

KEIO IAB RESEARCH DIGEST

www.iab.keio.ac.jp

VOL
17

AUTUMN
2021

RESEARCH HIGHLIGHT

- »クマムシの発生メカニズム理解に向けて
- »オオミノガのゲノム解明
- »抗がん剤の効果を飛躍的に高めるタンパク質 SLFN11 の新機能を発見
- »クマムシが住むコケの中のミクロな世界を覗きみる
- »遺伝子発現データから乳がん転移を予測する手法を開発
- »LC-MS/MS と CE-MS/MS を併用したジペプチドの一斉分析法の開発

RESEARCHER INTERVIEW

第 22 回 北島正二郎 特任講師 (腫瘍生物学・実験病理学)
新しい切り口からがん治療の創薬を可能にするために

第 23 回 若山正隆 特任講師 (植物科学・メタボロミクス・分析化学)
メタボローム解析を活かし、食品・農林水産業の発展のために

クマムシの発生メカニズム理解に向けて

クマムシの孵化や脱皮に関わる遺伝子が機能することを発見

Yoshida Y, Sugiura K, Tomita M, Matsumoto M, Arakawa K, **Comparison of the transcriptomes of two tardigrades with different hatching coordination**, *BMC Developmental Biology*, (2019).

DOI: 10.1186/s12861-019-0205-9

クマムシは脱皮動物に属し、陸上のコケから海底まで様々な水和環境で生息する。もちろん産卵・孵化・成長を含む一生をその環境で過ごす。クマムシの種類によっては乾燥しやすい場所で生き続けるものもいる。このクマムシは水を失うと乾眠と呼ばれる仮死状態に入ることができ、吸水に伴って生命活動を再開することができる数少ない生き物として名高く、生息環境に適応した成長過程を経ていないのではないかと仮説が立てられていた。

そこで、慶應義塾大学大学院政策・メディア研究科博士課程（当時）の吉田祐貴氏と荒川和晴准教授らは慶應義塾大学大学院理工学研究科の松本緑准教授らとともに、乾燥しやすい陸上のコケに生息するヨコヅナクマムシ (*Ramazzottius varieornatus*) と湖底から単離されたエグゼンプラリスヤマクマムシ (*Hypsibius exemplaris*) の二種に着目した。これら

の二種は異なる生息環境に由来する乾眠能力の違いを持つことを吉田氏らが既に報告しており (Yoshida, *et al.*, 2017), この生息環境の違いが生物普遍的な生命現象である卵の発生にも影響しうると考えられた。まず吉田氏はこの二種の卵が孵化するまでの期間に違いがあるということを確認した。次にこの二種のクマムシの卵が孵化する際的全遺伝子の発現量をもとにバイオインフォマティクス解析を行った結果、昆虫でよく研究されている脱皮に関わる遺伝子群が孵化に寄与している可能性を見出した。さらに、吉田氏はこれら脱皮経路で働く遺伝子の阻害剤や促進薬を用いることでエグゼンプラリスヤマクマムシの孵化までの期間を変化させることができることを見つけた。

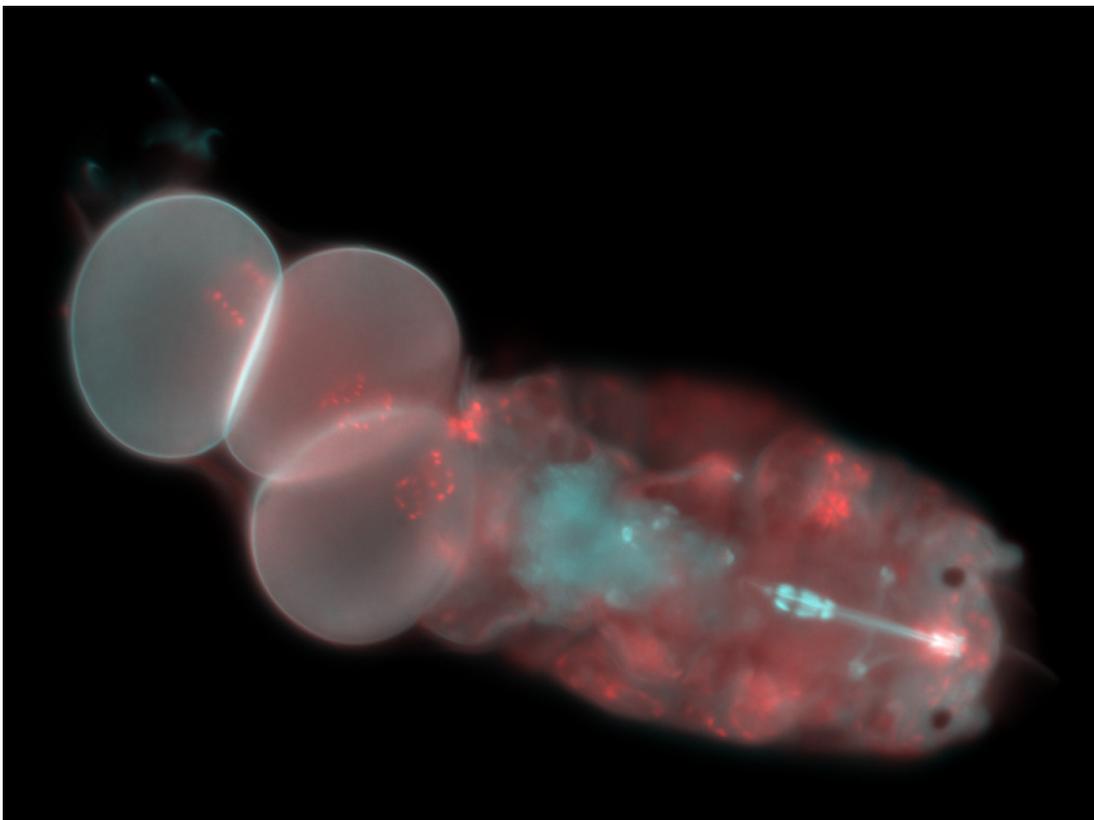
これまでクマムシの発生学は動物的な解析を中心に進められてきた中、本研究では近年目まぐるしい発展を見せるシー

