

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 29 年 5 月 22 日現在

機関番号：82401

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2013～2016

課題番号：25460054

研究課題名(和文)分岐型糖鎖における分岐構造の非対称性の解析とその構造基盤

研究課題名(英文)Structural analysis of asymmetrically branched glycans

研究代表者

山口 芳樹 (Yamaguchi, Yoshiki)

国立研究開発法人理化学研究所・糖鎖構造生物学研究チーム・チームリーダー

研究者番号：90323451

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,900,000円

研究成果の概要(和文)：糖鎖の生体分子としての特徴の一つは分岐構造を有していることであり、分岐構造の生物学的意味を明らかにすることは重要な課題である。特に各糖鎖分枝は多くの場合“共通”の糖鎖構造を有するにもかかわらず、レクチンの分枝特異的な認識など、糖鎖分枝の“非対称性”の存在が報告されている。本研究ではその非対称性に着目し、核磁気共鳴(NMR)法や気相移動度測定法などの実験化学的手法および分子動力学法などの計算化学的手法を用いて多分岐糖鎖の立体構造・ダイナミクス・相互作用を解析し、共通の糖鎖分枝に個性がもたらされる構造要因の一端を解明した。

研究成果の概要(英文)：The presence of branched structures is a characteristic of glycans, rarely found in other biomolecules such as proteins or nucleic acids. To understand the biological significance of arm-specific carbohydrate recognition by lectins, it is a prerequisite to evaluate interactions with the asymmetric branched glycans. In this study, we focused on the asymmetry of each glycan branch and analyzed in detail the structure, dynamics and interaction based on experimental (NMR, ion mobility spectrometry) and theoretical (molecular dynamics simulation) approaches. We revealed the structural basis of branch asymmetry and its role in lectin recognition.

研究分野：構造生物学

キーワード：糖鎖 レクチン ダイナミクス NMR 分岐構造 相互作用 X線結晶構造解析 分子動力学

1. 研究開始当初の背景

タンパク質に結合している糖鎖は、タンパク質の品質管理、細胞接着、タンパク質の安定化など様々な機能を持つことが知られている。N 結合型糖鎖 (N 型糖鎖) はオリゴ糖転移酵素の働きにより、翻訳された新生タンパク質の Asn-X-Ser/Thr 配列の Asn 残基に付加する (X は Pro 以外)。Asn に付加した糖鎖の多くはその後、小胞体-ゴルジ体を通過する際に、一群の糖鎖プロセッシング酵素の働きを受け、高マンノース型糖鎖から複合型糖鎖へと成熟を成し遂げる。複合型糖鎖は通常 2 ~ 5 本の分枝からなり、その分枝間ではほぼ共通の糖鎖構造をもつ。

典型的な 2 本鎖の複合型糖鎖は、Man 1-3 分枝と Man 1-6 分枝の 2 つの枝から構成されているが、各分枝は糖転移酵素や糖分解酵素、レクチンなどの反応性・結合性がしばしば異なることが明らかとされている。この枝特異的な事象は、糖鎖分枝内の相互作用による 2 つの糖鎖分枝の立体構造や運動性の違いによると考えられるが、糖鎖の非対称性を立体構造や運動性から原子レベルで説明した報告は国内外をみてもほとんど存在しないのが現状であった。

2. 研究の目的

本研究では糖鎖分枝の非対称性に着目し、核磁気共鳴 (NMR) 法や気相移動度測定法などの実験化学的手法およびレプリカ交換分子動力学法などの計算化学の手法を用いて多分岐 N 型糖鎖の立体構造・ダイナミクスを明らかにすることを目的とした。共通の糖鎖分枝それぞれに個性がもたらされる構造要因を解明するとともに、糖鎖に作用する酵素・レクチンの分枝特異的な性質を立体構造の観点から解釈することを試みた。さらに得られた知見を基に、迅速な糖鎖異性体の識別など分析化学分野への応用を目指した。

