

KEIO IAB RESEARCH DIGEST

VOL
06

SPRING
2012

RESEARCH HIGHLIGHT

- »細胞内タンパク質（プロテオーム）の大規模定量法の確立
- »RNA 分解酵素における DNA 鎖と RNA 鎖との違いを区別する領域
- »誰も考えなかった大腸菌溶液での安定な細胞外核酸
- »環状バクテリアゲノムにおける複製終結点の網羅的予測
- »バイオインフォマティクスにおける Web サービスアクセスのための EMBOSS パッケージ

RESEARCHER INTERVIEW

第10回 **マルタン ロベール** 特任講師（生化学・メタボロミクス・プロテオミクス・システム細胞生物学）
大腸菌の細胞内の働きをシステムとして理解する。

細胞内タンパク質（プロテオーム）の大規模定量法の確立

細胞種・培養条件による制限を受けない普遍的な定量法

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.

質量分析計を用いたタンパク質の大規模解析（プロテオーム解析）において、SILAC (Stable Isotope Labeling by Amino acids in Cell culture) 法はいまや最も実用的かつ正確なタンパク質定量法として確立されつつある。SILAC 法とは、細胞中のタンパク質を質量の異なるアミノ酸で標識することにより、数千個ものタンパク質の大規模な定量を可能にする手法である。例えば細胞に刺激（増殖因子、薬剤、紫外線など）を与えた時と与えていない時の細胞内のタンパク質発現量を比較したい時に SILAC 法が利用されている。SILAC 法は 2002 年の最初の報告以来すでに 1,000 回以上も引用されていることや、一流学術誌である *Science* 誌や *Nature Methods* 誌において近年注目すべき技術としてハイライトされていることから、その汎用性と重要性がうかがえる。

一方で SILAC 法における種々の重要な問題も依然残されている。SILAC 法では、【通常アミノ酸】と【安定同位体で標識したアミノ酸】を代謝によってそれぞれ比較したい細胞に取り込ませる必

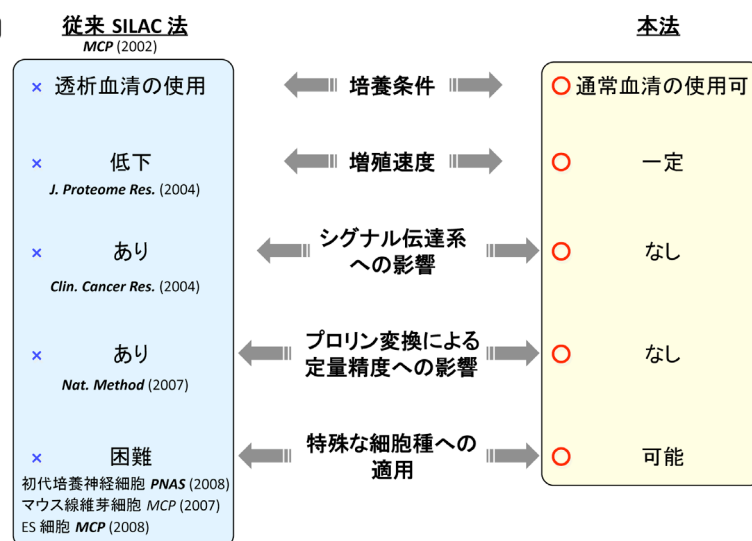
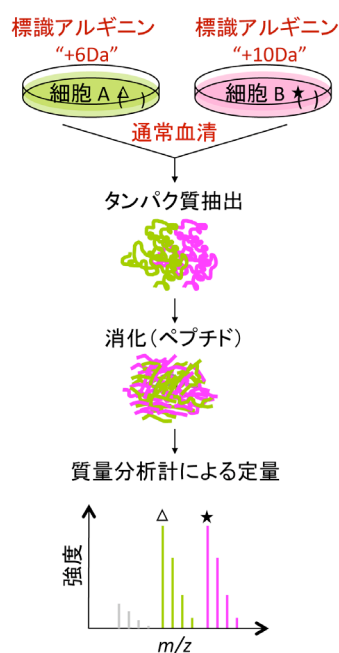
要がある。ここで重要なのは、【安定同位体で標識したアミノ酸】を取り込ませる細胞において、タンパク質中の特定のアミノ酸を標識アミノ酸に完全に置換させることが必須であることだ。この時に置換が不十分であると、正確な定量が行えないからである。このような理由により、培地に通常アミノ酸が入っていない状態、つまり通常アミノ酸を除去した透析血清を細胞培養時に使用しなければならず、これが細胞種によっては細胞の増殖や状態に影響を与えることが報告されている（図 2 参照）。例えば、マウス線維芽細胞 3T3-L1 は透析血清下では脂肪細胞に分化できず、SILAC 法が適用できない。また、神経細胞や血液細胞などの非分裂系細胞に対しては標識が不完全となるため SILAC 法の適用が原理的に困難である。ヒト ES 細胞もその特殊な培養系（マウスフィーダー細胞との共培養）に起因する不完全標識の問題が指摘されている。

当時博士課程 3 年であった今見考志氏は、上述の問題点を全て解決する簡便かつどのような細胞種・培養系にも適

用できる普遍的な定量法を確立した。本手法のポイントは、比較・定量すべき細胞群のそれぞれに対して質量の異なる安定同位体アミノ酸（例えばアルギニン “+6” とアルギニン “+10”）で標識する点と通常血清を用いる点である（図 1）。この場合、どちらの細胞も通常アミノ酸と安定同位体アミノ酸を同じ割合で取り込むため、たとえ細胞への標識が不完全でも質量スペクトル中の標識されたピークのみに着目し、それらを比較することで正確な定量が可能となる。図 2 に本法の利点を集約した。

本法の発想はいたってシンプルでありコロブスの卵のようであるが、論文発表以来 SILAC 法の適用が困難であった植物細胞 (*Plant Cell*. 5. 1701-5. 2011) や初代培養ニューロン (*J Proteome Res.* 10. 2546-54. 2011) に今見氏らの手法は応用されており、プロテオーム分野の発展に大きな貢献を果たしている。今後も様々なプロテオーム解析に応用されることを強く望んでいる、と今見氏は目を輝かせた。

（初出：11 年 10 月 24 日 編集：高根香織）



RNA 分解酵素における DNA 鎖と RNA 鎖との違いを区別する領域

構造が類似しながらも基質が異なるタンパク質の比較解析

Kitamura, S., Fujishima, K., Sato, A., Tsuchiya, D., Tomita, M. and Kanai, A. (2010) **Characterization of RNase HII substrate recognition using RNase HII-Argonaute chimeric enzymes from *Pyrococcus furiosus***. *Biochem. J.*, **426**(3), 337-344.

タンパク質はアミノ酸が重合したものである。一般的に類似したアミノ酸配列を持つタンパク質どうしは構造もまた似ている。一方、アミノ酸配列を比較した時にはほとんど相同性が見られないのに、その立体構造が酷似していることもある。例えば、RNase H と Argonaute(Ago) タンパク質 (そのなかの PIWI ドメイン) の間にはアミノ酸配列からは想像できなかった構造の類似性がある。ここで、RNase H は、DNA 複製時における不連続の短い DNA 断片 (岡崎フラグメント) に見られるような、DNA 鎖と RNA 鎖がハイブリッドを形成した領域の RNA 鎖を分解する酵素である。また、Ago は 遺伝子発現を制御する RNA 干渉に関わる主要な因子の一つであり、2 本鎖 RNA 分子を認識して、その RNA を分解するタンパク質である。このように、構造が類似しながらも基質が若干異なるタンパク質の比較解析は、タンパク質の機能ドメインの役割を明らかにする上で有用であると考えられる。そこで、北村さや香氏は、超好熱性の

古細菌 (アーキア) である *Pyrococcus furiosus* にはこの両方のタンパク質 (*Pf*-RNase HII と *Pf*-Ago) が存在することに着目し、これらのタンパク質それぞれの部分から構成されるキメラ分子を解析すれば、RNA と DNA とを区別するような領域が分かるのではないかと考えた。

実験の結果、いくつか思いがけないことが起こった。まず、*Pf*-RNase HII 自身が DNA/RNA ハイブリッドだけでなく、2 本鎖 RNA を切断した。これは Mn²⁺ イオン依存に観察された。そして、*Pf*-Ago の方はどちらかといえば RNA より DNA により親和性があった。そこで、2 種のタンパク質間ではなく、そもそも *pf*-RNase HII 上で RNA/DNA ハイブリッドと 2 本鎖 RNA を区別する領域を明らかにすることに目的を変え、キメラタンパク質の解析から、その候補アミノ酸残基を推定することが出来た (図)。図中には *Pf*-RNase HII 上で、特に 2 本鎖 RNA の切断に重要であったアミノ酸残基を示している。すな

