

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 26 年 5 月 15 日現在

機関番号：32612

研究種目：挑戦的萌芽研究

研究期間：2012～2013

課題番号：24654140

研究課題名(和文) X線自由電子レーザーを用いた非結晶サブミクロン粒子のナノメートル分解能構造解析

研究課題名(英文) Structure analysis of non-crystalline particles with sub-micrometer dimensions using X-ray free electron laser

研究代表者

中迫 雅由 (Nakasako, Masayoshi)

慶應義塾大学・理工学部・教授

研究者番号：30227764

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,000,000円、(間接経費) 900,000円

研究成果の概要(和文)：コヒーレントX線回折顕微鏡法は、レンズが不要なイメージング手法であり、X線自由電子レーザーの持つ強度と空間コヒーレンスの両方を活用することで、結晶化が原理的に不可能または極めて困難な巨大分子・粒子やその集合体などの構造解析に適用できるものと期待されている。本研究では、将来的な分子構造解析の可能性の検討、データ処理や構造解析の新しい方法の提案を行って、結晶化が困難な粒子の構造解析の理論およびソフトウェア基盤構築を試みた。

研究成果の概要(英文)：Coherent X-ray diffraction imaging is a lens-less imaging technique that can visualize the structures of non-crystalline particles with micro- to sub-micrometer dimensions in particular using coherent and intense X-ray pulses provided by X-ray free electron laser. In this research project, we developed theories on three-dimensional images of non-crystalline particles and data processing techniques toward molecular imaging in the future.

研究分野：数物系科学

科研費の分科・細目：物理学・生物物理・化学物理

キーワード：コヒーレントX線回折イメージング X線自由電子レーザー 三次元再構成 非結晶粒子 ナノ構造 シミュレーション 計算物理学 リボソーム

1. 研究開始当初の背景

コヒーレントX線回折顕微鏡法(CXDM: Coherent X-ray Diffraction Microscopy)は、X線自由電子レーザー(XFEL: X-ray Free Electron Laser)の持つ強度と空間コヒーレンスの両方を活用することで、結晶化が原理的に不可能または極めて困難な巨大分子・粒子やその集合体などの構造解析に適用できるものと期待されている。同法は、反復的位相回復アルゴリズムを用いることで、回折パターンから、投影電子密度分布を回復することができるという特徴を持つ。

2012年より、米国でXFEL利用実験が開始されたが、X線に対する電子の散乱断面積の小ささを考慮した将来の高分解能構造解析についての道筋が無く、我が国を含め、現状のままでは、XFEL利用が特定の物理分野等に限られる可能性が否めない。代表者らは、難しいとされてきた液中試料粒子の回折パターンを多数収集して三次元電子密度分布を再構成する方法を開発する過程で(Phys. Rev. E (2011))、十分なXFEL入射強度さえ得られれば、多数の分子複合体が氷包埋された試料から、複合体分子の三次元構造解析が可能ではないかとの着想を得た。

また、2012年のSACLA共用開始以来の実験で明らかとなってきたXFEL-CXDM実験におけるデータ処理や像回復における諸問題を解決して、効率的な利用実験の実用化が望まれるようになった。

2. 研究の目的

本研究は、XFELを用いたCXDMにより、分子量百万~数百万の巨大分子集合体や材料粒子についてのナノメートル分解能での立体構造解析方法の開発を目的とする。現在利用可能なX線自由電子レーザー実機、集光光学系、CCD検出器などの性能とX線散乱での電子の散乱断面積の両者を考慮しながら、試料形態とX線照射野への導入方法を考案し、その実行可能性を大規模なシミュレーションによって確認する。得られた回折パターンから三次元電子密度分布を再構成するために、X線回折の基礎に立ち返った理論と解析手順の構築を行いながら、現在のXFEL光源に対する本提案方法の適用可能性を探る。これと並行して、XFEL-CXDM実験の円滑な実施を目的として、そこで必要となるデータ処理やデータ解析に関わる方法論とプログラムコードの開発も併せて実施する。

