

# KEIO IAB RESEARCH DIGEST

www.iab.keio.ac.jp

VOL  
03

SPRING  
2010

## RESEARCH HIGHLIGHT

---

- » 毒性物質の代謝に関わる大腸菌新規代謝経路の発見と機能解明
- » 輸血用血液の最適な保存法の予測
- » ゲノム解析統合環境 G-language System のウェブサービス
- » 祖先生物から受け継がれてきた microRNA と遺伝子ペアの解析
- » クラミドモナス（緑藻類）の種の再定義
- » 口腔がん、乳がん、膵臓がんを唾液検査で発見する

## RESEARCHER INTERVIEW

---

**第5回 中東憲治** 准教授（分子遺伝学・ゲノム機能学）

モデル生物大腸菌を使って生命の謎を解き明かす。

**第6回 小知和裕美** 助教（分子生物学・バイオインフォマティクス）

代謝から生命の老化現象を解き明かす。世界を舞台に活躍する女性研究者を目指したい。

# 毒性物質の代謝に関わる 大腸菌新規代謝経路の発見と機能解明

酵素機能同定の新手法、メタボロームプロファイリングによる新発見

Saito, N., Robert, M., Koichi, H., Matsuo, G., Kakazu, Y., Soga, T. and Tomita, M. **Metabolite profiling reveals YihU as a novel hydroxybutyrate dehydrogenase for alternative succinic semialdehyde metabolism in Escherichia coli.** *J. Biol. Chem.*, **284**(24), 16442-16451.

生物の代謝には、酵素と呼ばれる数多くのタンパク質が関わっている。しかし、最もよく研究されている原核生物の大腸菌ですら、半分近くの酵素機能は実際に明らかにされていない。酵素の機能を同定することは代謝の研究において非常に重要なことから、齋藤菜摘講師らのグループではメタボローム解析手法を用いた新しい酵素機能同定方法の開発に着手し、その成果をすでに報告している (Saito *et al.*, 2006)。これは数百種の化合物混合液に精製した酵素を入れて反応させ、その前後のメタボロームを測定することで基質と生成物を同定することができる画期的な手法である。

MERMAID (Metabolic Enzyme and Reaction discovery by Metabolite profile Analysis and reactant IDentification) と名付けられたこの手法を用いて、今回齋藤講師らは大腸菌機能未知タンパク質をスクリーニングし、興味深い代謝酵素 YihU タンパク質を発見した。YihU は酸化還元酵素に分類され、NADH 依存的にコハク酸セミアルデヒド (succinic semialdehyde, SSA) をガンマヒドロキシ酪酸 ( $\gamma$ -hydroxybutyrate, GHB) に還元する活性が顕著であることを明らかにした。SSA は細胞毒性があることが知られ、yihU 欠損株では SSA に対する耐性が減弱していたことから、YihU タンパク質は細胞内においても SSA 代謝に必要な働きをしていることが示唆された。さらに、大腸菌に SSA を添加して強制的に細胞内の SSA 濃度を上昇させた時のメタボローム解析を行い、既に知られている SSA 代謝経路に加えて、大腸菌には GHB 合成を経由する新たな SSA 代謝経路が存在することを明らかにした。

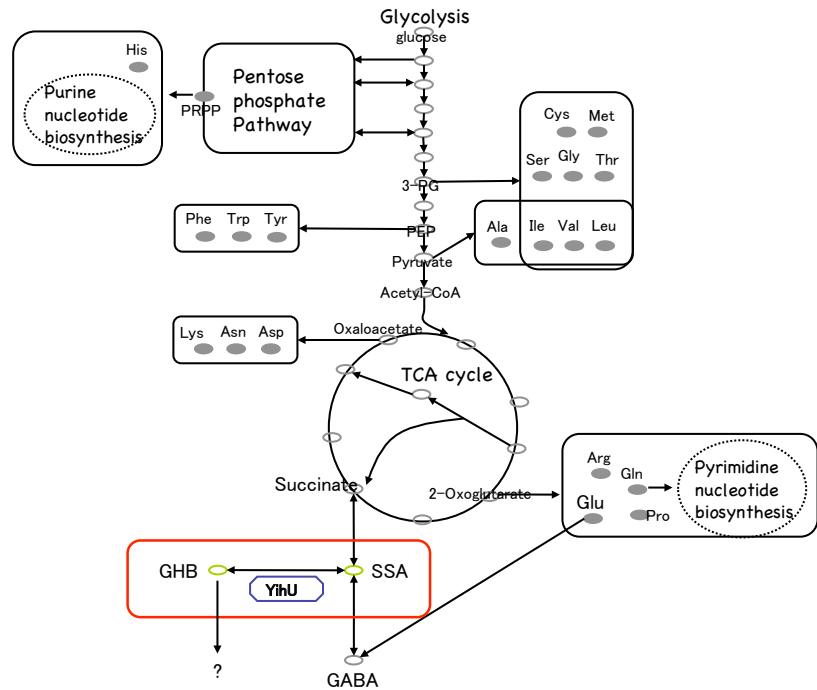
今回齋藤講師らが大腸菌での存在を示唆した SSA から GHB を経由する代謝経路は、ヒトや動物、植物と一部の嫌気性バクテリアで報告があるが、大腸菌を含むバクテリアの多くの種では知られていなかった。GHB はヒトや動物では GABA と類似した神経伝達のための重要な役割をもち、植物では酸化ストレ

スによるダメージを回避するために必要な低分子であることが知られる。大腸菌では GHB とその代謝経路の役割は明らかでなかったが、今回の結果は、この経路が何らかのストレスにより異常に合成されてしまった SSA を代謝するために必要な経路である可能性を示した。なお、今回の研究にあたって対象となった GHB は、ヒトに対する神経攪乱性の作用を持つために日本では麻薬として法規制されている化合物の一つであり、そのため研究にあたって化合物の入手や扱いの許可を得るために大変な労力を費やした、という裏話も語ってくれた。GHB に続く経路があるかどうか、またあるとすればそれに関与する酵素の同定など、この研究の先には代謝解明のための新たな

なチャレンジが待っているという。

一般に機能不明とされているタンパク質やまだ見つかっていない代謝経路は、取り出したタンパクの扱いが非常に難しかったり、あるいは通常は動かず特殊な状態でしか機能しなかったりなどの理由で解明されずにいるのかもしれない。大腸菌のようなよく研究されている生物であればなおさらその傾向は強いだろう。齋藤講師らが構築した MERMAID 法は、このような酵素を発見できることを今回の論文で示した。今後、様々な生物種の機能未知酵素に対して多くの研究者がこの手法を利用していくことで、埋もれている新たな酵素機能の発掘が進んでいくことだろう。

(初出：10年5月14日 編集：木戸信博)



図：大腸菌既知代謝経路と新規 SSA 代謝経路の略図  
YihU 酵素が触媒する反応を赤枠で示した。

# 輸血用血液の最適な保存法の予測

## 臨床応用へ向けたヒト赤血球シミュレーションの新たな一歩

Nishino, T., Yachie, A. K., Hirayama, A., Soga, T., Suematsu, M. and Tomita, M. *In silico modeling and metabolome analysis of long-stored erythrocytes to improve blood storage methods. J. Biotechnol.*,144(3), 212-223.

通常輸血を行う際は、輸血パックに保存された血液を用いるが、日本で最も一般的に用いられている血液保存法では、4°Cで3週間しか保存できない。そこで、限られた血液資源を有効に利用するために、保存期間の長期化、そして保存血液の品質向上が求められている。輸血用の血液製剤（保存血液）を長期に渡って保存するためには、赤血球中のエネルギー通貨物質であるATP、および、2,3-ビスホスホグリセリン酸(2,3-BPG)の濃度を高く保つことが重要である。これは、ATPが豊富ならば赤血球細胞は壊れにくくなり、また2,3-BPG濃度が正常に保たれることによって輸血の本来の目的である酸素運搬能力を高めることができる効果による。しかし、血液の保存中には赤血球のATPと2,3-BPGの著しい減少が起こることが知られているが、この作用機序については明らかになっていない。

そこで慶應義塾大学大学院政策・メディア研究科博士課程1年の西野泰子氏は、ヒト赤血球代謝シミュレーションモデルを用いて保存血液中のATPと2,3-BPGが減少するメカニズムを明らかにし、よりよい保存法の開発につながるヒントを得ようと試みた。慶大医学部の谷内江綾子助教や西野氏らを中心としたE-Cellヒト赤血球モデリングプロジェクトでは、これまでにヒト赤血球の広範な代謝シミュレーションモデル構築し、赤血球の生理機能の解明を行ってきた(Kinoshita *et al.*, 2007など)。この代謝モデルを利用すれば、保存血液でATPと2,3-BPGが減少する根本的な原因を理解した上で、新たな保存法を提示できるのではないかと考えたからである。このようなシミュレーションの結果は、IABで精力的に進められているメタボローム解析技術を用いることで、実証的に裏づけることができる。

まず、血液の保存条件（温度、血液保存液組成など）の中から代謝に影響する複数の要素を文献調査に基づいてパラメータ化してヒト赤血球代謝モデルに組み込んだ。パラメータには保存液の組成、

pHの低下とその変化の様子、低温によるヘモグロビン型のR型安定化が含まれる。また、低温条件下では代謝反応の活性が低下することが知られているが、活性レベルは温度やpHによって影響を受け、その度合いは酵素毎に異なる可能性が高いことが文献調査によってわかってきた。そこで、モデルに含まれるすべての代謝反応を3つの群に分け、既知のATP、2,3-BPGの測定データを利用した遺伝的アルゴリズム法によって、それぞれの群の活性低下度を推定した。その結果、血液保存時のATP、2,3-BPGの時系列変動を非常によく再現する活性低下度のセットを得ることに成功した。

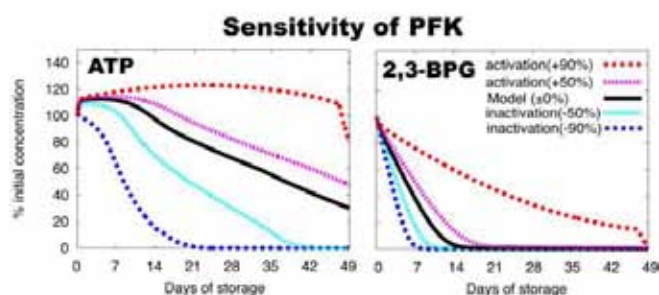
次に、作成した保存血液代謝モデルの予測精度と妥当性を実証するため、モデルと同条件で赤血球保存実験を行い、キャピラリー電気泳動-飛行型質量分析器(CE-TOFMS)を用いて代謝物質の時系列データを取得した。その結果、モデルは解糖系代謝物質の定性的な変動パターンを予測できており、保存血液の代謝動態を予測するモデルとして妥当であることが確認できた。このようにして構築・検証した保存血液代謝モデルを解析することで、血液保存時にはヘモグロビンのR型安定化やpHの変化、アンバランスな反応活性低下が原因となってATPや2,3-BPGの減少、枯渇を招いている可能性が高いことを示した。さらに、解糖系の律速酵素であるヘキソキナーゼ(HK)やホスホフルクトキナーゼ(PFK)の活性変化がATPや2,3-BPGの変動に強く影響することがシミュレーション結果から示唆されており、HKやPFKは

