解説

光駆動イオンポンプの作動原理

神山 勉 名古屋大学理学研究科物質物理学物理系

Crystallographic studies of archaeal light-driven ion pumps, including bacteriorhodopsin (BR) and halorhodopsin (HR), have shown that water molecules entrapped in protein cavities play an active role in the ion-translocation mechanism. On the basis of structural data of the reaction intermediates, we have proposed the hypothesis that BR functions as a proton/water antiporter, while HR functions as a proton/HCl antiporter.

bacteriorhodopsin / archaeorhodopsin / halorhodopsin / retinal proteins / proton pump

1. はじめに

生体分子機械の特徴を述べるのに、「硬い」人工機械との対比から「柔らかい」機械であるという表現が好んで用いられる。「柔らかい」という言葉には曖昧さを許容する効果が含まれており、反応機構についての記述が理解しづらいものにならざるをえない。にもかかわらず、その曖昧なところにこそ本質が隠されているとして、大沢文夫らは入力エネルギーと出力エネルギーは1:1に固定されておらず状況によって変わらうという反応メカニズム、いわゆる、loose coupling説を提案した¹⁾。この説とどのように付き合うべきか。この問いかけは、プロトンポンプの反応状態の構造解析を進めている筆者にとって、難問の1つである。

生体分子ポンプの作動機構を構造学的観点から解明しようとする、暗黙のうちに、「硬い機械」とみなして研究を推し進めることになる。実際のところ、カラクリ人形の仕掛けを解き明かすのと同じスタンスで生体分子ポンプの作動原理を理解しようと努力すれば、それなりの手応えが得られる。ところが、反応状態の構造データが蓄積してくるにつれて、雲行きが変わってきた。たとえば、プロトンの細胞外側への放出と細胞質側からの取り込みのタイミングが溶媒条件によっては逆転するという観測結果を裏付ける構造データが得られた²⁾。プロトン輸送のようすが溶媒環境に依存するのであるから、カラクリ人形の仕掛けと同様には語れないことを意味する。この現象は「柔らか

い」生体分子機械の反応機構に秘められた謎の1つである。本稿では、光駆動プロトンポンプとその類縁タンパク質の結晶構造解析により何が明らかにされてきたかを紹介するとともに、何が未解明のまま残されているかについて述べる。

2. 光駆動イオンポンプの高次構造

7回膜貫通型レチナール結合タンパク質にはプロトン輸送、陰イオン輸送、光センサーなど多種類のものが知られているが、ここでは、それらを総称してロドプシン群タンパク質とよぶ。この一群のタンパク質で共通してみられることとして、7番目の膜貫通ヘリックスの中央付近にあるリジン残基にレチナールがプロトン化シッフ塩基結合を介して結合している点をあげることができる。分子進化により異なる機能をもつようになったロドプシン群タンパク質の構造を比較することにより、機能発現にとって重要な構造モチーフを明らかにできるかもしれない。そのような期待感から、筆者のグループでは6種類のロドプシン群タンパク質（プロトンポンプ3種類、塩素イオンポンプ1種類、視物質2種類）の結晶化が成し遂げられた³⁾。結晶化の試みで意識してきたのは、「いかにして生理的条件に近い状態を保ちつつ良質の3次元結晶を作製するか」である。そのような考えの下、「膜融合法」という究極の結晶化法（＝膜小胞を融合して平面状の膜構造を積み重ねる方法）が開発された⁴⁾。

