

令和 3 年 5 月 27 日現在

機関番号：12601

研究種目：若手研究

研究期間：2019～2020

課題番号：19K15704

研究課題名(和文)ライブラリー戦略に基づく金属相互作用天然物の機能解明と新機能分子創製

研究課題名(英文) Synthesis and Functional Analysis of Metal-Interacting Natural Products based on Library Strategy

研究代表者

伊藤 寛晃 (Itoh, Hiroaki)

東京大学・大学院薬学系研究科(薬学部)・助教

研究者番号：20758205

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,200,000円

研究成果の概要(和文)：本研究では、 α 、 β -不飽和アミノ酸を含有するペプチド系天然物の効率的な固相合成のための方法論確立と、one-bead-one-compound (OBOC)戦略の天然物への応用に関する概念実証のため、抗がん活性天然物ヤクアミドB、環状抗菌ペプチド系天然物ライソシンE、イオンチャネル形成抗菌ペプチド系天然物グラミシジンAをモデル化合物として研究を展開した。その結果、ヤクアミドBの固相全合成法を確立し、ライソシンEの活性増強ならびにグラミシジンAの機能改変を実現した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

α 、 β -不飽和アミノ酸ユニットを含有するペプチド系天然物の効率的な化学合成ならびに迅速な類縁体構築を可能にする固相合成法を確立した。また、新規生物活性分子の創出を目的とした研究において、OBOC戦略をペプチド系天然物全合成へ応用することの有用性を示した。これらの方法論は他のペプチド系天然物に対して広くかつ直接的な応用展開が可能であり、有機合成化学、天然物化学、薬学などの広範な学術領域の発展に資する重要なものである。

研究成果の概要(英文)：In this study, we achieved a solid-phase total synthesis of an anticancer peptidic natural product yakamides B. The established solid-phase synthetic methods for yaku'amide B are widely applicable to the other natural products containing α 、 β -unsaturated amino acids. In the OBOC-based study, we adopted an antibacterial peptidic natural product lysocin E and an ion channel-forming antibacterial peptide gramicidin A as model compounds. By constructing the analogue libraries and evaluating the molecular functions, we achieved enhancement and modification of the biological activities of the natural products.

研究分野：有機化学、生物有機化学

キーワード：固相合成 全合成 天然物 ペプチド 化合物ライブラリー α 、 β -不飽和アミノ酸 抗生物質 構造 活性相関

科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属します。

様式 C-19、F-19-1、Z-19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

金属との相互作用により重要な物理化学的・生物学的機能を示す天然物群を対象にした固相合成法に基づく類縁体ライブラリーの構築と包括的な分子機能評価により、構造機能相関の解明ならびに多様な新規機能分子の創出を目指す。

2. 研究の目的

上記を実現するために、 α,β -不飽和アミノ酸含有ペプチドの効率的固相合成のための方法論確立と、one-bead-one-compound (OBOC)戦略の天然物への応用に関する概念実証を行うこととし、抗がん活性天然物ヤクアミド B、環状抗菌ペプチド系天然物ライソシン E、イオンチャネル形成抗菌ペプチド系天然物グラミシジン A をモデル化合物として研究を展開した。

3. 研究の方法

α,β -不飽和アミノ酸含有ペプチドの固相構築法確立のために、ヤクアミド B をモデル化合物として無痕跡型 Staudinger ライゲーションを応用した合成を検討した。OBOC 戦略の天然物への応用については、分子機能の増強および改変を目指し、ライソシン E ならびにグラミシジン A を構築基盤として数千種類からなる天然物類縁体群の構築と評価を行った。

4. 研究成果

(1) ヤクアミド B の固相全合成

ヤクアミド B (1、図 1)は、希少深海海綿 *Ceratopsion* sp. から単離された複雑構造ペプチド系天然物であり、4 つの β,β -ジアルキル α,β -不飽和アミノ酸構造を含む多数の非タンパク質構成アミノ酸残基と特異な N 末端および C 末端構造 (N-terminal acyl group = NTA, C-terminal amine = CTA) を有する。1 はミトコンドリア F_0F_1 -ATP 合成酵素に結合し、細胞内 ATP 濃度を低下させることで種々のヒトがん細胞株に対し顕著な増殖抑制活性を示す。

