

抗生物質研究室

Antibiotics Laboratory

主任研究員 長 田 裕 之
OSADA, Hiroyuki

微生物が生産する生物活性低分子化合物、特に真核細胞の分化・増殖・アポトーシスを制御する新しい化合物を探索し、化学構造の決定を行う。発見した制御物質（阻害剤）の作用機構を生化学的、分子生物学的に解明する。構造活性の相関を研究し、阻害剤の細胞内分子標的を解明することによって、新規生物活性低分子化合物を生命科学研究のプロープとして役立てると共に、医薬・農薬として有用な薬剤創製のための基礎研究を行う。

1. 新規細胞機能調節物質の探索研究

(1) 微生物の分離と活性試験（植木、宮谷^{*1}、宮本^{*2}）

各種環境中の土壌もしくは植物より、多数の放線菌ならびに糸状菌を分離した。その際、多種多様な微生物を分離できるように、分離培地を工夫した。また、それらを液体培養した後、抽出液を作成し、各種酵素、動物細胞に対して作用を及ぼす物質のスクリーニングを行った。

(2) 細胞周期阻害物質の単離と構造決定（植木、風間^{*1}、本多^{*2}）

細胞周期の制御異常とがん化には密接な関係が見いだされており、細胞周期機能の解明は、新たな抗がん剤開発の標的を提供する。そこで、細胞周期を指標として、それに阻害活性を示す物質の探索を行ったところ、糸状菌の一株より phenocharasin B を、一放線菌より RK-682 とその類縁体および, elasnin を単離した。また, *Curvularia* 属の一菌株より分子量 266 の新規セスキテルペン curvularol ($C_{15}H_{22}O_4$) を単離した。

(3) p21 プロモータ活性化物質の探索研究（植木、Nie^{*3}、照屋^{*4}）

がん組織の半数以上においてがん抑制遺伝子 p53 の機能が失われ、その結果、p21 の発現が低下することが知られている。そこで、p21 の発現誘導物質は、有効な抗がん剤となりうると考え、微生物代謝産物中に目的とする物質を探索した。一放線菌よりヒストン脱アセチル化酵素阻害剤として知られている trichostatin 類および新規類縁体 trichostatin RK を見いだした。

(4) ESI-MS/MS を用いた微生物代謝産物の探索 (Prasain^{*5}、植木)

微生物の代謝産物は多種多様で、その中に含まれる活性物質を同定するには煩雑な操作と時間を要する。化合物を高感度に検出できれば、迅速に化合物を同定できるだけでなく、今までの方法では見逃していた化合物を見いだすことが可能になる。そこで LC-ESI-MS/MS によってカビの代謝産物を例として、迅速に化合物を同定する方法を構築するための条件検討を行った。

2. 新規細胞機能調節物質の単離と化学生物学的研究

(1) 新規細胞周期阻害剤 lucilactaene に関する研究（掛谷、影山^{*4}、Nie^{*3}）

50%以上のがんにおいて変異、欠損が見いだされているがん抑制遺伝子 p53 は、細胞周期停止や DNA 修復・アポトーシスに重要なタンパク質などの転写活性を調節している。したがって、変異 p53 の機能を回復する化合物、あるいは p53 非依存的に細胞周期やアポトーシスを誘導する化合物は、制がん剤のリード化合物となりうると考え、温度感受性 p53 を導入した H1299 細胞 (H1299/^{ts}p53) を非許容温度 37°C (^{ts}p53-inactive) で培養し、標記物質の探索研究を行った。その結果、RK97-94 株より H1299/^{ts}p53 細胞の細胞周期を G1 期で停止させる物質 lucilactaene を見いだした。各種機器分析データの詳細な解析により lucilactaene は分子式 $C_{22}H_{27}NO_6$ の新規化合物であった。lucilactaene は、5 μ g/ml の濃度で H1299/^{ts}p53 細胞に p21^{waf1} を誘導することが判明した。

