

KEIO IAB RESEARCH DIGEST

VOL
09

AUTUMN
2013

www.iab.keio.ac.jp

RESEARCH HIGHLIGHT

- » 藻類がオイルを産生する仕組みを解析
- » リン酸化プロテオーム解析による抗癌剤ラパチニブの薬効評価
- » メタボローム解析による糖尿病性腎症の血清バイオマーカー探索
- » システムの最適化が安定したメタボローム測定を可能に
- » 高度好熱菌界のモデル生物、*Thermus thermophilus* HB8 が有する第3のプラスミドの発見
- » tRNA のイントロンを切断する新しい酵素を極小古細菌 ARMAN から発見
- » メタボローム測定技術を利用した代謝フラックスの時間変化解析

RESEARCHER INTERVIEW

第13回 **福田 真嗣** 特任准教授（腸内環境システム学）
ヒトと共生細菌との関わりを通して人間のシステムを理解する。

藻類がオイルを産生する仕組みを解析

メタボローム比較によって未知の代謝変化が明らかに

Ito, T., Tanaka, M., Shinkawa, H., Nakada, T., Ano, Y., Kurano, N., Soga, T., Tomita, M. (2013) **Metabolic and morphological changes of an oil accumulating trebouxioephycean alga in nitrogen-deficient conditions.** *Metabolomics*, 9, 178-187.

現代のエネルギー生産の多くは化石燃料に依存しているが、近年では二酸化炭素濃度上昇や資源の枯渇などといった環境問題が懸念される機会が増えており、持続的に利用可能なエネルギー源の開発が期待されている。既にサトウキビやナタネなどから作られたバイオ燃料が再生可能エネルギーとして実用化されはじめているものの、これらは食用作物を原料としているため、食料価格の高騰などを引き起こす恐れがある。そこで、食料需要に影響のない次世代バイオ燃料として、作物以上の生産性が期待される微細藻類の利用が注目されている。一部の微細藻類は無機栄養素（窒素やリンなどを含む化合物）の存在下で光合成することにより二酸化炭素を取り込んで増殖するが、環境ストレスがかかると増殖を止めてオイル（中性脂質や炭化水素などの脂質）を合成する能力を持っている。これらの中で、特に多量のオイルを蓄積するものは「オイル産生藻類」と呼ばれる。

オイル産生藻類を実用化するためには、品種改良等によってオイルを蓄積する代謝を最適化して生産効率を向上させることが不可欠だ。そのためには、オイル蓄積時の代謝制御機構を理解する必要があるが、藻類の代謝は未知の部分が多く、そのしくみは殆ど解明されていない。そこで、伊藤卓朗特任助教らは、オイル産生藻類「シュードコリスティス・エリプソイデア」(*Pseudochorocystis ellipsoidea*)；以下「シュードコリスティス」)を将来有望な藻類として利用し、細胞全体を俯瞰した代謝変化を明らかにすることを目指した。

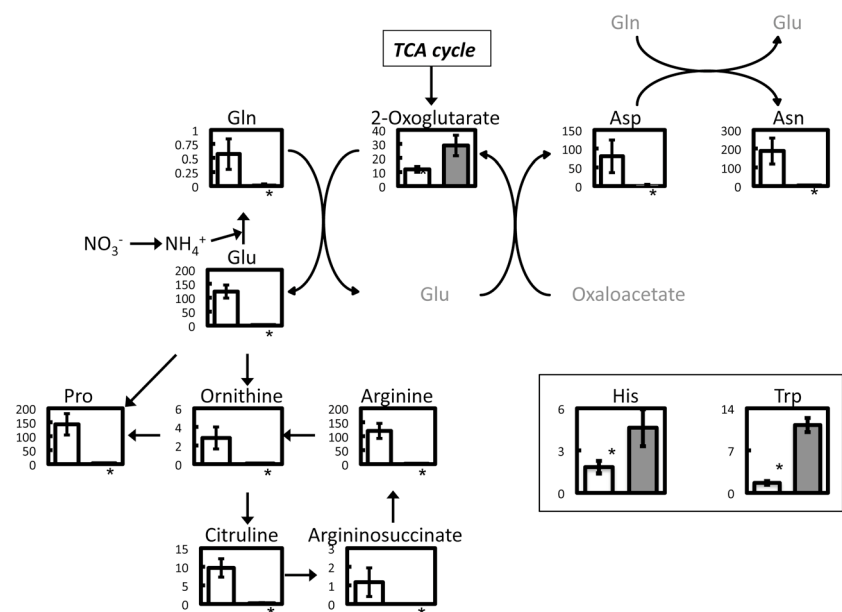
シュードコリスティスは、周囲の窒素栄養源が不足すると細胞内に軽油相当のオイルを蓄積する。そこで、伊藤氏らは、シュードコリスティスに窒素を与

えずに培養した場合に細胞内部の様子がどのように変化するかを、顕微鏡観察とメタボローム測定を駆使して解析した。光学顕微鏡および電子顕微鏡を用いた観察の結果、窒素栄養が不足した際には細胞や細胞内の構造（葉緑体など）が小さくなる一方で、オイルの他にデンプンも蓄積している事が分かった。また、メタボローム解析によって300以上の代謝物質の量を網羅的に比較した結果、窒素栄養が不足すると代謝物質の約半数が減少し、中でも窒素を含んだ代謝物質（アミノ酸など）が顕著に減少することが確認された。この時、全てのアミノ酸が減少するわけではなく、一部のアミノ酸（トリプトファンとヒスチジン）では逆に増加していることが分かった（図）。さらに、オイルの組成も変化していることが、脂質メタボローム解析から示された。窒素栄養がなくなると、細胞の活動に関わる糖脂質（葉緑体の膜

を作る脂質など）が減少し、代わりにバイオディーゼル原料として期待される中性脂質（トリアシルグリセロールとジアシルグリセロール）が大幅に増加していた。つまり、微細藻類はオイルを生産するにあたり、従来考えられていた以上に、かなり広範囲にわたる代謝を制御していることが明らかとなったのである。

伊藤氏らの研究成果により、シュードコリスティスの細胞が、窒素栄養の欠乏によってオイルを蓄積する際の形態および代謝物量の変化を俯瞰することができた。これまで知見の少なかったオイル産生の分子機構を解析する足がかりができたのである。今後、これらの変化を手がかりに微細藻類がオイルを蓄積する代謝制御機構を解明していきたい、と伊藤氏は語る。持続可能なエネルギーの確立に向けた今後の研究に期待したい。

(初出:13年10月22日 編集:上瀧萌)



図：富栄養下（白抜き）と窒素栄養欠乏下（グレー）での窒素同化およびアミノ基転移に関わる代謝物質量の変化。全てのグラフにおける比較でマン・ホイットニーのU検定のp値が0.05以下であった。

リン酸化プロテオーム解析による抗癌剤ラパチニブの薬効評価

分子標的薬のシステムレベルでの作用機序を明らかに

Imami, K., Sugiyama, N., Imamura, H., Wakabayashi, M., Tomita, M., Taniguchi, M., Ueno, T., Toi, M., Ishihama, Y. (2012) **Temporal profiling of lapatinib-suppressed phosphorylation signals in EGFR/HER2 pathways.** *Mol. Cell Proteomics*, 12, 1741-1757.

近年、日本人女性の乳がん患者は急増しており、1996年以降胃がんを抜いて女性が患うがんの第一位となっている。乳がんの原因としては、遺伝的要因に加えて女性ホルモンエストロゲンや西洋化した食生活の影響が示唆されている。一方、創薬の観点からは乳がん患者の約25%において過剰発現している上皮増殖因子受容体II (EGFR2またはHER2) と呼ばれる膜タンパク質が注目されている。HER2は細胞の分化や増殖の調節に関与しており、がん化のシグナルを下流の分子に伝える司令塔のような存在である。そこで、臨床の現場では早くからトラスツズマブなどのHER2の働きを抑制する分子標的薬が使用されてきた。中でもグラクソスミスクライン社が開発し、日本でも2009年に認可された低分子化合物ラパチニブは、HER2に対する選択性が最も高いことで知られている。一方で、ラパチニブががん細胞のシグナル伝達ネットワーク全体にどのように作用し、がん細胞の増殖を阻害しているかは未だ分かっていない。

HER2はタンパク質キナーゼであり、細胞膜上においてEGFRファミリーと二量体を形成する。これが起点となり、HER2の自己リン酸化が促進され、下流へとシグナルが伝わる。ラパチニブはATPと競合的にEGFR/HER2のATP結合領域に結合し、HER2の自己リン酸化を阻害する。そこで、今見博士らのグループは、リン酸化プロテオミクス手法を用いてラパチニブ投与後のがんシグナル伝達の抑制過程を測定することを試みた。具体的には、高選択的リン酸化ペプチド濃縮法と液体クロマトグラフィー/タンデム質量分析計を組み合わせ、0、

1、5、10、20分間ラパチニブで処理した乳がん細胞のリン酸化プロテオーム(約5,000リン酸化部位)を時系列に沿ってプロファイルした(図)。その結果、薬剤標的分子HER2や、その下流の因子(キナーゼERK、転写因子JUNなど)のリン酸化が時間依存的に抑制される過程を捉えることができた。

