

令和 5 年 6 月 21 日現在

機関番号：15401

研究種目：若手研究

研究期間：2019～2022

課題番号：19K16394

研究課題名(和文) 難培養性微生物からの生物活性物質の探索

研究課題名(英文) Search for bioactive substances from uncultured microorganisms

研究代表者

山野 喜 (YAMANO, YOSHI)

広島大学・医系科学研究科(薬)・助教

研究者番号：70650597

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,300,000円

研究成果の概要(和文)：本研究は、医薬品の探索源として重要な微生物のうち、培養が困難であるためこれまで利用されてこなかった「難培養性微生物」を新たな医薬品の探索源として利用する方法を確立することを目的に行った。

研究の成果として、自然環境下に近い条件で微生物を分離培養できる器具Gichipを作成し、それを用いて環境中から数十種類の新規微生物を分離した。取得株のうち細菌類に対しては全ゲノム解析を行い、化合物の生産能力の推定を行った。また取得株の培養物のLC-MS/MS分析結果を指標に新規化合物の探索を行い、2種の株から新規diketopiperazine 1種と新規bianthracene 1種をそれぞれ単離構造解析した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究では、数多くの新規微生物を分離培養し、その全ゲノム解析を行った。この研究成果から、医薬品探索源としての新規微生物の利用が可能となり、またそのゲノム配列からは未知の化合物や難培養性関連因子の情報を抽出できることから、これらの成果が幅広い研究分野の進展に寄与することが期待される。探索源としての新規微生物は既知・新規の両方の化合物を産生するため、既知化合物の再単離という非効率な結果をもたらすことも予測されるが、本研究ではLC-MS/MS分析を利用し、新規化合物を選択的に単離する手法を確立した。これにより、難培養性微生物から医薬品候補化合物を効率的に取得する研究手法の確立に向けて大きく前進した。

研究成果の概要(英文)：This research was conducted with the aim of establishing a method to use "difficult-to-culture microbes" as a new source for drug discovery. Despite the importance of these microbes as sources for drug discovery, they had not been utilized previously due to the challenges associated with their cultivation. A key accomplishment of the study was the creation of the Gichip, a device that enables the isolation and cultivation of microbes under conditions similar to their natural environment. Using the Gichip, dozens of new microbial species were isolated. Whole genome analysis was performed on the isolated bacterial strains, and their potential to produce chemical compounds was assessed.

LC-MS/MS analysis of the microbial cultures was used as a benchmark for the search for new compounds. As a result, a new diketopiperazine compound and a new bianthracene compound were each isolated and structurally analyzed from two different strains.

研究分野：天然物化学

キーワード：難培養性微生物 難培養微生物 天然物 生物活性物質

## 1. 研究開始当初の背景

微生物は薬物開発の重要な天然資源として、その多様性と化合物産生能力により注目されてきた。様々な微生物がこれまで分離培養と化合物探索の過程を経て、数々の薬を供給してきた。しかしこれまでの微生物培養に関する研究から、現在までに利用された微生物の種は、自然界に存在する微生物種全体の僅か 1% 未満に過ぎず、残りの 99% 以上の微生物種はその培養の難しさから未だ活用されていないと推定されている。これら未開発の 99% の微生物種の培養方法を見つけ出し、それらを薬物探索の新たな源泉として利用することが可能になれば、未知の薬物が多数発見・開発される可能性が広がると考えられる。

そこで我々は、これまで培養が困難であった微生物、いわゆる難培養性微生物を医薬品の探索源として利用する方法の確立を目指して研究を開始した。本研究課題開始時までの研究成果として、自然環境中で微生物の分離培養が可能な培養器具である Gichip (Fig. 1) を作成し、その器具を用いて新規性の高い微生物を多数分離培養することに成功している。また、得られた微生物の培養抽出液の中から WHO により「顧みられない熱帯病」の一つに指定されているリーシュマニア症を発症するリーシュマニア原虫に対して、強力な生育阻害活性 ( $IC_{50} < 48 \text{ ng/mL}$ ) を持つものを発見し、その活性物質として新規 Leucinostatin 1 種 (未発表) と既知類縁化合物 2 種 (Fig. 2) を単離構造解析している。