膜融合法では天然の脂質を除去することなく結晶化

を行うため、タンパク質—脂質間相互作用についての情報をもたらしてくれる。図1に、膜融合法により作製された結晶中でのアーキロドプシン-2 (aR2)、および、ファラオニス・ハロロドプシン (*p*HR) の構造を示す^{5), 6)}。aR2はオーストラリアの塩湖に棲む好塩菌に見いだされた光駆動プロトンポンプであり、*p*HRは好アルカリ性好塩菌に見いだされた光駆動塩素イオンポンプである。それぞれ異なる機能を有するが、いずれも3量体構造を作り、隣り合うタンパク質の間の隙間に第2番目の色素であるバクテリオルベリンが結合している。aR2と*p*HRとの間のアミノ酸配列の相同性が低い(24%)にもかかわらず、両者で高次構造が保存されている。別種の好塩菌に見いだされた光駆動プロトンポンプであるバクテリオロドプシン (BR) の3量体構造ではどうかというと、バクテリオルベリンとは異なる脂質成分がタンパク質間の隙間に結合している。にもかかわらず、aR2や*p*HRの3量体とほぼ同形である。これらの3つのタンパク質の構造を重ねてみると、特に3量体の中心部の脂質結合部分の形状がよく保存されていることがわかる。あたかも特殊な脂質成分を取り込むために3量体構造が設計されているようにも思える。興味深いことに、BRのM中間体の形成時に最も大きく動く部分(ヘリックスCの細胞外側)はこの脂質成分に接している。また、脂質分子が取り除かれたaR2の結晶中ではヘリックスCの構造が大きく変形している。これらを考慮すると、適切な脂質環境を維持することはタンパク質が正常な反応を行うには必要なのであろうと推察される。

図1 膜融合法で結晶化されたロドプシン群タンパク質の構造。灰色の球は水分子を表す。(電子ジャーナルではカラー)

3. バクテリオロドプシンは水分子／プロトン対輸送体である

BRのプロトン輸送サイクルがスタートするのは、レチナールが光を吸収して全トランス型から13-シス型に異性化するときである。レチナールの構造が直線状から「くの字」の形に変わると、周りのアミノ酸残基が押しのけられる。そして、タンパク質全体へと構造変化が伝播し、吸収スペクトルの異なる5つの中間体(K, L, M, N, O)を経て数ミリ秒で始状態に戻る(図2)。この間に1個のプロトンが細胞質側から細胞外側に輸送される。すべての反応中間体の構造を求めればプロトン輸送の分子機構の全容が解明できるであろうという期待の下に、BRの反応中間体の構造解析が行われてきた。

始状態の立体構造を求めるときと比べると、反応状態についての有意義な情報を抽出するにははるかに厳しい条件を満たさねばならない。まずもって、X線損傷の影響(これは決して軽視できない!)を軽減しなければならぬ⁷⁾。また、光照射前の構造が均一で、かつ、光反応の進み具合も均一であることが必要条件に加わる。幸いなことに、膜融合法で作製したBRの結晶を用いると、2.0 Å分解能の構造決定を達成できる。他の方法で作製された結晶より大きな結晶が得られるので、その分だけX線損傷の影響を相対的に軽減できる。結晶構造は広いpH範囲にわたって安定であり、浸透圧の変動にも耐えうる^{2), 8)}。このような特性を有するため、反応状態についての多彩な構造情報を得ることができた⁷⁾⁻¹⁰⁾。

図3にLおよびM中間体の構造解析の結果の要約を示す。注目すべきことは、タンパク質内に存在する水分子がプロトン輸送にとってきわめて重要な役割を果たすことが示された点にある。始状態での水分子の配置に注目すると、タンパク質の中央を貫くプロトンチャンネルに沿って9個の水分子が存在し、それらのほとんどがプロトン放出チャンネル(レチナール結合部位から細胞外側の表面にいたるチャンネル)に偏って存在する。反応サイクルにおける水分子の動きに着目すると、始状態でレチナール・シッフ塩基と水素結合していた水分子がL中間体の形成時に、シッフ塩基を飛び越して、細胞質側に移る。この水分子は、M中間体の形成時には、さらに細胞質側に移動する。そうすると、水素結合の相手(水分子)を失ったシッフ塩基のプロトンを保持する能力が下がり、シッフ塩基から近くにあるアスパラギン酸(Asp85)へのプロトン移動が生じる。

これらの一連の構造データをもとに、「水分子が一

図 2
BR の構造と反応サイクル。中性 pH 域でのプロトン移動は、レチナール・シッフ塩基 → Asp85 (M の形成時), Glu194/Glu204 ペア構造 → 細胞質側表面 (M の形成直後), Asp96 → レチナール・シッフ塩基 (M → N 転移), Asp85 → Glu194/Glu204 ペア構造 (O → 始状態) の順番で起こる。右側は空気入れの模式図。