1 の応用展開のため、効率的な全合成法の開発は重要である。本研究は、迅速な類縁体合成に資する 1 の効率的な固相全合成法の確立を目的とした。

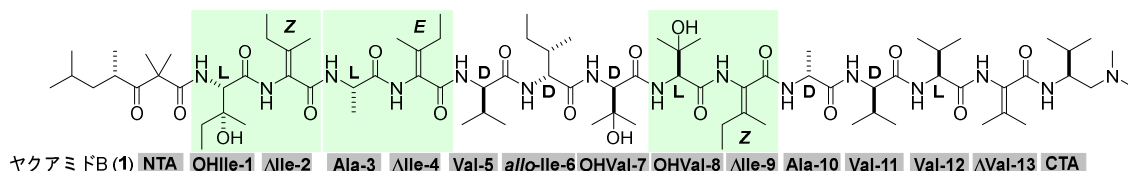


図 1 ヤクアミド B (1) の構造式

1 の固相全合成を達成するため、メトキシ基とトリフルオロメチル基を有するホスフィノフェノールエステル 2 とアルケニルアジド 3 を水含有溶媒中で混合する無痕跡型 Staudinger ライゲーションにより、第 2, 4, 6 残基の Δ Ile 部位を有する Fmoc 保護ジペプチド 4 の *E/Z* 選択的な構築を実現した(図 2a)。このジペプチドユニットを固相でカップリングした後、*E/Z* 異性化を抑制する目的で導入したエナミドの Boc 基を $\text{Eu}(\text{OTf})_3$ を利用して選択的に除去した。N α -Fmoc アミノ酸の連結と組み合わせで全体構造を構築した後に、 AlMe_3 とアミン 6 から調製したアルミニウムアミドを用いることでエステル-アミド交換による CTA ユニットの導入と樹脂からの切り出しを行い、24 工程、総収率 9.1% で 1 の固相全合成を達成した(図 2b)。

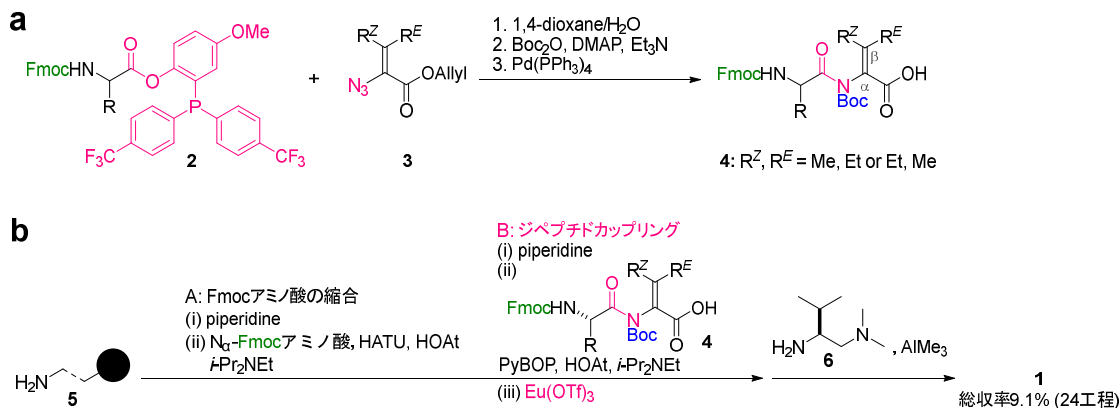


図 2 (a)無痕跡型 Staudinger ライゲーションによる Δ Ile 含有ジペプチド合成 (b) 1 の固相全合成

本合成は伸長過程の精製を要さず、極めて簡便な操作で実施できる。また、本合成法は多様な 1 の類縁体および他の α,β -不飽和アミノ酸含有ペプチドの迅速かつ効率的な合成を可能とする。実際に本合成法を応用してヤクアミド B 幾何異性体 7 種類の網羅的合成と機能解析も達成した。これらの成果は *Angew. Chem. Int. Ed.* 誌および *Chem. Eur. J.* 誌に報告した。

(2) OBOC ライブラリー戦略を基盤とした新規抗菌天然物類縁体の創出と機能改変

ライソシン E (7, 図 3) は、*Lysobacter* 属細菌の培養上清から単離された環状デプシペプチド系天然物である。7 は、メチシリン耐性黄色ブドウ球菌(MRSA)を含むグラム陽性菌に対して強力な抗菌活性を示す。7 は細菌細胞膜に存在し、電子伝達系の補酵素であるメナキノン(MK)と複合体を形成し、膜を乱す新規作用機序により抗菌活性を発現する。本研究は、7 と同様の作用により顕著な抗菌活性を示す新規類縁体の迅速かつ効率的な創出を目的とした。