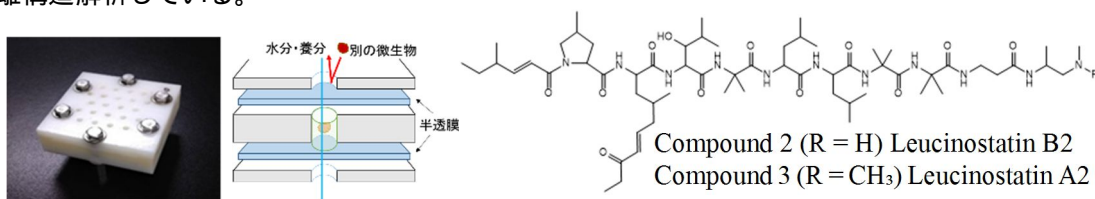


Fig.1 Gichip の写真 (左) とその断面図 (右) Fig.2 単離された既知の抗リーシュマニア化合物

## 2. 研究の目的

本研究は、従来の培養手法では培養が困難であった難培養性微生物を分離培養し、それらを薬物の新しい探索源として利用するための研究手法の確立を目的としている。

これまでに培養器具の製作と新規微生物の分離培養、取得微生物の培養液から新規活性化合物の単離構造解析までの一連の流れは達成されているが、その成果を得るまでの効率の悪さが課題となっている。そのため、効率的かつ選択的に難培養性微生物から新規活性化合物を得る方法を確立することを本研究課題の目標とした。

## 3. 研究の方法

### (1) 新規微生物の取得

様々な自然環境中 (主に土壌) から微生物を採取し、Gichip の中に固定した後、微生物がもともと生息していた土壌中に Gichip を埋め込むことで、自然環境に近い条件下で微生物の分離培養を行い、新たな微生物種を取得する作業を研究期間中継続して行った。微生物取得後、そのゲノム中の 16SrRNA 配列 (細菌) もしくは 28SrRNA 配列 (真菌) を解析し DDBJ などの微生物塩基配列データベースと比較することで微生物の新規性を評価した。また新規性の高い細菌に対しては全ゲノム解析を行った。

### (2) 新規化合物の探索

取得した微生物を数種の培地で培養し、有機溶媒で抽出することで培養抽出物のライブラリーを作成した。その抽出物ライブラリーに対して LC-MS/MS 解析を行い、新規化合物が含有されている抽出物を選択し、その化合物の精製を行った。精製は有機溶媒を用いた液液分配と、各種精製用樹脂を用いたカラムクロマトグラフィー、HPLC を用いて行った。単離した化合物の構造解析は NMR や MS などの機器分析結果を解析することにより行った。

## 4. 研究成果

### (1) 新規微生物の取得関連

新規微生物の取得を継続して行うことで、数十種類の新規微生物の分離培養に成功した。取得した新規細菌の全ゲノム解析を行い、その二次代謝合成遺伝子クラスターを anti-smash などのゲノムマイニングソフトウェアを用いて検出することで新規化合物の産生能の推測を行った。またその一部のデータを公表した。

### (2) 新規化合物の探索関連

28SrRNA 配列の相同性がデータベース上の既知微生物 (*Mortierella angusta* CBS293.61 株) と 89% であり外部機関への委託解析においても同様に高い新規性が確認された「L1-6 株」の培養抽

出物から、ヒト肺胞基底上皮腺癌細胞 A549 株に対して抗腫瘍活性を示す新規化合物(3S,8aS)-2-(3-hydroxybutyl)-3-methylhexahydropyrrolo[1,2-a]pyrazine-1,4-dione を単離構造解析し、その成果を第 61 回日本薬学会中国四国支部学術大会にて発表した。