この大規模なプロテオーム解析により、今見らは二つの新たな知見を得ることに成功した。まず、既知HER2シグナル伝達経路上のタンパク質のみならず、スプライソソームをはじめとする転写・翻訳に関わるタンパク質のネットワーク群にもラパチニブが作用することが明らかとなった。この発見は、HER2の下流の因子を阻害することにより、がんの増殖が抑制できることを示唆している。実際に、最近理研-アステラス製薬とエーザイがスプライソソームを標的とする抗がん活性を有する天然化合物を同

定している。次に、ラパチニブ処理によってHER2のある特定領域のリン酸化が亢進し、HER2のキナーゼ活性を制御していることを発見した。さらに、今見らはリン酸化のモチーフ解析や試験管内でのキナーゼアッセイを組み合わせることで、タンパク質キナーゼA(PKA)がこのHER2のリン酸化を制御している因子の一つであることを明らかにした。

本研究で、今見らは抗がん剤の一つであるラパチニブの作用機序をプロテオーム手法により解明することに成功した。今後、今見らは臨床検体のHER2のリン酸化状態と予後の関連性を調べ、本研究で同定したHER2リン酸化の新たな役割を探っていく。今後もこのようなアプローチが分子標的薬のシステムレベルでの作用機序・副作用の理解に繋がることに大いに期待したい。

(初出: 13年9月17日 編集: 川崎翠)

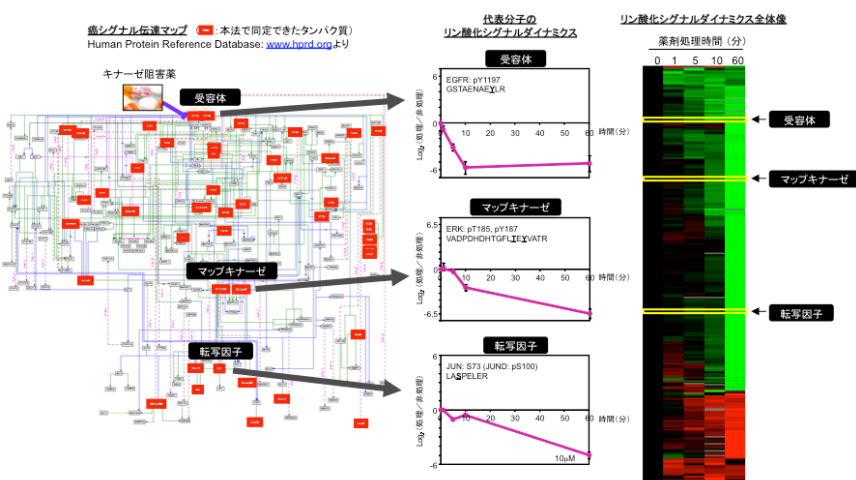


図: 薬剤処理後の癌細胞のリン酸化シグナルダイナミクス

図: ラパチニブ投与後のがんシグナル伝達抑制過程 0、1、5、10、20分間ラパチニブで処理した乳がん細胞のリン酸化プロテオーム(約5,000リン酸化部位)をプロファイルした結果、薬剤標的分子EGFRやその下流の因子(キナーゼERK、転写因子JUNなど)のリン酸化が時間依存的に抑制されることが示された。

メタボローム解析による糖尿病性腎症の血清バイオマーカー探索

5種類の代謝物の組み合わせにより、腎症の発症を高精度に予測できる

Hirayama, A., Nakashima, E., Sugimoto, M., Akiyama, S., Sato, W., Maruyama, S., Matsuo, S., Tomita, M., Yuzawa, Y., Soga, T. (2012) **Metabolic profiling reveals new serum biomarkers for differentiating diabetic nephropathy.** *Anal. Bioanal. Chem.*, **404**, 3101-3109.

糖尿病性腎症は糖尿病の三大合併症の一つであり、腎臓の糸球体が硬化し、腎機能が悪化する病気である。個人差はあるものの、初期の自覚症状は少なく、適切な処理を施さずに放置しておくと15～25年で末期腎不全に移行するといわれている。現在では人工透析を受ける患者の原因疾患第一位がこの糖尿病性腎症となっている。現状、糖尿病性腎症の診断には、尿中アルブミン/クレアチニン比 (urinary albumin-to-creatinine ratio; UACR) と推定糸球体濾過量 (estimated glomerular filtration rate; eGFR) が用いられるが、これらの指標は腎症が進行した段階になるまで変化が現れないため、より早期に糖尿病性腎症を診断するマーカーの開発が必要となっている。

今回平山特任助教らは、糖尿病を罹患しており腎症を発症していない群 (N=20)、軽度腎症群 (N=32)、重度腎症群 (N=26)、計78名の血清サンプルをキャピラリー電気泳動-飛行時間型質量分析装置 (CE-TOFMS) によりイオン性低分子を一斉分析し、糖尿病性腎症のバイオマーカー探索を行った。

その結果、患者血清サンプル中より289種の代謝物由来のピークを検出し、OPLS-DA (直交部分最小二乗法判別分析: Orthogonal partial least squares-data analysis) により、19種のバイオマーカー候補を得ることができた。このうち8物質に関しては、キャピラリー内での物質の移動時間と精密質量数より同定が可能であり、それぞれクレアチニ

ン、アスパラギン酸、g-ブチロベタイン、シトルリン、SDMA (シンメトリックジメチルアルギニン)、キヌレニン、アゼライン酸、ガラクトル酸であることが明らかにになった。

これらの代謝物においては、UACRやeGFRと有意な相関関係が見られ、腎機能の低下を推定する優良なバイオマーカー候補になると考えられた。また、アゼライン酸、ガラクトル酸に関しては他の代謝物と逆の傾向が見られ、これらは特に特異性の高いバイオマーカーとして有望であることが示唆された。

最後に、さらに鑑別能を上げるため、多変量解析手法の一つである多重ロジスティック回帰分析を行った結果、g-ブ

チロベタイン、SDMA、アゼライン酸をはじめとする5種類の代謝物の組み合わせが判別能を上げるのに最も寄与することが分かった (図)。

以上のことより、CE-MSを用いたメタボローム解析は糖尿病性腎症のバイオマーカー探索に有効な方法であることが示され、また多変量解析手法を組み合わせることにより、さらに診断能を向上させることが可能であることを示した。今後、平山らはさらに検体数を増やし、モデルの評価を行う予定であるが、本研究が糖尿病性腎症の早期発見、早期治療につながることに大いに期待したい。

(初出: 13年9月17日 編集: 川崎翠)

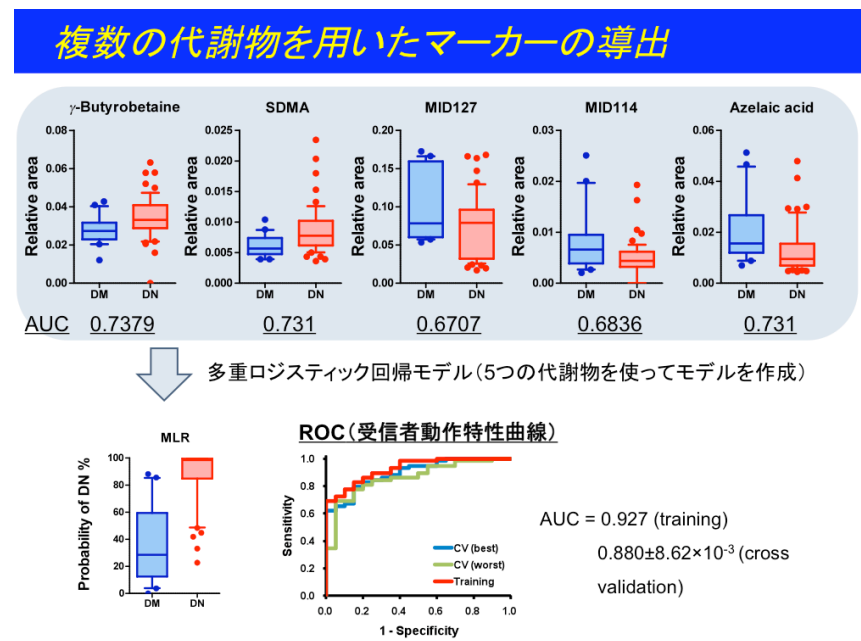


図: 多重ロジスティック回帰モデル。ここに示す5種類の代謝物を組み合わせた際に、もっとも診断精度が上がった。診断力を表す指標である Receiver Operating Characteristic Curve (ROC 曲線) の Area under the curve (AUC 値) は 0.927 であり、それぞれ単独のマーカーを使うより良い結果であった。また、クロスバリデーションテストを行った結果、AUC は 0.880 となり、このモデルは普遍性が高いということが示された。

システムの最適化が安定したメタボローム測定を可能に

シーレス CE-MS 法によるメタボローム解析の高感度化

Hirayama, A., Tomita, M., Soga, T. (2012) **Sheathless capillary electrophoresis-mass spectrometry with a high-sensitivity porous sprayer for cationic metabolome analysis.** *Analyst.*, **137**, 5026-5033.