方向に移動することにより、プロトンの流れの一方向性が保証される」というプロトン輸送機構、すなわち、BR を「水分子／プロトン対輸送体」と見なす説を提唱した⁹⁾。この説は、配向した紫膜にパルス光を照射したときの電流測定の結果により支持される¹¹⁾。たとえば、L 中間体で正電荷が細胞膜側方向に (= プロトン輸送の方向とは逆向き) に移動するという観測データは、シッフ塩基に水素結合している水分子の向きが反転 (= 双極子モーメントの反転) するという構造モデルと定量的に合致する。また、最新の分子動力学シミュレーションによっても、K → L 転移時に水分子がシッフ塩基を飛び越して移動することが示された (A. N. Bondar 博士からの私信)。

4. プロトン輸送にはタンパク質内の「空」が必要である

構造既知の光駆動プロトンポンプ (aR1, aR2, BR) の構造比較から、レチナール・シッフ塩基の細胞質側に「真空」キャビティ (空隙) が共通して存在することが明らかになった¹²⁾。それらは、反応中間体の形成に伴い拡大・収縮する。BR の始状態では、シッフ塩基と Asp96 (= プロトン取り込みチャンネルにあるアスパラギン酸) の間に 2 つの空隙がある。その 1 つには 1 個の水分子が強く結合しているが、他の空隙での水

図 3
BR の反応サイクルにおける水分子の動き。レチナールのポリエン鎖は光励起後 (K 中間体で) 左ねじの向きに捩じれる。L 中間体の形成時にポリエン鎖の捻れは解消し、シッフ塩基の NH 結合は細胞質側方向に向く。また、レチナールの 13-メチル基と接する Leu93 の側鎖が回転する。その結果生じる空隙に水分子 #2 が移動する。M 中間体では、水分子 #2 がさらに細胞質側へと移動し、水素結合の相手を失ったシッフ塩基はプロトンを持する力を弱める。

分子の存在確率は低く保たれている。L 中間体形成時にレチナールの 13 メチル基と接触している Leu93 の側鎖が回転すると、これらの 2 つの空隙はつながり、そこに水分子が 2 個入りこむ。M 中間体の形成に伴い、Leu93 の側鎖がもとの構造に戻り、空隙内の水分子はさらに移動する。この実験結果から、タンパク質内の空隙の形態変化に着目することも「タンパク質の働く仕組み」を理解するには不可欠であると認識された。タンパク質内で水分子を動かすためには、タンパク質内に空間的な遊びがあらかじめ用意されていなければならない、と素朴に考えるのである。

最近の研究によれば、BR の M → N 転移において、シッフ塩基と Asp96 の間の空隙が拡大し、この空隙に 3 ~ 4 個の水分子からなる水素結合網が瞬間的にでき、この水素結合網に沿って Asp96 からシッフ塩基へのプロトン移動が起こることが示唆されている^{13), 14)}。疎水的空隙に入り込んだ水分子がプロトン通路を一瞬だ

け作るといふ考えは、Mの寿命が水分子の活性に強く依存するなどの実験データをもとに導かれた。その証明には遷移状態の前後の構造データが不可欠であるが、残念ながらN中間体のX線結晶構造解析にはいまだに成功していない。BRの2次元結晶を用いた電子線構造解析の結果によれば、ヘリックスFの細胞質側部分がN中間体の形成時に大きく傾くことが示唆されている¹⁵⁾。N中間体の形成時にプロトン取り込み経路にあるAsp96が脱プロトン化すると、その周りに水分子が取り巻くように集まり、細胞質側の領域での大きな構造変化を誘発するのであろう。この構造変化はプロトン輸送サイクルにおける重要な反応ステップであるのは間違いないが、次の反応ステップ(=レチナールの再異性化)にどのようにつながるのかについては未解明のままである。

5. pH 勾配存在下におけるプロトン輸送

BRは膜を隔てて1万倍以上のプロトン濃度差を作る能力を有し、たとえば、細胞外のpH(pH_{out})が5、細胞内のpH(pH_{in})が9、という条件下でもポンプ活性を示す¹⁶⁾。この驚異的なポンプ活性を理解するには、「pH勾配がある中での反応においてプロトンの逆流を防ぐ仕掛けは何か」という問いに答えねばならない。この仕掛けを説明するため、従来のBRのプロトン輸送モデルでは、反応サイクルの1ヵ所ないし2ヵ所で不可逆な反応が起こるものと想定されてきた。その中でもよく引用されるのが、「M中間体には2つのサブ状態があり、その間での転移に伴い、細胞外溶媒へのプロトンの放出が不可逆的に起こる」という輸送モデルである。しかし、このモデルでは説明しきれない現象もいくつか見つかっている。たとえば、BRのプロトン輸送サイクルにおけるプロトンの細胞外側への放出とプロトンの細胞質側からの取り込みとのタイミングがpHに依存して変動することが光誘起pH変化の測定から示されている¹⁷⁾。具体的には、中性pH域では、プロトンの細胞外側への放出はM中間体(M2)の形成時に起こり、プロトンの細胞質側からの取り込みはN中間体の減衰時で起こる。これに対して、弱酸性pH($pH < 5.8$)では、細胞外側へのプロトン放出は、細胞質側からの取り込みより遅れたタイミング(反応サイクルの最後のステップ)で起こる。