(2) アポトーシス抑制物質に関する研究（掛谷、三宅^{*6}、影山^{*4}、小野瀬^{*1}）

アポトーシスは、炎症性疾患や神経変性疾患、虚血性疾患など多くの疾患に関与しており、アポトーシスを制御することがそれらの治療に寄与する可能性が高い。そこで、アポトーシス制御因子の Bcl-2 ファミリーの Bid あるいは、Bax によって誘導されるアポトーシスの検出系を検討した。一方で、抗 Fas 抗体やスタウロsporin などで誘導されるアポトーシスを抑制する物質の探索研究を行った。ヒト成人 T 細胞白血病細胞株 Jurkat 細胞において、Fas によって誘導されるアポトーシスを抑制する菌株を見だし、その培養生産物より複数の活性物質を単離・精製した。そのうちの 1 つは、分子内にシクロヘキセノン構造を有する化合物 (分子式 $C_{10}H_{12}O_4$) であり、Fas によって誘導されるカスパーゼの活性化やシトクロム C のミトコンドリアからの遊離を抑制した。

(3) 新規血管新生阻害剤、血管新生促進剤に関する研究（掛谷、高^{*5}、池野^{*7}、小野瀬^{*1}）

血管新生阻害剤は、その作用機構から推察してさまざまながん種に有効で、耐性がん細胞が現れにくいと考えられている。また、血管新生促進剤は、下肢閉塞性動脈硬化症、重症心筋虚血疾患などに有効と考えられる。加えて、血管新生のメカニズムには未解明な点が多く、新規血管新生阻害剤・血管新生促進剤は、そのツールにもなりうると考え標記物質の探索研究を行った。血管新生抑制剤を生産する

RK97-56 株から、活性物質として RK-9756A, RK-9756B, RK-9756C を単離した。現在、その詳細な構造解析、作用機構の解析を行っている。一方、未同定カビの生産する血管新生阻害剤についてもその詳細な構造解析、作用機構の解析を行っている。

3. 分子標的に関する研究

(1) 微小管作用薬の作用機構解析 (白井, 中澤^{*4})

微小管に作用し、その重合を阻害あるいは過重合を引き起こす低分子化合物は抗がん剤として有望である。これまでに pironetin はチューブリンタンパク質と直接結合し、その重合を阻害することを明らかにしてきた。今年度は Pironetin のピオチン化体を用いて結合部位の同定を試みた。既存の微小管阻害剤のほとんどが β -チューブリンに作用するのに対し、pironetin は α -チューブリンタンパク質の中央から C 末側に結合することが明らかになった。また様々な tryprostatin 合成類似体の細胞周期阻害活性、微小管重合阻害活性の検討を行った。

(2) Lafora タイプてんかん原因遺伝子の解析 (白井, 上田^{*8})

EPM2A は Lafora タイプてんかん原因遺伝子産物 Laforin をコードするヒト遺伝子であり、アミノ酸配列上デュアルスペシフィシティホスファターゼ (DSP) タイプの活性中心を保持しているが、これまで実際に DSP 活性を持つか否か不明であった。そこで Laforin タンパク質を大腸菌発現・精製する系を構築し、*in vitro* で実際に Laforin が DSP 活性を持つことを明らかにした。

(3) 新規 CDK 阻害タンパク質 p21 発現誘導促進物質の探索 (Nie^{*3})

本研究は、細胞増殖調節においてきわめて重要な調節タンパク質である cyclin-dependent kinase (CDK) 抑制タンパク質 p21 の誘導を増加させる新規物質を探索し、新しいがんの治療法を開発することを目的としている。P21 遺伝子の promoter に、reporter として luciferase 遺伝子を結合させた reporter construct を作成し、それを stable 発現する細胞株 H1299/tsp53-Luc を樹立した。

(4) アポトーシス誘導剤 MT-21 によるチトクロム c 放出誘導の分子機構に関する研究 (町田^{*3})

