

KEIO IAB RESEARCH DIGEST

www.iab.keio.ac.jp

VOL
01

SPRING
2009

RESEARCH HIGHLIGHT

- » 大腸菌の細胞内における代謝のふるまいを史上最大規模で分析
- » メタボローム解析技術を利用した酵素機能解析手法の開発
- » CE-TOFMS を用いたメタボローム測定によるバイオマーカーの探索
- » 環状構造を経て合成される新種トランスファー RNA 遺伝子を発見
- » 古細菌 45 種における tRNA 遺伝子配列の網羅的な系統解析
- » Genome Projector: Google マップで直感的にゲノム情報をブラウジング

RESEARCHER INTERVIEW

第1回 板谷光泰 教授 (ゲノムデザイン)

生命とともに歩み、生命と語り合う。そして、新たな生命を作り出すゲノムデザインへ

第2回 金井昭夫 教授 (分子生物学・分子進化学・発生学)

セントラルドグマへの挑戦 - オリジナルストーリーで生命の暗号を解き明かしたい

大腸菌の細胞内における代謝のふるまいを 史上最大規模で分析

代謝物質、タンパク質、RNA を網羅的かつ定量的に計測、生命の強さの秘密が明らかに

Ishii, N., Nakahigashi, K., Baba, T., Robert, M., Soga, T., Kanai, A., Hirasawa, T., Naba, M., Hirai, K., Hoque, A., Ho, P.Y., Kakazu, Y., Sugawara, K., Igarashi, S., Harada, S., Masuda, T., Sugiyama, N., Togashi, T., Hasegawa, M., Takai, Y., Yugi, K., Arakawa, K., Iwata, N., Toya, Y., Nakayama, Y., Nishioka, T., Shimizu, K., Mori, H. and Tomita M. **Multiple high-throughput analyses monitor the response of E. coli to perturbations.** *Science.*, 316(5824), 593-597.

『最先端のバイオ技術を駆使して、小さな一つの細胞の中で起きている代謝反応の全てを明らかにしよう。これは生物学史上最大規模の細胞分析実験だ。』

この富田所長のよびかけによって立ち上がったのが、メタボローム、プロテオーム、トランスクリプトームのプロフェッショナルたちによる、大腸菌を使って細胞内の代謝物質を網羅的に測定し理解しようという研究チームであった。大腸菌が細胞内のふるまいを安定に維持するために様々な戦略を持っているという「細胞の頑強性」を定量的に実証したものである。

ヒトからバクテリアまですべての細胞は、糖をエネルギー分子のATPに変換する「エネルギー代謝」という機構を持っている。これは最も基本的な生命活動のひとつとされており、約100個の遺伝子で構成されている。大腸菌は、実験用の生物として非常によく使われるバクテリアであり、大腸菌のエネルギー代謝について調べることで、生物の基本的な仕組みについて多くを知ることができると考えられている。

研究チームは、野生型の大腸菌をさまざまな増殖速度で生育させた。一方で、エネルギー代謝にかかわる遺伝子を欠失した大腸菌を24株選び、一定の増殖速度で培養を行った。これら的大腸菌について、細胞内にある数千種にもよる代謝物質、タンパク質、RNAを、最先端の分析技術と遺伝子工学などのバイオテクノロジーを駆使して徹底的に分析した。このうち、主要な代謝物質130種、タンパク質57種とRNA85種については、細胞内の量についても詳細な解析を行った。

つづいて、細胞内物質の分析データを

もとにエネルギー代謝の各ステップにおける酵素の反応速度をコンピュータで計算した。その結果、エネルギー代謝のような重要なプロセスを担っている遺伝子が欠失しても、細胞は変わらず生きていたのである。さらに驚くべきことには、細胞内のさまざまな物質の量もほとんど変化していなかった。

この優れた細胞の頑強性は、機能的に重複した遺伝子の存在や、代謝流束の方向変化などによって実現されているものと考えられる。一部のタンパク質やRNAが大きく変化する突然変異株もいくつかあったが、それらは二重に突然変異が起きてしまった株であった。つまり、欠損させた遺伝子の代わりに、普段はあまり使われていない遺伝子を使うような突然変異が起きていたことが原因であった。また、増殖速度を変化させた場合はエネルギーの要求量が増えることから、エネルギー供給量を増やすためにRNAやタンパク質の量は大きく変化した。代謝物質の量自体はほとんど変わらなかった。

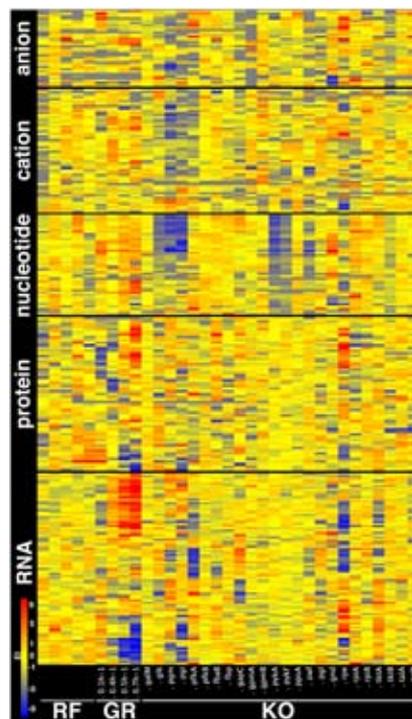
このように、大腸菌は代謝を安定に保つためのさまざまな戦略を持っており、状況に応じて使い分けられているということが、世界で初めて定量的に実証されたのである。この研究論文は米科学誌「サイエンス」に掲載された。

代謝物質の分析には研究チームが独自に開発した「メタボローム解析技術」を応用している。これはキャピラリー電気泳動と質量分析計を組み合わせた「CE-MS」という技術で、なんと同時に数千種類の代謝物質を測定できる。また、タンパク質の解析にも独自に開発した測定技術を応用している。これらの大規模な細胞分析の手法は、それ自体がさまざま

な分野での応用を期待されている。たとえば、がん細胞に特有の代謝系を突き止め、その系に特異的に働く抗がん剤を開発したり、バイオエタノールやバイオプラスチックを生産する菌など、工業用の有用微生物の代謝系を改善して生産性を大幅に向上することが可能と考えられる。

生命の強さの秘訣を明らかに、というひとつの通過地点に立った研究チームのメンバーは、それぞれが目指す未来への展望を描き、すでに走り始めている。生命への挑戦は、まだ始まったばかりだ。

(初出：07年5月15日 編集：小川雪乃)



細胞成分の変化のヒートマップ図。

青くなるほど量が少なく、黄色は変化が無く、赤くなるほど量が多いことを示す。RF：リファレンスサンプル、GR：野生株、各種の増殖速度で培養、KO：1遺伝子欠損の突然変異株。代謝物質はCE-MS、タンパク質はLC-MS、mRNAは定量PCR法で測定。

メタボローム解析技術を利用した 酵素機能解析手法の開発

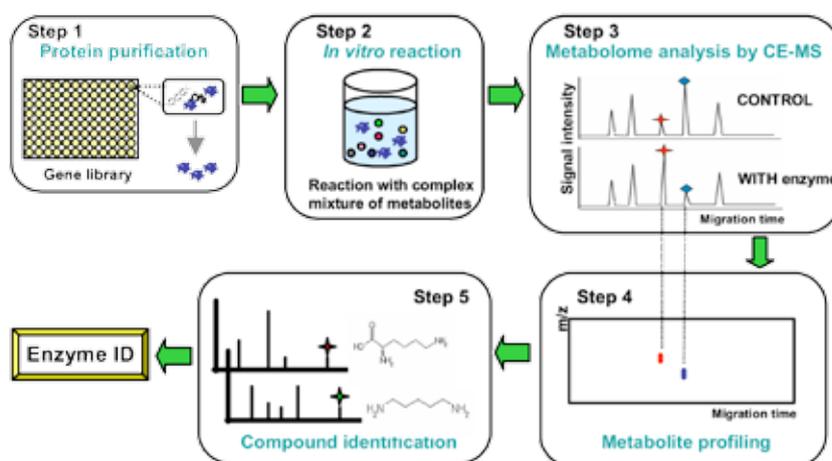
あらゆる生物に応用可能。酵素を選り分け機能を探り、代謝の全体図を解き明かす

Saito, N., Robert, M., Kitamura, S., Baran, R., Soga, T., Mori, H., Nishioka, T. and Tomita, M. **Metabolomics approach for enzyme discovery**. *J. Proteome Res.*, 5(8), 1979-1987.

既に数百種以上の生物でゲノムが解読されている現在、生物の仕組みを解明するための次なるステージとして、遺伝子とタンパク質の機能解明が進められている。しかし、機能の多様性による困難のため、ゲノム解読の速度に比べ遅れを取っているのが現状である。実際、もっとも基礎的研究が進んでいる原核生物の大腸菌を例にとっても、約半分のORF(Open Reading Frame, 翻訳領域)はその詳細な機能が不明のまま残されている。これら機能未知の遺伝子とタンパク質の役割を明確にするためには、新しい機能解析手法の開発が必要であった。

生体内における化学反応の触媒である酵素は、細胞の代謝機能を司る重要なタンパク質群である。酵素の触媒機能の解明や新しい酵素の探索は、細胞の代謝プロセスを明らかにするためだけでなく、産業的に有用な酵素や新たな薬剤ターゲットの発掘のためにも重要な役割を担う。これまで、酵素を対象とした機能プロテオミクス的手法として、分光光度法を利用した方法や特定の触媒部位に結合する化学蛍光プローブを用いた方法などが報告されている。しかし、いずれも酵素の機能分類には有効だが、直接的に酵素の機能を決定することは難しい。

そこで斎藤菜摘講師らは、メタボローム解析技術を取り入れた新たな酵素機能解析手法を考案した。まず、対象生物の細胞や組織からタンパク質を精製し、精製したタンパク質と基質を試験管内で反応させる。通常の試験管内酵素反応では、用いる基質は1つの反応系につき数個である。しかし、メタボロームなど数百の化合物混合液を1回の反応の基質として利用できることが新規方法の特徴である。反応に用いたタンパク質が、反応系に存在するいずれかの化合物を基質と



