

## 科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 26 年 6 月 17 日現在

機関番号：14401

研究種目：基盤研究(C)

研究期間：2011～2013

課題番号：23550016

研究課題名(和文) 強相関係の為に量子古典ハイブリッド法の開発と生体酵素活性中心への応用

研究課題名(英文) Development of QM/MM hybrid method for strongly correlated systems and its applications to reaction centers of bioenzymes

研究代表者

山中 秀介 (Yamanaka, Shusuke)

大阪大学・理学(系)研究科(研究院)・助教

研究者番号：10324865

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)：2011年に光合成光化学系IIの水酸化反応中心の構造が発表され、我々はその構造を用いた電子構造計算を行い、あらゆる可能な酸化状態に対するあらゆる可能なスピン状態を全て吟味し、論文発表を行った。我々の知る限り、世界的に光化学系IIのMnクラスターの初めての論文である。引き続き我々は自然軌道解析や構造変化を追い、水分子を分解する反応機構の提案をいくつか行った。一方で理論と計算の矛盾する部分もあったので、Mn錯体のオリジナルテストセットを構築し、その磁性の記述の汎関数依存性の吟味を行った。又、Mnクラスターのノンコリニア磁性を吟味し、スピン密度の線形応答関数に基づくQM/MMガイドラインを提案した。

研究成果の概要(英文)：In 2011, the structure of the the water oxydation reaction center of photosystem II is presented. We performed calculations with using their X-ray structure and published the results of electronic and spin structures of their structure, in which we examined all possible oxidation states with all possible spin structures. To our knowledge, this is the first paper on computational results of the Mn clusters of photosystem II. Subsequently, we examined natural orbitals and geometry changes to propose the possible reaction mechanisms to oxidize the water molecules. On the other side, because there is slight contradiction between calculational results and experimental results, we examined functional dependency of the description of magnetism of Mn complexes with constructing original test sets of Mn complexes. We also examined noncollinear magnetism of Mn clusters and proposed a QM/MM boundary guideline based on linear response function of spin density.

研究分野：物理化学

科研費の分科・細目：基礎化学・物理化学

キーワード：密度汎関数理論 光化学系II 磁性 マンガンクラスター QM/MM理論

## 1. 研究開始当初の背景

本研究の提案時には既に量子古典ハイブリッド(QM/MM)法という方法の確立により、生体系の反応のシミュレーションが盛んに行われていたが、磁性を持つ遷移金属イオンを含む生体酵素活性中心は、QM/MM法のシミュレーションで困難な対象とされていた。特に、水分解を触媒する光合成の光化学系 II の活性中心は高酸化状態の Mn イオン 4 個を含み、これが水を酸化し分解する要因とされてきたが、その詳細は不明であった。だが、低解像度の X 線回折実験や、ESR から磁性を持つ酸化状態と非磁性の状態をともに経由する事から、反強磁性状態が安定だと推測されてきていた。さらに更に 5 段階にわたる酸化状態の変化とともに、おそらく触媒自体の酸化状態および構造も変化する事も推測されてきていた。このような強相関系たる生体酵素中心の構造-磁性をシミュレートできるアプローチの確立が重要視される状況であった。

## 2. 研究の目的

そこで我々は、磁性を持つ遷移金属を多数含む生体活性中心を扱うための、QM/MM法の確立を目的とし、特に、光合成光化学系 II の水分解触媒のマンガンクラスター等を含む複雑な電子状態・磁性状態を有する系をターゲットとし、(i) どのような構造を有する場合にも有効な磁気的相互作用の評価の確立、(ii) QM 法および QM/MM 法の確立を目的とし、研究を開始した。ただ、研究開始直後の 2011 年、神谷・沈らのグループにより、上記 PS II の構造の S1 状態の詳細が発表され、その理論計算に関しても、世界的な一大競争に発展した。そこで我々も、理論開発を進めつつ、しかしながらエフォートの多くを応用計算に裂く事になった。

