

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 28 年 5 月 20 日現在

機関番号：15401

研究種目：新学術領域研究（研究領域提案型）

研究期間：2011～2015

課題番号：23115007

研究課題名（和文）少数分子反応ネットワーク理論の構築 - 少数性と階層性の観点からのモデリング -

研究課題名（英文）Constructing a theoretical framework to study reaction networks involving a small number of molecules: modeling with consideration of minority and hierarchy

研究代表者

富樫 祐一 (TOGASHI, Yuichi)

広島大学・理学研究科・特任准教授

研究者番号：50456919

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 67,000,000 円

研究成果の概要（和文）：触媒反応ネットワークにおける少数分子効果を予言する一般的理論、分子・サブユニット間の力学的な情報伝達の経路を評価する手法などを開発し、少数要素が関与する化学・力学複合的なネットワークへの理論的枠組みを整備した。尤度関数を必要としない変化点解析法、誤差を考慮に入れた自由エネルギー地形抽出法、データが保証していない過剰情報を最小にするモデリング手法など、少数性生物学に関する計測に不可避のノイズを克服する解析手法を開発し、分子個性・細胞個性のデータ科学への基盤を構築した。これらを応用し、領域内の実験対象に即した理論を構築・実証した。

研究成果の概要（英文）：We developed multiple theories to explain chemo-mechanical complex networks involving a small number of elements, such as a general theory to predict small-number effects in catalytic reaction networks and a dynamic simulation approach to evaluate mechanical communication pathways between molecules or subunits. We also devised methods to analyze noisy data, including model-free change point analysis, error-based extraction of free-energy landscapes, and modeling with minimum excessive information that is not warranted by the data, to provide a basis to explain the individuality of molecules and cells using data science. We demonstrated the validity and applicability of these theoretical results for actual experiments in the field of "minority biology".

研究分野：理論生物物理学

キーワード：生物物理学 生体高分子 反応拡散系 複雑ネットワーク 分子個性・細胞個性 1分子時系列解析
数理モデル化 少数性生物学

1. 研究開始当初の背景

分子機械から構成される生命システムの持つ、ほとんど注目されていない特徴のひとつとして、熱的にゆらぐ環境下において（人工機械に比べて）極めて小さな入力に対して頑健に動作する、動作の“安定性”、に加えて、環境の大きな変動に対して適応する新たな種を創出することを許容する、動作の「曖昧さ」、すなわち、動作の“不安定性”が共存していることが挙げられる。

化学反応ネットワークにおいて、フィードバック回路などの動作安定性は、関与する要素の種類あたりの個数が非常に多く（連続変数である）「濃度」概念が成立し、そのネットワークを連立微分方程式として書き下すことができる場合に保証される。しかし、要素が数個～数十個程度になると、その「数」の離散性のため、動作が不安定になることが知られていた。

例えば、少数分子の離散的な数の変化が、自己触媒反応系において反応ネットワーク自体を大きく変える（可塑性・適応性をもたらす）重要な役割を果たすこと、少数分子が関与する反応系では負のフィードバック機構に理論的境界があることなどが示されていた。また、“濃度”の低い成分では、分子間に有限の間隔が存在する「空間的」離散性が顕在化し、定常状態や空間パターンが変化すること（端的には、個々の1分子の反応“頻度”・“確率”と、マクロな生化学的“反応速度定数”との不整合）も示されていた。

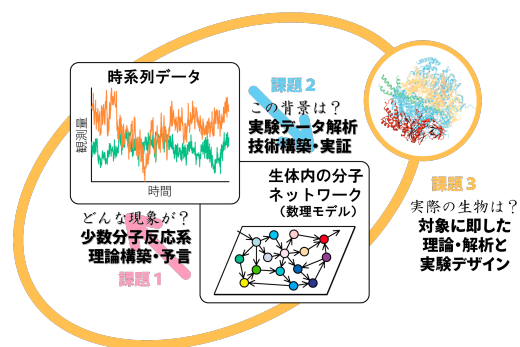
特に、細胞には、仮足や細胞骨格、細胞内の小胞など、微小な空間区画や隘路が多く存在する。それらは、拡散の阻害や、反応に関与する分子数の制限により、他の部分と反応の様相が大きく異なる「少数分子反応場」となっている可能性がある。従来の連立微分方程式・反応拡散方程式に依拠する枠組みは、元々、アボガドロ数ほどの膨大な分子数に対して定義された、連続変数である「濃度」概念を前提としている。そのため、従来の枠組みの妥当性の実験的検証と、現実に即した新しい理論的枠組みの構築が、最も重要な課題となっていた。

