#### 研究成果報告書 科学研究費助成事業



今和 6 年 5 月 2 8 日現在 機関番号: 12301 研究種目:基盤研究(C)(一般) 研究期間: 2021~2023 課題番号: 21K04989 研究課題名(和文)超高速時間分解計測・高度計算科学による酵素内反応追跡に向けた化合物最適化技術開発 研究課題名(英文)Development of compound optimization technology for tracking reactions within enzymes 研究代表者 樋山 みやび(Hiyama, Miyabi) 群馬大学・大学院理工学府・准教授 研究者番号:90399311

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):光解離型ケージドルシフェリンは、光照射によりホタル生物発光は基質であるルシフェリンを生成する化合物である。本研究では、当研究室にて独自に開発したケージドルシフェリンの合成方法を 改良し、これまでよりも多く、さらに、純度の高い化合物の合成に成功した。この化合物への光照射から生成したD-ルシフェリンの分子数を発光量絶対値測定系により定量することで、ケージド化合物の定量的な評価方法を 確立した。ケージドルシフェリンへの光照射実験を実施し、光開裂量子収率を決定した。また、ルシフェリンの 脱プロトン化に対するX線吸収測定と、理論計算による帰属から、軟X線吸収計測の反応追跡への利用の可能性を 示した。

研究成果の学術的意義や社会的意義 本研究で確立した方法により、新たに開発される光解離型ケージドルシフェリンの統一的な性能評価が可能になった。また、ホタル生物発光は薬剤動態やがんの転移経路観測のための生体内の分子イメージングに用いられている。光解離型ケージドルシフェリンは、光照射のタイミングによりルシフェラーゼを含む細胞内で発光する時刻を制御することができる。本研究で開発したDEACMケージドルシフェリンは、今後、生体内分子イメージングへの利用が期待される。

研究成果の概要(英文): Photocleaving type of caged luciferin is a compound that produces a substrate for firefly bioluminescence luciferin by irradiation. In this study, we improved the synthesis method of DEACM-caged luciferin, which was originally developed in our laboratory. It was succeeded in synthesizing a larger amount and higher purity of this compound than ever before. A quantitative method for evaluating the feature of caged compounds was established by obtaining the number of molecules of D-luciferin produced from the irradiation of this compound with the absolute photon-yield measurement system. The photocleavage quantum yield of DEACM-caged luciferin were determined from the irradiation experiments for this compound. Moreover, the X-ray absorption spectra (XAS) measurements for luciferin were performed and the characteristics of XAS for the protonation/deprotonation structure of luciferin were shown by the assignment of these spectra using theoretical calculations.

研究分野:物理化学

キーワード: ケージドルシフェリン 光開裂量子収率 光開裂断面積 光褪色量子収率 光褪色断面積

科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等に ついては、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属します。

1. 研究開始当初の背景

ホタル生物発光は、励起光を必要としない・発光波長の範囲が広い・高い発光量という特徴を 生かし、腫瘍増殖や病原菌感染を観測する生体内分子イメージングから食品衛生検査まで、幅広 く使われている[1]。この発光は、タンパク質酵素中で基質であるルシフェリンとアデノシン三 リン酸(ATP)とが反応し、生成される発光体(オキシルシフェリン)の励起状態から基底状態へ 遷移する際におこる。その発光色や発光強度は温度・溶媒の pH・タンパク質の種類などに依存 し[2-7]、ホタル生物発光の反応過程を詳細に調べることが求められている。

化学反応過程を追跡する有効な実験方法として、はじめに照射するポンプ光により反応を開始し、時間差を置いて照射するプローブ光により反応途中の分子のスペクトル測定を行う超高速時間分解測定が有効である[8]。現在ではこの超高速時間分解測定法のタンパク質反応への応用が進んでいる。しかし、ホタル生物発光のようにタンパク質酵素中でおこる化学反応は、基質・補因子・タンパク質を混ぜると反応がはじまるため、反応開始時刻を正確に決定できない。そこで、光切断によりルシフェリンを生成するケージドルシフェリンの開発を目指した。

