



# KEIO IAB RESEARCH DIGEST

VOL  
**04**

AUTUMN  
**2010**

[www.iab.keio.ac.jp](http://www.iab.keio.ac.jp)

## RESEARCH HIGHLIGHT

---

- » リン酸化活性プロファイルを用いたシグナル伝達経路の解明に向けて
- » モノリス型シリカカラムを用いたタンパク質の網羅的分析手法の開発
- » KEGG Atlas をベースとした多機能ウェブブラウザ「Pathway Projector」の開発
- » 極小イントロンの大規模な転移現象を古細菌で初めて発見

## RESEARCHER INTERVIEW

---

**第5回 伊藤卓朗** 研究員（代謝学・植物学）  
オイルを産出する微生物の代謝メカニズム解明へ。

**第6回 斉藤菜摘** 講師（生化学・メタボロミクス）  
この手で未来を切り拓く。メタボロームのプールで酵素機能の解明へ。

# リン酸化活性プロファイルを用いたシグナル伝達経路の解明に向けて

タンパク質のリン酸化情報を使うことで、シグナル伝達経路の再構築が可能に

Imamura H., Yachie N., Saito R., Ishihama Y., Tomita M. (2010) Towards the systematic discovery of signal transduction networks using phosphorylation dynamics data. *BMC Bioinformatics*, 11(232).

私たちがのような多細胞生物の体内では、細胞同士がコミュニケーションをとりながら細胞組織を構成し、一つの生命体として統合されている。ホルモンや神経細胞における活動電位などの刺激が個々の細胞に届くと、細胞内にある多数の分子がドミノ倒しのように連鎖的に情報を伝達することで、その外界からの刺激を核に伝え、転写やアポトーシスを制御する。例えば、タンパク A がその下流のタンパク B を活性化し、活性化されたタンパク B がタンパク C を活性化する。このようにあるタンパク質が他のタンパク質を活性化または不活性化し、下流のタンパク質に情報を伝えていく過程や機構をシグナル伝達という。このような細胞内シグナル伝達による綿密な制御は、生命の恒常性を維持するために非常に重要な役割を果たしている。

このタンパク質の活性化・不活性化スイッチを調節する役の一つに、プロテインキナーゼがあげられる。プロテインキナーゼは他のタンパク質を基質としてリン酸化、脱リン酸化を行うことによって、シグナルを次々と下流へと伝達していく。シグナル伝達はアポトーシスやがんなど生体内の重要な経路に関連していることから注目されている一方で、未だに全体像や詳細に関しては未知の点も多い。そこで修士過程 1 年の今村春菜氏らのグループは、シグナル伝達におけるリン酸化に着目し、リン酸化活性プロファイルからシグナル伝達のネットワークを再構築可能であることを示した。

リン酸化情報からシグナル伝達経路を描き出すために、今村氏はまずはリン酸化活性動態データに着目した。細胞内の多くのキナーゼは、自身がシグナル伝達

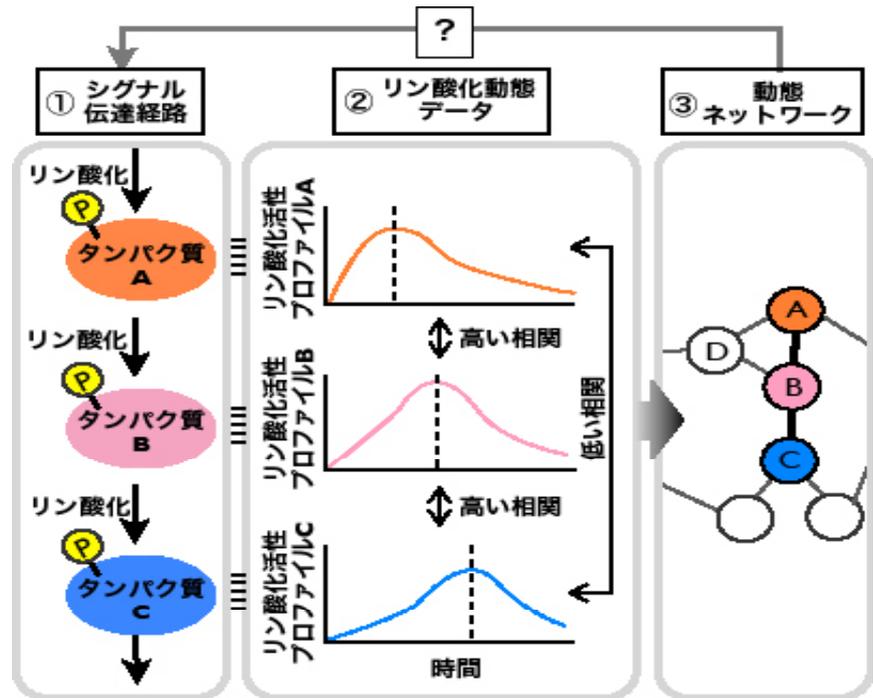


図 1. 研究の構想図

経路上流のキナーゼにリン酸化されることでそのキナーゼとしての酵素活性を獲得し、その上で、更に下流の標的基質に対してリン酸化を施す (図①)。そのため、キナーゼとその標的基質は類似したリン酸化動態プロファイルを示すとの仮説 (図②) をたて、基質及びリン酸化活性動態データを基に構築した「動態ネットワーク」 (図③) が細胞内のシグナル伝達経路を反映するかどうかを検討した。

その結果、リン酸化データから得られた経路は動態ネットワーク、つまり細胞内の生物学的特異性を反映していた。具体的には、ある条件特異的に起こるシグナル伝達経路中の要素間距離が、動態ネットワーク中に高い相関を持って反映されていることを示した。これを応用し、キナーゼ - 基質ペア情報予測により得られたデータセットと本手法に基づいて構

築した動態ネットワーク構造を比較することで、特定のシグナル伝達経路上で起きているリン酸化反応を選抜し、擬陽性を取り除いたより精度の高い予測を実現することができる。

これまでもリン酸化活性動態データを基にシグナル伝達経路を再構築する試みは行われていたが、網羅的な動態データによるネットワーク解析によってシグナル伝達を解析した例は世界でも初めての試みである。今村氏は、「今回利用した動態データ以外にもこの手法をあてはめて、新たなシグナル伝達経路を解明していきたい」と語った。シグナル伝達経路は、免疫や疾患などに関わりが深い。リン酸化データからシグナル伝達経路を明らかにすることで、これらの生体内機構が解明されることを期待したい。

(初出:10年11月05日 編集:高根香織)

# モノリス型シリカカラムを用いたタンパク質の網羅的分析手法の開発

大腸菌のタンパク質を短期間で一斉同定することに世界で初めて成功

Iwasaki M., Miwa S., Ikegami T., Tomita M., Tanaka N., 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.

私達の体は約 60 兆個の細胞から成っており、その細胞を構成している大部分の物質はタンパク質である。タンパク質はアミノ酸が鎖状につながったもので、アミノ酸の組み合わせや化学修飾によってタンパク質の性質が決まるが、現在、生体内で働くヒトのタンパク質は少なくとも数十万種類あるといわれている。これらのタンパク質は細胞をつくるための素材としての役割だけではなく、化学反応の触媒や生体組織の維持など幅広い機能を担っていることから、その重要性が認知されている。

分子生物学の発展によりタンパク質を同定するさまざまな手法が開発され、細胞中のタンパク質を網羅的に測定できるようになってきたが、存在量の少ないタンパク質の同定は依然として困難である。一方で、存在量が少なく同定が難しいタンパク質は、細胞内で重要な役割を担っていることが知られており、これらのタンパク質を含めて網羅的に一斉同定する技術が必要であった。そこで、博士課程一年の岩崎氏は、モノリス型シリカカラムに着目し、分析条件を改善することで、細胞中のタンパク質を存在量に偏りなく全て同定できる手法を開発した。

