

袖岡有機合成化学研究室
Synthetic Organic Chemistry Laboratory

主任研究員 袖岡 幹子 (薬博)
SODEOKA, Mikiko (D.Pharm.)



キーセンテンス：

1. 新規生物活性化合物を創製し、細胞内情報伝達の分子機構の解明とその制御を目指す
2. 細胞死制御分子を創製し、細胞死の分子生物学的なメカニズムに迫る
3. 複雑な構造を有する生物活性分子を効率よく合成するための方法論を新たに開発する

キーワード：

細胞内情報伝達、細胞死、生物活性分子、酵素阻害剤、タンパク質脱リン酸化酵素、ガングリオシド、含フッ素化合物、不斉触媒、有機金属化学、天然物全合成

研究概要

当研究室では、有機合成化学を基盤として、1)生物活性物質を効率良く合成する為の新しい反応や方法論の開発、2)新しい生物活性をもつ化合物の創製、3)合成した化合物を用いた生物化学的研究を行っている。研究対象は、遷移金属触媒を用いた不斉反応の開発から、細胞内情報伝達を制御しうる新しい低分子化合物の創製、ならびにそれを用いた生物化学的研究まで幅広い範囲におよぶ。特に、細胞の増殖などに関わるタンパク質リン酸化酵素や脱リン酸化酵素に着目し、その選択的阻害剤の設計・合成を行うとともに、それを用いて標的酵素の生体内での働きを明らかにすることを目指している。また、独自に開発した新しい作用機序をもつ細胞死制御分子をプローブとして用い、未知の細胞死(ネクローシス)のメカニズムの解明を行っている。さらに、糖脂質であるガングリオシドの機能解明をめざしたプローブ分子の創製も行っている。その他、ユニークな生物活性をもつ天然物の全合成にも取り組んでいる。

1. 新規細胞死制御剤の開発と作用機序解明研究

細胞死(アポトーシスやネクローシス)は、分化や増殖と並んで最も重要な生体内イベントの一つであり、厳密に制御されると同時にその異常は様々な疾患の原因となる。本研究では、疾患と関与する細胞死を制御する化合物(細胞死制御剤)を開発し、これを用いて分子レベルでの細胞死誘導機構の解明を目指す。

これまでに当研究室では、カスパーゼを介して実行されるアポトーシスは抑制せず、酸化ストレスによって誘導されるネクローシス様の細胞死を抑制するユニークな低分子化合物IM (Indolylmaleimide) 誘導体を見いだしている。また、このIM誘導体で抑制可能なネクローシス様の細胞死を誘導する化合物としてNT (NecroTrigger) 化合物の開発にも成功している。ネクローシスは、神経変性疾患(アルツハイマー病、パーキンソン病)や虚血性疾患(脳梗塞、心筋梗塞)をはじめとして様々な疾患への関与が示唆されているものの、いまだその分子機構の詳細は明らかになっていない。そこで、本研究ではIM誘導体およびNT化合物の作用機序解明を通じて、そのメカニズムを分子レベルで解明することを目的としている。これまでにIM誘導体およびNT化合物の構造展開とプローブ化を行い、これら化合物がミトコンドリアに直接作用することを明らかにし、ミトコンドリアに存在する結合タンパク質の同定に成功している。現在これら結合タンパク質の機能解析を進めると共に、IM誘導体およびNT化合物の結合部位同定を目指している。

本研究において、細胞死制御剤の細胞内局在や結合タンパク質を明らかにすることは作用機序の解明において重要な命題である。しかしながら既存のタグ分子には様々な問題点があり、最も困難な課題でもある。そこで細胞内局在や結合タンパク質を効率的に調べるための化学的方法論の開拓も目指す。

(1) IM誘導体のミトコンドリアへの作用解析(福田、寺山、藤本、闔、袖岡;清水(東京医科歯科大))

IM誘導体がミトコンドリアにどのように影響しているかを調べるため、単離ミトコンドリアを用いて解析を進めた。その結果、ある種の酸化ストレスにより誘導されるミトコンドリア機能破綻をIM誘導体が抑制することを見出した。

(2) 生物活性化合物の結合タンパク質・結合部位同定に向けた新規標識・アフィニティー精製法の開発(大金、早水、浅沼、寺山、闔、袖岡)

