

KEIO IAB RESEARCH DIGEST

www.iab.keio.ac.jp

VOL
05

AUTUMN
2011

RESEARCH HIGHLIGHT

- » 一般化 GC 非対称性指数による複製関連の変異・選択圧の定量化
- » 網羅的なセンス - アンチセンス転写産物の発現解析
- » 高精度かつ高効率なリン酸化タンパク質同定法の開発
- » 時計遺伝子の発現位相遅れを生み出すポジティブフィードバック制御の解明
- » メタボローム測定による伝統的な生薬成分の分析

RESEARCHER INTERVIEW

第9回 **Kumar Selvarajoo** Assistant Professor (Systems Immunology)
Towards the understanding of system-level properties of immune response

一般化 GC 非対称性指数による複製関連の変異・選択圧の定量化

ゲノムの配列からその複製メカニズムを推定できる画期的新手法

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.

地球上の全ての生物は、バクテリアから私たち人類を含む現存するあらゆる生き物、そして、恐竜のようにかつては地上を闊歩したものにいたるまで、全てが A と T と G と C の 4 文字で書かれたゲノムを持っている。多くの真核生物の DNA ではこれらの文字はほぼ均等に 20~30% 程度ずつ使われているが、単細胞微生物であるバクテリアでは GC 含量と呼ばれる G と C の文字の総量は、実に 10% から 90% 程度までさまざまである。また、DNA は決まった方向（5' 末端から 3' 末端方向）にしか複製ができないため、複製を開始する場所を中心に、順方向に複製されるリーディング鎖と逆方向なラギング鎖に二分でき、これらの領域においても、塩基（文字）の使われ方には偏りが生じる。例えば漢字が多い文章が難解に思え、ひらがなが多い文章が詩的な、あるいは幼稚な印象をあたえるように、このような DNA の塩基組成の偏りは、どのような遺伝子がゲノムに存在し、それらがどのように配置されるか、という基本的な枠組みを方向づける。

一方で、このような DNA の文字の偏りの程度を定量的に評価することは難しい課題だ。複製の開始・終結点が均等に存在していなければ局所的な偏りと全体的な偏りの影響は変わってくる。また、ゲノムの大きさはプラスミド（バクテリア細胞内に本来の設計図である染色体とは別に存在する、細胞間を移動可能な小さな環状 DNA）など小さなものでは数千文字程度だが、バクテリアでは数百万文字、そして真核生物では数十億文字もの長さを持つなど、非常に大きな分散がある。ケータイ小説における文字のばらつきと、百科事典における文字のばらつきを同等に評価できるような、極めて広い応用性を持った数学的手法がなければ、大きな多様性を持つ幾千ものゲノム配列を比較して解析することはできない。

そこで荒川講師らは、これまで彼らが開発した高速フーリエ変換をもちいたゲノム塩基組成の偏りとノイズを分離

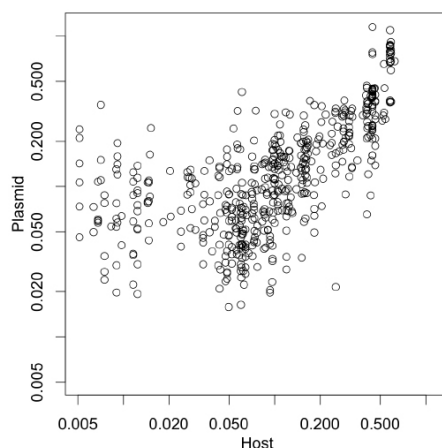
する方法、さらに、その手法を応用して GC skew というリーディング鎖とラギング鎖に使われる文字の方より度合いをバクテリアゲノムで定量化する方法を拡張し、フーリエパワースペクトルの主要成分とゲノムの長さで正規化された二本鎖塩基組成ユークリッド距離の幾何学平均をもちいることで、この偏りをどのような長さのゲノムでも正確に定量化することに成功した。そして、この新規数学的手法を一般化 GC 非対称性指数 (generalized GC Skew Index: gGCSI) と命名した。

リーディング鎖とラギング鎖は、複製起点によって二分される。よって、これらの間の塩基組成の偏りは、DNA の複製機構がそれぞれの鎖に与える突然変異及び選択・淘汰の影響が異なることを示している。そこで、荒川講師らはこの新指標 gGCSI を用いて、さまざまなゲノムを比較解析した。その結果、ゲノムの文字の偏りを見るだけで、真性細菌と古細菌という 2 つの異なる微生物や、 θ 型複製をするプラスミドとローリングサークル型複製をするプラスミドなど、それぞれのゲノムに存在する複製機構の違いを正確に判別できることを示した。さらに、バクテリア細胞内に存在する染色体とプラスミドという 2 つの DNA 分子においては、長期間同じ生物にプラスミド

が存在することで塩基組成の偏りが似てくることが明らかとなった。同じ細胞中に存在するこれらの DNA 分子は、細胞分裂によって同じタイミングで娘細胞に分配される。そこで、当然ながら同じようなタイミングで複製され、同じような複製による変異・選択を受けるのだ。これらの結果は、特にバクテリアにおいて、ゲノム中で使用できる文字の割合は複製のタイミングや複製機構のタイプによって規定されていることを示している。

このような制約は、同時にどのような遺伝子がどのように配置されるか、ということに関しても大きな影響を与えていると考えられる。バクテリアのような単細胞生物では数十分ごとに一度複製と分裂を繰り返しており、早く増殖するためには数百万文字にもなるゲノム情報の複製を効率良く行う必要がある。だが、その増殖効率を支えるためにわざわざ設計図であるゲノムの文字の使い方にいたるまで柔軟に対応させている様子には、「生命のしたたかさ」を感じずにはいられない、と、荒川講師は語る。「生命はうまくできすぎている」とは富田所長の言葉であるが、生きるために獲得されたさまざまな戦略を発見し、その絶妙さに驚かされることは、生物学の醍醐味のひとつなのだろう。

（初出：10年5月14日 編集：木戸信博）



図：宿主 (Host) とプラスミド (Plasmid) の塩基組成の偏りの度合いを gGCSI で求めると、強い相関が見られる。同じ細胞内に存在する DNA 分子は、同じタイミングで細胞分裂が起きるので、似た複製関連の変異・選択圧を受ける。

網羅的なセンス - アンチセンス転写産物の発現解析

DNA 遺伝子領域の重なりに込められた生命の謎にせまる

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. **Comparative expression analysis uncovers novel features of endogenous antisense transcription.** *Hum. Mol. Genet.*, **17**(11), 1631-1640.

生物が細胞内に持つ生体高分子 DNA は二重らせん構造になっており、すべての遺伝子情報が書き込まれている。遺伝子領域は DNA 二本鎖のどちらにも散在し、着目する遺伝子が存在する鎖はセンス鎖、その逆鎖はアンチセンス鎖とよばれる。近年、タンパク質をコードしない遺伝子転写産物であるノンコーディング RNA が細胞内に多く存在することが明らかになりつつあるが、これまでに見出されたノンコーディング RNA の多くは生体内での機能や意義がわかっていない。DNA アンチセンス鎖からの転写産物であるアンチセンス RNA もその一例である。

図 A の例（グリセルアルデヒド三リン酸脱水素酵素：NM_008085 と機能未知の転写産物：AK049951）で示されるように、センス鎖の遺伝子領域のちょうど裏側のアンチセンス鎖領域に他の遺伝子が存在する箇所が、ヒトやマウスで少なくとも数千個はあることが近年の転写産物の大規模解析により明らかになってきた。しかしながら、遺伝子領域がゲノム上の両鎖で重なることに何らかの生物学的意義があるのか、あるとすればどんな意義があるのか、現状ではほとんどわかっていない。

この謎にせまるべく、修士課程の学生であった岡田氏は、斎藤輪太郎講師および理化学研究所バイオリソースセンターと共同で、マイクロアレイを用いてヒトの 1,486 個、マウスの 1,948 個のセンス - アンチセンス転写産物の発現パターンを網羅的に解析した。その結果、291 個のセンス - アンチセンス転写産物がヒトとマウスで共通に保存されており、そのうちの約 33% は発現のパターンも類似していることが判明した。これらの中には組織特異的な発現パターンを持つものを見いだすことができ、なかでも精巣においてはセンス鎖側とアンチセンス鎖側とで発現量が逆転するセンス - アンチセンス遺伝子のペアが多く観測された。

岡田氏はこの興味深い現象に注目し、精子形成時のセンス - アンチセンス転写産物の発現パターンを詳細に解析したところ、精子形成が進むにしたがってセンス鎖とアンチセンス鎖の遺伝子発現量がまったく逆になるようなペアが発見された（図 A に示されたセンス - アンチセンス転写産物のペア：NM_008085 と AK049951）。さらにこのペアに対して *in situ* hybridization の実験を行った結果、図 C に示すように、青い色素で染まっている NM_008085 は精細管の内

