

KEIO IAB RESEARCH DIGEST

www.iab.keio.ac.jp

VOL
12

2016

RESEARCH HIGHLIGHT

- » 温泉水飲用の効果をメタボローム解析および腸内フローラ解析で明らかに
- » 高度オイル産生微細藻類における多面的アプローチを用いた再分類
- » リボソームプロファイリングによる大腸菌翻訳効率の網羅的解析
- » TNF 関連シグナル伝達経路上で、細胞の免疫応答に重要な因子を新たに発見
- » 生きた化石“カブトエビ”の進化に迫る
- » 50 個以上の DNA 断片を一度に集積可能な技術を開発
- » 血液の採取や保存条件が代謝物プロファイルに与える影響を解析

RESEARCHER INTERVIEW

第 16 回 **荒川 和晴** 特任准教授（バイオインフォマティクス・システム生物学）
様々な生物の大規模かつ複雑な生命情報から、生命の本質を解き明かす。

温泉水飲用の効果をメタボローム解析および腸内フローラ解析で明らかに

炭酸水素塩泉の人体への影響を多角的に解析

Murakami, S., Goto, Y., Ito, K., Hayasaka, S., Kurihara, S., Soga, T., Tomita, M. and Fukuda, S. (2015) **The consumption of bicarbonate-rich mineral water improves glycemic control.** *Evid Based Complement Alternat Med*, 2015:824395.

日本は 3,000 以上の温泉地を有する世界一の温泉大国であると同時に、入泉や飲泉による湯治の文化が古くから根付いている。さまざまな疾患への予防・改善効果（いわゆる効能）が述べられている温泉の説明書きを見たことがある人も少なくないだろう。これらの温泉の効能は果たして分子レベルで説明できるものなのだろうか。

例えば、炭酸水素塩を含む温泉水は、その飲用によって糖尿病の予防・改善効果が期待されるとの報告があるものの、そのメカニズムは明らかになっていなかった。慶應義塾大学大学院政策・メディア研究科後期博士課程（当時）の村上慎之介氏は、慶應義塾大学先端生命科学研究所の最先端分析技術を駆使して、飲泉が人体に与える影響をより詳細に明らかにすることを目指した。村上氏は健康な成人 24 名の協力を得て、大分県竹田市の長湯温泉から採取した温泉水（マグネシウム・ナトリウム・カルシウム-炭酸水素塩泉）を飲用する実験を 4 週間にわたっておこなった。被験者は 1 週目と 3 週目には水道水を、2 週目と 4

週目には温泉水を、1 日 500 mL 飲用した（朝食・昼食・夕食の 30～60 分前に 3 分の 1 ずつ飲用）。試験開始前および各週末に血液および便を採取し、血液検査と、血中の代謝物質および腸内フローラの網羅的な解析をおこなった。

その結果、血液検査から血糖管理指標の 1 つである血中グリコアルブミン値が、水道水飲用期間と比較して温泉水飲用期間で減少することが明らかとなった（19 名中 16 名）。この血中グリコアルブミン値は、14 日以内の平均的な血糖値を反映する指標であることから、温泉水の飲用は血糖状態を改善できる可能性があると考えられる。次に、血液のメタボローム解析の結果、温泉水飲用期間では解糖系が亢進している可能性が示唆された。これは、グルコースを消費してエネルギーを生み出すはたらきが、温泉水の飲用によってより強くなることを示唆する結果である。その他にも、温泉水飲用後は血中のアミノ酸濃度が減少しており、これは生体内でのタンパク質分解が抑制された結果ではないかと考えられる。また、腸内フローラ解析の結果から、

肥満防止効果があることがマウス実験で証明されている *Christensenellaceae* 科の腸内細菌が飲泉後に増加することが明らかとなった。以上の結果から、今回実験に用いた長湯温泉の温泉水の飲用は、解糖系の亢進、タンパク質分解の抑制、肥満防止効果がある腸内細菌の増加などを介して血糖状態を改善し、糖尿病の予防や改善につながる可能性が示唆された。

本研究は、これまでそのメカニズムが明らかにされてこなかった飲泉の有益効果を、多角的かつ詳細に解析したものであり、温泉療法学に新たな知見をもたらしたと考えられる。また、温泉は地方都市の重要な観光資源でもある。村上氏は「温泉の有益性が科学的に裏付けられれば、地方活性化の材料となる可能性もある。今後も国内の様々な温泉の効果について研究を実施し、その効果のメカニズムを明らかにするだけでなく、温泉研究による地方活性化にも尽力したい」と意気込んでいる。

（初出：16 年 4 月 1 日 編集：川本夏鈴）

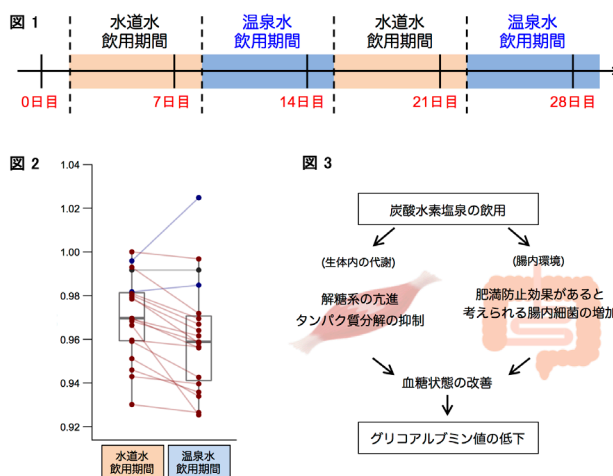


図 1: 試験のスケジュール。赤字で示した日に血液および便を採取した。

図 2: 19 名の血中グリコアルブミン値の変化。水道水飲用期間と比較して、温泉水飲用期間で減少した被験者を赤、上昇した被験者を青、変化なしの被験者を灰色で示した。

図 3: 本研究で示唆された炭酸水素塩泉の飲用によってもたらされる生体内での変化。

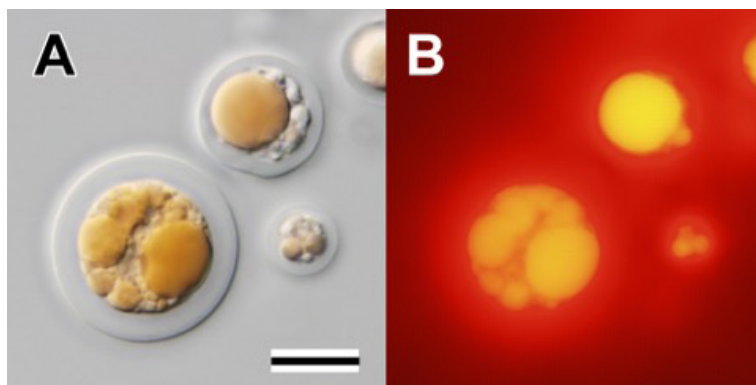
高度オイル産生微細藻類における多面的アプローチを用いた再分類

バイオ燃料産生の有用種を分子レベルの再評価、新種も発見

Kawasaki, Y., Nakada, T. and Tomita, M. (2015) Taxonomic revision of oil-producing green algae, *Chlorococcum oleofaciens* (Volvocales, Chlorophyceae), and its relatives. *J. Phycol.* 51:1000-1016.

地球上に存在する 175 万種にもおよぶ多様な生物は、綿密な分類体系にもとづいてその種が決められている。しかし、そもそも私たちはキアゲハとナミアゲハを、同じアゲハチョウ科の仲間のなかでどのように別の種類として判断できているのだろうか。実は、分子生物学全盛期の現在においても、これはからだのサイズや翅の模様など、基本的に形態学的な特徴にもとづいて分類されている。しかしながら、形態学的な特徴のみにもとづいた種分類では、識別形質（どのような形態的な特徴をもとに分類をおこなうか）は種ごとに異なり、種の境界を明確にすることは難しい。また、1990 年代におこなわれたリボソーム遺伝子にもとづく藻類の系統解析の結果から、形態のみにもとづく種分類の多くが人為的であるため、見直しが必要であることが示唆されている。

それを受け、慶應義塾大学大学院政策・メディア研究科修士課程の川崎悠里子氏は、この分類の見直しを、バイオ燃料の材料として注目されるオイル産生微細藻でおこなった。オイルを貯めやすい藻類が、どのような分類であるかを分子レベルで明らかにし、バイオ燃料産生に貢献するためだ。ひとくちにオイル産生微細藻類といえども、そのなかには数多くの種類が存在しており、脂質を貯める量などは様々である。特に、オオヒゲマワリ目に分類される *Chlorococcum* (*C.*) *oleofaciens* は、成熟した細胞が多様な脂質を蓄積するため、オイル産生微細藻を用いたバイオ燃料の生産に向けて有用な種であると考えられている。また、主に形態学的特徴にもとづいた種分類は既におこなわれており、*C. oleofaciens* の異名（同じ種であるが、違う名前と呼ばれている種）とされる種は 6 種知られていた。近年では、形態的な特徴だけでなく、リボソーム遺伝子の ITS 配列の構造比較などを含めた分子系統学的なアプローチが、クラミドモナス属やオオヒゲマワリ目の中の一部の単細胞性および群体性緑藻鞭毛類の種分類に用いられている。しかし、多面的アプローチ、特に



図：AF-6 液体培地で 3 ヶ月培養した *Chlorococcum oleofaciens* の細胞のナイルレッド染色写真。蛍光は油滴を示す。(A) 明視野。(B) 蛍光像。スケールバー = 10 μ m