新しい血液保存法開発の鍵となることが予測できた(図)。

これまでの保存血液研究は、代謝の作用機序を理解しないまま直観に基づいた試行錯誤を繰り返して行われてきた。それに対して本研究では、シミュレーションモデルの構築と解析を通して代謝の制御システムを理解した上で新規血液保存法の提案を目指している。この独創的なアプローチを実証する上で強力なツールとなるのが、赤血球の代謝動態を包括的に把握できる唯一の実験手法であるメタボローム解析である。今回の報告において、西野氏は現行の保存法で保存された赤血球の代謝を予測し、その妥当性をメタボローム解析実験で検証できた。これらの結果によって、『保存された赤血球をモデル化して代謝動態を予測し、メタボローム解析により実証する』という、本研究の基軸となるアプローチが有効にはたらくことを示したといえる。

現在、西野氏はこのモデルを利用したシミュレーション解析によって新たな保存方法を網羅的に探索し、効果が高いと予測された保存方法についての実証実験を進めている。シミュレーションと実証実験を繰り返して血液保存条件を検討する研究サイクルが確立すれば、保存血液の研究にかかる時間やコストを大幅に削減することが期待できる。シミュレーションとメタボローム解析を融合した他に類を見ないアプローチによって、従来型の研究方法では決して見出せなかったであろう新たな保存法が、近い将来提案されるのではないだろうか。

(初出: 10年5月14日 編集: 木戸信博)





# ゲノム解析統合環境

## G-language System のウェブサービス

World Wide Web の仕組みを使うことで、ブラウザさえあれば誰でも簡単にゲノム解析が可能に

Arakawa, K., Kido, N., Oshita, K., Tomita, M. **G-language genome analysis environment with REST and SOAP web service interfaces.** *Nucleic Acids Res.*, 38, W700-W705.

バイオインフォマティクスの発展は目覚ましく、多様化する研究に合わせてさまざまな分野でみだされる膨大なデータを解析するために、多数のソフトウェアツールが開発され、公開されている。これらの解析ツールは通常単独で完結するものではなく、実際に研究を行う過程では、複数のツールを組み合わせることによって複雑な生命現象を明らかにしていく。そんな時に問題になるのがソフトウェアの相互運用性 (Interoperability) だ。一般のソフトウェア同様に、Windows 専用、Linux 専用、あるいは MacOS X 専用のツールが存在することはもちろん、研究のためのソフトウェアは特定のバージョンの OS を要求したり、依存する外部ツールやソフトウェアライブラリすることが少なくない。また、各ソフトウェアが入出力するファイルの形式もさまざま、実際にこれらを組み合わせるには多くの労力が必要だ。そこで注目されているのが、ウェブサービスという新しいソフトウェア形態である。ソフトウェアをサービスとして提供することで、研究者はインターネットを介して、プラットフォームやバージョンなどの違いを意識することなくソフトウェアを利用することができる。

荒川和晴講師らは主にバクテリアゲノムのさまざまなゲノム解析のため、2001 年からゲノム解析統合ソフトウェア環境 G-language System を開発している。G-language System は UNIX 系統のさまざまな OS 上で動作し、100 以上ものゲノム解析ツールとライブラリを持つ解析環境として、内包するツールやサポートするさまざまなデータ形式の間での相互運用性を実現しているが、今回外部のツールからこの G-language System の機能を容易に利用できるように、本システムをウェブサービスとして提供開始した。ウェブサービスはインターネットを介してソフトウェアを実行可能にする仕組みだが、その要素技術としては XML-RPC、SOAP、あるいは REST (Representational State

Transfer) といったさまざまな実装方法が存在している。今回荒川講師らは既にバイオインフォマティクス向けウェブサービスとして広く浸透しており、ソフトウェアライブラリからの利用に適している SOAP によるものと、比較的新しい技術でありより簡便に扱うことができる REST による 2 つの方式で G-language System をウェブサービスとして公開した。

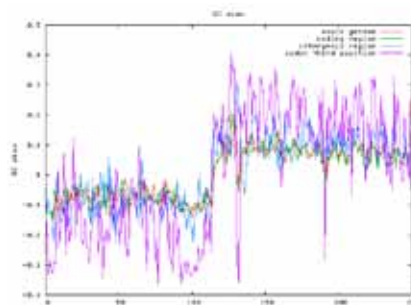
XML-RPC や SOAP によるウェブサービスの利用はプログラミングの知識を必要とし、また特定のソフトウェアライブラリがなければ実装が困難であるなど、多くの研究者に利用してもらうためには敷居が高い点が否めない。一方、REST による実装は World Wide Web で利用されている URL と HTTP に基づいており、ウェブブラウザさえあれば比較的容易に扱うことができる。例えば、バクテリアゲノムがその複製によって受ける選択・変異圧の結果生じる塩基組成の偏り (ストランドバイアス) を可視化する解析手法として GC skew というものがあるが、大腸菌でこれを解析したい場合、<http://useG.jp/ecoli/gc skew> という URL にアクセスするだけで解析結果をグラフとして得ることができる。マイコプラズマ菌の GC skew を 1000 塩基のウインドウサイズで観察する場合は <http://useG.jp/mgen/gc skew/window=1000/>、GC skew ではなくコドン使用頻度を計算したい場合は [http://useG.jp/mgen/codon\\_usage](http://useG.jp/mgen/codon_usage) といった具合に、URL をコマンドのように扱うことによって、G-language

System が持つ 100 を超える機能にどこからでも簡単にアクセスすることができるのだ。

REST によるウェブサービスは、その簡便さから利点が多く、実装もまた容易であるように見えるが、実際にこれを実装する場合には多くの工夫が必要だったと荒川講師は語る。HTTP に基づいてブラウザ上で URL を入力して解析を行う場合、ゲノム解析のように非常に高度な計算と大量のデータ処理を要求するものであっても、極めて短い時間で結果を表示する必要がある。前述の例では瞬時に結果のグラフが表示されるため、一見生成された画像を表示しているかのように思えるが、実際にサーバ上では動的にゲノム解析を行い結果を出力しており、「このように高速な計算が可能な G-language System だからこそ REST による使いやすいサービスが実現できた」と荒川講師は言う。

定量的かつ網羅的な測定技術の進歩により、さまざまな角度から細胞を分析することが可能になった今日、膨大な測定データを効率良く処理してあらたな知見を導きだすためにバイオインフォマティクスはもはや分子生物学とは不可分な学問だと認識されてきている。その研究にはさまざまな解析ソフトウェアが必要で、これらの相互運用性の重要性は高まるばかりである。G-language System をはじめとする世界中のあらゆるツールをより多くの研究者が簡単に利用できるようになれば、生命に関する謎の多くが明らかになる日も近くなるはずだ。

(初出: 10年5月22日 編集: 高根香織)



Region	GC skew	GC skew	GC skew	GC skew	GC skew
1	0.123	0.123	0.123	0.123	0.123
2	0.123	0.123	0.123	0.123	0.123
3	0.123	0.123	0.123	0.123	0.123
4	0.123	0.123	0.123	0.123	0.123
5	0.123	0.123	0.123	0.123	0.123
6	0.123	0.123	0.123	0.123	0.123
7	0.123	0.123	0.123	0.123	0.123
8	0.123	0.123	0.123	0.123	0.123
9	0.123	0.123	0.123	0.123	0.123
10	0.123	0.123	0.123	0.123	0.123

# 祖先生物から受け継がれてきた microRNA と遺伝子ペアの解析

ヒトの系譜を辿ることで、祖先生物の遺伝子制御の解明へみ合わせから新規代謝経路の発見へ

Takane, K., Fujishima, K., Watanabe, Y., Sato, A., Saito, N., Tomita, M. and Kanai, A. **Computational prediction and experimental validation of evolutionarily conserved microRNA target genes in bilaterian animals.** *BMC Genomics*, 11(1), 101.

複雑な生命システムのなかでも、遺伝子の発現をコントロールすることは細胞にとって非常に重要な作業であり、きわめて緻密に行われる必要がある。遺伝子発現とは、細胞の部品をその設計図である遺伝子の DNA 配列から読み取り、青写真のコピーである mRNA に「転写」した後にさらにタンパク質を構成するアミノ酸配列に「翻訳」するまでを指すが、この過程は単に遺伝子のオンとオフを切り替えるだけではなく、時間的にも量的にも綿密なコントロールを要求する。このような遺伝子発現の細やかな制御には micro-RNA (miRNA) と呼ばれる短い RNA 断片がもちいられ、標的遺伝子の転写産物に miRNA が結合することで発現を阻害するという仕組みが働いていることがこれまでに示されてきた。そして近年、ヒトや線虫などの左右相称動物の miRNA は進化的に保存されていることが明らかとなり、miRNA と標的遺伝子が共に進化してきた可能性が示唆や報告例がでてきている (Moss *et al.*, 1997, Wu *et al.*, 2005)。一方で、左右相称動物の miRNA- 標的遺伝子をペアとしてその進化に着目し、網羅的に解析を行った例はまだ存在しない。そこで、修士課程 2 年の高根香織氏らのグループは miRNA の標的遺伝子抽出において進化的な保存性を考慮する新規手法を開発し、高効率・高精度な予測をもとに miRNA- 標的遺伝子ペアの進化をたどることを可能にした。

具体的な手法としては、左右相称生物間 (ヒト、マウス、ニワトリ、キイロシヨウジョウバエ、線虫) で進化的に保存されている 5 種の miRNA (*let-7*, *miR-1*, *miR-124*, *miR-125/lin-4*, *miR-34*) の標的遺伝子を抽出するために、以下のようなスクリーニング法を構築した。

(1) miRNA- 標的候補結合時の自由エネルギーと、miRNA 5' 末端に存在するシード配列による選別 (2) 既知 miRNA- 標的遺伝子を基とした配列の特徴解析 (3) 各生物種のオーソログ遺伝子 (進化的に同じ遺伝子ファミリーに属するもの) の情報を利用した選別