わち、R113 (青) と D110 (黄) を *Pf*-Ago タイプのアミノ酸に置換すると 2 本鎖 RNA の切断活性が著しく阻害されたが、DNA/RNA ハイブリッドのそれに変化がなかった。これは、変異体で活性そのものがなくなったのではなく、2 本鎖 RNA を認識しなくなったのだと考えられる。この領域が面白いのは、切断活性そのものに必要な領域 (赤) が接している RNA 鎖とは逆鎖にあたる鎖にしか、同領域は接することが出来ない点である。つまり、この領域で基質の RNA/DNA ハイブリッドと 2 本鎖 RNA を区別していることが考えられる。このような方法の応用性は高いと考えられ、アミノ酸配列が異なり、立体構造が似ているようなタンパク質のペアを比べることにより、そのタンパク質のファミリー間のみの比較では分からなかったような、新しい活性に関わる領域を決めていくことが出来ると期待される。

(初出: 11 年 12 月 7 日 編集: 喜久田薫)

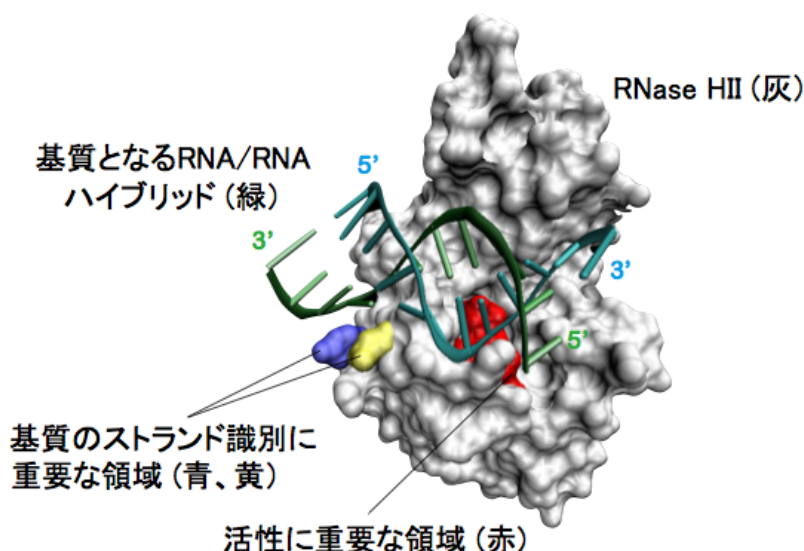


図. アーキア RNase HII と基質となる RNA/RNA ハイブリッドとの立体構造モデル。RNA 切断活性に必要な RNase HII 上の領域 (赤) が、切断される RNA 鎖に接しているのに対して、基質のストランド (鎖) 識別に関わる RNase HII 上の領域 (青、黄) は、逆鎖側に接していることに注意。

誰も考えなかった 大腸菌溶液での安定な細胞外核酸

ゲノム構築法への応用と水平伝播での役割解明にむけて

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.

遺伝子工学、ゲノム工学では、大腸菌で組換え DNA を調製することから始まる。大腸菌では遺伝子操作系が完備しており、短い DNA なら問題なく調製できるが、巨大な DNA の扱いは不得手である。従って、ゲノム全体 (>500 kbp) のような巨大 DNA のクローニング操作では、現状では枯草菌、酵母のような特殊な宿主を利用しなければならない。枯草菌、酵母での巨大 DNA (= ゲノム DNA) のクローニング操作は、実際には図に示したように分割設計した小型 DNA (ドミノ DNA) をつなぎ合わせて再構築する。しかもこの分割 DNA は大腸菌で用意できる範囲で試されており、比較的大きな DNA (約 100 kbp 程度) でも BAC (Bacterial artificial chromosome) と呼ばれるプラスミドベクターで準備できる。ドミノ DNA は、大腸菌を破壊して生化学的な精製ステップを経て、最終的に試験管 (マイクロチューブ) に純度の高い DNA 溶液として取り出すのが一般的である。

大腸菌からプラスミド DNA を精製する一般的な手法とは全く別の手法を著者らは発見し、先行論文で報告した (1)。ラムダファージが溶源化した大腸菌を一定時間高温 (37 ~ 42°C) にさらすだけでラムダファージが誘導され、大腸菌は溶けて (溶菌) 死滅する。ラムダファージで内部から破壊された大腸菌では、ゲノムもプラスミドも核酸分解酵素にさらされて分解すると誰もが考えていたが、プラスミドだけは溶液中に出てくるにもかかわらず安定に存在するという驚くべき発見であった。大腸菌が溶菌して培養液中に放出されたプラスミド (細胞外核酸)、はそのまま枯草菌の通常の形質転換操作に用いることができるほど高品質であった。ラムダファージが溶源化した大腸菌にプラスミドを導入して、プラスミド DNA が必要なときには、大腸菌を 2 時間高温にさらして溶菌して細胞外核酸にするだけというきわめてシンプルな手法は、DNA を精製するための生化学試薬やマイクロチューブ、遠心機等の設備は一切不要である。しかも DNA

のサイズが BAC ドミノで扱う程の大きさ (100 kbp 以上) にも十分適用できることを示した。

このサイズの DNA は高分子の鎖であるがゆえに物理的に擦り切れやすく、純粋な DNA 溶液を得ることが難しい。従って BAC ドミノ DNA を調製すること自体が技術的なネックになっており、このステップが容易になれば、ドミノを連続して繋げて元のゲノムを再構築する手法は大幅に楽になる。本論文では、この細胞外核酸の発見をドミノ法によるゲノム構築手法 (図) への応用へと展開させた。小さな DNA はもちろんのこと、100 kbp を超える巨大な BAC ドミノでも、大腸菌を高温に 2 時間さらすだけでドミノ DNA を細胞外核酸として放出させ、共存させた枯草菌に取り込ませてゲノムにまで組み込む過程を実証した。ゲノム丸ごと再構築の手法の迅速化と簡便化の可能性が示されたと考えている。

技術的な内容に加えて、本論文はもう一つ重要な生物学的な内容を示唆している。ラムダ溶源大腸菌が高温で溶菌し保持していたプラスミド DNA が細胞外に放出され、近くにいる枯草菌に移動する現象、つまり DNA が大腸菌から枯草菌へと種を越えて移動する現象である。このような DNA (遺伝子) の移動は自然界では頻繁に見られ、遺伝子の水平伝播 (HGT: Horizontal Gene Transfer) と総括して呼ばれる。細胞外で核酸が安

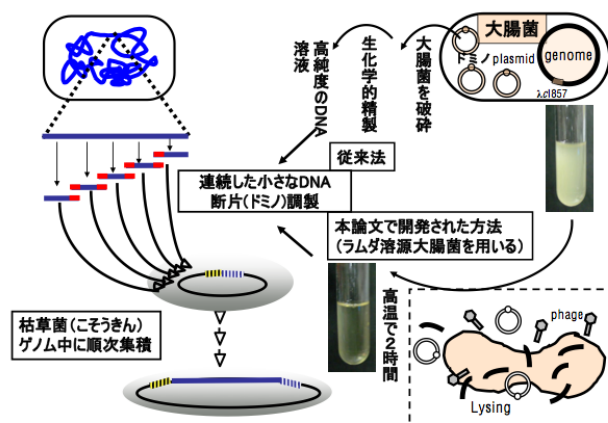
定に存在することは大変重要な発見であり、本手法では、大腸菌、枯草菌の培養以外の操作はしていないので、その意味では遺伝子水平伝播の一形態を実験室レベルで確立したと考えている。最近、動物細胞でも微生物でも高分子核酸 (DNA、RNA) は細胞外で従来考えられた以上に安定に存在して機能を持つとの報告がなされ、それらは機能的な細胞外核酸 (functional extra-cellular nucleic acids) との呼称で新たな研究分野になりつつある (2)。

このように、本論文の内容は単なる技術的な側面だけではなく、自然で頻繁に生じている微生物間での水平伝播の機構にまで言及できるほどの内容を含んでいる。この発見を突破口に、細胞外核酸を大腸菌→枯草菌への移動だけに限らず、微生物間での DNA 移動に拡張して調べる手法を示したエポック的な論文とも位置づけられる。

(1) Kaneko, S. and Itaya, M. (2010) Designed horizontal transfer of stable giant DNA released from *Escherichia coli*. *J. Biochemistry*. 147, 819-822.