3. 研究の方法

(1) 実験条件等を考慮した分子複合体に関するXFEL-CXDI構造解析シミュレーション

XFEL施設SACLAで供給されるX線ビームを空間コヒーレンスを壊さずに集光する場合のX線パルス強度と試料の散乱断面積を考慮して、50Sリボゾーム粒子と水分子から成る系について具体的な原子座標モデルを構築し、回折パターンとそれからの三次元電子密度を

再構成可能か否か検討する。さらに、大腸菌から調製した70Sリボゾームの低温XFEL-CXDM実験を実施し、現在の入射強度と必要な入射強度の差異を明らかにする。

(2) 実用的データ処理プログラムの構築

代表者が開発してきた生体単粒子クライオ試料凍結照射装置を用いたXFEL-CXDM実験では、短時間で数万枚の回折パターンが取得可能である。得られた回折パターンのデータセットに対して、解析に足る回折パターンの自動選別、2台のCCD検出器からのデータ統合、回折パターンの対称性評価、位相回復等の処理過程がある。位相回復では、小角散乱領域の欠落や将来の三次元再構成に向けた構造解析法の試行が必要となっている。これらについて、実用的データ処理プログラムを開発する。

(3) 回折パターンからの位相回復における問題の検討

波長が極端に短い場合、Ewald球は平面に近似できる。一方、現実のXFEL光源からのX線については、極低分解能でしかこの近似は成立しない。このため、高分解能回折パターンに現れるEwald球面上の回折強度のみから構造因子を推定することが不可欠である。球面と平面を結ぶ数学理論に基づいた、より物理数学的方法について考察する。

さらに、小角散乱領域のデータ欠損を補って電子密度投影像を高効率で回復するため、従来提案されてきた暗視野位相回復法に回折パターン対称性を拘束条件に加える方法を考案し、その実用性をシミュレーションで検討する。

4. 研究成果

(1) 実験条件を考慮した分子複合体に関するXFEL-CXDI構造解析シミュレーション

本研究では、現実的なビームサイズ、試料形態や検出器性能を考慮しながら、溶媒中粒子の構造解析プロトコルを拡張した超分子複合体のnm分解能構造解析方法を提案し、その可能性を計算機シミュレーションによって探った。シミュレーションで対象とした生体超分子は、70Sリボソームの構成要素でメッセンジャーRNAの遺伝暗号にしたがってポリペプチド合成をおこなう50Sリボソームサブユニットである。同サブユニット229個を広さ500×500 nm²、厚さ50 nmのアモルファス氷薄膜に埋包した試料について検討した。この試料は、膨大な水分子を含むので、試料全体の散乱断面積は十分大きい。

Ewald球による投影定理の適用制限を考慮し、分解能0.8 nmまでの回折パターンに対して構造解析シミュレーションを行った。0.8 nm分解能での構造解析に必要な配置の異なる

る 50S サブユニット 1832 個を用意し、8 枚の氷薄膜に 229 個ずつと、化学実験で調整可能な濃度(46 mg/ml)で分散させた。試料 1 枚には、約 4.3 億個の水分子と、2.1 千万個の 50S サブユニット原子が含まれている (図 1)。OS 比 4 でポアソンノイズを考慮した場合、0.8 nm 分解能で三次元再構成するには、 5×10^{16} 光子数 / $500 \times 500 \text{ nm}^2$ / パルスの強度が必要であった。

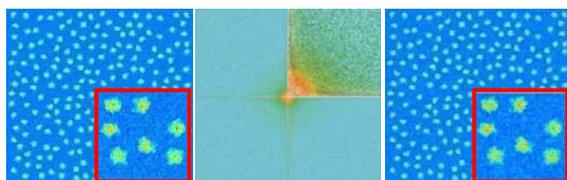


図 1 229 個の 50S サブユニット粒子を氷包埋した試料モデル(左)、その回折パターン(中)と位相回復電子密度図(右)