低分子化合物の結合タンパク質および結合部位の同定を目指し、低分子化合物に導入可能な小さなタグ構造とこれを用いた標識法およびアフィニティー精製法を検討した。

これまでにアルキンタグをコバルト錯体固定化ビーズで濃縮・精製することに成功している。昨年度より、コバルト以外の金属錯体の固定化とその反応性を検討しており、アルキンとは異なるタグ構造に関して固相上で安定に金属錯体として捕捉できることを見出している。本年度はこのタグ構造をモデルペプチドに導入し、ペプチド混合物中から濃縮・精製することに成功した。また標識法に関してはこれまでにO-NBDユニットを用いて低分子化合物の結合タンパク質の蛍光標識に成功しており、昨年度よりそのアフィニティー精製法への展開を検討している。本年度は、NBDユニットが導入されたモデルペプチドを用いて、ペプチド混合物中から濃縮・精製することに成功した。

(3) IM誘導体結合タンパク質の機能解析(浅沼、藤本、寺山、闔、袖岡)

(2)で開発された手法をIM誘導体の結合タンパク質の解析へと応用した。IM誘導体の結合タンパク質のラベル化、さらにラベル化部位と考えられるペプチド断片の濃縮・精製を検討した。ラベル化の条件や精製条件など検討事項が多く判明したが、その知見を(2)の手法開発へとフィードバックし、手法の最適化を目指す。

(4)生物活性化合物の新規イメージング技術の開発(闔、袖岡;安藤、藤田、河田(阪大工);木下、村田(阪大理);江越、上田(東北大理))

特定の化学構造が持つラマン散乱をもとに、化合物の細胞内局在を調べるイメージング技術の開発を引続き検討した。これまでに、サイレント領域(細胞内の生体成分がラマン散乱を示さない領域)に強いラマン散乱を持つ官能基としてアルキン、ニトリル、重水素などを見出している。中でもアルキンを二つ持つジインは、非常に強いラマンシグナルを持つことが明らかとなっている。本年度はこのジインを導入した分子の開発とラマンイメージングを中心に検討した。その結果、ジイン構造を持つスフィンゴミエリンを用いることで人工膜上に形成されるラフト構造をイメージングすることに成功した。

2. 細胞内情報伝達酵素の活性を制御する低分子化合物の創製

当研究室では、これまでになかった生物活性分子、特に細胞内でタンパク質の翻訳後修飾を制御できる化合物を、天然物や生体分子を元に新たに創製することを基盤として研究を展開している。これら分子のタンパク質レベル、細胞レベルでの活性、結合タンパク質解析を同時に進め、有機分子の構造と機能との相関関係明らかにし、有用分子を提供することを目的としている。

(1)シアリダーゼ耐性型ガングリオシドGM3アナログの活性評価と機能性プローブへの展開(太田、深澤、大沼、越野、平井、袖岡;宮城(東北薬科大))

当研究室では細胞膜マイクロドメインの構成要素の一つと考えられているガングリオシドGM3の機能解明を目指した、分子基盤を構築しようと考えている。今年度も引き続き、これまでに創製したGM3アナログの細胞レベルでの活性評価、またGM3結合タンパク質同定に向けた新手法開発に取り組んだ。さらにGM3の代謝を追跡できるプローブ分子の合成法を確立した。

(2) S_N2' 反応を利用した SCF_2 連結分子構築法の開発(酒井、平井、袖岡)

ジフルオロメチレン基に対する S_N2' 反応を利用して、 CF_2 連結分子の構築法を確立した。また、 CF_2 -連結型2糖ユニットの合成を完了した。

(3) ブロモフルオロエポキシドの反応性を利用する官能基変換反応(角本、森田、平井、袖岡)

当研究室で見出したユニークなブロモフルオロエポキシドの反応性を利用し、 α -ブロモカルボン酸誘導体や、ピペラジノン構造を合成できる手法を確立した。

(4) フィサリン類を基盤とした新規生物活性分子の創製と作用機序解析(森田、平井、袖岡)

これまでに、合成と生物活性評価によって、フィサリン類の特徴的な右側構造が作用機序と生物活性に重要であることを見出している。今年度も引き続き、より高活性な化合物の創製、および詳細な作用機序解析を志向した誘導体合成に取り組んだ。

(5) SUMO化阻害剤スペクトマイシン類の合成研究(野村、関根、平井、袖岡)

SUMO化阻害剤として同定されたスペクトマイシン類の構造活性相関研究に取り組んでいる。今年度は、スペクトマイシンA1とA2の全異性体全合成を達成し、その構造活性相関を明らかにした。

