

**科学研究費助成事業 研究成果報告書**

平成 29 年 5 月 19 日現在

機関番号：82401

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2014～2016

課題番号：26350976

研究課題名(和文) 蛋白質の着目した標的部位に特異的に結合する小分子化合物の高効率探索技術の開発

研究課題名(英文) Development of a high efficient screening technique of small molecules binding to a target site of protein

研究代表者

近藤 恭光 (Kondoh, Yasumitsu)

国立研究開発法人理化学研究所・環境資源科学研究センター・専任研究員

研究者番号：80333342

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,600,000円

研究成果の概要(和文)：ケミカルバイオロジーにおいて、小分子化合物は生体システムを研究するための重要なツールであり、化合物ライブラリーの中から目的の蛋白質に特異的に結合する小分子化合物を、より効率的に探索するための戦略が重要である。本研究では、ケミカルアレイの検出能の向上に資する技術開発を行い、蛋白質に結合する小分子化合物の中から蛋白質の着目した標的部位に特異的に結合する化合物を効率的に探索する手法を開発した。

研究成果の概要(英文)：Small molecules are important tools to investigate biological system in chemical biology research. A strategy is important for efficient screening of small molecules specifically binding to target protein from chemical library. In this research, I have developed technology to improve detectivity of chemical array and method for efficient screening of small molecules specifically binding to a focused site of target protein using the advanced chemical array.

研究分野：ケミカルバイオロジー

キーワード：ケミカルアレイ プロリンリンカー p38MAPキナーゼ

1. 研究開始当初の背景

ケミカルアレイは、蛋白質リガンドのハイスループットスクリーニングのための有用なプラットフォームとして開発された。1999年にケミカルアレイの最初の報告が、ハーバード大学のSchreiberらのグループによってなされている<sup>1)</sup>。彼らの方法は、スライドガラスの表面にマレイミド基を修飾し、チオール基を連結させた化合物をMichael付加反応により固定化するものである。この方法は、官能基に依存した固定方法であり、固定できる化合物は特定の官能基を持つものに限られ、多種多様な官能基や骨格を有する天然化合物を同一基板上に固定することは困難であった。さらに、基板との結合に利用される官能基が蛋白質との相互作用に必要な部位であった場合、その化合物は蛋白質と相互作用できなくなる。

我々が開発した官能基非依存型の化合物固定化方法<sup>2)</sup>は、光親和型反応を利用し、特定の官能基に限定されることなく、化合物を様々な向きで基板に固定化することができる(図1)。

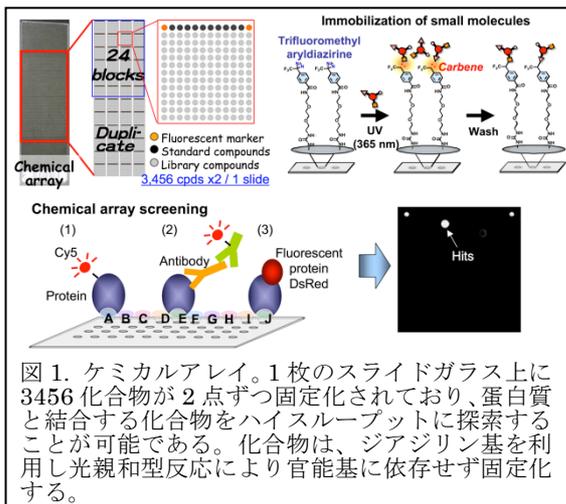


図1. ケミカルアレイ。1枚のスライドガラス上に3456化合物が2点ずつ固定化されており、蛋白質と結合する化合物をハイスループットに探索することが可能である。化合物は、ジアジリン基を利用し光親和型反応により官能基に依存せず固定化する。