ITS の構造比較はまだオオヒゲマワリ目で不動性細胞の種類が最も多い属であるクロロコッカムの種分類には用いられていなかった。

そこで川崎氏は、*C. oleofaciens*、その異名とされた 6 種の正統株（原記載論文で用いられた株）、およびそれらと類似した 18S rRNA 配列を持つ 18 株を対象とし、上記のような多面的アプローチを用いてクロロコッカム属の種分類の見直しをおこなった。まず、オオヒゲマワリ目の種分類において広く用いられる 18S rRNA 遺伝子配列にもとづいて系統解析をおこなった。18S rRNA とは、翻訳を行うリボソームを構成するサブユニットの 1 つであり、その配列保存度の高さから、配列比較による系統分類がよくおこなわれる。川崎氏はまず、この 18S rRNA を用いた手法によって、対象の全 18 株の系統関係を明らかにした。その結果、対象 18 株のうち 3 株は、*C. oleofaciens* と系統的に大きく離れており、独立種であるという可能性が示唆された。残る 15 株はいくつかの種と共に *C. oleofaciens* の正統株と単系統群（Oleo クレード）を形成し、さらにその中で 4 つの系統グループに分かれることが明らかとなった。

次に、先ほどの 18S rRNA 系統解析で分割された 4 つの系統グループの中で種の境界を定めることを目指して、rRNA の鋳型であるリボソーム DNA を構成する ITS 配列の二次構造を比較し

た。ITS 配列に基づいた系統樹の分岐点における補償的塩基置換（CBCs）と塩基対挿入欠失の起こった回数を、変換促進（ACCTAN）と変換遅延（DELTRAN）アルゴリズムを用いて、種間の境界を推測した。Oleo クレードの株は、先行研究における種内や種間における構造変化の数からの推測により、4 つの独立種に分かれることが示され、最終的に 18 株は 7 種に分かれることが示唆された。さらに、種ごとの形態学的な記載をするため、光学顕微鏡を用いて、再分類された 7 種それぞれの観察をおこなった。

このとき、ほとんどの形態的特徴が同じに見える種も存在していた。そこで予想されたのが、成熟細胞における差である。しかし、先行研究で用いられた培地と、栄養欠乏ストレスや酸化ストレスを与えた培地で培養して色を比較したところ、それぞれの種に数株ずつ例外があったため色は識別形質とはならなかった。その他にも、この 7 種のなかで主に栄養細胞の形、成熟細胞の大きさと細胞壁の厚さ、遊走子の眼点の形に差があることが観察された。また、そのうちの 1 種は多核細胞を持つことから *Chlorococcum* 属とは区別され、核の配置の特徴から *Macrochloris* 属の種であることがわかった。さらに、この種と既知の種の形態を比較したところ、最大細胞サイズや成熟した細胞の色が異なっていた。以上の特徴から、この種は新種であることが明らかになった。これら 3 つ

の異なるアプローチは全て、対象とした *C. oleofaciens* とその類縁の全 18 株は 7 種に再分類されることを示唆していた。この再分類の結果、形態学のみに基づいて *C. oleofaciens* と同種と考えられていた 6 種のうち、4 種は *C. oleofaciens* ではないことが示された。本研究のような多面的アプローチは、オ

ヒゲマワリ目のなかでも一部の単細胞性および群体性緑色鞭毛藻類においてのみ用いられてきたが、*C. oleofaciens* の種分類においても有用であることが明らかとなった。また、本研究のオイル産生微細藻類の種分類の見直しによって複数の株を高度オイル産生藻類として再評価するだけでなく、新種である

Macrochloris rubrioleum の発見にも繋げることができた。このように明確な進化的な立ち位置をもとにオイル蓄積能を分析し、有用性の高い新種株を用いることで、オイル産生微細藻類の実用化に貢献できるだろう。

(初出:16 年 3 月 18 日 編集: 川本夏鈴)

リボソームプロファイリングによる大腸菌翻訳効率の網羅的解析

大腸菌遺伝子翻訳効率にまつわるパラドクスを解明

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.

ゲノムに書かれた遺伝情報は、まず必要な遺伝子単位で mRNA へ転写され、その 3 文字の並びであるコドンに頼り、アミノ酸へと翻訳される。この時、20 種類のアミノ酸に対して 4 の 3 乗である 64 通りのコドンが存在するため、同じアミノ酸を指し示す複数の「同義」コドンが存在する。例えば、大腸菌ゲノムでイソロイシンをコードするコドンは ATT、ATC、ATA の 3 つがあり、それぞれの比率は 50.9%、42.3%、6.8% と大きな偏りが存在する。一方、コドンとアミノ酸を結ぶ分子である tRNA も、それぞれ細胞内で存在する量が異なる。つまり、より多く存在する tRNA に対応するコドンは、相対的に少ない tRNA に対応するコドンと比べて翻訳を行う際に効率が良いはずである。実際に、細胞内で同義コドンの使用頻度は対応する tRNA 存在量と強い相関があり、また、発現量が高い遺伝子は、そのような使用頻度が高いコドンを多く使用していることがわかっている。しかし、人工的にコドンの並びを変更して網羅的に翻訳効率を調べた先行研究では、どちらかというコドンの使用頻度よりも開始コドン周辺の構造、すなわち、翻訳の開始効率の方が影響が大きいことが示されてきており、ここにパラドクスが存在する。

そこで慶應義塾大学先端生命科学研究所の中東憲治特任准教授(当時)らは、リボソームプロファイリングという手法を用い、遺伝子及びコドン毎の翻訳効率の両方を調べることで、上記の問題にアプローチをした。リボソームプロファイリングでは、まず細胞中で翻訳中のリボソームと mRNA の複合体を丸ごと抽出

し、これを RNase 処理することによって、リボソームとの結合によって守られている、正に翻訳をしている部位だけを取得する。ここで得られた大量の短い mRNA 配列断片を、近年急速にその性能が発展している超並列シーケンサーで読み取ることで、細胞中で翻訳されている部位を明らかにすることができる。このようにして得られた膨大なデータを、遺伝子毎の翻訳効率やコドン毎の翻訳効率という観点から比較解析を行った結果、使用頻度の多いコドンの並びによる翻訳効率への影響は確かに存在するが、遺伝子毎の翻訳開始効率の違いによる翻訳効率の方がはるかに大きいことを示した。つまり、個々の遺伝子の翻訳効率の調節にはコドン自体の効率はあまり寄与しないものの、最適同義コドンの選択はゲノム全体として翻訳装置の効率を上げることには貢献していると考えられ、一見矛盾する先行研究の両方の結果を矛

盾無く説明できることが分かった。

超並列シーケンサーの発達と普及により、生物の網羅的かつ定量的な理解が進んできているが、それがリボソームプロファイリングのような新しい手法と組み合わせられることによって、我々は今まで見ることができなかった生命現象を解明することが可能となってきた。例えば、リボソームプロファイリングによって、タンパク質合成阻害による抗菌作用を持つマクロライドやクロラムフェニコールなどの抗生物質の詳細な作用機序が近年明らかになってきている。このような幅広い翻訳機構の解明に向けて、これから大腸菌を色々な環境で生育し、遺伝子毎やコドン毎の翻訳効率が遺伝子発現の調節にどのように効いているかを調べていきたいと中東氏は語った。

(初出:16 年 2 月 23 日 編集: 今井淳之介)

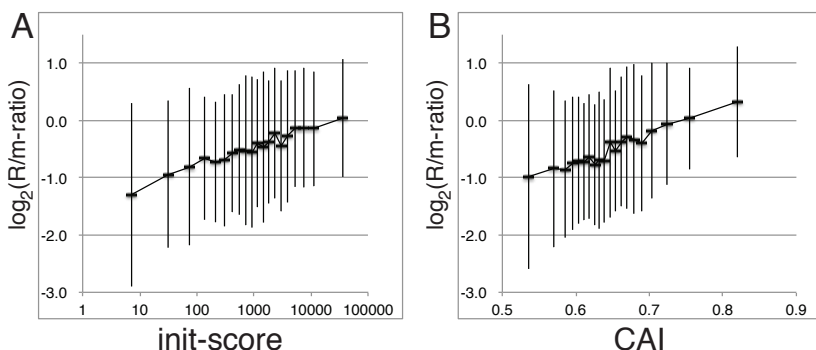


図: mRNA の量に対するリボソームプロファイリングにより得られた配列数の割合と翻訳開始効率及びコドンの並びの関係性。A 及び B の縦軸は mRNA に対してリボソームが結合した割合を示している。A の横軸は init-score と呼ばれる指標であり、本研究では mRNA の翻訳開始の効率の良さを示す。B の横軸は遺伝子のコドンの並びによる翻訳効率を示している。

TNF 関連シグナル伝達経路上で、細胞の免疫応答に重要な因子を新たに発見

シミュレーションによって、新たな創薬ターゲットを同定

Hayashi, K., Piras, V., Tabata, S., Tomita, M. and Selvarajoo, K. (2013) **A systems biology approach to suppress TNF-induced proinflammatory gene expressions.** *Cell Commun Signal*, 11:84.

Hayashi, K., Tabata, S., Piras, V., Tomita, M. and Selvarajoo, K. (2015) **Systems Biology Strategy Reveals PKC- δ is Key for Sensitizing TRAIL-Resistant Human Fibrosarcoma.** *Front Immunol*, 5:659.