2. 研究の目的

既存のケージドルシフェリン[9]は解離速度が遅く、ホタル生物発光の反応追跡には向いていない。さらに、光照射によりルシフェリンをより多く生成するために必要な、照射光の波長・強度・時間に関する情報はほとんどなかった。それは、ケージドルシフェリンの光安定性についての評価方法が定まっていないためである。そこで、本研究では光照射型ケージドルシフェリンに対して、光照射によるケージド基開裂過程の詳細な情報を明らかにし、ケージド化合物の評価方法を確立する。独自に開発した (7-diethylaminocoumarin-4-yl)methyl-caged D-luciferin (DEACM-ケージドルシフェリン) [10]を用いて、ケージルシフェリンの評価方法を確立するとともに、DEACM-ケージドルシフェリンの化学結合開裂のメカニズムを明らかにする。

研究の方法

図1に本研究でのDEACM-ケージドルシフェリンの合成経路を示す。合成したDEACM-ケージド ルシフェリンの純度は qNMR により決定した。先行研究[10]の合成方法とは異なり、化合物1を 出発物質とすることにより、これまでよりも多く(112mg)、さらに純度が約94%のDEACM-ケージ ドルシフェリン 4の合成に成功した[11]。



|図1 7-diethylaminocoumarin-4-yl)methyl-caged D-luciferin (DEACM-ケージドルシフェ |リン)の合成経路 [11]

先行研究[10]では、水銀ランプを用いた光照射により、ケージドルシフェリンから生成するルシフェリンが、さらに照射光を吸収して壊れる可能性が示唆された。水銀ランプは複数の波長を含む光となっているため、ルシフェリンを壊す波長の光を含む可能性がある。そこで、ケージドルシフェリンの光開裂研究に先立ち、照射波長を選択し、ルシフェリン分子の光照射強度・光照射波長・光照射時間に対する安定性の特徴(光褪色量子収率、光褪色断面積)を調べることとした[12]。

図2にpH8でのルシフェリンの吸収スペクトルおよび水銀ランプの相対強度を示す。光照射 波長はルシフェリンの吸収スペクトルおよびケ ージドルシフェリンの理論吸収スペクトル[13] ѷッ゚ヤ゚を用いて、波長選択に から、405nm、 365 nm は はバンドパスフィルタ-光褪色量子収率を決えい 報が必要である。そこで、 coumarin-caged D-luciferin (Excited state) D-luciferin (Excited state) パワーメータを用いて、 実験で用いる照射光 325, 365, 405 nm の強度は **2**84 がわかった。 UV-lig **σ**<sub>A.4</sub>  $\sigma_{A.5}$ 標準的なホタル生物等 光照射後のルシフェリン 溶液と北米産ホタッルのや 川定時がな、スペクトル積

Et<sub>2</sub>N

coumarin-caged D-luciferin

D-luciferin 5

算値から光照射により破壊されずに残ったルシフェリンの分子数を見積もることができる。そこで、水銀ランプを用いて光照射したルシフェリン 溶液に、北米産ホタルルシフェラーゼ、アデノシン三リン酸、Mg<sup>2+</sup>、GTA 緩衝液を加え、pH 8 において発光量を測定した。

図3に光照射によるDEACM-ケージドルシフェリンの光開裂過程を示す。DEACM-ケージドルシフェリンは照射米を吸収することにより、時起状態を

フェリンは照射光を吸収することにより、励起状態を 経由して結合を開裂させ、ルシフェリンを生成する。 1.8 pH 8 (a) 同時に、DEACM-ケージドルシフェリンから副生成物に 1.6 なる光褪色過程と、生成するルシフェリンの光褪色過 1.4 сш 程もあるため、これらの反応過程を考慮する必要があ 1.2 <u>n</u> る。 1.0 CN HO DIAD, PPh<sub>3</sub> Dry THF Et<sub>2</sub>N' Et<sub>2</sub>N 2 7-diethylamino-4-3 hydroxymethylcoumarin 1 CO<sub>2</sub>H D-cysteine CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>-MeOH Et<sub>2</sub>N 6'-[(7-diethylaminocoumarin-4-yl)methoxy]-D-lucifein (DEACM-caged D-luciferin) 4 UV-light 7 OH CO<sub>2</sub>H HO Et<sub>2</sub>N クトルを測定した。pH ごとに得られた X 線吸収スペクトルピーDAddie(in どの炭素の励起状態に対 応するかを調べるため、ルシフェリンアニオンとジアニオンに対して、時間依存密度汎函数法 (TDDFT)計算を実施した。



