

# KEIO IAB RESEARCH DIGEST

www.iab.keio.ac.jp

VOL  
08

SPRING  
2013

## RESEARCH HIGHLIGHT

---

- » ゲノム変異シミュレーションによるバクテリア複製終結機構の解明
- » 大腸菌における低分子 RNA のゲノムワイドな同定
- » クロマチン構造とエピジェネティック制御の解明
- » 細胞の運命を決定する遺伝子群の発見
- » 膨大な細胞内タンパク質を俯瞰
- » 癌関連遺伝子の逆鎖に存在する RNA 遺伝子の発見とその発現解析

## RESEARCHER INTERVIEW

---

第 12 回 **西岡 孝明** 特任教授 (質量分析・生化学)

質量分析の専門家の知識を集約して、メタボローム解析や生命科学に応用する。

# ゲノム変異シミュレーションによる バクテリア複製終結機構の解明

コンピュータシミュレーションが解き明かすバクテリアゲノム進化の軌跡

Kono, N., Arakawa, K., Tomita, M. (2012) Validation of bacterial replication termination models using simulation of genomic mutations. *PLoS One*, 7(4), e34526.

ゲノムの複製とはセントラルドグマにおける生物の根源の一つを担う重要な機構で、バクテリアの様に小さな生物では生活環のほぼ全てで複製がおこなわれている。また、染色体には環状と線状の2種類が存在しており、ヒトや動物など真核生物は線状であるが、バクテリアなどの原核動物の多くは環状であることが知られている。環状染色体を持つバクテリアは一对のほぼ対称に位置した複製開始点と終結点を持っており、開始点に関する知見は多く蓄積されてきているが、終結点に関してはその位置や具体的な機構などは解明されていない点が多い。そこで、政策・メディア研究科博士課程2年の河野氏らの研究グループ(2011年当時)は、複製機構に伴いゲノム配列上に蓄積された変異を観察することで、バクテリアがどのような機構を用いて複製を終結させてきたのかを解明する事を目指した。

本研究では、1本鎖DNA分子におけるG含量とC含量の偏りを表わす指標であるGC skewに注目している。リーディング鎖とラギング鎖では複製プロセスが異なり、それに起因して塩基の変異が蓄積されていく。リーディング鎖上でGが、ラギング鎖上でCが多くなることで、GとCの塩基組成に偏りが生まれ、その結果生成されるのがGC skewである。この定義からも分かる様に、GC

skewの形状にはリーディング/ラギング鎖の定義が強く関わっており、ゲノム上のどこが複製終結点になるかに大きく依存するのである。

複製終結機構としてこれまでに提唱されて来たモデルは主に3つある。1つ目がTer配列と呼ばれる配列にTusタンパクが結合することで、複製フォークの進行を阻害するFork-trapモデルであり、このモデルではTer配列の位置や数に依存して複製が終結していく。2つ目が複製フォークの衝突により引き起こされると考えられているFork-collisionモデルである。これは複製開始点から反対方向に進行している二つの複製フォークにおいて、塩基組成や何らかの原因によってフォークの進行が阻害されることで両replichore上でのフォーク速度に揺らぎが生まれ、複製開始点と丁度反対に位置する地点付近で複製が終結すると考えられているものである。最後にdif-stopモデルと呼ばれるもので、このモデルは上記の2つのモデルとは異なり、dif配列というゲノム上一カ所に存在している配列上で複製が終結するものである。Fork-trapモデルやFork-collisionモデルは古くから提唱されていたものであるが、近年dif-stopモデルが新たに提唱され、どのモデルが複製終結を的確に説明しているか議論が重ねられてきた。

河野氏らはこれら3つのモデルを検

証するために計算機上に再現し、GC skew再構成シミュレーションをバクテリア66種を対象におこなった。本研究のdif-stopモデルには、以前論文ハイライト記事としても紹介している河野氏らのdif配列の網羅的な予測を行った先行研究のデータが利用されている。その結果、Fork-trapモデルにより形成されたGC skewが最もバクテリア本来のGC skewの形状と似ている事が観察された。さらに、各モデルを複合的に組み合わせたモデルを用いた解析において、dif-stopモデルはあまり現実的ではない可能性が示唆された。GC skewはリーディング/ラギング鎖それぞれでの複製プロセスの違いによって起こるゲノムの変異の蓄積を表したものであり、複製開始点と終結点の位置によって定義される。バクテリア本来のGC skewの形と同じ形をシミュレーションすることが出来ることは、複製開始点と終結点の位置を正確に再現出来たことを意味し、これまでの3つのモデル中でもFork-trapモデルが最も再現性が高かったことから、このモデルがより正確であることが本研究において結論づけられた。これは複製終結機構に関する議論に対する決定打とも言える証拠になる可能性がある。今後の実験などによる検証に期待したい。

(初出:12年11月28日 編集:喜久田薫)

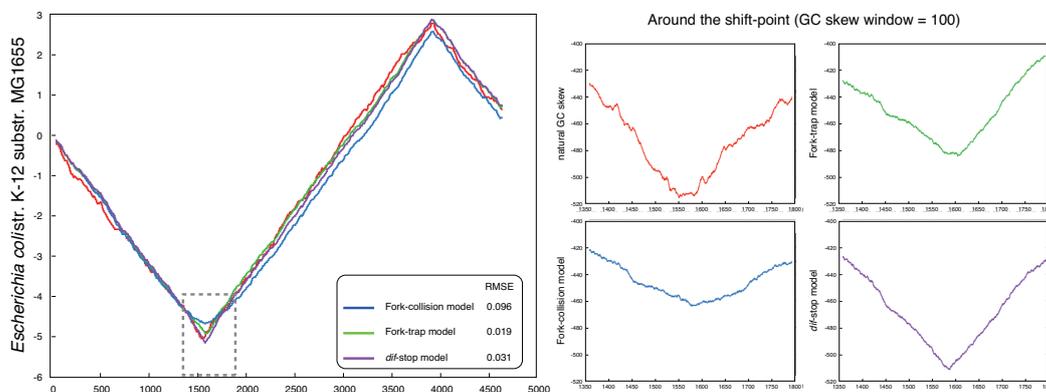


図: GC skewのシミュレーション例(GC skewのシフトポイント付近の図)。左側の図はGC skewグラフの概観を示し、シフトポイント付近を拡大したのが右の図である。右の図では、赤、緑、青、紫の線がそれぞれ、実際のGC skew、fork-trap model、fork-collision model、dif-stop modelを表している。

# 大腸菌における低分子 RNA のゲノムワイドな同定

## ECSBrowser : 世界初の大腸菌低分子 RNA ブラウザの開発

Shinhara, A., Matsui, M., Hiraoka, K., Nomura, W., Hirano, R., Nakahigashi, K., Tomita, M., Mori, H., Kanai, A. (2011) **Deep sequencing reveals as-yet-undiscovered small RNAs in Escherichia coli.** *BMC Genomics*, 12, 428.

低分子 RNA (small RNA; sRNA) というと、ヒト、マウス、線虫、植物などの真核生物で見いだされた、遺伝子の発現や制御に深く関与している 20 塩基長程度のマイクロ RNA が有名だが、バクテリアなどの原核生物では 50 ~ 200 塩基長の sRNA 分子が存在している。大腸菌ではこれまでに約 100 種の sRNA が同定され、さらに約 1,000 種が予測されているが、その正確な数や分布は明らかになっていない。一部は特定の遺伝子の発現や翻訳を制御することが報告されているものの、大多数の sRNA については機能未知である。そこで政策・メディア研究科修士課程の新原温子氏らのグループ (2010 年当時) は、大腸菌における sRNA の全体像を俯瞰することを目的として、ハイスループットシーケンサを用いた低分子量 RNA (<200 塩基長) の網羅的な解析を行った。

その結果、今回の解析結果と既知の遺伝子の転写開始領域の情報を組み合わせる事により、新規 sRNA 候補を 229 種抽出した。このうち、遺伝子間領域に位置している 8 種の sRNA 候補と、mRNA 遺伝子の逆鎖側にコードされている 3 種の cis 型アンチセンス RNA 候補はノザン解析法によって推定した転写単位と一致し、これまでに考えられていた以上に sRNA をコードする領域が実際のゲノム上に存在していることを明らかにした。

興味深い事に 5 種の新規 sRNA はプロファージ領域に由来していることが分かった。これは、細菌に感染して増殖するバクテリオファージの DNA が大腸菌のゲノムに組み込まれた領域である。また、4 種の sRNA については温度ストレスにより発現量が増加した。従来の多くの sRNA は環境ストレスに応じて特異的な条件下でのみ発現する制御因子として知られていたが、これらの新規 sRNA は通常の増殖時にも発現していたのである。

さらに、本研究においては、予測・同定された新規 sRNA に加えて既知の sRNA に関する 11 報の論文情報をまとめ、世界初の大腸菌低分子 RNA ブラウザとして発表している; Escherichia coli small RNA Browser (ECSBrowser; <http://rna.iab.keio.ac.jp/>) (図)。ECSBrowser は大腸菌のゲノム上で既知の遺伝子の領域や配列

とともに、既知、新規あるいは予測された sRNA の領域や配列情報を体感出来る。sRNA の探索や機能推定などを含めた、今後の大腸菌トランスクリプトーム解析に活用される事を大いに期待したい。

(初出: 12 年 11 月 28 日 編集: 喜久田薫)

