

令和元年6月7日現在

機関番号：12608

研究種目：基盤研究(B) (一般)

研究期間：2015～2018

課題番号：15H04357

研究課題名(和文) マルチドメインタンパク質のフレキシビリティ・相互作用と機能制御機構

研究課題名(英文) Flexibility, interactions, and function control mechanisms in multi-domain proteins

研究代表者

北尾 彰朗 (Kitao, Akio)

東京工業大学・生命理工学院・教授

研究者番号：30252422

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 12,500,000円

研究成果の概要(和文)：マルチドメインタンパク質のフレキシビリティを高度な分子シミュレーションによって予測するために、PaCS-MD法を用いて効率的に立体構造のバリエーションを生成し、遷移のパスウェイや自由エネルギー地形を計算する方法を確立した。この方法を細菌べん毛輸送装置タンパク質FlhAcに応用した研究では、温度感受性変異体であるG368Cでは、300Kでは自由エネルギーにはそれほど大きな変化はないものの、315Kではドメイン2と4が近づいたクローズ構造が安定であることを見出した。オープン構造の存在は輸送装置としての機能に関係しており、変異体ではクローズ構造の安定化によって機能が抑制されていると考えられる。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究ではマルチドメインタンパク質の構造フレキシビリティ、ドメイン間の相互作用と機能の協働性を解明するための計算法を開発した。この計算法はマルチドメインタンパク質の機能を解明するのに活用できることはもちろんのこと、創薬研究などにも活用できることから、高い学術的意義・社会的意義がある。またこの計算法を実際にタンパク質FlhAcの研究などに活用し、研究成果を得ることができた。更にこのタンパク質に関しては、多量体を形成したときに、単量体と異なり全般的にタンパク質の運動はサブユニット間相互作用によって制限されること、サブユニット間の相互作用により温度の効果が弱くなるという新しい知見も得ることができた。

研究成果の概要(英文)：To investigate flexibility of multi-domain proteins by advance molecular simulation, we developed a method to efficiently simulate structure variations of multi-domain proteins, generate conformational transition pathways, and calculate free energy landscape. In the application of this method to FlhAc, a bacterial flagellar export apparatus protein, we found that a temperature sensitive mutant G368C does not show significant difference at 300 K but is stabilized to a closed form in which domain 2 and 4 are in contact. Since the open form of FlhAc involves with its function as the export apparatus, stabilization of the closed form in this mutant is expected to suppress its function.

研究分野：生物物理学、計算生物学、理論化学

キーワード：タンパク質 ドメイン フレキシビリティ 協働性 分子シミュレーション

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19、CK - 19 (共通)

## 1. 研究開始当初の背景

タンパク質はドメインと呼ばれるコンパクトな構造単位を持つ。大きなタンパク質の多くは複数のドメインを持つマルチドメインタンパク質である。ドメインの間は「リンカー」や「ヒンジ」などと呼ばれる、変化しやすい構造でつながれていることが多い。つまり、ドメイン間の相対的な位置関係も比較的变化しやすくフレキシブルである。このような構造変化はドメイン運動と呼ばれており、分子の機能そのものや機能のオン・オフ制御に関与している。結晶状態で見られる立体構造のバリエーションに関しては、1990年代から Database of Macromolecular Movements (Gerstein & Krebs 1998) や DynDom (Hayward, Kitao, Berendsen 1997; Hayward & Berendsen, 1998) などによって系統的・網羅的に研究されてきた。その後の DynDom による研究では、Protein Data Bank (PDB) に複数の結晶構造が登録されているタンパク質の約4分の1はドメイン運動を持つことが示された (Qi, et al. 2005)。また、同じデータセットに関して、主鎖二面角遷移に注目して我々が行った解析 (DTA: Dihedral Transition Analysis) では、タンパク質の典型的な構造変化 (ヒンジ運動) として、単量体で形成される分子内のドメイン間相互作用を分子間に置き換えることで多量体を形成するドメインスワッピングが多数例見いだされた (Nishima, et al. 2009)。このように結晶状態として安定である複数構造についての研究は進んでいるものの、これらの構造間の遷移がどのように起こるのかは十分明らかになっていなかった。

