

平成 22 年 6 月 7 日現在

研究種目：特定領域研究  
 研究期間：2005年～2009年  
 課題番号：17017008  
 研究課題名（和文）イン・シリコ生命ネットワーク構築のための遺伝子ネットワーク推定とシミュレーション  
 研究課題名（英文）Estimation and simulation of gene networks for developing *in silico* biological networks  
 研究代表者  
 宮野 悟 (MIYANO SATORU)  
 東京大学・医科学研究所・教授  
 研究者番号：50128104

研究成果の概要（和文）：データ解析とシミュレーションによって生命システムを解析・理解するための計算・情報基盤技術を構築した。ベイジアンネットワーク、状態空間モデル、ARモデルなどに基づいた革新的な遺伝子ネットワーク推定技術を開発し、大規模遺伝子ノックダウンや薬剤刺激に応答する大規模な静的・動的遺伝子ネットワークを遺伝子発現データから捉えることを可能にした。また、動的パスウェイの知識を記述するための Cell System Markup Language 及びシミュレーションに対応した Cell System Ontology を設計し、生命システムを解析・理解するための体系的な方法を開発した。

研究成果の概要（英文）：We developed a series of computational and informatics key technologies for analyzing and understanding biological systems through data analysis and simulation. By using Bayesian network, state space model and AR model as basic concepts, we devised innovative computational methods for extracting gene networks. These methods enabled us to emboss large-scale static/dynamic gene networks from gene expression data based on large-scale gene knockdowns and drug responses. We also designed Cell System Markup Language for describing knowledge of dynamic pathways and Cell System Ontology for pathway simulation with which we developed systematic methods for analyzing and understanding biological systems.

## 交付決定額

（金額単位：円）

|        | 直接経費       | 間接経費 | 合計         |
|--------|------------|------|------------|
| 2005年度 | 20,000,000 | 0    | 20,000,000 |
| 2006年度 | 16,000,000 | 0    | 16,000,000 |
| 2007年度 | 19,900,000 | 0    | 19,900,000 |
| 2008年度 | 19,300,000 | 0    | 19,300,000 |
| 2009年度 | 18,300,000 | 0    | 18,300,000 |
| 総計     | 93,500,000 | 0    | 93,500,000 |

研究分野：総合領域

科研費の分科・細目：情報学・生体生命情報学

キーワード：遺伝子ネットワーク，システム生物学，モデリング，シミュレーション

1. 研究開始当初の背景  
 計測技術の発明・改良により、遺伝子情報に

関して、DNA配列や mRNA 発現データをはじめとして、蛋白質間の相互作用データやメ

タボローム解析データなど多種多様な情報がゲノムワイドかつハイスループットに生産され、これらのオーミックデータ及び関連する機能についての情報は、生命をシステムとして理解するための重要なインフラ情報を形成しようとしていた。

## 2. 研究の目的

本研究は、このようなオーミックインフラ情報を生命の理解へと繋げるための情報技術を研究・開発することを目的とした。

## 3. 研究の方法

この目的のために本研究では、次の(1)及び(2)に関する研究を展開した(図1参照)。

(1) 遺伝子ネットワークの推定技術の開発及び遺伝子ネットワーク情報の整理。

(2) 生命ネットワークのシミュレーション技術の開発。

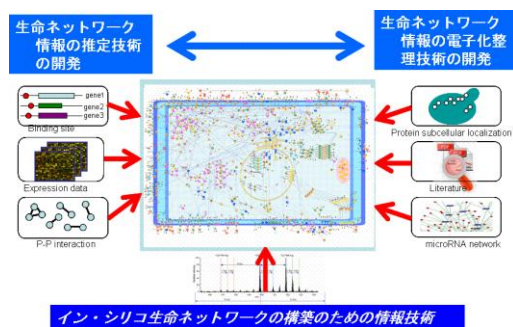


図1：研究方法の概念図

## 4. 研究成果

(1) 生命ネットワーク情報の推定技術に関する研究成果

(a) ベイジアンネットワークに基づいた方法

マイクロアレイデータとタンパク質間相互作用データから、遺伝子制御ネットワークとタンパク質ネットワークを同時に推定するための方式を開発した[28]。遺伝子制御ネットワークのモデリングにはこれまで用いていた Bayesian ネットワークを使い、タンパク質ネットワークのモデリングには Markov ネットワークを適用し、これらを統合した統計モデルを定義し、それぞれのデータの信頼性に基づいて相互に補いあうことができるようにしたものである。パン酵母の細胞周期に関するマイクロアレイデータとタンパク質相互作用データを用いて、遺伝子制御ネットワークとタンパク質ネットワークの同時推定計算機実験を行った結果、既知のものに関しては信頼性の高いネットワーク情報を推定できていることを確認した。