私たちの体内にある細胞は、日々さまざまな外部刺激を受けている。その中でも、特に病気から自己を守るため、生物は病原体などの非自己物質を認識し、細胞死へと追い込む多様なシステムを自律的に確立してきた。このシステムは免疫系と呼ばれ、様々なタンパク質のシグナル伝達によって成り立っている。現代、多くの人々を悩ませているがん細胞も、この免疫システムで認識される異常な細胞の一つである。このがん細胞と免疫分野の研究は、免疫システムとがん細胞の相互作用によってがん疾患の進行が抑制されていることが明らかとなり、急速な発展を遂げている。特に、Tumor Necrosis Factor (TNF) シグナル伝達経路は、がん細胞を死滅させるために重要な細胞死を引き起こすことが明らかになっている。

慶應義塾大学先端生命科学研究所特任准教授(当時)のクマール・セルバラ

ジュ氏と慶應義塾大学政策・メディア研究科博士課程(当時)の林謙太郎氏らのグループは、この TNF シグナル伝達に着目し、細胞が有害な刺激を受けた際の、TNF シグナルによる炎症応答制御の理解に加え、TNF 関連のシグナル伝達 (TNF-related apoptosis-inducing ligand; TRAIL) によるがんへの抵抗性を理解することを目的とした研究に取り組んだ。がんの進行や増殖、そして細胞死のような、細胞のさまざまな挙動メカニズムをより深く理解し、さらにコントロールするためには、生命の一つの高度なシステムとして捉えるシステム生物学のアプローチが必要とされている。そこで林、セルバラジュ氏は、がん細胞及び正常細胞を用いた実験データおよび摂動応答理論をもとに動的なコンピュータモデルを構築し、シグナル伝達分子と遺伝子発現を統合的に解析した。その結果、線維芽細胞内の TNF シグナル伝達経路

において、生存に必要な免疫応答を保ったまま、炎症反応を効果的に制御する分子 (RIP1) を同定した。さらに、TRAIL 抵抗性のがん細胞では、細胞死を促進するターゲット分子 (PKC) を発見した (図 1, 2)。

未来の創薬現場では、効率的に創薬ターゲットを探索していくために、実験のみならずシミュレーションを駆使する必要がある。本研究では、実験とコンピュータの両方を兼ね備えたシステム生物学のアプローチを用いて、免疫応答に関わる疾患やがん細胞の増殖を制御する因子を同定することに成功した。これは、システム生物学のアプローチが創薬ターゲット探索に有効であることを示した非常に先駆的な一例であり、さらなる発展への寄与が期待される。

(初出: 15 年 12 月 24 日 編集: 川本夏鈴)

図 1

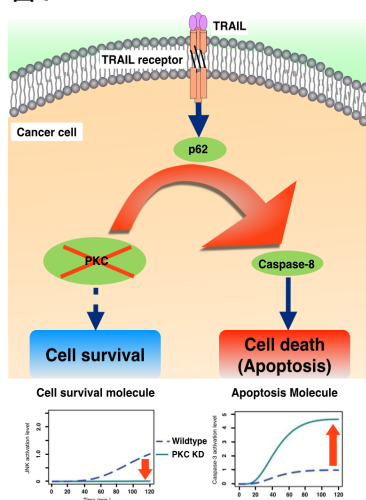


図 2

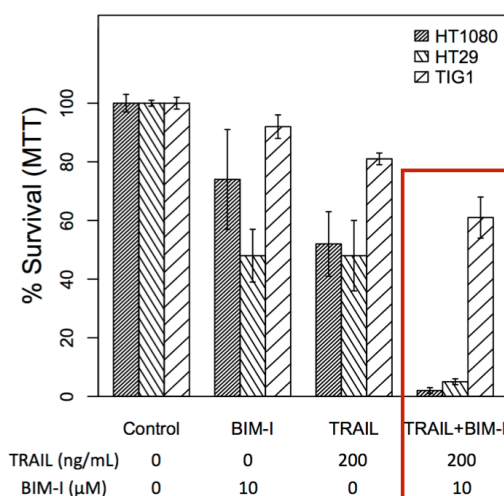


図 1: ヒト線維肉腫細胞 (HT1080) 内における、実験データに基づいたシグナル伝達分子の挙動を示したシミュレーション結果。PKC をターゲットとする事で細胞死が大きく亢進する事が示唆された。

図 2: ヒト線維肉腫細胞 (HT1080) とヒト大腸がん細胞 (HT29) 細胞及びヒト正常線維芽細胞 (TIG1) における細胞生存率。TRAIL と PKC の阻害剤である BIM-I の両方を添加した際に、がん細胞である HT1080 及び HT29 細胞の生存率が著しく低下している事がわかる (赤枠部分)。

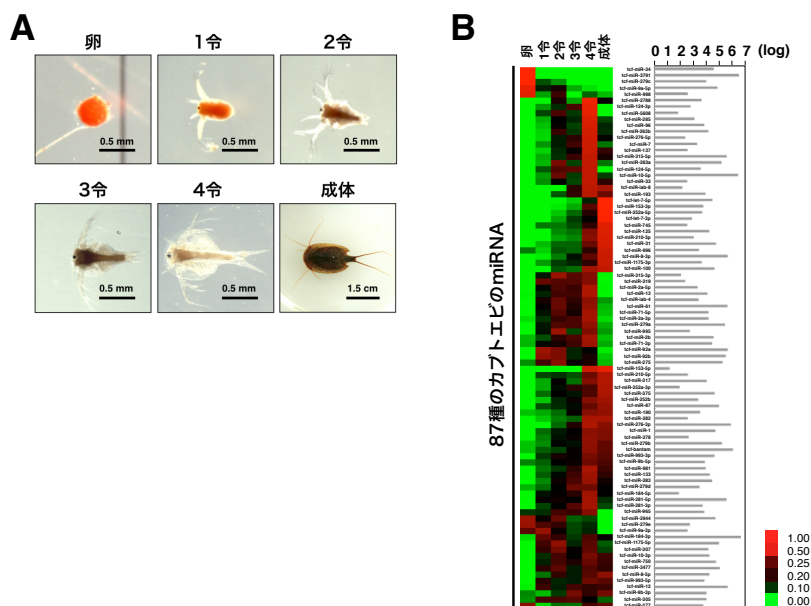
生きた化石 "カブトエビ" の進化に迫る

山形県産ヨーロッパカブトエビにおける miRNA の大規模解析

Ikeda, K.T., 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.

"カブトエビ"と聞いて、ピンとくる人はどのくらいいるだろうか？大きくて、海に住んでいる生物？残念ながら不正解、それはカブト「ガニ」である。正解のカブト「エビ」は主に田んぼに生息する、成体で3 cm ほどの小さな生き物である。節足動物、甲殻類、鰓脚綱に属しており、系統的にはミジンコに近い。このカブトエビ、生物学的に興味深い特徴を2つ有している。一つ目は約二億年前から形態がほぼ変わっていないと言われていること（それ故、生きた化石と呼ばれている）。二つ目は幼生期の発生が、短時間で劇的に変化することだ。例えば1令幼生から4令幼生へはたったの約26時間で変化するが、体の大きさが二倍になるだけでなく、その間に体節が増えたり、尾鞭が伸びたりと、劇的な形態変化を引き起こす（図A）。こういったユニークな特徴を持ちながら研究が進められていない生物を、分子生物学的アプローチを用いて調べることで、モデル生物では知り得なかった、新たな知見が得られるのではないだろうか？そう考えた慶應義塾大学政策・メディア研究科博士課程（当時）の池田香織氏らはカブトエビに着目し、発生と進化の両方に関連が深い分子であるmicroRNA (miRNA) の解析を行った。

miRNAは22塩基程度の小さいRNA分子であり、遺伝子発現における転写・翻訳を制御することにより、発生や形態形成、細胞増殖といった生命現象において重要な役割を担っている。カブトエビの6つの発生段階（卵、1-4令幼生、成体）からTotal RNAを抽出し、small RNA画分におけるcDNAライブラリーを作成後、次世代シーケンス解析によりmiRNAの同定を試みた。同時にカブトエビゲノムを抽出し、これも解析することでカブトエビのドラフトシーケンスを作成した。このsmall RNA配列とドラフトゲノム配列を照合し、カブトエビにおける87種の保存されたmiRNA、及び、93種の新規miRNAを同定した。また、ドラフトゲノム配列を用いて、miRNA制御タンパク（AGO, DICER）



図：(A) 発生過程におけるカブトエビの劇的な形態変化、(B) 発生過程におけるカブトエビのmiRNAの発現プロファイル

を推定した。まず、6つの発生段階におけるmiRNAの発現変動を調べたところ、6ステージ中1ステージにのみ特異的に発現するmiRNAが複数見つかった（図B）。カブトエビは幼生期に形態が劇的に変化していることから、1ステージ特異的に発現するmiRNAと幼生の形態形成の関連性が予測された。次に、モデル生物であるショウジョウバエと、カブトエビの発生におけるmiRNAの発現パターンを比較した。その結果、ショウジョウバエとカブトエビでmiRNA配列は類似しているにも関わらず、両者は発生において異なる発現パターンを示した。この結果は、miRNAの役割が種によって異なる可能性を示唆している。次に、進化の側面から、カブトエビとヒトやハエを含めた12種のモデル生物のmiRNA配列の比較を行った。その結果、予想していたように、カブトエビのmiRNAの大半は節足動物に保存されていた。しかし興味深いことに、カブトエビのmiRNAのうちlet-7は節足動物より脊椎動物に近い配列を示した。さらにmiRNA制御因子についても他生物種

との相同性を調べてみると、DICERも節足動物より脊椎動物に近い特徴を示した。つまり、カブトエビmiRNAは基本的には節足動物と相同性があるが、一部は脊椎動物に近い特徴を有していることがわかり、これはカブトエビが他の生物とは異なる進化をしてきている可能性を示している。カブトエビの分子生物学的研究はまだまだ始まったばかりである。発生時期特異的に発現しているmiRNAの機能は何であるのか？どうしてカブトエビのmiRNAの一部が脊椎動物のそれと特徴が似ているのか？"生きた化石"のドラフトゲノム情報が明らかになった今、カブトエビにどのような秘密が隠されているのだろうか。本研究のように、フィールドワークや観察、そして情報学的解析など、様々なアプローチによって全容が解明されていくことを期待したい。

（初出：15年11月29日 編集：川本夏鈴）

50 個以上の DNA 断片を一度に集積可能な技術を開発

枯草菌における遺伝子集積法メソッド・OGAB 法の革新的改良

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.