側に局在するのに対し、アンチセンス鎖の転写産物である AK049951 は精細管の外側に局在することがわかった。

これらの結果から、ヒトとマウスで保存されているセンス - アンチセンス転写産物には細胞分化の過程における遺伝子制御や局在の制御が行われているものがあることが示されたといえる。

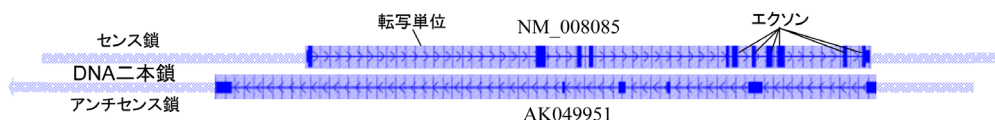
大量に発見されているセンス - アンチセンス転写産物の生体内機能や意義を解明する取り組みはまだ始まったばかりだ。ゲノムプロジェクトの進展によってヒトゲノムは解読されたが、ゲノムのほとんどを占めるノンコーディング領域はいまだ多くが未知である。岡田氏の研究アプローチで成功したように、このフロンティアは実験生物学とバイオインフォマティクスの垣根を超えて挑むべき次なる課題だといえよう。

* 用語解説

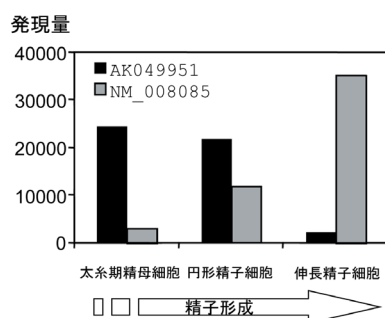
in situ hybridization

組織や細胞において特定の DNA や mRNA の分布や量を検出する方法。

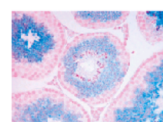
（初出：09 年 4 月 30 日 編集：西野泰子）



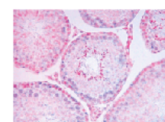
(A) ゲノム上のセンス・アンチセンス構造



(B) 精子形成時のセンス鎖・アンチセンス鎖遺伝子の発現量



NM_008085



AK049951

(C) 精巣中のセンス鎖・アンチセンス鎖転写産物の局在

高精度かつ高効率な リン酸化タンパク質同定法の開発

細胞内シグナル伝達ネットワークの全貌解明へ向けて

Kyono, Y., Sugiyama, N., Tomita, M. and Ishihama, Y. (2010) **Chemical dephosphorylation for identification of multiply phosphorylated peptides and phosphorylation site determination.** *Rapid Commun. Mass Spectrom.*, **24**, 2277-2282.

生物はさまざまな刺激に反応を示すことで、環境への適応をおこなっている。例えば外界が暑くなると、人は汗をかくことで体温を調節している。具体的には、この応答はまず皮膚の温度を感知するセンサーの情報が脳の視床下部に伝達され、発汗の命令を受けた後にその情報が皮膚に伝達されることで実現されている。このような情報の伝達は個体レベルだけでなく細胞レベルでも行われている。細胞外からの刺激はそれを受け取る受容体タンパク質に伝えられ、そのタンパク質が酵素活性を帯びることで、さらにその下流のタンパク質が連鎖的に活性化し、細胞外からの信号を細胞核に伝えて、特定遺伝子の転写調節を促すことで細胞応答を引き起こす。このようにタンパク質が他のタンパク質を活性化あるいは不活性化することで、下流のタンパク質へと次々に情報が伝達される。その過程は、リレー走者が次々とバトンを渡していくかのようであり、この時の「バトン」の受け渡しに相当する細胞内情報伝達方法の一つにタンパク質の代表的な翻訳後修飾であるリン酸化が挙げられる。

細胞中では、このようにタンパク質とタンパク質が相互に作用することで非常に複雑な情報伝達のネットワークを構築しているが、このタンパク質ネットワークに何らかの不備が生じると、細胞の増殖がうまくいかなくなるなどの問題が生じてくる。細胞内のタンパク質のリン酸化状態を網羅的かつ定量的に解析することが可能となれば、細胞の様々な機能が明らかとなり、ひいては病気の診断や新薬の開発等に関する重要な知見が得られる。しかしながら、細胞内に発現する膨大な量のタンパク質のリン酸化状態を網羅的に測定することは、現在の科学技術レベルでは非常に困難であり、更なる技術開発が望まれている。

大規模リン酸化プロテオーム解析の実現を目的に、京野らのグループはこれまでに親水性のヒドロキシ酸を修飾した酸化金属を用いた高選択的なリン酸化ペプチド濃縮法を開発し、HAMMOC (hydroxy acid-modified metal

oxide chromatography) と命名した (Sugiyama *et al.*, 2007)。この手法は、他の分離手法を併用することなく、細胞抽出物などの複雑な生体試料から直接1,000個以上のリン酸化ペプチドを同定することが可能である。しかしながら、LC/MS (液体クロマトグラフ質量分析装置) をベースとしたショットガンプロテオミクスで用いられる LC 条件下ではリン酸基は負電荷を帯びているため、リン酸基を複数もつ多重リン酸化ペプチドは正イオン検出条件下ではイオン化効率が低い傾向がある。加えて、ペプチドのアミノ酸配列情報を取得するための低エネルギー衝突誘起解離 (CID) MS/MS 分析では、リン酸基のニュートラルロスが支配的になり、アミノ酸配列情報を反映したフラグメントイオンが得られ難い傾向がある。そのため、HAMMOC 法で高選択的にリン酸化ペプチドを濃縮したにも関わらず、同定に至らないケースも少なくない。

これらの問題を解決するために、京野らは HAMMOC 法で濃縮したリン酸化ペプチドを化学的に脱リン酸化処理した後に LC/MS/MS 分析に付すことを試みた (図)。脱リン酸化処理を施すことで、リン酸化ペプチドの MS 感度が向上し、

さらにリン酸基のニュートラルロスを未然に防ぐことで、リン酸化ペプチドの同定効率が向上することが期待された。また、本法はフォスファターゼ処理と異なり、リン酸基位置情報が保たれる利点があり、リン酸化部位の決定精度の向上も期待された。本手法をシロイヌナズナ培養細胞中のプロテオーム (総タンパク質量 200ug) に適用した結果、未処理の場合に比べて多重リン酸化ペプチドの回収が 1.6 倍以上向上し、総計 1,600 個以上の重複のないリン酸化ペプチドの同定に成功した。本手法は培養細胞のような複雑な試料中のリン酸化ペプチドの解析においても有効であることが実証され、より網羅的なリン酸化プロテオーム解析法の構築に役立つものと期待される。

細胞内に発現するリン酸化タンパク質の動態が明らかになれば、細胞の機能を解明する上で非常に有用な知見が得られる。さらにはある刺激、例えば薬物を投与したときにどのようなシグナルの変化が起きるかを知ることができる。本研究をベースに研究開発を進めることで、様々な病気のメカニズムの解明や創薬の発展に寄与したいと京野氏は語った。

(初出: 11 年 8 月 5 日 編集: 高根香織)

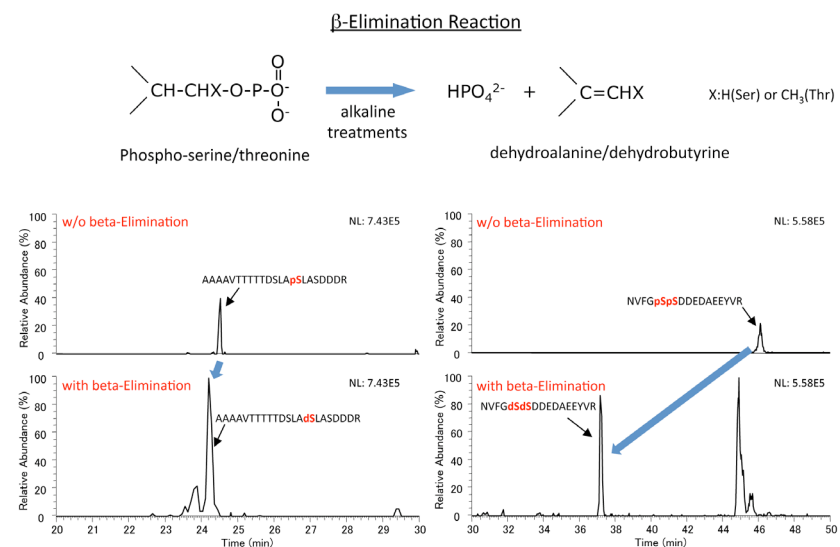


図: 科学的リン酸化ペプチドの脱リン酸化処理

時計遺伝子の発現位相遅れを生み出す ポジティブフィードバック制御の解明

コンピュータシミュレーションと細胞実験で概日時計の仕組みに迫る

Ogawa, Y., Koike, N., Kurosawa, G., Soga, T., Tomita, M. and Tei, H. (2011) Positive Autoregulation Delays the Expression Phase of Mammalian Clock Gene *Per2*. *PLoS ONE*, 6(4), e18663.