ケンス技術やその解析手法をクマムシに適用することで、初めてクマムシの発生に大きく関わる因子の網羅的な解析に成功し、さらに実際にクマムシの孵化のタイミングを制御できる可能性を示した。世界で初めてクマムシの発生の網羅的・定量的解析となるこの研究によって得られたデータは、今後クマムシの発生を理解するのに大きく貢献すると考えられる。

吉田氏は「クマムシの発生という極めてニッチな生命現象にも他の生物でよく研究されている遺伝子が用いられていることに驚きました。今後この研究をもとにクマムシの発生について明らかになってくれれば嬉しいです。」と展望した。

初出：21年3月22日

編集：安在麻貴子



図：脱皮殻に産卵する *Hypsibius exemplaris* の母親。産み落とされた卵ではすでに染色体が分離を始め、体細胞分裂が進行している。赤：各染色、青：自家蛍光。
(撮影：杉浦健太)

オオミノガのゲノム解明

ミノムシが魅せる糸の強さに関する遺伝子配列の特性を発見

Kono N, Nakamura H, Ohtoshi R, Tomita M, Numata K, Arakawa K, **The bagworm genome reveals a unique fibroin gene that provides high tensile strength**, *Communications Biology*, (2019).

DOI: 10.1038/s42003-019-0412-8

糸は非常に多くの節足動物で使われている生体材料であり、様々なシーンで使われている。その広い用途は糸が多様な物性を実現していることに由来し、また全てタンパク素材であることから人間社会の未来を担うバイオマテリアルとして広く注目を集めている。特に日本ではカイコ（カイコガ）の繭に使われているシルクに馴染みが深く、養蚕業として産業の発展に大きく貢献してきた。独特なミノに身を包み木の枝に糸を使ってぶら下がるミノムシ（ミノガ）もカイコ同様に鱗翅目に属する仲間、糸で繭を形成することが知られている。特にミノムシは自重を糸だけで支えていることから、その物性にはクモ糸のような強さが期待されてきた。