位相回復によって得た異なる 8 枚の氷薄膜投影像から 1832 個の 50S サブユニット投影像を得 (図 1)、電子顕微鏡分野で開発された単粒子解析の手法に従って 3.2 nm 分解能で初期モデル構築し、分解能を 3.2、1.6、0.8 nm と徐々に上げながら精密化を施して Fourier Shell Correlation で見積もった有効分解能 0.8 nm の最終電子密度モデルを得た。

モデルは結晶構造から計算した 0.8 nm 分解能の電子密度図と良い一致を示し、Crown view と呼ばれる配向で眺めた場合、Crown の先端を形成する 5S ribosomal RNA の特徴的な二重螺旋構造、ペプチジルトランスフェラーゼ反応で合成されたポリペプチド鎖が通り抜けるトンネル等、構造上の特徴が良く再現されていた (図 2)。

一方で、回復された三次元電子密度では、粒子外縁部に存在する ribosome タンパク質の電子密度が一部欠落していた。これは、投影電子密度では、溶媒領域内電子密度分布の揺らぎが投影方向へ積算され、粒子電子密度にも足しままれてしまうためであり、氷の厚さ制御が実験の成否の一要因となることも明らかとなった。



図 2 50S リボゾームの 0.8 nm 分解能三次元再構成電子密度図(左)と結晶構造モデルから計算した電子密度図(中)。XFEL-CXDM 実験で得られた 70S リボゾーム氷包埋試料からの回折パターン(右)。

大腸菌から精製した 70S リボゾームの高濃度試料を作成し、低温 XFEL-CXDI 実験の可能性を調べたが、現状の強度では、分解能 100 nm 程度がせいぜいであり、nm 分解能での構造解析は極めて困難であることが判明した (図 3)。

以上の結果、もし十分な強度の XFEL パルスが照射できれば、超分子複合体の極微量試料懸濁液から、開発してきた湿度制御装置で作成した氷薄膜試料に対して低分解能構造解析を可能とする回折強度データを数十回程度の露光で収集できることが明らかとなった。

(2) 実用的データ処理プログラムの構築

現在、数日間のビームタイムで数万枚の回折パターンが得られ、試料粒子に X 線パルスがヒットする率は粒子散布密度に応じて 20~100% を推移している。このように膨大な回折データを高速かつ自動で処理すべく、以下の機能を持つデータ処理ソフトウェア『四天王』が開発された。

このソフトウェアでは予め各試料の測定前に得た検出器の暗電流強度を各回折パターンから引き去り、十分な小角強度を持つものをヒットパターンとして抽出する。また、ビームタイムの最初に立方形状酸化銅単粒子の回折パターンを関数近似し、各検出器でのビーム中心位置や検出器の相対回転角を決めておく。これらをもとに選択したデータの小角領域回折パターンについて Friedel 則による中心対称性を評価し、先に決定した検出器中心付近で回折パターン毎に微小に揺動するビームの位置を精密化後、2 台の検出器のパターンを一つに統合する、統合パターンのトリミングとビニング処理後、反復的位相回復法による像回復を実施する。

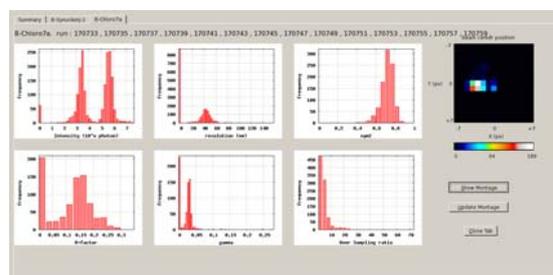


図 3 Graphical User Interface によって運用されている実用的データ処理プログラムの実行結果

このソフトウェア整備により、測定終了後直ちに像回復までの処理を自動で行うことができるようになった。高計算コストルーチンが並列化されているので、計算機上では、回折パターン 1000 枚/15 分で位相回復までの処理が可能である。2013 年 12 月には、入力パ