細胞内の数百から数千種類にもおよぶ代謝物質を一斉に測定できるメタボローム技術が発展してくると、その適用可能性の広がりによって、次には技術の高感度化が求められてくる。メタボロームでは細胞から代謝物質を抽出し、これを電気泳動などにより一つ一つの化合物に分離した上で質量分析器にかけて重さや量を計測するため、解析を始める元のサンプルにはそれなりの量が必要だ。血液や尿など、十分な量のサンプルを簡単に集められる場合はこれは大きな問題にならないが、例えば患部から採取した貴重ながんの組織サンプルや、培養に長時間を要する培養細胞などはサンプル量に限りがあり、より少ないサンプルから正確な測定ができるよう、分析法の高感度化を進めていかなければならない。

当研究所で開発され、近年メタボロミクス分野で広く利用されているキャピラリー電気泳動-質量分析法(CE-MS)は、一次代謝物質に特に多く見られるイオン性物質の一斉分離に適しているが、この分析法では質量分析器にかけられる際に化合物をイオン化する必要がある。この時、化合物は「シー液」と呼ばれる溶媒を通り、エレクトロスプレー(ESI)法によってイオン化されるが、シー液をもちいることによりサンプルが希釈され、結果として検出感度が低下する問題があった。そのため、CE-MSを高感度化するためにシー液を使用しない、いわゆる「シーレスESI法」がこれまでに開発されてきたが、インターフェイスの作成過程が複雑であったり、堅牢性や汎用性の面で実用的ではないものが多かった。

そこで、平山特任助教らはより汎用的なシーレスCE-MS法を確立するため、米国ベックマン・コールター

社との共同研究により開発した High Sensitivity Porous Sprayer (高感度多孔性スプレー: HSPS) に注目した。この HSPS をもちいたシーレス CE-MS 法の陽イオン性メタボローム測定にあたっては網羅的に条件を検討し、泳動液の組成、pH、質量分析計の各種パラメータ等の最適化をおこなった。このような思考錯誤の末、シーレス CE-MS 法を連続 10 回測定した場合にも、その測定のパラつきを示す面積値の相対標準偏差(RSD)がほぼ全ての対象物質において 10% 以下におさまるようになった。つまり、安定してシーレス法によるメタボローム測定がおこなえることが確認されたのである。

気になる検出限界については、約 6 割の代謝物において実に 2 倍以上の高感度化が達成され、特に一定以上の大きさの分子 ($m/z \geq 250$) においては従来法と比べて 10 倍以上の高感度化が可能であった。しかしながら、新手法では

特に小さな分子 ($m/z \leq 200$) において、泳動バッファ由来の多数のバックグラウンドピークが観測され、いくつかの物質に関してはこのバックグラウンド上に検出されてしまうため、結果として感度の低下を招いたものもあった。だが、この問題は、三連四重極型(QqQ)質量分析計などの、より高選択な検出が可能で質量分析計を用いることによって今後解決が可能であると平山氏は語る。

このシーレス CE-MS 法を実際に尿サンプルに適用したところ、従来法に比べて約 9 倍のピークを検出することができた(図)。高感度化によって、今まで見えていなかった物質が見えるようになったのである。このことから、シーレス CE-MS 法は単なる高感度化に留まらず、バイオマーカー探索等のノンターゲットなメタボローム測定にも有用である可能性がうかがえる。平山氏によるさらなる技術発展に期待していきたい。

(初出: 13年9月17日 編集: 川崎翠)

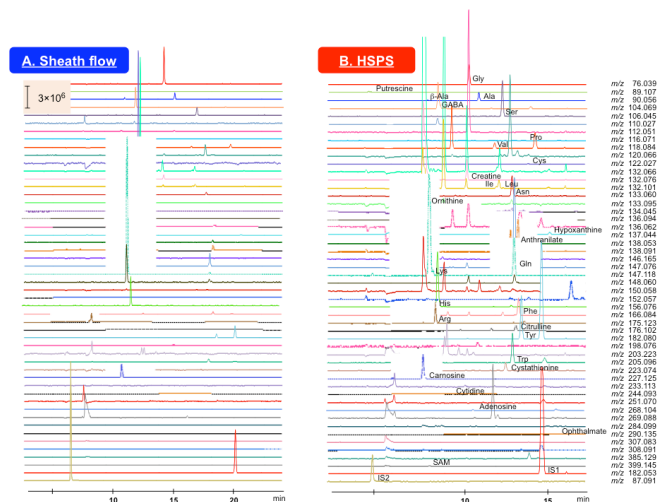


図: シーフロー CE-MS (従来法, A) とシーレス CE-MS (B) におけるヒト尿 (10 倍希釈) 測定のエレクトロフェログラム。従来法と比べて本法では各物質のピーク強度が増大しており、かつ多くのピークが検出されている。高感度化により、従来法では見えていなかった物質が検出可能になったことを示す。次に、本法をヒト尿サンプルのメタボローム測定に適用しました。左側がシーフロー法、右側が HSPS 法になります。両者のスケールは合わせておきますので、HSPS 法の方が全体的に個々のピーク強度が高く、多くのピークが検出されていることが分かります。

高度好熱菌界のモデル生物、*Thermus thermophilus* HB8 が有する第3のプラスミドの発見

丁寧な実験によりゲノムプロジェクトで見落とされていた情報を明らかに

Ohtani, N., Tomita, M., Itaya, M. (2012) The third plasmid pVV8 from *Thermus thermophilus* HB8: isolation, characterization, and sequence determination. *Extremophiles*, 16, 237-244.

好熱菌とは、文字通り、熱い環境を好んで生育する菌（微生物）のことである。好熱菌の一種である *T. thermophilus* HB8 株は、伊豆の峰温泉から発見・単離された純日本産の微生物であり、なんと 85°C という高度な高温環境下でも生きることのできるバクテリア（細菌）である。そのため、このバクテリアの持つタンパク質は熱に対して安定で、扱いやすい、立体構造解析に適しているなど、実験対象としての利点が多い。また遺伝子操作系が確立していること、ゲノムサイズが小さい（約 1800kb）ことから、*T. thermophilus* HB8 株は日本を代表するシステム生物学的解析のモデル生物となっている。

2004年のゲノムプロジェクトによる発表では、*T. thermophilus* HB8 株のゲノムは染色体、メガプラスミド（大きめのプラスミド）pTT27、プラスミド pTT8 で構成されている。プラスミドとは、細胞内で染色体とは独立に複製する DNA のことで、遺伝子工学の分野で

は DNA の運び屋（ベクター）として重宝されている。HB8 株の細胞内には染色体 DNA の他にプラスミド DNA が 2 種類存在しているということである。世界的にも注目されるバクテリアではあるが、細胞内に染色体が複数コピー存在する倍数体生物であることなど、最近になって初めて明らかにされた事実も多い (Ohtani *et al.*, *J. Bacteriol.*, 2010)。今回、ゲノムデザイングループの大谷直人 特任講師らは、*T. thermophilus* HB8 がさらに新たなプラスミドを持っていることを発見した。

大谷特任講師らが発見した pVV8 は、HB8 株の持つ pTT27、pTT8 に次ぐ第 3 のプラスミドである。DNA 配列を決定したところ、全長は 81.2 kb であり、プラスミド上には 89 個の遺伝子が推定された。これらの遺伝子の中には DNA の SOS 修復に関わる転写制御因子 LexA の遺伝子も含まれており、pVV8 プラスミドと DNA 修復応答との関連性についても興味を持たれる。

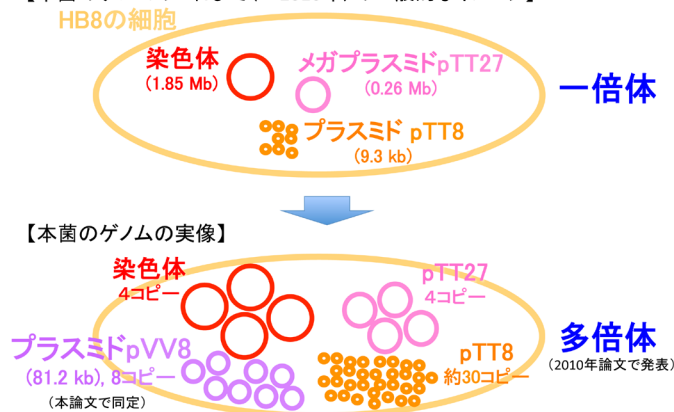
本研究成果を世に発表する上で大きな障害があった。それは、ゲノム配列が決定された生物には、その他にプラスミド等の DNA があるはずはないという固定観念を持つ人も多いからだ。それを覆すために、つまり新規プラスミドの存在を証明するために、大谷特任講師らは、(1) pVV8 の全塩基配列の決定を行い、(2) 細胞内における pVV8 のコピー数の推定や (3) pVV8 が安定して存在するかどうかの検証、そして (4) なぜ 2004 年のゲノムプロジェクトの成果には含まれていないのかの考察などを行い、非の打ちようのないほど実験データを積み重ねた。そして論理的に巧く展開することで、研究者らを納得させることができた。本研究のように、一般常識と考えられていることでも、注意深く調べることで、今まで考えられていた説を覆すような知見がわかるかもしれない。

(初出:13年9月18日 編集:池田香織)

高度好熱菌 *Thermus thermophilus* HB8

モデル生物として世界的に広く研究されているバクテリア
50~82°Cで生育可能

【本菌のゲノムのこれまで(～2010年)の一般的なイメージ】



図：本研究によって明らかにされた高度好熱菌 *T. thermophilus* HB8 のゲノムの実像

tRNA のイントロンを切断する新しい酵素を 極小古細菌 ARMAN から発見

イントロンとその切断酵素間の共進化に関して新しい概念を提唱

Fujishima, K., Sugahara, J., Miller, CS., Baker, BJ., Di Giulio, M., Takesue, K., Sato, A., Tomita, M., Banfield, JF., Kanai, A. (2011) **A novel three-unit tRNA splicing endonuclease found in ultrasmall Archaea possesses broad substrate specificity.** *Nucleic Acids Res.*, **39**(22), 9695-9704.