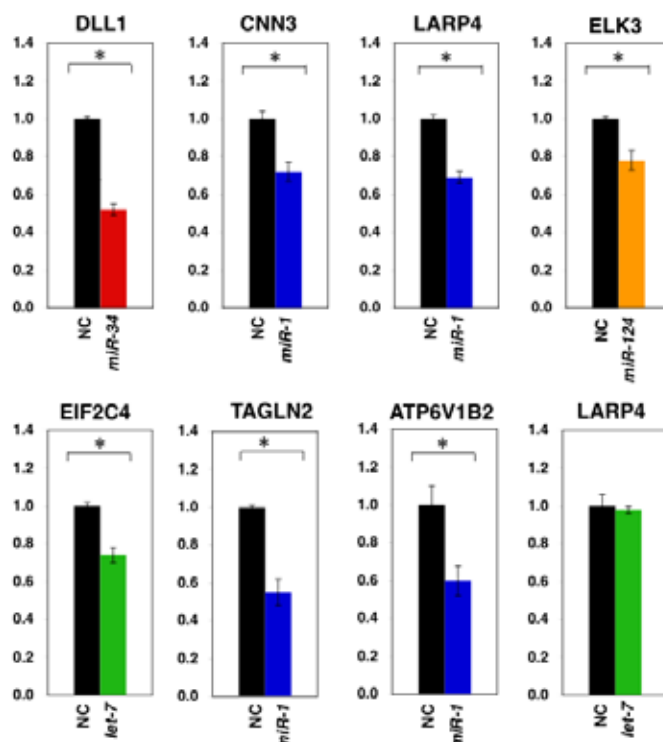
また、オーソログ遺伝子情報を利用する際には、対象とした 5 生物中少なくとも 4 生物以上の間で保存されているかどうかを判定基準とすることで、幅広い生物種で保存されている miRNA 標的遺伝子候補のみを取得することができるようになった。

その結果、スクリーニング前のデータセット数 35 万 7430 のうち、最終的に 31 の miRNA- 標的遺伝子群に絞ることができた。さらに、候補のうちの約 84% は 3 つの miRNA (*let-7*, *miR-1*, *miR-124*) による制御であったことも明らかになった。また、進化的に保存された miRNA- 標的遺伝子の機能をいくつか調べたところ、筋肉や神経、発生や分化、翻訳の制御に関わっていることが示唆された。高根氏はさらに、これら絞り込まれた 31 の miRNA- 標的遺伝子群のうち既に同定されている候補を 1 つ含む 6 つの候補について、ヒト HeLa 細胞を用いた実験により miRNA による遺伝子発現への影響を調べた。すると、な

んと 6 つ全ての遺伝子に関して miRNA により発現が抑制されていることが確認された (図)。

これらの結果は、左右相称動物にとって必須な miRNA の標的遺伝子を明らかにするだけではなく、進化の初期に存在した左右相称動物の祖先が既に有していたであろう miRNA による遺伝子制御機構を類推することを可能としたことを示している。また、進化の情報を用いることにより、予測した候補から偽陽性を減らし、コンピュータによる予測でも効率よく確からしい miRNA の標的遺伝子候補を見つけることが可能となったことも特筆すべきだろう。左右相称動物の祖先の生命システムにおいて miRNA はどのような役割を持っていたのか。その謎の解明へ向けてこの研究は大きく貢献することができると高根氏は語った。コンピュータによる予測と実験による検証という二つの分野の融合によって進化の謎が解き明かされることを期待したい。

(初出: 10 年 5 月 22 日 編集: 木戸信博)



# クラミドモナス（緑藻類）の種の再定義

## 植物プランクトンの「種」の正体に迫る

Nakada, T., Shinkawa, H., Ito, T. and Tomita, M. **Recharacterization of *Chlamydomonas reinhardtii* and its relatives with new isolates from Japan.** *J. Plant Res.*, 123(1), 67-78.

どの生物がどのグループに分類されるか。全ての生き物を種という単位で正しく分類し理解することは地球上に存在する生物を体系的に理解し、その進化的な関係を知る上で欠かせない作業である。*Chlamydomonas reinhardtii*（コナミドリムシ）は19世紀にはじめて記載された歴史のある種で、光合成や鞭毛運動のモデル生物として全ゲノムも公開されている。ところが分子生物学的研究がさかんな一方で分類学的研究は遅れており、特に近縁種や類似種（*C. smithii*、*C. globosa*、*C. incerta*、*C. orbicularis* など）との分類が明確になされていないのが現状である。これは、研究者の間で微細藻類に対して様々な種概念が提唱されていたことが背景にあり、仲田助教らのグループでは今回、この問題を解決するために新規の日本産株を含む培養株を用いて、これまでの種概念に対し実験的に比較検討を行った。

微細藻類の種概念としては、古典的な形態の類似性、細胞壁とその分解酵素の特異性、ITS 配列（5.8S、18S、26S rRNA の遺伝子間領域）の二次構造、分子系統、接合子形成の可否、などが提案されてきた。そこで今回、これらの指標を比較した結果、酵素の特異性を除く他の指標はいずれも同じ種分類を支持し、*C. reinhardtii* と *C. smithii* は同種（*C. reinhardtii* になる）で、*C. globosa*、*C. orbicularis* は別種、*C. incerta* とされた株は *C. globosa* の誤同定（または株の混入）であることが示された。

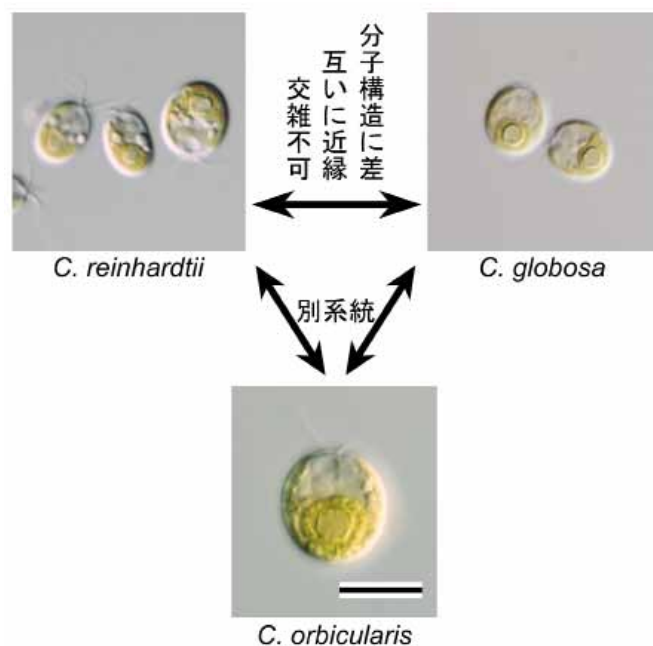
*C. reinhardtii* と *C. smithii* はこれまで、互いに交雑するが形態が異なる、という理由で区別されていたが、今回の実験に

より、実際には形態差も種内変異の範囲内であることがわかり、互いに区別する必要がなくなった。一方で *C. reinhardtii* と *C. globosa* は互いの酵素で互いの細胞壁を分解することができるために同種とされることもあったが、僅かながら形態差がある上に（*C. reinhardtii* は細胞が楕円形、*C. globosa* はほぼ球形）、ITS の二次構造でも区別され、2 種の間で接合子を形成しないことが示された。また、これまでは *C. globosa* の古い株しかなかったため、2 種で生殖隔離があるのか、単に培養株が不稔なのか区別できなかったが、今回仲田氏は日本から新鮮な *C. reinhardtii* の + 株と - 株、*C. globosa* の性別不明株を分離し、これらを用いて 2 種が確かに交雑しないことを示した。*C. reinhardtii* と *C. globosa* が別種であることが示されたため、細胞壁分解酵素の特異性は種の線引きには不適切であったと言える。その一方で他の種分類の基準（形態、ITS 二次構造、分子系統、接合子形成の有無）は、少なくとも *C. reinhardtii* と *C. globosa* におい

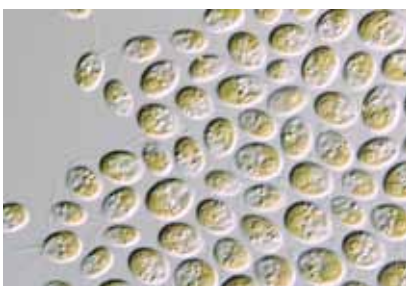
て同一の結論を導いたため、種という実体のない概念をいざれもうまく反映していた可能性があると言えるであろう。

微細藻類においては、近縁種間で種の範囲を検討した研究はあまり行われていない。今回有用性が支持された種を区別する指標が *C. reinhardtii* でたまたまうまくいっただけなのか、それとも他の微細藻類においても有効なのかは、今後の検証が期待される。また残念ながら今回 *C. globosa* は 1 株しか得られなかったため、*C. reinhardtii* との生殖隔離がどのように起こり、どのようにして種分化が進行したのかを明らかにすることは難しい。将来的に *C. globosa* の両方の性の株が培養され、*C. reinhardtii* と生殖関連遺伝子の比較がなされれば、この 2 種は単細胞性緑藻類の種とは何か、という難題に迫るモデルケースになるかもしれない、と仲田氏は語った。生物の種を巡る壮大な議論に、これからも身近な日本から見つかった株が貢献できるかと思えば、期待が膨らむというものだ。

（初出：10年5月22日 編集：木戸信博）



図： *Chlamydomonas reinhardtii* とその近縁種 スケールは 10 μm





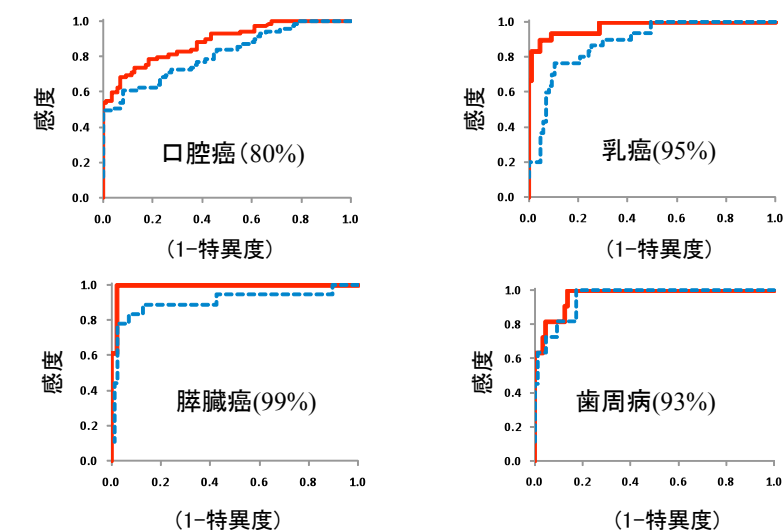
# 口腔がん、乳がん、膵臓がんを 唾液検査で発見する

メタボローム技術を駆使して患者に負担の少ないがん診断法の確立をめざす

Sugimoto, M., David T. Wong, Hirayama, A., Soga, T., Tomita, M. **Capillary electrophoresis mass spectrometry-based saliva metabolomics identified oral, breast and pancreatic cancer-specific profiles.** *Metabolomics*, 6(1), 78-95.