する酵素であれば、酵素反応が進行して生成物を生じる。反応後、溶液中に含まれる化合物の増減をCE-MSを用いたメタボローム解析手法で測定する。すると、基質となる物質は減少し、生成物は増加することから、用いたタンパク質の酵素機能を同定することができる(図)。

この概念に基づき、大腸菌から精製した既知代謝酵素を用いた手法の構築と評価を行った。基質探索のための化合物混合液には、豊富な種類の化合物が含まれていることが望ましいことから、微生物培養に用いる酵母抽出液から調製したメタボロームを用いた。5つの異なる反応機構を持つ酵素でテストした結果、いずれの反応でも特異的な基質化合物の減少と生成物の増加が検出され、酵素反応を特定することができた。この結果から、機能未知タンパク質に本手法を適用できることが示された。

次に、この手法を用いて、大腸菌の機能未知タンパク質群に含まれる酵素のスクリーニングを行った。25の精製した機能未知タンパク質について、酵母抽出液のメタボロームを基質に用いて反応を

行ったところ、2つのタンパク質の反応系において酵素反応で合成された生成物が検出された。CE-MS解析結果から、この化合物がグリセロール3-リン酸であると同定することができた。この生成物の情報を基に、酵素データベース検索から予測される酵素反応を絞り込み、標準物質を用いた試験管内酵素反応で確認を行った。そして、これら2つの機能未知タンパク質が、グリセロール3-リン酸などの糖リン酸に基質特異性を持つホスファターゼ、および糖に対するリン酸転移酵素の両機能を持つ酵素であることを見事、明らかにしたのである。

斎藤講師らは開発した新しい方法を利用して、機能未知タンパク質のプールから酵素を見つけ出し、その酵素機能を同定することに成功した。この手法は、大腸菌由来に限らずあらゆる生物種のタンパク質に利用可能である。また、既知酵素の新しい活性の探索や、酵素阻害剤のスクリーニングなどにも応用可能であるという。これからの機能プロテオミクスツールとして有効的に活用されることが期待される。

(初出: 07年9月28日 編集: 小川雪乃)

CE-TOFMS を用いたメタボローム測定によるバイオマーカーの探索

わずか20分で全代謝物質を測定、急性肝炎の判定など医療への応用も期待

Soga, T., Baran, R., Suematsu, M., Ueno, Y., Ikeda, S., Sakurakawa, T., Kakazu, Y., Ishikawa, T., Robert, M., Nishioka, T. and Tomita, M. **Differential metabolomics reveals ophthalmic acid as an oxidative stress biomarker indicating hepatic glutathione consumption.** *J. Biol. Chem.*, **281**, 16768-16776.

メタボローム（全代謝物質）の一斉測定。それは、細胞の活動状態を把握するために、近年望まれた技術である。代謝産物の多くはイオン性物質であり、物理的・化学的性質が似通ったものから全く異なるものまでが細胞内に混在する。そのため、代謝物質を区別し、かつ同時に測定することは困難であった。さらに、微生物では数百種類、植物では数万種類にものぼる代謝中間体の存在がメタボローム分析を極めて難しくしていた。

曾我教授らは、細胞内の代謝物質のほとんどがイオン性の低分子であることに注目し、メタボロームの一斉測定法を考案した。それは、キャピラリー電気泳動 (CE) の泳動方向の違いで陽イオンと陰イオンを区別し、各イオンを質量数の違いで検出できる四重極質量分析計 (QMS) をキャピラリー電気泳動の出口に接続して測定を行う、というものであった。

早速、二つの装置を連結させた CE-QMS を開発した。陽イオン代謝物質は見事に測定できたが、陰イオンは、途中で電流が落ちて分析できなくなるという問題が発生した。電気浸透流が陽極から陰極に発生することが原因であった。そこで考案したのが、内部表面が陰イオンポリマーでコーティングされた SMILE(+) キャピラリーを用いて電気浸透流を陰極から陽極に反転する方法である。これにより、連続的かつ安定した陰イオン化合物の測定が可能になった。

次なる目標は、メタボロームの一斉測定である。ところが、CE-QMS では感度が足りず、一度に測定できる質量数範囲に限度があった。そこで、物質の精密質量を測定できる TOFMS を QMS のかわりに用いることにした。TOFMS は真空度や外気温の影響を受け精密質量の測

定値が変動しやすいという欠点があったが、これは測定条件を工夫することで解決することができた。精密質量の測定値の変動を補正するため、イオン化を安定化するために TOFMS に加えるシース液に質量校正用の内部標準物質を加え、スキャン毎にマス軸の自動校正を行ったところ、精密質量の測定誤差を十万分の一以下に抑えることに成功したのである。

キャピラリー電気泳動 - 飛行時間型質量分析計 (CE-TOFMS) 法の開発により、ミリマスユニット (整数質量の千分の一単位) の分解能と、数倍から数十倍の高感度化を達成し、イオン性代謝物質の高感度一斉分析が可能になった。現在、452 種類の陽イオン性代謝物質標準液と、355 種類の陰イオン性代謝物標準液、合わせて 807 種類の代謝物質が一

斉分析可能である。

さて、メタボローム一斉測定技術の応用例のひとつとして、バイオマーカーの探索があげられる。曾我教授らは、解熱鎮痛剤であるアセトアミノフェン (AAP) の過剰摂取による急性肝炎のバイオマーカー探索、およびバイオマーカーとなる代謝物質の生合成経路と機序の解明に取り組んだ。

AAP 過剰投与により急性肝炎を誘発させたモデルマウスの肝臓を用いてメタボローム測定を行ったところ、AAP 投与 2 時間後のマウスの肝臓でグルタチオン合成経路の代謝物質の大半が減少していることが観察された。その一方で、増加している未知物質が確認された。

得られた CE-TOFMS の泳動時間から GSH に構造が似ていることが想定されたこの物質について最先端の MS/MS



質量分析装置 (CE-TOFMS)

技術を用いて解析を行い、未知物質はオフタルミン酸であることを特定した。また、詳細なデータ解析から、オフタルミン酸は酸化ストレスを受けGSHが消費されると肝細胞内で生合成されて蓄積し、最終的には血液中に排泄されることが明らかになった。肝臓内で増加すると同時に血中濃度も高くなるオフタルミン酸は、薬物摂取によるグルタチオンの低

下に伴って誘発される急性肝炎の有力な低分子バイオマーカーになることが示唆されたのである。

オフタルミン酸の役割については、ABCトランスポーターによるGSHの細胞外への輸送を競争的に阻害するという報告がある。このことから、酸化ストレスを受けた細胞はオフタルミン酸を生合成して細胞外に排出することでGSH

を細胞内に留め、細胞内をなるべく還元状態に保とうとしているのではないかと考えられる。

新しく開発されたメタボローム一斉測定技術は、生命活動を理解する上で強力な方法論であり、医薬、発酵、環境等の分野へ大きく貢献する技術として期待が寄せられている。

(初出: 07年9月28日 編集: 小川雪乃)

環状構造を経て合成される 新種トランスファー RNA 遺伝子を発見

tRNA 進化の解明へ、バイオインフォマティクスで大きく貢献

Soma, A., Onodera, A., Sugahara, J., Kanai, A., Yachie, N., Tomita, M., Kawamura, F. and Sekine, Y. **Permuted tRNA Genes Expressed via a Circular RNA Intermediate in Cyanidioschyzon merolae**. *Science*, 3118(5849), 450-453.

地球上のすべての生物の細胞は、主にタンパク質で構成されている。タンパク質は、ゲノム配列中に記された遺伝暗号に従い、20種類のアミノ酸が鎖状につながり合わされることで合成される。この時、遺伝暗号を読み取って必要なアミノ酸を運搬し、タンパク質の合成を担っている分子がトランスファーRNA分子(以下、tRNA)であり、tRNAをコードする遺伝子はtRNA遺伝子と呼ばれる。

ひとつのtRNAが運搬するアミノ酸の種類はひとつに決められている。そのため、「グルタミン専用tRNA」、「ロイシン専用tRNA」など、20種類のアミノ酸に対応するすべてのtRNA遺伝子が、生物のDNA上にあらかじめ準備されている。

最小の真核生物と言われる原始紅藻 *Cyanidioschyzon merolae* (以下、シゾン)も、20種類のアミノ酸に対応するtRNAをゲノム上に持っていると考えられる。ところが、完全に解読されたシゾンのゲノムDNA配列の中を探しても、存在するはずのtRNA遺伝子の多くが見つからず、シゾンがどのようにタンパク質を合成しているのかは、大きな謎とされてきた。

修士課程一年の菅原潤一氏を中心とする研究グループは、これまでtRNA遺伝子予測ソフトウェアであるSPLITSの開発を独自に進めていたが、今回、立教

大学理学部生命理学科関根靖彦准教授、相馬亜希子研究員らとの共同研究により、SPLITSを用いてシゾンのゲノム配列中にあるtRNA遺伝子の予測を行った。その結果、シゾンの未知tRNAを発見することに見事成功したのである。その上、発見されたtRNAは新しい構造をもったtRNA遺伝子「Permuted tRNA遺伝子」であった。

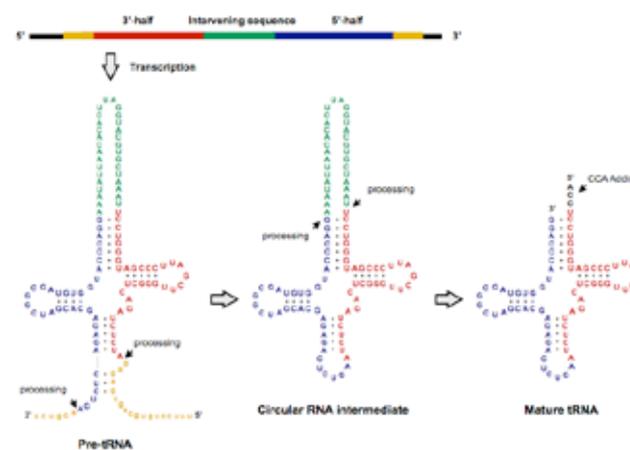
一般的に、ゲノム上のtRNA遺伝子の配列は、転写されて作られた最終産物であるtRNAの配列とほぼ同じである。ところが、今回発見されたpermuted tRNA遺伝子は、遺伝子領域の前半と後半が2つに分断され、その順序が「逆転」した配列を持つ。そして、前半と後半が入れ換わったpermuted RNAから正

しいtRNAを作り出すため、転写されたRNA鎖の末端同士をつなぎ合わせて環状構造を形成し、次いで別の場所に切れ目を入れることで逆転していた配列を正しい順序に置き換える、新規の修飾メカニズムの存在が明らかになった(図)。

シゾンという原始的な生物における新種のtRNA遺伝子の発見は、tRNA遺伝子の起源や進化の謎の解明に大きな前進をもたらすだろう。また、遺伝子の前半と後半がRNA上で逆転するという全く新しい概念は、次々と決定されているゲノムDNA配列から生命情報を読み出し、生命情報を解き明かす強力な手がかりになると期待される。

(初出: 08年3月10日 編集: 小川雪乃)

Permuted tRNA



古細菌 45 種における tRNA 遺伝子配列の網羅的な系統解析

3 種類の tRNA の進化的な関連性と、2 つの遺伝子の組み合わせによる tRNA の起源を示唆

Fujishima, K., Sugahara, J., Tomita, M. and Kanai A. **Sequence Evidence in the Archaeal Genomes that tRNAs emerged Through the Combination of Ancestral Genes as 5' and 3' tRNA Halves.** *PLoS ONE* 3(2) e1622.

