

令和 4 年 6 月 13 日現在

機関番号：13201

研究種目：若手研究

研究期間：2020～2021

課題番号：20K16025

研究課題名(和文) 沈香芳香成分フェニルクロモンの骨格形成酵素の精密機能解析と機能の拡張

研究課題名(英文) Function analysis of a polyketide synthase revealing an unusual biosynthetic pathway of 2-(2-phenylethyl)chromones in agarwood

研究代表者

児玉 猛 (Takeshi, Kodama)

富山大学・学術研究部薬学・和漢系・助教

研究者番号：40710207

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)：2-(2-フェニルエチル)クロモン類(PECs)は沈香の芳香成分として知られている。我々は沈香の基原植物である牙香樹 *Aquilaria sinensis* から見いだした Ⅲ型ポリケタイド合成酵素(PECPS)の機能解析を行った。その結果、PECPSはPECsの基本骨格であるジアリールペンタノイドを生産する機能を有することを明らかにした。またPECPSの結晶構造データから、本酵素の特異的な機能が発現する要因について解析した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

2-(2-フェニルエチル)クロモン類(PECs)の生合成に関与する Ⅲ型ポリケタイド合成酵素であるPECPSの機能を明らかにしたことで、薬学的に有用なPECsについて代謝工学を利用して大量に合成できる可能性を示しただけでなく、沈香がどのように形成されるかをさらに探求するための知見を得ることで、密栽が行われている沈香の作成に利用される基原植物の生態系を守ることにもつながると期待される。

研究成果の概要(英文)：2-(2-Phenylethyl)chromones (PECs) are the principal constituents contributing to the distinctive fragrance of agarwood. In this work, we describe a type III polyketide synthase (PECPS) identified from *Aquilaria sinensis*. We demonstrate that the scaffold of diarylpentanoid is the common precursor of PECs, and PECPS plays a crucial role in PECs biosynthesis. Crystal structure analyses of PECPS employs a one-pot formation mechanism for the formation of the diarylpentanoid scaffold.

研究分野：天然物化学

キーワード：沈香 生合成 ポリケタイド合成酵素 X線結晶構造解析

1. 研究開始当初の背景

沈香は、高貴な香りのする高級香木として、中国や日本において広く用いられてきた。日本では、お香としての需要が高く、さらに中国や日本においては、香料としてのみならず、精神作用を持つ生薬として中医薬や漢方医薬で用いられている。沈香の基原植物はジンチョウゲ科沈香属の牙香樹 *Aquilaria sinensis* や沈香樹 *A. malaccensis*、沈香木 *A. agallocha* であり、その芳香成分は、2-(2-フェニルエチル)クロモン類であることが既に報告されている。しかし、これらの芳香成分は、細菌による感染や摂食生物からの脅威にさらされたときときにのみ生産される化合物群であり、基原植物が細菌等に長期にわたり犯されることで初めて十分な芳香成分が蓄積される。言い換えれば、死に瀕した牙香樹等が沈香としての利用が可能であり、自然界に置いては、基原植物のうち、沈香として利用できるのはわずか数パーセントである。最近では、基原植物に人為的ストレスを与えることで沈香の生産が試みられているが、その費用と労力に反して必ずしも沈香として利用できるわけではなく、その希少性が故に未だ高価な値で取引が行われている。そのため、密裁が後を絶たず、基原植物の数が激減している。沈香が生産する芳香成分の生合成に関わる酵素遺伝子が明らかになれば、その酵素遺伝子群の発現を詳細に観測しながら、それらが高発現する外部刺激等を検討していくことで、それらの芳香成分を高含量で生産する人工沈香の開発につながる事が十分に期待される。一方、これらの芳香成分の生合成に関わる酵素遺伝子が明らかになれば、合成生物学的手法を用いて、これらの芳香成分を生産することが可能となる。