多くの生物の体内には、睡眠や覚醒に代表される約 24 時間周期の体内リズムを維持するための「概日時計」と呼ばれる仕組みが備わっている。概日時計は時計遺伝子と呼ばれる遺伝子群により構成され、これらの相互発現制御によって安定なリズムを自律的に刻み続けている。また、環境の光や温度の条件を感知し、リズムを外部環境に同調させる機能も兼ね備えている。

中でも、光は体内リズムを調整するために重要なシグナルである。*Period1* (*Per1*) と *Period2* (*Per2*) は光情報を受容するために必要な時計遺伝子であり、その mRNA とタンパク質の細胞内存在量は約 24 時間周期で振動している。この二つの遺伝子は別の時計遺伝子の産物である CLOCK-BMAL1 タンパク質二量体によって同様に転写活性化されるが、時計中枢における *Per1* と *Per2* の遺伝子の発現位相（タイミング）には約 4 時間の差がある。*Per2* の発現位相のほうが、*Per1* と比べて約 4 時間遅れているのである。この発現位相差を生み出す制御機構を解明すべく、慶應義塾大学大学院政策・メディア研究科博士課程 3 年の小川雪乃氏*らはコンピュータシミュレーションと細胞実験の両者を組み合わせて研究を進めた。

まず、既知の制御関係のみを含んだ概日時計の数値モデルを用いてシミュレーション解析を行ったところ、*Per1* と *Per2* の転写強度や分解速度の差によって位相差が説明しうることが示された。そこで実際に、培養細胞を用いて転写強度と分解速度を測定し、得られた値をパラメータとして数値モデルに適用したが、位相差を再現することはできず、既知の制御関係だけでは観察されている位相差は再現できないことが示された。そこで、位相差を説明する仮説モデルをコンピュータシミュレーションによって検討したところ、*Per1* 転写のネガティブフィードバック制御、もしくは *Per2* 転写のポジティブフィードバック制御を導入することによって、*Per2* の発現が 4 時間遅れる状態を再現できたため、こ

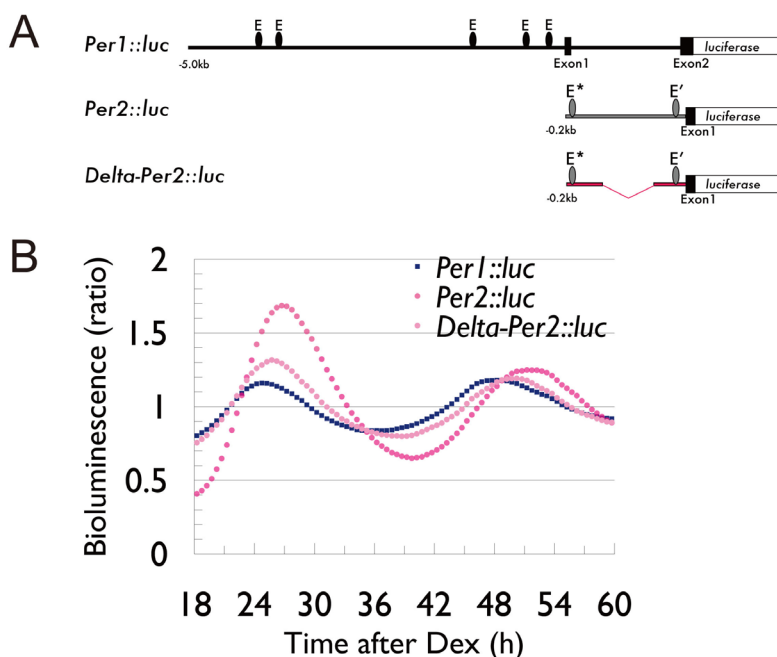
のモデルを細胞実験によってさらに検証した。

その結果、*PER1* ないし *PER2* タンパク質の共発現により、*Per2* 遺伝子の転写のみが強く誘導されるという結果が得られた。つまり、シミュレーションによって提示された二つのモデルのうち、*Per2* 転写のポジティブフィードバック制御の存在が支持された。さらにこのポジティブフィードバック制御がかからないような欠損 *Per2* プロモータの発現振動位相を調べることで、これが野生型 *Per2* プロモータの発現振動位相と比較して約 3 時間前進し、ほぼ *Per1* プロモータの発現振動と同じ位相を示すことを確認した（図）。一連の解析結果により、小川氏らは哺乳類の概日時計機構において、*Per2* 遺伝子の転写にのみ *PER1*/*PER2* タンパク質によるポジティブフィードバック制御がかかっており、このポジティブフィードバック制御が *Per2* の発現位相遅れに寄与していることを世界で初めて示した。

今後、*Per2* 転写のポジティブフィードバック制御が概日時計の光同調機構において果たしている役割について解明を進めることで、哺乳類が昼夜の光環境変化に適応する仕組みの理解が一層深まることが期待される。この論文では、コンピュータシミュレーションと細胞実験の結果を相互にフィードバックして研究を進めることで、未知のメカニズムを解明することができた。コンピュータシミュレーションは低コストで多くの可能性を検討することができ、実験では正確性の高い情報を得ることができる。両者の長所を活かすシステムバイオロジー的研究手法は、蓄積した知識を理解に変えるために今後ますます重要になるだろうと小川氏は語っている。

（初出：11 年 9 月 21 日 編集：喜久田薫）

* 現在は慶應義塾大学医学部解剖学教室 特任助教（2011 年 9 月）



図：A) *Per1*、*Per2*、および欠損型 *Per2* プロモータのレポーター遺伝子の模式図。E, E', E*: E-box, CLOCK-BMAL1 タンパク質二量体が結合する DNA モチーフ。B) 各レポーター遺伝子の振動位相。*Per1::luc* と *Per2::luc* の間には 4 時間の位相差があり、*Delta-Per2::luc* (欠損型) は *Per2::luc* (野生型) に対して約 3 時間の位相前進を示した。

メタボローム測定による 伝統的な生薬成分の分析

漢方の複合的薬効の科学的理解へ

Iino, K., Sugimoto, M., Soga, T. and Tomita, M. (2011) **Profiling of the Charged Metabolites of Traditional Herbal Medicines Using Capillary Electrophoresis Time-of-Flight Mass Spectrometry.** *Metabolomics* (in press).

漢方薬はアジア圏を中心に数千年以上使用されてきた。経験医学に基づく伝統的処方薬であり、近年では西欧圏においてもその使用が広がり効果が注目されている。処方される漢方薬は複数の生薬を組み合わせられており、日本で利用されている生薬だけでも 100 種類以上が登録されている。生薬には、薬草、鉱物、動物などが含まれるが、これらの組み合わせによって薬効を持つ漢方薬のメカニズムに関しては、含有成分の分析が難しいことなどから、まだ不明な点が多い。

従来の典型的な生薬の研究では、1 種または数種のための生理活性物質の測定と機能解析にのみ重点が置かれてきた。しかし、多数に渡る天然物が含まれている生薬をそのような限定的アプローチで評価することは不十分である。さらに、一般に研究対象とされる物質はフラボノイ

ドやステロイドなどの非極性分子であり、湯による抽出が基本である漢方の研究においては親水性である極性分子にも着目する必要がある。

そこで、飯野氏は異なるメーカーから仕入れた生薬の差異の比較、漢方薬とそれを構成する生薬の比較や、そして研究が遅れている生薬中イオン性低分子の網羅的な測定などを、キャピラリー-電気泳動飛行型質量分析装置 (CE-TOFMS) を用いたメタボローム解析により行った。その結果 100 種以上の物質の同定に成功した。これらの物質を生薬毎に分析したところ、当帰芍薬散を構成する 6 種の生薬それぞれが特有の物質群を持つことが示され、それらの物質と生薬の生理作用には関連があることが示唆された。例えば、利尿作用を持つ生薬は、他の生薬に比べ、キサンチン (利尿作用を