古細菌において見られる tRNA 遺伝子に含まれるイントロン配列は、真核生物における保存性からそれらの共通祖先がすでに有していた進化的に古いタイプであると考えられている。tRNA イントロンの特徴は配列が 20 ~ 80 塩基程度と短いことであり、これらはスプライシングエンドヌクレアーゼと呼ばれる酵素によって切断されることが知られている。この酵素はこれまでに古細菌で 3 種類 [α 4 型、α 2 型、(αβ) 2 型]、真核生物で 1 種類 [αβγδ 型] が同定されており、普遍的に 4 つのユニットからなる構造をとることが確認されている。

このような tRNA イントロンとその切断酵素の多様性や進化を調べるため、藤島・菅原氏は、カリフォルニア大学バークレー校の Jill Banfield 教授の研究グループと共同で、カリフォルニア鉱山の廃水に生育する極小の古細菌 ARMAN (Archaeal Richmond Mine Acidophilic Nanoorganisms) 3 種の tRNA 遺伝子を調べた。その結果、ARMAN-2 の 1 種のみから従来知られていないイントロンの二次構造や挿入位置をもつ tRNA を多数発見した。これらのイントロン配列は近縁種が持つ従来型の酵素では切断できないことから、ARMAN-2 は新型の tRNA 切断酵素を有する可能性が示唆された。

そこで、配列解析により ARMAN-2 のゲノムからスプライシングエンドヌクレアーゼをコードする遺伝子を予測した結果、藤島氏は 2 つの重複した触媒ユニットと 1 つの構造ユニットが合わさった非常に珍しい 3 ユニット構造を持つ遺伝子を見いだした。さらに詳細に調べることにより、この酵素が触媒-構造ユニット間でタンパク質間相互作用をすることにより、2 量体を形成することが

明らかになった。このことから藤島氏はこの計 6 ユニット構造で機能する新種のスプライシングエンドヌクレアーゼを [ε 2 型] と命名した。

興味深いことに、ε 2 型は従来まで (αβ) 2 型のみで知られていた幅広いイントロン構造を認識して切断する活性を有している。このことから著者らは ε 2 型酵素の獲得に伴って ARMAN-2 の tRNA イントロンの数や種類が増大したと結論づけた。実際に ARMAN-2 の tRNA 遺伝子の約半数はイントロンの挿入を受けている一方、α 4 型を有する近縁種の ARMAN-4 と ARMAN-5 では 10% 程度にとどまっている。従って

今回の発見は tRNA 遺伝子におけるイントロンとスプライシングエンドヌクレアーゼ間における共進化の新しい例を示したといえる。

進化の過程でなぜ tRNA のイントロンの数や種類が増大されたのか。それによって得られるメリットは何であるのか。tRNA の起源を解明する上で非常にエキサイティングな問いである。今後の本研究分野の発展に期待がよせられる。

(初出: 12 年 3 月 11 日 編集: 高根香織)

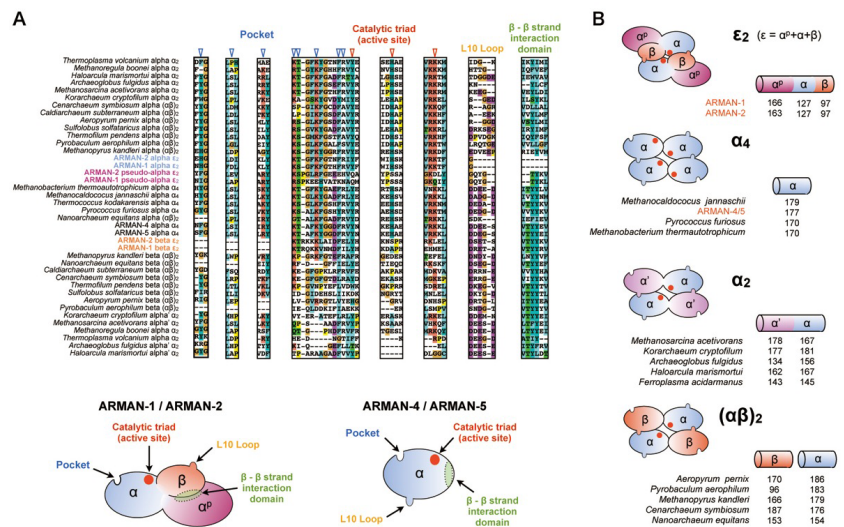


図: ARMAN スプライシングエンドヌクレアーゼの個々のユニットにおける保存された機能領域 (A) 4 つの主要な機能領域: 触媒領域、ポケット、L10 ループ、β-β 相互作用ドメインに関して様々な古細菌のスプライシングエンドヌクレアーゼ間でアミノ酸配列を比較した結果。個々の機能領域は ARMAN-2 の ε 2 型酵素のモデル図に異なる色で示してある。正電荷のポケットと負電荷の L10 ループは多量体を形成する上で必要であり、チロシン (Y)、ヒスチジン (H)、リジン (K) から成る触媒領域はイントロンの切断に必須である。β-β 相互作用ドメインはユニット間のタンパク質の構造安定化に寄与している。(B) ε 2 型を含む古細菌における 4 種類のスプライシングエンドヌクレアーゼの構造モデル図とアミノ酸長の比較。ARMAN-2 及び近縁の ARMAN-1 で見つかった新型のホモ 2 量体 [ε 2 型] 及びホモ 4 量体 [α 4 型]、ホモ 2 量体 [α 2 型]、ヘテロ 4 量体 [(αβ) 2 型] が示してある。ARMAN-4 及び ARMAN-5 はホモ 4 量体 [α 4 型] を持つ。

メタボローム測定技術を利用した代謝フラックスの時間変化解析

目的物質の生産にむけた、微生物の効率良い代謝改変が可能に

Toya, Y., Ishii, N., Nakahigashi, K., Hirasawa, T., Soga, T., Tomita, M., 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.

微生物を利用してアルコールやアミノ酸などの有用物質を生産する取り組みは広く行なわれているが、工業的な生産ではなく、微生物につくらせるメリットは何か。それは、工業的には複雑な行程であっても、微生物なら一気に引き受けてくれるため、簡単に有用物質を生産できるところにある。一方で、このような生産方法においては、目的物質の生産性を向上させるためには微生物の代謝を合理的に改変する必要がある。そのためには細胞内代謝経路における物質の流れ（代謝フラックス）を理解することが重要だ。

細胞内の代謝を観察する手段の一つとして、“¹³C代謝フラックス解析”が用いられている。この手法では、特定部位の炭素原子を安定同位体で標識した基質を細胞に取り込ませ、代謝させる。する

と、代謝の過程でどの経路を経由したかによって、例えばあるアミノ酸のどの炭素原子が標識されるか決まるため、測定したアミノ酸の同位体標識パターンから代謝フラックスを予測することが可能である。しかし、従来の手法では、工業的な発酵生産に使われているような、培養中に培地を加える等の操作をしない”回分培養”や途中で培地や成分を足しながら培養する”流加培養”について解析することができなかった。それは、これらの培養法では定常状態が維持されず、時間経過と共に代謝が変化していつてしまうためである。

そこで、戸谷吉博特任助教らは最新のメタボローム測定技術を利用することで細胞内における中間代謝物質の同位体標識情報の時系列測定を可能にし、回分培

養における ¹³C 代謝フラックス解析を世界で初めて実現した。まず戸谷特任助教らは、中間代謝物質は量が非常に少ないこと、また、そのため代謝の変化が同位体標識パターンに迅速に反映されることを実証した。次に、大腸菌の野生株及びピルビン酸キナーゼ (Pyk) 欠損株の回分培養を行ない、代謝フラックスの時間変化を比較解析した。Pyk 欠損株はホスホエノールピルビン酸を多く供給することから、これを前駆体とする芳香族アミノ酸の生産への応用が期待できる。解析の結果、野生株の対数増殖期では酢酸合成の低下に伴い、クエン酸 (TCA) 回路のフラックスが増加することが明らかになった。またグルコース枯渇後には、利用可能な酢酸の量に応じてグリオキシルサン経路と TCA 回路の分岐点でのフラックス比が変化したことが明らかになった (図)。Pyk 欠損株ではホスホエノールピルビン酸だけでなく、解糖系中間代謝物質が経路下流から順番に蓄積する様子が観察されたが、予想に反してフラックスレベルにおける変化はわずかであった。

