

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 28 年 6 月 27 日現在

機関番号：32629

研究種目：挑戦的萌芽研究

研究期間：2013～2015

課題番号：25560420

研究課題名(和文)小胞体エンドマンノシダーゼの発見と糖タンパク質品質管理に対する意義

研究課題名(英文)Discovery of ER-endomannosidase and its importance on glycoprotein quality control

研究代表者

戸谷 希一郎(Totani, Kiichiro)

成蹊大学・理工学部・准教授

研究者番号：80360593

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 2,900,000円

研究成果の概要(和文)：我々は以前に小胞体内にエンドマンノシダーゼ活性を見出した。小胞体エンドマンノシダーゼは糖タンパク質フォールディング機構「カルネキシン/カルレティキュリンサイクル」からアンフォールド糖タンパク質を離脱させる重要な役割を担うため、我々は本酵素の機能解析に資する阻害剤と基質を合成した。またER-EMの活性本体を探索すべく、blue native PAGE と MS/MS 解析を組み合わせて検討した。さらに ER-EM の候補酵素のリコンビナント体を調製し、候補酵素が小胞体に局在することも明らかにした。加えてER-EMの機能に関連するカルレティキュリンおよびUGGTの特異性解析も併せて行った。

研究成果の概要(英文)：We previously have found an endomannosidase (EM) activity in the endoplasmic reticulum (ER). Since ER-EM will play important roles for releasing unfolded glycoproteins from the folding system, calnexin/calreticulin cycle, herein we synthesized inhibitors and substrates contributing functional analysis of this enzyme. To explore the origin of ER-EM activity, we examined blue native PAGE with MS/MS analysis. Moreover, we generated a recombinant enzyme of ER-EM candidate, resulted in the ER-localization of the candidate enzyme was also elucidated. Additionally, specificity analyses of calreticulin and UGGT that are related to functions of ER-EM, were also carried out.

研究分野：糖質化学

キーワード：糖鎖 酵素 合成化学 タンパク質品質管理

1. 研究開始当初の背景

申請者はタンパク上の糖鎖が制御する糖タンパク質品質管理 [Semin. Cell Dev. Biol. 21, 500-511 (2010)] の解明を目指して合成糖鎖基質を用いた分子レベル解析に取り組み、一定の成果を挙げてきた [Angew. Chem. Int. Ed. 2005, 44, 7950. J. Biol. Chem. 2006, 281, 31502. J. Am. Chem. Soc. 2008, 130, 2101. Biochemistry 2009, 48, 2933. Glycobiology, 2013, 23, 121.]. しかしながら本機構の中心として高次構造の折り畳みとチェックを繰り返すカルネキシンサイクルから、不良糖タンパク質が離脱する機構はいまだに不明である。この離脱の駆動力の解明は、細胞機能の維持に重要な不良糖タンパク質分解の理解に繋がる。最近、我々はマウス肝臓から遠心分画した小胞体画分中に、Glc₁Man₆GlcNAc₂型糖鎖をもつ不良糖タンパク質のモデル合成基質に対して、GlcMan 残基を一挙に切断するエンドマンノシダーゼ活性を発見した。エンドマンノシダーゼはゴルジ体に存在すると報告されている酵素 [Biochimie 2005, 87, 169.] であるが、小胞体型のそれはゴルジ型と異なり、活性発現には糖鎖部以外にある程度の疎水性をもつアグリコンが必要なことも分かった。これは当該酵素が不良糖タンパク質のみに作用することを示唆している。また本酵素活性はカルネキシンサイクルに認識されない糖鎖構造を生成するため、本サイクルからの離脱の駆動力となりうる。こうした背景のもと、本酵素の同定と機能解析を通して、不良糖タンパク質がカルネキシンサイクルから離脱する不明なメカニズムを明らかにできるものと確信し、本研究の立案に至った。

2. 研究の目的

我々は独自の合成糖鎖プローブを用いて、小胞体内の糖タンパク質糖鎖に作用する新規なエンドマンノシダーゼ様活性を発見した。本活性はこれまで不明であった糖タンパク質折り畳み促進機構から不良糖タンパク質が離脱する際の駆動力を矛盾無く説明するものである。