その中でも、比較的研究が進んでいるのは、2つのドメイン間にリガンドを結合するタンパク質のドメイン間の運動である。このようなケースでは、例えば、それぞれのドメインに蛍光色素を結合させ FRET を測定することで、ドメイン間の距離変化のダイナミクスが研究されている。また、分子シミュレーションによって、ドメイン運動とリガンド結合の関係が研究されてきている。我々の研究では、アルコール脱水素酵素 (Hayward & Kitao 2006) やグルタミン結合タンパク質 (Loeffler & Kitao 2009) の場合に、リガンド結合がトリガーとなってドメイン運動を引き起こすメカニズムを明らかにしている。これらのケースでは、リガンドは結合状態で2つのドメイン両方と相互作用しており、ドメイン運動の協働性の原因が比較的容易に理解しやすい。しかし、ドメインそれぞれが独立した結合部位をもつマルチドメインタンパク質における各ドメインの機能の協働性についてはまだ十分解明が進んでいない。また、マルチドメインタンパク質が多量体を形成する際のメカニズムもほとんど明らかになっていない。これらはマルチドメインタンパク質の機能を解明するために重要な課題となっていた。

近年の分子シミュレーション法の発展と計算機パワーの増大によって、マルチドメインタンパク質のフレキシビリティとその機能的役割を研究する準備は整ってきている。現在では、通常の分子シミュレーションパッケージを用いるだけで、マイクロ秒オーダーの分子動力学シミュレーションが実行可能である。この時間スケールではマルチドメインタンパク質のかなり大きな揺らぎを観察できる。また分子シミュレーション法も大きく発展している。1990年代から拡張アンサンブル法という呼び方でひとくくりにされることもある様々な効率的なシミュレーション法が開発されてきた。一方、今回の研究では、特定の運動、すなわちマルチドメインのフレキシビリティ、を選択的に誘起するシミュレーション法がより有効である。揺動散逸定理を応用して大きな構造変化を選択的に誘起する TRS 法 (Kitao, 2011) やカスケード型並列計算で選択的に構造空間をサンプルする PaCS-MD 法 (Harada & Kitao, 2013) を用いればマルチドメインタンパク質の構造変化を効率的にシミュレーションすることが可能になる。また、タンパク質ドッキングのモデル構造を評価するために開発した CyClus 法 (Omori & Kitao 2013) や Ermod 法の応用手法 (Takemura et al. 2013) は、多量体の構造予測およびシミュレーションで生成した単量体および多量体のエネルギー的な評価に用いることができると考えた。

## 2. 研究の目的

本研究課題は下記の点を明らかにすることを目指した研究を行った。

(1) マルチドメインタンパク質のフレキシビリティを高度な分子シミュレーションによって予測する。

マルチドメインタンパク質の構造バリエーションを効率的な立体構造サンプリングシミュレーションを用いて生成し、立体構造変化のパスウェイを探索しパスウェイに沿ったエネルギー変化を計算する方法、および、シミュレーションで生成した様々な単量体構造・多量体構造をエネルギー的に評価するスキームなどを確立し、下記の(2)(3)の目的を達成するために活用する。

(2) 異なる機能を持つ複数のドメインから構成されるタンパク質におけるドメイン間の機能の協働性を明らかにする。

一方のドメインが機能を発揮するとき他のドメインに与える影響を、シミュレーションによって調べ、機能の協働性を解析する。

(3) 単量体ではフレキシブルなマルチドメインタンパク質が、集合して多量体を形成するメカニズムを解明する。

シミュレーションで生成した単量体の構造バリエーションと多量体を形成する際の構造変化の関係を明らかにすることで、マルチドメインタンパク質が多量体を形成するメカニズムを明らかにする。

### 3. 研究の方法

目的(1) マルチドメインタンパク質のフレキシビリティを高度な分子シミュレーションによって予測するために、これを実行する計算スキームを確立した。具体的には PaCS-MD 法 (Harada & Kitao, 2013) を用いて、効率的にマルチドメインタンパク質の立体構造のバリエーションを生成し、得られた多数のトラジェクトリをマルコフ状態モデル (MSM) で解析することで、遷移行列を推定し、遷移のパスウェイや自由エネルギー地形を計算する方法を確立した。

目的(2) 異なる機能を持つ複数のドメインから構成されるタンパク質におけるドメイン間の機能の協働性を明らかにするための研究では、具体的なターゲットとして Dengvillus のタンパク質 NS3 を用いた。NS3 はプロテアーゼとヘリケースドメインを持っており、1本のリンカーによって繋がれているためフレキシビリティが高いと予想された。具体的には、PaCS-MD 法を用いて構造転移のパスウェイを生成し、解析をおこなった。