(2) Kaneko, S. and Itaya, M. (2010) Stable extracellular DNA: a novel substrate for genetic engineering that mimics horizontal gene transfer in nature. *Nucleic Acids and Molecular Biology*. 25, 39-53.

(初出: 11 年 12 月 7 日 編集: 喜久田薫)



環状バクテリアゲノムにおける複製終結点の網羅的予測

DNA の複製終結と *dif* 配列の関係性を解き明かす手がかりに

Kono, N., Arakawa, K. and Tomita, M. (2011) **Comprehensive prediction of chromosome dimer resolution sites in bacterial genomes.** *BMC Genomics*, 12(1), 19.

生物はみな、細胞内に染色体という遺伝情報を担う物質を持っているが、ヒトやマウスなどの真核生物の染色体の形状は線状であるのに対し、多くのバクテリアのそれは輪っか状（環状）である。このような環状ゲノムには複製開始・終結点が正反対に位置し、この他にもさまざまな極性が存在する。例えば遺伝子の向きの偏り、DNA 塩基組成の偏りなどである。このような環状ゲノムの極性はバクテリア特有の複製機構によって形づくられていて、一点の複製開始点から左右に複製が進む時に、それぞれが二本ある DNA の異なる鎖を鋳型としていることに由来している。

このような極性はほとんど全てのバクテリアゲノムに見られるため、塩基組成の対称性、特にグアニン (G) とシトシン (C) の偏り (GC skew) を利用して、複製開始点・終結点をコンピュータ解析により予測する方法がこれまでに開発され、多くのゲノムプロジェクトで活用されてきた。実験で複製開始・終結点を同定するには大きなコストがかかるため、情報学的手法を用いた予測は簡便かつ有効な代替手法である。しかし、複製開始点についてはこのような方法で非常に正

確に予測が可能な一方で、そもそも複製がどのように終結するか、どこで終結するのか、ということに関しては未知な部分が多い。

そこで、博士課程の河野暢明氏は、複製終結点近辺に位置する *dif* 配列に着目した。*dif* 配列は複製終結の際に二量体の環状ゲノムを二つの娘 DNA に分割する酵素の標的配列であり、多くのゲノムで GC skew によって予測される複製終結点の近傍に位置することが示唆されている。この *dif* 配列はバクテリアに幅広く存在が示唆されているものの、その配列の多様性から正確な予測や同定が困難であったが、河野氏はバクテリアの進化を擬似的に辿りながらこの配列を予測する手法を考案することで、641 種・715 染色体での *dif* 配列の予測に成功した。次に、得られた *dif* 配列の位置情報をもとに、ゲノム塩基組成の極性と位置関係を 2 つの観点から解析した。まず (1) *dif* 配列と GC skew シフトポイント (極性によって予測される終結点) の位置の比較を行った結果、二点のゲノム上の位置は相関していることがわかった (図 A)。次に (2) 両者の間の距離と、ゲノム中の極性の強さを定量的に評価す

る手法である GCSI (「バクテリアゲノムの複製による選択度合いを定量化」を参照) を比較したが、相関が見られなかった (図 B)。もしも複製が *dif* で起きているならば、ゲノムの極性が強ければ強い程、その極点は *dif* に近づくはずである。つまり、複製終結は常に *dif* の近くで起きているものの、厳格に *dif* 自体で起きているのではない、という可能性を示している。

今回、河野氏は多種のバクテリアにおいて *dif* 配列を予測することに成功している。*dif* 配列は二量体環状ゲノムを分割する酵素の標的となっていることから、染色体分割メカニズムを解明する上で今後有用な情報となるだろう。複製や分裂といった機構は生命にとって最も根源的な能力である自己複製能に欠かせない仕組みであり、この解明は生命のありかたを知る上で根源的であるだけでなく、有用な細菌を効率良く増やし物質生産に応用するためにも役立つ可能性がある。複雑なバクテリアの複製メカニズムを解明するための更なる研究が望まれる。

(初出: 11 年 11 月 18 日 編集: 高根香織)

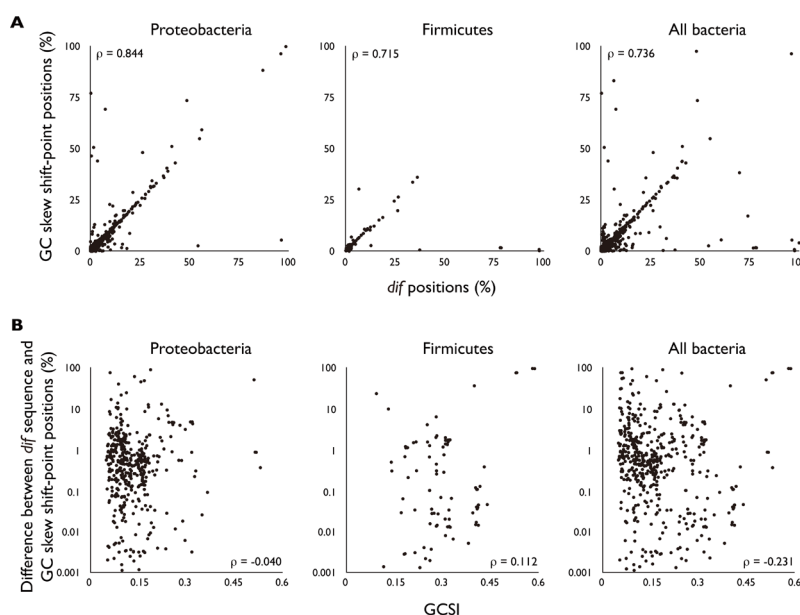


図: *dif* 配列の位置と GC skew シフトポイントの関連性

バイオインフォマティクスにおける Web サービス アクセスのための EMOSS パッケージ

既存の解析環境に Web サービスを安定的に連携させる新規ツール「KBWS」の開発

Oshita, K., Arakawa, K. and Tomita, M. (2011) KBWS: an EMOSS associated package for accessing bioinformatics web services, *Source Code Biol. Med.*, **6**, 8.

バイオインフォマティクスの分野では、数千のデータベースや約 1500 もの解析ツールがインターネット上で公開されており、研究者はそれらを自由に利用することが可能である。このような Web サービスを活用することで、研究者は煩雑なツールのインストールやメンテナンスを意識することなく、計算資源が豊富なサーバを用いて効率よく解析を行うことができる。

生物学の実験では、遠心機や PCR や DNA シーケンサーなどの装置とさまざまな試薬を組み合わせで一連の研究を行うが、その一連の手順を記録したものが一般的に実験の「プロトコル」と呼ばれる。バイオインフォマティクス研究も同様にさまざまなツールやデータベースを組み合わせで行われるが、このような一連の流れの記述は「ワークフロー」と呼ばれる。このようなワークフローを構築するためにはあるツールの出力結果が他のツールの入力データとして適切な形式である必要があり、そのためにツール間の相互運用性を高めることが近年バイオインフォマティクスソフトウェア開発における中心的課題の一つと位置づけられている。このために、Web サービスにおいては、ユーザの目的に合致したサービスを効率よく発見するための仕組みの開発や、入出力形式の統一化などが国際的な連携の上で進められている。

一方で、現状ではバイオインフォマティクス研究における一連の解析が全て Web サービスのみを用いて行えるわけではなく、実際にはこれらのサービスを如何にしてローカルな計算機環境と連携させていくかが重要となる。そこで、政策・メディア研究科修士課程の太下氏らは、数百のツールを内包し、非常に多くの研究者に使われているバイオインフォマティクスパッケージである European Molecular Biology Open Software Suite (EMOSS) に着目した。配列解析用 UNIX コマンドラインツール群である EMOSS は既に非常に利用者が多く、ほとんど全てのバイオインフォマティクス研究者がローカル環境で使用し

ている。また、EMOSS は内包しているツールに関して高い相互運用性とサービス探索機能を実現しており、グラフィカルな環境も充実している。そこで、太下氏らは、42 個もの主要な Web サービスにアクセスできる EMOSS の拡張パッケージ Keio Bioinformatics Web Service (KBWS) を開発し、既存のバイオインフォマティクス解析環境にすぐに Web サービスの利点を組み込むことを可能にした。

Web サービスには弱点もある。動作安定性がサービス提供者のサーバの状態に左右され、混雑時やメンテナンス時に利用できなかったり、また、指定できる

パラメータが類似サービスであっても提供者によって異なるなど、ローカル環境にはない課題も存在する。一方、太下氏らはこの問題に対し、プロキシサーバを用いた中継モデルを採用することで、常時安定して Web サービスを利用可能にした。今後このような KBWS のフレームワークの下でより多くのツールがサポートされることで、より汎用的かつ多様性のあるソフトウェアになっていくことだろう。