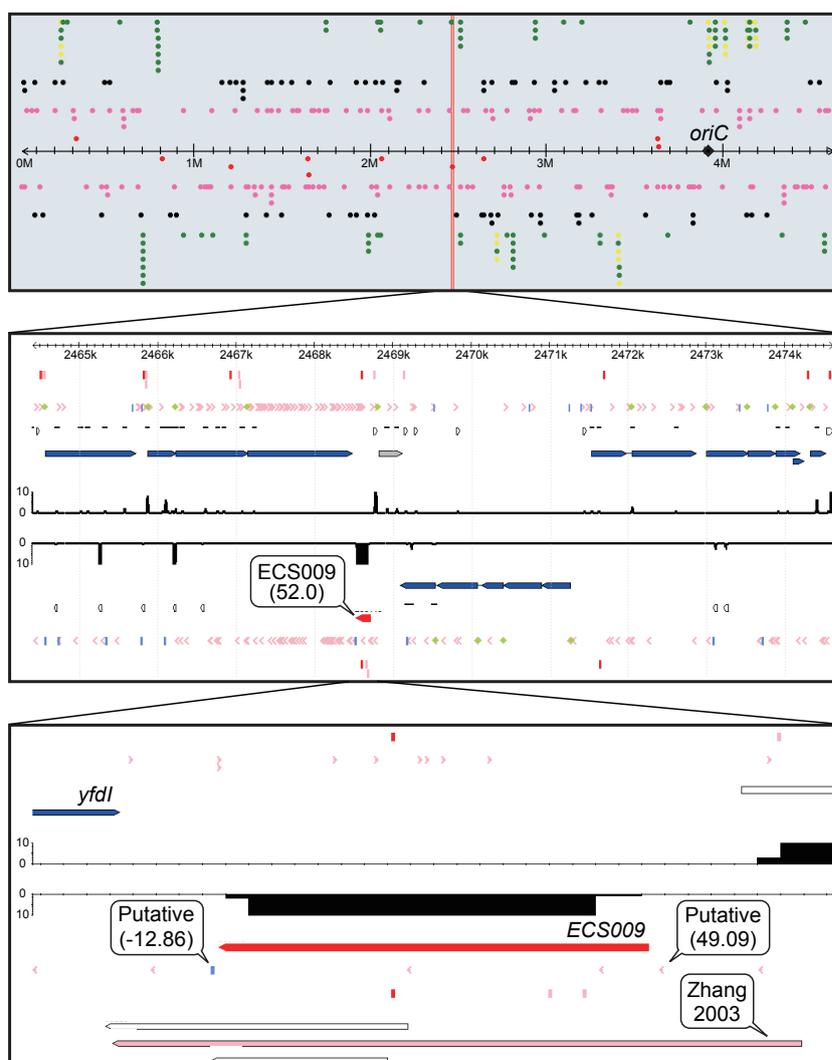


図: 大腸菌低分子 RNA ブラウザー (Escherichia coli Small RNA Browser; ECSBrowser) のスナップショット。本論文で予測、同定された新規 sRNA と既知 sRNA のアノテーション情報を統合して ECSBrowser を構築した。上段は大腸菌ゲノム全体における non-coding RNA (ncRNA) のオーバービュー、中段は CPS-53 プロファージ領域まで拡大、下段はさらに ECS009 sRNA 領域まで拡大して示している。

# クロマチン構造とエピジェネティック制御の解明

## バイオインフォマティクスによってヌクレオソームがゲノムに与える影響を解き明かす

Nozaki, T., Yachie, N., Ogawa, R., Kratz, A., Saito, R., Tomita, M. (2011) **Tight associations between transcription promoter type and epigenetic variation in histone positioning and modification.** *BMC Genomics*, 12, 416.

Nozaki, T., Yachie, N., Ogawa, R., Saito, R., Tomita, M. (2011) **Computational analysis suggests a highly bendable, fragile structure for nucleosomal DNA.** (2011) *Gene*, 476(1-2),10-14.

真核生物のゲノムはクロマチンを構成することで核内に格納されており、このクロマチン構造は、DNAとヒストンタンパク質によって構成されるヌクレオソーム構造の反復によって形成される。クロマチンはDNAを梱包するためのシステムだと長年考えられてきたが、近年エピジェネティクスという制御機構にも深く関与していることが示され、再び注目を集めている。エピジェネティクスとは、DNA配列の変化を伴わずに、後天的な修飾によって転写の活性化や不活性化などを調節する制御機構のことである。その中でも、ヌクレオソームを形成するヒストンタンパク質に起きる修飾は、転写や複製・修復に関係することが示されている。このような遺伝子発現におけるエピジェネティック制御を理解するためには、ヒストン修飾によって発現制御を強く受ける遺伝子群とそれ以外の遺伝子群を分類することが不可欠である。そこで、政策・メディア研究科修士課程の野崎慎氏(2011年当時)らのグループは、プロモータータイプとヒストン修飾に関するChIP-Seq\*データに加え、遺伝子発現量を統合したマルチオミクス解析を行った。

野崎氏らはまず、転写開始点が広範囲にまたがるbroad promoter 10,971個と、転写開始点が狭い領域に限定されるpeak promoter 3,621個のpeak promoterを用いて、プロモータータイプごとにヒストン修飾の分布を解析し

た。その結果、broad promoter周辺ではヌクレオソームが規則的に並んでおり、かつ転写活性に関わる修飾を受けたヒストン(H3K9ac、H3K4me3など)が多いことが明らかとなった。一方、peak promoter周辺ではヌクレオソームの並びが規則的ではなく、かつ修飾を受けたヒストンが少ないことを示した(図A、B)。さらに、microarrayデータを用いた発現量解析の結果により、ヒストン修飾が転写開始点付近に観られるだけではなく、broad promoterを持つ遺伝子はpeak promoterを持つ遺伝子よりも、ヒストン修飾による転写制御を強く受けることを明らかにした。これらの結果は、転写制御がヒストン修飾に強く依存する遺伝子群とそれ以外の遺伝子群を、プロモータータイプによって分類可能であることを示しており、これからのヒストン修飾によるエピジェネティック制御とプロモーターの研究の礎となることが期待される。

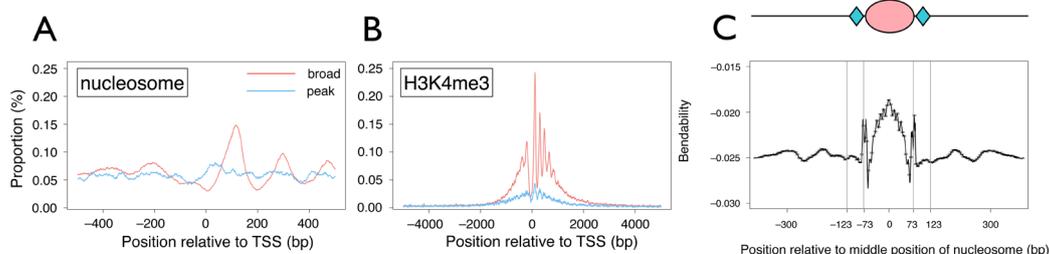
上記のように、クロマチン構造はヌクレオソームの反復によって形成されるが、ヒストンとDNAがどのように相互作用しながらヌクレオソームを形成するかということについては未知の部分が多い。ヌクレオソーム周辺のDNA配列はヌクレオソーム間(リンカー領域)の配列よりも化学的に曲がりやすい構造をとることが予想されていた(Segal et al. 2006)が、ヌクレオソームポジションに関連するデータの少なから、網羅

的な解析が行われた報告はなく、ヌクレオソームを形成するDNA配列の構造的な曲がりやすさについては未解明であった。

これを解決するために、野崎氏は大規模なH3ヒストンポジションデータを用いてヌクレオソームを形成するDNA配列の特徴構造解析を行った。まず、ChIP-Seqデータからゲノムワイドにヌクレオソームのポジションを決定し、化学的な実験で得られたbendability(曲がりやすさ)やcleavage intensity(切断しやすさ)というDNA配列の構造を測る指標を用いることにより、ヌクレオソームを形成するDNA配列の構造的な特徴について解析した。この結果、ヌクレオソームを形成する領域のDNA配列は、リンカー領域よりも曲がりやすい特徴的な構造を取ることをゲノムワイドに明らかにした(図C)。この成果は、ゲノム上におけるDNAとヒストンの相互作用によるヌクレオソームの形成について理解を深めるために重要であり、クロマチン構造の理解に貢献することが予想される。

\*ChIP-Seq: タンパク質結合サイトやヒストン修飾箇所を同定する技術。クロマチン免疫沈降法(chromatin immunoprecipitation: ChIP)と大量並列シーケンステクノロジーを合わせたもの。

(初出: 12年11月28日 編集: 喜久田薫)



図A,B: 転写開始点(TSS)付近におけるヌクレオソームとヒストン修飾。転写開始点におけるヌクレオソームのポジション(A)とH3K4me3を持つヒストンのポジション(B)の分布をそれぞれ示した。Broad promoter周辺(赤)においては、peak promoter(青)と比べてヌクレオソームが整列し、ヒストンは修飾を受けやすい。

図C: ニュクレオソーム周辺におけるDNA bendability。ヌクレオソームポジション周辺のDNA bendabilityを示した。また、図上の略図において、楕円はヌクレオソーム領域、ダイヤモンドはリンカー領域を表している。ヌクレオソーム周辺はbendabilityが高く、リンカー領域周辺はbendabilityが低い。±73 bp付近のヌクレオソームとリンカーの境界において、今まで報告されていなかった特徴的なピークを見つけることができた。

# 細胞の運命を決定する遺伝子群の発見

## 特定の低発現遺伝子群のダイナミクスが好中球への分化を誘導

Tsuchiya, M., Piras, V., Guilian, 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.