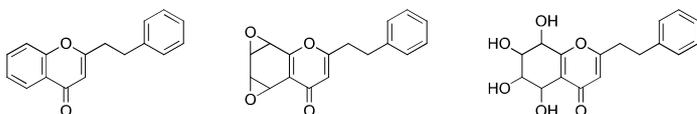


図 1. 沈香に含有する 2-(2-フェニルエチル)クロモン類の化学構造の基本骨格

2. 研究の目的

北京中医薬大学の共同研究者らが作成した牙香樹のカルスの遺伝子発現を精査することで、沈香の芳香成分である 2-(2-フェニルエチル)クロモン類の産生に対応して発現する 4 つの型ポリケチド合成酵素 (PKS) 遺伝子 (2-(2-phenylethyl)chromone precursor synthase, PECPS) を見いだした。2-(2-フェニルエチル)クロモン類の生合成経路は未だ不明であるが、その構造からクルクミンや申請者が報告したアルキルキノロンの生合成のように、開始基質にマロニル CoA を 1 分子縮合させる 型 PKS と、伸長基質として CoA フリーのジケト酸を芳香族アシル CoA に縮合させる 型 PKS の連続反応により、その基本骨格が生合成されると考えられる。また最近では、生合成酵素や機能改変酵素の遺伝子を他の生合成遺伝子とともに異種生物に取り込むことで、本来とは異なる生物を用いて、稀少有用化合物や非天然型化合物を生産することもできる。また、結晶構造に基づく合理的な触媒機能の改変により多様な化合物を創出することも可能である。そこで、本研究では、(1) 本仮説に基づき、PECPS が 2-(2-フェニルエチル)クロモン類の基本骨格を構築することを明らかにすることを主たる目的とする。また、同時に (2) PECPS の結晶構造解析と (3) 基質アナログを用いた非天然型化合物の創出にも取り組む。

3. 研究の方法

(1) PECPS の大腸菌での異種発現と機能解析

PECPS の酵素遺伝子は既に取得済みであり、本研究では、大腸菌にて異種発現して精製した酵素の酵素反応生成物を精査することにより、2-(2-フェニルエチル)クロモン類の生合成の解明を図る。まず、PECPS は、His-tag 等との融合蛋白質として大腸菌に発現させる。次に Ni-キレートアフィニティーカラムを用いて精製した PECPS について、2-(2-フェニルエチル)クロモンの基本骨格から想定されるフェニルプロピオニル CoA やベンゾイル CoA 等をマロニル CoA やフェニルプロピオニル基やベンゾイル基を有するジケト酸とともに基質として作用させ、反応生成物を LC-MS を用いて分析する。牙香樹の 2-(2-フェニルエチル)クロモン生合成に関与する 型 PKS の役割と 2-(2-フェニルエチル)クロモン骨格の生合成経路の詳細を確定する。

(2) PECPS の X 線結晶構造解析

2-(2-フェニルエチル)クロモン骨格の形成に関わることが明らかとなった上記 型 PKS について、その構造を詳細に解析することで触媒機構を解明する。具体的には、対象となった PECPS について、イオン交換カラムやゲル濾過カラムを用いてさらに高純度に精製し、申請者がこれまで 型 PKS 等の結晶化において良好な結果を得てきた独自のスクリーニングキット等を用いて結晶化を行い、最適化を得て構造解析レベルの結晶を取得する。次に、放射光施設を用いて得られた結晶の X 線回折データを取得して、他の 型 PKS の結晶構造を鋳型とした分子置

換法により、結晶構造を取得する。

(3) PECPS 変異体の作製及び X 線結晶構造解析による酵素反応機構の推定

PECPS 野生型の X 線結晶構造解析の結果に基づき、酵素反応機構に関与すると推測されるアミノ酸残基について、変異を導入し PECPS 野生型の精製と同様の手法にて組換え酵素を作製する。次いで、フェニルプロピオンil CoA とマロニル CoA を用いた酵素反応を行い、LC-MS 解析を行うことで、酵素活性に影響を及ぼすアミノ酸残基を明らかにする。また高純度に精製した PECPS 変異酵素について、X 線回折データを取得して PECPS 野生型の結晶構造を鋳型とした分子置換法により、結晶構造を取得する。PECPS 野生型を用いた酵素反応の結果及び X 線結晶構造解析から PECPS の酵素反応機構を推定する。