2. 研究の目的

生命システムには、遺伝子をその代表として、細胞当たり少数個の分子で重要な役割を持つ成分が多数存在する。本研究課題では、1個から数万個と多種多様な成分が階層的に関与しあい、空間的にも複雑な構造を持つ生命システムに対して、その機能の高い動作安定性（＝頑健性）と適度な動作不安定性（＝可塑性・適応性）の両立をもたらすメカニズムを「細胞環境における分子の少数性・離散性」、「数ゆらぎ」、および「構成要素のターンオーバーと高次反応ネットワークの構造安定性」の視点から考察し、定量的に予測・

検証することが可能な新しい理論と汎用な解析基盤技術を開発することを目的とした。実際に観測される1分子データなどから、背後の高次反応ネットワーク・階層的エネルギー地形、および、階層間の情報伝達の強さ・方向性、分子の少数性・離散性を定量化し、生命システムが頑健性と可塑性・適応性とを両立するメカニズムを検証することを目指した。

3. 研究の方法



(1) 少数分子反応系の理論構築

少数分子成分で顕在化する、分子の個数・空間配置の離散性や各分子の内部状態が反応系に与える影響の評価を通じ、多階層的な生体分子ネットワークが頑健性と可塑性・適応性とを両立するメカニズムの理論を構築・実証する。分子機械の離散的構造状態・協同性・自己組織的構造形成のモデル化をあわせて行うことで、実際の生物に見られる化学・力学複合的なネットワークへの理論展開を進める。

(2) 空間階層の異なる分子反応の連関を評価する解析理論構築

少数分子成分と多数分子成分からなる1分子時系列情報から、複数の時空間スケールに跨る高次反応ネットワークを抽出し、少数分子反応システムと多数分子反応システムの間が多階層間相互作用を定量化する、汎用なデータ駆動型解析技術を開発する。1分子計測データなどから抽出される高次反応ネットワークに基づいて、階層間の情報伝達、因果関係を定量化する。分子の個数・空間配置の離散性がそれらに及ぼす影響を調べ、分子の少数性が頑健性と可塑性・適応性の両立に果たす役割、ならびにエルゴード性に依拠する細胞内の濃度概念を検証する。

(3) 領域内の実験対象に即した理論構築ならびに実験的実証

「1大腸菌レベルのATP濃度の環境不均一性」(A01-1 野地班)、「べん毛基部の構成要素の離合集散に対する機能の頑健性」(A03-2 今田班)、「情報伝達の時空間制御機構、べん毛モーターの回転動態」(A02-1 石島班)、「少数個の転写因子が関与する遺伝子情報探索」

(A02-2 前島班)、「概日リズムにおける酵素反応の温度補償性」(A02-3 上田班)などに着目し、生命動態システムの頑健性と可塑性・適応性の分子機序に対して、対象に即した理論を構築するとともに、実験的に実証する。

4. 研究成果

(1) 少数分子反応系の理論構築

分子の少数性が化学反応系の振舞いに非自明な影響、例えば濃度分布の変化や反応ネットワークの実効的組み替えを引き起こす可能性は、以前より示されていた。しかし、その多くは単純な、もしくはランダムに構成されたモデル反応ネットワークを用いて議論されていた。実際の細胞における反応ネットワークは多成分かつ著しく不均一である。そこで、少数分子成分を多数含む複雑な反応ネットワークの振舞いの定量的予言を目指した。

まず、上記のような性質を持つ触媒ネットワークモデルを構成し、シミュレーションによる考察を進めた。例えば、多機能な(多種の基質と反応できる)触媒と単機能な触媒とが混在したネットワークにおいて、系が小さい(分子が少ない)場合に、成分の平均濃度が、その触媒としての多機能性と系の大きさに依存して変化(条件により多機能触媒の濃度が上昇・下降)することなどを見出した。

次いで、数理的側面から少数分子の影響の考察を進め、できる限り一般の触媒反応ネットワークに対して、シミュレーションによらずその性質を予言できる理論の構築を目指した。「全体エルゴード性」などいくつかの条件を満たす2体触媒反応のネットワーク一般に対して、各成分の濃度の平均・分散といった量を求める解析的枠組みを開発した。これらの量と系の大きさとの関係、すなわち、少数性の効果を予言する関係式が得られた。