発展と広がりを見せる現代の合成生物学分野においては、自由にデザインされた長鎖 DNA (~50 kb) を合成する需要が高まっている。このような新しい配列の DNA を準備するためには、化学合成した DNA を出発材料にすることが現在の主流である。しかしながら、この手法では数百 bp 程度の長さの DNA しか用意できないうえに、一定の頻度で誤りがあるという欠点がある。そのため、オリジナルの長鎖 DNA 配列を得るためには、短い DNA 配列の集積と正しい配列であるかの確認を繰り返し行う面倒な手間が必要である。このコストの高さが原因で、いまだ長鎖 DNA 合成は研究が進んでいない。この状況を改善するためには、一度に集積できる DNA 断片の数を多くすることで集積と確認の手間を出来る限り減らす必要がある。

2003 年に慶應義塾大学先端生命科学研究所の柘植謙爾特任講師ら（当時）は、OGAB 法という枯草菌の形質転換における性質を利用した遺伝子集積技術を開発した。集積の材料となる DNA 断片（OGAB ブロック）とそれらの集積用プラスミドベクターの各断片の末端に 3~4 塩基程度ののりしろとなる特異的な配列からなる突出末端を準備し、この突出末端の相補性により、隣り合う OGAB ブロックを指定して連結する手法である。枯草菌の形質転換では、大腸菌などと異なり、細胞表層での DNA の二重鎖切断や、切断サイトからの一本鎖 DNA の細胞内への取り込み、そして細胞内での環状化というユニークな過程を経る。これらの利点を活かした枯草菌による遺伝子集積では、DNA 断片が同一方向に繰り返し連結した構造のタンデムリピート DNA が必要となる。OGAB 法では、多数の OGAB ブロックを試験管内で連結することによりこのタンデムリピート状のプラスミド DNA を調製するが、連結する全ての OGAB ブロックの分子数が過不足なく揃っていることが重要であった。しかしながら、従来の OGAB 法では OGAB ブロックの大きさが異なっていたため、その分子数のバラ

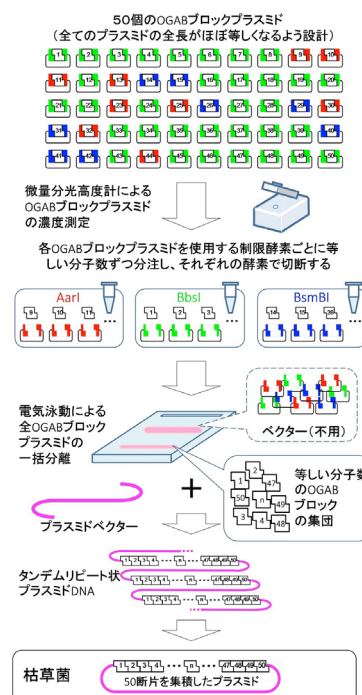
ツキを小さくすることは困難であり、結果的に 15 個程度の OGAB ブロックの連結が限界だった。

そこで今回の新しい手法では、OGAB ブロックを切り出す際に用いる各種制限酵素の組み合わせのコンピュータシミュレーションにより、可能な限り OGAB ブロックの長さが等しくなるように設計した。さらに、OGAB ブロックを組み込んだプラスミドベクターの重量濃度を微量分光光度計によりそれぞれ測定し、すべての OGAB ブロックプラスミド間で同じになるように調整することで、分子数を厳密に制御することを試みた（図）。これは、従来の方法で必要だったプラスミドベクター部分の除去工程をなくし、OGAB ブロックプラスミドを混合してまとめた状態で行うという合理化も同時にもたらした（図）。その結果、各 DNA 断片の分子数のバラツキの変動係数を従来の 20% から 7% 以下

に抑えることが可能となった。

新 OGAB 法はこのように効率的にタンデムリピート状プラスミド DNA を準備可能にした。その結果、世界で前例のない、一回の連結操作で 50 個以上の DNA 断片を指定の向きと順序に連結することが可能な技術が完成し、これまでの酵母を宿主とした遺伝子集積と比較しても倍以上の DNA 断片の数を短期間（~5 日）に連結が完了可能である。これにより、設計した 50 kb 程度の長鎖 DNA 断片を迅速に構築することが可能となったことで、長鎖 DNA を自由にデザインし、有用な機能を生物に持たせるといった合成生物学の道具がまた一つ揃ったと言えるだろう。

（初出：15 年 9 月 20 日 編集：川本夏鈴）



図：今回開発した技術の全体像 この例では、DNA 断片をクローンプラスミドから制限酵素で切り出す際に 3 種類の制限酵素（AarI、BbsI、BsmBI）を用いている。集積対象の配列によっては、より少ない種類の制限酵素を使用することも可能である

血液の採取や保存条件が代謝物プロファイルに与える影響を解析

より細かな条件検討で、有益な代謝情報を得ることが可能に

Hirayama, A., Sugimoto, M., Suzuki, A., Hatakeyama, Y., Enomoto, A., Harada, S., Soga, T., Tomita, M., Takebayashi, T. (2015) **Effects of processing and storage conditions on charged metabolomic profiles in blood.** *Electrophoresis*, **36**:2148–2155.

生物に関わる全ての測定は、いかに生体内の様子を再現できるかによって、得られる結果の意味が大きく異なってくる。生体内の解析手法のひとつであるメタボローム解析とは、存在する代謝物を一斉に測定し、どのような物質が含まれるかを明らかにする技術であり、近年、さまざまなサンプルの代謝成分の詳細（代謝物プロファイル）を測定することにより、がん疾患の有無を見分けることも可能になりつつあることから注目を集めている。一方で、メタボローム測定に使用されるサンプルの代表例である血液は、これまで受け取ってからの安定性には気を使われてきたものの、受け取るまでの安定性についてはあまり議論されてこなかった。したがって、採血してから研究者の手に渡るまでの様々な変動因子、例えば血液の採取条件や保存条件が代謝物のプロファイルにどのような影響を及ぼすか検討する必要があった。

メタボロームの測定技術の成熟により、血液や尿を解析対象として、大規模な症例数を対象としたコホート研究の例が増えつつある。今回、慶應義塾大学先端生命科学研究所の平山明由特任講師らは、鶴岡みらい健康調査で1万人分の血中代謝物のメタボローム解析を行うのに先立ち、血液を採取してからの処理方法や保存方法がイオン性の代謝物プロファイルにどのように影響するかをキャピラリー電気泳動-質量分析法（CE-MS）を用いて検討した。具体的には、採血後の静置時間と、血清・血漿の凍結融解によって、代謝物プロファイルに変化があるかを分析した。血清は通常、採血後1時間程度室温に静置し血球成分を凝固させた後に遠心分離を行って調製するが、多検体を同時に処理する施設などでは厳密に静置時間を揃えるのは困難な場合が多い。そこで、採血後60分、180分、360分間それぞれ室温にて静置した後に、遠心分離を行って得られた血清検体のメタボローム解析を行った。その結果、採血後の静置時間が長くなると、特にアスパラギン酸とグルタミン酸の濃度が顕著に上昇していることが明らか

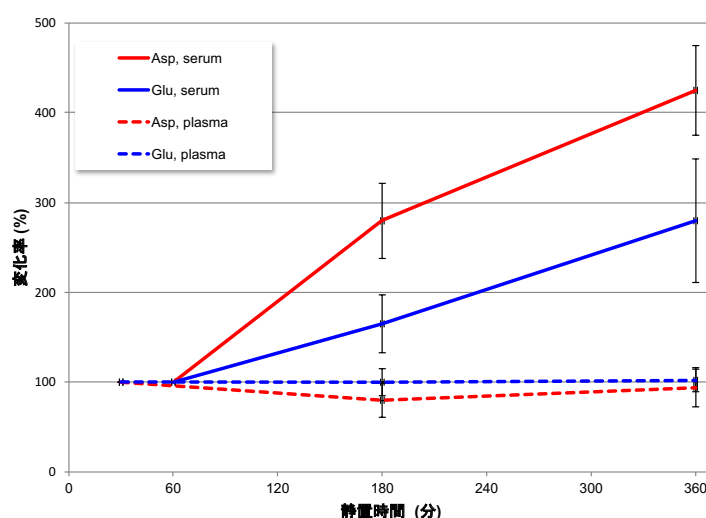
となった。一方、血漿ではこのような傾向は見られなかった。これら2つのアミノ酸は酸性アミノ酸に分類されており、タンパク質の加水分解によって生成している可能性が考えられるが、詳細な生成機構については不明である。

次に、血清・血漿サンプルの凍結と融解によって、代謝物プロファイルに変化があるかを検討した。実際の測定時においても、一度作製した血清・血漿が、測定のやり直しや新規測定項目の追加などで検体の凍結融解が繰り返し行われるケースが想定されるためである。そこで、代謝物抽出前後の血清・血漿サンプルについて凍結と融解を1回、2回、5回、10回それぞれ繰り返した際の代謝物濃度の変化について検討を行った。その結果、代謝物抽出前の血清・血漿サンプルは凍結融解を繰り返しても安定に存在することが分かった。しかしながら、静置時間でも変化の見られたアスパラギン酸・グルタミン酸の2つの酸性アミノ酸は、凍結融解を10回繰り返すことで濃度の上昇が認められた。また、システムニルグルタチオンジスルフィドという代謝物の濃度は血清・血漿共に10回の凍結融解の繰り返しによって濃度が

約1/3になった。この代謝物は分子中に比較的不安定なジスルフィド基と呼ばれる官能基を有しており、凍結融解の繰り返しによって分解した可能性が示唆された。一方、代謝物抽出後の検体では、ほぼ全ての代謝物において10回の凍結融解を行っても安定であることが分かった。

本研究では、CE-MSを用いたメタボローム解析で得られる代謝物プロファイルに関して、血液採取から測定までの工程の影響を調べた。血清と血漿の間で得られる代謝物プロファイルはよい相関が確認されたが、血清はより処理工程の影響をより受けやすい結果であった。しかし、どの比較でも代謝物プロファイルに個人の特徴は保持されており、これらの結果を踏まえ各工程の設計に注意を払いつつ、不要なバイアスを除くことによって、再現性の高い代謝物プロファイルを得ることは十分に可能であると考えられる。鶴岡みらい健康調査では、この調査研究を踏まえた再現性の高い手法が適用されることにより、多くの有意義な結果が得られることを期待したい。

