

平成22年6月15日現在

研究種目：基盤研究 (B)  
 研究期間：2007～2009  
 課題番号：19370046  
 研究課題名 (和文) 蛋白質の中性子構造解析を推進するための技術的基盤の確立  
 研究課題名 (英文) Technological improvement for Neutron Crystallographic Analysis of Protein Structures

研究代表者  
 黒木良太 (KUROKI RYOTA)  
 独立行政法人 日本原子力研究会発機構 量子ビーム応用研究部門 研究主席  
 研究者番号：30391246

## 研究成果の概要 (和文)：

中性子は水素原子の観測に適するプローブである。中性子を用いて蛋白質の機能発現に重要な水素原子を観測するために、結晶内に配置された蛋白質分子間の接触部位を構成するアミノ酸残基を置換してパッキングを改善する手法や、試料を逐次的に添加して結晶を大型化する手法を確立することによって、ヒト免疫不全ウイルスプロテアーゼおよびブタ膵臓エラスターゼなどの創薬標的蛋白質の中性子結晶構造解析に成功した。

## 研究成果の概要 (英文)：

Neutron diffraction is a powerful probe for the observation of hydrogen atoms important for protein function in biomolecules. However, it is necessary to prepare relatively large crystals to obtain neutron diffraction data. By introducing mutations into the amino acids involved in crystal contacts, and developing crystallization techniques to periodically supplement protein into the crystal mother liquor, we succeeded in growing large crystals suitable for collecting neutron diffraction data and solved the structures of human immunodeficiency virus-1 protease and porcine pancreatic elastase.

## 交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2007年度	9,100,000	2,730,000	11,830,000
2008年度	2,700,000	810,000	3,510,000
2009年度	1,800,000	540,000	2,340,000
年度			
年度			
総計	13,600,000	4,080,000	17,680,000

研究分野：生物学

科研費の分科・細目：構造生物化学

キーワード：タンパク質 / 中性子解析 / 水和水 / 水素原子 / 結晶構造

## 1. 研究開始当初の背景

生命の営みに関わる様々な生体分子の機能には、これまで観測が難しかった水素原子や水分子の配向が大きく関わっている。生体分子に生ずる個々の化学反応を解明するた

めには、反応場（蛋白質の複数の触媒基、補酵素、補欠分子等）における水素原子や水和水の状態を正確に解析する必要がある。中性子を用いる立体構造解析においては、水素原子は蛋白質の他の原子（炭素、窒素、酸素）

と同様な原子散乱長を有するため、 $2.5\text{\AA}$ 程度の比較的低い分解能においてもその存在を容易に確認できる。しかしながら中性子ビームの強度が弱いために、回折データの取得には大型の結晶が必要である。従って蛋白質の構造解析においては、他の手法で決定された骨格構造に加えて、中性子を用いて水素原子や水和構造を観測するという相補的な利用が効果的である。このような背景から中性子利用のための基盤技術の確立が必要である。

## 2. 研究の目的

### (1) 蛋白質大型結晶の作製技術を開発する。

中性子ビームを蛋白質の構造解析に用いる上で、最も大きな技術開発課題は、結晶の大型化である。これまでの結晶の大型化は主として条件の探索が主体であった。そこで、変異導入によって結晶内の蛋白質の分子間接触を改善させることによって結晶の大型化を試みる。

### (2) 中性子回折データを効果的に収集し、中性子解析を迅速に進めるための要素技術を確立する。

強度の弱い中性子ビームを蛋白質の立体構造解析に用いるためには、中性子回折計の高度化を含む回折データ収集技術の高度化が必要である。また蛋白質の中性子構造解析を迅速に進めるためには、蛋白質と相互作用する水和水を迅速に同定する必要がある。