4. 研究成果

PECPS は系統樹解析の結果、非カルコン合成酵素に分類され、また PECPS は N 末端に His-tag を持つ融合蛋白質として大腸菌で発現が可能であった。Ni-カラムクロマトグラフィーにより精製を行った組換え PECPS は分子量約 40 kDa の単一のバンドとして SDS-PAGE 上で確認され、計算値の分子量 43 kDa とよい一致を示した。PECPS の酵素活性を確認するために開始基質として 4-ヒドロキシフェニルプロピオンil CoA を選択し、伸長基質としてマロニル CoA を用いて酵素活性を確認したところ、C₆-C₇-C₆ 骨格構造を持つジアリールヘプタノイドが特異的に生成した。LC-MS 解析の結果、生成した化合物はテトラヒドロビスデメトキシクルクミン (1) と決定した。ジアリールヘプタノイド誘導体は沈香から単離報告はされていない。また、ベンゾイル CoA とマロニル CoA、4-ヒドロキシフェニルプロピオンil CoA を同時に作用させることで、C₆-C₅-C₆ 型骨格の構築を試みた結果、1 の生成に加えて、分子式 C₁₇H₁₆O₃ の未知化合物が生成した。NMR 解析により得られた未知化合物は 5-(ヒドロキシフェニル)-1-フェニルペンタン-1,3-ジオンであることが確認された。興味深いことにジアリールヘプタノイドについては沈香からの単離が報告されている。よって、沈香の芳香成分である 2-(2-フェニルエチル)クロモン類は C₆-C₅-C₆ 型骨格を前駆体として生合成されると推定される。

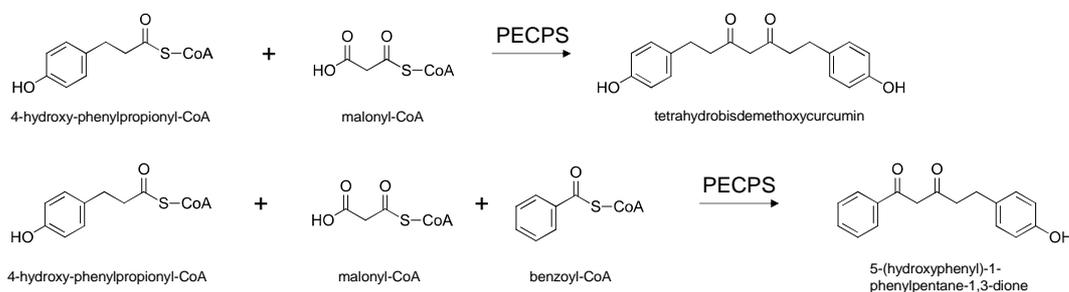


図 2. PECPS によるテトラヒドロビスデメトキシクルクミンと 5-(ヒドロキシフェニル)-1-フェニルペンタン-1,3-ジオンの生成

PECPS が生産する C₆-C₅-C₆ 型骨格の反応機構について推定するために、イオン交換クロマトグラフィーとゲル濾過クロマトグラフィーにより高純度に精製した PECPS について、結晶化を行い、1.98 Å の分解能で結晶構造を取得した。PECPS の結晶構造は、他の型 PKS と同様にホモ二量体構造を示していた。また、型 PKS の触媒残基である Cys-His-Asn についても立体的に保存されていた。しかし、PECPS とナリングニンカルコンを生成する *Midicago sativa* CHS (MsCHS) の構造と比較したところ、PECPS には MsCHS に存在するクマロイル結合ポケットとして知られる部分が欠如していることが確認された。原因として、MsCHS の Ser338 に相当するアミノ酸残基が立体障害の大きい Phe340 になっており、触媒に関与するポケットが先細りになっていることが挙げられる。しかしながら、ドッキングシミュレーションの結果から、PECPS の触媒ポケットには 4-ヒドロキシフェニルプロピオンil-ジケトユニットを収容するために十分な容積があることが確認された。そこで、Phe340 をよりかさ高い Trp に変異させて、酵素活性を確認したところ、この変異体は 1 の生成能を保持していた。HPLC や等温滴定カロリメトリーの結果は、PECPS 野生型の結果と同等であり、解析した PECPS F340W 変異体の結晶構造から、触媒ポケットのサイズと形状が野生型と同様であると確認された。よって、Phe340 近傍の立体障害については、酵素反応中の基質や中間体の結合に影響がないことが示唆された。興味深いことに PECPS の活性部位は、クルクミノイド合成酵素 (CUS) の活性部位とは明らかに異なっていた。CUS は、植物に特有な型 PKS であり、2 つの p-クマロイル CoA と 1 つのマロニル CoA の縮合からビスデメトキシクルクミンの生成を触媒する酵素である。CUS の触媒ポケットは非常に大きく (640 Å³) であり、PECPS の触媒ポケット (247 Å³) の 2.5 倍の容積を有する。これらの容積の大きな違いの要因として Asn199 の立体障害と配置に起因

