

KEIO IAB RESEARCH DIGEST

www.iab.keio.ac.jp

VOL
14

2018

RESEARCH HIGHLIGHT

- » 大腸菌は人工の外来 RNA を受け入れ、利用することが可能である！
- » 絶滅危惧種「ケンランアリスアブ」の生態にあたたかな発見
- » 疾病バイオマーカーの計画的な創出を指向した新規方法論の提案
- » クマムシ乾眠能力の違いのメカニズムは、その準備段階にあり！
- » 細胞内のゲノム挙動情報を活用したコンティグ再配置アルゴリズムを開発
- » 山形県鶴岡市で極限環境耐性を持つクマムシの新種を発見
- » DNA の材料「チミジン」の分解によるガン細胞の生存戦略

RESEARCHER INTERVIEW

第 18 回 **黒田 裕樹** 准教授（発生生物学・初期発生）

生物がオートマチックに形を変えていく仕組みを明らかに

大腸菌は人工の外来 RNA を受け入れ、利用することが可能である！

人工低分子 RNA から考察する進化

Noro, E., Mori, M., Makino, G., Takai, Y., Ohnuma, S., Sato, A., Tomita, M., Nakahigashi, K. and Kanai, A. (2017) **Systematic characterization of artificial small RNA-mediated inhibition of Escherichia coli growth**. *RNA Biology* 14(2): 206-218.

近年、RNA 分子が生物の様々な制御機構において重要な役割を果たしていることが明らかとなってきた。そもそも RNA 分子とは、DNA から転写されタンパク質へと翻訳する前の段階の物質である。だが、RNA 分子のなかにはタンパク質をコードするのではなく、RNA 分子のまま働く「機能性 RNA」と呼ばれるものが存在する。

慶應義塾大学先端生命科学研究所の金井昭夫教授らのグループは、未同定かつ多様な機能性 RNA がモデル生物に存在することをこれまでに明らかにしてきた。特に、モデル生物の代表例である大腸菌のなかには分子量の小さな機能性 RNA (機能性低分子 RNA) が数多く存在することを示唆してきた。同時に、これらの機能性低分子 RNA は種ごとに配列が異なり、その進化的保存性が低いことも指摘してきた (新原ら、*BMC Genomics* 2011)。そこで同グループの野呂らは、人工的にデザインした機能性低分子 RNA を大腸菌に取り込ませた。この人工 RNA を利用させることで、大腸菌に新しい制御機構を獲得させることができるのではないかと考えた。すでに同グループは、ランダムな配列を含んだ低分子 RNA を発現するライブラリーをスクリーニングすることで、大腸菌の増殖を抑制する効果を持つものが得られることを報告している (小正ら、*J. Biochem.* 2011)。野呂技術員 (当時) らはこの人工 RNA のシステムを改良するだけでなく、得られた人工 RNA がどのようなメカニズムによって大腸菌の制御システムをコントロールするのかについて解析した。

まず、ランダムな 30 塩基からなるインサート領域 (発現する領域) を含んだ約 100 塩基長の人工低分子 RNA の発現系を構築した。次にこの発現系を大腸菌に誘導することによって約 6 万個のクローンを作製し、大腸菌コロニーのサイズによって選別した。選別された各クローンについて増殖の様子を経時的に解析することで、様々なレベルで大腸菌の増殖に影響を与えるような低分子 RNA

を見つけることができた (図 1A)。野呂らは、これらの低分子 RNA のなかでも強い増殖抑制の効果をもつ S-20 RNA に注目し、システマティックな解析を行った。その結果、S-20 RNA は複数の標的 mRNA (オペロン) に直接結合することで、標的 mRNA の翻訳を抑えることが明らかとなった。さらに、この翻訳の抑制によって重要なタンパク質の量が減少することが、大腸菌の増殖抑制につながっていることが示唆された。つまり S-20 RNA は、大腸菌固有の機能性 RNA と同じメカニズムで標的 mRNA の機能を抑制していると考えられる。

S-20 RNA をはじめとする人工 RNA は、もともと大腸菌のゲノムにコードさ

れていない。もちろん、人工 RNA 分子を介した増殖抑制機構も生体内に準備されていない。本研究の結果は、ある指標で特異的な人工低分子 RNA が大腸菌に選択されることで、内在性の低分子 RNA と同様なメカニズムで大腸菌の代謝に影響を与えることができることを示唆している。何よりも面白いのは、大腸菌側に人工 RNA を受け入れるシステムが備わっていることだ。このような大腸菌の生物学的キャパシティこそ、バクテリアの早い進化を支える秘密かもしれない。

(初出:17 年 7 月 21 日 編集:川本夏鈴)

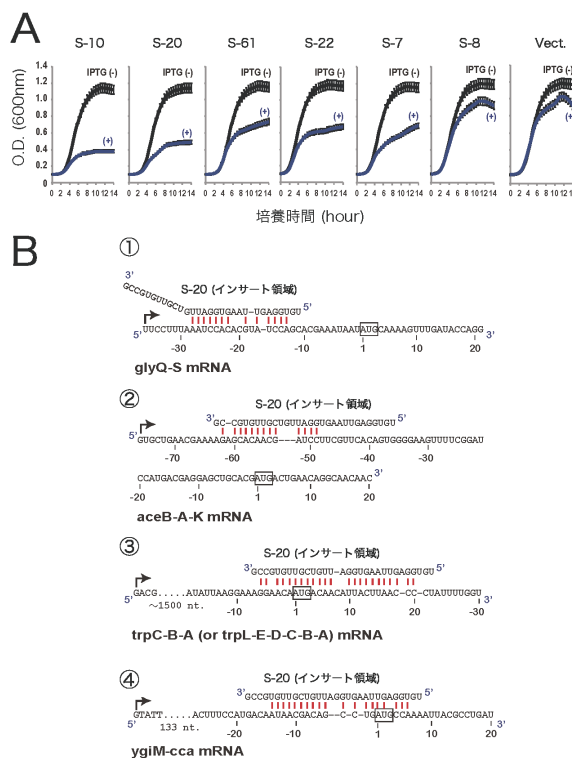


図 1 人工低分子 RNA による大腸菌の増殖抑制効果と、高い抑制効果をもつ S-20 RNA の標的となる大腸菌の mRNA (オペロン) 候補 (A) 6 例の人工低分子 RNA による大腸菌増殖の抑制効果。Vect. は低分子 RNA 発現のためのプラスミドベクターのみを導入した大腸菌を示す。低分子 RNA の発現を IPTG により誘導している。(B) 強い増殖抑制効果を示した S-20 RNA とその標的 mRNA (オペロン) との結合 (予測) の模式図 (4 例)。各 mRNA の翻訳開始コドン AUG をボックスにて囲んでいる。

絶滅危惧種「ケンランアリスアブ」 の生態にあらたな発見

幼虫をアリ巢中で発見、初の記録に成功

Iwai, H., Horikawa, D., Arakawa, K., Tomita, M., Komatsu, T. and Maruyama, M. (2016) Rearing and observation of immature stages of the hoverfly *Microdon katsurai* (Diptera, Syrphidae). *Biodivers Data J.* 9;(4):e10185.

ヒアリの報道によって注目を集めている身近な生物のアリ。誰も幼少時にはアリの行列を観察したり、アリの巣を探したりした経験があるだろう。では、そのアリの巣のなかに好んで生息する生物が存在することはご存知だろうか。このように生活の一部や全てをアリに依存する生物は「好蟻性生物」と呼ばれ、慶應義塾大学環境情報学部（所属は2017年8月現在）の岩井碩慶らは、その一種である「ケンランアリスアブ (*Microdon katsurai*)」の生態や幼生の形態について、新たな発見を得ることに成功した。

ケンランアリスアブは、絶滅危惧Ⅱ類に指定されている希少種であり、本種の生態や幼生の形態に関する情報はこれまで得られていなかった。一般的に、アリスアブの幼虫はアリの巣中で暮らすことが知られており、アリスアブの幼虫を採集する場合にはアリの巣を発掘する必要がある。しかしながら、ケンランアリスアブの宿主であると考えられているトゲアリ (*Polyrhachis lamellidens*) は樹木の洞に巣をつくることが多い。その特性

から、トゲアリの巣を発掘することは難しいため、そのなかからケンランアリスアブを採集することも困難だった。一方で、トゲアリは朽木の中に営巣することが稀にあり、この場合は斧を使うことで容易に巣を破壊できる。そこで岩井らはまず、木に営巣しているトゲアリの探索をおこなった。その探索のため、岩井らは山梨県韭崎市にある穂坂自然公園の許可を得て、2015年の9月から10月の間に約1週間の野営生活を数回に渡って行った。その結果、朽木中に営巣しているトゲア리를数コロニー発見した。巣の発掘はトゲアリの動きが鈍い冬季に行い、この発掘によってトゲアリの巣中からケンランアリスアブの幼虫を発見した(図)。ケンランアリスアブがトゲア리를宿主とする好蟻性生物であると言える証拠を得たのである。さらに、ケンランアリスアブの幼生期の形態を記録することに初めて成功し、従来の分類体系が妥当であることも明らかにされた。今回得られたケンランアリスアブの生態的な知見や、幼生の形態学的な知見は、絶滅

危惧種であるケンランアリスアブの保全につながることを期待される。

ケンランアリスアブを含む好蟻性生物は他にも確認されているが、どこで生まれ、そして生活するのかといった生活史が明らかにされていない種も多く存在する。ケンランアリスアブの宿主であるトゲアリ自身も、コロニーをつくるときに他種のアリを利用する好蟻性生物だが、トゲアリの生活史も理解が進んでいない。特に、トゲアリのコロニー内でうまれた新女王が、他種のアリを襲い背後から馬乗りになる行動をとることが知られているものの、その意義については未だ解明されていない。「今後はトゲアリについて、特に馬乗り行動の役割に着目し、化学生態学のアプローチからその意義を解明していきたい」と岩井氏は語った。

(初出:17年8月30日 編集:川本夏鈴)



図：トゲアリの巣内から発見されたケンランアリスアブの幼虫。体長は13.0mm程度。

疾病バイオマーカーの 計画的な創出を指向した新規方法論の提案

疾病バイオマーカーの生体内合成にむけて

Nishihara, T., Inoue, J., Tabata, S., Murakami, S., Ishikawa, T., Saito, N., Fukuda, S., Tomita, M. and Soga T. (2017) **Synthetic Biomarker Design by Using Analyte-Responsive Acetaminophen**. *Chembiochem* 18, 910-913.

