

KEIO IAB RESEARCH DIGEST

www.iab.keio.ac.jp

VOL
11

2015

RESEARCH HIGHLIGHT

- » バクテリアの増殖効率とゲノム対称性の関係性を解明
- » ヒストン修飾と選択的スプライシングの関係性の解析
- » バイオインフォマティクス統合解析プラットフォーム EMBOSS と G-language の融合
- » パーソナルゲノム時代の先進的リテラシー教育
- » 9種類の肝臓疾患を一度に診断する血液バイオマーカーを発見
- » 細胞シミュレーションを用いて血液保存時の代謝作用機序を明らかに
- » 線虫における変則的遺伝暗号のゆらぎを解析

RESEARCHER INTERVIEW

第15回 **内藤 泰宏** 准教授 (理論生物学)

選択圧を理論で明らかにし、生態系がたどった歴史を解き明かす。

細菌の増殖効率とゲノム対称性の関係性を解明

複製挙動を人工的に対称化させることに成功

Kono N, Arakawa K, Sato M, Yoshikawa H, Tomita M, Itaya M. (2014) **Undesigned selection for replication termination of bacterial chromosomes.** *J Mol Biol.* **426**:2918-2927.

遺伝子工学技術の著しい発展により、新しい生命システムを設計し構築することが現実味を帯びてきており、それを目的とした合成生物学という領域が台頭し注目されている。任意のゲノムを持つ細菌をデザインするためには長い遺伝子群をつなぎ合わせる「長鎖遺伝子合成」と、遺伝子群から成る断片を作成しゲノムに組み込む「大規模クローニング」の技術が不可欠であるが、これらは近年大きく発展し、様々な分野で応用されるようになった。しかしながら、大規模なゲノム改変を行うと細菌の増殖効率を著しく低下させてしまうのが現状であり、細胞が安定して増殖できるようなゲノムデザインが望まれている。

野生型の細菌環状染色体は、その複製に最適化するようにデザインされ、複製開始・終結点を軸とした対称な構造になっている。この軸を中心に塩基組成の偏り、遺伝子方向性、そしてオリゴ配列の位置関係などが対称・非対称に秩序だてて配置されており、この対称構造を

乱した細菌株では増殖効率が著しく低下してしまうことが知られている。細菌の増殖に影響を与えるいくつかの因子の中で、この環状染色体の特徴的なゲノム構造は根幹の因子であり、細菌の安定した増殖に大局的な影響力を持っていると考えられている。そのため、大規模なゲノム改変後の安定した増殖を目指す上では、この対称構造をいかに乱さないかが重要になる。

そこで、河野氏はゲノムに大規模な逆位変異を与えて対称構造を崩すことによって、ゲノム対称構造と複製プロセスの関係性を検証し、対称構造を人工的に復元する手法の開発を目指した。対象種にはゲノム改変が容易な枯草菌を用い、変異株として約1Mbpに及ぶ大規模な逆位株と、ゲノムの一部を第二染色体化した分断株を用いた。これら各変異株に対して超並列シーケンサーをもちいて複製挙動を観察したところ、ゲノム構造における対称性の乱れによって、複製挙動の非対称性が生まれていることが確認で

きた(図左)。そのためこれら変異株を対象に、複製終結関連遺伝子である rtp 遺伝子(大腸菌における tus 遺伝子)を欠損させることで対称構造の回復を目指したところ、複製挙動を対称化することに成功した。

本研究によって得られた成果は大きく分けて二つある。一つは超並列シーケンサーをもちいることで細菌の複製挙動を包括的に観察することを実現したことであり、これまで計算機的アプローチが主であった複製開始・終結点の決定を、実験的なアプローチからも容易に可能になった点である。二つ目は合成生物学への貢献である。先に述べた通り、ゲノムデザインの分野では、ゲノム改変株の安定増殖が残る大きな問題であった。しかしながらゲノム構造の人工制御が可能になったため、今後は本手法を応用することで、増殖に関わる他の因子を制御するシステムの開発も期待される。

(初出:15年5月12日 編集:川本夏鈴)

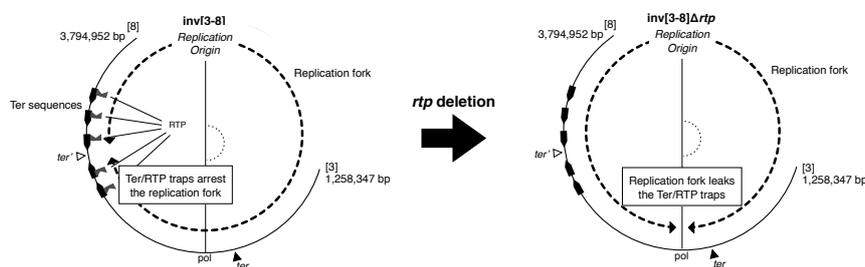


図:複製挙動の変化(左図)対称構造が乱された株では複製開始点(ori)から両方向に進行している複製(Replication fork)が左側の黒矢印(Ter sequences 及び ter')で停まってしまう。(右図)黒矢印に結合していたタンパク(RTP)を欠損させることによって、複製は同速度で進行し、複製開始点と対称の位置(pol)で終結した。

ヒストン修飾と 選択的スプライシングの関係性の解析

組織特異的なヒストン修飾によってエクソンの取り込みが決定される可能性を示唆

Shindo Y, Nozaki T, Saito R, Tomita M. (2013) **Computational analysis of associations between alternative splicing and histone modifications.** *FEBS Lett.* **587**:516-521.

不思議な事に、生物の複雑さと遺伝子の数は比例しない。例えば、私たちヒトのゲノムは約2万の遺伝子を持つが、私たちよりもよほど単純に見えるハエもほぼ同数の遺伝子を持つ。このように少ない遺伝子でヒトが複雑な生体を生み出している秘密は、「選択的スプライシング」という機構によることが明らかとなってきた。真核生物における遺伝子の多くは、エクソンと呼ばれる単位に分割されてコードされており、タンパク質をつくる際にはスプライシングという機構によってエクソンを繋ぎ合わせて鋳型となる mRNA が形成される。

この時、エクソンを連結する組み合わせを変えることで、同じ遺伝子からさまざまな mRNA をつくりだす機構が選択的スプライシングであり、これによってヒトは実際には 10 万種類を超えるタンパク質を作っていると言われていた。一方、そのメカニズムの全体像はまだほとんど明らかになっていない。

そこで新土氏は、バイオインフォマティクスによりヒストン修飾と選択的スプライシングの全体的な傾向を探ることが重要であると考え、公共デー

タベースから利用可能な mRNA-Seq データ、Exon array データ、およびヒストン修飾の ChIP-Seq データを統合的に用いた解析を実施した。まず、H1 と IMR90 と呼ばれる培養細胞から得られた mRNA-Seq データから、どのエクソンが mRNA に取り込まれているか、あるいは取り除かれているかを推定した。一方、20 種類以上のヒストン修飾に関する ChIP-Seq データによって、H1 と IMR90 のそれぞれに対して、ゲノム上におけるヒストン修飾の分布を決定した。ヒストン修飾の分布と mRNA への取り込みの有無の関係を調べた結果、H3K36me3 を含む数種類のヒストン修飾において、エクソンの取り込みに有意な差が観察されることを明らかにした。このことは、ヒストン修飾がエクソンの mRNA の取り込み・取り除きと関係していることを示唆している。さらに、Exon array データの解析により、H1 と IMR90 のどちらか一方の細胞でのみ特異的に使用されているエクソンを抽出し、ヒストン修飾特異性との比較を行なった。その結果、H1 細胞のみで使用されているエクソンは H1 細胞のみで

ヒストン修飾を受けている場合が多く、IMR90 細胞の場合も同様の傾向を示していた。また、データベースから利用可能であった H3K36me3 というヒストン修飾に限られるものの、脳や肺などの生体組織由来の細胞においても同様の傾向が観られた。以上の研究成果は、ヒストン修飾の組織特異性が、選択的スプライシングの特異性を決めている要因の 1 つである可能性を示すものである。

本研究の情報学的解析の結果は、H3K36me3 などのヒストン修飾によって、選択的スプライシングが制御されていることを示唆している。特に、ヒストン修飾ならびに選択されるエクソンが各細胞ごとに特異的なことから、選択的スプライシングが細胞分化やその個性にも大きく寄与していることが予想される。これらのヒストン修飾を含めたエピジェネティック修飾と選択的スプライシングの関係性を探ることで、細胞の分化機構の解明や発生学分野への貢献も期待される。

(初出:14年12月19日 編集:川本夏鈴)

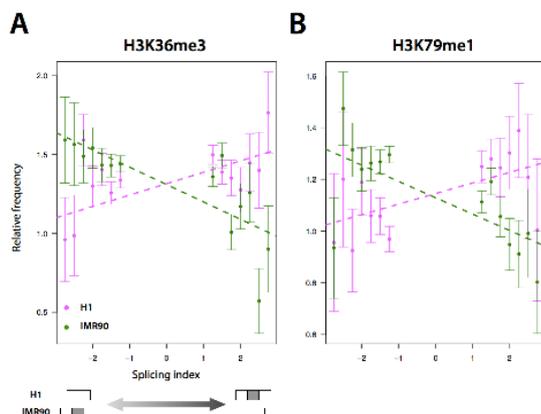


図:細胞種特異的な選択的スプライシングパターンとヒストン修飾の関係性。横軸は Splicing index (SI) と呼ばれる指標であり、本研究の場合、SI > 1 は H1 細胞では取り込まれ、IMR90 細胞で取り除かれているエクソンを示す (SI < -1 はその逆)。縦軸は、各 SI を持つエクソンがヒストン修飾を受けている頻度を表す。H1 細胞 (magenta) が右肩上がりになっていることは、H1 細胞で特異的に mRNA に取り込まれているエクソンが、H1 細胞でのみ特異的にヒストン修飾を受けていることを示している (IMR90 細胞 (green) で右肩下がりになっていることはその逆)。

バイオインフォマティクス統合解析プラットフォーム EMBOSS と G-language の融合

IAB 発ゲノム解析サービスと外部ソフトウェア間の連携を強化

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.

