

令和 5 年 6 月 18 日現在

機関番号：12601

研究種目：基盤研究(B) (一般)

研究期間：2019～2022

課題番号：19H02846

研究課題名(和文) 酵素活性の網羅的解析手法(enzymomics)の高度化に基づく創薬研究

研究課題名(英文) Establishment of enzymomics platform for discovery of disease-related protein functions

研究代表者

小松 徹 (Komatsu, Toru)

東京大学・大学院薬学系研究科(薬学部)・助教

研究者番号：40599172

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 11,100,000円

研究成果の概要(和文)：本研究では、これまで申請者が確立してきた酵素活性の網羅的解析法である enzymomics の方法論を用いて種々の疾患関連タンパク質を見出す応用研究を展開すると同時に、これを支える基盤技術として、特にタンパク質の翻訳後修飾を担う各種酵素群の活性検出を指向した新たな蛍光プローブライブラリの開発による「網羅性」の向上と、マイクロデバイスを用いた活性検出の仕組みを用いたバイオマーカー酵素活性検出の仕組みによる「感度」の向上の2点について技術開発をおこなう。これらの系を合わせることで、申請者が提唱した「enzymomics」の手法を真に実用的な技術として確立することを本研究期間中に達成した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究を通じて、enzymomics の高度化に繋がる研究成果を、J. Am. Chem. Soc. 誌、Science Advances 誌、Cell Reports 誌などに発表し、分野の発展に努めた。特に、これを利用した疾患診断技術の重要性は世界的にも認知され、activity-based diagnosis という診断技術の意義が提唱されるに至っている。申請者らの研究は、その重要性の認知に先駆けて網羅性、感度を高めた形で実現しており、世界をリードする研究成果を継続的に発表できる基盤が整ったと言える。

研究成果の概要(英文)：In this project, we aimed to advance the concept of "enzymomics (omics of enzyme)" approach by giving it comprehensivity and sensitivity. Comprehensivity was realized by utilizing the concept of enzyme coupled assays, and the sensitivity was realized by introducing the single-molecule enzyme activity analysis platform and developing the probes suitable for them. We have accomplished them in the research period.

研究分野：ケミカルバイオロジー

キーワード：ケミカルバイオロジー 創薬化学

1. 研究開始当初の背景

生体内には、数千種類を超える酵素が存在するが、これらのうちに疾患との関わりが理解が得られていない酵素は多く、未来の創薬標的、バイオマーカー候補としてその機能解明が待たれている。申請者は、酵素の活性を直接的に可視化することのできるケミカルバイオロジーの方法論を利用して、疾患と関わる酵素の機能異常を網羅的解析から見出す探索研究の概念を提唱し、その概念実証に成功した。本研究課題では、このような「enzymomics (enzyme の omics)」による創薬標的、バイオマーカー探索の方法論を更に発展させるべく、特に本研究手法の「網羅性」と「感度」の大幅な向上を可能とする技術開発をおこなうことを目指した。

2. 研究の目的

本研究では、これまで申請者が確立してきた酵素活性の網羅的解析法である enzymomics の方法論を用いて種々の疾患関連タンパク質を見出す応用研究を展開すると同時に、これを支える基盤技術として、特にタンパク質の翻訳後修飾を担う各種酵素群の活性検出を指向した新たな蛍光プローブライブラリの開発による「網羅性」の向上と、マイクロデバイスを用いた活性検出の仕組みを用いたバイオマーカー酵素活性検出の仕組みによる「感度」の向上の2点について技術開発をおこなう。これらの系を合わせることで、申請者が提唱した「enzymomics」の手法を真に実用的な技術として確立することを本研究期間中に達成することを目指した。

3. 研究の方法

(A) 網羅性の向上については、(A-1) 酵素を利用したカップルドアッセイの仕組みを使って様々な代謝活性を網羅的に評価する実験系の構築に取り組んだ。これにより、アミノ酸、糖などの代謝に係る酵素活性を広く評価する実験系を構築し、また、これと併せて、(A-2) 固相抽出を利用した蛍光プローブライブラリの構築、に取り組む、研究期間を通じて 100 種類以上の新規プローブを開発し、組織ライセート、血液サンプル中の酵素活性網羅的解析を進めた。