#### 4. 研究成果

図4に光照射した後のルシフェリンを用いた生物 発光における光子数を示す。光の波長を選択した場 合に比べて、選択せずに水銀ランプの光を直接照射 した場合(no filter)、光照射時間に対してルシフ ェリン分子の壊れる量が最も多い結果となった。一 方、ルシフェリンの吸収ピークに近い 325-nm 光は、 365-nm 光よりもルシフェリンを壊すと予想された が、実際には、365-nm 光のほうがルシフェリン分子 を多く壊すという結果になった。405-nm 光は照射時 間が長くなってもあまりルシフェリンを壊さない ことがわかった。

図4の光子数から、光照射時間に対するルシフェ リンの分子数を得て、光安定性の特徴を定量的に示 す物理量である光褪色量子収率および光褪色断面 積を見積もった。その結果、ルシフェリン の光褪色 断面積はおよそ 1.0-5.0×10<sup>-20</sup> cm<sup>2</sup>であることがわ



かった。また、ルシフェリン の光褪色量子収率は 8×10<sup>-4</sup> であり 、照射波長に依存し がわかった。以上の結果より、ルシフェリン の光破壊量をもっつ とも少なく する波長は 405hm の光照射であると言える。 300 350 400 450

上記の生物発光測定によるルシフェリン分子の定量計測と合成した高純硬เಊウᠮᠠ┉リジドルシフ ェリンを用いて、ケージドルシフェリンの光開裂過程を調べた。純度 94%を考慮した DEACM-ケー

---- 4 min

700

600

**-** 20 min

ジドルシフェリンの濃度 (0.9× 10<sup>-5</sup>、 1.9× 10<sup>-5</sup>、 2.7 × 10<sup>-5</sup>、 3.6 × 10<sup>-5</sup>、 および 4.5 × 10<sup>-5</sup> M) とpH 8における吸光度の関係を図5に示す。光開裂 量子収率を得るためには 325 nm および 405 nm にお ける吸収断面積が必要である。そこで、図5の325 nm および 405 nm のモル吸光係数 (2.12 × 10<sup>4</sup> L/mol cm、1.88 × 10<sup>4</sup> T/ma1 cm) から吸収断両積を沖定し - 0 min た。

図6に光照6.0 ンを用いた生気 5.0 (DEACM-ケー したルシフェ×<sup>4.0</sup> 照射時間と共 🖁 3.0 射時間が 10 分裂 2.0 生成したルショ れることによっ 1.0 nm 光の場合に <sub>0.0</sub> は増加した。

が、ルシフェ

400

500



Wavelength [nm] , 詰果になった。 モル吸光係数、照射強度、照射波長および図6から、DEACM-ケージドルシフェリンから光開裂 によりルシフェリンが生成する速度定数γ<sub>1</sub>、DEACM-ケージドルシフェリンが光褪色を起こし、ル シフェリン以外の副生成物が生成する速度定数γ2、およびルシフェリンが光褪色を起こす速度定 数γ3を見積もることができる。DEACM-ケージドルシフェリンの光解離過程から,反応式は

DEACM - ケージドルシフェリン 
$$\rightarrow$$
 ルシフェリン (1)  
DEACM - ケージドルシフェリン  $\rightarrow$  副生成物 (2)

ルシフェリン→副生成物 (3)となる。DEACM-ケージドルシフェリンの分子数を $c_{cL}$ 、ルシフェリンの分子数を $c_{DL}$ とすると、反 応速度式は

$$\frac{dc_{CL}}{dt} = -\gamma_1 c_{CL} - \gamma_2 c_{CL} \qquad (4)$$
$$\frac{dc_{DL}}{dt} = \gamma_1 c_{CL} - \gamma_3 c_{DL} \qquad (5)$$