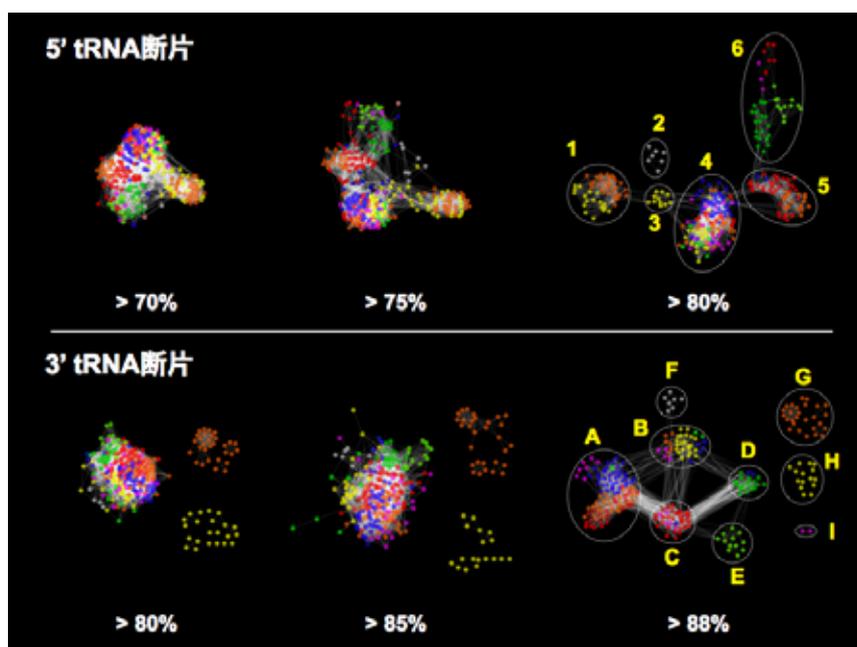
進化系統樹において、生命の起源に最も近い枝から分岐したとされる生物はナノ古細菌と呼ばれる。2005 年、このナノ古細菌において、5' 側と 3' 側の 2 つに分断された遺伝子領域がそれぞれひとつの遺伝子としてコードされている tRNA 遺伝子 (split 型 tRNA) が初めて発見された (Randau et al.)。

一方、古細菌の tRNA の中にはイントロンを持つ tRNA、すなわちイントロン型 tRNA が数多く存在することが報告されている。そこで、博士課程一年の藤島皓介氏を中心とする研究グループは、ゲノム情報が解読されている既知の古細菌 45 種が持つイントロン型、非イントロン型、そして split 型の 3 種類全ての tRNA について網羅的な系統解析を行い、各 tRNA の進化的な関連性を考察した。

計 1953 本の成熟 tRNA 配列について RNA 二次構造に基づくアライメントを行い、系統樹を描いたところ、既知の 6 つの split 型 tRNA は、同じアンチコドンを持つイントロン型 tRNA、非イントロン型 tRNA と系統上同じクラスターに分類された。tRNA 配列のアライメント結果はすべて目による確認、修正が施されており、信頼性のある大規模なアライメントが完成している。この結果から、3 種類の tRNA は単一の起源を持つ可能性が示唆された。

さて、そうすると、split 型 tRNA の分断された 2 つの遺伝子領域はもともと単一の遺伝子にコードされていたのか、それとも始めから 2 つの異なる遺伝子であったのか、という疑問が生じる。

そこで藤島氏は、『split 型 tRNA が tRNA の起源である』という仮説をたて、(ナノ古細菌を含む) 古細菌系統樹においてルートに最も近い古細菌 7 種が持つ tRNA 遺伝子に着目した。これ



配列の類似性に基づいた 5' と 3' tRNA 断片のネットワーク解析

古細菌の系統樹においてルートに近い 7 種の古細菌における計 296 本の成熟 tRNA 配列を、アンチコドンを境にそれぞれ 5' 断片と 3' 断片に分けた。個々のノード (点) は tRNA 断片を表し、対応するアミノ酸の性質ごとに色分けされている (DE・緑; MNQ・黄緑; RKH・青; FHWHY・紫; AGP・赤; ILV・オレンジ; CST・黄; iMet・灰色)。2 つのノード間の配列類似性が定めた閾値を超えている場合に白いエッジ (線) によって結ばれる。5' tRNA 断片の閾値はそれぞれ >70%, >75%, >80% の 3 種類が示されており、最終的に 6 つの (1-6) クラスターに分類された。また 3' tRNA 断片は閾値は >80%, >85%, >88% の 3 種類が示されており、最終的に 9 つの (A-I) クラスターに分類された。

らの tRNA 遺伝子の配列を 5' 断片と 3' 断片に分けて split 型 tRNA を模倣し、5' 断片と 3' 断片それぞれの多様性の解析を行った。配列の類似性に基づきネットワークを構築したところ、5' 断片と 3' 断片のネットワーク構造は大きく異なっていた (図)。これにより、tRNA の 2 つの領域は別々の遺伝子として進化してきたことが示唆されたのである。

ここで、先の系統解析の結果において、ナノ古細菌には系統上完全に孤立したユニークな非イントロン型 tRNA (Ile- tRNA) が存在することが確認されている。このイソロイシンをコードすることに、別の非イントロン型 tRNA の 5' 断片、3' 断片とそれぞれ酷似していた。すなわち、tRNA の 5' 断片と 3' 断片が

別々の進化を辿っていることを示唆しており、split 型 tRNA が tRNA 進化の起源であるとする藤島氏の仮説が強く支持される結果となった。

古細菌は生命の 3 つのドメインの中でも最も起源に近いと言われている生物群である。古細菌という生命システムの中で、タンパク質と RNA の両者が協調して機能することで成り立っている“翻訳機構”に関わる tRNA の進化を考察することは、原始の生命システムを探るための大きな手がかりになるだろう、と藤島氏は語った。

(初出: 08年3月10日 編集: 小川雪乃)

Randau L, Münch R, Hohn MJ, Jahn D and Söll D. Nanoarchaeum equitans creates functional tRNAs from separate genes for their 5'- and 3'-halves. *Nature* 433(7025):537-541. (2005).

Genome Projector: Google マップで直感的にゲノム情報をブラウジング

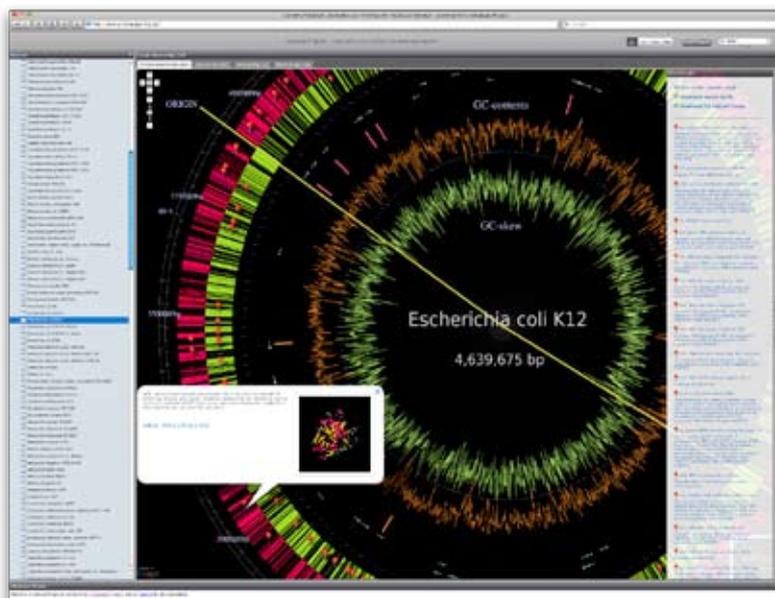
最新のインターネットアプリケーション開発技術を駆使して、広大なゲノム情報の世界を探索可能に

Arakawa, K., Tamaki, S., Kono, N., Kido, N., Ikegami, K., Ogawa, R. and Tomita, M. **Genome Projector: zoomable genome map with multiple views.** *BMC Bioinformatics.*, **10**, 31.