本研究の目的は、第一に当該活性に対する阻害剤を合成すること、第二に小胞体エンドマンノシダーゼの同定を行うこと、第三に当該酵素の活性測定に資する小分子基質の合成を行うことである。最終的には本酵素に係る糖タンパク質品質管理の新しい作用機序を提唱を目指す。

3. 研究の方法

先行実験において当該酵素の阻害剤として機能する Glc-isofagomine 骨格を基に、酵素の機能解析に資する多点認識型阻害剤の合成を行った。また細胞状態の違いによるエンドマンノシダーゼの活性を簡便に検出するため、別途、シンプルな構造の汎用性小分子基質の合成も行った。一方、マウス肝臓から抽出した小胞体画分を、タンパク質高次構

造を維持したまま電気泳動可能な Blue Native PAGE 法を用いてゲル内で分離し、各バンド由来タンパク質の酵素活性を検証することにより、標的酵素バンドの絞り込みを行った。次いで標的バンド内のタンパク質を質量分析計によって MS/MS 解析することにより、小胞体エンドマンノシダーゼの同定を試みた。また別途、活性本体候補の遺伝子をデータベースより選定し、この遺伝子を導入した細胞を作成し、リコンビナント酵素の発現を検討した。さらに標的酵素の細胞内局在を評価した。

4. 研究成果

(1) 小胞体エンドマンノシダーゼの多点認識型阻害剤および小分子基質の合成

これまでに初期的知見を得た小胞体エンドマンノシダーゼの基質特異性解析から、本酵素は3分岐高マンノース糖鎖の A-アーム糖鎖 [(Glc α 1-2Glc α 1-3)Glc α 1-3Man α 1-2Man α 1-2Man] のうち Glc α 1-3Man 構造、およびアグリコンに存在する疎水性パッチを多点認識する性質が明らかになった。そこで本研究ではこの基質特異性を基に、シンプルな構造をもつ阻害剤および基質の合成を試みた。阻害剤の設計は糖鎖認識部として Glc α 1-3Man 構造を、アグリコン認識部として Fmoc 基を選定し、その両者を適当な長さのエチレングリコールリンカーで連結して多点認識させるというものである。小胞体エンドマンノシダーゼに特有の多点認識能を利用することで、標的酵素の阻害に対する選択性を高める設計とした。また共存するグルコシダーゼ II に対する耐性を付与すべく、末端 Glc 残基の 3-OH 基にプロピル基を導入した。さらに標的酵素自身による加水分解を避けるべく、還元末端 Man 残基とアグリコンの結合様式を β -結合とした。実際、合成した化合物の小胞体画分内における標的酵素に対する阻害能を検証したところ、単純な Glc α 1-3Man と比較して、本化合物の阻害能は圧倒的に高いことが分かった。また、共存するグルコシダーゼ II に対する耐性試験において、本化合物は分解を受けないことも明らかとなった。以上により、細胞内で小胞体エンドマンノシダーゼの活性のみを選択的に阻害し、その生理的機能を明確にする要素技術が確立された。

次いで標的酵素に選択的に認識される阻害剤の構造を基に、小分子型基質の合成も併せて試みた。具体的には小胞体エンドマンノシダーゼによる切断箇所を含む Glc α 1-3Man α 1-2Man 構造と疎水性 Fmoc 基の間をエチレングリコールで連結した化合物を合成した。これを小胞体画分に添加したところ、標的酵素による加水分解が進行し、本化合物が小胞体エンドマンノシダーゼの基質になりうるということが分かった。これにより、標的酵素の性状解析を支える基質の供給法を大幅に簡便化することができた。

(2) 小胞体エンドマンノシダーゼの活性本体の探索研究

標的酵素を含む小胞体画分から活性本体を同定すべく、Blue Native PAGE による分画を行った。次いで分画されたバンドを切り出し、ゲル片内での標的酵素活性を検証して、活性を有する分子量領域を絞り込んだ。さらにそれらのゲル片から抽出したタンパク質を SDS-PAGE 続く Western Blotting によって分析することで、標的酵素が 50 kDa 付近の分子量を有することを明らかにした。この標的バンドの MS/MS 解析は、いまだ検討中であるが、標的酵素の同定に目処がつけられたものと考えている。