LC-MS/MS での抽出物ライブラリー分析結果から、さらに 2 種の株 (L3-i22 株および L10-i1 株) の抽出物に新規化合物と思われる化合物の存在が確認されたことから、これらの株を大量培養し、LC-MS のピークを指標に化合物探索を行った。その結果、L3-i22 株から新規 bianthracene 化合物 1 種を単離した。構造解析の結果、本化合物は 2021 年に報告された Lincolnenin A (Fig. 3) の立体異性体であると推測された。今後、本化合物の生物活性評価を行っていく予定であるが、Lincolnenin 類は細胞毒性が低く、グラム陽性菌に選択的な抗菌活性を示す、いわゆるドラッグライクな生物活性を持つことが知られているため、本化合物が示す生物活性に期待が持たれる。また、L3-i22 株が有する二次代謝合成遺伝子クラスターの一つに、Lincolnenin 類の類縁化合物である Julichrome 類の合成遺伝子クラスターと相同性を有するものが見られることから、この合成遺伝子クラスターから本化合物が産生されていると推定し、今後確認のための実験を進めていく予定である。

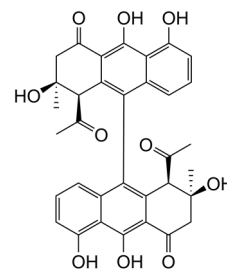


Fig.3 Lincolnenin A

L10-i1 株の培養抽出物からも LC-MS のピークを指標に探索を行い、標的化合物を単離したが、現在のところ構造解析と生物活性評価に十分な量が得られていないことから、さらなる大量培養を行っている。

#### ・現在の課題と今後の展望

上記の通り Gichip 由来の新規微生物から化合物探索を選択的かつ効率的に行うために、これまでに確立した研究手法に加え、分離株の二次代謝物質生産能評価のための全ゲノム解析と、選択的な化合物探索を行うための LC-MS/MS 分析を取り入れ、研究課題開始当初の目標を達成する一定の成果が得られた。しかし、依然として難培養性微生物を普遍的な探索源として利用するには大きな課題が残されている。

研究の進展を妨げる最も大きな課題は、分離される新規微生物の大半が増殖可能な培地組成の許容範囲が狭く、さらに培養速度が遅い株であるという点である。化合物を培養抽出物から得るためには二次代謝物質を効率的に生産する培地を見出し、さらにその培地での微生物の大量培養が必要となるが、特定の培地組成でしか増殖せず、さらに増殖が遅い株では、最終的に十分な量の新規化合物の単離を達成することは非常に困難である。

また、LC-MS/MS 分析から「新規化合物」として認識できる化合物の範囲の狭さも課題の一つとなっている。現状では得られる化合物ピークのフラグメンテーションパターンと  $m/z$  値から推定される化学組成を既知化合物と比較することにより化合物の新規性を推測しているが、この手法ではイオン化しやすく、分子量の大きい化合物のみが対象となってしまうため、広く多様性に富んだ新規化合物を取得するためには、新規性予測手段の改良が必要である。

現在のところ、前者の課題には、その株のゲノム情報を解析することで、異種発現などのオリジナル株の増殖能力に依存しない手段での新規化合物獲得を可能にするを一つの解決法として考えており、後者の課題には *in silico* でのフラグメンテーションパターン予測を LC-MS/MS データの分析に取り入れていくことで適用範囲の拡大を図っている。

本研究の継続により、これまでに培養が困難であったことから研究対象とならなかった多くの微生物が発見され、医薬品の新たな探索源として活用される可能性が拓けるとともに、その代謝物やゲノム情報等が広く周辺分野の発展にも寄与することが期待される。

