

科学研究費助成事業（科学研究費補助金）研究成果報告書

平成24年 5月31日現在

機関番号：32644

研究種目：新学術領域研究（研究課題提案型）

研究期間：2009～2011

課題番号：21200005

研究課題名（和文） 単一アミノ酸ポテンシャル力場を用いた生体分子シミュレーションシステムの開発

研究課題名（英文） Development of a Biomolecule Simulation System Using the Single Amino Acid Potential Force Field

研究代表者

岩岡 道夫（IWAOKA MICHIO）

東海大学・理学部・教授

研究者番号：30221097

研究成果の概要（和文）：タンパク質の立体構造形成過程の仕組みを明らかにするために、4つの課題について検討した。課題1では、単一アミノ酸ポテンシャルを用いた力場の改良と精度の検証を行った。課題2では、ペプチドの立体構造における単一アミノ酸ポテンシャルの役割を定量的に解析した。課題3では、単一アミノ酸ポテンシャルに基づいてタンパク質立体構造の歪みエネルギー解析を行った。課題4では、ウェブにおいてシミュレーションプログラムの公開を行った。

研究成果の概要（英文）：To elucidate the process of structural folding of proteins, four subjects were focused in this study. First, the Single Amino Acid Potential force field was improved, and the accuracy was evaluated. Second, the roles of the single amino acid potentials in protein structures were quantitatively analyzed. Third, the strain energy of protein structures was analyzed based on the single amino acid potentials. Fourth, the developed molecular simulation program was released on the web.

交付決定額

（金額単位：円）

	直接経費	間接経費	合計
2009年度	7,300,000	2,190,000	9,490,000
2010年度	5,600,000	1,680,000	7,280,000
2011年度	5,700,000	1,710,000	7,410,000
年度			
年度			
総計	18,600,000	5,580,000	24,180,000

研究分野：生物学

科研費の分科・細目：生物科学・生物物理学

キーワード：タンパク質・アミノ酸・力場・分子シミュレーション・タンパク質構造データベース・ポテンシャル・分子軌道計算・フォールディング

1. 研究開始当初の背景

タンパク質は多数のアミノ酸が鎖状に連結した生体高分子であり、その多くは特定の立体構造へとフォールドすることで生体機能を発現する。タンパク質の立体構造とそれを構成する各アミノ酸の立体配座（コンホメーション）は密接に関連していることが予想されるが、その関係を定量的に明らかにした

研究は、これまで殆んど報告されたことがなかった。研究代表者らは数年前よりこの問題に取り掛かり、高精度の理論計算とタンパク質構造データベース(PDB)を用いた解析から、「水中におけるアミノ酸のポテンシャルエネルギー面は、タンパク質中に存在するアミノ酸の統計的な構造をほぼ完全に再現する」という興味深い性質を明らかにした(Iwaoka,

et al., *J. Phys. Chem. B*, **2006**, *110*, 14475–14482)。このことは、タンパク質立体構造において各アミノ酸のコンホメーションは統計的にみるとほぼランダムであること、タンパク質の分子進化においてその立体構造は特定の立体構造に収束したのではなくランダムな立体構造へと発散したことを示唆している。研究代表者は、これらの点に着目し、ペプチド及びタンパク質立体構造の高精度予測法の開発、さらにはタンパク質のフォールディングや分子進化における新理論への展開を図ることを目的として、単一アミノ酸ポテンシャル力場 (SAAP 力場) の開発に着手した (Iwaoka and Tomoda, *J. Comput. Chem.*, **2003**, *24*, 1192-1200)。この力場が完成すれば、タンパク質フォールディング研究のブレイクスルーとなり得るものと期待される。

2. 研究の目的

本研究では、研究代表者が開発を進めている SAAP 力場を用いて、タンパク質立体構造を単一アミノ酸ポテンシャルという新しい切り口で解析することを検討した。それと同時に、開発した力場パラメータとシミュレーションプログラムの公開を進め、国内外の多くの研究者と研究成果を共有することを計画した。これらの研究計画を進めることによって、単一アミノ酸ポテンシャルという新しい基本概念に立脚した新学術領域を創造することが可能であろう。