新手法では、まず細胞から抽出したタンパク質を酵素で断片化し、モノリス型シリカカラムを用いて分離しながら質量分析器で測定した。この際に、同グループ増田氏が開発した相間移動法 (PTS) という、タンパク質の性質に偏りなく効率的にタンパク質を抽出できる手法を用いた (Masuda *et al.*, 2008)。PTS 法によりタンパク質を効率的に抽出し、モノリス型シリカカラムを用いて分析条件を改善したことで、大腸菌のタンパク質

を一斉同定することに成功した。さらに、本手法はタンパク質を一斉同定できる利点に加え、測定時間の大幅な短縮を実現した。既存の手法では、様々な操作を組み合わせるために実験操作が煩雑であり、また測定を何十回も繰り返す必要があったため、分析に 1 週間程度必要であった。しかし、本手法では簡便な実験操作で試料を調整し、約 2 日間の 1 回の分析でタンパク質の網羅的な同定を可能とした。岩崎氏らの新手法は、生物由来のタンパク質を短期間で網羅的に同定することに世界で初めて成功した画期的な手法である。

本研究グループは、増田氏が開発した相間移動法と組合せることで、他グループに類をみない優れた手法の開発に至っている。同様に、同グループが開発した HAMMOC 法 (Sugiyama *et al.*, 2007)

を用いてリン酸化されたペプチドを高選択的に濃縮し、本手法を適用することで、これまで同定できなかったようなリン酸化タンパク質を短期間で同定することもできると岩崎氏は語る。このように、本研究グループでは、開発してきた様々な技術を組み合わせることで、更なる優れた技術の開発を目指している。

タンパク質を網羅的に測定する技術は、患者と健常者におけるタンパク質の種類や量の違いを解析し、薬剤の効果診断や、病理メカニズムの解明へと繋がるのが期待される。このため、現在岩崎氏は、人や酵母などの複雑な生物においても応用できる測定技術を開発中だと言う。タンパク質研究をととして医療分野に貢献したい、と語る岩崎氏の研究にますます期待していきたい。

(初出:10年11月05日 編集:高根香織)



図.モノリス型シリカキャピラリーカラム (350 cm) を用いた LC-MS/MS 測定風景

# KEGG Atlas をベースとした多機能ウェブブラウザ「Pathway Projector」の開発

自由に実験データを可視化することができる操作性にすぐれたツールの実現

Kono, N., Arakawa, K., Ogawa, R., Kido, N., Oshita, K., Ikegami, K., Tamaki, S., Tomita, M. (2009) **Pathway Projector: Web-Based Zoomable Pathway Browser Using KEGG Atlas and Google Maps API**. *PLoS One*, 4(11), e7710.

細胞内の物質は、主に DNA・RNA・タンパク質・代謝物の4階層に大分されており、これらの要素が複雑にからみあって細胞のふるまいを制御している。このような細胞内物質を同定するための高度な技術が近年急速に発展してきているが、それに伴い蓄積される膨大な実験データをどのように解析するかは、現代の生命科学における大きな課題である。そこで注目されるアプローチの一つに、「可視化」がある。例えば、当研究所付近の街並みについて知りたいとしよう。住所のみの文字情報などと比較して、研究所の隣が高校であることや大型スーパーが近くにあるなどといったことを視覚的に示した地図を用いると、相対的な位置関係や周囲の環境などのさまざまな情報を一度に直感的に理解することができる。このように、データの「可視化」は複雑な細胞のふるまいをある程度複雑なまま体系的かつ直感的に理解することを助けることができ、生物学者には必須のツールとなっている。

分子生物学で良く用いられている可視化データのデータベースの一つに、Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes (KEGG) が挙げられる。KEGGとは生体内反応経路(パスウェイ)を収集したデータベースであり、酵素による反応の連鎖があたかも電車の路線図のように可視化されている。このようなパスウェイの地図は本来連続的なものであるにもかかわらず、これまでは解糖系やクエン酸回路などといった機能グループごとに分割されていたが、網羅的に細胞を一つのシステムとして理解する重要性から、近年これらを統合した KEGG Atlas などの大きな地図が提供されはじ

めてきた。一方で、このような統合パスウェイマップはそれだけで地図として使うのではなく、遺伝子や酵素、代謝産物などの実験データを可視化するプラットフォームとして活用することによって本領を發揮できる。そこで修士課程2年の河野暢明氏は、この KEGG Atlas をベースとして、操作性にすぐれたユーザーインターフェースのもとで自由に実験データを可視化することのできるソフトウェア「Pathway Projector」を開発した。

Pathway Projector の 特 徴 は 三 つある。一つ目はユーザーインター

フェースに大規模な地図の操作で定評のある Google Maps API を採用し、画像遷移を感じさせずにスムーズに拡大・縮小することが可能であることだ。これにより、着目しているパスウェイを中心に、迅速にパスウェイの全体像と詳細を行き来することができる。二つ目は、自身の研究で得られた複数のマイクロアレイ・プロテオーム・メタボロームなどの実験データを同時にパスウェイ上に描画することが可能であるということである。このような異なる階層の細胞内要素を一つずつ可視化するツールは過去にも存在し

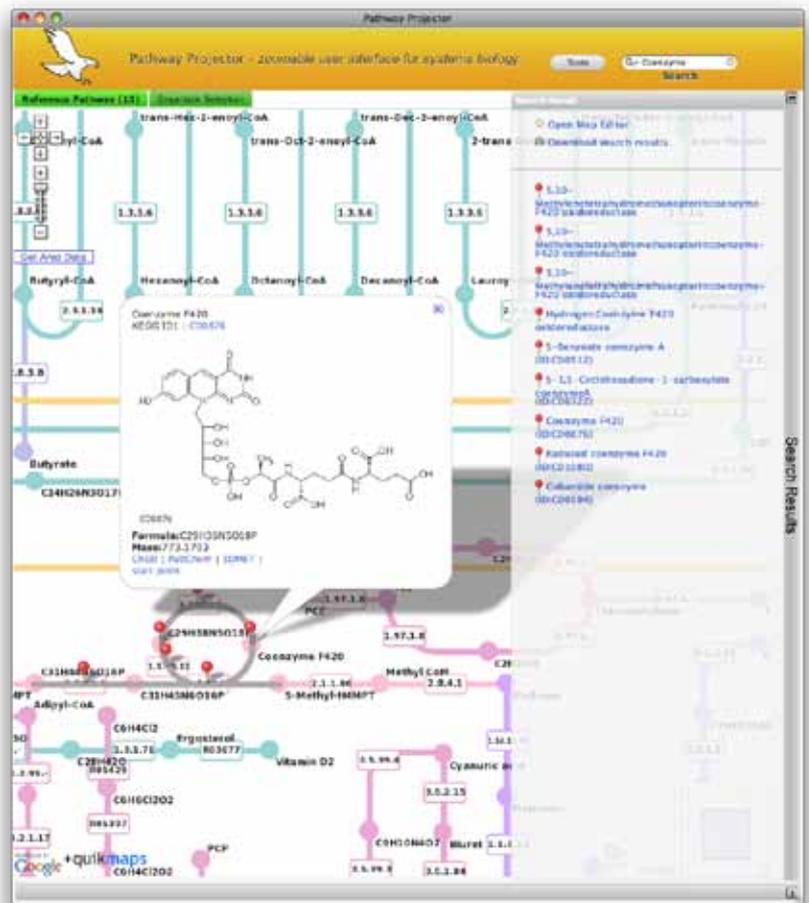


図1. Pathway Projector のインターフェース

たが、複数の階層を同時に可視化することによって、多角的な視点からシステムとしての細胞を検証・理解することができるようになる。そして三つ目は、興味を持った因子を詳しく調べたい際に、さまざまな検索手法を用いて詳細情報にアクセスできる点である。パスウェイの要素はキーワードだけでなく質量や配列による相同性検索、あるいは二つの要素間の経路などから検索を行うことができ、また生物種間の比較解析なども可能であるという。

Pathway Projector の開発途中では、多くの困難もあったと河野氏は語る。KEGG Atlas は本来代謝物質の流れを表した地図であり、遺伝子や酵素の情報が個別に描かれていなかったため、これらの情報は手動で注釈付けが必要であった。また Google Maps API による可視化ではあらかじめ大規模な地図を作っておくことが前提とされており、入力されたデータをもとにした可視化を随時行うことは想定されていなかった。通常この処理は膨大な時間がかかってしまうため、マルチスレッドの分散処理に加え、

