

令和 3 年 8 月 24 日現在

機関番号：37303

研究種目：基盤研究(B) (一般)

研究期間：2018～2020

課題番号：18H02558

研究課題名(和文)人工核酸によるRNAピンポイント化学修飾法の確立とRNAコード編集技術への展開

研究課題名(英文)Development of the artificial oligonucleotides for the RNA pinpoint modification and the application to RNA editing

研究代表者

佐々木 茂貴(Sasaki, Shigeki)

長崎国際大学・薬学部・教授

研究者番号：10170672

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 13,300,000円

研究成果の概要(和文)：mRNAはDNAの遺伝情報をタンパク質に受け渡す役割を担っている。mRNAの塩基の脱アミノ化は編集反応として以前から知られていたが、近年、翻訳を制御するメチル化などの化学修飾が明らかになっている。我々は、RNAとハイブリッド錯体を形成することによって官能基転移を誘起し、部位特異的および塩基特異的に化学修飾する化学反応性人工核酸の開発に成功した。本研究では、この反応によってmRNAを部位特異的に化学修飾し、編集機能の実現を目指した。本研究の成果は、mRNAを標的にした編集機能をもつ新しい核酸医薬の創製に繋がるものである。

研究成果の学術的意義や社会的意義

ナンセンス変異は未熟終止コドンを生じ、正常よりも短いペプチド産生の原因となる。このような変異はデュシエンヌ型筋ジストロフィーなど遺伝性希少疾患に見られるが、治療法は確立していない。最近、RNAの未熟終止コドンを標的とする人工核酸を用いた先進的な創薬が実用化され、注目されている。人工核酸以外の方法も検討されており、未熟終止コドンをリードスルーする低分子化合物が開発されているが、未熟終止コドンと正常の終止コドンの識別などが課題になっている。本研究は、mRNAを部位特異的に化学修飾する技術を展開し、未熟終止コドン選択的なリードスルー活性をもつ核酸医薬開発の基盤となるものである。

研究成果の概要(英文)：Deamination of mRNA bases has been known for a long time as an editing reaction. Chemical modifications such as methylation have recently been revealed to play important roles in regulation of translation. We have succeeded in developing chemically reactive artificial nucleic acids that induce functional group transfer by forming hybrid complexes with RNA, resulting in site-specific and base-specific chemical modifications. In this study, we used this reaction to chemically modify mRNA in a site-specific manner in order to realize the editing function. The results of this research will lead to the creation of new nucleic acid drugs with editing functions targeting mRNA.

研究分野：核酸化学

キーワード：核酸化学 RNA 化学修飾 翻訳 ペプチド 変異 編集

## 様式 C-19、F-19-1、Z-19 (共通)

### 1. 研究開始当初の背景

一塩基変異(点変異)は、病気の原因となる変異の約70%にも及ぶ極めて普遍的な変異である。その中で、ミスセンス変異は数多くの癌関連遺伝子に見いだされ、アミノ酸残基の置換により酵素や受容体などに機能異常を誘起し、変異を含んだ酵素や受容体は分子標的薬の創薬標的となっている。一方、ナンセンス変異は終止コドン(未熟終止コドン)を生じ、正常よりも短いペプチド産生の原因となる(図1)。短いペプチドは機能を持たず創薬標的にできないため、RNAの点変異を標的とする人工核酸を用いた先進的な創薬が注目されている。一例として、2016年に米国で認可された脊髄性筋萎縮症治療薬であるアンチセンス核酸医薬(nusinersen sodium)は、mRNA前駆体の点変異を含むエクソンのスキッピング過程に作用し、スキッピングを回避することで全長の機能性タンパク質産生を促進する。この核酸医薬は低分子医薬では実現できなかった遺伝病の画期的治療薬として関心を集めている。人工核酸以外の方法も検討されており、未熟終止コドンをリードスルー(読み飛ばし)する低分子化合物が開発されているが、未熟終止コドンと正常の終止コドンの識別などが課題になっている。ゲノム編集技術による点変異修復は実験動物で検討されているものの、ヒトへの利用については倫理的懸念が拭ききれない。