バイオインフォマティクス分野の広がり象徴するように、さまざまな生物学の分野において数千のソフトウェアやデータベースが専用に開発され、公開されている。その結果、現在では多くの解析がそれらいくつものツールを組み合わせることによって可能になってきた。一方で、ソフトウェアが提供されるプラットフォームの違いであったり、入出力ファイル形式の違いなど、ソフトウェア間の相互運用に対しては未だ問題が多く残っており、現代のバイオインフォマティクスにおける根本課題であると考えられている。既にあらゆる解析をするための道具は揃っているか、揃いつつあるにも関わらず、それらを組み合わせるための道具に、新たなソフトウェアを作らなくてはならないのではあまりに効率が悪い。そこで、さまざまなソフトウェアの相互運用性を確保する統合解析プラットフォームが開発されてきている。

400以上の配列解析用のUNIXコマンドツールを内包したEuropean Molecular Biology Open Software Suites (EMBOSS)は、最も歴史があり多くの研究者に使用されている代表的な統合解析プラットフォームの一つだ。EMBOSSに内包されるツールは入出力形式やインタフェースが標準化されている他、豊富なドキュメンテーションやユーザインタフェースが特徴である。これまでに、荒川和晴特任准教授らのゲ

ループは、Webサービスとして提供される多彩なバイオインフォマティクスツールをこのEMBOSSプラットフォームに加えることで、大規模な計算資源を要したり、最新かつ大容量のデータベースを用いるような解析をも相互運用可能にすることを試みて来た。こうしてEMBOSSの拡張パッケージであるKeio Bioinformatics Web Service (KBWS)が当時政策・メディア研究科修士課程の大下和希氏らによって開発された。今回、このWebサービスによるEMBOSSプラットフォームの拡張をさらに進め、環境情報学部の板谷英駿氏は慶應義塾大学先端生命科学研究所で10年以上に渡って開発が続けられている汎用ゲノム解析ソフトウェアG-languageを利用できるEMBOSSの拡張パッケージ「GEMBASSY」を開発した。

G-languageシステムはゲノム解析を行うための汎用解析環境だが、その中には100種類以上のゲノム解析プログラムが内包されており、その一つ一つが個別に論文として報告されているような高度かつ独自の解析が多いことが特徴である。特に、ゲノム複製に関わる塩基組成の偏りの解析や、コドンと遺伝子発現量予測、情報量を用いた配列モチーフの抽出、さまざまなゲノム情報の可視化など、特に原核生物のゲノム解析で強みを発揮する。そこで、板谷氏らは、これらの解析プログラムのうち、特にEMBOSS

ユーザにとって有益かつ既存のソフトウェアと重複しない機能を52個選び、さらに汎用的にゲノム情報から遺伝子の関連情報を取得するプログラムをまとめた計53個のツールをEMBOSSから利用可能にした。この時に、KBWS同様G-language REST/SOAP Webサービスへと接続するように設計することで、これらツールを実行する以外の機能をインストールする必要をなくし、さらにツールのアップデートをすることなく最新のバージョンをいつでも利用可能にした。配列の入出力などのフォーマットはEMBOSS標準のインタフェースに統一されているため、ユーザは実際に動いているプログラムがWebサービスであることを全く意識することなくこれらのツールを使うことができ、他の数百のEMBOSSプログラムと容易に連携させることができる。EMBOSSはこれまで遺伝子やタンパク質の個別の配列を扱う解析が充実していたが、GEMBASSYを利用することでG-language GAEが得意とするゲノム単位の解析に大きく幅が広がった。EMBOSSという統合解析プラットフォームを通じて、世界中の研究者が慶應義塾大学先端生命科学研究所で開発されたプログラムやアルゴリズムを活用し、新たな発見に繋がっていくことを期待したい。

(初出:15年5月11日 編集:川本夏鈴)

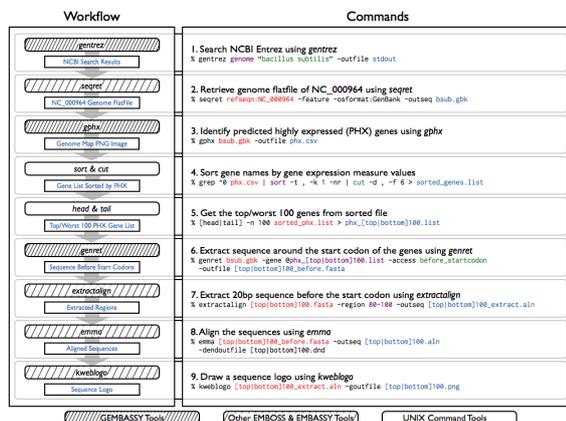


図: GEMBASSY と EMBOSS や UNIX のコマンドラインツールを連携したワークフローの一例。

Bacillus subtilis において予測された高発現遺伝子群と低発現遺伝子群の上流配列保存性の解析の実行例と結果を示す。Bacillus subtilis ゲノムの検索と取得を行い (gentrez/seqret)、PHX アルゴリズムによって発現量を計算し (gphx)、発現量の順番でソートを行い (sort/cut)、上位・下位 100 遺伝子を抽出し (head/tail)、それらの上流配列を取得し (genret)、多重アライメントを行い (emma)、開始コドンの 20 塩基上流を切り出し (extractalign)、シーケンスロゴを作製する (kweblogo)。

パーソナルゲノム時代の先進的リテラシー教育

富田勝所長のゲノムを教材としてパーソナルゲノムの実際を学ぶ

Arakawa, K., Tomita, M. (2014) *Genome Analysis Workshop: a Personal Genomics class at Keio SFC. Keio SFC Journal.*, 14(1), 158-177.

2000年代初頭に国際ヒトゲノム計画の完了が各国首脳によって宣言された。これは13年の歳月と約3000億円の予算を投じた生物・医学の「アポロ計画」とも呼ばれた巨大プロジェクトであったが、その後10年で遺伝子に基づく創薬やヒト医学に大きく貢献し、米国のあるシンクタンクの資産ではその経済効果は投じられた税金を遥かに超えた80兆円にも及ぶとしている。一方、10年の月日は劇的なDNA解析技術の進展をもたらし、数年以内にはわずか数万円で私たち一人一人の全ゲノム情報を解読できるようになると言われている。実際に、ゲノム中の限られた数万～数百万塩基を解析するサービスは既に日本を含む各国で提供されはじめてきている。個人のゲノムが手に入るようになれば、私たちは自分たちがどのような病気になりやすいか、というリスクを事前に知ることができるため、病気になってからの治療が中心的な現代の医療を、そもそも病気になる前に予防するという予防医療へと大きく転換させられる可能性がある。また、大規模なコホート研究などにより、現在難病・希少疾患とされているような疾患

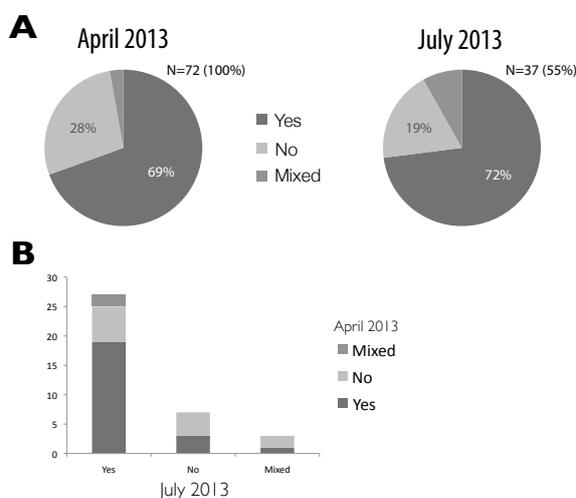
の原因を明らかにし、創薬や治療に結びつけられることも期待される。

このような利点の一方で、個人ゲノムという「究極の個人情報」の管理や、遺伝情報による雇用や保険における差別、また、出生前診断や個人の“知らない権利”など、多くの社会的・倫理的課題も存在する。パーソナルゲノムという大きな社会変革を起こしうる革新的技術を目前にして、現状一般市民はそのリテラシーがほぼない状況にあり、社会的混乱を避けそのメリットを十分に享受するためにも、少しでも多くの人にパーソナルゲノムに関するリテラシー教育を浸透させることが急務となっている。そこで、これら課題解決の一助とするべく、荒川和晴特任准教授は世界に先駆けて、実際に個人のゲノムを教材として利用しパーソナルゲノムの実際について体験的に学ぶ実習型講義「ゲノム解析ワークショップ」を2012年より開講した。教材の個人ゲノムは富田所長のゲノムを本人の同意の上で活用している。この講義では、前半7回の講義と実習でパーソナルゲノム解析の詳細や倫理的課題などについて学び、後半7回のグループワークで、

