

平成 21 年 6 月 1 日現在

研究種目：基盤研究（B）
 研究期間：2006～2008
 課題番号：18350043
 研究課題名（和文） 糖鎖識別機能を有する分子鑄型センサーの開発
 研究課題名（英文） Development of Molecular Imprinting Sensors Possessing
 Sugar Recognition Function
 研究代表者 早下 隆士（HAYASHITA TAKASHI）
 上智大学・理工学部・教授
 研究者番号：70183564

研究成果の概要：水中において高度な糖鎖識別機能を有する分子鑄型センサーの開発を目的として、フェニルボロン酸型比色・蛍光プローブのカチオン性ポリマーやシクロデキストリン（CyD）ゲルへの導入、両親媒性型プローブの開発、および糖を鑄型とした界面認識反応で新しい会合形成を行う新規な分子鑄型センサーの開発を行った。その結果、 dendritic 界面での糖を鑄型としたプローブ/dendritic 複合体の自己集積によって、新規な応答原理の分子鑄型センサーの開発に成功した。

交付額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2006年度	7,300,000	2,190,000	9,490,000
2007年度	4,900,000	1,470,000	6,370,000
2008年度	3,300,000	990,000	4,290,000
年度			
年度			
総計	15,500,000	4,650,000	20,150,000

研究分野：化学

科研費の分科・細目：複合化学・分析化学

キーワード：糖鎖，識別機能，分子鑄型，化学センサー，ボロン酸，シクロデキストリン，
 dendritic，超分子

1. 研究開始当初の背景

これまでに特定の糖鎖を識別できる多数のレクチンや酵素蛋白が見出されており、天然蛋白の化学修飾や、マウスに免疫して得られる特定のクローン抗体を利用した糖鎖識別に関する研究も精力的に進められてきた。しかしながら、生体系を利用するトップダウン型の研究戦略のみでは、認識サイトはブラックボックス化し、テーラーメイドで、どのような条件・環境においても活用できる糖鎖識別試薬を設計・開発することは難しい。

我々は近年、ボロン酸型蛍光プローブとシ

クロデキストリン（CyD）の分子複合体が、プローブ単独では観測されない光誘起電子移動反応によって、水中においてフラクトースなどの単糖類の認識が可能になることを見出した。このような分子複合体に分子鑄型反応を利用した多点での認識サイトを構築すれば、従来法では実現できない高度な糖鎖認識が可能な化学センサーの開発が期待できる。

2. 研究の目的

糖鎖の多様な構造形態を識別するには、認

識サイトも共有結合で固定化されない多様性をもった分子複合体骨格の設計が重要である。そこで本研究では、糖鎖の骨格を分子鑄型として新たな会合体を誘起させ、この会合体の中での発色団や蛍光団の相互作用を利用した光情報変換によって複雑な糖鎖を識別できる、従来法とは応答原理の異なる分子鑄型センサーの開発を目的とした。

3. 研究の方法

本研究では、まず分子複合体として、これまでに研究を進めてきたボロン酸型アゾプロブ/シクロデキストリン複合体の設計とグルコース認識機能評価を行った。次に蛍光での糖認識が可能となるボロン酸型蛍光プロブの開発とグルコース認識における反応場の影響を明らかにする研究を行った。反応場としては、シクロデキストリンの他、高分子カチオン（日東紡より提供）およびシクロデキストリンゲルを用いた。またボロン酸型アゾプロブの自己会合応答を糖認識機能に利用するためのボロン酸型両親媒性アゾプロブの開発を行った。最後に糖鎖を分子鑄型とする自己会合応答を発現できる空間場として dendrimer 界面に着目し、ボロン酸型アゾプロブの自己組織化と糖認識機能を明らかにする研究を行った。会合構造の評価には、本研究で購入した動的光散乱装置（シスメックス：ゼータサイザーナノ S）、システム顕微鏡（オリンパス：SZX7 型）を活用した。その他の分析機器は、上智大学現有設備を用いた。