また、細胞のように成分を再生産することにより成長・分裂する条件を課した高分子反応系モデルにおいて、系が大きすぎるとあらゆる雑多な反応が起こる一方で、小さすぎると再生産が不可能になる、即ち、分子が適度に少数であることが、反応ネットワークの再生産に重要であることが示唆された。

ここまでの研究は、単純な2体反応を基盤としたものであった。実際の生化学反応においては、個々の反応もまた複雑なダイナミクスを示すことがある。特に、酵素反応は一般に酵素分子の構造ダイナミクスと密接に関係(構造変化に依存した「状態」が存在)しており、その過程は大きな熱ゆらぎ・流体力学的ゆらぎにさらされる。こうした分子自体の動作のゆらぎと少数分子間の反応の確率的ゆらぎとが反応拡散系の振舞いに及ぼす影響を、新たな解析法を構築して検討し、両者の影響が質的に異なることを示した。

また、酵素をはじめ、多くの分子機械や分

子複合体においては、内部の少数個の分子・サブユニット間での協調動作が重要である。その基盤となる構造変化・動力学的特性を、粗視化モデルを用いた動力学シミュレーションにより解析した。特に、協調動作に重要な、構造変化を介した力学的情報伝達の向きと強さを、外力を加えたシミュレーションにより評価する手法を構築し、ミオシン、アクチンなどのタンパク分子に適用して検証したほか、1分子 FRET によるアクチンの構造計測実験の結果とあわせた解析も行った。

この手法は様々なタンパク分子に用いることができる。領域内の実験対象である分子モーターなどに適用した(A03-2 今田班、公募 A02 曾和班・矢島班と連携)ほか、情報伝達の順序性の観点から、環状・らせん状の繰り返し構造を持つタンパクを対象として解析を行った。また、情報伝達が可能な人工構造モデルを進化的最適化により構成することにより、その一般的設計原理を考察した。加えて、多種の構造に対して、伝達特性を半自動的に評価する簡便な手法を開発した。

(2) 空間階層の異なる分子反応の連関を評価する解析理論構築

少数性生物学に関する計測は、シグナル/ノイズ(S/N)比が一般に悪く、かつ有限長のケースがほとんどである。データ駆動型アプローチにおいては、データの解釈に解析上のアーティファクトが現れる危険性があるため、ノイズ存在下での分子個性の評価、分子がもつ反応ネットワーク、エネルギー地形の構成法を開発した。

1分子酵素反応では、各素過程の反応速度定数は酵素分子がもつ多様な構造ごとに異なり、基質濃度が高くなると、ゆっくりと変化する酵素分子の多型構造に由来して、反応は多様な時間スケールのゆらぎを持つと解釈されている(dynamic disorder と呼ばれる)。この現象について、閾値を設定してレベルの変化を評価する従来法と情報理論に依拠する変化点解析法とを系統的に比較・解析した。S/N比が無視できない場合ならびにバックグラウンドノイズが一定でない場合は、従来法は誤った解釈を導く可能性が極めて高いこと、従来法により dynamic disorder が存在すると考えられてきた α -キモトリプシンにおいて、その存在は実は認められないことなどを見出した。一方で、変化点解析法には、一般に背後の確率過程(尤度関数)を事前に定める必要があり汎用性が低いという問題が残されていた。そこで、尤度関数を前提としない変化点解析法も新たに開発し、領域内共同研究に活かした。

S/N比が悪いデータの解釈を客観的に行うためには、有限のサンプル数および計測に由来する実験誤差を定量化し、誤差が許容する範囲内でできるだけ詳細な分子の個性(個性)を読み取る必要がある。我々は、ブート

ストラップ法を用いることで、誤差の評価、誤差存在下での確実さの定量化が可能であることに注目した。情報理論における rate distortion 理論によるソフトクラスタリングを併用し、観測データから分子状態数・分子状態の安定性・自由エネルギー地形を読み解くアルゴリズムを開発した。この手法を AMPA 受容体の 1 分子計測時系列データに適用し、分子状態のネットワークやエネルギー地形とイオン透過活性との関係を明らかにした。

現実の実験では、蛍光強度と色素分子間距離の Förster 関係式のように、観測量と計測したい物理量の間には一般に非線形関係が存在する。そこで、観測量のばらつき（ノイズ）の非線形性を考慮に入れ、観測量から背後に存在する物理量の任意の関数を不偏推定する解析理論を開発した。本手法には、推定量の評価においてバイアス（推定値の期待値と真値との差）とリスク（推定値の平均 2 乗誤差）のどちらを優先するかをパラメータで設定でき、目的やデータの性質に応じて自由に調整できる特徴がある。1 分子 FRET のシミュレーションと実データを用いて評価した結果、従来の最尤推定法よりも真の物理量（距離）と良く一致することが確認された。

