

平成22年5月31日現在

研究種目：特定領域研究

研究期間：2005～2009

課題番号：17017007

研究課題名（和文） 表現型を始めとする機能情報の解析技術

研究課題名（英文） Technology for analyzing biological functions from phenome

研究代表者

森下 真一 (MORISHITA SHINICHI)

東京大学・大学院新領域創成科学研究科・教授

研究者番号：90292854

研究成果の概要（和文）：本研究の目的は、DNAの機能を明らかにすることにある。そのために遺伝子機能を改変したショウジョウバエの翅の形態を分析する画像処理ソフトウェアを開発し、細胞増殖に関与する遺伝子の機能を分析することを加速するのに成功した。一方、次世代シーケンサーを用いたDNA分析も実施し、クロマチン構造が進化に大きな影響を与えることも初めて発見した。

研究成果の概要（英文）： The goal of this research is understanding functions of DNA. Towards this end, we developed software for processing fruitfly mutant wing photographs to accelerate functional analysis of genes involved in cell growth. We also approached the problem using next-generation sequencers to reveal that the chromatin structure of DNA affects evolution considerably, which is the first study to uncover the property.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2005年度	29,000,000	0	29,000,000
2006年度	18,600,000	0	18,600,000
2007年度	18,900,000	0	18,900,000
2008年度	29,100,000	0	29,100,000
2009年度	19,200,000	0	19,200,000
総計	114,800,000	0	114,800,000

研究分野：複合新領域

科研費の分科・細目：ゲノム科学 ゲノム情報科学

キーワード：ゲノム バイオインフォマティクス 表現型解析 画像処理 変異体

## 1. 研究開始当初の背景

ゲノムや遺伝子を操作した結果得られる変異体の表現型が、野生型の表現型と比べてどのように変化しているかを判断する作業は、研究者の主観に委ねられることが多い。微小な変化を同定することは難しく、同定できたとしても、他の変化とどれだけ類似しているか否かを判断することは主観的になりがちであり、研究者の経験に左右される。さらに進んで変化の類似性に基づいて表現

型をグループ分けしたとしても、類似性の精度が低いと、そのグループがどのような機能を表現しているかについて正しい結論を導くことは困難になる。したがって、表現型を精密に定量化する視点が大切である。

## 2. 研究の目的

このような動機から、本研究では、遺伝子操作によって引き起こされる変異体の表現型を定量化することを研

究する。定量化した表現型と遺伝子型の相関をより正確に描出するには、遺伝子型の測定も高精度であることが必要となる。そこで超高速 DNA 解読装置(Illumina GA, ABI SOLiD)を活用して、転写開始点の網羅的収集、トランスクリプトーム全体の絶対定量化、全長 cDNA 配列の廉価で高速な決定法、ヌクレオソーム構造の描出等についても取り組む。

### 3. 研究の方法

ゲノム配列が解読されたモデル生物におけるポストゲノム研究のアプローチのひとつとして、遺伝子コード領域の破壊/RNAi による mRNA の働きへの阻害/遺伝子を組織特異的に強制発現させるベクターのゲノムへの挿入等により遺伝子発現を操作し、その結果生じる表現型の変化を正確に計測し、類似した変化を生む遺伝子群を同定し、遺伝子の機能の解明に結びつけることが重要であると我々は考えている。このようなアプローチを実現し加速するには、さまざまな要素技術が生物系とバイオインフォマティクス系の共同研究から生み出されることが望ましい。そこで本プロジェクトでは、RNAi 用配列を設計評価し、遺伝子発現の絶対定量化し、表現型変化の絶対定量化し、取得された情報から遺伝子機能を予測するソフトウェアの研究を行う。

表現型変化の絶対定量化に関しては、JST BIRD プロジェクトのサポートにより平成 13 年度より研究を開始した。平成 16 年 12 月現在、出芽酵母の非必須遺伝子破壊 4780 株すべてについて各々 200 個以上の細胞の計測を完了し、約 500 個の安定した形態パラメータを取得し、遺伝子機能の推定に役立っている。この成果を礎に、平成 16 年度より相垣研究室で収集しているショウジョウバエ変異体(遺伝子強制発現による)の翅脈画像を処理するソフトウェアの研究に取り組んでいる。135 個の形態パラメータのデータを取得して、野生株と変異体間で有意な形態変化が起こっているか調査したところ、変異体の 2/3 以上において統計学的に極めて有意な変化が認められた(有意水準 0.002% の両側検定)。形態が極端に変化しない非必須遺伝子の破壊や強制発現によりえられた変異体を観測する限りにおいては、形態パラメータの再現性は高く、安定して取得することができる生物学的パラメータになりうる。そこで様々な形状をした変異体の翅脈画像から、ロバストに翅脈を画像認識するソフトウェアの構築に取り組む。