具体的には、4つの検討課題を設定した。

(1) SAAP 力場を改良し、その精度を検証する。

(2) SAAP 分子シミュレーションの結果を解析し、ペプチドの立体構造における単一アミノ酸ポテンシャルの役割を定量的に明らかにする。

(3) 単一アミノ酸ポテンシャルに基づいて、タンパク質立体構造の歪みエネルギーを解析する。

(4) ウェブにおいて開発したシミュレーションプログラムを公開する。

3. 研究の方法

本研究で開発を進めた生体分子シミュレーションシステムの概略を図1に示す。このシステムは、SAAP 力場を用いてペプチドのモンテカルロ分子シミュレーションを行うプログラム (A) と、SAAP 力場とタンパク質構造データベース (PDB) の情報を用いてタンパク質中の歪みエネルギーを計算するプログラム (B) からなる。

(1) SAAP 力場の改良と検証 SAAP シミュレーションプログラム (A) は、*ab initio* 計算によって作成した SAAP 力場パラメータを用いて、モンテカルロ法によってペプチドの分

子シミュレーションを行うプログラムである。本研究ではプログラム (A) の改良として、①SAAP 力場パラメータ中の原子電荷の改良、②SAAP 力場パラメータ中の主鎖部分のパラメータの改良、③非天然アミノ酸の SAAP 力場パラメータの作成、④側鎖分離近似によって作成された SAAP 力場パラメータの完全ポテンシャル化、⑤SAAP シミュレーションプログラムの高速化、⑥グラフィカルインターフェイスの改良、について検討した。改良したプログラム (A) の検証のために、10 残基のアミノ酸からなるシニョリンと 13 残基のアミノ酸からなる C-ペプチドをモデルペプチドとして SAAP 分子シミュレーションを実行し、結果の解析と実験構造との比較を行った。

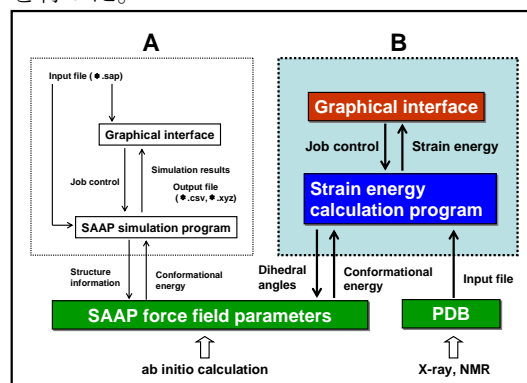


図1. SAAP シミュレーションシステム

(2) 単一アミノ酸ポテンシャルの定量解析 シニョリンと C-ペプチドの SAAP シミュレーションの結果を用いて、構造クラスタリングとエネルギー地形の解析を行った。

(3) 歪みエネルギー解析 歪みエネルギー解析プログラム (B) では、PDB の情報を元にタンパク質中の個々のアミノ酸の構造情報を抽出し、その相対ポテンシャルエネルギーを SAAP 力場によって計算する。これによって、タンパク質中のどの部分にアミノ酸の歪みエネルギーが蓄積しているのかを明らかにすることができる。プログラムを作成し、解析結果を視覚的に表示するためのグラフィカルユーザーインターフェイスの作成を行った。

研究体制	役割分担
研究代表者	研究統括 力場パラメータの改良 (検討課題1)
研究分担者1名	シミュレーションプログラム公開 (検討課題4) グラフィカルインターフェイス開発
研究協力者1名 (博士研究員) 公募によって採用	タンパク質歪みエネルギー解析 (検討課題3) 単一アミノ酸ポテンシャルの解析 (検討課題2) その他の検討課題についても関与する
研究協力者1~2名 (大学院生)	研究のサポート

図2. 研究体制と役割分担

(4) シミュレーションプログラム公開
SAAP 力場のホームページ (<http://saap.sc.u-tokai.ac.jp>) において、改良した SAAP シミュレーションプログラム (A) の公開を検討した。また、計算機サーバーを用いたシミュレーションサービスの提供についても検討を行った。