本研究では、これまで特殊な培養条件にしか適用できなかった ¹³C 代謝フラックス解析を、産業的に広く用いられている回分培養に応用することに成功した。本研究成果によって細胞内の代謝物質情報が時系列に得られるようになり、それによって効率の良い目的物質の生産にむけた微生物の代謝改変が可能となる。本研究手法は代謝工学に多大なインパクトを与えるだろう。今後は実際に有用物質を生産する株についてこの方法を適用し、微生物による有用物質の生産性を向上させるための研究に役立てたい、と戸谷氏は意気込みを語った。

(初出: 12年3月11日 編集: 高根香織)

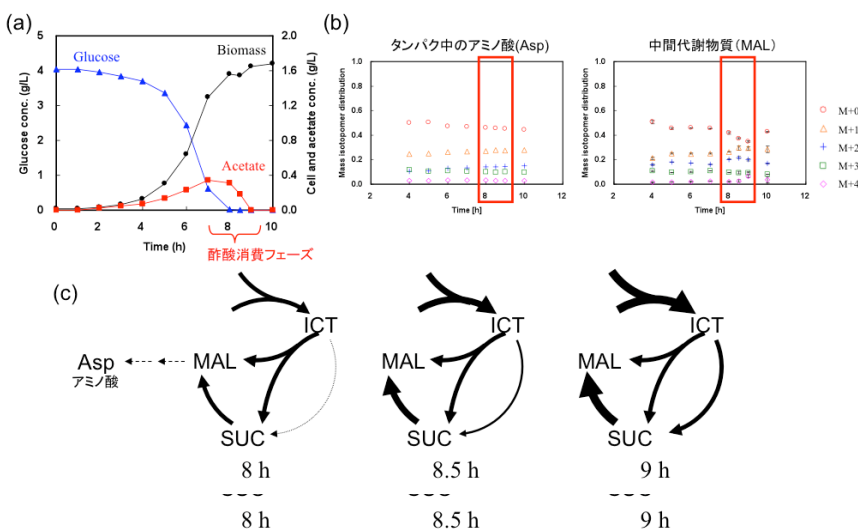


図: 回分培養の酢酸消費フェーズにおける代謝フラックスの時間変化。
 (a) 野生株の回分培養結果
 (b) タンパク質由来のアミノ酸と中間代謝物質の同位体標識パターンの違い
 (c) TCA 回路とグリオキシルサン経路のフラックス比の時間変化。フラックスの大きさを矢印の太さで示した。MAL: malate (リンゴ酸)、SUC: succinate (コハク酸)、ICT: citrate (クエン酸)。

論文ハイライト 著者紹介



研究テーマ：藻類がオイルを産生する仕組みを解析

伊藤 卓朗

現職：慶應義塾大学先端生命研、特任助教、科学技術振興機構、さきがけ研究者（兼任）

趣味：美味しいもの探し、温泉巡り、スキューバダイビング

夢：世界中の村を巡る。

一言：生まれ故郷の鶴岡が大好きです。みなさん、ぜひお越しください！



研究テーマ：リン酸化プロテオーム解析による抗癌剤ラパチニブの薬効評価

今見 考志

現職：プリティッシュコロロンビア大学、JSPS フェロー

趣味：子育てと研究

夢：研究に自分の色を出せるようになりたいです。

一言：限られた時間の中で重要な問題にアタックできる目と力を養いたいです。



研究テーマ：メタボローム解析による糖尿病性腎症の血清バイオマーカー探索、システムの最適化が安定したメタボローム測定を可能に

平山 明由

現職：慶應義塾大学先端生命研、特任助教

趣味：メダカの飼育

夢：ハワイに永住

一言：小さいことからコツコツと頑張ります！



研究テーマ：高度好熱菌界のモデル生物、*Thermus thermophilus* HB8 が有する第3のプラスミドの発見

大谷 直人

現職：慶應義塾大学先端生命研、特任講師

趣味：ライブや芝居を観に行くなど、ミーハーなこと

夢：返しの上手い人になること。2020年の東京オリンピックの開会式を生で観たいです。できれば閉会式も…。

一言：ポーっと歩いてはいても、誰も気づいていない落ちていた100円玉は、確実に拾いたいです。500円玉ならもっとうれしいですけど！！あ、10円玉でもちゃんと届けます…w



研究テーマ：tRNAのイントロンを切断する新しい酵素を極小古細菌 ARMAN から発見

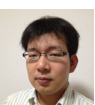
藤島 皓介

現職：NASA Ames 研究所 研究員

趣味：囲碁

夢：生命の起源を明らかにすること。娘が二十歳になったら一緒にお酒を飲む。

一言：今年は娘が生まれて大きな変化の年になりそうです。ラボでは“生命の起源”という大きなテーマに引き続きチャレンジしつつ、家庭においても新たに誕生した“いのち”を大事に育てていければと思います。



研究テーマ：メタボローム測定技術を利用した代謝フラックスの時間変化解析

戸谷 吉博

現職：大阪大学、大学院情報科学研究科、バイオ情報工学専攻、特任助教

趣味：培養、検索

夢：自分のアイデアで研究分野の大きなブレークスルーを実現する。

一言：後に自分の決断を後悔せぬように、日々最善を尽くしていきたい。





特任准教授 福田真嗣

Associate Professor
Shinji Fukuda

専門：腸内環境システム学

ヒトと共生細菌との関わりを通して人間のシステムを理解する。

—現在はどうような研究テーマに取り組まれているのでしょうか。

私たちのおなかの中に生息している共生細菌について研究をしています。人間の体は約 60 兆個の細胞によって構成されているのですが、実はその数を遙かに凌ぐ 100 兆個もの共生細菌が私たちの腸内には住み着いているのです。したがって、私たち人間を正しく理解するには、そういった共生している細菌も合わせて認識することが必要だと考えています。ヒトも、共生細菌も、どちらかだけでは生きられず、両者が密に関わり合うことで super organism (超有機体) を形成しているのです。このようなヒトと共生細菌との関わりをシステムとして捉え、予防医学や健康科学の見地に立った腸内環境システム学の確立を目指した研究をしています。

腸内共生細菌はヒト一人の腸管内に 1,000 種類あまり存在すると言われていて、これらがある一定のバランスを保ちながら恒常性を維持しているのですが、最近の研究では、外界からの様々な刺激や外部ストレス、老化などの影響でそのバランスが破綻すると、肥満や糖尿病、アレルギーやがんなどの様々な疾患につながる事が知られています。そこで、病気になる前、すなわち予防医学という観点から腸内共生細菌叢を良い状態に保つことが、私たちの健康を維持する上で非常に重要であると考えています。極端な話、病気にならなければ、病気を治療する技術というのはそこまで発達しなくてもいいわけです。

しかし難しい点は、みなさんが日頃健康をあまり意識されていないということです。病気になった段階で、初めて病気を治して健康状態に戻ろうとするのです。特に若い人で普段の生活の中で自分を健康に保とうと考えて生活する人はほとんどいませんよね。しかし、若いうちから健康状態を保つということが、先々病気にならないことに対して非常に重要だと考えていますので、腸内環境を良い状態に保ち続けるにはどのようにすればよいか、すなわち腸内共生細菌叢をコントロールする技術の確立というのが私の研究テーマの一つになっています。

—具体的にはどのような研究をされているのでしょうか。

いくつかのプロジェクトを進めていますが、一つ例をあげると、ある種のビフィズス菌は果糖をエネルギー源として利用するための糖のトランスポーターを特異的に発現しているため果糖を代謝できるのですが、そこから産生される酢酸が宿主側の腸管上皮細胞に作用することで腸管のバリア機能を高め、腸管出血性大腸菌 O157 感染を防ぐことを発見しました。O157 に感染すると腸管で炎症がおきるのですが、その炎症により腸のバリア機能が低下して、O157 が産生する毒素が体の中に入り込み、宿主は病気になってしまいます。しかしながら、感染を予防できるプロバイオティックビフィズス菌はこの糖のトランスポーターを持っているので、腸管内で酢酸を産生することで O157 の感染を予防することができました。この研究成果は、これまで現象論に留まっていたプロバイオティクスとよばれるいわゆる善玉菌の摂取効果を、遺伝子レベル・代謝物レベルでそのメカニズムの詳細を明らかにした本研究分野の先駆的な研究成果になります。

もともと私は大学院では、腸内共生細菌の遺伝子改変により生理活性物質をたくさん産生させる株の作出を目指した研究をしていました。結果的に生理活性物質をたくさん産生する遺伝子改変株を作出することは出来たのですが、それが腸管内でどのように作用するかは、生体側の研究をしないとそのメカニズムが分からないと思ひまして、生体と腸内細菌との相互作用に関する研究がしたいと思っていました。そこで、学位を取得した後に理化学研究所の大野博司先生の元へ飛び込んで行きました。大野先生は粘膜免疫という腸の免疫システムの研究を行っていらっしゃったので、粘膜免疫システムと腸内細菌との相互作用に関する研究ができないかとお話をさせていただいたところ、腸内細菌学のバックグラウンドを持つメンバーがラボにいなかったためか、面白いと思ってくださったようでそこから研究が始まりました。

