

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 29 年 6 月 8 日現在

機関番号：24506

研究種目：基盤研究(B) (一般)

研究期間：2013～2016

課題番号：25287099

研究課題名(和文)量子・情報科学理論の融合による生体反応場の統合的解析

研究課題名(英文)Theoretical investigation of reaction fields of biological macromolecular systems based on quantum sciences and mathematical informatics

研究代表者

館野 賢 (Tateno, Masaru)

兵庫県立大学・生命理学研究科・教授

研究者番号：40291926

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 14,700,000円

研究成果の概要(和文)：量子科学および情報科学の双方を生命科学の重要課題に応用し、以下の理論を創出した。i)生命に特有の反応メカニズムを見出し、電子状態がダイナミックに変化するその過程を初めて解明した(量子)。ii)ゲノムDNA全体に存在して重要な役割を有しながらも、従来は発見が困難であった弱いシグナル(塩基配列)を正確に検出できるアルゴリズムと理論を構築した(情報)。iii)このようにして見出したシグナル配列を、酵素タンパク質が認識するメカニズムについて電子レベルで解析し、ゲノムの細胞機能を電子ダイナミクスに基づいて理解する基礎を構築した(量子)。このように双方の科学を統合した、生命物理学の新領域を創出した。

研究成果の概要(英文)：By systematically combining quantum science and mathematical informatics, we obtained the following achievements: i) To precisely identify even weak and subtle signals that act as functional sequence motifs in genome DNA, novel algorithms were developed together with mathematical descriptions based on an information geometrical manifold, and applied to reveal the motifs recognized by DNA topoisomerase (topo) IIb. ii) Mechanisms to recognize the identified motifs were also analyzed in combination with structural modeling of the DNA-topoIIb complex and hybrid ab initio quantum mechanics (QM) molecular dynamics (MD) simulations of the complex. The informatics and QM analyses showed that the catalysis acts in concert with the DNA recognition by topoIIb. iii) In some biological systems, the catalytic mechanisms that could uniquely be characteristic to organisms were revealed by using hybrid MD simulations, and dynamical processes of the electronic structure rearrangements were elucidated.

研究分野：生命物理学理論

キーワード：電子ダイナミクス ハイブリッド触媒 電子状態理論 パターン認識 情報微分幾何学 ゲノムDNA リボザイム 転写制御

1. 研究開始当初の背景

(1) 計算科学と生命科学の接点

近年、計算物理学や計算科学等を生命科学へ応用するための研究が、大きな注目を浴びている。これは、生命機能のメカニズムの理解に、生体高分子(遺伝子 DNA, RNA, タンパク質など)の立体構造と、その電子構造の解明が不可欠なためである。このように、生物機能における分子・電子構造のメカニズムとその原理の解明が、科学技術の広範な領域で、国際的に重要課題となっている。

我々はこれまでに、量子ハイブリッド分子動力学計算(後述)などの、大規模分子系・計算科学における最先端の解析技術を駆使して、生命の様々な機能メカニズムの研究を展開してきた。そのためにまず、新たな解析システムを構築し、従来にはない高精度な計算が可能であることを実証した。次にこれを駆使して、様々な生体高分子系の機能メカニズムを、電子構造理論に基づいて解析してきた(「応用物理」(日本応用物理学会編) 80 (2011), 610 などを参照)。

(2) 量子生命物理学の創成とその課題

他方で、現代の生命科学の最先端では、「神経ネットワーク形成のメカニズム」や「iPS 細胞」の研究などにも見られるように、「生命情報科学」を組合せて駆使した、新パラダイムの構築が飛躍的に進展しつつある。ところがこうした先端領域でも、いまだ現象論の蓄積が中心であり、それらの生物機能メカニズムについては、ほとんど未知といってよい。これは生命情報学と量子生命物理学などが、ほとんど独立に発展してきているためでもあると考えられる。

そこで、生命科学におけるこうした喫緊の重要課題に対しても、我々の量子科学および情報科学双方の解析法を導入して、それらの有機的な連関を創出すれば、生物機能メカニズムの解明に本質的な寄与を成し得ると考えられる。以上のような背景の元に、本研究が着想された。