ラメータなどを極力減じた Graphical User Interface によって運用され (図 3)、処理結果の統計や位相回復画像に容易にアクセスできるので、実験中の試料作成へのフィードバックが可能となっている。

(3)回折パターンからの位相回復における諸問題の検討

XFEL を用いた回折実験は破壊実験であり、1 個の粒子に対するトモグラフィーが不可能なことから、できれば、1 ショットでの回折パターンから高い分解能で三次元構造を回復したい。このため、Ewald 球面上の回折強度と粒子の電子密度の関係についての考察が必要である。第一に、Ewald 球面上の構造振幅のみからの構造因子推定、第二に Ewald 球面上構造因子の逆 Fourier 変換で得られる電子密度と粒子の電子密度との関係である。

第一の問題については未だ明るい見通しが立っていないが、第二の問題に関しては解析的理論展開が可能であり、粒子の電子密度と Ewald 球面上の構造因子から計算される電子密度は、Hermit 行列によって関係づけが可能であった。それゆえ、Ewald 球面上の構造因子を精度良く推定できれば、エルミート行列による線形変換を経由して三次元電子密度を再構成が可能となることが明らかとなり、その実用化の第一歩としてシミュレーションを展開し始めたところである。

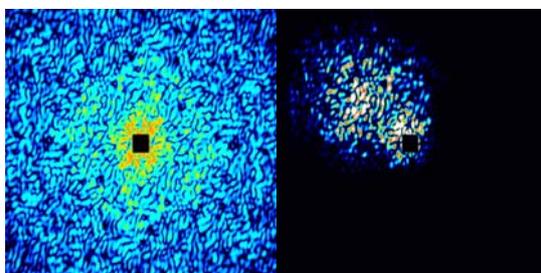


図 4 暗視野像回復法シミュレーションに用いた回折パターン(上左)、暗視野マスクを乗じた回折パターン(上右)、暗視野像回復で得られた電子密度投影図(下左)と暗視野回復像を初期モデルにして回折パターン全体を用いた回復電子密度投影図(下右)。

XFEL-CXDI 実験では、ビームストップ、検出器素子の張り合わせギャップといった幾何学的要因や検出器の飽和等によって、原点および低角度領域の回折パターンを記録できないことが頻繁に起こる。試料外形に関する情

報を含む低角度領域の回折振幅が失われていると、従来の位相回復法では、サポート領域を正確に決定することが難しく、信頼できる像回復が困難になる。この問題を克服するため、高角領域の構造振幅のみから、試料の外形を推定する暗視野位相回復法が提案された。

我々はさらに、回折パターンが有する小角領域の Friedel 対称性が、より効率的な暗視野像回復を可能とすることを見出した。これまでに作成したソフトウェアにこのアイデアを実装した。タンパク質分子構造に関する膨大なシミュレーションによって、従来法からの優位性を示すとともに (図 4)、XFEL-CXDI 実験データに対する暗視野像回復の有効性を明らかにできた。

5. 主な発表論文等

[雑誌論文] (計 11 件)