## 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 10件／うちオープンアクセス 8件）

|                                                                                                                           |                              |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------|
| 1. 著者名<br>Yajima Miona, Yamano Yoshi, Morita Daichi, Sugimoto Sachiko, Kuroda Teruo, Matsunami Katsuyoshi                 | 4. 巻<br>11                   |
| 2. 論文標題<br>Complete Genome Sequence of <i>Herbiconiux</i> sp. Strain L3-i23 Isolated from Soil in Japan                   | 5. 発行年<br>2022年              |
| 3. 雑誌名<br>Microbiology Resource Announcements                                                                             | 6. 最初と最後の頁<br>e00815-22-23   |
| 掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子）<br>10.1128/mra.00815-22                                                                           | 査読の有無<br>有                   |
| オープンアクセス<br>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<br>-                    |
| 1. 著者名<br>Wang Zhichao, Tian Yusen, Sugimoto Sachiko, Yamano Yoshi, Kawakami Susumu, Otsuka Hideaki, Matsunami Katsuyoshi | 4. 巻<br>76                   |
| 2. 論文標題<br>Four new glucosides from the aerial parts of <i>Equisetum sylvaticum</i>                                       | 5. 発行年<br>2022年              |
| 3. 雑誌名<br>Journal of Natural Medicines                                                                                    | 6. 最初と最後の頁<br>832 ~ 841      |
| 掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子）<br>10.1007/s11418-022-01643-0                                                                     | 査読の有無<br>有                   |
| オープンアクセス<br>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<br>該当する                 |
| 1. 著者名<br>Morita Daichi, Yamano Yoshi, Sugimoto Sachiko, Matsunami Katsuyoshi, Kuroda Teruo                               | 4. 巻<br>11                   |
| 2. 論文標題<br>Draft Genome Sequence of <i>Paenibacillus</i> sp. Strain L3-i20, Isolated from Soil in Japan                   | 5. 発行年<br>2022年              |
| 3. 雑誌名<br>Microbiology Resource Announcements                                                                             | 6. 最初と最後の頁<br>e00077-22-23   |
| 掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子）<br>10.1128/mra.00077-22                                                                           | 査読の有無<br>有                   |
| オープンアクセス<br>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<br>-                    |
| 1. 著者名<br>Yamano Yoshi, Sugimoto Sachiko, Matsunami Katsuyoshi                                                            | 4. 巻<br>10                   |
| 2. 論文標題<br>Complete Genome Sequence of <i>Actinoplanes</i> sp. Strain L3-i22, Isolated from Soil in Japan                 | 5. 発行年<br>2021年              |
| 3. 雑誌名<br>Microbiology Resource Announcements                                                                             | 6. 最初と最後の頁<br>e00798-21 ~ 22 |
| 掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子）<br>10.1128/MRA.00798-21                                                                           | 査読の有無<br>有                   |
| オープンアクセス<br>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<br>-                    |

|                                                                                                                                                           |                           |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------|
| 1. 著者名<br>Yamano Yoshi、Rakotondraibe Harinantenaina L.                                                                                                    | 4. 巻<br>27                |
| 2. 論文標題<br>Understanding the Biosynthesis of Paxisterol in Lichen-Derived <i>Penicillium aurantiacobrunneum</i> for Production of Fluorinated Derivatives | 5. 発行年<br>2022年           |
| 3. 雑誌名<br>Molecules                                                                                                                                       | 6. 最初と最後の頁<br>1641 ~ 1641 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子)<br>10.3390/molecules27051641                                                                                                     | 査読の有無<br>有                |
| オープンアクセス<br>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<br>該当する              |

|                                                                                                                                                |                         |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------|
| 1. 著者名<br>Retno Widayati, Melanny Ika Sulistyowaty, Nguyen Hoang Uyen, Sachiko Sugimoto, Yoshi Yamano, Hideaki Otsuka and Katsuyoshi Matsunami | 4. 巻<br>25              |
| 2. 論文標題<br>New Methyl Threonolactones and Pyroglutamates of <i>Spilanthes acmella</i> (L.) L. and Their Bone Formation Activities              | 5. 発行年<br>2020年         |
| 3. 雑誌名<br>Molecules                                                                                                                            | 6. 最初と最後の頁<br>2500-2510 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子)<br>10.3390/molecules25112500                                                                                          | 査読の有無<br>有              |
| オープンアクセス<br>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<br>該当する            |

|                                                                                                                                                                                                          |                         |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------|
| 1. 著者名<br>Gadah Abdulaziz Al-Hamoud, Raha Saud Orfali, Yoshio Takeda, Sachiko Sugimoto, Yoshi Yamano, Nawal M. Al Musayeb, Omer Ibrahim Fantoukh, Musarat Amina, Hideaki Otsuka and Katsuyoshi Matsunami | 4. 巻<br>25              |
| 2. 論文標題<br>Lasianosides F-I A New Iridoid and Three New Bis-Iridoid Glycosides from the Leaves of <i>Lasianthus verticillatus</i> (Lour.) Merr.                                                          | 5. 発行年<br>2020年         |
| 3. 雑誌名<br>Molecules                                                                                                                                                                                      | 6. 最初と最後の頁<br>2798-2808 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子)<br>10.3390/molecules25122798                                                                                                                                                    | 査読の有無<br>有              |
| オープンアクセス<br>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<br>該当する            |