4. 研究成果

(1) ボロン酸型アゾプロブ/シクロデキストリン複合体の設計とグルコース認識機能評価

本研究では、糖応答機能を有する超分子として二種類のボロン酸型アゾプロブ（**B-Azo**, **BA-Azo**）とシクロデキストリン（ β , γ -CyD）からなる複合体センサーを設計し、水中での様々な糖に対する応答機能を検討した。**B-Azo** では、 β , γ -CyD の複合体にしても、誘起円二色性（ICD）スペクトル、UV-Vis 吸収スペクトル共に変化が殆ど観測されなかった。同様に **BA-Azo** でも、プロブのみ、及び β -CyD の複合体でも、両スペクトル共に変化がほぼ観測されなかった。ところが γ -CyD 複合体については、ICD スペクトルにおいて、グルコース存在下、 γ -CyD の包接構造変化による π - π^* 遷移由来のスプリット型のコットン効果が観測された。これは、 γ -CyD 空洞中でグルコースを認識し、アゾプロブ同士が二つの捩れた構造となることを示す結果である。また UV-Vis 吸収スペクトルにおいても、グルコース存在下、ピーク極大波長の短波長シフトが観測された。これ

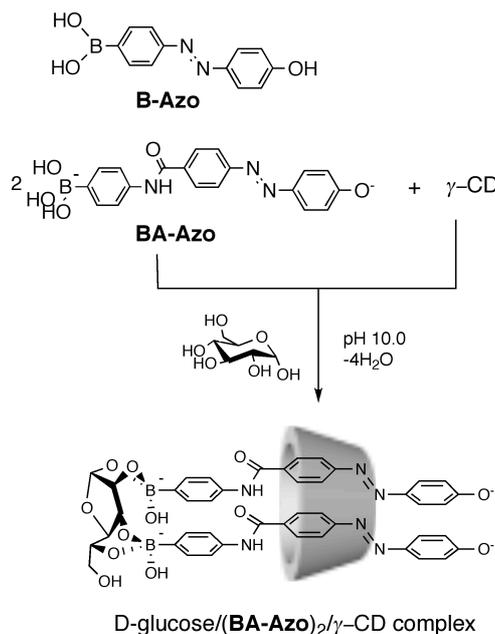


Fig. 1 The 2:1 inclusion complex formation of **BA-Azo** with γ -CD in the presence of D-glucose.

は、プロブ同士が平行配置でダイマー形成した場合のアゾ官能基間の励起子相互作用に起因している。¹H NMR において、**BA-Azo**/ γ -CyD とグルコース複合体のとき、ダイマー形成由来のフェニルプロトンの高磁場シフトが観測され、**BA-Azo**/ γ -CyD と D-グルコース複合体のとき、¹H NMR で高磁場シフトしたスペクトルと γ -CyD との相互作用が確認できた (Fig. 1)。

以上の結果から、グルコースを選択的に認識するためにはプロブのセンサー骨格と CyD 環サイズが重要であり、**BA-Azo**/ γ -CyD 複合体は **BA-Azo** の二量体形成によりグルコースに優れた応答選択性を有することが明らかとなった。本研究成果は、*Chem. Commun.*, 2009; Inside Front Cover として 4 月号で紹介されている。

(2) ボロン酸型蛍光プロブの開発とグルコース認識における反応場の影響

我々は既にピレン骨格を蛍光団に有する新規光誘起電子移動（PET）型のボロン酸型蛍光プロブの開発に成功しているが、分子鑄型に有用な多点でのグルコース認識による γ -CyD 内での二量体形成を示す超分子センサーを開発できていなかった。しかし 4.1 の結果から、よりアゾ骨格に近いアントラセンを蛍光団に用いれば、グルコースに蛍光応答する超分子センサーの開発が可能と考えた。そこで本研究では、蛍光団にアントラセン骨格を有するフェニルボロン酸型蛍光プロブ **C0-AAB** を設計した。また分子鑄型センサー設計のための反応場として、 γ -CyD、ポリ

