

平成 29 年 6 月 20 日現在

機関番号：12601

研究種目：基盤研究(B) (一般)

研究期間：2013～2016

課題番号：25291011

研究課題名(和文)多剤排出輸送体の構造生物学

研究課題名(英文)Structural biology of multidrug transporters

研究代表者

石谷 隆一郎 (Ishitani, Ryuichiro)

東京大学・理学(系)研究科(研究院)・准教授

研究者番号：90361568

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 13,800,000円

研究成果の概要(和文)：多剤排出輸送体は、多様な薬剤を認識し排出することで薬物耐性細胞出現の原因となっている。この幅広い薬剤に対する認識・排出機構の理解は、創薬の観点からも重要である。しかし、膜蛋白質の構造解析は困難であり、近年いくつかの多剤排出輸送体の構造が解明されたが、分解能の低さのため、基質認識など生物学的に重要な点が依然不明のままである。本研究では、多剤排出輸送体として同定され、その後の研究により芳香族アミノ酸も排出する輸送体と判明したYddGの構造機能解析を行った。

研究成果の概要(英文)：Multidrug efflux transporters recognize and export various toxic compounds, thereby conferring antibiotics resistance to the multidrug-resistance pathogens. Understanding of this substrate recognition and export mechanism by multidrug exporters is important from the point of the view of drug discovery. However, the structural analysis of membrane transporters is very difficult. As a result of recent advance of the structural analysis, several crystal structures of multidrug efflux transporters have been determined, but their resolutions were not enough to understand the biologically important aspects, such as the substrate recognition mechanism. In this research project, we performed the structural and functional analyses of YddG, which was initially identified as an efflux pump of toxic compounds, and then shown to export aromatic amino acids by subsequent researches.

研究分野：構造生物学

キーワード：X線結晶構造解析 膜蛋白質 多剤耐性菌 膜輸送体

1. 研究開始当初の背景

多剤排出輸送体は、多様な薬剤を認識し排出することで薬物耐性細胞出現の原因となっている。この幅広い薬剤に対する認識・排出機構の理解は、創薬の観点からも重要である。しかし、膜蛋白質の構造解析は困難であり、近年いくつかの多剤排出輸送体の構造が解明されたが、分解能の低さのため、基質認識など生物学的に重要な点が依然不明のままである。一方で、アミノ酸は栄養源やタンパク質の材料として利用される、すべての生物にとって重要な分子である。しかし有用なアミノ酸も、細胞内に過剰に蓄積すれば薬剤同様有毒であり、代謝阻害や細胞増殖阻害の原因となる。原核生物には、このように細胞内に過剰に蓄積した毒物(抗生物質等薬剤)やアミノ酸を細胞外へと排出することで、過剰な蓄積を防ぐ機構が存在することが知られている。この輸送には、排出輸送体と呼ばれる一群の膜輸送体タンパク質が関わっている。

YddG はアミノ酸排出輸送体の一種として2007年に発見された膜タンパク質であり、同時に細菌の薬剤耐性にもかかわっていると考えられている。YddGの遺伝子を欠損した大腸菌では芳香族アミノ酸の細胞内への過剰な蓄積が見られたことから、YddGはフェニルアラニン等の芳香族アミノ酸を輸送する輸送体であると考えられている。また、YddGを欠損した細菌は除草剤 methyl viologen に対する感受性が増加することから、外来毒物の排出輸送体としても機能している可能性が考えられた。一方で、YddGのアミノ酸排出機構を利用して、芳香族アミノ酸の生産効率を上昇させるツールとしての特許が取得されるなど、微生物を用いたアミノ酸の発酵生産への応用も着目されており、YddGの基質認識と輸送機構の解明は応用面からも重要である。

2. 研究の目的

YddGによる薬物、アミノ酸排出機構を原子レベルで解明することを目的とし、YddGの機能構造解析を行った。

3. 研究の方法

構造解析には、高純度・単分散のサンプルを大量に調製する必要がある。既に遺伝子配列が分かっているYddGに関して、網羅的に発現系を作成し、構造解析に適した系の探索を行った。スクリーニングに関しては、GFP融合蛋白質として標的輸送体を発現させ、精製することなく蛍光を指標として単分散性・安定性を評価できるFSEC法を使用した。これにより同時に多数かつ高速で発現系の評価が可能となる。精製方法に関しても、FSEC法を使用し、安定して可溶化可能な界面活性剤のスクリーニング等を行った。その結果、細菌 *Starkeya novella* 由来のYddGが構造解析に適すると明らかになった。結晶化に関して