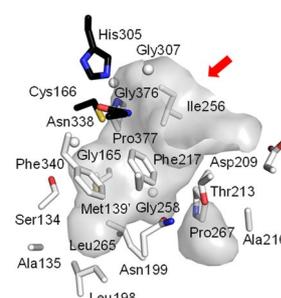


図 3. PECPS 野生型の結晶構造の触媒ポケットの拡大図

している。そこで、Asn199の立体障害により、主の触媒ポケットから切り離されたキャビティーが酵素反応に関与しているかを確認するため、切り離されたキャビティーに入り込む可能性のある突出した側鎖を有する PECPS A210E 変異体を作成した。しかしながら、A210E 変異体は触媒活性を失わず、野生型とほぼ同等の 1 の生成活性を示した。また A210E 変異体の結晶構造から、野生型にあった切り離されたキャビティーが存在した空間を Glu210 の側鎖が占有しており、キャビティーが消失していることが確認された。よって、この切り離されたキャビティーは酵素反応中の基質や中間体の結合に関与していないことが示唆された。また Asn199 についても、Leu199 及び Phe199 に置換した変異体を作製し、Asn199 の役割を確認した。N199L 及び N199F 変異体は、野生型 PECPS と比較して 1 の生成がそれぞれ 35% と 56% 減少していることが確認された。これらの変異体酵素の結晶構造について、野生型 PECPS の結晶構造と比較した結果、決定的な構造の差は見られなかった。野生型 PECPS 及び N199F 変異体の複合体についてドッキングシミュレーションを行った結果、Asn199 の側鎖が水素結合を介してリガンドの結合に必須であることが予測された。このことから、N199L、N199F の酵素活性が低下したと考えられる。

反応機構について推定するため、PECPS の基質として 4-ヒドロキシフェニルプロピオン CoA を用いて酵素反応を行った反応混合物について、LC-MS で解析した結果、4-ヒドロキシフェニルプロピオン- β -ジケチド CoA 及び β -ジケト酸を中間体として捕捉することができた。また、ジケチド CoA 中間体は反応溶液中で対応するジケト酸へ加水分解することを確認した。しかしながら、ベンゾイル CoA を基質として用いた際には、対応するジケチド CoA 及びジケト酸中間体は生成しなかった。これらの結果から、PECPS による C₆-C₅-C₆ 型骨格形成反応機構を推定した。PECPS はまず、4-ヒドロキシフェニルプロピオン CoA を開始基質として受け入れ、1 分子のマロニル CoA を縮合して、4-ヒドロキシフェニルプロピオン- β -ジケチド CoA 中間体を形成する。PECPS の触媒ポケットの容積からこれ以上のマロニル CoA の縮合は進行しない。よって、ジケチド CoA 中間体は触媒ポケットから放出される。その結果、ベンゾイルユニットを触媒部位に結合できるようになる。ベンゾイル CoA が触媒中心の Cys166 に結合し、その後、4-ヒドロキシフェニルプロピオン- β -ジケチド CoA の非酵素的加水分解（または未同定のチオエステラーゼによって）により生じた β -ジケト酸中間体がベンゾイルユニットと脱炭酸縮合することにより、C₆-C₅-C₆ 型骨格を有する 5-(ヒドロキシフェニル)-1-フェニルペンタン-1,3-ジオンが生成すると推定される。