(B) 感度の向上については、1分子計測の方法論を用いた新たなバイオマーカー酵素活性検出法の開発に取り組んだ。従来の酵素活性計測法では 0.1-1 ng/mL 程度の検出限界を有していたものを、1分子というタンパク質検出における理論上の最小単位から検出することを可能とするため、マイクロデバイスを用いた1分子酵素活性計測技術に利用可能な蛍光プローブ開発をおこない、特に血液中において酵素の活性検出をおこなうことで疾患を診断する目的への有用性を示すことに成功した。

4. 研究成果

それぞれの開発項目について代表的な研究成果を述べる。

(A-1) カップルドアッセイに基づく代謝活性の網羅的解析法の開発

1. K. Yanagi et al. *Cell Rep.* 2021
2. S. Ogihara et al. *J. Am. Chem. Soc.* 2019
3. K. Yanagi et al. *Commun. Chem.* 2023

一連の研究では、疾患と関わるアミノ酸、糖などの代謝活性を、酵素を使ったカップルドアッセイによって検出することで、生きた細胞でこれらの代謝活性を評価し、更にはその活性の制御化合物の探索に利用可能なシステムの構築をおこなった。

文献 1 では、様々な代謝経路を定め、特定の input を細胞に加えた際にその代謝経路を反映して生成し細胞外に放出される output 代謝物を選択的に検出することで、生きた細胞における代謝活性の評価をおこなう概念に従い、がん細胞において亢進が見られる解糖系、グルタミン代謝に関わる活性を網羅的に評価する仕組みを構築した (図 1)。網羅的な input/output 探索によって、異常が見られる代謝活性を同定し (図 2)、その制御化合物を生きたがん細胞を用いたスクリーニングによって取得し、これらの化合物が実際に代謝経路の阻害によってがん細胞の殺傷作用を有することを明らかにした。

文献 2 では、この概念を拡張し、細胞内のメチル化ポテンシャルを制御する S-adenosylmethionine の代謝に関わる酵素活性を網羅的に評価する仕組みを構築した。文献 3 では、同じくがん細胞において異常が見られる代謝経路として 2-methylglyoxal を代謝する glyoxalase 経路の生きた細胞での活性評価系を構築し、これを抑える化合物の取得に成功した。

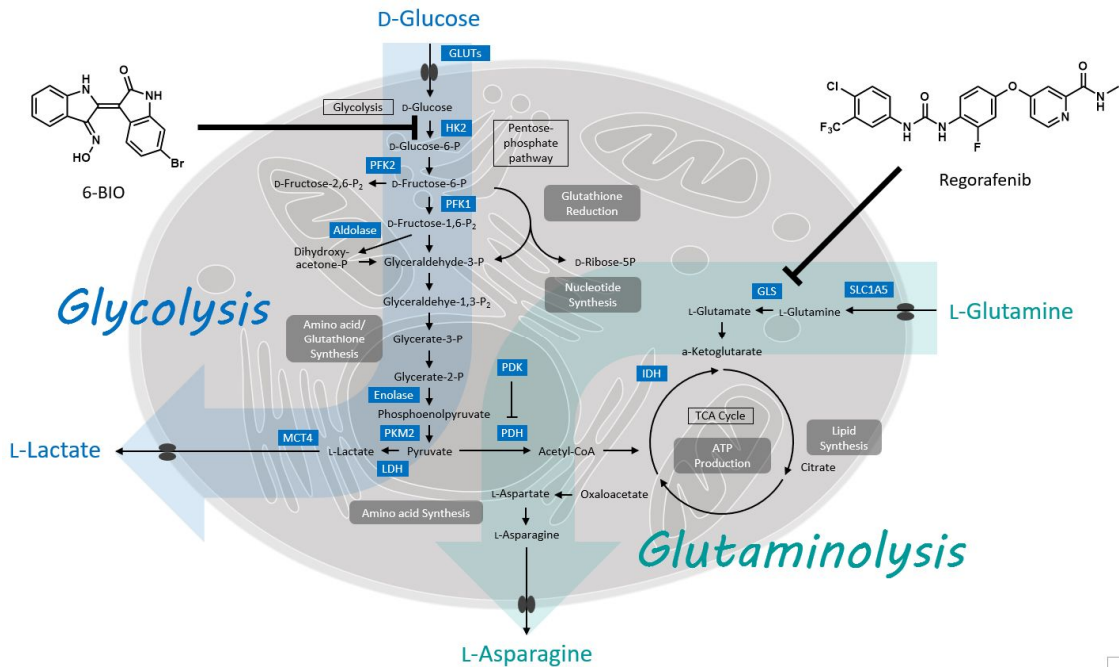


図1. 解糖系, グルタミン代謝に関わる酵素活性評価と活性制御化合物の取得.