は、Lipidic Cubic Phase (LCP)法による結晶化を試みた。LCP法は、キュービック相という特殊な状態の脂質に膜蛋白質を再構成して結晶化を行う方法であり、生体膜に近い環境下で膜蛋白質を結晶化できる等多くのメリットを持つ。特に当研究室の近年の解析結果により、界面活性剤ミセル中に比べ、LCP法による結晶化で分解能が格段に向上する傾向があることが判明している。さらに、大型放射光施設 SPring-8 BL32XUにおいて回折データ測定を行った。位相決定はYddGが構造未知のファミリーに属する新規蛋白質であるため水銀化合物を用いた重原子置換体を用いた単波長/多波長異常分散(SAD/MAD)法により行った。以上の結果、最終的に、2.4 Åという高分解能でYddGの立体構造を解明することに成功した。

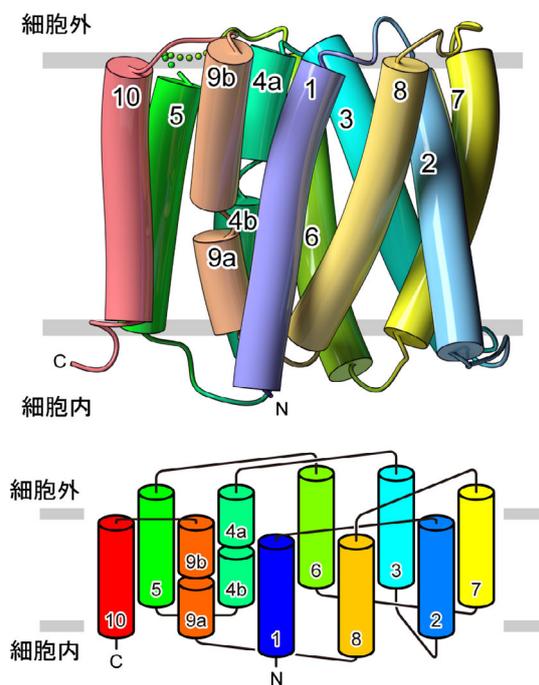


図1. *S. novella* YddGの全体構造

4. 研究成果

構造解析の結果からは、YddGは10の膜貫通ヘリックス(TM1~10、図1)が擬2回対称を持ちつつ、交互に配置するという、極めて特異な新規構造を有することが明らかになった。さらには、これらの膜貫通ヘリックスに囲まれた中央部に大きくぼみ(ポケット)が存在することが明らかになった。このポケットの内部には、親水性アミノ酸残基であるヒスチジンを中心に形成された親水性領域と、疎水性アミノ酸残基であるトリプトファンを中心に形成された疎水性領域が存在していた(図2)。また、このポケットの表面を構成する残基は、異なる生物種のもつYddGの間で保存されており、このポケットが基質認識などYddGの機能上重要な役割に関わっている可能性が示唆された。次に、以上の構造情報に基づいたYddGの生化学的