学生が少人数のグループにわかれ、それぞれ自分たちが立案したテーマに沿ってゲノムを解析する。講義の最終回では実際に富田所長が参加し、本人立ち会いのもと、それぞれの学生グループが4ヶ月間かけて解析した内容を発表する。このように、「顔の見える」個人の解析体験を通じ、パーソナルゲノム解析の可能性とその難しさについて理解が深まる点特徴だ。

多教材の富田所長の全ゲノム情報は、これまでの診療録と共に実名で、誰もがアクセス可能な公共DNAデータベースに登録し、公開されている。取り扱いの難しいパーソナルゲノムのリテラシー教育に直ぐに活用できるように、とのねらいからだ。慶應義塾における先進的取り組みはあくまでスタートであり、日本中でパーソナルゲノム教育が広がって欲しい、と荒川特任准教授は語る。パーソナルゲノム革命は大きな可能性と同時に社会的トラブルも内包するため、正しいリテラシーを元に最大限に活用できるような社会となれるよう期待したい。

(初出:15年5月4日 編集:上瀧萌)



図Aは「自分のゲノムを読みたいか」というアンケートの学期はじめ (April 2013) と学期おわり (July 2013) の結果。YesとNoの割合はほぼ一定だが、実際にはBに示すように学期はじめにYesと言っていたがNoになったケースやその逆が同程度存在し、パーソナルゲノム解析の可能性だけでなく難しさも含め学生に正しく伝わっていることがうかがえる。

9種類の肝臓疾患を一度に診断する血液バイオマーカーを発見

γ-グルタミルジペプチド類の濃度の違いによって、各種肝臓疾患を識別可能に

Soga, T., Sugimoto, M., Honma, M., Mori, M., Igarashi, K., Kashikura, K., Ikeda, S., Hirayama, A., Yamamoto, T., Yoshida, H., Otsuka, M., Tsuji, S., Yatomi, Y., Sakuragawa, T., Watanabe, H., Nihei, K., Saito, T., Kawata, S., Suzuki, H., Tomita, M., Suematsu, M. (2011) **Serum metabolomics reveals γ-glutamyl dipeptides as biomarkers for discrimination among different forms of liver disease.** *J. Hepatol.*, **55**(4), 896-905.

肝臓は生体の代謝の中心を担っており、ヒトが健康に生きていくために重要な役割を持っている臓器である。しかし、肝臓は沈黙の臓器と言われるように、病気になってもなかなか症状が現れにくい。そのため、気がついたときには手遅れになっていることが多く、早期発見の大切さ、難しさが指摘され、簡便な診断方法が求められている。

そこで、慶應義塾大学先端生命科学研究所（慶大先端研）の曾我朋義教授らは、細胞内の分子を網羅的に測定することのできるメタボローム技術を用いて、血中の成分により肝臓疾患を診断する手法の開発を試みた。具体的には、慶大先端研が開発したメタボローム解析装置、キャピラリー電気泳動-飛行時間型質量分析計（CE-TOFMS）を用いて、東大病院および山形大病院で採取された合計257例の各種の肝臓疾患患者および健常者の血清のメタボローム解析を行った。その結果、十数個のγ-グルタミルジペプチド類が各肝臓疾患患者で有意に増加していること、またγ-グルタミルジペプチド類の濃度は、各肝臓疾患の種

類によって異なっていることを発見した（図1A）。

多重ロジスティック回帰モデルを用いて、各種の肝臓疾患を区別する方法を探索したところ、数個のγ-グルタミルジペプチド類を組み合わせると、9種類の肝臓疾患（B型ウイルス持続性感染、B型慢性肝炎、C型ウイルス持続性感染、C型慢性肝炎、C型肝炎、C型肝炎細胞がん、薬剤性肝炎、単純性脂肪肝、非アルコール性脂肪肝および健常者）を高い精度で診断できることがわかった（図1B）。このことは、γ-グルタミルジペプチド類の濃度が、肝臓疾患において信頼性の高いバイオマーカーとなりうることを示している。

続いて曾我教授らは、肝臓疾患患者で血液中のγ-グルタミルジペプチド類が増加するメカニズムも解明した。ウイルス感染や、炎症による肝臓疾患では、生体に有害な活性酸素種が生成する（酸化ストレス）が、生体は酸化ストレスから身を守るため、グルタチオンなどの抗酸化物質を生成して活性酸素種を除去する。この際に肝臓でグルタチオンが生成

されるときに副産物としてγ-グルタミルジペプチド類は一緒に生成され、それが血中に溶出し濃度が高くなっていることがわかった。

現在の肝臓疾患は、血液検査、超音波、CT、MRIの画像検査、肝生検の結果から診断されるが、本法は、血清測定のみで各種の肝臓疾患を一度にスクリーニングできる画期的な方法である。将来、本解析技術が健康診断で使われることになれば、肝臓疾患の早期発見、早期治療につながるだろう。また、メタボローム解析技術を使った疾患の診断法は、肝臓疾患のみならず、さまざまな疾患に適用することができる。メタボローム解析技術の発展により、さまざまな疾患がより迅速に、簡便に診断可能となることに期待したい。

（初出：14年8月11日 編集：池田香織）

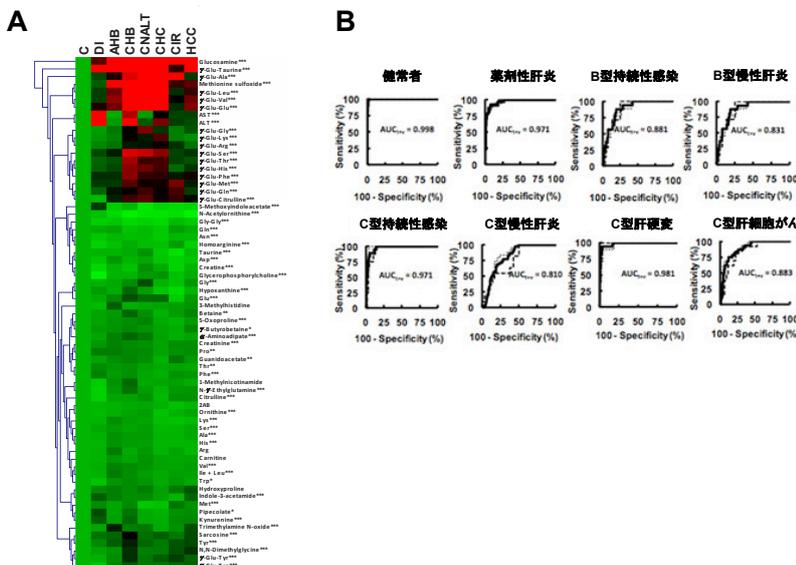


図1: (A) 各肝臓疾患の血清中の代謝物の濃度ほとんどの肝臓疾患で十数個のγ-グルタミルジペプチド類が高値を示した。(B) 各肝臓疾患患者の受信者動作特性（ROC）曲線 実線が試験コホート（山形大病院の患者）、点線が検証コホート（東大病院の患者）のROC曲線を示した。

細胞シミュレーションを用いて血液保存時の代謝作用機序を明らかに

保存血液の代謝シミュレーションモデルの構築と解析

Nishino, T., Yachie-Kinoshita, A., Hirayama, A., Soga, T., Suematsu, M. and Tomita, M. (2013) **Dynamic simulation and metabolome analysis of long-term erythrocyte storage in adenine–guanosine solution. PLOS ONE. 144: 212-223.**

臨床医療において、輸血用血液の安定的な供給と保存が求められている。なぜなら輸血用血液は、採血後 21 日しかもたないからだ。人工血液が実用化されていない今、血液を長期的に鮮度よく保存する方法を模索することは非常に重要な課題である。以前、著者らは健康なヒトの赤血球代謝モデルを応用し、輸血用赤血球製剤（保存血液）の代謝動態を再現するシミュレーションモデルを構築した (Nishino *et al.*, J Biotechnol., 2009)。しかし、赤血球に含まれる代謝物濃度や酵素活性度、その代謝動態メカニズムについてはよくわかっていなかった。