Bayesian ネットワークに基づくマイクロアレイデータからの遺伝子ネットワーク推

定において、生物種間の進化情報を用いる方法を開発した[30]。細胞周期に関する遺伝子ネットワークに対して、ヒト及びパン酵母の細胞周期に関係している遺伝子のタンパク質アミノ酸配列のホモロジー情報を進化情報として用いて、ヒト及びパン酵母の細胞周期マイクロアレイ時系列データからヒトのネットワークとパン酵母のネットワークを同時にかつ相互に推定する計算機実験を行った。その結果、ヒトのネットワーク推定は精度がよくなるがパン酵母のネットワーク推定にはそれほど貢献しないことを確認した。

最適ベイジアンネットワーク探索によるネットワークの構造モチーフの解析を行った[29]。マイクロアレイデータから最適なベイジアンネットワークを推定するアルゴリズムをこれまで開発してきたが、数学的に最適なものでもいくつかの間違ったエッジを含んでいることが判明している。そこで、最適なネットワークから準最適なものまで枚挙するアルゴリズムにより、多数のネットワークを計算し、それに基づいてネットワークモチーフという概念を定義した。計算機実験によると、最適なベイジアンネットワークよりも、本研究で定義したネットワークモチーフとよばれるネットワークがより生物情報を正確に反映していることがわかった。

(b) 状態空間モデル及び AR モデルに基づいた方法

状態空間モデルを用いて時系列で得られるマイクロアレイ遺伝子発現データから遺伝子モジュールネットワークの推定法を開発した[19]。時系列マイクロアレイデータの特徴は時点数が極端に少なく(数個~数十個)、次元数(遺伝子数に対応)が大きい(数千~数万)ことである。この特徴から多変量自己回帰モデルのような通常の統計モデルを用いるとオーバーフィットした結果をもたらすことになる。そこで、状態空間モデルに次元縮小法を用いた方式を開発することによりこの困難を解決できることを理論的にまた、パン酵母の細胞周期に関する時系列データを用いて示した。次に、時系列遺伝子発現データを分類するための状態空間モデルの混合モデルを用いた新たな方式を開発した[14]。この方式は、(1) 遺伝子発現の時間パターンのクラスタリング、(2) クラスタを分類する遺伝子の自動検出、(3) 各クラスターに対して制約付き自己回帰係数の推定、を行うもので、53人の動脈硬化症の患者へのインターフェロン $\beta$ を用いた組合せ治療における長期的な遺伝子発現データに適応してその有効性を示した。

時系列マイクロアレイデータから大規模な遺伝子ネットワークを推定する際の特有の困難さは、次元と標本数の不均衡に起因し

ている。このようなデータに対し、多変量時系列データを解析するための標準的な手法であるベクトル自己回帰モデルを仮定すると、パラメータ数が観測時点数よりも大きくなるため解の不定性の問題が起こる。この問題を、次元圧縮を考慮した状態空間モデルから次元制約付きの自己回帰過程を導出することで克服し大規模な遺伝子ネットワーク推定を実現した。状態空間モデルによる次元圧縮は、転写因子が多くの遺伝子群のタンパク質を制御するという知見と適合しており、このことはさらに、転写因子が制御する遺伝子群の抽出および転写因子タンパク質間ネットワークの同時推定を可能にした。この手法を細胞周期データとヒト血管内皮細胞データに応用し大規模かつ高精度の遺伝子ネットワークを推定することに成功した[7]。

時系列遺伝子発現データから Granger 因果律を概念とするベクトル自己回帰モデルによる遺伝子制御ネットワーク推定を基底関数展開によるノンパラメトリック回帰の枠組みで非線形構造を捉えると、基底関数の数に比例してパラメータが増加するため、ネットワーク推定に困難が生じる。そこで、L1 正則化ノンパラメトリックベクトル自己回帰モデルによる遺伝子ネットワーク推定手法を開発した。L1 正則化法では真のネットワーク構造が疎であるとき、パラメータ数がデータサンプル数を超過した場合でも、パラメータ推定が可能となる。これにより、既存の手法では不可能なサイズの遺伝子制御ネットワークを推定することが可能となった。非線形構造を持つ人工ネットワークによるシミュレーション実験を通して、L1 正則化を用いないモデルとの比較を行うことで、この手法の有効性を示した。また、ヒトの HeLa 細胞からの時系列マイクロアレイデータに提案手法を適用することで遺伝子ネットワークの推定を行った[9]。