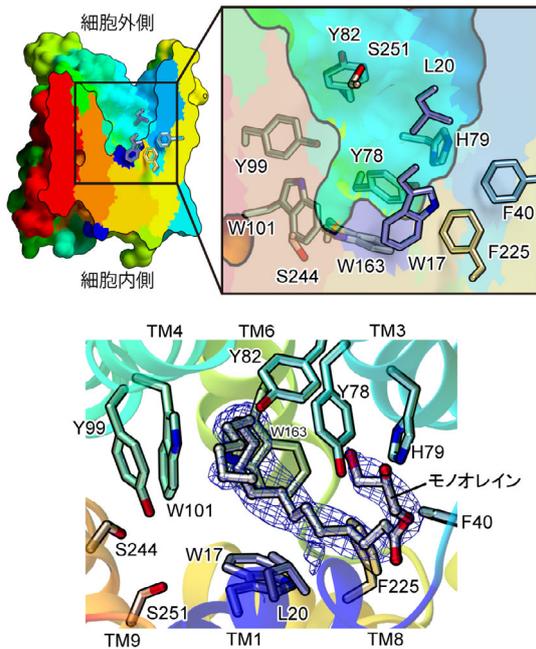


図 2. YddG の基質結合ポケット

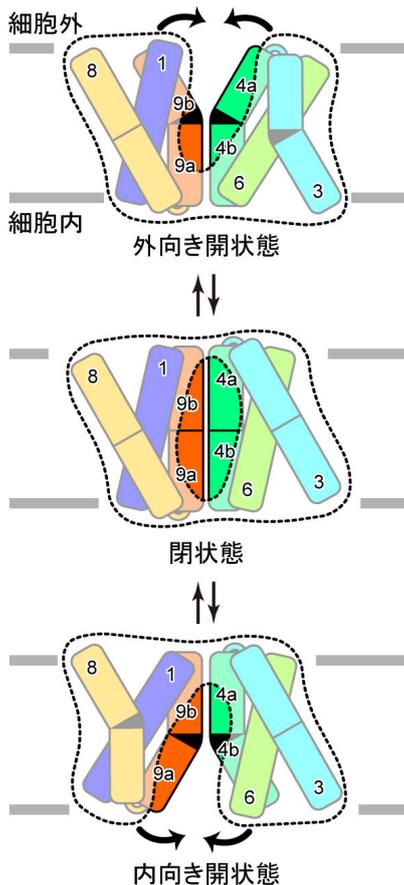


図 3. YddG の構造変化模式図

解析を行った。ポケットを形成するアミノ酸の変異体を作成し、再構成リポソームを用いた輸送体のアミノ酸輸送活性の測定をおこなった。活性測定の結果から、YddG はポケット内部に形成した親水性・疎水性環境とポケ

ットの大きさによってアミノ酸とそれ以外の物質を選択していることが示唆された。また、構造に基づいた機能解析の結果からは、輸送基質に関して、芳香族アミノ酸だけを輸送するのではなく、側鎖の小さいアミノ酸分子も輸送できることが明らかになった。このことは、芳香族アミノ酸のみならず、他の種類のアミノ酸生産においても、YddG が生産効率上昇のためのツールとして利用できる可能性を示している。また、ポケット内部の環境を変化させることで、アミノ酸のみならず、抗生物質などの有用物質の微生物を用いた工業的な発酵生産におけるツールとして応用できる可能性が考えられた。

さらに本研究の結果からは、基質認識に関してだけでなく、YddG がアミノ酸をどのように輸送するかも明らかになった。構造情報に基づく生化学的解析を進めた結果、YddG はポケットを形成する 4 本の膜貫通ヘリックスが折れ曲がることで、「外側に開いた状態」、「閉状態」、「内側に開いた状態」の 3 つの状態を行き来し、アミノ酸を輸送するという YddG の構造変化モデルを提唱した (図 3)。

今回提唱した YddG によるアミノ酸の輸送メカニズムは、これまで類似の報告が無い全く新規のものである。さらに、このメカニズムを基に YddG を構成するアミノ酸残基に変異を導入し、アミノ酸輸送活性が上昇した YddG を作製、アミノ酸生産細菌に導入することによりアミノ酸の工業生産の効率向上につながることを期待される。

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 4 3 件) (全て査読有)

1. Structural Basis for Potent Inhibition of SIRT2 Deacetylase by a Macrocyclic Peptide Inducing Dynamic Structural Change. Yamagata K, Goto Y, Nishimasu H, Morimoto J, Ishitani R, Dohmae N, Takeda N, Nagai R, Komuro I, Suga H, Nureki O, Structure, (2013).

2. Structural and Functional Analyses of DNA-Sensing and Immune Activation by Human cGAS. Kato K, Ishii R, Goto E, Ishitani R, Tokunaga F, Nureki O, PLoS One, 8 e76983 (2013).