21世紀初頭からの測定技術の急速な発展により、ゲノム・RNA・タンパク・代謝物質などといったさまざまな細胞内物質の情報が蓄積されてきている。その一方で、これらの情報はゲノム・トランスクリプトーム・プロテオーム・メタボロームなど、対象とする物質レイヤーや対応する実験手法ごとにデータベース化されているのが現状である。生命現象というのはあくまでこれらの集合なので、実際にデータを観察する際には複数のデータベースを横断的に見ていく必要がある。そして、データの全体像とともに各要素の挙動を把握できることも重要であり、多角的かつ多尺度的に観察しなければならない。

これは一見すると難しいことのようにだが、私たちが普段インターネットの膨大な情報を検索するときには、こうした多角的かつ多尺度の情報を扱っている。例えば、「六本木に出かけて食事をする」という場合、東京近郊路線図というちょっと大きな視点から地図を見るとともに、お店の場所や駅からの徒歩ルートを調べるために六本木駅周辺の地図も見るだろう。また、乗換案内で到着予定時刻に最適な路線を検索したり、「ぐるなび」でお店のメニューをみたり、「ホットペッパー」でクーポン券を探すかもしれない。このように、私たちは日常的にインターネットを多角的かつ多尺度的に検索している。この時に入り口となるのがブラウザというソフトウェアだ。学生を中心として活動している荒川講師の研究グループは、まさにこのゲノム情報のためのブラウザ、「Genome Projector」を開発した。

Genome Projector の開発には最新のインターネット技術が数多く使われている。例えば、Google が提供している



地図を見るための技術を応用して、ゲノム中の遺伝子のならびを描いた巨大な「地図」を、マウスのスクロールホイールで簡単に拡大・縮小しながら見ることができるようにしている。また、AJAXというウェブアプリケーション開発技術により、Genome Projector はまるでデスクトップアプリケーションのように機敏に動作するウェブアプリケーションとして実装されており、「タブブラウジング」によって様々なレイヤーを切り替えながらデータを横断検索できる。

Genome Projector を使えば、研究者はある遺伝子が全体の中でどういう位置づけを持つのか、どのくらいの長さでどのような遺伝子の近くにあるのか、染色体上のどこに位置しているのか、塩基組成はどうなっているのか、どういう反応をつかさどっているのか、ということを瞬時にレイヤーを切り替えながら観察できる。また、その遺伝子が他の生物ではどういう特徴を持っているのか、ということも簡単に見ることができる。この

ように、本来非常に複雑で多角的かつ多尺度的にみなければ理解することができない生命現象を、Genome Projector を入り口とすることで手軽かつ素早く探索していくことができるのである。

Genome Projector は2007年にはじめて学会で発表されてから画期的なインターネットアプリケーションとして非常に多くの反響を得ており、2008年10月にはインターネットアプリケーション分野で定評のある Mashup Awards 4th において Google マップの生物学分野への応用が高く評価され、Google 賞を受賞した。対象者が生物学者という、利用する層が極めて限られたアプリケーションが本賞を受賞するのは異例であり、「バイオインフォマティクスという最先端の学問分野だからこそ必要な要素を生かし、先進的なソフトウェアを今後とも開発していきたい」と荒川講師は語っている。

(初出: 09年4月26日 編集: 木戸信博)



教授 板谷光泰

Prof. Mitsuhiro Itaya

専門：ゲノムデザイン

生命とともに歩み、生命と語り合う。そして、新たな生命を作り出すゲノムデザインへ。

—現在の研究について教えてください。

僕のグループでやっているのは、大きな DNA をどう扱うか、という方法論の開拓に尽きる。具体的にやっていることは大きく3つあって、僕、柘植君、大谷君のそれぞれがテーマを持っている。その中で一番大きな、ゲノムを扱っているのが僕。

昔だったら遺伝子を扱えたら一人前だった。でもゲノムシーケンスが数百種わかっている今は、ゲノムを全部丸ごと扱う時代だと僕自身は思っている。けれど、(それを実現するのは)テクニカルにはなかなか難しい。それをブレイクするために今までずっと鍛えてきた。そして、一匹の微生物のゲノムなら丸ごと、細かな遺伝子どうのこうのは関係なく、DNA として扱える技術は完成した。

—どのような技術なのでしょう？

具体的に言うと、第一弾としてシアノバクテリア（ラン藻のゲノム）を完全クローニングしました。僕たちにしかできないので、世界で他に例はなく、誰も追従できない。第二弾、第三弾、そして第四弾も考えていて、とりあえず第二弾として高度好熱菌のゲノムに挑戦しようとしています。ベクターには枯草菌ゲノムを使っている。

目的は、クローニングをするための技術開発が主なのだけれど、最終的にはゲノムをデザインしたい。世の中に存在しない、Man-made ゲノム、シンセティックゲノム、リコンビナントゲノム、いろいろ呼び方はあるけれど、これを自分で作って、それが一回でも分裂するところを見てみたい。それは、生命の一番小さい単位であるひとつのバクテリアゲノム、これを対象にすることによってできるだろう、と思っています。それが僕のテーマ。

—なぜクローニングに枯草菌を使っているのでしょうか？

理由は後付けなのだけれど、結果として、枯草菌でしかできない。普通は大腸菌プラスミドのベクターにつないでクローニングするのだけれど、意外と知られていないことにプラスミドで

クローニングできる長さには限界があって、一番調子の良いプラスミドを使っても 400~500kb しかクローニングできない。普通の遺伝子をクローニングする手法では、500kb くらいの壁にぶつかる。ご存知の通り、ゲノムが一番小さいものでもマイコプラズマの 580kb で、だいたい 1000~2000kb が小さいものに属する。だから、従来のプラスミドを用いた方法ではクローニングできない。

枯草菌を使ったのは偶然。枯草菌を仕事で使っていて、枯草菌を使ったクローニング法を思いついた。クローニングするためにはベクターが必要だけれど、『ゲノムそのものをベクターにしよう』と。それで、ブレイクを達成した。できちゃったから強気で言えるんだけどね(笑)。

—この方法を使えばどのようなゲノムでもクローニングできるのですか？

第一例のシアノバクテリアゲノムは 3,600kb あるから、この大きさまではクローニングできる。大方のバクテリアゲノムは 2,000kb 程度なので、たいていのバクテリアはクローニングできる、と自信を深めている。原理的には、問題なくどんなバクテリアでもクローニングできるはず。バクテリアによって GC 含量が高いなど、固有の問題もあるだろうけれど、手間ひま惜しまなければ、何でもできると思っています。ただ一点、IAB は医療機関ではないので、病原菌だけは扱わない。

もうひとつ付け加えておくと、クローニングするのは目的ではなくて、途中経過です。2つのゲノムがひとつの袋(細胞)に入っているという状態がある。枯草菌に、シアノバクテリアゲノムが入っている。あるいは将来的には、枯草菌のゲノムに高度好熱菌のゲノムがひとつの袋に入っているという状態になる。2つの遺伝子のシステムを、少なくとも情報的には全部持っているはずなので、それを枯草菌の培地に入れるか、シアノバクテリアの培地に入れるか、高度好熱菌の培地に入れるか。どちらの培地でも生えていいはず。直感的にはね。実際にはいろいろ苦労があり、まだ成功していません。結構難しい。

基本的には枯草菌がベクターなので、枯草菌の培地でずっと

培養していて、最後の段階で「それっ！」ともう一方の培地に移して生えるか生えないかをみただけで、今のところネガティブ。完璧なネガティブではなくて、条件をいろいろ振らないといけないのだけれど。

枯草菌というバクテリアの培地でぬくぬくと生きていたところに突然、シアノバクテリアの情報も全部持っているはずだからといって「やれ！」といわれるようなもので、100匹が100匹、言うことを聞くととは限らない。感触としてはね、100匹、あるいは1000匹の中で1匹くらいがなにかの間違いで違う培地で生きてきてもいいんじゃないかな、と、個人的にはそういう感触を得ている。もう少し時間はかかりますが、それがやりたい。

で、これが何を目的にしているかと、違う培養条件、違うニッチで、ひとつの袋の中に入っている情報を使い分けて両方のニッチで生育できるバクテリア、「シャトルゲノム」と呼んでいるのだけれど、違う培地を行ったり来たりするようなもの。それができれば、将来的には、こういう培地で生きるバクテリアが欲しいのだけれど、とデザインをする。そのあたりまで、自分が生きている間に、手がかり、足がかりくらいはつかめればな、と思っている。

—2つのゲノムを合わせると、培養している間にいない遺伝子が抜け落ちていくという現象はないのですか？

放っておいたり、ちょっと油断したりすると、(遺伝子が欠落することは)あります。もともと枯草菌なので、今は枯草菌の培地でしか飼えないのだけれど、何も考えないで飼っていると、せっかく入れたシアノバクテリアの部分がどんどん落ちていく。

—自分じゃない部分を認識しているのですか？

そんなに頭のいいものではなくて、ゲノムが欠損するとか、組換えるとかはしょっちゅう起こっているんですよ。それらがちゃんと生きてくれば見えるけれども、生きてこないと思えない。

一般的に言って、余計なものを抱え込んでいると増殖速度は遅いです。余計なものが落ち、脱落すると、そいつらが突然速く生きてくるので、そいつらだけが見えてくる。それが実際起こっているんです。よく欠損したのがでてくるけれど、欠損してないものもあるポピュレーション(集団)でいるから、これを維持するためにいろいろノウハウがある。温度下げるとか、培地を非常に poor にしてあげると v か。

—将来的には、普通に培養していても安定したゲノムが作れたらかなり良い生物だと？

その通りですね。デザインって簡単に言っちゃうけれど、よく考えてみると非常に膨大な仕事。まずはシーケンスから書かないといけない。僕はこれをシーケンスライターと呼んでいる。それを書いてくれば、その配列をもとにゲノムを作る人がシーケンスビルダー。シーケンスライターはまだいない。例え

ば遺伝子をひとつ作ってください、3つの遺伝子をちゃんと発現するように作ってください、っていうのも結構難しいんですよ。僕自身はパソコンの前でぱちぱち作業するのは苦手なので、ビルダーに徹する。ライターが(DNAを合成するお金を持って)きてくれれば、僕はライターに従って、増やしたDNAや合成したDNAを設計図通りに大きくビルドすることはできる。そういうふうには訴えているんですけど、なかなかレスポンスはない。

—非常に面白いですね。

夢です。

—これまでの研究活動についてお聞かせください。

これは言い方を間違えるととんでもないことになりそうですが……(笑) Molecular Biology (MB: 分子生物学) というのが僕に非常にフィットしていた。考え方と、進め方と、テクニカルなレベルも含めて。MBを始めたのは、アメリカのNIHにポスドクにいった時。プレドクの時とは全然違うことをやっていた、それはそれで面白かったんだけどね。

—プレドクの時は何をなさっていたのですか？

化学反応速度論。Enzyme kinetics で、 k_{cat} とか K_m とか、E-Cell のシミュレーションでよく使うようなあれは僕の非常に familiar なところで、ミカエリスメンテンとか、ラインウィーバーバークとか、あんなことをやっていた。昔は理論的なところをやっていたんだけど、いつの間にか理論は完全にすっぱかしてた(笑)。