持つ) 合成経路上の物質が多く含まれていた。

漢方薬の研究は、薬理作用をもつ特定の物質にのみ焦点を当てて研究されてきた歴史が長い。しかし、このような数種の生理活性物質に関する研究のみでは、生薬の品質評価や漢方医薬の根本にある“患者の全身の調子を整える (バランスをとる)”といった機能の解明が難しい。一方で、本研究のようにメタボローム解析による網羅的な物質の測定を進めていくことで、このような複雑な薬効を解き明かすことができるかもしれない。今後、より多種類の生薬メタボローム解析や、薬効や品質などを含めた解析をすることにより、漢方の複合的薬効の解明や生薬の質の評価を可能にしていきたい、とこれからの意気込みを語る飯野氏に期待したい。(初出: 11 年 9 月 7 日 編集: 喜久田薫)

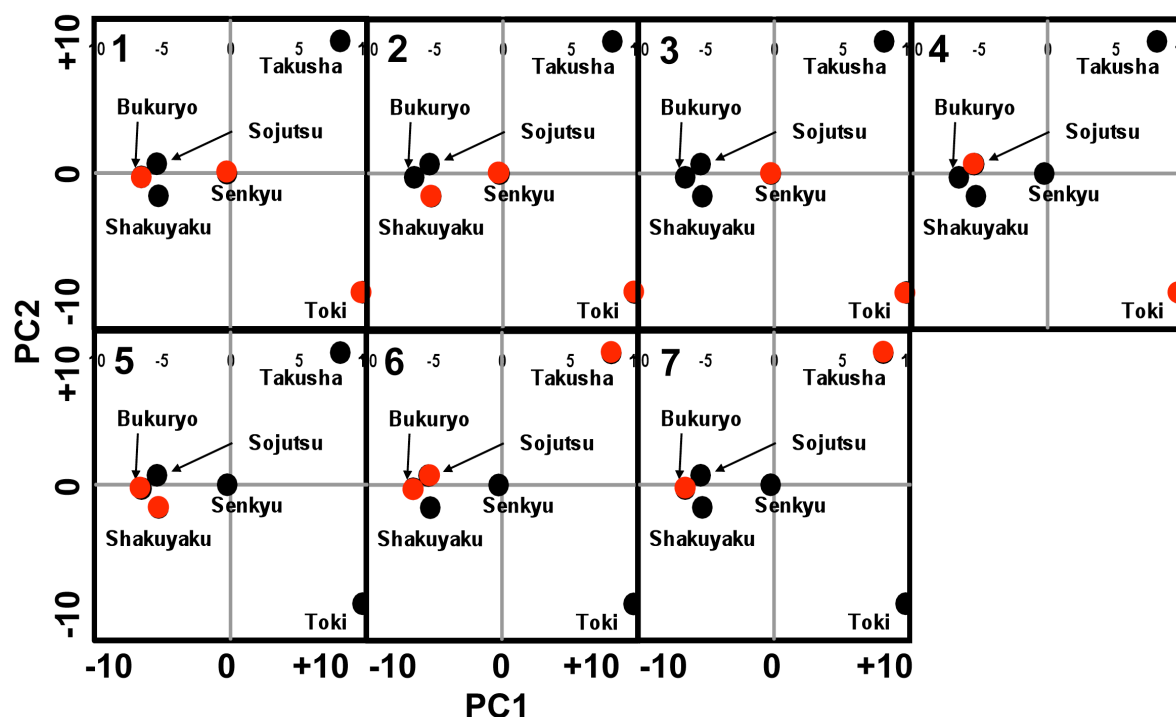


図: 6 種の生薬から検出されたピークのうち、同定された 119 物質による主成分解析を行った。図は第 1、第 2 主成分のスコアプロットを示し、1-7 でそれぞれの薬効を持つと知られている生薬を赤で示した。(1: 筋弛緩作用、2: 鎮静、月経障害改善、3: 駆血、強壮、貧血改善、4: 止痢作用、5: 抗痙攣、6: 利尿作用、7: めまい改善、胃内 停水) 第 1、第 2、第 3 主成分までの累積寄与率はそれぞれ 43.0%、65.9%、83.8% であった。

論文ハイライト 著者紹介



研究テーマ：一般化 GC 非対称性指数による
複製関連の変異・選択圧の定量化

荒川 和晴

現職：慶應義塾大学 先端生命科学研究所 特任講師

趣味：ドライブ、料理、ワイン

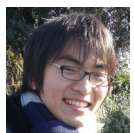
夢：「生命とは何か」という問いに、簡潔かつ本質をついた答えを見つけたい。

一言：面白いこと、やりたいことに向けて積極的に動いていきましょう。

意志をもって動き始めれば、他はあとからついてきます。



研究グループのメンバーと。



研究テーマ：網羅的なセンス - アンチセンス転写産物の発現解析

岡田 祐輝

現職：日本オラクル株式会社 アソシエイトテクニカルサポートエンジニア

趣味：登山、海外旅行、翻訳

夢：日本と世界を橋渡しする仕事をする。

一言：自分一人の力では到底書き上げられる論文ではなく、共著者をはじめとする
沢山の方々の助力のおかげで、成果を報告することができました。今は
アカデミックの分野から離れていますが、あの頃培ったコラボレーション力、
技術力、英語力は今の職場でも役立っています。



エジプトにて。



研究テーマ：高精度かつ高効率なリン酸化タンパク質
同定法の開発

京野 完

現職：慶應義塾大学 先端生命科学研究所 特任助教

趣味：筋トレ、ギター、犬の散歩

夢：質量分析をベースに、これまで見ていなかった事象を解明すること。

一言：鶴岡へ来て、そろそろ5年過ぎようとしています。素晴らしい環境のもとで
研究活動に邁進できたことは、自分にとってかけがえのない財産となりました。
これまで研究活動を支えて下さった皆様に深く感謝致します。



愛犬「ハナコ」と。



研究テーマ：メタボローム測定による伝統的な生薬成分の分析

飯野 慧子

現職：慶應義塾大学 政策・メディア研究科 修士課程1年

趣味：走ること、フットサル、創作料理

夢：世界中に友達を作って、お互いの国の料理を一緒に食べたい。

一言：今後も精進します。



USJにて、研究室同期のメンバーと。



研究テーマ：時計遺伝子の発現位相遅れを生み出す
ポジティブフィードバック制御の解明

小川 雪乃

現職：慶應義塾大学 医学部解剖学教室 特任助教

趣味：食、アイスホッケー

夢：世界に、今よりほんの少しでも多くのハッピーをもたらすこと。

一言：今をいつも頂点と思えるように、日々楽しく幸せに。日々、私たちは睡眠と覚醒を
繰り返し、体内時計と共に暮らしています。生物に備わっている体内時計の仕組み
を知り、人々がより質の高い生活を送るための助けになることを目指しています。



アイスホッケーグループの仲間と。



Assistant professor Kumar Selvarajoo

特任講師
クマール セルバラジュ

専門：Systems Immunology

Towards the understanding of system-level properties of immune response

— Tell us about your current research.

Since joining IAB in April 2006, I have been a co-leader of the Systems Immunology initiative (together with Dr Masa Tsuchiya).

Since molecular interactions within immune cells are inter-connected forming large-scale networks, the study of individual immunological molecule, one at a time, is not sufficient to infer system-level properties of immune response. On the other hand, despite the presence of thousands of different molecules within a cell, it is intriguing to observe deterministic cellular processes such as host-pathogen recognition or the differentiation of hematopoietic stem cells to immune cells. How such networks and processes occur? What guides them? To understand such elementary questions, our projects have been designed to recognize the existence of the law of nature in biology, and to tap them for the elucidation of fundamental behavior of the complex mammalian immune system. Our current results on Toll-like-Receptor (TLR), Tumour Necrosis Factor (TNF)- α , TNF-related apoptosis-inducing ligand (TRAIL) signal transduction, from receptor stimulation to the temporal expression of genes, have shown that the law of signaling flux conservation exists. Using this, we have identified novel properties of complex signaling networks, such as the reason for time delayed activation or enhanced activation of alternative pathways in mutant cells, and these results have been experimentally validated by colleagues from the Keio Medical School. So, unlike the popular believe that signal transduction is highly non-linear and complex, we have shown that their average response follow simple linear rules.

More recently, our large-scale gene expression studies have identified roles for

ubiquitous lowly expressed genes, which are often discarded on the assumption that their expression readout is noisy and unreliable. We achieved our “unexpected” result by the observing that forming genes into groups, before analyzing them, eliminates noise following the inverse square root law (as often used in statistical physics). This led us to show biphasic behavior of whole genome in lipopolysaccharide-stimulate macrophages, i) a local proinflammatory response and ii) a global response consisting of diverse processes. A similar technique, when applied to



immune cell differentiation (HL-60 to neutrophil) process, uncovered the fractal-like behavior of gene ensembles. The collective response of these specific ensembles guides neutrophil differentiation, revealing the presence of “genome vehicle” for cell differentiation. Overall, our pioneering effort in Systems Immunology is shedding light into the existence of governing principles in biology and we hope to continue this exciting research as an integrated team into the future.