### 2. 研究の目的

本研究では、我々が最近確立した、化学反応性人工核酸による配列かつ塩基選択的なRNA化学修飾技術を展開する。siRNAは天然型RNAが主成分で生体内では酵素分解されやすい。このような生分解性の核酸医薬の体内動態研究をラベル体を用いて行う場合、末端部分のラベル化だけでなく内部ラベル化が望ましいと考えられる。我々の技術ではRNAの所望の位置を化学修飾できるため、核酸医薬の内部放射性ラベル化法に展開する。本研究の主目的は、人工核酸によるmRNAのピンポイント修飾によりリボソームにおけるコドン認識を改変することである。生体機能の観点で捉えると、mRNAの天然の化学修飾は翻訳制御に重要な役割を果たしており、例えば、mRNA中のアデニンの1位あるいは6位のメチル化・脱メチル化はRNAエピジェネティクスとして翻訳調節に関係している。他にも、ウリジンから擬ウリジン変換によるナンセンスからセンスコドンへの転換、2位水酸基メチル化リボースによる翻訳終止、などもRNAエピジェネティクスに含まれると考えられている。そこで、本研究では、mRNAの人工的な化学修飾もリボソームのコドン認識に影響を与える可能性が高いと期待し、非細胞翻訳系評価系による構造活性相関研究を通して効果的な修飾構造を決定し、コドン編集機能を示す人工核酸の創製を目指した。

### 3. 研究の方法

化学的検討：本研究では、RNAの標的部位に様々な官能基を導入し、放射ラベル化検討ならびに翻訳に対する効果を検証する。人工翻訳系では低分子ペプチドが合成されるシステムを構築し、RNA修飾の影響を詳細に調べる。これまで、マイケル反応・逆マイケル反応による官能基転移によるエナミン修飾体が生成する反応を開発し、配列選択的なグアニン、シトシンおよびアデニンのアミノ基選択的な化学修飾技術を確立した。短いRNAを用いたモデル反応では、アルキニル基を導入したピリジン分子の転移およびその後のクリック反応で種々の分子導入にも成功している。本研究では、放射性標識化合物を含め多様な官能基によるRNA修飾を検討した。非細胞翻訳系でのコドン認識への効果をフィードバックしながら、導入する官能基の構造と導入位置を検討する。さらに、新規の転移反応として、リボース-2'-水酸基への転移反応を検討する。ヒスタミンを活性化剤とするヌクレオシド誘導体を用いて部位選択的な水酸基アセチル化を実現したので、本研究ではより高効率の人工核酸の開発を目指した。もう一つの試みとして、N-アシル-7-ニトロインドリン体を用いて光活性化アシル化反応を検討する。これまでの検討で人工核酸/RNAハイブリッド複体内で光誘起転移反応の進行が示唆されているので、さらに7-ニトロインドリン誘導体の構造を最適化しアシル転移反応効率の向上を目指した。

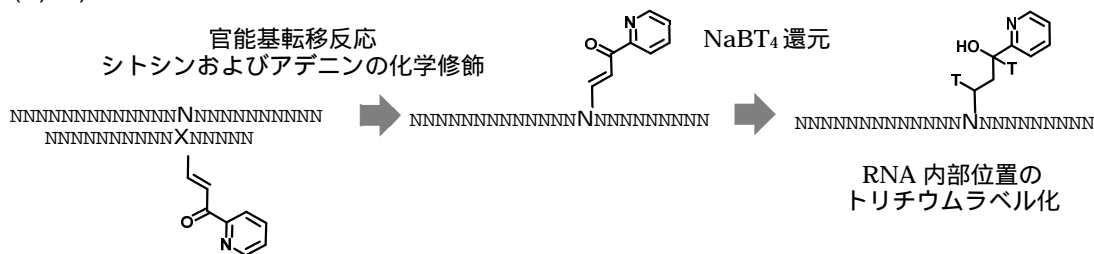
非細胞翻訳システムによる評価：本研究では独自の官能基転移核酸を用いてmRNAの所望の位置に所望の分子を導入する。引き続き、非細胞翻訳系においてペプチドを合成し、mRNA化学修飾の翻訳に及ぼす効果を詳細に検討する。このように決定した官能基を人工核酸に搭載し、mRNAを標的とした翻訳制御技術への展開を目指す。翻訳における効果を調べるため、ペプチドの単離や検出を容易にするためのタグペプチド配列と、質量分析により容易に分析できるペプチド配列を考慮して、30アミノ酸残基数程度ペプチドの鋳型となる、131塩基長モデルmRNAの配列を用いる。各種の細胞抽出液や再構成非細胞翻訳システムを用いてペプチドを合成し、mRNAの化学修飾構造がコドン鋳型効果の改変(編集)および未熟終止コドンのリードスルー活性に及ぼす効果を調べ、機能発現に相応しい修飾位置と修飾構造を決定する。