ヒト血液を保存する際には、赤血球自身が生きるためのエネルギーであるアデノシン三リン酸 (ATP) と、ヘモグロビンの調節分子として働く 2,3-ビスホスホグリセリン酸 (2,3-BPG) が保持されることが大変重要だとされている。しかし、ATP と 2,3-BPG の保持に関しては代謝的に相反する作用が知られており、現行の血液保存手法によってこれらの物質を同時に維持することは不可能だと考えられていた。一方、著者らはシミュレーション解析での予測によって、解糖系の主要な代謝酵素であるホスホフルクトキナーゼ (PFK) の活性が他の酵素に比べて高い条件のときには ATP と 2,3-BPG を同時に維持できることを示した。両者が維持されている状態にある血液の保存液を PAGGGM 液という。しかし、PAGGGM 液 PFK の活性化と ATP および 2,3-BPG を同時に保持するメカニズムに関しては理解が進んでいない。そこで、著者らは構築済みの保存血液モデルを応用して PAGGGM 液による保存状態をコンピュータ上に再現し、ATP と 2,3-BPG が同時に保持される代謝のメカニズムを詳しく説明しようと試みた。

まず著者らは PAGGGM 液による保存状態を再現する代謝モデルを新たに作成した。同時に、PAGGGM 液でヒト赤血球を保存する実験を行い、メタボロミクス測定によって代謝物質の時系列変動を観測した。新しいモデルはメタボロミ

クス解析の実測結果を再現できており、予測モデルとして妥当であることが示された。代謝ネットワークの動態をさらに詳細に把握するために、シミュレーション解析によって代謝酵素活性の時系列変化を予測した (図 1)。この結果から、4°C の低温保存下においても代謝酵素の活性はドラスティックに変化しており、特に解糖系とペントースリン酸回路の酵素群の活性は、保存処理後約 7 日の間に急激な上昇と降下を示すことが予測された (図 1)。この代謝酵素活性の時系列変化と代謝物質濃度の変動をもとに、保存期間中の代謝ダイナミクスを説明するための模式図を作成した (図 2)。

まず保存開始直後に PAGGGM 液に含まれるグアノシンがブースターとなってペントースリン酸回路の一時的な活性化が起こり、解糖系上中流の流束が急激に大きくなる。同時に、弱アルカリ性による効果で 2,3-BPG 合成系が活性化し、解糖系上流から流れてきた代謝基質は 2,3-BPG として大量に貯蔵されつつ、その下流では ATP の産生も促進される (図 2-A)。この状態は約 1 週間続くが、それ以降 (8 ~ 35 日目) は液性が酸性に移行することで 2,3-BPG 合成系が逆流し、2,3-BPG は緩やかに減少していく。解糖系下流部は活性を維持するため ATP は高濃度を保つが、その一方で解糖系の最終産物である乳酸やアデニン合成系の副産物であるヒポキサンチンが過剰に蓄積していくことが示された (図 2-B)。

本論文は、現行の生化学実験では観測が困難な代謝動態の予測と解析をシミュレーション実験として行うことで、ATP と 2,3-BPG が効率よく維持される作用機序を保存液の液性や添加物の役割に照らして説明することを可能にした初めての事例である。これは、実験的な手法によって行われてきた従来の血液保存研究に「数理モデル化を通して現象を再現・理解した上で、システムティックに血液保存法を最適化する」という新たなアプローチの可能性をもたらしたともいえる。また、既に構築済みの精緻なモデ

ルを再利用して新たな生物学的知見を発見するという本論文の研究方法は、細胞シミュレーション研究の今後の発展における重要なストラテジーになるといえるだろう。

(初出: 15 年 5 月 5 日 編集: 池田香織)

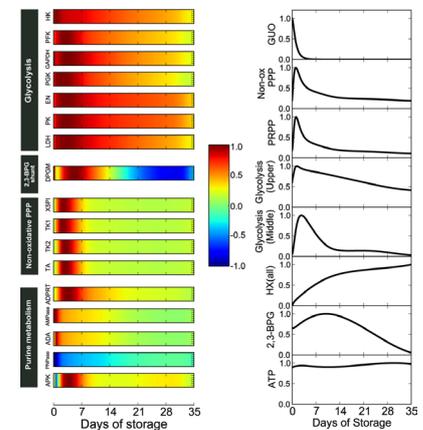


図 1: 赤血球保存時の代謝酵素活性 (左) と代謝物質プール濃度 (右) の時系列変化。左: 解糖系、2,3-BPG 合成系、ペントースリン酸回路、アデニン合成系の各酵素の保存期間中の最大活性値を +1.0 とした相対値で表現している。負の値は酵素反応が逆向きになったことを示している。右: 代謝物質プールの最大濃度を 1.0 とした相対値で表現している。

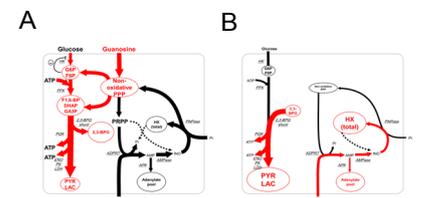


図 2: 赤血球保存後 0-7 日目 (A) と 8-35 日目 (B) における代謝ダイナミクスの模式図。図中の矢印の太さは代謝流束の大きさを、楕円の大きさは代謝物質濃度の大きさをそれぞれ模式的に示している。

線虫における変則的な遺伝暗号のゆらぎを解析

遺伝暗号を拡張することが可能な線虫特異的 tRNA の作用機序解明に向けて

Hamashima, K., Mori, M., Andachi, Y., Kohara, Y., Tomita, M. and Kanai, A. (2015) Analysis of genetic code ambiguity arising from nematode-specific misacylated tRNAs. *PLoS One* 10(1): e0116981.

私たちの体は数多くのタンパク質が協調することにより成り立っており、これらのタンパク質は全て、ゲノム上にコードされている。多様なタンパク質が存在している一方で、ゲノムは A, T, C, G の4文字のみで表現されているに過ぎない。そのため、タンパク質を構成するアミノ酸は、遺伝暗号に厳密に基づいて DNA を『翻訳』することで作成される。遺伝暗号の実体は DNA 3文字から成る 64通りの組み合わせが、それぞれアミノ酸 20種類のいずれかを指定することであり、さらにこの生命システムの大原則となる対応関係は多くの生物で共通であることが広く知られている。この遺伝暗号の対応付けを担うアダプター分子が Transfer RNA (tRNA) であり、それゆえ、tRNA の進化や機能を探求することは、生物学において大きな謎である遺伝暗号の成り立ちや普遍性を議論する上で欠かせない。

当時 政策・メディア研究科博士課程

の浜島聖文氏は、これまで、特に真核生物 tRNA に着目し、生命情報学や実験生物学にまたがるアプローチによって、tRNA が有している進化的多様性や構造的特徴、および化学的特性を詳細に調べてきた。その結果、線虫という種の tRNA は通常とは異なり奇妙な分子構造を有していることを発見し、nev-tRNA と命名した。線虫の nev-tRNA の興味深い特徴は、少なくとも試験管内で普遍的遺伝暗号で定められている以外の変則的な変換が行われていることにある。つまり、一般的には DNA とアミノ酸の対応は決して崩れることがないという法則が崩れているのである。そこで、試験管内のみならず線虫の生体内においても同様に変則的なアミノ酸への変換が実際に起きているのか否かに焦点をあてさらなる研究を行った。

浜島氏はまず、線虫特有の nev-tRNA が線虫の生体内において、低発現ながらも働いていることが期待できる状

態であることを見出した。しかしながら、線虫の生体内にあるタンパク質量を一斉に分析した結果、nev-tRNA が引き起こしたと考えられる遺伝暗号変化は検出できなかった。以上の結果から考えると、少なくとも通常の線虫飼育環境下では nev-tRNA が翻訳に使用されている可能性は低い。そこで浜島氏は、nev-tRNA が線虫ゲノム上に存在するいくつかの仮説を打ち立てた。1つ目は、環境ストレス応答といった条件特異的な線虫の生存戦略に有利に働いているという可能性である。もう1つの可能性としては、当分子の線虫ゲノム上への出現は中立進化の結果であり、いずれ遺伝的浮動などにより失われる過程にあるという可能性である。今後これらの可能性をより深く調べることによって、遺伝暗号の更なる理解や近代の tRNA 研究へ貢献することが期待される。

(初出:15年9月20日 編集:川本夏鈴)

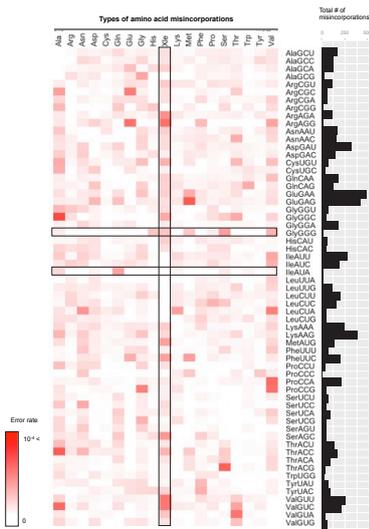


図: 線虫のタンパク質一斉分析の結果、予測された誤翻訳のパターン。nev-tRNA が読む可能性があるコドン Gly (GGG) や Ile (AUA) に顕著な誤翻訳のパターンは認められなかった。ヒートマップは各コドンについて予測された特定のアミノ酸への誤翻訳の確率を示している。棒グラフは各コドンについて予測された誤翻訳総数を示している。なお、Xle は Leu もしくは Ile を意味する (質量分析では Leu と Ile を区別できないため)。