3. Structural basis for dynamic mechanism of proton-coupled symport by the peptide transporter POT. Doki S, Kato HE, Solcan N, Iwaki M, Koyama M, Hattori M, Iwase N, Tsukazaki T, Sugita Y, Kandori H, Newstead S, Ishitani R, Nureki O, Proc Natl Acad Sci U S A, 110 11343-8 (2013)

4. Structural Basis for the Counter-Transport Mechanism of a H⁺/Ca²⁺ Exchanger. Nishizawa T, Kita S, Maturana AD, Furuya N, Hirata K, Kasuya G, Ogasawara

- S, Dohmae N, Iwamoto T, Ishitani R, Nureki O, *Science*, 341 168-72 (2013).
5. Screening and X-Ray Crystal Structure-based Optimization of Autotaxin (ENPP2) Inhibitors, Using a Newly Developed Fluorescence Probe. Kawaguchi M, Okabe T, Okudaira S, Nishimasu H, Ishitani R, Kojima H, Nureki O, Aoki J, Nagano T, *ACS Chem Biol*, 8 1713-21 (2013).
6. Structural basis for the drug extrusion mechanism by a MATE multidrug transporter. Tanaka Y, Hipolito CJ, Maturana AD, Ito K, Kuroda T, Higuchi T, Katoh T, Kato HE, Hattori M, Kumazaki K, Tsukazaki T, Ishitani R, Suga H, Nureki O, *Nature*, 496 247-251 (2013).
7. Crystal structure of Cex1p reveals the mechanism of tRNA trafficking between nucleus and cytoplasm. Nozawa K, Ishitani R, Yoshihisa T, Sato M, Arisaka F, Kanamaru S, Dohmae N, Mangroo D, Senger B, Becker HD, Nureki O, *Nucleic Acids Res*, 41 3901-3914 (2013)
8. Crystal structure of Escherichia coli YidC, a membrane protein chaperone and insertase. Kumazaki K, Kishimoto T, Furukawa A, Mori H, Tanaka Y, Dohmae N, Ishitani R, Tsukazaki T, Nureki O, *Sci Rep*, 4 7299 (2014)
9. Structural basis for ion selectivity revealed by high-resolution crystal structure of Mg(2+) channel MgtE. Takeda H, Hattori M, Nishizawa T, Yamashita K, Shah ST, Caffrey M, Maturana AD, Ishitani R, Nureki O, *Nat Commun*, 5 5374 (2014)
10. The non-canonical hydroxylase structure of YfcM reveals a metal ion-coordination motif required for EF-P hydroxylation. Kobayashi K, Katz A, Rajkovic A, Ishii R, Branson OE, Freitas MA, Ishitani R, Ibba M, Nureki O, *Nucleic Acids Res*, 42 12295-12305 (2014)
11. Crystallization and preliminary X-ray crystallographic analysis of YfcM: an important factor for EF-P hydroxylation. Kobayashi K, Suzuki T, Dohmae N, Ishitani R, Nureki O, *Acta Crystallogr F Struct Biol Commun*, 70 1236-1239 (2014)
12. Crystallization and preliminary X-ray diffraction analysis of YidC, a membrane-protein chaperone and insertase from Bacillus halodurans, Kumazaki K, Tsukazaki T, Nishizawa T, Tanaka Y, Kato HE, Nakada-Nakura Y, Hirata K, Mori Y, Suga H, Dohmae N, Ishitani R, Nureki O, *Acta Crystallogr F Struct Biol Commun*, 70 1056-1060 (2014)