血液などの体液サンプル中には、疾病の存在やその進行度を反映する生体分子（バイオマーカー）が含まれていることが知られている。こうした体液サンプルを用いたアプローチは侵襲性が低いため、患者への負担が軽く非常に有用である。その一方で、体液サンプルから疾病に相関するバイオマーカーを見出すことは難しい。これは、対象となるバイオマーカーの存在量や安定性が低いことなどに由来する。

上記のバイオマーカーの本質的な課題解決にむけて、近年、マサチューセッツ工科大学の Bhatia 教授らのグループによって、新たなアプローチが報告された。彼女らは、生体内でバイオマーカーを合成する“synthetic biomarker”というコンセプトを提案し、ペプチドを表面に修飾したナノ粒子を設計・利用することで、疾病バイオマーカーを創出可能であることを報告した。特定の疾患時に発現量が増加するプロテアーゼが、ナノ粒子表面に修飾されたペプチドを切断する性質を利用することで、疾患に応答しペプチド断片を尿排泄させることに成功している。実際にこれまでに、がんをはじめする様々な疾病に本方法論が適用され、高い有用性が示されてきた。しかし、プロテアーゼ以外の生体分子に適用するための方法論に欠き、synthetic biomarker の解析対象は限定されていた。

そこで、慶應義塾大学先端生命科学研究の西原達哉氏、曾我朋義教授らは、多様な標的を解析対象とする汎用的な方法論の確立を目指した。

本論文では、標的分子との反応に伴いアセトアミノフェン (APAP) を放出する機能性分子を用いる方法論を提案している。具体的には、APAP のフェノール部位に対して、標的と選択的に反応するモチーフを導入した機能性分子を設計し、それを用いて標的分子を解析するアプローチである (図 a, b)。西原氏らは一例として、酸化ストレスの一つで種々の疾病との関連が示唆されている過酸化水素 (H_2O_2)

を標的分子とし、 H_2O_2 応答性 APAP (hydrogen peroxide responsive acetaminophen: HR-APAP) を設計した (図 a 右)。標的分子との反応後生じる APAP は、肝臓で主に硫酸抱合がグルクロン酸抱合を受ける (図 b)。そのため、血漿中に含まれる APAP、および APAP 抱合体 2 種と HR-APAP の濃度比 ($[APAP + APAP \text{ 抱合体}] / [HR-APAP]$: 変換比率) を算出することで、生体内における標的 (H_2O_2) の量を見積もることができると考えた。

西原氏らはこの方法論の実現可能性を、HR-APAP をマウスに対して腹腔投与し、その後、腹腔内に H_2O_2 を投与する群、および、投与しない群を用意することで検証した (図 c)。各時間における血液をサンプリングし、LC-MS/MS にて解析した結果、確かに H_2O_2 を投与した群において、血漿中の HR-APAP 量 (図 b 青色成分) が減少し、APAP、および APAP 抱合体量 (図 b 赤色成分) が増加する挙動が確認された。さらに、各成分の血漿濃度から変換比率を算出したところ、腹腔内に投与した H_2O_2 量に応じて、有意に増加することが確かめられた (図 c)。今後、今回の方法論に

基づき様々な標的に対する機能性分子を設計・開発することで、 H_2O_2 以外にも様々な生体分子を解析可能になると期待される。また、標的分子と疾病との間の相関が明らかとなれば、疾病診断に応用可能なバイオマーカー開発にもつながる。「本方法論は、生体内における分子の振る舞いを解き明かす上で有用なアプローチとなりうると考えている。基礎、応用の両方の側面で生物学研究に貢献できるよう、今後も精力的に研究に取り組んでいきたい」と西原氏は語った。

(初出:17 年 10 月 27 日 編集:山本楠)

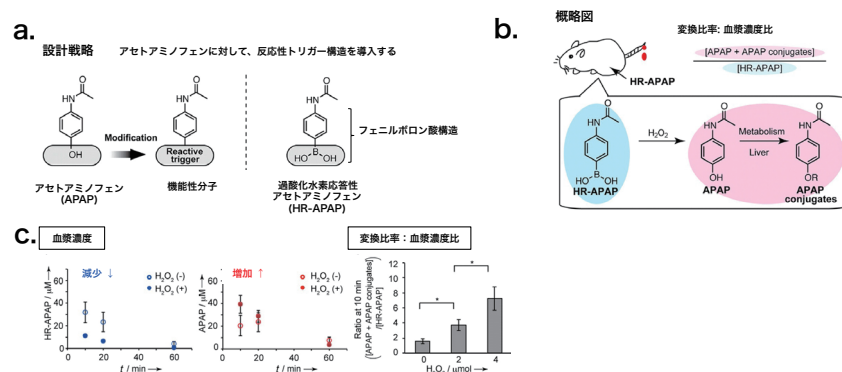


図: 本研究で用いられた方法論とその結果。
(a) アセトアミノフェン (APAP) をベースとする機能性分子の設計、及び、本研究で利用された H_2O_2 応答性アセトアミノフェン (HR-APAP)。 (b) 血液サンプルを用いた生体内の過酸化水素検出方法。 (c) HR-APAP による生体内過酸化水素の検出。

クマムシ乾眠能力の違いのメカニズムは、その準備段階にあり！

2種のゲノムと遺伝子発現を網羅的に解析し、極限環境耐性と進化の関係に新発見

Yoshida, Y., Koutsovoulos, G., Laetsch, R., D., Stevens, L., Kumar, S., Horikawa, D., D., Ishino, K., Komine, S., Kunieda, T., Tomita, M., Blaxter, M. and Arakawa, K. (2017) **Comparative genomics of the tardigrades *Hypsibius dujardini* and *Ramazzottius***. *PLoS Biol.* **15**(7):e2002266.

超低温や放射線、さらには宇宙真空への曝露などの極限環境においても生存可能な小さな生物、クマムシ。この驚異の環境耐性の分子機構や進化を解析するためには、高精度なゲノム情報が不可欠である。さらに言えば、高精度なゲノム情報が「2つ」あることが重要だ。なぜか？異なるクマムシのゲノム情報を基盤としてその差異を解析すれば、共通項からはクマムシをクマムシたらしめるコア遺伝子群の同定に、そして非共通部分からはそれぞれのクマムシ独自の性質を明らかにすることができる。例えば、クマムシが属する緩歩動物門の進化を考える上では前者が、異なる乾眠機構の解明には後者が有用だ。また、クマムシはこれまでにゲノムが読まれた生物から系統的に離れていることから独自の門を持つ。そのため、例えば遺伝子の構造なども既知の生物のモデルでは正確に予測ができない。これも、2種の比較から保存された遺伝子がわかれば、正しい学習データからクマムシ独自の遺伝子モデルを構築できる。



図上：ヨコヅナクマムシの電子顕微鏡写真。右図は Horikawa et al.(2012) *Astrobiology*12(4):283-289 より。図下：ヨコヅナクマムシとドゥジャルダンヤクマムシの比較図。ヨコヅナクマムシは非常に乾燥する環境から採取された、強い乾燥耐性を示すクマムシである。約30分程度で乾眠することが可能。対してドゥジャルダンヤクマムシは24-48時間かけてゆっくりと乾燥させないと死んでしまう。2種は比較的近縁な種であるが、ヨコヅナクマムシは乾眠に必要な遺伝子を常時発現させ、ドゥジャルダンヤクマムシは乾燥時のみそれらの遺伝子を発現させる。

そこで、慶應義塾大学大学院政策・メディア研究科修士課程（当時）の吉田祐貴氏と荒川和晴准教授らは、スコットランド・エジンバラ大学のマーク＝ブラクスター教授や東京大学の國枝武和助教授らと共に、クマムシの中では比較的弱い乾燥耐性を持つドゥジャルダンヤクマムシ (*Hypsibius dujardini*) と呼ばれる種に着目し全ゲノム決定をおこなった。さらに、既に先端生命科学研究所と東大や遺伝研との共同研究によってゲノムが解読されたヨコヅナクマムシ (*Ramazzottius varieornatus*) の遺伝子情報をアップデートすることで、2種の情報を基盤とした高精度なクマムシの遺伝子データベースを構築した。ドゥジャルダンヤクマムシのゲノムに関しては、2015年にアメリカ・ノースカロライナ大学のグループが遺伝子の水平伝搬が大規模に発生した可能性を示唆し、一方で荒川准教授らを始めとする複数の研究機関から、水平伝搬という結果がコンタミネーションによるものであると反論されていた。そこで、吉田氏らがまずこの高精度な遺伝子データベースを基にクマムシゲノムを再解析したところ、水平伝搬によって取り込まれた遺伝子の割合は最大で約1%であり、他の脱皮動物と並ぶ値であることが示された。これにより、大規模な水平伝搬仮説は完全に否定されることとなった。