細胞はどのようにその運命を決定または転換していくのだろうか。私たちが人生においてさまざまな転機を迎えるのと同じように、細胞も「増殖」や「分化」といった運命の転換を経験している。分化とは、細胞が複雑なシステムにより特殊化した細胞に変化することであり、分化によって細胞の大きさ、代謝、活動電位などが劇的に変化することが知られている。我々の体は、ゲノム、タンパク、RNA、低分子化合物などの多様な分子が互いに連携しながら成り立っている巨大な分子ネットワークであり、分化におけるさまざまな細胞の変化は、数千もの遺伝子が機能し協調的に働くことで成り立っている。しかし、未分化細胞においてどのように特定の細胞への分化が決められ、どのような因子が分化の過程をコントロールするのかについては未知の部分が多い。特に、これまでは個々の分子を対象とした研究が主流であり、細胞全体としてどのように秩序を保っているのかについてはまだほとんど理解されていない。

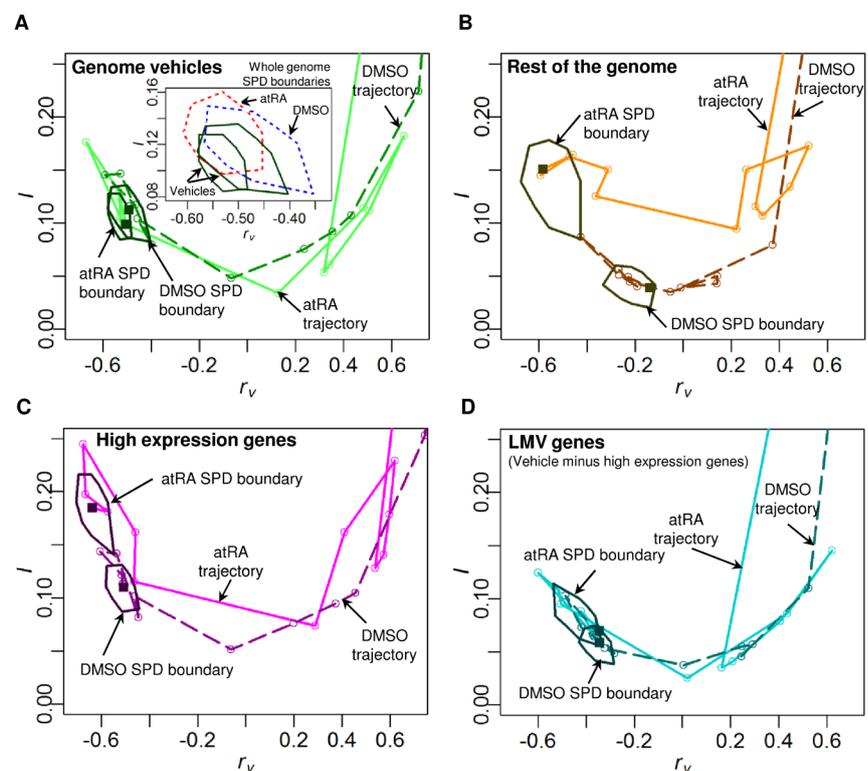
近年、この謎を理解するために、細胞分化過程における遺伝子発現やタンパク質量などの大規模な解析が行われている。そして、そのような生物要素がネットワークを構築し協調して変化することが多数報告され、同時に、分化に関与する数千もの遺伝子の協調的機能を引き起こす何らかの“誘導因子”が存在することが示唆されていたが、具体的な因子は発見されていなかった。そこで土屋特任准教授らは、ヒト全骨髄球性白血球細胞 (HL-60) において2種類の刺激 (DMSO と atRA) で刺激を与え、それぞれが好中球に分化する過程の遺伝子発現データを解析した。低レベルの遺伝子発現データのみを対象にした結果、特定の遺伝子群の発現が分化に関わる遺伝子全体の“誘導因子”となりうる可能性を示唆することに成功し、その誘導因子群を“genome vehicles”と名付けた。

現在、多くの大規模遺伝子発現解析では高レベルで発現している遺伝子のみが対象とされており、本研究の様に低レベ

ルの遺伝子発現データに注目した例は少ない。それは、主に低レベルの発現データからノイズを取り除くことが困難なためである。しかし、筆者らはこのように注目されてこなかった低レベルの遺伝子発現データこそ、協調的に機能する遺伝子全体の決定因子として重要なのではないかと考えた。低レベル発現遺伝子の挙動を観察するために、遺伝子をグループ化することで、これまで不明であった発現ノイズ (揺らぎ) のダイナミクスが理解でき、遺伝子全体の様相をつかむ方法を考案した。この遺伝子のグループで、これまで観測されなかった遺伝子グループ間の協調的な振る舞いによる、グローバルな、ゲノム規模の遺伝子発現制御機構の存在が明らかとなった。特に注目すべきことは、低発現している遺伝子群が、

グループとしてふるまいながら、グローバルな遺伝子発現制御機構の主役となっていることが判明した。

著者らは先行研究において、グローバルな遺伝子発現制御機構を、酵母の細胞周期とは独立した、遺伝子群の集団的な発現波として観測 (1) し、さらに細胞における炎症誘発の前に遺伝子全体が協調して変動している傾向を掴むことにも成功しており (2,3)、この方法を用い本論文では HL-60 が好中球への分化する過程の遺伝子集団の変動傾向を解析している。遺伝子全体の変動傾向を観察すると、薬剤刺激直後はまとまりなく発現していた遺伝子群も、時間経過に従い全体的にある特定の発現傾向 (アトラクター) に収束することが示された。しかも、その発現傾向 (収束領域) は DMSO と atRA



図：時間経過に従い遺伝子発現傾向が変化していく軌跡。各図中には DMSO と atAB 両方の刺激による変化が描かれており、各点はタイムポイントを表す。アルファベット順に“genome vehicles(ゲノム先導車)”、“genome vehiclesを除いた残りの遺伝子群”、“高発現している遺伝子群のみ”、“低発現している遺伝子群のみ”で遺伝子発現の変化を図示化しており、軌跡が右上からスタートし、いずれも左下あたりで収束している。A と D では DMSO と atAB の収束点がほぼ一致したが、B と C では収束点が重なることはなかった。

いずれの方法による分化でも同様であったことから、遺伝子全体の発現傾向の変化と同様の様相で発現傾向が収束する遺伝子群 (Genome Vehicle) こそ、遺伝子全体をコントロールする因子ではないかと考えた。そして、そのようにして選ばれた遺伝子群 (約 3000) を除くと、遺伝子群全体の発現傾向の収束位置は DMSO と atRA で重なることはなかった。また、高レベルで発現している遺伝子のみで同様の解析を試みたが、これもまた収束位置が DMSO と atRA で重なることはなかった。以上の結果より筆者

らは、特定の遺伝子群が分化に関わる数千の遺伝子発現の誘導因子となり、さらには、そのような遺伝子群として低レベルで発現している遺伝子こそが重要であることを示唆した。本研究の様に低レベルで発現している遺伝子群に注目した研究例は少なく、今後、遺伝群がグループとして振る舞う原因を解明し、このようなアプローチから興味深い知見が多数報告されることが期待される。  
 (1) Tsuchiya, M., Wong, ST., Yeo, ZX., Colosimo, A., Palumbo, MC., et al. (2007) Gene expression waves: cell cycle

independent collective dynamics in cultured cells. *FEBS J*, 274, 2878-2886.  
 (2) Tsuchiya, M., Selvarajoo, K., Piras, V., Tomita, M., Giuliani, A. (2009) Local and global responses in complex gene regulation networks. *Physica A*. 388, 1738-1746.  
 (3) Tsuchiya, M., Piras, V., Choi, S., Akira, S., Tomita, M., et al. (2009) Emergent genome-wide control in wildtype and genetically mutated lipopolysaccharides-stimulated macrophages. *PLoS one*. 4:e4905.  
 (初出: 12年11月28日 編集: 喜久田薫)

# 膨大な細胞内タンパク質を俯瞰

## 酵母におけるリン酸化とタンパク質間相互作用ネットワークの関連を解明

Yachie, N., Saito, R., Sugiyama, N., Tomita, M., Ishihama, Y. (2011) Integrative features of the yeast phosphoproteome and protein-protein interaction map. *PLoS Comput. Biol.*, 7(1), e1001064.

ヒトを含めた細胞の構成要素は DNA、RNA、タンパク質、代謝物に大別でき、これらが様々な階層で複雑かつ巧妙に相互作用することで機能している。この複雑な細胞内現象を網羅的に測定し、計算機と情報工学を利用して再構成する学問がシステム生物学である。システム生物学は、個別の生体内分子とそれらに関わる小ネットワークのみを (しかしながら詳細に) 取り扱う従来の分子生物学を補完するアプローチとして近年誕生した。生命の分子ネットワーク全体を統合的に理解しようという試みである。

細胞は基本的に、(1) 遺伝情報群がコードされた巨大な染色体 DNA 分子から個別の遺伝情報を RNA 分子の形に転写し、(2) RNA 分子がそれぞれのタンパク質分子の合成を指令し、(3) タンパク質分子が細胞や組織を構成する。谷内江博士らは酵母細胞において、大量のタンパク質群がどのようなネットワークを構成することで細胞活動を支えるのかに焦点をあて、大規模な計測実験と計算機を用いたデータマイニングを行った。

タンパク質は合成された後、リン酸化という化学修飾を受けることが知られているが、谷内江博士らはこれを酵母細胞で質量分析機を用いて網羅的に計測し、さらにデータベースに登録されている既知のリン酸化タンパク質情報と統合した。その結果、酵母の約 6,000 種のタンパク質のうち、60% 近くがリン酸化タンパク質をコードする遺伝子であることがわかり、リン酸化修飾がタンパク質

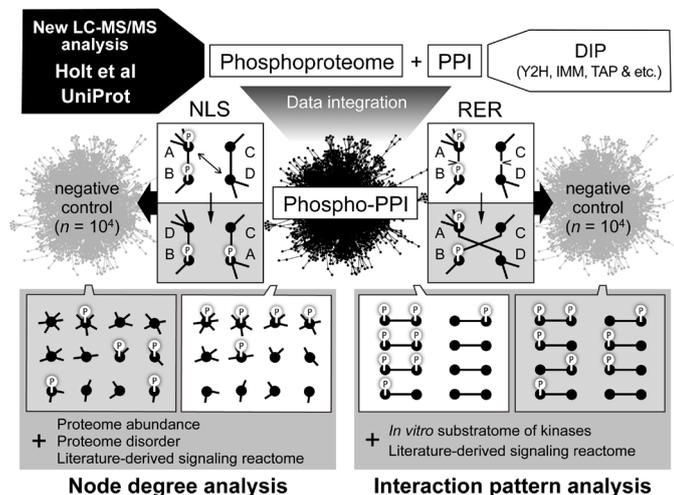
に与える影響は少なくないものであることが示唆された。

どのタンパク質分子とどのタンパク質分子が細胞内で相互作用して働くのかという情報は世界中の多くの研究によって調べられ、全細胞レベルでのタンパク質間相互作用 (PPI) ネットワークが完成しつつある。谷内江博士らは新規に得られた大規模タンパク質リン酸化情報をこの PPI ネットワーク情報と統合し、リン酸化情報をもつ PPI ネットワーク (Phospho-PPI ネットワーク) を計算機内に構築、さらに細胞内タンパク質発現量、構造、タンパク質ドメイン等の情報を統合的に解析した (図)。その結果 Phospho-PPI ネットワークではリン酸化タンパク質が有意に多くのタンパク質

間相互作用をもつことなどを発見し、タンパク質群がリン酸化修飾によって構造を変化させ、細胞全体のタンパク質ネットワークがリン酸化修飾によってダイナミックに動いている事を示唆した。

細胞内全体を捉える新しい生物学はまだまだ発展途上にある。今回谷内江博士らがとったような大規模な細胞測定とデータマイニングは、細胞全体の振舞いへの理解を深め、情報を個別の細胞内挙動の理解へと還元する。さらにこのようなアプローチは、酵母細胞を用いた分生物学がこれまでのヒト生物学を支えてきたように、シンプルなモデル細胞での成果を創薬研究や医療成果に繋げていくためにますます重要となる。

(初出: 12年6月25日 編集: 池田香織)



# 癌関連遺伝子の逆鎖に存在する RNA 遺伝子の発見とその発現解析

アンチセンス RNA の一部が細胞の癌化プロセスに関与

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., Kiyosawa, H. (2011) **Comprehensive Expressional Analyses of Antisense Transcripts in Colon Cancer Tissues Using Artificial Antisense Probes.** *BMC Medical Genomics*, 4, 42.