13. Structure of Saccharomyces cerevisiae mitochondrial Qri7 in complex with AMP, Tominaga T, Kobayashi K, Ishii R, Ishitani R, Nureki O, *Acta Crystallogr F Struct Biol Commun*, 70 1009-1014 (2014)
14. Expression, purification, crystallization and preliminary X-ray crystallographic analysis of Enpp6, Morita J, Kato K, Mihara E, Ishitani R, Takagi J, Nishimasu H, Aoki J, Nureki O *Acta Crystallogr F Struct Biol Commun*, 70 794-799 (2014)
15. Crystal structure of a claudin provides insight into the architecture of tight junctions, Suzuki H, Nishizawa T, Tani K, Yamazaki Y, Tamura A, Ishitani R, Dohmae N, Tsukita S, Nureki O, Fujiyoshi Y, *Science*, 344 304-307 (2014)
16. Structural basis of Sec-independent membrane protein insertion by YidC, Kumazaki K, Chiba S, Takemoto M, Furukawa A, Nishiyama K, Sugano Y, Mori T, Dohmae N, Hirata K, Nakada-Nakura Y, Maturana AD, Tanaka Y, Mori H, Sugita Y, Arisaka F, Ito K, Ishitani R, Tsukazaki T, Nureki O, *Nature*, 509 516-520 (2014)
17. Crystal structure of Saccharomyces cerevisiae mitochondrial GatFAB reveals a novel subunit assembly in tRNA-dependent amidotransferases, Araiso Y, Huot JL, Sekiguchi T, Frechin M, Fischer F, Enkler L, Senger B, Ishitani R, Becker HD, Nureki O, *Nucleic Acids Res*, 42 6052-6063 (2014)
18. Structural basis for the facilitative diffusion mechanism by SemiSWEET transporter, Lee Y, Nishizawa T, Yamashita K, Ishitani R, Nureki O, *Nat Commun* (2015)
19. Structure and biological function of ENPP6, a choline-specific glycerophosphodiester-phosphodiesterase Morita J, Kano K, Kato K, Takita H, Sakagami H, Yamamoto Y, Mihara E, Ueda H, Sato T, Tokuyama H, Arai H, Asou H, Takagi J, Ishitani R, Nishimasu H, Nureki O, Aoki J, *Sci Rep.*, 6 20995 (2016)
20. Structure and Engineering of Francisella novicida Cas9, Hirano H, Gootenberg JS, Horii T, Abudayyeh OO, Kimura M, Hsu PD, Nakane T, Ishitani R, Hatada I, Zhang F, Nishimasu H, Nureki O, *Cell*, 164 950-961 (2016)
21. Structural Insights into Divalent Cation Modulations of ATP-Gated P2X Receptor Channels, Kasuya G, Fujiwara Y, Takemoto M, Dohmae N, Nakada-Nakura Y, Ishitani R, Hattori M, Nureki O, *Cell Rep.*, 14 932-944 (2016).
22. Outward- and inward-facing structures of a putative bacterial transition-metal transporter with homology to ferroportin, Taniguchi R, Kato HE, Font J, Deshpande CN, Wada M, Ito K, Ishitani R, Jormakka M, Nureki O, *Nat. Commun.*, 6 8545 (2015).