アメリカには3年間いたのですけれど、その時にMBを本当にゼロから学んだ。分子遺伝学、主にバクテリア遺伝学なので、周りに遺伝学の考え方のエキスパートが沢山いたので。MBはテクニク第一な考え方があるので、そのバックに遺伝学がある。でも遺伝学っていわば論理学なので、それがあってはじめて分子生物学が生きてくと学んだ。アメリカのNIHでの仕事とその周辺のことを、その後の僕を決めた。

その時のリソースは大腸菌と酵母でした。それがとっぴじめで、そこで分子生物学から離れられなくて、生命研(三菱化学生命科学研究所)に今から20数年前に……あんまり詳しく言うと年がわかるけど(笑)、たまたまポストがあって、そこで枯草菌に出会った。

1980~90年頃の分子生物学っていうのは、技術面では、DNAをクローニングして増やすことが中心だった。その頃からちょうどゲノムをシーケンスしようという動きが出てきて、ゲノムの構造を知れるようになった。それまではもやもやしていたのだけれど、要するにゲノムを扱うための背景が少しずつ蓄積されてきた。一番大きかったのが、ゲノムのフィジカルマップ(物理地図)が、(遺伝マップじゃなくて、)作れるようになった。シーケンシングの効率も頑張れば10年かけてバクテリアゲノムがシーケンスできるんじゃないの、と。Almost impossible だけど、不可能ではない。そういう意味ではゲノムのことに方向が向いてきた。ちょうどそのころに枯

草菌を始めて。僕は初めはゲノムのことをやるつもりはなかったけれど、枯草菌が非常に面白かったので、よし、枯草菌ゲノムの物理地図を作ってやろうと思って。完成したのが、1990年。実質一人でやって、4年かかった。

それで、ゲノムに恋されちゃった。

枯草菌のゲノムって非常にきれいなんですね。きれいって言うのは、余計なファージが少ないとか、繰り返し配列がないとか、右と左が対象だとか。いろんなファクターがあって、その後、比較解析をやったとしても、きれいなんですよ。だから僕は最初に美人と会ったのかなあって。冗談っぽく言えるんだけど、そういう意味では今でもまだ付き合ってもらっていて。でもこれはすごい重要なんだよ。

—美人ゲノムですか。

ゲノムがきれい、リピートがない、左右対称ってことはゲノムが安定だってことなんです、別の言葉で言えば。あんまし変化しない。ということは、これはベクターとして使えるんですよ。それが一番重要なこと。それで、フィジカルマップ（物理地図）をきめた後、始めたのが1993～4年かな、枯草菌ゲノムを使って、他のゲノムをクローニングしましょう、ということで少しずつシフトしていった。

僕の頭の中から、個別の遺伝子の名前はだんだん消えていってしまった。遺伝子の名前も覚えられなくなって、細かな遺伝子はもういいよ、と。このゲノムを全部入れちゃえば、それが別のバクテリアに化けるんじゃないか。

ともかく、大きなDNAを扱う方法論がほとんどなかった時代に、大きなDNAを全部入れる、個々の配列はどうでもいいと、そちらの方に特化していった。シアノバクテリアのゲノムを丸ごとクローニングをしたというのも、実は足掛け8年くらいかかったんですね。その8年の間に僕の頭からはどんどん個別の遺伝子の名前が消えていって、楽させてもらった。但し、遺伝子のプロフェッショナルがいっぱいいる学会で発表する時には辛い思いをするけどね。

—初めて枯草菌に触れた時は何をされたんですか？

一番初めは、枯草菌からある遺伝子群をクローニングしようとした。1986年のことです。どういう遺伝子群かという、相同組換えに関係する遺伝子が沢山あると当時考えていて、それをひっぱりだそう、と。いくつかのスクリーニング方法で、枯草菌ゲノムのライブラリーを大腸菌のプラスミドで作って、2-30個くらい候補の断片を拾ってきたんですよ。当時は自分でシーケンシングしないといけない。そういう時代だったので、20個全部やることはできないけれど、面白そうなものからやったら20本くらい論文になるかな、そしたら10年くらい生きていけるかなって（笑）。最初はそのレベルだったんです。

そうこうしているうちに、1997年に枯草菌のゲノム全塩基配列は決まって、なにも僕がシーケンシングしなくてもできるよね、ってことになった。ところが、今もまだクローンは持っているけれど、到底それをやる時間がなくなってしまった。ファンクションで拾ってきたものだから、何かはしているはずなのだけれど、なかなか。その間に遺伝子の名前もどんどん忘れて

いって。いつかチャンスがあればやりたいと思っている。でも、それをやるためには知識をアップデートしないといけない。知識をアップデートするためには膨大な論文を読まなきゃいけないので、暇になってから。

もっとも、若い時にやったことってすごく覚えていて、身に染みてるんだらうな。ちょっと刺激があるとぽっと出てくる。

—印象に残っている人や、出来事はありますか？

生命研の初代所長さんで江上先生という方がいた。僕が入った時にはもう亡くなってたから直接会ったことはないんだけど。その江上先生は『江上語録』というものを残していて、生命研の研究員はそれをみんな知っていて、それを座右の銘にしていた。その中でも僕が一番好きなのは、おおざっぱにいうと、「最初から面白い研究ってのはない。面白い研究があるとすれば、それは誰かが面白くしたのである。だからもし、面白い研究をやりたいならば、自分がやっていることを面白くしなさい」。拡大解釈すると、好きにやれと。僕はそう解釈した（笑）。人のやっていることには手を出さない。生命研に行った時にそれにいたく感激してね。授業の最後にはいつも言う。

自分だけのことをごそごそ背中を向けてやっていると、誰も見に来ないから忙しくない。

これって、その前の経験が元になっている。アメリカに行って最初にやった仕事が非常に面白かったので、そこからいろいろ

“それで、ゲノムに

る自分で調べていって、こことここをこう繋げたら面白そうだと思ってやっていたら、その内容の論文が別のグループ3カ所くらいからぼんぼんぽんと出されて……。人の仕事を追いかけるのがいかにみじめかと思知った。そういう出来事があった、生命研に来て江上語録に出会って。

だから、他の人が面白くしたことはもうやらない。目の前の枯草菌から組換え遺伝子を全部まとめてとるんだと。そういう雰囲気があったから。NIHでの苦い経験が生命研で江上語録と結びついて、授業の義務もないし、24時間365日好きに使えたので。だんだん書類仕事なんかも増えてきたけれど、最初の15年くらいは、いつも生命研にいて、研究していた。お弁当3つくらいもって。それは言いすぎかな（笑）。

—面白い論文にかかっていることって、もう3段階くらい先にすすんでいるものでものね。

次の次のデータまで持っているから、論文にできるんだよね。2歩先、3歩先の結果が読めないようなデータは論文にできない。通らないしね。

—日々の生活で大切にしていることは？

手を動かすことが好きなので、まあ昔からだけれど、実験が大好きだった。自分で5つくらいのテーマを同時にやっている時がずいぶんあって、全部違うテーマね。朝来て、培養器あけて、

前日仕込んだいっぱい積んであるプレートを見て、生えてる？生えてない？ってのを確認して、その日の仕事が決まる、という。生えてるからこれを今日はやらなくちゃいけない、生えなかったから今日はこれはやらなくていい、というのが決まって。5つくらいやっていると、だいたい2つくらいあたってはいるんだよね。ひとつしかやっていると外れるよね。外れてるとがっかりしちゃってその日は何もできなくなっちゃうけれど、2つくらい当たっているとそれを集中してやって、毎日コンスタントに仕事ができる。それが身にしみ込んでいました。なので、そういう意味では、どこかの偉い先生が言ってたように、「現場から離れるな」と。表現は多少違うかもしれないけれど、それが当時の僕の生活にぴったりしてるな、と思って。

現場が教えてくれる。

少なくとも、僕みたいなフィールド系ではない実験科学というのは、ラボの中が自分の仕事の全てなので、現場にいないと話がはじまらない。本当に忙しい最初の10年くらいは冠婚葬祭以外ずっとラボにいた。外に行くのも学会で出張に行く時だけで、土日も含めずっとラボにいた。そのおかげで、本当にやりたいことを好き勝手にやっていた。そのうちのいくつかが今でも生き残っていて、つながっていることもあるし、お蔵入りしかかっているものもあるし。

そこから2つくらい、学生さんや、若い人たちにはよく言っ

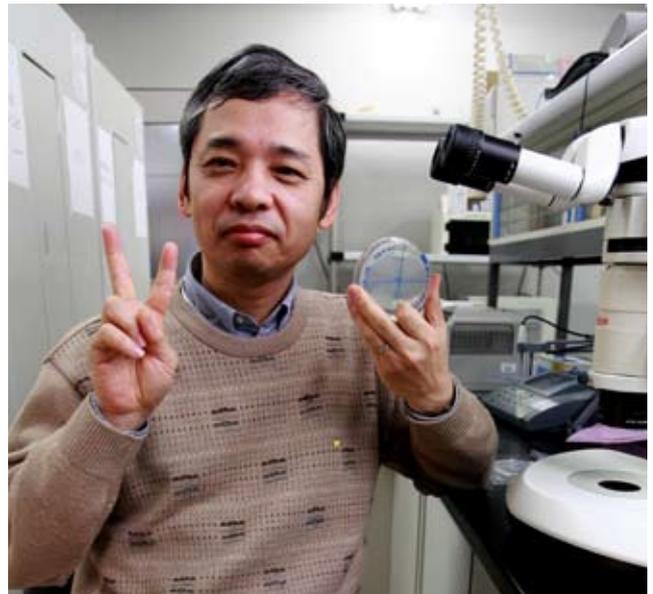
恋されちゃった。”

ていることがある。まず、ノートをちゃんととりましょう。あとから見返したくなるようなノートのとり方をしましょう。実験ノートの取り方は自分で工夫して。だれもそんなことは教えてくれないけれど。最近ではHOW TO本なんかもあるか。それで、困った時は自分のノートを見なさい。そこに必ず宝物がある、と。今、説明できることはそれでいい。でもあとでね、何年後か、10何年後かに、ああ、それってあのことだったのか、って思うことがある。そのためには実験ノートをきちんと取ると。