— How did you come to the immunology field?

I obtained a direct 4-year Master of Engineering degree in Aerospace from the Imperial College of Science, Technology and Medicine, London (1997). This basically built my fundamental understanding of numerous universal theories, concepts, computations and experimentations related to the aerospace sector.

After spending 3 years in engineering industries, I decided to embark on a PhD degree at the Nanyang Technological University in my home town Singapore. At that time in 2000, I was introduced to research activities at the National Cancer Centre, Singapore, for any joint research projects. After meeting several investigators, I felt that the systemic approaches used in physics and engineering fields can aid in the better understanding of complex biological and cancer processes. As first, decided on a project to understand the regulation of glycolysis in muscle cells and *Trypanosoma brucei*. I found the simplification into formation and depletion terms could be applied successfully to model the dynamic turnover of molecular concentrations of glycolytic metabolites to glucose perturbation. The novel methodology suggested that complex glycolysis regulation could be understood without the requirement of multitude of biochemical parameters which are difficult to obtain in vivo.

Part of my PhD methodology was published as a US patent application which resulted in the formation of a spin-off company, Systome Therapeutics in 2002. I was appointed as the Director of Technology of Systome Therapeutics and was involved in designing and managing the company to use computational methods to identify novel therapeutic targets by systemic interference with biological pathways. Basically, our business plan involved me to direct scientific staff to develop and use systems biology approaches for metabolic disease intervention.

In 2004, upon completion of my PhD, I was invited to join the Bioinformatics Institute (BII), Singapore as a project leader. At BII, my interest



of understanding the regulation of molecular interaction spread towards practical application. I led a small team that modeled the dynamics of i) lipid metabolic pathways in control (normal) and insulin resistance state and ii) the immune signaling response in wildtype and genetic knockouts, using computational approaches. Notably, using linear response approach, without the requirement to determine detailed in vivo parameters, I simulated the signal transduction pathway leading to gene expression of the Toll-like receptor (TLR) 4 stimulation and predicted the existence of novel intermediary steps along one branch of the TLR4 pathways. This prediction was subsequently substantiated to be true by the characterization of biological processes from experimental work (e.g. endocytosis of TLR4 before TRIF activation) from other renowned immunology groups. This result encouraged me to stay focus in immunology.

In 2005, I met Dr Masa Tsuchiya at BII, just as he moved in from the US, and we started to collaborate due to our common interest. We worked on the fundamental reasoning of why simple rules can operate in biology and developed the Non-Integral Connectivity Method, which is a more formalized approach to address the connectivity of biological networks and their response using the law of mass conservation. Our formulation was selected by the Agency for Science, Technology and Research (A*STAR), a lead government agency of Singapore dedicated to fostering world-class scientific research for a US patent application. This work also subsequently became available as a peer reviewed Imperial College journal publication and a book chapter for Humana Press on Systems Biology.

In 2006, I moved here to IAB with Dr Tsuchiya. Although we work in immunology, we are actually investigating the fundamental behaviors of biology.

— What is the impression of IAB?

Several good things are surely apparent here, including excellent group of scientists, students, facilities, and Tomita-san's directorship. Sometimes directors tend to have control over the research projects or focus, but here we have much freedom with no major issue for research funding. On the other hand, I think the communication between faculty members and students can be a problem. I feel that generally students and staffs are too shy or are reluctant to communicate in English, restricting the circle within the Japanese speaking community. People like us who cannot speak fluent Japanese can become isolated because of this reluctance for English-based communication, and we are not able to feel the full pleasure of being a faculty member surrounded with students and staff collaborators. I think this situation needs to change. My mother tongue is not English, and I do not promote my own language. However, I love English language simply because it is a recognized international language. Since, we have foreign students and faculty members here, I wish some changes do happen, and more effort should go in making here a more international institute. The change may not be immediate, but frankly speaking, I wish to see it happen in a few years time.



— Do you have something that you do everyday outside of work?

I like traveling, including driving, going to the mountains, lakes and exploring the nature. I love the four seasons and so photography has also become my major hobby. Others include watching movies, reading news on the Internet especially on politics is also my hobby and passion. I am interested to know how the Japanese government can influence the political and economical situation internationally, for example, the regulation of the rising yen.

— Did you come to Japan with your family?

Yes. I have my wife, Krisvene Kumar and two children, Lucas Kumar and Davisha Kumar. Both my children attend local schools and are very fluent Japanese speakers.

— What would you like to achieve in your future?

I am an ambitious person, and through research, I want to produce tangible things to the society. Since traditional biological approaches are unable to provide comprehensive understanding of dynamic living systems, I believe systems biology approaches are necessary to obtain a fuller picture. Deciphering the fundamental laws in biological systems, for example, will surely help us to identify key molecules, processes and unexpected behaviours, such as, Signaling Flux Redistribution, in proinflammatory disease and cancer. Uncovering these can produce a better shot for controlling diseases processes. Also, a more descriptive role for the lowly expressed genes and insight into the “genome vehicles” during cell differentiation will advance our knowledge especially for the differentiation and proliferation of malignant tissues. Gaining knowledge here, I hope to contribute towards holistic medicine to treat complex diseases. Apart from science and medicine, I also have interest in politics, not so becoming a politician myself, but to become an adviser for some political decisions made in my country. Scientists are trained to think deeply, and I would like to use the resultant knowledge to change the decision making process of politicians, for the sake of the citizens to enjoy a better meaningful life. These are my dreams. Let's make it a reality!!

(Nov. 8th, 2007. Interviewer : Yukino Ogawa
Editor : Taiko Nishino
Photograph : Takeshi Masuda)

NEWS HEADLINE 2010 Dec. - 2011 Oct.

慶大先端研の大学院生ら 文部科学省科学技術政策研究所の「科学技術への顕著な貢献 2010」を受賞

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）の大学院生の菅原潤一君（政策・メディア研究科後期博士課程）と先端生命研卒業生で現在スパイバー株式会社（山形県鶴岡市）の代表取締役社長を務める関山和秀さんが、文部科学省科学技術政策研究所（東京都千代田区、所長 桑原輝隆）の「科学技術への顕著な貢献 2010（ナイスステップな研究者）」に選定されました。「クモ糸の人工合成」の独自技術を開発しそれを基にバイオベンチャーを起業し、山形県鶴岡市を拠点として知的産業振興に貢献したことが評価されたものです。2011 年 1 月 17 日に、文部科学大臣への表敬訪問と記念品の贈呈が予定されています。

[<http://www.iab.keio.ac.jp/jp/content/view/441/73/>] (10.12.17)

血液中の新規酸化ストレスマーカーを発見

慶大先端研の曽我朋義教授、杉本昌弘講師、慶大医学部末松誠教授、山形大医齋藤貴史准教授、河田純男教授、東大病院本間雅助教、荘内病院外科二瓶幸栄医師らのグループは、血液測定によって、9 種類の肝臓疾患（B 型ウイルスキャリア、B 型慢性肝炎、C 型ウイルスキャリア、C 型慢性肝炎、C 型肝硬変、C 型肝細胞がん、薬剤性肝炎、単純性脂肪肝、非アルコール性脂肪肝炎（NASH））および健康者を一度に簡易診断できる方法を開発しました。

[<http://www.iab.keio.ac.jp/jp/content/view/447/73/>] (11.3.10)

高校生研究助手 筆頭著者として日本藻類学会第 35 回大会にて学会発表

平成 23 年 3 月 26 日～30 日、富山大学（富山県富山市）で開催されている日本藻類学会第 35 回大会において、慶大先端研の高校生研究助手である村上司君（山形県立鶴岡中央高等学校 1 年）が、筆頭著者としてまとめた研究成果を学会発表しました。

[<http://www.iab.keio.ac.jp/jp/content/view/451/73/>] (11.3.30)

ノーベル賞志す鶴岡南高生徒 6 名を特別研究生として受け入れ

慶大先端研は、「鶴岡発ノーベル賞級博士育成プロジェクト」をスタートしました。これは「将来、博士号をとってノーベル賞級の研究者になりたい」という大きな夢を持った高校生を「特別研究生」として受け入れて全面的に支援する制度です。今回、特別研究生一期生として入学するのは山形県立鶴岡南高等学校（田中芳昭校長）の 1 年生 3 名と理数科 2 年生 3 名の計 6 名（内女子 2 名）。鶴岡メタボロームキャンパスにおいて入学式を行いました。

[<http://www.iab.keio.ac.jp/jp/content/view/456/73/>] (11.6.16)