(6) In-cell NMRに用いる常磁性プローブの合成研究(名取、平井、袖岡;伊藤、三島(首都大学東京))

当研究室ではこれまでに、In-cell NMRに利用可能な改良型ランタノイド錯体の合成に成功した。今年度

は、アジド型プローブ分子の合成に取り組んだ。

(7) α -ケトカルボン酸誘導体の新しい光反応形式の発見と応用 (太田、三瓶、平井、袖岡)

α -ケトカルボン酸誘導体は、光励起によってNorrish-type II型反応を起こすことがよく知られている。今年度当研究室では、Norrish-type II型反応を起こさない α -ケトアミドの光反応によって、シクロプロパノールを与える新しい反応形式を見出した。

(8) タンパク質メチル化検出法の開発 (赤壁、寺山、五月女、袖岡)

昨年度に引きつづき、分子タグを導入したSAM (*S*-adenosylmethionine) 誘導体を用いるタンパク質メチル化反応の検出について検討を進めている。本年度は、従来の合成法及び精製法を改良するために詳細な検討を行うとともに、新規SAM誘導体の合成を行った。

(9) ヒストンメチル化酵素阻害剤の開発 (五月女、赤壁、闔闔、袖岡)

これまでに天然物ケトシンの構造展開から設計した (\pm)-PS-ETP-1が天然物に匹敵するヒストンメチル化酵素阻害活性を示すとともに、その細胞毒性が顕著に低減することを見出している。本年度は、新たに合成したキラルETPの生物活性評価の検討を行った。

3. 生物活性化合物の効率的合成を指向した新規触媒反応の開発研究

触媒反応は、省資源・省エネルギー型の化学合成を実現するための理想的な方法である。当研究室では、合成医薬品を含む様々な生物活性化合物の効率的な合成法開発を目指し、金属錯体を駆使した新規触媒反応の開発に取り組んでいる。具体的には、ゼロエミッションを目指した原子効率の高い次世代反応として、プロトン移動型の触媒反応および様々な分野での用途が期待される含フッ素化合物の新規合成法に関する研究を行っている。

(1) 含フッ素化合物の新規合成法の開発 (河村、道姓、Valverde-Murillo、袖岡)

当研究室ではこれまでに、遷移金属触媒および超原子価ヨウ素試薬を用いたオレフィンの二官能基化を伴うトリフルオロメチル化反応を開発してきた。本年度は、その反応機構の解明を行った。詳細な検討の結果、多くの研究グループによって提唱されていたトリフルオロメチルラジカルを活性中間体とする機構とは異なり、触媒によってLewis酸的に活性化された超原子価ヨウ素中間体の形成を経て反応が進行していることが明らかとなった。さらに、超原子価ヨウ素試薬を活用したメタルフリー条件における単純オレフィンの二官能基化反応の開発にも成功した。

(2) 遷移金属触媒を用いる新規環化反応の開発 (澤村、Bartlett、Basmadjian、五月女、袖岡)

これまでに我々は、 α -ケトエステルと(*E*)-ニトロンの新規触媒的不斉[3+2]環化付加型反応、2) 本反応を促進させるために鍵となる金属キラリティー・歪みを内包する新規ニッケル錯体の X 線構造解析に成功している。本年度はその特徴的な電子構造を理解するために、電子密度分布解析と DFT 計算を検討した。

(3) 遷移金属錯体触媒を用いる酸化的不斉反応の開発 (Pünner、山口、澤村、五月女、袖岡)

触媒的不斉反応により分子の複雑性を効率的に増幅するために、分子状酸素を用いる酸化的不斉反応の開発にも取り組んでいる。本年度は、酸素雰囲気下、触媒量の金属塩を添加することで進行する、新規酸化的環化反応を見出した。また、新規水酸化反応の開発も検討した。

(4) パラジウムエノラートのユニークな特性の発見と不斉触媒反応への展開 (早水、寺山、闔闔、袖岡)

当研究室でこれまで検討してきたパラジウム触媒に関して、 β -ジケトンより生成するパラジウムエノラートの単離・構造解析に成功した。その結果、これまでに提唱してきたエノラート構造を確認することができた。さらに、新しい基質として β -ケトアミドに関して同様の検討を行ったところ、 β -ジケトンとは異なる構造的特徴をもつエノラートを生成し、高い反応性を示すことがわかった。このユニークな特性を利用することで、 β -ケトアミドを基質とした新規不斉触媒反応を開発することに成功した。

Key Sentences :

1. Create novel bioactive compounds to control intracellular signal transductions.
2. Clarify the molecular mechanism of cell death by using novel cell death control molecules.
3. Develop new and efficient methodologies for the synthesis of complex molecules having important

biological activities.

