的に操作して生命機能を改善することが可能となる。

3. 研究の方法

アルツハイマー病は脳の萎縮とともに認知機能の低下を引き起こす、進行性の神経変性疾患であり、その患者数は年々増加している。その病理学的特徴である老人斑はアミロイド ($A\beta$) の凝集体を主な構成成分としていることから、 $A\beta$ の凝集がアルツハイマー病発症に強く関与していると「アミロイド仮説」が唱えられている。我々は $A\beta$ が疎水的な相互作用によって凝集することに注目して、 $A\beta$ アミロイドに対する選択的光酸化触媒を開発し、その酸化化により凝集性や毒性を低減させることに成功してきた。しかしながら *in vivo* 反応への応用は手術を介した侵襲的な手法に限られており、アルツハイマー病治療に向けては未だ課題を残していた。そこで本研究では、*in vivo* 反応に適用可能な新規光酸化触媒の開発を行った。

ヒストンは DNA と複合体を形成してヌクレオソームを構成するタンパク質であり、真核生物の遺伝子発現は、ヒストンの PTM を介して制御されている。我々はヒストンの翻訳後修飾を導入できる化学触媒の開発を目指して研究を進め、これまでに試験管内においてヒストン選択的にアセチル化を導入できる化学触媒 LANA-DSH を報告していた。LANA-DSH は、触媒部位 DSH とヒストン結合ペプチド LANA を繋げた分子であり、LANA がヌクレオソームに結合すると、DSH 部位はヒストン H2B の 120 番目のリジン (H2BK120) 近傍に配置される。その結果、LANA-DSH により、H2BK120 選択的にアセチル基を導入できる。しかし、生細胞内での本触媒によるヒストンアセチル化は達成されていなかった。本研究では、生細胞内で機能する H2BK120 選択的アシル化触媒の開発を行った。また、触媒活性の向上を目指して、新規アセチル化触媒の開発にも成功した。

4. 研究成果

光酸化触媒を *in vivo* 反応へと適用するためには、高い $A\beta$ 選択性 組織透過性の高い長波長光 (>600 nm) による励起 高い血液脳関門 (BBB: Blood-Brain Barrier) 透過能の三点すべてを満たしている必要がある。しかしながら現在までに我々が開発した触媒は、 $A\beta$ への選択性発現及び長波長光の吸収を志向した結果、分子が巨大になり BBB 透過能が低くなってしまっていた。そのため、コンパクトな分子でありながら長波長光を吸収し高 $A\beta$ 選択性につながるスイッチ ON/OFF 機構を持つ触媒設計が求められた。

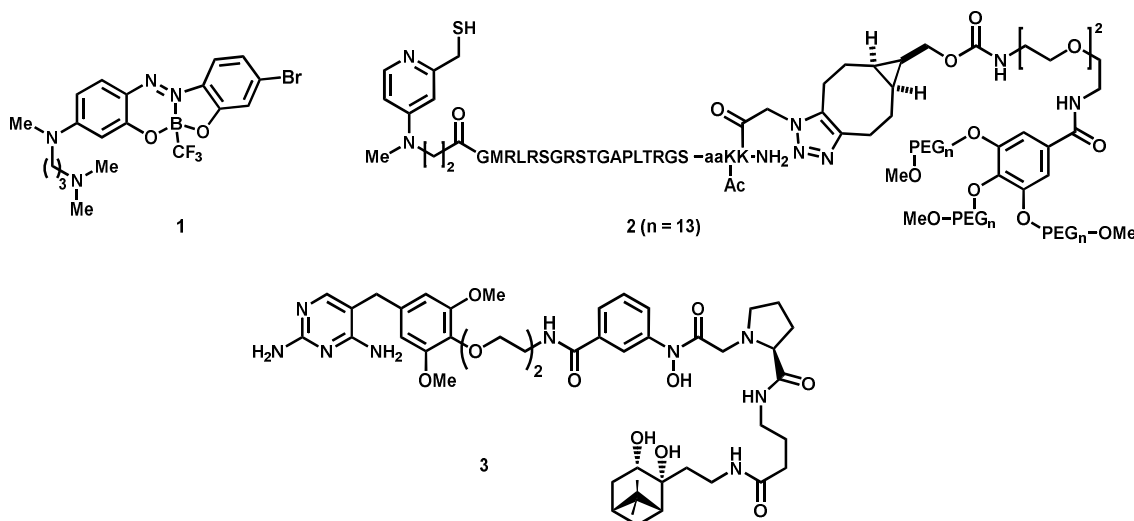
そこで、アゾベンゼン ホウ素錯体の AIE 特性をアミロイド選択的なスイッチとして応用できるのではないかと考え、触媒 **1** を設計・合成した。すなわち、アミロイド非存在下では **1** は折れ曲がった構造を取れるために酸化化活性を示さないが、アミロイドと結合すると折れ曲がり構造への移行が抑えられ、励起状態が長寿命化して酸化化活性が ON になると考えた。触媒の長波長光の吸収を期待して **1** のホウ素上の置換基を強い電子求引基であるトリフルオロメチル基とし、さらに電子ドナーであるジアルキルアミノ基を導入した。加えて、水溶媒への溶解性の向上を志向したトリアルキルアミノ基、重原子効果による項間交差の加速を志向したプロモ基も