第 10 回国際メタボローム学会の開催地が山形県鶴岡市に正式決定される

現在、オーストラリアのケアンズで行われている第 7 回国際メタボローム学会（6 月 27 日～30 日）において、慶大先端研の富田勝所長が基調講演を行い、先端研の医療・環境・食品分野における最新の研究成果を発表しました。また、2014 年の第 10 回国際メタボローム学会の開催地が山形県鶴岡市に正式決定したことが発表されました。

[<http://www.iab.keio.ac.jp/jp/content/view/457/73/>] (11.6.28)

慶大先端研、日新製薬株式会社とバイオマーカー探索の共同研究を開始

慶大先端生命研は、2011 年 9 月より 3 年間、日新製薬株式会社（以下日新製薬、山形県天童市、代表取締役：大石俊樹）とメタボローム解析の共同研究を行うことを発表しました。この共同研究では、がんの早期発見や進行の診断に繋がる新規バイオマーカーを探索する予定です。

[<http://www.iab.keio.ac.jp/jp/content/view/457/73/>] (11.8.31)

将来、博士号をとってノーベル賞級の研究者になりたい！

「鶴岡発ノーベル賞級博士育成プロジェクト」

君たちの情熱を大きく育てたい

生徒諸君、鶴岡で世界的な研究をしよう

「鶴岡発ノーベル賞級博士育成プロジェクト（TNP）」とは、鶴岡でノーベル賞級の研究がしたい！そんなアツイ想いをもちた高校生を支援するプロジェクトです。

本プロジェクトでは、慶應大先端研のスタッフや学生と高校生が協力し、新しいプロジェクトを提案してもらいます。TNP 審査員により優秀で独創的だと認められた研究は実際に慶應義塾大学の設備を使って研究を行うことができます。その研究成果は国内外の学会で発表したり、コンテストに応募します。

さて、現在 TNP では鶴岡南高校の生徒 6 人が意欲的に研究に取り組んでいます。このコーナーではそんな 6 人の生徒を紹介します。



富田 勝
慶應義塾大学
先端生命科学研究所 所長



研究テーマ：THA ラットがもつ NASH に対する耐性の解明

安達 景都

小さな発見を積み重ね自分の研究テーマの答えに近づいていきたい

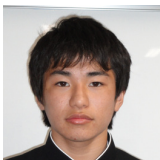
概要：THA ラットと呼ばれる天才ラットが、非アルコール性脂肪肝炎（NASH）に耐性を持っていることが分かっているが、その原因は明らかになっていない。本研究ではメタボローム解析技術を用いて、THA ラットの持つ NASH の耐性の解明を試みている。

趣味：育てている野菜の観察、パン作り、ピアノ

夢：自分の好きな科学の分野で誰かのためになれるようなことをすること、そして沢山の人の興味を持ってもらえるような研究をすることが夢です。

一言：先端研究所で研究できることをとてもうれしく感じています。

この恵まれた環境に感謝し、夢へ一歩踏み出したいです。



研究テーマ：カブトエビの発生と機構の理解

五十嵐 光

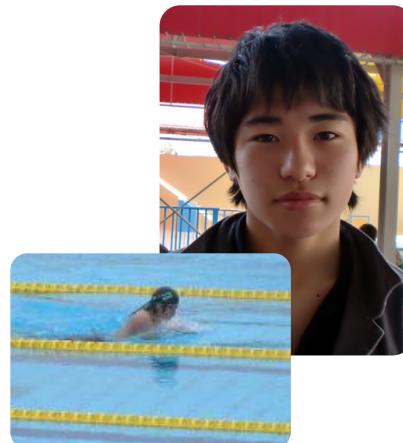
まだ誰も知らないことを自分で発見する

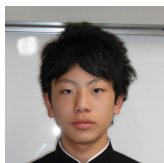
概要：生物の発生に関する研究は古くから行われているが、未だにその全貌は明らかになっていない。本研究では、発生が短時間で劇的に起こるヨーロッパカブトエビに着目した。ヨーロッパカブトエビの初期発生の様子を詳細に観察することで、体のサイズの増加と形態変化のタイミングを考察することを目的としている。

趣味：将棋と水泳（部活）と音楽鑑賞です。Jpop などが好きです。

夢：ノーベル賞クラスの発見をすることです。

一言：まだ高校一年生ですが、皆さんに負けないように自分から努力して研究をがんばっていききたいです！





研究テーマ：ホップポリフェノールの解析

齋藤 元文

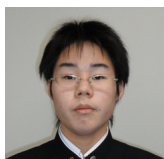
わからないことを積極的に質問し、確かな知識をつけ、研究に活かす

概要：ホップに含まれるポリフェノールが腸管出血性大腸菌 O-157 の毒素を中和することが近年発見された。しかし、現在このポリフェノールはホップからしか発見されていない。そこで本研究ではメタボローム解析技術を用い、このポリフェノールを含有するホップ以外の植物を発見する事を目的とし探索を行っている。

趣味：僕は剣道という武道をやっています。剣道は空手と体操を組み合わせたようなものです。毎週3回練習しています。とても楽しいです。興味を持った人は剣道を実際にやってみてください。

夢：ノーベル賞級の研究成果を出す。

一言：楽しみながら、がんばります。



研究テーマ：メタボローム解析技術を用いた農作物の産地毎の成分比較

南葉 一輝

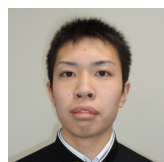
自分ができることを精一杯やって、いい結果を残したい

概要：同じ農作物でも栽培条件によって糖度等が変わる事が知られているが、味に密接に結びついている成分以外の定量的な調査の例は少ない。そこで本研究ではメタボローム解析技術を用い、農作物が産地毎にどのような特徴を持っているのか比較解析を行い調査することを目的としている。

趣味：ゲーム、カードゲーム、アニメ鑑賞

夢：誰もが不可能だと思うことを可能にするような研究をし、成功させること。

一言：この研究をできること、協力して下さる方々への感謝を忘れず研究に打ち込みたい。



研究テーマ：可食植物スベリヒユ（ひょう）の有効活用を目指した成分分析

早坂 亮祐

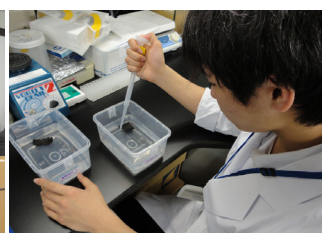
新たな事実を少しでも発見していきたい

概要：一般的には雑草として知られるスベリヒユは、山形県置賜地方では「ひょう」とも呼ばれ食用にされている。この山形県特有の食品に含まれる成分をメタボローム解析によって明らかにし、他県では廃棄されているだけのこの植物の有効活用を考える。