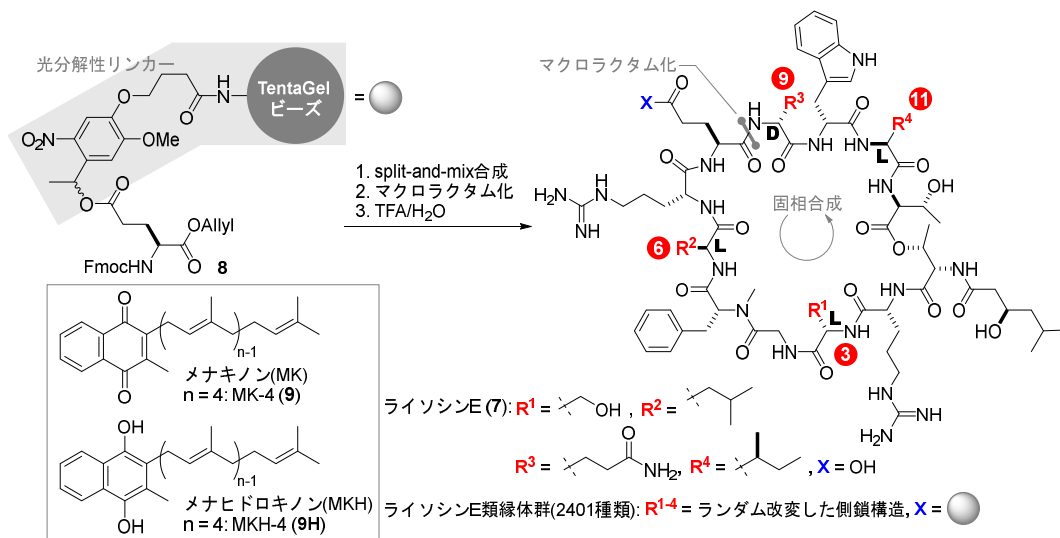


図 3 ライソシン E (7) の構造式と OBOC 戦略に基づく 7 の類縁体群構築

我々は、one-bead-one-compound (OBOC) 戦略を応用することで、迅速かつ効率的な新規抗菌類縁体の創出を目指した。OBOC ライブラリーとは、ある構成単位からなるオリゴマー分子に関して、それぞれの構成単位を split-and-mix 法によってランダムに変化させたビーズ結合類縁体群を指す。OBOC ライブラリーでは 1 個のビーズが 1 種類の化合物に対応するため、ビーズを個別に評価することで、各類縁体の機能評価結果を得ることができる。なお、評価は固相合成後に未精製で実施するため、合成収率は類縁体間でばらつきが少なく、かつ十分に高いことが求められる。そのため、通常のペプチドよりも複雑な構造を有し、合成調達困難な 7 のような天然物に対する OBOC 戦略の応用例はほとんどなかった。

類縁体ライブラリー合成に際しては、TentaGel ビーズに光分解性リンカーを介して側鎖を担持した Fmoc 保護グルタミン酸 8 を出発物質とし、Fmoc 固相合成と split-and-mix 法を組み合わせたペプチド鎖の伸長、マクロラクタム化および酸性条件による側鎖の脱保護を順次行った。この結果、MK 認識および抗菌活性発現に重要だと予想される残基および主鎖立体化学を保持し、それ以外の第 3、6、9 および 11 残基側鎖をランダム改変した 2401 種類からなる 7 の類縁体群を、7510 個のビーズとして合成した。

1 個の樹脂が保持する化合物量は 1 マイクログラム未満である。そこで、2 段階の高感度評価系により、強力な抗菌活性を発現する類縁体を迅速に選択する方法論を新たに構築した(図 4a)。まず、ビーズに光分解性リンカーを介して結合した類縁体群に関して、マイクロプレート上で MK-4 (9) の溶液を作用させ、ビーズ上の類縁体と複合体形成した微量の 9 を溶出後、NaBH₄ を用いて蛍光性のメナヒドロキノン(MKH)-4 (9H) へと還元し、蛍光強度上位 3% のビーズを選出した。続いて、ビーズに 365 nm の紫外光を照射することで、ペプチド-ビーズ間のリンカーを切断し、遊離の環状ペプチド群を得た。まず、これらを塩基性条件下、エステル結合選択的に加水分解し鎖状ペプチドへと変換することで、MS/MS による容易な構造決定を可能とした。結果として、9H の蛍光強度上位 3% のビーズに結合した類縁体は、166 種類の化合物に該当することがわかった。また、黄色ブドウ球菌に対する抗菌活性試験に付し、顕著な抗菌活性を示した 23 化合物のうち、7 を除く 22 化合物を詳細な機能評価対象として選択した。