元データとなる XML 形式のファイルの最適化を行うなど、高度な計算機技術による効率化が必要であったという。しかし、結果として従来は 10 分以上かかる計算処理を約 10 秒にまで短縮する劇的な高速化を施すことで、ユーザーが使いやすいように工夫をした。

Pathway Projector は現段階では、KEGG の代謝マップのみ対応している。将来的には、「生物種ごとのデータベ

スである EcoCyc や AraCyc などの代謝マップへの対応も行いたい。また代謝マップのみならず、シグナル伝達や膜輸送関連のマップにも対応したブラウザをつくりたい」と河野氏は展望を語る。網羅的な実験と、コンピュータを用いたその高度な解析が相乗効果を生む事により、システム生物学研究が加速度的に発展していくことを期待したい。

(初出: 10年11月10日 編集: 高根香織)

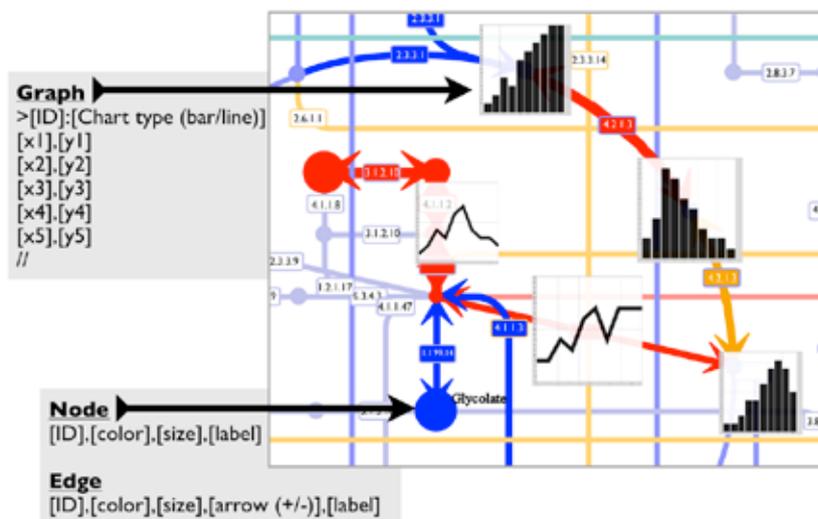


図2. データのマッピング例

## 極小イントロンの大規模な転移現象を古細菌で初めて発見

遺伝子をコードしない RNA 配列の起源やスプライシング機構の一端を明らかに

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.*, 27(10), 2233-2243.

遺伝情報の基本単位である遺伝子は、一度 RNA に情報が書き写されたのち、RNA のまま機能する領域やタンパク質として翻訳される領域 (エキソン) 以外は一連の切断反応によって除去 (スプライシング) されてしまう。この除かれる不要な領域はイントロンと呼ばれており、タンパク質によって切断されるタイプ、タンパク質と RNA の複合体であるスプライソソームによって切り出されるタイプ、そしてリボザイムによって自己スプライシングするタイプの 3 種類に大

きく分けられる。一般的に知られる真核生物の遺伝子が持つイントロンはこのうちのスプライソソームによって切り出されるタイプのイントロンであるが、その他のイントロンの多様性や役割も注目されてきている。

このような多様なスプライシングの例として、真核生物と古細菌の tRNA 遺伝子にはタンパク質によって切断されるタイプのイントロンが見つかった。面白いことに、その切断酵素であるスプライシングエンドヌクレアーゼも進化的

に共に保存されていることから、tRNA イントロンは真核生物と古細菌の共通祖先がすでに有していた起源的に古いタイプのイントロンであることが示唆されている。一方で、その起源や獲得経路に関する知見は現在もほとんどわかっていない。

そこで藤原皓介博士と博士課程 2 年の菅原潤一氏は、古細菌の中でも tRNA イントロンが多数見ついているサーモプロテウス目に着目した。彼らの先行研究から、サーモプロテウス目は近縁の古



図1. サーモプロテウス目に属する古細菌が好む高酸高温の泥温泉  
写真: 理研 BRC 伊藤隆氏

細菌目に比べて複数のイントロンを介在する tRNA 遺伝子を多く持つことが確認され、中には最大で3つのイントロンを介在するような tRNA 遺伝子も存在することが明らかとなっている。したがって、急激な tRNA イントロンの増加が見受けられるサーモプロテウス目は tRNA イントロンの進化研究に非常に適していることから、その tRNA 遺伝子やイントロン配列を比較することでイントロンの獲得経路や進化的背景を明らかにしようと考えた。

このため、藤島博士らはまずサーモプロテウス目に属する既知7種の古細菌ゲノムから286の tRNA イントロン配列を抽出し、網羅的な配列アライメントを行い、配列の類似性が70%を超えるイントロンの集団を『同一起源を持つイントロン』と定義することで、合計46のイントロングループを発見することができた。興味深いことに、そのうち16グループにおいては酷似するイントロン配列が進化的に離れている tRNA 遺伝子間で見つかったことから、大規模なイントロンの転移が過去に生じていたことが強く示唆された。

ではこのイントロン転移はいつ生じたのだろうか?この疑問に答えるため、イントロン配列の保存性を生物種間で比較してみると、6種にわたって幅広く保存されている古いものから、逆に種特異的なものまでが存在することがわかった。結果、tRNA イントロンの転移がサーモプロテウス目の進化上少なくとも7回起きたことがわかった。また転移現象が

頻繁に起きている種ほどイントロンの数が増加していることも確認された。興味深いことに他の古細菌の tRNA イントロンでは同様の現象はまだ確認されていない。

tRNA イントロンは16-32塩基と非常に短いことが特徴として挙げられるが、このように極めて短い配列がどこに由来しているのかはいまだ謎である。藤島らは tRNA イントロンの中でも比較的長い配列(24塩基以上)をNCBIのDNAデータベースに対して検索したが、一つとして該当するものが見つからなかった。したがって、これらはトランスポゾンなどの既知の転移因子由来ではなく、環境中のDNA配列がなんらかのメカニズムによって tRNA 遺伝子に取り込まれ、その後個体内の他の tRNA 遺伝子にも伝播していった可能性が考えられる。

最後に個体内の tRNA 遺伝子間でのイントロン伝播を促している要因として、スプライシング機構を活用したRNAレベルでの伝播が考えられる。これは、転移している単位がまさにエンド

ヌクレアーゼによって切り出される配列そのものであったからであり、また、転移現象がイントロンの増加と密接にカップリングしていることから、トランスポゾンの転移機構である”カット&ペースト”よりもレトロトランスポゾンのようにRNAレベルで”コピー&ペースト”していると考えた方が腑に落ちる。実際、コンピュータシミュレーションにより、転移可能な tRNA の相手というのはイントロンが挿入された時にバルジ・ヘリックス・バルジ(BHB)モチーフというRNA2次構造を形成できるかどうか重要なファクターであることが見出された。

以上の結果は、tRNA イントロンという、古細菌と真核生物が分かれる以前から存在していたであろう遺伝子をコードしないRNA配列の起源やスプライシングの生物学的意義を考える上で非常に面白い発見である。この結果をもとに、将来的にはイントロン転移の分子機構を明らかにしていきたい、と藤島氏は意気込みを語ってくれた。

(初出: 10年11月10日 編集: 高根香織)