本研究では、*A. sinensis* からジアリールペンタノイドを生産する型 PKS を同定した。さらに PECPS は、沈香の芳香成分の 2-(2-フェニルエチル)クロモン類の基本骨格となる C₆-C₅-C₆ 型骨格の生成に関与することが示唆された。結晶構造解析の結果から、PECPS は他の既知型 PKS では報告されていない、ジケチド CoA 中間体を含む特異的なワンポット触媒機構を有することが確認された。2-(2-フェニルエチル)クロモン類の生合成経路の主要な中間体である C₆-C₅-C₆ 型骨格の生成に PECPS が関与していることは、これらの薬学的に重要な分子の過剰生産などに知見が得られたと考えられる。さらに、今回の研究では、沈香の生産機構のさらなる探索に貢献すると思われる。

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 9件／うちオープンアクセス 1件）

1. 著者名 Wang Xiao-Hui, Gao Bo-Wen, Nakashima Yu, Mori Takahiro, Zhang Zhong-Xiu, Kodama Takeshi, Lee Yuan-E, Zhang Ze-Kun, Wong Chin-Piow, Liu Qian-Qian, Qi Bo-Wen, Wang Juan, Li Jun, Liu Xiao, Abe Ikuro, Morita Hiroyuki, Tu Peng-Fei, Shi She-Po	4. 巻 13
2. 論文標題 Identification of a diarylpentanoid-producing polyketide synthase revealing an unusual biosynthetic pathway of 2-(2-phenylethyl)chromones in agarwood	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Nature Communications	6. 最初と最後の頁 348
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41467-022-27971-z	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 該当する
1. 著者名 Lee Yuan-E, Nakashima Yu, Kodama Takeshi, Chen Xinrui, Morita Hiroyuki	4. 巻 24
2. 論文標題 Dual Engineering of Olivetolic Acid Cyclase and Tetraketide Synthase to Generate Longer Alkyl-Chain Olivetolic Acid Analogs	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Organic Letters	6. 最初と最後の頁 410 ~ 414
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/acs.orglett.1c04089	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 Takashima Katsuki, Okada Takuya, Kato Atsushi, Yamasaki Yuhei, Sugouchi Takeshi, Akanuma Shinichi, Kubo Yoshiyuki, Hosoya Kenichi, Morita Hiroyuki, Ito Takuya, Kodama Takeshi, Tanabe Genzoh, Toyooka Naoki	4. 巻 7
2. 論文標題 Divergent Synthesis of Decahydroquinoline Type Poison Frog Alkaloids	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 ChemistrySelect	6. 最初と最後の頁 e202104533
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/slct.202104533	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 Muslimin Rukman, Nishiura Natsumi, Teshima Aiko, Do Kiep Minh, Kodama Takeshi, Morita Hiroyuki, Lewis Cody Wayne, Chan Gordon, Ayoub Ahmed Taha, Arakawa Kenji	4. 巻 53
2. 論文標題 Chemoenzymatic synthesis, computational investigation, and antitumor activity of monocyclic lankacidin derivatives	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Bioorganic Medicinal Chemistry	6. 最初と最後の頁 116551
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.bmc.2021.116551	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 Okada T., Wu N., Takashima K., Ishimura J., Morita H., Ito T., Kodama T., Yamasaki Y., Akanuma S., Kubo Y., Hosoya K., Tsuneki H., Wada T., Sasaoka T., Shimizu T., Sakai H., Dwoskin L.P., Hussaini S.R., Saporito R.A., Toyooka N.	4. 巻 26
2. 論文標題 Total Synthesis of Decahydroquinoline Poison Frog Alkaloids ent-cis-195A and cis-211A	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Molecules	6. 最初と最後の頁 7529
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/molecules26247529	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 Nam Hoang Nhat, Kodama Takeshi, Nwet Win Nwet, Prema, Minh Do Kiep, Abe Ikuro, Morita Hiroyuki	4. 巻 18
2. 論文標題 A New Monoterpene from the Rhizomes of <i>Alpinia galanga</i> and Its Anti Vpr Activity	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Chemistry & Biodiversity	6. 最初と最後の頁 e2100401