となる。

(4) (5) 式から、DEACM-ケージドルシフェリンからルシフェリンが生成する速度定数γ1は、325nm 光の場合は 5.8× 10<sup>-4</sup> s<sup>-1</sup>、405-nm 光の場合は 1.2× 10<sup>-4</sup> s<sup>-1</sup>であることがわかった。また光 開裂量子収率は、325-nm 光の場合は 5.41×10<sup>-4</sup>、405-nm 光の場合は 6.27×10<sup>-5</sup> と決定するこ とができた。すなわち、ケージド化合物の定量的な評価方法を確立することができたと言える。 図7にpH 5,7,および10のpH 5,7,10のルシフェリン炭素原子X線吸収スペクトルをを示す。どのスペクトルにも特徴的なピークが4つあることがわかった。量子化学計算より、ヒドロキシ基の脱プロトン化は、炭素原子X線吸収スペクトルのピークaとピークbのエネルギー差

に反映されることがわかった。このエネルギー差は pH 7 では1.0eV であったが、pH 10 では2.3eV であ った。これは、ヒドロキシ基の脱プロトン化に伴い、 ヒドロキシ基に結合した C 原子の1s 軌道からの励起 エネルギーがレッドシフトするためである。

本研究では、OHまたは 0-に結合した C 原子の 1s 軌 道からの励起に注目した。ルシフェリンのベンゾチ アゾール環の一部であるこの炭素原子に関連する炭 素原子 X 線吸収スペクトルは、共鳴によって記述さ れる電子の非局在化の影響を受ける可能性がある。 特にルシフェリンジアニオンで顕著であると考えら れる。ケージドルシフェリンの光開裂の様に C-0 単 結合が直接切断される場合は、非局在化の影響は少 ないと予想されるため、炭素原子 X 線吸収スペクト ルはより大きく変化することが予想される。

今回の研究ではルシフェリンの光褪色過程を調

ベ、次に DEACM-ケージドルシフェリンの光開裂過程を調べることにより、DEACM-ケージドルシフェリンの化学結合開裂機構を定量的に明らかにすることができた。本研究で確立した方法により、今後新たに開発される光解離型ケージドルシフェリンの統一的な性能評価が可能になった。さらに、時間分解測定における検出方法の一つとして、軟X線を用いた吸収計測利用についての検討を行い、軟X線をプローブ光に用いる可能性を示した。

#### 参考文献

[1] Shimomura, Bioluminescence: Chemical Principles and Methods, World Scientific, New Jersey (2006).

[2] Seliger et al. Arch. Biochem. Biophys. 88, 136 (1960).

[3] Kajiyama et al. Protein Eng. 4, 691 (1991).

[4] Nakatsu et al. Nature 440, 372 (2006).

[5] Ando et al. Nat. Photo. 2, 44 (2008)

[6] Wang et al. Photochem. Photobiol. 87, 846 (2011)

[7] Mochizuki et al. Appl. Phys. Lett. 104, 213704 (2014).

[8] Kosumi et al. Chem. Phys. Lett. 483, 95 (2009)

[9] Shao et al. Chem. Commun. 27, 4028 (2009).

[10] Kurata et al. J. Photochem. Photobiol. B, 189, 81 (2018).

[11] Kumagai et al. J. Photochem. Photobiol. A, 434, 114230 (2023).

[12] Kumagai et al. Chem. Phys. Lett. 792, 139414 (2022).

[13] Usukura et al. Photochem. Photobiol. 96, 805 (2020).

[14] Kumaki et al. J. Chem. Phys. 158, 104201 (2023).

[15] Kudo et al. J. Phys. Chem. A 128, 611 (2024)

[16] Morton et al. Biochemistry 8, 1598 (1969)

[17] Ando et al. Jpn. J. Appl. Phys. 49, 117002 (2010)

[18] M. Hiyama et al. Photochem. Photobiol. 89, 571 (2013).

[19] Nagasaka et al. Chem. Lett. 50, 956 (2021).

[20] Nagasaka et al. J. Chem. Phys. 158, 024501 (2023).





#### 5.主な発表論文等

# 〔雑誌論文〕 計4件(うち査読付論文 4件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 0件)

| 1.著者名  | 4.巻       |
|--|-----------|
| Kudo Yuto, Kumaki Fumitoshi, Nagasaka Masanari, Adachi Jun-ichi, Noguchi Yoshifumi, Koga     | 128       |
| Nobuaki, Itabashi Hideyuki, Hiyama Miyabi  |           |
| 2.論文標題   | 5 . 発行年   |
| Experimental and Theoretical Study for Core Excitation of Firefly Luciferin in Carbon K-Edge | 2024年     |
| Spectra  |           |
| 3.雑誌名  | 6.最初と最後の頁 |
| The Journal of Physical Chemistry A  | 611 ~ 617 |
|  |           |
|  |           |
| 掲載論文のDOI(デジタルオブジェクト識別子)  | 査読の有無     |
| 10.1021/acs.jpca.3c07504   | 有         |
|  |           |
| 「オープンアクセス  | 国際共著      |
| 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   | -         |
|  |           |