がんの診断において、特に早期発見のための検査では、高い検出精度だけではなく、患者に負担が少なく、低コストな検査方法が求められる。唾液は血液や尿と比較しても安全で容易に取得できる体液であり、様々な病気の診断や、薬物モニタリングへの適用が期待されている。そこで杉本講師らは、アメリカカリフォルニア大学ロサンゼルス校(UCLA)のDavid T. Wong(デビット・ウォン)博士らとの共同研究により、メタボローム測定による唾液を用いたがん診断の可能性を探った。Wong博士らは既に唾液中のたんぱく質やmRNAなどを用いた口腔がん診断技術の研究開発を行ってきたが、実用にあたっては精度がまだ不十分であり、改善の余地があった。

今回、杉本講師らはキャピラリー電気泳動-質量分析装置(CE-TOFMS)を用いて唾液中イオン性物質のノンターゲット解析(標的を絞らずに測定できる物質を全て検出し、その中で重要な物質は何かを特定する方法)を行い、健常者および、口腔がん・乳がん・膵臓がん・歯周病各患者の合計215症例の唾液サンプルから代謝プロファイルを取得した。この中で、健常者と各病態で統計的に有意差のある57の代謝物質を特定した。これらの物質に関して症例ごとの濃度差を調べたところ、全般的に健常者と歯周病患者では差が小さく、口腔がん・乳がん・膵臓がん患者では差が大きい傾向がみられた。1つの代謝物質で十分に病態を分離することができるいわゆる分子マーカーのようなものは見つからなかったが、複数の代謝物質の濃度パターンを見て各病態を分離する数理モデルを作った

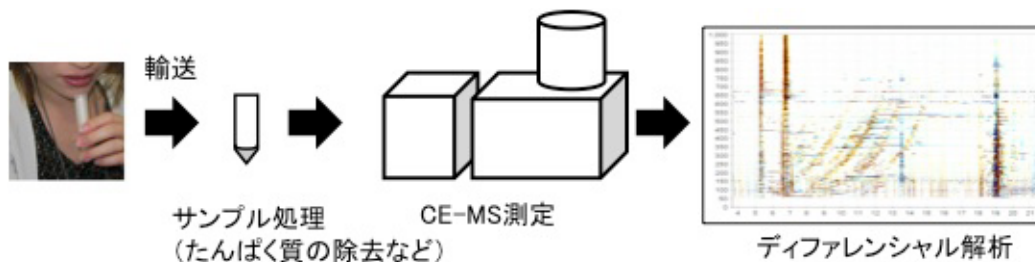


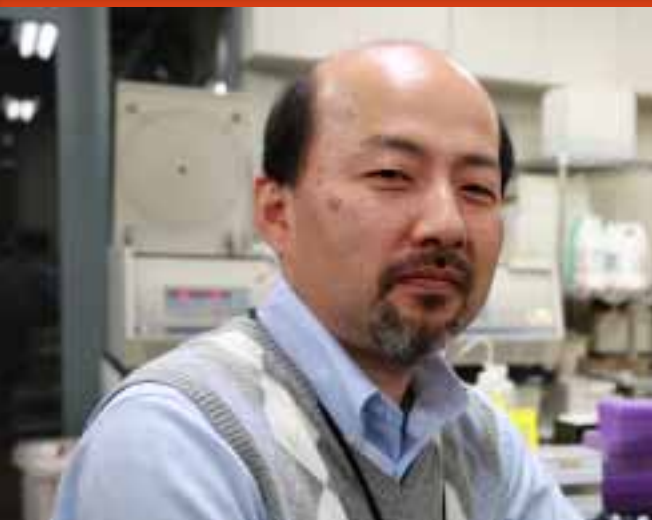
ところ、どの病態も極めて高い精度で分離することができた。健常者と口腔がん患者に関しては、年齢、性別、人種といった情報が入手できたので、57の代謝物質との相関を調べたが、結果として関連は低く、今回のマーカーがこれら年齢などの違いよりも病気ごとの違いを反映している可能性が高いことも示唆された。

しかし、杉本講師は、あくまでの今回の結果はまだ唾液によるがん診断の可能性を示唆しただけであり、唾液診断を実用段階に持って行くためにはまだ多くの研究が必要だという。例えば、がんの進行度など様々な臨床情報と突き合わせた

解析や、多施設の症例データを用いた評価試験は欠かせない。また、病態間で差のあった代謝物質と、血液や組織中との代謝変動との相関を調べるなど、生化学的メカニズムの解明も同時に必要であろう。これらの課題の解決の可否が、この唾液診断という画期的な技術の実用化の鍵であると考えられる。唾液のみで簡便にがんの診断が可能になれば、早期発見が促され、がん治療にも大きな可能性が開けるだろう。まだ基礎研究段階であるとはいえ、実用化に向けたさらなる研究に期待したい。

(初出:10年6月1日 編集:高根香織)





# 准教授 中東憲治

Associate Professor  
Kenji Nakahigashi

専門：分子遺伝学・ゲノム機能学

## モデル生物大腸菌を使って生命の謎を解き明かす。

### —現在の研究について教えてください。

基本的には、大腸菌を使っているいろいろなことをしたいと思っています。なぜ大腸菌を使うかという、単純で扱いやすいからです。一時期は植物をやっていましたが、植物では次の世代の仕事は3ヶ月先になってしまうので、本当にきっちりと何年も前から実験計画を立てておかなければなりません。それならば、もっと速いスパンで研究ができる方がいいと思直しました。

初期の分子生物学は生物に共通する性質を解き明かそうという動機から始まりましたが、幸か不幸か、現在はいろいろな人がいろいろなことをやっていて、全体が見通しにくい状況です。そこで、ある程度はその生物に特化していても、生物学全体を俯瞰してわかりやすそうなことをやりたいと考えています。特にこの研究所（IAB）でしかできない、生物学の様々な分野の分析的な部分に取り組んでいきたいです。

具体的に申しますと、ひとつには大腸菌の遺伝子ネットワークの解明ですね。いまだに大腸菌の40%もの遺伝子の詳細な機能がわかっていません。その40%のうちのいくつかでも機能を知りたいということがまずあります。また、ある遺伝子の機能がわかっていると思っていても、それはきっとその遺伝子がやっていることの一部でしかありません。だから、いろいろなミュータントを作ってその性質を調べ、それら同士の相互作用を調べていくことで、細胞の中でその遺伝子が実際には何をしているのかを見てみようとして試んでいます。私達が使っている遺伝子の二重欠損という手法は、欠損株を様々な側面から調べる上で非常にアプローチしやすい方法だといえます。

さらに、いまだに機能がわからない遺伝子がいくつもある理由のひとつとして、僕らが大腸菌をラボの環境でしか見ていないことが指摘できます。もともと野外で生きていたものだから、いろいろな条件にさらされた時に初めて必要になる遺伝子をいっぱい持っているはず。現実世界に生きていくにはどういう遺伝子が必要なのかという観点は面白いのですが、そういう遺伝子の機能を探るのは結構難しいことです。様々な環境条件をラボでつくるのは困難な部分もあるし、特殊な条件でしか働かない遺伝子は万人が興味を持つものでは必ずしもないので、わかりやすいところというより、やりやすいところからだんだん解明されていく傾向があります。でも、いろんな環境での必須性も解析していきたいですね。

### —研究者となるきっかけになった出来事についてお聞かせください。

昔から鳥の観察とか、そういう生物学的なことはずっと好きでした。現在のような分子生物学の研究者になろうと思ったきっかけは、中学生のときに友達から薦められて読んだ小松左京の『復活の日』という小説です。ミクロ系のバイオロジーというか、遺伝子が変わると生物がこんなふうになって……というような内容があって、それを研究する分野が非常に面白いな、と思ったのがこの分野に興味を持った一番最初のきっかけですね。

### —最初になされた研究テーマは？

学部生の当時入った研究室では葉緑体のゲノム解析をしていました。それまでにウイルスゲノムなどは解析された例があったのですが、いわゆる生物のゲノム解析はまだありませんでした。葉緑体はもともとひとつのバクテリアだったということで、少なくともかつては生き物だったものとして最初にゲノムが解析された例でした。この仕事の一部を担当したのが初めての研究テーマです。だから、わりと最初からゲノムと関係していたんですね。

植物への興味はその頃から多少はあったと思います。今、バイオロジーはどうしても人間の方へ向いていると言えますよね。でも、生き物好きとしてはそれがあまり面白くなくて、生物学はあくまでも生物学だから、ヒトじゃない方であるべくやりたいな、という思いがあります。対象がヒトだと、ヒトにスペシフィックなことを追い求めるじゃないですか。すぐにヒトに結びつかないから生物学の対象としては面白くない、という考え方があまり好きではないですね。自分自身を知りたいから、ヒトについて探求したいという人が多いのはよくわかるし、それはそれで大事なきっかけだし動機だと思うからそれを否定するつもりは全然ないです。ただ、僕の興味としてはヒトじゃなくて生き物全般なんですね。

### —生物ってこうなんじゃないか、っていう感触はありますか？

みんな考えていることだとは思いますが、『環境に対応するために今できること』を積み上げてきたのが生物ですね。例えば（生体内ネットワークにおける）バックアップ経路



というのは実はバックアップのためにあるわけではなくて、本当は別の機能の為にあったりするのですが、たまたまバックアップとしてつかえるから一応それを持つことが有利になっている。これも生物らしさのひとつですよ。

### —ずっとウェットの世界におられて、ドライではどういことがわかったらいいな、と思いますか？

大量のデータが出てきたときに、細かいところなら自分で考えればいいのですが、データが多くなればなるほど難しくなるので、そういう部分をカバーできたらと思いますね。

### —お話をうかがっていて、現在は見るできないけれど進化の中途段階には存在したかもしれない（遺伝子ネットワーク）経路をシミュレーションで推定できたら面白いのかな、と思ったのですが、そういうことは可能でしょうか。

『以前はどうだったのか』ということがわからないのが辛いところですよ。大腸菌の中に『死んだ』遺伝子がかかりあることがわかってきています。突然変異が起きて途中で ORF が削れていたり、トランスポゾンが入っていたりして。そういう変異をちょっとずつ直していけば昔の大腸菌の遺伝子ネットワークがある程度、本当にちょっとずつではあるけれど、わかってくと考えています。このレベルであれば、近縁の種類はどうなっているかをみれば、もとはどうだったかというのがわかると思います。