また、結合しているか離れているかといった、有限個で離散的な値をもつ分子の時系列データから、分子の状態を表現するネットワークを抽出し、将来取りうるデータ出力を予想する新しい解析手法を開発した。このような時系列データは、1 次元の非常に限定された情報であるため、その評価には恣意性が入り込む余地が大きい。そこで、観測データが保証していない情報を定量化する新しい指標（過剰情報量）を考案し、それを最小化することで、最もデータに忠実かつ客観的なネットワークを得ることを可能とした。この手法を酵素反応の 1 分子計測データに適用し、基質濃度に依存してネットワークが動的に変化することなどを明らかにした。

この他、少数性生物学において要素間の超コヒーレンスを定量化する方法論が必要とされていたことから、複数の少数個の輝点動態の集団挙動から背後に存在する階層的相関（2 体相関、3 体相関、……）を評価することを可能とする、多変量データ間の高次相関を定量化し、既約できないモジュール構造を抽出する情報理論的枠組みを開発した。また、細胞シグナル伝達における EGFR と Grb2 の分子間相互作用の 1 分子計測の理論解析を行い、背後に存在する階層的な反応ネットワークを抽出し、記憶を保持する状態（反応経路）と記憶を忘れる状態（反応経路）の存在を明らかにした。

- (3) 領域内の実験対象に即した理論構築ならびに実験的実証

様々な系を対象とする「少数性生物学」研

究の集結した新学術領域の特色を活かすべく、本研究では、領域内の共同研究、特に実験との連携を重視した。これにより新たに下記の研究が企画・実施された。

領域内の実験、特に 1 分子計測と関係した新たな試みとして、細胞内などにおける分子・粒子の拡散時系列から、化学反応と関係した非熱的ゆらぎを評価する手法を構成し、計測・解析に課される条件（時間分解能の上限）を明らかにした。べん毛モーターのサブユニット間、粒子に結合した複数のリニア分子モーター間の協調動作について、本手法を用いた時系列解析と、前述した粗視化モデルによるシミュレーションとの両面から検討を行った（A03-2 今田班、公募 A02 曾和班・矢島班と共同）。また、細胞など非一様環境下での拡散過程に対するエネルギー論的な観点からの考察も行った。

また、A02-2 前島班と共同で、転写因子による遺伝子探索過程のモデル化を進めた。遺伝子の構造ゆらぎがその隙間での分子の拡散に強く影響することが示されていたこと（A02-2 前島班の成果）から、少数分子による探索では、分子の結合・反応が遺伝子構造を変化させる一方、遺伝子構造が探索・結合を変調する、相互の干渉が起こりうることが予想された。そこで、反応に伴う遺伝子構造変化を取り込んだ粗視化モデルを構築し、探索・結合の時空間パターンの解析を通じて、構造とそのゆらぎの影響の評価を進めた。この過程で、現実に即したモデル構築のためには、局所的・動的な遺伝子構造情報を得ることの重要性が認識された。そこで、細胞核内のヌクレオソームの 1 分子拡散時系列から局所的な構造情報（ドメインの大きさやフラクタル次元）を推定する手法を開発し、実際の計測データを用いて評価した。

一方、データ駆動型のアプローチとして、マイクロ秒時間分解能での F_1 -ATPase 1 分子の非定常な回転時系列データ（A01-1 野地班）に対して、尤度関数を前提としない変化点解析法を応用した解析を行った。従来の手法では検出不可能であった、結合 ATP の加水分解反応に伴って起こる僅か（約 20° ）の回転角度変化を検出し、それが反応順序の維持に果たす役割を明らかにすることができた。また、大腸菌における ATP 濃度の多様性を定量化する研究（A01-1 野地班）に対して、蛍光スペクトルのピーク比と ATP 濃度の非線形関係を考慮に入れた不偏推定法を適用し、対数正規性の原因を検討した。

さらに、細胞状態・個性の問題に迫るべく、A01-1 野地班（藤田克昌氏）と共同で、1 細胞ラマンスペクトルに基づき細胞個性を分子階層で定量化する解析手法を開発した。また、植物細胞において、分子レベルの動態が細胞特性にどのように影響しているのかを明らかにするため、画像から細胞内の局所的微小管配向を誤差評価込みで推定する手法を構築した。