HL-60 細胞からミトコンドリアを単離し、MT-21 によるチトクロム c の放出誘導を検討した。permeability transition (PT) pore の一部である adenine nucleotide translocase (ANT) の阻害剤 atractyloside (Atr) によるチトクロム c の放出は、ANT の内在性リガンド ATP, ADP, および PT pore の阻害剤である cyclosporin A (CsA), bongkrekic acid (BA) によって抑制された。一方、MT-21 によるチトクロム c の放出は、ATP の添加により顕著に抑制されたが、ADP, CsA, BA によっては阻害されなかった。また、 Ca^{2+} 存在下では MT-21 はチトクロム c の放出を誘導しなかったが、CsA の添加によりチトクロム c の放出が認められた。以上のことから、MT-21 は、Atr などの既存の化合物とは異なる分子機構を介して PT pore に直接作用し、チトクロム c の放出を誘導する可能性が示唆された。

4. 細胞情報伝達系に関する分子生物学的研究

(1) 細胞内シグナル伝達における p38MAP kinase の機

能解析 (須藤, 丸山^{*9}, 矢ヶ崎^{*4})

C57BL/6J の 8 週齢のオスを用いて、脳における p38 の発現を検討した。GST-p38 を抗原として p38 特異的ウサギポリクローナル抗体を作製した。この抗体を用いた組織染色の結果、嗅索、視索、前交連、小脳髄質、外包、線条体などの神経束で p38 の強い免疫活性が見られた。しかし、海馬 CA3 領域や小脳のプルキンエ細胞層には、ニューロフィラメントの発現しか見られなかったため、さらに詳細な検討を行い、神経軸索ではなく、それを取り囲むミエリン鞘に p38 が強く発現していることを明らかにした。培養細胞や組織のノーザンブロッティングの結果から、比較的広範に発現していると考えられていた p38 が、生理的条件下では特定の細胞種に多く発現していることを明らかにした。

一方、腎臓の近位尿細管の brush border に特異的に p38 の発現が見られることを明らかにした。近位尿細管由来の培養細胞株 OS-RC-2 をモデルとして検討したところ、高浸透圧条件下で p38 の細胞内局在が 2 群に分かれることを明らかにした。

(2) 培養ヒトがん細胞における Plk 遺伝子の変異と Plk タンパク質の不安定化 (清水)

様々な培養細胞において、Plk (polo-like kinase) タンパク質が Hsp90 と結合することで安定化することを見いだした。また、A431 や Hep G2 細胞などでは Plk の C 末端に変異が観察され、これら細胞では Plk タンパク質が Hsp90 と結合できずに不安定になることが示された。

(3) 微小管作用薬処理で誘導されるアポトーシスの機構解析 (清水, 田村^{*4})

微小管作用薬誘導性アポトーシスは Bcl-2 のリン酸化を伴うが、その生理的な意味は不明である。リン酸化型 Bcl-2 の役割を確認するため、Bcl-2 タンパク質の予想されるリン酸化部位 (セリン) をアラニンに変えた様々な変異体を作成し、Bcl-2 低発現細胞に遺伝子導入後、安定的に高発現しているクローンを得た。

(4) ヘパラナーゼ阻害剤探索系の構築と活性化機構の解析 (清水, 石田^{*10})

がんの新しい分子標的として、がんの転移・浸潤に重要な役割を担っているヘパラナーゼに着目した。ヒト培養細胞やヒト組織におけるヘパラナーゼ mRNA 量の測定を RT-PCR 法で検討したところ、多くのがん細胞やがん組織でヘパラナーゼ mRNA 量の亢進が確認された。また、ヘパラナーゼ遺伝子全長をクローニングし、C 末端に Myc および His をつけた哺乳類発現用ベクターにサブクローニング後、ヒト培養細胞に遺伝子導入した。