現在、多くの研究グループが、遺伝子を削っていった必要最低なセットは何か？ということ調べています。それも面白いのですが、現時点では、遺伝子を削っていったときに何が起るか、あまりにもわからなさすぎるのですよね。遺伝子操作を利用してモノをつくるという場合であれば、ラボの大腸菌は野生の遺伝子を失っている可能性があるの、今は失ってしまったけれど元来は持っていた遺伝子を復活させていったほうがいいか、って思いますね。野外では置かれた状況で見つけたいろいろな栄養源をちょっとずつ使っていきますよね。ラボで育てていたらずっと同じ環境なので、大変な状況でしか必要なかった遺伝子から欠落していくはずですよ。

### —今後の展望をお聞かせください。

単細胞生物の仕事で生物の姿を明らかにしていきたいですね。将来的に、もし植物をやるならば、発生についてなど、植物でしかできないことをやりたいです。

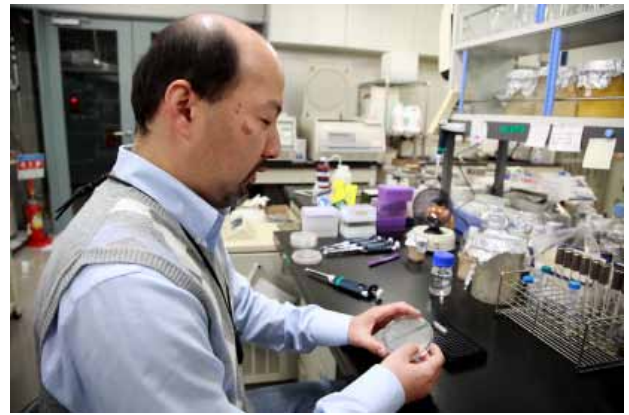
### —日々の生活におけるこだわりは？

生活の基本が研究することなので、もしもやりたいことがあったらむしろそっちを優先させていますね。ちょっと遊びに行きたいとか、鳥を見に行きたいと思ったら行きます。ここ（庄内地方）は鳥を見るにはすごくいいところで、ちょっと出かけたなら雁が見えたりします。冬だったら白鳥の他に雁が結構渡ってきているんですよ。秋には鷹の渡りを見に行ったりします。そういうのは年にちょっとの間しか機会がないですからね。

### —フィールド系ですね？

外に出るのが好きな人にとっては、IABは研究もできるし自然も楽しめるのがいいところですよ。

同じ研究を続けるにしても、いろいろな環境を見ておくこと



は必要ですよ。今は海外に行くのは普通だし、違うラボを経験するのは大事だと思いますね。わりと職を転々としているので、いろいろなラボをみてきましたね。

### —このラボはインパクトが強かった、というところはありますか？

HSP 研究所という今はもうない研究所ですけど、厚生省と製薬会社が共同で、7年間という期限付きでヒートショックタンパク質の研究をするために作った研究所でした。僕もそうですが直接雇われた研究者が10人位で、製薬会社4社からも研究者がやってきて、いろいろな出身や分野の方がいました。僕らはバクテリアをやっていたけれど、ヒト、酵母、培養細胞、ノックアウトマウス、という感じで本当にさまざまな分野があって、一方で研究者は全員で20名程度なので全員でディスカッションできるサイズだったからいろいろな分野のやり方も学べたし、会社のカラーの違いもよくわかったし、面白かったですよ。初めから7年という期限付きでしたから、みんなそれなりの自覚を持って研究しているのも良かったです。

### —アプローチが違くと、考え方も全然違いますか？

そうですね。それこそ、インフォ系と実験系とはかなり考え方にズレがあることがよくわかると思うけれど、それだけじゃなくて、遺伝学的なやり方（僕ら）と金井さん（金井昭夫教授）のような生化学的なやり方でもやっぱり全然違います。ここまでわかっているけれど、次に何しよう、という時に全然違った考え方になります。それが面白いです。

### —HSP 研究所ではそのへんもすりあわせて？

自分自身のテーマは自分で決めるのですが、他の人のテーマに対しても、その人がどう考えてやるかっていうのもわかった上で、それに対して自分の意見をしっかり言うことができる環境でした。

### —IABはいろんなことをやっているの、いろいろすぎてわかりにくい不是吗？

もうちょっと小さかったらもっと全体が見通せるかと思いますが、でも、このサイズなら、無理じゃないと思います。なるべくいろいろな人と話をするようにして、それで、一緒にやれることは一緒にやりたいと思っています。

### —本日はどうもありがとうございました。

(2007年11月6日 インタビューア:小川雪乃 写真:増田豪)



助教

## 小知和裕美

Research Associate  
Hiromi Kochiwa

専門：分子生物学・バイオインフォマティクス

代謝から生命の老化現象を解き明かす。世界を舞台に活躍する女性研究者を目指したい。

## —現在の研究について教えてください。

博士課程の時には、線虫という生物のDNA複製因子についての生化学的な解析、たとえば、人工的にDNA複製因子の酵素をたくさん作って、それぞれの酵素の活性を測定して違いを見つけるなどの研究を行っていました。その後IABで研究員となってからは、もっと私たちに身近な研究テーマをやりたいと思っていました。最近お肌が・・・とか、誰しも体の変化は毎日感じるものですが、実際それが科学的にわかっているかという、結構わかっていないことが多いですね。そんな風にして、私たちみんなの関心があることって何だろう、と考えた時に、『老化』というテーマにたどりつきました。一方で、私が博士課程の時に研究対象としていた線虫は、約1000個の細胞から構成される多細胞生物なのですが、モデル生物の1種なので、ゲノム配列も解読されていますし、DNA複製因子以外にも様々な分野の知見が蓄積しています。私にはこの線虫を扱ってきた経験があり、また、IABでしかできない研究テーマをやりたいので、IABが得意とするメタボロミクスと線虫とを絡めた研究テーマがないかと考えていました。

線虫の老化について調べていたら、平均寿命より長い寿命をもつ変異体が初めて見つかったのが線虫だということわかりました。線虫はもともと3週間くらいの寿命なのですが、1990年代に見つかったage-1という変異体の寿命は通常の線虫の2倍くらいになるそうです。変異体の原因遺伝子がインスリンのシグナル伝達系に関係しているらしいなど、どの遺伝子に変異があるから長寿命が達成されるのかということについてはわかっていますが、遺伝型と表現型の間のところ、つまり、遺伝子の変異により何が違って寿命が延びているのかについてはなかなかわかっていません。先行研究ではストレス応答が変化するとか、抗ウイルス性の形質を獲得したのではないとか、代謝が変わっているかも知れないなど、諸説あります。これら候補のうちに代謝関連のものがあったことや、インスリンだと細胞内の代謝にもいろいろ関わってくるだろうということもあり、長寿命変異体の代謝物質を測定してみるのも面白そうだな、と思い、新しく研究テーマを考えてみました。線虫のメタボローム自体もあまりやられていなかったの、今はその準備に取りかかっているところです。

## —面白そうですね。

線虫のメタボロームもまだやっている途中ですが、線虫はモ

デル生物なので、この寿命変異体の線虫以外にも応用範囲は広がるのではないかと考えています。これをきっかけに線虫のメタボロームを展開していきたいと考えています。

## —線虫のメタボローム測定は大変ですか？

線虫のメタボロームを測るためには、まず発生段階を揃えないといけません。線虫は雌雄同体なので、ほうっておくとどんどん増えていって、大人の線虫もいれば子供の線虫もいるという状態になってしまいます。そこで、最初に親を溶かして卵だけの状態にして発生段階を揃えます。同調させた線虫を数十時間培養し、大人になって卵を産むまでの数時間の頃を見計らって線虫を回収したら、やっとメタボロームを測定することができます。測定するための線虫を準備するのにかなり時間がかかり、また、きちんとした結果を出すためには何サンプルも用意しなければいけないので、少し苦労しているところです。野生体と長寿命変異体の発生の速度も異なっていたりするので、何時に回収、とか一概に決められなかったり、また、線虫のライフサイクルに実験時間を合わせなければいけないので、夜中に線虫を回収しなければいけない時は大変ですね。

## —age-1周辺の経路はわかっているのでしょうか？

age-1変異体が単離されてから、長寿命変異体のどの遺伝子に変異があるのか、ということがどんどんわかってきています。もともとはdaf-2というインスリン様ホルモン受容体をコードする遺伝子があって、age-1はその受容体から開始するシグナル伝達経路に属するリン酸化酵素をコードする遺伝子です。野生体だとこの経路が働くので、Age-1がDaf-16という転写因子をリン酸化して核内に移行できなくします。するとDaf-16が転写因子として機能しなくなることから、線虫は普通の発生過程をたどります。しかし、age-1やdaf-2という遺伝子がなかったり機能が低下したりしている変異体だと、ここのカスケードが滞ってDaf-16転写因子がリン酸化されず核内に移行してしまいます。そのため、ある条件でage-1変異体やdaf-2変異体を育てると、核内に移行したDaf-16転写因子がいろいろな遺伝子を制御し、その結果として変異体の寿命が長くなる、ということまではわかっています。その先の知りたいことについて、メタボロームの側面から解明していきたいです。



## — どのような結果が出たら面白いと思いますか？

トランスクリプトームやプロテオームによって野生体と長寿命変異体を比較したこれまでの研究から、制御（アップレギュレート、ダウンレギュレート）されている遺伝子がリストアップされています。それらと照らし合わせて、個々の経路の活性化を代謝レベルに落として見るのができたらいいなと思っていますが、むしろ、これまでのアプローチでは見出されなかったような結果が出たら面白いと思います。また、メタボロームの解析結果を糸口として、老化の制御に関与する物質を万が一にでも見つけることができ、その物質が寿命に影響することをきちんと証明することができたら、これ以上のことはありません。

## — 博士課程ではどのような研究をされていましたか？

私が博士課程の時に興味を持っていたのは、生体内に有る多様性です。例えば、私たちヒトなどの真核生物では、ひとつの遺伝子から複数のタンパク質が生成される選択的スプライシングという現象が見られます。ヒトの遺伝子数は2万2千～5千くらい、線虫は2万くらいで、ヒトの方が選択的スプライシングが多かったりするので、ヒトとしての複雑性には選択的スプライシングが関与しているのか、という観点から遺伝子の多様性というところに興味を持って、コンピューテーショナルな手法を用いて解析をしていました。

対象生物はマウスでした。私たちが研究をしていた当時はマウスの選択的スプライシングがどの程度起きているのかわかっていなかったもので、理化学研究所との共同研究で、マウスのcDNAライブラリーという発現している遺伝子のRNAの配列を決定したデータの中に、選択的スプライシングがどのくらい含まれているのか、という研究をしていました。誰も解析したことのないデータを使って結果を出すことはとてもエキサイティングだったのですが、コンピューターによる解析は予測にとどまるということに、物足りなさも感じていました。