## 3. 研究の方法

上記通り、研究開始時に PS II の構造が論文発表され、世界的な理論計算の競争が激化したので、まず彼らの X 線構造を起点に我々も計算を開始した。電子状態およびスピン状態に関しては、B3LYP に代表される Hybrid DFT 法を主として採用していたが、PS II の磁性状態の実験との齟齬が生じたため、急遽様々な酸化数を有する磁性を持つマンガン錯体 15~16 個からなるテストセットを構築し、汎関数のベンチマーク計算を行い、B3LYP の適用範囲の確認、その他の汎関数の有効性などを調べた。また、同時に研究主題であった、スピンフラストレーション系の取り扱いや磁性を有する系の QM/MM アプローチの確立も同時進行して行った。

## 4. 研究成果

まず、特筆すべきは、光合成光化学系 PS II の反応中心の理論計算を、世界に先駆け実施し発表できた点である。無論、その計算だけで反応中心の電子構造、スピン構造、反応性の全てが解明できたわけではないが、可能な酸化状態およびスピン状態を一通り計算を

行う事で survey する事で、この系が擬縮重特性をもった labile な電子・スピン構造を明らかにした。沈・神谷らの X 線構造は、それまで謎にまつまっていた光合成の水分解触媒 Mn クラスターの構造を明らかにした歴史的とも言える研究成果であり、しかも水を水素源にした反応の参照系である PS II の反応触媒を明らかにしたという意味でも意義深い研究であるので、実際に Science 誌は彼らの研究を 2011 年の 10 大研究の 1 つに選んでいる。我が国の明らかにした PS II の反応中心の世界初の理論計算も日本のグループによって行えた事も意義があると考えられる。しかし同時に、いくつかの酸化状態に関しては、実験との齟齬が生じており、(i) プロトン化様式、(ii) 構造-スピン相関、(iii) 理論に用いている汎関数の吟味、などの課題も生じた。

さらに同時に、種々の酸化状態・プロトン状態に対し、自然軌道(UNO)解析や構造最適化を行う事で、Mn クラスターの水分解反応機構に関する考察も行っている。例えば、UNO の HOMO および LUMO によって、水分解の可能な求核反応および求電子反応の起こりうるサイトの絞り込みや、プロトン化による構造変化に伴う反応性や電子状態およびスピン状態への影響の研究である。実験的に暗所安定な S1 状態を除いては明白な構造が不明であるので、議論は決定的ではないが、下記論文に反応機構に関するいくつかの仮説を提案している。一方、理論計算の信頼性の吟味、すなわち汎関数による計算結果の依存性についても同時に検証をしている。具体的には、15~16 個の分子内磁性を有する Mn 錯体をテストセットとし、現在汎用的に用いられている Hybrid DFT を 16 種吟味し、B3LYP では弱強磁性・弱反強磁性の記述に難があるものの他の場合は酸化数変化や構造変化にも十分に対応できる汎関数である事、さらに誤差を比べると汎用汎関数では LC- PBE が最も磁性の記述に優れている事を明らかにした。プロトン化については人工カタラーゼである  $[\text{Mn(IV)}_2(\mu\text{-O})_2(\text{salpn})_2]$  が、その架橋酸素が 2 段階とプロトン化される過程でカタラーゼ活性を失い、同時に構造および磁性が変化するという系であったので、これを例証した。結果、いくつかの汎関数候補の中、B3LYP, LC- PBE ではプロトン化にともなう構造(Mn-Mn 間距離)および反強磁性相互作用の減少を良く再現する事が分かった。

また、同時に一般化スピン軌道 DFT を用いて、Mn クラスターのノンコリニア磁性と構造の相関を(1)クラスターの最安定構造をファインマン静電定理に従い Highest spin 状態を得る、(2)その構造で最安定な磁性状態を決定し、スピン相関関数を吟味する事で解析した。QM/MM の境界問題に関しては、磁性を有するミオグロビン为例にし、仮想磁場に対するスピン構造  $(\uparrow, \downarrow)$  の揺らぎ  $\langle \sigma(r) / \nu(r') \rangle$  を計算し、ミオグロビンの鉄イオンに与えた揺動はポルフィリン環に伝播するが、ポルフ

イリン環と結合している原子には伝播しない事を明らかにした。これはポルフィリン環が中心鉄イオンに対する揺動の緩衝領域として分子の構造や特性を保持している、という暗黙裏に知られている生物無機化学的事実に対し数値的な状況証拠を与える結果である。

#### 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 24 件)

(1) Labile electronic and spin states of the  $\text{CaMn}_4\text{O}_5$  cluster in the PSII system refined to the 1.9 Å X-ray resolution. UB3LYP computational results