(初出：15年9月20日 編集：川本夏鈴)



図：採血後の静置時間の違いによる血清 (serum) 及び血漿 (plasma) 中のアスパラギン酸 (Asp) とグルタミン酸 (Glu) 濃度の変化について

論文ハイライト 著者紹介



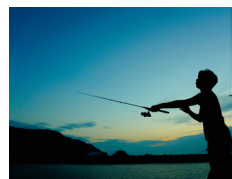
研究テーマ：温泉水飲用の効果をメタボローム解析および腸内フローラ解析で明らかに
村上 慎之介

現職：株式会社メタジェン 主任研究員

慶應義塾大学大学院 政策・メディア研究科 特任助教（非常勤）

夢：病気ゼロ社会と健康長寿を実現する。

一言：おかげさまでこの春、博士号を取得しました。今後も様々な形で予防医学の発展に貢献していきたいです。



加茂の堤防にて



研究テーマ：高度オイル産生微細藻類における多面的アプローチを用いた再分類
川崎 悠里子

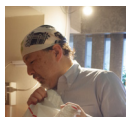
現職：慶應義塾大学大学院 政策・メディア研究科 修士課程2年

夢：生涯美味しいものを食べていられる生活をする

一言：仲田さん、冨田さん、そして藻グループの皆様のアドバイスやサポートに大変感謝しております。ありがとうございました。



IAB Music にて



研究テーマ：リボソームプロファイリングによる大腸菌翻訳効率の網羅的解析
中東 憲治

現職：Spiber 株式会社

夢 / 一言：鶴岡を基礎研究、応用の両方で魅力ある研究都市に。

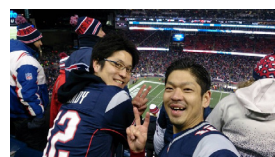


研究テーマ：TNF 関連シグナル伝達経路上で、細胞の免疫応答に重要な因子を新たに発見
林 健太郎

現職：Postdoctoral Research Associate, University of Massachusetts Medical School

夢：世界に通用する人間になる

一言：IAB での研究を通して人生の進むべき道が決まりました。クマールさんを始め、お世話になった皆様ありがとうございました。



友人とペイトリオッツ戦観戦



研究テーマ：生きた化石 "カプトエビ" の進化に迫る
池田 香織

現職：Research Fellow, Human Genetics Division, Cincinnati Children's Hospital Medical Center

夢：サイエンスのおもしろさを伝えられる人になること。

一言：ずっと編集してきた IAB ニュースレター。卒業した後ですがついに掲載されて嬉しいです。



家族とショッピングモールにて



研究テーマ：50 個以上の DNA 断片を一度に集積可能な技術を開発
柘植 謙爾

現職：神戸大学大学院 科学技術イノベーション研究科 特命准教授

夢：微生物ゲノムのデザインで人類に貢献したい。

一言：50 個の DNA 断片の集積は当初無理かと思っていましたが、とりあえず試してみようというチャレンジ精神が功を奏しました。



山形新幹線とれいゆつばさの足湯車両で息子と。



研究テーマ：血液の採取や保存条件が代謝物プロファイルに与える影響を解析
平山 明由

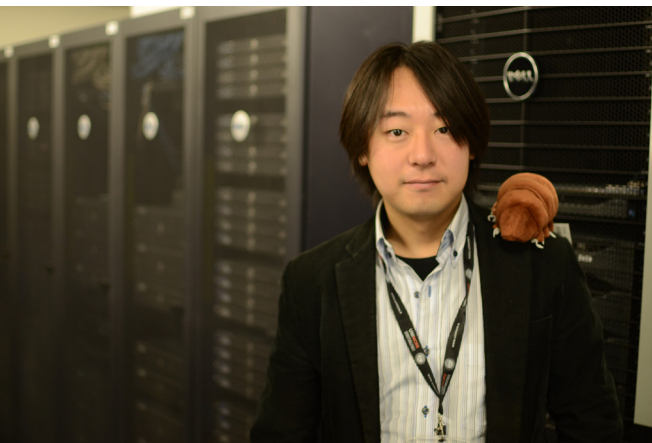
現職：慶應義塾大学 先端生命科学研究科 特任講師

夢：豪華客船で世界一周

一言：今年の夏も暑いです。。。。



ナイアガラ滝にて



特任准教授

荒川 和晴

Project Associate Professor
Kazuharu Arakawa

専門：バイオインフォマティクス・システム生物学

様々な生物の大規模かつ複雑な生命情報から、生命の本質を解き明かす。

— 現在どのような研究テーマに取り組んでいますか。

非常にさまざまな研究テーマに取り組んでいるので一つにしぼるのは難しいのですが、最終的なゴールとしては「生命とは何か？」ということをはっきりとしたいと考えています。大きなテーマとしては、クマムシの極限環境耐性やクモ糸の高機能発現メカニズムについて扱っていますが、他にもミドリムシやアリ、さまざまな微生物など多様な面白い生物を対象にしています。また、これらの解析を実現する上で不可欠なバイオインフォマティクスソフトウェアの開発なども一貫しておこなっています。

— ではクマムシについて具体的にどのような研究をされているのですか。

クマムシというのは顕微鏡を使わないと見えにくいくらいすごく小さな、でもどこにでもいる生き物です。普段はコケの中などで生活していますが、周囲の環境が乾燥すると、細胞内の水分にいたるまで完全に脱水することができます。私たち人間をはじめとするほぼ全ての生き物の細胞は、大体70%くらいが水で構成されていますが、これを完全に無くしてカラカラになることができます。普通の生物はその干からびたミイラのような状態になってしまったら二度と生き返ることはできませんが、クマムシは水をかけると比較的速やかに生き返ることができます。乾燥した状態のクマムシ、これを「乾眠」と言いますが、乾眠状態では細胞内に溶媒である水がないため、化学反応が起こり得ず、「モノ」の状態になっています。これが水をかけるとまた「生き物」に戻ることができるという非常に面白い生物です。結局ですね、「生命とは何か？」ということをやちゃんと理解しようと思うと、生き物と生き物じゃないものの違いに注目しなくちゃいけないんです。しかし例えば、「人間とイス」を比較しても何が生き物なのかってことは多分あんまりわからないわけですね。だから直接的に、生き物が生き物じゃなくなってる状態と比較するのが科学的には良いアプローチで、それをやるためには普通は生き物を殺さなきゃいけません。でも殺しちゃうとそれは不可逆な死に向かう一方向の変化なので、できれば可逆的に生命活動を停止している状態から生命活動が立ち上がる状態を含めた双方向の比較が出来るとベターです。

そこで、クマムシの通常状態と乾眠状態を用いれば、構成している分子の要素が同じであるのに、その動態の違いが生命活動を生み出しているありさまを観察できます。このように、クマムシというのは「生命とは何か？」を理解するのに非常に適している生き物だと私は考えています。そのクマムシを、手段を問わず、ありとあらゆることをやりながら研究しています。今はいい時代で、生物の網羅的な情報を非常に簡単に、しかも安く手に入れられる時代になっています。すなわち、細胞の中のゲノム、トランスクリプトーム、プロテオーム、メタボロームといった情報を一斉に測定できます。そういった大量のデータが手に入るのですが、その解釈はもはや人間の手で扱える範疇を超えているので、コンピュータを使って理解していく、ということをやっています。

— 「生命とは何か？」という問いに至るまでのルーツはなんですか。

分子生物学というアプローチが20世紀の初頭から中頃ぐらいに出来上がって、そこから生物学が非常に体系化され進歩してきた歴史があります。分子生物学は何か中心的な考え方、例えばそれがセントラルドグマに結びつくのですが、生物全てに共通しているルールがあるということを前提にして、モデル生物を使っているんな生き物を理解していくというアプローチなんですよ。それはそれで成功したのですが、根本的に生き物というものを単純化しすぎている面があります。私が思うに、生物というのは「例外をつくる存在」なんですよ。進化というのは何のためにあるかというと、予測もしなかったような環境の変動やそれらに伴う自然淘汰が起こった時に、「例外」によって生き残れるような個体を残すような仕組みなんですよ。なので、セントラルドグマで言っているような、非常に根本的な生物の部品であっても、そこに例外を作れるような仕組みを持っていないと生き残れないかもしれない。そして実際にセントラルドグマを逸脱するような例が見つかってきたのが、ここ20~30年のできごとですよ。だからモデル生物を研究して生物を理解しようという考え方自体が、生物の本質を見る上ではそもそも間違っています。もちろん生物学の発展という意味では多大な成功をしたことは間違いありませんが、「生命とは何か」がわかったかと言えば、未だそれは良くわかっていません。

生物は例外をつくる存在ですから、ある現象を見たい時に、

いかにそれがありえないように思えたとしても、きっとそういう生物はいらっしゃいます。僕はもともと「生命とは何か」を調べようと思った時に、死んでないんだけど生きていない状態の生き物がいたらこの研究は進むな、と考えていて、生物はそういう例外を生み出せるはずなので、絶対にそんな生き物がいるはずだと思っていました。そんなある日、テレビを見ていたら「トリビアの泉」でクマムシのことをやっていました。「これだ!」と思って、全然それまでクマムシのことよくわからなかったし、当時コンピュータ上の解析を主にやっていて実験はほとんどやっていなかったのですが、これはやるしかない、と思い、飼うところから始めました。実際には当時は少数の飼育がようやくできるようになったくらいの頃で、ゲノムは当然まだ読まれておらず、分子生物学も使えず、と、やりはじめてからあまりの未開拓さに面食らいましたが。

しかし、「生」と「死」という生物の二元論が、第三の生命状態とも言うべき、生きても死んでもいない「乾眠」という状態によって一気に価値観が開かれるわけです。堀川さんをはじめとする我々クマムシコミュニティの努力の成果もあると思うのですが、今、クマムシはすごく世間に広まっています。生物に興味がある人には比較的クマムシの乾眠は知られてきていますが、当時は相当にマイナーな生物でしたので、初めてクマムシを知った時は本当に衝撃でした。