(初出: 11 年 12 月 7 日 編集: 喜久田薫)

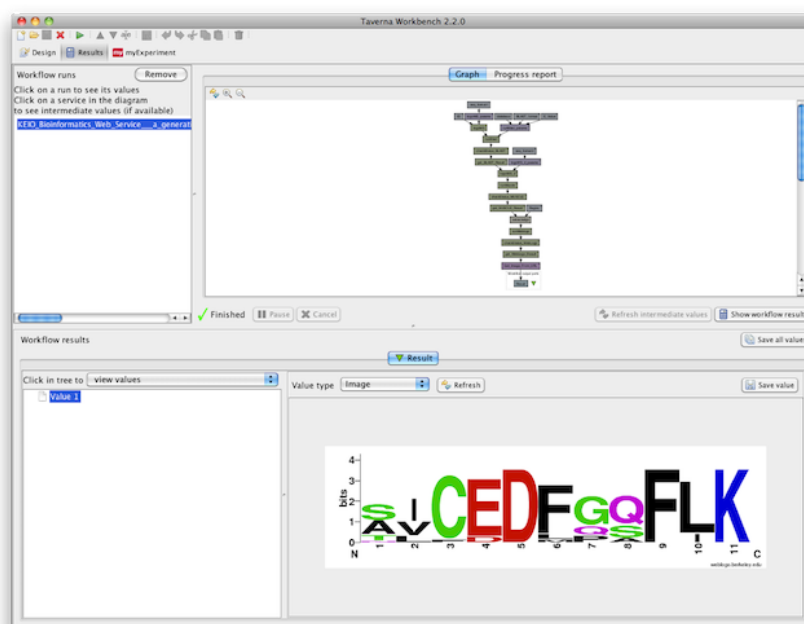


図: KBWS を用いて実際に複数のサービスを連携させたワークフローの一例。FOXP2 のシーケンスロゴの画像を作成するワークフローの実行例とその結果を示す。このワークフローは、BLAST Web service を用い (kblast)、ID のリストを Uniform Sequence Address (USA) 形式に整形 (sed)、MUSCLE を用いて配列のアラインメント (kmscle)、アラインメントされた配列の特定の領域を抽出 (extractalign)、抽出された配列を用いてシーケンスロゴを作成する (kweblogo)。

論文ハイライト 著者紹介



研究テーマ：細胞内タンパク質（プロテオーム）の
大規模定量法の確立

今見 考志

現職：プリティッシュ・コロンビア大学 博士研究員

趣味：写真、食べ歩き。

夢：富田研を通じて出会った仲間は皆、アクティブで優秀で個性的な方ばかりでした。いつか皆さんそれぞれが偉くなったときに、そんな仲間と一緒にコラボをしたいという思いはどこかにあります。

一言：プロテオミクスは想像以上に私の興味をかきたてる分野でした。目の前の小さなことにとらわれずに、生命現象における新しいコンセプトをプロテオミクスの視点からどんどん示していきたいです。



羽黒山の杉並木にて



研究テーマ：RNA 分解酵素における DNA 鎖と RNA 鎖との
違いを区別する領域

北村 さや香

現職：富士レボ株式会社 研究員

趣味：タッチフットボール、温泉、おいしいものを食べること。

夢：人々の健康に役立つものづくりや研究をしていくこと。

一言：鶴岡での大学院時代、その後の会社での研究員生活では、さまざまな分野の仲間とのつながりや協力を得て、研究や仕事を行うことができています。本論文も、指導教授の金井さんをはじめ、共著者のみなさまのおかげで 修士課程のテーマのまとめとして発表することができました。今後も周囲の仲間に感謝しつつ、研究生活を送りたいと考えています。



イチゴ狩りにて



研究テーマ：誰も考えなかった大腸菌溶液での安定な細胞外核酸

板谷 光泰

現職：慶應義塾大学先端生命研、慶應義塾大学環境情報学部、教授

趣味：実験を考えること。

夢：考えた実験を自分で実行すること。

一言：「犬も歩けば棒に当たる」こともあります。「成らぬは人のなさぬなりけり」と同義語でしょう。



山形県米沢市上杉神社にて



研究テーマ：環状バクテリアゲノムにおける
複製終点の網羅的予測

河野 暢明

現職：日本学術振興会、訪問研究員

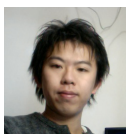
趣味：妄想。

夢：昨日より今日、今日より明日。毎日自己ベストを更新する人生を面白く生きていきたいです。

一言：明日死んでも後悔しない毎日を。



博士論文受理、おめでとうございます！



研究テーマ：バイオインフォマティクスにおける Web サービス
アクセスのための EMBOSS パッケージ

大下 和希

現職：慶應義塾大学大学院、政策・メディア研究科、修士課程 2 年

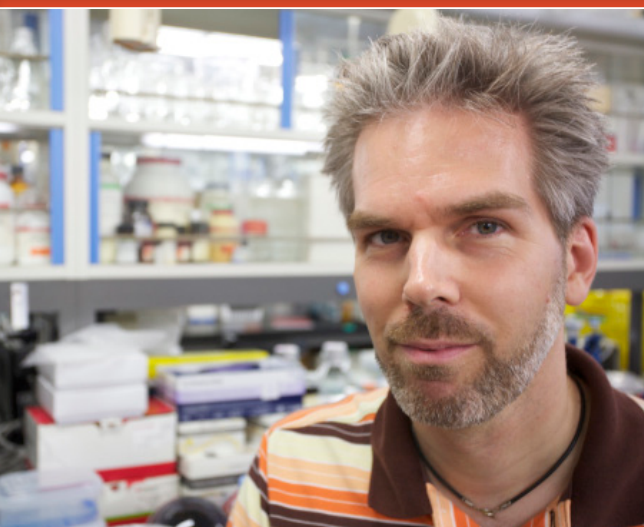
趣味：卓球。

夢：多くの人の「何か」を変えるソフトウェアを書くこと。

一言：自分が面白いと思ったもの、他人が面白いと思うものを生み出すために、これからもキーボードを叩き続けたい。



スウェーデンの学会にて



講師 マルタン ロベール

Assistant Professor
Martin Robert

専門：生化学・メタボロミクス・プロテオミクス
システム細胞生物学

大腸菌の細胞内の働きをシステムとして理解する

— 現在の研究について教えてください。

私は、細胞がシステムとしてどのように働いているのかを理解するために、分子機能やそれらの制御関係を観察する三つの研究プロジェクトに取り組んでいます。このために、シンプルな微生物である大腸菌をモデル生物としています。

一つ目のプロジェクトでは、細胞中の機能未知な部分の役割を明らかにすることを目指しています。ゲノム情報が入手可能となった現在、私たちは既然大腸菌の細胞に備わっている全機能のリストを手に入れたと思われることがありますが、これはゲノム配列中に直接コードされている核酸やアミノ酸の配列や、その産物であるタンパク質に限ってのことで、アミノ酸や脂質、糖などの代謝物と言われる細胞の構成要素はゲノム中にコードされていません。さらに、未だに大腸菌の約半分の遺伝子は詳細な機能が解明されておらず、その多くは細胞内で代謝物を扱う酵素であると予測されています。約半数のタンパク質の機能が分からない状態で細胞全体を理解することにはさすがに無理がありますので、私たちはまずこの知識の穴を埋めるために、主に二つの方法で取り組んでいます。一つ目の方法では、ゲノム配列から酵素の候補を選択し、発現・精製することで、それらがどのような分子を合成・分解する能力があるのかを調べています。もう一つの方法では、逆に遺伝子が未知で反応が既知の場合に、大腸菌内に存在していることが知られている生化学反応を担う酵素を探索しています。配列情報やコンピューターによるアノテーションはこういった場合おおまかに酵素の候補を絞りこむために有益ですが、その際にその酵素の標的分子が分かることもあれば、そうではないこともあります。従来法では、特定の基質と生成物のペアを用いて予測された触媒反応を確認することしかできませんでしたので標的分子が分からなければお手上げでしたが、私たちは標的とする反応の化学的な前知知識の有無に関わらずに機能同定が可能なスクリーニングシステムを設計しました。この手法では、精製された酵素を数百もの代謝物の混合物である「代謝物のスープ」にいた後、混合物の組成を網羅的にメタボローム解析することによってタンパク質により引き起こされた変化を観察します。酵素触媒反応があれば、結果として一つまたはそれ以上の代謝物が減少し、同時に新規の代謝物の増加が期待されます。この二つがリンクした時、精製された酵素によって触媒される基質と生成物を一気に解明することができます。最近是世界中で得られている大量のデータのおかげで、未知タンパク質の機能に見当をつけや