^{*1} 業務委託, ^{*2} 研修生 (東洋大学大学院), ^{*3} 基礎科学特別研究員, ^{*4} 研修生, ^{*5} 訪問研究員, ^{*6} 研修生 (東工大大学院), ^{*7} 技術研究員, ^{*8} ジュニア・リサーチ・アソシエイト, ^{*9} 協力研究員, ^{*10} 委託研究員

誌 上 発 表 Publications

(原著論文) *印は査読制度がある論文誌

Togashi K., Ko H.-R., Ahn J. S., and Osada H.: "Inhibition of telomerase activity by fungus metabolites, CRM646-A and thiellavin B", Biosci. Biotechnol. Biochem. **65**, 651-653 (2001). *

- Maruyama M., Sudo T., Kasuya Y., Shiga T., Hu B.-R., and Osada H.: “Immunolocalization of p38 MAP kinase in mouse brain”, *Brain Res.* **887**, 350–358 (2000). *
- Tamura K., Sudo T., Uwe S., Agnes M. D., Randall J., and Michael K.: “Requirement for p38 α in erythropoietin expression: A role for stress kinases in erythropoiesis”, *Cell* **102**, 221–231 (2000). *
- Matsumoto M., Sudo T., Maruyama M., Osada H., and Tsujimoto M.: “Activation of p38 mitogen-activated protein kinase is crucial in osteoclastogenesis induced by tumor necrosis factor”, *FEBS Lett.* **486**, 23–28 (2000). *
- Ganesh S., Agarwala K. L., Ueda K., Akagi T., Shoda K., Usui T., Hashikawa T., Osada H., Delgado-Escueta A. V., and Yamakawa K.: “Laforin, defective in the progressive myoclonus epilepsy of Lafora type, is a dual-specificity phosphatase associated with polyribosomes”, *Hum. Mol. Genet.* **9**, 2251–2261 (2000). *
- Ko H. R., Kim B. Y., Oh W. K., Kang D. O., Lee H. S., Koshino H., Osada H., Mheen T. I., and Ahn J. S.: “CRM646-A and -B, novel fungal metabolites that inhibit heparinase”, *J. Antibiot.* **53**, 211–214 (2000). *
- Watanabe H., Watanabe H., Usui T., Kondoh M., Osada H., and Kitahara T.: “Synthesis of pironetin and related analogs: Studies on structure-activity relationships as tubulin assembly inhibitors”, *J. Antibiot.* **53**, 540–545 (2000). *
- Honda Y., Ueki M., Okada G., Onose R., Usami R., Horikoshi K., and Osada H.: “Isolation, and biological properties of a new cell cycle inhibitor, curvularol, isolated from *Curvularia* sp. RK97-F166”, *J. Antibiot.* **54**, 10–16 (2001). *
- Matsumoto M., Sudo T., Saito T., Osada H., and Tsujimoto M.: “Involvement of p38 mitogen-activated protein kinase signaling pathway in osteoclastogenesis mediated by receptor activator of NF- κ B ligand (RANKL)”, *J. Biol. Chem.* **275**, 31155–31161 (2000). *
- Wang H., Usui T., Osada H., and Ganesan A.: “Synthesis and evaluation of tryprostatin B and demethoxyfumitremorgin C analogues”, *J. Med. Chem.* **43**, 1577–1585 (2000). *
- Simizu S., Shibasaki F., and Osada H.: “Bcl-2 inhibits calcineurin-mediated Fas ligand expression in antitumor drug-treated baby hamster kidney cells”, *Jpn. J. Cancer Res.* **91**, 706–714 (2000). *
- (総説)
- Ueki M., Machida K., and Taniguchi M.: “Antifungal inhibitors of mitochondrial respiration: Discovery and prospects for development”, *Current Opinion in Anti-infective Investigational Drugs* **2**, 387–398 (2000).
- 長田裕之, 中澤順子, 臼井健郎: “微小管機能に関与するタンパク質とその低分子阻害剤”, *バイオサイエンスとインダストリー* **58**, 789–792 (2000).
- 臼井健郎, 長田裕之: “微小管に作用するアルカロイド化合物: 新しい微小管作用薬開発のリード化合物としての可能性”, *化学と生物* **39**, 79–81 (2001).
- 長田裕之: “癌化学療法の新しい分子標的: DNA 障害と修復”, *癌治療の新たな試み 新編 II*, 西條長宏 (編), 医薬ジャーナル社, pp. 177–185 (2000).
- 長田裕之, 掛谷秀昭: “バイオプローブの開発動向と将来性”, *技術予測シリーズ*, 日本能率協会 MDB (編), 日本ビジネスレポート, 東京, **4**, 107–112 (2000).
- (その他)
- Sudo T. and Karin M.: “Assays for JNK and p38 mitogen-activated protein kinases”, *Methods Enzymol.* **322**, 388–392 (2000).
- 鶴尾隆, 長田裕之, 矢守隆夫, 曾根三郎: “分子標的阻害に基づく癌治療”, *Cancer up to date* **3**, 2–9 (2001).
- 渡部正彦, 小野瀬利恵, 池野あゆみ, 掛谷秀昭, 長田裕之: “細胞の増殖シグナルに及ぼす微小重力の影響”, *日本マイクログラビティ応用学会誌* **17**, 87–90 (2000).