無菌マウスという腸管内や生活環境中に菌が存在しないマウスに O157 を経口感染させると一週間くらいで死んでしまうのですが、プロバイオティックビフィズス菌をあらかじめ定着させておくと、O157 を感染させてもマウスは生き延びます。一方、成人の腸管内から多く検出されるタイプのビフィズス菌はあまりプロバイオティクスとして用いられていないのですが、この種類のビフィズス菌を無菌マウスに定着させても O157 感染予防はできませんでした。したがって、同じビフィズス菌と言ってもその種類によって効果が異なるということが分かりました。これまでビフィズス菌や乳酸菌は体にいいと言われていましたが、その根拠の多くは疫学的な調査に基づく現象論であり、何故体にいいのかについての分子メカニズムは不明な点が数多く残されたままです。そこで同じビフィズス菌の中でも O157 感染を予防できるものとできないものを用いて詳細な比較解析を行えば、少なくともこの O157 感染予防系において何が実際に機能しているのか、すなわち宿主-腸内細菌間相互作用の分子メカニズムを明らかにすることができるのではないかと思います、この実験モデルの解明に着手しました。

こういう実験モデルにおいて最初に想像できたのは、プロバイオティックビフィズス菌が腸内に定着することによって、O157 がその後感染しても腸管内から排除されてしまうという可能性や、腸管内で産生する O157 の毒素産生量を抑制するなどのメカニズムがあるのではないかとということでした。しかし、実際に調べてみるとそうではなかったのです。マウスが O157 感染後に生存する場合も死んでしまう場合も O157 の腸管内での生菌数はほぼ同じであり、さらに毒素の産生量もほとんど同じでした。それにもかかわらず、死んでしまうマウスでは生き残るマウスと比べて血液中の毒素の量が 10 倍も高いことが分かりました。マウスは O157 が産生する毒素で死ぬことは分かっていたので、プロバイオティックビフィズス菌がマウス腸管に作用することで、O157 が腸管内で産生する毒素の血中への侵入を、プロバイオティックビフィズス菌が何らかの形で防御しているのではないだろうか、というのが最初



に得られた実験結果からの考察でした。

次にマウス大腸の病理切片を作製して調べてみると、O157 感染で死んでしまうマウスでは結腸で炎症が起きていましたが、プロバイオティックビフィズス菌の存在により O157 感染後も生存できるマウスでは、その炎症が起きていないことがわかりました。なぜプロバイオティックビフィズス菌が腸管内に存在すると、O157 感染によって生じる炎症を予防できるのかについていろいろと調べたのですが、最初はよく分かりませんでした。ちょうどそのころ、私が行っていた別な研究プロジェクトで腸内細菌が産生する代謝物の研究をしていたので、腸管内でプロバイオティックビフィズス菌が産生する代謝物に着目し、代謝物を網羅的に計測できるメタボローム解析を行いました。感染を予防できるビフィズス菌と予防できないビフィズス菌を定着させたマウス糞便中の代謝物を NMR メタボロミクスにより網羅的に解析した結果、非常に顕著な違いがあったのが糞便中に含まれる糖質の量でした。通常、私たちの消化管で消化吸収しきれなかった糖質は糞便中に排出されるわけですが、腸内細菌はそういった糖質をさらに代謝して自分たちのエネルギー源にするとともに、短鎖脂肪酸と呼ばれる代謝物をたくさん産生します。O157 感染死を予防できるビフィズス菌を定着させた場合は、予防できないビフィズス菌を定着させた場合よりも糞便中に排出される糖質の量が少なく、これはプロバイオティックビフィズス菌が腸管内で糖質をたくさん利用していることが分かってきました。糖質の代謝により産生される短鎖脂肪酸の量を実際に定量したところ、プロバイオティックビフィズス菌定着マウスの糞便中では短鎖脂肪酸のうち酢酸が多いことが分かりました。

プロバイオティックビフィズス菌による O157 感染予防効果が酢酸を介した効果なのかどうかを調べるために、ヒト大腸上皮細胞の株化細胞である Caco-2 細胞と O157、酢酸を用いて、3 者間の詳細なインタラクションに迫るべく、培養実験系のモデルを使って調べました。まず、この細胞株に O157 を感染させると細胞がどんどん死んでいく様子が見られました。しかし培養液に酢酸を添加しておく、O157 の病原因子の発現量に変化はないにもかかわらず、O157 感染によって死ぬ細胞の数が酢酸の濃度依存的に減少することが分かりました。O157 感染によって細胞が死ぬと、腸管上皮細胞層のバリアが崩れてちょうど穴があいたような状態になり、そのため O157 が産生する毒素が腸管上皮細胞層の上から下に移行してしまうことも分かりました。これは腸管内においては毒素が腸管内から血中に移行してしまうことを意味しますが、酢酸があると O157 感染による腸管上皮細胞の細胞死を抑制することで腸管のバリア機能を高いまま維持できるため、O157 が産生する毒素が血中に移行しないため、腸管内には O157 が存在するにもかかわらずマウスが生存可能になることがわかりました。

最後にプロバイオティックビフィズス菌が腸管内でなぜ酢酸をたくさん産生できるのかについて調べるため、比較ゲノム解析を行いました。すごく幸運なことに、O157 感染を予防できるビフィズス菌だけが持っている遺伝子クラスターが見つか

り、それが先ほどの果糖のトランスポーターをコードする遺伝子クラスターだったのです。その遺伝子をノックアウトしたビフィズス菌を作り O157 感染を予防できるのか調べたところ、野生株では予防できたのに対し、トランスポーター遺伝子欠損株では O157 感染を予防できなくなり、糞便中の酢酸量も減少していました。したがって、プロバイオティックビフィズス菌が O157 感染死を予防するメカニズムとして、この果糖のトランスポーター遺伝子を介した酢酸産生が重要であることが証明できました。

—感染症以外ではどのようなことに腸内共生細菌が関わっているのでしょうか。

「脳腸相関」という言葉を聞いたことはありますか？腸は脳に次ぐ第 2 の司令塔とも言われることがあるのですが、脳と腸は迷走神経でつながっていて、腸への刺激は腸内の神経細胞が感知しており、また腸内の内分泌細胞によるホルモン分泌を介して脳へも指令を送ることが知られています。先ほどの話でできました無菌マウスというのは、腸管内や生活環境中に細菌がない状態で飼育できるマウスなのですが、無菌マウスは通常の腸内細菌が共生しているマウスと比較して脳におけるいくつかの重要な遺伝子の発現量が低下し、不安様行動というリスク回避能力が低くなっていることが報告されています。つまり腸内共生細菌は、脳腸相関を介して私たちの脳機能や行動にまで影響を与えているのかもしれない。これは極端な話ですが、私たちは自分の頭で考えて行動しているつもりですが、もしかしたら本当は腸内共生細菌によってその行動が支配されているのかもしれない。

それ以外にも腸内共生細菌は私たちの体を外敵から守る「免疫系」の発達に重要な役割を果たしていることがわかってきました。われわれの最近の研究成果で、腸内共生細菌が腸管内で糖代謝により産生する酪酸が、免疫系の抑制を行う制御性 T 細胞というヘルパー T 細胞の一種の分化誘導を促す効果があることがわかりました。免疫系の抑制というのは非常に大事で、例えば私たちの体を守るはずの免疫系がおかしくなってしまうと、外敵ではなく自分自身を攻撃したり（自己免疫疾患）、本来は攻撃しなくてよいはずの食べ物などに攻撃を始めてしまったり（食物アレルギー）。花粉症もアレルギーの一種ですね。

—最近アレルギーの人が増えていますよね。

はい、免疫系の発達に腸内共生細菌が重要な役割を担っているのですが、実はいわゆる正常な腸内共生細菌叢を持つことができないと、きちんとした免疫系の発達を促すことができないようなのです。腸内共生細菌が免疫系を発達させるのに重要な時期は生後 3 歳くらいまでといわれていますが、例えばこの間に重い病気を患って抗生物質を長期的に摂取したりすると腸内細菌叢のバランスが崩れてしまい、その後アレルギーになる

リスクが増加してしまうことが報告されていますので、正常な免疫システムを発達させてアレルギーなどを予防するには、幼少期から腸内環境を良い状態に保つことが重要だといえます。

—この分野に入れたきっかけは何でしょうか。

私はもともと小さいものや微生物などが好きでした。小学 5 年生の頃に誕生日プレゼントで顕微鏡をもらったのですが、それで色々見るのが好きでした。当時は木の葉っぱを薄く切っただけで、スライドガラスに乗せてみたりしていたのですが、なぜか分からないのですが、動物や微生物が好きで一方、植物は好きじゃなかったですね。なので、大学に進学するときも植物ではなく、動物や微生物を学べるところに入学しました。

これはベタなのですが、当時ジュラシックパークの映画が流行っていて、琥珀中の蚊の DNA をとってきて恐竜をつくるという「発生工学」の分野を知りました。大学に入ってから発生工学を研究されている先生が、豚の臓器は人の臓器に似ているので ES 細胞を使って人間の臓器を豚につくらせ、最終的に人に移植しようという研究をされていたことには驚き大変興味を持ちました。