一方 遺伝子型の研究については、ヒト/マウスの遺伝子を効率的に阻害するための siRNA 配列設計法の研究を平成 15 年度より開始した。siRNA 配列は短いのでオフターゲット効果を十分考慮に入れ設計すべきであるが、遺伝子コード領域全域に対してオフターゲット効果の探索をおこなうため、現実に実行するには高速アルゴリズムが不可欠である。従来最も高速とされたのは平成 15 年に提案された Sung らの方法であるが、われわれのアルゴリズムのスピードは、Sung らに比べて一桁高速である。阻害率が高くオフターゲットの遺伝子配列に対する阻害効果が殆どない設計をおこなう高速なアルゴリズムを研究開発した。このような経験をもとに、DNA 解読速度の進展にともなって解決可能になる様々な問題

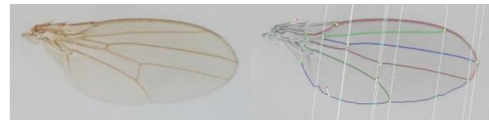
に対するアルゴリズムを研究開発する。

## 4. 研究成果

**表現型の解析:** ショウジョウバエの変異体画像解析ではいくつかの予想外の技術的問題が発生し、相垣研究室と共同で、その都度解決してきた。以下順を追って成果を報告する。

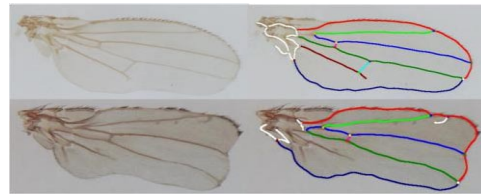
### ショウジョウバエ翅脈の認識

これは、下図左のような画像から、翅脈が交わる点を認識し、翅脈を追跡して長さを計測し、そして翅脈により区画化された各ブロックの面積を定量化する問題である。



左図の翅脈を右図のように認識し翅脈長と面積を計測

上には認識が比較的容易な例を示したが、変異体の翅脈は多様であり下図のような難しい例もある。

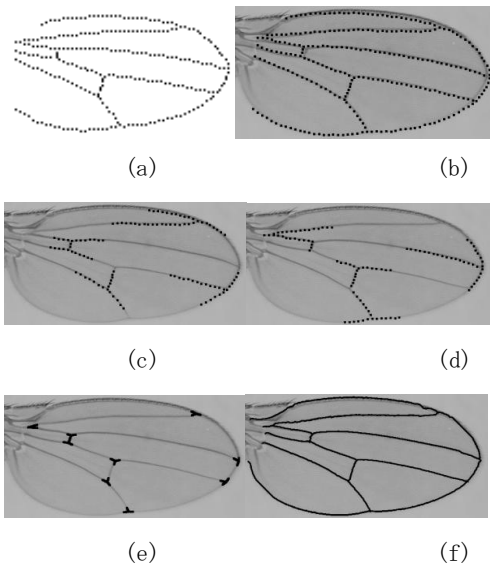


異常な形状を示す変異体の翅脈

異常な形状の翅脈はさまざまであり、すべてを定量化することの困難さは上の例からも明らかである。しかし、認識できる翅脈をできるだけ広げられることを目指し、異常形態にロバストな画像認識アルゴリズムの構築に腐心した。アルゴリズムは、(1) 翅の外周の認識、(2) 翅脈と交差点の feature の抽出 (3) 翅脈の標準的なモデルをあてはめる操作 model matching の 3 つのステップに分かれる。詳しい説明は登録番号 0910131130 に報告したので、ここでは重要なステップ(3)に絞って説明する。