次に、吉田氏らは2種のクマムシの乾燥能力の違いを調査した。意外にも、コンクリート上の苔に生息し急速な乾燥が可能であるヨコヅナクマムシと、池の底に生息し48時間程度の準備時間を要するドゥジャルダンクマムシの間で、極限環境耐性に重要だと考えられる遺伝子セットは保存されていた。具体的には、細胞を乾燥から守るための遺伝子や、抗酸化作用に関連する遺伝子の重複、さらに細胞ストレスセンサーの欠損などが2種のクマムシゲノムに共通していたのである。ではなぜこのような乾燥耐性の違いがあるのだろうか。吉田氏らはこれが遺伝子の発現に起因するのではないかと考えて、詳細な遺伝子発現解析をおこ

なった。その結果、強い極限環境耐性を持つヨコヅナクマムシでは必要な遺伝子が常に高発現である一方、ドゥジャルダンヤクマムシでは乾燥シグナルを受けてから一気に数千の遺伝子のスイッチが入り、高発現になることがわかった。発現誘導後の遺伝子発現量は2種で似通っており、その動態こそが耐性の違いを生んでいると考えられる。

最後に、どのような進化の過程を経てクマムシはこのようなユニークな生物へと進化したのかを、共通する遺伝子を見ることで解析した。クマムシが属する緩歩動物門は、昆虫などが属する節足動物や、線虫などが含まれる線形動物のどちらと姉妹関係があるのかについて長らく議論されており、未だ決定的なデータがない。そこで、ゲノムから系統関係を調べるのに適する数百の遺伝子を選択し、ゲノムワイドな系統解析を行った結果、ゲノム系統学的には線形動物との姉妹関係が示唆されたものの、遺伝子ファミリーの進化は節足動物との姉妹群を支持した。依然としてこの系統関係に関する議論に決着はつけられなかったが、ゲノム情報を用いてもこのような結果となったことは、おそらくカンブリア紀以前のエディアカラ紀後期に起きたと考えられる緩歩動物門・線形動物門・節足動物門の分岐が極めて短い時間に起きたことを意味する。荒川准教授は「生物の多様化で知られるカンブリア爆発は、考えられているよりも少し早い段階から始まっている可能性がある」と語り、吉田氏は「本研究で得られた2種のクマムシゲノム情報は、今後のクマムシ研究の分子生物学的実験の基盤となるものです。本研究室内外にかかわらず、乾眠という非常に魅力的な現象に興味を持ち、かつ取り組んでくれる研究者が増えることを願っています」と展望した。

(初出:17年12月22日 編集:川本夏鈴)

細胞内のゲノム挙動情報を活用した コンティグ再配置アルゴリズムを開発

ドラフトゲノムからゲノム構造の推定が可能に

Kono, N., Tomita, M. and Arakawa, K.(2017) **eRP arrangement: a strategy for assembled genomic contig rearrangement based on replication profiling in bacteria.** *BMC Genomics*. 18(1):784.

もしも未知の生物と出会ったら、あなたはまず何をするだろうか？写真を撮影し、形態が類似している別の生物と比較をするだろうか？確かにその情報も重要だが、未知の生物を理解するためにぜひ手に入れるべきは、ゲノム配列情報である。ゲノムとは生物が持つ遺伝子情報の総体で、A,T,G,Cの4種の塩基によって構成されている。対象とする生物がどのような遺伝子を持つかを知るためには、ゲノム配列の詳細を知ることが必須である。そして、今ではそれが比較的安価に手に入る。

これまでのバクテリア研究では、主に大腸菌などといったモデル生物が対象とされてきた。しかし近年では非モデル生物、いわば未知の種についても、ゲノム配列の決定とそれに基づく詳細な解析が容易に行われるようになってきている。非モデル生物のゲノム配列解読の敷居が低くなった要因としては、ゲノム配列を解読するシーケンサーの技術革新はもちろんであるが、その解読結果を統合するアセンブラの開発が挙げられる。アセンブラは細かくちぎられた紙を修復するように、細かいDNA断片の配列を読み取り、ゲノム断片のまとまりである「コンティグ」へと統合するツールである。一方で、未だに複数のコンティグをひとつなぎの完全なゲノムDNA配列とするには依然として大きなコストがかかる。そこで、この「コンティグ」に基づいた一歩手前の完成度のゲノムである「ドラフトゲノム」を使って解析が行われる場合が多い。

しかし、「コンティグ」の情報のみでは、ゲノム構造に関する情報を無視してしまう問題がある。コンティグをまたぐような大局的な解析ができないからである。そのため、仮に対象とする非モデル生物について近縁種の情報があっても、ゲノムの逆位変異や、遺伝子の配置順などのゲノム構造を把握することができない。特にバクテリアでは、ゲノム構造が細胞内の挙動にも大きく貢献しているため、ゲノム構造を明らかにできればバクテリアの進化過程について議

論することが難しい。

これらの問題を解決するため、慶應義塾大学先端生命科学研究所の河野暢明特任助教(当時)らは、ドラフトゲノム情報からゲノム構造を明らかにできる手法開発に取り組んだ。その結果、生物学的な分子挙動情報に基いて、ゲノム上におけるコンティグ間の位置関係を類推するアルゴリズム eRP arrangement を発表した。環状なバクテリアゲノムでは、通常1つの複製開始点から対称に位置する終結点へと染色体が複製されるが、そのため微生物の集団としては、僅かながら複製開始点付近のDNAの方が終結点付近よりもコピー数が多い。しかも、その量は複製開始点から終結点に向けて徐々に低下する勾配となっている。このようなゲノム中のDNAの量の差は通常無視されているが、今回発表された eRP arrangement は、このDNA量の勾配(eRP)を利用したものである(Kono, et al., 2014)。アルゴリズムは大きく分けて三段階で構成されており、まず勾配が生まれやすい対数増殖期に敢えてサンプリングしたゲノム(図A)をシーケンス・アセンブルして初期コンティグを作成する(図B)。次に、初期コンティグのなかにあるDNA量勾配をリードのマップ数から算出する(図C)。最後に、その結果で得られたDNA量の勾配が複製開始点・終結点を起点にV字型になる様に編集し、ゲノム上のコンティグ間の位置関係を推定する(図D)。

実際に eRP arrangement の効果をテストするため、ゲノム構造に異常がある変異体、つまり、ゲノムの配列は基本的に同一ながらもその位置関係が大きくシャッフルされたものを対象として eRP arrangement を利用したところ、ゲノム内の長距離関係を直接示すデータが無い状態でも、ドラフトゲノムに隠された勾配情報のみからゲノム構造を高精度で推定できることも確認された。

既存のアセンブリは基本的に塩基配列をベースとしているもののしかなく、その部位ごとの「量」に関する情報は見過ごされていた。対して、今回発表された eRP arrangement は細胞内挙動に基づくDNA量の勾配を利用しており、シンプルながら全く新しいものである。また、低コストで得られるドラフトゲノム情報から、ゲノム構造を理解することが可能になったことは、今後のバクテリア研究における進化の議論に大きく貢献することが予想される。「論文中では最適なサンプリングタイミング、DNA抽出後のライブラリプレップ、必要シーケンス量、解析アルゴリズムなど、eRP arrangement を利用するための詳細も提供しています。モデル・非モデル生物の壁は測定技術が足かせとなっている部分があるので、そこを取り払っていきたいです」と、河野氏は展望している。

(初出:18年6月16日 編集:川本夏鈴)

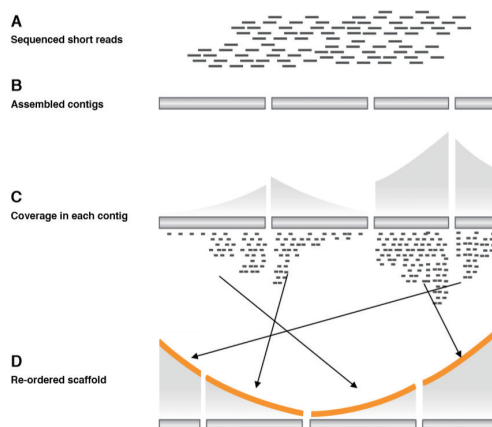


図: eRP arrangement のアルゴリズム (A) eRP 形成のため定常期より手前でゲノムDNAをサンプリングする。(B) シーケンス・アセンブルして初期コンティグを作る。(C) 初期コンティグにリードをマップし、コンティグ毎にDNA量の勾配を計算する。この時サンプリング時期を調整しているためにゲノム全体でDNA量がV字型に偏り、eRPが形成されている。(D) そのためDNA量の勾配がV字型になる様にコンティグを並び替え順番を決定することで、ゲノム構造の情報を得る。

山形県鶴岡市で 極限環境耐性を持つクマムシの新種を発見

採取場所の庄内にちなんで「ショウナイチョウメイムシ」と命名

Stec D., Arakawa K., Michalczyk Ł. (2018) An integrative description of *Macrobiotus shonaicus* sp. nov. (Tardigrada: Macrobiotidae) from Japan with notes on its phylogenetic position within the hufelandi group. *PLOS One*. 13(2):e0192210.