3. 研究の方法

バイセクト GlcNAc をもつ分岐糖鎖およびその対照糖鎖をモデルとして化学合成し、その糖鎖に由来する NMR シグナルの完全帰属を行った。得られた帰属を基に一連の NMR 解析を行い、立体構造やダイナミクスに関する情報を原子レベルで得た。同時に分子動力学計算により、糖鎖の立体構造アンサンブルを求め、先に NMR 解析から得られた構造パラメータと比較解析を行った。また異性体を含む一連の N 結合型糖鎖を準備し、気相移動度の測定から糖鎖の衝突断面積を算出した。実測による断面積と分子動力学計算や NMR 解析の結果から得られる断面積との比較を行い、計算パラメータの改善を行った。さらに分岐糖鎖に特異的に結合するレクチンと糖鎖との相互作用を X 線結晶構造解析および NMR 解析により明らかにし、糖鎖の立体構造から糖鎖の枝特異性・非対称性について考察した。

4. 研究成果

(1) バイセクト GlcNAc 分岐構造をもつ糖鎖の化学合成と立体構造解析
本研究ではいくつか知られている分岐のパターンのうち、バイセクト型 GlcNAc の付加による糖鎖の分岐に着目してモデル糖鎖 4 種類を化学的に数 10 mg のオーダーで合成した (図 1)。

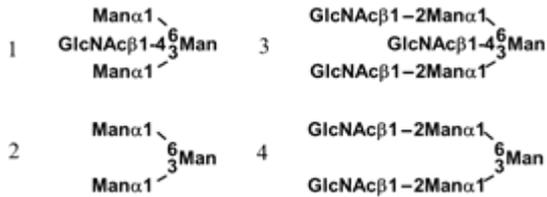


図 1 合成した分岐糖鎖の構造
糖鎖 1 と 3 はバイセクト型 GlcNAc をもつ。2 と 4 は対照糖鎖。

また動的立体構造解析を行うために、モデル糖鎖 4 種類の各種 2 次元 NMR 測定を行い、¹H/¹³C の NMR シグナルを完全に帰属した。さらにモデル糖鎖 4 種類を用いて、GnT-III (N-アセチルグルコサミン転移酵素) との相互作用解析を行った。その結果、GnT-III の基質認識は Man 1-4GlcNAc 部分が重要であることが判明した。本研究で明らかになった GnT-III の構造要求性は特異的な阻害剤開発に対して基礎を与える。

(2) 分岐構造をもつ糖鎖のレクチンによる認識機構

マウス DCIR2 レクチン (mDCIR2)
分岐構造を有する分枝特異的な認識を明らかにするため、マウス DCIR2 レクチン (mDCIR2) の構造解析を行った。mDCIR2 は 2 本鎖糖鎖の 2 本の枝のうち、Man 1-3 分枝を選択的に認識すること、さらにその選択性は bisecting GlcNAc 残基によってもたらされていることを明らかにした。

PHA-E レクチン
PHA-E レクチンも同様に bisecting GlcNAc 残基をもつ糖鎖と優先的に結合するが、PHA-E は mDCIR2 と異なり bisecting GlcNAc を直接認識せず、かつ両分枝を同様に認識することを明らかにした。bisecting GlcNAc の存在は糖鎖の取り得るコンフォーマー数を減少させ、PHA-E との結合におけるエントロピー減少を抑えることにより、親和性を向上させていると考察した。

Calsepa レクチン
分岐構造を有する糖鎖のタンパク質との相互作用を調べるために、分岐型糖鎖を化学合成および天然糖タンパク質からの切り出しにより調製して、Calsepa レクチンおよび PHA-E レクチンとの相互作用様式を解析した。その結果、いずれの場合においても 2 本の糖鎖分枝の 1 本が糖鎖の根本側を向いたような構造をしていることが明らかになった。

ヒト DCIR レクチン (hDCIR)

ヒト DCIR レクチン (hDCIR) は免疫システムで寄与していることが想定されている C 型レクチン受容体であり、構造機能相関を明らかにするために X 線結晶構造解析を行った。その結果、hDCIR は N 型糖鎖の 2 本鎖構造のうち GlcNAc 1-2Man 部分を主なエピトープとして認識していることを明らかにした。

CLEC-2 レクチン

CLEC-2 は C 型レクチン受容体の 1 種であり、O-結合型糖鎖を豊富にもつポドプランインを特異的に認識することが知られていたが、そのメカニズムは不明であった。結晶構造解析の結果、CLEC-2 は分岐型 O-結合型糖鎖の一つの枝のシアル酸残基と周辺のペプチドを同時に認識することで特異性・親和性を獲得していることが明らかになった。