論文ハイライト 著者紹介



研究テーマ：細菌の増殖効率とゲノム対称性の関係性を解明

河野 暢明

現職：慶應義塾大学 政策・メディア研究科 特任助教

夢：世界一になる

一言：本研究は実験を始めてから初めて書いた論文なので思い入れがあります。関係者の皆様ありがとうございました。



樹氷にて



研究テーマ：ヒストン修飾と選択的スプライシングの関係性の解析

新土 優樹

現職：大阪大学大学院 生命機能研究科 博士課程 4年（5年一貫）

夢：CELLなどの教科書に引用されるような確かな仕事をする

一言：健康第一です。



離島でミンサー織り体験



研究テーマ：バイオインフォマティクス統合解析プラットフォーム
EMBOSS と G-language の融合

板谷 英駿

現職：慶應義塾大学大学院 政策・メディア研究科 修士1年

夢：ヨーロッパ中を駆け巡っておいしいビールを飲むこと。

一言：Let it go. ありのままです。



友人と脱出ゲームにて



研究テーマ：パーソナルゲノム時代の先進リテラシー教育

荒川 和晴

現職：慶應義塾大学先端生命研 特任准教授

夢：世界平和

一言：鶴岡に移動したラボが少しずつ軌道に乗ってきました。



息子と



研究テーマ：9種類の肝臓疾患を一度に診断する血液バイオマーカー

曽我 朋義

現職：慶應義塾大学環境情報学部教授および先端生命科学研究所教授

夢：好きな研究をやり続けること。

一言：人生は一度しかないもので、幾つになっても、興味のあることをとことんやりたいと思います。



ディズニーランドで家族と



研究テーマ：細胞シミュレーションを用いて血液保存時の代謝作用機序を明らかに

西野 泰子

現職：主婦

夢：自分で家を建てたい

一言：現在は育児休業中ですが、IABでの経験を生かして社会に貢献していきたいです。



息子とお祭りにて



研究テーマ：線虫における変則的な遺伝暗号のゆらぎを解析

浜島 聖文

現職：Institute of Bioengineering and Nanotechnology, Postdoctoral Fellow

夢：横浜ベイスターズの日本一

一言：2015年11月よりシンガポールの研究所に移りました。ぜひ遊びに来てください！



キャンプで訪れた西丹沢にて



准教授 内藤 泰宏

Associate Professor
Yasuhiro Naito

専門：理論生物学

選択圧を理論で明らかにし、生態系がたどった歴史を解き明かす。

— 現在の研究テーマについて教えてください。

僕の研究の関心としては、大きく二つあります。まずは、SFCに来る前から進化に関心がありました。もう一つはE-Cell Projectのさらなる展開に向け、プロジェクトメンバーの一人として推進していきたい、と思っています。

進化に関してはずっと興味がありましたが、特に大学院の途中から東大の医科学研究所で微生物の分子遺伝学を研究していたときの恩師に影響を受けました。僕がいた当時、所属していた研究室は微生物、特に大腸菌の相同組換えが専門でしたが、恩師は「研究(仕事)は組換え、趣味は進化」だと常々おっしゃっていました。当時の生命科学界はゲノム科学が現在のように盛んになる直前の時期で、分子レベルの進化の科学も助走期間でした。その頃、有志の学生と先生でジョン・メイナード・スミスが書いた教科書を輪読する勉強会を行う機会がありました。この輪読会への参加が、科学として進化が今どう扱われているのかをちゃんと知る機会になり、進化は科学の対象として非常に面白いと思いましたし、現在の興味のベースになっています。

生命の進化について私たちは、現在の地球上で進行しているたった一例しか知りません。科学では、再現性のある事実を真であるとしても、進化の歴史に関して再現性を検証することは難しいと思います。幸い、いま地球上にはものすごい数の生命が存在しているので、それらの生命たちを比較することで再現性を確保するという手段をとることができます。ですが、この手段だけでは「生命の起源はなにか」、「真核生物はどう成立したのか」などの素朴な疑問に答えることは難しいと思います。なぜなら、これらの疑問の答えとなる事象は、大昔に一度だけ起こった限りで、化石もほとんど確からしいものが残っていない状態だからです。そのため、これらの問題は生物学の根本的な問いであるにも関わらず、そもそも自然科学の問いになっているかすら確かとはいえません。進化に限らず、世の中で起こっている現象には偶然と必然が複雑に入り交じっています。物理科学を規範とする自然科学のゴールは、必然として起こるものごとの原理を明らかにし、数学で対象を記述することです。数学は、人類がこれまでにつくりだした「言語」の中で、最も厳密な表現ができるものです。この方針に則った科学はすでに学びきれないほどの知識体系をつくりあげていますが、こうした科学では説明できない(科学の対象外)とされている出来事もたくさんあります。蔵本由紀さん(京都大学名誉教

授)が著書の中で述べている喩え話に以下のようなものがあります。「物理学はガラスをハンマーで叩いた時に、どの程度の力で叩けば割れるかは物理学を用いて精密に予測できる。しかし、割れたガラスの破片がどのような形になるかは、最先端の物理学を使ってもまともに予測することはできない、計測不能な微細な初期条件によって、結果が大きく変わってしまうからだ。」物理学者は、偶然と必然をよりわけ、偶然に関してはよほど重要でない限り棚上げすることで、必然の結果を精密に予測するという手段をとることで成功を収めてきました。しかし、生物の進化を物理科学と同じ手法だけで解明し尽くすことは難しいと思います。なぜなら、現在の生態系の多くの部分が偶然の結果だからです。例えば数億年かけて、もう一度地球上の進化をやり直した場合、現在と同じような生態系になっているかと問われれば、そうではないと僕は思います。これが何故かと問われたら、それはもう偶然だからだとかしか言いようがありません。確かに、必然として動いている進化のメカニズムがあるのは間違いありませんが、偶然の要素も非常に多いと思いますし、偶然の結果として、現在の人間や他の生き物がいると思います。生態系が現在のかたちでなければ、どうありえたのかという、歴史のifと同じようなことを、生物についても考えたい。これが僕の根本的な問題意識です。



— E-Cell に関してはどういう経緯なのでしょう？

僕がSFCに来たときは、ちょうどE-Cellのバージョン1を

リリースしようとしている最終段階で、富田さんから、E-Cellプロジェクトに入ってみないかと誘われました。コンピュータ・シミュレーションにはもともと興味がありましたが、実際に取り組んでみて、面白さにだんだんとらわれていきました。僕の学生時代は世の中ではちょうどゲノム科学が誕生し、これから生命科学がどう展開していくのか、とても不確定に感じていました。僕自身は遺伝子一つ一つに寄り添っていく研究をしていたのですが、このようなコツコツ研究した積み上げだけから、生き物はどうなっているのかを包括的に理解することは難しいのではないかとも思っていました。「木を見て森を見ず」とはよく言いますが、分子生物学において森を見るためにはどんなことができるだろうかと、学生の頃からぼんやりと考えていました。そのような時期に、恐らく1995年の分子生物学会の若手向けワークショップで、堀田凱樹さん（情報・システム研究機構初代機構長）の「分子生物学者は、多くの場合ある分子の専門家である。ある細菌に遺伝子が4000個あるなら、その細菌の遺伝子全てをカバーするには4000人の分子生物学者が必要になる。相互作用も考慮すれば、4000の2乗以上の分子生物学者が必要になる。これでは人類全体が生物学者になったとしても、たった1種の細菌を理解することもできない。理解のためには、現在の分子生物学だけでは不足しているのは明らかなので、もっと新しい考え方でなにかをつくっていかなければならない」といった話を聞きました。ウェットの生命科学で得られた知見を統合し、生命システムを総体として理解する上で、細胞シミュレーションはかなりのポテンシャルを持っていると思います。また、僕は医者でもあり、わずかな経験ですが、患者さんの死を看取ってきました。だからかもしれない、僕は「生きている」とは何かに興味があります。僕は、生きることは時間とともに変化することだと思っています。動きがあることが生命現象の本質のひとつだと思っています。細胞シミュレーションは、そのような生命の動きを捉えられる部分が、面白いと思っています。SFCという風変わりな組織で、このシミュレーションのように、自分が楽しいと思えることに本気で取り組めることが今一番のモチベーションになっています。



— 研究人生で転機になったことはありますか？

実は、僕が関心を持っている進化の歴史という対象が生命科学の枠組みの中に留まるのか結論を出せず、趣味に留めておいたほうが良いのではないかと思っていました。ですが、SFCでテニュア（終身職）を得るための人事面接で、



これからやりたい生命科学について話したとき、面接に加わっていたある先生が「君はさっきから“科学、科学”とずいぶん科学にこだわっているが、科学にならなくても、学問になることはあるだろう」と仰ったんです。恐らくその先生はその言葉をお忘れだろうと思います。ですが、当時の僕は科学にこだわっている自覚はなかったために、内心かなりうらたえました。自分の物事に対する考え方の中で一つの方法が科学であると、科学を相対視できているつもりでいました。しかし、その先生には、そうは映らなかったのです。そこで、もう少し自分のやりたいことについて考えてみようと思いました。また、幸いテニュアになったことで、生活の基盤を確保でき、もっと自分の関心に従い自由な研究をやってもいいのではないかと感じたのです。