Key Words :

intracellular signal transduction, cell death, bioactive molecule, enzyme inhibitor, protein phosphatase, ganglioside, fluorine-containing molecule, asymmetric catalysis, organometallic chemistry, total synthesis of natural product

Outline

Our laboratory focuses on the following research areas based on synthetic organic chemistry: 1) development of new reactions and methodologies for the efficient synthesis of bioactive molecules, 2) design and synthesis of molecules having unique biological activity, 3) biological researches using these unique molecules as biological probes. Our research interests encompass from transition metal-catalyzed enantioselective reactions to the design and synthesis of intracellular signal transduction modulators and their application to cell biology research. Design and synthesis of selective inhibitors of protein kinases and phosphatases, which are involved in the signal transduction of cell proliferation, aiming for the clarification of the functions of their target enzymes are of particular interest. Clarification of the unknown molecular mechanism of cell death (necrosis) by using our original cell death control molecules is also currently underway. We are also working on the synthesis of ganglioside analogues and several other natural products having interesting biological activities.

1 . Development and Mechanistic Studies of Novel Cell Death Control Molecules

Cell death is one of the most important events for multicellular organisms to live in healthy conditions and should be strictly regulated. Abnormal acceleration or suppression of cell death causes various diseases. In this study, we aim to develop cell death control molecules, by which we try to clarify the molecular mechanism of cell death related to diseases.

We have already found that indolylmaleimide (IM) derivatives are selective inhibitors for necrotic cell death induced by oxidative stress. Moreover, we developed NecroTrigger (NT) derivatives as a novel inducer of necrosis. Necrosis was found to play an important role in pathological cell death, for example, in neurodegenerative disorders and ischemia-reperfusion injury. However the molecular basis of necrosis remains to be elucidated. Therefore, using IM derivatives and NT derivatives as biological tools, we intended to clarify the molecular mechanism of necrosis.

Clarification of the binding proteins and cellular localization of cell death control molecules is of key significance in these studies. However, there are various difficulties encountered in their clarification using traditional methods. We are also planning to develop new chemical methods in order to achieve more efficient identification of the binding proteins.

1) Analysis of the effects of IM derivatives on mitochondria (Fukuda, Terayama, Fujimoto, Dodo, Sodeoka; Shimizu (Tokyo Medical and Dental University))

By using isolated mitochondria, we examined the effects of IM derivatives on mitochondria. As a result, we found that IM derivatives inhibited mitochondrial dysfunction induced by oxidative stress.

2) Development of novel labeling and purification methods for the identification of binding proteins and binding sites of bioactive compounds (Ohgane, Hayamizu, Asanuma, Terayama, Dodo, Sodeoka)

We explored the purification methods for the identification of binding proteins and binding sites of bioactive compounds. We previously succeeded in the purification of alkyne-tagged molecules by using cobalt-complex-immobilized beads. From the previous fiscal year, we have been investigating the preparation and reactivity of other metal-complex-immobilized beads. In this year, by using other combinations of non-alkyne tags and beads-immobilized metal complexes, we succeeded in the purification of tagged model peptides from the mixture of peptides.

We previously established a new labeling method by using *O*-NBD unit for the identification of binding proteins. From previous year, we have been examining the affinity purification based on NBD-unit. This year, we succeeded in the purification of NBD-labeled model peptides from the mixture of peptides.

3) Analysis of IM-binding proteins (Asanuma, Fujimoto, Terayama, Dodo, Sodeoka)

By using the novel methods developed in the previous section 2), we analyzed the IM-binding proteins.

Labeling and purification of labeled peptides were examined, and many problems were found to be overcome. Considering these problems, we will improve the methods.

- 4) Development of a novel imaging method for the determination of cellular localization of bioactive compounds (Dodo, Sodeoka; Ando, Fujita, Kawata (Osaka University); Kinoshita, Murata (Osaka University); Egoshi, Ueda (Tohoku University))

We planned to develop a novel Raman imaging method for the determination of cellular localization of bioactive compounds. We previously found the several functional groups, such as alkyne, nitrile, and deuterium, showed strong Raman scattering in the silent region, in which endogenous molecules showed negligible Raman peaks. Especially, diyne was found to show very strong Raman signal. This year, we synthesized and analyzed diyne-containing probes. As a result, by using sphingomyelin having diyne, we succeeded in imaging of raft structure in artificial lipid membrane.