この方法で基板に固定化された化合物は、様々な部位で蛋白質と相互作用することができるため、真の蛋白質-化合物間相互作用を検出することができる。しかし、多くの蛋白質のリガンドスクリーニングを進める中で、結合が強い(解離定数  $K_d$  で数 nM-数十 nM レベルの)蛋白質-化合物間相互作用であってもケミカルアレイ上で結合が検出されない、または非常に弱くしか検出されないということがあった。同程度の解離定数を有する蛋白質-化合物間相互作用の組合せを比較したところ、図2に示すように、蛋白表面で結合する化合物はアレイ上での検出が容易であるのに対し、蛋白質のポケットにはまり込んで結合する化合物は検出がしづらくなっているということがわかってきた。この原因として、リンカーのスペーサーとしてポリエチレングリコール(PEG)鎖だけでは不十分であり、ケミカルアレイ上に固定化された化合物分子が蛋白質内部に届いていないのではないかと考えた。

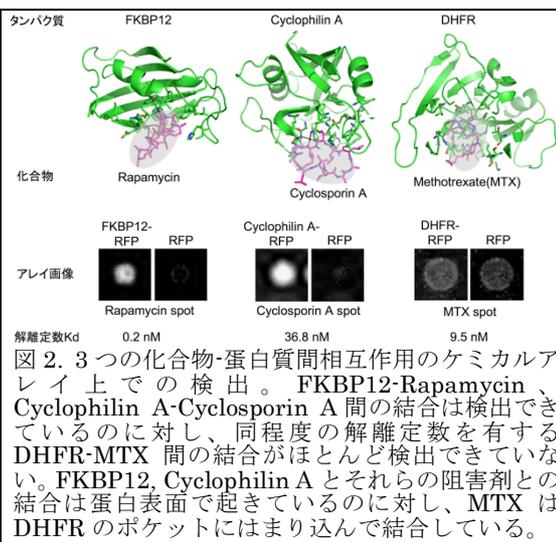


図2. 3つの化合物-蛋白質間相互作用のケミカルアレイ上での検出。FKBP12-Rapamycin、Cyclophilin A-Cyclosporin A間の結合は検出できているのに対し、同程度の解離定数を有するDHFR-MTX間の結合がほとんど検出できていない。FKBP12、Cyclophilin Aとそれらの阻害剤との結合は蛋白表面で起きているのに対し、MTXはDHFRのポケットにはまり込んで結合している。

そこで、京都大学の上杉先生のグループ<sup>3)</sup>が化合物の標的蛋白質を同定する際に利用して効果を上げたプロリンロッドをアレイ基板とPEG鎖の間に導入したところ、検出シグナルの増加に成功した(図3)。

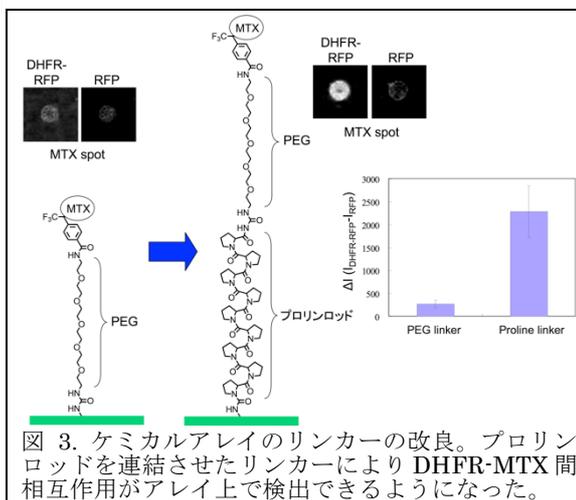


図3. ケミカルアレイのリンカーの改良。プロリンロッドを連結させたリンカーによりDHFR-MTX間相互作用がアレイ上で検出できるようになった。

キナーゼなど酵素の阻害剤の多くは、活性部位のポケットに薬剤がはまり込み阻害活性を示す。これまでに p38 $\alpha$ MAP キナーゼとその阻害剤SB203580との相互作用の検出においても同様に、プロリンリンカーにより検出シグナルが上昇することを見いだしている。また、SBに対して非感受性である p38 $\alpha$ T106M 変異型では、逆にアレイ上でのSB203580との相互作用が検出されなくなることを見いだしている。この事実から、活性部位または着目する部位の1アミノ酸を置換した変異型の蛋白質を用いることで活性部位または着目する標的部に結合する化合物をこのケミカルアレイにより、選択的に拾い出すことが可能になるのではないかと着想するに至った。

- 1) *J. Am. Chem. Soc.* **121**, 7967-7968 (1999).
- 2) *Angew. Chem. Int. Ed.* **42**, 5584-5587 (2003).
- 3) *J. Am. Chem. Soc.* **129**, 873-880 (2007).