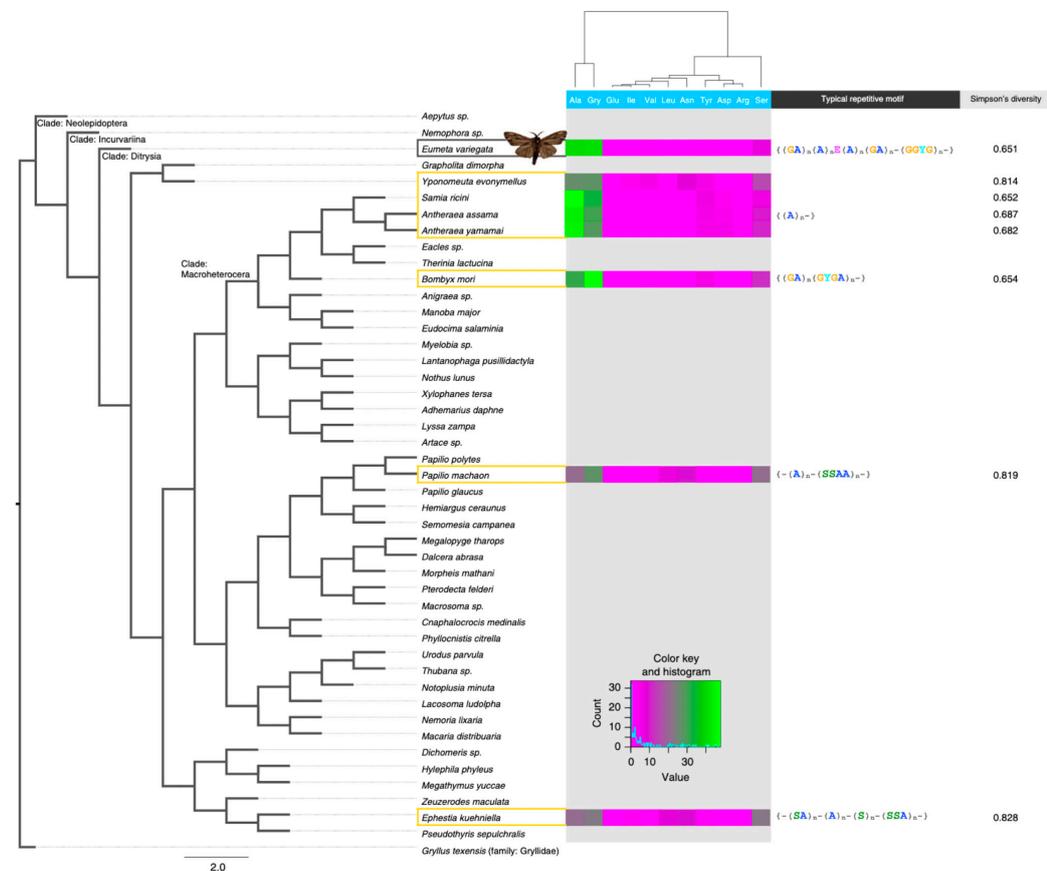
そこで、慶應義塾大学先端生命科学研究所の河野暢明特任講師らは、ミノガの

中でも個体サイズが大きいオオミノガとその糸を採取し、まず糸の物性を測定した。すると、カイコガや野生のカイコの仲間であるヤママユガの糸よりも強靱であることが確認された。一方で、クモ糸に匹敵する強さも噂されていたが、実際にはクモ糸に遠く及ばず、どんなに多く見積もっても半分程度の強さしかなかった。次に、その強靱さがどのような構造に由来するかを明らかにするため、長鎖DNA解析用のナノポアシーケンサー（Oxford Nanopore Technologies社、英国）を用い、ヒトゲノムの1/5以上にも及ぶオオミノガの全ゲノム解析を行った。そうして得られたゲノム情報からバイオインフォマティクス解析をおこない、約20Kbと非常に大きなオオミノガの糸遺伝子の全貌を掴むことに成功した。その結果、オオミノガの糸遺伝子に

はこれまで他の鱗翅目では見られてこなかった特別な配列パターンが含まれていることが発見された。特に興味深い点は、この配列が完全にユニークなものというわけではなく、カイコガやヤママユガの糸遺伝子が特異的に持っている特徴を掛け合わせたハイブリッド様構造であった点である。糸の強靱さがモチーフの有無に応じて強くなっていることから、この配列構造がオオミノガ糸の強靱さの源泉であるという可能性を示すことに成功した。

これまでミノガの糸に関する研究はほとんどされてこなかったが、シーケンス技術やバイオインフォマティクスの発展により、分子レベルのアプローチのハードルが下がり、本研究によって世界で初めてクモ以外の糸で強靱さをゲノムレベルの比較解析で明らかにすることに成功した。河野特任講師は、「これまで類推で議論されてきたオオミノガの糸に関して、その物性や分子構造を定量的に議論できてよかったです。配列と物性の関係性理解は今後の高機能タンパク質の研究開発に大きく貢献することになるのではないのでしょうか。」と期待を寄せている。

初出：21年2月16日
編集：安在麻貴子



図：鱗翅目の系統樹と糸遺伝子の構造。カイコガ (*Bombyx mori*) は Gly, ヤママユガ (*Antheraea yamamai*) は Ala のアミノ酸がそれぞれ多いが、オオミノガ (*Eumeta variegata*) はその両方が多い。

©2021 Institute for Advanced Biosciences, Keio University

抗がん剤の効果を飛躍的に高める タンパク質 SLFN11 の新機能を発見

大規模なクロマチンリモデリングによって「最初期遺伝子」の転写を制御

Murai J, Zhang H, Pongor L, Tang SW, Jo U, Moribe F, Ma Y, Tomita M, Pommier Y, **Chromatin remodeling and immediate early gene activation by SLFN11 in response to replication stress**, *Cell report*, (2020).