下図で(a)は標準的な翅脈のパターンを示している。このモデルと与えられた画像間のハウスドルフ距離が最小になるようにモデルをアフィン変換した結果が(b)である。距離が最小になるアフィン変換を見つけることは単純ではない。最適な変換を求めるために計算機科学で愛用されている分岐限定法を利用している。幾何学的な変換を求めるので geometric branch-and-bound (GBB) と呼ぶ。このあてはめ操作は画像全体に対して大域的に最適化しているために、個々の翅脈の交差点にモデルを完全にフィットさせることは難しい(図 c)。そこで交差点の周辺に限定して、再度 GBB を施したのが(d)であり、さらに局所的に GBB を実行した結果が(e)である。きめ細やかなチューニングにより翅脈の交差点は高い

精度で確定できるようになった。交差点間を線で接続することで翅脈を (f) のように確定する。



翅脈の標準的なモデルをあてはめる操作 model matching

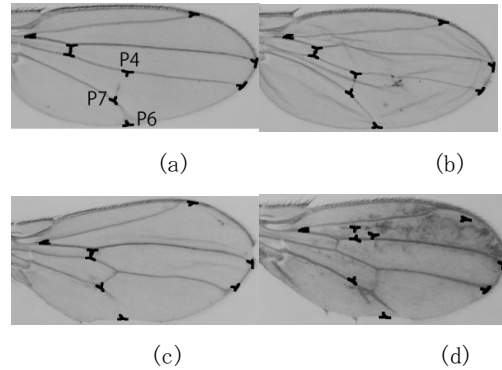
#### 翅脈認識の精度

翅脈認識アルゴリズムの精度は、モデルの形状が変異体画像群とどれだけ近いかに依存する。モデルからかけ離れた形状の変異体にモデルをあてはめることは所詮難しい。それでは、今回利用したモデルを使って、一体どれぐらいの変異体の翅脈画像を正確に認識できたか？ 遺伝子を過剰発現させた変異体 5000 個の翅脈画像 (833 x 622 pixels) を認識させたところ 96.2% はモデルにあてはまる翅脈パターンをしていた。詳しくは、モデルと実画像の翅脈交差点の距離がすべて 10 pixel 以内のとき、正しく画像を認識したと判定した。この認識率は変異体の翅脈画像を分析した時に期待できる確度をおおよそ示している。翅脈認識アルゴリズムのロバスト性をより詳しく調べるために、100 個の野生型の翅脈画像、650 個のモデルに近い形状をした変異体の翅脈画像、250 個のモデルを逸脱した形状の変異体の翅脈画像に対してアルゴリズムを適用した結果を次の表に示す。

	画像数	認識数	認識率
野生型	100	100	100.0%
モデルに近い形状をした変異体	650	629	96.8%
モデルを逸脱した形状の変異体	250	157	62.8%

このようにモデルを逸脱した形状の変異体の認識率には改善の余地がある。しかし翅脈パターンが著しく変化した場合には、1つのモデルだけからマッチングをとるのが難しい例が数多くある。現在のモデルで認識可能な場合と、困難な場合の典型的な例を下図に示す。(c) や (d) のような翅脈パターンを認識するには、個々の例に特有のパターンをモデル化して用意すれば解決できる

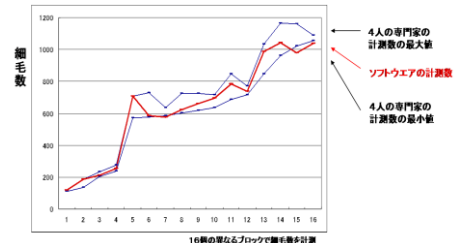
可能性がある。しかしそのようなアドホックなモデルは普遍的でない。様々な特殊なモデルを際限なく作ることもなりかねない問題を考慮すると、スマートなアプローチとは言えない。認識率のさらなる改善は残された今後の課題である。



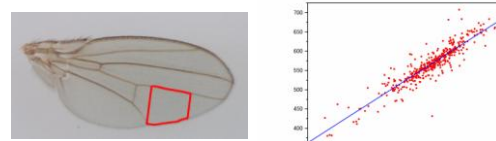
(a), (b) は認識可能で、(c), (d) は認識に失敗

#### ジョウジョウバエの翅の細胞数の計測と精度

細胞には細毛と呼ばれる毛が存在する。そこで細毛をカウントすることで、細胞数を間接的に計測できる。しかし単純ではなく、透明な翅の裏側に生えている細毛が表から透けて見えてしまう問題であった。人間の専門家が見ても判定が困難な場合も多いのではないかという疑問もわいてきた。そこで翅の 16 個の異なるブロック (細胞数は 100 から 1000 個程度) を 4 人の専門家が計測したところ、専門家の間でも最大 20% 程度の食い違いが生じることがわかった。一方我々が研究開発したソフトウェアは、どの例でも専門家の計測した幅の範囲内で細胞数を勘定することができた。したがってソフトウェアの精度はほぼ満足できるレベルに達したと考えている。