## 2. 研究の目的

本研究課題では、(1)ケミカルアレイの検出能の向上のための技術開発、(2)ケミカルアレイによる p38 $\alpha$  T106M 変異型特異的結合化合物の探索、(3)p38 $\alpha$  T106M 変異型特異的結合化合物の阻害活性評価、の3項目の課題を遂行する。ケミカルアレイの検出能の向上のための技術開発を行い、スクリーニングに適したケミカルアレイおよびその反応条件を確立する。次に、条件を最適化したケミカルアレイにより p38 $\alpha$  T106M 変異型に特異的に結合する化合物を約 30,000 種類の天然化合物および天然化合物誘導体の中から探索する。見いだされた化合物は、in vitro キナーゼアッセイにより p38 $\alpha$  T106M 変異型および p38 $\alpha$  野生型のキナーゼ活性に与える影響を評価し、p38 $\alpha$  T106M 変異型特異的な阻害剤を同定する。

## 3. 研究の方法

### (1) ケミカルアレイの検出能の向上のための技術開発

プロリンリンカーの最適化およびバックグラウンドの低減により、シグナル/バックグラウンド(S/B)比の向上を行い、ケミカルアレイの検出性能を高める。申請者は、これまでにケミカルアレイのリンカーにプロリンロッドを導入することにより、p38 $\alpha$  とその阻害剤である SB との結合シグナルを上昇させることができている (図 4)。

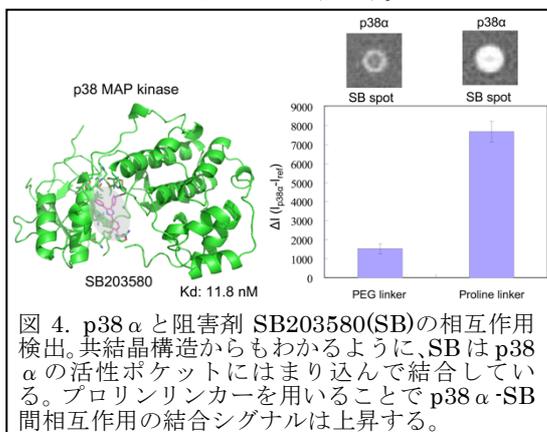


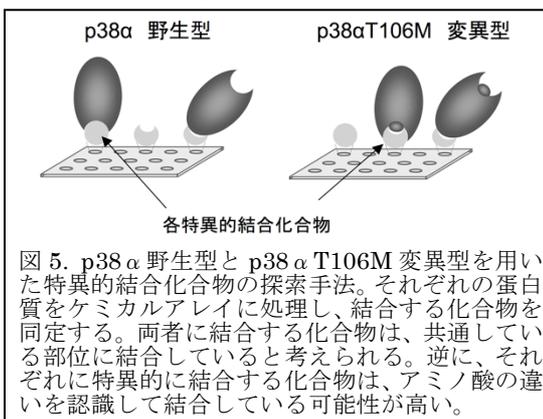
図 4. p38 $\alpha$  と阻害剤 SB203580(SB)の相互作用検出。共結晶構造からもわかるように、SBは p38 $\alpha$  の活性ポケットにはまり込んで結合している。プロリンリンカーを用いることで p38 $\alpha$ -SB 間相互作用の結合シグナルは上昇する。

プロリンロッドの長さ、アミノ修飾スライドガラスへの結合反応の条件を検討し、p38 $\alpha$  と SB203580 のより高い結合シグナルが得られる条件を確立する。また、p38 $\alpha$  で処理することによりアレイ表面への蛋白質の非特異的吸着によるバックグラウンドの上昇が観察されている。これは、シグナル/バックグラウンド(S/B)比の低下をもたらし、アレイの検出性能を低下させる。p38 $\alpha$  蛋白質のアレイへの非特異的吸着を抑制するために、ブロッキング効果のある各種ポリマーの添加実験を行い、非特異的吸着の抑制能が高いポリマーを選定し、S/B 比の高い蛋白質の処理条件を確立する。