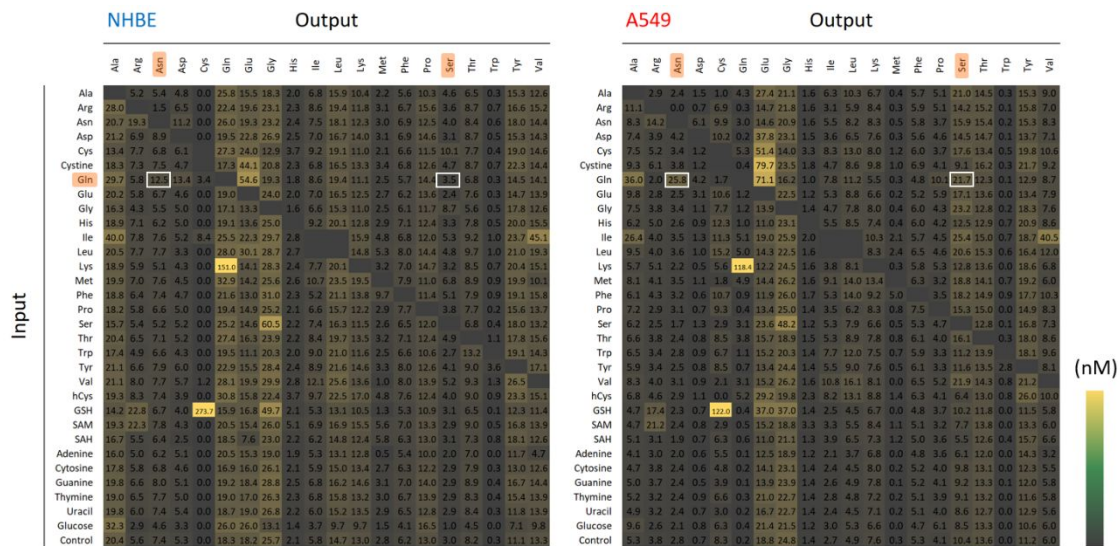


図2. Input/output の網羅的解析に基づくがん特異的な代謝活性変化の探索.

(A-2) 固相抽出を利用した蛍光プローブライブラリの構築

4. T. Komatsu et al. *submitted*
5. PCT/JP2022/023319

従来の enzymomics の概念では, 酵素活性可視化プローブのライブラリ構築が重要な基盤となるが, これを規格化された条件と, 固相抽出による自動精製の仕組みをもって簡便かつ迅速におこなう仕組みを構築した(文献 4, 特許 5).

これは, プローブ合成の鍵反応を液相でおこない高い収率を得ると共に, 反応液からのプローブの抽出を固相でおこなう synthesis-based on affinity separation (SAS) の概念を応用したもので, 液相合成の利点である反応の選択の幅の広さ, 収率の高さと, 固相合成の利点である操作の簡便さを兼ね備える(図3). 本方法論を確立し, 100 種類以上のプローブを開発して, (B) で開発される 1 分子酵素活性計測系と組み合わせて, 血液中の酵素活性異常の探索を進めた(図4).