クマムシは極限環境耐性を持つ体長1mm以下の微小動物で、周辺環境の乾燥によってほぼ完全に脱水し、代謝を起こさない「乾眠」と呼ばれる状態へ移行する。この乾眠状態のクマムシは超低温や放射線、さらには宇宙真空への曝露といった極限環境に耐えることができる。このような独特の特徴を持つクマムシだが、実は市街地にも生息する生物で、顕微鏡を持っていれば様々な場所で見つけることができる。もちろん、人間にとっては無害なので心配は必要ない。

クマムシは18世紀に初めて発見されたあと世界各地に生息することが分かっており、これまでに約1200種が知られている。20世紀初頭には日本でもクマムシの研究が開始されており、1200種のうち167種の存在が確認されている。一方で、日本で発見された新種はまだ26種と限定的だったが、今回27種目の新種クマムシが発見された。(動画:<https://youtu.be/dfGnvZclJcQ>)

慶應義塾大学環境情報学部の荒川和晴准教授らは、山形県鶴岡市大塚町の市街地でコンクリートに生えた苔をサンプリングし、そこからチョウメイムシ科(Macrobiotidae)に属するクマムシの新種を見つけた。このチョウメイムシという科名は、1834年に世界で初めてクマムシの新種*Macrobiotus hufelandi*が記載されたとき、これらの生物が乾眠によって何年も生きながらえることから付けられた名前である。荒川准教授らは発見したクマムシは、この1834年に発見された*Macrobiotus hufelandi*とよく似た形態をしていたが、ポーランド・ヤギェウォ大学のマイカルチャイク准教授らに鑑定を依頼し、体表を覆うクチクラ層に存在する孔が極めて小さいことや、前方3対の足に見られる出っ張り、さらには卵の表面に繊維状の突起が存在するなどの特徴を持つことがわかった(図)。

また、荒川准教授らは新種のクマムシの飼育系を確立し、DNA解析に十分な数にまで増殖させることにも成功している。新種のクマムシについてDNA解析を行い、系統分類で使用される代表的

な塩基配列(ゲノムの18S rRNAおよび28S rRNA、ミトコンドリアゲノムのCOI遺伝子配列)を検討した結果でも、本種が未記載の新種であることが証明された。今回発見された新種クマムシは、庄内地方で発見されたことから*Macrobiotus shonaicus*(和名:ショウナイチョウメイムシ)と名付けられた。

荒川准教授らは、より詳細なDNA解析の準備を進めている。これまで、クマムシの分子生物学的な研究はヤマクマムシ科(Hypsibiidae)だけを対象にしたものがほとんどで、チョウメイムシ科の研究が進めば、クマムシ全体の極限環境耐性の理解が大きく進展することが期待される。さらに、これまで解析の中心だったヤマクマムシ科などのクマムシは単為

生殖のため雌しか存在しないが、ショウナイチョウメイムシには雌雄が存在する。そのため、ショウナイチョウメイムシを使用すれば、クマムシの生殖に関する研究への応用も期待できる。

荒川准教授は、「ショウナイチョウメイムシは、私が以前に住んでいたアパートの駐車場で発見しました。あまりにも身近な場所での発見に私自身驚きましたが、庄内地方の豊かな生態系の良い例なのだと思います。庄内地方の名を冠したこのクマムシの研究が、世界中に広まっていくことを願っています。」と展望した。あなたのそばでも、まだ知られていないクマムシが発見される日を待っているかもしれない。

(初出:17年12月22日 編集:川本夏鈴)

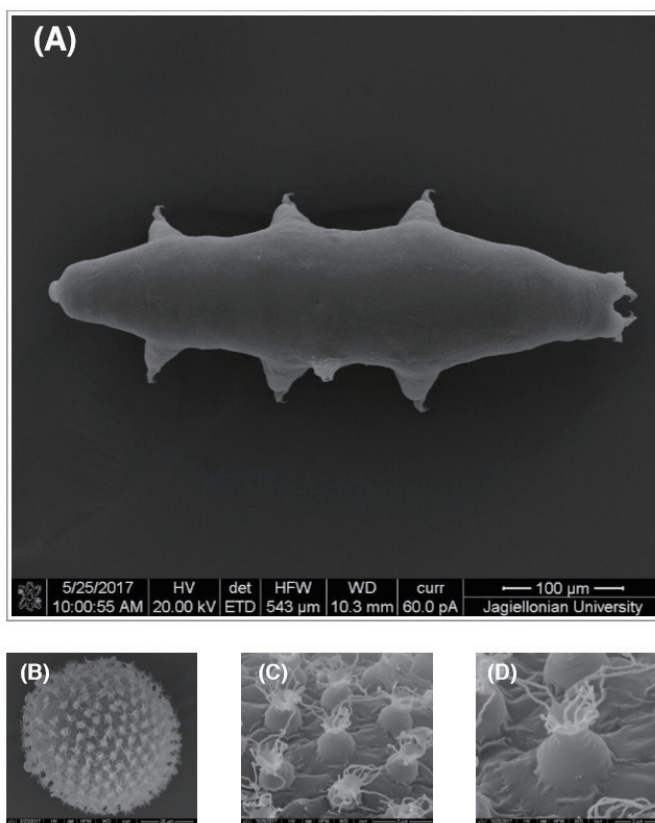


図:ショウナイチョウメイムシの顕微鏡写真

(A) 光学顕微鏡で撮影した全長の写真。(B、C、D) 繊維状の突起に覆われ、穴が無くつるつるとした表面が特徴的な卵の電子顕微鏡写真。他の*M. hufelandi*グループのチョウメイムシの卵は、キノコのような円盤状の先端を持つ突起に覆われるものが多い。いずれの写真も単位はμm。

DNA の材料「チミジン」の分解による ガン細胞の生存戦略

がん細胞におけるチミジン分解経路と解糖系の新たなリンクの発見

Tabata, S., Yamamoto, M., Goto, H., Hirayama, A., Ohishi, M., Kuramoto, T., Mitsunashi, A., Ikeda, R., Haraguchi, M., Kawahara, K., Shin-sato, Y., Minami, K., Atsuro Saijo, A., Hanibuchi, M., Nishioka, Y., Sone, S., Esumi, H., Tomita, M., Soga, T., Furukawa, T. and Akiyama, S. (2017) **Thymidine Catabolism as a Metabolic Strategy for Cancer Survival**. *Cell Rep.* **19**(7):1313-1321.

DNA の構成因子であるチミジンは、チミジンホスホリラーゼ (TP) と呼ばれる酵素によって分解される。この反応は、ピリミジンヌクレオシドであるチミジンをチミン (塩基) と 2-デオキシ-D- リボース 1- リン酸 (DR1P) (糖) に分解 (異化) する。一方で、TP はさまざまながん細胞で高発現しており、がんの血管新生、がんの浸潤・転移、骨吸収、低酸素抵抗性や抗がん剤耐性に関与することが明らかになっている。しかしながら、TP がどのように腫瘍の進展に寄与するのか、その分子メカニズムについては不明な点が多かった。

慶應義塾大学先端生命科学研究所の田畑特任助教 (当時) らは、TP が栄養飢餓条件での細胞の生存に寄与することに着目した。通常、長期間の細胞培養をおこなうと生存のための栄養源であるグルコースおよびグルタミンが培地中から枯渇するため、細胞はアポトーシスを引き起こして死んでしまう。しかし、TP を強制発現させた細胞は長時間培養しても生存を維持することができた。これまでの報告で、大腸菌やサルモネラ菌では、TP の異化経路は解糖経路とつながる可能性が指摘されてきた。実際に、サルモネラ菌では TP によって産生される 2-デオキシ-D- リボースの異化代謝が解糖系の炭素源となることで、増殖に寄与していることも明らかになっている。しかしながら、哺乳類細胞におけるチミジンや 2-デオキシ-D- リボースの代謝経路

は報告されておらず、生理的意義やがんにおける作用についてもわかっていない。

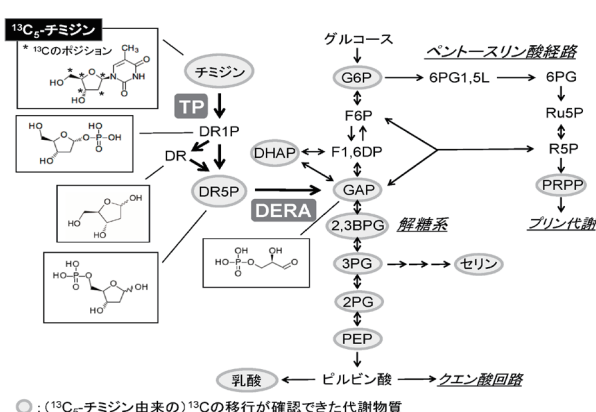
田畑らは TP を発現しているがん細胞を ^{13}C で標識したチミジン ($^{13}\text{C}_5$ -チミジン) で処理し、チミジンから産生される 2-デオキシ-D- リボースがどのような物質に異化代謝されるか検討した。その結果、解糖系中間物質のグルコース 6- リン酸 (G6P) や乳酸などに、チミジン由来の ^{13}C が移行していた (図)。このことから、TP を発現しているヒトがん細胞においてもある種の菌と同様、チミジンは解糖系の中間代謝物質へと異化代謝されることが明らかになった。上述のように、田畑らは、TP の強制発現は栄養飢餓抵抗性を持たせることを明らかにしている。このことを併せて考えると、栄養が欠乏している状態ではチミジンは解糖系の炭素源となり、生存に寄与することが予想された。この仮説を検討するために、田畑らはチミジン異化経路の 2-デオキシ-D- リボース 5- リン酸 (DR5P) からグリセルアルデヒド 3- リン酸 (GAP) へ変換する反応 (チミジン分解経路と解糖系をつなぐ酵素反応: 図) を阻害して細胞の生存率を調べた。すると、TP 発現がん細胞の栄養飢餓抵抗性が低下したことから、チミジンの解糖系物質への異化代謝が細胞死を回避することが明らかとなった。田畑らの予想通り、栄養欠乏状態ではチミジンが解糖系の炭素源となっていたのだ。