そんな時に、IABができることになって、バイオキャンプという実験実習を体験できる機会に恵まれました。半年間、実験に触れて、実験をすることがとても楽しかったので、博士課程では実験を中心とした研究をしたいと思うようになりました。そして、線虫のDNA複製因子に関連する遺伝子の転写産物に選択的スプライシングがあるということで、その遺伝子群を対象とする研究テーマに取り組みせてもらえることになりました。このテーマに取り組む前は、多様性によって何らかの機能がもたらされると一途に思っていたのですが、実験で実際に取り扱ってみると、このDNA複製因子の遺伝子が持つ多様性の意義は全く分からなかった。私が見つけられなかっただけなのかもしれないですが、この経験から、オーム研究で検出される多様性の中には、生体内に存在するゆらぎや、重複によるバックアップシステム、また、進化の過程のトライアル・アンド・エラーなんかも多く含まれているのかもしれないと思うようになりました。自由に実験をさせてもらえたので、回り道をすることも多かったのですが、情報科学と実験の両方の手法を体得できたことは、今の自分にとって大きな糧になっています。

## 世界の舞台が近いと感じた。

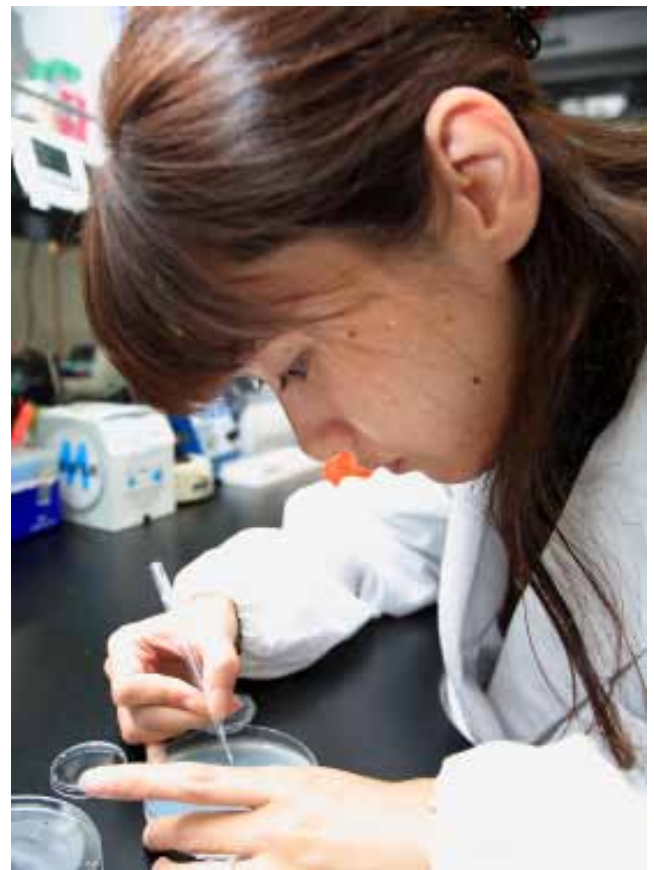
### — 研究者になろうと決めたまっかけは何だったのでしょうか？

研究室に入った当時は遺伝子の構造に関する研究をしていました。遺伝子にはタンパク質をコードしている領域とコード

していない領域があります。コードしている領域はエキソン、コードしていない領域はイントロンというのですが、このイントロンの長さや位置の傾向をコンピューテーショナルな手法を使って見てみたのが学部生時代のテーマです。その成果は他の人が注目していない点だったので論文にしてみようということになり、学会発表もしました。初めての国際学会の発表がRECOMB2000という日本で行われた学会だったのですが、その時たまたま、イントロンを発見したウォルター・ギルバートというノーベル賞受賞者が講演に来ていました。私たちはその講演を聴くことができ、しかも懇親会では、ウォルター・ギルバートさんに私たちの研究について質問をしにいったのです。それまではノーベル賞受賞者ってテレビで見たり新聞で読むような人だと思っていたのに、目の前にいて、ほんの少しの時間ですがお話することができました。例えば、スポーツで国際的な舞台に出るとなると日本で1位にならなくてはいけないなど、すごく大変ですね。でも、サイエンスの世界は学部生でもノーベル賞受賞者とディスカッションができるということにすごくびっくりして、世界の舞台は近いのだと思い、それで研究者という仕事に魅力を感じたということがあります。

### — 確かに、思わぬすごい人がすぐそこにいたりしますよね。

修士の時に国際学会で発表したときも、ポスター発表ですごく熱心に質問してくる人がいるなと思ったら、自分がよく読んでいる論文を書いた人だったりしました。頑張れば国際的な発表の場に立つことができるし、その発表の場では、年齢も経験も国籍も性別も関係ないというところにも、非常に魅力を感じました。私が所属していた環境情報学部の富田研究室は、学部生でも研究成果を自分で発表することができたので、このような機会を積極的に与えられていたということも、すごく恵まれていたと思いますね。





また、自分の書いた論文を読んでもくれる分野の人は限られているけれども、いきなり発表する場が国際雑誌、というところも良いなと思って、そこも修士の学生ながらに感動しました。

## 女性でもずっとつづけられる職業だから

### —研究以外でこだわりはありますか？

今は1歳の子供がいて、もうひとり妊娠中ということもあって、非常に子供がかりになってしまいます。研究をしている時以外はほとんど子育てのことでいっぱいですが、でもそれだけだと煮詰まってしまう時もあるので、妊娠する前はヨガをやっていたんですね。瞑想する時間というのがヨガの一連の動作の中に必ずあって、20分程度横になって何も考えないという時間があるんですよ。今の私にとって、考えなくていい時間というのがとても貴重で、他の時は研究のことや子供のことなどいろいろ考えてしまうので、頭を空っぽにする時間の貴重さを感じて実感しているところです。

今は妊娠中ですが、マタニティーヨガというのも産婦人科のプログラムにあって、そこに参加して、自分だけの時間というのを持つように心がけています。

### —家で研究のことが頭から離れないことは？

女性のすごいところは、わりと切り替えがきくところだと思います。うちの旦那を見ていても思うのですが、男性は家に帰っても仕事のことを考えたりするかもしれないけれど、私は家に帰ったらお母さんになれる。もしかしたら、これって女性独特なのかなって思ったりします。

### —研究中にお子様のことが気になりませんか？

それはありますね。体調が悪そうなときや、ケガをしていて少し痛そうな時とかは特に気になりますが、今は託児所が近くにあるので、心配な時はすぐに見に行けます。



### —すごく充実していますね。

学生の時自分ひとりのことで良かったけれど、今は家族のこともあって大変です。でも、幸せに思っていて毎日を過ごしています。

### —今後、研究やその他のことについて、夢や展望をきかせて下さい。

研究者を職業として選んだことは、女性でもおそらく自分が努力をすればずっと続けられる職業だから、という思いがあったからです。今は出産や育児でそちらに時間を割かれている面もあるのですが、それなりにこれからも研究を続けられるように、低飛行ながらも頑張っていって、もうちょっと子供に手がかからなくなったら、研究に力を注いでいきたいと思っています。

研究者だと学会にいったりと人と接したりとか、自分たちの所属とは違う人とコミュニケーションしたりということが非常に重要だと思うのですが、今はその機会がなかなか持てないんですね。もう少し自分の環境が落ち着いたら、またそういうことにも復帰していったり、国際的な舞台にもっと立っていききたいと思っています。学生の時自分ひとりのことで良かったけれど、今は家族のこともあって大変です。でも、幸せに思っていて毎日を過ごしています。

### —今後の研究の展開はどのようなことをお考えですか？

寿命と代謝の関連性が明白ではないので、まずはその解明を目指したいです。そして、メタボロームという技術は、自分が見たいと思う物質以外にも、まったく未知の物質も含めて一斉に測定したデータを提供してくれるので、このデータを活かせるように自分の知識や解析技術を高めていくことで、膨大なデータの中から真の光を見出せればと思います。

また、今回の研究を始めるきっかけにもなったのですが、私たちヒトの生活に何かしらの関係があるような研究をしていきたいと常々思っています。恐らく日本はこれから少子高齢化社会になって、病気を治すということも重要だと思うのですが、病気を予防するというのも非常に重要になってくると思うんですね。病気を『予防する』というところに寿命を規定するような要因がもし関わってくるのだとすれば、科学的な観点からヒトの生活の質の向上に貢献できるのではないかな、というモチベーションで頑張っていきたいと思っています。でも欲張りなので、サイエンスの世界にも貢献したい。なぜヒトは老いるのか？そんなことを考えながら、研究を続けていきたいです。

### —最後に何かメッセージがあれば、お願いします。

女性が仕事を続けていくのに、研究職は難しくもありますが、かなりのやりがいも感じています。ライフワークにするには非常に適しているのではないかと言うことを女性の皆さんに伝えたいと思います。

### —どうもありがとうございました。

(2007年11月8日 インタビューア:小川雪乃 写真:増田豪)

# NEWS HEADLINE 2009 Oct. - 2010 May.

## スプリング・サイエンス・キャンプ2010 開催される

慶應義塾大学先端生命科学研究所において、3/25-27の3日間、「スプリング・サイエンス・キャンプ2010」(主催:JST)が開催され、全国の高校生16名が参加しました。高校生たちは、最先端の遺伝子工学実験、メタボローム解析、インフォマティクス解析等を体験し、大変意欲的に取り組んでいました。実習終了後、オプションとして鶴岡市立加茂水族館の見学を行いました。(10.3.27) [<http://www.iab.keio.ac.jp/jp/content/view/405/145/>]

## 第9回日本植物分類学会、奨励賞を受賞

慶應義塾大学先端生命科学研究所の仲田崇志助教は、2010年3月25日-3月28日に愛知教育大学にて開催された第9回日本植物分類学会において、奨励賞を受賞しました。(10.3.27) [<http://www.iab.keio.ac.jp/jp/content/view/403/145/>]

## 下村脩博士、IAB 初訪問

2010年4月3日、慶應義塾大学先端生命科学研究所見学会の特別ゲストとして、下村脩博士(2008年度ノーベル化学賞受賞)が初めてIABを訪問し、地元の中学生・高校生をはじめとする約130名を対象に、ご講演くださいました。(10.4.3) [<http://www.iab.keio.ac.jp/jp/content/view/406/1/>]



## 慶應義塾大学先端生命科学研究所、オールジャパン体制で新薬開発へ

慶應義塾大学先端生命科学研究所は、独立行政法人医薬基盤研究所(大阪府茨木市、山西弘一理事長)の「保健医療分野における基礎研究推進事業」において、8つの国立の研究機関とチームを組んで、新薬開発研究を開始することを発表しました。(10.4.15) [<http://www.iab.keio.ac.jp/jp/content/view/407/145/>]