選択した 22 類縁体をミリグラムスケールで合成して詳細に評価したところ、11 種類の類縁体が、黄色ブドウ球菌に対して天然物 7 と同等あるいはより強力な抗菌活性を示すことがわかった。特に、類縁体 A1-A3 は天然物 7 (MIC 0.0625 $\mu\text{g}/\text{mL}$) の 4 分の 1 (MIC 0.015 $\mu\text{g}/\text{mL}$) という強力な抗菌活性を示した(図 4b)。また、MK 含有リボソームを用いた膜破壊活性試験では、11 種類全ての類縁体が MK 依存的な活性を示し、7 と同様の作用機構で抗菌活性を発現することが強く示唆された。

を目的とした。

10 の第 4、6、8、10、12 および 14 残基を、疎水性のロイシン(L)およびバリン(V)、水素結合性のスレオニン(T)および *N*-メチルアスパラギン(N)の split-and-mix 合成による導入でランダム改変し、4096 種類からなる **10** の類縁体ライブラリーを構築した。これらのイオンチャネル活性、P388 細胞に対する毒性、抗菌活性を評価し、構造特性に基づいて化合物を選出した。これにより、新規類縁体 **B1** (第 8 残基 T、第 14 残基 V 置換体)において肺炎レンサ球菌に対する強力な抗菌活性(MIC 8.3 nM)を保持したまま、哺乳細胞毒性(IC₅₀ 390 nM)と溶血活性(HC₁₀ >3000 nM)が大幅に低減されることを初めて見出した(図 5c)。本成果は、*Nat. Commun.* 誌に報告した。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計10件（うち査読付論文 10件／うち国際共著 0件／うちオープンアクセス 5件）

1. 著者名 Koichi Kamiya, Kensuke Miura, Hiroaki Itoh, Masayuki Inoue	4. 巻 27
2. 論文標題 Divergent Solid Phase Synthesis and Biological Evaluation of Yaku'amide B and Its Seven E/Z Isomers	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Chemistry - A European Journal	6. 最初と最後の頁 1088 ~ 1093
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/chem.202003858	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 Shinsuke Shimizu, Koichi Hagiwara, Hiroaki Itoh, Masayuki Inoue	4. 巻 22
2. 論文標題 Unified Total Synthesis of Five Bufadienolides	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Organic Letters	6. 最初と最後の頁 8652 ~ 8657
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/acs.orglett.0c03251	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 Yuta Iwahashi, Yuki Toyama, Shunsuke Imai, Hiroaki Itoh, Masanori Osawa, Masayuki Inoue, Ichio Shimada	4. 巻 11
2. 論文標題 Conformational equilibrium shift underlies altered K ⁺ channel gating as revealed by NMR	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Nature Communications	6. 最初と最後の頁 5168
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41467-020-19005-3	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 Yuri Takada, Hiroaki Itoh, Atmika Paudel, Suresh Panthee, Hiroshi Hamamoto, Kazuhisa Sekimizu, Masayuki Inoue	4. 巻 11
2. 論文標題 Discovery of gramicidin A analogues with altered activities by multidimensional screening of a one-bead-one-compound library	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Nature Communications	6. 最初と最後の頁 4935
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41467-020-18711-2	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 Submitted by Joseph R. Lizza, Peter Wipf, Checked by Kensuke Miura, Hiroaki Itoh, Masayuki Inoue	4. 巻 97
2. 論文標題 Synthesis of 4-Nitrophenyl (2,2,6,6-Tetramethylpiperidin-1-yl) Carbonate (NPTC) for N-Protection of L-Phenylalanine Ethyl Ester	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Organic Syntheses	6. 最初と最後の頁 96 ~ 124
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.15227/orgsyn.097.0096	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 Hiroaki Itoh, Kensuke Miura, Koichi Kamiya, Tomoya Yamashita, Masayuki Inoue	4. 巻 59
2. 論文標題 Solid Phase Total Synthesis of Yaku'amide B Enabled by Traceless Staudinger Ligation	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Angewandte Chemie International Edition	6. 最初と最後の頁 4564 ~ 4571
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/anie.201916517	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 Ji Mao, Hiroaki Itoh, Kaori Sakurai, Masayuki Inoue	4. 巻 68
2. 論文標題 Phospholipid-Dependent Functions of a Macrocyclic Analogue of the Ion-Channel-Forming Antibiotic Gramicidin A	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Chemical and Pharmaceutical Bulletin	6. 最初と最後の頁 173 ~ 178
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1248/cpb.c19-00967	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 Yun Wei Xue, Atsushi Hayata, Hiroaki Itoh, Masayuki Inoue	4. 巻 25
2. 論文標題 Biological Effects of a Simplified Synthetic Analogue of Ion Channel Forming Polytheonamide B on Plasma Membrane and Lysosomes	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Chemistry - A European Journal	6. 最初と最後の頁 15198 ~ 15204
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/chem.201903974	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 Hiroaki Itoh, Kotaro Tokumoto, Takuya Kaji, Atmika Paudel, Suresh Panthee, Hiroshi Hamamoto, Kazuhisa Sekimizu, Masayuki Inoue	4. 巻 10
2. 論文標題 Development of a high-throughput strategy for discovery of potent analogues of antibiotic lysocin E	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Nature Communications	6. 最初と最後の頁 2992
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41467-019-10754-4	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 Hiroaki Itoh, Masayuki Inoue	4. 巻 17
2. 論文標題 Full solid-phase total synthesis of macrocyclic natural peptides using four-dimensionally orthogonal protective groups	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Organic & Biomolecular Chemistry	6. 最初と最後の頁 6519 ~ 6527
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1039/C9OB01130G	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21件(うち招待講演 6件/うち国際学会 1件)