### 4. 研究成果

(1) mRNAの化学修飾の放射ラベル化への展開と翻訳反応への効果検証

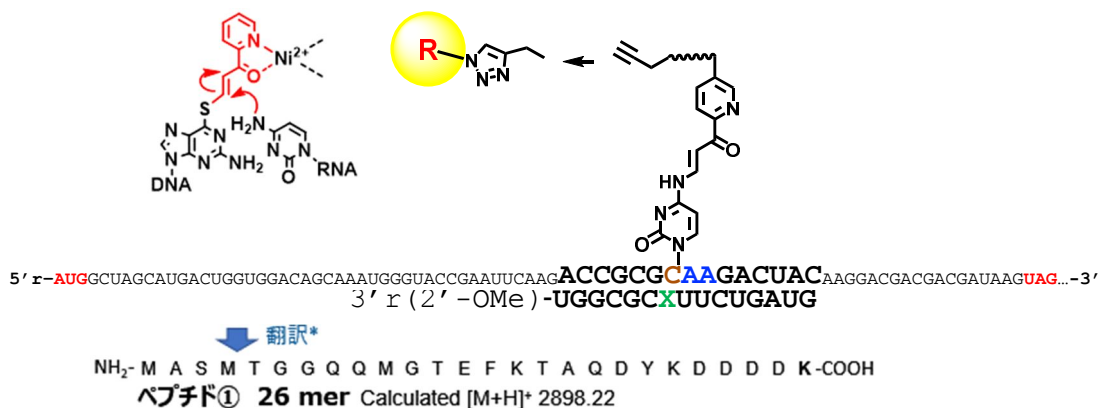
本項目では、これまで確立したシトシン 4 位アミノ基およびアデニン 6 位アミノ基に対する配列特異的な化学修飾法を展開し、放射ラベル化法への展開と、翻訳反応への効果を検証した。用いた人工 mRNA は N-末端側に T7 tag がコードされ、C 末端側に Flag tag がコードされている。翻訳は大腸菌由来の翻訳因子を再構成した PUREflex システムを用いた。翻訳反応によって合成されたペプチドは、これらの tag 配列に特異的に結合するビーズを用いて、反応液から容易に単離することが可能で、正確な構造解析が簡便に行える。mRNA の化学修飾構造はアセチレン基にクリック反応で種々の官能基を導入し、その効果を調べた(図 1)。