## 慶應義塾大学先端生命科学研究所、日英共同研究開始

英国のインペリアルカレッジロンドンは、慶應義塾大学先端生命科学研究所と細胞の代謝解明のための共同研究契約を締結しました。(10.5.7) [<http://www.iab.keio.ac.jp/jp/content/view/408/145/>]

## 研究助手に地元高校生を11名採用



慶應義塾大学先端生命科学研究所は、同研究所が実施している7つの最先端プロジェクトの「研究助手」として、隣接する山形県立鶴岡中央高等学校(山田陽介校長)の生徒を任用することになりました。鶴岡中央高等学校は954名の生徒が在籍しており同校生徒の希望者の中から筆記試験と面接で11名を選抜し採用いたしました。この研究助手の任用式が5月12日(水)執り行われました。(10.5.12) [<http://www.iab.keio.ac.jp/jp/content/view/409/1/>]

## 慶應義塾大学、納豆菌のゲノムを全部解読

慶應義塾大学理工学部(神奈川県横浜市) 榎原康文教授と慶應義塾大学先端生命科学研究所 板谷光泰(いたや みつひろ)教授らの研究グループは、国立遺伝学研究所等との共同で、納豆菌ゲノムの全遺伝情報を世界に先駆けて解読しました。納豆菌は食品分野にとどまらず、水質浄化などの環境分野、化粧品などの医薬分野への応用が注目されており、今回のゲノム解読の成果はこれらの分野の今後の発展展開に貢献するものと期待されています。(10.5.12) [<http://www.iab.keio.ac.jp/jp/content/view/410/1/>]



## Latest Publications

- Kitamura, S., Fujishima, K., Sato, A., Tsuchiya, D., Tomita, M. and Kanai, A. (2010) Characterization of RNase HIII substrate recognition using RNase HIII-Argonaute chimeric enzymes from *Pyrococcus furiosus*. *Biochem. J.*, **426**(3), 337-344.
- Arjunan, S.N.V. and Tomita, M. (2010) A new multicompartamental reaction-diffusion modeling method links transient membrane attachment of *E. coli* MinE to E-ring formation. *Syst. Synth. Biol.*, **4**(1), 35-53.
- Takane, K., Fujishima, K., Watanabe, Y., Sato, A., Saito, N., Tomita, M. and Kanai, A. (2010) Computational prediction and experimental validation of evolutionarily conserved microRNA target genes in bilaterian animals. *BMC Genomics*, **11**(1), 101.
- Imami, K., Sugiyama, N., Tomita, M. and Ishihama, Y. (2010) Quantitative Proteome and Phosphoproteome Analysis of Cultured Cells Based on SILAC Labeling without Requirement of Serum Dialysis. *Mol Biosyst.*, **6**(3), 594-602.
- Shinoda, K., Tomita, M. and Ishihama, Y. (2010) emPAI Calc -- for the estimation of protein abundance from large-scale identification data by liquid chromatography-tandem mass spectrometry. *Bioinformatics*, **26**(4), 576-577.
- Ogawa, R., Kitagawa, N., Ashida, H., Saito, R. and Tomita, M. (2010) Computational prediction of nucleosome positioning by calculating the relative fragment frequency index of nucleosomal sequences. *FEBS Lett.*, **584**(8), 1498-1502.
- Iwasaki, M., Miwa, S., Ikegami, T., Tomita, M., Tanaka, N. and Ishihama, Y. (2010) One-Dimensional Capillary Liquid Chromatographic Separation Coupled with Tandem Mass Spectrometry Unveils the *Escherichia coli* Proteome on a Microarray Scale. *Anal. Chem.*, **82**(7), 2616-2620.
- Sato, D., Kobayashi, S., Yasui, H., Shibata, N., Toru, T., Yamamoto, M., Tokoro, G., Ali, V., Soga, T., Takeuchi, T., Suematsu, M., Nozaki, T. (2010) Cytotoxic Effect of Amide Derivatives of Trifluoromethionine against The Enteric Protozoan Parasite *Entamoeba histolytica*. *Int. J. Antimicrob. Agents.*, **35**(1), 56-61.
- Nakada, T., Shinkawa, H., Ito, T. and Tomita, M. (2010) Recharacterization of *Chlamydomonas reinhardtii* and its relatives with new isolates from Japan. *J. Plant Res.*, **123**(1), 67-78.
- Nakada, T., Soga, T. and Tomita, M. (2010) Phylogenetic position of a rare loricated green alga, *Cephalomonas granulata* N. L. Hignib. (Volvocales, Chlorophyceae). *Phycological Res.*, **58**(1), 62-68.
- Nakada, T. (2010) Nomenclatural notes on some ambiregnal generic names (comments to Özdikmen, 2009). *Mun. Ent. Zool.*, **5**(1), 204-208.
- Kato, T., Niizuma, S., Inuzuka, Y., Kawashima, T., Okuda, J., Tamaki, Y., Iwanaga, Y., Narazaki, M., Matsuda, T., Soga, T., Kita, T., Kimura, T. and Shioi, T. (2010) Analysis of Metabolic Remodeling in Compensated Left Ventricular Hypertrophy and Heart Failure. *Circ. Heart Fail.*, **3**(3), 420-430.
- Nakada, T., Soga, T., Tomita, M. and Nozaki, H. (2010) *Chlorogonium complexum* sp. nov. (Volvocales, Chlorophyceae), and morphological evolution of *Chlorogonium*. *Eur. J. Phycol.*, **45**(1), 97-106.
- Nozaki, H., Nakada, T. & Watanabe, S. Evolutionary origin of *Gloeomonas* (Volvocales, Chlorophyceae), based on ultrastructure of chloroplasts and molecular phylogeny. *Eur. J. Phycol.*, **46**(1), 195-201.
- Maruyama, S., Sugahara, J., Kanai, A. and Nozaki, H. (2010) Permuted tRNA genes in the nuclear and nucleomorph genomes of photosynthetic eukaryotes. *Mol Biol Evol.*, **27**(5), 1070-1076.
- Imamura, H., Yachie, N., Saito, R., Ishihama, Y. and Tomita, M. (2010) Towards the systematic discovery of signal transduction networks using phosphorylation dynamics data. *BMC Bioinformatics*, **11**, 232.
- Fujishima, K., Sugahara, J., Tomita, M., Kanai, A. (2010) Large-scale tRNA intron transposition in the archaeal order Thermoproteales represents a novel mechanism of intron gain. *Mol Biol Evol.*, in press.
- Arakawa, K., Kido, N., Oshita, K., Tomita, M. (2010) G-language genome analysis environment with REST and SOAP web service interfaces. *Nucleic Acids Res.*, **38**, W700-W705.
- Kim, K., Lee, B.S., Tomita, M., Kanai, A. (2010) Transcription-Associated Mutagenesis Increases Protein Sequence Diversity More Effectively than Does Random Mutagenesis in *Escherichia coli*. *PLoS One*, **5**(5), e10567.
- Saito, N., Ohashi, Y., Soga, T. and Tomita, M. (2010) Unveiling cellular biochemical reactions via metabolomics-driven approaches. *Curr Opin Microbiol.*, **13**(3), 358-362.
- Fujiwara, K., Ishihama, Y., Nakahigashi, K., Soga, T. and Taguchi, H. (2010) A Systematic Survey of in vivo Obligate Shaperonin-dependent Substrates. *EMBO J.*, **29**(9), 1552-1564.
- Kato, Y., Kubo, Y., Iwata, D., Kato, S., Sudo, T., Sugiura, T., Kagaya, T., Wakayama, T., Hirayama, A., Sugimoto, M., Sugihara, K., Kaneko, S., Soga, T., Asano, M., Tomita, M., Matsui, T., Wada, M. and Tsuji, A. (2010) Gene knockout and metabolome analysis of carnitine/organic cation transporter OCTN1. *Pharm. Res.*, **27**(5), 832-840.
- Kratz, A., Arner, E., Saito, R., Kubosaki, A., Kawai, J., Suzuki, H., Carninci, P., Arakawa, T., Tomita, M., Hayashizaki, Y. and Daub, C.O. (2010) Core promoter structure and genomic context reflect histone 3 lysine 9 acetylation patterns. *BMC Genomics*, **11**, 257.
- Hirayama, A., Kami, K., Sugimoto, M., Sugawara, M., Toki, N., Onozuka, H., Kinoshita, T., Saito, N., Ochiai, A., Tomita, M., Esumi, H. and Soga, T. (2009) Quantitative Metabolome Profiling of Colon and Stomach Cancer Microenvironment by Capillary Electrophoresis Time-of-Flight Mass Spectrometry. *Cancer Res.*, **69**(11), 4918-4925.
- Soga, T., Igarashi, K., Ito, C., Mizobuchi, K., Zimmermann, H. and Tomita, M. (2009) Metabolomic Profiling of Anionic Metabolites by Capillary Electrophoresis Mass Spectrometry. *Anal. Chem.*, **81** (15), 6165-6174.
- Kosugi, S., Hasebe, M., Tomita, M. and Yanagawa, H. (2009) Systematic identification of cell cycle-dependent yeast nucleocytoplasmic shuttling proteins by prediction of composite motifs. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*, **106**(25), 10171-10176.
- Minami, Y., Kasukawa, T., Kakazu, Y., Iigo, M., Sugimoto, M., Ikeda, S., Yasui, A., van der Horst, G., Soga, T. and Ueda, H. (2009) Measurement of Internal Body Time by Blood Metabolomics. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*, **106**(24), 9890-9895.
- Kuramori, C., Hase, Y., Hoshikawa, K., Watanabe, K., Nishi, T., Hishiki, T., Soga, T., Nashimoto, A., Kabe, Y., Yamaguchi, Y., Watanabe, H., Kataoka, K., Suematsu, M. and Handa, H. (2009) Mono-(2-ethylhexyl) phthalate Targets Glycogen Debranching Enzyme and Affects Glycogen Metabolism in Rat Testis. *Toxicol sci.*, **109**(1), 143-151.
- Nishino, T., Yachie-Kinoshita, A., Hirayama, A., Soga, T., Suematsu, M. and Tomita, M. (2009) In silico modeling and metabolome analysis of long-stored erythrocytes to improve blood storage methods. *J. Biotechnol.*, **144**(3), 212-223.
- Arjunan, S.N. and Tomita, M. (2009) Modeling reaction-diffusion of molecules on surface and in volume spaces with the E-Cell System. *Int. J. Comp. Sci. and Inform. Security*, **4**(1), 35-53.
- Nakahigashi, K., Toya, Y., Ishii, N., Soga, T., Hasegawa, M., Watanabe, H., Takai, Y., Honma, M., Mori, H. and Tomita, M. (2009) Systematic phenome analysis of *Escherichia coli* multiple-knockout mutants reveals hidden reactions in central carbon metabolism. *Mol. Syst. Biol.*, **5**, 306.
- Sugimoto, M., Wong, D. T., Hirayama, A., Soga, T. and Tomita, M. (2010) Capillary electrophoresis mass spectrometry-based saliva metabolomics identified oral, breast and pancreatic cancer-specific profiles. *Metabolomics*, **6**(1), 78-95.
- Masuda, T., Saito, N., Tomita, M. and Ishihama, Y. (2009) Unbiased quantitation of *Escherichia coli* membrane proteome using phase-transfer surfactants. *Mol. Cell Proteomics*, **8**(12), 2770-2777.
- Arakawa, K., Oshita, K. and Tomita, M. (2009) A web server for interactive and zoomable Chaos Game Representation images. *Source Code Biol. Med.*, **4**, 6.
- Sugimoto, M., Hirayama, A., Ishikawa, T., Robert, M., Baran, R., Uehara, K., Kawai, K., Soga, T. and Tomita, M. (2010) Differential metabolomics software for capillary electrophoresis-mass spectrometry data analysis. *Metabolomics*, **6**, 27-41.
- Sugahara, J., Fujishima, K., Morita, K., Tomita, M. and Kanai, A. (2009) Disrupted tRNA Gene Diversity and Possible Evolutionary Scenarios. *J. Mol. Evol.*, **69**(5), 497-504.
- Iuchi, Y., Okada, F., Takamiya, R., Kibe, N., Tsunoda, S., Nakajima, O., Toyoda, K., Nagae, R., Suematsu, M., Soga, T., Uchida, K. and Fujii, J. (2009) Rescue of anemia and autoimmune responses in SOD1-deficient mice by transgenic expression of human SOD1 in erythrocytes. *Biochem. J.*, **422**(2), 313-320.
- Tajima, T., Goda, N., Fujiki, N., Hishiki, T., Nishiyama, Y., Senoo-Matsuda, N., Shimazu, M., Soga, T., Yoshimura, Y., Johnson, R.S. and Suematsu, M. (2009) HIF-1 is necessary to support gluconeogenesis during liver regeneration. *Biochem. Biophys. Res. Co.*, **387**(4), 789-794.
- Helmy, M., Gohda, J., Inoue, J., Tomita, M., Tsuchiya, M. and Selvarajoo, K. (2009) Predicting novel features of Toll-like Receptor 3 signaling in macrophages. *PLoS One*, **4**(3), e4661.
- Kono, N., Arakawa, K., Ogawa, R., Kido, N., Oshita, K., Ikegami, K., Tamaki, S. and Tomita, M. (2009) Pathway Projector: Web-Based Zoomable Pathway Browser Using KEGG Atlas and Google Maps API. *PLoS One*, **4**(11), e7710.
- Sugimoto, M., Koseki, T., Hirayama, A., Abe, S., Sano, T., Tomita, M. and Soga, T. (2009) Correlation between Sensory Evaluation Scores of Japanese Sake and Metabolome Profiles. *J. Agric. Food Chem.*, **58**(1), 374-383.
- Arakawa, K., Suzuki, H., and Tomita, M. (2009) Quantitative analysis of replication-related mutation and selection pressures in bacterial chromosomes and plasmids using generalised GC skew index. *BMC Genomics*, **10**, 640.
- Toyohara, T., Suzuki, T., Morimoto, R., Akiyama, Y., Souma, T., Shiwaku, H.O., Takeuchi, Y., Mishima, E., Abe, M., Tanemoto, M., Masuda, S., Kawano, H., Maemura, K., Nakayama, M., Sato, H., Mikkaichi, T., Yamaguchi, H., Fukui, S., Fukumoto, Y., Shimokawa, H., Inui, K., Tetasaki, T., Goto, J., Ito, S., Hishinuma, T., Rubera, I., Tauc, M., Fujii-Kuriyama, Y., Yabuuchi, H., Moriyama, Y., Soga, T. and Abe, T. (2009) SLC04C1 transporter eliminates uremic toxins preventing hypertension and renal inflammation. *J. Am. Soc. Nephrol.*, **20**(12), 2546-2555.