### (2) ケミカルアレイによる p38 $\alpha$ T106M 変異型特異的結合化合物の探索

確立した条件に基づき、約 30,000 種類の天然化合物および天然化合物誘導体を搭載したケミカルアレイを作製する。1枚のアレイには、最大で 3456 化合物を 2 点ずつ搭載することが可能であり、約 30,000 種類の化合物を搭載するためには 9-10 枚のアレイに分割して搭載することとなる。スクリーニングに用いる蛋白質は、タグ融合蛋白質として大腸菌で発現させ、アフィニティーカラムにより精製する。タグとしては、GST(グルタチオン-S-トランスフェラーゼ)または His タグを利用する。p38 には、4 つのアイソフォーム( $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\gamma$ ,  $\delta$ )があり、p38 $\alpha/\beta$  はゲートキーパーと呼ばれるアミノ酸が Thr であるのに対して、p38 $\gamma/\delta$  では Met となっている。p38 $\alpha/\beta$  は、SB に対して感受性であるのに対して、p38 $\gamma/\delta$  では SB に対して非感受性である。この違いは、ゲートキーパーのアミノ酸に起因しており、p38 $\alpha$  においてゲートキーパーを Thr から Met に変異させた p38 $\alpha$  T106M 変異型では、SB に対して非感受性になる。実際に p38 $\alpha$  T106M ではアレイ上の SB との結合も観察されなくなる。

p38 $\alpha$  T106M 変異型に特異的に結合する化合物を探索するために、p38 $\alpha$  T106M 変異型および p38 $\alpha$  野生型の両方を用いて、ケミカルアレイにてそれぞれに結合する化合物を明らかにする。両方のヒット化合物の比較を行い、p38 $\alpha$  野生型には結合せず p38 $\alpha$  T106M 変異型のみ結合している化合物を同定する (図 5)。この化合物は、両者のアミノ酸の違いを見分けて結合していると考えられ、狙っている活性部位に結合している可能性が高いと考えられる。



### (3) p38 $\alpha$ T106M 変異型特異的結合化合物の阻害活性評価

スクリーニングにより見いだされた化合物を in vitro キナーゼアッセイにより p38 $\alpha$  T106M 変異型および p38 $\alpha$  野生型のキナーゼ活性に与える影響を評価し、p38 $\alpha$  T106M 変異型を特異的に阻害する化合物を同定する。p38 $\alpha$  T106M は、先にも述べたようにゲートキーパーアミノ酸を p38 $\gamma/\delta$  タイプの Met に置換した変異であり、同定した化合物が p38 $\gamma/\delta$  のキナーゼ活性を阻害する可能性は高い。p38 $\alpha/\beta$  の特異的阻害剤として、SB203580 を

はじめとするピリジニルイミダゾール骨格を有する化合物がいくつも知られている。しかし、p38  $\gamma/\delta$  を特異的に阻害する化合物はこれまでに知られておらず、同定された化合物がこれらを特異的に阻害することができれば、p38  $\gamma/\delta$  の生理的機能を解析するツールとしても使用することができる。そのためにも、p38  $\gamma/\delta$  に対する阻害効果を明らかにしておく必要がある。細胞における p38  $\gamma/\delta$  に対する阻害効果について評価する。

#### 4. 研究成果

##### (1) ケミカルアレイの検出能の向上のための技術開発

ケミカルアレイの検出能の向上のための技術開発として、プロリンリンカーの最適化及びバックグラウンドの低減により、シグナル/バックグラウンド(S/B)比の向上を行い、ケミカルアレイの検出性能を高めた。具体的には、ケミカルアレイのリンカーの根元に剛直な構造を取るプロリンロッドを長さを変えて導入し、基板表面の化合物の蛋白質へのアクセシビリティを向上させることにより、p38  $\alpha$  MAP キナーゼとその阻害剤であるSB203580 との結合シグナルを上昇させることに成功した。