### (1)-1) RNA の化学修飾の放射ラベル化



### (1)-2) mRNA の化学修飾の翻訳への影響

#### CAA コドン 1 番目のシトシンの化学修飾



#### 停止コドン 3 番目のアデニンの化学修飾

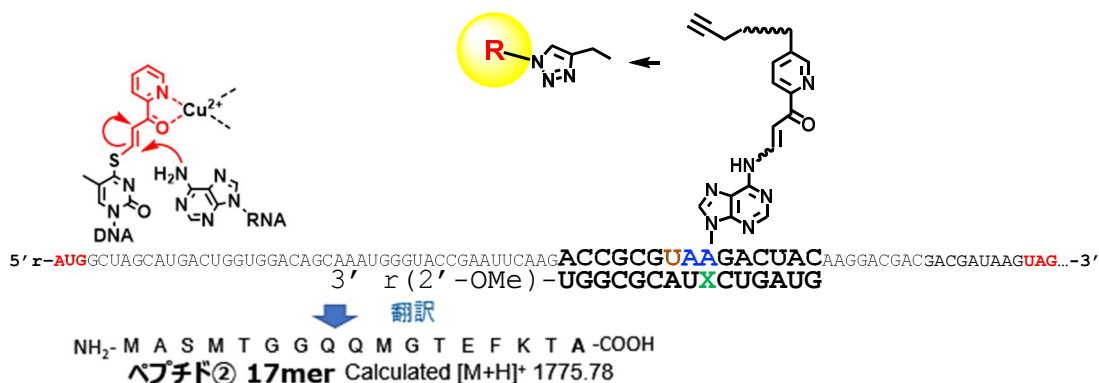


図 1. 人工 mRNA の配列と、シトシンおよびアデニン選択的な化学修飾構造、ならびにコードするペプチド配列

### (1)-1) RNA の化学修飾の放射ラベル化

本項目では、官能基転移反応により RNA 内部位置のシトシンおよびアデニンを化学修飾し、引き続き NaBT<sub>4</sub> で還元することによりトリチウムラベル化を検討した。その結果、高い収率で放射ラベル化する手法を確立した。

### (1)-2) mRNA の化学修飾の翻訳への影響

シトシンの化学修飾反応では、開始コドンと停止コドンがそれぞれ 1 個含まれている 131mer の人工 mRNA を基質に用いた。この検討では、化学修飾されたセンスコドン (CAA) がストップコドンあるいは別のセンスコドンになるかどうかを調べた。今回、検討した配列では開始コドンから停止コドンまで翻訳された全長のペプチド が主生成物であることが分かった。修飾位置で翻訳が停止した短いペプチド あるいは異なるアミノ酸に置換されたペプチドは同定できなかった。

アデニンの化学修飾反応では、1個の開始コドンと2個の停止コドンを含む131merの人工 mRNA を基質に用いた。この検討では、停止コドンの化学修飾により翻訳停止の阻害、すなわちリードスルー活性の有無を調べた。停止コドン(UAA)の3番目を化学修飾した mRNA の翻訳では、停止コドンで翻訳が停止したペプチドが主生成物で得られ、リードスルーにより合成されるペプチドは検出されなかった。

大腸菌由来の翻訳系はコード認識性が低いことや、ペプチド分析の精度の低さのために翻訳量の少ないペプチドが検出されなかった可能性がある。これらは本研究課題の研究期間終了後も継続して検討中である。