カチオン, および γ -CyD ゲルを用いて, 水中での **C0-AAB** に対するグルコース認識能を評価し, 反応場の影響を検討した。

その結果, **C0-AAB**/ γ -CyD 複合体の糖認識機能において, D-グルコース存在下で pH 9 付近から塩基性では急激な蛍光強度の増加が見られ, pH 12 付近でダイマー形成に基づく **C0-AAB** の長波長側での蛍光応答を確認することができた (Fig. 2a)。塩基性条件下で D-グルコース添加を行い, 非線形最小二乗法のカーブフィッティングより結合定数 $1.1 \times 10^8 \text{ M}^{-2}$ の値を得ることができた。このダイマー蛍光応答は他の糖と比べ著しく大きく, **C0-AAB**/ γ -CyD 複合体はフルクトースに比べ D-グルコースに優れた応答選択性を有することが明らかとなった。次に 2 種のポリカチオン水溶液 (2% DMSO を含む) において, 塩基性条件下でポリカチオンの濃度を変化

コース存在下で **1** のポリカチオン濃度 $310 \mu\text{M}$ でダイマー形成に基づく **C0-AAB** の長波長側での蛍光応答が確認された。その濃度を用いて, 塩基性条件下でグルコース添加を行った。このダイマー蛍光はフルクトースと比べ著しく増大することから, **C0-AAB**/ポリカチオン複合体センサーはグルコースに優れた応答選択性を有することが明らかとなった。**C0-AAB**/ γ -CyD 複合体と **C0-AAB**/ポリカチオン複合体の考えられる糖との結合形成を Fig. 2b に示す。二つの反応場において, グルコースを認識する際の機構は同じであると考えられるが, **C0-AAB**/ポリカチオン複合体では, 応答系にイオン強度調整剤として NaCl を加えるとグルコースに対する応答が著しく減少することから, **C0-AAB**/ γ -CyD 複合体の方の糖認識能が優れていると考えられる。そこで分子鑄型反応場として γ -CyD を認識場とするゲルの設計を行った。 γ -CyD と架橋剤となるジグリシジルエーテルを水中アルカリ条件下で反応させ γ -CyD ゲルを作成した。このゲルに **C0-AAB** を導入し, フルクトースおよびグルコースに対する蛍光応答特性を調べた。その結果, いずれの系もモノマー蛍光の増大のみ観測され, **C0-AAB** の結合定数は, pH 7.6 の条件で, フルクトースに対して $K_{11} = (3.78 \pm 0.43) \times 10^2 \text{ M}^{-2}$, グルコースに対して $K_{11} = (1.51 \pm 0.21) \times 10^3 \text{ M}^{-2}$ であった。**C0-AAB**/ γ -CyD 複合体と異なり γ -CyD ゲルではダイマー蛍光を観測できなかった。これは高分子化により架橋部との立体障害が二量体形成を阻害したためと考えられ, 分子鑄型の反応場として有効利用するためには, 多点認識を促進できるよう架橋剤の種類や架橋密度などを更に検討する必要があることが示唆された。