ZG16p レクチン

ジャッカリン様レクチン ZG16p はマンノースと結合することが知られていたが、結核菌の成分であるフォスファチジルイノシトールマンノシド (PIM1, PIM2) と結合することを明らかにした。PIM2 は分岐構造を有しており、両分枝とも ZG16p との結合に関与することが示唆された。

Dectin-1

Dectin-1 は直鎖型および分岐型の グルカン を認識する C 型レクチン受容体であるが、その構造活性相関の研究は Dectin-1 のレクチンドメインの大量発現の困難さにより妨げられてきた。そこで Dectin-1 レクチンドメインの N 末端側に protein G の B1 ドメインを融合させたところ、溶解度が 14 倍に上昇し、発現量も 5 倍に上昇した。GB1 の融合した Dectin-1 は直鎖型および分岐型 グルカンとの相互作用解析に有効であることが判明した。

(3) 気相電気泳動法による分岐型糖鎖の解析

ピリジルアミノ化した分岐型糖鎖 60 種類を準備し、気相電気泳動法により衝突断面積のデータを取得した。測定した分岐型糖鎖のうち質量が同じで構造が異なる異性体のペアにおいて衝突断面積が異なるものが存在することを見出した。また計算により衝突断面積を算出する方法を検討し、衝突断面積に影響を与える因子 (バッファガスの種類、プロトンの付加部位、衝突散乱のモデルの種類) について精査した。

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 15 件うち総説 2 件)

1. Dulal, HP., Nagae, M., Ikeda, A., Morita-Matsumoto, K., Adachi, Y., Ohno, N., and Yamaguchi, Y., Enhancement of solubility and yield of

a -glucan receptor Dectin-1 C-type lectin-like domain in *Escherichia coli* with a solubility-enhancement tag, *Protein Expr Purif.*, 査読有, 123, 97-104 (2016)

DOI: 10.1016/j.pep.2016.04.002.

2. Nagae, M., Ikeda, A., Hanashima, S., Kojima, T., Matsumoto, N., Yamamoto, K. and Yamaguchi, Y., Crystal structure of human dendritic cell inhibitory receptor (DCIR) C-type lectin domain reveals the binding mode with N-glycan, *FEBS Lett.*, 査読有, 590(8), 1280-8 (2016)
DOI: 10.1002/1873-3468.12162
3. Nagae, M., Kanagawa, M., Morita-Matsumoto, K., Hanashima, S., Kizuka, Y., Taniguchi, N., and Yamaguchi, Y., Atomic visualization of a flipped-back conformation of bisected glycans bound to specific lectins, *Sci Rep.*, 査読有, 6:22973 (2016)
DOI: 10.1038/srep22973
4. (総説) Nagae, M., and Yamaguchi, Y., Sugar recognition and protein-protein interaction of mammalian lectins conferring diverse functions, *Curr Opin Struct Biol.*, 34, 108-115 (2015)
<http://dx.doi.org/10.1016/j.sbi.2015.08.005>
5. Hanashima, S., Gotze, S., Liu, Y., Ikeda, A., Kojima-Aikawa, K., Taniguchi, N., Silva, DV, Feizi, T., Seeberger, PH., and Yamaguchi, Y., Defining the interaction of human soluble lectin ZG16p and mycobacterial phosphatidylinositol mannosides, *ChemBioChem*, 査読有, 16(10), 1502-11 (2015)
DOI: 10.1002/cbic.201500103
6. Nagae, M., Morita-Matsumoto, K., Kato, M., Kaneko, MK., Kato, Y., and Yamaguchi, Y., A platform of C-type lectin-like receptor CLEC-2 for binding O-glycosylated podoplanin and monglycosylated rhodocytin, *Structure*, 査読有, 22(12), 1711-21 (2014)
DOI: 10.1016/j.str.2014.09.009
7. Hanashima, S., Korekane, H., Taniguchi, N., and Yamaguchi, Y., Synthesis of N-glycan units for assessment of substrate structural requirements of N-acetylglucosaminyltransferase III, *Bioorg Med Chem Lett.*, 査読有, 24(18), 4533-7 (2014)
DOI: 10.1016/j.bmcl.2014.07.074
8. Kanagawa, M., Liu, Y., Hanashima, S.,