目的(3) 単量体ではフレキシブルなマルチドメインタンパク質が、集合して多量体を形成するメカニズムを解明する。そのために、目的(1) で明らかにしたタンパク質単量体の構造ダイナミクスと多量体の構造ダイナミクスの比較を行った。

### 4. 研究成果

目的(1): マルチドメインタンパク質のフレキシビリティを高度な分子シミュレーションによって予測するために、これを実行する計算スキームを確立した。具体的には PaCS-MD 法 (Harada & Kitao, 2013) を用いて、効率的にマルチドメインタンパク質の立体構造のバリエーションを生成し、得られた多数のトラジェクトリをマルコフ状態モデル (MSM) で解析することで、遷移行列を推定し、遷移のパスウェイや自由エネルギー地形を計算する方法を確立した (Kitao et al., AIP Conf. Proc., 2016; Tran et al., J. Chem. Theory Comput. 2017; Tran & Kitao, J. Phys. Chem. B, 2018)。

第1の研究対象としている FliA は細菌べん毛の輸送装置を形成するタンパク質であり、細胞質ドメイン FliAc の構造が得られている。また類縁蛋白質の多量体構造に基づいて阪大・南野准教授や難波教授らによって構築されたモデルがあるので、多量体形成によるフレキシビリティの変化と、変異の影響を明らかにするため、細胞質ドメインの単量体と多量体のマイクロ秒オーダーの MD シミュレーションを行った。また第2の研究対象である、べん毛モーターの中で回転子の中のリング状構造を構築する FliG についても、複数のマイクロ秒オーダーの MD を実行し、大きな構造のバリエーションを得ることができた。

FliAc 単量体に関しては、PaCS-MD (Parallel Cascade Selection Molecular Dynamics) で広い構造空間を探索し、更に MSM (Markov State Model) を用いて、自由エネルギー地形の解析を行った。これにより、ドメイン2と4の重心間距離の関数として、自由エネルギーの変化を野生型と温度感受性変異体である G368C に関して計算し、300K と 315K での自由エネルギー地形の違いを調べた。その結果、G368C では、300K で自由エネルギーにはそれほど大きな変化はないものの、315K になるとドメイン2と4が近づいたクローズ構造が安定となることを見出した。これはマイクロ秒オーダーの分子動力学計算で得られた結果を自由エネルギーから定量的にサポートする結果となった。この研究成果は Structure 誌に発表することができた (Inoue, Structure, 2019)。

目的(2): 異なる機能を持つ複数のドメインから構成されるタンパク質におけるドメイン間の機能の協働性を明らかにするための研究では、Dengvillus のタンパク質 NS3 を対象に PaCS-MD 法を用いて構造転移のパスウェイを生成して解析をおこなった。さらに、新しいタイプの PaCS-MD (eePaCS-MD) によってドメイン間の運動の解析を行った。

目的(3): 単量体ではフレキシブルなマルチドメインタンパク質が、集合して多量体を形成するメカニズムを解明することとした。そのために、目的(1) で明らかにしたタンパク質単量体の構造ダイナミクスと多量体の構造ダイナミクスの比較を行った。FliAc の多量体に関して行った計算では、類縁蛋白質の多量体構造に基づいて阪大・南野准教授や難波教授らによって構築された9量体モデルを初期構造として、長時間の MD シミュレーションを 300K および 315K で実施してその構造変化を調べ、多量体形成によるフレキシビリティの変化と、変異の影響の解明を進めた。その結果、単量体と異なり9量体では(1) 全般的にタンパク質の運動はサブユニット間相互作用によって制限されること、(2) サブユニット間の相互作用により温度の効果が弱くなることが確認できた。

### 5. 主な発表論文等

[雑誌論文](計 24 件)

1. Nick Matthews, [Akio Kitao](#), Stephen Laycock and Steven Hayward, "Haptic-Assisted Interactive Molecular Docking Incorporating Receptor Flexibility", J. Chem. Inform. Model., in press (2019), DOI: 10.1021/acs.jcim.9b00112 査読有
2. Yumi Inoue, Yuya Ogawa, Miki Kinoshita, Naoya Terahara, Masafumi Shimada, Noriyuki Koderu, Toshio Ando, Keiichi Namba, [Akio Kitao](#), Katsumi Imada and Tohru Minamino, "Structural Insights into the Substrate Specificity Switch Mechanism of the Type III Protein Export Apparatus", Structure, V27(6), P965-976 (2019), DOI:10.1016/j.str.2019.03.017 査読有