導入した。その結果、1 はリン酸バッファー中で最大吸収波長を 580 nm に持ち、組織透過性のある 600 nm の光に対しても十分な吸収を示した。595 nm の光を用いて A β アミロイドに対する酸化反応を検討したところ、反応は円滑かつアミロイド選択的に進行した。アミロイド選択性その構造的原因を DFT 計算を用いて検討したところ、我々の仮説通りの結果が得られた。

in vivo 反応への応用を目指し触媒の BBB 透過能を調べた結果、1 は十分に高い BBB 透過能を示し、投与 60 分後には投与量の 1.55% の量が脳から回収された。そこで 11 ヶ月齢のアルツハイマー病モデルマウスに触媒 1 を静脈内投与し、1 時間後に 600 nm の光を照射した。この操作を 5 回繰り返し、マウスの海馬由来サンプルをウエスタンブロッティング法にて評価した。その結果、触媒投与・光照射を行ったマウスにおいて触媒のみを投与したマウスと比較して酸化による二量体が強く検出された。以上から、触媒 1 は *in vivo* 系において A β の光酸化を進行させていることが示唆された。なお、触媒的光酸化により、マウス脳内のアミロイド量が約 30% 減少し、これが脳内ミクログリア細胞による酸化 A β の分解亢進によることを明らかとした。

ヒストンに対するアシル化触媒に関しては、まず、LANA-DSH が細胞内で機能しない理由を解析した。FITC 標識した LANA を合成し、細胞内に導入した後に回収、解析したところ、LANA が分解していることを見出した。天然アミノ酸で構成される LANA はプロテアーゼによって即座に分解を受けると考えられたため、細胞内でのヒストンアセチル化のためにはまず、細胞内で安定な LANA リガンドの開発が必要であると考えた。そこで、ペプチドを安定化することが知られているポリエチレングリコール (PEG) 修飾に注目し、3 本の PEG が結合した LANA を設計した。また、PEG 鎖長によるプロテアーゼ耐性への影響を調べるため、PEG モジュールには重合度の異なる 4 種類の PEG 鎖 (PEG₁₅₀, PEG₅₅₀, PEG₇₅₀, PEG₂₀₀₀) を持つものを合成した。また、LANA の N 末端に FITC による蛍光標識を行い (PEG_x-LANA-FITC) 以降の検討を行なった。PEG-LANA-FITC のプロテアーゼ耐性を調べるため、ヒト血清中での安定性を調べたところ、PEG 鎖が長いほどプロテアーゼ耐性が向上することを見出した。一方で、ゲルシフトアッセイを用いて再構成ヌクレオソームとの結合能を定量したところ、PEG 鎖が長いほどほどヌクレオソームとの結合が弱まることを見出した。次に、PEG-LANA-FITC を細胞内に導入し、細胞内局在を調べた。これらの分子は細胞膜を透過しないことが判明したため、化合物の導入には Bead-loading 法を用いている。その結果、触媒導入後 60 分後の細胞において、PEG₅₅₀-、PEG₇₅₀-、PEG₂₀₀₀-LANA-FITC が核に局在することを観察し、これらが細胞内で安定なヒストンリガンドであることが示唆された。また、これらの化合物の細胞内での挙動を経時的に観察し、これらの細胞内半減期がそれぞれ 1.2 時間、5 時間、12 時間であることを見出した。また、FRAP 実験により、細胞内においても、PEG 鎖が長いほど PEG-LANA とヌクレオソームの結合親和性が低下することが示唆された。

以上の結果を受けて、PEG-LANA に触媒部位を繋げた PEG-LANA-DSSMe を合成し、細胞内ヒストンアセチル化反応を検討した。ドナーは細胞膜を透過するドナー-NAC-Ac を用いた。触媒の導入には Bead-loading 法を用いたが、この方法は細胞ごとに導入できる触媒の量にばらつきが生じる問題があった。そこで、ローディングコントロールとしてデキストラン-ローダミンを触媒と同時に導入し、フローサイトメトリーを用いてローダミンシグナルを指標に細胞集団を選別し、導入された触媒の量と細胞内ヒストンアセチル化の収率の相関関係を解析した。その結果、PEG₅₅₀-LANA-DSSMe (触媒 2) が最適触媒であると判明し、本触媒を用いて最大 51% 収率でのヒストンアセチル化を達成した。PEG₅₅₀-LANA-DSSMe による細胞反応をおこない、ヒストン修飾レベルをウエスタンブロットで調べたところ、H2BK120 コピキチン化レベルが減少していることを見出した。これは、導入された化学触媒によって導入された H2BK120 アセチル基が保護基として働き、同じ残基に入るコピキチン化を阻害しているためと考えられる。