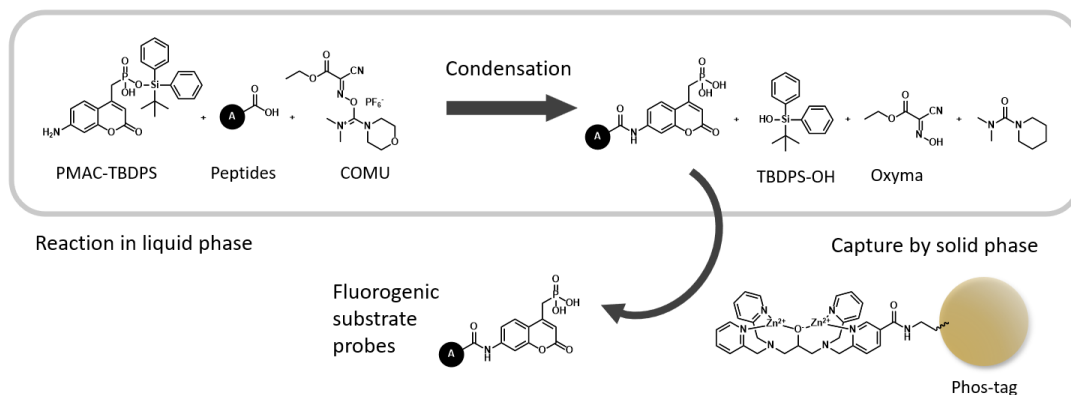


図3 . SAS 法によるプローブ開発システム

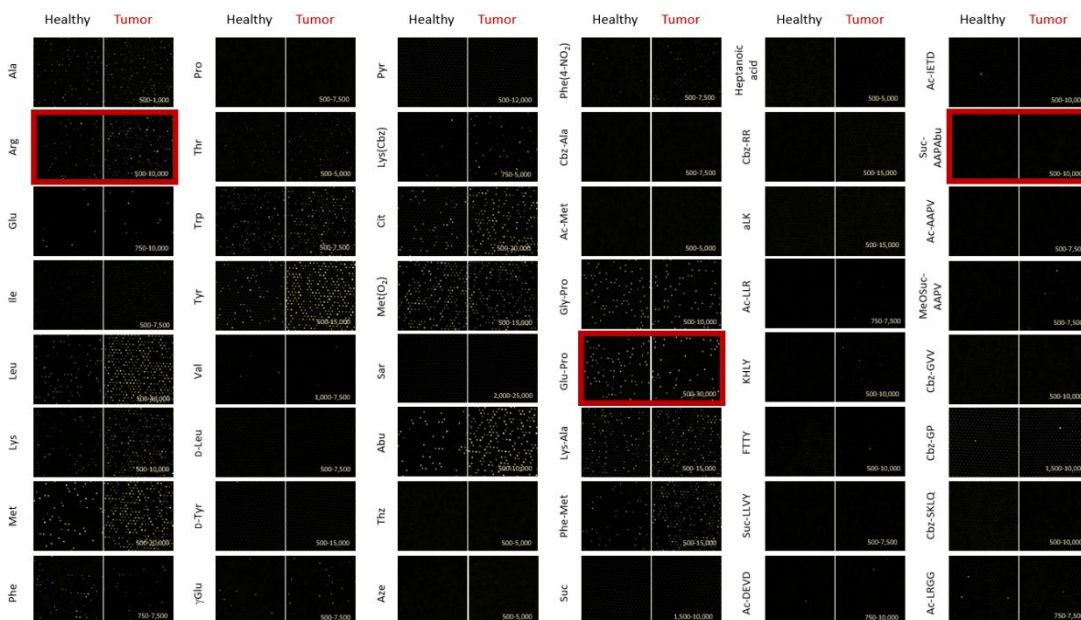


図4 . 蛍光プローブライブラリを用いた血液中1分子酵素活性網羅的解析の結果

(B) 1分子酵素活性計測技術を用いた血液中酵素活性計測

6. S. Sakamoto et al. *Sci. Adv.* 2020

7. N. Nagano et al. *Chem. Sci.* 2023

酵素活性計測の高度化として、マイクロデバイスを用いた1分子酵素活性計測を用いて血液中の酵素を網羅的に1分子レベルで検出する方法論を開発した。

はじめに、この概念実証として、血液中の phosphatase 類の活性を1分子レベルで検出する方法論の開発をおこなった(文献 6, 図5)。更に、(A-2) で開発される蛍光プローブライブラリを用いて幅広い protease/peptidase 類の活性評価を行う仕組みを構築すると同時に、これまで研究代表者が大腸癌組織ライセートを用いて活性異常を見出していた酵素 neurolysin について1分子計測系を構築し、これが大腸癌患者血漿中で亢進している様子を明らかにした(文献 7, 図6)。これにより、臓器 - 血液における代謝異常の関係性を明らかにしつつ、様々な疾患関連酵素活性異常を見出すプラットフォームが確立したと言える。