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/cbdv.202100401	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 Tabakam Gaetan Tchangu, Kodama Takeshi, Donfack Arno Rusei Nanfack, Nguekeu Yves Martial Mba, Nomin-Erdene Battseengel, Htoo Zin Paing, Do Kiep Minh, Ngouela Silvere Augustin, Tene Mathieu, Morita Hiroyuki, Awouafack Maurice Ducret	4. 巻 45
2. 論文標題 A new caffeic acid ester and a new ceramide from the roots of <i>Eriosema glomeratum</i>	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Phytochemistry Letters	6. 最初と最後の頁 82 ~ 87
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.phytol.2021.07.019	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 Win Nwet Nwet, Kodama Takeshi, Htoo Zin Paing, Hnin Saw Yu Yu, Ngwe Hla, Abe Ikuro, Morita Hiroyuki	4. 巻 69
2. 論文標題 Shanpanootols G and H, Diterpenoids from the Rhizomes of <i>Kaempferia pulchra</i> Collected in Myanmar and Their Vpr Inhibitory Activities	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Chemical and Pharmaceutical Bulletin	6. 最初と最後の頁 913 ~ 917
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1248/cpb.c21-00326	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 Win Nwet Nwet, Kodama Takeshi, Aye Aung Aung, Lae Khine Zar Wynn, Ngwe Hla, Han Nang Mya, Abe Ikuro, Morita Hiroyuki	4. 巻 69
2. 論文標題 Pyrrolactams from Marine Sponge <i>Stylissa massa</i> Collected from Myanmar and Their Anti-Vpr Activities	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Chemical and Pharmaceutical Bulletin	6. 最初と最後の頁 702 ~ 705
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1248/cpb.c21-00227	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 Prema, Kodama Takeshi, Nyunt Hnin Htet Wai, Ngwe Hla, Abe Ikuro, Morita Hiroyuki	4. 巻 -
2. 論文標題 Anti-Vpr activities of sesqui- and diterpenoids from the roots and rhizomes of <i>Kaempferia candida</i>	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Journal of Natural Medicines	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s11418-020-01480-z	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 Lee Yuan-E, Kodama Takeshi, Win Nwet Nwet, Ki Dae-Won, Hoang Nhat Nam, Wong Chin Piow, Lae Khine Zar Wynn, Ngwe Hla, Dairi Tohru, Morita Hiroyuki	4. 巻 36
2. 論文標題 Flavonoids from <i>Woodfordia fruticosa</i> as potential SmltD inhibitors in the alternative biosynthetic pathway of peptidoglycan	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters	6. 最初と最後の頁 127787 ~ 127787
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.bmcl.2021.127787	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 Prema, Kodama Takeshi, Wong Chin Piow, El-Desoky Ahmed H., Nyunt Hnin Htet Wai, Ngwe Hla, Abe Ikuro, Morita Hiroyuki	4. 巻 146
2. 論文標題 Anti-Vpr activities of homodrimane sesquiterpenoids and labdane diterpenoids from <i>Globba sherwoodiana</i> rhizomes	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Fitoterapia	6. 最初と最後の頁 104705 ~ 104705
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.fitote.2020.104705	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 Ki Dae Won, Kodama Takeshi, El Desoky Ahmed H., Wong Chin Piow, Nguyen Hien Minh, Do Kiep Minh, Thai Quang Minh, Ton Nu Lien Huong, Morita Hiroyuki	4. 巻 -
2. 論文標題 Chemical Constituents of the Vietnamese Marine Sponge Gelliodes sp. and Their Cytotoxic Activities	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Chemistry & Biodiversity	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/cbdv.202000303	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

〔学会発表〕 計0件

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

富山大学和漢医薬学総合研究所 天然物化学ユニット
<http://www.inm.u-toyama.ac.jp/napc/index.html>

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