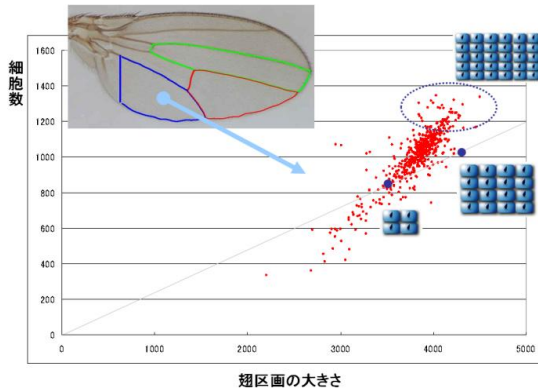


さらに、翅のブロック別に、ブロックの大きさと細毛数の関係を調べた結果、大部分の変異体では、ブロックの大きさと細毛数は線形的に比例すること、すなわち細胞数の変化が翅ブロックサイズに支配的であることもわかった。下図では左の翅のブロック領域について、各変異体のブロックの大きさを x 軸、細毛数を y 軸にとったのが右のグラフであり、線形相関がある。



ブロックの大きさと細毛数の関係

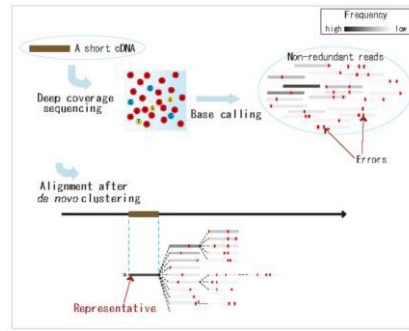
一方で、ブロックによっては区画の大きさと細胞数は必ずしも線形に比例するわけではなく、区画が大きくなるに従って、単位面積当たりの細胞数は多くなるような現象も観測された（下図）。興味深い結果であるが、翅脈に囲まれた領域が、翅脈の外圧に逆らって大きくなるために、内部の単位当たり細胞数を増やして内部圧を上昇させていると考えられる。



**遺伝子型の解析:** 2007年度から国内にも普及した超高速DNA解読装置(Solexa, SOLiD)は25~100塩基程度の短い配列を1週間程度の短期間に数千万配列も出力することが可能であり、1日当たりの塩基産出量は約20億塩基にも及ぶ(2009年)。この利点はしばしば強調されるものの一方で、塩基読取エラー率は高く、しかも配列長が短いため、正確な結果を導くには工夫が必要である。たとえばエラーを除くために、配列の精度の高いゲノム上に短い配列をアラインメントして補正することが頻繁に行われる。この際、塩基読取エラーが後半に片寄る性質を考慮して塩基長とミスマッチの許容範囲パラメータを実験ごとに微調整する必要がある。また配列長が長くないと解きにくいゲノムアセンブリ等の問題は避け、大量の短い配列を活用できる応用例を慎重に選ぶ必要がある。そこで我々は、転写開始点の網羅的収集、遺伝子発現量の絶対定量(橋本班員と共同)、全長cDNA配列の廉価で高速な決定法(菅野・鈴木班員)、ヌクレオソーム構造の描出(武田班員)、DNAメチル化(伊藤班員)に取り組んだ。