DOI: 10.1016/j.celrep.2020.02.117

抗がん剤のうち、その薬剤の構造にプラチナを含む白金製剤（シスプラチン、カルボプラチンなど）は、DNAに傷をつけて細胞死を誘導するのでDNA障害型抗がん剤と呼ばれ、約50年前から現在に至るまでがん治療の最前線で使用されつづけている。がん細胞は異常な増殖を繰り返すため、この種類の抗がん剤は正常細胞に比べ複製が盛んな全てのがん細胞に対する選択的効果が期待される。一方、現実的には抗がん剤の効果は一定ではないし、正常細胞をも攻撃してしまうために強い副作用（骨髄抑制、消化器障害、脱毛）を伴う。そこで、投与前にDNA障害型抗がん剤の効果を予測することができれば、医学の進歩によりがん治療の選択肢は増えているので、効果が低い場合には最初から別の治療法を提供することも可能になる。しかしながら、そのような抗がん剤の効果予測のためのバイオマーカーは未だ存在しない。

SLFN11 (Schlafen 11, シュラーフェンイレブン) は、DNA障害型抗がん剤や最近日本でも承認されたPARP (Poly (ADP-ribose) polymerase) 阻害剤の抗がん効果を飛躍的に高めるタンパク質として、近年注目を浴びている。端的に言えば、SLFN11の発現量が高いがん細胞はこれらの薬剤に良く効くので、効果予測バイオマーカーと成りうるのである。また、患者由来のがん細胞株の半数はSLFN11の発現が高く、一方で残りの半分はほとんど発現しないという二極化した分布を示すため、汎用性の高さも期待できる。SLFN11が抗がん剤の効果を高めるメカニズムについては、SLFN11が抗がん剤の投与下においてクロマチン (DNAとタンパク質の複合体) に結合し、DNA複製を永続的に停止させることで細胞死を誘導することを慶應義塾大学先端生命科学研究所の村井特任准教授がこれまでに報告していた。しかしながら、SLFN11がクロマチン上で、どのような機能を持つかについては不明な点が多かった。そこで、村

井氏らは、ATAC-Seqという手法を用いてSLFN11が抗がん剤の投与下において実際にどのようなクロマチンへの構造変化を起こしているのかを解析した。ATAC-Seqは、トランスポゾンを用いてオープンなクロマチン領域に対してタグ付けし、これを超並列DNAシーケンサーで解析することで、オープンなクロマチン領域、すなわち緩んだクロマチン領域を網羅的に同定できる技術である。その結果、SLFN11は遺伝子プロモーター領域のクロマチン構造を変化させる (緩ませる) ことを発見し、加えてRNA-Seqによって、最初期遺伝子 (immediate early genes) と呼ばれる、ストレス応答や免疫反応後に即時発現誘導される遺伝子群の発現が数倍から数十倍に高まることが明らかとなった。これまで、最初期遺伝子は外部刺激を加えてから1時間以内に発現上昇のピークを迎えることが知られていたが、今回発見したSLFN11が介在する経路ではクロマチンの緩みと並行して数時間かけて起こるため、従来の刺激応答とは異なると考えられた。SLFN11に点変異を入れるとクロマチンの緩みや最初期遺伝子群の活性化が起こらなくなり、抗がん剤の効

果を増強する作用も打ち消されるため、これらの現象はすべてSLFN11単独の作用によって引き起こされていると言えた。

本研究により、抗がん剤の効果を飛躍的に高めるSLFN11が、抗がん剤の投与下で起こす生命現象の一端が明らかとなった。村井氏は「SLFN11の機能は、これまで知られていたどの遺伝子の機能とも似ておらず、とても興味深い。SLFN11が白金製剤やPARP阻害剤などの抗がん効果を高めるメカニズムを更に詳細に解析し、これからのがん治療に応用したい」と語った。また、「SLFN11が抗がん剤の感受性を高めることは、細胞レベル、マウスモデルで明らかとなっているが、臨床検体を用いて検討した報告は限られており、今後は、臨床検体を用いたエビデンスを蓄積することが必要で、SLFN11の解析が有用ながん種を特定し、バイオマーカーとして使うための閾値の設定などを、国内の共同研究者と共に確立していきたい」と村井氏は展望している。

初出: 20年6月30日

編集: 安在麻貴子

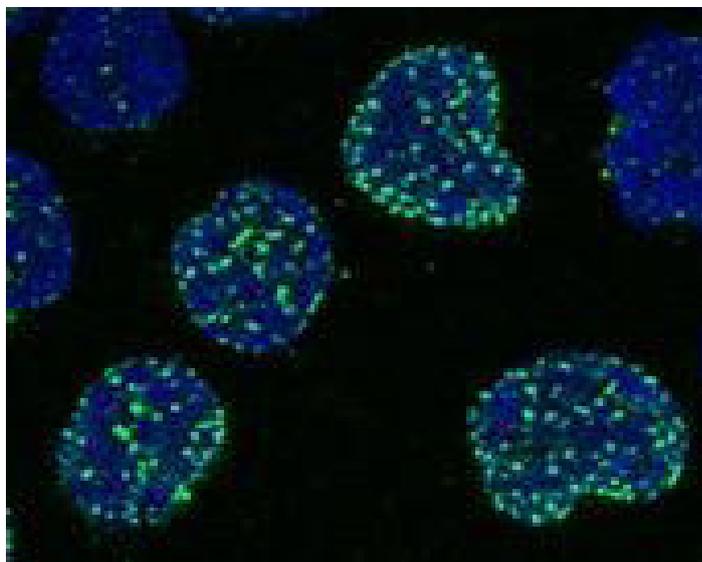


図: ヒト細胞の蛍光免疫染色による像。DNA障害型抗がん剤 (カルボプラチン) の投与によって、SLFN11 (緑) がクロマチン (青) 上に集積すると、抗がん剤の効果が飛躍的に高まる。この時SLFN11は、DNA複製を停止させ、クロマチンを緩め、最初期遺伝子群の発現を高めている。