すくなりました。このような場合、私たちは候補の基質と生成物のみを標的として、より直接的に予測を確かめることを試んでいます。この方法はシンプルで時間がかからないため、より多くのパズルを一度に解くことができるようになるでしょう。

二つ目の研究プロジェクトでは、このようなスクリーニング法を使うことによって、これまでに大腸菌中に存在すると思われるいなかった新規の代謝反応を見つけたいと思っています。このような新規の代謝反応の中には有用なもの – もちろん細胞にとっては生存の為に重要な反応ですが – 特定の分子の工業生産や、新しい薬剤やバイオ燃料の製造に役立つような反応があるかもしれません。極めて発見指向のアプローチですが、何かしらの発見をしたいところです。

同様に、これまでの研究では副産物として情報学的なプロジェクトも生まれました。私たちのスクリーニング手法では、新規の活性を発見するために細胞内の全分子の中から変化のある分子に注目して観察する必要がありますが、このような比較メタボロミクス解析はなかなか困難です。私が IAB で働き始めた時には大規模かつ複雑なデータを解析するための有用なツールは殆どありませんでした（これは当時の大問題でした！）。しかし、それを解決するアイデアがいくつかあったため、私は情報学系の同僚と手法の開発に取りかかり、今ではメタボロミクスデータを探索する際や、複雑な分子プロファイル中の微量な変化の発見、またそれらに関わる分子の同定などに利用できる手法を確立しました。これらの手法は私たちのプロジェクトや IAB のその他のメタボロミクスプロジェクトのみならず、既に世界中で広く利用されています。自分たちの問題を解決するための解決策が、最終的に他の人の助けにもなるというのは非常に嬉しいことです。そして、これはどんなサイエンスにおいても言えると思いますが、他の研究者と自分の仕事を作り上げ、共有することは問題を解決するために非常に重要だと思っています。

三つめは IAB が総力を挙げて取り組んだ大腸菌の大規模マルチスケール研究です。このプロジェクトには非常に沢山の研究者が関わっていますので、私が携わったのはその一部ということになります。この研究では、中心炭素代謝に含まれる様々な遺伝子を欠損させ、それぞれの細胞（およそ 25 遺伝子のノックアウトを解析）で遺伝子とタンパク質の発現レベルや代謝物の濃度と代謝流量を定量的に測定しました。これらの遺伝的変化に加え、栄養を制限した培地に少しずつグルコース量を増加させていくことでコントロールされた増殖率の変化が及ぼす影響についても調べました。そして、細胞増殖率が上昇していく



につれて、細胞の内部では徐々にタンパク質合成に資源が配分されていくことが定量的に観察され、また、中心炭素代謝系は一遺伝子の欠損に対して大変にロバストであることがわかりました。これらの発見は、代謝経路がいかに重要かということ、また、細胞内では代替経路を使い分けることにより、様々な摂動に適応できる十分な準備ができていていることを示しています。私はこの研究から多くのインスピレーションを得ましたし、世界中の研究者にとっても同じくらいインパクトがあったのではないかと思います。このプロジェクトは既に終了しましたが、得られたデータはこれからも多くの大腸菌の生物学に貢献し続けるでしょう。

そして、三つ目のプロジェクトとして、私は大腸菌が異なる環境へ適応する際の代謝変化を研究しています。生物はさまざまな環境の変化に常に柔軟に適応してみせますが、そのときに如何に細胞がその活動を最適化しているのか。これはとても複雑な問題ですが、幸い IAB にはこういった問題を解決するための素晴らしい実験設備があり、また、一番重要なこととして、素晴らしい同僚や仲間恵まれています。

— 一番初めに手がけた研究はどのようなものでしたか？

私は学部生の頃は生化学を学んでいました。そのため、基本的なバックグラウンドは生化学、それとかなりコアな有機化学や生化学実験が中心でした。しかし、卒業前の夏に私は地元の大きな大学病院の泌尿器学の研究室で実験をする機会を得まして、そこで実験研究がどのようなものかを知り、半年後には大学院の研究のためにこのラボに戻りました。博士課程の時には精漿の生化学に着手し、精子の動きに影響するタンパク質を解析しました。この研究の大部分は、いわゆる生化学の手法で精子の動きに影響するタンパク質を精製し活性部位を単離するという面倒な作業でしたが、なんとかタンパク質の精製には成功し、目的のタンパク質は大きなタンパク質の断片であることに気づきました。その断片は前駆体分子から切り出されたものだったのです。これは断片化過程を研究するいい機会だったので、私はさらに同じ遺伝子がコードしている、より大きな原型のタンパク質も単離しました。そして、このタンパク質を切断する酵素を探して見つけることにも成功しました。すると、驚いたことにこの切断酵素はすでに前立腺がんのバイオマーカーとして広く利用されている prostate-specific antigen (PSA) であることがわかりました。少なくともその時点では、PSA は前立腺がん進行を示す一番良いマーカーでした。このタンパク質は、血清で確実に検出され、がんのレベルが上がると共に多く検出される数少ない前立腺がん特異的なタンパク質であったために、医師は生物学的な機能が分からないままこれを使用

していました。私はこのタンパク質の酵素活性が精子の運動阻害因子を分解するために重要であることを突き止めたのです。

タンパク質は生命現象を司る主要な要素ですから、細胞の機能や機構に興味を持った場合、多くの方はまずタンパク質に注目するでしょう。現在も私はタンパク質に興味があり、その上で先ほど述べた通り、代謝の研究に取り組んでいます。代謝とは、遺伝的にコードされた生体分子と、生化学的に派生した代謝物を結びつけている重要な機構です。

ときに人生は予期せぬ道へと人を導くものです。私はラボに学びに来ていた日本の医者や科学者と仲良くなり、博士課程の修了の前に彼らが私を日本のラボに招待してくれたので、まだカナダの大学の学生ではありましたがその時日本に6ヶ月ほど滞在しました。この時の経験は、お世辞ではなくとても素晴らしいものでした。私は全てにワクワクして、ありとあらゆるものに魅了されました。これまでの私の人生で最も印象深かったと言っても過言ではありません。その後、学位を修了するためにカナダの地元に戻りましたが、日本での経験がとても衝撃的で良い経験だったため、学位修了後には日本で研究をしようと決意しました。それから現在に至るまで、私はもう10年以上もここにいますよ。もしあの時私がカナダから日本を訪れなければ、現在の私は存在せず、もっと別の道を歩んでいたでしょう。このように小さな偶然が後の人生を大きく変えることは誰にでもあることではあると思いますが、面白いですよね。

— 研究以外での日々の習慣を教えてください。

毎日数時間は寝る様にしています。が、それを聞いてるんじゃないですよ（笑）そうですね、家に帰ったら家族と自分自身のために時間を確保するようにしています。何をしてもいい自由な時間、例えば本を読んだりテレビを見たり、音楽を聞いたり、インターネットでウェブを眺めているような…。基本的に





そういった時間は深夜になりますが、自らをリセットしてリラックスするための時間です。活発な趣味ではないですが、こういった時間を毎日作るようにはしています。

— 趣味は何ですか。

技術的な探求ではなく、あくまでも趣味のレベルなのですが、写真を撮ることが好きです。楽しんで撮影し、最高の瞬間をとらえることに面白さを感じています。写真の中に固定された瞬間が時にとても素晴らしく描写され、また、時に全くそうでないこともあるところが魅力的です。連続的な時間の流れのたった一コマを切り取ることでうまれる「ゆがみ」のようなものなんだと思います。写真は芸術と科学の融合で、特殊な技術や豪華な機材がなくても私は充分に楽しんでます。

— 人生において大切にしていることはありますか？

私は自分がおおらかな性格で、親しみやすく、フレンドリーであると思っています。人と関わるのが好きで、多くの人と一緒に様々な経験を共有して楽しむようにしています。世の中と全く関わりを持たずに山頂に一人で隠居でもしない限り、大きさや場所に関わらず社会の中で生きるのならば、オープンでいることや人を尊敬し寛容でいることは、幸せな人生を送るために重要です。私は日本に住むことで多くの素晴らしいことを学びましたが、これはそのうちの一つです。また、人生は何が起るか分からず、突然大きな壁が目の前に現れたりすることがありますが、その経験は自らを成長させてくれる重要なポイントになると思っています。これは人との個人的な関係性でも、仕

事でも、どのような場面でもおいても言えることです。全ての人と理解し合うことは簡単ではありませんが、それでも、私は人との関わりを重要に思っています。日々の生活で学ぶことがあると思うことが好きですし、年をとるにつれてこの希望がなくなりそうになることもあります。それでもオープンマインドのままでいたいと思っています。

— 将来、成し遂げたい夢や目標はありますか？

常にいろいろな意味で成長していきたいと思っています。幸運な事にいくつかの夢はすでに実現しました。夢と目標は常に変化するもので、私が今考えていることも数年後は違って来るかもしれません。今は今後も研究を続けられたらと思いますし、自分が本当に楽しいと思う仕事ができたら良いですね。研究の世界はそんなに簡単なものではないと分かっていますが、続けていきたいです。最終的なゴールとしては、もちろん、私の仕事やその他の活動を通して社会に大きく貢献をしていきたいです。

また、自分の選んだ道を進み続けて行きたいですね。そのためには継続的な努力が必要で、何かが起きるのを待っているような受け身ではないと思っています。自分の研究と生活のどちらでも新しい道を探索して行きたいし、いつか大きな発見をしたいと思っています。しかし、現段階では大きなパズルの一部を発見することでも良いと思っています。私にとっては、プライベートと仕事のどちらにおいても、人生は継続的な努力の賜物だと思っていますので。

(2007年11月8日 インタビューア：小川雪乃
編集：木戸信博・喜久田薫 写真：増田豪)

NEWS HEADLINE 2011 Oct. - 2012 Mar.