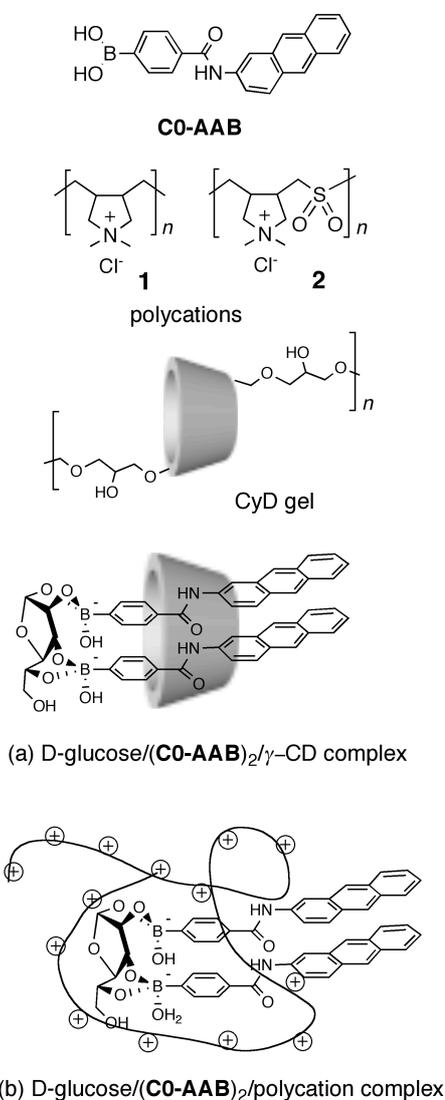


Fig. 2 The 2:1 inclusion complex formation of **C0-AAB** with (a) γ -CD and (b) polycation in the presence of D-glucose.

させながら蛍光スペクトルを測定した。ゲル

(3) 糖認識機能を有するボロン酸型両親媒性アゾプローブの開発

本研究では, 糖を認識して自己会合応答を示すボロン酸型両親媒性アゾプローブを開発し, 糖の構造を鑄型とした新しい会合体形成に基づく超分子応答系の開発を行った。

糖識別試薬としてボロン酸基およびヒドロキシル基を親水部として導入した両親媒性アゾプローブ (**B-Azo-C8**) を設計した (Fig. 3)。最初に UV-Vis スペクトル測定により次の 2 点を検証した。(a) メタノール濃度変化による **B-Azo-C8** の会合形成制御: 水に対するメタノール比率が 10% 以下になると **B-Azo-C8** の会合形成が始まると分かった。この結果を踏まえ, 本研究では **B-Azo-C8** が会合状態となる塩基性条件下, 1% メタノール水溶液中で評価を行った。(b) 糖識別機能の評価: 会合状態の **B-Azo-C8** に糖を添加すると, 糖の種類によりアゾ基由来の最大吸収波長が異なる値を示した。この結果より, 糖

の種類によって会合状態が変化することがわかった。次に本科学研究で導入した動的光散乱 (DLS) 測定により会合体の大きさを評価した。その結果、糖なし (396–615 nm) およびグルコース添加溶液 (324–531 nm) で会合体生成が確認されたのに対し、フルクトース添加溶液では会合体が消滅することがわかった。この結果は、フルクトース添加溶液のみ **B-Azo-C8** が会合状態から分散状態に変化したことを示している。糖なしとグルコース添加溶液の会合状態の違いを明らかにするために透過型電子顕微鏡 (TEM) による観察を行った (Fig. 4)。TEM 写真より、糖なしの溶液中では無秩序な会合状態であるのに対し、グルコース添加溶液ではひも状の会合体を形成していることがわかる。従って、グルコース添加溶液では糖なしとは異なる会合状態に形態変化していることが明らかとなった。この結果は、グルコースの構造に誘起された分子鋳型に基づく新しい会合体形成により、糖骨格の識別が可能となることを示唆するものである。

(4) デンドリマー表面へのボロン酸型アゾプローブの自己組織化と糖認識機能

(3)の結果から、糖骨格を分子鋳型とする新しい自己組織化の場の設計は、糖鎖識別に極めて重要と考えられる。そこで本研究では糖認識プローブの自己組織化を可能にするデンドリマー複合体の開発とデンドリマー世代効果の影響