さらに触媒の活性向上を目指して、boronate-assisted hydroxamic acid (BAHA)触媒システムを考

案した（触媒 3）。本システムでは、触媒中のジオール基がアシルドナー中のホウ酸基と可逆的に結合し、アシルドナーから触媒ルイス塩基部位へのアシル基転移が加速される。これにより、触媒活性種の速やかな生成が可能となり、低濃度のアシルドナーを用いて効率的なリジン残基アシル化を達成できると考えた。検討の結果、触媒 3 とアシルドナー 4 を組み合わせることで、DSH に比較して約 2 桁触媒量を減量できることが分かった。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計16件（うち査読付論文 16件／うち国際共著 1件／うちオープンアクセス 0件）

1. 著者名 Adamson Christopher, Kanai Motomu	4. 巻 19
2. 論文標題 Integrating abiotic chemical catalysis and enzymatic catalysis in living cells	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Organic & Biomolecular Chemistry	6. 最初と最後の頁 37 ~ 45
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1039/D00B01898H	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
1. 著者名 Kamimura Yugo R., Kanai Motomu	4. 巻 94
2. 論文標題 Chemical Insights into Liquid-Liquid Phase Separation in Molecular Biology	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 1045 ~ 1058
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1246/bcsj.20200397	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 Yamanashi Yuki, Kanai Motomu	4. 巻 XX
2. 論文標題 Chemical Catalyst Promoted Regioselective Histone Acylation	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Supramolecular Catalysis: New Directions and Developments	6. 最初と最後の頁 537 ~ 546
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/9783527832033.ch36	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 Nozaki Tamiko, Kanai Motomu	4. 巻 54
2. 論文標題 Chemical Catalysis Intervening to Histone Epigenetics	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Accounts of Chemical Research	6. 最初と最後の頁 2313 ~ 2322
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/acs.accounts.1c00144	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 川島 茂裕、金井 求	4. 巻 57
2. 論文標題 エピゲノム操作が可能なヒストンアシル化触媒の開発	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 ファルマシア	6. 最初と最後の頁 810～814
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.14894/faruawpsj.57.9_810	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 Sohma Youhei、Sawazaki Taka、Kanai Motomu	4. 巻 19
2. 論文標題 Chemical catalyst-promoted photooxygenation of amyloid proteins	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Organic & Biomolecular Chemistry	6. 最初と最後の頁 10017～10029
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1039/D10B01677F	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 Fujiwara Yusuke、Yamanashi Yuki、Fujimura Akiko、Sato Yuko、Kujirai Tomoya、Kurumizaka Hitoshi、Kimura Hiroshi、Yamatsugu Kenzo、Kawashima Shigehiro A.、Kanai Motomu	4. 巻 118
2. 論文標題 Live-cell epigenome manipulation by synthetic histone acetylation catalyst system	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Proceedings of the National Academy of Sciences	6. 最初と最後の頁 XXX-XXX
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1073/pnas.2019554118	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 Nagashima Nozomu、Ozawa Shuta、Furuta Masahiro、Oi Miku、Hori Yukiko、Tomita Taisuke、Sohma Youhei、Kanai Motomu	4. 巻 7
2. 論文標題 Catalytic photooxygenation degrades brain Aβ in vivo	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Science Advances	6. 最初と最後の頁 XXX-XXX
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1126/sciadv.abc9750	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 Ozawa Shuta, Hori Yukiko, Shimizu Yusuke, Taniguchi Atsuhiko, Suzuki Takanobu, Wang Wenbo, Chiu Yung Wen, Koike Reiko, Yokoshima Satoshi, Fukuyama Tohru, Takatori Sho, Sohma Youhei, Kanai Motomu, Tomita Taisuke	4. 巻 144
2. 論文標題 Photo-oxygenation by a biocompatible catalyst reduces amyloid- levels in Alzheimer 's disease mice	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Brain	6. 最初と最後の頁 1884 ~ 1897
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1093/brain/awab058	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 Yamatsugu Kenzo, Kanai Motomu, Fujiyoshi Kohei, Kawashima Shigehiro A.	4. 巻 32
2. 論文標題 A Single-Step Asymmetric Phosphodiester Synthesis from Alcohols with Phosphoenolpyruvate Phosphodiester	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Synlett	6. 最初と最後の頁 1135 ~ 1140
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1055/a-1509-9275	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 Adamson Christopher, Kajino Hidetoshi, Kawashima Shigehiro A., Yamatsugu Kenzo, Kanai Motomu	4. 巻 143
2. 論文標題 Live-Cell Protein Modification by Boronate-Assisted Hydroxamic Acid Catalysis	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Journal of the American Chemical Society	6. 最初と最後の頁 14976 ~ 14980
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/jacs.1c07060	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 Maruyama Katsuya, Ishiyama Takashi, Seki Yohei, Sakai Kentaro, Togo Takaya, Oisaki Kounosuke, Kanai Motomu	4. 巻 143
2. 論文標題 Protein Modification at Tyrosine with Iminoxyl Radicals	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Journal of the American Chemical Society	6. 最初と最後の頁 19844 ~ 19855
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/jacs.1c09066	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 Domon K., Puripat M., Fujiyoshi K., Hatanaka M., Kawashima S. A., Yamatsugu K., Kanai M.	4. 巻 6
2. 論文標題 Catalytic Chemoselective O-Phosphorylation of Alcohols	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 ACS Central Science	6. 最初と最後の頁 283 ~ 292
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/acscentsci.9b01272	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 Mizumoto Shinsuke, Xi Siqi, Fujiwara Yusuke, Kawashima Shigehiro A., Yamatsugu Kenzo, Kanai Motomu	4. 巻 15
2. 論文標題 Hydroxamic Acid Piperidine Conjugate is an Activated Catalyst for Lysine Acetylation under Physiological Conditions	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Chemistry An Asian Journal	6. 最初と最後の頁 833 ~ 839
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/asia.201901737	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 Ito Kei, Tatsumi Toshifumi, Takahashi Kazuki, Shimizu Yohei, Yamatsugu Kenzo, Kanai Motomu	4. 巻 68
2. 論文標題 A Stable and Cleavable O-Linked Spacer for Drug Delivery Systems	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Chemical and Pharmaceutical Bulletin	6. 最初と最後の頁 212 ~ 215
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1248/cpb.c19-00376	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 Kajino Hidetoshi, Nagatani Tomomi, Oi Miku, Kujirai Tomoya, Kurumizaka Hitoshi, Nishiyama Atsuya, Nakanishi Makoto, Yamatsugu Kenzo, Kawashima Shigehiro A., Kanai Motomu	4. 巻 1
2. 論文標題 Synthetic hyperacetylation of nucleosomal histones	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 RSC Chemical Biology	6. 最初と最後の頁 56 ~ 59
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1039/DOCB00029A	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 -