K. Kanda, S. Yamanaka, T. Saito, Y. Umena, K. Kawakami, J.-R. Shen, N. Kamiya, M. Okumura, H. Nakamura, K. Yamaguchi, Chem. Phys. Lett. 506, 98-103, 2011. (査読有り)

(2) Possible mechanisms for the O–O bond formation in oxygen evolution reaction at the  $\text{CaMn}_4\text{O}_5(\text{H}_2\text{O})_4$  cluster of PSII refined to 1.9 Å X-ray resolution,

S. Yamanaka, H. Isobe, K. Kanda, T. Saito, Y. Umena, K. Kawakami, J.-R. Shen, N. Kamiya, M. Okumura, H. Nakamura, K. Yamaguchi, Chem. Phys. Lett. 511, 138-145, 2011. (査読有り)

(3) Ab initio study of magnetic interactions of manganese-oxide clusters,

K. Kanda, S. Yamanaka, T. Saito, T. Kawakami, Y. Kitagawa, M. Okumura, H. Nakamura, K. Yamaguchi, Polyhedron 30, 3256-3261, 2011. (査読有り)

(4) Theory of chemical bonds in metalloenzymes. XVII. Symmetry breaking in manganese cluster structures and chameleonic mechanisms for the O–O bond formation of water splitting reaction,

T. Saito, M. Shoji, K. Kanda, H. Isobe, S. Yamanaka, Y. Kitagawa, S. Yamada, T. Kawakami, M. Okumura, K. Yamaguchi,

Int. J. Quantum Chem. 112, 121-135, 2011. (査読有り)

(5) Theory of chemical bonds in metalloenzymes. XVII. Symmetry breaking in manganese cluster structures and chameleonic mechanisms for the O–O bond formation of water splitting reaction,

T. Saito, M. Shoji, K. Kanda, H. Isobe, S. Yamanaka, Y. Kitagawa, S. Yamada, T. Kawakami, M. Okumura, K. Yamaguchi,

Int. J. Quantum Chem. 112, 253-273, 2011. (査読有り)

(6) Possible mechanism of water splitting reaction based on proton and electron release pathways revealed for  $\text{CaMn}_4\text{O}_5$  cluster of PS II refined to 1.9 Å X-ray resolution,

T. Saito, S. Yamanaka, K. Kanda, H. Isobe, Y. Takano, Y. Shigeta, Y. Umena, K. Kawakami, J.-R. Shen, N. Kamiya, Y. Kitagawa, T. Kawakami, M. Okumura, M. Shoji, Y. Yoshioka, K. Yamaguchi,

Int. J. Quantum Chem. 112, 253-276, 2011. (査読有り)

(7) Does B3LYP correctly describe magnetism of manganese complexes with various oxidation numbers and structural motifs?

S. Yamanaka, K. Kanda, T. Saito, Y. Kitagawa, T. Kawakami, M. Ehara, M. Okumura, H. Nakamura, K. Yamaguchi,

Chem. Phys. Lett. 519-520, 134-140, 2012. (査読有り)

(8) Electronic and spin structures of the  $\text{CaMn}_4\text{O}_5(\text{H}_2\text{O})_4$  cluster in OEC of PS II refined to 1.9 Å X-ray resolution,

S. Yamanaka, K. Kanda, T. Saito, Y. Umena, K. Kawakami, J.-R. Shen, N. Kamiya, H. Nakamura, K. Yamaguchi,

Adv. Quantum Chem. 64, 121-187, 2012 (査読有り)

(9) Structure and Reactivity of the Mixed-Valence  $\text{CaMn}_4\text{O}_5(\text{H}_2\text{O})_4$  Clusters at Oxygen Evolution Complex of Photosystem II. Hybrid DFT

(UB3LYP and UBHandHLYP) Calculations  
S. Yamanaka, T. Saito, K. Kanda, H. Isobe, Y. Umena, K. Kawakami, J.-R. Shen, N. Kamiya, M. Okumura, H. Nakamura, K. Yamaguchi

Int. J. Quantum Chem. 112, 321-343, 2012. (査読有り)