僕自身は、社会的な名声や評価を得たくて学者を志したわけではありません。むしろ、学者になれば社会の喧騒を離れて、人知れず考え事に没頭できるのではと妄想していました。その結果として人様の役に立ち、褒められることがあればもちろん嬉しいでしょうし、自慢もするでしょうが、それが生きる目的になることはありません。僕にとっては、自分の持てる知力を総動員して、ぎりぎり解けるかもしれない問題に一生懸命チャレンジし続けることが快感なのです。問題が解けなかったとしても、その過程で今まで思いつかなかったことを考えたとき、喜びを感じます。また、考え続けたことでもしも良い結果がついてくればより嬉しいですね。試行錯誤を優先するということは、生産性をあまり優先しないということだと思えます。なので、SFCの准教授に採用してくださった先生方から見ると、そんなつもりで採用したわけではなかったと思われるかもしれません。ですが、せっかく学者という職業を勝ち取ったのですから、目先のアウトプットを気にせず、心底楽しめる自分だけのパズルに夢中になれることは素晴らしいと思っています。その結果、こういった評価を受けたとしても、もちろん受け入れる覚悟です。素直に、子供の頃から憧れていた学者を目指そう、ということです。それができるSFCという環境は心底すばらしいと思います。

— 研究以外で大事にしているものはありますか？

ありきたりかもしれませんが、家族です。研究よりも家族のほうを大切にしているかもしれません。

僕には子どもが二人いて、一人は知的障害がある自閉症児です。もしもその子が障害を持って生まれていなければ、今ほど家族を大事にしていなかったかもしれないと思います。その子には、ひとりで生きていく能力はありませんから、僕は自分

が死ぬまでに、彼が彼自身の人生を楽しく全うできる環境を調べたいと考えています。僕には、親として彼が幸せに生きるための見通しをつける責任があると思っていますし、僕自身が幸せに生き、死んでいくためにも、この責務を果たすことは欠かせません。また、下の子も、兄に障害があるからというだけで後回しにされるような理不尽な思いをさせることは極力避けたいと考えています。一般に、障害者の家族は“健康マイノリティ”といわれ、心身の健康を損ないがちだとされています。そこで、妻と一緒に考えて、家族みんなが心身ともに健やかでいられるように協力しています。上の子が幼稚園に通った約3年間、毎日のお弁当はほぼ僕が作りました。今も家族の朝食を毎朝つくっています。こうした家事も、大学の仕事も、暮らしの一部ということでは一緒です。人生の目的は“幸福”の一言に尽きます。自分に与えられた選択肢の中で、最も幸せに生きられそうな道を考えぬき、淡々と選び続けていくだけです。その結果、家事もすれば研究もする日々を送り、幸せに生きています。満ち足りています。



— 最後に将来成し遂げたい展望を一言お願いします。

まだしっかりとした道筋は見えていませんが、ごく一部でも良いので、生態系がどのような歴史をたどって現在の状態に到達したのかを詳細に解明したいです。僕は自然選択によって生き物が変化し、選択された結果、今の姿になったと信じています。ですが、どのような選択圧が生物に働いていたのかは分かっていません。近年のゲノム科学技術の進歩により、進化系統樹が正確かつ大規模に書けるようになりました、これが大きな前進であることは疑いありませんが、分子系統樹が示すのは、基本的に進化を生き抜いた現生種間の関係であって、歴史ではあ

りません。祖先型から原生種の遺伝子やゲノムに至るまでどのようなせめぎ合いがあり、そして今の状態になったかはほとんど分かりません。僕は、いま生きている種が、過去に生き残れなかった生物を差し置き、いかにして地球上に生き残ることができたのかを、たとえ断片的にでも、個別具体的に知りたいのです。この問題は歴史科学に近い性質を持っていますが、できかぎり自然科学を武器に挑戦したいと思っています。ただ、自然科学を逸脱しないと先に進めないという状況になったとしても、取り組むことをやめようとは思いませんし、一部でも生態系の歴史を明らかにできれば嬉しいです。

あとは、いずれリタイアしたあともずっと、真核生物はどうやってできたか、生命の起源はなにか、などといった、大きなパズルを解き続けたいです。既に仮説はいくつか存在するけれども、どの仮説が正しいか分からない問題です。その結果として、現在の科学者たちから支持を得ている解答から脱することはできないかもしれませんが、考えることは好きなのでこれからもやっていこうかなと思います。特に、僕にとって関心がある“どうしてなのか？他に選択肢はなかったのか？”という“Why”の問題に対して、何より僕自身が面白いと感じ、楽しめる仮説や答えにいくつかでも辿りつけたらなと思っています。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）



— ありがとうございます。

(2014年8月26日 インタビューア：川本夏鈴
編集：川本夏鈴 写真：板谷英駿)

NEWS HEADLINE 2014 Jul. - 2015 Sep.

仲田崇志特任講師、日本微生物資源学会 2015 年度奨励賞を受賞

慶應義塾大学先端生命科学研究所（山形県鶴岡市、所長 冨田勝）の仲田崇志特任講師が、日本微生物資源学会 2015 年度奨励賞を受賞しました。9 月 10 日（木）、鳥取県鳥取市で開催された日本微生物資源学会第 22 回大会において、授賞式と受賞記念講演が行われました。

[<http://www.iab.keio.ac.jp/content/view/598/73/>] (15.09.18)

一度に 50 個以上の DNA 断片を連結する遺伝子集積法を開発

慶應義塾大学先端生命科学研究所の柘植謙爾特任講師、板谷光泰教授のグループは、枯草菌（こそうきん）を用いることにより 50 個以上の DNA 断片を一回の連結操作だけで指定の向きや順番に連結できる遺伝子集積法を開発しました。この方法により、多数の遺伝子を設計どおりに迅速に構築することが可能となりました。多数の遺伝子を一括して細胞に導入する技術に弾みがつき、医薬品等の有用物質の生産や環境負荷の少ない物質生産系の開発など、多様な目的の研究開発を促進すると期待されます。

本研究内容は、5 月 20 日午前 10 時（ロンドン現地時間）、英国のオンライン科学雑誌 Scientific Reports(DOI: 10.1038/srep10655) に発表されました。

[<http://http://www.iab.keio.ac.jp/content/view/594/161/>] (15.05.27)

福田真嗣特任准教授、第 1 回バイオサイエンスグランプリ最優秀賞を受賞

慶應義塾大学先端生命科学研究所の福田真嗣特任准教授は、株式会社リバネスが主催する第 1 回バイオサイエンスグランプリにおいて、最優秀賞を受賞した。

[<http://http://www.iab.keio.ac.jp/content/view/587/161/>] (15.05.21)

ガン細胞の死滅を促進する標的分子を発見

慶應義塾大学先端生命科学研究所のクマール・セルバラジュ特任准教授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を発見しました。この研究内容は Frontiers in Immunology 誌 1 月 5 日版に発表されました。 [<http://journal.frontiersin.org/Journal/10.3389/fimmu.2014.00659/abstract>] (15.1.13)。

腸内環境改善による腎臓病治療法の開発

東北大学大学院医学系研究科および医工学研究科病態液性制御学分野（宮城県仙台市）の阿部高明教授らは、慶應義塾大学先端生命科学研究所の福田真嗣特任准教授、曾我朋義教授らの研究グループとともに、便秘症の治療薬として使用されるルビプロストンという薬剤に慢性腎臓病の進行を抑える効果があることを発見しました。本研究の成果は便秘症治療薬のルビプロストンが慢性腎臓病の新しい治療薬となりうる可能性を示す発見であり、今後、臨床での応用が期待されます。今回の研究成果は、平成 26 年 12 月 18 日午後 5 時（日本時間 19 日午前 7 時）に米腎臓学会学術誌 Journal of the American Society of Nephrology 電子版に掲載されました。

[<http://www.iab.keio.ac.jp/content/view/527/153/>] (15.01.22)

第 13 回山形県科学技術奨励賞を受賞

慶應義塾大学先端生命科学研究所の福田真嗣特任准教授が、第 13 回山形県科学技術奨励賞を受賞しました。10/1 に山形県庁で授与式が行われました。

[<http://www.iab.keio.ac.jp/content/view/576/73/>] (14.10.7)