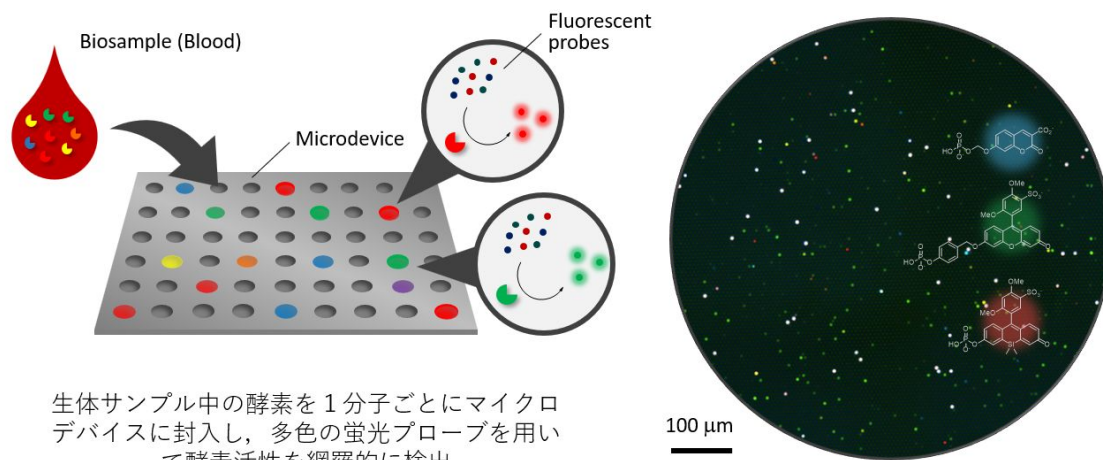


図5 . 酵素活性の1分子計測系の構築

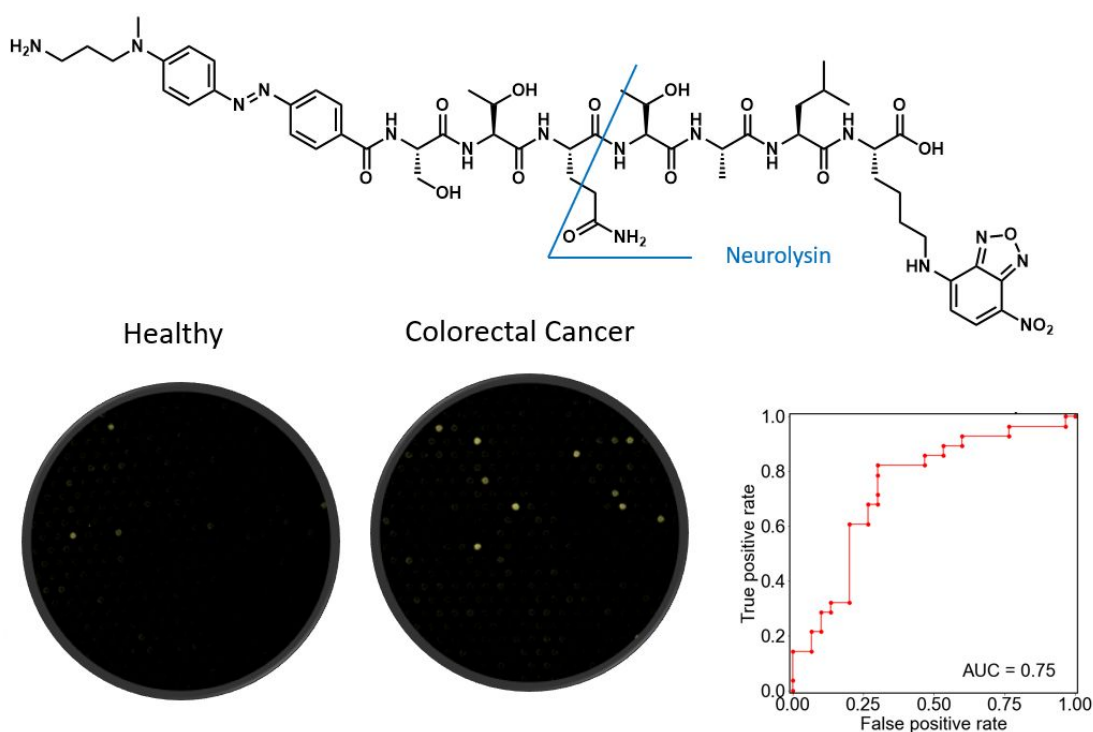


図6 . 網羅的酵素活性計測によって見出された酵素 neurolysin の血液中1分子控訴活性計測

これらの研究成果に代表されるように、研究代表者らが進めてきた enzymomics の更なる網羅性、感度の向上が実現し、基盤技術としての確立がなされた。一連の研究成果を拡張し、特に新しいオミクス基盤としてデータ科学との融合による情報の高度化と、これを用いた疾患の理解の深化に繋げるため、一連の研究成果は基盤研究 (B) 「酵素活性の網羅的解析 (enzymomics) に基づく疾患診断基盤技術の開発」(2022~2024年度)へと引き継がれ、更なる開発が進められている。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計13件（うち査読付論文 13件／うち国際共著 0件／うちオープンアクセス 4件）