#### 超高速DNA解読装置の塩基エラー修正

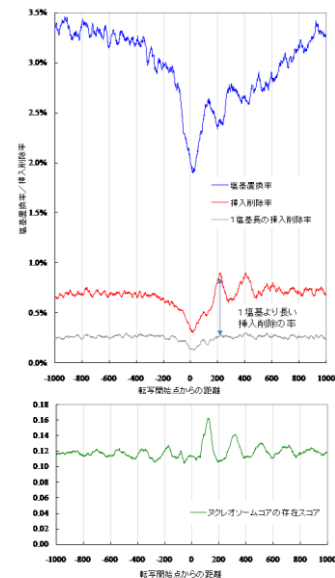
塩基エラー率が高い場合には、ミスマッチを許して配列をゲノムにアラインメントすると、位置を誤認識する率が高くなる。そこでアラインメント前に短いタグをクラスタリングし、各クラスターから塩基エラーがない(もしくは少ない)高頻度の代表配列を選択し、その代表配列をゲノム上にアラインメントする方法 FreClu を考案した(下図にアルゴリズムの動作を示す)。転写開始点タグや small RNA タグ中の読み取りミスを補完し、全タグの5%程度のタグを正確な位置へとアラインメントできるようになった。頻度情報を利用してクラスタリングするという考え方はアルゴリズムとしても興味深く、さらにアルゴリズムは問題のサイズに対して線形時間で動作するように工夫しており高速である。(登録番号 0909041119)。



FreClu: 短いタグをゲノムへアラインメントする前に頻度情報を利用してクラスタリングし、その後アラインメントする

#### クロマチン構造と進化

DNA配列の多様性は、生殖細胞における遺伝子の働きやクロマチン構造を反映しているのであろうか? という疑問に答えるため、2系統のメダカ (*Oryzias latipes* の Hd-rR と HNI 系統) のゲノム配列を比較し多様性を描出した。さらに Hd-rR 系統の胞胚から Illumina GA により得た約 3730 万個のヌク



レオソームコアのゲノム上の位置を同定し、6段階の胚形成期における代表的な転写開始点 11,654 箇所周辺で分析した。その結果、転写開始点下流において、DNA変異率が約200塩基対(bp)の周期で変化することを観察した(右上図参照)。具体的には、1bpよりも長い挿入削除率は、転写開始点からの距離がおよそ+200bp、+400bp、+600bpの位置で最大となる一方で、点突然変異率はこれらの位置で最小になっていた。この約200bpの周期性はクロマチン構造と関連しており、ヌクレオソームコアが存在している率は0bp、+200bp、+400bp、および+600bpの位置で最も低くなっていた。これらのデータは、進化過程において、遺伝子の働き(転写)やクロマチン構造が、DNA配列の形成に寄与する可能性があることを例示している(登録番号 0901131406)。Andrew Fire 博士、武田洋幸班員、橋本班員、菅野・鈴木班員、小原班員との共同研究。

**国内外での成果の位置づけ:** 本研究が提案する網羅的遺伝子破壊/阻害による表現型変化をイメージ処理技術による定量化する試みは、研究代表者が世界に先駆けて取り組んでいる研究テーマであり、類のない独創的なバイオインフォマティクス研究である。出芽酵母を対象にした研究では、出芽酵母遺伝子破壊株の形態パラメータから破壊した遺伝子機能を推定する生物学的知見と規

則があたりしく得られている (登録番号 0612221541)。変異体の画像を解析して微小な形態変化から遺伝子機能を予測するフェノーム研究での国際的な評価は高い。例えば以下の記事で紹介されている。

Patrick Goymer: Shaping up the genome. *Nature Review*, Vol.7, Feb. 2006; 79

一方、DNA解読や超高速DNA解読装置のデータ分析についても国際的な評価を得ている。たとえば研究代表者が corresponding author として報告した下記の2報の論文が Faculty of 1000 Biology に収められている。

- Kasahara M *et al.* The medaka draft genome and insights into vertebrate genome evolution. *Nature*, 447, 714-719 (2007)
- Sasaki S *et al.* Chromatin-Associated Periodicity in Genetic Variation Downstream of Transcriptional Start Sites. *Science* 323(5912), 401-404 (2009)

後者の論文が掲載された Science 誌の同一号では、以下の記事が研究の意義を解説している。

Semple and Taylor. MOLECULAR BIOLOGY: The Structure of Change *Science* 16 January 2009: 347-348.