細胞の癌化のメカニズムを調べる遺伝子レベルの研究は、従来そのほとんどが癌関連遺伝子そのものの動態に着目したものであった。そこで今回、当研究所の斎藤輪太郎講師\*らの研究グループは、癌関連遺伝子がアンチセンス RNA によって発現を制御されている可能性に着目し、実験とインフォマティクスの両方を用いて解析を行った。

アンチセンス RNA は図 (a) に示すように、2 本鎖の DNA の一方の鎖 (センス鎖) にコードされた遺伝子に対して、逆鎖側にコードされている RNA 遺伝子である。このようなアンチセンス RNA の詳細な細胞内の機能は未知な部分が多いが、遺伝子をコードしているセンス RNA と相補鎖を形成することで、そのセンス RNA からタンパク質が合成されることを阻害するという発現抑制の機能を担っている可能性が考えられている。また、ゲノムプロジェクト等の成果により、ヒトやマウスの細胞内には予想以上に多い数千個を超えるアンチセンス RNA が存在し、細胞内のさまざまな現象を制御している可能性がこれまでに示唆されている。斎藤氏らは 2005 年よりこれらアンチセンス RNA に注目し、インフォマティクスやマイクロアレイ等を用いてヒトやマウスのさまざまな細胞における発現パターンを解析し、配列が保存されていなくても、ゲノム上の位置関係が保存されていれば発現パターンが類似している等という興味深い傾向を見つけてきた (Okada *et al.* 2008)。

癌関連遺伝子のアンチセンス RNA という未踏領域を研究するにあたり、斎藤氏らはオールジャパン体制のチームで臨んだ。筑波大学 (癌組織の抽出)、理化学研究所バイオリソースセンター (マイクロアレイ解析)、農業生物資源研究所 (マイクロアレイ解析)、北海道システムサイエンス (マイクロアレイ解析)、株式会社シーズラボ (グラフィカルユーザインタフェースの開発) と共同で大腸癌患者 6 人の癌組織サンプルを使った研究を行い、斎藤氏らは主にバイオインフォマティクスによるデータ解析を担当

した。アンチセンス RNA は、通常のマイクロアレイ解析だけでは網羅的に検出することができない。そこで、網羅性を上げるために二点の工夫をこらした。まず、(1) 遺伝子発現を調べる時は通常既知の転写産物である cDNA 配列に対してプローブを設計するが、斎藤氏は癌関連遺伝子のアンチセンス鎖側からの発現も確認できるようにゲノムのアンチセンス鎖に対して直接プローブを設計した。そして、(2) ターゲットの作成にオリゴ dT 法だけでなく、ランダムプライミング法を用いることにより、通常のポリ A テールがある転写産物だけではなく、ポリ A テールのない転写産物も検出できるようにした。

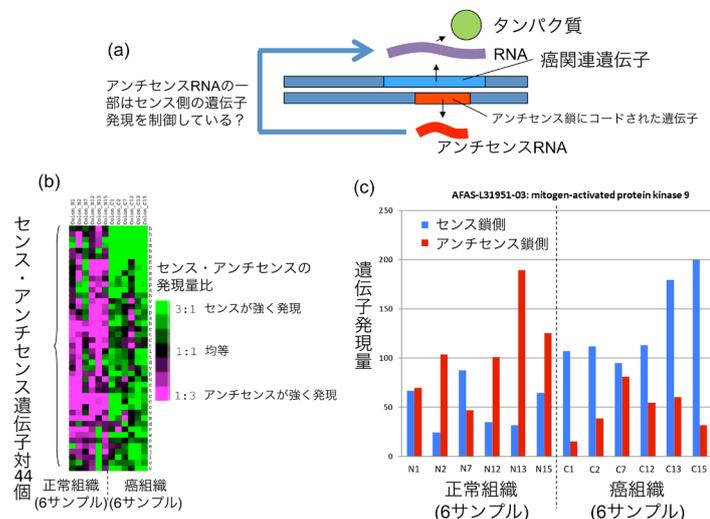
以上のような方法で 501 個の癌関連遺伝子に対し、マイクロアレイを用いて大腸癌組織およびその周辺の正常な組織の RNA 発現パターンの解析を行った結果、約 80% の癌関連遺伝子のアンチセンス鎖側からポリ A テールがないと思われる RNA が転写されていることが判明した。そして、101 個のアンチセンス RNA が正常組織特異的な発現を示し、71 個のアンチセンス RNA が癌組織特異的な発現を示していた。さらに興味深いことに、44 個のアンチセンス RNA は正常組織特異的な発現を示し、そのセンス鎖側にコードされた癌関連遺

伝子は対照的に癌組織特異的な発現を示していた (図 (b))。このようなセンス・アンチセンス遺伝子対の発現の逆相関が見られた例として、分裂促進因子活性化タンパク質キナーゼおよびそのアンチセンス RNA の発現パターンを図 (c) に示す。6 人の患者について、正常組織では概ねアンチセンス RNA が多く発現しているが、同じ患者の癌組織ではアンチセンス RNA の発現が抑えられ、逆にセンス側の癌関連遺伝子が多く発現していることが観測される。

この結果は、これらアンチセンス RNA の一部が細胞の癌化のプロセスに関与している可能性を示しており、その中には図 (a) に示すように、正常組織において、センス側に存在する癌関連遺伝子の発現を抑制しているものが存在することが期待される。現在世界中のさまざまな研究機関で細胞の癌化のメカニズムの研究が進められているが、癌関連遺伝子そのものの解析だけでは必ずしも十分ではなく、今後はそのアンチセンス RNA にも着目した包括的な解析が有用になり得ることを、本研究は示唆している。

\*現在はカリフォルニア大学サンディエゴ校勤務 (2012年3月)

(初出: 12年11月28日 編集: 喜久田薫)



# 論文ハイライト 著者紹介

(※所属は 2012 年度)



研究テーマ：ゲノム変異シミュレーションによる  
バクテリア複製終結機構の解明

## 河野 暢明

現職：慶應義塾大学先端生命研 研究員

趣味：スノーボード

夢：先駆者の研究者になること

一言：この世でまだ誰も見た事のない現象を常に最前線で見続ける。  
それが科学者の醍醐味だと思っています。



友人の結婚式にて



研究テーマ：大腸菌における低分子 RNA のゲノムワイドな同定

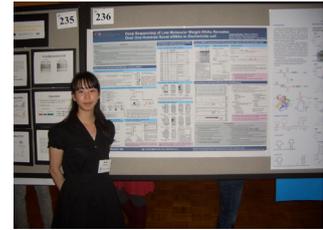
## 新原 温子

現職：味の素株式会社 イノベーション研究所 研究員

趣味：フットサル、美味しいレストラン巡り

夢：何かのスペシャリスト

一言：大学時代@鶴岡で学んだ研究へ取り組む姿勢や、考え方など、その他様々な事が、  
会社で研究する上でもとても役に立っています。



シアトルで行われた国際 RNA 学会にて



研究テーマ：クロマチン構造とエピジェネティック制御の解明

## 野崎 慎

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：剣道

夢：海外で PI になる

一言：クロマチンの謎に挑みます。



南の島にて



研究テーマ：細胞の運命を決定する遺伝子群の発見

## 土屋 政輝

現職：慶應義塾大学先端生命研 特任准教授

趣味：海水魚が住むエコシステムの研究とうさぎの飼育

夢：癌細胞のエピゲノムの自在のコントロール機構を解明し癌を普通の病気にすること

一言：最後まで諦めない。特に基礎研究を大切に。



論文の完成時のメンバーと



研究テーマ：膨大な細胞内タンパク質を俯瞰

## 谷内江 望

現職：トロント大学 バンティングフェロー（カナダ全土から第 8 位で選出）

趣味：Science never sleeps

夢：富田さんのような研究室をもって、沢山の優れた科学者を育てて沢山の友達と  
一緒に研究すること。

一言：創立から 10 年経って IAB には間違いなく世界を牽引する研究者が誕生する  
日本トップクラスの土壌ができました。また何年後かに仲間が集まったときに  
どんな科学が生まれるのか本当にわくわくしています。