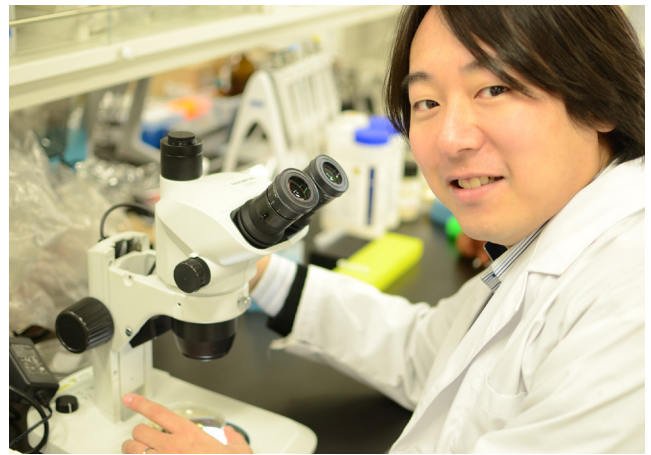
— チャレンジングなところに行くのは勇気がいりませんか。

これは世の中のオピニオンリーダー達がみな言っていることですが、むしろ変化しないことのほうが怖いんです。何か今あることにしがみついて、そのままいようと思うことのほうが、今みたいに変化が大きい時代ではであってという間に飲み込まれてしまうと思います。だから何か新しいことにチャレンジし続けないとむしろ怖いですね。

— 研究をやっていく上で一貫して持っている哲学やポリシーはなんですか？

僕は根本的に「生き物」を知りたいと思っていますし、生き物をそういう意味では作ってみたいと思っています。だからこういう研究をして誰かの役に立ちたいとか、世の中を良くしたいとかはあまり思っておらず、純粋に自分の知りたいことを研究しています。ただ、もちろん根本としては自分の知りたいことを調べているのですが、その過程で世の中の人の役に立つこともあるので、そういう時はなるべく役に立てようとしています。

中学生の頃、好きで宗教典や哲学書を読みあさっていました。長い間人類は、なぜ生きるのか、この世界はどうやってできたのか、生命とは何か、といった根源的な問いに対し哲学や宗教に答えを求めてきましたので、哲学や宗教のある意味完成されたビジョンに存在する世界観や考え方を学んだら、いろいろなことが自分なりに理解できるのではないかな、と思っていました。確かに読んでいて面白かったですし、例えば非常に異なる歴史や背景を持つ宗教でも共通している部分は多く、学ぶべきことはたくさんありましたが、それらにあまり満足ができませんでした。それは今考えると、数学的な言葉による記述に欠けていたからかな、と思っています。生物の定義なんかは例えば非常に曖昧で文学的な言葉で表すことこそが本質についている部分があるのだらうと思いますし、例外の集合みたいな存在なので、詩とか絵画とか、そういうものが生命を理解する上では



ひょっとしたら向いている可能性はあると思っています。でも、僕はそこに数学的な定義を持ちこみたいと思っています。そういうことを考えると、仕組みをしっかりと理解して、ダイナミクスという観点から何かアプローチできないのかな、と。あとは物を作るようになるためには絵画とか詩とかではダメで、数学的に理解して制御できないと作ることではできないので、工学的に考えてもそういう発想になるのかなと思います。

また、生命を理解をするという大きな問いを前にして、手段を選ぶようではダメだと思うんですよね。結局、生物がつくる例外を理解することが目的の学問なので、解析する側も例外を用意できなかったら負けなんです。何か一つの方法に固執したら、その段階で生命には負けてるんですよ。だからどんな方法でもその時に適切だと思うものは使えるようにしておきたいと思っています。でもその中で現在主軸になっているものがあるとすれば、それがオミクスのアプローチです。モデル生物だと情報がすでに蓄積されていて、それをベースにさまざまなことができるのですが、そもそもゲノムはもちろん何を食べているかすらもわからない状況で始めたクマムシ研究などにおいては、ターゲティングしないですべてのデータを取るオミクスのアプローチが極めて有効です。オミクス解析では大量のデータが得られるため、人間がそれを直接解釈するのは不可能なので、コンピューターで解析をするというのが基本です。私たちのグループでは、そういう非モデル生物を扱うデータドリブンな実験や研究を強みとしています。このアプローチはどんな生物にも適用できるので、クモだったりアリだったり、面白いと思った生き物は次々にトライしています。今後データドリブンではない学問というものは20年くらいでほぼ無くなっていくと思います。社会学ですら最近はデータドリブンだし、文学とかもそういう方向にある程度向かうかもしれませんよね。

— プライベートや鶴岡での生活について教えてください。

鶴岡は非常に研究に没頭できる環境ですね。私の場合、家族が横浜にいて、私自身もSFCで授業を持っているので、ほぼ週に一回往復しています。それもあって家族と過ごす時間は残念ながら少ないのですが、その分一緒に過ごす時間を大事にしています。一方、鶴岡にいた間は研究に没頭できるので、久しぶりに学生の時のように夜まで研究できるというのも楽しかったです。

また、料理が好きなので、休日も料理をしたりします。音楽で耳コピしてやるじゃないですか。あれと同じ感じで「舌コピ」をよくやるんですよ。仕事柄結構いろんなところに出張しますし、出張するとせっかくだからその土地の美味しいものを食べようと思ったりして、研究者仲間と一緒に夕食などにでかけま

すよ。そういうところで食べたご飯とかで「あ、これ超美味しい」って思うことってよくあるじゃないですか。それを帰ってきてからもう一回食べたいな、と思うと、簡単にはまた行くわけにもいかないの、家で作るんですよ。舌の記憶を頼りにこういう素材を使ってこういう調理をすると味が再現できるだろうな、と思ってやると、大体8割くらいで再現できます。スイスに昔住んでいたの、イタリアやフランス、オーストリアやドイツなど、比較的慣れている土地の料理だと、あくまで当社比ですが（笑）もっと再現ができていく気がします。

— では再構成をしていくということを楽しんでいるのですね。

楽しいですよ。使っていたのは多分こういう食材だろうな、と想像しながら買い物しているのも楽しいです。例えば目的の料理がその土地にしかない野菜を使っていると、違ったものを代わりに使わないといけませんよね。その時の野菜売り場を見てまわって、目的の味に近くなるような食材を見つけたりとか、そういうのを考えながら買い物して帰ってきて調理して、しかも食べて美味しいものを作っているの、食べるのも幸せじゃないですか。それを家族と一緒に楽しめますし。普段から考え方が研究者なのでそういうのが好きなんだろうなと思いますね。

— 研究人生での転機となる出来事やキーパーソンとなった人はいらっしゃいますか？

高校生の時、当時私はアメリカにいたのですが、今となっては知識レベルとしては恥ずかしいレベルですけど、数学とプログラミングが得意でした。数学は飛び級して大学に通っていましたし、プログラミングもゲームを作って友達などに売っていたりしていました。その上でさきほども言ったように生き物に興味があったので、得意なコンピュータを使って、数学的に生物を理解できたらいいな、と漠然と思っていました。究極的にはそれはコンピュータ上に生き物を作ることだと思っていたら、親が「コンピュータ上に細胞を作った」という記事を教えてくださいました。そこに書かれていたのが、冨田さんと E-Cell でした。僕が今考えていることがもうすでにこの世の中にできているということが衝撃的で、ならばその場所に行って勉強するしかないと思って SFC にきました。入ってみると当時の E-Cell は本当に細胞を作ったというよりは限定的なものでしたが、逆にだからこそ自分がやれる余地があるな、と考え、結果冨田研に入ってから20年弱ここにいます。最初はゲノム情報を使ってゲノムからその生物を再現できるようなシミュレーションをする、という仕事を博士号を取るまでやっていました。

ゲノム情報からのシミュレーションは、ある程度代謝を再現するといったところまではうまくいきましたが、それ以上のことをやろうとすると既存の知識だけでコンピューター上に生命を作ろうとするアプローチには限界がありました。結局生き物を作ると言っても、生き物自体が何かわかってないので、何ができた時に生き物を作れたと言えるのか、がわからないんですよ。そうすると、まずは生物ができたことの判定基準を作ることが一番重要なことになるので、生きていた状態とは何か、ということがわからなければいけません。そこで、生き物でありながら生き物でなくなる生き物が必要で、クマムシの研究につながっています。たぶん僕のやりたかったことは中学生の頃から一貫していて、ずっと世の中とか生命とかを知りたかった。

アプローチが変わってきているだけで、やりたいこととやっていることは一致しているんじゃないのかなと、思います。

— 今後の展望はなんですか？

クモの話をもっと進めたかったので、最後にクモの話させてください。ここ2年くらいは、Spiber 株式会社と一緒にクモ糸の研究に力を入れてやっています。Spiber は非常に高機能な素材である人工のクモ糸の量産に成功したベンチャー企業で、今大変注目を集めています。これは単に新しい糸を生産することに成功したというよりは、タンパク質由来の再生可能なプラスチックを作れるようになった、と言えるくらい画期的なことです。今世の中は石油製品に溢れていて、ナイロンやポリエステルなどでできている洋服や、ありとあらゆる道具にプラスチックが使われているわけですが、そういったものをクモ糸に置き換えることで持続可能な高機能な素材を作っていくことができるようになる可能性を秘めています。

最近だと、生物学者はある生き物を理解しようとする、みんなまずその生物のゲノムを読もうとします。ヒトのゲノムが2003年に解読されたということはみなさん記憶にあたらしいことだと思いますが、実はこれ、「解読」というのはおこがましい話で、実際にやっていることは写経に近いんですよ。ゲノム解析自体は ATGC の4文字を書き写しているだけで、そこに何が書かれているかということは、まだほとんど解読できていないと思います。もちろん、どういう遺伝子があるか、についてはかなり良くわかるようになってきました。しかし、解読できる、ということは中身を正確に理解できているはずなので、1文字1文字が変わった場合にどのような変化をもたらすか、についてもわかってほしいところですが、現状ではその粒度の理解はまだまだ困難です。じゃあそれで人を本当に理解できてるかという、もちろん飛躍的に理解は進んだと思いますが、まだ「解読」と言うには至ってないと思います。