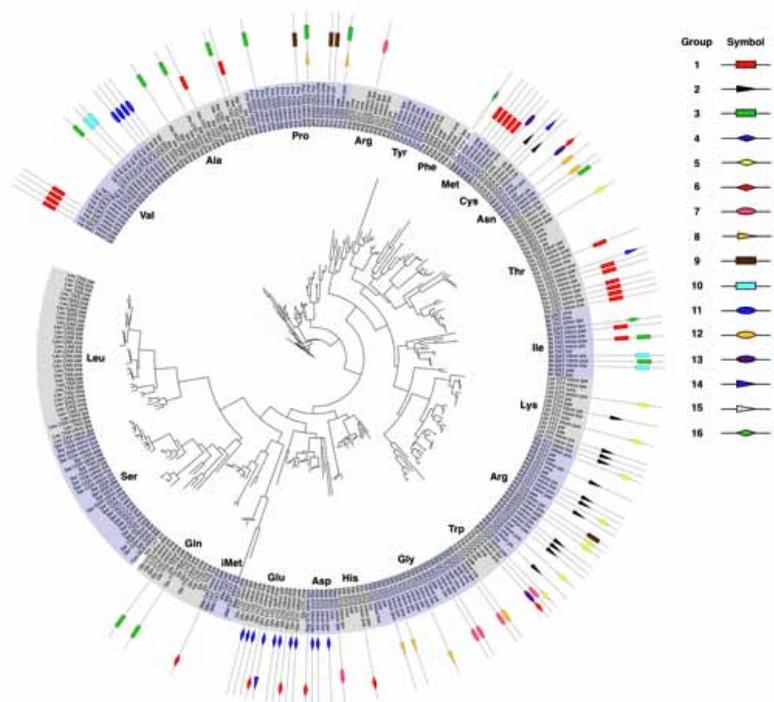


図2. tRNA 系統樹における転移性イントロンの分布  
サーモプロテウス目に属する7種の古細菌から得られた323の tRNA 配列を用いて系統樹を作成した。16のグループに属する計113の転移性 tRNA イントロン配列は、グループごとに異なる色や形で tRNA にマッピングされている。配列の類似性が70%以上のイントロンの集団を同グループとした。

# 論文ハイライト 著者紹介



研究テーマ：リン酸化活性プロファイルを用いたシグナル伝達経路の解明に向けて

## 今村春菜

@ TTCK ラボ棟 プロテオームグループ

現職：慶應義塾大学大学院修士課程 2 年（政策・メディア研究科）

趣味：フラメンコ

夢：自分の分野を開拓する。

一言：共著者のみなさんの大きな協力の基に研究を続けてきた結果、このような論文として成果を報告することができました。この研究を今後につなげていけたらと思います。



フラメンコサークルのメンバーと。  
左から 2 番目が今村さん。



研究テーマ：モノリス型シリカカラムを用いたタンパク質の網羅的分析手法の開発

## 岩崎未央

@ TTCK ラボ棟 プロテオームグループ

現職：慶應義塾大学大学院博士課程 1 年（政策・メディア研究科）、日本学術振興会特別研究員（DC1）、講師（非常勤）

趣味：フットサル、自転車、京都観光

夢：色々な国で、色々な人たちと議論したい。

一言：山形県鶴岡市に来て早 4 年。素晴らしい環境（研究設備、食事、自然）に囲まれて、勉強させていただいています。今後は京都に拠点を移しますが、将来は第二の故郷である鶴岡市に恩返しができるように研究に専念していきたいと考えています。



フットサルチームのメンバーと。  
前列左から 2 番目が岩崎さん。



研究テーマ：KEGG Atlas をベースとした多機能ウェブブラウザ「Pathway Projector」の開発

## 河野暢明

@ SFC コテージ G-language グループ

現職：慶應義塾大学大学院博士課程 1 年（政策・メディア研究科）、日本学術振興会特別研究員（DC1）、講師（非常勤）

趣味：考えること

夢：自分が楽しいと思えることを、次の、あるいはその次の世代の人たちにも面白いと思ってもらいたいです。食べるために働くのではなく、働いたから食べる生活を送るのが夢です。

一言：人生において「勝ち」とは夢の存在を知ること。  
人生において「負け」とはそれに気付けないこと。



スウェーデンの学会にて研究室の仲間と。  
左から 2 番目が河野さん。



研究テーマ：極小イントロンの大規模な転移現象を古細菌で初めて発見

## 藤島皓介

@ TTCK ラボ棟 RNA グループ

現職：慶應義塾大学先端生命科学研究所・所員

趣味：サッカー 海外旅行

夢：火星探査チームに参加する。

一言：なんでもいいから世界初になろう。

初期の生命が使っていたシステムに興味を持ち、古細菌というユニークな生物を対象に実験機とコンピュータに交互に向き合う日々を送っている。地球外生命が存在するかどうかにも興味がある。



NASA AMES 研究所にて、友人と。  
左が藤島さん。



# 研究員 伊藤卓朗

Researcher Takuro Ito

専門：代謝学・植物学

## オイルを産出する微生物の代謝メカニズムの解明へ。

### —現在の研究について教えてください。

微細藻という、顕微鏡をつかわないと見えないくらい小さな、水中に生息する単細胞植物を使って研究をしています。私がかかっている藻の特徴は窒素栄養がなくなった時に大量のオイルを蓄積することで、細胞の中にオイルが増えていく様子が顕微鏡を通して観察できます。IABの私たちのグループは一度にたくさんの代謝物質を解析すること（メタボローム解析）が得意なので、その技術を生かして、藻がオイルを蓄積する代謝メカニズムを研究しています。

例えば、まず、この藻を普通に培養し、さかんに増殖しているときに代謝物質がどのような状態にあるかを調べます。その後、栄養のない環境に変えると藻がオイルをつくりはじめるので、時間とともにどのように代謝物質が変化していくかを調べます。特に、エネルギー代謝を中心とした一次代謝物質とオイルなどの脂溶性物質に注目して、この藻がオイルを作っているときに細胞の中でなにが起きているのかを明らかにする事を目指しています。

今は窒素栄養をなくすことによってオイルを作らせていますが、このメカニズムが明らかになれば、他の刺激でも効率よくオイルを作らせることが可能になると考えています。また、オ



イルの産生効率を品種改良によって高めるための手がかりも得られるでしょう。

### —そのオイルというのは普通に工業利用することが可能なものができているのでしょうか？

今、私たちも解析中なのですが、共同研究先のデータによるとオイル成分のひとつは燃料として直接使える炭化水素であり、軽油の主成分と同等の物質を蓄積していることが明らかになっています。

### —微細藻類というと、植物性オイルですか？

いい質問です。炭化水素以外の主なオイル成分は植物油です。これについては、すでに実際に増えていることをメタボローム解析で確認しました。植物油といっても、市販されているものだけでもオリーブ油・紅花油・ナタネ油・大豆油などたくさんありますが、これらは成分が少しずつ違います。何が違うかというと、化学組成の炭素鎖の長さが違ったり、そこに付いている二重結合の数や位置が違ったりします。さらに、3本ある炭素鎖の組み合わせもさまざまなので、その組み合わせと割合で油の種類が異なるのです。そのため、この藻がつくる植物油にはどのような成分が多いのか、また、培養条件によってオイルの質が変化するのかなどについても試験しています。

### —窒素がないということは、アミノ酸の代わりに作られるような形でオイルが産生されているのでしょうか？

そういった一次代謝からオイル産生への代謝の流れは、とても興味深いです。栄養がなくなると細胞分裂がかなり抑制されます。普段はどんどん光合成をして栄養を取り込んで増殖していますが、栄養がなくなるとこれまで増殖に使っていたエネルギーを使ってオイルを作るのではないかと推測しています。

### —このオイルは何のためにできているのでしょうか？

人間はいっぱい食べられる時に脂肪をたくわえて飢餓状態のときに使いますが、藻は飢餓状態になったときにオイルを作ります。まったく逆なので、想像するのが難しいです。しかし、多くの高等植物は、タネに貯蔵効率がよくエネルギーを取り出しやすい油を蓄積して、発芽に必要な大量のエネルギー源として利用していると考えられています。これをヒントに考えると、藻は栄養がなくなったときになるべく代謝を行わないようにして、エネルギー消費を少なくすることで余ったエネルギーをオイルとしてたくわえる。そして、この状態で我慢して、環境が良くなったときにそのオイルを使っていきおいよく回復するのではないのでしょうか。あくまで想像なので正しい答えは藻に聞いてください。(笑)