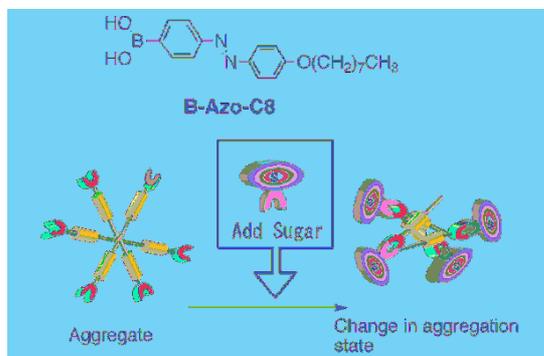


Fig. 3 Sugar-imprinting aggregate formation

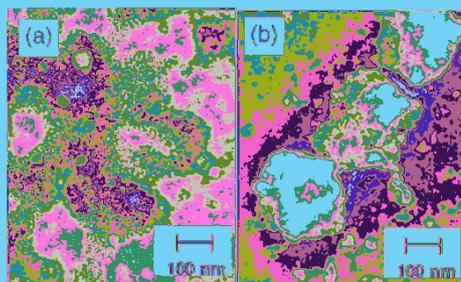


Fig. 4 TEM image of **B-Azo-C8** (0.02 mM) in 1% MeOH-99% water (v/v) in the absence (a) and in the presence of 20 mM glucose (b) at pH 11.0 (10 mM Na_2CO_3).

について検討を行った。デンドリマーにはポリア

ミドアミンの第3世代～第5世代 (**PAMAM n**; $n = 32, 64, 128$) を用いた。ボロン酸型アゾプローブには、デンドリマー界面のアミノ基と相互作用できるジスルホン酸基を有する **1-BAzo-NP** を新規合成した (Fig. 5)。**1-BAzo-NP** はデンドリマーと中性の水溶液中で静電相互作用により強く結合する。デンドリマーの添加によってデンドリマー界面にプローブが密に集積されるまでアゾ基に由来する吸光度が減少することから、プローブの界面への集積を確認した。また界面にプローブを集積させた条件における会合応答を調べた結果、デンドリマーの世代により糖の選択性が異なること、およびボロン酸と強く結合するフルクトース存在下ではデンドリマー表面への吸着が抑制されることがわかった。すなわち、デンドリマー世代の違いで糖認識に伴う応答挙動に大きな違いが現れることが明らかとなった。特に糖骨格を分子鋳型とする会合形成により、**PAMAM₆₄** 界面ではラクトースおよび

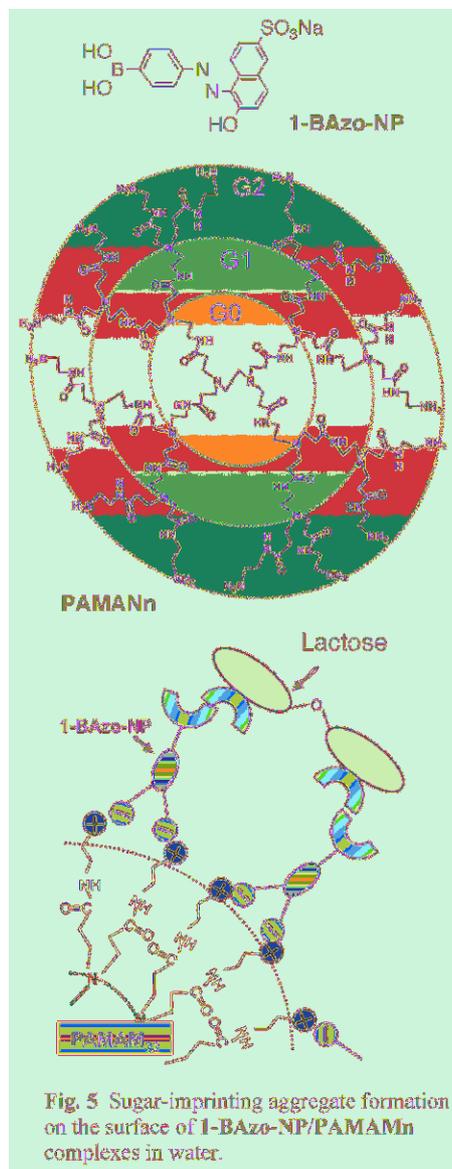


Fig. 5 Sugar-imprinting aggregate formation on the surface of **1-BAzo-NP/PAMAMn** complexes in water.