本研究の研究体制と役割分担を図 2 に示す。

4. 研究成果

(1) SAAP 力場の改良と検証

①SAAP 力場パラメータ中の原子電荷の改良 従来の SAAP 力場では ab initio 計算で得られた Mulliken 電荷を各原子の電荷として割り当てていたが、これをより精度の高い静電ポテンシャル(ESP)電荷とすべて入れ替えることを行った [学会発表③]。

②SAAP 力場パラメータ中の主鎖部分のパラメータの改良 従来、水中における Pro と Val の力場パラメータは、真空中で最適化した構造を用いて水中で一点計算することにより作成していた。これを、水中で構造最適化したものに入れ替えることで、パラメータの改善を行った [学会発表③]。

③非天然アミノ酸の SAAP 力場パラメータの作成 タンパク質を構成する 20 種類のアミノ酸以外のアミノ酸 (ここでは便宜的に、非天然アミノ酸と呼ぶ) は、近年その生理作用に大きな関心が寄せられている。そこで、非天然アミノ酸を含むペプチドの分子シミュレーションを実行することを目的として、セレノシステイン(Sec)、D-アミノ酸、 α -メチルアラニン(Aib)の SAAP 力場パラメータを作成し、SAAP シミュレーションプログラムの拡張を行った。このプログラムを用いた非天然アミノ酸を含むモデルペプチドの分子シミュレーションに成功した [学会発表⑩⑬]。

④側鎖分離近似によって作成された SAAP 力場パラメータの完全ポテンシャル化 SAAP 力場では、長い側鎖をもつアミノ酸については、主鎖部分と側鎖部分を分離してパラメータを作成している。この近似法は力場パラメータの作成を効率的に行うために必須であるが、一方で力場の精度の低下を招く恐れがある。そこで一つの対策として、主鎖部分のパラメータの改良を行った [学会発表③]。また、側鎖分離近似をしない完全ポテンシャルの作成も進め、現在までに Thr, Phe, Trp, Asp の 4 次元完全ポテンシャル化に成功した [未公表]。

⑤SAAP シミュレーションプログラムの高速化 C 言語により書かれたプログラムのアルゴリズムを改良することで、ペプチドの分子シミュレーションを高速に行うことが可能となった。アミノ酸残基数 10 個のシニョリンについては、現有のコンピュータ(Intel

Xeon W3550 3.06 GHz)を用いて、水中の 20 億回のモンテカルロシミュレーション計算を約 10 日で実行することが可能となった [学会発表⑥⑦]。

⑥グラフィカルインターフェイスの改良 SAAP 分子シミュレーションを Windows パソコン上で体験できるパッケージプログラム (図 3) を開発し、公開している。以前に開発したものから、シミュレーション結果の表示機能を強化し、より多数の構造を読み込んで表示できるようにするなどの改良を行った。

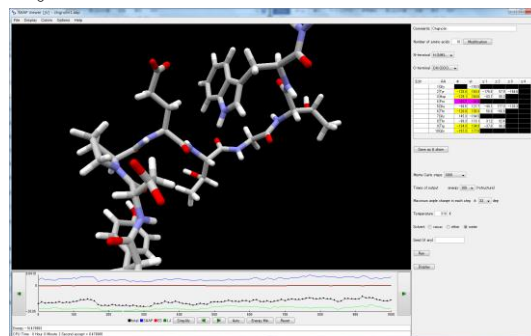


図 3. グラフィカルインターフェイス

⑦改良したプログラム (A) の検証 シニョリンは短いペプチド分子であるが、水中で安定な β -ヘアピン構造となることから最小のタンパク質と考えられている (Honda, et al., *Structure*, 2004, 12, 1507-1518)。一方、C-ペプチドはリボヌクレアーゼ A の N 末端側 13 残基のアミノ酸をもとに設計されたペプチドで、水中で α -ヘリックス構造となることが知られている。これらのペプチドについて、改良された SAAP 力場を用いてモンテカルロ分子シミュレーションを実行した結果、シニョリンでは β -ヘアピン構造、C-ペプチドではヘリックス構造が安定構造として得られた (図 4, 5)。この結果、短いペプチドに対しては、SAAP シミュレーションによって、効率的にネイティブ構造を探索できることを確認した [学会発表⑨⑪]。