Latest Publications

- Furusawa, Y., Obata, Y., Fukuda, S., Endo, T., A., Nakato, G., Takahashi, D., Nakanishi, Y., Uetake, C., Kato, K., Kato, T., Takahashi, M., Fukuda, N., N., Murakami, S., Miyauchi, E., Hino, S., Atarashi, K., Onawa, S., Fujimura, Y., Lockett, T., Clarke, J., M., Topping, D., L., Tomita, M., Hori, S., Ohara, O., Morita, T., Koseki, H., Kikuchi, J., Honda, K., Hase, K. and Ohno, H. (2013) Commecrobe-derived butyrate induces the Differentiation of colonic regulatory T cells. *Nature*. **504**: 446-450.
- Hayashi, K., Piras, V., Tabata, S., Tomita, M., and Selvarajoo, K. (2013) Systems Biology Approach to Suppress TNF-induced Proinflammatory Gene Expressions. *Cell Communication and Signaling*. **11**: 84.
- Karasawa T., Saito T., Ueno .Y., Sugimoto M., Soga T. (2013) Metabolome analysis of erythrocytes from patients with chronic hepatitis C reveals the etiology of ribavirin-induced hemolysis. *International Journal of Medical Sciences*.**10** ,1575-1577.
- Saito T., Sugimoto M., Igarashi K., Saito K., Shao L., Katsumi T., Tomita K., Sato C., Aso R., Okumoto K., Nishise Y., Watanabe H., Tomita M., Ueno Y., Soga T. (2013) Dynamics of serum metabolites in patients with chronic hepatitis C receiving pegylated interferon plus ribavirin: A metabolomics analysis. *Metabolism*. **62**, 1577-1586.
- Sato D., Akashi H., Sugimoto M., Tomita M., Soga T. (2013) Metabolomic profiling of the response of susceptible and resistant soybean strains to foxglove aphid, *Aulacorthum solani* Kaltenbach. *Journal of Chromatography B*, **925**(5): 95-103.
- Koh T., Murakami Y., Machino M., Onuma H., Kaneko M., Sugimoto M., Soga T., Tomita M. (2013) Changes of Metabolic Profiles in an Oral Squamous Cell Carcinoma Cell Line Induced by Eugenol, *In Vivo*, **27**(2): 233-243.
- Atarashi, K., Tanoue, T., Suda, W., Oshima, K., Nagano, Y., Nishikawa, H., Fukuda, S., Saito, T., Narushima, S., Hase, K., Kim, S.W., Fritz, J.V., Wilmes, P., Ueha, S., Matsushima, K., Ohno, H., Olle, B., Sakaguchi, S., Taniguchi, T., Morita, H., Hattori, M., Honda, K. (2013) Treg induction by a rationally selected mixture of Clostridia strains from the human microbiota, *Nature* **500**: 232-236.
- Amariei C, Machné R, Sasidharan K, Gottstein W, Tomita M, Soga T, Lloyd D, Murray DB. (2013) The dynamics of cellular energetics during continuous yeast culture. *Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc*. 2708–2711.
- Soma, A., Sugahara, J., Onodera, A., Yachie, N., Kanai, A., Watanabe, S., Yoshikawa, H., Ohnuma, M., Kuroiwa, H., Kuroiwa, T. and Sekine, Y. (2013) Identification of highly-disrupted tRNA genes in nuclear genome of the red alga, *Cyanidioschyzon merolae* 10D. *Sci Rep*. 3:2321.
- Okuda, J., Niizuma, S., Shioi, T., Kato, T., Inuzuka, Y., Kawashima, T., Tamaki, Y., Kawamoto, A., Tanada, Y., Iwanaga, Y., Narazaki, M., Matsuda, T., Adachi, S., Soga, T., Takemura, G., Kondoh, H., Kita, T., Kimura, T. (2013) Persistent overexpression of phosphoglycerate mutase, a glycolytic enzyme, modifies energy metabolism and reduces stress resistance of heart in mice. *PLoS ONE*. **8**(8):e72173.
- Karasawa T., Saito, T., Ueno, Y., Sugimoto, M., Soga, T. (2013) Metabolome analysis of erythrocytes from patients with chronic hepatitis C reveals the etiology of ribavirin-induced hemolysis. *Int J Med Sci*. **10**(11):1575-1577.
- Saito, T., Sugimoto, M., Igarashi, K., Saito, K., Shao, L., Katsumi, T., Tomita, K., Sato, C., Ishii, R., Okumoto, K., Nishise, Y., Watanabe, H., Tomita, M., Ueno, Y., Soga, T. (2013) Dynamics of serum metabolites in patients with chronic hepatitis C receiving pegylated interferon plus ribavirin: A metabolomics analysis. *Metabolism*. **62**(11):1577-1586.
- Uema, N., Ooshio, T., Harada, K., Naito, M., Naka, K., Hoshii, T., Tadokoro, Y., Ohta, K., Ali, M.A., Katano, M., Soga, T., Nakanuma, Y., Okuda, A., Hirao, A. (2013) Abundant nucleostemin expression supports the undifferentiated properties of germ cell tumors. *Am J Pathol*. **183**(2):592-603.
- Yang, M., Soga, T., and Pollard, P. J. (2013) Oncometabolites: Linking Altered Metabolism with Cancer? *J. Clin. Invest*. **123**(9):3652-3658.
- Sakagami, H., Sugimoto, M., Tanaka, S., Onuma, H., Ota, S., Kaneko, M., Soga, T. and Tomita, M. (2014) Metabolomic profiling of sodium fluoride-induced cytotoxicity in an oral squamous cell carcinoma cell line. *Metabolomics*. **10**: 270–279.
- Sugimoto M, Takada M, Toi M. (2014) Development of Web tools to predict axillary lymph node metastasis and pathological response to neoadjuvant chemotherapy in breast cancer patients. *Int J Biol Markers*, doi: 10.5301/ijbm.5000103.
- Bozek K, Wei Y, Yan Z, Liu X, Xiong J, Sugimoto M, Tomita M, Pääbo S, Pieszek R, Sherwood CC, Hof PR, Ely JJ, Steinhäuser D, Willmitzer L, Bangsbo J, Hansson O, Call J, Gialvalisio P, Khaitovich P. (2014) Exceptional evolutionary divergence of human muscle and brain metabolomes parallels human cognitive and physical uniqueness. *PLoS Biol.*, **12**(5):e1001871.
- Sato D, Sugimoto M, Akashi H, Tomita M, Soga T. (2014) Comparative metabolite profiling of foxglove aphids (*Aulacorthum solani* Kaltenbach) on leaves of resistant and susceptible soybean strains. *Mol Biosyst.*, **10**(4):909-915.
- Kono N, Arakawa K, Sato M, Yoshikawa H, Tomita M, Itaya M. (2014) Undesigned selection for replication termination of bacterial chromosomes. *J Mol Biol.*, **426**(16):2918-2927.
- Amariei C, Tomita M, Murray DB. (2014) Quantifying periodicity in omics data. *Front Cell Dev Biol.*, **2**:40. doi: 10.3389/fcell.2014.00040.
- Nakahigashi K, Takai Y, Shiwa Y, Wada M, Honma M, Yoshikawa H, Tomita M, Kanai A and Mori H. (2014) Effect of codon adaptation on codon-level and gene-level translation efficiency in vivo. *BMC Genomics*, **15**:1115 DOI: 10.1186/1471-2164-15-1115.
- Hayashi K, Tabata S, Piras V, Tomita M and Selvarajoo K. (2014) Systems Biology Strategy Reveals PKC-delta is Key for Sensitizing TRAIL-Resistant Human Fibrosarcoma. *Front. Immunol.* **5**:659. doi:10.3389/fimmu.2014.00659.
- Piras V, Tomita M, and Selvarajoo K. (2014) Transcriptome-wide Variability in Single Embryonic Development Cells. *Sci Rep*. **4**, 7137 doi:10.1038/srep07137.
- Cheng KK, Lee BS, Masuda T, Ito T, Ikeda K, Hirayama A, Deng L, Dong J, Shimizu K, Soga T, Tomita M, Palsson BO, Robert M. (2014) Global metabolic network reorganization by adaptive mutations allows fast growth of *Escherichia coli* on glycerol. *Nat Commun*, **5**:3233. doi:10.1038/ncomms4233.
- Hirayama A, Wakayama M, Soga T. (2014) Metabolome analysis based on capillary electrophoresis-mass spectrometry. *Trend Anal Chem*, doi:10.1016/j.trac.2014.05.005.
- Nakada, T. and Tomita, M. (2014) Light microscopy and phylogenetic analyses of Chlamydomonas species (Volvocales, Chlorophyceae). II. Molecular phylogeny, secondary structure of ITS-2, cell morphology, and nomenclature of *Microglena opisthopyren*, and *M. media*, comb. nov. *Acta Phytotax. Geobot.* **65**, 67-73.
- Nakada T, Tsuchida Y, Arakawa K, Ito T and Tomita M. (2014) Hybridization between Japanese and North American *Chlamydomonas reinhardtii* (Volvocales, Chlorophyceae). *Phycol. Res.* **62**, 232-236.
- Tsuge K, Sato Y, Kobayashi Y, Gondo M, Hasebe M, Togashi T, Tomita M, Itaya M (2015) Method of preparing an equimolar DNA mixture for one-step DNA assembly of over 50 fragments. *Sci Rep*. **5**, 10655.
- Simeoni O, Piras V, Tomita M, Selvarajoo K (2015) Tracking global gene expression responses in T cell differentiation. *Gene*, **569**, 259-266.
- Selvarajoo K (2015) Measuring merit: take the risk, *Science*, **347**, 139-140.
- Piras V, Selvarajoo K (2015) The reduction of gene expression variability from single cells to populations follows simple statistical laws. *Genomics*, **105**, 137-144.
- Ogawara Y, Katsumoto T, Aikawa Y, Shima Y, Kagiya Y, Soga T, Matsunaga H, Seki T, Araki K, Kitabayashi I (2015) IDH2 and NPM1 Mutations Cooperate to Activate Hoxa9/Meis1 and Hypoxia Pathways in Acute Myeloid Leukemia. *Cancer Res*, **75**, 2005-2016.
- Mishima E, Fukuda S, Shima H, Hirayama A, Akiyama Y, Takeuchi Y, Fukuda NN, Suzuki T, Suzuki C, Yuri A, Kikuchi K, Tomioka Y, Ito S, Soga T, Abe T (2015) Alteration of the Intestinal Environment by Lubiprostone Is Associated with Amelioration of Adenine-Induced CKD. *J Am Soc Nephrol*, **26**, 1787-1794.
- Matsumura T, Sugawara Y, Yutani M, Amatsu S, Yagita H, Kohda T, Fukuoka S, Nakamura Y, Fukuda S, Hase K, Ohno H, Fujinaga Y (2015) Botulinum toxin A complex exploits intestinal M cells to enter the host and exert neurotoxicity. *Nat Commun*, **6**, 6255.
- Kume S, Yamato M, Tamura Y, Jin G, Nakano M, Miyashige Y, Eguchi A, Ogata Y, Goda N, Iwai K, Yamano E, Watanabe Y, Soga T, Kataoka Y (2015) Potential biomarkers of fatigue identified by plasma metabolome analysis in rats. *PLoS One*, **10**, e0120106.
- Kobayashi S, Sato M, Kasakoshi T, Tsutsui T, Sugimoto M, Osaki M, Okada F, Igarashi K, Hiratake J, Homma T, Conrad M, Fujii J, Soga T, Bannai S, Sato H (2015) Cystathionine is a novel substrate of cystine/glutamate transporter: implications for immune function. *J Biol Chem*, **290**, 8778-8788.
- Kishikawa T, Otsuka M, Tan PS, Ohno M, Sun X, Yoshikawa T, Shibata C, Takata A, Kojima K, Takehana K, Ohishi M, Ota S, Noyama T, Kondo Y, Sato M, Soga T, Hoshida Y, Koike K (2015) Decreased miR122 in hepatocellular carcinoma leads to chemoresistance with increased arginine. *Oncotarget*, **6**, 8339-8352.
- Ikeda KT, Hirose Y, Hiraoka K, Noro E, Fujishima K, Tomita M, Kanai A (2015) Identification, expression, and molecular evolution of microRNAs in the "living fossil" *Triops cancriformis* (tadpole shrimp). *RNA*, **21**, 230-242.
- Hamashima K, Mori M, Andachi Y, Tomita M, Kohara Y, Kanai A (2015) Analysis of genetic code ambiguity arising from nematode-specific miscyclated tRNAs. *PLoS One*, **10**, e0116981.
- García-Contreras R, Sugimoto M, Umemura N, Kaneko M, Hatakeyama Y, Soga T, Tomita M, Scougall-Vilchis RJ, Contreras-Bulnes R, Nakajima H, Sakagami H (2015) Alteration of metabolomic profiles by titanium dioxide nanoparticles in human gingivitis model. *Biomaterials*, **57**, 33-40.
- Bozek K, Wei Y, Yan Z, Liu X, Xiong J, Sugimoto M, Tomita M, Paabo S, Sherwood CC, Hof PR, Ely JJ, Li Y, Steinhäuser D, Willmitzer L, Gialvalisio P, Khaitovich P (2015) Organization and evolution of brain lipidome revealed by large-scale analysis of human, chimpanzee, macaque, and mouse tissues. *Neuron*, **85**, 695-702.
- Aw W, Fukuda S (2015) Toward the comprehensive understanding of the gut ecosystem via metabolomics-based integrated omics approach. *Semin Immunopathol*, **37**, 5-16.