トロントで開催された ICSB でラボメイトと



研究テーマ：癌関連遺伝子の逆鎖に存在する  
RNA 遺伝子の発見とその発現解析

## 斎藤 輪太郎

現職：UCSD Visiting Scholar

趣味：囲碁、ワイナリー巡り

夢：腎臓科学で独自の分野を確立したい。最近腎臓の研究が面白いです。

一言：青空の下で飲むカリフォルニアのワインは美味しいです！  
でも吹雪の夜にたしなむ大山、初孫も恋しいです。



サンフランシスコのグラッドストーン  
研究所で開催された学会にて



## 特任教授\* 西岡 孝明

Professor  
Takaaki Nishioka

専門：質量分析・生化学

\*インタビュー時

**質量分析の専門家の知識を集約して、メタボローム解析や生命科学に応用する。**

### — 現在の研究テーマについて教えてください。

マススペクトルのデータベース MassBank を作成しています。既存の遺伝子データベースとして GenBank などが有名ですが、このようなデータベースは実験事実を載せているだけです。人間の知恵や知識などの解釈が書かれていません。特に化学関連のデータベースでは、ある物質の性質や、こんな化学反応がありました、という事実は多くのデータベースに記録されていますが、研究者がその反応からどういうことを理解したのか、という情報はあまり書かれていません。次世代シーケンサーなども開発され、情報は増えるばかりです。データがたくさん集まれば人間の理解も深まるとこれまで思っていました。実際はデータそのものが増えるばかりなのです。積極的に知識を集積し、新しい知識を作り、応用、活用できるデータベースが必要です。MassBank ではマススペクトルを集めるだけでなく、新しい知識を生み出し、知識をデータベース化したいと思っています。

### — 何故マススペクトルのデータベースを作成しようと思われたのですか。

1つの生物試料のメタボロームの化学分析によって、数百から数千の代謝物が検出されます。それらのうち同定されるのはたかだか 600 代謝物程度でしょう。それ以外は何かは分かりません。マススペクトルが専門の方は、じっと一つのマススペクトルをながめて、これまでの知識や経験から、「これはきっと ATP のマススペクトルに違いない」などと判断します。しかし、数千も出てきたら、そんなことをやっている時間や人手はありません。こういったことから、LC-MS や CE-MS などでマススペクトルが測定できれば、すぐにそれを化学構造式に推定して変換してくれるようなデータベースをつくりたいと思うようになりました。質量分析の専門家の知識をうまく集約して、メタボロームの解析や生命科学に応用したいのです。

けれども、ただ知識を集積すれば良いということではありません。誰もが一度は Wikipedia を見たことがあると思いますが、私はあれはデータベースだとは思っていません。なぜなら、全く関係のない項目同士で同じような議論があり、お互いに矛盾することが書かれていても、それを探す機能がありません。データベースでは、記述内容が互いに関連していて、その関係がク

リアでなければなりません。Wikipedia には出典のリンクがついていますが、あれはページに書きこんだ人がリンクを付けているので、抜けていることもたくさんあるし、他の思わぬところに関連項目があったとしても、書き込んだ人が知らなければリンクはつきません。私はそういう関連情報がきちんと分かるデータベースを作りたいと思っています。

問題は、ツールや入れ物をつくっても、そこにどのようにして質量分析の専門家の人の知識を入れるかということです。信頼性も議論できなければならないですね。

### — 何故このテーマの研究をしようと思ったのでしょうか。

メタボローム解析を曽我朋義先生と一緒に始めたときに、質量分析 (CE-MS) で検出したマススペクトルから代謝物を同定するためには、代謝物の標準試薬が必要でした。けれど、標準試薬が市販されている代謝物は 2,000 ほどしかありません。それ以外の代謝物は検出されても、標準試薬がないために同定できないで、不明のまま放置されていました。メタボローム解析をもっと完璧にしようと思うと、2次代謝物のマススペクトルを収集したデータベースと、それらを解析して得られる知識 (例えばマススペクトルと化学構造式との関係) をまとめたデータベースが必要だと感じました。

マススペクトルのデータベースの歴史は古く、50 年ほど前から作られています。有料で配布されてきました。そのため、マススペクトルのデータベースというのは買うものだとか多くの人は思っています。私はマススペクトルのデータベースを無料にしたいという思いもありましたので、MassBank はインターネットで無料公開しています。この趣旨に賛同してマススペクトルを公開していただいている研究者のかたがたに感謝しています。

### — ご専門はずっと質量分析なのですか。

学生の頃は農学部の農芸化学という分野で学びました。農芸化学と聞いても馴染みのない方も多いかもしれませんが。例をあげますと宮澤賢治も農芸化学を学んだ一人です。盛岡高等農林学校を卒業して、田舎の生活を通して、人と農業とのかわりを作家として感性で理解しようとした方です。私はそういう宮澤賢治的な生き方に憧れていましたし、小学校に行くまで母の

実家（農家）で育ちました。そこで農薬中毒になる人たちを見て農薬が毒である理由を知りたいと思いました。昭和30年ごろの日本では低毒性の農薬は人には全く害がないと宣伝されていました。農薬の研究現場でも雑草や害虫には毒であっても人には害がないことを主張する研究者は研究費が潤沢でした。私はそのことにとても違和感を感じて、農薬の毒性や環境汚染について研究したかったのですが、当時の日本ではそのような機会は少なかったです。学位を取った後はアメリカのカリフォルニア大学昆虫学部 Fukuto 研究室でポストドクとして殺虫剤の toxicology の研究をしました。この研究室では、農薬には動物に対する毒性があることや残留性があることを前提にして、人畜毒性の仕組み（生化学的な機構）やそれを軽減する農薬開発の研究をしていました。最初から毒性があることを前提とした研究姿勢は日本とずいぶん異なるものでした。

農薬についてさまざまな研究をしましたが、ミカンが無農薬で作る和歌山県の農家にも大学生やその他のボランティアの一員として協力しました。この運動は京大農薬ゼミとして40年以上も引き継がれています。無農薬のみかんはさまざまな害虫や病気がつくので見た目は悪いのですが、確かに美味しいと思います。大きなものもあるし、小さなものもあります。無農薬ミカンを売るのも手伝いました。産直の始まりのようなものです。このように、実際に自分が農業に関わることで科学者として何ができるのか、ということをいつも考えていました。

そのような研究や活動をしているうちに、植物やヒトの遺伝子が解明され始めました。DNAの塩基配列を決定できるようになってきたのです。すると、農薬研究者以外の生物学者が予想していたように植物、ヒト、動物、微生物で共通な遺伝子が数多くあることがわかりました。今では当たり前のことですが、当時は植物とヒトのタンパク質に共通点がそれほどあるとは思われていませんでした。ですから光合成を阻害する除草剤は（光合成を持たない）ヒトに毒性は無いはずであると考えられてい

ました。この頃になってようやく、分子生物学という分野も出現してきました。ヒトと植物、あるいは、ほかの微生物が同じ祖先由来で、同じような機能を持った遺伝子もあるし、光合成とミトコンドリアの呼吸には同じ機能のタンパク質もある、そういう生物としての共通性がやっと認められるようになってきたのです。そのころから日本の農薬も変わりました。人畜無害とは言わなくなりました。

このような経緯から、人や植物の代謝経路などにどれほどの共通性があるのか、あるいは違いがあるのかを調べたいと思いました。

このような背景があって、私は京都大学化学研究所で1980年代から代謝反応のデータベース LIGAND を作りはじめました。それが現在の KEGG の原型になっています。金久 實先生（京都大学化学研究所バイオインフォマティクスセンター）が代謝のバイオインフォマティクス研究をおこなうために私の LIGAND に注目されました。初期の KEGG 代謝パスウェイは全部私が鉛筆で手描きしました。それが今の PATHWAY map になっています。代謝物も2,000化合物ぐらいいは私が化学構造式を描いて入力しました。そのときからデータベースをつくっていたことになりすね。そのころに富田 勝先生や当時大学院生であった有田正規先生（東京大学理学研究科）と知り合いました。

KEGG PATHWAY を見てみると、基礎代謝やそれ以外の代謝でも、ほとんどの生物で共通している代謝反応や酵素があることが分かります。農薬の人畜無害という宣伝は何の科学的根拠もなかったことがよく理解できました。

## — これまでの研究生活で印象に残っていることや、転機になったことを聞かせて下さい。

KEGG データベースに協力していると、遺伝子というのは肉眼では見えないし、DNAの配列も無味乾燥なので少し方向転換したいと思うようになりました。ショウジョウバエのゲノムが解析されたころでしたので、ハエのように目で見えて、動くものを研究したくなりました。実は、幼い頃は昆虫少年だったんです。ちょうどそのころ、今から17年前ですが、京都大学の昆虫生理学の教授に移る機会がありました。そこで何を研究テーマにしようかと考えました。

ファールルの『昆虫記』（7巻23章）に、大きなクジャクガという蛾を捕まえてカゴの中に入れておいて観察する話があります。たまたまメスの蛾をカゴの中に入れておいたら、夜になると数十匹のオスがそのカゴに集まってきます。ファールルがそれは何故だろうと興味を持ち、メスの触角を切ってみたり、羽だけをおいてみたり、いろいろな実験をします。その結果、メスが何らかの匂いを出していて、その匂いに導かれてオスが集まって来る、と結論づけます。今ではそのような匂いは性フェロモンと呼ばれています。

その約50年後にドイツの生化学者 Adolf Butenandt (1939年ノーベル化学賞) が、日本のカイコガの性フェロモンを化学的に明らかにしました。ところで、性フェロモンを受容しているレセプターがオスの蛾にはあるはずですが。例えばヒトには嗅覚受容体があり、蛾やハエには触角に嗅覚受容体があります。そこで性フェロモンの嗅覚受容体が一体何なのか、世界中で多くの研究者が探してきました。けれども、Butenandt の発見以後50年たっても誰も見つけれませんでした。

私はこの話を思い出しました。昆虫少年の経験や読書が役立ちました。そこでカイコガを対象に性フェロモン受容体の研究を開始しました。幸いなことに櫻井健志君、光野秀文君（いずれも東京大学工学研究科）という優秀な大学院生が性フェロモ





ン受容体を発見して、論文にまとめました。『Nature』に投稿しましたが、ダメ押しの実験がやや不十分としてなかなか採択されませんでした。その実験を二人に続けてもらうとともに東原和成先生（東京大学農学研究科）とも共同研究をすすめました。『Nature』編集部も1年間辛抱強く待ってくれましたが、残念ながら切れ味のよい実験結果がえられず、私たちは断念しました。米国アカデミー会員だった故上代淑人先生のcorrespondenceで2003年の『PNAS』（米国アカデミー紀要）に発表しました。それが世界で最初に性フェロモンの受容体を見つけた研究になりました。それと同時に嗅覚受容体の新しい面白い現象が見つかって、『Science』にも発表しました。このように一つ新しい発見をすると、それを土台にして次の新しい発見をする、という経験をできたことは（辛い研究だったけれども）とても楽しかったです。それまでは人が見つけたDNAの塩基配列等をただKEGGに収集するだけでしたので、自分で新しい概念を作り出す機会はありませんでしたが、新しい化学物質やタンパク質を発見する機会はありませんでした。世界中で誰も知らない新しいモノを発見したことは貴重な体験でした。