#### (II) リボース-2'-水酸基のアセチル化

本項目では、人工核酸塩基にアセチル化触媒基を導入することによって、配列選択的に RNA 2'-OH 基をアセチル化する機能性人工核酸の開発を検討した(図2)。

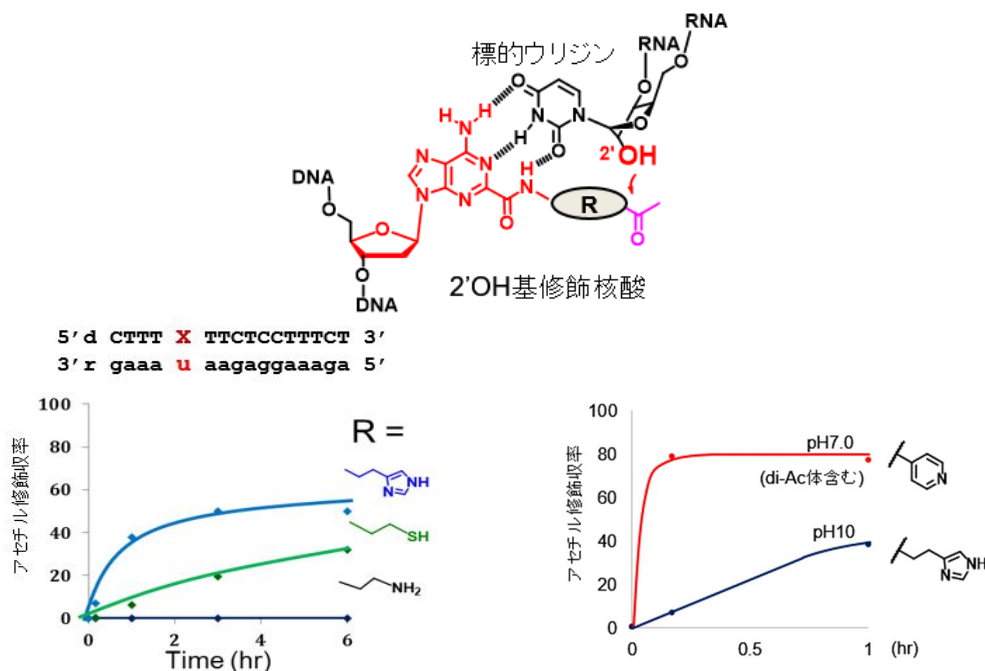


図2. 人工 mRNA の配列と、シトシンおよびアデニン選択的な化学修飾構造、ならびにコードするペプチド配列

図2に示す、2位にメトキシカルボニル基を有する6-アミノプリン誘導体を合成し、DNA 合成装置で人工核酸に導入した後、対応するアミン体と反応させることで、固相合成担体からの切り出しと官能基の導入を同時に行った。その後、保護基の除去し、HPLC で精製することで、反応性核酸を得た。末端触媒基にイミダゾール、チオール、およびアミノ基を持つ化合物をアセチル化し、その RNA アセチル化を調べた。その結果、イミダゾール基は高い反応性を示し、チオール基も遅いながらアセチル化能があることが分かった。一方アミノ基(アセトアミド体)は反応性は全く示さなかった。さらに高活性な触媒基を探索し、ピリジン触媒基が、極めて高い活性を示すことを明瞭にした。本反応は水中で選択的に RNA 基質の 2'-OH 基をアセチル化する新技術としての展開が期待される。

#### (III) 7-ニトロインドリン誘導体の開発

N-アシル-7-ニトロインドリン(1)は光活性化によって N-O-アシル中間体(2)を生成する。有機溶媒中では求核剤と反応し、アシル化された求核剤とニトロインドリン(3)が生成する。一方、水中では分子内酸化還元が進行し、カルボン酸が遊離し、ニトロソインドール(6)が生成する。本反応は室温、中性条件で進行し、特定波長の光照射によって反応開始を調節できるという特色あり、ペプチドやタンパク質合成でアミノ酸の連結反応に応用されている。また、照射光は 350 nm のような近紫外光が用いられ、その波長は 420 nm まで延長することが可能である。本項目では N-アシル-7-ニトロインドリンを塩基部位にもつヌクレオシド誘導体(7, 8 および 9)を合成し、光アセチル化反応の開発を目指した。