- Ikeda, A., Chai, W., Nakano, Y., Kojima-Aikawa, K., Feizi, T., and Yamaguchi, Y., Structural basis for multiple sugar recognition of jacalin-related human ZG16p lectin, *J Biol Chem.*, 査読有, 289(24), 16954-65 (2014)
DOI: 10.1074/jbc.M113.539114
9. Nagae, M., Morita-Matsumoto, K., Arai, S., Wada, I., Matsumoto, Y., Saito, K., Hashimoto, Y., and Yamaguchi, Y., Structural change of N-glycan exposes hydrophobic surface of human transferrin, *Glycobiology*, 査読有, 24(8), 693-702 (2014)
DOI: 10.1093/glycob/cwu033
10. (総説) Nagae, M., and Yamaguchi, Y., Three-dimensional structural aspects of protein-polysaccharide interactions, *Intl J Mol Sci.*, 15(3), 3768-83 (2014)
doi:10.3390/ijms15033768
11. Nagae, M., Soga, K., Morita-Matsumoto, K., Hanashima, S., Ikeda, A., Yamamoto, K., and Yamaguchi, Y., Phytohemagglutinin from *Phaseolus vulgaris* (PHA-E) displays a novel glycan recognition mode using a common legume lectin fold, *Glycobiology*, 査読有, 24(4), 368-78 (2014)
DOI: 10.1093/glycob/cwu004
12. Hanashima, S., Ikeda, A., Tanaka, H., Adachi, Y., Ohno, N., Takahashi, T., and Yamaguchi, Y., NMR study of short (1,3)-glucans provides insights into the structure and interaction with Dectin-1, *Glycoconj J.*, 査読有, 31(3), 199-207 (2014)
DOI: 10.1007/s10719-013-9510-x
13. Nagae, M., Yamanaka, K., Hanashima, S., Ikeda, A., Morita-Matsumoto, K., Satoh, T., Matsumoto, N., Yamamoto, K., and Yamaguchi, Y., Recognition of bisecting N-acetylglucosamine: structural basis for asymmetric interaction with the mouse lectin dendritic cell inhibitory receptor 2, *J Biol Chem.*, 査読有, 288(47), 33598-610 (2013)
DOI: 10.1074/jbc.M113.513572
14. Nagae, M., Ikeda, A., Hane, M., Hanashima, S., Kitajima, K., Sato, C., and Yamaguchi, Y., Crystal structure of anti-polysialic acid antibody single chain Fv fragment complexed with octasialic acid: Insight into the binding preference for polysialic acid, *J Biol Chem.*, 査読有, 288(47), 33784-96 (2013)
DOI: 10.1074/jbc.M113.496224
15. Hanashima, S., Sato, C., Tanaka, H., Takahashi, T., Kitajima, K., and Yamaguchi, Y., NMR study into the mechanism of recognition of the degree of polymerization by oligo/polysialic acid antibodies, *Bioorg Med Chem.*, 21(19), 6069-76 (2013)
DOI: 10.1016/j.bmc.2013.07.023
- 〔学会発表〕(計 27 件)
- 2017 年 3 月 30 日、ACADEMIA Sinica, 理化学研究所、埼玉県和光市(国際学会)
Yoshiki Yamaguchi
Mammalian C-type lectin receptors: ligand recognition and signaling
 - 2017 年 3 月 11 日、第 3 回レクチン利用技術研究会、秋葉原コンベンションホール、東京都千代田区、(招待講演)
山口 芳樹
ありふれた糖鎖がシグナルになる秘密：CLEC-2 の立体構造から学ぶ
 - 2016 年 12 月 5 日、第 2 回レクチン利用技術研究会、東京大学、東京都文京区 (招待講演)
山口 芳樹
予想もできなかった糖鎖認識の巧妙さ：バイセクト糖鎖結合レクチンを中心に
 - 2016 年 11 月 1 日、第 14 回糖質学会コンソーシアムシンポジウム(JCGG)、ソラシティコンファレンスセンター、東京都千代田区
山口 芳樹、田中 克典
生体内糖鎖認識の基盤と次世代セラノスティクス
 - 2016 年 10 月 15 日、8th ACGG Annual Conference, WUXI, China(国際学会)
Yoshiki Yamaguchi, Masamichi Nagae, Shinya Hanashima
Glycan dynamics analysed by combined NMR and X-ray crystallography
 - 2016 年 9 月 11 日、第 17 回若手 NMR 研究会 in 箱根、箱根高原ホテル、神奈川県足柄下郡
山口 芳樹、長江 雅倫、花島 慎弥
レクチンを利用した N-結合型糖鎖の準安定構造の解析
 - 2016 年 9 月 3 日、第 35 回 日本糖質学会 年会 ワークショップ、高知市文化プラザかるぼーと、高知県高知市
山口 芳樹
分岐型糖鎖の非対称性とダイナミクス
 - 2016 年 8 月 25 日、Warren Workshop 2016, 北海道大学、北海道札幌市(国際学会)(招待講演)
Yoshiki Yamaguchi
Understanding glycan dynamics and interaction by NMR and X-ray crystallography