〔学会発表〕 計10件（うち招待講演 10件 / うち国際学会 3件）

1. 発表者名 Motomu Kanai
2. 発表標題 Chemical catalysis targeting biomacromolecules
3. 学会等名 21st Tetrahedron Symposium (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 金井求
2. 発表標題 Bioorthogonalなバイオチン-ストレプトアビジン相互作用が拓く211At-プレターゲティング技術
3. 学会等名 放射線科学研究機構キックオフシンポジウム (招待講演)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 金井求
2. 発表標題 生体内の分子構造変換ダイナミズムに介入する化学触媒
3. 学会等名 イノベーション人材育成セミナー (招待講演)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 金井求
2. 発表標題 生体分子構造変換ダイナミクスに介入する化学触媒
3. 学会等名 触媒学会 つくば地区講演会 (招待講演)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Motomu Kanai
2. 発表標題 Hybrid Catalysis in Flasks and Living Organisms
3. 学会等名 Nagoya Medal Seminar (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Motomu Kanai
2. 発表標題 C-H Functionalization as medicine: Catalytic photooxygenation of A in living mice brains
3. 学会等名 ACS, Symposium in Honor of Jin-Quan Yu (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 金井求
2. 発表標題 生体内化学秩序に動的に介入する触媒
3. 学会等名 化学会第102回春季年会、中長期テーマシンポジウム、革新的触媒：未来へ (招待講演)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 川島 茂裕
2. 発表標題 ヒストンアセチル化触媒システムによる合成的エピゲノム操作
3. 学会等名 日本薬学会 第141年会 (広島) (招待講演)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 相馬洋平
2. 発表標題 疾患原因アミロイドを光酸化化する人工触媒の創製
3. 学会等名 日本薬学会 第141年会（広島）（招待講演）
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 三ツ沼 治信
2. 発表標題 Catalytic Asymmetric Allylation of Aldehydes Using Unactivated Alkenes
3. 学会等名 第18回次世代を担う有機化学シンポジウム（招待講演）
4. 発表年 2020年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

<p>東京大学大学院薬学系研究科 有機合成化学教室HP https://gousei.f.u-tokyo.ac.jp/</p>
--

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
---------	---------