また、p38  $\alpha$  MAP キナーゼで処理することによりアレイ表面への蛋白質の非特異的吸着によるバックグラウンドの上昇が観察される問題があり、これによって、S/B 比の低下をもたらし、アレイの検出性能を低下させていた。そこで、p38  $\alpha$  MAP キナーゼのアレイへの非特異的吸着を抑制するために、ブロッキング効果のある各種ポリマーの添加実験を行い、MPC ポリマーの一種にアレイ上において蛋白質の非特異的吸着の高い抑制能を有することを見だし、これを用いて、S/B 比の高い蛋白質の処理条件を確立した。

##### (2) ケミカルアレイによる p38 $\alpha$ T106M 変異型特異的結合化合物の探索

この確立した条件に基づき、約 3 万種類の天然化合物及び天然化合物誘導体、合成化合物を搭載したケミカルアレイを作製した。本手法の実用性を実証するために、標的とする蛋白質として p38MAP キナーゼを用い、p38 のアイソフォームに特異的に結合し、キナーゼ阻害活性を有する化合物の取得を目指した。p38 には、4 つのアイソフォーム ( $\alpha$ 、 $\beta$ 、 $\gamma$ 、 $\delta$ ) があり、p38  $\alpha/\beta$  はゲートキーパーと呼ばれるアミノ酸が Thr であるのに対して、p38  $\gamma/\delta$  では Met となっている。p38  $\alpha/\beta$  特異的な阻害剤である SB203580 は、p38  $\gamma/\delta$  に対して阻害活性を示さない。この違いは、ゲートキーパーのアミノ酸に起因しており、p38  $\alpha$  においてゲートキーパーを Thr から Met に変異させた p38  $\alpha$  T106M 変異型では、SB に対して非感受性になる。そこで、p38  $\alpha$  T106M 変異型及び p38  $\alpha$  野生型の両方をそれぞれケミカルアレイに処理し、p38  $\alpha$  野生型には結

合せず p38  $\alpha$  T106M 変異型のみ結合している化合物を同定することで、p38  $\alpha$  T106M 変異型に特異的に結合し、なおかつ着目する Met ゲートキーパー近傍の標的部位に結合する化合物を効率的に探索できると考えた。そこで、約 3 万種類の化合物をケミカルアレイで探索したところ、p38  $\alpha$  T106M 変異型にのみ結合した化合物として、4 つの候補化合物を得ることに成功した (図 6)。

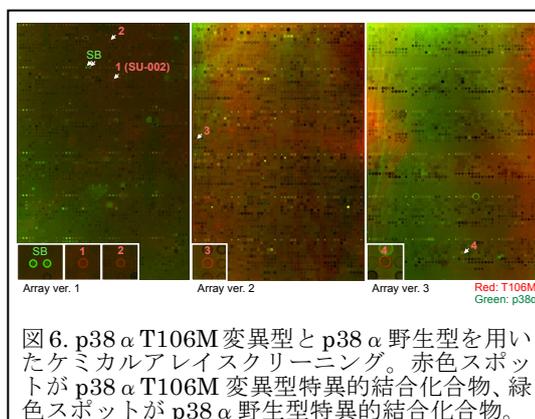


図 6. p38  $\alpha$  T106M 変異型と p38  $\alpha$  野生型を用いたケミカルアレイスクリーニング。赤色スポットが p38  $\alpha$  T106M 変異型特異的結合化合物、緑色スポットが p38  $\alpha$  野生型特異的結合化合物。

##### (3) p38 $\alpha$ T106M 変異型特異的結合化合物の阻害活性評価

4 つの候補化合物のうち、化合物 SU-002 が p38  $\alpha$  を阻害せず、p38  $\alpha$  T106M 変異型のキナーゼ活性を特異的に阻害することを見出した (図 7)。