3. Duy Phuoc Tran and [Akio Kitao](#), “Dissociation Process of a MDM2/p53 Complex Investigated by Parallel Cascade Selection Molecular Dynamics and the Markov State Model”, *J. Phys. Chem. B*, V123(11), P2469-2478 (2019), DOI:10.1021/acs.jpcc.8b10309 査読有
4. Steven Hayward and [Akio Kitao](#), “Multi-strand  $\beta$ -sheet of Alzheimer A $\beta$ (1–40) folds to  $\beta$ -strip helix: implication for protofilament formation”, *J. Biomole. Struct. Dyn.*, V37(8), P2143-2153 (2019), DOI:10.1080/07391102.2018.1477626 査読有
5. Ai Shinobu, Kazuhiro Takemura, Nobuyuki Matubayasi and [Akio Kitao](#), “Refining evERdock: Improved selection of good protein-protein complex models achieved by MD optimization and use of multiple conformations”, *J. Chem. Phys.*, V149(19), 195101(1-10) (2018), DOI:10.1063/1.5055799 査読有
6. Hisham Mohammed Dokainish and [Akio Kitao](#), “Similarities and Differences between Thymine (6-4) Thymine/ Cytosine DNA Lesion Repairs by Photolyases”, *J. Phys. Chem. B*, V122(36), P8537-8547 (2018). DOI:10.1021/acs.jpcc.8b07048 査読有
7. Kazuhiro Takemura, Chika Sato and [Akio Kitao](#), “ColDock: Concentrated Ligand Docking with All-Atom Molecular Dynamics Simulation”, *J. Phys. Chem. B*, V122(29), P7191-7200 (2018), DOI:10.1021/acs.jpcc.8b02756 査読有
8. Satoshi Yamashita, Misao Mizuno, DuyPhuoc Tran, Hisham Dokainish, [Akio Kitao](#) and Yasuhisa Mizutani, “Vibrational Energy Transfer from Heme through Atomic Contacts in Proteins”, *J. Phys. Chem. B*, V122(22), P5877-5884 (2018), DOI:10.1021/acs.jpcc.8b03518 査読有
9. Jacob Ben Swadling, Kunihiko Ishii, Tahei Tahara and [Akio Kitao](#), “Origins of biological function in DNA and RNA hairpin loop motifs from replica exchange molecular dynamics simulation”, *Phys. Chem. Chem. Phys.*, V20, P2990-3001 (2018), DOI:10.1039/c7cp06355e 査読有
10. Duy Phuoc Tran, Kazuhiro Takemura, Kazuo Kuwata and [Akio Kitao](#), “Protein-Ligand Dissociation Simulated by Parallel Cascade Selection Molecular Dynamics”, *J. Chem. Theory Comput.*, V14, 404–417 (2018), DOI: 10.1021/acs.jctc.7b00504 査読有
11. Kazuhiro Takemura, Nobuyuki Matubayasi and [Akio Kitao](#), “Binding free energy analysis of protein-protein docking model structures using evERdock”, *J. Chem. Phys.*, V148(10), P105101(1-11) (2018), DOI:10.1063/1.5019864 査読有
12. [Akio Kitao](#) and Yasutaka Nishihara, “Structure of the MotA/B Proton Channel”, *Methods Mol. Biol.*, V1593, P133-145 (2017), DOI:10.1007/978-1-4939-6927-2\_10 査読有