さらに、生体内でもチミジンの異化作用が解糖系代謝に関与するかを調べるため、田畑らは TP の酵素活性を欠失させたノックアウトマウスを用いて検討した。このマウスの (TP が高発現している) 肝臓の代謝物質を網羅的に測定し、野生型マウスと比較したところ、56 代謝物質の量に有意な変化が認められ、その内訳から、解糖系やペントースリン酸経路およびクエン酸回路が顕著に変化していることが分かった。また、TP 発現がん細胞を皮下移植したマウスに $^{13}\text{C}_5$ -チミジンを投与して代謝追跡した結果、肝臓およびがん組織でチミジンが乳酸へと異化されていた。これらの結果から、生体内においても TP の酵素活性に依存して、チミジンは解糖系物質に異化代謝されることが明らかになった。

TP は胃がんを高発現し、生命予後とも相関することが報告されている。そのため、胃がん組織においてもチミジン異化代謝が亢進し、チミジンがグルコースに変わって解糖系の炭素源として利用されている可能性がある。そこで、田畑らは胃がん組織のチミジン量と 2-デオキシ-D- リボース類の量を測定したところ、胃がん組織のチミジンは減少している一方、2-デオキシ-D- リボース類は増加していた。また、チミジン異化代謝が亢進している胃がん組織では、解糖系中間代謝物質の量が増加する傾向にあった。これらの結果から、ヒト胃がん組織においてもチミジン異化の亢進が解糖系を活性化することが示唆された。

これまで、プリンヌクレオシド (デオキシアデノシンやデオキシグアノシン) の異化経路については理解が進んでいるものの、ピリミジンヌクレオシドであるチミジンの異化経路は良く理解されていなかった。今回の田畑らの研究によって、ヒト細胞においてチミジンが解糖系の炭素源となることが実証され、さらに、この代謝機構ががんの生存に貢献することが明らかになった。

TP は、がんだけでなく関節リウマチやアテローム性動脈硬化などさまざまな疾患において発現が高くなることが知ら



胃腸管系脳筋症 (MNGIE) の原因遺伝子であることがすでに報告されている。「これまでの MNGIE 研究では、TP の機能欠失による細胞内チミジン量の増加によってヌクレオシドのバランスが崩れ、ミトコンドリア DNA を不安定化して

MNGIE が発症すると、考えられています。一方、我々の検討によって、TP の機能を欠失させたマウスでは解糖系の顕著な変化が認められました。これは TP の新しい役割を示唆しています。この役割が TP を高発現する疾患や、MNGIE

の病態と関わっている可能性も考えられますし、今後の検討が望まれます。」と田畑特任助教は語った。

(初出:17年12月22日 編集:川本夏鈴)

論文ハイライト 著者紹介



研究テーマ：絶滅危惧種「ケンランアリスアブ」の生態にあらたな発見

岩井 碩慶

現職：慶應義塾大学大学院 政策・メディア研究科 修士課程

夢：昆虫が持つ生態の秘密を分子生物学レベルで明らかにできるようになる。

一言：まだまだ未熟ではありますが、これからも自分の“好き”という気持ちを信じて精進して参ります。



フィールドワークにて



研究テーマ：疾病バイオマーカーの計画的な創出を指向した新規方法論の提案

西原 達哉

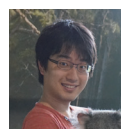
現職：慶應義塾大学 先端生命科学研究科 特任助教

夢：生体における分子の振る舞いを解き明かす。

一言：今年の冬は雪がすごかったです。



息子と



研究テーマ：クマムシ乾眠能力の違いのメカニズムは、その準備段階にあり！

吉田 祐貴

現職：慶應義塾大学大学院 政策・メディア研究科 後期博士課程

夢：誰もがクマムシを知ってる世界。

一言：鶴岡のご飯に支えられました。



休暇で訪れたオーストラリアにて



研究テーマ：細胞内のゲノム挙動情報を活用したコンティグ再配置アルゴリズムを開発

河野 暢明

現職：慶應義塾大学先端生命科学研究科 特任講師

夢：新たな学術領域を作る。

一言：プロフェッショナルとしての哲学を大切に。



樹氷にて



研究テーマ：山形県鶴岡市で極限環境耐性を持つクマムシの新種を発見

荒川 和晴

現職：慶應義塾大学環境情報学部 准教授

夢：世界平和。

一言：大きな夢を抱きましょう。その方が、より多くの人と一緒に力になってくれます。



国際クマムシ学会
(イタリア・モデナ) にて



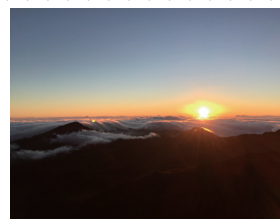
研究テーマ：DNA の材料「チミジン」の分解によるガン細胞の生存戦略

田畑 祥

現職：慶應義塾大学大学院先端生命科学研究科 所員

夢：人の役に立つ研究をすること。

一言：鎖の一つになる。(プロフェッショナル仕事の流儀での山中伸弥先生の言葉)



マウイ島ハレアカラ山頂からの朝日
(旅行にて)



准教授

黒田 裕樹

Associate Professor
Hiroki Kuroda

専門：発生生物学・初期発生

生物がオートマチックに形を変えていく仕組みを明らかに

—現在の研究について教えてください。

僕はアフリカツメガエルという生物を使って、初期発生の研究をしています。最近では発生生物学と聞くと、再生医療などの幹細胞から臓器などを作ろうとする応用の研究も盛んになってきていますが、僕はそういった応用ではなく純粋に初期発生、つまり一つの卵からどのように生物が形成していくのかに興味があり、それにこだわって取り組んでいます。

初期発生の研究分野では、既に関連する遺伝子のほとんどが同定されています。それを機に、多くの研究者は臓器の形成などの研究にシフトしていきました。しかし、僕の感覚ではまだまだ研究しなければいけないことが残っていると感じています。特に脊椎動物では、発生の過程の中でもある一定のランダム性があることが知られています。その過程のどこがどのくらいの確度や割合で決まっているかは大方メカノバイオロジー、分泌タンパク質や受容体、アンタゴニスト、細胞外マトリックスなどで定まっていることがわかっているので、その詳細を明らかにしようと研究しています。

—具体的にはどのような研究をされているのでしょうか？

今取り組んでいて最終的に成し遂げたいのは、卵と同じ状態を自分の手で作ることです。発生の過程では、簡単にいうと一番単純なものから次第に複雑なものができていきます。そのように複雑な個体ができる過程には複雑すぎない途中段階もあるはずで、僕はその点で胞胚期に注目しています。胞胚期では脊椎動物のほとんどで、受精卵からされていない転写が初めて起こり出します。実は受精卵から胞胚期まで卵割が繰り返されて行く時に使われているタンパク質などは、生殖細胞から持ち越された mRNA が翻訳されて作られたものです。したがって、発生上初めて生殖細胞で準備されていた産物ではなく、胚自身のゲノムから系が動き出さだし、胞胚期（魚類や両生類では MBT 期）こそが発生における本当のスタートだと思っています。実際に、その時期を過ぎると特殊な現象が起きることが知られています。例えば、両生類では原腸胚期には体の全体構造を誘導できるオーガナイザーという領域（原口上唇部）が現

れます。その領域を切り取って胚の違う領域に移植すると、頭から尻尾までを含んだ完全な軸がもう一個追加で出来ます。そのような領域ができることが我々の体を作り上げていくことを知る上で大切だと考えています。しかし、その領域は受精卵にはないわけで、どのようにそれができるかを明らかにすることが大事だと考えています。これまでにオーガナイザーを形成する特殊な領域が二つ知られていて、一つは BCNE Center（黒田准教授がポスドク時代に報告）で、もう一つは Nieuwkoop Center です。BCNEcenter は通常は前方の神経になる領域ですが、中胚葉誘導分子の Nodal というシグナルを受けるとシュペーマンオーガナイザーになる領域です。従って、この BCNE Center 領域と中胚葉誘導分子の Nodal というシグナルをバンバン出すような領域を作れば、体の全体構造はできてくるのではないかと確信しています。実際にそれを人工的に誘導する系を用いて胚を作成することで、ある程度泳ぐオタマジャクシを作ることに成功しました。しかし、どの段階で発表するかは難しい問題です。今の段階では、見せられないくらいグロテスクなフランケンシュタインなので、せめてフランケンシュタインレベルにまで綺麗にしないと受け入れられないのかな、と思っています。こういった全体構造を作ろうとする研究をしている人は今はほとんどなくて、そういった意味ではこういう研究は僕のオリジナルであり、しっかり攻めていきたい部分でもあります。



— 特にアフリカツメガエルに着目した理由はなんですか。

前提として、発生メカニズムを統括的に追う中で、脊椎動物だけを特別視するのは好きなスタイルではないです。しかし、自分自身が脊椎動物であるということと、脊椎動物が僕らの目に入りかつ一番バラエティに富んでいるという理由で、まず脊椎動物に研究対象を絞りました。脊椎動物の中ではやはりヒトの研究が一番求められるのでやってみたかったんですが、それには受精卵を用いる事などの色々な制約があるので断念しました。したがって、脊椎動物で卵が観察しやすい両生類か魚類に絞り、手足があり元々興味があつたカエルにしました。カエルではモデル生物のアフリカツメガエルがよく研究されており、対象にしました。僕が高校時代に知ったノーベル賞受賞者のジョン・ガードン氏が世界で初めて脊椎動物の体細胞クローンを樹立した時に用いたのもアフリカツメガエルですし、アフリカツメガエルでは圧倒的に成功率が高かったのも決め手です。