(1) 原著論文

- ① R. Xu, H. Jiang, C. Song, J. A. Rodriguez, Z. Huang, C.-C. Chen, D. Nam, J. Park, M. Gallagher-Jones, S. Kim, S. Kim, A. Suzuki, Y. Takayama, T. Oroguchi, Y. Takahashi, J. Fan, Y. Zou, T. Hatsui, Y. Inubushi, T. Kameshima, K. Yonekura, K. Tono, T. Togashi, T. Sato, M. Yamamoto, M. Nakasako, M. Yabashi, T. Ishikawa and J. Miao, Single-shot 3D structure determination of nanocrystals with femtosecond X-ray free electron laser pulses. *Nature Communications*, 査読有, 印刷中, 2014.
- ② Y. Sekiguchi, T. Oroguchi, Y. Takayama and M. Nakasako, Data processing software suite SITENNO for coherent X-ray diffraction imaging using X-ray free electron laser SACLA, *Journal of Synchrotron Radiation*, 査読有, 21, 2014, 600-612. doi:10.1107/S1600577514003439
- ③ Y. Takahashi, A. Suzuki, N. Zettsu, T. Oroguchi, Y. Takayama, Y. Sekiguchi, A. Kobayashi, M. Yamamoto and M. Nakasako, Statistical coherent diffraction imaging analysis of shape-controlled nanocrystals with focused hard x-ray free electron laser pulses, *Nano Letter*, 査読有, 13, 2013, 6028-6032. dx.doi.org/10.1021/nl403247x
- ④ M. Nakasako 他19名, KOTOBUKI-1 apparatus for cryogenic coherent X-ray diffraction imaging, *Review of Scientific Instruments*, 査読有, 84, 2013, 093705 (11 pages). doi: 10.1063/1.482212
- ⑤ T. Oroguchi and M. Nakasako, Three-dimensional structure determination protocol for noncrystalline biomolecules using x-ray free-electron laser diffraction

imaging, Physical Review E, 査読有, 87, 2013, 022712 (15 pages).

DOI: 10.1103/PhysRevE.87.021227

- ⑥ Y. Takayama and M. Nakasako, Humidity-controlled preparation of frozen-hydrated biological samples for cryogenic coherent X-ray diffraction microscopy, Review of Scientific Instruments, 査読有, 83, 2012, 054301 (6 pages).
doi: 10.1063/1.4718359
- (2) 解説・総説
- ① 中迫雅由 他 14 名, X線自由電子レーザーを用いた非結晶粒子のコヒーレント X線回折イメージング実験, 日本結晶学会誌, 査読有, 56, 2014, 27-35.
http://www.crsj.jp/digitalBook/CrSJ-56-01/_SWF_Window.html
- ② 中迫雅由, 山本雅貴, 先端的 X線光源による細胞の空間階層イメージング, パリティ, 28 (7), 2013, 16-19.
http://pub.maruzen.co.jp/book_magazine/magazine/parity-back/parity2013/2013_07/13_07_cont.html
- ③ 中迫雅由 他 7 名, コヒーレント X線回折イメージング構造解析理論の開発と展望, 放射光, 査読有, 26, 2013, 11-25.
<http://www.jssr.jp/journal/26-1.html>
- ④ 中迫雅由 他 13 名, X線自由電子レーザーを用いた非結晶粒子のコヒーレント X線回折イメージング実験, オプトロニクス, 368, 2012, 101-106.
<http://www.optronics.co.jp/magazine/opt.php?year=2012&month=8>
- ⑤ 中迫雅由 他 13 名, 非結晶粒子のコヒーレント X線回折イメージング, レーザー研究, 査読有, 40, 2012, 680-686.
http://www.lsj.or.jp/laser/40/40_9.pdf
- [学会発表] (計 37 件)
- (1) 国際会議・学会招待講演
- ① M. Nakasako 他 21 名, Cryogenic CXDI experiments for non-crystalline particles using KOTOBUKI-1 apparatus at SACLA: the present status and future plan, 6-th Workshop on FEL Science, Tainan, Taiwan, 4 November, 2013.
- ② M. Nakasako 他 21 名, Coherent X-ray diffraction imaging of non-crystalline particles with sub-micrometer dimensions, Modeling biomolecular systems in cellular environment, Kyoto, Japan, 31 October, 2013.
- ③ Nakasako 他 19 名, KOTOBUKI-1 apparatus for cryogenic coherent X-ray diffraction imaging at SPring-8 and SACLA, The 7-th Asia Oceania Forum for Synchrotron Radiation Research, Himeji, Japan, 22 September, 2013