さらに recursive elastic net を用いた方法を考案し、時系列遺伝子発現データから擬陽性の少ない遺伝子ネットワークを推定する技術を開発した[6]。

時系列マイクロアレイデータから遺伝子ネットワークを効率的に推定するために、ベクトル自己回帰モデルを状態空間モデルで表現し、ネットワーク構造を表すパラメータを L1 正則化にもとづく sparse 学習により推定する手法を開発した[2]。この方法はこれまで遺伝子ネットワークの推定に用いられてきたベクトル自己回帰モデルや状態空間モデルをもとにした手法の以下の問題点を克服するものである：(i) ベクトル自己回帰モデルでは時系列データが等間隔であるという仮定や、システムノイズと観測ノイズを区別することができないという問題点がある。(ii) また状態空間モデルでは推定を

行うネットワークにおいてモジュール性が仮定されるため、実際のネットワークがモジュール性を仮定することができないような状況では推定精度が落ちるおそれがある。この方法を EGF 受容体刺激と抗がん剤である Gefitinib が投与されたヒトの肺の細胞からの時系列マイクロアレイデータに適用することで遺伝子ネットワークの推定を行い、正常の肺の細胞からのデータから推定されたネットワークとの比較を行った。その結果、Gefitinib により動かされた遺伝子が検出され、推定されたネットワークにおいて Gefitinib により動かされた遺伝子の上流または下流における遺伝子が Gefitinib による副作用に関連していることが示唆された。

また、状態空間モデルを *Aspergillus fumigatus* のヒートショックによる時系列遺伝子発現データを用いて、その転写ネットワーク解析にも応用した[1]。

### (c) 生命システムのためのデータ同化技術の開発

地球科学の領域でモデル化技術として注目されているデータ同化の考えを生命システムのモデル化に適用する枠組みを構築した[23]。これはシミュレーションモデルと観測データを融合する技術で、この研究では状態空間モデルによって表現された Hybrid Functional Petri Net with extension (HFNe) で表現されたシミュレーションモデルと時系列遺伝子発現マイクロアレイデータを想定した計算実験を行い、その有効性と限界、及び今後の可能性について議論した。そして、EGFR シグナル伝達パスウェイに対して、データ同化技術を用いて、SILAC 法によるタンパク質の量的計測データをシミュレーションモデルに同化させ、新たな仮説を合理的に探索する方式を開発した[25]。そのために、HFNe を用いて、文献からの知識とデータを整理することによりシミュレーション可能な EGFR モデルを作成した。次に、そのモデルと SILAC 法によるタンパク質の時系列量的データを用いて、データ同化技術を用いて新たなモデルの構築に成功した。

### (d) その他の方法及び解析

統計的メタアナリシスにより、がんの転写ネットワークの解析を行った[5]。混合因子分析法による遺伝子発現パターン解析ソフトウェアツール ArrayCluster を開発した[26]。エクソンアレイ GeneChip Human Exon 1.0 ST Array による計測データから、スプライスバリエントを同定する方法を実装した web サービス ExonMiner を開発した[13]。ExonMiner はエクソンアレイデータの解析に特化した統合解析サイトである。データの正規化や two-way ANOVA, メタアナリシスなどの統計的解析モジュールをもち、また、疾