— 発生生物学、特に初期発生を研究するきっかけは何でしたか。

僕は昔から常々オートマチックに形が変化していくものに不思議な感情を抱いてきました。例えば、おもちゃのカプセルを水に浸すと周りのオブラートが溶けて段々と恐竜の形であつたりが出てくるといふのがありますね。そういうものを子供達が見ると不思議だなと思うわけですが、そういったオートマチックにどんどん形が変化していくものの一番の代表例が、僕は生物だと思います。それは生物の進化の歴史もそうですし、発生の過程も然りです。その様な経緯で高校3年生くらいから進化に興味を持ち、友人と「なぜ進化が起きたのだろう」と議論していたりしました。それこそキリンの首はなぜ伸びたのかという問いにも「いきなり伸びるわけではないだろう」とか「自然選択であんなに伸びるのか」と言ったように、アホくさくはないけど、青くさい議論をしていました。しかしさまざまな進化の本を読んでも、結局推論にしかならないものばかりでした。僕は説得力があるのは実験的に証明することだと思っているので、実験的に示すことはできない進化を直接学ぶよりは、同じように形が変化する生物を観察することが、過去を鑑みれる近道だと思うようになりました。「個体発生は系統発生を反復する」というヘッケルの言葉ではないですが、進化の歴史をほぼ踏襲していると言えるのが発生だと考えていますが、それほどお金もかけずに現代において実験的に生物が形を変化してきた様子を追えるのは、発生生物学以外にないと思っています。

さらにもう一つ大きなきっかけだったのは、高校在学中に利根川進さんがノーベル賞を取られた事です。それまでDNAについて中学の授業では出てこなかったのが、いわゆる塩基配列が生物の全てを決めているというのが学校教育過程の中ですごく印象付けられるのがその頃からでした。当時高校生だった僕は利根川さんがシンポジウムで話されるのを実際に聞きに行きましたが、そこでの質問に対する受け答えが今でも印象に残っています。質問者の「愛とか怒りとか、色々な気持ちも全て遺伝子で表せると利根川さんはいうけれども、どのように説明できるんですか？」とのかかなり過酷な質問に対して、利根川さんは「即答はできないし、これからの研究を重ねていかないとわからないけれども、一つ言えることはそのために使っている文字は4文字しかない」と語られていたわけです。究極的なところそれは真実を含んでいるわけで、つまり個体の違いで

あつたり発生の違いも遺伝子に関わってくるというのは当然のことです。その中では単なる観察だけではなくて、遺伝子レベルで発生がどのように制御されているかという分子生物学の方向に進まなければいけないと高校3年生から浪人時代の非常にセンシティブな時期に考えるようになり、大学は当時日本で唯一分子生物学科があつた名古屋大学に進むことにしました。



— 初期発生の研究を行う上で大変なことはありますか？

相当技術を積まなければいけないことです。この点は学生を指導していく上でも難しいです。発生生物学の実験技術は人によってばらつきが大きい面がどうしてもあつて、習得もマイクロインジェクション一つ取っても半年くらいかかります。まず技術習得に時間をかけないといけない反面、常に結果を求められるのが厳しい分野です。特に学生やポストドクを含めて論文を出して業績を積まなければいけないので、悩ましいところです。しかし、昨今では様々な新しいテクノロジーがでてきていて良い時代であるように思います。CRISPR/Casが代表的ですが、そういった新しい技術を使って学生が興味を持ち、かつテクニカルに問題のないことであれば、積極的にやっていってあげられたらいいなと思っています。初期発生であればカエルにこだわることなく面白い研究を一緒にできればと思います。

— お休みの日はどう過ごされていますか。

スポーツが好きでよくテレビで観戦しています。特にサッカーが好きで、最近ではプロサッカーチームのFC東京のファンクラブに入りました。僕自身はスタジアムで生で観戦したいのですが、直射日光に長時間当たるため家族受けが良くなく、一度しか一緒に行っていません(笑) 子供は3人ともサッカーに興味はないので完全にアウェーですが、趣味として楽しんでいます。あとはやはり家族の時間を作るように心がけています。三人いる子供の一番上の子は高校生なので、どちらかというと小学生の下二人の子を公園やプールに連れて行ったりしています。

もう1つ趣味のような物として、料理もしますね。得意料理は、元々は妻の得意料理だったカルボナーラです。実は独身の頃、妻の作ったカルボナーラがあまりにも美味しくて「この人について行けば一生これが食える！」と思っていました。ところが、作る日によって出来上がりにすごい差があったんです。その後、どうしてもあの美味しいカルボナーラが食べたかったので、妻がカルボナーラを作るたびに側でノートを取り始めました。料理も実験と通ずる点があるので、妻が目分量の所を僕が全て記録し、完成カルボナーラの出来と比べることで、一番美味しくできるレシピを完成させました。ただ、そのレシピが完成してからは妻からはもう付き合ってもらえないと言われてしまい、そこからカルボナーラの日が僕が作ることになっています。少しこってりしているので家族は量はあまり食べないんですが、僕はがっつり食べて満足しています。



— 最後に今後の展望をお聞かせください。

やはり私たちは自分自身に興味を持ちます。自身というよりは種としてのヒトかもしれませんが。我々は皆はじめは球体の受精卵で、そこから分裂を繰り返し、しかもそれが外部だけでなく内部の内臓の配置まで見事なまでに全体のボディプランがオーガナイズされているのは不思議ではないですか？簡単な質問であっても、現代では未だに答えられていない問題もまだまだ沢山あります。例えば個体差にも色々な要素が作用して決定されていますが、それでも脚対頭の割合が9:1といったようなことはなく、各生物ごと大体同じように発生しますよね。なぜこのように種内で多様性の限界があるかも、まだわかっていないんです。そういった、全体構造を制御する仕組みを引き続き研究して明らかにしていきたいです。また、分野全体では生物は身の回りのものから作れるようになるのでは、と思っています。現代ではDNAの化学合成技術も進んでいて、生き物を構成する材料は分かりつつあるので、それらを緻密にパッケージしたら、ものとしては卵と同じものができるはずですよ。現段階ではその正しいパッケージングの条件がわかってはいないので難しいですが、理想的な条件でパッケージングしていけば確実にできると思います。そこでもやはり発生が鍵になるのではないかと思います。

— ありがとうございました。

(2016年12月26日
インタビュー・編集：山本楠 写真：伊藤光平)

— 鶴岡では活動されているのですか。

普段はSFCで授業を持ったり研究をしているんですが、平均して年に一度くらい鶴岡の研究所に行って他の教員の方々と交流しています。僕の担当する授業の1つの「脊椎動物のボディプラン」では実際に鶴岡で開講したこともあります。実習設備を用いてアフリカツメガエルの初期発生を実際に観察してもらえました。研究する上で鶴岡の環境はとても魅力的ですね。



NEWS HEADLINE 2017 Jul. - 2018 May.

高校生研究助手 8 名、特別研究生 20 名、計 28 名の地元高校生を受け入れ ～酒田市の高等学校も初参加

慶應義塾大学先端生命科学研究所（山形県鶴岡市、富田勝所長）は、平成 30 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 8 名を任用することになりました。さらに、平成 30 年度「特別研究生」として、地元高校生 計 20 名（山形県立鶴岡南高等学校（石川真澄校長）生徒 4 名、山形県立鶴岡工業高等学校（阿部進校長）生徒 3 名、山形県立鶴岡中央高等学校 生徒 3 名、学校法人羽黒学園羽黒高等学校（牧静雄校長）生徒 1 名、学校法人齋藤学園鶴岡東高等学校（齋藤哲校長）生徒 6 名、山形県立酒田東高等学校（諸原正巳校長）生徒 3 名）を受け入れることを決定しました。2018 年 5 月 10 日（木）、平成 30 年度高校生研究助手任用式／特別研究生入学式が、鶴岡メタボロームキャンパスレクチャーホールにおいて執り行われ、関係者約 100 名が参加しました。

[<http://www.iab.keio.ac.jp/news-events/2018/05111536.html>] (18.5.11)

高感度メタボローム解析の開発ーメタボローム解析にさらなる新技術ー

慶應義塾大学先端生命科学研究所（以下慶大先端生命研）の平山明由特任講師、曾我朋義教授らの研究グループは、シースレス CE-MS による高感度メタボローム測定法を新開発しました。慶大先端生命研が世界に先駆けて開発したキャピラリー電気泳動ー質量分析法（CE-MS）によるメタボローム解析法は、細胞内に数千種類存在するイオン性代謝物質を一斉分析できる強力なバイオテクノロジーであり、医薬、化学、食品、農業、環境、エネルギーなどの基礎から応用に至るまで幅広く展開されています。今回、慶大先端生命研では、CE-MS 用の新規インターフェイスを開発し、これを従来のインターフェイスと置きかえることによって、陽イオン性代謝物の測定感度を最大 13 倍、平均すると約 4.4 倍向上させることに成功しました。

この研究は、日本医療研究開発機構（以下 AMED）の革新的先端研究開発支援事業 AMED-CREST「疾患における代謝産物の解析および代謝制御に基づく革新的医療基盤技術の創出（清水孝雄 研究開発総括）」および山形県と鶴岡市の支援によるものであり、この研究成果は 2018 年 3 月 25 日、Electrophoresis 電子版に掲載されました。

[<http://www.iab.keio.ac.jp/news-events/2018/04051445.html>] (18.04.05)