### (3) 創薬標的蛋白質の中性子構造解析によって創薬研究への貢献を目指す。

医薬品などの直接的な作用点となる創薬標的蛋白質の活性部位の立体構造は、より高機能の医薬品の設計において有用な知見を与える。創薬標的蛋白質の活性部位には様々な解離性アミノ酸残基が存在し、医薬品設計においては解離状態を正確に知る必要がある。このような観点から、創薬標的蛋白質の中性子構造解析を実施し、活性部位に存在する触媒残基の水素原子の観測を行い、その解離状態を決定することによって創薬研究に有用な情報を取得する。

## 3. 研究の方法

### (1) 結晶格子工学による結晶大型化

蛋白質結晶の大型化を目的として、蛋白質の分子表面に存在し、結晶内のパッキングに関与するアミノ酸残基に着目し、その相互作用を強化することによって結晶の大型化を試みる。

### (2) 中性子構造解析を効果的に実施するための要素技術開発

中性子を用いた蛋白質の立体構造解析において、蛋白質結晶からの中性子回折データ

を効果的に収集するために、回折装置へのビーム輸送系の最適化を行う。また同一試料から中性子・X線の両方の回折データを収集するために、試料の保持方法を改善するとともに測定方法の最適化を行う。

蛋白質の水和構造の特徴を探るため、中性子とX線の両方の回折データを参照し、蛋白質の水和水に結合した水素原子の位置を同定するソフトウェアを開発し、既存のHHDBに付加する。

### (3) 創薬標的蛋白質の中性子構造解析

本研究で検討した結果を用いて、創薬標的蛋白質の大型結晶を作製し、中性子構造解析を実施することによって活性部位に存在する触媒残基の水素原子の観測を行い、解離状態を把握すると共に、阻害剤分子との相互作用様式を精密に把握する。

創薬標的蛋白質の具体例としてヒト免疫不全ウイルスプロテアーゼおよびブタ膵臓エラスターゼの大型結晶を作製し、酵素活性を阻害する医薬品候補分子（阻害剤）との複合体を形成させ、中性子による立体構造解析を行う。また同一の結晶試料からX線回折データを、さらに放射光を用いた超高分解能X線回折データを収集することにより、中性子とX線の両方から得られる立体情報に基づいて創薬標的蛋白質の活性部位の解離状態や阻害剤分子との相互作用状態を精密に把握する。

## 4. 研究成果

### (1) 結晶格子工学による結晶大型化

タンパク質結晶の大型化を目的として、分子表面に存在し、結晶内のパッキングに関与するアミノ酸残基に着目し、その相互作用を強化することによって分子配向の制御や結晶の大型化を試みた。

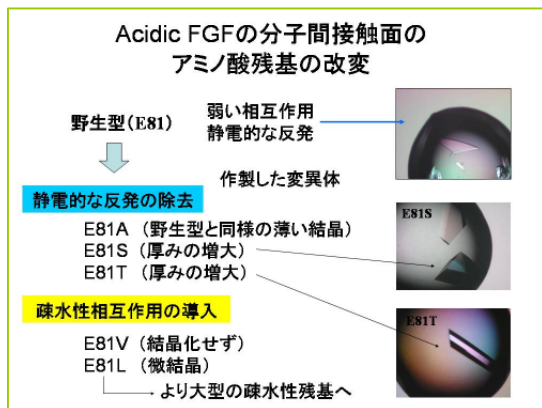
#### ①ヒト・リボヌクレアーゼ-1(RNase1)結晶における分子パッキングの制御

極めて研究の進んだウシリボヌクレアーゼA(RNaseA)とは対照的に、そのヒトホモログであるヒト・RNase1の結晶化は実現していなかった。我々は、ヒト・RNase1の表面に存在するヘリックス部位に疎水的なアミノ酸置を導入し、疎水アミノ酸同士による新しい分子パッキングを生じさせ、ヒト・RNase1の結晶化に成功した。

#### ②ヒト・酸性線維芽細胞増殖因子(h-aFGF)

の結晶パッキング面の改良と結晶の大型化  
h-aFGFは二次構造含量が高いため、中性子構造解析による水素結合の構造的特徴を解析するために適した対象である。h-aFGFは容易に結晶を析出するが、結晶は薄く平面状に成長するため、中性子回折実験には不都合であった。そこで我々はh-aFGFの結晶の