### —窒素がない状態から、また窒素がある状態に戻るとどうなりますか？

細胞の中にたくわえられたオイルは徐々になくなっていきます。

### —このオイルを産生する微細藻類というのは、これまでに多くの種類が見つかったのでしょうか？

はじめにお話ししたように、オイルには主に炭化水素と植物油の二つの成分が含まれています。炭化水素をたくわえることが確認されている微細藻はめずらしく、私たちが使っている藻の他にボツリオコッカスが知られています。植物油のみをたくわえる藻はより多く知られていて、栄養を遮断する必要のある

藻の他に、普段から植物油をたくわえている藻も知られていません。

### —初めて持った研究テーマはどういったものだったのでしょうか？

私はここ、鶴岡の鶴岡工業高等専門学校（高専）を卒業したのですが、そこで初めて卒業研究を行いました。なにかの縁かもしれませんが、そのときにはボルボックスという藻の細胞死に関係する遺伝子の探索がテーマでした。

その後編入した弘前大学農学部では、ミヤコグサというマメ科のモデル植物を扱いました。マメ科植物は根にコブを作り、土の中にいる根粒菌を共生させることにより大気中の窒素を栄養として使うシステムをもっています。オイル産生の研究でも窒素栄養がキーになっていますが、窒素栄養はアミノ酸合成にも含まれる生物にとって非常に重要な物質です。そのため、根粒菌との共生を制御できれば、ダイズをはじめとするマメ科作物の生産性向上につながると考え、共生の場であるコブを作り始めるときに働く遺伝子をいくつか探し出して、その機能について解析を行いました。

さらにその後、大学院は東北大学の生命科学研究科に進学し、単子葉植物、主にアスパラガス（アスパラ）の研究をしていました。日本でもたくさん生産されているので、みなさん食べたことがあると思います。最近は高校の教科書にも載っているようですが、花には“ABCモデル”という主に3種類の遺伝子の組み合わせによって花の構造（がく・花弁・おしべ・めしべ）が決定される非常にきれいな法則があります。しかし、被子植物は単子葉植物と双子葉植物に大きく分類されます。そして、ABCモデルは双子葉植物のアラビドプシス（注： *Arabidopsis*



*thaliana*, シロイヌナズナ)の研究から提唱されました。ところが、単子葉植物には「がく」という器官はありません。ユリやチューリップをみると外側も花弁(花びら)になっているのが分かります。アスパラもそういう形をしているので、「がく」のないアスパラでは遺伝子がどのように発現しているのかを研究していました。

それに、花としては商品価値のないアスパラですが、おもしろいことに個体毎にオスとメスがあるのです。オスの個体はめしべの発達が抑制されていて、おしべしか機能していない。逆に、メスの個体はおしべが退化していてめしべしか機能していない。ただ、同じ属の中でもその性が分かれていない種もあるので、分かれている種とない種で花の形を作る遺伝子がどう変化しているのか、ということに興味を持ちました。また、それまでの研究からアスパラの性決定は染色体中の一遺伝子座、つまり一カ所で決まっている可能性が高かったため、一つの遺伝子に由来する可能性が高いと考えて、私も中心の一人となってアスパラのゲノムライブラリーを作って性を決定する遺伝子を探しました。いくつか性決定遺伝子をふくむ可能性のある断片を見つけましたが、結局それはまだ実を結んでいません。しかし、ひとつの大きな挑戦をすることができたと感じています。また、これとの関連で、オスとメスがある種と区別がない種を交配して雑種を作ることが可能か、そして、種の系統関係と雑種交配の成否にはどのような関係があるのか、という研究もしていました。

### —植物に興味をお持ちのようですが、なにか思い入れがあるのですか？

研究者になること決めたのは高専の4年生の頃で、その際に、将来どんな研究をしたらよいかを考えました。生まれ育った鶴岡は江戸時代から釣りがさかんで私も海になじみが深かったので、初めは海洋生物学でおもしろい研究を探したのですが、海は広すぎるし(笑)、研究している機関が少ないので、社会に役立つという実感を持って挑戦したいと思う研究を見つけることができませんでした。ちょうどそのころ、テレビか何かで、山に植林をして山をゆたかにするとその養分が海に流れていって海もゆたかになるという話を聞いて、海も山もつながっていることを知り、それからだんだんと山とか、森林とか、それを構成するそれぞれの植物などを研究したいと思うようになりました。

### —強く印象に残っている出来事や人物はありますか？

今までお世話になってきた大学の先生や研究室の仲間、先輩、後輩などから多くの影響を受けたのですが、そのなかでも大学院で出会った、植物の分類や多様性を研究していた先輩が強く印象に残っています。彼は同じ研究室のポスドクで、よく植物の進化と多様性についての話をしました。ちょうどその頃は、シロイヌナズナに続きイネのゲノム配列が明らかになり、モデ

ル植物での遺伝子レベルの研究の話聞く機会が多かったのですが、最先端の研究成果が他の植物ではどのようになっているか議論したり、なぜそのように進化したのかを推測したりしました。たとえば花は、花粉を運ぶ昆虫や鳥にあわせて形や咲く時期などを変えながら、種を増やしたり進化したりしてきたと考えられています。こういったことについて議論することにより、特定の植物のわずかな遺伝子について研究していると狭くなりがちな視野を広くたもち、初心である「自然への興味」を再認識することができました。

### —IAB に来てどうですか？

IABには博士号をとってすぐの4月に着任しました。それまでいた研究室は、ちょうど研究センターから大学院へと改組され、大学院生が大幅に増えたところだったので、かなりせまくて物が廊下まであふれているという状態でした。消防法を遵守するためになんども実験室の模様替えやかたづけをして大変だったことをよく覚えています。おかげで、実験室のレイアウトについて勉強することができました(笑)。今は十分なスペースを実験に使えるのでとても作業がしやすいです。

もうひとつ特徴的なのは、ここにはいろいろな分野の人がいて、独立してテーマを持っている人が多いので、これまで接することの少なかった分野のさまざまな研究者と情報や意見をかわすことができることです。これはとても刺激的で楽しいです。

### —他に面白そうなテーマはありますか？

微細藻はとても小さな単細胞生物ですが、細胞の構造はりっぱな植物ですので、葉緑体ゲノムを枯草菌の中に集積してそのなかで自由に遺伝子セットを組み立てて形質転換に利用する、という板谷さんを中心に開発された技術を、効率よくオイルを作る藻の開発に応用できるのではないかと期待しています。

### —日々のこだわりやライフスタイル、趣味について教えてください。

定期的にやっている決まったことはないのですが、学生が中心となって企画してくれているスポーツクラブにはなるべく毎週行くようにしています。体を動かすことが好きですし、体力勝負の研究をすることもあるので、健康には気をつけています(笑)。

また、そば打ち体験やロッククライミングから美術鑑賞、講演会などまで、なんでも興味を持ったことやおもしろそうだなと思ったことは体験してみるようにしています。特に学生の頃は情報をどんどん仕入れたかったので、学生団体に参加して異分野融合やベンチャービジネスなどの勉強会を開いていました。さらに学生の強みを生かして、新しい概念でスピーカーを作っているベンチャーの社長さんや大学からの技術移転を担当している人、分野は違うけれどユニークな研究をしている先生など

を招いて講演会を主催したりもしました。もちろん講演会の後には交流会を開いて、お酒を飲みつつ自分が知りたいことをたくさん質問することができました。自分から会いに行くことも多くて、それが続くと学生なのでお金をやりくりするのが大変でした。でもそのおかげで、今では全国にいろんな知り合いがいて、現在の研究についてもそれぞれ得意な分野からアドバイスをもらえるので、人のつながりの重要性を身にしみえています。

博士課程を終了してすぐに鶴岡に戻ってきましたが、就職するときにはいろいろな研究室を見てまわりました。そして、将来どのような研究ができるか考えたときに、一番アイデアがひろがったのがメタボローム解析を使った研究で、富田さんも曾我さんも自由にやっていいと言ってくれていたのので、これまでの研究から分野が大きく変わるけれど、IABでメタボローム解析を応用した新しい研究を立ち上げてみようと思いました。