2. 研究の目的

しかしその目的を達成するためには、これまでの研究の枠組みとその水準の両面において、さらに飛躍的な向上が必要である。すなわち、i) 量子科学的な解析技術等の更なる深化・発展を進めると共に、ii) 合わせて新たな生命情報科学理論の開発を進め、ゲノム DNA などの重要な生体高分子系を中心とした反応場を解析するために、統合的に応用する。iii) さらに、

これら量子科学・情報科学理論双方の融合により、生命の基本原則における新たな理解を導く。

例えば、脳における学習・記憶など、高次の細胞機能を、電子ダイナミクスから出発して(量子科学)、遺伝子発現制御システムの作動原理(システム情報科学)により解明する研究が、不可欠である。すなわち、生命の高次機能における様々な事象を、こうしたマルチスケールな対象として、物理的な原理と情報学的なシステム理論を密に結びつけて解明することが必要である。この目的のために本研究は、生命物理学における新たな理論的基盤の構築を目指す。

3. 研究の方法

(1) 量子科学的解析技術の応用

ゲノム DNA を中心とした「生体反応場」に対して、我々が構築した量子ハイブリッド計算システムを組織的に適用し、それらの反応メカニズムを精密に解析する。我々の解析技術における特徴は、巨大な生体高分子系の全体を取り扱うことが可能なだけでなく(ハイブリッド *ab initio* QM/MM 計算法)、活性サイトにおける「電子のダイナミクス」を追跡することにより(ハイブリッド *ab initio* QM/MM 分子動力学計算)、生体触媒反応のメカニズムを動的に解析することが可能な点にある。

そこで、「生命の根幹を担う反応」や「神経ネットワーク形成を制御する反応」など、特に重要な生体反応に対して(後述)、電子ダイナミクスの解析からアプローチする。これらにより本研究では特に、生体反応に特有のメカニズムを解明する。

(2) 情報科学的解析技術の開発と応用

以上の解析に加えて、「神経細胞のネットワーク形成」やそれらによる「学習・記憶のメカニズム」など、高次の細胞機能の解析のためには、それらを担う重要な機能因子の同定が、同時に必要である。そのためには、例えば転写制御因子(タンパク質)などが特異的に結合する、ゲノム DNA のシグナル(塩基配列)領域を、ゲノムワイドな実験データから高精度かつ自動的に同定するアルゴリズムが不可欠となっている。

そこで本研究では特に、弱い特徴しか有しないシグナルの場合であっても、従来見られない高精度かつ精密な解析を可能とする、新たな情報理論を創出し、実在系の実験データに適用することにより、シグナルの同定を試みる。

(3) 情報・量子科学的解析技術の統合

前項の情報学的・数理統計学的解析により獲得したゲノム DNA 上の機能因子(シグナル配列)については、それを特異的に認識するタンパク質酵素との複合体(DNA・タンパク質複合体)の立体構造を構築する(構造モデリング)。さらに前述の量子ハイブリッド計算等を応用することにより、それらの分子認識や触媒反応のメカニズムについて、立体構造と電子構造のダイナミクスに基づいて解明する。

このようにして、電子ダイナミクス(量子科学)から出発して、ゲノム DNA に内在する遺伝子発現制御システムの動作原理(システム情報理論)を明らかにする。

4. 研究成果

(1) 情報科学的解析

a) 塩基配列モチーフ同定アルゴリズムの開発と数学的定式化: 認識・識別における情報微分幾何学的なフレームワークの構築

DNA トポイソメラーゼ II β (topoII β)は、スーパーコイル構造を有する DNA に選択的に結合し、その2重鎖を切断する触媒反応により、DNA のスーパーコイル構造を緩和するタンパク質酵素である。これにより生物学的には、核内クロマチン構造を変化させ、遺伝子の転写制御を担う。特に近年では、神経関連遺伝子の転写制御に重要な役割を果たしていることが明らかとなり、脳における学習・記憶にも密接に関連することが解明されてきた。

そこで本研究では、topoII β のゲノムワイドな実験データ(ChIP-seq)を用いて、topoII β の DNA 認識メカニズムの解析を行った。まず、実験データの情報学的・数理統計学的な処理により、topoII β の結合サイトを含む DNA 断片(平均~600-bp)のアンサンブルを決定した。さらにこれらの DNA 断片の塩基配列の中から、topoII β の実際の結合配列の同定を行うことが必要である。そのために本研究では、我々の先行研究で開発した解析システム MODIC2 (*Nucleic Acids Res.*, **40** (2012), 8835 を参照)を用いた。いずれも大規模かつ高度な計算情報学的技術を要するものである。