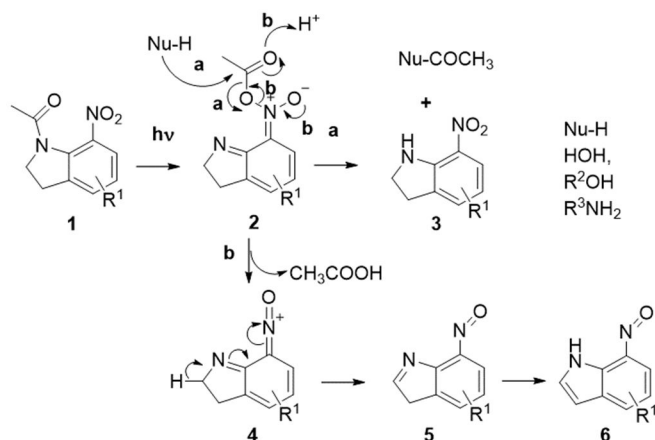


図3. N-アシル-7-ニトロインドリン誘導体の光活性化機構

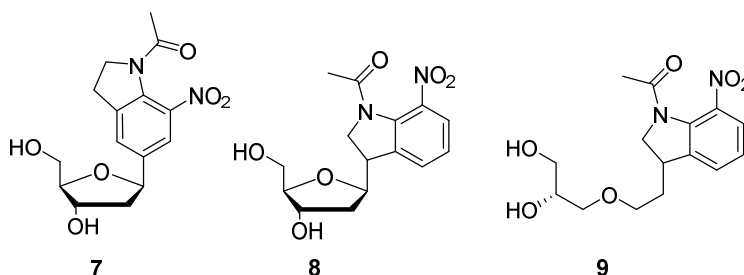


図4. 本研究で合成し、人工核酸に組み入れた N-アシル-7-ニトロインドリン誘導体

化合物7を組み入れた人工核酸と相補配列のRNAの2本鎖に365nmのUVを照射したところ、インドール体とインドリン体への変換が観測されたが、RNAアセチル化は観測されなかった。次に、インドリンとリボース骨格の結合位置のことなる誘導体8を人工核酸に導入し、同様の反応を検討したところ、標的のRNAのアセチル化が観測された。しかし、配列依存性がなかったことと、アセチル化の位置を特定することができなかったことから、更なる検討は行わなかった。立体配座が固定化している点が問題ではないかと考え、非環状のインドリン誘導体9を合成し、人工核酸に導入し、光反応性を検討した。その結果、興味深いことに、光架橋反応が起こることを見出した。この反応は従来のN-アセチルインドリン誘導体では報告されていない反応だが、光活性化で生じる陽電荷をおびたニトロソ誘導体(10)を中間体と考えると、説明できる。図5のaルートで示す脱プロトンによるニトロソインドール体の精製が通常は優先する。それに対して、化合物9では人工核酸とRNA二本鎖内で求核剤が近接し求核攻撃(bルート)が起こり、架橋が形成したものと説明できる。

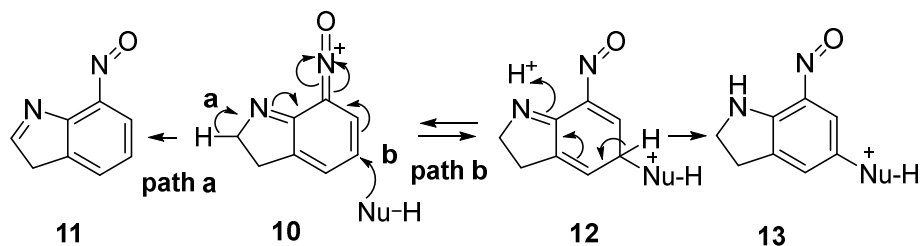


図5. 光架橋反応の予想メカニズム

本研究では、mRNAのコード変換を最終的目的に、部位および塩基特異的な化学修飾反応を検討した。シトシンおよびアデニン選択的なRNA化学修飾反応を長鎖mRNAに展開することに成功し、さらに大腸菌由来の再構成細胞系翻訳によりペプチドを合成・分析した。現段階ではコード変換の結果は明らかではないが、今後の検討の基盤を構築できた。RNAの2'-OH基のアセチル化の検討では、極めて反応性の高い触媒基の決定に成功した。光活性化アシル化剤の開発では、目的の反応以外に、従来知られていなかった光架橋反応を見出すことができた。本研究で開発した配列選択的の反応はmRNAの翻訳制御機法への展開基盤となるものと考えられる。

## 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計13件（うち査読付論文 8件 / うち国際共著 0件 / うちオープンアクセス 0件）

1. 著者名 佐々木茂貴	4. 巻 78
2. 論文標題 ゲノムを標的とする精緻な化学	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 有機合成化学協会誌	6. 最初と最後の頁 905-907
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） なし	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 Kikuta Kenji, Barta Jan, Taniguchi Yosuke, Sasaki Shigeki	4. 巻 68
2. 論文標題 Synthesis of Nucleoside Derivatives of <i>N</i> -Acetyl-7-nitroindoline, Their Incorporation into the DNA Oligomer, and Evaluation of Their Photoreactivity in the DNA/RNA Duplex	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Chemical and Pharmaceutical Bulletin	6. 最初と最後の頁 1210 ~ 1219
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1248/cpb.c20-00594	査読の有無 無
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 Kenji Kikuta, Yosuke Taniguchi, Shigeki Sasaki	4. 巻 67
2. 論文標題 Study of the inducible cross-linking reaction to mRNA and the effect on the translation	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Chemical and Pharmaceutical Bulletin	6. 最初と最後の頁 877-883
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1248/cpb.c19-00337	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27件（うち招待講演 7件 / うち国際学会 9件）