Keio Astrobiology Camp 2018 開催される

2018 年 3 月 25 日 - 27 日、慶應義塾大学先端生命科学研究所で「Keio Astrobiology Camp 2018」が開催されました。先端生命科学研究所では、2016 年度に初のアストロバイオロジーのキャンプを実施し、3 回目の実施となった今回、全国から多数の応募が寄せられ、書類選考を経て 14 都府県から 37 名の高校生、大学生、大学院生が参加しました。今回のキャンプは、「地球と宇宙における生命の起源」をテーマとして、NASA、海洋研究開発機構（JAMSTEC）、アストロバイオロジーセンター、理研、高知大、九州大、東北大、そして本塾の環境情報学部、政策・メディア研究科、先端生命科学研究所などに所属する第一線の研究者達による特別セミナー、参加者間のグループワーク、課題発表会、施設見学が行われました。

[<http://www.iab.keio.ac.jp/news-events/2018/04021358.html>] (18.04.02)

先端科学技術分野における包括連携協定締結および 「損保ジャパン日本興亜ビジネスラボ鶴岡」新設

慶應義塾大学先端生命科学研究所と 損害保険ジャパン日本興亜株式会社（代表取締役社長：西澤 敬二）は、先端科学技術を活用して社会課題の解決を図り、地域・社会への貢献に寄与することを目的とした包括連携協定を締結しました。これに伴い、損害保険ジャパン日本興亜株式会社は、先端研キャンパスセンター（山形県鶴岡市）内に「損保ジャパン日本興亜ビジネスラボ鶴岡」を新設し、アカデミア、ビジネス、ローカルの融合を図っていきます。

[<http://www.iab.keio.ac.jp/news-events/2018/03091658.html>] (18.03.09)

尿中の代謝物を測定し人工知能（AI）で解析することで 大腸がんを従来よりも高精度で検出できる方法を開発

慶應義塾大学先端生命科学研究所の杉本昌弘特任教授らの研究チームは、東京医科大学の研究チームとともに、尿のメタボローム解析と人工知能を使って、従来よりも高精度で大腸がんを検出する方法を開発しました。本研究成果は 2018 年 3 月 7 日（日本時間）に国際雑誌 International Journal of Molecular Sciences に発表されました。

[<http://www.iab.keio.ac.jp/news-events/2018/03081408.html>] (18.03.08)

「ショウナイチョウメイムシ」と命名 山形県鶴岡市内から最強生物クマムシの新種を発見

慶應義塾大学先端生命科学研究所の荒川和晴准教授（環境情報学部）は、ポーランド・ヤギェウォ大学 Łukasz Michalczyk 准教授らと共同で、山形県鶴岡市内で新種のクマムシを発見し、「ショウナイチョウメイムシ」（ラテン名： *Macrobiotus shonaiensis*）と命名しました。日本のクマムシ研究は100年以上の歴史がありますが、日本で新種が発見された例はまだ少なく、山形県内からは初の新種です。この研究内容は、2018年2月28日（日本時間3月1日午前4時）、米国科学専門誌「PLOS ONE」のオンライン版にて発表されました。

[<http://www.iab.keio.ac.jp/news-events/2018/03011453.html>] (18.03.01)

メタボローム解析で、生ハム商品化

山形県バイオクラスター形成促進事業により、株式会社東北ハムと慶應義塾大学先端生命科学研究所及び県工業技術センター庄内試験場が共同研究して開発した商品が完成し、販売されました。

●商品 「18ヶ月熟成 国産骨付きも生ハム」 Prosciutto di shounai 『NOBILE』（庄内プロシュート『ノービレ』）

[<http://www.iab.keio.ac.jp/news-events/2018/01311110.html>] (18.01.31)

富田勝所長、山形県特別功労賞を受賞

山形県は、当研究所の富田勝所長に山形県特別功労賞を贈ることを発表しました。この賞は、幅広い分野において県勢全般の発展に大きな功績があった人物に贈られる賞であり、2001年の当研究所開設以来の、学術分野（生命科学）、産業振興、人材育成、教育振興、地域振興等における功績が認められて、今回の受賞が決定いたしました。

この賞は、2004年に創設されたもので、受賞者は富田所長で3人目となります。

[<http://www.iab.keio.ac.jp/news-events/2017/10171621.html>] (17.10.17)

平山明由特任講師、第16回山形県科学技術奨励賞を受賞

平山明由特任講師が、第16回山形県科学技術奨励賞を受賞しました。平山特任講師は、メタボローム解析技術を活用したがんの特殊な代謝機能の解明、及び唾液を用いたがんの診断マーカー提案への取り組みにおいて、この賞を受賞しました。

[<http://www.iab.keio.ac.jp/news-events/2017/10121101.html>] (17.10.12)

福田 真嗣 特任准教授、第1回 バイオンダストリー奨励賞を受賞

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、一般財団法人バイオインダストリー協会が主催する第1回バイオインダストリー奨励賞を受賞しました。

[<http://www.iab.keio.ac.jp/news-events/2017/07201044.html>] (17.07.20)

DNAに関する研究で、慶大 IAB 出身の研究者が世界初の成果

慶應義塾大学先端生命科学研究所で研究活動を行っていた情報・システム研究機構国立遺伝学研究所研究員の野崎慎氏（慶應義塾大学政策・メディア研究科博士課程2016年修了）らと大阪大学・永井健治教授、理化学研究所・岡田康志チームリーダーの共同グループは、光学顕微鏡の分解能を超える超解像蛍光顕微鏡を構築することで、生きた細胞内におけるDNAの収納の様子を観察することに世界で初めて成功しました。

本研究は、大阪大学産業科学研究所・永井健治教授、理化学研究所生命システム研究センター・岡田康志チームリーダー、米国MBL・谷知己チームリーダー、高輝度光科学研究センター・城地保昌チームリーダー、国立遺伝学研究所・鐘巻将人教授、オランダエラスムスMC・Kerstin S. Wendtチームリーダー、慶應義塾大学・富田勝教授、国立遺伝学研究所・野崎慎学振特別研究員、前島一博教授グループとの共同研究成果です。

[<http://www.iab.keio.ac.jp/news-events/2017/07141821.html>] (17.7.14)

新規スタッフ

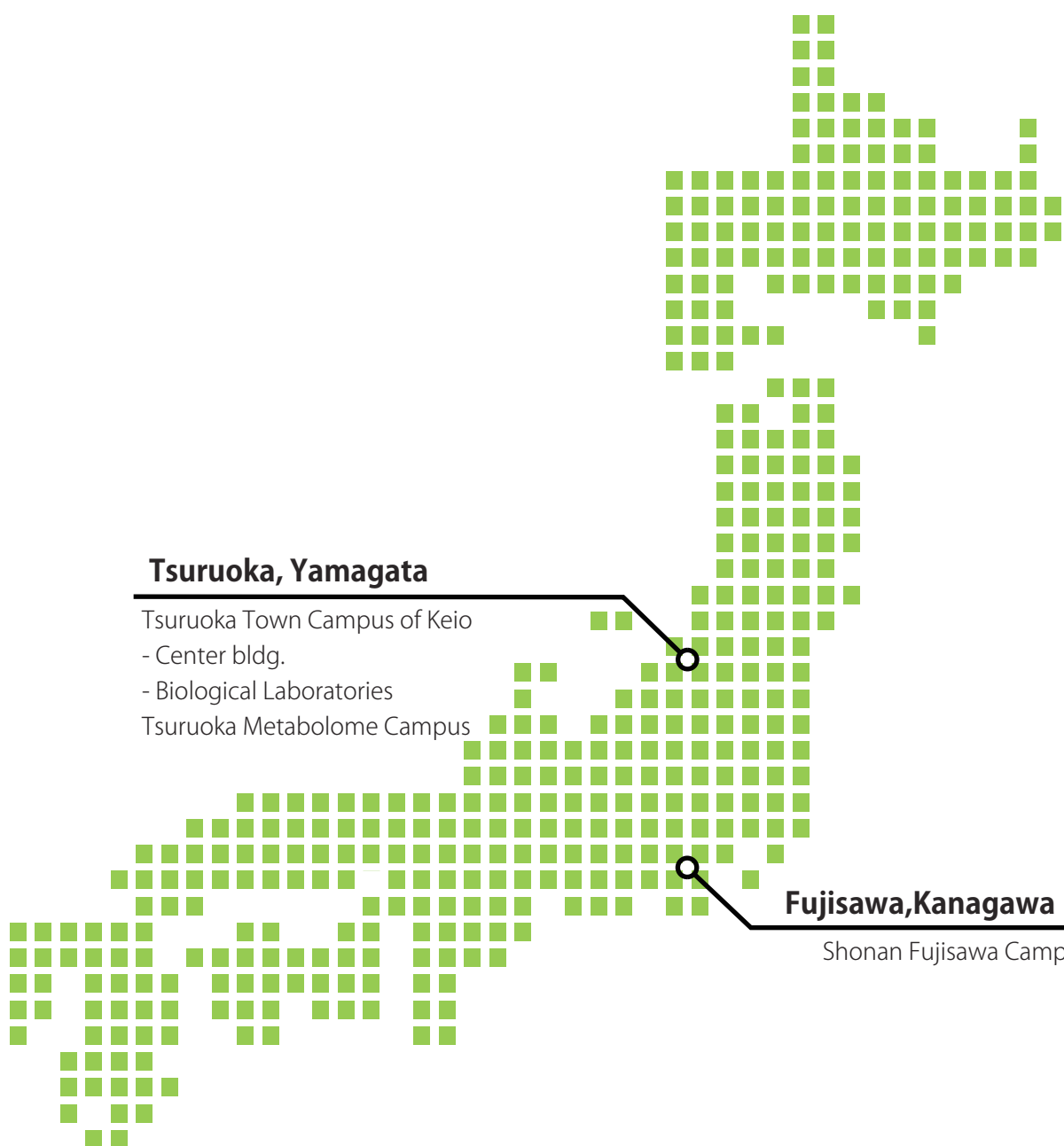
慶應義塾大学先端生命科学研究所@鶴岡
Here we introduce our new faces.