本当の意味でゲノムを解読できるようになるためには、ゲノムの塩基配列の1文字1文字が何を意味しているか、ということを理解する必要があります。そのためにはジェノタイプ（遺伝型）をフェノタイプ（表現型）に定量的につなげて記述できるようになる必要があり、そのためにはクモ糸の遺伝子は徹底的にそれを調べる上でいいターゲットだと思っています。クモの糸を構成するタンパク質は、構造タンパク質というカテゴリに属しますが、これらは物理的な構造をつくる「モノ」なので、触媒効果を持つ酵素などに比べるとジェノタイプとフェノタイプの間の関係性が比較的シンプルだからです。そこで、クモ糸の物性と、1,000種類くらいのクモ糸遺伝子の配列を取得し、塩基配列とそこから作られるクモ糸の物性の定量的な結びつきを解明しようというプロジェクトをやっています。こういった足がかりをちゃんとつなげていくことによって、生命の設計図と言われているゲノムの1文字1文字が最終的に生命にどう繋がるというのか、というボトムアップな知識が手に入ります。一方、クマムシからはトップダウンに生きていく状況と生きていない状況というダイナミクスの境界線がわかります。この2つをちゃんと組み合わせることで、いずれ生命の全体像がわかるかなと思っています。

— ありがとうございます。

（2016年2月12日 インタビュー・編集：今井淳之介 写真：板谷英駿）

NEWS HEADLINE 2015 Oct. - 2016 Oct.

慶應義塾大学先端生命科学研究所在山形県鶴岡市の市政功労表彰を受賞

当研究所が教育振興分野での貢献を理由に山形県鶴岡市の28年度市政功労表彰を受賞いたしました。その表彰式が10月1日の鶴岡市制施行記念式典にて開催され、富田所長が出席しました。

[<http://www.iab.keio.ac.jp/news-events/2016/09301428.html>] (16.09.30)

「慶應義塾大学先端生命科学研究所 15 周年記念シンポジウム YAMAGATA, TSURUOKA から世界を変える」が開催されました

2016年9月17日に、「慶應義塾大学先端生命科学研究所 15 周年記念シンポジウム～YAMAGATA、TSURUOKA から世界を変える～」(主催：慶應義塾大学先端生命科学研究所、後援：山形県・鶴岡市)が開催されました。主会場、遠隔会場あわせて350名を超える皆様にご来場いただきました。

[<http://www.iab.keio.ac.jp/news-events/2016/08081819.html>] (16.09.20)

高校生研究助手 10 名、特別研究生 18 名、過去最多の合計 28 名の地元高校生を受け入れ

慶應義塾大学先端生命科学研究所は、平成28年度「高校生研究助手」として、山形県立鶴岡中央高等学校(伊藤吉樹校長)の生徒10名を任用することになりました。さらに、平成28年度「特別研究生」として、地元高校生計18名(山形県立鶴岡南高等学校(京谷伸一校長)生徒7名(1年生3名、2年生3名、3年生1名)、山形県立鶴岡北高等学校(土田真一校長)生徒3名(1年生2名、3年生1名)、山形県立鶴岡中央高等学校 生徒1名(1年生)、学校法人羽黒学園羽黒高等学校(牧静雄校長)生徒3名(1年生1名、3年生2名)、学校法人齋藤学園鶴岡東高等学校(齋藤哲校長)生徒4名(1年生3名、2年生1名))を受け入れることを決定しました。

[<http://www.iab.keio.ac.jp/news-events/2016/05121627.html>] (16.05.12)



総合政策学部、環境情報学部および大学院政策・メディア研究科と山形大学農学部および大学院農学研究科が単位互換について協定を締結

慶應義塾大学総合政策学部および環境情報学部と国立大学法人山形大学農学部および大学院農学研究科は、関係学部の学生が相手先大学の授業科目を履修し、単位を修得することを認めること、また当該大学大学院の学生が相手先大学の大学院において必要な研究指導を受けることにより関係学部間の交流と協力を促進し、関係学部の教育研究の充実に資することについて合意に達し、協定を締結しました。

[<http://www.iab.keio.ac.jp/news-events/2016/03151220.html>] (16.03.15)

総合政策学部、環境情報学部と鶴岡工業高等専門学校が単位互換について協定を締結

慶應義塾大学総合政策学部および環境情報学部と独立行政法人国立高等専門学校機構鶴岡工業高等専門学校は、相互の交流と協力を振興し、教育研究の活性化および教育課程の充実を図りつつ、学生に多様な教育を提供することを目的とし、単位互換を実施することについて、協定を締結いたしました。

[<http://www.iab.keio.ac.jp/news-events/2016/01261614.html>] (16.01.26)

福田真嗣特任准教授、文部科学省 科学技術・学術政策研究所「科学技術への顕著な貢献 2015」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、文部科学省科学技術・学術政策研究所（東京都千代田区、所長 奈良人司）の「科学技術への顕著な貢献 2015（ナイスステップな研究者）」に選定されました。

[<http://www.iab.keio.ac.jp/news-events/2015/12161612.html>] (15.12.16)

曽我朋義教授、第2回寺部茂賞を受賞

慶應義塾大学先端生命科学研究所の曽我朋義教授が、第2回寺部茂賞を受賞しました。11月6日（金）、岡山大学創立五十周年記念館で開催された第35回キャピラリー電気泳動シンポジウムで授賞式が行われました。

[<http://www.iab.keio.ac.jp/news-events/2015/11091609.html>] (15.11.9)

衆議院経済産業委員会、IAB を視察

衆議院経済産業委員会が、慶應義塾大学先端生命科学研究所を視察に訪れました。(15.10.20)



Latest Publications

- Takahashi, K., Itaya, K., Nakamura, M., Koizumi, M., Arakawa, N., Tomita, M. and Yamakawa, H. (2015) A Generic Software Platform for Brain-Inspired Cognitive Computing. *Procedia Computer Science*, **71**:31-37.
- Murakami, S., Goto, Y., Ito, K., Hayasaka, S., Kurihara, S., Soga, T., Tomita, M. and Fukuda, S. (2015) The consumption of bicarbonate-rich mineral water improves glycemic control. *Evid-Based Complement and Alternat Med*, **2015**:10.
- Tsurumaki, M., Kotake, M., Iwasaki, M., Saito, M., Tanaka, K., Aw, W., and Fukuda, S. and Tomita, M. (2015) The application of omics technologies in the functional evaluation of inulin and inulin-containing prebiotics dietary supplementation. *Nutr Diabetes*, **5**:e185.
- Sakagami, H., Shimada, C., Kanda, Y., Amano, O., Sugimoto, M., Ota, S., Soga, T., Tomita, M., Sato, A., Tanuma, S., Takao, K., and Sugita, Y. (2015) Effects of 3-styrylchromones on metabolic profiles and cell death in oral squamous cell carcinoma cells. *Toxicology Reports* **2**:1281-1290.
- Oshita K, Tomita M and Arakawa K. (2015) G-Links: a gene-centric link acquisition service [version 2; referees: 2 approved]. *F1000Research* **2015**, **3**:285.
- Harada, S., Takebayashi, T., Kurihara, A., Akiyama, M., Suzuki, A., Hatakeyama, Y., Sugiyama, D., Kuwabara, K., Takeuchi, A., Okamura, T., Nishiwaki, Y., Tanaka, T., Hirayama, A., Sugimoto, M., Soga, T. and Tomita, M. (2015) Metabolomic profiling reveals novel biomarkers of alcohol intake and alcohol-induced liver injury in community-dwelling men. *Environ Health Prev Med*, **21**(1):18-26.
- Kawasaki, Y., Nakada, T. and Tomita, M. (2015) Taxonomic revision of oil-producing green algae, *Chlorococcum oleofaciens* (Volvocales, Chlorophyceae), and its relatives. *J Phycol*, **51**:1000-1016.
- Uetaki, M., Tabata, S., Nakasuka, F., Soga, T. and Tomita, M. (2015) Metabolomic alterations in human cancer cells by vitamin C-induced oxidative stress. *Sci Rep*, **5**:13896.
- Murakami, S., Baba, F., Fukuda, S., Soga, T., Fujishima, H. and Tomita, M. (2015) Comprehensive analysis of microbes and metabolites in human tear fluids. *KEIO SFC JOURNAL*, 382-400.
- Hirose, Y., Ikeda, T., K., Noro, E., Hiraoka, K., Tomita, M. and Kanai, A. (2015) Precise mapping and dynamics of tRNA-derived fragments (tRFs) in the development of *Triops cancriformis* (tadpole shrimp). *BMC Genetics*, **16**:83.
- Shimo, H., Arjunan, S., N., V., Machiyama, H., Nishino, T., Suematsu, M., Fujita, H., Tomita, M., and Takahashi, K. (2015) Particle Simulation of Oxidation Induced Band 3 Clustering in Human Erythrocytes. *PLoS Comput Biol*, **11**(6):e1004210.
- Nakada, T., Matsuzaki, R., Krienitz, L., Tomita, M. and Nozaki, H. (2015) Taxonomic reassessment of strains formerly classified as *Chloromonas insignis* (Volvocales, Chlorophyceae), and description of *Gloeomonas anomalipyrenoides* sp. nov. *Acta Phytotax Geobot.* **66**(1):23-33.
- Munakata, H., Nakada, T., Nakahigashi, K., Nozaki, H. and Tomita, M. (2015) Phylogenetic Position and Molecular Chronology of a Colonial Green Flagellate, *Stephanosphaera pluvialis* (Volvocales, Chlorophyceae), among Unicellular Algae. *J Eukaryot Microbiol*, **63**(3):340-348.
- Ohtani, N., Tomita, M. and Itaya, M. (2015) Curing the Megaplasmid pTT27 from *Thermus thermophilus* HB27 and Maintaining Exogenous Plasmids in the Plasmid-Free Strain. *Appl Environ Microbiol*, **82**(5): 1537-1548.
- Yoshida, Y., Tomiyama, T., Maruta, T., Tomita, M., Ishikawa, T. and Arakawa, K. (2016) De novo assembly and comparative transcriptome analysis of *Euglena gracilis* in response to anaerobic conditions. *BMC Genomics*, **17**:182.
- Hamashima, K., Tomita, M. and Kanai, A. (2016) Expansion of Noncanonical V-Arm-Containing tRNAs in Eukaryotes. *Mol Biol Evol*, **33**(2):530-540.