成長速度が遅い方向に、負電荷を持つアミノ酸(Glu81)が互いに近接し、結晶成長を抑制している可能性があることを見出した。そこで Glu81 を様々なアミノ酸に置換したところ、E81S および E81T 変異体において析出した結晶の厚みが増大し、中性子回折実験に適した試料を得ることができた。



③ ヒト免疫不全ウイルス-1(Human Immunodeficiency Virus-1: HIV-1)プロテアーゼ結晶におけるパッキング面の改良と自己消化の抑制

HIV-1 プロテアーゼの大型結晶を得るために、パッキングを構成するアミノ酸に変異を導入した変異体および分子の物性を向上させ自己消化を抑制した変異体の結晶化スクリーニングを実施し、結晶体積が大きくなる変異体を選択し、その大型結晶の作製に成功した。

(2) 中性子構造解析を効果的に実施するための要素技術開発

① 中性子回折データ収集方法の技術的改善

従来の中性子回折実験では、より強い回折点を観測するために、ビーム幅を広げ結晶全体にビームを照射してきた。本研究では、より分解能の高い回折データを収集するために、ビーム輸送系から発生するγ線を除去すると共に、ビーム幅を狭く取ってデータ収集に必要な露出時間を長く取ることによって、より分解能の高い中性子回折データを取得できるようになった。

② 同一結晶から中性子と X 線の両方の回折データを収集する技術の確立と両者を用いた立体構造解析

従来の中性子構造解析には、中性子回折データだけが用いられてきた。蛋白質試料の水素原子の一部は重水素と置換できるが、炭素原子と共有結合した水素原子のように置換できないものも存在する。軽水素の原子散乱長は負の値を取るため、軽水素が結合するアルキル鎖部分の原子核密度分布は相殺され

てしまう。そこで、1つの結晶試料から中性子回折データと X 線回折データの両方を取得する手法を確立した。

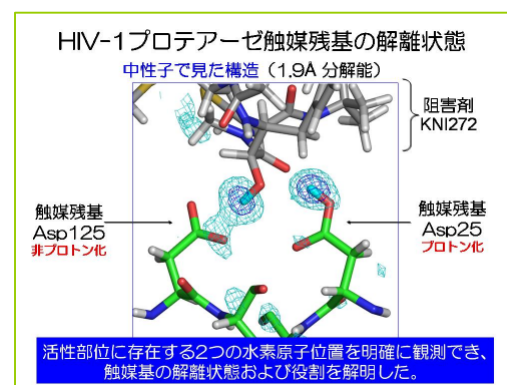
③ 生体水素水和水データベース(HHDB)の機能改良

中性子回折だけを用いて解析された立体構造は、先に述べた理由から精密化後の R 値が収束しない。そこで中性子と X 線からの回折データの同時利用を想定して、蛋白質の水和構造を自動的に同定する機能を生体水素水和水データベース(HHDB)に付加した。この機能を用いることにより、研究者ごとに異なっていた水和水の配向決定が改善され、より正確な水和水の構造情報をデータベースに登録できるようになった。

(3) 創薬標的蛋白質の中性子構造解析

① HIV-1 プロテアーゼ(阻害剤 KNI272 複合体)の中性子構造解析

HIV-1 プロテアーゼの大型結晶を作製し、原子力機構研究用原子炉(JRR-3)に設置された生体高分子用中性子回折計(BIX-4)を用いて 1.9Å 分解能の中性子回折データを取得した。また同一結晶から放射光による X 線回折データを取得し、両回折データを用いて HIV-1 プロテアーゼの水素原子を含む立体構造を決定した。その結果、HIV-1 プロテアーゼの活性部位に存在する 2 つの触媒残基(Asp25 および Asp125)の解離状態が明らかになると共に、阻害剤分子との相互作用様式を解明することに成功した。この結果は、より高機能の HIV-1 プロテアーゼ阻害剤の創製において重要な知見である。