一方、相補的な取り組みとして遺伝子データベースより、標的酵素をコードした遺伝子と推測される機能未知のものをピックアップし、別途、培養細胞に導入してリコンビナント酵素の発現を検討した。その結果、当該遺伝子を導入した細胞内では、小胞体エンドマンノシダーゼの活性が有意に上昇することが分かった。また、発現した候補酵素が細胞内で小胞体に局在することを明らかにした。以上により、小胞体エンドマンノシダーゼの活性本体の探索は概ね完了したものの評価している。

(3) カルレティキュリンのアグリコン特異性解析

小胞体エンドマンノシダーゼと $\text{Glc1Man}_9\text{GlcNAc}_2(\text{G1M9})$ 型糖タンパク質を競合するカルレティキュリンは、レクチン様分子シャペロンとして小胞体内の糖タンパク質品質管理に関与している。G1M9 糖タンパク質のカルレティキュリンからグルコシダーゼ II への受け渡し機構は、小胞体エンドマンノシダーゼの機能を理解する上で、相補的な事象として検証すべきものと考えた。そこで化学合成した G1M9 糖鎖のアグリコン部に、タンパク質の様々な折りたたみ状態を模倣した疎水性の異なる部位を導入した糖鎖リガンド群を調製し、リコンビナントカルレティキュリンとの相互作用解析を行った。その結果、カルレティキュリンはリガンドのアグリコン部の疎水性が低下すると、結合能が低下することが分かった。これは糖タンパク質のカルレティキュリンからグルコシダーゼ II への受け渡しが、糖タンパク質のフォールディングに伴う表面疎水性の低下と連動することを示唆している。この仮説を検証すべく G1M9 糖鎖を有する糖タンパク質 IgY をモデルとして、多様な変性処理によってタンパク部分のフォールディング度合いを段階的に変化させた糖タンパク質型リガンドを調製した。これらのカルレティキュリンへの結合能を比較したところ、タンパク部分の変性度合いが増すにつれてカルレティキュリンとの結合能が高くなることが分かった。これらの結果は前述の受け渡し機構に関する

仮説を支持するものである。

(4) UGGT のペプチド特異性解析

UGGT は小胞体内で $\text{Man}_9\text{GlcNAc}_2$ 型糖タンパク質を認識し、そのフォールディング状態をセンシングしてミスフォールディング体のみの特異的にグルコースを転移するフォールディングセンサー酵素である。UGGT の生成物は小胞体エンドマンノシダーゼの基質となるため、その特異性を正しく理解することは、標的酵素への基質供給機構の理解につながるものと考えた。そこで本研究では UGGT のペプチド特異性を解析すべく、多様なペプチド配列をもつキトビオースペンタペプチド型阻害剤を合成した。一連の化合物の UGGT に対する阻害能を比較したところ、本酵素は糖鎖付加部位の Asn 残基 C 末端に結合する Ser 残基を特異的に認識することが分かった。これらの結果はタンパク質が本質的に有するペプチド配列の違いによって、糖タンパク質品質管理の稼働状況が変化することを示唆している。

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 件)

1. Makoto Hirano, Yuka Adachi, Yukishige Ito, Kiichiro Totani, Calreticulin discriminates the proximal region at the N-glycosylation site of $\text{Glc1Man}_9\text{GlcNAc}_2$ ligand, *Biochemical and Biophysical Research Communications*, **466**, 350-355 (2015). 査読有り
DOI: 10.1016/j.bbrc.2015.09.026

2. Kiichiro Totani, Yuki Shinoda, Masaaki Shiba, Shogo Iwamoto, Akira Koizumi, Yuji Matsuzaki, Makoto Hirano, Silyl-assisted 1,2-cis- α -glucosylation for the synthesis of a triglucoside moiety in high-mannose-type oligosaccharides, *RSC Advances*, **5**, 75918-75922 (2015). 査読有り
DOI: 10.1039/C5RA16659D

3. Makoto Hirano, Yuki Kato, Ayami Imagawa, Kiichiro Totani, Analytical method for determining relative chaperone activity using an ovalbumin-conjugated column, *Biochemical and Biophysical Research Communications*, **456**, 333-338 (2015). 査読有り
DOI: 10.1016/j.bbrc.2014.11.081

4. Takaya Kudo, Makoto Hirano, Toshihiro Ishihara, Shun Shimura, Kiichiro Totani, Glycopeptide probes for understanding peptide specificity of the folding sensor enzyme UGGT, *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, **24**, 5563-5567 (2014). 査読有り
DOI: 10.1016/j.bmcl.2014.11.013