|                                                                                                                                                              |                       |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------|
| 1. 著者名<br>Nguyen Hoang Uyen, Retno Widayati, Melanny Ika Sulistyowaty, Sachiko Sugimoto, Yoshi Yamano, Susumu Kawakami, Hideaki Otsuka, Katsuyoshi Matsunami | 4. 巻<br>74            |
| 2. 論文標題<br>Firmosides A and B: two new sucrose ferulates from the aerial parts of <i>Silene firma</i> and evaluation of radical scavenging activities        | 5. 発行年<br>2020年       |
| 3. 雑誌名<br>Journal of Natural Medicines                                                                                                                       | 6. 最初と最後の頁<br>796-803 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子)<br>10.1007/s11418-020-01426-5                                                                                                       | 査読の有無<br>有            |
| オープンアクセス<br>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<br>該当する          |

|                                                                                                                                            |                         |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------|
| 1. 著者名<br>Sachiko Sugimoto; Yoshi Yamano; Desoukey, Samar Y.; Katakawa, Kazuaki; Wanas, Amira S.; Hideaki Otsuka; Katsuyoshi Matsunami.    | 4. 巻<br>82              |
| 2. 論文標題<br>Isolation of sesquiterpene-amino acid conjugates, Onopornoids A-D, and a flavonoid glucoside from <i>Onopordum alexandrinum</i> | 5. 発行年<br>2019年         |
| 3. 雑誌名<br>Journal of Natural Products                                                                                                      | 6. 最初と最後の頁<br>1471-1477 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子)<br>10.1021/acs.jnatprod.8b00948                                                                                   | 査読の有無<br>有              |
| オープンアクセス<br>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<br>該当する            |

|                                                                                                                                                      |                         |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------|
| 1. 著者名<br>Gadah Abdulaziz Al-Hamoud, Raha Saud Orfali, Sachiko Sugimoto, Yoshi Yamano, Nafee Alothyqi, Ali Mohammed Alzahrani, Katsuyoshi Matsunami. | 4. 巻<br>24              |
| 2. 論文標題<br>Four New Flavonoids Isolated from the Aerial Parts of <i>Cadaba rotundifolia</i> Forssk. (Qadab)                                          | 5. 発行年<br>2019年         |
| 3. 雑誌名<br>Molecules                                                                                                                                  | 6. 最初と最後の頁<br>2167-2180 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子)<br>10.3390/molecules24112167                                                                                                | 査読の有無<br>有              |
| オープンアクセス<br>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<br>該当する            |

|                                                                                                                                                                                                   |                         |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------|
| 1. 著者名<br>Gadah Al-Hamouda, Raha Saud Orfalib, Shagufta Perveen, Kenta Mizuno, Yoshio Takeda, Tatsuo Nehira, Kazuma Masuda, Sachiko Sugimoto, Yoshi Yamano, Hideaki Otsuka, Katsuyoshi Matsunami. | 4. 巻<br>24              |
| 2. 論文標題<br>Lasianosides A-E: iridoid glucosides from the aerial parts of <i>Lasianthus verticillatus</i> (Lour.) Merr                                                                             | 5. 発行年<br>2019年         |
| 3. 雑誌名<br>Molecules                                                                                                                                                                               | 6. 最初と最後の頁<br>3995-4007 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子)<br>10.3390/molecules24213995                                                                                                                                             | 査読の有無<br>有              |
| オープンアクセス<br>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<br>該当する            |