| 1.著者名   | 4.巻             |
|---|-----------------|
| Kumagai Ryo、Ono Ryohei、Sakimoto Shu、Suzuki Chiharu、Kanno Ken-ichiro、Aoyama Hiroshi、   | 434             |
| Usukura Junko, Kobayashi Masataka, Akiyama Hidefumi, Itabashi Hideyuki, Hiyama Miyabi |                 |
| 2. 論文標題   | 5 . 発行年         |
| Photo-cleaving and photo-bleaching quantum yields of coumarin-caged luciferin         | 2023年           |
|   |                 |
| 3. 雑誌名  | 6.最初と最後の頁       |
| Journal of Photochemistry and Photobiology A: Chemistry                               | 114230 ~ 114230 |
|   |                 |
|   |                 |
| 掲載論文のDOI(デジタルオブジェクト識別子)   | 査読の有無           |
| 10.1016/j.jphotochem.2022.114230  | 有               |
|   |                 |
| オープンアクセス  | 国際共著            |
| 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  | -               |

| 1.著者名   | 4.巻       |
|---|-----------|
| Ryo Kumagai, Ryohei Ono, Hidefumi Akiyama, Hideyuki Itabashi, Miyabi Hiyama | 791       |
|   |           |
| 2.論文標題  | 5 . 発行年   |
| Photo-bleaching of Firefly Luciferin with UV Irradiation                    | 2022年     |
|   |           |
| 3. 雑誌名  | 6.最初と最後の頁 |
| Chem. Phys. Lett.   | 139414    |
|   |           |
|   |           |
| 掲載論文のDOI(デジタルオブジェクト識別子)   | 査読の有無     |
| 10.1016/j.cplett.2022.139414  | 有         |
|   |           |
| オープンアクセス  | 国際共著      |
| 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  | -         |

| 1.著者名<br>Haruhisa Ogawa, Ryohei Ono, Yoshifumi Noguchi, Nobuo Kitada, Ryohei Saito-Moriya, Shojiro A.<br>Maki, Hidefumi Akiyama, Hideyuki Itabashi, Miyabi Hiyama | 4.巻<br><sup>97</sup> |
|---|----------------------|
| 2.論文標題<br>Absorption Spectra for Firefly Bioluminescence Substrate Analog: TokeOni in Various pH<br>Solutions   | 5 . 発行年<br>2021年     |
| 3.雑誌名   | 6.最初と最後の頁            |
| Photochem. Photobiol.   | 1016-1022            |
| 掲載論文のDOI(デジタルオプジェクト識別子)   | 査読の有無                |
| 10.1111/php.13458   | 有                    |
| オープンアクセス  | 国際共著                 |
| 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  |                      |

#### 〔学会発表〕 計26件(うち招待講演 5件/うち国際学会 4件)

1. 発表者名 Miyabi Hiyama,

#### 2.発表標題

Experimental and theoretical study for photo-cleavage of coumarin-caged luciferin

3 . 学会等名

Joint Meeting of the Tohoku Area Chemistry Societies(招待講演)(国際学会)

4.発表年 2023年

1.発表者名

樋山みやび

2.発表標題 ホタル生物発光基質類似体の理論研究

3.学会等名 生物発光化学発光研究会第38回学術講演会(招待講演)