1. 著者名 Yanagi Kouichi, Komatsu Toru, Ogihara Shusuke, Okabe Takayoshi, Kojima Hirotsu, Nagano Tetsuo, Ueno Tasuku, Hanaoka Kenjiro, Urano Yasuteru	4. 巻 36
2. 論文標題 Establishment of live-cell-based coupled assay system for identification of compounds to modulate metabolic activities of cells	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Cell Reports	6. 最初と最後の頁 109311 ~ 109311
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.celrep.2021.109311	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 Takagi Takeru, Ueno Tasuku, Ikawa Keisuke, Asanuma Daisuke, Nomura Yusuke, Uno Shin-nosuke, Komatsu Toru, Kamiya Mako, Hanaoka Kenjiro, Okimura Chika, Iwadata Yoshiaki, Hirose Kenzo, Nagano Tetsuo, Sugimura Kaoru, Urano Yasuteru	4. 巻 7
2. 論文標題 Discovery of an F-actin-binding small molecule serving as a fluorescent probe and a scaffold for functional probes	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Science Advances	6. 最初と最後の頁 abg8585
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1126/sciadv.abg8585	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 Iwatate Ryu J., Yoshinari Akira, Yagi Noriyoshi, Grzybowski Marek, Ogasawara Hiroaki, Kamiya Mako, Komatsu Toru, Taki Masayasu, Yamaguchi Shigehiro, Frommer Wolf B., Nakamura Masayoshi	4. 巻 32
2. 論文標題 Covalent Self-Labeling of Tagged Proteins with Chemical Fluorescent Dyes in BY-2 Cells and Arabidopsis Seedlings	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 The Plant Cell	6. 最初と最後の頁 3081 ~ 3094
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1105/tpc.20.00439	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 Komatsu Toru, Kyo Etsu, Ishii Haruki, Tsuchikama Kyoji, Yamaguchi Aiko, Ueno Tasuku, Hanaoka Kenjiro, Urano Yasuteru	4. 巻 142
2. 論文標題 Antibody Clicking as a Strategy to Modify Antibody Functionalities on the Surface of Targeted Cells	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Journal of the American Chemical Society	6. 最初と最後の頁 15644 ~ 15648
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/jacs.0c05331	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 Numasawa Koji, Hanaoka Kenjiro, Ikeno Takayuki, Echizen Honami, Ishikawa Tomoe, Morimoto Masakazu, Komatsu Toru, Ueno Tasuku, Ikegaya Yuji, Nagano Tetsuo, Urano Yasuteru	4. 巻 145
2. 論文標題 A cytosolically localized far-red to near-infrared rhodamine-based fluorescent probe for calcium ions	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 The Analyst	6. 最初と最後の頁 7736 ~ 7740
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1039/DOAN01739F	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 Shiiba Isshin, Takeda Keisuke, Nagashima Shun, Ito Naoki, Tokuyama Takeshi, Yamashita Shun Ichi, Kanki Tomotake, Komatsu Toru, Urano Yasuteru, Fujikawa Yuuta, Inatome Ryoko, Yanagi Shigeru	4. 巻 22
2. 論文標題 MITOL promotes cell survival by degrading Parkin during mitophagy	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 EMBO reports	6. 最初と最後の頁 e49097
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.15252/embr.201949097	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 Ichihashi Yuki, Komatsu Toru, Kyo Etsu, Matsuzaki Hiroyuki, Hata Keisuke, Watanabe Toshiaki, Ueno Tasuku, Hanaoka Kenjiro, Urano Yasuteru	4. 巻 91
2. 論文標題 Separation-Based Enzymomics Assay for the Discovery of Altered Peptide-Metabolizing Enzymatic Activities in Biosamples	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Analytical Chemistry	6. 最初と最後の頁 11497 ~ 11501