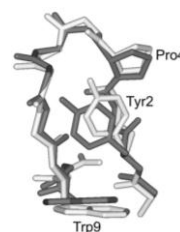


図 4. SAAP シミュレーションによって得られたシニョリンの β -ヘアピン構造 (白) とネイティブ構造 (黒)

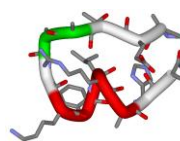


図 5. SAAP シミュレーションによって得られた C-ペプチドのヘリックス構造

(2) 単一アミノ酸ポテンシャルの定量解析

①シニョリンの構造クラスタリングの結果とエネルギー地形の解析 上記のようにシニョリンのネイティブ構造はSAAPシミュレーションにより再現できることが分かった。しかし、構造クラスタリングを行ったところ、最もポピュレーションの高い構造はネイティブ構造とはならなかった。ネイティブ構造と同じ主鎖の水素結合パターンをもつ構造の割合は約20%であり、側鎖の構造まで同じものはわずかに9%程度であった。このことは、SAAP力場の精度が不十分であることを示している。そこで、SAAP力場の更なる改良として、溶媒排除体積効果を取り入れたシミュレーションと分極効果を取り入れたシミュレーションについても検討を行った。しかし、これらの改良を加えても、シニョリンを用いた検証において精度の改善は見られなかった〔学会発表⑩〕。一方、SAAP力場で用いている側鎖分離近似法が力場の精度を低下させている可能性も考えられる。そこで、4次元のコンホメーション自由度をもつアミノ酸のいくつかについて完全ポテンシャルを作成した。現在、これを用いた分子シミュレーションを実行して、検証を進めている。詳細は今後明らかになるであろう。

シニョリンのエネルギー地形の解析においても、非天然型の構造がネイティブ構造よりも安定なエネルギーをもつことが観測された。しかし、各アミノ酸の単一アミノ酸ポテンシャル地形を調べたところ、その地形はネイティブ構造とよく一致していることが明らかとなった(図6)〔学会発表⑨⑪〕。

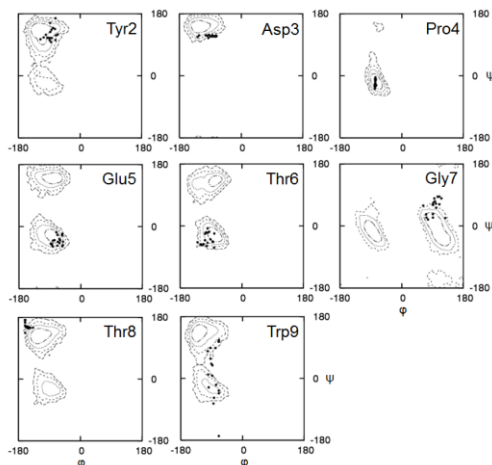


図6. シニョリンの各アミノ酸のエネルギー地形 (点はネイティブ構造)

②C-ペプチドの構造クラスタリングの結果とエネルギー地形の解析 C-ペプチドについてもシニョリンとほぼ同様の結果が得られた〔学会発表⑨⑪〕。

(3) 歪みエネルギー解析

グラフィカルユーザーインターフェイスを含む歪みエネルギー解析プログラム(B)

を作成した。このプログラムを用いて、PDBより抽出した500個のタンパク質構造の歪みエネルギーを網羅的に解析したところ、 α ヘリックスは β シート構造よりも歪みが大きい傾向があることが明らかとなった〔学会発表②〕。また、RNase Aやcytochrome cなどのタンパク質中のアミノ酸の歪みエネルギーを解析したところ(図7)、歪みの蓄積とフォールディング過程との関連を示唆するようなデータが得られた〔未公表〕。改良したSAAP力場パラメータを用いて歪みエネルギーを再解析することにより、より明確な結果が得られるものと期待される。