ここで topoII β については、多くの転写因子が有する結合配列の特異性とは異なり、より広範な DNA の塩基配列を認識する点が重要である。そのため、結合モチーフの全貌を解明するためには、ゲノムワイドな解析(ChIP-seq など)が不可欠であるが、そうした実験データを得

た後、そのデータから結合配列を情報学的に同定することが、従来は極めて困難であった。

本研究ではこれらを解決するために、上述の MODIC2 と新たな数理統計学的手法を組合せて、結合配列モチーフの同定アルゴリズムを再構築した。その結果、topoII β の既知の結合モチーフに加え、新たなモチーフを系統的に複数、同定することに成功した。そこで、この結果をさらに再検証するために、新たな情報学的評価法を開発し適用したところ、同定したモチーフの正当性が検証されると共に、同時にそれらのモチーフは、topoII β による DNA 結合配列の「コア部分」、すなわち部分空間であることが明らかになった。したがって、結合モチーフの特徴空間の全体は、より広い配列空間に渡って分布しているものと考えられる。

この結果は、topoII β が「複数の異なるモチーフ」を認識すると共に、各モチーフの「特徴が非常に弱く」、既存のアルゴリズムでは解析が不完全であることを示している。実際には、上述の同定結果(コア配列)がそのままそのモチーフの配列パターンの全体と一致するモチーフも見られたが、その場合でも先の再評価法の適用により、初めてその事実を知ることができる。したがってこうしたデータに対しては、すべての「コア配列パターン」ごとに、先の理論を適用した再評価が、少なくとも不可欠である。

このように、MODIC2 によって得られた topoII β の結合モチーフは、モチーフの全体を必ずしも含まずに、その一部の、いわばコア配列(部分集合)が同定された。そこで本研究では次に、数学的なニューラルネットワークによる機械学習アルゴリズムを導入し、情報学的な評価法と組合せることによって、コア配列の特徴空間を数学的に拡張することを試みた。そのために新たなアルゴリズムを構築し、この新規の理論を **DIMON** (**D**iverse **M**otif **I**dentification through the **N**eural **N**etwork **A**nalysis)と名付けた[論文]。

同時に、この理論を情報幾何学的な多様体上でも展開することにより、認識・識別における一般的かつ実践的な枠組みを微分幾何学的に与えることにも成功した[論文]。今後これを、モチーフ同定アルゴリズム全体に拡張することによって、更なる理論の創出を幾何学的にも見通し良く行うことが可能となった。これは、理論的にも実践的にも今後の飛躍的な発展を導く、重要な成果であると考えられる。

実際、より高精度に、実在系のデータに対

して適用するためには、さらにアルゴリズムと理論の開発、およびそれらの洗練が必要である。前述の成果は、これまで成功した例の無い困難なモチーフ発見の課題に対して、それを解決するための堅固な基盤を創出した点にある。

b) 遺伝子発現制御ネットワークシステムの解析
上述のように、topoII β の結合モチーフのコア配列が明らかになったことから、topoII β による遺伝子発現制御ネットワークシステムの解析を同時に推進した。

そのために本研究では、「各遺伝子の生物機能」と「ゲノム DNA の機能構造」との関連を系統的に解析する「遺伝子クラスタの情報学的同定法」を開発した(投稿準備中)。これは従来の遺伝子クラスタ同定(クラスタ分析の高度化)よりも一般性を有する手法であり、前述の結合モチーフなどの知見と合わせて用いることにより、医薬品開発における未知の新規ターゲット探索などにも応用が期待される重要な技術である。

(2) 量子科学的解析技術の応用

a) トポイソメラーゼ II β (topoII β)による DNA の 2重鎖切断反応における電子構造の解析

topoII β が行う、DNA の 2重鎖切断反応によるスーパーコイル構造の緩和のメカニズムの解析を進めた。そのために本研究では、DNA・topoII β 複合体の立体構造モデルの構築を、前述の情報学的な解析と合わせて行った。

これまでの X線結晶構造解析においては、topoII β が DNA の 2重鎖を切断した直後に、阻害剤によって反応を停止して結晶化を行う。そのため、反応中間体以前・反応前の「酵素・基質(ES)複合体」は得られない。したがって前述の構造モデリングは、topoII β の触媒反応を電子状態理論に基づいて解析するには不可欠であり、これは国際的にも初めての試みである。