患特異的な発現を示す遺伝子の発見や、エクソレベルの発現の様子を可視化するモジュールを備えている。

## (2) 生命ネットワーク情報の電子化整理技術の開発に関する研究成果

### (a) Cell System Markup Language (CSML 3.0) 及び Cell System Ontology (CSO 3.0) の開発

HFPNe に基づいて (i) モデルの静的な構造に関する記述, (ii) モデルの動的な構造 (ダイナミクス) に関する記述, (iii) モデルの描画に関する記述, (iv) モデルの生物学的な情報の記述, 及び (v) シミュレーション実行結果を保存する部分の 5 つから構成するようにした。CSML に関する情報は <http://www.csml.org/> に公開している。これにより、CSML は SBML (Systems Biology Markup Language) 及び CellML を完全に包含したものとなり、SBML 及び CellML から CSML への変換プログラムを開発し、CSML のドキュメンテーションと共に上述の web サイトから公開している。システムダイナミクスのための Cell System Ontology (CSO) を開発した。このオントロジーは Web Ontology Language (OWL) を用いて実装されており、そのためパスウェイモデルについての知識についてセマンティックバリデーションや自動推論を可能としている。CSO が、パスウェイのモデル化、可視化、シミュレーションにおいて高いポテンシャルをもっていることを *C. elegans* における ASEL/ASER 遺伝子制御ネットワークを HFPNe モデルを用いて実証した [16]。また、BioPAX を CSO に変換する方式を開発した [15]。この変換により、分子のインタラクションのダイナミクスの解析が可能となるだけでなく、BioPAX の枠組みではできなかった解析をさらに行うことができるようになった。さらに、BIOBASE 社の Transpath を CSML 形式に変換する方式を構築した [12]。これによりダイナミクスや可視化を含む生命システムの記述を統合的に扱えるようになった。動的パスウェイに対して、オントロジーを用いた論理推論などの知識処理の枠組みを構築した [8]。

### (b) 効率のよいパスウェイレイアウトアルゴリズムを開発

エッジ交差、ノード交差、ノード間距離、Gene Ontology による細胞内局在情報の 4 つを考慮したバイオパスウェイの自動レイアウトアルゴリズムを開発し [27]。さらに改良を加え、大規模な血管内皮細胞のパスウェイモデルを例にとり、これまでに研究されてきたパスウェイのレイアウト結果及び人手によるレイアウト結果と比較した結果、人手によるものと同じぐらいの品質のものが得られた [17]。大きなサイズのパスウェイを高速にレイアウトする sweep calculation 法というグリッドレイアウトアルゴリズムを開発

した [10]。そして TRANSPATH から CSML 形式に変換した 95 のパスウェイモデルを用いて、アルゴリズムの効率を計算機実験によって確認した。また、“betweenness”をグラフィックレイアウトに融合した実用的なアルゴリズム (BFL) を開発し、より高い betweenness をもつノードがグラフィックレイアウトにおいて最適な場所に配置できるようになった [3]。

### (c) 生命システムモデリングとその解析法の研究

「ある遺伝子 A が上昇したらある遺伝子 B が発現する」、「あるタンパク質 A がある一定濃度である一定時間キープされれば、ある遺伝子 B が発現する」といったパスウェイの動的規則について、モデル検証の枠組みを、量的な関係を含むパスウェイの枠組みで利用できるようにする方法を開発した [4]。これにより細胞運命決定など、今までの枠組みではできない規則のチェックが可能になった。

遺伝子 p53, MDM2, p19ARF の制御関係についての情報とデータを文献に基づいて抽出し、ハイブリッド関数ペトリネットを用いてそれをモデル化した [20]。

シミュレーションによるサーカディアン制御ネットワークにおける新たな仮説の生成を行った [22]。また、外部からの光がサーカディアンリズムに与える影響を、マウスの 5 つの時計遺伝子からなるモデルを HFPNe で構築し、Cell Illustrator を用いたシミュレーションで調べた。その結果、これら 5 つの時計遺伝子からなるフィードバックループ機構が光による時刻依存的な位相シフトを起こさせていることを見出した。さらに、光同調は 24 時間に近い時間周期に対してしか働かないという生物学的事実と同じ結果をシミュレーションによって確認した [11]。

*C. elegans* の gustatory neurons (ASEL と ASER) の細胞運命の決定には、Johnson 等によると *lisy-6* と *mir-273* microRNAs を含んだ double-negative feedback loop が関与していると考えられているが、それに関する知識とデータを整理してそのシミュレーションモデルを HFPNe を用いて構築した [24]。彼等の提示していた仮説は、そのシミュレーションで観察することができた。さらに、よく知られているミュータントについても、このシミュレーションモデルにより再現することができた。

Petri net に基づいたシグナル伝達系のモデル化とその解析法を開発した [21]。シグナル伝達系における分子間相互作用やメカニズムを分類し、それぞれに対応する Petri Net 表現を統一的に構成する方法を与えた [18]。

## 5. 主な発表論文等

[雑誌論文] (計 49 件)

[1] Do, J.H., Yamaguchi, R., Miyano, S.