23. Crystal Structure of Staphylococcus aureus Cas9. Nishimasu H, Cong L, Yan WX, Ran FA, Zetsche B, Li Y, Kurabayashi A, Ishitani R, Zhang F, Nureki O, Cell, 162 1113-1126 (2015)
24. Molecular Dynamics of Channelrhodopsin at the Early Stages of Channel Opening. Takemoto M, Kato HE, Koyama M, Ito J, Kamiya M, Hayashi S, Maturana AD, Deisseroth K, Ishitani R, Nureki O, PLoS One, 10 0131094 (2015)
25. Atomistic design of microbial opsin-based blue-shifted optogenetics tools, Kato HE, Kamiya M, Sugo S, Ito J, Taniguchi R, Orito A, Hirata K, Inutsuka A, Yamanaka A, Maturana AD, Ishitani R, Sudo Y, Hayashi S, Nureki O, Nat. Commun., 6 7177 (2015).
26. Structural basis for dynamic mechanism of nitrate/nitrite antiport by NarK, Fukuda M, Takeda H, Kato HE, Doki S, Ito K, Maturana AD, Ishitani R, Nureki O. Nat. Commun., 6 7097 (2015)
27. Crystal Structure and Activity of the Endoribonuclease Domain of the piRNA Pathway Factor Maelstrom, Matsumoto N, Sato K, Nishimasu H, Namba Y, Miyakubi K, Dohmae N, Ishitani R, Siomi H, Siomi MC, Nureki O, Cell Rep, 11 366-375 (2015).
28. Structural Basis for the Catalytic Mechanism of DncV, Bacterial Homolog of Cyclic GMP-AMP Synthase, Kato K, Ishii R, Hirano S, Ishitani R, Nureki O, Structure, 23 843-50 (2015).
29. Structural basis for Na transport mechanism by a light-driven Na pump, Kato HE, Inoue K, Abe-Yoshizumi R, Kato Y, Ono H, Konno M, Hososhima S, Ishizuka T, Hoque MR, Kunitomo H, Ito J, Yoshizawa S, Yamashita K, Takemoto M, Nishizawa T, Taniguchi R, Kogure K, Maturana AD, Iino Y, Yawo H, Ishitani R, Kandori H, Nureki O, Nature, 521 48-53 (2015)
30. Crystal structures of the TRIC trimeric intracellular cation channel orthologues, Kasuya G, Hiraizumi M, Maturana AD, Kumazaki K, Fujiwara Y, Liu K, Nakada-Nakura Y, Iwata S, Tsukada K, Komori T, Uemura S, Goto Y, Nakane T, Takemoto M, Kato HE, Yamashita K, Wada M, Ito K, Ishitani R, Hattori M, Nureki O, Cell Res. 26(12), 1288-1301 (2016)
31. Structural and Functional Analysis of DDX41: a bispecific immune receptor for DNA and cyclic dinucleotide, Omura H, Oikawa D, Nakane T, Kato M, Ishii R, Ishitani R, Tokunaga F, Nureki O, Sci Rep. 6, 34756 (2016)
32. Crystal Structure of Silkworm PIWI-Clade Argonaute Siwi Bound to piRNA, Matsumoto N, Nishimasu H, Sakakibara K, Nishida KM, Hirano T, Ishitani R, Siomi H, Siomi MC, Nureki O, Cell 167(2) 484-497 (2016)
33. Breakpoint Cluster Region-Mediated Inflammation Is Dependent on Casein Kinase II, Meng J, Jiang JJ, Atsumi T, Bando H, Okuyama Y, Sabharwal L, Nakagawa I, Higuchi H, Ota M, Okawara M, Ishitani R, Nureki O, Higo D, Arima Y, Ogura H, Kamimura D, Murakami M, J Immunol. 197(8), 3111-3119 (2016)
34. Linear ubiquitination is involved in the pathogenesis of optineurin-associated amyotrophic lateral sclerosis, Nakazawa S, Oikawa D, Ishii R, Ayaki T, Takahashi H, Takeda H, Ishitani R, Kamei K, Takeyoshi I, Kawakami H, Iwai K, Hatada I, Sawasaki T, Ito H, Nureki O, Tokunaga F, Nat Commun. 7, 12547 (2016)
35. Crystal structure of the plant receptor-like kinase TDR in complex with the TDIF peptide, Morita J, Kato K, Nakane T, Kondo Y, Fukuda H, Nishimasu H, Ishitani R, Nureki O, Nat Commun. 7, 12383 (2016)
36. Structural and functional insights into IZUM01 recognition by JUNO in mammalian fertilization, Kato K, Satouh Y, Nishimasu H, Kurabayashi A, Morita J, Fujihara Y, Oji A, Ishitani R, Ikawa M, Nureki O, Nat Commun. 7, 12198 (2016)
37. LCP crystallization and X-ray diffraction analysis of VcmN, a MATE transporter from Vibrio cholera, Kusakizako T, Tanaka Y, Hipolito CJ, Kuroda T, Ishitani R, Suga H, Nureki O, Acta Crystallogr F Struct Biol Commun. 72(Pt 7), 552-557 (2016)
38. Structural basis for amino acid export by DMT superfamily transporter YddG, Tsuchiya H, Doki S, Takemoto M, Ikuta T, Higuchi T, Fukui K, Usuda Y, Tabuchi E, Nagatoishi S, Tsumoto K, Nishizawa T, Ito K, Dohmae N, Ishitani R, Nureki O, Nature 534(7607), 417-420 (2016)
39. Data processing pipeline for serial femtosecond crystallography at SACLA, Nakane T, Joti Y, Tono K, Yabashi M, Nango E, Iwata S, Ishitani R, Nureki O, J Appl Crystallogr. 49(Pt 3), 1035-1041 (2016)
40. Crystal Structure of Cpf1 in Complex with Guide RNA and Target DNA, Yamano T, Nishimasu H, Zetsche B, Hirano H, Slaymaker IM, Li Y, Fedorova I, Nakane T, Makarova KS, Koonin EV, Ishitani R, Zhang F, Nureki O, Cell 165(4), 949-962 (2016)
41. Structural basis for specific inhibition of Autotaxin by a DNA aptamer, Kato K, Ikeda H, Miyakawa S, Futakawa S, Nonaka Y, Fujiwara M, Okudaira S, Kano K,