そこで我々は、構造モデリング技術に加えて分子動力学(MD)計算を組合せ、さらに新たな分子ドッキング・アルゴリズムを開発し、DNA・topoII β 複合体の立体構造を構築した。次にこの ES 複合体に対して、ハイブリッド *ab initio* QM/MM 計算を実行し、topoII β の電子構造を解析した。その結果、これまで不明であった、topoII β による反応におけるシッフ塩基の実体を同定した(投稿準備中)。さらに、*ab initio* QM/MM MD 計算を実行することにより、DNA・topoII β 複合体による触媒反応の電子ダイナミクスを解析した。

また本研究で構築した DNA・topoII β 複合体の立体構造モデルを用いて、その DNA 構造を topoII β の様々な結合モチーフに変更し、topoII β による DNA 認識や触媒反応メカニズムとの関連を解析した(後述)。ここで用いた結合モチーフは、前述の情報学的解析によって得られたコア配列であり、これは量子科学および情報科学双方からの解析結果を融合したものである。

b) クラス I アミノアシル tRNA 合成酵素によるエディティング反応における電子ダイナミクス

アミノアシル tRNA 合成酵素(aaRS)は、tRNA とそれに特異的なアミノ酸を結合させる酵素である。すなわち、20 種類のアミノ酸(aa)と 40~50 種類の tRNA(生物種に依る)との特異的な結合は、それぞれの aa に特異的な aaRS(20 種類)によって決定されている。もし誤った aa-tRNA^{aa} 結合を生成すると、翻訳(タンパク質の生合成)の過程で、すべてのタンパク質のアミノ酸配列に変異が生じ得るため、細胞自身にとって甚大な打撃となる。

したがって aaRS は、生命の根源的な機能を担う、極めて重要な酵素である。ところが aaRS の中には、誤って非特異的な aa を tRNA に結合させる酵素もある。しかしその場合にも aa-tRNA 結合を加水分解して切断する反応を自ら有する酵素があり、これをエディティング反応とよぶ。本研究では、クラス I aaRS によるエディティング反応の解析を推進した。

我々の先行研究において、ハイブリッド *ab initio* QM/MM MD 計算により、ロイシル tRNA 合成酵素(LeuRS)によるエディティング反応を解析した(*J. Am. Chem. Soc.*, **132** (2010), 2751 などを参照)。その結果、LeuRS・tRNA^{Leu} 複合体において tRNA^{Leu} に誤ったアミノ酸が転移された場合、tRNA^{Leu} のアデニン 76(A76)残基がリボザイムとして機能すると共に、同時にタンパク質(LeuRS)と共同して加水分解(エディティング反応)を行う、新しい触媒反応メカニズム(ハイブリッド触媒)を見出した。

本研究では、この LeuRS・tRNA^{Leu} 複合体によるエディティング反応の電子ダイナミクスを詳細に解析し、さらに「生体高分子に特徴的なメカニズム」を見出すことに成功した。すなわち、触媒反応を直接担う電子軌道が、反応前にはフロンティア軌道としては存在せず、反応の進行に伴うダイナミックな電子構造変化によって初めて、HOMO および LUMO へと遷移するので

ある。このようなメカニズムを Dynamical Induction of the Reactive HOMO and LUMO (**DIRH** and **DIRL**) と名付けた [論文]。

そこで他の生体反応についても、同様な解析により電子ダイナミクスを調べた結果、さらに複数の系で前述の DIRH および DIRL メカニズムを見出した(投稿中および投稿準備中)。これは、生体高分子における触媒反応が、本質的に動的な過程であることを示している。

本研究ではさらに、バリン tRNA 合成酵素 (ValRS) によるエディティング反応を、構造モデリング技術およびハイブリッド *ab initio* QM/MM 計算によって解析した。その結果、系の内部のわずかな変異によって、ハイブリッド触媒と通常のタンパク質酵素とが変換し得るメカニズムを見出した。これは、生命の分子進化において重要な意味を有する結果であると考えられ、今後の更なる解析が期待される(投稿準備中)。