クマムシが住むコケの中のミクロな世界を覗きみる

メタバーコーディングで真核生物と細菌のコミュニティを網羅的に解析

Arakawa K, *Simultaneous metabarcoding of eukaryotes and prokaryotes to elucidate the community structures within tardigrade microhabitats*, *Diversity*, (2020).

DOI: 10.3390/d12030110

水が沸騰するほどの高温や絶対零度までの低温、真空から数万気圧の圧力、さらにはヒトの致死量の数千倍もの放射線にも耐えることができる「地上最強」の生物クマムシは、意外にも私たちの身近な場所に暮らしている。誰でも身の回りの道端の乾いたコケに彼女らを見つけることができるが、クマムシは体長数百マイクロンと小さいため、顕微鏡でないと容易には観察できない。クマムシがいそうなコケを採取してきて、水に浸して顕微鏡で覗くと、コケにはクマムシだけでなく、ワムシやセンチュウ、ダニやトビムシなど、さまざまなミクロの生命がはびこっているさまが露わになる。しかし、ミクロの世界では、顕微鏡では簡単には見えない細菌やカビ、単細胞真核生物なども多数生息している。普段わたしたちは環境中の微生物を気にすることはないが、クマムシにとっての微生物は私たちにとってのビー玉ほどの大きさがあり、無視できない。しかも、クマムシの中にはこれら微生物を食べているものもいるかもしれない。では、どのようにすればコケの中のミクロな生態系を全て覗きみることができるだろうか。

そこで慶應義塾大学先端生命科学研究所の荒川和晴准教授は、メタバーコーディングによってこのミクロな生態系を観測することを試みた。生物の中には、非常によく保存されながらも、種ごとに少しずつ違いがあり、まるでバーコードのようにその部分を読み取れば生物種を同定可能な遺伝子配列が存在する。これをDNAバーコードと呼び、真核生物全般では18S rRNA、動物ではCOI、細菌では16S rRNAなどが一般的に用いられる。荒川准教授は、コケを丸ごとすりつぶして中に含まれる生物のDNAを全て抽出後、真核生物用に18S rRNAを、細菌用に16S rRNAをバーコードとしてPCR増幅し、これらを丸ごと超並列DNAシーケンサーで解析することで、どのような生き物がどれくらいいるのか、を網羅的に明らかにすることを

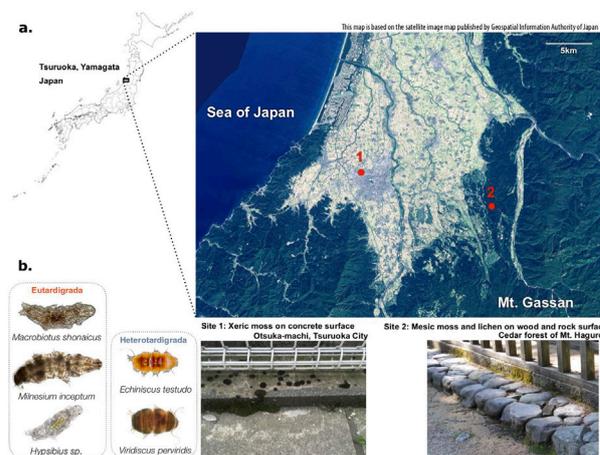
考えた。この時、邪魔になるのがコケ自体のDNAである。コケを丸ごとすりつぶしているのに、そのままでは得られるバーコードがほとんど全てコケとコケのミトコンドリア由来になってしまう。そこで、荒川准教授は、ペプチド核酸を用いるトリックを用意した。ペプチド核酸は、DNAと類似した構造を持ちDNAに結合できるものの、ペプチド結合によって繋がれているため、PCR反応では増幅されない。増幅されないばかりか、そのDNA結合能力によって、類似のDNA配列のPCR増幅を抑えることができる。よって、コケの18S rRNAとミトコンドリア16S rRNAに対応するペプチド核酸を用いることで、コケ以外のバーコードだけを増幅することが可能になるのである。