もうひとつは、現場に物理的にいるってことだけでなく、精神的にもいつも仕事のことを考えていること。寝転がっている時でも考えている。端から見ると、「下手な考え休むに似たり」、なんてこともある。もちろん下手な考えしていることいっぱいあるのだけれども。現場から離れたところでリラックスしようと思っても、リラックスできないんだよね。

一気になっちゃって。

そうそう。だから息抜きにどこどこにいったとか、どこかに出かけてリフレッシュしたとか言うけれど、向こうに行ってアイディアを思いついてきたりとかして、すぐメモを取ってくる。だから筆記用具はいつでも持参してる。リラックスって、本当はリラックスしたいんだけど、貧乏性なのかな、できないんだらうなって気がしています。いつも考えています。「趣味は何ですか？」と聞かれ、「映画を見ることです、映画は1時間



半で終わるから」って答えた教授がいる。(その気持ちは)僕にもわかりそうだなって思った(笑)。

学生さんによくする話をもうひとつ。アメリカにいた時に聞いた話だけれど、ある教授が金曜日の夜にながーいセミナーをやるんだって。学生もスタッフも疲れきって、それがやっと終わった時に教授が、『Have a nice weekend! And, see you tomorrow.』って言うんだって。

そういう人も世の中にはいるんだなあ。僕も若い頃にはすごんだなあ、こんなことできないなあって思っていたけれど、今ならわかるね。まあ、わかるということに留めておきましょう。

—では、最後に今後の展望、夢を。

仕事の面では、今は自分で1から10まで全部できないから、いるんな人と組んで、ゲノムライターがいて、そのゲノムをビルドして、それが顕微鏡の下で、2つに分裂してくれたと。それを見るのが僕の夢ですね。ちょっと小さいけどね。これは、自分で見たい夢。

もうひとつは、10年くらい前から少しずつ考え始めていたことなだけれど、ある意味僕の仕事って技術開発の面がすごく大きい。その方が説明しやすいと言うのもあるのだけれど、でもそれが自分だけの技術というわけではなくて、できれば他の人にも幅広く使ってほしいと思う。でも、現実には菌の名前一つとっても、枯草菌と大腸菌の間の壁と溝が非常に高く深い。例えば大きなゲノムがクローニングできるよ、と言う時に、枯草菌でと言った瞬間に、ああ、むずかしそうだな、ってことになっちゃう。大規模ゲノムクローニングキットとプロトコールを作って、なるべく沢山の人がグループに、メガクローニングの技術を広げたい。売り出すつもりはなくて、これとこれとこれを混ぜればうまくいきますよ、ということを広めれば、その研究を面白くした、そういうことになるんじゃないかな、と思っています。それも僕の夢です。

—今後の展開が楽しみです。本日はどうもありがとうございました。

(2007年11月7日 インタビューア：小川雪乃 写真：増田豪)



教授 金井 昭夫

Prof. Akio Kanai

専門：分子生物学・分子進化学・発生学

セントラルドグマへの挑戦 - オリジナルストーリーで生命の暗号を解き明かしたい

—現在の研究テーマについて教えてください。

分子生物学を中核におきながら機能性 RNA の研究や、これに伴う分子進化学、発生生物学の分野で仕事をしています。RNA 研究、RNA グループとよく呼ばれるけれど、RNA にこだわってはいません。でも、RNA がタンパク質になったり、RNA のまま働いたり、ということがずっと気になっていて、例えば、糖そのものやリン脂質のことなどは（これも重要なんでしょうが）ほとんど研究対象にしたことはありません。材料が変わっても、遺伝子がどのように発現して、どのように情報が伝わってくるのか、ということを一貫してやっています。つまり、セントラルドグマに興味があるから、セントラルドグマグループと呼んでもいいのかもしれないですね。

—どういったアプローチをされているのでしょうか。

今はコンピュータを使う優秀な学生がグループに沢山いるので、それを問題提起の要のようにしています。その問題を分子生物側が受けて、証明するような形にもっていきます。もちろん、この逆もあります。それから、比較ゲノム学が非常に重要になってきていて、ゲノムの塩基配列を比べて進化のことを考える学生もいます。僕はバックグラウンドが生化学・分子生物学だから昔はそれだけでものを考えてきたけど、生命情報科学が非常に面白いので、今はこれらを融合して新しい研究領域を拓いていけると思っています。このアプローチで、進化とか、分化とか、発生とかの生理現象を解析していきたいと考えています。

「ストーリー」を大切にしている。

—研究のポリシーはなんですか。

小さくてもオリジナルなことが重要だと思います。オリジナルなこととはいっても、新しい遺伝子を見つけたというようなことではなくて、できれば、概念的に新しいことを言い出して、それを追求していきたい。なんでそのようになるのか、ということが大切と思っています。

例えば、ペニシリンはたまたま見つかった、とか、失敗からはじまった、という話がよくある。でもそうではなく、仮説を立てて、「こうとしか考えられない！」というような突き詰め方をして、当てる。その方が格好いいと考えているし、そういうことをやりたいと思います。

だから、もし結果的にだめだったとしても、ストーリーが格好よければ立派なことで、だめだったけどいいなって思う。なにか発見してノーベル賞をとればいいというものではなくて。過程とか、どういう風に生きたか。その時代で「そこか！」っていうところがやりたい。もっとも、なかなかそれに邁進するような余裕も生まれにくいのも事実ですが。

—強く影響を受けた人や、出来事がありますか。

オリジナリティが重要だということで強く影響を受けたのは、東京大学大学院薬学系研究科時代の名取俊二先生（現 名誉教授）です。今、ハエというショウジョウバエがメジャーだけど、名取先生はセンチクバエで生化学的、分子生物学的な研究をなさって、幾つもの新しい概念を提唱されました。また、世界で初めて基本的な転写因子というのを精製されています。それが 1970 年代だから驚きます。概念的なものを物質的に検証していくやりかたが、すばらしいと思っています。

僕は、その時代、その時代でやり遂げた人の良さというものを、後ろから見てることができた。これはとても幸運なことでした。だから僕も学生に背中を見せて、それを見てついてこい、っていう部分があると思います。猫背だっていわれますけどね（笑）。

自分は研究しないで、学生を指導するというのではなくて、学生と一緒にやっていきたいと思っています。できれば、生半可なことはしたくないです。人まねをしない。だからどこかの研究と同じだったら基本的にはやめます。

—日々の研究を進めていく上で、大切にしていることは何ですか。

あえていえば、音楽や絵画などが好きだから、それで感性を鈍らせないようにしています。エレキギターやベースがマンショ

ンにあるし、ドラムのパッドみたいなものも持っています。打ち込み用の機材もありますよ。全部コンピュータに入れてミックスするというのを修士くらいまではやっていたのだけれど、今またもう一度やりたいなあって思っています。サイエンスじゃなかったら、アレンジとかリミックスとかをやれたらと考えたこともあります。音を変えるようなソフトウェアとかハードウェアとかも好きですよ。デジタルディレイとかね。

実験データも図表が多いですが、今でも泳動写真などを見る時にはドキドキしたりします。いいデータだと、どうだー！って自分にいいかせることもあります。実験のデータは毎回のように図にします。そういうのがなくなってしまうたら、この仕事は楽しくできないでしょうね。

— 一番最初に手がけた研究は何ですか。

僕は早稲田大学を卒業してから、東京大学大学院の薬学系研究科に進んだのですが、早稲田のときは、1年生のときから研究室に通っていました。

これはこっちが勝手にいくわけです。そうすると何かやらせてくれて、僕の場合は、理工学部の生物物理の研究室で、メカノケミカルエンジンといって、コラーゲンの収縮を利用してエンジンを作るということをやっていました。それは研究というより遊びみたいなものだったけれど。これが最初かな？

学部4年の時から研究室に配属されて、ウニの核内タンパク質の化学修飾が発生時にどう変動してくるかを調べました。具体的には、クロマチンのタンパク質（ヒストンなど）にADP リボシレーションを起こさせる酵素の活性をはかっていました。現在、この研究領域は遺伝子発現分野のトレンドみたいになっていますが、当時は現象の周りを回っているだけで、本質に近づけないようなもどかしさがありましたね。なんとかクローン化した遺伝子を扱いたいと思っていたのですが、在学していた1985年当時、遺伝子クローニングは全ての研究室でできたわけではなかったのだから、この技術を習得するためにも、東大の名取先生のところに移りました。

— 海外に行かれたきっかけは？

僕は、名取先生のことをすごいと思っていたので、言われたことはなんでも「はい」って云っていました。博士課程の3年目に、日本のある研究所から手紙が来て、『金井が欲しい』って声がかかったから、じゃあそこ行きましょうか、ということになって、セミナーをしてきました。それで、そこに行くのかなと思っていたら、その一週間後くらいに、『金井、留学の話があるけど行くか？』とおっしゃるので、「はい」って。そんなふうだったから本当に先生も心配したみたいで、1時間後にまた研究室にいらして、『金井、本当に行くのか？』というから、「はい」って言って、そのまま米国国立衛生研究所（米 NIH）に留学が決まりました。NIH はすごい人がたくさんいて楽しかったですね。

— 今の研究の原点はどこにあるのでしょうか。

東京都の臨床医学総合研究所でC型肝炎のプロジェクトがはじまるということで、これに参加するように請われ1992年

に帰国しました。これがRNA ウイルスで、RNA 研究との直接的な出会いですね。このウイルスの複製などを考えているうちに、ウイルスのゲノムだけでなく、いろいろな生物種でRNA のことをやったら、と思うようになりました。でも、東京都の仕事は、他のウイルスで報告されてきたことをこのウイルスでも確かめる、というスタンスだったので、パーマネントのポジションであったけど、これを辞して、1996年から科学技術振興事業団のERATOのプロジェクト（5年間）に参加しました。情報解析と実験生物学を融合してゲノムレベルのことがやれるということでしたので。ここでも、プロジェクトの研究が第一だったのですが、慶應に来てから行った研究のコアの部分を考えることができました。

じっくり10年くらいかけて、
変なことをきちんと
やりたい。

— これからも実験は続けていかれるのですよね。

実験はやっぱり、現場にいて、その最初のとりがかりから全体を見ることで、研究の喜びにつながる一番の具体的な方法ですからね。まだアイデアはいっぱいあって、試していないこともたくさんあります。でも最近はお金がかかるようになってきてしまって、ややもすると明日の論文のための実験になってしまう危険性がいっぱいですね。古き良き時代とは言わないけれど、かつてとは違って、分かりやすいものや応用が明確なものしか予算がつかない傾向にあります。どれだけ重要だと力説しても、わけわからないような古細菌のRNAだと、なかなか予算が取りにくいですね。でもそれは、ある意味自分の宿命みたいなものだと思っています。流行るものを作って、というのではなくて、やったことを流行らせていけたらと思います（汗）。

— それでは最後に、将来の展望をお聞かせください。

今後は、どう独立して、研究費をとって、自分の形でやっていくか、というところが問われていると思います。今は、スタッフが少なく、学生実習の合間に研究を補佐していただいている状況ですから。

大学の教官としては、将来はどこかで自分の研究室を持って、教育と研究に邁進したい。プロジェクトが終わったら解散、という形じゃなくて、自分のスタンスを固めて。じっくり10年くらいかけて、変なことをきちんとやれたらと考えています。

一方、世界ではまだまだ無名に近いですから、世界で主張できるような、ある程度のクオリティの論文を出し続けたいです。日本発のオリジナルな研究を知ってもらえたらと考えています。

— ありがとうございます。

（2007年11月9日 インタビューア：小川雪乃 写真：増田豪）

NEWS HEADLINE 2009 Jan. - Apr.