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/acs.analchem.9b03016	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 Cheruthu Nusaiba Madappuram, Komatsu Toru, Ueno Tasuku, Hanaoka Kenjiro, Urano Yasuteru	4. 巻 29
2. 論文標題 Development of ratiometric carbohydrate sensor based on boron dipyrromethene (BODIPY) scaffold	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters	6. 最初と最後の頁 126684 ~ 126684
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.bmcl.2019.126684	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 Ogihara Shusuke, Komatsu Toru, Itoh Yukihiro, Miyake Yuka, Suzuki Takayoshi, Yanagi Kouichi, Kimura Yusuke, Ueno Tasuku, Hanaoka Kenjiro, Kojima Hirotatsu, Okabe Takayoshi, Nagano Tetsuo, Urano Yasuteru	4. 巻 142
2. 論文標題 Metabolic-Pathway-Oriented Screening Targeting S-Adenosyl-L-methionine Reveals the Epigenetic Remodeling Activities of Naturally Occurring Catechols	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Journal of the American Chemical Society	6. 最初と最後の頁 21 ~ 26
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/jacs.9b08698	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 Sakamoto Shingo, Komatsu Toru, Watanabe Rikiya, Zhang Yi, Inoue Taiki, Kawaguchi Mitsuyasu, Nakagawa Hidehiko, Ueno Takaaki, Okusaka Takuji, Honda Kazufumi, Noji Hiroyuki, Urano Yasuteru	4. 巻 6
2. 論文標題 Multiplexed single-molecule enzyme activity analysis for counting disease-related proteins in biological samples	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Science Advances	6. 最初と最後の頁 eaay0888
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1126/sciadv.aay0888	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 Kuriki Yugo, Yoshioka Takafusa, Kamiya Mako, Komatsu Toru, Takamaru Hiroyuki, Fujita Kyohei, Iwaki Hirohisa, Nanjo Aika, Akagi Yuki, Takeshita Kohei, Hino Haruaki, Hino Rumi, Kojima Ryosuke, Ueno Tasuku, Hanaoka Kenjiro, Abe Seiichiro, Saito Yutaka, Nakajima Jun, Urano Yasuteru	4. 巻 13
2. 論文標題 Development of a fluorescent probe library enabling efficient screening of tumour-imaging probes based on discovery of biomarker enzymatic activities	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Chemical Science	6. 最初と最後の頁 4474 ~ 4481
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1039/d1sc06889j	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 Yanagi Kouichi, Komatsu Toru, Fujikawa Yuuta, Kojima Hirotatsu, Okabe Takayoshi, Nagano Tetsuo, Ueno Tasuku, Hanaoka Kenjiro, Urano Yasuteru	4. 巻 6
2. 論文標題 Development of pathway-oriented screening to identify compounds to control 2-methylglyoxal metabolism in tumor cells	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Communications Chemistry	6. 最初と最後の頁 68
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s42004-023-00864-y	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 Nagano Norimichi, Ichihashi Yuki, Komatsu Toru, Matsuzaki Hiroyuki, Hata Keisuke, Watanabe Toshiaki, Misawa Yoshihiro, Suzuki Misa, Sakamoto Shingo, Kagami Yu, Kashiro Ayumi, Takeuchi Keiko, Kanemitsu Yukihide, Ochiai Hiroki, Watanabe Rikiya, Honda Kazufumi, Urano Yasuteru	4. 巻 14
2. 論文標題 Development of fluorogenic substrates for colorectal tumor-related neuropeptidases for activity-based diagnosis	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Chemical Science	6. 最初と最後の頁 4495 ~ 4499
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1039/D2SC07029D	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15件 (うち招待講演 14件 / うち国際学会 1件)