大学 1 年生のときに基礎科目で生化学という授業を履修していたのですが、すごく難しくて最初は全然分からなかったのです。そこで、よく担当の先生に質問に行っていたのですが、その先生が家畜の「反芻胃」の中の微生物群の研究をしていました。牛、ヤギ、羊などは草を食べているのに筋肉もりもりですよ。あれはなぜかという、草の繊維質を栄養素として分解できる繊維分解菌という菌が胃の中にいて、微生物のエネルギー源になるのです。その微生物が胃から流れて消化され、宿主である牛、ヤギ、羊のタンパク質源として吸収されるのです。それが結果的に筋肉になるのですが、そういう研究をしている先生がいらっちゃって、生化学の授業でたくさん質問をしている間に、「うちの研究室こないか？」という話になり、「じゃあやってみようかな〜」と思って入ったのがきっかけです。

—そういう夢が小学生の頃からあって研究者になりたいなと思われていたのですか。

「研究者になりたい」とは最初は思っていなかったのですが、「会社には入りたくない」とは漠然と思っていました。研究者の世界では多いのではないかなと思うのですが、会社に入って上司からあれやこれやと指示されるのが想像するだけで嫌だったので、「自分は会社には向かない」と最初から思っていました。でも働かなくては生活できないので、じゃあやりたいことをやって生活できるほうがいいだろうなと思い、大学でいろいろなことを学びながら研究を進めていくうちに研究が面白くなってきて、気がついたら研究者の道に進んでいましたね。



— 研究をされている上で気をつけていること、ポリシーはありますか。

研究を単なる自己満足で終わらせず、その成果を人類全体の生活や健康に役立たせることができるような研究がしたいと常々思っています。これはそれぞれ農学と医学の二人の恩師の元で学ばせていただいている間に芽生えた私の研究ポリシーです。自分が行った研究成果が例えば新規の機能性食品の開発や、新規の医療基盤技術の創出につながったら嬉しいですね。

研究をする上で気をつけていることですが、これまでの恩師二人からいただいたことがある言葉が、「一度立ち止まって良く考えなさい」ということでした。私はどちらかという和研究をするときに想像を膨らませるタイプで、一つ一つの実験をステップ by ステップで進めるというよりは、2ステップくらい先を予想して実験をすることが多かったのですが、当然予想した方向が間違っていると大変なことになります。もちろんうまくフィットすれば良い成果は得られますし、幸いなことにこれまでは良い成果を得られることの方が多かったのですが、今考えると単に運が良かっただけかなと思うところもありますので、やはりこの言葉を胸に日々精進しているところです。

— 鶴岡はいかがでしょう？

とてもいいところで楽しく生活しています。冬の雪がすごいと聞いていたので、春から秋の間に山登りや果物狩り、海でのBBQ など色々満喫しています。果物狩りはさくらんぼ狩りやぶどう狩りに行きましたが格別でした。みなさん釣りをされるということだったので、小さいころやっていた釣りも始めました。初心者セットを購入して加茂水族館の裏で釣りをしたら小アジが3時間で50匹ぐらい釣れて驚きました。冬はスノーボードを計画中です。

— 今後の展望を教えてください。

色々な先生方とコラボレーションをさせていただいて、IAB でないといけない研究、IAB だからこそできる研究をやりたいと思っています。私がこの研究所に惹かれた理由の一つは、IAB がシステムズバイオロジーを掲げた研究所であるということです。これまでの研究は、知識や経験を有する先生が、「このフェノタイプだったらこの辺りのシグナルが怪しい」と言っていて、その部分を調べて「やっぱり違いがあった」というような仮説検証型の研究が主流でした。しかし今はさまざまなハードウェアが発達していて、メタボロミクスのように網羅的な情報を取得することができます。網羅的な情報の中には必ず答えがある一方で、その答えに行き着くためにはデータを絞り込んでいかないとけないという難しさがあります。いわゆるデータマイニングと呼ばれる技術ですが、そういったバイオインフォマティクスの技術を有する研究者がIABにはたくさんいらっしゃいますので、私もそういった技術を学びつつ、自分の研究に活かしていきたいと思っています。

— 将来成し遂げたいことはありますか。

私が目標としたいのは病気ゼロの社会です。人はいずれ寿命が来るので不老不死は無理ですが、現在の最高寿命が平均寿命になるような社会、その間 QOL (Quality of Life) を高いまま寿命を全うできるような社会を目指して研究をしていきたいと思っています。これは極端な話、病気に全くならず、自分が健康だということすら忘れるくらいにみなさんが好きなことをやりながら生活していける世の中になれば素晴らしいかなと思っています。そういった社会になるための一つのアプローチとして、腸内共生細菌をコントロールすることで健康維持に寄与する研究をしていきたいと思っています。

— 本日はどうもありがとうございました。

(2012年10月29日 インタビューア：喜久田薫、池田香織
編集：上瀧萌、川崎翠 写真：増田豪)



NEWS HEADLINE 2013 May - Oct.

先端生命科学研究所・富田所長 夢の扉+に出演

慶應義塾大学先端生命科学研究所（以下慶大先端研）の富田勝所長を特集した下記番組が2013/10/6にテレビ放送（全国）されました。番組名：夢の扉+「究極の分析技術で健康長寿社会を！ドリームメーカー：慶應義塾大学 先端生命科学研究所 所長／富田勝さん」放送日時：2013/10/6（日）18:30- TBS（全国放送）、2013/10/10（木）23:00- BS-TBS、2013/10/12（土）21:00- TBS ニュースバード

科学技術振興機構の「メタボローム解析拠点」に採択

独立行政法人科学技術振興機構（JST）は10月1日、「戦略的創造研究事業（CREST）」の平成25年度新規研究課題を決定したことを発表し、慶大先端研の曾我朋義教授を研究代表者とした共同研究グループ（国立がん研究センター、放射線医学総合研究所、東京大学医学研究科）が提案した研究課題「代謝産物解析拠点の創成とがんの代謝に立脚した医療基盤技術開発」が採択されました。（13.10.2）

第3回高校生バイオサミット in 鶴岡 開催される

8/19-21、第3回高校生バイオサミット in 鶴岡が山形県鶴岡市で開催されました。（主催：高校生バイオサミット実行委員会（山形県、鶴岡市、慶大先端研））全国から約120名が参加し、34の研究作品の発表（予選／決勝）が行われました。また、参加者は8/20午後に、慶應義塾大学先端生命科学研究所のラボ見学、同研究所の富田勝所長の講演、学生らによる研究紹介プレゼンを聴講しました。白熱した議論が展開され、非常に熱い大会となりました。（13.8.21）[<http://www.iab.keio.ac.jp/jp/content/view/538/73/>]



国際メタボローム学会第10回国際会議 2014年山形県鶴岡市での開催が正式発表される

国際メタボローム学会（会長：マーク・ピアント（英国バーミンガム大学教授））は、2014年6月の同学会第10回国際会議の開催地が山形県鶴岡市に決まったことを正式発表しました。2013年7月1日～4日、スコットランド・グラスゴーで開催された第9回国際メタボローム学会の閉会式において、慶大先端研の富田勝所長が第10回国際会議大会長としてプレゼンテーションを行い、記念すべき第10回国際会議の開催地が山形県鶴岡市に決定したことが正式発表されました。（13.8.21）[<http://www.iab.keio.ac.jp/jp/content/view/540/73/>]

杉本昌弘特任准教授らの研究チーム、国際メタボローム学会 Best Paper Award を受賞

慶大先端研の杉本昌弘特任准教授らの研究チームが、国際メタボローム学会の Best Paper Award（最優秀論文賞）を受賞しました。7月1日～4日にスコットランド・グラスゴーで開催される第9回メタボローム国際会議において表彰式が行われました。（13.5.27）[<http://www.iab.keio.ac.jp/jp/content/view/539/73/>]