趣味：山散策、野球観戦

夢：自然の様々な問題を解決するための研究をすること。

一言：高校では科学部に所属し、微生物燃料電池の研究をしています。このTNPでいろいろなことを学んでいきたいと思います。どうぞよろしくお願いします。



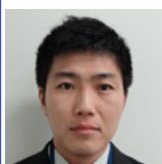
Latest Publications

- Nishito, Y., Osana, Y., Hachiya, T., Popendorf, K., Toyoda, A., Fujiyama, A., Itaya, M. and Sakakibara, Y. (2010) Whole genome assembly of a natto production strain *Bacillus subtilis* natto from very short read data. *BMC Genomics*, **11**, 243.
- Kaneko, S. and Itaya, M. (2010) Designed horizontal transfer of stable giant DNA released from *Escherichia coli*. *J. Biochem.*, **147**(6), 819-822.
- Itaya, M. and Kaneko, S. (2010) Integration of stable extra-cellular DNA released from *Escherichia coli* into the *Bacillus subtilis* genome vector by culture mix method. *Nucleic Acids Res.*, **38**(8), 2551-2557.
- Sakuragawa, T., Hishiki, T., Ueno, Y., Ikeda, S., Soga, T., Yachie, A.K., Kajimura, M. and Suematsu, M. (2010) Hypotaurine is an Energy-Saving Hepatoprotective Compound against Ischemia-Reperfusion Injury of Rat Liver. *J. Clin. Biochem. Nutr.*, **46**(2), 126-134.
- Hayama, H., Nakada, T., Hamaji, T. and Nozaki, H. (2010) Morphology, molecular phylogeny and taxonomy of *Gonium maiaprilis* sp. nov. (Goniaceae, Chlorophyta) from Japan. *Phycologia*, **49**(3), 221-234.
- Matsuzaki, R., Nakada, T., Hara, Y. and Nozaki, H. (2010) Light and electron microscopy and molecular phylogenetic analyses of *Chloromonas pseudoplaturyryncha* (Volvocales, Chlorophyceae). *Phycol. Res.*, **58**(3), 202-209.
- Toya, Y., Ishii, N., Nakahigashi, K., Hirasawa, T., Soga, T., Tomita, M. and Shimizu, K. (2010) 13C-metabolic flux analysis for batch culture of *Escherichia coli* and its *pyk* and *pgi* gene knockout mutants based on mass isotopomer distribution of intracellular metabolites. *Biotechnol. Prog.*, **26**(4), 975-992.
- Kitagawa, M., Ikeda, S., Tashiro, E., Soga, T. and Imoto, M. (2010) Metabolomic Identification of the Target of the Filopodia Protrusion Inhibitor Glucopiericidin A. *Chem Biol.*, **17**(9), 989-998.
- Sugimoto, M., Hirayama, A., Robert, M., Abe, S., Soga, T. and 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.
- Miyamoto-Sato, E., Fujimori, S., Ishizaka, M., Hirai, N., Masuoka, K., Saito, R., Ozawa, Y., Hino, K., Washio, T., Tomita, M., Yamashita, T., Oshikubo, T., Akasaka, H., Sugiyama, J., Matsumoto, Y. and Yanagawa, H. (2010) A Comprehensive Resource of Interacting Protein Regions for Refining Human Transcription Factor Networks. *Electrophoresis*, **5**(2), e9289.
- Aono, E., Baba, T., Ara, T., Nishi, T., Nakamichi, T., Inamoto, E., Toyonaga, H., Hasegawa, M., Takai, Y., Okumura, Y., Baba, M., Tomita, M., Kato, C., Oshima, T., Nakasone, K. and Mori, H. (2010) Complete genome sequence and comparative analysis of *Shewanella violacea*, a psychrophilic and piezophilic bacterium from deep sea floor sediments. *Mol. Biosyst.*, **6**(7), 1216-1226.
- Nakagami, H., Sugiyama, N., Mochida, K., Daudi, A., Yoshida, Y., Toyoda, T., Tomita, M., Ishihama, Y. and Shirasu, K. (2010) Large-scale comparative phosphoproteomics identifies conserved phosphorylation sites in plants. *Plant Physiol.*, **153**(3), 1161-1174.
- Sugimoto, M., Goto, H., Otomo, K., Ito, M., Onuma, H., Suzuki, A., Sugawara, M., Abe, S., Tomita, M. and Soga, T. (2010) Metabolomic Profiles and Sensory Attributes of Edamame under Various Storage Duration and Temperature Conditions. *J. Agric. Food Chem.*, **58**(14), 8418-8425.
- Yachie, A. K., Nishino, T., Shimo, H., Suematsu, M., and Tomita, M. (2010) A Metabolic Model of Human Erythrocytes: Practical Application of the E-Cell Simulation Environment. *J. Biomed. Biotechnol.*, 642420.
- Nakada, T., Tomita, M. and Nozaki, H. (2010) *Volvolina compacta* (Volvocaceae, Chlorophyceae), new to Japan, and its phylogenetic position. *J. Jpn. Bot.*, **85**, 364-369.
- Horiguchi, K., Toi, M., Horiguchi, S., Sugimoto, M., Naito, Y., Hayashi, Y., Ueno, T., Ohno, S., Funata, N., Kuroi, K., Tomita, M. and Eishi, Y. (2010) Predictive value of CD24 and CD44 for neoadjuvant chemotherapy response and prognosis in primary breast cancer patients. *J. Med. Dent. Sci.*, **57**(2), 165-175.
- Toya, Y., Kono, N., Arakawa, K. and Tomita, M. (2011) Metabolic flux analysis and visualization. *J. Proteome Res.*, **10**(8), 3313-3323.
- Yachie, N., Saito, R., Sugiyama, N., Tomita, M. and Ishihama, Y. (2011) Integrative features of the yeast phosphoproteome and protein-protein interaction map. *PLoS Comput. Biol.*, **7**(1), e1001064.
- Kono, N., Arakawa, K. and Tomita, M. (2011) Comprehensive prediction of chromosome dimer resolution sites in bacterial genomes. *BMC Genomics*, **12**(1), 19.
- Yoshida, S., Imoto, J., Minato, T., Oouchi, R., Kamada, Y., Tomita, M., Soga, T. and Yoshimoto, H. (2011) A novel mechanism regulates H(2) S and SO(2) production in *Saccharomyces cerevisiae*. *Yeast*, **28**(2), 109-121.
- Iino, K., Sugimoto, M., Soga, T., and Tomita, M. (2011) Profiling of the Charged Metabolites of Traditional Herbal Medicines Using Capillary Electrophoresis Time-of-Flight Mass Spectrometry. *Metabolomics*, (in press).
- Nozaki, T., Yachie, N., Ogawa, R., Saito, R. and Tomita, M. (2011) Computational analysis suggests a highly bendable, fragile structure for nucleosomal DNA. *Gene*, **476**(1-2), 10-14.
- Ogawa, Y., Koike, N., Kurosawa, G., Soga, T., Tomita, M. and Tei, H. (2011) Positive Autoregulation Delays the Expression Phase of Mammalian Clock Gene *Per2*. *PLoS ONE*, **6**(4), e18663.
- Selvarajoo, K. (2011) Macroscopic law of conservation revealed in the population dynamics of Toll-like receptor signaling. *Cell Commun. Signal.*, **9**(9).
- Nakada, T. and Tomita, M. (2011) *Chlamydomonas neoplanoxenoxena* nom. nov. and its unique phylogenetic position within Volvocales (Chlorophyceae). *Phycological Research*, **59**(3), 194-199.
- Murray, B.D., Haynes, K. and Tomita, M. (2011) Redox Regulation in Respiring *Saccharomyces cerevisiae*. *Biochim. Biophys. Acta.*, **1810**(10), 945-958.
- Ooga, T., Sato, H., Nagashima, A., Sasaki, K., Tomita, M., Soga T. and Ohashi, Y. (2011) Metabolomic Anatomy of Animal Model Revealing Homeostatic Imbalances in Dyslipidemia. *Y. Mol. BioSyst.*, **7**, 1217-1223.
- Oshita, K., Arakawa, K. and Tomita, M. (2011) KBWS: an EMBOSS associated package for accessing bioinformatics webservices. *Source Code Biol. Med.*, **6**, 8.
- Komasa, M., Fujishima, K., Hiraoka, K., Shinhara, A., Lee, B.S., Tomita, M. and Kanai, A. (2011) A screening system for artificial small RNAs that inhibit the growth of *Escherichia coli*. *J. Biochem.*, **150**(3), 289-294.
- Helmy, M., Tomita, M. and Ishihama, Y. (2011) OryzaPG-DB: rice proteome database based on shotgun proteogenomics. *BMC Plant Biol.*, **11**, 13.
- Saito, R., Kohno, K., Okada, Y., Osada, Y., Numata, K., Kohama, C., Watanabe, K., Nakaoka, H., Yamamoto, N., Kanai, A., Yasue, H., Murata, S., Abe, K., Tomita, M., Ohkohchi, N. and Kiyosawa, H. (2011) Comprehensive expressional analyses of antisense transcripts in colon cancer tissues using artificial antisense probes. *BMC Med Genomics*, **4**, 42.
- Takane, K. and Kanai, A. (2011) Vertebrate Virus-Encoded MicroRNAs and Their Sequence Conservation. *Jpn. J. Infect. Dis.*, **64**(5), 357-66.
- Nozaki, T., Yachie, N., Ogawa, R., Kratz, A., Saito, R. and Tomita, M. (2011) Tight associations between transcription promoter type and epigenetic variation in histone positioning and modification. *BMC Genomics*, **12**, 416.
- Shinhara, A., Matsui, M., Hiraoka, K., Nomura, W., Hirano, R., Nakahigashi, K., Tomita, M., Mori, H. and Kanai, A. (2011) Deep sequencing reveals as-yet-undiscovered small RNAs in *Escherichia coli*. *BMC Genomics*, **12**, 428.
- Sugimoto, M., Wong, D.T., Hirayama, A., Soga, T. and Tomita, M. (2011) Capillary electrophoresis mass spectrometry-based saliva metabolomics identified oral, breast and pancreatic cancer-specific profiles. *Metabolomics*, **6**(1), 78-95.
- Soga, T., Sugimoto, M., Honma, M., Mori, M., Igarashi, K., Kashikura, K., Ikeda, S., Hirayama, A., Yamamoto, T., Yoshida, H., Otsuka, M., Tsuji, S., Yatomi, Y., Sakuragawa, T., Watanabe, H., Nihei, K., Saito, T., Kawata, S., Suzuki, H., Tomita, M. and Suematsu, M. (2011) Serum metabolomics reveals γ -glutamyl dipeptides as biomarkers for discrimination among different forms of liver disease. *J. Hepatol.*, **55**(4), 896-905.