〔学会発表〕(計 35 件)

1. Kiichiro Totani, Makoto Hirano, Yukishige Ito, Chemical approaches for connecting missing links in discrimination between folded and unfolded glycoprotein in the ER, *23rd International Symposium on Glycoconjugates*, at Hotel Le Meridien Lav Sprit, Sprit (Croatia) 2015. 9. 15 (Tue)~9. 20 (Sun)

2. Makoto Hirano, Chie Wtanabe, Yukishige Ito, Spencer J. Williams, Kiichiro Totani, Biological significance of endomannosidase activity in the endoplasmic reticulum, *23rd International Symposium on Glycoconjugates*, at Hotel Le Meridien Lav Sprit, Sprit (Croatia) 2015. 9. 15 (Tue)~9. 20 (Sun)

3. Taiki Kuribara, Makoto Hirano, Spencer J. Williams, Yukishige Ito, Kiichiro Totani, Two independent pathways on mannose trimmings in the ER glycoprotein quality control, *23rd International Symposium on Glycoconjugates*, at Hotel Le Meridien Lav Sprit, Sprit (Croatia) 2015. 9. 15 (Tue)~9. 20 (Sun)

4. Makoto Hirano, Chie Watanabe, Yukishige Ito, Kiichiro Totani, Biological significance of an endomannosidase found in the endoplasmic reticulum: triaging Glc1Man9GlcNAc2-glycoproteins, *The 4th Joint Austria/Japan Seminar on Comparative and Developmental Glycobiology* at Hotel Le Meridien Lav Sprit, Sprit (Croatia) 2015. 9. 14 (Mon)~9. 15 (Tue)

5. 戸谷希一郎, 工藤貴弥, 平野真, 石原俊洋, 志村俊, 糖ペプチドプローブを用いた糖タンパク質折り畳みセンサー酵素 UGGT のペプチド特異性解析, 第34回日本糖質学会年会 於: 東京大学安田講堂(東京) 2015. 7. 31 (金)~8. 2 (日)

6. 栗原大輝, 平野真, 伊藤幸成, 戸谷希一郎, 小胞体における独立した2つのマンノーストリミング経路, 第34回日本糖質学会年会 於: 東京大学安田講堂(東京) 2015. 7. 31 (金)~8. 2 (日)

7. 平野真, 渡邊千恵, 伊藤幸成, Spencer J. Williams, 戸谷希一郎, 小胞体エンドマンノシダーゼは糖タンパク質をトリアージする, 第34回日本糖質学会年会 於: 東京大学安田講堂(東京) 2015. 7. 31 (金)~8. 2 (日)

8. 平野真, 渡邊千恵, 伊藤幸成, S. J. Williams, 戸谷希一郎, 糖タンパク質をトリアージする小胞体エンドマンノシダーゼ, 日本化学会第95春季年会 於: 日本大学・船橋キャンパス(千葉) 2015. 3. 26 (木)~3. 29 (日)

(日)

9. 栗原大輝, 平野真, 伊藤幸成, 戸谷希一郎, マンノシダーゼ類の選択的阻害に基づく小胞体糖鎖プロセッシング解析, 日本化学会第95春季年会 於: 日本大学・船橋キャンパス(千葉) 2015. 3. 26 (木)~3. 29 (日)

10. Kiichiro Totani, Makoto Hirano, Yuka Adachi, Glycoprotein folding influences on its association with lectin-like molecular chaperone calreticulin, *Joint Meeting of the Society for Glycobiology and the Japanese Society of Carbohydrate Research*, at Hilton Hawaiian Village (USA), 2014. 11. 16 (Sun) ~ 11.19 (Wed)

11. Makoto Hirano, Chie Wtanabe, Karen Kubo, Yukishige Ito, Spencer J. Williams, Kiichiro Totani, Biological function of endomannosidase activity found in the endoplasmic reticulum, *Joint Meeting of the Society for Glycobiology and the Japanese Society of Carbohydrate Research*, at Hilton Hawaiian Village (USA), 2014. 11. 16 (Sun) ~ 11.19 (Wed)