- ④ M. Nakasako, Cryogenic X-ray diffraction for illustrating hierarchical structures in cells, International Symposium on Protein Folding and its Biological Significance, Okazaki, Japan, 5 March, 2013.
- ⑤ M. Nakasako 他 14 名, Cryogenic CXDI of non-crystalline particles at SACLA, 4-th Japan-France Joint Seminar, Harima, Japan, 9 January, 2013.
- ⑥ M. Nakasako, 他 3 名, Possibility of CXDI of bio-molecular assemblies using X-ray free-electron laser, 5-th Workshop on FEL Science, Gyeongju, Korea, 29 October, 2012.
- ⑦ M. Nakasako 他 12 名, Cryogenic CXDI of non-crystalline particles at SACLA, COHERENCE 2012, Fukuoka, 18 June, 2012.
- (2) 国内会議・学会招待講演
- ① 中迫雅由, 低温 X線構造解析の展開 蛋白質水和構造解析からコヒーレント X線回折イメージングまで, 超高速光エレクトロニクス研究会・光波シンセシス研究グループ研究会・理研シンポジウム, 和光, 2013 年 12 月 11 日
- ② 中迫雅由, X線自由電子レーザー SACLA で開く新しい構造研究の地平”第 40 回日本臨床バイオメカニクス学会, 神戸, 2013 年 11 月 22 日
- ③ 中迫雅由 他 13 名, クライオ試料照射装置“壽壺号”を用いた SACLA での低温コヒーレント X線回折イメージング実験, 蛋白質科学会, 鳥取, 2013 年 6 月 12 日
- ④ 中迫雅由, SACLA で拓く新しい構造研究, SPring-8 一般公開, 播磨, 2013 年 4 月 27 日
- ⑤ 中迫雅由, 山本雅貴, XFEL コヒーレント X線回折イメージング実験の現状と将来, レーザー学会学術講演会第 33 回年次大会, 姫路, 2013 年 1 月 28 日
- ⑥ 中迫雅由, コヒーレント X線回折イメージング実験における計算機利用” 将来 HCPI 調査研究「アプリ分野」会合, 東京, 2012 年 11 月 20 日
- ⑦ 中迫雅由, SACLA と京ミクロナもの姿と動きを調べるー, 芦屋市市民講座, 芦屋, 2012 年 11 月 17 日
- ⑧ 中迫雅由, コヒーレント X線回折イメージングによる非結晶粒子の構造解析, 計算物質科学イニシアティブシンポジウム, 柏, 2012 年 10 月 23 日
- ⑨ 中迫雅由, SACLA と SPring-8 を利用した非結晶粒子のコヒーレント X線回折イメージング, バイオ産業情報化コンソーシアム, 東京, 2012 年 9 月 26 日
- ⑩ 中迫雅由, X線波の干渉で分子の姿・か