Latest Publications

- 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., Parada, P. (2013) Metabolomic study of Chilean biomining bacteria *Acidithiobacillus ferrooxidans* strain Wenelen and *Acidithiobacillus thiooxidans* strain Licananta. *Metabolomics*, **9**, 247–257.
- Matsui, M., Tomita, M., 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**, 267–282.
- Selvarajoo K., Tomita M. (2013) Physical laws shape biology. *Science*, **339**, 6120–6646.
- Soga, T. (2013) Cancer metabolism: key players in metabolic reprogramming. *Cancer Sci.*, **104**, 275–281.
- Takubo, K., Nagamatsu, G., Kobayashi, C. I., Nakamura-Ishizu, A., Kobayashi, H., Ikeda, E., Goda, N., Johnson, R. S., Rahimi, Y., Soga, T., Hirao, A., Suematsu, M., Suda, T. (2013) Regulation 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., 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., Soga, T. (2013) Metabolic Profiling to Identify Potential Serum Biomarkers for gastric ulceration induced by non-steroid anti-inflammatory drugs. *J. Proteome Res.*, **12**, 1399–1407.
- Hisano, Y., Ota, S., Arakawa, K., Muraki, M., Kono, N., Oshita, K., Sakuma, T., Tomita, M., Yamamoto, T., Okada, Y., Kawahara, A. (2013) Quantitative assay for TALEN activity at endogenous genomic loci. *Biology Open*, 363–367.
- Shindo, Y., Nozaki, T., Saito, R., Tomita M. (2013) Computational analysis of associations between alternative splicing and histone modifications. *FEBS LETTERS*, **587**, 516–521.
- Iwasaki, W., Y., Kiga, K., Kayo, H., Fukuda-Yuzawa, Y., Weise, J., Inada, T., Tomita, M., Ishihama, Y., Fukao, T. (2013) Global MicroRNA Elevation by Inducible Exportin 5 Regulates Cell Cycle Entry. *RNA*, 490–497.
- Sugimoto, M., Saruta, J., Matsuki, C., To, M., Onuma, H., Kaneko, M., Soga, T., Tomita, M., Tsukinoki, K. (2013) Physiological and environmental parameters associated with mass spectrometry-based salivary metabolomic profiles. *Metabolomics*, 454–463.
- 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., Tomita, M. (2013) Metabolomic Profiling of Lung and Prostate Tumor Tissues by Capillary Electrophoresis Time-of-flight Mass Spectrometry. *Metabolomics*, 444–453.
- Ito, T., Tanaka, M., Shinkawa, H., Nakada, T., Ano, Y., Kurano, N., Soga, T., Tomita, M. (2013) Metabolic and morphological changes of an oil accumulating trebouxiphycean alga in nitrogen-deficient conditions. *Metabolomics*, **9**, 178–187.
- Tsuruoka, M., Hara, J., Hirayama, A., Sugimoto, M., Soga, T., Shankle, W.R., Tomita, M. (2013) Capillary electrophoresis-mass spectrometry-based metabolome analysis of serum and saliva from neurodegenerative dementia patients. *Electrophoresis*, **34**, 2865–2872.
- Okubo, C., Sano, H., Naito, Y., Tomita, M. (2013) Contribution of quantitative changes in individual ionic current systems to the embryonic development of ventricular myocytes: a simulation study. *J. Physiol. Sci.*, **63**, 355–367.
- Itaya, H., Oshita, K., Arakawa, K. and Tomita, M. (2013) GEMBASSY: an EMBOSS Associated Software Package for Comprehensive Genome Analyses. *Source Code Biol. Med.*, **8**, 17.
- Ito, T., Sugimoto, M., Toya, Y., Ano, Y., Kurano N, Soga, T, Tomita, M. (2013) Time-resolved metabolomics of a novel trebouxiphycean alga using ¹³CO₂ feeding. *J. Biosci. Bioeng.*, **116**, 408–415.
- Nishino, T., Ayako Yachie-K., A., Hirayama, A., Soga, T., Suematsu, M., Tomita, M. (2013) Dynamic simulation and metabolome analysis of long-term erythrocyte storage in adenine-guanosine solution. *PLOS ONE*, **144**, 212–223.
- Migita, T., Okabe, S., Ikeda, K., Igarashi, S., Sugawara, S., Tomida, A., Taguchi, R., Soga, T., 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.*, **182**, 1800–1810.
- Adam, J., Yang, M., Bauerschmidt, C., Kitagawa, M., O'Flaherty, L., Maheswaran, P., Ozkan, G., Sahgal, N., Baban, D., Kato, K., Saito, K., Iino, K., Igarashi, K., Stratford, M., Pugh, C., Tenant, D., Ludwig, C., Davies, B., Ratcliffe, P. J., El-Bahrawy, M., Ashrafian, H., Soga, T., Pollard, P. J. (2013) A Role for Cytosolic Fumarate Hydratase in Urea Cycle Metabolism and Renal Neoplasia. *Cell Rep.*, **3**, 1440–1448.
- Ternette N., Yang M., Laroyia M., Kitagawa M., O'Flaherty L., Wolhuter K., Igarashi K., Saito K., Kato K., Fischer R., Berquand A., Kessler B.M., Lappin T., Frizzell N., Soga T., Adam J, Pollard P.J. (2013) Inhibition of Mitochondrial Aconitase by Succination in Fumarate Hydratase Deficiency. *Cell Rep.*, **3**, 689–700.

Upcoming conferences

1) 第一回がんと代謝研究会

日時：2013年10月30日(水)～11月1日(金)
 会場：先端研究産業支援センター(D棟)レクチャーホール
 主催：がんと代謝研究会
 共催：慶應義塾大学先端生命科学研究所

2) Symposium on Complex Bio Dynamics & Networks (国際会議)

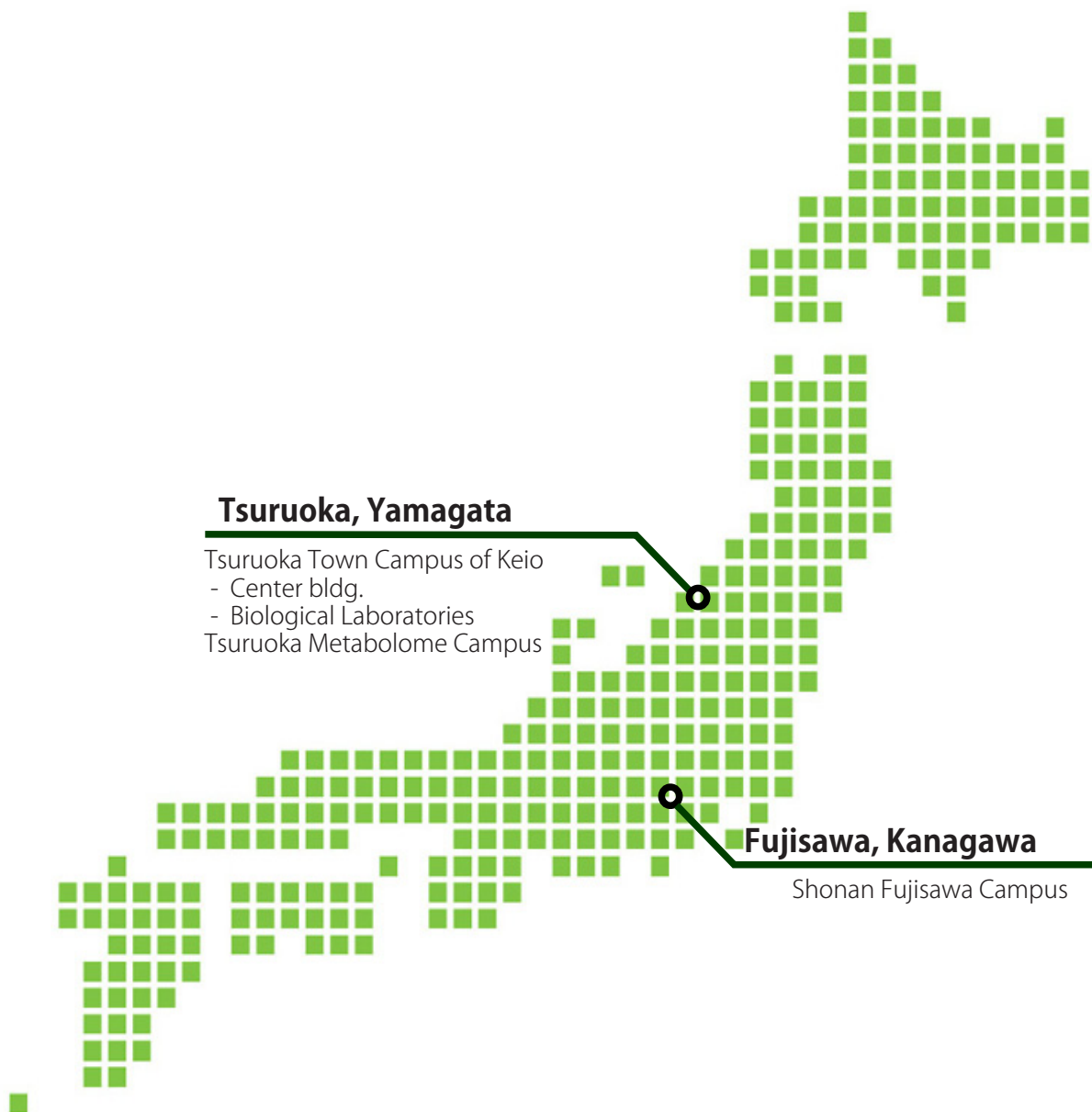
日時：2013年11月12日(火)～13日(水)
 会場：先端研究産業支援センター大会議室(共用棟)
 Supported by: IAB Keio University,
 The Japan Society for the Promotion of Science and Advances in Systems Biology journal

3) 「細胞を創る」研究会 6.0

日時：2013年11月14日(木)～11月15日(金)
 会場：先端研究産業支援センター(D棟)レクチャーホール
 主催：「細胞を創る」研究会
 共催：慶應義塾大学先端生命科学研究所

文部科学省科学研究費補助金新学術領域研究「感覚と知能を備えた分子ロボットの創成」

文部科学省科学研究費補助金新学術領域研究「動的・多要素な生体分子ネットワークを理解するための合成生物学の基盤構築」



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