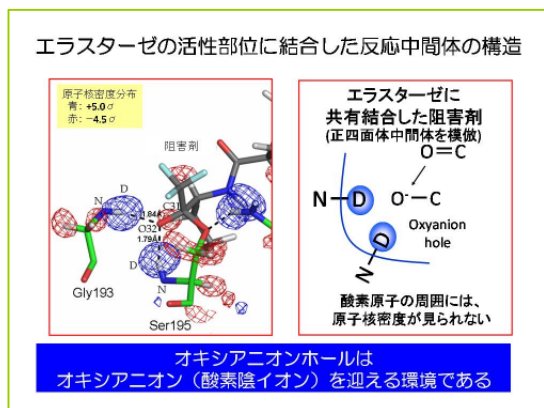


② ブタ膵臓エラスターゼ(PPE: Porcine Pancreatic Elastase)の加水分解中間体複合体の中性子構造解析

ブタ膵臓エラスターゼは、好中球エラスターゼのモデルとなる創薬標的蛋白質である。PPE に共有結合中間体を形成する阻害剤を添加した試料を作製し、長期間にわたり結晶化母液に添加することにより、大型結晶の作製に成功した。この結晶を用いて原子力機構研究用原子炉(JRR-3)に設置された生体高分子

子用中性子回折計(BIX-3)を用いて、1.65Å分解能の中性子回折データを取得した。さらに同一結晶から放射光による1.2Å分解能のX線回折データを取得し、両回折データからPPEの水素原子を含む立体構造を決定した。

解析に成功したPPEの立体構造には、加水分解中間体が形成されていた。この中間体の水素を含む原子構造から、中間体の結合で形成された水素結合の特徴とオキシアニオンホールにおける相互作用様式を解明した。



またPPEなどのセリンプロテアーゼには、高い活性発現に寄与する特殊な水素結合(LBHB: Low Barrier Hydrogen Bond)が存在するとされてきた。PPEの中性子構造解析によって、活性部位に存在する水素結合において水素原子位置を決定したところ、当該の水素結合はLBHBではなかった。

## 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 24 件)

- Hidaka, K., Kimura, T., Abdel-Rahman, H.M., Nguyen, J.T., McDaniel, K.F., Kohlbrenner, W.E., Molla, A., Adachi, M., Tamada, T., Kuroki, R., Katsuki, N., Tanaka, Y., Matsumoto, H., Wang, J., Hayashi, Y., Kempf, D.J., Kiso, Y., Small-sized human immunodeficiency virus type-1 protease inhibitors containing allophenylnorstatine to explore the S2' pocket., J Med Chem. (2009) 52(23), 7604-7617. (査読有)
- Meher, A.K., Blaber, S.I., Lee, J., Honjo, E., Kuroki, R., Blaber, M., Engineering an improved crystal contact across a solvent-mediated interface of human fibroblast growth factor 1., Acta Crystallogr Sect F Struct Biol Cryst Commun. (2009) 65, 1136-1140. (査読有)
- Iwai, W., Yamada, T., Kurihara, K.,

Ohnishi, Y., Kobayashi, Y., Tanaka, I., Takahashi, H., Kuroki, R., Tamada, T., Niimura, N., A neutron crystallographic analysis of T6 porcine insulin at 2.1 Å resolution., Acta Crystallogr D Biol Crystallogr. (2009) 65, 1042-1050. (査読有)