1. 発表者名 小松徹
2. 発表標題 酵素のはたらきを網羅的に見て疾患を知る ~ 1分子計測リキッドバイオプシー技術の確立を目指して ~
3. 学会等名 2021 年度第 2 回バイオ単分子研究会 (招待講演)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 小松徹
2. 発表標題 抗体クリック反応による細胞表面選択的凝集による細胞機能制御
3. 学会等名 第 2 回 発動分子科学研究会 (招待講演)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 小松徹
2. 発表標題 酵素活性の網羅的解析 (enzymomics) による疾患関連タンパク質の探索
3. 学会等名 3 新学術領域合同シンポジウム (招待講演)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 小松徹
2. 発表標題 酵素活性の網羅的計測 (enzymomics) による疾患関連タンパク質の探索
3. 学会等名 第15回次世代を担う若手医療薬科学シンポジウム (招待講演)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 小松徹
2. 発表標題 酵素活性の網羅的計測 (enzymomics) による疾患関連タンパク質の探索
3. 学会等名 第71回日本電気泳動学会シンポジウム (招待講演)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 小松徹, 姜悦, 石井 遥暁, 山口藍子, 土釜恭直, 浦野 泰照
2. 発表標題 抗体クリック反応による細胞表面選択的凝集による機能制御
3. 学会等名 第21回日本蛋白質科学会年会 (招待講演)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 小松徹
2. 発表標題 血液中 1 分子酵素活性の網羅的検出による新規疾患関連酵素の探索
3. 学会等名 第75回 日本口腔科学会学術集会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 小松徹
2. 発表標題 Diced electrophoresis gel アッセイ法を用いた疾患関連酵素の探索
3. 学会等名 第71回日本電気泳動学会総会（オンライン開催）（招待講演）
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 小松徹
2. 発表標題 酵素活性の網羅的解析（enzymomics）に基づく新規疾患診断技術の開発の試み
3. 学会等名 東北大学 生命科学研究科生命科学 web セミナー（オンライン）（招待講演）
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 小松徹
2. 発表標題 物質代謝の局所性の制御と理解を目指すケミカルバイオロジー研究
3. 学会等名 第19回日本蛋白質科学会年会・第71回日本細胞生物学会大会 合同年次大会（招待講演）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 小松徹
2. 発表標題 Diced electrophoresis gel 法を用いたがんにおけるペプチド代謝活性異常の網羅的解析
3. 学会等名 日本プロテオーム学会2019年大会 / 第70回日本電気泳動学会総会（招待講演）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 小松徹
2. 発表標題 緑茶カテキンによる細胞内「メチル化」状態の制御と健康寿命
3. 学会等名 科学的根拠に基づく健康寿命を延ばす会 第15回講演・研究会（招待講演）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 小松徹
2. 発表標題 酵素活性の網羅的探索（enzymomics）に基づく疾患関連タンパク質の探索
3. 学会等名 第92回日本生化学会大会（招待講演）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 小松徹
2. 発表標題 Diced electrophoresis gel 法を用いたがんにおけるペプチド代謝活性異常の網羅的解析
3. 学会等名 第69回日本電気泳動学会シンポジウム（招待講演）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Toru Komatsu
2. 発表標題 Development of Enzymomics Platform for Screening Altered Enzymatic Functions in Diseases
3. 学会等名 iPoPS 2020（招待講演）（国際学会）
4. 発表年 2020年

〔図書〕 計3件

1. 著者名 小松徹, 坂本眞伍, 鏡味優, 浦野泰照	4. 発行年 2021年
2. 出版社 月刊「細胞」	5. 総ページ数 4
3. 書名 酵素のはたらきを見て疾患を知る ~Activity-based diagnosticsの最新動向~	

1. 著者名 荻原洲介, 小松徹, 浦野泰照	4. 発行年 2020年
2. 出版社 一般財団法人 バイオインダストリー協会	5. 総ページ数 3
3. 書名 (+)-カテキンを介した大腸がん細胞のヒストンメチル化の減少	

1. 著者名 小松徹, 坂本眞伍, 浦野泰照	4. 発行年 2020年
2. 出版社 日本プロテオーム学会	5. 総ページ数 6
3. 書名 1分子計測リキッドバイオプシーの夜明け	

〔出願〕 計1件

産業財産権の名称 固相抽出を利用した蛍光プローブライブラリの調整方法、及びこれを用いた酵素活性計測方法	発明者 浦野泰照, 小松徹, 坂本眞伍, 渡邊力也	権利者 同左
産業財産権の種類、番号 特許、特願2021-09683	出願年 2021年	国内・外国の別 国内

〔取得〕 計0件

〔その他〕

-

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