12. Taiki Kuribara, Makoto Hirano, Kiichiro Totani, Analysis of glycan processing in the endoplasmic reticulum based on selective inhibitor of mannosidases, *Joint Meeting of the Society for Glycobiology and the Japanese Society of Carbohydrate Research*, at Hilton Hawaiian Village (USA), 2014. 11. 16 (Sun) ~ 11.19 (Wed)

13. Masaaki Shiba, Kodai Iwata, Yuki Shinoda, Makoto Hirano, Kiichiro Totani, Synergistic improvement in chemical synthesis of high-mannose glycans, *Joint Meeting of the Society for Glycobiology and the Japanese Society of Carbohydrate Research*, at Hilton Hawaiian Village (USA), 2014. 11. 16 (Sun) ~ 11.19 (Wed)

14. 栗原大輝, 平野真, 戸谷希一郎, 選択的阻害剤が明かす小胞体でのマンノーストリミング, *GlycoTOKYO2014 シンポジウム* 於: 千葉大学園芸学部キャンパス(千葉) 2014. 11. 8 (土)

15. 平野真, 渡邊千恵, 戸谷希一郎, 不良糖タンパク質をトリアージする小胞体エンドマンノシダーゼ, *GlycoTOKYO2014 シンポジウム* 於: 千葉大学園芸学部キャンパス(千葉) 2014. 11. 8 (土)

16. 栗原大輝, 平野真, スペンサー J. ウィリアムズ, 戸谷希一郎, 選択的阻害剤が駆使した小胞体マンノシダーゼ EDEM の機能解析, 第87回日本生化学会大会 於: 国立京都国際会館(京都) 2014. 10. 15 (水)~10. 18 (日)

(土)

17. 平野真, 戸谷希一郎, エンドサイトーシス受容体メガリンの細胞質領域における相互作用, 第87回日本生化学会大会 於: 国立京都国際会館(京都) 2014. 10. 15(水)~10. 18(土)

18. Kiichiro Totani, Chemical approaches for connecting missing links in glycoprotein quality control, *Third Japanese-Swiss Chemical Biology Symposium* at University of Bern, Bern (Swiss) 2014. 10. 02 (Thu)~10. 03 (Fri)

19. 戸谷希一郎, 平野真, 足立優花, 伊藤幸成, カルレティキュリンのフォールディング識別能, 第33回日本糖質学会年会 於: 名古屋大学豊田講堂(愛知) 2014. 8. 10(日)~8. 12(火)

20. 平野真, 渡邊千恵, 久保佳蓮, 伊藤幸成, Spencer J. Williams, 戸谷希一郎, 小胞体に見出されたエンドマンノシダーゼ活性の解析, 第33回日本糖質学会年会 於: 名古屋大学豊田講堂(愛知) 2014. 8. 10(日)~8. 12(火)

21. 柴正朗樹, 岩田昂大, 篠田佑樹, 平野真, 戸谷希一郎, 高マンノース型糖鎖合成における効率化に関する研究, 第33回日本糖質学会年会 於: 名古屋大学豊田講堂(愛知) 2014. 8. 10(日)~8. 12(火)

22. 栗原大輝, 平野真, Spencer J. Williams, 戸谷希一郎, 小胞体マンノシダーゼ類に対する選択的阻害剤の探索, 第33回日本糖質学会年会 於: 名古屋大学豊田講堂(愛知) 2014. 8. 10(日)~8. 12(火)

23. 栗原大輝, 平野真, Spencer J. Williams, 戸谷希一郎, 小胞体マンノシダーゼ類に対する選択的阻害剤の探索, 第9回日本ケミカルバイオロジー学会年会 於: 大阪大学豊中キャンパス(大阪) 2014. 6. 11(水)~6. 13(金)

24. 平野真, 渡邊千恵, 戸谷希一郎, 小胞体におけるエンドマンノシダーゼ活性の探索, 第9回日本ケミカルバイオロジー学会年会 於: 大阪大学豊中キャンパス(大阪) 2014. 6. 11(水)~6. 13(金)

25. 柴正朗樹, 岩田昂大, 平川晃平, 篠田佑樹, 平野真, 戸谷希一郎, 高マンノース型糖鎖合成における効率化に関する研究, 第67回有機合成化学協会関東支部シンポジウム 於: 慶應義塾理工学部(神奈川) 2014. 5. 17.(土)