(3) 情報・量子科学的解析技術の統合

a) topoII β の量子・情報 生命物理学

本研究で同定された, topoII β が結合する塩基配列モチーフ(コア配列)により(前述), 以下が明らかになった。すなわち, topoII β がゲノム DNA の湾曲構造を認識する一方で, 結合配列は同酵素による反応性にも関連すると考えられる。したがって, topoII β による高次の細胞機能(神経回路網形成等)を解明するには, topoII β の分子認識による転写制御ネットワークと触媒反応メカニズムの統合的理解が不可欠である。これは, 量子科学および情報科学的解析の双方を統合した研究が, 非常に重要であることを意味している。

そこで本研究では, 前述の DNA·topoII β 複合体の立体構造モデルにおいて, DNA 構造を先の情報学的解析により得られた topoII β の結合モチーフ(コア配列)の塩基配列に変えて, それぞれの認識メカニズムと触媒反応の役割について解析した。今後, より詳細な分析を進めることによって, 触媒反応メカニズムと分子認識とがどのように共役しているか, さらに具体的で興味深いメカニズムが解明されると期待される。

このように, topoII β の電子ダイナミクス(触媒反応メカニズム)と DNA·topoII β 間の分子認識とが協奏的に作用することから, 例えば学習・記憶などに関連する遺伝子群の転写制御ネットワークシステムは, topoII β の電子構造の変化に基づいて作動している。これはすなわち, 脳における高次機能もまた, topoII β の電子構

造に基づいて理解すべきことを意味している。

同時に, 遺伝子転写制御ネットワークシステムの解析には, 本研究で開発した, 前述の遺伝子クラスタ解析システムなどの応用が, 今後期待される。本研究は, こうした高次の細胞機能メカニズムを, 電子ダイナミクスから出発して, ゲノム DNA の巨大な反応場システムの解析を通して, 原理を理解するための基盤を構築した。これにより, 生命物理学における新しい研究領域(量子・情報 生命物理学)が切り拓れつつある。

b) 多変量データ解析の新規アルゴリズムの開発と量子生命物理学

近年, マイクロアレイなどの大規模な多変量データを, 高精度に解析することが可能な数学理論およびアルゴリズムが, 非常に重要な役割を果たしている。本研究では, 分光実験から得られるスペクトル・データや, ゲノム科学実験などにおけるイメージデータなど, 様々な多変量データについて, 従来法では解析不能な場合であっても, 高精度に処理可能な情報学的アルゴリズムを開発した [論文③]。

その結果, 従来は実験結果と理論解析とを直接比較できなかった系でも, 上述のアルゴリズムとそれを実装した計算プログラムにより, 例えば構造モデリングによって得られた立体構造と, 実験データとの比較解析を直接, 精密に行うことが可能となった。そのため上記アルゴリズムを, 本研究における実在系に実際に応用した。

例えば, スーパーコイル DNA に選択的に結合するペプチド(Lys)₉(Glu)₉(Lys)₉ とスーパーコイル DNA との認識メカニズムの解析に応用した。その結果, それらの結合における選択性や共同性など, 生命に特有な, 極めて特徴的な特質を複数同時に発現し得るメカニズムを, 実験と理論解析を互いにフィードバックさせることにより, 原子解像度において解析することが可能となった(論文③および投稿準備中)。

このように, 情報科学および量子科学における双方の解析技術を一体として推進する, 新しい生命物理学が, 本研究によって開拓された。

5. 主な発表論文等

[雑誌論文] (計 8 件)

Kang, J. and Tateno, M., Effects of a positive feedback loop upon the stability of bi-connected elementary biochemical reaction cycles, *J. Phys. Soc. Jpn.*, in press. 査読有

Sugimoto, A., Sumi, T., Kang, J., and Tateno, M., Novel strategy for discrimination of transcription factor binding motifs employing mathematical neural network, *J. Phys. Soc. Jpn.*, in press. 査読有

Kang, J., Yamasaki, K., Sano, K., Tsutsui, K., Tsutsui, K. M., and Tateno, M., Simulated Annealing-Extended Sampling for Multicomponent Decomposition of Spectral Data of DNA Complexed with Peptide, *J. Phys. Soc. Jpn.*, **86** (2017), 014802. 査読有 DOI:10.7566/JPSJ.86.014802