生命誕生の謎を解く手がかり、湯野浜温泉からメタゲノム解析で発見

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 村上慎之介君（政策・メディア研究科修士課程）と金井昭夫教授、及びアメリカ航空宇宙局（NASA）エイムズ研究所研究員の藤島皓介（こうすけ）氏の研究グループは、最先端の微生物検出法である「メタゲノム解析」という技術を用いて湯野浜温泉（山形県鶴岡市）の源泉中から 27 種の多様かつ新規性の高い微生物を発見しました。その中には生命誕生の謎を解く手がかりとして重要な生物で、世界的にも特殊な ARMAN と呼ばれる微生物も含まれていました。この研究内容は、2012 年 1 月 31 日、米国科学専門誌「Applied and Environmental Microbiology」の on-line 版にて発表されました。（<http://aem.asm.org/content/78/4/1015.abstract>）

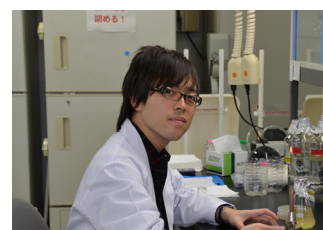
[<http://www.iab.keio.ac.jp/jp/content/view/484/73/>] (12.2.10)



遺伝暗号法則の ” 例外 ” を発見 ～生命の起源や進化の解明に貢献

慶大先端研の大学院生浜島聖文君（政策・メディア研究科修士課程）及び金井昭夫教授らの研究グループは、線虫と呼ばれる生物から、遺伝暗号の解読システムの ” 例外 ” を世界で初めて発見しました。この研究内容は、2011 年 12 月 20 日、英国科学専門誌「Nucleic Acids Research」の on-line 版にて発表されました。（<http://nar.oxfordjournals.org/content/early/2011/12/19/nar.gkr1226.full>）

[<http://www.iab.keio.ac.jp/jp/content/view/481/73/>] (12.1.18)



大象株式会社と微生物発酵の共同研究開始

慶大先端研は、韓国の大手食品会社の大象株式会社と微生物発酵メカニズム解明のための共同研究契約を結び、その締結式が 1 月 11 日、鶴岡メタボロームキャンパスにおいて執り行われました。（<http://www.iab.keio.ac.jp/jp/content/view/480/73/>） (12.1.11)

先天性貧血症の研究で慶大学部生 平成 23 年度優秀学生顕彰 学術分野大賞を受賞

慶大先端研で行った先天性貧血症の病態に関する研究で、慶應義塾大学環境情報学部 4 年の下 英恵（しも・はなえ）さんが、独立行政法人日本学生支援機構が実施する優秀学生顕彰事業において大賞を受賞しました。（関連 URL：<http://www.jasso.go.jp/kensyo/h23kekka.html>）

[<http://www.iab.keio.ac.jp/jp/content/view/478/73/>] (11.12.19)

がん細胞の死滅を促進する標的分子の予測に成功

慶大先端研の大学院生ヴィンセント・ピラス君（政策・メディア研究科博士課程）、林謙太郎君（同博士課程）、及びクマール・セルバラジュ特任講師らの研究グループは、がん細胞の死滅を促進する標的分子の存在の予測に成功しました。この研究内容は、英国科学専門誌「Scientific Reports」11 月 7 日版に発表されました。（<http://www.nature.com/srep/2011/111107/srep00144/full/srep00144.html>）

[<http://www.iab.keio.ac.jp/jp/content/view/473/73/>] (11.11.24)

先端医療開発特区セミナー「がん医療の未来」開催される

先端医療開発特区 セミナー「がん医療の未来 ―鶴岡発 がん研究の最前線」が、11 月 13 日、グランドエルサンで開催され、約 230 名が参加しました。（主催：先端医療開発特区セミナー実行委員会：鶴岡地区医師会、荘内病院、鶴岡市、IAB）

[<http://www.iab.keio.ac.jp/jp/content/view/469/73/>] (11.11.13)

いつか世界的な研究をしたい！

「高校生研究助手プログラム」

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

2009年5月、慶應義塾大学先端生命研究所（慶大先端研）に隣接する鶴岡中央高等学校とともに新しい高校・大学連携として「高校生研究助手プログラム」を創設しました。若い人材に最先端のバイオサイエンスを早い段階から触れてもらうことにより、地元鶴岡から未来の科学者を育成したいという思いからできたプログラムです。

慶大先端研では、いつか世界的な研究をしたいという高い志をもった高校生を採用しました。高校生研究助手の中には、学会発表を行ったりコンテストで賞をとったりした生徒もいます。このコーナーでは2011年度に活躍した10名の高校生を紹介します。



富田 勝
慶應義塾大学
先端生命科学研究所 所長



研究グループ：オイル産生藻を用いたバイオ燃料の研究

五十嵐 和弥

研究目的：光の強い環境・弱い環境など様々な環境で藻を培養し、オイルの生産効率向上させること。

きっかけ：中央高校の阿部先輩の研究成果発表を見て、「すごい、自分もやってみたい」と思ったからです。

夢：研究助手の研究を生かし、世界を変える研究者になりたいです。

一言：藻からつくられたオイルの実用化に貢献できるように精一杯頑張ります。



研究グループ：オイル産生藻を用いたバイオ燃料の研究

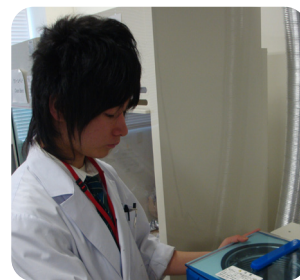
村上 司

研究目的：慶應義塾大学鶴岡藻類コレクションを比較し、一番優れている株を見つけること。

きっかけ：高校入試の時教師から勧められて。

夢：研究員（自分の好きなことに没頭したい）。

一言：普通の生活をしていては、体験できないことをたくさん体験できたこと。



研究グループ：オイル産生藻を用いたバイオ燃料の研究

松田 りら

研究目的：オイル産生藻を利用したバイオ燃料の研究をしており、栄養によって藻の増殖・オイルの量・組成が変化するか調べること。

きっかけ：以前から食物の栄養について興味がありオイル産生藻にも栄養が関係していると思って研究してみたいと思ったからです。

夢：オイル産生藻の研究だけではなくまだまだ実用化されていない技術はたくさんあると思うのでそれらを研究して将来は少しでも社会に貢献できる人になりたいです。

一言：学校の勉強と両立するのは大変ですが、普通の高校生では体験できないことができているのでとても貴重な体験であり学ぶことがたくさんあると感じています。





研究グループ：最先端テクノロジーを用いたプロテオーム研究

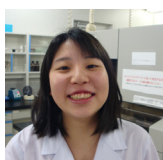
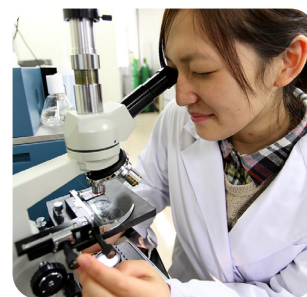
日向 菜月