4.発表年 2023年

1.発表者名

松永 大輝,小野 稜平,小林 真隆,秋山 英文,板橋 英之,樋山 みやび

2.発表標題

レーザーと及びLED光源によるD-Luciferin光破壊条件

3 . 学会等名

第17回分子科学討論会

4 . 発表年 2023年

1.発表者名

熊谷 遼,小野 稜平,菅野 研一郎,青山 洋史,薄倉 淳子,小林 真隆,秋山英文,板橋英之,樋山みやび

## 2.発表標題

クマリンケージドルシフェリンの光開裂過程

# 3.学会等名

第17回分子科学討論会

4.発表年 2023年

# 1. 発表者名

中野 智哉,小野 稜平,菅野 研一郎,青山 洋史,薄倉 淳子,小林 真隆,秋山英文,板橋英之,樋山みやび

#### 2.発表標題

キラルHPLCを用いたDEACMケージドルシフェリンの光解離定量計測

3.学会等名第17回分子科学討論会

笫!/凹刀丁科子的酬

4 . 発表年 2023年

1.発表者名

今西勇輔、小野稜平、中野智哉、松永大輝、小林真隆、秋山英文、板橋英之、樋山みやび

2.発表標題 レーザー及びLED光源を用いたケージドルシフェリンの光開裂

3 . 学会等名 第17回分子科学討論会

4 . 発表年

2023年

1.発表者名 樋山みやび

2.発表標題 生物発光研究と原子分子物理学

3.学会等名 第42回原子衝突若手の会「秋の学校」(招待講演)

4.発表年 2022年

1.発表者名 勝見渓太,菅野研一郎,板橋英之,樋山みやび

2.発表標題

新規光解離型ケージドルシフェリンの開発

3 . 学会等名

日本化学会関東支部 群馬地区研究交流発表会

4.発表年 2022年

### 1.発表者名

工藤優斗,熊木文俊、足立純一,長坂将成,野口良史,古賀信明,板橋英之,樋山みやび

#### 2.発表標題

ホタル生物発光基質D-LuciferinのC1s内殻励起スペクトル測定

3.学会等名 日本化学会関東支部群馬地区研究交流発表会

4.発表年 2022年

#### 1.発表者名

Ryohei Ono, Ryo Kumagai, Ken-ichiro Kanno, Hiroshi Aoyama, Junko Usukura, Masataka Kobayashi, Hidefumi Akiyama, Hideyuki Itabashi, Miyabi Hiyama

2.発表標題

Photo-cleavage quantum yield of coumarin-caged luciferin

#### 3 . 学会等名

The 8th Quantum Science (QS) symposium, ICCMSE 2022-Computational Chemistry and Computational Physics, 2022(招待講演)(国際学会) 4.発表年

2022年

## 1.発表者名

熊谷遼、小野稜平、秋山英文、板橋英之、樋山みやび

2.発表標題

ホタル生物発光基質の光褪色

# 3.学会等名

第16回分子科学討論会

4.発表年 2022年

#### 1.発表者名

Ryo KUMAGAI, Ryohei ONO, Hidefumi AKIYAMA, Hideyuki ITABASHI, Miyabi HIYAMA

#### 2.発表標題

Photo-bleaching of firefly luciferin

#### 3 . 学会等名

37th Symposium on Chemical Kinetics and Dynamics(国際学会)

4.発表年 2022年

# 1.発表者名

Miyabi Hiyama

#### 2.発表標題

Study for firefly bioluminescence related molecules

3 . 学会等名

The 7th Quantum Science (QS) symposium, ICCMSE 2021-Computational Chemistry and Computational Physics(招待講演)(国際学会) 4.発表年

2021年

 1.発表者名 熊谷遼,小野稜平,秋山英文,板橋英之,樋山みやび

2 . 発表標題

UV光によるホタルルシフェリン光分解の定量評価

3.学会等名 第15回分子科学討論会

4.発表年

2021年

1.発表者名

﨑元 柊, 熊谷 遼, 菅野 研一郎, 板橋 英之, 樋山 みやび

2.発表標題

7-(diethylaminocoumarin4-(yl)methyl caged D-luciferin)の合成および吸収・蛍光スペクトル測定

3.学会等名

第81回分析化学討論会

4 . 発表年 2021年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

プレスリリース「ホタルの発光メカニズムを探れ!炭素原子X線吸収計測でルシフェリン分子の構造変化を解明」 【群馬大学HP】https://www.gunma-u.ac.jp/information/175499 【群馬大学理工学部HP】https://www.st.gunma-u.ac.jp/24593 つくばサイエンスニュースHP 記事 https://www.tsukuba-sci.com/?p=14724 6 . 研究組織

| 氏名<br>(ローマ字氏名)<br>(研究者番号) | 所属研究機関・部局・職<br>(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 |
|---------|---------|
|---------|---------|