グルコースに選択的な会合応答, **PAMAM₁₂₈**

界面ではガラクトースに特異的な会合応答が得られることを見出した。これはデンドリマー界面での糖を鋳型としたプローブ/デンドリマー複合体の自己集積によって、新規な分子鋳型センサーとして機能することを明らかにしたものである。

以上の研究成果は、代表者が上智大学に着任して行ったものである。当初は、ボロン酸修飾 CyD を設計して、糖の鋳型ゲル作成を狙ったが、修飾 CyD の合成が難しく収率が低かったため、分子鋳型センサー設計の戦略を修正して研究を進めた。最後に示したデンドリマー複合体では、糖を鋳型とした分子会合ではじめて単糖と二糖の識別が可能になった。挑戦的萌芽研究や新学術領域研究に繋がる成果と確信している。最後に一緒に研究を頑張ってくれた研究室の学生諸氏に心より感謝申し上げたい。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 (計 22 件)

- (1) C. Shimpuku, R. Ozawa, A. Sasaki, F. Sato, T. Hashimoto, A. Yamauchi, I. Suzuki, and T. Hayashita, *Chem. Commun.*, 1709-1710 (2009). 査読有
- (2) F. Sato, M. Tsukano, K. Sakamoto, W. Umemoto, T. Hashimoto, and T. Hayashita, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **81**, 1589-1594 (2008). 査読有
- (3) T. Hayashita, *J. Ion Exchange*, **19**(3), 148-155 (2008). 査読無
- (4) P. B. Chatterjee, D. Mandal, A. Audhya, K.-Y. Choi, A. Endo, and M. Chaudhury, *Inorg. Chem.*, **47**(9), 3709-3718 (2008). 査読有
- (5) P. B. Chatterjee, S. Bhattacharya, A. Audhya, K.-Y. Choi, A. Endo, and M. Chaudhury, *Inorg. Chem.*, **47**(11), 4891-4902 (2008). 査読有
- (6) P. B. Chatterjee, S. M. T. Abtab, K. Bhattacharya, A. Endo, E. J. Shotton, S. J. Teat, and M. Chaudhury, *Inorg. Chem.*, **47**(19), 8830-8838 (2008). 査読有
- (7) A. Endo and T. Hayashita, *J. Ion Exchange*, **19**(2), 110-126 (2008). 査読無
- (8) R. Ozawa, T. Hashimoto, A. Yamauchi, I. Suzuki, B. D. Smith, and T. Hayashita, *Anal. Sci.*, **24**(2), 207-212 (2008). 査読有
- (9) T. Hashimoto and T. Hayashita, "Development of Molecular Recognition Based on Metal Complexes - Review for Ion-Exchange and Supramolecular Chemistry (3)", *J. Ion Exchange*, **19**(1), 2-11 (2008). 査読無
- (10) R. Ozawa, T. Hayashita, T. Matsui, C. Nakayama, A. Yamuchi, and I. Suzuki, *J. Incl. Phenom. Macrocycl. Chem.*, **60**, 253-261 (2008). 査読有
- (11) D. Mandal, R. Ganguly, P. Baran Chatterjee, A. Endo, T. J. R. Weakley, and M. Chaudhury, *Structural Chemistry*, **18**(2), 187-193 (2007). 査読有
- (12) P. B. Chatterjee, N. Kundu, S. Bhattachaya, K. -Y. Choi, A. Endo, and M. Chaudhury, *Inorg. Chem.*, **46**, 5483-5485 (2007). 査読有
- (13) I. Suzuki, A. Yamauchi, Y. Sakashita, K. Hirose, T. Miura, and T. Hayashita, *Anal. Sci.*, **23**, 1167-1171 (2007). 査読有
- (14) R. Ozawa and T. Hayashita, *J. Ion Exchange*, **18**(3), 26-35 (2007). 査読無
- (15) T. Hashimoto, Y. Kawamoto, Y. Ishitobi, T. Sasaki, Y. Fukuda, A. Yamagishi, H. Sato, K. Shimizu, and T. Hayashita, *Chem. Lett.*, **36**(9), 1174-1175 (2007). 査読有
- (16) N. Fujita, R. Ozawa, T. Hashimoto, and T. Hayashita, *J. Ion Exchange*, **18**(4), 266-271 (2007).
- (17) H. Ikeuchi, K. Naganuma, M. Ichikawa, H. Ozawa, T. Ino, M. Sato, H. Yonezawa, S. Mukaida, A. Yamamoto, and T. Hashimoto, *J. Solution Chem.*, **36**(10), 1243-1259 (2007). 査読有
- (18) F. Sato, K. Sakamoto, W. Umemoto, T. Hashimoto, and T. Hayashita, *Chem. Lett.*, **36**(7), 880-881 (2007). 査読有
- (19) F. Sato and T. Hayashita, *J. Ion Exchange*, **18**(2), 83-92 (2007). 査読無
- (20) Y. Takahashi, T. Hayashita, T. M. Suzuki, *Anal. Sci.*, **23**(2), 147-150 (2007). 査読有
- (21) A. Yamauchi, Y. Sakashita, K. Hirose, T. Hayashita, and I. Suzuki, *Chem. Commun.*, 4312-4314 (2006). 査読有
- (22) 橋本 剛, 早下隆土, ぶんせき, **384**(12), 624-630 (2006). 査読無