- たちを調べる, 理研/JASRI サイエンスサマーキャンプ, 播磨, 2012年8月1日
- ⑪ 中迫雅由, XFEL のバイオ・イメージング研究への応用 (基調講演), 兵庫県立大学先端技術セミナー2012、姫路、2012年4月27日
- ⑫ 中迫雅由, X線自由電子レーザー (SACLA) を用いたバイオサイエンスの展開, 味の素株式会社イノベーション研究所セミナー, 川崎, 2012年4月10日
- (3) 国際会議・学会口頭・ポスター発表
- ① T. Yoshidome 他3名, Classification protocol of projection images by manifold: Toward analysis of dynamics of particles with coherent x-ray diffraction imaging, Biophysics Society Annual Meeting, San Francisco, USA, February, 2014
- ② A. Kobayashi 他3名, Image reconstruction from diffraction patterns in coherent X-ray diffraction imaging using the dark-field phase-retrieval method, The 7-th Asia Oceania Forum for Synchrotron Radiation Research, Himeji, Japan, 22 September, 2013
- ③ Y. Sekiguchi 他3名, SHITENNO software suite for processing diffraction patterns coherent X-ray diffraction data collected using X-ray free electron laser SACLA, The 7-th Asia Oceania Forum for Synchrotron Radiation Research, Himeji, Japan, 22 September, 2013
- ④ Y. Takayama, 他12名, Humidity-controlled preparation of frozen-hydrated, non-crystalline particles for cryogenic coherent X-ray diffraction imaging, COHERENCE 2012, Fukuoka, 18 June, 2012.
- (4) 国内会議・学会口頭・ポスター発表
- ① 関口優希 他3名, SACLA-CXDI 実験データ処理ソフトウェア「四天王」の現状と将来” (JSR14 学生発表賞受賞) 第27回日本放射光学会年会・放射光科学合同シンポジウム, 広島, 2014年1月13日
- ② 橋本早紀 他4名, CXDI 位相回復の成否評価方法, 第27回日本放射光学会年会・放射光科学合同シンポジウム, 広島, 2014年1月13日
- ③ 小林周 他4名, 中心対称性を考慮したコヒーレントX線回折パターンの暗視野位相回復, 第27回日本放射光学会年会・放射光科学合同シンポジウム, 広島, 2014年1月13日
- ④ 高山裕貴, 他4名, 生体粒子のコヒーレント X 線回折イメージングにおける金コロイド粒子を利用した回折シグナル増幅及び位相決定法の開発, 第27回日本放射光学会年会・放射光科学合同シンポジウム, 広島, 2014年1月13日
- ⑤ 高橋幸生 他8名, XFEL コヒーレント回折イメージングによる金属ナノ粒子の組織と粒度分布の複合解析, 第27回日本放射光学会年会・放射光科学合同シンポジウム, 広島, 2014年1月13日
- ⑥ 中迫雅由 他16名, クライオ試料照射装置”壽壺号”を用いた SACLA でのコヒーレントX線回折イメージング実験の現状, 第27回日本放射光学会年会・放射光科学合同シンポジウム, 広島, 2014年1月13日
- ⑦ 高山裕貴 他14名, Humidity-controlled preparation of frozen-hydrated biological samples for cryogenic coherent X-ray diffraction imaging using XFEL, 第51回日本生物物理学会年会, 京都, 2013年10月28日
- ⑧ 中迫雅由 他12名, クライオ試料照射装置”壽壺号”を用いた SACLA でのコヒーレントX線回折イメージング実験, 第26回日本放射光学会年会・放射光科学合同シンポジウム, 名古屋, 2013年1月14日
- ⑨ 小林周 他3名, 暗視野位相回復法によるコヒーレントX線回折パターンからの像再生(JSR13 学生発表賞受賞), 第26回日本放射光学会年会・放射光科学合同シンポジウム, 名古屋, 2013年1月12日
- ⑩ 関口優希 他3名, クライオ試料固定照射装置を用いて得られる XFEL-CXDI データ処理ソフトウェアの開発(JSR13 学生発表賞), 第26回日本放射光学会年会・放射光科学合同シンポジウム, 名古屋, 2013年1月12日
- ⑪ M. Nakasako 他11名, Cryogenic Coherent X-ray Diffraction Imaging of non-Crystalline Particles using SACLA, 生物物理学会第50回年会, 名古屋, 2012年9月23日
- ⑫ T. Oroguchi and M. Nakasako, A protocol for structure analysis of non-crystalline particles with X-ray free electron laser, 生物物理学会 第50回年会, 名古屋, 2012年9月23日
- [その他]
ホームページ等
<http://www.phys.keio.ac.jp/guidance/labs/nakasako/nakasako-lab.html>
6. 研究組織
(1)研究代表者
中迫雅由 (NAKASAKO Masayoshi)
慶應義塾大学・理工学部・教授
研究者番号: 30227764