- Exploring temporal transcription regulation structure of *Aspergillus fumigatus* in heat shock by state space model. *BMC Genomics*. 10:306 (2009).
- [2] Kojima, K., Yamaguchi, R., Imoto, S., Yamauchi, M., Nagasaki, M., Yoshida, R., Shimamura, T., Ueno, K., Higuchi, T., Gotoh, N., Miyano, S. A state space representation of VAR models with sparse learning for dynamic gene networks. *Genome Informatics*. 22:56-68 (2009).
- [3] Hashimoto, T.B., Nagasaki, M., Kojima, K., Miyano, S. BFL: a node and edge betweenness based fast layout algorithm for large scale networks. *BMC Bioinformatics*. 10:19 (2009).
- [4] Li, C., Nagasaki, M., Ueno, K., Miyano, S. Simulation-based model checking approach to cell fate specification during *Caenorhabditis elegans* vulval development by hybrid functional Petri net with extension. *BMC Systems Biology*. 3:42 (2009).
- [5] Niida, A., Imoto, S., Nagasaki, M., Yamaguchi, R., Miyano, S. A novel meta-analysis approach of cancer transcriptomes reveals prevailing transcriptional networks in cancer cells. *Genome Informatics*. 22:121-131 (2009).
- [6] Shimamura, T., Imoto, S., Yamaguchi, R., Fujita, A., Nagasaki, M., Miyano, S. Recursive regularization for inferring gene networks from time-course gene expression profiles. *BMC Systems Biology*. 3:41 (2009).
- [7] Hirose, O., Yoshida, R., Imoto, S., Yamaguchi, R., Higuchi, T., Charnock-Jones, D.S., Print, C., Miyano, S. Statistical inference of transcriptional module-based gene networks from time course gene expression profiles by using state space models, *Bioinformatics*, 24(7). 932-942 (2008).
- [8] Jeong, E., Nagasaki, M., Miyano, S. Rule-based reasoning for system dynamics in cell systems, *Genome Informatics*, 20, 25-36 (2008).
- [9] Kojima, K., Fujita, A., Shimamura, T., Imoto, S., Miyano, S. Estimation of nonlinear gene regulatory networks via L1 regularized NVAR from time series gene expression data. *Genome Informatics*, 20. 37-51 (2008).
- [10] Kojima, K., Nagasaki, M., Miyano, S. Fast grid layout algorithm for biological networks with sweep calculation, *Bioinformatics*, 24(12), 1433-1441 (2008).
- [11] Mito, N., Ikegami, Y., Matsuno, H., Miyano, S., Inouye, S.T. Simulation analysis for the effect of light-dark cycle on the entrainment in circadian rhythm. *Genome Informatics*, 21, 212-223 (2008).
- [12] Nagasaki, M., Saito, A., Chen, L., Jeong, E., Miyano, S. Systematic reconstruction of TRANSPATH data into Cell System Markup Language. *BMC Systems Biology*, 2, 53 (2008).
- [13] Numata, K., Yoshida, R., Nagasaki, M., Saito, S., Imoto, S., Miyano, S. ExonMiner: Web service for analysis of GeneChip exon array data. *BMC Bioinformatics*. 9, 494 (2008).
- [14] Hirose, O., Yoshida, R., Yamaguchi, R., Imoto, S., Higuchi, T., Miyano, S. Clustering with time course gene expression profiles and the mixture of state space models. *Genome Informatics*. 18, 258-266 (2007).
- [15] Jeong, E., Nagasaki, M., Miyano, S. Conversion from BioPAX to CSO for system dynamics and visualization of biological pathway. *Genome Informatics*. 18, 225-236 (2007).
- [16] Jeong, E., Nagasaki, M., Saito, A., Miyano, S. Cell System Ontology: Representation for modeling, visualizing, and simulating biological pathways. In *Silico Biology*, 7, 0055 (2007).
- [17] Kojima, K., Nagasaki, M., Jeong, E., Kato, M., Miyano, S. An efficient grid layout algorithm for biological networks utilizing various biological attributes. *BMC Bioinformatics*. 8:76 (2007).
- [18] Li, C., Ge, Q.-W., Nakata, M., Matsuno, H., Miyano, S. Modeling and simulation of signal transductions in an apoptosis pathway by using timed Petri nets. *J. Biosciences*, 32, 113-125 (2007).
- [19] Yamaguchi, R., Yoshida, T., Imoto, S., Higuchi, T., Miyano, S. Finding module-based gene networks with state-space models? Mining high-dimensional and short