1. 発表者名 都甲 典宏、菊田 健司、村瀬 裕貴、谷口 陽祐、佐々木 茂貴
2. 発表標題 官能基転移人工核酸によるmRNA部位特異的修飾と翻訳への効果の検討
3. 学会等名 日本薬学会第141回年会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 宮本 奈津、阿部 由紀子、北崎 健太郎、高崎 隼颯、谷口 陽祐、佐々木 茂貴
2. 発表標題 反応性人工核酸を用いた効率的なRNA糖部2'OH基選択的アセチル化
3. 学会等名 日本薬学会第140年会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 菊田 健司、都甲 典宏、大城 郁也、原田 額郎、谷口 陽祐、佐々木 茂貴
2. 発表標題 官能基転移人工核酸によるmRNA部位特異的修飾と翻訳への効果の検討
3. 学会等名 第36回日本薬学会九州支部大会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 阿部 由紀子、佐々木茂貴
2. 発表標題 チオグアニン-ポリアミン結合体を基にしたAPサイト修復阻害剤の開発
3. 学会等名 第36回日本薬学会九州支部大会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Natsu Miyamoto, Kentaro Kitazaki, Hayate Takasaki, Yosuke Taniguchi, Shigeki Sasaki
2. 発表標題 Site-specific and efficient acetylation of the 2'-OH of RNA by the reactive oligonucleotide
3. 学会等名 第46回国際核酸化学シンポジウム (ISNAC2019) (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 宮本奈津、北崎健太郎、高崎隼颯、谷口陽祐、佐々木茂貴
2. 発表標題 人工核酸による効率的なRNA糖部 2' OH選択的アセチル化
3. 学会等名 第56回化学関連支部合同九州大会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Kenji Kikuta, Yosuke Taniguchi, Shigeki Sasaki
2. 発表標題 Inducible cross-linking reaction of the oligonucleotide containing the 4-vinylpyrimidin-2-one nucleoside to mRNA and the effect on the translation
3. 学会等名 日本核酸医薬学会第5回年会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Gakuro Harada, Kenji Kikuta, Yosuke Taniguchi and Shigeki Sasaki
2. 発表標題 Pin-point Chemical Modification of mRNA and its Effect on the Translation
3. 学会等名 The 27th French-Japanese Symposium on Medicinal and Fine Chemistry (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 佐々木茂貴
2. 発表標題 DNAとRNAを標的にする新しい核酸創薬アプローチ
3. 学会等名 第37回メディシナルケミストリーシンポジウム (招待講演)
4. 発表年 2019年