同じころ昆虫生態学の研究を共同研究する機会がありました。ハーブの香りの研究です。ハーブは色々な香りがあり、健康や病気に効くということは知られていましたが、なぜそのような代謝物を植物が作り出しているのか理由はよくわかりませんでした。当時、私の昆虫生理学研究室は、昆虫生態学の高林純示先生（京大生態学センター）と同居していました。彼は葉っぱがダニに食われていくのをじっと観察していました。ダニはだんだん葉を食わなくなりました。彼の直感では、葉がダニに食われると、「葉が不味く（マズク）なるので」ダニが食わなくなるとのことでした。このように植物は自分が不味くなることによって害虫から防御している、というのが彼の主張でした。「どうして不味くなっているかどうかわかるんや？」と聞くと、「虫の食い方を見ているとわかる」と教えてくれました。ある一匹に葉を食べさせ、お腹がいっぱいになってきたところで、別のおなかの減った虫に取り替えて、同じ葉っぱを食べさせようとしています。そうするとお腹が減っているはずなのに食べないそうです。この機構を何とか証明したいと高林先生は虫に食われた葉の代謝物や葉からでる匂いをGC-MSで

分析していました。これらの成分の一部がハーブとして知られるものでした。

さらに興味深いことに、植物はハーブの香りを通して互いにコミュニケーションをしていることも高林先生は鋭い観察で見つけていました。ある植物個体が虫に食われると、食べられる害虫やダニによって組成（ブレンド）が異なる匂いを放出していることを見つけました。これは、「俺はいま青虫に食われている、という警報を周辺の植物個体に送っているんや」と、彼は教えてくれました。周辺の植物がその匂いを感受すると、未だ青虫に食べられないうちに自ら不味くなってしまふことによって、青虫に食べられることから逃れる自己防御活動の一つだ、というのが彼の仮説でした。

私はこの仮説を実証したいと思って高林先生と共同研究をしました。私のポストドクであった有村源一郎君（京大生態学センター）は植物個体が匂いによってコミュニケーションしていることを見事な実験で実証して、『Nature』に発表しました。害虫やダニに食われたときに放出する異なる匂いを植物に嗅がせると、異なる遺伝子が発現することによって証明しました。それまで観察が中心であった生態学研究に分子生物学実験を取り入れて実証するという研究スタイルを確立した初期の一例となりました。それにしても「生態学者の観察力はすごい」ことを実感しました。

このように約15年間を道草（昆虫生理学や昆虫生態学の研究）を食って、私はとてもリフレッシュして研究をするエネルギーを充電できました。1999年には小笠原直毅先生（奈良先端科学技術大学院大学）からメタボローム研究を始めてほしいという依頼がきましたので、CE-MSの開発を始めました。2001年には慶應義塾大学先端生命科学研究所（IAB）の設立にあたって冨田さんからお誘いをいただきました。



## — 昆虫や植物がお好きなのですね。日頃からよく観察されているんですか。

野外観察はよく行きますね。私は歩いて出勤する途中に、木に虫がついていたりすると、どういう虫かなとか、どういうふうに枯れていくのかな、など気になります。最近特に面白いと感じたのは、教科書にも書かれていることですが、センター棟の前でカラスが高いところからクルミの実をポンと落として割っていることに気がついたことです。多くの場合、自動車が通る道などに落として、自動車で割らせたりするのですが、庄内ではそうではなく、高いところから落として割っていたんです。毎日割れたクルミの数が増えているような気がするので、一度数えて統計をとってみたいと思っています。

庄内平野は残念ながら昆虫が少ないような気がします。寒いからなのか、お米作りがメインで行なわれてきたからか、雑草の多様性も少ないように思います。けれど、田川郡や平田町周辺の山に入ると昆虫の個体数は多いということに最近気づきました。地元の鶴岡の自然観察会の方と一度議論をしてみたいです。京都大学にいた頃は一年をとおしてよく山や川へ観察に行っていました。昆虫の研究をしていると観察するために外出するのは当たり前なのですが、慶應では昆虫の研究をしている人はいませんので、昼間から研究室にいないとさぼっていると思われそうで心配になります（苦笑）

## — 今後の展望をお聞かせ下さい。

やはり MassBank データベースですね。さっきお話ししたように、知識というものを扱える、利用できる、これまでにないデータベースを作りたいです。

## — 最後に一言お願いします。

MassBank は世界の 25 研究グループが参加して計 3 万 1 千件のマススペクトルを公開するデータベースです。データを公開するためのデータサーバが世界 10 ヶ所に設置されている分散型データベースです。EU 諸国のユーザからの要望で、2012 年 11 月に massbank.jp のミラーサーバ massbank.normandata.eu がドイツ・ライプツヒヒで立ち上がりました。これによって、飲料水や土壌中に含まれていて、生物体内に取り込まれるとさまざまな生理活性をあらわす環境（汚染）物質のマススペクトルがヨーロッパから公開される予定です。2012 年 11 月のアクセス数は 1 万件（一カ月間のユニークな IP アドレス数）に達しています。庄内生まれ、庄内育ちの若い技術者、二瓶義人君と池田 奨君が 2 人で 6 年間かかって開発した MassBank は世界で生命科学研究や環境科学研究に役立つ学術データベースにまで成長しました。IAB が庄内にいる幸せを感じるこのごろです。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。

## — ありがとうございました。

(2009 年 11 月 6 日 インタビューア：小川雪乃  
編集：喜久田薫 写真：増田豪)



# NEWS HEADLINE 2012 Oct. - 2013 Apr.

## 研究助手 6 名、特別研究生 15 名、合計 21 名の地元高校生を受け入れ 新たに鶴岡東高も

慶應義塾大学先端生命科学研究所（山形県鶴岡市、冨田勝 所長）（以下慶大先端研）は、平成 25 年度「高校生研究助手」として、山形県立鶴岡中央高等学校（井上利也校長）の生徒 6 名を任用することになりました。さらに、平成 25 年度「特別研究生」として、地元高校生計 15 名（山形県立鶴岡南高等学校（柴田曜子校長）生徒 8 名（1 年生 2 名、2 年生 1 名、3 年生 5 名）、鶴岡中央高等学校生徒 2 名（2 年生 1 名、3 年生 1 名）、学校法人羽黒学園羽黒高等学校（牧静雄校長）生徒 2 名（2 年生 1 名、3 年生 1 名）、学校法人齋藤学園鶴岡東高等学校（齋藤哲校長）生徒 3 名（1 年生））を受け入れることを決定しました。高校生研究助手任用式／特別研究生入学式が、4 月 25 日（木）17 時 30 分から鶴岡メタボロームキャンパスレクチャーホールにおいて、開催されました。（13.4.25）

## 福田真嗣特任准教授、平成 25 年度科学技術分野の文部科学大臣表彰 若手科学者賞を受賞

慶大先端研の福田真嗣特任准教授が、平成 25 年度科学技術分野の文部科学大臣表彰の若手科学者賞を受賞しました。（文部科学省のプレス発表：[http://www.mext.go.jp/b\\_menu/houdou/25/04/1332785.htm](http://www.mext.go.jp/b_menu/houdou/25/04/1332785.htm)）4 月 16 日（火）に文部科学省において表彰式が行われました。[<http://www.iab.keio.ac.jp/jp/content/view/535/73/>](13.4.16)

## 遺伝性平滑筋腫症－腎細胞がん症候群のがん化の仕組みを解明

慶大先端研の曾我朋義教授らのグループは、オックスフォード大 Pollard 博士らとの共同研究でプロテオーム、メタボローム、バイオテクノロジーなどの最先端技術を用いて、HLRCC（遺伝性平滑筋腫症－腎細胞がん症候群）の新たながん化の機序の可能性を解明しました。この研究は、文部科学省科学研究費補助金新学術領域研究システムがん課題番号 22134007 および山形県と鶴岡市の支援などによって行ったもので、研究成果は、国際科学会誌 Cell Reports 電子版に掲載されました。[[http://www.keio.ac.jp/ja/press\\_release/2013/kr7a430000bsjqp.html](http://www.keio.ac.jp/ja/press_release/2013/kr7a430000bsjqp.html)](13.4.3)

## 修士課程学生の研究成果、国際学会で表彰される

慶大先端研で研究活動を進めている大学院修士課程 1 年の石井千晴君は、公益財団法人実験動物中央研究所との共同研究において、食事や加齢がマウスの腸内環境に与える影響についての解析を行い、その研究成果を 11 月 19-21 日にアメリカ合衆国、サンアントニオにて開催された Probiotics-2012 にて発表し、Student Poster Award 第 1 位を受賞し、表彰されました。[<http://www.iab.keio.ac.jp/jp/content/view/524/73/>] (12.11.29)

## 慶應義塾大学先端生命科学研究所、NASA と共同研究開始

アメリカ航空宇宙局（National Aeronautics and Space Administration 以下、NASA）エイムズ研究所は、慶大先端研と宇宙線耐性メカニズム解明のための共同研究を開始しました。[<http://www.iab.keio.ac.jp/jp/content/view/518/73/>] (12.11.16)

## エコミュージアム（東京都千代田区）にて オイル産生微細藻類を培養開始

慶大先端研の伊藤卓朗研究員らの研究グループの協力の下、日本の新たな金融拠点となる大手町フィナンシャルシティの日本橋川沿いに設置された「エコミュージアム」において、本研究所で収集されたオイル産生微細藻類の培養展示が 11 月 1 日（木）から開始されました。[<http://www.iab.keio.ac.jp/jp/content/view/517/73/>] (12.11.9)