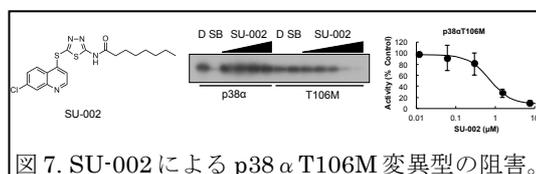


図 7. SU-002 による p38  $\alpha$  T106M 変異型の阻害。

さらに、この化合物の誘導体を合成し、より強い p38  $\alpha$  T106M 変異型のキナーゼ阻害活性を示す SU-005 を見出した (図 8)。

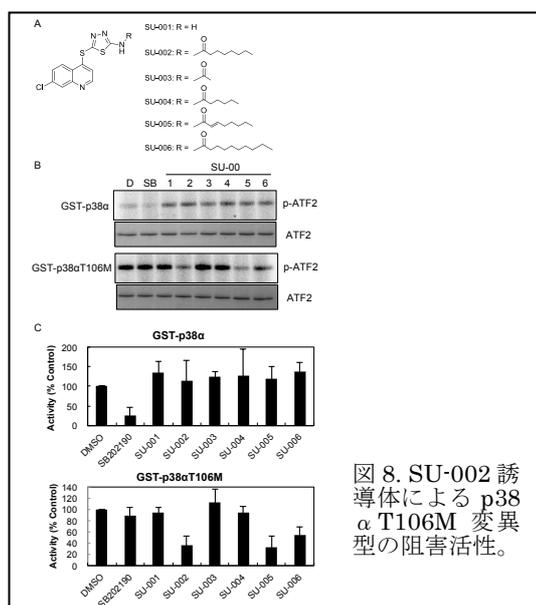


図 8. SU-002 誘導体による p38  $\alpha$  T106M 変異型の阻害活性。

この化合物 SU-005 は p38 $\alpha$  を阻害せず、p38 $\gamma/\delta$  を阻害することを見出した。

これにより、蛋白質の着目した標的部位に特異的に結合する小分子化合物を高効率に探索する本技術は、実用性を有していることを示すことができた。

#### 5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文] (計 19 件)

- ① Ishiba H, Noguchi T, Shu K, Ohno H, Honda K, Kondoh Y, Osada H, Fujii N, Oishi S. Investigation of the inhibitory mechanism of apomorphine against MDM2-p53 interaction. *Bioorg Med Chem Lett. in press* (2017). 査読有. DOI: 10.1016/j.bmcl.2017.03.082.
- ② Chutiwitoonchai N, Mano T, Kakisaka M, Sato H, Kondoh Y, Osada H, Kotani O, Yokoyama M, Sato H, Aida Y. Inhibition of CRM1-mediated nuclear export of influenza A nucleoprotein and nuclear export protein as a novel target for antiviral drug development. *Virology* **507**, 32-39 (2017). 査読有. DOI: 10.1016/j.virol.2017.04.001.
- ③ Uesugi S, Muroi M, Kondoh Y, Shiono Y, Osada H, Kimura KI. Allantopyrone A activates Keap1-Nrf2 pathway and protects PC12 cells from oxidative stress-induced cell death. *J Antibiot.* **70**, 429-434 (2017). 査読有. DOI: 10.1038/ja.2016.99.
- ④ Noguchi T, Ishiba H, Honda K, Kondoh Y, Osada H, Ohno H, Fujii N, Oishi S. Synthesis of Grb2 SH2 Domain Proteins for Mirror-Image Screening Systems. *Bioconjug Chem.* **28**, 609-619 (2017). 査読有. DOI: 10.1021/acs.bioconjugchem.6b00692.
- ⑤ Ong WD, Okubo-Kurihara E, Kurihara Y, Shimada S, Makita Y, Kawashima M, Honda K, Kondoh Y, Watanabe N, Osada H, Cutler SR, Sudesh K, Matsui M. Chemical-Induced Inhibition of Blue Light-Mediated Seedling Development Caused by Disruption of Upstream Signal Transduction Involving Cryptochromes in *Arabidopsis thaliana*. *Plant Cell Physiol.* **58**, 95-105 (2017). 査読有. DOI: 10.1093/pcp/pcw181.
- ⑥ Kunii M, Ohara-Imaizumi M, Takahashi N, Kobayashi M, Kawakami R, Kondoh Y, Shimizu T, Simizu S, Lin B, Nunomura K, Aoyagi K, Ohno M, Ohmuraya M, Sato T, Yoshimura SI, Sato K, Harada R, Kim YJ, Osada H, Nemoto T, Kasai H, Kitamura T, Nagamatsu S, Harada A. Opposing roles for SNAP23 in secretion in exocrine and endocrine pancreatic cells. *J Cell Biol.* **215**, 121-138 (2016). 査読有. DOI: 10.1083/jcb.201604030.