この現象を構造的な観点から理解するため、BRの構造のpH依存性が調べられた。その結果、プロトン放出チャンネルにあるグルタミン酸のペア(Glu194/

Glu204)構造が、中性pH域で形成されたM中間体では完全に壊れるのに対して、弱酸性pH域で形成されたM中間体では不完全にしか壊れないことが明らかにされた²⁾。興味深いことに、プロトン放出チャンネルで起こる大きな構造変化は弱酸性pH域でも同様に観測された。一方、始状態の構造解析からは、グルタミン酸ペア構造は広いpH範囲($pH\ 4 \sim pH\ 9$)で安定であり、極端なpH域($pH < 3$, または, $pH > 10$)で壊れることが示されている⁸⁾。光誘起pH変化の測定データともあわせて分析すると、低障壁水素結合により維持されていたグルタミン酸ペア構造が、中性pH域でM中間体が形成されると破壊され、そこに捕捉されていたプロトン(=低障壁水素結合の担い手)が細胞外に放出されると解釈される。(グルタミン酸ペア近傍の2個の水分子に捕捉されたプロトン($H_3O_2^+$)が放出されるという主張もあるが、最新の理論計算からは疑問視されている¹⁸⁾。)

上記の構造データからは、大きなpH勾配($pH_{out} = 5$)の下でMが形成されると、プロトン放出チャンネル(Glu194/Glu204)にプロトンが留まったままである確率が高いと推論される。この推論は、エネルギー変換効率の観点からも支持される。M形成時にプロトン放出が可逆的に起こる条件($pH_{out} \sim 5$)では、プロトンの放出が不可逆的に起こるような条件($pH_{out} > 7$)に比べて、プロトンの放出に伴うエネルギー・ロス(=プロトン放出チャンネルでのプロトンの化学ポテンシャルと細胞外溶媒中でのプロトンの化学ポテンシャルの差)が小さいからである。いずれにせよ、エネルギー変換効率が最大近くなる条件下($\Delta pH \sim 4$)では、プロトンの細胞外側への放出と細胞質側での取り込みのどちらが早く起こるかが不確定となる点に留意しておきたい。

6. 生体分子ポンプと人工ポンプとの比較から見えてきたBRの水分子/プロトン対輸送体

反応素過程のタイミングが狂えばエネルギー変換効率に重大な影響が生じる可能性を、タイヤの空気入れとのアナロジーから分析してみる。空気入れには、空気の流れを制御する弁が2ヵ所ある(図2)。ピストン運動が駆動されると、2つの弁はそれぞれの両面にかかる空気圧の差を感知し自動的に開閉し、大気中からタイヤ内への空気の流れを可能ならしめる。いうまでもなく、空気入れとしてうまく作動するには弁の開閉のタイミングが重要である。たとえば、弁の付け位置をずらしてピストン運動に対する弁の開閉のタイミングを180度ずらせば、減圧ポンプに変身するであら

う。あるいは、複数のポンプを連結し、弁の開閉を外部制御すれば、圧力差を利用して動くモータに変身させることもできる。以上の考察から、弁の開閉のタイミングによっては、気体分子の流れの方向、あるいは、エネルギー伝達の方向が逆転することも起こりうることを示唆される。