- Aoki J, Morita J, Ishitani R, Nishimasu H, Nakamura Y, Nureki O, Nat Struct Mol Biol. 23(5), 395-401 (2016)
42. Mechanisms for Two-Step Proton Transfer Reactions in the Outward-Facing Form of MATE Transporter, Nishima W, Mizukami W, Tanaka Y, Ishitani R, Nureki O, Sugita Y, Biophys J. 110(6), 1346-1354 (2016)
43. Structural Basis for the Altered PAM Specificities of Engineered CRISPR-Cas9. Hirano S, Nishimasu H, Ishitani R, Nureki O, Mol Cell. 61(6), 886-894. (2016)

〔学会発表〕(計13件)

1. Ryuichiro Ishitani, Structural basis for mRNA surveillance by archaeal Pelota and GTP-bound EF1alpha complex. EMBO Conference "Eukaryotic RNA Turnover: From Structural Insights to Diseases", Strasbourg, France (2013年4月21日)
2. 石谷隆一郎, 最先端のマイクロビームラインと計算機シミュレーションを用いた膜輸送体の構造生物学, 蛋白質科学会, 鳥取県鳥取市 (2013年6月12日)
3. Ryuichiro Ishitani, Crystal structure of YidC reveals a membrane protein insertion mechanism, Gordon Research Conference on Ligand recognition & molecular gating, Ventura CA, USA (2014年3月23日)
4. 石谷隆一郎, シグナル伝達にかかわる因子 Autotaxin の構造ベース創薬, 日本薬学会, 熊本県熊本市 (2014年3月30日)
5. Ryuichiro Ishitani, Crystal structure of channelrhodopsin - a light-gated cation channel -, 16th International Congress on Photobiology, Argentina (2014年9月8日)
6. 石谷隆一郎, 炎症応答に関わる因子の構造生物学 Cyclic GMP-AMP 合成酵素の結晶構造, 第87回日本生化学会大会シンポジウム, 国立京都国際会館, 京都府京都市 (2014年10月16日)
7. 石谷隆一郎, 炎症応答に関わる因子とその機能をモデュレートする化合物の構造生物学 - Cyclic GMP-AMP 合成酵素の結晶構造 - 第37回日本分子生物学会年会ワークショップ, パシフィコ横浜会議センター, 神奈川県横浜市 (2014年11月25日)
8. 石谷隆一郎, 先端放射光を用いたチャネル・トランスポーターの高分解能構造解析と分子機構の解明, 日本放射光学会, 立命館大学びわこ・くさつキャンパス (2015年1月11日)
9. 石谷隆一郎, プロトンで駆動されるトランスポーターの分子機構, 分子研研究会「膜タンパク質内部のプロトン透過を考える」岡崎コンファレンスセンター, 愛知県岡崎市 (2015年4月20日)

10. Ryuichiro Ishitani, Structural Basis for Dynamic Mechanism of Nitrate/Nitrite Antiport by NarK, GRC Mechanisms of Membrane Transport, Lewiston, ME, USA (2015年6月28日)
11. Ryuichiro Ishitani, Molecular Mechanisms of Membrane Transporters, The 13th Conference of the Asian Crystallographic Association, Kolkata, India (2015年12月5日)
12. Ryuichiro Ishitani, Structural basis for amino acid export by DMT superfamily transporter YddG, GRC Membrane Transport Proteins, Lucca, Italy (2016年6月12日)
13. 石谷隆一郎, 膜輸送体の分子メカニズム, 分子生物学会第39回年会, パシフィコ横浜, 神奈川県横浜市 (2016年11月30日)

〔その他〕

ホームページ等
<http://www.nurekilab.net/>

6. 研究組織

(1) 研究代表者

石谷 隆一郎 (ISHITANI, Ryuichiro)
東京大学・大学院理学系研究科・准教授
研究者番号: 90361568