- ⑦ Kondoh Y, Honda K, Hiranuma S, Hayashi T, Shimizu T, Watanabe N, Osada H. Comparative chemical array screening for p38 $\gamma/\delta$  MAPK inhibitors using a single gatekeeper residue difference between p38 $\alpha/\beta$  and p38 $\gamma/\delta$ . *Sci Rep.* **6**, 29881 (2016). 査読有. DOI: 10.1038/srep29881.
- ⑧ Kawamura T, Kawatani M, Muroi M, Kondoh Y, Futamura Y, Aono H, Tanaka M, Honda K, Osada H. Proteomic profiling of small-molecule inhibitors reveals dispensability of MTH1 for cancer cell survival. *Sci Rep.* **6**, 26521 (2016). 査読有. DOI: 10.1038/srep26521.
- ⑨ Noguchi T, Oishi S, Honda K, Kondoh Y, Saito T, Ohno H, Osada H, Fujii N. Screening of a virtual mirror-image library of natural products. *Chem Commun.* **52**, 7653-6 (2016). 査読有. DOI: 10.1039/c6cc03114e.
- ⑩ Aretz J, Kondoh Y, Honda K, Anumala UR, Nazaré M, Watanabe N, Osada H, Rademacher C. Chemical fragment arrays for rapid druggability assessment. *Chem Commun.* **52**, 9067-70 (2016). 査読有. DOI: 10.1039/c5cc10457b.
- ⑪ Hashimoto M, Bhuyan F, Hiyoshi M, Noyori O, Nasser H, Miyazaki M, Saito T, Kondoh Y, Osada H, Kimura S, Hase K, Ohno H, Suzu S. Potential Role of the Formation of Tunneling Nanotubes in HIV-1 Spread in Macrophages. *J Immunol.* **196**, 1832-41 (2016). 査読有. DOI: 10.4049/jimmunol.1500845.
- ⑫ Kawatani M, Fukushima Y, Kondoh Y, Honda K, Sekine T, Yamaguchi Y, Taniguchi N, Osada H. Identification of matrix metalloproteinase inhibitors by chemical arrays. *Biosci Biotechnol Biochem.* **79**, 1597-602 (2015). 査読有. DOI: 10.1080/09168451.2015.1045829.
- ⑬ Kakisaka M, Sasaki Y, Yamada K, Kondoh Y, Hikono H, Osada H, Tomii K, Saito T, Aida Y. A Novel Antiviral Target Structure Involved in the RNA Binding, Dimerization, and Nuclear Export Functions of the Influenza A Virus Nucleoprotein. *PLoS Pathog.* **11**, e1005062 (2015). 査読有. DOI: 10.1371/journal.ppat.1005062.
- ⑭ Ito T, Kondoh Y, Yoshida K, Umezawa T, Shimizu T, Shinozaki K, Osada H. Novel Abscisic Acid Antagonists Identified with Chemical Array Screening. *Chembiochem.* **16**, 2471-8 (2015). 査読有. DOI: 10.1002/cbic.201500429.
- ⑮ Soeda Y, Yoshikawa M, Almeida OF,

Sumioka A, Maeda S, Osada H, Kondoh Y, Saito A, Miyasaka T, Kimura T, Suzuki M, Koyama H, Yoshiike Y, Sugimoto H, Ihara Y, Takashima A. Toxic tau oligomer formation blocked by capping of cysteine residues with 1,2-dihydroxybenzene groups. *Nat Commun.* **6**, 10216 (2015). 査読有. DOI: 10.1038/ncomms10216.