慶應義塾大学先端生命科学研究所@鶴岡

新規スタッフ

Here we introduce our new faces.

佐藤 明子 / センター棟

本間 真澄 / センター棟

蛸井 和之 / ラボ棟

佐藤 昌直 / ラボ棟

藤井 紀子 / からだ館

天野 香 / メタボローム棟

池田 隆久 / メタボローム棟

石井 菜穂子 / メタボローム棟

石川 貴正 / メタボローム棟

上野 綾乃 / メタボローム棟

梅津 幸 / メタボローム棟

榎本 幸 / メタボローム棟

太田 紗菜 / メタボローム棟

大原 弓佳 / メタボローム棟

加藤 玲子 / メタボローム棟

河野 暢明 / メタボローム棟

齋藤 真美 / メタボローム棟

佐藤 紗綾 / メタボローム棟

佐藤 瑠美 / メタボローム棟

庄司 二葉 / メタボローム棟

鈴木 麻子 / メタボローム棟

高橋 春香 / メタボローム棟

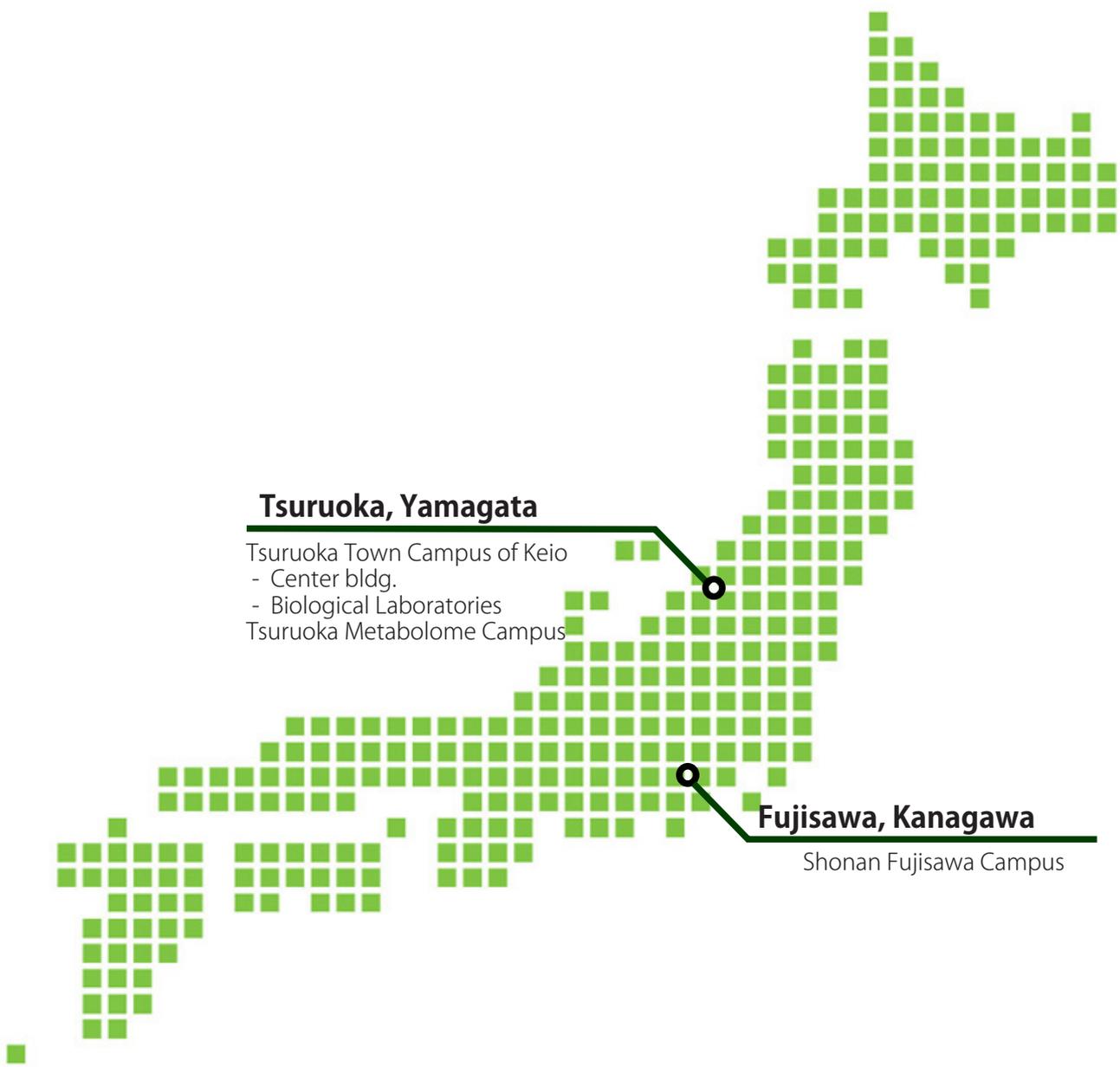
樋渡 佳奈 / メタボローム棟

藤原 正幸 / メタボローム棟

牧 寛子 / メタボローム棟

丸山 緑 / メタボローム棟

森 雅代 / メタボローム棟



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