- time-course gene expression data. IEEE Signal Processing Magazine. 24(1), 37-46 (2007).
- [20] Doi, A., Nagasaki, M., Matsuno, H., Miyano, S. Simulation based validation of the p53 transcriptional activity with hybrid functional Petri net. In Silico Biology 6, 0001 (2006).
- [21] Li, C., Suzuki, S., Ge, Q.-W., Nakata, M., Matsuno, H., Miyano, S. Structural modeling and analysis of signaling pathways based on petri nets. J. Bioinf. Comput. Biol., 4(5), 1119-1140 (2006).
- [22] Matsuno, H., Inouye, S.-T., Okitsu, Y., Fujii, Y., Miyano, S. A new regulatory interactions suggested by simulations for circadian genetic control mechanism in mammals. J. Bioinformatics and Computational Biology, 4(1), 139-154, (2006).
- [23] Nagasaki, M., Yamaguchi, R., Yoshida, R., Imoto, S., Doi, A., Tamada, Y., Matsuno, H., Miyano, S., Higuchi, T. Genomic data assimilation for estimating hybrid functional Petri net from time-course gene expression data. Genome Informatics, 17(1), 46-61 (2006).
- [24] Saito, A., Nagasaki, M., Doi, A., Ueno, K., Miyano, S. Cell fate simulation model of gustatory neurons with microRNAs double-negative feedback loops by hybrid functional Petri net with extension. Genome Informatics, 17(1), 100-111 (2006)
- [25] Tasaki, S., Nagasaki, M., Oyama, M., Hata, H., Ueno, K., Yoshida, R., Higuchi, T., Sugano, S., Miyano, S. Modeling and estimation of dynamic EGFR pathway by data assimilation approach using time series proteomic data. Genome Informatics, 17(2), 226-228 (2006).
- [26] Yoshida, R., Higuchi, T., Imoto, S., Miyano, S. ArrayCluster: an analytic tool for clustering, data visualization and module finder on gene expression profiles. Bioinformatics, 22(12), 1538-1539 (2006).
- [27] Kato, M., Nagasaki, M., Doi, A., Miyano, S. Automatic drawing of biological networks using cross cost and subcomponent data. Genome Informatics, 16(2), 22-31 (2005).
- [28] Nariai, N., Tamada, Y., Imoto, S., Miyano, S. Estimating gene regulatory networks and protein-protein interactions of *Saccharomyces cerevisiae* from multiple genome-wide data. Bioinformatics, 21, ii206-ii212 (2005).
- [29] 0601301557 Ott, S., Hansen, A., Kim, S.-Y., and Miyano, S. Superiority of network motifs over optimal networks and an application to the revelation of gene network evolution. Bioinformatics, 21(2), 227-238 (2005).
- [30] Tamada, Y., Bannai, H., Imoto, S., Katayama, T., Kanehisa, M., Miyano, S. Utilizing evolutionary information and gene expression data for estimating gene networks with Bayesian network models. J. Bioinformatics and Computational Biology, 3(6), 1295-1313 (2005).
- [図書] (計2件)
- [1] Nagasaki, M., Saito, A., Doi, A., Matsuno, H., Miyano, S. Foundations of Systems Biology. Springer, 2009. 156 pages.
- [その他]
- [1] Cell System Markup Language (CSML) <http://www.csml.org/>
- [2] Petri Net Pathways: [http:// genome. ib. sci. yamaguchi-u. ac. jp/~ pnp/](http://genome.ib.sci.yamaguchi-u.ac.jp/~pnp/)
- [3] Pathway Database for Cell Illustrator [http://genome. ib. sci. yamaguchi-u. ac . jp/~ gon/ index. html](http://genome.ib.sci.yamaguchi-u.ac.jp/~gon/index.html)

## 6. 研究組織

### (1) 研究代表者

宮野 悟 (MIYANO SATORU)

東京大学・医科学研究所・教授

研究者番号：50128104

### (2) 研究分担者

松野 浩嗣 (MATSUNO HIROSHI)

山口大学大学院・理工学研究科・教授

研究者番号：10181744

井元 清哉 (IMOTO SEIYA)

東京大学・医科学研究所・准教授

研究者番号：10345027

長崎 正朗 (NAGASAKI MASAO)

東京大学・医科学研究所・助教

研究者番号：90396862

### (3) 連携研究者

坂内 英夫 (BANNAI HIDEO)

九州大学大学院・システム情報科学研究所・准教授 (H17→19 研究分担者)

研究者番号：20323644