(10) Theoretical illumination of water-inserted structures of the  $\text{CaMn}_4\text{O}_5(\text{H}_2\text{O})_4$  cluster in the S2 and S3 states of oxygen-evolving complex of photosystem II: full geometry optimizations by B3LYP hybrid density functional

H. Isobe, M. Shoji, S. Yamanaka, Y. Umena, K. Kawakami, N. Kamiya, J.-R. Shen, K. Yamaguchi,

Dalton Trans. 41, 3727-13740, 2012. (査読有り)

(11) Locality and nonlocality of electronic structures of molecular systems : Toward QM/MM and QM/QM approaches

S. Yamanaka, Y. Yonezawa, K. Nakata, S. Nishihara, M. Okumura, T. Takada, K. Yamaguchi, H. Nakamura

AIP Conf. Proc. 1504, 916-919, 2012. (査読無し)

(12) Similarities of artificial photosystems by ruthenium oxo complexes and native water splitting systems

Koji Tanaka, Hiroshi Isobe, Shusuke Yamanaka, Kizashi Yamaguchi

PNAS 109, 15600–15605, 2012(査読有り)

(13) Spin hamiltonian models for artificial and native water splitting systems revealed by hybrid DFT calculations. Oxygen activation by high-valent Mn and Ru ions

K. Yamaguchi, S. Yamanaka, H. Isobe, K. Tanaka, N. Ueyama

Int. J. Quantum Chem. 112, 3849-3866, 2012(査読有り)

(14) Combination of approximate spin-projection and spin-restricted calculations based on ONIOM method for geometry optimization of large biradical systems

Y. Kitagawa, N. Yasuda, H. Hatake, T. Saito, Y. Kataoka, T. Matsui, T. Kawakami, S. Yamanaka, M. Okumura, K. Yamaguchi,

Int. J. Quantum Chem. 113, 290-295, 2013(査読有り)

(15) Theory of chemical bonds in metalloenzymes XVIII. Importance of mixed-valence configurations for  $\text{Mn}_5\text{O}_5$ ,  $\text{CaMn}_4\text{O}_5$  and  $\text{Ca}_2\text{Mn}_3\text{O}_5$  clusters revealed by UB3LYP computations. A bio-inspired strategy for artificial photosynthesis

K. Yamaguchi, Y. Kitagawa, H. Isobe, M. Shoji, S. Yamanaka, M. Okumura

Polyhedron 57, 138–149, 2013. (査読有り)

(16) Linear response function approach for the boundary problem of QM/MM methods,

K. Ueda, S. Yamanaka, K. Nakata, M. Ehara, M. Okumura, K. Yamaguchi, H. Nakamura,

Int. J. Quantum Chem. 113, 336-341, 2013(査読有り).

(17) Ab initio DFT study of magneto-structural correlation of dinuclear mixed-valence Mn complexes.  
Shusuke Yamanaka, Kyohei Komi, Koki Ueda, Yasutaka Kitagawa, Takashi Kawakami, Mitsutaka Okumura, Haruki Nakamura, Kizashi Yamaguchi  
Journal of Physics: Conference Series vol. 428, pp. 012035(1-7), 2013. (査読有り)

(18) Full geometry optimizations of the mixed-valence  $\text{CaMn}_4\text{O}_4\text{X}(\text{H}_2\text{O})_4$  ( $\text{X}=\text{OH}$  or  $\text{O}$ ) cluster in OEC of PS II: Degree of symmetry breaking of the labile Mn-X-Mn bond revealed by several hybrid DFT calculations  
Yamaguchi, H. Isobe, S. Yamanaka, T. Saito, K. Kanda, M. Shoji, Y. Umena, K. Kawakami, J.-R. Shen, N. Kamiya, M. Okumura,  
Int. J. Quantum Chem. 113, 525-541, 2013. (査読有り)

(19) How to determine boundaries for QM/MM calculations: A guideline based on linear response function for glutathione  
Shusuke Yamanaka, Koki Ueda, Kazuto Nakata, Mitsutaka Okumura, Kizashi Yamaguchi, Haruki Nakamura  
Journal of Physics: Conference Series vol. 454, pp. 012055(1-6), 2013. (査読有り)

(20) The nature of chemical bonds of the  $\text{CaMn}_4\text{O}_5$  cluster in oxygen evolving complex of photosystem II: Jahn-Teller distortion and its suppression by Ca doping in cubane structures  
K. Yamaguchi, S. Yamanaka, H. Isobe, T. Saito, K. Kanda, Y. Umena, K. Kawakami, J.-R. Shen, N. Kamiya, M. Okumura, H. Nakamura, M. Shoji, Y. Yoshioka  
Int. J. Quantum Chem. 113, 453-473, 2013(査読有り).