慶應義塾大学先端生命科学研究所@鶴岡

2016 年度新規スタッフ

小松 光子 / メタボローム棟

芦谷 早苗 / メタボローム棟

荒山 真美 / メタボローム棟

加賀田 紀子 / メタボローム棟

芦野 祐尋 / メタボローム棟

成田 亜紀子 / センター棟

古畑 佑樹 / ラボ棟

初浦 麻衣 / ラボ棟

太田 智弥 / メタボローム棟

白幡 葵 / メタボローム棟

相澤 有美 / メタボローム棟

浪波 史子 / メタボローム棟

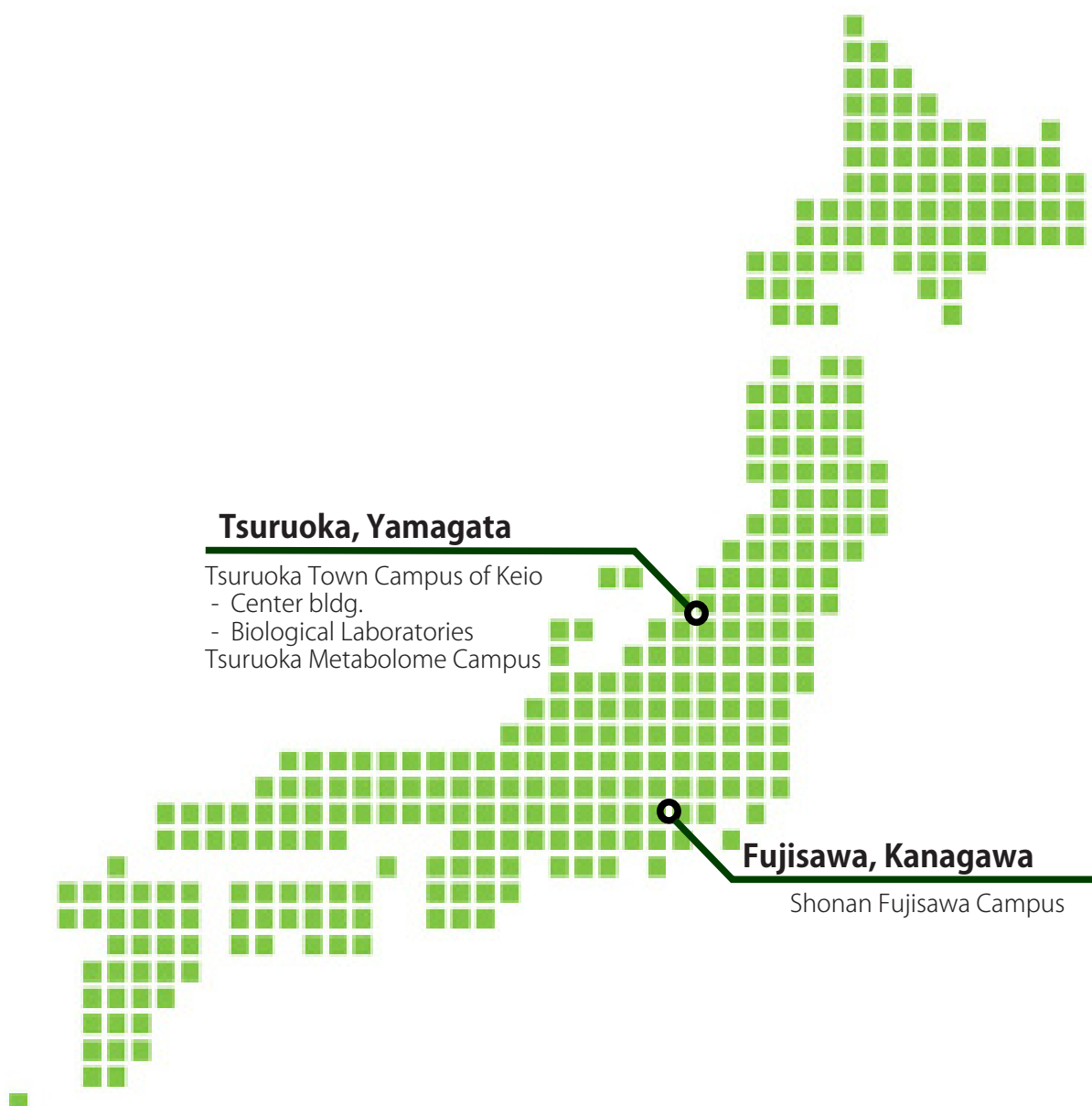
志水 剛仁 / センター棟

廣瀬 香 / センター棟 (致道ライブラリー)

井上 浄 / ラボ棟

ガリポン ジョゼフィーヌ / ラボ棟

- Nakada, T., Tomita, M., Wu, J. T. and Nozaki, H. (2016) Taxonomic revision of *Chlamydomonas* subg. *Amphichloris* (*Volvocales*, *Chlorophyceae*), with resurrection of the genus *Dangeardinia* and descriptions of *Lxipapillifera* gen. nov. and *Rhysamphichloris* gen. nov. *J Phycol*, **52**(2):283-304.
- Li, Q., Guo, S., Jiang, X., Bryk, J., Naumann, R., Enard, W., Tomita, M., Sugimoto, M., Khaitovich, P. and Pääbo, S. (2016) Mice carrying a human *GLUD2* gene recapitulate aspects of human transcriptome and metabolome development. *PNAS*, **113**(19):5358-5363.
- Tando, T., Hirayama, A., Furukawa, M., Sato, Y., Kobayashi, T., Funayama, A., Kanaji, A., Hao, W., Watanabe, R., Morita, M., Oike, T., Miyamoto, K., Soga, T., Nomura, M., Yoshimura, A., Tomita, M., Matsumoto, M., Nakamura, M., Yoshiaki Toyama, Y. and Miyamoto, T. (2016) Smad2/3 proteins are required for immobilization-induced skeletal muscle atrophy. *J Biol Chem*, **291**(23):12184-12194.
- Useh, N., Ngbede, E., Akange, N., Thomas, M., Foley, A., Keena, M., Nelson, E., Christopher-Hennings, J., Tomita, M., Suzuki, H. and Scaria, J. (2016) Draft genome sequences of 37 *Salmonella enterica* strains isolated from poultry sources in Nigeria. *Genome Announc*, **4**(3), pii:e00315-16.
- Iida, M., Harada, S., Kurihara, A., Fukai, K., Kuwabara, K., Sugiyama, D., Takeuchi, A., Okamura, T., Akiyama, M., Nishiwaki, Y., Suzuki, A., Hirayama, A., Sugimoto, M., Soga, T., Tomita, M., Banno, K., Aoki, D. and Takebayashi, T. (2016) Profiling of plasma metabolites in postmenopausal women with metabolic syndrome. *Menopause*, **23**(7):749-758.
- Kono, N., Nakamura, H., Ito, Y., Tomita, M. and Arakawa, K. (2016) Evaluation of the impact of RNA preservation methods of spiders for de novo transcriptome assembly. *Mol Ecol Resour*, **16**(3):662-672.
- Arakawa, K. (2016) No evidence for extensive horizontal gene transfer from the draft genome of a tardigrade. *PNAS*, **113**(22):E3057.
- Ishikawa, S., Sugimoto, M., Kitabatake, K., Sugano, A., Nakamura, M., Kaneko, M., Ota, S., Hiwatari, K., Enomoto, A., Soga, T., Tomita, M. and Iino, M. (2016) Identification of salivary metabolomic biomarkers for oral cancer screening. *Sci Rep*, **6**:31520.
- Arakawa, K., Yoshida, Y., Tomita, M. (2016) Genome sequencing of a single tardigrade *Hypsibius dujardini* individual. *Sci Data*, **3**:160063.
- Sugimoto, M., Obiya, S., Kaneko, M., Enomoto, A., Honma, M., Wakayama, M., and Tomita, M. (2016) Simultaneous analysis of consumer variables, acceptability and sensory characteristics of dry-cured ham. *Meat Sci*, **121**, 210-215.
- Ito, K., Nakajima, N., Yamamura, S., Tomita, M., Suzuki, H. and Amachi, S. (2016) Draft Genome Sequence of *Arenibacter* sp. Strain C-21, an Iodine-Accumulating Bacterium Isolated from Surface Marine Sediment. *Genome Announc*, **4**(5), e01155-16.
- Fukai, K., Harada, S., Iida, M., Kurihara, A., Takeuchi, A., Kuwabara, K., Sugiyama, D., Okamura, T., Akiyama, M., Nishiwaki, Y., Oguma, Y., Suzuki, A., Suzuki, C., Hirayama, A., Sugimoto, M., Soga, T., Tomita, M. and Takebayashi, T. (2016) Metabolic Profiling of Total Physical Activity and Sedentary Behavior in Community-dwelling Men. *PLoS ONE*, **11**(10), e0164877.
- Shindo, Y., Iwamoto, K., Mouri, K., Hibino, K., Tomita, M., Kosako, H., Sako, Y. and Takahashi, K. (2016) Conversion of graded phosphorylation into switch-like nuclear translocation via autoregulatory mechanisms in ERK signaling. *Nat Commun*, **7**:10485.



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