慶應義塾大学先端生命科学研究所@鶴岡

**2010年度新規スタッフ**

Here we introduce our new faces.



研究員

**Wei-Chi Ku**

@ラボ棟

It is my great honor to join this warm family. Tsuruoka surrounded by beautiful natural scenes is really a nice place to live and, of course, do research. I am always fueled with energy every morning. With this good living environment, I believe I can contribute my best to the science and this family.



技術スタッフ

**齋藤香織**

@メタボロームキャンパス

みなさん こんにちは。早くも1カ月も経ちましたが、慣れない作業、覚えなくてはならないことばかりで、頭がいっぱいっぴいです。しかし、やさしい先輩たちと居心地の良い職場で楽しみながら過ごしています。毎日が充実していることにとてもうれしく思っています。先輩たちのようにスムーズに作業ができるようになりたいです。そして、もっともっとたくさんの事を学びたいと思っています。



技術スタッフ

**金子未来**

@メタボロームキャンパス

まだまだわからないことだらけですが、少しでも早く1人前になれるよう頑張ります。よろしくお祈りします。



技術スタッフ

**遠藤慶子**

@メタボロームキャンパス

10年ぶりに庄内に戻ってきて、この度、技術員として仕事をさせていただくことになりました。わからないことだらけで不安もありますが、早く仕事を覚えてバリバリ働けるようになりたいです！ご指導の程よろしくお祈りいたします。



技術スタッフ

**三浦あずさ**

@メタボロームキャンパス

ドライブしたり電車に乗ったり、遠出するのが好きです。どうぞよろしくお祈りします！



技術スタッフ

**畑山陽子**

@メタボロームキャンパス

今度、技術員として新しく入った畑山陽子です。いろいろと御迷惑をおかけする事もあるかもしれませんが、頑張っていきたいと思っております。よろしくお祈りします。



インターンシップ

**中西裕美子**

@メタボロームキャンパス

腸内の秘密を明らかにするのが目標です。宜しくお願いします。



インターンシップ

**張 東旭**

@ラボ棟2F

鶴岡に来て空気にも味があるって事を初めて知りました。研究はもちろん自然満喫も楽しみです。



インターンシップ

**北川光洋**

@メタボロームキャンパス

世のため人のため、がん研究に新風を！！囲碁好きの新参者です。宜しくお願いします。



事務嘱託

**佐藤 透子**

@致道ライブラリー

致道ライブラリー担当です。



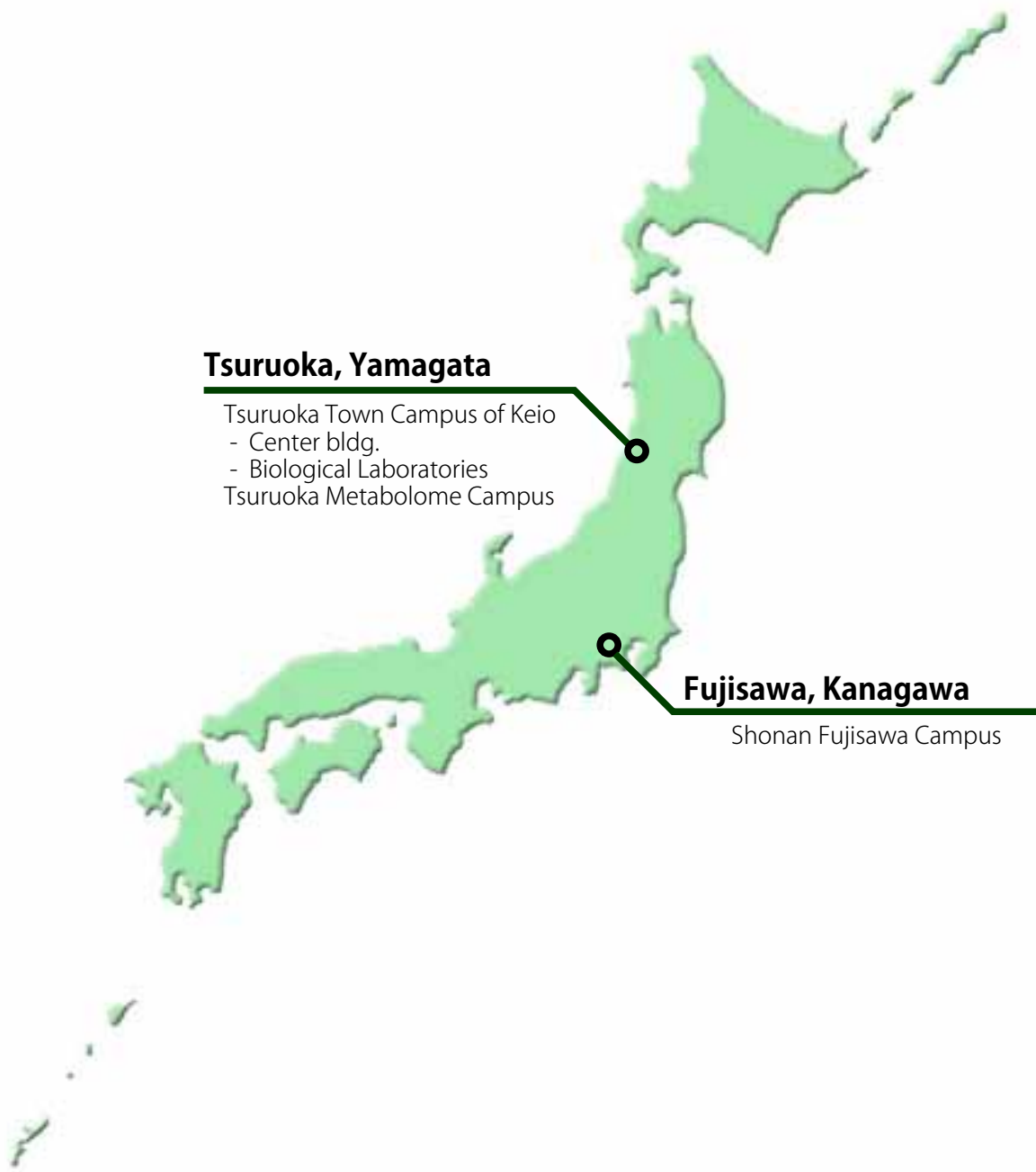
事務嘱託

**佐藤 紳**

@ラボ棟

将来の夢は占い師。映画とフランスを愛しております。宜しくお願いします。

図書館を広くご利用いただけるようにお役にたてるようがんばります。何でもお気軽にお問い合わせください。



**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