26. 齋藤信彦, 久保佳蓮, 平野真, 戸谷希一郎, 小胞体エンドマンノシダーゼに対する小

分子基質の合成研究, 日本化学会第94春季年会 於: 名古屋大学・東山キャンパス(愛知) 2014. 3. 27(木)~3. 30(日)

27. 平野真, 足立優花, 伊藤幸成, 戸谷希一郎, カルレティキュリンのアグリコン特異性解析, 日本化学会第94春季年会 於: 名古屋大学・東山キャンパス(愛知) 2014. 3. 27(木)~3. 30(日)

28. 足立優花, 平野真, 伊藤幸成, 戸谷希一郎, アグリコンの疎水性に着目したカルレティキュリンと Glc1Man9GlcNAc2 誘導体との相互作用解析, 第36回日本分子生物学会年会 於: 神戸ポートアイランド(兵庫) 2013. 12. 3(火)~12. 6(金)

29. 栗原大輝, 平野真, 伊藤幸成, 戸谷希一郎, 小胞体マンノシダーゼ類に対する選択的阻害剤の探索, *GlycoTOKYO2013 シンポジウム* 於: 成蹊大学4号館ホール(東京) 2013. 10. 19(土)

30. 工藤貴弥, 石原俊洋, 志村俊, 平野真, 戸谷希一郎, UGGTのアグリコン特異性解析を志向した糖ペプチドの合成研究, *GlycoTOKYO2013 シンポジウム* 於: 成蹊大学4号館ホール(東京) 2013. 10. 19(土)

31. 戸谷希一郎, 合成小分子が拓くタンパク質表面における糖鎖機能の分子基盤, 第65回コロイドおよび界面化学討論会「バイオナノ界面の新潮流」 於: 東京理科大学(東京) 2014. 9. 3.(水)

32. 工藤貴弥, 石原俊洋, 平野真, 戸谷希一郎, UGGTのアグリコン特異性解析を志向した10. 糖ペプチド型阻害剤の合成研究, 第32回日本糖質学会年会 於: 東大阪国際交流センター(大阪) 2013. 8. 5(月)~8. 7(水)

33. 戸谷希一郎, 渡邊千恵, 齋藤信彦, 平野真, 伊藤幸成, Spencer J. Williams, 小胞体エンドマンノシダーゼの機能解析, 第32回日本糖質学会年会 於: 東大阪国際交流センター(大阪) 2013. 8. 5(月)~8. 7(水)

34. Kiichiro Totani, Chemical approaches toward understanding of ER endomannosidase, *Third Joint Austria/Japan Seminar on Comparative and Developmental Glycobiology* at RIKEN, Wako (Japan) 2013. 7. 01 (Mon)~7. 03 (Wed)

35. 戸谷希一郎, 渡邊千恵, 齋藤信彦, 平野真, 伊藤幸成, 合成基質を用いた小胞体エンドマンノシダーゼの機能解析, 第8回日本ケミカルバイオロジー学会年会 於: 東京医科歯科大学 M&D タワー鈴木章夫記念講堂(東京) 2013. 6. 19(水)~6. 21(金)

〔図書〕(計 3 件)

1. 岩本将吾, 松尾一郎, 戸谷希一郎, 糖タンパク質品質管理の稼働状況を知る～化学合成基質による糖鎖プロファイルの再構成～, *糖鎖の新機能開発・応用ハンドブック*; 秋吉一成 監修; NTS: 東京, 2015; pp350-355.

2. 武田陽一, 戸谷希一郎, 伊藤幸成, 高マンノース型糖鎖の合成とバイオロジーへの展開, *第三の生命鎖糖鎖の機能と疾患*; 門松健治 / 遠藤玉夫 / 岡昌吾 / 北川裕之 監修; 羊土社: 東京, 2013; pp160-168.

3. Kiichiro Totani, Kin-ichi Tadano, 1,4-Addition of nucleophiles to α,β -unsaturated carbonyl compounds, *Carbohydrates-Tools for Stereoselective Synthesis*; M.M.K. Boysen (Ed.); Wiley-VCH Weinheim, 2013: pp27-46.

〔その他〕

ホームページ等

http://www.ml.seikei.ac.jp/totaniLab/Totani_Lab/Home.html

6 . 研究組織

(1)研究代表者

戸谷 希一郎 (TOTANI, Kiichiro)

成蹊大学・理工学部・准教授

研究者番号 : 8 0 3 6 0 5 9 3