- Yagi, D., Yamada, T., Kurihara, K., Ohnishi, Y., Yamashita, M., Tamada, T., Tanaka, I., Kuroki, R., Niimura, N., A neutron crystallographic analysis of phosphate-free ribonuclease A at 1.7 Å resolution., Acta Crystallogr D Biol Crystallogr. (2009) 65, 892-899.
- Tamada, T., Kinoshita, T., Kurihara, K., Adachi, M., Ohhara, T., Imai, K., Kuroki, R., Tada, T., Combined high-resolution neutron and X-ray analysis of inhibited elastase confirms the active-site oxyanion hole but rules against a low-barrier hydrogen bond. J Am Chem Soc. (2009) 131, 11033-11040.
- Adachi, M., Ohhara, T., Kurihara, K., Tamada, T., Honjo, E., Okazaki, N., Arai, S., Shoyama, Y., Kimura, K., Matsumura, H., Sugiyama, S., Adachi, H., Takano, K., Mori, Y., Hidaka, K., Kimura, T., Hayashi, Y., Kiso, Y., Kuroki, R., Structure of HIV-1 protease in complex with potent inhibitor KNI-272 determined by high-resolution X-ray and neutron crystallography., Proc Natl Acad Sci USA. 2009, 106, 4641-4646. (査読有)
- Low-barrier hydrogen bond in photoactive yellow protein., Yamaguchi, S., Kamikubo, H., Kurihara, K., Kuroki, R., Niimura, N., Shimizu, N., Yamazaki, Y., Kataoka, M., Proc Natl Acad Sci USA. 2009, 106, 440-444. (査読有)
- Matsumura, H., Adachi, M., Sugiyama, S., Okada, S., Yamakami, M., Tamada, T., Hidaka, K., Hayashi, Y., Kimura, T., Kiso, Y., Kitatani, T., Maki, S., Yoshikawa, H.Y., Adachi, H., Takano, K., Murakami, S., Inoue, T., Kuroki, R., Mori, Y., Crystallization and preliminary neutron diffraction studies of HIV-1 protease cocrystallized with inhibitor KNI-272., Acta Crystallogr Sect 2008, F64, 1003-1006. (査読有)
- Honjo, E., Tamada, T., Adachi, M., Kuroki, R., Meher, A., Blaber, M., Mutagenesis of the crystal contact of acidic fibroblast growth factor., J Synchrotron Radiat. (2008) 15, 285-287. (査読有)