5. 主な発表論文等

[雑誌論文] (計 33 件)

- ① Satoru Tsugawa, Nathan Hervieux, Oliver Hamant, Arezki Boudaoud, Richard S. Smith, Chun-Biu Li, Tamiki Komatsuzaki, Extracting Subcellular Fibrillar Alignment with Error Estimation: Application to Microtubules, *Biophysical Journal* 110, 1836-1844 (2016). 査読有
DOI:10.1016/j.bpj.2016.03.011
- ② Masaki Nakagawa, Yuichi Togashi, An Analytical Framework for Studying Small-Number Effects in Catalytic Reaction Networks: A Probability Generating Function Approach to Chemical Master Equations, *Frontiers in Physiology* 7, 89 (2016). 査読有
DOI:10.3389/fphys.2016.00089
- ③ Chun-Biu Li, Hiroshi Ueno, Rikiya Watanabe, Hiroyuki Noji, Tamiki Komatsuzaki, ATP Hydrolysis Assists Phosphate Release and Promotes Reaction Ordering in F_1 -ATPase, *Nature Communications* 6, 10223 (2015). 査読有
DOI:10.1038/ncomms10223
- ④ J. Nicholas Taylor, Chun-Biu Li, David R. Cooper, Christy F. Landes, Tamiki Komatsuzaki, Error-based Extraction of States and Energy Landscapes from Experimental Single-Molecule Time-Series, *Scientific Reports* 5, 9174 (2015). 査読有
DOI:10.1038/srep09174
- ⑤ Yuichi Togashi, Vanessa Casagrande, Spatiotemporal Patterns Enhanced by Intra- and Inter-Molecular Fluctuations in Arrays of Allosterically Regulated Enzymes, *New Journal of Physics* 17, 033024 (2015). 査読有
DOI:10.1088/1367-2630/17/3/033024
- ⑥ Holger Flechsig, TALEs from a Spring — Superelasticity of Tal Effector Protein Structures, *PLoS ONE* 9, e109919 (2014). 査読有
DOI:10.1371/journal.pone.0109919
- ⑦ Hideyuki Yaginuma, Shinnosuke Kawai, Kazuhito V. Tabata, Keisuke Tomiyama, Akira Kakizuka, Tamiki Komatsuzaki, Hiroyuki Noji, Hiromi Imamura, Diversity in ATP Concentrations in a Single Bacterial Cell Population Revealed by Quantitative Single-Cell

Imaging, *Scientific Reports* 4, 6522 (2014). 査読有
DOI:10.1038/srep06522

- ⑧ Soya Shinkai, Yuichi Togashi, Energetics of Single Active Diffusion Trajectories, *Europhysics Letters* 105, 30002 (2014). 査読有
DOI:10.1209/0295-5075/105/30002
 - ⑨ Chun-Biu Li, Tamiki Komatsuzaki, Aggregated Markov Model Using Time Series of Single Molecule Dwell Times with Minimum Excessive Information, *Physical Review Letters* 111, 058301 (2013). 査読有
DOI:10.1103/PhysRevLett.111.058301
 - ⑩ Tatyana G. Terentyeva, Hans Engelkamp, Alan E. Rowan, Tamiki Komatsuzaki, Johan Hofkens, Chun-Biu Li, Kerstin Blank, Dynamic Disorder in Single-Enzyme Experiments: Facts and Artifacts, *ACS Nano* 6, 346-354 (2011). 査読有
DOI:10.1021/nn203669r
- [学会発表] (計 247 件)
- ① Tamiki Komatsuzaki, Toward Deciphering Cell Individuality in Systems Biology, The 2015 International Chemical Congress of Pacific Basin Societies, Symposium “Life at Small Copy Numbers”, 2015年12月20日, Honolulu, USA.
 - ② Yuichi Togashi, Reaction Networks with Small Copy Numbers of Molecules: Fluctuations and Beyond, The 2015 International Chemical Congress of Pacific Basin Societies, Symposium “Life at Small Copy Numbers”, 2015年12月19日, Honolulu, USA.
 - ③ Tamiki Komatsuzaki, Single Molecule Biophysics: How Can One Dig the Underlying Network from Noisy and Short Time Series?, International Conference on “Challenges in Data Science: a Complex Systems Perspective”, 2015年10月14日, Torino, Italy.
 - ④ Chun-Biu Li, The Key and Unlock Mechanisms in F_1 -ATPase Unveiled by Single Molecule Time Series Analysis, The 4th Workshop on Molecular & Chemical Kinetics, 2015年9月7日, Berlin, Germany.
 - ⑤ Tamiki Komatsuzaki, Energy Landscapes Constructed from Single-Molecule Time Series and Reaction Networks, The 2014

Les Houches - TSRC Protein Dynamics Workshop, 2014年5月21日, Les Houches, France.