〔学会発表〕 (計 65 件)

- (1) 佐藤諒, 佐藤冬樹, 橋本剛, 早下隆土, "糖識別機能を有するボロン酸型両親媒性アゾプローブの開発", 第70回分析化学討論会, 和歌山大学システム工学部, 2009年5月16日~17日 (和歌山).
- (2) 橋本剛, 関根浄幸, 前田真理子, 小澤りみ子, 早下隆土, "グルコース選択認識能を持つボロン酸蛍光プローブの開発と反応場の影響", 第70回分析化学討論会, 和歌山大学システム工学部, 2009年5月16日~17日 (和歌山).
- (3) 熊井未央, 小塚里子, 橋本剛, 早下隆土, "ボロン酸型蛍光プローブ/シクロデキストリン誘導体センサーの設計と機能評価", 日本化学会第89春季年会, 日大理工学部, 2009年3月27日~30日 (千葉).
- (4) 古路舞子, 新福千枝, 橋本剛, 早下隆土, "グルコース識別機能を有するボロン酸型アゾプローブ/シクロデキストリン複合体センサーの設計と機能評価", 日本化学会第89春季年会, 日大理工学部, 2009年3月27日~30日 (千葉).
- (5) 酒井ゆうき, 土戸優志, 橋本剛, 早下隆土, "デンドリマー表面へのボロン酸型アゾプローブの自己組織化と糖認識機能", 日本化学会第89春季

年会, 日大理工学部, 2009年3月27日~30日 (千葉).

他7件(2009年)

(13) 関根浄幸, 小澤りみ子, 前田真理子, 佐藤冬樹, 橋本剛, 早下隆士, “ボロン酸型蛍光プローブ/シクロデキストリン複合体によるグルコース認識”, 第24回日本イオン交換学会 PI-05, 上智大学, 2008年10月11日~10月12日(東京).

(14) 佐藤諒, 佐々木彰, 佐藤冬樹, 橋本剛, 早下隆士, “両親媒性ボロン酸型アゾプローブによる糖識別機能の評価”, 第24回日本イオン交換学会 PI-08, 上智大学, 2008年10月11日~10月12日(東京).

(15) A. Sasaki, F. Sato, T. Hashimoto, and T. Hayashita, “Design of Crown Ether Azoprobe/Cyclodextrin Sensors Possessing Rotaxane Structure”, 14th International Cyclodextrin Symposium, Doshisha University, Kyoto, Japan (May 8-11, 2008).