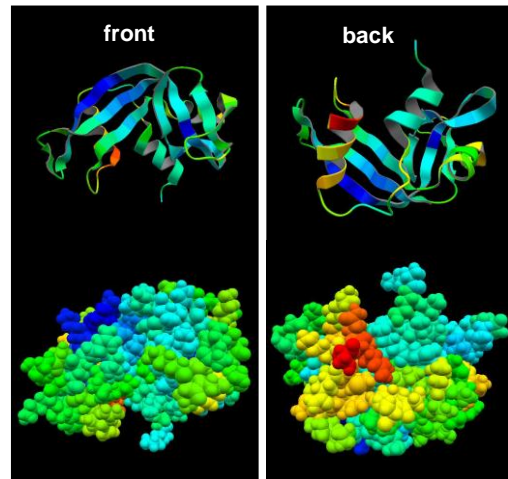


図7. RNase Aの歪みエネルギー

(4) シミュレーションプログラム公開

2011年5月に更新したSAAP力場のホームページ(<http://saap.sc.u-tokai.ac.jp>)のトップページを図8に示す。現在、このページより最新版のSAAPシミュレーションプログラムのダウンロードが可能である。一方、計算機サーバーを用いたシミュレーションサービスの提供については、システムは構築したものの、現有するコンピュータでは計算容量が小さすぎるため、実際にサービスを開始するまでには至っていない。今後、専用計算機を導入する必要がある。



図8. SAAP力場のホームページ

本研究では、研究代表者が開発している SAAP 力場の改良と検証、それを用いたモンテカルロ分子シミュレーションプログラム (A) 及び歪みエネルギー解析プログラム (B) の開発を行い、SAAP シミュレーションシステム (図 1) を構築した。また、開発したシミュレーションプログラムの公開も行った。短いペプチドを用いて力場精度の検証を行ったところ、ヘリックス構造も β 構造も比較的良く再現できること、溶媒排除体積効果や分極効果はあまり重要でないことが明らかになった。このことは、単一アミノ酸ポテンシャルが 2 次構造の重要な支配因子であることを強く支持している。今後、完全ポテンシャル化によって力場の精度を向上していくことで、ペプチド及びタンパク質のフォールディングについてより明確な議論が展開できるものと考えられる。タンパク質立体構造を単一アミノ酸ポテンシャルという新しい切り口で解析することの重要性の一端を示すことができたのではないかと考えている。

5. 主な発表論文等

[雑誌論文] (計 18 件)