## オイル産生藻類「シュードコリスティス」がオイルを作るしくみを詳細に解析

慶大先端研の伊藤卓朗研究員らを中心とした研究グループは、株式会社デンソー（愛知県刈谷市、社長：加藤宣明）との共同研究において、オイル産生藻類「シュードコリスティス・エリブソイデア」がオイルを作るしくみを詳細に解析し、その研究成果が国際メタボローム学会誌「Metabolomics」オンライン版に掲載されました。

[<http://www.iab.keio.ac.jp/content/view/516/73/>] (12.10.17)

## Latest Publications

- Piras, V., Tomita, M., and Selvarajoo, K. (2012) Is central dogma a global property of cellular information flow? *Front. Physiol.*, 3, 439.
- Hirayama, A., Nakashima, E., Sugimoto, M., Akiyama, S., Sato, W., Maruyama, S., Matsuo, S., Tomita, M., Yuzawa, Y. and Soga, T. (2012) Metabolic profiling reveals new serum biomarkers for differentiating diabetic nephropathy. *Anal. Bioanal. Chem.*, 404, 3101-9.
- Iino, K., Sugimoto, M., Soga, T. and Tomita, M. (2012) Metabolomics: A New Omics Technology for Traditional Herbal Medicine Analysis. *Chinese Medicine: Acupuncture, Herbal Medicine and Therapies*, 45-55.
- Tanaka, S., Taga, H., Maehara, K., Kaneshima, A., Machino, M., Onuma, H., Kaneko, M., Sakagami, H., Sugimoto, M., Soga, T. and Tomita, M. (2012) Pilot Study of Changes in Salivary Metabolic Profiles Induced by Template Therapy. *In Vivo*, 26, 1015-20.
- Hirayama, A., Tomita, M. and Soga, T. (2012) Sheathless capillary electrophoresis-mass spectrometry with a high-sensitivity porous sprayer for cationic metabolome analysis. *Analyst.*, 137, 5026-33.
- Imami, K., Sugiyama, N., Imamura, H., Wakabayashi, M., Tomita, M., Taniguchi, M., Ueno, T., Toi, M. and Ishihama, Y. (2012) Temporal profiling of lapatinib-suppressed phosphorylation signals in EGFR/HER2 pathways. *Mol. Cell Proteomics*, 12, 1741-57.
- Sasidharan, K., Soga, T., Tomita, M. and Murray, D., B. (2012) A Yeast Metabolite Extraction Protocol Optimised for Time-Series Analyses. *PLoS ONE*, 7, e44283.
- Piras, V., Hayashi, K., Tomita, M. and Selvarajoo, K. (2012) Investigation of stochasticity in TRAIL signaling cancer model. *IEEE/ICME Com. Med. Eng.*, 609-14.
- Takada, M., Sugimoto, M., Ohno, S., Kuroi, K., N. Sato, H., Bando, H., Masuda, N., Iwata, H., Kondo, M., Sasano, H., Chow, L., W., C., Inamoto, T., Naito, Y., Tomita, M. and Toi, M. (2012) Predictions of the pathological response to neoadjuvant chemotherapy in patients with primary breast cancer using a data mining technique. *Breast Cancer Res. Treat.*, 134, 661-70.
- Sasidharan, K., Tomita, M., Aon, M., Lloyd, D. and Murray, D. B. (2012) Time-structure of the yeast metabolism in vivo. *Adv. Exp. Med. Biol.*, 736, 359-79.
- Takada, M., Sugimoto, M., Naito, Y., Moon, H., G., Han, W., Noh, D., Y., Kondo, M., Kuroi, K., Sasano, H., Inamoto, T., Tomita, M., and Toi, M. (2012) Prediction of axillary lymph node metastasis in primary breast cancer patients using a decision tree-based model. *BMC Med. Inform. Decis. Mak.*, 12, 54.
- Ohtani, N., Tomita, M. and Itaya, M. (2012) The third plasmid pVV8 from *Thermus thermophilus* HB8: isolation, characterization, and sequence determination. *Extremophiles*, 16, 237-44.
- Helmy, M., Sugiyama, N., Tomita, M. and Ishihama, Y. (2012) The rice proteogenomics database OryzaPG-DB: development, expansion and new features. *Front. Plant Sci.*, 3, 65.
- Iino, K., Sugimoto, M., Soga, T. and Tomita, M. (2012) Profiling of the charged metabolites of traditional herbal medicines using capillary electrophoresis time-of-flight mass spectrometry. *Metabolomics*, 8, 99-108.
- Sugimoto, M., Ikeda, S., Niigata, K., Tomita, M., Sato, H. and Soga, T. (2012) MMTDB: Mouse Multiple Tissue Metabolome Database. *Nucleic Acids Res.*, 40, D809-D814.
- Itaya, M., Kawata, Y., Sato, M., Tomita, M. and Nakahigashi, K. (2012) A simple method to provide a shuttling plasmid for delivery to other host ascertained by prolonged stability of extracellular plasmid DNA released from *Escherichia coli* K12 endA mutant, deficient in major endonuclease. *J. Biochem.*, 152, 501-4.
- Yamada, M., Takanashi, K., Hamatani, T., Hirayama, A., Akutsu, H., Fukunaga, T., Ogawa, S., Sugawara, K., Shinoda, K., Soga, T., Umezawa, A., Kuji, N., Yoshimura, Y. and Tomita, M. (2012) A medium-chain fatty acid as an alternative energy source in mouse preimplantation development. *Scientific Reports*, 2.
- Sugimoto, M., Saruta, J., Matsuki, C., To, M., Onuma, H., Kaneko, M., Soga, T., Tomita, M. and Tsukinoki, K. (2012) Physiological and environmental parameters associated with mass spectrometry-based salivary metabolomic profiles. *Metabolomics*, 9(2), 454-463.
- Ito, T., Tanaka, M., Shinkawa, H., Nakada, T., Ano, Y., Kurano, N., Soga, T. and Tomita, M. (2012) Metabolic and morphological changes of an oil accumulating trebouxiphycean alga in nitrogen-deficient conditions. *Metabolomics*, 9(1), 178-187.
- Kami, K., Fujimori, T., Sato, H., Sato, M., Yamamoto, H., Ohashi, Y., Sugiyama, N., Ishihama, Y., Onozuka, H., Kinoshita, T., Saito, N., Ochiai, A., Esumi, H., Soga, T. and Tomita, M. (2012) Metabolomic Profiling of Lung and Prostate Tumor Tissues by Capillary Electrophoresis Time-of-flight Mass Spectrometry. *Metabolomics*, 9(2), 444-453.
- Hoshi, T., Tadokoro, Y., Naka, K., Ooshio, T., Muraguchi, T., Sugiyama, N., Soga, T., Araki, K., Yamamura, K., and Hirao, A. (2012) mTORC1 is Essential for Leukemia Propagation but Not Stem Cell Self-renewal. *J. Clin. Invest.*, 122, 2114-29.
- Kasukawa, T., Sugimoto, M., Hida, A., Minami, Y., Mori, M., Honma, S., Honma, K., Mishima, K., Soga, T., and Ueda, H.R. (2012) Human blood metabolite timetable indicates internal body time. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 109, 15036-141.
- Imazumi, Y., Okada, Y., Akamatsu, W., Koike, M., Kuzumaki, N., Hayakawa, H., Nihira, T., Kobayashi, T., Ohyama, M., Sato, S., Takanashi, M., Funayama, M., Hirayama, A., Soga, T., Hishiki, T., Suematsu, M., Yagi, T., Ito, D., Kosakai, A., Hayashi, K., Shouji, M., Nakanishi, A., Suzuki, N., Mizuno, Y., Mizushima, N., Amagai, M., Uchiyama, Y., Mochizuki, H., Hattori, N., and Okano H. (2012) Mitochondrial dysfunction associated with increased oxidative stress and  $\alpha$ -synuclein accumulation in PARK2 iPSC-derived neurons and postmortem brain tissue. *Mol. Brain*, 5, 35.
- Takahashi, M., Miyata, S., Fujii, J., Inai, Y., Ueyama, S., Araki, M., Soga, T., Fujinawa, R., Nishitani C., Arika S., Shimizu T., Abe T., Ihara Y., Nishikimi, M., Kozutsumi Y., Taniguchi N., and Kuroki, Y. (2012) In vivo role of aldehyde reductase. *Biochim. Biophys. Acta.*, 1820, 1787-96.
- Akiyama, Y., Takeuchi, Y., Kikuchi, K., Mishima, E., Yamamoto, Y., Suzuki, C., Toyohara, T., Suzuki, T., Hozawa, A., Ito, S., Soga, T., and Abe, T. (2012) A Metabolomic approach for clarifying the effect of AST-120 on 5/6 nephrectomized rats by Capillary Electrophoresis with Mass Spectrometry (CE-MS). *Toxins*, 4, 1309-22.
- Omori, Y., Ohtani, T., Sakata, Y., Mano, T., Takeda, Y., Tamaki, S., Tsukamoto, Y., Kamimura, D., Aizawa, Y., Miwa, T., Komuro, I., Soga, T., and Yamamoto, K. (2012) L-Carnitine Prevents the Development of Ventricular Fibrosis and Heart Failure with Preserved Ejection Fraction in Hypertensive Heart Disease. *J. Hypertens.*, 30, 1834-44.
- Yang, M., Soga, T., Pollard, P.J., and Adam, J. (2012) The emerging role of fumarate as an oncometabolite. *Front. Oncol.*, 2, 85.
- Hirata, Y., Ikeda, K., Sudoh, M., Tokunaga, Y., Suzuki, A., Weng, L., Ohta, M., Tobita, Y., Okano, K., Ozeki, K., Kawasaki, K., Tsukuda, T., Katsume, A., Aoki, Y., Umehara, T., Sekiguchi, S., Toyoda, T., Shimotohno, K., Soga, T., Nishijima, M., Taguchi, R., and Kohara, M. (2012) Self-enhancement of hepatitis C virus replication by promotion of specific sphingolipid biosynthesis. *PLoS Pathog.*, 8.
- Husain, A., Sato, D., Jeelani, G., Soga, T., and Nozaki, T. (2012) Dramatic Increase in Glycerol Biosynthesis upon Oxidative Stress in the Anaerobic Protozoan Parasite *Entamoeba histolytica*. *PLoS Negl.*