2. Synthesis of small molecule modulators of enzymes controlling intracellular signal transduction

This laboratory also focuses on the development of novel biologically-active molecules especially regulators of post-translational modifications of proteins, based on natural products and biomolecules. Evaluation of their biological activities at both protein and cell levels and analyzing their binding proteins would contribute to understanding the relationship between the structure of molecules and their functions.

- 1) Biological evaluation of sialidase-resistant ganglioside GM3 analogues and development of the functional probes (Ota, Fukazawa, Oonuma, Koshino, Hirai, Sodeoka; Miyagi (Tohoku Pharmaceutical University))

We are addressing the development of molecular basis for clarification of molecular functions of ganglioside GM3, which is thought to be a component of membrane microdomains. This year, evaluation of synthetic GM3 analogues at the cellular level and development of new methods to identify binding proteins of GM3 were continuously investigated. Synthetic methodology toward molecular probes analyzing the metabolism of GM3 was established.

- 2) Synthetic methodology for SCF₂-linked molecules utilizing the unique S_N2' reaction (Sakai, Hirai, Sodeoka)

Methodology toward construction of SCF₂-linked molecules was established through S_N2' reaction with difluoromethylene functionality. Synthesis of CF₂-linked disaccharide unit was completed.

- 3) Functional group transformation utilizing reactivity of bromofluoroepoxide (Kakumoto, Morita, Hirai, Sodeoka)

Transformation to α -bromoacid derivatives or piperazine-2-one derivatives was realized by utilizing unique reactivity of bromofluoroepoxide, which was discovered by ourselves.

- 4) Development of novel biologically-active molecules based on physalins and study of their mode-of-action (Morita, Hirai, Sodeoka)

We have shown that right side partial structure of physalins played an important role both in potency of compounds and determination of the mode-of-action, which was clarified by natural and synthetic molecules. This year, development of more potent compounds was continuously investigated.

- 5) Synthetic studies of a novel SUMOylation inhibitor, spectomycin B1 (Nomura, Hirai, Sodeoka)

We planned to examine structure-activity relationship study of spectomycins, promising candidates as protein SUMOylation inhibitors. This year, we finally completed the synthesis of all possible stereo-isomers of spectomycin A1 and A2, and structure-activity relationship studies were investigated.

- 6) Synthetic studies of paramagnetic probes for In-cell NMR (Natori, Hirai, Sodeoka; Ito, Mishima (Tokyo Metropolitan University))

Last year, we developed a modified paramagnetic NMR probe molecule having DOTA scaffold for in-cell NMR. This year, the synthetic method for azide-type compound was investigated.

- 7) Discovery and application of new photo-reaction of α -ketocarboxylic acid derivatives (Ota, Mikame, Hirai, Sodeoka)

It is well-known that Norrish-type II process occurs in photo-chemical reaction of α -ketocarboxylic acid derivatives. This year, we found a new reaction process producing cyclopropanols, by photo-irradiation of α -ketoamide derivatives, which do not undergo Norrish-type II reaction.

- 8) Development of chemical strategies to analyze protein methylation (Akakabe, Terayama, Sohtome,

Sodeoka)

We have continued to develop a chemical methodology to detect and analyze protein methylations by utilizing *S*-adenosylmethionine (SAM) analogues that can transfer bioorthogonal reactive groups using protein methyl transferase. This year, we successfully improved the synthetic schemes and purification procedure to provide new SAM analogues.

9) Exploring histone methyltransferase inhibitors (Sohtome, Akakabe, Dodo, Sodeoka)

We have recently identified that (\pm)-PS-ETP-1, which was designed from naturally occurring chaetocin, was a potent G9a inhibitor with reduced acute cytotoxicity. This year, we have examined the biological activities of the newly developed chiral ETPs.

3. Development of novel catalytic reactions for the synthesis of bioactive molecules

Reflecting the growing importance of environmentally friendly chemical processes, catalytic reactions with high atom-economy have attracted much attention in modern organic chemistry. We have been working on the development of unexplored metal-catalyzed organic reactions, particularly focusing on atom-economical proton-transfer reactions as well as novel reactions for the synthesis of organofluorine compounds, as useful organic transformations for the synthesis of complex bioactive molecules.