それともう一つ、私は実学である農学や工学を通して植物について学んできたので、農業や自然、森などを実際に見つめて、ちゃんと自然の偉大さとか不思議なところだとかを肌で感じて、その上で社会に役立つ研究を行いたいと思っていました。実際の研究対象が、代謝物質や遺伝子といった分子の小さな器官でのふるまいだったとしても、自然の中でそれがどのような意味をもつかを意識することを忘れてはならないと考えています。鶴岡は、海も山も自然がゆたかで、農業作物も豊富です。自分で畑を耕そうと思えば協力してくれる人もたくさんいます。

実際、実家の庭と親戚の土地に小さな家庭菜園を作っていて、そうすると農業を使わないとどうなるか、とか、ずぼらで手間をかけていないから(笑)目に見えて虫や鳥に食べられたりするし、今年は去年よりそだちが悪いのはなぜだろう? という疑問も出てくる。これからも、先端科学と自然の奥深さをバランスよく感じながら研究していきたいと思っています。

### —そういう畑にちょっと出るのも趣味ですね。どういったものを育てているのですか?

お気に入りには、ピクニックコーンというトウモロコシの一品種で、小さいけれどもとても甘い品種です。これは学生の時に知り合った人の会社で作った品種で、鶴岡に戻った最初の年はサンプルとしてタネをもらったのですが、とても美味しかったので次の年からは売っている場所を探してちゃんと買っています。他には、同じ会社で作った調理用のトマトや、一般的なナスやピーマンなどを植えています。

### —自分で作った野菜を食べるのは素敵ですね

植えた後はあまり手入れしてないのですが、それでも自分で育てるとおいしく感じますし、味見をしながら食べごろを見極めるのも楽しいです。

### —海外で研究されるご予定は?

就職するときに選択肢の一つとして考えていて、おもしろいアイデアや共感できるコンセプトを持っている研究室があれば、海外に行きたいと思っていました。しかし、今は藻の研究に大きなやりがいを感じているので、今の研究で成果を出すことに集中しています。今後、海外にしかない技術が必要になったり、一緒に研究することによって大きな発展が望めるアイデアがあれば、海外に行くと思います。



### —今後の展望を教えてください。

現在を1番大切にしているので、過ぎたことや遠い未来のことはあまり深く考えていません。とにかく研究もふくめて人生をめいっぱい楽しむためには、今なにをするべきかを意識しています。

現在取り組んでいるテーマに関しては、なるべく早い段階で先端科学と産業応用を橋渡しする成果を出したいと考えています。つまり、効率よく藻にオイルを作らせるためにはどうすればよいか、という問いに対する答えを見つけることを目指しています。

また、今はひとつの種についてのみ代謝メカニズムの研究を進めていますが、植物の多様性や、生物間での共生・共存に興味があるので、これまでのノウハウを生かして他の藻についても研究を始めたいです。さらに、多様性の大きな微細藻類は、さまざまな工業用物質や機能性成分などを光合成によって作りだす、環境に優しい生物工場となる可能性を秘めていると考えています。将来的には、オイル以外の成分についても研究してみ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9日 インタビューア:小川雪乃 編集:西野泰子 写真:増田豪)



講師

# 齊藤菜摘

Assist. Prof. Natsumi Saito

専門：生化学・メタボロミクス

## この手で未来を切り拓く。メタボロームのプールで酵素機能の解明へ。

### —現在はどうな研究テーマに取り組まれているのでしょうか。

メタボローム技術を利用して酵素の機能を特定するメソッドの開発と、それを利用した機能解析がこの研究所で最初にとりかかった仕事です。この仕事については、最近論文発表もしたしいくつかの新しい酵素も見つけてひと区切りついたので、また違うことを考えている最中です。

開発した酵素機能特定法は *in vitro* の反応をベースにした手法です。まず何かの生物からタンパク質を精製して、いろいろな種類のメタボライト（化合物）のプールと混ぜて反応させます。タンパク質が酵素で、メタボライトプールの中に基質が含まれていれば、反応が起きて基質がなくなり新しいプロダクトが試験管内で増えます。反応前後の ミクスチャーをメタボローム解析により比較することで、基質を使う酵素を探索する、というすごくシンプルな方法です。

酵素の活性を調べるには分光光度計で測る方法が一般的ですが、同じ波長でモニタする場合はたくさんの基質があるとかぶってしまって調べられないので、普通は1つや2つ程度の限られた基質とタンパク質を反応させます。この場合、新しい基質が何かということを探るのは大変です。開発した方法では、たくさんの化合物ミクスチャーの中にタンパク質を入れて反応させるだけなので、あまり考えずにある一定の条件でできるメリットがあります。精製したタンパク質が機能未知の場合に、この方法により機能を解析できるだろうという目算です。

### —どのようなタンパク質でも簡単にできるのでしょうか？

どうしても *in vitro* では精製できないタンパク質もあるので、そういうものは対象外です。でも、酵素には精製できるものがたくさんあるので、今回のように酵素をターゲットにする場合には有用な手法だと思います。

### —対象生物種としては？

今回はメソッドの確立という目的が第一義的であったので、

大腸菌を使いました。ご存知かとは思いますが IAB にはアスカクロンという大腸菌の全クローンがあり、そこからぼんぼんタンパク質がとれるので大腸菌で実装しました。

### —基質の変化が見られなかったものの中に、まだ酵素が残っている可能性は？

あると思います。使ったメタボライトの中に基質がなければ当然反応しないので、そのような基質を使う酵素は見つけれません。また、CE-MS で測定して基質の変化を検出していますが、イオン性物質に限られるので検出できない物質もあります。それらについては酵素反応が起こって基質の変化があったとしても検出できていない可能性があります。

また、今の条件だとタンパク質一個ずつでやっていたので、複合体を形成するものも対象外になります。これを考慮して手法を展開するなら、複合体になりそうなものは一緒に酵素反応を行うという系も考えなければいけません。

これまでではさらっと一遍通りのメソッドでやっていたのですが、もしも今後さらに展開するならある程度ターゲティングな方法をとることで効率があがると思います。

### —CE-MS 測定の再現性はかなり良いのでしょうか？

再現性はとれていると思います。CE-MS の測定に関しては、技術員さんや機械に詳しい方が、基盤となる基礎データをたくさんとった上で機械の設定を良いところでフィックスしてくれています。そういう多くの人達の努力があって正確な測定を行なうことができます。

### 新しいテーマとしてはどのようなことを考えているのですか？

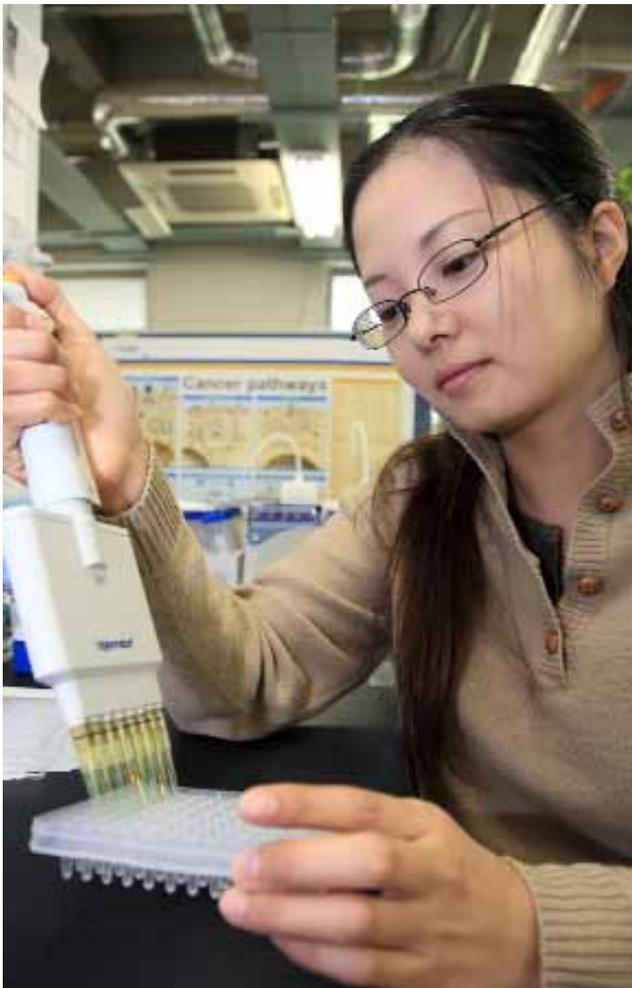
IAB にくる前にも代謝に関する研究に携わっていて、生物の代謝にはとても興味をもっていました。噂には聞いていましたが、この研究所に来てメタボローム解析の技術には驚きました。それを利用して最初にやった仕事先ほどお話ししたのですが、もっと色々なことができるかなあと考えています。この