1. 発表者名 伊藤寛晃
2. 発表標題 ペプチド系複雑天然物の全合成を基盤とした機能解明・新機能分子創出
3. 学会等名 日本薬学会 第141年会(招待講演)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 徳本皓太郎, 加治拓哉, 伊藤寛晃, 井上将行
2. 発表標題 One-bead-one-compoundライブラリー戦略を基盤とした抗菌ペプチド天然物ライソシンEの新規類縁体創出
3. 学会等名 日本薬学会 第141年会(招待講演)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 薛寶唯, 伊藤寛晃, 井上将行
2. 発表標題 グラミシジンAおよび人工類縁体の生物機能解析
3. 学会等名 日本薬学会 第141年会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 付俊豪, 中田遥友, 伊藤寛晃, 井上将行
2. 発表標題 ライソシンEトリプトファン残基改変体の合成と機能解析
3. 学会等名 日本薬学会 第141年会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 竹内碧, 伊藤寛晃, 井上将行
2. 発表標題 OBOCライブラリー戦略によるペプチド系天然物の構造決定
3. 学会等名 日本薬学会 第141年会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Yuri Takada, Hiroaki Itoh, Masayuki Inoue
2. 発表標題 Comprehensive Structure-Activity Relationship Study of Gramicidin A
3. 学会等名 第11回大津会議
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 高田悠里, 伊藤寛晃, 井上将行
2. 発表標題 OBOCライブラリー戦略を基盤とした新規グラミジジンA類縁体の創出
3. 学会等名 反応と合成の進歩2020特別企画シンポジウム
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Hiroaki Itoh, Kotaro Tokumoto, Takuya Kaji, Masayuki Inoue
2. 発表標題 Development of an OBOC-based strategy for discovery of potent analogues of antibiotic lysocin E
3. 学会等名 第18回次世代を担う有機化学シンポジウム
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 神谷光一, 山下智也, 三浦健介, 伊藤寛晃, 井上将行
2. 発表標題 ヤクアミドBおよび幾何異性体の統一的固相全合成
3. 学会等名 第17回次世代を担う有機化学シンポジウム
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 伊藤寛晃, 喜多村佳委, 櫻井香里, 井上将行
2. 発表標題 複雑ペプチド系天然物ヤクアミドBの標的タンパク質同定
3. 学会等名 日本ケミカルバイオロジー学会 第14回年会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 薛寶唯, 早田敦, 伊藤寛晃, 井上将行
2. 発表標題 ポリセオナミド模倣ペプチドの作用解析
3. 学会等名 第54回天然物化学談話会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 神谷光一, 山下智也, 三浦健介, 伊藤寛晃, 井上将行
2. 発表標題 ヤクアミドBおよび幾何異性体の統一的固相全合成
3. 学会等名 第54回天然物化学談話会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 伊藤寛晃, 井上将行
2. 発表標題 イオンチャンネル形成巨大天然物ポリセオナミドBの固相全合成と機能解析
3. 学会等名 第14回トランスポーター研究会年会 (招待講演)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 伊藤寛晃, 徳本皓太郎, 加治拓哉, 井上将行
2. 発表標題 One-bead-one-compoundライブラリー戦略を基盤とした抗菌ペプチド天然物ライソシンEの新規類縁体創出
3. 学会等名 第13回バイオ関連化学シンポジウム (招待講演)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 薛寶唯, 早田敦, 伊藤寛晃, 井上将行
2. 発表標題 FUNCTIONAL STUDY OF POLYTHEONAMIDE MIMIC, AN ARTFICAL ION-CHENNEL-FORMING PEPTIDE
3. 学会等名 第56回ペプチド討論会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 伊藤寛晃, 徳本皓太郎, 加治拓哉, 井上将行
2. 発表標題 One-bead-one-compoundライブラリー戦略を基盤とした抗菌ペプチド天然物ライソシンEの新規類縁体創出
3. 学会等名 第45回反応と合成の進歩シンポジウム
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 三浦健介, 伊藤寛晃, 井上将行
2. 発表標題 ペプチド系天然物ヤクアミドBの効率的固相全合成
3. 学会等名 第116回有機合成シンポジウム
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Hiroaki Itoh, Masayuki Inoue
2. 発表標題 Design, Construction, and Screening of a One-Bead-One-Compound Library for Discovery of Potent Analogues of Antibiotic Lysocin E
3. 学会等名 The Fourth A3 Roundtable Meeting on Chemical Probe Research Hub (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 徳本皓太郎, 加治拓哉, 伊藤寛晃, 井上将行
2. 発表標題 ライソシンEを基盤としたOBOCライブラリー構築と評価による新規抗菌類縁体の探索
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
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 伊藤寛晃
2. 発表標題 複雑ペプチド系天然物の類縁体全合成を基盤とした機能解析
3. 学会等名 理研シンポジウム 高磁場・高感度NMR利活用促進のための天然物分野シンポジウム2019 (招待講演)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 徳本皓太郎, 伊藤寛晃, 井上将行
2. 発表標題 ライソシンEおよびWAP-8294A2とキノン類の相互作用解析
3. 学会等名 日本薬学会 第140年会
4. 発表年 2020年