(16) 早下隆士, “水中で機能する超分子複合体センサーの開発”, 筑波大学学際物質科学研究センター機能性分子シンポジウム, 2008年1月12日, (筑波大学).(依頼講演)

(17) 土戸優志, 佐藤冬樹, 橋本剛, 早下隆士, “ボロン酸を糖認識サイトに有する機能性アゾプローブの設計と機能評価”, 第3回ホスト・ゲスト化学シンポジウム P1-42, 上智大学, 2008年5月31日~6月1日(東京). Impressive Poster Presentation Award 受賞

他30件(2008年)

(48) T. Hayashita, “Design of Supramolecular Boronic Acid Sensors for Saccharide Recognition in Water”, 63th Southwest Regional Meeting of the American Chemical Society: Symposium on Supramolecular Chemistry, Lubbock, Texas, U.S.A. (November 4-7, 2007). (Invited Presentation)

(49) 小澤りみ子, 橋本剛, 山内晶世, 鈴木巖, 早下隆士, “ボロン酸型蛍光プローブ/シクロデキストリン複合体センサーの糖認識機能”, 第25回シクロデキストリンシンポジウム, 2007年9月1日~2日, (鳥取).

(50) T. Hayashita, N. Fujita, R. Ozawa, T. Hashimoto, “Heavy metal ion sensing by N-phenyl-iminodiacetic acid probe/cyclodextrin complexes in water”, 4th International Conference of Ion Exchange, Chiba, Japan (October 15-19, 2007)

(51) 早下隆士, “分離と計測のための新規方法論を目指して”, つくば産業技術総合研究所, 2007年8月20日.(依頼講演)

(52) 早下隆士, “イオン交換に基づく超分子分析試薬の設計と機能評価”, 第20回イオン交換セミナー, 産業技術総合研究所・臨海副都心センター, 2007年7月6日, (招待講演).

(53) 早下隆士, 藤田なつみ, 新福千枝, 小澤りみ子, 橋本剛, 山内晶世, 鈴木巖, “シクロデキストリン複合体を用いる超分子センサーの設計”, 第2回ホスト・ゲスト化学シンポジウム, 大阪市立大学学術情報総合センター, 2007年5月24~25日(大阪).

他12件(2007年)

[図書] (計 5件)

(1) 早下隆士, 「図解・最先端イオン交換のすべて」(神崎 愷 監修, 日本イオン交換学会編), 工業調査会, 第3.8章, pp. 160-163 (2009) (分担執筆).

(2) 橋本剛, 早下隆士, 「超分子サイエンス&テクノロジー」(国武豊喜 監修), NTS, 第1.3章, pp. 75-82 (2009) (分担執筆).

(3) 早下隆士, 築部 浩, 「分子認識と超分子」, 三共出版 (2007).

(4) 早下隆士, 「ベーシック分析化学」(高木 誠 編著), 丸善, 第3~5章, pp. 29-63 (2006) (分担執筆).

(5) A. Yamauchi, I. Suzuki and T. Hayashita “Saccharide Recognition by Boronic Acid Fluorophore/Cyclodextrin Complexes in Water”, *Glucose Sensing, Topics in Fluorescence Spectroscopy*, Geddes, Chris D.; Lakowicz, Joseph R. (Eds.), Springer, Vol.11, pp. 237-258 (2006).

[その他]

研究室ホームページ:

<http://www.ch.sophia.ac.jp/analysis/index.html>

6. 研究組織

(1) 研究代表者

早下 隆士 (HAYASHITA TAKASHI)

上智大学・理工学部・教授

研究者番号: 70183564

(2) 研究分担者

遠藤 明 (ENDO AKIRA)

上智大学・理工学部・准教授

研究者番号: 00119124

橋本 剛 (HASHIMOTO TAKESHI)

上智大学・理工学部・助教

研究者番号: 20333049