研究目的：プロテオーム解析に使用する高感度カラムのフリットの加熱時間の最適な時間の探索をすること。

きっかけ：中央高校の授業ではできないような体験ができると思ったから。

夢：いろんな角度から指導のできる理学療法士になりたいです。

一言：プロテオームについて知ることができました。増田さん、今村さん、プロテオームの方々にたくさんのことを教えていただきました。2年間お世話になりました。



研究グループ：線虫を用いた寿命遺伝子の研究

川合 涼貴

研究目的：塩によって線虫の寿命がどう変化するかと、なぜ変化するのかについてを明らかにすること。

きっかけ：中央高校の入学説明会でパンフレットをもらい、おもしろそうだったため。

夢：私の好きなしょっぱいものを食べても長生きする方法を見つけて長生きしたいです。

一言：来年もこの研究を続けてよい結果を出せるようにがんばりたいです。



研究グループ：線虫を用いた寿命遺伝子の研究

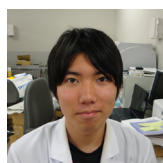
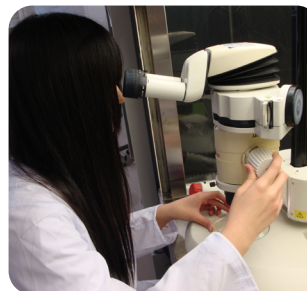
星川 桃子

研究目的：高塩濃度で線虫の寿命が短くなることが分かったので、高塩濃度時の酵素の働きを明らかにすること。

きっかけ：中央高校に入学する前のオープンスクールで研究助手についての説明があり、興味があってやってみたいと思ったから。

夢：どんなことにも粘り強く集中して取り組めるようになりたい。

一言：まだ良い結果が出せていないのでもっと実験をして結果を出したい。



研究グループ：代謝物の化学合成の研究

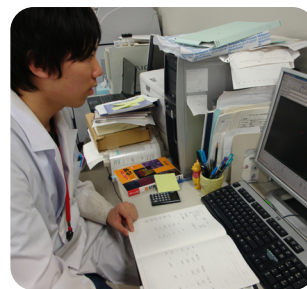
渡部 康羽

研究目的：人間の体温について、どうしてその温度（直腸温なら38℃前後、腋窩温なら36.5℃前後）なのかを化学の視点から調べることに。

きっかけ：中学生のときに先輩がやっていて、とても興味があったから。

夢：教師（助手をしていて学んだ勉強法を伝えたい）。

一言：学校では学べないことがたくさん学べてよかった。また、レベルの高い人たちと話せる機会がこっちにはなかったので研究助手をやれてよかったと思った。



研究グループ：腸内細菌の研究

本間 千佳子

研究目的：マウスを用いて、ラフィノース（オリゴ糖）摂食による腸内細菌と代謝物の変化を調べることに。

きっかけ：研究に興味があり、高校生のうちに体験できるのはいい経験になると思ったから。また臨床検査技師になりたいので将来につなげられると思ったため。

夢：検査するだけでなく、遺伝子を用いたオーダーメイド医療などの最先端医療にも対応できる臨床検査技師になりたい。

一言：1年間中西さんや先輩達と一緒に研究することができてとても楽しかった。ここで学んだことを大学に行っても活かしていきたい。



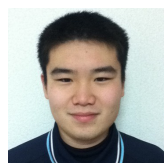


研究グループ：大腸菌を用いた環境適応メカニズムの研究

久間 達也

研究目的：コンピューター解析やシミュレーションを使い、生物が自然環境にどのようにして適応していくかを明らかにすること。

- きっかけ：中学3年生の時に学校で研究助手を募集するプリントを見て、それから興味を持って。
- 夢：今はまだ将来になりたい職業などは決めていませんが、できればこの研究を長い間続けていければと思っています。
- 一言：研究している内容は本当に難しいことばかりでまだわからないこともたくさんありますが、自分でオリジナルの実験をやったり、論文には載っていないようなことをやってみてすごく楽しいと思いました。また僕だけではないと思いますが、研究をするにあたって直接研究とは関係ないことでも役に立つことをたくさん吸収できるのでとてもやりがいがあります。



研究グループ：大腸菌を用いた有用物質生産の研究

木野 善貴

研究目的：大腸菌を用いて発がん予防などの作用があるカロテノイドを大量生産するために、優れた解糖系オペロンプラスミドをもつ大腸菌を見つけだすこと。

- きっかけ：研究助手募集のパンフレットがきっかけでした。私は、生命科学にとっても興味があったので、迷わず応募しました。
- 夢：私の将来の夢は、研究助手の経験を生かして、研究者や理系教諭になりたいと考えています。
- 一言：審判に必要な事は、人に事実を伝えることです。研究者に必要な事は、人に真実を伝えることです。たった一つしかない事実から、多様なプロセスを経て得る真実を見つけだすことはほんとにすばらしい事だと思います。



Latest Publications

- Selvarajoo, K. (2012) The recognition of chaos in host-pathogen response. *Front. Physio.* **3**:7.
- Piras, V., Hayashi, K., Tomita, M., Selvarajoo, K. (2011) Enhancing apoptosis in TRAIL-resistant cancer cells using fundamental response rules. *Sci. Rep.*, **1**,144.
- Sato, A., Soga, T., Igarashi, K., Takesue, K., Tomita, M., Kanai, A. (2011) GTP-dependent RNA 3'-terminal phosphate cyclase from the hyperthermophilic archaeon *Pyrococcus furiosus*. *Genes Cells*, **16**(12), 1190-1199.
- Sugimoto, M., Ikeda, S., Niigata, K., Tomita, M., Sato, H., Soga, T. (2011) MMMDB: Mouse Multiple Tissue Metabolome Database. *Nucleic Acids Research*, **40**(Database issue), D809-14.
- Sugimoto, M., Sakagami, H., Yokote, Y., Onuma, H., Kaneko, M., Mori, M., Sakaguchi, Y., Soga, T., Tomita, M. (2011) Non-targeted metabolite profiling in activated macrophage secretion. *Metabolomics*, 10.1007/s11306-011-0353-9.
- Adam, J., Hatipoglu, E., O'Flaherty, L., Ternette, N., Sahgal, N., Lockstone, H., Baban D., Nye, E., Stamp, G.W., Wolhuter, K., Stevens, M., Fischer, R., Carmeliet, P., Maxwell, P.H., Pugh, C.W., Frizzell, N., Soga, T., Kessler, B.M., El-Bahrawy, M., Ratcliffe, P.J., Pollard, P.J. (2011) Renal Cyst Formation in Fhl-Deficient Mice Is Independent of the Hif/Phd Pathway: Roles for Fumarate in KEAP1 Succination and Nrf2 Signaling. *Cancer Cell*, **20**, 524-537.
- Deng, L., Shoji, I., Ogawa, W., Kaneda, S., Soga, T., Jiang, D., Ide, Y., Hotta, H. (2011) Hepatitis C Virus Infection Promotes Hepatic Gluconeogenesis through an NS5A-Mediated, FoxO1-Dependent Pathway. *J. Virol.* **85**, 8556-8568.
- Kato, T., Niizuma, S., Inuzuka, Y., Kawashima, T., Okuda, J., Kawamoto A., Tamai, Y., Iwanaga, Y., Soga, T., Kita, T., Kimura, T., Shioi, T. (2011) Analysis of Liver Metabolism in a Rat Model of Heart Failure. *Int. J. Cardiol.* online doi:10.1016/j.ijcard.2011.07.056.
- Ochiai, D., Goda, N., Hishiki, T., Kanai, M., Senoo-Matsuda, N., Soga, T., Johnson, R.S., Yoshimura, Y., Suematsu, M. (2011) Disruption of HIF-1 α in Hepatocytes Impairs Glucose Metabolism in Diet-induced Obesity Mice. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **415**(3):445-9
- Toyoda, Y., Tamai, M., Kashikura, K., Kobayashi, S., Fujiyama, Y., Soga, T., Tawaga, Y. (2011), Acetaminophen-induced Hepatotoxicity in a Liver Tissue Model Consisting of Primary Hepatocytes Assembling Around an Endothelial Cell Network, *Drug Metab. Dispos.* **40**(1):169-77.
- Suzuki, T., Toyohara, T., Akiyama, Y., Takeuchi, Y., Mishima, E., Suzuki, C., Ito, S., Soga, T., Abe, T. (2011), Transcriptional Regulation of Organic Anion Transporting Polypeptide SLCO4C1 as a New Therapeutic Modality to Prevent Chronic Kidney Disease, *J. Pharm. Sci.*, **100**, 3696-3707.
- Gustavsson, C., Soga, T., Wahlström, E., Vesterlund, M., Azimi, A., Norstedt, G., Tollet-Egnell, P. (2011) Sex-dependent Hepatic Transcripts and Metabolites in the Development of Glucose Intolerance and Insulin Resistance in Zucker Diabetic Fatty Rats, *J. Mol. Endocrinol.* **47**, 129-143.
- Kimura, T., Takabatake, Y., Takahashi, A., Kaimori, J., Matsui, I., Namba, T., Kitamura, H., Niimura, F., Matsusaka, T., Soga, T., Rakugi, H., Isaka, Y. (2011) Autophagy Protects the Proximal Tubule from Degeneration and Acute Ischemic Injury, *J. Am. Soc. Nephrol.* **22**, 902-913.
- Masuda, T., Sugiyama, N., Tomita, M., Ishihama, Y. (2011) Microscale Phosphoproteome Analysis of 10000 Cells from Human Cancer Cell Lines. *Anal. Chem.*, (in press)
- Fujishima, K., Sugahara, J., Miller, C.S., Baker, B.J., Di Giulio, M., Takesue, K., Sato, A., Tomita, M., Banfield, J.F., Kanai, A. (2011) A novel three-unit tRNA splicing endonuclease found in ultrasmall Archaea possesses broad substrate specificity. *Nucleic Acids Res.*, (in press).