〔図書〕 計0件

〔出願〕 計1件

産業財産権の名称 ペプチド系抗菌化合物	発明者 井上将行, 伊藤寛晃	権利者 国立大学法人 東京大学
産業財産権の種類、番号 特許、特願2020-135263	出願年 2020年	国内・外国の別 国内

〔取得〕 計0件

〔その他〕

薬学部プレスリリース(2020/12/2)
<http://www.f.u-tokyo.ac.jp/topics.html?page=1&key=1607665117>
 UTokyoFocus Press Releases英語版(2020/10/5)
https://www.u-tokyo.ac.jp/focus/en/press/z0508_00136.html
 薬学部プレスリリース(2020/10/3)
<http://www.f.u-tokyo.ac.jp/topics.html?page=2&key=1601726506>
 UTokyoFocus Press Releases日本語版(2020/10/1)
https://www.u-tokyo.ac.jp/focus/ja/press/z0111_00027.html
 UTokyo Focus Articles (2020/1/23)
https://www.u-tokyo.ac.jp/focus/ja/articles/z0508_00043.html
 薬学部プレスリリース(2020/1/15)
<http://www.f.u-tokyo.ac.jp/topics.html?page=1&key=1579099802>
 UTokyo Focus Press Releases (2019/7/8)
https://www.u-tokyo.ac.jp/focus/en/press/z0508_00059.html
 薬学部プレスリリース(2019/7/7)
<http://www.f.u-tokyo.ac.jp/topics.html?page=2&key=1562486842>
 UTokyo Focus Press Releases (2019/7/5)
https://www.u-tokyo.ac.jp/focus/ja/press/z0111_00008.html
 東京大学大学院薬学系研究科天然物合成化学教室ホームページ
<https://inoue.f.u-tokyo.ac.jp/>

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