吉川 景行 / センター棟
栗本 加代子 / メタボローム棟
斎藤 輪太郎 / センター棟・メタボローム棟
阿部 隼人 / メタボローム棟

洪 寅杓 / ラボ棟
高橋 研一 / メタボローム棟
加藤 友結 / メタボローム棟
山本 碩満 / ラボ棟

Latest Publications

- Adam, J., Ramracheya, R., Chibalina, M.V., Ternette, N., Hamilton, A., Tarasov, A.I., Zhang, Q., Rebelato, E., Rorsman, N.J.G., Martin-del-Rio, R., Lewis, A., Ozkan, G., Do, H.W., Spegal, P., Saitoh, K., Kato, K., Igarashi, K., Kessler, B.M., Pugh, C.W., Tamarit-Rodrigues, J., Mulder, H., Clark, A., Fizzell, N., Soga, T., Ashcroft, F.M., Silver, A., Pollard, P.J., Rorsman, P. (2017) **Fumarate hydratase deletion in pancreatic β cells leads to progressive diabetes.** *Cell Rep.* **20**(13):3135-3148.
- Migita, T., Takayama, K., Urano, T., Obinata, D., Ikeda, K., Soga, T., Takahashi, S., Inoue, S. (2017) **ACSL3 promotes intratumoral steroidogenesis in prostate cancer cells.** *Cancer Sci.* **108**(10):2011-2021.
- Suzuki, K., Yoshida, K., Nakanishi, Y., Fukuda, S. (2017) **An equation-free method reveals the ecological interaction networks within complex microbial ecosystems.** *Methods Ecol Evol.* **8**:1774-1785.
- Takayasu, L., Suda, W., Watanabe, E., Fukuda, S., Takanashi, K., Ohno, H., Takayasu, M., Takayasu, H., Hattori, M. (2017) **A 3-dimensional mathematical model of microbial proliferation that generates the characteristic cumulative relative abundance distributions in gut microbiomes.** *PLoS One.* **12**(8):e0180863.
- Hayashi, A., Mikami, Y., Miyamoto, K., Kamada, N., Sato, T., Mizuno, S., Naganuma, M., Teratani, T., Aoki, R., Fukuda, S., Suda, W., Hattori, M., Amagai, M., Ohyama, M., Kanai, T. (2017) **Intestinal Dysbiosis and Biotin Deprivation Induce Alopecia through Overgrowth of *Lactobacillus murinus* in Mice.** *Cell Rep.* **20**(7):1513-1524.
- Yang, J.Y., Lee, Y.S., Kim, Y., Lee, S.H., Ryu, S., Fukuda, S., Hase, K., Yang, C.S., Lim, H.S., Kim, M.S., Kim, H.M., Ahn, S.H., Kwon, B.E., Ko, H.J., Kweon, M.N. (2017) **Gut commensal *Bacteroides acidifaciens* prevents obesity and improves insulin sensitivity in mice.** *Mucosal Immunol.* **10**(1):104-116.
- Yanagihara, S., Kanaya, T., Fukuda, S., Nakato, G., Hanazato, M., Wu, X.R., Yamamoto, N., Ohno, H. (2017) **Uromodulin-SlpA binding dictates *Lactobacillus acidophilus* uptake by intestinal epithelial M cells.** *Int. Immunol.* **29**(8):357-363.
- Date, Y., Ebisawa, M., Fukuda, S., Shima, H., Obata, Y., Takahashi, D., Kato, T., Hanazato, M., Nakato, G., Williams, I.R., Hase, K., Ohno, H. (2017) **NALT M cells are important for immune induction for the common mucosal immune system.** *Int. Immunol.* **29**(10):471-478.
- Mishima, E., Fukuda, S., Kanemitsu, Y., Saigusa, D., Mukawa, C., Asaji, K., Matsumoto, Y., Tsukamoto, H., Tachikawa, T., Tsukimi, T., Fukuda, N., Ho, H.J., Kikuchi, K., Suzuki, C., Nanto, F., Suzuki, T., Ito, S., Soga, T., Tomioka, Y., Abe, T. (2017) **Canagliflozin reduces plasma uremic toxins and alters the intestinal microbiota composition in a chronic kidney disease mouse model.** *Am J Physiol Renal Physiol.* **315**(4):824-833.
- Ikeda, K., Kang, Q., Yoneshiro, T., Camporez, J.P., Maki, H., Homma, M., Shinoda, K., Chen, Y., Lu, X., Maretich, P., Tajima, K., Ajuwon, K.M., Soga, T., Kajimura, S. (2017) **UCP1-independent signaling involving SERCA2b-mediated calcium cycling regulates beige fat thermogenesis and systemic glucose homeostasis.** *Nat. Med.* **23**(12):1454-1465.
- Hirata, Y., Sezaki, T., Tamura-Nakano, M., Oyama, C., Hagiwara, T., Ishikawa, T., Fukuda, S., Yamada, K., Higuchi, K., Dohi, T., Kawamura, Y.I. (2017) **Fatty acids in a high-fat diet potentially induce gastric parietal-cell damage and metaplasia in mice.** *J. Gastroenterol.* **52**(8):889-903.
- Sato, N., Sudo, K., Mori, M., Imai, C., Muramatsu, M., and Sugimoto, M. (2017) **Early gestational maternal low-protein diet diminishes hepatic response to fasting in young adult male mice.** *Sci Rep.* **7**(1):9812.
- Okada, T., Otsubo, T., Hagiwara, T., Inazuka, F., Koubayashi, E., Fukuda, S., Inoue, T., Higuchi, K., Kawamura, Y.I., Dohi, T. (2017) **Intermittent fasting prompted recovery from dextran sulfate sodium-induced colitis in mice.** *J Clin Biochem Nutri.* **61**(2):100-107.
- Takasuka, K., Korenko, S., Kysilková, K., Štefánik, M., Černecká, L., Mihál, I., Dolejš, P. & Holý, K. (2017) **Host utilization of koinobiont spider-ectoparasitoids (*Ichneumonidae*, *Ephialtini*, *Polysphincta* genus-group) associated with *Cyclosa* spp. (*Araneae*, *Araneidae*) across the Palaearctic.** *Zoologischer Anzeiger.* **267**:8-14.
- Akiyama, M., Abraham, C. (2017) **Comparative cost-benefit analysis of tele-homecare for community-dwelling elderly in Japan: Non-Government versus Government Supported Funding Models.** *Int J Med Inform.* **104**:1-9.
- Malay, A., Arakawa, K., Numata, K. (2017) **Analysis of repetitive amino acid motifs reveals the essential features of spider dragline silk proteins.** *PLoS One.* **12**(8):e0183397.
- Jeelani, G., Sato, D., Soga, T., Nozaki, T. (2017) **Genetic, metabolomic and transcriptomic analyses of the de novo L-cysteine biosynthetic pathway in the enteric protozoan parasite *Entamoeba histolytica*.** *Sci. Rep.* **7**(1):15649.
- Sugito, N., Taniguchi, K., Kuranaga, Y., Ohishi, M., Soga, T., Ito, Y., Miyachi, M., Kikuchi, K., Hosoi, H., Akao, Y. (2017) **Cancer-Specific Energy Metabolism in Rhabdomyosarcoma Cells Is Regulated by MicroRNA.** *Nucleic Acid Ther.* **27**(6):365-377.
- Tamaki, S., Tomita, M., Suzuki, H. and Kanai, A. (2018) **Systematic analysis of the binding surfaces between tRNAs and their respective aminoacyl tRNA synthetase based on structural and evolutionary data.** *Front Genet.* **8**:227.
- Fujishima, K., K. M. Wang, J. A. Palmer, N. Abe, K. Nakahigashi, D. Endy, and L. J. Rothschild. (2018) **Reconstruction of cysteine biosynthesis using engineered cysteine-free enzymes.** *Sci Rep.* **8**(1):1776.
- Izuta, Y., Imada, T., Hisamura, R., Oonishi, E., Nakamura, S., Inagaki, E., Ito, M., Soga, T., Tsubota, K. (2018) **Ketone body 3-hydroxybutyrate mimics calorie restriction via the Nrf2 activator, fumarate, in the retina.** *Aging Cell.* **17**(1):e12699.
- Stec, D., Arakawa, K., Michalczyk, Ł. (2018) **An integrative description of *Macrobiotus shonaicus* sp. nov. (Tardigrada: Macrobiotidae) from Japan with notes on its phylogenetic position within the hufelandi group.** *PLoS One.* **13**(2):e0192210.
- Kim, S., Matsumoto, T., Kagawa, H., Nakamura, M., Hirohata, R., Ueno, A., Ohishi, M., Sakuma, T., Soga, T., Yamamoto, T., Woltjen, K. (2018) **Microhomology-assisted scarless genome editing in human iPSCs.** *Nat Commun.* **9**(1):939.
- Kaneko, S., Nakahama, M., Fukushima, H., Asano, S., Miyazaki, Y., Aizawa, Y., and Itaya, M. (2018) **DNA synthesis by fragment assembly using extra-cellular DNA delivered by artificial controlled horizontal transfer.** *J. Biochem.* **163**(4):305-312.



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