- ① M. Iwaoka, N. Kimura, D. Yosida, T. Minezaki. The SAAP Force Field. Development of the Single Amino Acid Potentials for Twenty Proteinogenic Amino Acids and Monte Carlo Molecular Simulation for Short Peptides. *J. Comput. Chem.* 査読有, 30, **2009**, 2039–2055.
- ② F. Kumakura, B. Mishra, K. I. Priyadarsini, M. Iwaoka. A Water-Soluble Cyclic Selenide with Enhanced Glutathione Peroxidase-Like Catalytic Activities. *Eur. J. Org. Chem.*, 査読有, **2010**, 440–445.
- ③ B. Singh, P. P. Bag, F. Kumakura, M. Iwaoka, K. I. Priyadarsini. Role of Substrate Reactivity in the Glutathione Peroxidase (GPx) Activity of Selenocystine. *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, 査読有, 83, **2010**, 703–708.
- ④ K. Arai, F. Kumakura, M. Iwaoka. Analysis of Oxidative Folding of Ribonuclease A by Using Water-Soluble Selenoxide Reagent. *Amino Acids*, 査読無, 37, **2009**, S34.
- ⑤ M. Iwaoka, S. Yoshida, S. Oishi, A. Makiyama, F. Kumakura. New Synthetic Strategies towards Selenocysteine and Selenomethionine Derivatives. *Amino Acids*, 査読無, 37, **2009**, S83.
- ⑥ S. Yoshida, M. Iwaoka. Synthesis of Selenocysteine Derivatives and Their Antioxidant Catalytic Activities. *Amino Acids*, 査読無, 37, **2009**, S87.
- ⑦ 岩岡道夫. 単一アミノ酸の構造. *プロモイス*, 査読無, **2010**, p. 62.
- ⑧ D. M. Freudendahl, M. Iwaoka, T. Wirth. Synthesis of New Sulfoxide-Containing Diselenides and Unexpected Cyclization Reactions to 2,3-Dihydro-1,4-benzoselenothiine 1-Oxides. *Eur. J. Org. Chem.*, 査読有, **2010**, 3934–3944.
- ⑨ M. Iwaoka, N. Sano, N. Hasegawa, M. Yokokawa, S. Kunigami, H. Shirai. Structural Transitions and an Enzymatic Function of Ribonuclease A Encapsulated in Transparent Porous Silica Gel. *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, 査読有, 83, **2010**, 935–941.
- ⑩ B. G. Singh, E. Thomas, F. Kumakura, K. Dedachi, M. Iwaoka, K. I. Priyadarsini. One-Electron Redox Processes in a Cyclic Selenide and a Selenoxide: A Pulse Radiolysis Study. *J. Phys. Chem. A*, 査読有, 114, **2010**, 8271–8277.
- ⑪ Z. A. Khan, M. Iwaoka, T. Wirth. Novel Cyclization Cascades to Functionalized Indanes and Tetrahydronaphthalenes. *Tetrahedron*, 査読有, 66, **2010**, 6639–6646.
- ⑫ K. Arai, F. Kumakura, M. Iwaoka. Characterization of Kinetic and Thermodynamic Phases in the Pre-Folding Process of Bovine Pancreatic Ribonuclease A Coupled with Fast SS Formation and SS Reshuffling. *Biochemistry*, 査読有, 49, **2010**, 10535–10542.
- ⑬ K. Arai, K. Dedachi, M. Iwaoka. Rapid and Quantitative Disulfide Bond Formation for a Polypeptide Chain Using a Cyclic Selenoxide Reagent in an Aqueous Medium. *Chem. Eur. J.*, 査読有, 17, **2011**, 481–485.
- ⑭ A. Makiyama, I. Komatsu, M. Iwaoka, M. Yatagai. One-Pot Conversion of Serine and α -Methylserine Derivatives to the Corresponding Cysteines and Selenocysteines by Using Chalcogenophosphate Reagents. *Phosph. Sulf. Silic. and The Related Elements*, 査読有, 186, **2011**, 125–133.
- ⑮ S. Yoshida, F. Kumakura, I. Komatsu, K. Arai, Y. Onuma, H. Hojo, B. G. Singh, K. I. Priyadarsini, M. Iwaoka. Antioxidative Glutathione Peroxidase Activity of Selenoglutathione. *Angew. Chem. Int. Ed.*, 査読有, 50, **2011**, 2125–2128.
- ⑯ P. Prabhu, P. P. Bag, B. G. Singh, A. Hodage, V. K. Jain, M. Iwaoka, K. I. Priyadarsini. Effect of Functional Groups on Antioxidant Properties of Substituted Selenoethers. *Free Radical Res.*, 査読有, 45, **2011**, 461–468.
- ⑰ M. Iwaoka, K. Arai. From Sulfur to Selenium. A New Research Arena in Chemical Biology and Biological Chemistry. *Curr. Chem. Biol.*, 査読有, 6, **2012**, in press.

- ⑱ K. Arai, F. Kumakura, M. Iwaoka, Kinetic and Thermodynamic Analysis of the Conformational Folding Process of SS-Reduced Bovine Pancreatic Ribonuclease A Using a Selenoxide Reagent with High Oxidizing Ability. *FEBS Open Bio*, 査読有, 2, **2012**, 60–70.