|                                                                                                                                                                                                      |                       |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------|
| 1. 著者名<br>Basma Khalaf Mahmoud, Mamdouh Nabil Samy, Ashraf Nagee, Elsayed Hameda Usama Ramadan Abdelmohsena, Dina Hajjar, Yoshi Yamano, Sachiko Sugimoto, Katsuyoshi Matsunami, Mohamed Salah Kamela | 4. 巻<br>35            |
| 2. 論文標題<br>Bignanoside A "A new neolignan glucoside" and bignanoside B "A new iridoid glucoside" from <i>Bignonia binata</i> leaves                                                                  | 5. 発行年<br>2020年       |
| 3. 雑誌名<br>Phytochemistry Letters                                                                                                                                                                     | 6. 最初と最後の頁<br>200-205 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子)<br>10.1016/j.phytol.2019.12.009                                                                                                                                             | 査読の有無<br>有            |
| オープンアクセス<br>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<br>該当する          |

|                                                                                                                                                 |                       |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------|
| 1. 著者名<br>Katsutani, Kazuma; Sachiko Sugimoto; Yoshi Yamano; Hideaki Otsuka; Katsuyoshi Matsunami;<br>Mizuta, Tsutomu.                          | 4. 巻<br>74            |
| 2. 論文標題<br>Eudesmane-type sesquiterpene glycosides: sonneratiosides A-E and eudesmol -D-glucoopyranoside<br>from the leaves of Sonneratia alba. | 5. 発行年<br>2020年       |
| 3. 雑誌名<br>Journal of Natural Medicines                                                                                                          | 6. 最初と最後の頁<br>119-126 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子)<br>10.1007/s11418-019-01353-0                                                                                          | 査読の有無<br>有            |
| オープンアクセス<br>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<br>該当する          |

[学会発表] 計4件(うち招待講演 0件/うち国際学会 0件)

|                                               |
|-----------------------------------------------|
| 1. 発表者名<br>山野喜, 榎藤一哉, 杉本幸子, 松浪勝義              |
| 2. 発表標題<br>トランスジェニック線虫を用いたアルツハイマー病治療薬候補化合物の探索 |
| 3. 学会等名<br>日本生薬学会第66回年会 (東京)                  |
| 4. 発表年<br>2019年                               |

|                                                                      |
|----------------------------------------------------------------------|
| 1. 発表者名<br>木下ももこ, 杉本幸子, 山野喜, 小谷仁司, 大塚英昭, 松浪勝義                        |
| 2. 発表標題<br>菊花 ( <i>Chrysanthemum indicum</i> Linne) からのNrf2活性化化合物の探索 |
| 3. 学会等名<br>第140回年会日本薬学会 (京都)                                         |
| 4. 発表年<br>2020年                                                      |

|                                                                                     |
|-------------------------------------------------------------------------------------|
| 1. 発表者名<br>山野喜, 杉本幸子, 大塚英昭, Harinantenaina Liva, 松浪勝義                               |
| 2. 発表標題<br>地衣菌 <i>Penicillium aurantiacobrunneum</i> が産生する生物活性物質の生合成研究と非天然型新規化合物の単離 |
| 3. 学会等名<br>第141回日本薬学会 (東京)                                                          |
| 4. 発表年<br>2021年                                                                     |

|                                              |
|----------------------------------------------|
| 1. 発表者名<br>石飛皓輝, 柴田悠斗, 山野喜, 小川順也, 杉本幸子, 松浪勝義 |
| 2. 発表標題<br>Gichipより得られた土壌微生物の代謝産物解析          |
| 3. 学会等名<br>第61回中四国支部学術大会(広島)                 |
| 4. 発表年<br>2022年                              |

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

|                                                                                                                                                                                                                                                                              |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <p>研究室ホームページ<br/> <a href="https://home.hiroshima-u.ac.jp/shoyaku/member.html">https://home.hiroshima-u.ac.jp/shoyaku/member.html</a></p> <p>Gichip紹介<br/> <a href="https://doi.org/10.6084/m9.figshare.19336745.v4">https://doi.org/10.6084/m9.figshare.19336745.v4</a></p> |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|

6. 研究組織

|       | 氏名<br>(ローマ字氏名)<br>(研究者番号)           | 所属研究機関・部局・職<br>(機関番号) | 備考 |
|-------|-------------------------------------|-----------------------|----|
| 研究協力者 | 松浪 勝義<br><br>(matsunami katsuyoshi) |                       |    |
| 研究協力者 | 杉本 幸子<br><br>(sugimoto sachiko)     |                       |    |

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 |
|---------|---------|
|---------|---------|