口頭発表 Oral Presentations

(国際会議等)

Usui T., Watanabe H., Kondoh M., Watanabe H., Kitahara T., and Osada H.: “Anti-microtubule compound, pironetin covalently binds to tubulin”, *World Congr. on Biotechnology, 11th Int. Biotechnology Symp. and Exh. (Biotechnology 2000)*, Berlin, Germany, Sept. (2000).

Matsumoto M., Sudo T., Saito T., Osada H., and Tsujimoto M.: “Involvement of p38 mitogen-activated protein kinase signaling pathway in osteoclastogenesis mediated by receptor activator of NF- κ B ligand (RANKL)”, *3rd Joint Meet. of the ICS/ISI*, Amsterdam, The Netherlands, Nov. (2000).

Simizu S. and Osada H.: “Mutations of *Plk* gene found in human tumor cell lines lead to instability of Plk protein”, *5th Joint Conf. of the AACR and JCR*, Maui, USA, Feb. (2001).

(国内会議)

臼井健郎, 長田裕之: “Pironetin の微小管重合阻害機構と結合モデル”, 第 4 回がん分子標的治療研究会総会, 名古屋, 6 月 (2000).

清水史郎, 長田裕之: “ゲルダナマイシンによる微小管作用薬誘導性アポトーシスの抑制”, 第 4 回がん分子標的治療研究会総会, 名古屋, 6 月 (2000).

浜本隆二, 長田裕之: “慢性骨髄性白血病由来細胞株における抗癌剤耐性機構の解明”, 第 4 回がん分子標的治療研究会総会, 名古屋, 6 月 (2000).

植木雅志, 佐藤利恵, 長田裕之: “放線菌由来細胞周期阻害剤の探索”, 2000 年度日本放線菌学会大会, 福岡, 7 月 (2000).

長田裕之: “放線菌由来低分子阻害剤の多様性に関する研究”, 2000 年度日本放線菌学会大会, 福岡, 7 月 (2000).

Ganesh S., Agarwala K. L., 上田和則, 臼井健郎, 庄田恵子, Delgado-Escueta A. V., 山川和弘: “ラフォーラ型進行性ミオクロームスてんかん原因遺伝子 EPM2A がコードする Laforin 蛋白のフォスファターゼ活性”, 第 23

回日本神経科学大会・第10回日本神経回路学会合同大会, 横浜, 9月(2000).

山川和弘, Ganesh S., Agarwala K. L., 上田和則, 白井健郎, 庄田恵子, Delgado-Escueta A. V.: “ラフォーラ病原遺伝子 EPM2A がコードする蛋白の細胞内局在部位の検討”, 第34回日本てんかん学会, 東京, 9月(2000).