抗がん剤の働きを測定する新技術、世界に先駆けて開発

慶應義塾大学先端生命科学研究所は、カルナバイオサイエンス株式会社（兵庫県神戸市、代表取締役社長：吉野公一郎）と、多くの抗ガン剤が標的としているキナーゼの働きを解析し、キナーゼ阻害薬の効果を定量的に測定するシステムを実用化する共同研究を開始しました。(09.1.14) [<http://www.iab.keio.ac.jp/jp/content/view/341/142/>]

大学院生の研究成果が PNAS 誌 (on-line 版) に掲載 温泉に生息する細菌からジグソーパズル状の遺伝子を発見～遺伝子の起源に迫る～

慶應義塾大学先端生命科学研究所（山形県鶴岡市、富田勝 所長）の大学院生藤島皓介君（政策・メディア研究科博士課程）、菅原潤一君（政策・メディア研究科修士課程）及び金井昭夫教授らの研究グループは、高温強酸性の温泉に生息する古細菌（カルディヴィルガ種）と呼ばれる原始的な菌から、3つの部品（ピース）に分断された奇妙な遺伝子を世界で初めて発見しました。この研究内容は、2009年2月3日、米国科学アカデミー紀要（PNAS 誌）の on-line 版 及び PNAS vol.106, No.8 ,2683-87.(2009) にて発表されました。(09.2.4) [<http://www.iab.keio.ac.jp/jp/content/view/343/142/>]

博士・修士課程学生、第9回バイオビジネスコンペ JAPAN 最優秀賞を受賞

慶應義塾大学先端生命科学研究所の博士課程2年関山和秀君、修士課程2年菅原潤一君は、第9回バイオビジネスコンペ JAPAN（主催：バイオビジネスコンペ JAPAN 実行委員会）において、最優秀賞を受賞しました。

バイオビジネスコンペとは、日本のバイオ産業の振興のため、大学・研究機関の研究シーズを活用し、①バイオベンチャーの起業、②ビジネスシーズ発掘・企業への技術移転、③産学共同研究の推進を目指すために、平成12年から毎年実施されているものです。第9回目となる今回は全国の大学や企業から45件のビジネスプランの応募があり、書類選考と2次選考会を経て4件が本選会に進出し、その中から最優秀賞1件が選ばれました。学生が最優秀賞を受賞するケースは今回が初めてとなります。また、先端生命科学研究所は、第5回バイオビジネスコンペ JAPAN においても最優秀賞を受賞しています。(09.03.16) [<http://www.iab.keio.ac.jp/jp/content/view/344/142/>]



Latest Publications

- Ogawa, Y., Arakawa, K., Kaizu, K., Miyoshi, F., Nakayama, Y. and Tomita, M. (2008) Comparative study of circadian oscillatory network models of *Drosophila*. *Artif. Life.*, **14**(1), 29-48.
- Matsubara, Y., Kikuchi, S., Sugimoto, M., Oka, K. and Tomita, M. (2008) Algebraic method for the analysis of signaling crosstalk. *Artif. Life.*, **14**(1), 81-94.
- Ohno, H., Naito, Y., Nakajima, H. and Tomita, M. (2008) Construction of a Biological Tissue Model based on a Single-Cell Model: A Computer Simulation of Metabolic Heterogeneity in the Liver Lobule. *Artif. Life.*, **14**(1), 3-28.
- Itaya, M., Fujita, K., Kuroki, A. and Tsuge, K. (2008) Bottom-up genome assembly using the *Bacillus subtilis* genome vector. *Nature methods.*, **5**(1), 41-43.
- Imami, K., Sugiyama, N., Kyono, Y., Tomita, M. and Ishihama, Y. (2008) Automated Phosphoproteome Analysis for Cultured Cancer Cells by Two-Dimensional NanoLC-MS using a Calcined Titania/C18 Biphasic Column. *Anal. Sci.*, **24**(1), 161.
- Ohashi, Y., Hirayama, A., Ishikawa, T., Nakamura, S., Shimizu, K., Ueno, Y., Tomita, M. and Soga, T. (2008) Depiction of metabolome changes in histidine-starved *Escherichia coli* by CE-TOFMS. *Mol. BioSyst.*, **4**, 135-147.
- Kuroki, A., Toda, T., Matsui, K., Uotsu-Tomita, R., Tomita, M. and Itaya, M. (2008) Reshuffling of the *Bacillus subtilis* 168 genome by multifold inversion. *J. Biochem.*, **143**(1), 97-105.
- Krishnan, A., Zbilut, P.J., Tomita, M. and Giuliani, A. (2008) Proteins as Networks: Usefulness of Graph Theory in Protein Science. *Curr. Protein Pept. Sci.*, **9**(1), 28-38.
- Masuda, T., Tomita, T. and Ishihama, Y. (2008) Phase Transfer Surfactant-Aided Trypsin Digestion for Membrane Proteome Analysis. *J. Proteome Res.*, **7**(2), 731-740.
- Shinoda, K., Sugimoto, M., Tomita, M. and Ishihama, Y. (2008) Informatics for Peptide Retention Properties in Proteomic LC-MS. *Proteomics.*, **8**(4), 787-798.
- Ishihama, Y., Schmidt, T., Rappsilber, J., Mann, M., Hartl, F.U., Kerner, M.J. and Frishman, D. (2008) Protein abundance profiling of the *Escherichia coli* cytosol. *BMC Genomics.*, **9**(1), 102.
- Fujishima, K., Sugahara, J., Tomita, M. and Kanai, A. (2008) Sequence Evidence in the Archaeal Genomes that tRNAs emerged Through the Combination of Ancestral Genes as 5' and 3' tRNA Halves. *PLoS ONE.*, **3**(2), e1622.
- Ishii, K., Nakamura, S., Morohashi, M., Sugimoto, M., Ohashi, Y., Kikuchi, S. and Tomita, M. (2008) Comparison of metabolite reduction capability indices generated by network analysis methods. *Biosystems.*, **91**(1), 166-170.
- Krishnan, A., Giuliani, A. and Tomita, M. (2008) Evolution of Gene Regulatory Networks: Robustness as an emergent property of evolution. *Physica A.*, **387**(8-9), 2170-2186.
- Okada, Y., Tashiro, C., Numata, K., Watanabe, K., Nakaoka, H., Yamamoto, N., Okubo, K., Ikeda, R., Saito, R., Kanai, A., Abe, K., Tomita, M. and Kiyosawa, H. (2008) Comparative expression analysis uncovers novel features of endogenous antisense transcription. *Hum. Mol. Genet.*, **17**(11), 1631-1640.