## 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 19 件)

- 0910131130  
Hatsuda H, Muramatsu K, Aigaki T, and Morishita S. Robust and Accurate Recognition of Veins in Fruit Fly Wings. *IEEE 6th International Symposium on Image and Signal Processing and Analysis*. pp. 146-151, Satzburg, Austria (2009)
- 0909041126  
Saito TL, Yoshimura J, Sasaki S, Ahsan B, Sasaki A, Kuroshu R, Morishita S. UTGB Toolkit for Personalized Genome Browsers. *Bioinformatics* 25(15):1856-1861 (2009)
- 0909041119  
Qu W, Hashimoto S, Morishita S. Efficient frequency-based de novo short read clustering for error trimming in next-generation sequencing. *Genome Research* 19(7): 1309-1315 (2009)
- 0901131406  
Sasaki S, Mello C, Shimada A, Nakatani Y, Hashimoto S, Ogawa M, Matsushima K, Gu S G, Kasahara M, Ahsan B, Sasaki A, Saito T, Suzuki Y, Sugano S, Kohara Y, Takeda H, Fire A, Morishita S. Chromatin-Associated Periodicity in Genetic Variation Downstream of Transcriptional Start Sites. *Science* 323(5912), 401-404 (2009)
- 0901131436  
Ahsan B, Saito T, Hashimoto S, Muramatsu K, Tsuda M, Sasaki A, Matsushima K, Aigaki T, and Morishita S. MachiBase: a Drosophila melanogaster 5'-end mRNA transcription database. *Nucleic Acids Research*, Vol. 37, Database issue D49-D53 (2009)
- 0901111023  
Hashimoto S, Qu W, Ahsan B, Ogoshi K, Sasaki A, Nakatani Y, Lee Y, Ogawa M, Ametani A, Suzuki Y, Sugano S, Lee C C, Nutter R C, Morishita S, Matsushima K. High-resolution analysis of the 5'-end transcriptome using a next generation DNA sequencer. *PLoS One* 4(1):e4108. Epub (2009)
- 0901131410  
The International Silkworm Genome Consortium (Morishita S is one of the corresponding authors). The genome of a lepidopteran model insect, the silkworm *Bombyx mori*. *Insect Biochemistry and Molecular Biology*, 38(12), 1036-1045 (2008)
- 0901161248  
Miyagawa T, Kawashima M, Nishida N, Ohashi J, Kimura R, Fujimoto A, Shimada M, Morishita S, Shigeta T, Lin L, Hong SC, Faraco J, Shin YK, Jeong JH, Okazaki Y, Tsuji S, Honda M, Honda Y, Mignot E, Tokunaga K. Variant between CPT1B and CHKB associated with susceptibility to narcolepsy. *Nature Genetics*, 40(11):1324-8, (2008)
- 0801270044  
Ahsan B, (36 authors), Morishita S. UTGB/medaka: genomic resource database for medaka biology. *Nucleic Acids Research* 36(Database issue): D747-52 (2008)
- 0801270040  
Nakatani Y, Takeda H, Kohara Y, Morishita S. Reconstruction of the Vertebrate Ancestral Genome Reveals Dynamic Genome Reorganization in Early Vertebrates. *Genome Research* 17(9): 1254-1265 (2007)
- 0801270031  
Kasahara M, (34 authors), Takeda H\*, Morishita S\*, Kohara Y\*. The medaka draft genome and insights into vertebrate genome evolution. *Nature*, 447, 714-719 (2007) \* corresponding
- 0612231206  
Miura F, Kawaguchi N, Sese J, Toyoda A, Hattori M, Morishita S, and Ito T. A large-scale full-length cDNA analysis to explore the budding yeast transcriptome. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 103(47):17846-51 (2006)
- 0606191356  
T. Yamada, H. Souma, S. Morishita. PrimerStation: a highly specific multiplex genomic PCR primer design server for the human genome. *Nucleic Acids Research* 34: W665-W669; (2006).
- 0612221541  
Ohya Y, (24 authors), Morishita S. High-

dimensional and large-scale phenotyping of yeast mutants. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 102(52):19015-20 (2005).