1) Development of novel synthetic methods for fluorinated compounds (Kawamura, Dosei, Valverde-Murillo, Sodeoka)

We have developed copper-catalyzed difunctionalizing trifluoromethylation reactions to date. In this fiscal year, we examined the mechanism of a reaction previously reported by us. Our results indicated that the reaction proceeds via formation of a hypervalent iodine intermediate activated by copper catalyst as a Lewis acid. Notably, it was different from the mechanism involving CF_3 radical as the reactive species which was proposed by many groups. In addition, we achieved metal-free difunctionalizing trifluoromethylation of simple olefins by using hypervalent iodine reagent.

2) Transition metal-catalyzed novel cyclizations (Sawamura, Bartlett, Basmadjian, Sohtome, Sodeoka)

We have developed the formal [3+2] cycloaddition reaction of α -keto esters with (*E*)-nitrones, leading to identification of a new chiral nickel complex that involves the metal-chirality and distortion. This year, in order to gain insight into the unique electronic nature, we have examined the electron-density map analysis and DFT calculations.

3) Synthetic methodologies for oxidative functionalization of small molecules using transition metal catalysts (Pünner, Yamaguchi, Sawamura, Sohtome, Sodeoka)

In order to efficiently increase the molecular complexity via bond-forming processes, we have recently studied on the development of a new methodology for the oxidative functionalization of small molecules under aerobic conditions. This year, we have found a new catalytic oxidative cyclization reaction that triggered by molecular oxygen in the presence of catalytic amount of the metal salt. We also investigated the development of a new catalytic hydroxylation reaction.

4) Discovery of unique features of palladium enolates and their application for catalytic asymmetric reactions (Hayamizu, Terayama, Dodo, Sodeoka)

In this fiscal year, we succeeded in the isolation and structural analysis of the palladium enolate derived from β -diketone and palladium catalyst, and the obtained structure supported our hypothesis. Moreover, as a new substrate, β -ketoamide was also examined. As a result, β -ketoamide-derived palladium enolate showed different structure and reactivity from β -diketone. By using unique reactivity of β -ketoamide-derived palladium enolates, we developed novel catalytic asymmetric reactions.

Principal Investigator

袖岡 幹子 Mikiko Sodeoka

Vice Chief Scientist

越野 広雪 Hiroyuki Koshino

Research Staffs

平井 剛 Go Hirai

闌闌 孝介 Kosuke Dodo

五月女 宜裕 Yoshihiro Sohtome

浅沼 三和子 Miwako Asanuma

大金 賢司 Kenji Ohgane

森田 昌樹 Masaki Morita

Florian Pünner

Elena Valverde-Murillo

早水 健二 Kenji Hayamizu

Technical Staff

寺山 直樹 Naoki Terayama

藤本 直子 Naoko Fujimoto

赤壁 麻依 Mai Akakabe

Students

太田 英介 Eisuke Ota

酒井 基成 Motonari Sakai

野村 勇作 Yusaku Nomura

深澤 亮 Ryo Fukazawa

角本 大樹 Daiki Kakumoto

澤村 美紀 Miki Sawamura

三瓶 悠 Yu Mikame

福島 翔 Sho Fukushima

道姓 建人 Kento Dosei

名取 文彦 Fumihiko Natori

Christine Basmadjian

Samuel Lee Bartlett

Assistants, Part-timers, Visiting Technicians

日比野 泰男 Yasuo Hibino

齊藤 泉 Izumi Saito

王 秀玲 Xiuling Wang

福田 智美 Tomomi Fukuda

Cooperative members

河村 伸太郎 Shintaro Kawamura

山口 滋 Shigeru Yamaguchi

王 倩倩 Qianqian Wang

大沼 可奈 Kana Oonuma

関根 大介 Daisuke Sekine

Senior Visiting Scientist

岡本 晃充 Akimitsu Okamoto

Visiting Members

中田 忠 Tadashi Nakata

藤田 克昌 Katsumasa Fujita

上田 実 Minoru Ueda

長澤 和夫 Kazuo Nagasawa

佐藤 綾人 Ayato Sato

土屋 綾子 Ayako Tsuchiya

江上 寛通 Hiromichi Egami

安藤 潤 Jun Ando

山口 卓男 Takao Yamaguchi

宮崎 亜矢子 Ayako Miyazaki

岡崎 正晃 Masateru Okazaki