慶應義塾大学先端生命科学研究所@鶴岡

2012 年度新規スタッフ

Here we introduce our new faces.

**吉積 毅** / ラボ棟

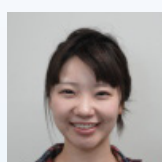
本年度よりゲノムデザインで、材料を植物からバクテリアに変えて研究しています。慣れないことだらけで戸惑っているところもありますが、ガッツで乗り切ります。

**高橋 春香** / メタボローム棟

内陸・尾花沢市出身の高橋春香です。高校、大学と文系だったので、これからたくさんの知識をつけて頑張りたいと思います。よろしくお願いします。

**齋藤 菜実** / メタボローム棟

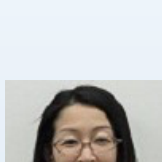
生粋の山形県人です。バスケ、素潜り、スノーボードなど、スポーツが大好きです。丁寧に仕事を行うように心がけます。どうぞよろしくお願いします。

**和田 芽生** / ラボ棟

まだまだわからないことだらけですが、これから精一杯頑張りたいと思っておりまのでどうぞよろしくお願いいたします。体を動かすことが大好きで、小さいころから新体操をしてきました。スポーツ好きの方、是非声をかけてください!!

**小松 あずさ** / メタボローム棟

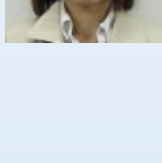
酒田市出身です。甘いものが好きです。宜しくお願いします。

**阿部 千賀子** / メタボローム棟

今年からお世話になります阿部千賀子です。鶴岡市在住で2人の子供がおります。まだまだ子供も小さく手がかかる途中ではありますが、研究補助の仕事にあこがれて飛び込んでみました。ご迷惑をおかけすることもあるかと思いますがどうぞよろしくお願いいたします。

**齋藤 緑** / メタボローム棟

温海から通っています。好きなものは東京事変、スポーツ観戦(読売ジャイアンツ、モンテディオ山形)、読書です。たくさん勉強をして、大きく成長したいです。よろしくお願いします。

**山中 早苗** / メタボローム棟

若い方たちと一緒に新しいことを学び、とても新鮮な気持ちです。早くお役に立てるよう頑張ります。おいしいものを食べることが好きなので、お勤めの食べ物、お店などありましたら、ぜひ教えてください。よろしくお願いします。

**齋藤 苑子** / メタボローム棟

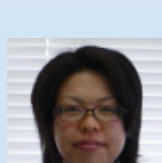
齋藤苑子です。特技は孟宗掘りです!(笑)今年も掘りますっ!!

**平本 美和** / SFC イオタ

どんなことにでもたいてい興味を持つので、自分の研究について話しに来て下さい。基本インドア派ですが、体力維持のため休日はジョギングしてます。目標は来年の東京マラソン出場です!

**渡部 瑠美** / メタボローム棟

新人の渡部 瑠美です。趣味は写真を撮る事です。数字が苦手な私は、毎日計算の日々で頭がパニック状態になっていますが、皆さんどうかよろしくお願いします。

**佐藤 悠** / メタボローム棟

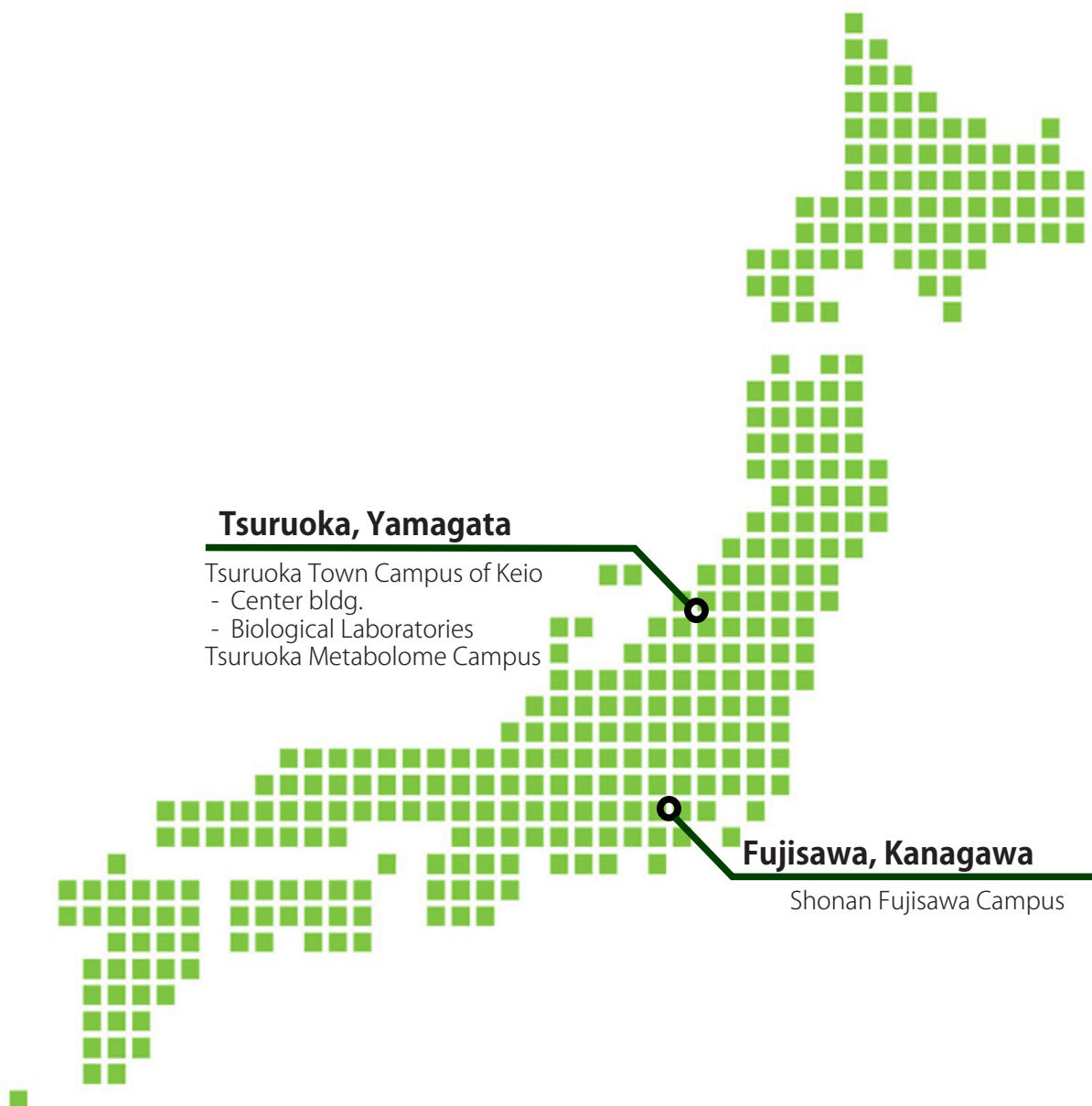
ベリーダンスとウーパールーパーが大好きです♪よろしくお願いします。

**石川 彩** / センター棟

3人の子ども(小6、小3、1歳)のお母さんです。最近の楽しみは、息子の野球の試合を応援することです。全国大会に連れて行って欲しいなあ……。いろいろと覚えることがたくさんありますが、みなさんに教えていただきながら毎日楽しく仕事をしております。どうぞよろしくお願いいたします。

**富樫理恵子** / センター棟

早く仕事に慣れるよう頑張ろうと思います。よろしくお願いします。



Tsuruoka, Yamagata

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

Fujisawa, Kanagawa

Shonan Fujisawa Campus



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

Shonan Fujisawa Campus (SFC)
5322 Endo, Fujisawa City
Kanagawa Pref.
252-0882 JAPAN
Tel/Fax +81-466-47-5099