9. 2016年8月25日、ICMRBS2016 International Conference on Magnetic Resonance in Biological Systems、京都国際会館、京都府京都市（国際学会）
Yoshiki Yamaguchi
An Approach to Detect a Metastable Minor Conformation of Branched N-glycans by Combined Analysis of Solution NMR and X-ray Crystallography
10. 2016年4月18日、RIKEN-Max Planck Joint Research Center for Systems Chemical Biology, 5th Annual Symposium, Berlin, Germany（国際学会）
Yoshiki Yamaguchi, Kenji Hirose, Wataru Nishima, Suyong Re and Yuji Sugita
Ion mobility spectrometry separation of isomeric N-glycan structures
11. 2015年12月1日、BMB2015, 神戸ポートアイランド、兵庫県神戸市（国際学会）
Yoshiki Yamaguchi
Glycan conformation, dynamics and interaction with lectin receptors: a structural glycobiology approach
12. 2015年10月15日、ACADEMIA Sinica, Taipei, Taiwan（国際学会）(招待講演)
Yoshiki Yamaguchi
Atomic-level Visualization of Flipped-back Conformation of Bisected N-glycans
13. 2015年9月4日、第9回東北薬科大学附属分子生体膜研究所、第9回東北糖鎖研究会 合同シンポジウム、東北薬科大学、宮城県仙台市
山口 芳樹
分岐型糖鎖の非対称性とダイナミクス
14. 2015年5月13日、RIKEN-Max Planck Joint Research Center for Systems Chemical Biology, 4th Annual Symposium, ニチイ学館神戸ポートアイランドセンター、兵庫県神戸市（国際学会）
Yoshiki Yamaguchi
Glycan conformation, dynamics and interaction with lectin receptors: a structural biology approach
15. 2015年1月13日、生命分子ダイナミクスの探求を目指す次世代NMR研究会、岡崎バイオサイエンスセンター、愛知県岡崎市
山口 芳樹
レクチンによる分岐型糖鎖の認識
16. 2014年12月12日、6th Asian Community of Glycoscience and Glycotechnology, Hyderabad, India（国際学会）(招待講演)
Yoshiki Yamaguchi
The indirect effect of bisecting GlcNAc on binding to PHA-E lectin: A possible role for conformer selection
17. 2014年12月5日、第12回糖鎖科学コンソーシアムシンポジウム、東京医科歯科大学、東京都文京区（招待講演）
山口 芳樹
糖鎖のタンパク質による認識 - 構造生物学によるアプローチ
18. 2014年10月17日、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
山口 芳樹
糖鎖の立体構造・ダイナミクスと相互作用：その機能発現メカニズム
19. 2014年7月2日、MSフォーラム、日本ウォータース東京、東京都品川区、（招待講演）
山口 芳樹
イオンモビリティとLC-MSの組み合わせによる迅速な糖鎖異性体の同定
20. 2014年5月22日、RIKEN-Max Planck Joint Research Center for Systems Chemical Biology, 3rd Annual Symposium, Kreuth, Germany（国際学会）(招待講演)
Masamichi Nagae, Keisuke Soga, Kana Morita-Matsumoto, Shinya Hanashima, Akemi Ikeda, Kazuo Yamamoto and Yoshiki Yamaguchi
The effect of bisecting GlcNAc is indirect on binding to PHA-E lectin: A possible role for conformer selection
21. 2014年2月12日、理研-糖鎖インフォマティクス若手の会合同セミナー、理研、埼玉県和光市
山口 芳樹
Glycan dynamics and interaction: From a 3D structural view
22. 2013年10月21日、第1回 -グルカンフォーラム、東京薬科大学、東京都千代田区
山口 芳樹
グルカンの立体構造と機能：タンパク質との相互作用との関係
23. 2013年10月19日、Glyco TOKYO 2013シンポジウム、成蹊大学、東京都武蔵野市、（招待講演）
山口 芳樹
糖鎖の立体構造とダイナミクス：機能との関係
24. 2013年7月2日、The 3rd Austria / Japan Seminar on Comparative and Developmental Glycobiology, 理研、埼玉県和光市（国際学会）
Yoshiki Yamaguchi
Application of NMR to glycan interaction and dynamics
25. 2013年6月27日、22nd International Symposium on Glycoconjugates, Dalian,