このメタバーコーディングのアプローチによって、荒川准教授は鶴岡市内市街地と、羽黒山麓の杉林からそれぞれ48個のコケを解析した。その結果、市街地の乾いたコケからは多くのクマムシが見つかったのに対し、湿潤な林の中のコケからはクマムシがほとんどみつからなかった。また、見つかったクマムシは顕微鏡観察で発見されたクマムシと種類や量が概ね一致しており、顕微鏡を用いないメタバーコーディングの手法でも正確

かつ網羅的にコケの中の生態系を観察しうることが確認された。市街地の乾いたコケは生物の多様性が低く、クマムシ以外の真核生物に乏しく、クマムシ同様乾燥耐性を持つことが知られているシアノバクテリアが多く存在していた。一方、林のコケはカビなどの真菌が多く、多様な細菌が生息していた。このことは、クマムシは少なくともこの二箇所では乾いた環境を好み、常時乾くことの多い環境にあるコケに住む生物は、クマムシ以外にも乾燥耐性を持つことを示唆している。

今回はまずはメタバーコーディングの手法がミクロな生態系の観察に使えると示せたことが一番の成果であったが、同時に網羅的な解析によって、いくつかの生物間の相互関係 - ある生物がいるときには他のある生物もいる、あるいはその逆の排他関係 - も示すことができた。「メタバーコーディングというあらたな『メガネ』を手に入れたことで、これまで直接『見えない』ことで研究が進んで来なかったミクロの生態系を研究できるようになりました。自然界でのクマムシたちの日常を今後より深く観察していきたいと思います」と荒川准教授は展望を語った。

初出:20年6月12日



図：a. コケの採取地、鶴岡市内と羽黒山麓の杉林でそれぞれ48個のコケを採取した。b. 市街地のコケからは、シウナイチョウメイムシ、オニクマムシ、ヤマクマムシ、ヨロイトゲクマムシ、ニホントゲクマムシの5種が顕微鏡観察で見つかった。

遺伝子発現データから乳がん転移を予測する手法を開発

変数選択によって汎化性能を大幅に向上

Hikichi S, Sugimoto M. and Tomita M. **Correlation-centred variable selection of a gene expression signature to predict breast cancer metastasis**, *Scientific Reports*, (2020).
DOI: 10.1038/s41598-020-64870-z.

乳がんは世界中の女性の間で最も一般的ながんである。がんの治療効果や予後の予測を行う研究として、数万個の遺伝子の mRNA を同時に測定するマイクロアレイデータなどを使用し、複数の遺伝子の発現情報の組み合わせを用いるものがこれまでに数多く報告されてきた。乳がんでは、手術によって切除された腫瘍組織の一部を用いて 70 遺伝子の発現量から乳がんの再発リスクを予測する "MammaPrint" や、がん組織の 21 遺伝子の発現を調べることで化学療法の効果や予後を分析する "Oncotype DX" などの商用の検査に活用されている。これらの検査では多数の遺伝子を使うものが多いが、要素数が多いと限定された条件の精度が高くなるものの、その条件に特化した学習をしてしまうため、条件が変わった場合の予測性能（汎化性能）が低くなる傾向がある。よって、できるだけ少ない遺伝子で高精度・高汎用性で予測することが望まれる。

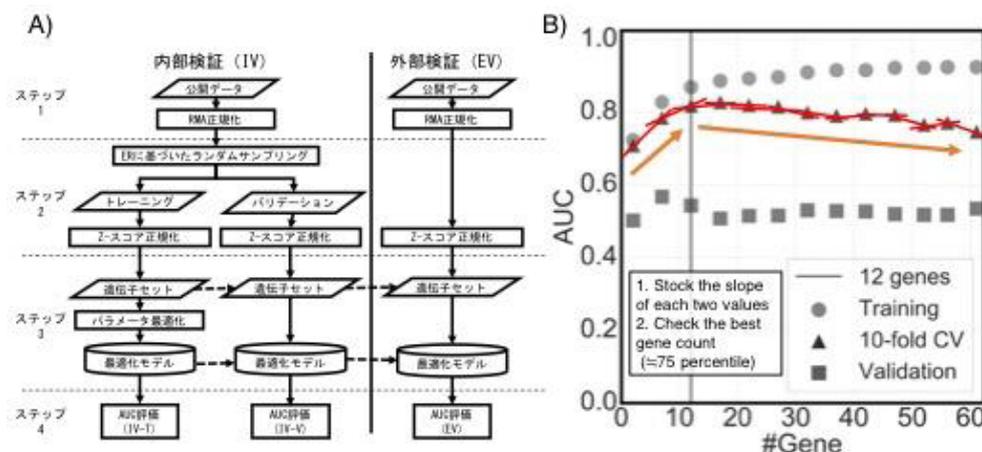
そこで、慶應義塾大学大学院政策・メディア研究科博士課程、日本学術振興会特別研究員（当時）の引地志織氏は、高い予測能力と汎化能力の両方を備えた最小限の遺伝子セットを選択するために、分散拡大係数 (VIF) を利用した独自の手法で遺伝子発現データの解析に取り組んだ。まず、乳がん組織のマイクロアレイデータを利用し、リンパ節陰性乳が