研究所が得意とするものと自分の力を発揮できる分野をよく考えて次のテーマを考えています。今は、代謝のダイナミクスを研究するための準備をしています。対象は、比較的自由に実験的な細工を行なえるバクテリアが適当だろうと考えています。

### —研究の道に足を踏み入れて一番初めに手がけた研究は何ですか。

私がいたのが比較的事実的な学部だったので、卒業後は就職する人がほとんどで大学院に行く人はわずかでした。私は当時研究に全く興味がなくて就職する気満々だったのですが、4年時に入った微生物学研究室で放線菌がつくる抗生物質生成の研究の一端をちょこっとやらせてもらって、それが楽しかった。生成遺伝子をゲノムからつってきて、同定して、塩基配列決定した、というのがいっちゃん最初にやった研究です。

それで終わるはずでしたが、就職試験に落ちましてですね(笑) 国家試験の後でいいやって結構のんびりしていたら、研究室でたまたま教授の移動があってポストが空いて、そこに残りませんかという話になった。就職も決まっていなかったし、研究自体も面白かったので、じゃ、やってみますという感じで残りました。そこでは研究助手みたいなポストでした。結局そこで3年やって、そのうちに方向転換したくなって、そのためには博士課程にいかなくちゃ、ということになって、試験受けて、入って、という感じです。そこからが研究の道ですかね。



### —それで博士もそのままつづけて。

その大学の博士課程に入学して、つくばの食品総合研究所で博士課程の研究を行ないました。そこはかなり刺激になりましたね。いろいろな考え方に対する影響力は大きかったし、勉強にもなりました。

その時その研究室で、何十億というすごく大きいプロジェクトをとっていたので、研究を仕事とする人がたくさん集まっていた。主任研究員がいて、ポスドクの研究員が部屋に十数人いて、私と同じようなポスマス研究員がいて。自分より先輩で、専門分野もまちまちのポスドク研究員がたくさんいたことがかなり刺激になりましたね。

### —そのプロジェクトは何をしていたのでしょうか？

リボソーム工学・・・長い名前なんですよ(笑) 要は、リボソームの機能解明のためのプロジェクトでした。リボソームを改変すると生物の機能が変わります、という現象に関する内容でやっていました。それも放線菌だったのですが、抗生物質をたくさんつくるようになる現象があって、その変異はどうやらリボソームタンパク質にある、という背景がありました。私はそのプロジェクトの一端で、放線菌が抗生物質をつくるメカニズムの研究をやっていました。

### —この時は本当に困った、ということはありませんか？

ドクターのときはやはり期間内に博士号がとれなきゃ嫌だっ！という焦りがありますよね。3年でとれなさそうだというときにはかなり焦りました。結局オーバーしちゃったけれど。博士課程で新たに始めたテーマで、基礎的なこともかけていたにもかかわらず3年でとれると考えていたことが甘かったのです。博士課程での研究は、生物まるごと扱って表現型を解析したりすることが多かったのですが、あるとき使っていた変異株がおかしくなってしまうことが判明したときにはすごく困りました。一度作った菌株がおかしくなることなんて考えてもいなかったので、泣きたくなりましたね。生物を扱う難しさを実感した瞬間でした。

### —特に生物種に対するこだわりはありますか？

こだわり、というほどのものは特にはないですが、菌なり生物なりが変わったときには、一から勉強しないとイケないですよ。私は大腸菌しかやりません！ということはないですが、他の生物の場合一から勉強して最初は熟練している人に学んでやらないと難しいですよ。でも他の生物も扱いたいと思います。微生物が結構好きなんです。顕微鏡で微生物みたことありますか？そういうのを見ると感動しませんか？

### —培養細胞とかみているのは楽しいですね。

私が一番初めにみたのは微生物でした。大学の微生物学実習で微生物をグラム染色して顕微鏡でみるのですが、えらく感動しました。微生物を面白いなと思ったのはその時かな。



### —どのような研究ポリシーをお持ちですか？

今は何事も自分でやりたいですね。ドクターをとってからすぐここ（IAB）に来たので、まだ研究経験も浅い方です。年代や経験が加われば研究スタイルは必然的に変わってくるものだと思いますが、今の段階では全部自分で経験してみたいです。

ただ、メタボロームでもプロテオームでも扱う対象がたくさんのもので膨大なデータが出てくるので、全部自分でやろうとすると破滅しますよね。それでも一通りは自分で手を動かしてやってみないとイメージできないです。まだまだ経験が浅いということです。

### —欠かせない日課や趣味はありますか。

毎日晩酌することくらいかな。でもそれって毎日ご飯を食べることと同じだから日課とは言わないね。珍しい日課はないなあ・・・山に登るのは好きだけど趣味というほど頻繁に行くわけでもないし、休みの日には引きこもっていることが多いかな。録ったDVDをみたりとか。

あまり思い詰める性格ではないので、特別にリフレッシュしなくても日々ストレスがたまるということはないですね。

### —中学・高校の頃には何になりたいと思っていましたか？

周りに医療従事者が多かったこともあったのだと思いますが、医療方面に興味があったような気がします。中学の時には、積極的に会話をするのが苦手なので営業的な仕事は無理そうだし、くらいしか考えてなかった。高校後半の頃に薬学部に行くことに決めて、薬剤師になるのが一つの目標でもありました。望み通りに大学は薬学部に入って、将来薬剤師になって活躍していこう！なーんて思っていたのに、かれこれあってその仕事はまだやっていません。

### —IAB に来てなにか印象的なことは？

ここの研究所に来て刺激になったことは、学生さんでしょうか。SFC って普通の理系で育ってきた人間にとっては一風変わったシステムだし、学生も個性豊かな方が多いじゃないです

か。

そういう学生達と研究でも研究以外でも接してみても刺激になりました。大学の授業や環境といった教育システムが自由で変わっているので、考え方が全然違いますよね。私が大学の時にはほとんどが必修の授業で与えられた課題をこなすというスタイルでしたが、ここは自分で好きな授業をとってよいけれど、かなり自己負担や責任が大きいようにできていますよね。

インフォマティクスの学生さんが何を思うかというのはすごく刺激になりましたね。今では鶴岡に来て実験をやっている学生も大分いるけれど、考え方が色々違うから勉強になります。データ処理にしても、私はたくさん量があってもついつい地道にやってしまうのね。それを一生懸命早くやろうとがんばっちゃう。そのうちこなれてくるとできるからまあいっか、と思ってしまう。でも、たった5つでも面倒くさいと思う人は、工夫して楽にやろう、ということになるでしょう。ここの学生さんは何とか一発でできないか？という発想になる人が多いですよ。最近は私もなるべく苦勞しないで出来る方法を考えるように心がけているのですが、いけない、また一個一個やっちゃった！ということがあります。

学生と教員の距離が近い、ということが良い意味で印象的です。



### —それでは最後に、将来の展望をお聞かせください。

一つのことを極めたい、というか得意なものを持てるようになりたいです。もちろん仕事や職場が変わればそのポリシーにあったことをしなければいけないけれど、それ以外にも自分のライフワーク的な研究を見つけていきたいなと思っています。地味でもいいのですが、「私はこれができます」ということを見つけていきたいですね。