(21) Theory of chemical bonds in metalloenzymes XVI. Oxygen activation by high-valent transition metal ions in native and artificial systems  
K. Yamaguchi, M. Shoji, H. Isobe, Y. Kitagawa, S. Yamada, T. Kawakami, S. Yamanaka, M. Okumura  
Polyhedron, 66, 228-244, 2013(査読有り).

(22) Theory of chemical bonds in metalloenzymes XVIII. Importance of mixed-valence configurations for  $\text{Mn}_5\text{O}_5$ ,  $\text{CaMn}_4\text{O}_5$  and  $\text{Ca}_2\text{Mn}_3\text{O}_5$  clusters revealed by UB3LYP computations. A bio-inspired strategy for artificial photosynthesis  
K. Yamaguchi, M. Shoji, H. Isobe, Y. Kitagawa, S. Yamada, T. Kawakami, S. Yamanaka, M. Okumura  
Polyhedron 57, 138-149(査読有り).

(23) A spin density version of linear response function: Toward guidelines of QM/MM boundaries for reliable computations  
Shusuke Yamanaka, Kazuto Nakata, Mitsutaka Okumura, Kizashi Yamaguchi, Haruki Nakamura  
Journal of Physical Society Conference Series, 1, 016015 (1-4), 2014. (査読有り)

(24) Theoretical study of magnetism of manganese clusters  
Shusuke Yamanaka, Yuki Mitsuta, Takashi Kawakami, Yasutaka Kitagawa, Haruki Nakamura, Mitsutaka Okumura, Kizashi Yamaguchi,  
Journal of Physical Society Conference Series, in press. (査読有り)

〔学会発表〕(計 13 件)

- (1) Ab initio DFT(UB3LYP)による光合成光化学系 II の電子状態の解析  
山中秀介  
日本化学会コンピュータ化学部会「理論化学で探る触媒」2011年6月21日大阪科学技術センター(口頭発表)
- (2) Density functional study of manganese complexes,  
Shusuke Yamanaka  
Fukui International Symposium for theoretical chemistry, Fukui Institute for fundamental chemistry, Kyoto University, Aug. 31, 2011. (口頭発表)
- (3) Assessment of density functional theory,  
Shusuke Yamanaka,  
The VIII th congress of the international society of theoretical chemical physics, Waseda University, Sep. 3, 2011. (ポスター)
- (4) Towards reliable density functional approaches for manganese complexes  
Shusuke Yamanaka,  
XVIIth International Workshop on Quantum Systems in Chemistry and Physics, Ishikawa Prefecture Museum of Art, Kanazawa, Sep. 16, 2011(口頭発表)
- (5) Mn 複核錯体の磁性の密度汎関数理論～遷移金属酵素中心解析に向けて～  
山中秀介  
大阪大学蛋白研セミナー「蛋白質科学の未来を語る：実験理論研究者の対話」  
2011年11月21日大阪大学蛋白質研究所(口頭発表)
- (6) Ab initio study of structural effects of dinuclear mixed valence Mn complexes,  
Shusuke Yamanaka,  
XXIst International Symposium on the Jahn-Teller Effect, Aug. 27, 2012, Tsukuba University (ポスター発表)
- (7) How to determine boundaries of QM/MM calculations. A guideline based on linear response function.  
Shusuke Yamanaka,  
JSST 2012 International conference on Simulation Technology, Sep. 27, 2012. 兵庫県ポートアイランド.(ポスター発表)
- (8) 線形応答関数に基づく QM/MM 境界問題への理論的アプローチ  
山中秀介  
日本化学会第 93 春年会、2013 年 3 月 23 日、立命館大学、草津キャンパス(口頭発表)
- (9) Bond-order and spin density versions of linear response function: Toward guidelines of QM/MM boundaries for reliable computations,  
Shusuke Yamanaka,  
The 12<sup>th</sup> Asian Pacific Physic Conference. The third Asia-Europe Physics Summit. July 16, 2013, Makuharimesse Chiba (ポスター発表)
- (10) Density functional study of magnetism of manganese clusters.