13. Nick Matthews, Robert Easdon, [Akio Kitao](#), Steven Hayward, and Stephen Laycock, “High quality rendering of protein dynamics in space filling mode”, *J. Mole. Graph. Model.*, V78, P158-167 (2017), DOI:10.1016/j.jmgm.2017.09.017 査読有
14. Hisham Mohammed Dokainish, Daichi Yamada, Tatsuya Iwata, Hideki Kandori and [Akio Kitao](#), “Electron Fate and Mutational Robustness in the Mechanism of (6-4) Photolyase-Mediated DNA Repair”, *ACS Catalysis*, V7(7), P4835-4845 (2017), DOI:10.1021/acscatal.7b00751 査読有
15. Kazuhiro Takemura, Kyoko Hanawa-Suetsugu, Shiro Suetsugu, and [Akio Kitao](#), “Salt Bridge Formation between the I-BAR Domain and Lipids Increases Lipid Density and Membrane Curvature”, *Sci. Rep.*, V7, P6808(1-10) (2017), DOI:10.1038/s41598-017-06334-5 査読有
16. [Akio Kitao](#) and Kazuhiro Takemura, “High anisotropy and frustration: the keys to regulating protein function efficiently in crowded environments”, *Curr. Opin. Struct. Biol.*, V42, P50–58 (2016), DOI:10.1016/j.sbi.2016.10.014 査読有
17. [Akio Kitao](#), Ryuhei Harada, Yasutaka Nishihara and Duy Phuoc Tran, “Parallel Cascade Selection Molecular Dynamics for Efficient Conformational Sampling and Free Energy Calculation of Proteins”, *AIP Conf. Proc.*, V1790, P020013 (1-4) (2016), DOI:10.1063/1.4968639 査読有
18. Hisham Mohammed Dokainish and [Akio Kitao](#), “Computational Assignment of the Histidine Protonation State in (6-4) Photolyase Enzyme and Its Effect on the Protonation Step”, *ACS Catalysis*, V6, P5500-5507 (2016), DOI:10.1021/acscatal.6b01094 査読有
19. Daichi Yamada, Hisham M. Dokainish, Tatsuya Iwata, Junpei Yamamoto, Tomoko Ishikawa, Takeshi Todo, Shigenori Iwai, Elizabeth D. Getzoff, [Akio Kitao](#) and Hideki Kandori, “Functional Conversion of CPD and (6-4) Photolyases by Mutation”, *Biochemistry*, V55(30), P4173-4183 (2016), DOI:10.1021/acs.biochem.6b00361 査読有
20. Atsuko Deguchi, Takeshi Tomita, U Ohto, Kazuhiro Takemura, [Akio Kitao](#), S Akashi-Takamura, K Miyake, and Yoshiro Maru, “Eritoran inhibits S100A8-mediated TLR4/MD-2 activation and tumor growth by changing the immune microenvironment”, *Oncogene*, V35(11), P1445-1456 (2016), DOI:10.1038/onc.2015.211 査読有
21. Ryuhei Harada and [Akio Kitao](#), “Non-targeted parallel cascade selection molecular dynamics (nt-PaCS-MD) for enhancement of the conformational sampling of proteins”, *J. Chem. Theor. Comput.*, V11(11), P5493-5502 (2015), DOI:10.1021/acs.jctc.5b00723 査読有
22. Steven Hayward and [Akio Kitao](#), “Monte Carlo Sampling with Linear Inverse Kinematics for Simulation of Protein Flexible Regions”, *J. Chem. Theor. Comput.*, V11(8), P3895-3905 (2015), DOI:10.1021/acs.jctc.5b00215 査読有