んの患者の転移で変動のある遺伝子を選定により抽出後、変動量によってランク化し、上位のものをサポートベクターマシンによる再帰的特徴消去 (SVM-RFE) によって選択した。続いて、これら候補を分散拡大係数 (VIF) によって独立な最小セットに絞り込み、特徴遺伝子を抽出した。さらに、これらの遺伝子数において汎化性能を目的関数として交差検証によって絞り込み、最終的に 12 遺伝子に落とし込んだ。先行研究 (Wang et al., 2005) は同じデータ (22283 遺伝子) を用いて、多重コジスティック回帰によって 76 遺伝子を抽出したことを考えると、大幅に絞り込みが加えられていることがわかる。Wang らの手法は学習データにおいては高い予測性能を持つものの、検証データにおいては 12 遺伝子を用いた本研究の手法が有意に予測性能において上回った。同様に、異なるデータセットを用いた検証においても、本研究の学習手法の方が、予測性能が高く、汎化性能の向上が示された。一方、どのような遺伝子が選択されたのかを遺伝子の機能分類である Gene Ontology を用いて解析したところ、Wang らの学習結果のうち、「オルガネラ構築」に関わる遺伝子が選択的に濃縮された結果がこの 12 遺伝子であり、生物機能的にも合理的な遺伝子が抽出されてきた可能性がある。引地氏が開発した手法により、

既存の商用検査である MammaPrint や Oncotype DX で利用されている遺伝子よりも少ない変数で、高精度・高汎用性で 5 年以内の転移を予測することが可能となった。これは、新たに得られたデータの特徴選択を行う際の実用性を考える上で重要な特徴であり、引地氏が提案するアプローチは乳がん患者の治療に貢献できると期待される。

引地氏は「本研究はがん診断における転移を予測するバイオマーカー探索の研究として有用であると考えており、今後も精力的に研究に取り組んでいきたいです。また、生命科学（分子生物学、バイオインフォマティクス）と情報工学（Semantic Computing, Data Mining）の両観点からの研究経験を生かし、個別化医療に関する医学・生命科学データの分析手法を提案できる研究者を目指します。」と語った。

初出：20 年 7 月 31 日
編集：安在麻貴子



図：リンパ節陰性乳がんの 5 年以内の転移を予測する遺伝子選択方式 (相関中心変数選択方法)。A) 遺伝子セット同定のためのフローチャート、B) 遺伝子数に着目した 3 つのデータセットの予測性能と最適遺伝子数決定方法

LC-MS/MS と CE-MS/MS を併用したジペプチドの一斉分析法の開発

食品中の機能性成分や疾患バイオマーカーの探索に向けた新技術

Ozawa H, Hirayama A, Ishikawa T, Kudo R, Maruyama M, Shoji F, Doke T, Ishimoto T, Maruyama S, Soga T, Tomita M, **Comprehensive dipeptide profiling and quantitation by capillary electrophoresis and liquid chromatography coupled with tandem mass spectrometry**, *Analytical chemistry*, (2020).

DOI: 10.1021/acs.analchem.0c01258

ジペプチドとは、2つのアミノ酸がペプチド結合でつながった化合物であり、アミノ酸とは異なる物理的特性や機能を有するためにポストアミノ酸として近年注目を集めている。ジペプチドの中には生理活性を有するものや疾患バイオマーカー（病気の指標になる代謝物）として利用されているものもあり、さらには醤油や味噌などの発酵食品中の機能性成分としても良く知られている。例えば人工甘味料として有名なアスパルテームは、フェニルアラニンとアスパラギン酸という二つのアミノ酸が繋がったジペプチドのメチルエステルで、砂糖の約200倍の甘みがあることから低カロリーの代替品として活用されている。しかしながら、ジペプチドは400種類以上と膨大であり、またアミノ酸の結合順序が逆になった異性体が存在するため、既存の方法では多くのジペプチドを一斉分析するのは困難であった。

そこで、慶應義塾大学大学院政策・メディア研究科博士課程の小澤仁嗣氏、特任講師の平山明由氏は、液体クロマトグラフィー・タンデム質量分析法（LC-MS/MS）とキャピラリー電気泳動・タンデム質量分析法（CE-MS/MS）を併用してジペプチドを一斉分析する方法の開発を行った。化学的に不安定なシステムを除く361種類のジペプチドに対し、液体クロマトグラフィーに用いるカラムの種類やキャピラリー電気泳動に用いる泳動液の種類、pH（水素イオン濃度）を詳細に検討し、各異性体が効率よく分離する条件を決定した。また、各異性体の分離に関しては（図1）、例えば、イソロイシン（I）、ロイシン（L）から構成されるジペプチドはCE-MS/MSでは分離が不十分であるのに対し、LC-MS/MSでは4つの異性体が完全に分離できた。一方、リジン（K）、グリシン（G）、グルタミン（Q）から構成されるジペプチドは、LC-MS/MSでは全く分離しないのに対し、CE-MS/MSでは完全分離が可能であった。このように、各異性体の測定方法について検討した結果、最終