慶應義塾大学先端生命科学研究所@鶴岡

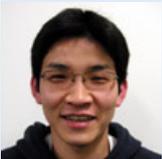
## 2012年度新規スタッフ (2012年5月~9月)

**福田 真嗣** /メタボローム棟

理化学研究所免疫・アレルギー科学総合研究センターから昨年6月に着任いたしました。これまで行ってきた腸内細菌研究をさらに発展させられるように頑張ります。趣味はダーツとビリヤードです。鶴岡に来てからは釣りを始めました。海に沈む夕日を見ながらの温泉も大好きです。よろしくお願いします。

**福田 紀子** /メタボローム棟

昨年7月より技術員としてお仕事をさせて頂いております。多くの方に支えて頂き、勉強の毎日です。今後どうぞよろしくお願い致します。鶴岡での生活は大変充実しており、美味しい食べ物と四季折々の自然に魅了されました。趣味は旅行なので、時間の許す限り東北各地の名所を訪ねてみたいと思います。

**平山 明由** /メタボローム棟

鶴岡に来てはや9年になりますが、心機一転新人の気持ちで頑張りますので宜しくお願いします！

**門脇 里恵** /メタボローム棟

毎日いろんな事を学べて充実した日々を送らせてもらってます。好きな事は、食べる、遊ぶ、寝ることです！！これからもよろしくお願い致します。

**日下部 紘子** /ラボ棟

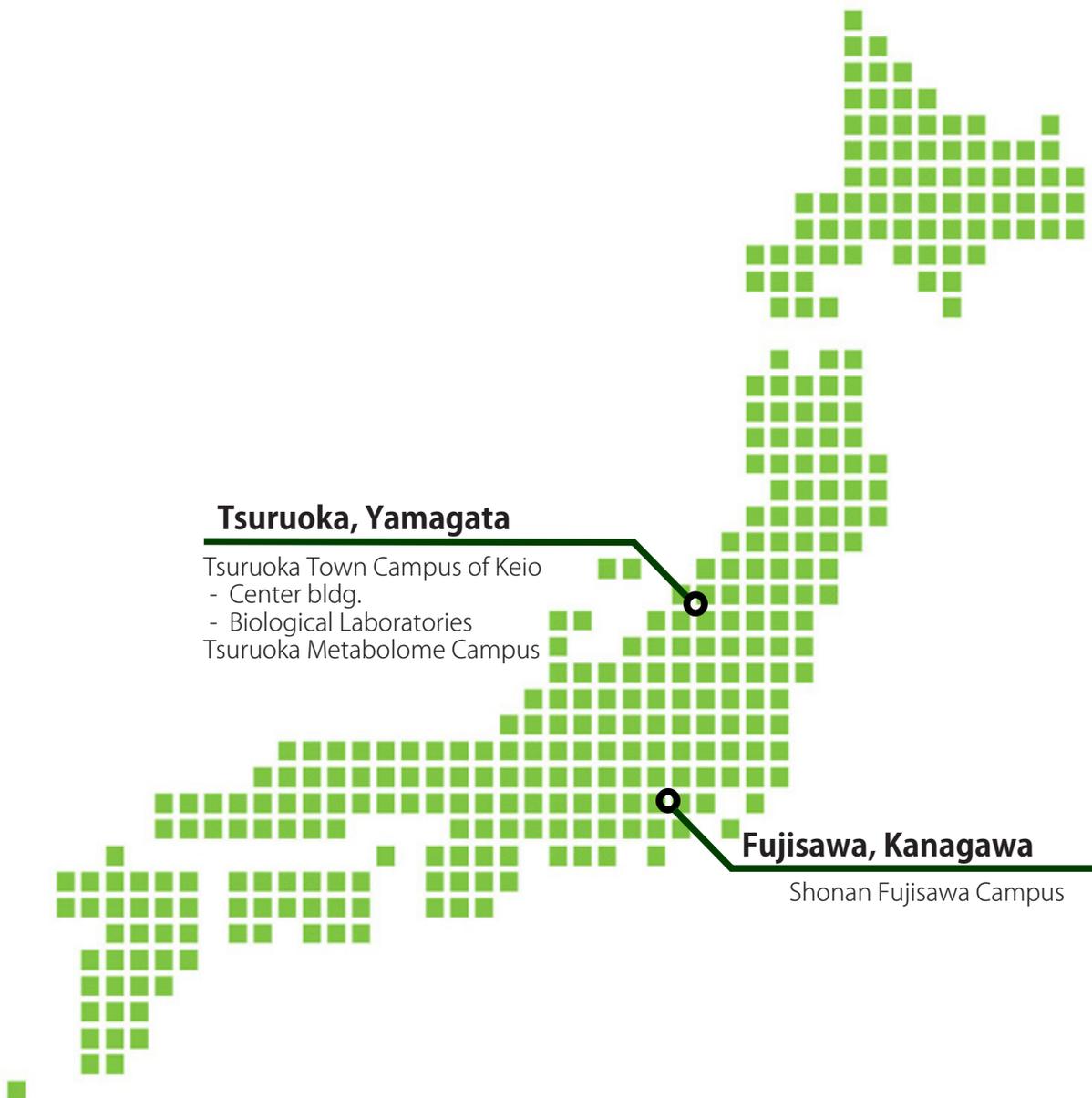
庄内出身ですが、沖縄で生活していたこともあります。未知の世界に飛び込んできたようなものなので、周りの方々に支えていただきながら、日々勉強……がんばります！！よろしくお願いします。

**延味 潤** /ラボ棟

家では9歳と3歳の母として、毎日3歳の怪人役で何回も殺されながら(時々怪人が勝つので面倒な事になりつつ)頑張っています。昨年9月よりお世話になっていますが、全くお役に立てておりませんので、早く仕事を覚えたいと思います。どうぞよろしくお願い致します。

*Trop. Dis.*, 6.

- Liu, C., Kurakane, S., Takita, J., Itano R., Soga, T., Oikawa A., and Igarashi, K. (2012) Antihypertensive Effects of Unripe Persimmon (*Diospyros kaki* L.cv. Hiratanenashi) Fruit and Its Component in Spontaneously Hypertensive Rats. *Food Sci. Technol. Res.*, 18, 391-8.
- Deguchi, K., Sato, D., Sugimoto, M., Hara, H., Kawasaki, Y., Demura, S., Watanabe, T., Denholme, S. J., Okazaki, H., Ozaki, T., Yamaguchi, T., Takeya, H., Soga, T., Tomita, M., and Takano, Y. (2012) Clarification as to why alcoholic beverages have the ability to induce superconductivity in Fe1+dTe1-xSx. *Supercond. Sci. Technol.*, 25(8), 084025.
- Martínez, P., Gálvez, S., Ohtsuka, N., Budinich, M., Paz Cortés, M., Serpell, C., Nakahigashi, K., Hirayama, A., Tomita, M., Soga, T., Martínez, S., Maass, A. and Parada, P. (2013) Metabolomic study of Chilean biomining bacteria *Acidithiobacillus ferrooxidans* strain Wenelen and *Acidithiobacillus thiooxidans* strain Licananta. *Metabolomics*, 9, 247-57.
- Matsui, M., Tomita, M. and Kanai, A. (2013) Comprehensive Computational Analysis of Bacterial CRP/FNR Superfamily and its Target Motifs Reveals Stepwise Evolution of Transcriptional Networks. *Genome Biol. Evol.*, 5, 267-82.
- Selvarajoo K. and Tomita M. (2013) Physical laws shape biology. *Science*, 339, (6120) 646.
- Soga, T. (2013) Cancer metabolism: key players in metabolic reprogramming. *Cancer Sci.*, 104, 275-81.
- Takubo, K., Nagamatsu, G., Kobayashi, C. I., Nakamura-Ishizu, A., Kobayashi, H., Ikeda, E., Goda, N., Johnson, R. S., RRegulation of Glycolysis by Pdk Functions as a Metabolic Checkpoint for Cell Cycle Quiescence in Hematopoietic Stem Cells. *Cell Stem Cell*, 12, 49-61.
- Maekawa, K.\*, Hirayama, A.\*, Iwata Y.\*, Tajima Y., Nishimaki-Mogami T., Sugawara S., Ueno, N., Abe, H., Ishikawa M., Murayama M., Matsuzawa Y., Nakanishi H., Ikeda K., Arita M., Taguchi, R., Minamino N., Wakabayashi, S., Soga T., and Saito, Y. (2013) Global metabolomic analysis of heart tissue in a hamster model for dilated cardiomyopathy. *J. Mol. Cell Cardiol.*, 59, 76-85.
- Takeuchi, K., Ohishi, M., Ota, S., Suzumura, K., Naraoka, H., Ohata, T., Seki, J., Miyamae, Y., Honma, M., and Soga, T. (2013) Metabolic Profiling to Identify Potential Serum Biomarkers for gastric ulceration induced by non-steroid anti-inflammatory drugs. *J. Proteome Res.*, 12, 1399-407.
- Iwasaki, Y., Kiga, K., Kayo, H., Yuzawa, Y., Weise, J., Inada, T., Tomita, M. and Ishihama, Y. and Fukao, T. (2012) Global MicroRNA Elevation by Inducible Exportin 5 Regulates Cell Cycle Entry. *RNA*. (In press).
- Kawahara, A., Hisano, Y., Ota, S., Muraki, M., Okada, Y., Arakawa, K., Kono, N., Oshita, K., Tomita, M., Sakuma, T. and Yamamoto, T. (2012) Quantitative assay for TALEN activity at endogenous genomic loci. *Biology Open*, (In press).
- Shindo, Y., Nozaki, T., Saito, R., Tomita, T. (2013) Computational analysis of associations between alternative splicing and histone modifications. *Febs Letters*, (In press).
- Migita, T., Okabe, S., Ikeda, K., Igarashi, S., Sugawara, S., Tomida, A., Taguchi, R., Soga, T., and Seimiya, H. (2013) Inhibition of ATP citrate lyase induces an anticancer effect via reactive oxygen species: AMPK as a predictive biomarker for therapeutic impact. *Am. J. Pathol.*, (In press).



### 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