慶應義塾大学先端生命科学研究所@鶴岡

2011 年度新規スタッフ

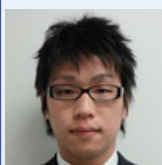
Here we introduce our new faces.

**明石 寛道** / メタボローム棟

4月よりお世話になります明石と申します。最近、運動から遠ざかっています。たまに動かせば筋肉痛が1週間もとれなかったりと、ある境界線を越えようとしている自分に気づいたこの頃です。どうぞよろしくお願い致します。

**阿部 香織** / メタボローム棟

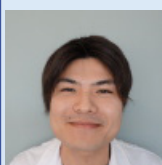
この度、技術員として仕事させていただくことになりました。学生時代から興味深かった食品化学をはじめ、未知の研究分野に携わることができ、大変嬉しく思います。どうぞよろしくお願い申し上げます。

**阿部 弘** / メタボローム棟

この場を借りて、私は嫁の募集を宣言します!!!って言うのは冗談で、仕事はわからないことが多く大変ですが、頑張っていきたいと思っておりますのでよろしくお願い致します。

**五十嵐 小織** / センター棟

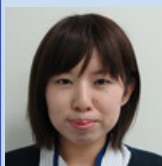
先日手相を見てもらったところ、「創意工夫」の線があるそうです。是非その能力を研究支援に役立てていきたいと思っておりますので、どうぞよろしくお願い致します。

**池田 幸樹** / ラボ棟

小学校で初めて提出した自由研究は「タコとイカのちがいは？」です。あまりの詳細さに担任から将来を悲観されましたが、なんとかここまで大きくなりました。将来はインディ・ジョーンズ博士のような研究者になりたいです。不束者ですがこれからもよろしく致します。

**伊藤 静香** / メタボローム棟

毎日が新たな発見でたのしくお仕事させていただいています。まだまだ未熟な一年生ですが、いつか一人前の技術員になれる日がくると信じ、頑張っていこうと思っておりますのでみなさまぜひぜひご指導ねがいます！

**加藤 三穂** / メタボローム棟

さまざまなことに挑戦したい!と思い保育士から一転、慶應義塾大学で働いております。まだまだとまどうことはたくさんありますが、おかげさまで楽しくすごしています。子供が大好きなので、休日の保育は有料でうけたまわります(笑)これからもよろしくお願い致します。

**加藤 啓子** / メタボローム棟

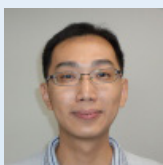
まだまだ解らない事だらけですが、精一杯頑張ります!!これからもよろしくお願い致します。

**斉藤 佳苗** / メタボローム棟

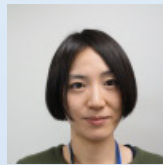
4月にこちらで働かせていただくことになる前は7年間専業主婦をしており、化学や実験などとは程遠い生活でした。4か月たった今もまだてんやわんやしておりますが、難しい分だけ一つ一つ覚えていく過程がとても楽しいです。皆様、どうぞよろしくお願い致します。

**齋藤 貴子** / からだ館

からだ館で地域の皆さんのためにがんについての情報を中心に発信したり、相談業務などを行っています。経験豊富なスタッフの方々に支えられ、今は早く一人前になれるように奮闘中です。宜しくお願い致します。

**Cheng Kian Kai** / ラボ棟

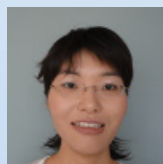
I joined IAB family in June, currently working on *E. coli* metabolomics. It is hoped that I could contribute to the continuous success of IAB.

**中村 望** / センター棟

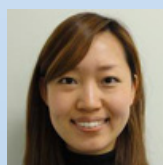
分からない事ばかりですが早く仕事を覚え、しっかり丁寧に働けるようになっております。どうぞよろしくお願い致します。

**難波 和美** / 致道ライブラリー

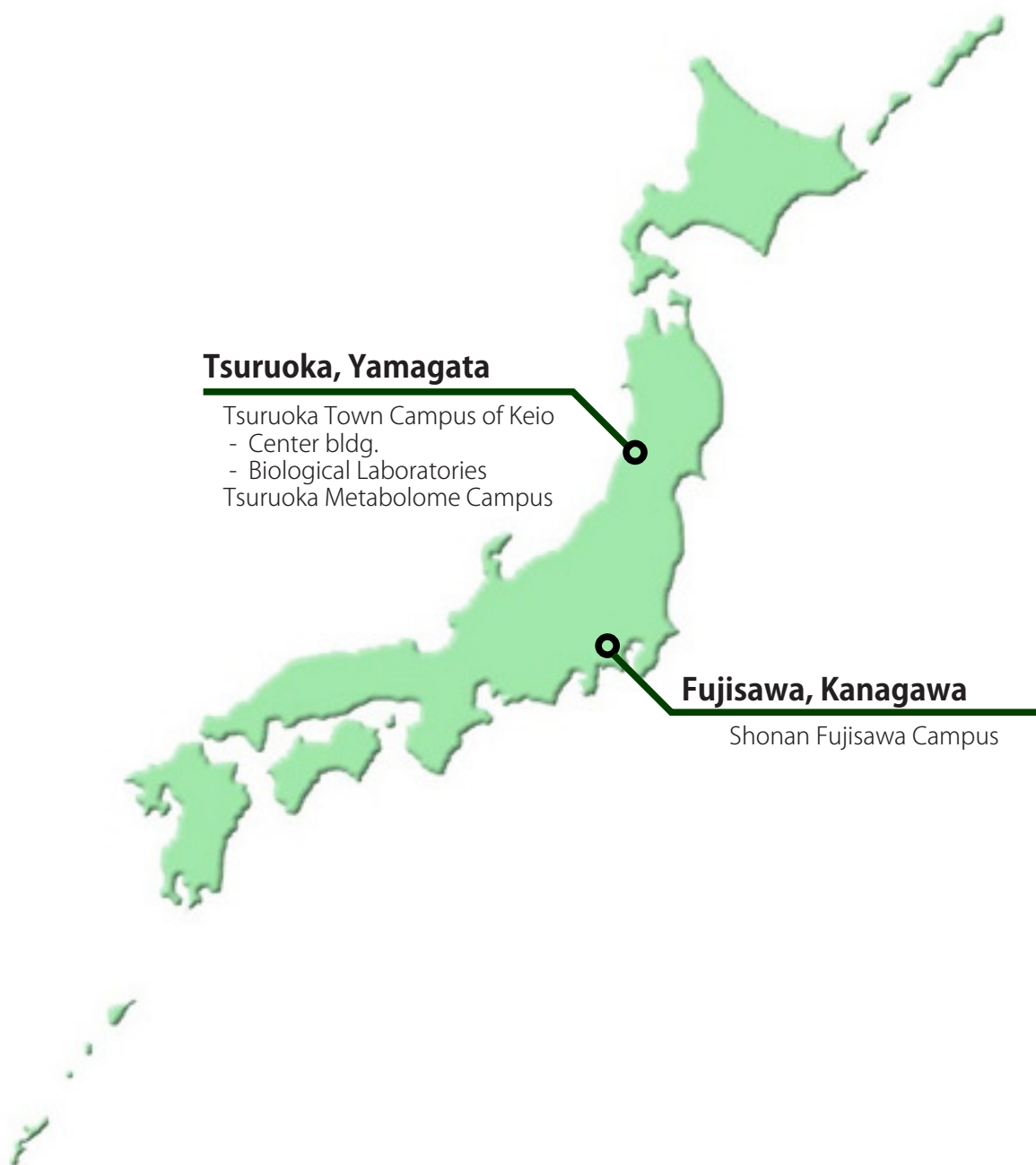
献血がしたくてよく行くのですが、血管が細かなりの確率でできません。太くて丈夫な血管に憧れています。どうぞよろしくお願い致します。

**野呂 絵美子** / ラボ棟

今年4月からRNAグループでお世話になっている野呂絵美子です。ラボでの実験も鶴岡での暮らしも発見と驚きの毎日です。これらの魅力に負けぬよう、日々学習し邁進できればと考えています。どうぞ、よろしくお願い致します。

**丸山 由貴** / メタボローム棟

ライオン株式会社から参りました丸山由貴と申します。1年間という短い期間ですが、できるだけ多くのことを学び、できるだけ多くの皆さんと仲良くなりたいと思っています!どうぞよろしくお願い致します。



Tsuruoka, Yamagata

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

Fujisawa, Kanagawa

Shonan Fujisawa Campus



Institute for
Advanced Biosciences
Keio University

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