- 10) Ishikawa, T., Chatake, T., Ohnishi Y., Tanaka, I., Kurihara, K., Kuroki, R., Niimura N., A neutron crystallographic analysis of a cubic porcine insulin at pD 6.6., Chemical Physics, 2008, 343, 152-158. (査読有)
- 11) Tokunaga, H., Ishibashi, M., Arisaka, F., Arai, S., Kuroki, R., Arakawa, T., Tokunaga, M., Residue 134 determines the dimer-tetramer assembly of nucleoside diphosphate kinase from moderately halophilic bacteria., FEBS Lett. 2008, 582, 1049-1054. (査読有)
- 12) Taguchi, C., Taura, F., Tamada, T., Shoyama, Y., Shoyama, Y., Tanaka, H., Kuroki, R., Morimoto, S., Crystallization and preliminary X-ray diffraction studies of polyketide synthase-1 (PKS-1) from Cannabis sativa., Acta Crystallogr. 2008, F64, 217-220. (査読有)
- 13) Tashiro, K., Hanesaka, M., Ohhara, T., Ozeki, T., Kitano, T., Nishu, T., Kurihara, K., Tamada, T., Kuroki, R., Fujiwara, S., Tanaka, I., Niimura N., Structural refinement and extraction of hydrogen atomic positions in polyoxymethylene crystal based on first successful measurements of 2-dimensinal high-energy synchrotron x-ray diffraction and wide-angle neutron diffraction pattern of hydrogenated and deuterated species., Polymer J. 2007, 39, 1253-1273. (査読有)
- 14) Chatake, T., Shibayama, N., Park, S.Y., Kurihara, K., Tamada, T., Tanaka, I., Niimura, N., Kuroki, R., Morimoto, Y., Protonation states of buried histidine residues in human deoxyhemoglobin revealed by neutron crystallography., J. Am. Chem. Soc. 2007, 129, 14840-14841. (査読有)
- 15) Yamada, H., Tamada, T., Kosaka, M., Miyata, K., Fujiki, S., Tano, M., Moriya, M., Yamanishi, M., Honjo, E., Tada, H., Ino, T., Yamaguchi, H., Futami, J., Seno, M., Nomoto, M., Hirata, T., Yoshimura, M., Kuroki, R., "Crystal Lattice Engineering" an approach to engineer protein crystal contacts by creating intermolecular symmetry: Crystallization and structure determination of a mutant human RNase 1 with a hydrophobic interface of leucines., Protein Science, 2007, 16, 1389-1397. (査読有)
- 16) Ogo, S., Kabe, R., Uehara, K., Kure, B., Nishimura, T., Menon, S.C., Harada, R., Fukuzumi, S., Higuchi, Y., Ohhara, T., Tamada, T., Kuroki, R., A Dinuclear Ni( $\mu$ -H)Ru Complex Derived from H<sub>2</sub>., Science 2007, 316, 585-587. (査読有)
- 17) Kinoshita, T., Tamada, T., Imai, K., Kurihara, K., Ohhara, T., Tada, T., and Kuroki, R., Crystallization of porcine pancreatic elastase and a preliminary neutron diffraction experiment., Acta Cryst. 2007, F63, 315-317. (査読有)
- 18) 黒木良太, 玉田太郎, 栗原和男, 大原高志, 安達基泰, 中性子と放射光の相補的な利用による創薬標的タンパク質の立体構造解析、薬学雑誌、(2010) 130 巻、657-664. (査読有)
- 19) 栗原和男, 岡崎伸生, 黒木良太, 中性子回折による蛋白質単結晶の構造解析、Radioisotopes, (2010) 59 巻、263-277. (査読有)
- 20) 安達基泰, 黒木良太, 中性子を用いた創薬標的蛋白質の立体構造解析、蛋白質核酸酵素、(2010) 55 巻、82-87. (査読有)
- 21) 玉田太郎, 黒木良太, 木下誉富, 多田俊治, 中性子構造解析および超高分解能 X 線構造解析によるエラスターゼの高度な機能解明、日本結晶学会誌、(2010) 52 巻、133-137. (査読有)
- 22) 黒木良太, タンパク質構造解析における中性子結晶学、日本結晶学会誌、(2010) 52 巻、48-51. (査読有)
- 23) 栗原和男, 黒木良太, 中性子結晶構造解析、化学と生物、(2009) 47 巻、868-873. (査読有)
- 24) 黒木良太, X 線と中性子を利用して決定した創薬標的タンパク質の立体構造、日本結晶学会誌、(2009) 51 巻、98-99.
- [学会発表] (計 9 件)
- 1) Ryota Kuroki, Structure of Enzyme-Inhibitor Complex by Neutron Crystallography, Neutrons in Biology, 2009. 10.25. Santa Fe, AR (USA)
- 2) 黒木良太, X 線と中性子を用いた創薬標的タンパク質の立体構造解析、「生体超分子構造」第 6 回公開シンポジウム、2009. 12. 1., 千里ライフサイエンスセンター (大阪府豊中市)
- 3) Ryota Kuroki, Collaborative Use of X-ray and Neutron Diffraction for Investigation of Enzyme-Inhibitor Interaction, Taiwan-Japan Joint Seminar on Crystallography and IPR Seminar, 2009. 12. 7., 大阪大学・蛋白質研究所 (大阪府吹田市)
- 4) 黒木良太, 「中性子と放射光の相補的な利

用による創薬標的タンパク質の立体構造解析」、日本薬学会第129年会 一般シンポジウム S-30、「創薬を目指す量子ビーム施設—放射光と中性子の有効利用—」2009.3.27., 京都国際会議場 (京都)