- Krishnan, A., Giuliani, A., Zbilut, J. P. and Tomita, M. (2008) Implications from a Network-Based Topological Analysis of Ubiquitin Unfolding Simulations. *PLoS ONE*, **3**(5), e2149.
- Sugiyama, N., Nakagami, H., Mochida, K., Daudi, A., Tomita, M., Shirasu, K. and Ishihama, Y. (2008) Large-scale phosphorylation mapping reveals the extent of tyrosine phosphorylation in Arabidopsis. *Mol. Syst. Biol.*, **4**, 193
- Sato, S., Arita, M., Soga, T., Nishioka, T. and Tomita, M. (2008) Time-resolved metabolomics reveals metabolic modulation in rice foliage. *BMC Systems Biology*, **2**, 51.
- Yoshida, S., Imoto, J., Minato, T., Oouchi, R., Sugihara, M., Imai, T., Ishiguro, T., Mizutani, S., Tomita, M., Soga, T. and Yoshimoto, H. (2008) Developing Bottom-fermenting Yeast Strains That Produce High SO₂ Levels by Integrated Metabolome and Transcriptome Analysis. *Appl. Environ. Microbiol.*, **74**, 2787-96.
- Imami, K., Ishihama, Y. and Tarabe, S. (2008) On-line selective enrichment and ion-pair reaction for structural determination of sulfated glycopeptides by capillary electrophoresis-mass spectrometry. *J. Chromatogr. A.*, **1194**(2), 237-242.
- Arakawa, K., Yachie, N. and Tomita, M. (2008) Visualizing Complex Omics Information - Scientific Visualization for Genomics and Systems Biology. *BIOforum Europe*, **6**, 27-29.
- Kyono, Y., Sugiyama, N., Imami, K., Tomita, M. and Ishihama, Y. (2008) Successive and Selective Release of Phosphorylated Peptides Captured by Hydroxy Acid-Modified Metal Oxide Chromatography. *J. Proteome Res.*, **7**(10), 4585-4593.
- Kosugi, S., Hasebe, M., Entani, T., Takayama, S., Tomita, M. and Yanagawa, H. (2008) Design of Peptide Inhibitors for the Importin alpha/beta Nuclear Import Pathway by Activity-Based Profiling. *Chemistry & Biology*, **15**, 940-949.
- Fujishima, K., Komasa, M., Kitamura, S., Tomita, M. and Kanai, A. (2008) Comparison and Characterization of Proteomes in the Three Domains of Life Using 2D Correlation Analysis. *Progress of Theoretical Physics*, Supplement No. **173**, 206-218
- Watanabe, Y., Tomita, M. and Kanai, A. (2008) Perspective in the Evolution of Human MicroRNAs : Copy Number Expansion and Acquisition of Target Gene Specialization. *Progress of Theoretical Physics*, Supplement No. **173**, 219-228
- Kosugi, S., Hasebe, M., Tomita, M. and Yanagawa, H. (2008) Nuclear Export Signal Consensus Sequences Defined Using a Localization-Based Yeast Selection System. *Traffic*.
- Sugahara, J., Kikuta, K., Fujishima, K., Yachie, N., Tomita, M. and Kanai, A. (2008) Comprehensive analysis of archaeal tRNA genes reveals rapid increase of tRNA introns in the order Thermoproteales. *Molecular Biology and Evolution.*, **25**(12), 2709-2716
- Selvarajoo, K., Takabe, Y., Gohda, J., Helmy, M., Akira, S., Tomita, M., Tsuchiya, M., Inoue, J. and Matsuo, K. (2008) Signaling Flux Redistribution at Toll-like Receptor Pathway Junctions. *PLoS ONE*, **3**(10), e3430.
- Ohtani, N., Tomita, M. and Itaya, M. (2008) Junction ribonuclease: a ribonuclease HII orthologue from *Thermus thermophilus* HB8 prefers the RNA-DNA junction to the RNA/DNA heteroduplex. *Biochem. J.*, **412**(3), 517-526.
- Ohtani, N., Sato, M., Tomita, M. and Itaya, M. (2008) Restriction on conjugational transfer of pLS20 in *Bacillus subtilis* 168. *Biosci. Biotechnol. Biochem.*, **72**(9), 2472-2475.
- Ohtani, N., Tomita, M. and Itaya, M. (2008) Junction ribonuclease activity specified in RNases HII/2. *FEBS J.*, **275**(21), 5444-5455.
- Horai, H. and Nishioka, T. (2008) Automatic Generation of Structure of Phospholipids. *Journal of Computer Aided Chemistry*, **9**, 55-61.
- Sagane, K., Ishihama, Y. and Sugimoto, H. (2008) LGI1 and LGI4 bind to ADAM22, ADAM23 and ADAM11. *Int. J. Biol. Sci.*, **4**(6), 387-396.
- Miyamoto, K., Hara, T., Kobayashi, H., Morisaka, H., Tokuda, D., Horie, K., Koduki, K., Makino, S., Núñez, O., Yang, C., Kawabe, T., Ikegami, T., Takubo, H., Ishihama, Y. and Tanaka, N. (2008) High-efficiency liquid chromatographic separation utilizing long monolithic silica capillary columns. *Anal. Chem.*, **80**(22), 8741-8750.
- Shinoda, K., Tomita, M., Ishihama, Y. (2008) Aligning LC Peaks by Converting Gradient Retention Times to Retention Index of Peptides in Proteomic Experiments. *Bioinformatics*, **24**(14), 1590-1595.
- Ishihama, Y. (2008) Molecular dynamics in cellular signal transduction systems. *J. Jpn. Soc. Mechanical Engineers*, **111**(7), 578-581.
- Ishihama, Y. (2008) NanoLC-MS systems in proteomics. *Chromatography*, **29**, 25-31.
- Tsuchiya D., Shimizu N., and Tomita M. (2008) Versatile architecture of a bacterial aconitase B and its catalytic performance in the sequential reaction coupled with isocitrate dehydrogenase. *BBA - Proteins and Proteomics*, **1784**, 1847-1856.
- Kratz, A., Tomita, M. and Krishnan, A. (2008) GeNESiS: gene network evolution simulation software. *BMC Bioinformatics*, **9**, 541
- Yachie, N., Ohashi, Y. and Tomita, M. (2008) Stabilizing synthetic data in the DNA of living organisms. *Syst. Synth. Biol.*, **2**(1-2), 19-25.

慶應義塾大学先端生命科学研究所@鶴岡

2009年度新規スタッフ

Here we introduce our new faces.



特別研究講師 (非常勤)

及川 彰 @メタボロームキャンパス C棟 2F

植物や藻類に含まれる化合物に興味を持っています。 よろしくお願ひします。



特別研究助教

佐藤 暖 @メタボロームキャンパス C棟 2F

オイル産生藻はいまホットな分野です。 I A Bならではの独創的な研究ができればよいと思っています。 よろしくお願ひします。



特別研究助教

仲田 崇志 @メタボロームキャンパス C棟 2F

どうぞよろしくお願ひします。



技術嘱託

菅原 尚子 @メタボロームキャンパス C棟 1F

生後3ヶ月の愛猫の成長がとっても楽しみです。 よろしくお願ひします！



技術嘱託

佐藤 尚美 @メタボロームキャンパス C棟 1F

酒田市から通勤しています。 どうぞ宜しくお願いいたします。



技術嘱託

鈴木 麻子 @メタボロームキャンパス C棟 1F

一日でも早く仕事を覚え、お役に立てるよう頑張りますのでよろしくお願ひします！



技術嘱託

上田 寛子 @メタボロームキャンパス C棟 1F

スノーボード大好きです。 雪かきも大好きです。 雪国万歳!! よろしくお願ひします。



技術嘱託

柏倉 風純 @メタボロームキャンパス C棟 1F

庄内をこよなく愛しています。 よろしくお願ひ致します。



技術嘱託

太田 紗菜 @メタボロームキャンパス C棟 1F

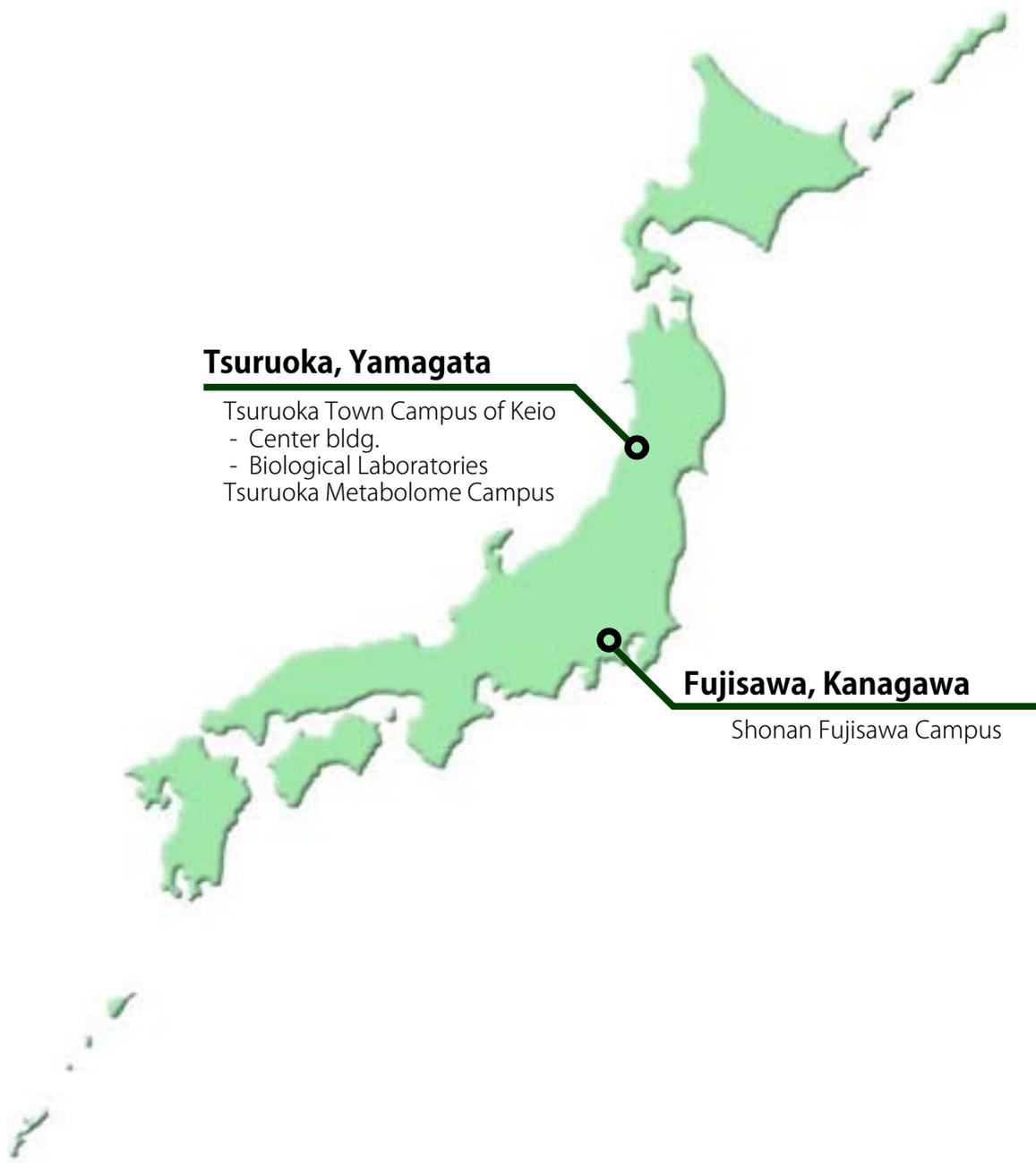
サッカー観戦や体を動かすことが好きです。 よろしくお願ひします。



事務嘱託

大池 真紀 @ラボ棟 2F 事務室

縁の下の力持ちとして、元気ががんばりたいと思います！ よろしくお願ひします。



Tsuruoka, Yamagata

Tsuruoka Town Campus of Keio
- Center bldg.
- Biological Laboratories
Tsuruoka Metabolome Campus

Fujisawa, Kanagawa

Shonan Fujisawa Campus



Tsuruoka Town Campus of Keio (TTCK)
14-1 Babacho, Tsuruoka City
Yamagata Pref.
997-0035 JAPAN
Tel +81-235-29-0800 (Fax -0809)

Shonan Fujisawa Campus (SFC)
5322 Endo, Fujisawa City
Kanagawa Pref.
252-8520 JAPAN
Tel/Fax +81-466-47-5099