では、大きな pH 勾配存在下での生体プロトンポンプの様子はどうなっているのでしょうか？ 人工ポンプとのアナロジーからは、プロトン輸送の逆流を防止するための異なる 2 種類の弁機構が備わっているとするのが合理的な考えと思われる。ところが、人工ポンプと生体プロトンポンプの間には決定的な違いがあり、人工ポンプでは多数の分子が一度に輸送されるのに対して、生体プロトンポンプでは反応サイクルあたり 1 個のプロトンが輸送されるだけである。空気入れのシリンダー内の空気圧に対応する物理量（「活性中心でのプロトンの圧力」）が定義できそうにない。したがって、局所的なプロトン濃度差を感知する弁機構が生体プロトンポンプに備わっているとは思えないのである。

そこで、発想を転換して、「BR は水分子／プロトン対輸送体である」という説に立脚して問題を整理してみる。仮に、レチナール・シッフ塩基部分が水分子に対するゲート WG1、Asp96 と細胞質表面までの領域がゲート WG2、シッフ塩基と Asp96 の間の空隙が空気入れのシリンダーに対応していると想定してみよう。WG1 は K → L 転移時にのみ開くとし、WG2 は通常は閉じていて構造ゆらぎによりときどき開くとすれば、BR は水ポンプとして機能するであろう。もちろん、BR を単純な水ポンプと見なすのは正しくない。そうではなくて、水の動きがプロトン移動を支配しているとし、プロトンの流れを制御する弁の役割をするものを探しだすことを試みるのである。たとえば、シッフ塩基と Asp96 の間の空隙に複数の水分子が集められると、それらが鎖状に連なったクラスターが形成される瞬間に Asp96 からシッフ塩基へのプロトン移動が起こる、という弁機構を描くことができる。もう 1 つの弁としては、プロトン放出チャンネルにある水分子クラスターが有力候補である。こちらは、始状態ではつながっているが、M 形成時の大きな構造変化により寸断される。

タンパク質内の水分子の振る舞いについては未解明なことも多い。その実態を解明するためには、計算機シミュレーションをも利用した理論的研究を押し進めることが大切である。

7.

ハロドプシンは HCL/プロトン対輸送体である

BR の反応中間体の構造解析から、「レチナールの光異性化 → 空隙の形態変化 → 水分子の移動 → アミノ酸残基の pKa の変化 → プロトン移動 → 機能発現」という反応スキームを提唱した。では、この反応スキームは他の機能性タンパク質にも適用できるであろうか。まずは、近縁関係にある塩素イオンを輸送するハロドプシン（HR）ではどうであろうか、について考察する。

図 1 に BR と *p*HR の構造を並べて示す。共通することとして、1) 細胞質側のヘリックス間の隙間は疎水的アミノ酸残基でほぼ埋め尽くされている、2) 水分子が始状態では細胞外側に偏在する、点があげられる。もちろん違いもある。1) BR は活性中心に 2 個のアスパラギン酸（Asp85/Asp212）を有するのに対し、HR ではアスパラギン酸の 1 個がスレオニンに置き換わり、塩素イオン結合部位を形成する。2) BR はプロトン取り込みチャンネルに 1 個のアスパラギン酸（Asp96）を有するのに対し、HR ではアラニンに置換されている（図 4）。

荷電性アミノ酸残基の配置に違いがあるものの、BR と *p*HR との間の構造類似性は非常に高い。特に、タンパク質内の空隙の分布が似ている。この類似性は、BR と *p*HR との間に機能の互換を容易に行えることにつながっている。たとえば、BR の Asp85 をスレオニンに置き換えると、BR は塩素イオンポンプに変身する。一方、*p*HR の塩素イオン結合部位に弱酸性分子であるアザイドが結合すると、*p*HR はプロトンポンプ活性を示すようになる。これらの観測結果をあわせて分析すると、「HR の塩素イオン輸送サイクルでもプロトン移動が BR と同様に起こっている」とい

図 4

BR と HR との反応機構の比較。「BR = 水分子／プロトン・対輸送体」説と「HR = HCL/プロトン・対輸送体」説の概念。（電子ジャーナルではカラー）

う可能性が否定できなくなる。このような背景から、「BRはH₂O/プロトン対輸送体であるのに対して、HRはHCL/プロトン対輸送体である。」という仮説を提唱した⁶⁾。これは、「HRが塩素イオンを輸送し、BRはヒドロキシイオンを輸送する」という一昔前に流行った考え方を180度捻ることにより導きだせる。「対輸送」説が正しいかを決めるには今後の研究の進展を待たねばならないが、状況証拠は揃っている。すなわち、*pHR*の細胞質側半分は疎水的アミノ酸で埋め尽くされており、この領域を負電荷の塩素イオンが通り抜けるには非常に大きなエネルギー障壁を越えねばならない。それに比べれば、シッフ塩基の細胞質側に移動した塩素イオンが細胞質表面から（水分子クラスターを経て）プロトンを受け取り、中性分子の形（HCL）で細胞質側のチャネルを通り抜けるほうがはるかに容易である。

8.