15. 0601311209  
Saito TL, Sese J, Nakatani Y, Sano F, Yukawa M, Ohya Y, Morishita S. Data Mining Tools for the *Saccharomyces cerevisiae* Morphological Database. *Nucleic Acids Research* 2005 33(Web Server issue):W589-W591
16. 0601311201  
Kasai Y, Hashimoto S, Yamada T, Sese J, Sugano S, Matsushima K, Morishita S. 5' SAGE: 5'-end Serial Analysis of Gene Expression database. *Nucleic Acids Research Database Issue* 33: D550-D552, 2005.
17. 0601311156  
Yamada T, Morishita S. Accelerated off-target search algorithm for siRNA. *Bioinformatics*, 21(8):1316-1324, 2005
18. 0601311151  
Naito Y, Yamada T, Matsumiya T, Ui-Tei K, Saigo K, Morishita S. dsCheck: highly sensitive off-target search software for dsRNA-mediated RNA interference. *Nucleic Acids Research* 2005 33(Web Server issue):W753-W757

#### [図書] (計1件)

1. 0612221534 M. Kasahara and S. Morishita. *Large-scale genome sequence processing.* Imperial College Press, 248pp. (2006).

#### [その他]

##### ホームページ等

1. 0612221516 <http://yeast.utgenome.org/>  
UT Genome Browser (Yeast) 出芽酵母ゲノムにおける転写開始点を完全長 cDNA により再アノテーションしたデータベースを公開。11,575 個の転写開始点が 3,638 個の遺伝子と対応付けられており、出芽酵母においても複数の転写開始点が存在することが示されている。
2. 0507070222 <http://medaka.utgenome.org/>  
UT Genome Browser (Medaka) メダカゲノムブラウザ
3. 0507070220 <http://yeast.gi.k.u-tokyo.ac.jp/>  
SCMD (*Saccharomyces Cerevisiae* Morphological Database) 出芽酵母の遺伝子破壊株 (EUROSCARF) の顕微鏡画像をイメージ処理し、形態に関する様々な定量的パラメータを抽出。2001年末よりデータ収集を開始し、2004年8月に約5000個の非必須遺伝子破壊株、約180万細胞の形態パラメータの計測を完了。
4. 0507070216 <http://design.rnai.jp/>  
siDirect (ヒト、マウス、ラット、ドッグ等の siRNA 配列設計サーバー)
5. 0606191356 <http://ps.cb.k.u-tokyo.ac.jp/>

PrimerStation マルチプレックスゲノミック PCR プライマ設計サイト。SNP タイピング、絶対定量プライマ設計、オリゴプローブアレー設計等に利用可能。

6. 0507070219 <http://5sage.gi.k.u-tokyo.ac.jp/>  
5' SAGE (ヒト 5SAGE タグブラウザ) 5'-end SAGE tag がヒトゲノム上でどの位置に出現し、出現回数が何回あり、周辺にどのような遺伝子がエンコードされているかを、わかりやすく表示する web server。
7. 0901131451  
<http://machibase.gi.k.u-tokyo.ac.jp/>  
MachiBase: a *Drosophila melanogaster* 5'-end mRNA transcription database. ショウジョウバエの7つの組織(胚、幼虫、老/若x雄/雌, S2) から収集した各々3-400万個の転写開始点タグ情報の公開データベース。
8. 0911241516 <http://mlab.cb.k.u-tokyo.ac.jp/~quwei/>  
DeNovoShortReadClustering  
FreClu 5' SAGE および miRNA 等の同じローカスから由来する短いタグ配列の誤りを訂正するためのソフトウェア。次世代シーケンサーが出力する数億個のタグ配列を高速に処理できるような線形時間アルゴリズムである。
9. 0909041128 <http://utgenome.org/>  
UTGB toolkit for personalized genome browsers. 各研究室レベルで容易にゲノム解析ができるように、Personalized Genome Browser を構築するツールキットを研究開発し、無料で公開した。実際数分でゲノムブラウザを立ち上げ、データを secure な環境で分析することも、一般に公開することも可能である。
10. 0911241513 <http://dscheck.rnai.jp/>  
dsCheck 線虫、ショウジョウバエ等のモデル生物において RNA 干渉を行う配列を設計する web サイト。cross reaction を防止できるように配慮してある。
11. 0911241510 <http://musica.gi.k.u-tokyo.ac.jp/>  
MuSICA2 全長 cDNA 配列を求めるために、複数の cDNA クローンを短く断片化して、次世代シーケンサーで解読し、参照ゲノムへとアラインメントし、情報を補って cDNA 配列を解読するソフト。

#### 6. 研究組織

##### (1) 研究代表者

森下 真一 (MORISHITA SHINICHI)  
東京大学・大学院新領域創成科学研究科・教授  
研究者番号: 90292854

##### (2) 研究分担者

なし

##### (3) 連携研究者

なし