- 5) Ryota Kuroki, Structures of Drug-Target Proteins Determined by both X-ray and Neutron Diffraction, The 21st Congress of the International Union of Crystallography (IUCr2008), 2008.8.25. Osaka International Convention Center. (Osaka)
- 6) 黒木良太, 「X線と中性子を用いて解析したヒト免疫不全ウイルスプロテアーゼ阻害剤複合体の立体構造」、酵素工学会30周年記念シンポジウム、2008.11.13. かずさアカデミアホール (千葉県木更津市)
- 7) 黒木良太, 「医薬品作用の基本原則: タンパク質のかたちと分子認識」、九州大学薬学部公開講座、2008.7.20. (福岡市)
- 8) 黒木良太, 「X線と中性子を用いて観測した蛋白質や水和水の構造」中性子と放射光の相補利用セミナー、2008.2.8. 臨床研究情報センター (神戸市)
- 9) 黒木良太, 「X線と中性子を用いて観測した蛋白質水和水の熱力学的特徴」日本生物物理学会シンポジウム、立体構造から生体分子間相互作用の熱力学へ、2007.12.5. 横浜国際会議場 (横浜市)

[図書] (計5件)

- 1) 安達基泰, 角南智子, 黒木良太 第2章 酵素を見る。「医療関連酵素」pp.34-37、酵素利用技術体系 小宮山眞 監修 (エヌ・ディー・エス、2010年4月16日発行)
- 2) 玉田太郎, 新井栄揮, 本庄栄二郎, 黒木良太, I-第6章 「抗体を用いた結晶化」、タンパク質結晶の新展開 高野和文 監修, 119-129. (シーエムシー出版、2008年5月30日発行)
- 3) 大原高志, 玉田太郎, 栗原和男, 黒木良太, II-第2章 「中性子」、タンパク質結晶の新展開 高野和文 監修, 178-188, (シーエムシー出版、2008年5月30日発行)
- 4) 本庄栄二郎, 黒木良太, 「組換えタンパク質の発現と精製のコツ」、タンパク質精製と取り扱いのコツ 森山達哉 編, pp136-139, 155-174, (羊土社、2007年10月15日発行)
- 5) 黒木良太, 安達基泰, 栗原和男, 玉田太郎 「中性子解析」, 生命科学のための機器分析ハンドブック 西村善文 編 210-215, (羊土社、2007年8月1日発行)

[産業財産権]

○出願状況 (計1件)

名称: 生体分子の大型結晶育成のための方法および装置

発明者: 新井栄揮、黒木良太

権利者: 日本原子力研究開発機構

種類: 特許

番号: 特許出願第2009-157615号

出願年月日: 2009/7/2

国内外の別: 国内

○取得状況 (計0件)

6. 研究組織

(1) 研究代表者

黒木 良太 (KUROKI RYOTA)

日本原子力研究会発機構・量子ビーム応用研究部門・研究主席

研究者番号: 30391246

(2) 研究分担者

玉田 太郎 (TAMADA TARO)

日本原子力研究会発機構・量子ビーム応用研究部門・研究副主幹

研究者番号: 50391248

(3) 研究分担者

安達 基泰 (ADACHI MOTOYASU)

日本原子力研究会発機構・量子ビーム応用研究部門・研究員

研究者番号: 60293958

(4) 研究分担者

城所 俊一 (KIDOKORO SHUN-ICHI)

長岡技術科学大学・工学部・准教授

研究者番号: 80195320

(5) 研究分担者

斎藤 稔 (SAITO MINORU)

弘前大学・理工学部・教授

研究者番号: 60196011

(6) 研究分担者

海野 久雄 (UMINO HISAO)

日本原子力研究会発機構・量子ビーム応用研究部門・研究員

研究者番号: 20399421

(7) 研究分担者

大原 高志 (OHARA TAKASHI)

日本原子力研究会発機構・量子ビーム応用研究部門・研究副主幹

研究者番号: 60391249

(8) 研究分担者

岡崎 伸生 (OKAZAKI NOBUO)

日本原子力研究会発機構・量子ビーム応用研究部門・研究員

研究者番号: 60391900

(9) 研究分担者

栗原 和男 (KURIHARA KAZUO)

日本原子力研究会発機構・量子ビーム応用研究部門・研究副主幹

研究者番号: 50354890