[学会発表] (計 13 件)

- ① M. Iwaoka, Redox-Coupled Folding of Proteins by Using Small Organic Selenium Reagents. *School and Symposium on Advanced Biological Inorganic Chemistry (SaBIC-2009)*, 2009年11月7日, Mumbai, India. (Invited Lecture)
- ② 岩岡道夫, 峯崎俊哉, 中村慎吾, 下里卓. 単一アミノ酸ポテンシャルを用いたタンパク質の歪みエネルギー解析. *日本化学会第90春季年会*, 2010年3月27日, 近畿大学.
- ③ 出立兼一, 下里卓, 峯崎俊哉, 岩岡道夫. 単一アミノ酸ポテンシャル力場 (S A A P力場) の開発と評価. *第4回分子科学討論会*. 2010年9月17日, 大阪大学豊中キャンパス.
- ④ M. Iwaoka. Single amino acid potentials as prominent determinants of protein structures. *2010 International Chemical Congress of Pacific Basin Societies*, 2010年12月18日, Honolulu, Hawaii. (Invited Lecture)
- ⑤ 出立兼一, 下里卓, 峯崎俊哉, 岩岡道夫. S A A P力場を用いたシニョリン及びC-ペプチドの構造解析. *日本化学会第91春季年会*, 2011年3月26日, 神奈川大学横浜キャンパス.
- ⑥ 岩岡道夫, 出立兼一, 下里卓, 峯崎俊哉. S A A P力場の開発とペプチド分子シミュレーションへの応用. *日本化学会第91春季年会*, 2011年3月27日, 神奈川大学横浜キャンパス.
- ⑦ 出立兼一, 下里卓, 峯崎俊哉, 岩岡道夫. 単一アミノ酸ポテンシャル (S A A P) 力場を用いた生体分子の構造解析. *第11回日本蛋白質科学会年会*, 2011年6月8日, ホテル阪急エキスポパーク.
- ⑧ M. Iwaoka. Oxidative Folding Pathways of Proteins Investigated by Using Selenoxide Reagents. *150 Years of German-Japanese Collaboration in GDCh-Wissenschaftsforum Chemie 2011*, 2011年9月7日, Bremen, Germany. (Invited Lecture)
- ⑨ K. Dedachi, M. Iwaoka. Molecular Simulation of Peptides Using the Single Amino Acid Potential Force Field. *150 Years of German-Japanese Collaboration in GDCh-Wissenschaftsforum Chemie 2011*, 2011年9月7日, Bremen, Germany. (Invited

Lecture)

- ⑩ 出立兼一, 野村岳史, 下里卓, 峯崎俊哉, 岩岡道夫. 単一アミノ酸力場を用いた非天然アミノ酸を含むペプチドの分子シミュレーション. *第48回ペプチド討論会*, 2011年9月28日, 札幌コンベンションセンター.
- ⑪ 出立兼一, 下里卓, 峯崎俊哉, 岩岡道夫. 単一アミノ酸ポテンシャル力場を用いた低分子ペプチドの構造探索. *第25回分子シミュレーション討論会*. 2011年12月5日, 東工大大岡山キャンパス.
- ⑫ 岩岡道夫, 出立兼一, 下里卓, 峯崎俊哉. 単一アミノ酸ポテンシャル力場の改良と応用. *日本化学会第92春季年会(2012)*, 2012年3月28日, 慶応大日吉キャンパス.
- ⑬ 野村岳史, 出立兼一, 下里卓, 峯崎俊哉, 岩岡道夫. 単一アミノ酸ポテンシャル力場を用いた非天然アミノ酸を含むペプチドの分子シミュレーション. *日本化学会第92春季年会(2012)*. 2012年3月28日, 慶応大日吉キャンパス.

[図書] (計 2 件)

- ① 安孫子誠也 他 112 名, 森北出版, 化学辞典(第2版), 編集代表 吉村壽次, **2009**, 総ページ数 1716 頁 (共著) .
- ② M. Iwaoka. Nucleophilic Selenium in Organoselenium Chemistry: Synthesis and Reactions, T. Wirth 編, Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, **2012**, pp 53–109.

[その他]

- ① 試作プログラムの配信
<http://saap.sc.u-tokai.ac.jp>
- ② 研究成果の配信
<http://www.sc.u-tokai.ac.jp/Iwaokalab.htm>

6. 研究組織

(1) 研究代表者

岩岡 道夫 (IWAOKA MICHIO)

東海大学・理学部・教授

研究者番号 : 30221097

(2) 研究分担者

峯崎 俊哉 (MINEZAKI TOSHIYA)

東海大学・理学部・准教授

研究者番号 : 30190713