長田裕之: “バイオブローブの開発と細胞生物学への応用”, 第424回北里微生物化学セミナー, (北里研究所), 東京, 10月(2000).

田中ゆり子, 皆川伸幸, 長田裕之, 垣内史堂: “抗原レセプターを介したB細胞抗原提供能の Reveromycin A による抑制メカニズム”, 第30回日本免疫学会総会・学術集会, 仙台, 11月(2000).

袖岡幹子, 小島幸子, 城所俊一, 白井健郎, 上田和則, 長田裕之: “両特異性プロテインホスファターゼ VHR 阻害剤の設計と合成”, 第42回天然有機化合物討論会, 宜野湾, 11月(2000).

加藤正徳, 禹済泰, 長田裕之, 永井和夫: “Reveromycin A による破骨細胞のアポトーシス誘導機構の解析”, 第23回日本分子生物学会年会, 神戸, 12月(2000).

松本征仁, 須藤龍彦, 丸山真澄, 長田裕之, 辻本雅文: “サイトカインによる破骨細胞分化における p38MAPK 経路の相関と破骨細胞マーカー遺伝子を発現する転写因子の探索”, 第23回日本分子生物学会年会, 神戸, 12月(2000).

丸山真澄, 須藤龍彦, 長田裕之: “マウス胎児における p38 α 発現部位の同定”, 第23回日本分子生物学会年会, 神戸, 12月(2000).

Ganesh S., Agarwala K. L., 上田和則, 赤木巧, 白井健郎, 端川勉, 長田裕之, Delgado-Escueta A. V., 山川和弘: “ラフォーラ型進行性ミオクロノステんかん原因遺伝子 EPM2A がコードする Laforin 蛋白の機能解析”, 第23回日本分子生物学会年会, 神戸, 12月(2000).

中西慶子, 丸山真澄, 須藤龍彦, 柴田武彦, 森島信裕: “発生過程の細胞死におけるカスパーゼ8の関与”, 第23回日本分子生物学会年会, 神戸, 12月(2000).

長田裕之: “放線菌由来低分子阻害剤の多様性に関する研究”, 第10回北里研究所学会賞受賞者特別講演会, 東京, 1月(2001).

清水史郎: “アポトーシス誘導における HSP90 の役割”, 理研シンポジウム「第3回マルチバイオブローブ研究の展開: 病態の解明と創薬を目指す基礎研究」, 東京, 2月(2001).

上田和則, 白井健郎, 中山洋, 植木雅志, 金澤進, 東常政, 瀧尾擴士, 生方信, 長田裕之: “Avenaciolide による VHR 阻害機構の解析”, 日本農芸化学会 2001 年度大会, 京都, 3月(2001).

町田清隆, 長田裕之: “MT-21 による cytochrome c 放出誘導の分子機構”, 日本農芸化学会 2001 年度大会, 京都, 3月(2001).

加藤正徳, 禹済泰, 長田裕之, 永井和夫: “Reveromycin A は破骨細胞特異的に細胞死を誘導する”, 日本農芸化学会 2001 年度大会, 京都, 3月(2001).

白井健郎, 袖岡幹子, 小島幸子, 城所俊一, 上田和則, 長田裕之: “テトロン酸化合物 RK-682 を元にした VHR 阻害剤の開発”, 日本農芸化学会 2001 年度大会, 京都, 3月

(2001).

照屋貴之, 植木雅志, 轟琳, 宇佐美論, 掘越弘毅, 長田裕之: “ルシフェラーゼレポーターアッセイを用いた p21 プロモーター活性化物質の探索 (2)”, 日本農芸化学会 2001 年度大会, 京都, 3月(2001).