⑯ Hagiwara K, Ishii H, Murakami T, Takeshima SN, Chutiwitoonchai N, Kodama EN, Kawaji K, Kondoh Y, Honda K, Osada H, Tsunetsugu-Yokota Y, Suzuki M, Aida Y. Synthesis of a Vpr-Binding Derivative for Use as a Novel HIV-1 Inhibitor. *PLoS One* **10**, e0145573 (2015). 査読有. DOI: 10.1371/journal.pone.0145573.

⑰ Yao R, Kondoh Y, Natsume Y, Yamanaka H, Inoue M, Toki H, Takagi R, Shimizu T, Yamori T, Osada H, Noda T. A small compound targeting TACC3 revealed its spatiotemporally different contributions to the spindle assembly in cancer cells. *Oncogene* **33**, 4242-52 (2014). 査読有. DOI: 10.1038/onc.2013.382.

⑱ Kawamura T, Kondoh Y, Muroi M, Kawatani M, Osada H. A small molecule that induces reactive oxygen species via cellular glutathione depletion. *Biochem J.* **463**, 53-63 (2014). 査読有. DOI: 10.1042/BJ20140669.

⑲ Kondoh Y, Honda K, Osada H. Construction and application of a photo-cross-linked chemical array. *Methods Mol Biol.* **1263**, 29-41 (2015). 査読無. DOI: 10.1007/978-1-4939-2269-7\_3.

[学会発表] (計 49 件)

① 周敬棠、野口太朗、本田香織、近藤恭光、長田裕之、大野浩章、藤井信孝、大石真也、鏡像体タンパク質を利用した c-Src SH2 ドメイン阻害剤の探索法の開発、日本薬学会第 137 年会、2017 年 3 月 25 日、東北大学、仙台国際センター(宮城県仙台市)

② 近藤恭光、野口太朗、大石真也、本田香織、大野浩章、藤井信孝、長田裕之、化合物アレイの新たな活用法：天然物の鏡像体化合物群の活用を目指したスクリーニング法の開発、日本農芸化学会 2017 年度大会、2017 年 3 月 18 日、京都女子大学(京都府京都市)

③ 由田和津子、三瓶悠、平井剛、伊藤卓也、近藤恭光、清水猛、長澤和夫、袖岡幹子、長田裕之、RK460 を基盤とした ABA 受容体選択的アンタゴニストの開発、日本農芸化学会 2017 年度大会、2017 年 3 月 18 日、京都女子大学(京都府京都市)

④ 室井誠、川谷誠、河村達郎、近藤恭光、二村友史、田中美帆、青野晴美、本田香織、長田裕之、ChemProteoBase を用いた MTH1 阻害剤の作用解析、日本農芸化学会 2017 年

度大会、2017 年 3 月 18 日、京都女子大学(京都府京都市)

⑤ Yasumitsu Kondoh, Kaori Honda, Sayoko Hiranuma, Takeshi Shimizu, Tomomi Sekine, Nobumoto Watanabe, Hiroyuki Osada. Improvement of chemical array and comparative chemical array screening of p38  $\gamma$  /  $\delta$  MAPK inhibitor. The 3rd CSRS-ITbM Joint Workshop, Jan 12, 2017, Noyori Conference Hall, Nagoya University, (Nagoya, Aichi)

他 44 件

[図書] (計 0 件)

なし

[産業財産権]

○出願状況 (計 0 件)

名称 :

発明者 :

権利者 :

種類 :

番号 :

出願年月日 :

国内外の別 :

○取得状況 (計 0 件)

名称 :

発明者 :

権利者 :

種類 :

番号 :

取得年月日 :

国内外の別 :

[その他]

ホームページ等

なし

6. 研究組織

(1) 研究代表者

近藤 恭光 (KONDOH, Yasumitsu)

国立研究開発法人理化学研究所・環境資源科学研究センター・専任研究員

研究者番号 : 80333342

(2) 研究分担者

なし

(3) 連携研究者

なし

(4) 研究協力者

なし