### —本日は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 編集：西野泰子 写真：増田豪)

# NEWS HEADLINE 2010 June - Nov.

## 唾液検査でがんを発見する新技術を開発

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）（以下慶大先端研）の杉本昌弘講師らのグループは、唾液を分析してがんを高精度で発見する画期的な方法を開発しました。これは UCLA（カリフォルニア大学ロサンゼルス校）歯学部 David T. Wong（デビッド・ウォン）教授らとの共同研究によるものです。（10.6.28）

[<http://www.iab.keio.ac.jp/jp/content/view/414/1/>]

## 第5回メタボロームシンポジウム、開催される

「第5回メタボロームシンポジウム～特集：栄養と健康～」が、2010年9月9日～11日の3日間、慶大先端研のある鶴岡市内のグランドエル・サンで開催され、29の口頭発表と54のポスター演題が発表されました。国内の大学関係者、企業関係者約250名が参加しました。（10.9.11） [<http://www.iab.keio.ac.jp/jp/content/view/424/145/>]

## 10周年記念シンポジウム

### 「山形県・鶴岡市を世界的な学術文化都市へ」

今年、慶大先端研は創立10周年を迎えました。これを記念し、創立以来の成果を振り返るとともに、システムバイオロジーの今後の実用化、及び、地方活性化とのつながりについて討論する記念シンポジウムを、2010年9月12日（日）、マリカ市民ホールにて開催し、約350名の市民の皆さんにご参加いただきました。（10.9.12）

[<http://www.iab.keio.ac.jp/jp/content/view/428/1/>]



## 山形県の新しいお米「つや姫」のおいしさの要因を解明

山形県農業総合研究センター水田農業試験場（山形県鶴岡市、渡部幸一郎場長）と慶大先端研は、山形県が開発した水稻新品種「つや姫」の良好な食味の要因をメタボローム解析を用いた共同研究によって明らかにしました。（10.10.18）

[<http://www.iab.keio.ac.jp/jp/content/view/431/1/>]

## ダダチャ豆の味の変化を科学的に解明

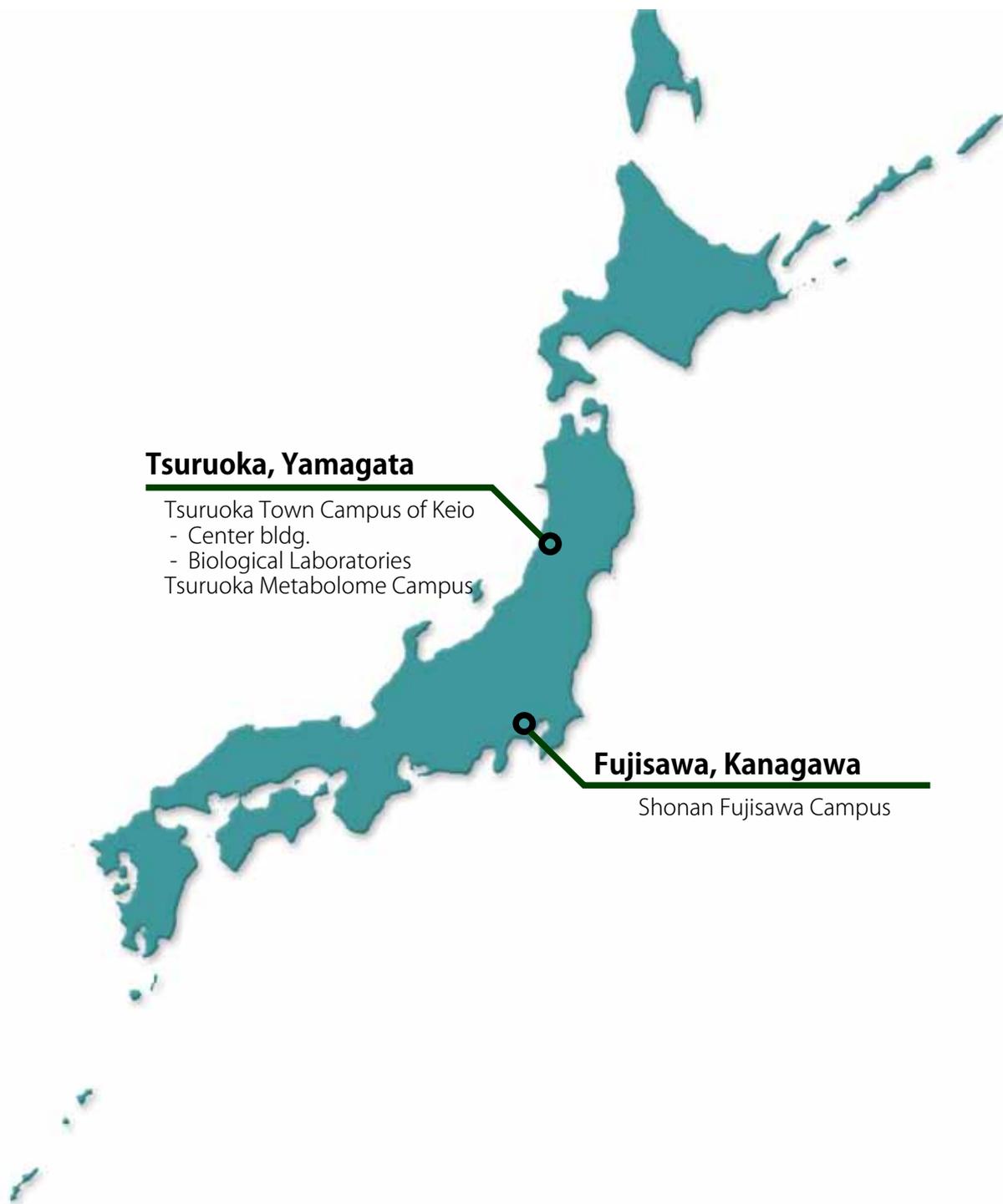
慶大先端研の及川彰講師らのグループは、ダダチャ豆の味と香りに関わる成分をメタボローム解析によって詳細に分析しました。これは山形大学農学部（江頭宏昌准教授）および（独）理化学研究所植物科学研究センター（斉藤和季グループディレクター）との共同研究です。（10.10.20）

[<http://www.iab.keio.ac.jp/jp/content/view/432/73/>]



## Latest Publications

- Nakada, T., Nozaki, H., Tomita, M. (2010) Another Origin of Coloniality in Volvocales: The Phylogenetic Position of Pyrobotrys Arnoldi (Spondylomoraceae, Volvocales). *J. Eukaryot. Microbiol.*, **57**(4):379-382.
- Ozawa Y., Saito R., Fujimori S., Kashima H., Ishizaka M., Yanagawa H., Miyamoto-Sato E., Tomita M. (2010) Protein complex prediction via verifying and reconstructing the topology of domain-domain interactions. *BMC Bioinformatics*, **11**,350.
- Kyono Y., Sugiyama N., Tomita M., Ishihama Y. (2010) Chemical dephosphorylation for identification of multiply phosphorylated peptides and phosphorylation site determination. *Rapid Commun. Mass Spectrom.*, **24**(15), 2277-2282.
- Sugimoto M., Hirayama A., Robert M., Abe S., Soga T., Tomita M. (2010) Prediction of metabolite identity from accurate mass, migration time prediction and isotopic pattern information in CE-TOFMS data. *ELECTROPHORESIS*, **31**(14), 2311-2318.
- Tsuchiya M., Piras V., Giuliani A., Tomita M., Selvarajoo K. (2010) Collective dynamics of specific gene ensembles crucial for neutrophil differentiation: the existence of genome vehicles revealed. *PLoS One*, **5**(8), e12116.
- Katayama T., Arakawa K., Nakao M., Ono K., Aoki-Kinoshita F K., Yamamoto Y., Yamaguchi A., Kawashima S., Chun H., Aerts J., et al.(2010) The DBCLS BioHackathon: standardization and interoperability for bioinformatics web services and workflows. *J. Biomed. Semantics*, **1**(8).
- Nakada, T. (2010) (138) A proposal on the designation of cultures of fungi and algae as types. *Taxon*, **59**(3), 983.



### 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