轟琳, 照屋貴之, 植木雅志, Norbury C., 長田裕之: “ルシフェラーゼレポーターアッセイを用いた p21 プロモーター活性化物質の探索 (1)”, 日本農芸化学会 2001 年度大会, 京都, 3月(2001).

植木雅志, 本多陽子, 越野広雪, 長田裕之: “新規細胞周期阻害剤 Curvularol に関する研究 (1): 単離・構造解析”, 日本農芸化学会 2001 年度大会, 京都, 3月(2001).

本多陽子, 植木雅志, 岡田元, 宇佐美論, 掘越弘毅, 長田裕之: “新規細胞周期阻害剤 Curvularol に関する研究 (2): 生産菌・生物活性”, 日本農芸化学会 2001 年度大会, 京都, 3月(2001).

掛谷秀昭, 影山俊一郎, 轟琳, 小野瀬利恵, 岡田元, 植木雅志, 別府輝彦, Norbury C., 長田裕之: “新規細胞周期阻害剤 RK-9794 に関する研究”, 日本農芸化学会 2001 年度大会, 京都, 3月(2001).

清水史郎, 長田裕之: “微小管結合タンパク質 Plk の培養ヒトがん細胞における変異と不安定化”, 日本農芸化学会 2001 年度大会, 京都, 3月(2001).

清水史郎, 田村結城, 飯塚哲太郎, 長田裕之: “微小管作用薬誘導性アポトーシスにおける Bcl-2 および膜貫通領域欠損株 Bcl-2 の役割”, 日本農芸化学会 2001 年度大会, 京都, 3月(2001).

Research Subjects and Members of Antibiotics Laboratory

1. Search for New Biologically Active Substances from Microbial Origin
2. Chemical Biology of Novel Compounds Regulating Eukaryotic Cell Differentiation and Apoptosis
3. Biological Studies of Newly Isolated Substances Regulating Eukaryotic Cell Function
4. Molecular Biology of Signal Transduction in Mammalian Cells

Head

Dr. Hiroyuki OSADA

Members

Dr. Tsuyoshi KIHARA

Dr. Tatsuhiko SUDO

Dr. Hideaki KAKEYA

Dr. Takeo USUI

Dr. Masashi UEKI

Dr. Siro SIMIZU

Dr. Ryuji HAMAMOTO^{*1}

Dr. Kiyotaka MACHIDA^{*1}

Dr. Lin NIE^{*1}

Ms. Masumi MARUYAMA^{*2}

^{*1} Special Postdoctoral Researcher

^{*2} Contract Researcher

in collaboration with

Dr. Hiroyuki KOSHINO (Molecular Characterization Div.)

Dr. Koji TAKIO (Biomolecular Characterization Div.)

Visiting Members

Ms. Ayumi IKENO

Mr. Keisuke ISHIDA (Taiho Pharm. Co., Ltd.)

Dr. Hack Ryong KO

Dr. Jeevan PRASAIN

Mr. Kazunori UEDA (Fac. Eng., Toyama Pref. Univ.)

Dr. Masahiko WATABE

Trainees

Ms. Yoko HONDA (Fac. Eng., Toyo Univ.)

Mr. Shunichiro KAGEYAMA (Fac. Eng., Nihon Univ.)

Ms. Taeko KAZAMA (Sci. Serv. Co., Inc.)

Mr. Yasunobu MIYAKE (Fac. Eng., Tokyo Inst. Technol.)

Mr. Akihide MIYAMOTO (Fac. Eng., Toyo Univ.)

Ms. Makiko MIYATANI (Sci. Serv. Co., Inc.)

Ms. Junko NAKAZAWA (Fac. Eng., Keio Univ.)

Ms. Rie ONOSE (Sci. Serv. Co., Inc.)

Mr. Yuki TAMURA (Fac. Eng., Hosei Univ.)

Mr. Takayuki TERUYA (Fac. Eng., Toyo Univ.)

Ms. Yuki YAGASAKI (Fac. Eng., Toho Univ.)