Kang, J., Kino, H., Field, M. J., and Tateno, M., Electronic Structure Rearrangements in Hybrid Ribozyme/Protein Catalysis, *J. Phys. Soc. Jpn.*, **86** (2017), 044801. 査読有 DOI:10.7566/JPSJ.86.044801

Shimada, S., Shinzawa Itoh, K., Baba, J., Aoe, S., Shimada, A., Yamashita, E., Kang, J., Tateno, M., Yoshikawa, S., and Tsukihara, T., Complex structure of cytochrome c - cytochrome c oxidase reveals a novel protein - protein interaction mode, *EMBO J.*, **86** (2017) 291. 査読有 DOI:10.15252/embj.201695021

Yamasaki, K. and Yamasaki, T., The combination of sequence-specific and nonspecific DNA-binding modes of transcription factor SATB1, *Biochem J.*, **473**, 3321-39, (2016), 査読有 DOI: 10.1042/BCJ20160236

Saito, H., Iwayama, M., Mizukami, T., Kang, J., Tateno, M., Nagao, H., Molecular Dynamics Study on Binding Free Energy of Complex, *Chem. Phys. Lett.*, **556** (2013), 297-302. 査読有 DOI: 10.1016/j.cplett.2012.12.016

Kubo, M., Nakashima, S., Yamaguchi, S., Ogura, T., Mochizuki, M., Kang, J., Tateno, M., Shinzawa-Itoh, K., Kato, K., and Yoshikawa, S., Effective Pumping Proton Collection Facilitated by a Copper Site (Cu_B) of Bovine Heart Cytochrome c Oxidase, Revealed by a Newly Developed Time-resolved Infrared System, *J. Biol. Chem.*, **228**, 30259-69, (2013), 査読有 DOI: 10.1074/jbc.M113.473983

[学会発表] (計 123 件)

(主な招待講演)

(Plenary Talk) Tateno, M., Functional Mechanisms of Biological Macromolecular Systems Revealed by Hybrid *ab initio* Quantum Mechanics Molecular Dynamics, 7th Annual Global Congress of Catalysis-2016, KINTEX, Goyang, Korea, (Jun, 2016).

Kang, J., Terada, R., and Tateno, M., Theoretical Analysis of Dynamical Mechanisms of Ligand-recognition by

Cytochrome c Oxidase Employing Hybrid *ab initio* Quantum Mechanics/Molecular Mechanics Molecular Dynamics Simulation, 7th Annual Global Congress of Catalysis 2016, KINTEX, Goyang, Korea, (Jul, 2016).

Tateno, M., Theoretical and computational investigations of functional mechanisms of biological macromolecules, 1st International Picobiology Institute Symposium, Hyogo, Japan (Jan, 2014).

Tateno, M., Hybrid Catalysis of Protein and RNA Enzyme: As a Primordial Biological Catalytic Species, 4th Annual Global Congress of Catalysis 2013, Dalian, China (Jun, 2013).

Tateno, M., Theoretical Investigation of Catalytic Mechanisms of Biological Macromolecules: Toward Development of a Novel Scheme for Molecular Design, 4th Annual International Conference of Medicchem 2013, Haikou, China (Nov, 2013).

館野 賢, 「生命の計算科学: そのターゲットは?」, 第2回放射光と計算科学の研究会, 姫路じばさんびる(兵庫県姫路市), 2014年1月24日.

館野 賢, 量子と情報による生命の理解, 第25回異分野交流研究会, アーバンエース三宮ビル(兵庫県神戸市), 2013年6月22日.

[その他]

ホームページでの解析プログラムの公開等
URL: <http://lat.pusan.ac.kr/~jykang/modic.html>
MODIC2 の利用サービスの提供を図った。
前述の DIMON の公開も予定している。

6. 研究組織

(1) 研究代表者

館野 賢 (TATENO MASARU)
兵庫県立大学大学院
生命科学研究科・教授
研究者番号: 40291926

(2) 研究分担者

山崎 和彦 (YAMASAKI KAZUHIKO)
国立研究開発法人産業技術総合研究所
その他部局等・研究員
研究者番号: 00358243

筒井 公子 (TSUTSUI M. KIMIKO)
岡山大学・医歯(薬)
学総合研究科・名誉教授
研究者番号: 70144748

(3) 連携研究者

木野 日織 (KINO HIORI)
独立行政法人物質・材料研究機構
計算科学センター・主任研究員
研究者番号: 70282605