23. Yoshiro Maru, Takeshi Tomita, Atsuko Deguchi, Katsuaki Ieguchi, Morichuka Takita, Fujiko Tsukahara, Kazuhiro Takemura, [Akio Kitao](#), and Fabian Gusovsky, “Drug Targeting Based on a New Concept-Targeting Against TLR4 as an Example”, *Endocrine Metabolic & Immune Disorders-Drug Targets*, V15(2), 83-87 (2015), DOI:10.2174/187153031502150522123746 査読有
24. Yasutaka Nishihara and [Akio Kitao](#), “Gate-controlled proton diffusion and protonation-induced ratchet motion in the stator of the bacterial flagellar motor”, *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*, V112(25), 7737-7742 (2015), DOI: 10.1073/pnas.1502991112 査読有

〔学会発表〕(計 31 件)

1. [北尾彰朗](#), “Simulating dissociation and association processes of protein complexes”, TSRC workshop on ‘The Role of Fluctuations and Dynamics in Biomolecular Function’, Telluride, CO, USA, 2019/1/7-11 (at 1/8)
2. [北尾彰朗](#), “Investigating dissociation and association mechanisms of protein complexes”, The 2nd workshop on ‘Advances in Theory and Computation of Complex Systems --- Biological Systems’, 南京大学, 中国, 2018/12/3
3. [北尾彰朗](#), “Investigate protein complex formation and dissociation in silico”, WRHI International Workshop on Advanced Laser Spectroscopy for Soft Molecular Systems, 神奈川県横浜市/東京工業大学すずかけホール, 2018/11/30
4. [北尾彰朗](#), “Computational approach to investigate protein complex formation and dissociation”, 14th Rencontres du Vietnam Computational Biophysics at the Molecular and Mesoscales, Quy Nhon, Vietnam, 2018/10/27-31 (at10/30)
5. [Akio Kitao](#), “Dissociation and association dynamics of proteins”, WS Protein Dynamics, Telluride, CO, USA, 2017/7/31-8/4 (at7/31)
6. [北尾彰朗](#), “PaCS-MDでみる蛋白質の柔らかさ・離合集散と機能”, 第17回日本蛋白質科学会年会, 宮城県仙台市/仙台国際センター, 2017/6/20-22 (at6/20)
7. [北尾彰朗](#), “分子シミュレーションによる細菌べん毛モーターの分子機構”, 日本物理学会第72回年次大会(2017年), 大阪府豊中市/大阪大学豊中キャンパス, 2017/3/17~20 (at3/18)
8. [北尾彰朗](#), “実験と計算による p53 の標的 DNA 配列探索機能(1)”, 日本化学会第97春季年会, 神奈川県横浜市/慶應義塾大学日吉キャンパス, 2017/3/16~19 (at3/16)
9. [Akio Kitao](#), “Dynamic structure of bacterial flagellar proteins observed in silico”, Bacterial Flagella, Injectisome and Type III Secretion Systems, 沖縄県恩納村/沖縄科学技術大学院大学, 2017/3/1-4(at3/1)
10. [Akio Kitao](#), “Simulating biomolecular interactions and functions”, 1st International Symposium on Research and Education of Computational Science (RECS), 東京都文京区/東京大学小柴ホール, 2016/11/29-30 (at11/29)
11. [Akio Kitao](#), “Parallel cascade selection molecular dynamics for efficient conformational sampling of biomolecular systems”, ICMS2016, 中国上海市/上海交通大学, 2016/10/23-26 (at10/24)
12. [北尾彰朗](#), “タンパク質との相互作用による脂質膜の構造変化ダイナミクス”, 第89回日本生化学会大会, 宮城県仙台市/仙台国際センター, 2016/9/25-27 (at9/25)
13. [Akio Kitao](#), “Structure, dynamics, and function of bacterial flagella investigated by molecular dynamics simulation”, The International Chemical Congress of Pacific Basin Societies 2015, select hotels and the Hawaii Convention Center, Honolulu/Hawaii/USA, 2015/12/15-20 (at12/16)
14. [Akio Kitao](#), “Solvation effects on protein interaction with other molecules”, Symposium of 53rd Annual Meeting of the Biophysical of Japan, 石川県金沢市/金沢大学角間キャンパス, 2015/9/13-15 (at9/15)
15. [北尾彰朗](#), “Parallel Cascade Selection Molecular Dynamics (PaCS-MD) to explore conformational spaces of proteins efficiently”, WS on Kinetics of Enzymes and Molecular Machines, CSRS/ Beijing, CHINA, 2015/8/18-19 (at8/19)
16. [北尾彰朗](#), “Proton permeation mechanisms in the stator of bacterial flagellar motor”, TSRC Protein Dynamics, USA/ Telluride CO, 2015/8/3-7 (at8/4)
17. [Akio Kitao](#), “Dynamics and Function of Bacterial Flagella Investigated by Molecular Simulation”, The 20th Biophysics Conference, 台湾台北市・新竹市/中央研究院 生物化学研究所, 2015/5/11-13 (at5/12)

他 14 件

〔図書〕(計 1 件)

1. [北尾彰朗](#), 畑宏明, *in silico*創薬におけるスクリーニングの高速化・高精度化技術, (第2章 第2節著), 2018, 出版社; 技術情報協会(総ページ 540), ISBN:978-4-86104-688-9

〔産業財産権〕

○出願状況(計 0 件)  
なし

○取得状況（計 0 件）

なし

〔その他〕

ホームページ等

<http://www.kitao.bio.titech.ac.jp/>

<http://kitao02.bio.titech.ac.jp/>

<https://www.facebook.com/CompProtSci>

<https://twitter.com/compprosci>

<https://www.youtube.com/channel/UCuUd9AnHzKNHPqRt7PHy99g/videos>

## 6 . 研究組織

(1)研究分担者

なし

(2)研究協力者

なし