- ⑥ Chun-Biu Li, When Computational Mechanics Meets Single Molecule Time Series, 2013 International Symposium on Nonlinear Theory and its Applications, 2013年9月11日, Santa Fe, USA.
- ⑦ Tamiki Komatsuzaki, Theories Should Meet Measurements: What Can We Extract from Data?, Paradigm Innovation in Biology: Novel Strategy and Thinking, 2012年10月17日, Taipei, Taiwan.
- ⑧ Yuichi Togashi, Toward a Theoretical Framework for Reaction Networks in the Cell: Modeling in Consideration of "Minority" and Beyond, Paradigm Innovation in Biology: Novel Strategy and Thinking, 2012年10月17日, Taipei, Taiwan.

[図書] (計4件)

- ① 小松崎 民樹, 1分子実験を読み解くための新しい実践型分子理論を目指して, 公益社団法人日本化学会 学術研究活性化委員会編, 第二次先端ウオッチング調査: 融合領域の創生「高次分子システムのための分子科学: 実験と理論の挑戦」(2012), pp. 31-34
- ② Tamiki Komatsuzaki, Masaru Kawakami, Satoshi Takahashi, Haw Yang, Robert J. Silbey 編, John Wiley & Sons, "Single Molecule Biophysics: Experiment and Theory", Advances in Chemical Physics 146 (2011), 512 ページ

[その他]

プレス発表

- Single Molecule Chemo-mechanics of the Rotary Motor Protein F_1 -ATPase: A Nano-scale Key-and-Lock Mechanism (2016年1月7日)
<http://www.oia.hokudai.ac.jp/blog/31871/>
- 回転分子モーター F_1 -ATPaseの化学-力学エネルギー変換におけるATP加水分解反応の役割解明! (2015年12月18日)
<http://www.es.hokudai.ac.jp/result/2015-12-18-mlns/>
- Novel method developed to extract molecular states and their network from noisy single molecule time series data (2015年3月23日)
<http://www.oia.hokudai.ac.jp/blog/novel-method-developed-to-extract-molecu>

- lar-states-and-their-network-from-noisy-single-molecule-time-series-data/
- ノイズを含むデータから分子の状態とそれらのネットワークを抽出する新しい手法の開発にはじめて成功 (2015年3月18日)
http://www.hokudai.ac.jp/pr/150318_es_pr.pdf
- ノイズを含むデータから分子の状態とそれらのネットワークを抽出する新しい手法の開発に成功 (2015年3月18日)
<http://www.es.hokudai.ac.jp/result/2015-03-18-mlns/>

アウトリーチ活動

- 少数性生物学トレーニングコース (第1回~第3回) 講演・実習

ホームページ等

- 少数性生物学一個と多数の狭間が織りなす生命現象の探求—
<http://www.paradigm-innovation.jp/>
- 富樫グループ
<http://www.togashi.tv/lab/>
- 小松崎グループ
<http://mlns.es.hokudai.ac.jp/>

6. 研究組織

(1) 研究代表者

富樫 祐一 (TOGASHI, Yuichi)
広島大学・大学院理学研究科・特任准教授
研究者番号: 50456919

(2) 研究分担者

小松崎 民樹 (KOMATSUZAKI, Tamiki)
北海道大学・電子科学研究所・教授
研究者番号: 30270549

(3) 連携研究者

李 振風 (LI, Chun-Biu)
北海道大学・電子科学研究所・准教授
研究者番号: 90397795

寺本 央 (TERAMOTO, Hiroshi)
北海道大学・電子科学研究所・助教
研究者番号: 90463728

新海 創也 (SHINKAI, Soya)
広島大学・大学院理学研究科・特任助教
研究者番号: 60547058

Holger Flechsig (FLECHSIG, Holger)
広島大学・大学院理学研究科・助教
研究者番号: 00758964

(4) 主な研究協力者

James N. Taylor (TAYLOR, James N.)
津川 暁 (TSUGAWA, Satoru)
中川 正基 (NAKAGAWA, Masaki)