1. 発表者名 Shigeki Sasaki
2. 発表標題 Chemical Reaction for site-selective modification of RNA and its application to the biological system
3. 学会等名 8th Japanese-Sino Symposium on Organic Chemistry for Young Scientists (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Shigeki Sasaki
2. 発表標題 Site-selective modification of mRNA and its effect on the translation
3. 学会等名 CISNAC2019 (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 佐々木茂貴
2. 発表標題 RNA部位特異的の化学反応 核酸医薬動態把握技術への展開
3. 学会等名 日本核酸医薬学会第5回年会 (招待講演)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 佐々木茂貴
2. 発表標題 DNA/RNAを標的にした選択的認識と効率的反応の研究
3. 学会等名 有機合成化学協会九州山口支部講演会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 北崎 健太郎、宮本 奈津、高崎 隼颯、谷口 陽祐、佐々木 茂貴
2. 発表標題 反応性人工核酸による中性水溶液中での選択的RNA2'OHアセチル化
3. 学会等名 日本薬学会第139回年会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Kenji Kikuta, Jan Barta, Yosuke Taniguchi, Shigeki Sasaki
2. 発表標題 Synthesis and Evaluation of Photoactive Nucleic Acid Analogues for RNA Acetylation
3. 学会等名 第45回国際核酸化学シンポジウム（国際学会）
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 北崎健太郎、高崎隼颯、谷口陽祐、佐々木茂貴
2. 発表標題 触媒基を搭載した人工核酸による配列特異的なRNA糖部2'OHアセチル化
3. 学会等名 第44回反応と合成の進歩シンポジウム
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 甲斐亮輔、淵靖史、佐々木茂貴
2. 発表標題 水中で8-nitro-cGMPを共有結合捕捉する1,3-ジアザフェノキサジン骨格をもつ分子プローブの開発
3. 学会等名 第44回反応と合成の進歩シンポジウム
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Shigeki Sasaki
2. 発表標題 Oligonucleotide tools for the site-specific modification of mRNA and application to regulation of translation
3. 学会等名 第13 回日仏DDS シンポジウム (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Shigeki Sasaki
2. 発表標題 Attempt to Design Small Molecular Ligands to Assemble on the Duplex DNA with the Multiple Binding Sites Based on the BindingMode of Chromomycin A3
3. 学会等名 Asian 3 Roundtable on Nucleic Acids A3RONA 2018 (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Kenji Kikuta, Piao Haishun, John Brazier Kazumitsu Onizuka, Fumi Nagatsugi, Yosuke Taniguchi, Shigeki Sasaki
2. 発表標題 Intra-strand Cross-link Promotes Formation of i-motif structures
3. 学会等名 XXIII International Roundtable on Nucleosides, Nucleotides and Nucleic Acids (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Shigeki Sasaki, Ikuya Oshiro, Takuya, Matsumoto, Gakuro Harada, Yosuke Taniguchi
2. 発表標題 Application of the Functionality Transfer Oligonucleotide for the Site-Selective Internal Labeling of RNA
3. 学会等名 XXIII International Roundtable on Nucleosides, Nucleotides and Nucleic Acids (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 菊田健司、Jan Barta、谷口陽祐、佐々木茂貴
2. 発表標題 人工核酸塩基を用いたRNAの光アセチル化反応の検討
3. 学会等名 第4回日本核酸医薬学会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 原田額郎、大城郁也、菊田健司、谷口陽祐、佐々木茂貴
2. 発表標題 官能基転移反応による翻訳系に対する影響評価法の確立
3. 学会等名 第4回日本核酸医薬学会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 菊田健司、Jan BARTA、谷口陽祐、佐々木茂貴
2. 発表標題 人工核酸塩基によるRNAの光アセチル化反応の検討
3. 学会等名 日本ケミカルバイオロジー学会第13回年会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 淵靖史、甲斐亮補、唐澤悟、佐々木茂貴
2. 発表標題 水中で8-nitro-cGMPを共有結合捕捉するジアザフェノキサジン誘導体の開発
3. 学会等名 日本ケミカルバイオロジー学会第13回年会
4. 発表年 2018年

〔図書〕 計0件

〔出願〕 計2件

産業財産権の名称 核酸の標識方法	発明者 佐々木茂貴, 原田額郎, 谷口陽祐	権利者 国立大学法人九州大学, 株式会社久留米リサー
産業財産権の種類、番号 特許、特願2019-065888	出願年 2019年	国内・外国の別 外国

産業財産権の名称 核酸の標識方法	発明者 佐々木茂貴、谷口陽祐、原田額郎	権利者 同左
産業財産権の種類、番号 特許、2019-065888	出願年 2019年	国内・外国の別 国内

〔取得〕 計0件

〔その他〕

2020年3月まで Bioorganic and Synthetic Chemistry <a href="http://bioorg.phar.kyushu-u.ac.jp/index.html">http://bioorg.phar.kyushu-u.ac.jp/index.html</a> 2020年4月から <a href="https://www1.niu.ac.jp/course/pharmacy/research/1085/3403.html">https://www1.niu.ac.jp/course/pharmacy/research/1085/3403.html</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
---------	---------