China (国際学会)

Yoshiki Yamaguchi, Kana Matsumoto, Kenji Hirose, Wataru Nishima, Suyong Re and Yuji Sugita

Experimental and theoretical approaches to understand the conformational differences in isomeric glycan pairs

26. 2013年6月11日、American Society for Mass Spectrometry (ASMS), Minneapolis, USA (国際学会)

Yoshiki Yamaguchi, Kenji Hirose, Wataru Nishima, Suyong Re and Yuji Sugita

Confident Identification of Isomeric N-glycan Structures by Combined Ion Mobility Mass Spectrometry and Hydrophilic Interaction Liquid Chromatography

27. 2013年4月16日、RIKEN-Max Planck Joint Research Center for Systems Chemical Biology, 2nd Symposium, 理研、埼玉県和光市(国際学会)

Shinya Hanashima, Sebastian Götze, Yan Liu, Masaki Kato, Akemi Ikeda, Kyoko Kojima-Aikawa, Naoyuki Taniguchi, Daniel Varon Silva, Ten Feizi, Peter H. Seeberger and Yoshiki Yamaguchi

Defining the interaction of human soluble lectin ZG16p and bacterial phosphatidylinositol mannosides

[図書](計3件)

1. Yamaguchi, Y., Yagi, H., and Kato, K. Stable Isotope Labeling of Glycoproteins for NMR Study NMR in Glycoscience and Glycotechnology, Chapter8, 194-207 (2017), 総ページ数 402 ページ
2. Hanashima, S. and Yamaguchi, Y. Indirect detection of hydroxy proton exchange through deuterium-induced ¹³C-NMR isotope shifts Glycoscience: Biology and Medicine, Volume1, Chapter6, 129-135 (2014), 総ページ数 1,556 ページ
3. Yamaguchi, Y., Yamaguchi, T., and Kato, K. Structural Analysis of oligosaccharides and glycoconjugates using NMR Adv Neurobiol., 9, 165-83 (2014), 総ページ数 566 ページ

[産業財産権]

出願状況(計0件)

取得状況(計0件)

[その他]

ホームページ等

60秒でわかる?糖鎖の多様性の意味を知る
<http://www.riken.jp/pr/videos/60sec/20151005/>

折れ曲がった形の糖鎖を可視化

- 糖鎖構造の揺らぎの理解へ一歩前進 -

http://www.riken.jp/pr/press/2016/20160323_2/

腸管免疫システムにおけるレクチンの新たな機能を発見 - 結核菌の糖鎖の認識様式を解明 -

http://www.riken.jp/pr/press/2015/20150521_1/

血小板上の受容体「CLEC-2」は糖鎖とペプチド鎖の両方を認識 - マムシ毒は糖鎖に依存せず受容体と結合 -

http://www.riken.jp/pr/press/2014/2014110_1/

6. 研究組織

(1) 研究代表者

山口 芳樹 (YAMAGUCHI, Yoshiki)

理化学研究所

糖鎖構造生物学研究チーム

チームリーダー

研究者番号: 90323451

(2) 研究分担者

李 秀栄 (RE, Suyong)

理化学研究所

杉田理論分子科学研究室

研究員

研究者番号: 50390670

(3) 連携研究者

花島 慎弥 (HANASHIMA, Shinya)

理化学研究所

糖鎖構造生物学研究チーム

研究員

研究者番号: 50373353

長江 雅倫 (NAGAE, Masamichi)

理化学研究所

糖鎖構造生物学研究チーム

研究員

研究者番号: 60619873

杉田 有治 (SUGITA, Yuji)

理化学研究所

杉田理論分子科学研究室

主任研究員

研究者番号: 80311190