おわりに

われわれのこれまでの構造解析から導き出された光駆動イオンポンプの反応スキームのエッセンスは、たとえばBRを「水分子のポンプ」と見なすように、「タンパク質内の水分子の再配置」にある、と考える。この考えの裏付け実験を積み重ねることにより、多くのタンパク質の反応（水分子の移動を伴わない反応は少ない）を新しい見地から捉えることができるであろう。

余談になるが、膜融合法で作製したBRの結晶中ではEFループが隣のタンパク質と接触していて、EFループの大きな動きは抑え込まれている。浸透圧を利用してEFループにかかる結晶格子力を大きくすると、*M*の寿命が指数関数的に増大することが観測されている²⁾。この観測結果は、結晶中での構造変化のようすは溶液中とは多少異なることを意味する。これは避けがたいことであるが、これを逆手にとって、結晶格子力と反応キネティックスの相関を解析することもできる。光駆動イオンポンプについて未解明な問題が残されていることを述べたが、これらを突き詰めていく

と力学の問題とも絡む方向での研究展開も予想される。より具体的には、膜電位を含めた外力がレチナールの光異性化後のタンパク質内ストレスの解放プロセス（→イオン輸送効率）に及ぼす影響についての解析を推し進める必要がある。loose coupling説は、もともとは運動モータの反応機構についての考察から提唱されたのであるが、イオン輸送の反応機構を論じる場合にも曖昧なカップリングという概念に無関心ではいられない。

文 献

- 1) Oosawa, F. and Hayashi, S. (1986) *Adv. Biophys.* **22**, 151-183.
- 2) Yamamoto, M. *et al.* (2009) *J. Mol. Biol.* **393**, 559-573.
- 3) 神山 勉 (2009) 日本結晶学会誌 **51**, 107-109.
- 4) Takeda, K. *et al.* (1998) *J. Mol. Biol.* **283**, 463-474.
- 5) Yoshimura, K. and Kouyama, T. (2008) *J. Mol. Biol.* **375**, 1267-1281.
- 6) Kouyama, T. *et al.* (2010) *J. Mol. Biol.* **396**, 564-579.
- 7) Matsui, Y. *et al.* (2002) *J. Mol. Biol.* **324**, 469-481.
- 8) Okumura, H. *et al.* (2005) *J. Mol. Biol.* **351**, 481-495.
- 9) Kouyama, T. *et al.* (2003) *J. Mol. Biol.* **335**, 531-546.
- 10) Takeda, K. *et al.* (2004) *J. Mol. Biol.* **341**, 1023-1037.
- 11) Tóth-Boconádi, R. *et al.* (2006) *Biophys. J.* **90**, 2651-2655.
- 12) Enami, N. *et al.* (2006) *J. Mol. Biol.* **358**, 675-685.
- 13) 前田彰夫, 神山 勉 (2007) 蛋白質 核酸 酵素 **52**, 1314-1321.
- 14) Hayakawa, N. *et al.* (2008) *J. Mol. Biol.* **384**, 812-823.
- 15) Vonck, J. (2000) *EMBO J.* **19**, 2152-2160.
- 16) Kouyama, T. *et al.* (1985) *Biophys. J.* **51**, 839-841.
- 17) Zimányi, L. *et al.* (1992) *Biochemistry* **31**, 8535-8543.
- 18) Phatak, P. *et al.* (2008) *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **105**, 19672-19677.

神山 勉（こうやま つとむ）

名古屋大学理学研究科物質物理学物理系教授

1979年名古屋大学理学研究科博士課程修了。米国カリフォルニア州立大学などでのポスドク、理化学研究所での研究員を経て、94年より現職。

研究内容：ロドプシン群タンパク質の結晶構造解析など

連絡先：〒464-8602 愛知県名古屋市千種区不老町 名古屋大学理学研究科物理教室J研

E-mail: kouyama@bio.phys.nagoya-u.ac.jp