- Shusuke Yamanaka,  
The International Conference on strongly  
correlated electron systems, Aug. 6, 2013.  
Ito International Research Center Conference,  
The Hongo campus of the University of  
Tokyo(ポスター発表)
- (11) スピン及び結合次数に対する線形応答  
関数に基づく QM/MM 境界問題への理論  
的アプローチ  
山中秀介  
分子科学討論会 2013 年 9 月 26 日、京都  
テルサ(ポスター発表)
- (12) Density functional study of noncollinear  
magnetism of Mn clusters.  
Shusuke Yamanaka  
International Symposium on Theoretical  
Chemistry, Dec. 3, 2013, Todaiji Culture  
Center, Nara(ポスター発表)
- (13) Linear response analysis of finite systems:  
the reasons why “nearsightedness” holds  
even for finite systems  
Shusuke Yamanaka  
The 54<sup>th</sup> Sanibel Symposium, Feb. 19, 2014.  
St. Simons Island, Georgia, US.  
(ポスター発表)

〔図書〕(計 6 件)

- (1) 計算化学における多階層連結コンピュー  
ティング、  
山中秀介、神田慧太、西原慧径、鶴飼健史、  
武田亮、中田一人、斉藤徹、木下啓二、磯部  
寛、山田悟、北河康隆、川上貴資、奥村光隆、  
中村春木、山口兆  
エネルギー科学における多階層連結コンピ  
ューティング、4 章、153-204、  
三間園興他編、(ISBN978-4-906671-85-4) 財団  
法人国際高等研究所, 2011.
- (2) Calculation of Magnetic Properties and  
Spectroscopic Parameters of Manganese Clusters  
with Density Functional Theory.  
K. Kanda, S. Yamanaka, T. Saito, Y. Kitagawa, T.  
Kawakami, M. Okumura, K. Yamaguchi.  
Quantum Systems in Chemistry and Physics:  
Progress in Methods and Applications, Chapter  
25 (K. Nishikawa, J. Maruani, E. J. Brandas, G.  
Delgado-Barrio, P. Piecuch Eds) 449-460.  
Springer, 2012.
- (3) Density functional study of manganese  
complexes: Protonation effects on geometries and  
magnetism.  
S. Yamanaka, K. Kanda, T. Saito, Y. Kitagawa, T.  
Kawakami, M. Ehara, M. Okumura, H. Nakamura,  
K. Yamaguchi.  
Quantum Systems in Chemistry and Physics:  
Progress in Methods and Applications, Chapter  
26. (K. Nishikawa, J. Maruani, E. J. Brandas, G.  
Delgado-Barrio, P. Piecuch Eds) 461-473.  
Springer, 2012
- (4) DFT Calculations of the Heterojunction Effect  
for Precious Metal Cluster Catalysis  
M. Okumura, K. Sakata, T. Tada, S. Yamada, K.  
Okazaki, Y. Kitagawa, T. Kawakami, S.  
Yamanaka, Quantum Systems in Chemistry and  
Physics: Progress in Methods and Applications,  
Chapter 26. (K. Nishikawa, J. Maruani, E. J.  
Brandas, G. Delgado-Barrio, P. Piecuch Eds)  
363-376. Springer, 2012.
- (5) 山中秀介、奥村光隆、錯体化学選書⑤  
『金属錯体の量子計算化学』( 榊 茂好・山

口 兆・増田秀樹編) 1 章 3 節「独立粒子モ  
デル・対称性の破れと多電子問題」、三共出  
版、印刷中(2014 年 9 月出版予定)

(6) 山中秀介、川上貴資、錯体化学選書⑥  
『金属錯体の量子計算化学』( 榊 茂好・山  
口 兆・増田秀樹編) 4 章 2 節「錯体の磁  
性の量子化学」、三共出版、印刷中(2014 年 9  
月出版予定)

## 6. 研究組織

### (1) 研究代表者

山中秀介 (Yamanaka, Shusuke)  
大阪大学・大学院理学研究科・助教  
研究者番号：10324865

### (2) 研究分担者

( )

研究者番号：

### (3) 連携研究者

( )

研究者番号：