的に335種類（約93%）のジペプチドについて、その異性体の影響を受けず単独で検出することが可能であることがわかった。さらに、検出限界が0.088~83.1 nMと低いため、誘導体化試薬と反応させて特定のジペプチドの感度を上げなくてもジペプチドを検出可能であり、また、回収率にも問題が無いことから、高精度でジペプチドの一斉分析を行うことが可能である。

さらに、小澤氏は本分析法を通常食と高脂肪食を与えたマウスの肝組織の分析に適用した（図2）。その結果、236種類のジペプチドのピークの検出に成功した。また、検出されたジペプチドについて主成分分析を行った結果、通常食と高脂肪食のグループが第1主成分で分けられることがわかった。また、ボルケーノプロットを調べると、29種類のジペ

チドの量が有意に高脂肪食負荷マウスの肝組織中で減少しており、有意に増加していたジペプチドは1つもないことがわかった。高脂肪食を多く摂取すると、体内で活性酸素種が多く産生されることが知られており、減少したジペプチドの一部はこれらの消去に使われた可能性が示唆された。

今回開発したジペプチドの一斉分析法は、食品中の機能性成分や疾患バイオマーカーの探索など、今後さまざまな分野への応用が期待されている。小澤氏は「網羅的な代謝物の解析を行うメタボロミクスの分野に新たな基盤技術を築くことができたのではないかと思います。」と語った。

初出: 20年7月27日

編集: 安在麻貴子

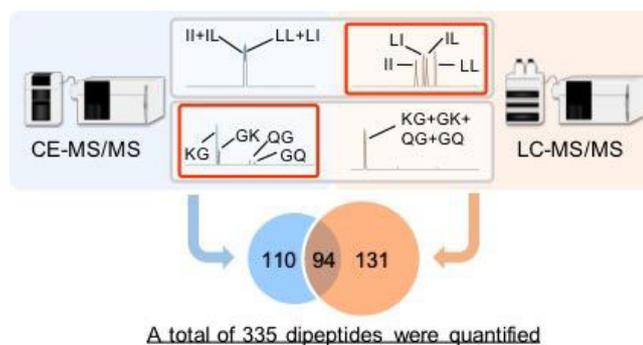


図1: 本研究で開発したジペプチドの一斉分析法における構造異性体の分離

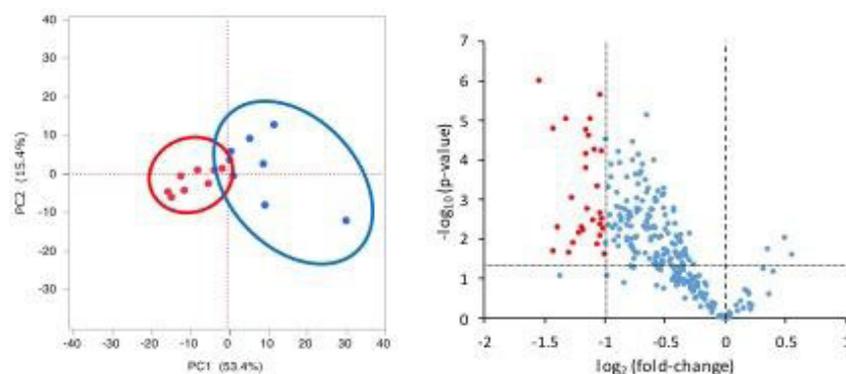


図2: 通常食（左図、青）と高脂肪食（左図、赤）を与えた場合のマウスの肝臓中のジペプチドの主成分分析結果（左図）とボルケーノプロット（右図）



特任講師

北島 正二郎

Project Assistant Professor
Shojiro Kitajima

専門：腫瘍生物学・実験病理学

ひらめきの地、鶴岡からがん治療を変える発見をしたい

ー現在はどのような研究テーマに取り組んでいますか？

主に二つあります。一つ目が、慶應義塾大学先端生命科学研究所（以降 IAB）に来てから取り組んでいる、「代謝物質による細胞機能の制御とそのメカニズムの解明」です。ここ10年くらいで代謝物質が細胞の機能を積極的に制御する、ということが徐々に分かってきました。一方で、そのような論文はまだまだ散発的で、全容は解明されていません。そこで IAB の曽我朋義教授と一緒に、どのような代謝物質が、どのように細胞を制御するのか、そしてそれが治療ターゲットとなりうるのか、ということを網羅的に調べています。IAB の主力であるメタボローム解析を曽我教授が開発して20年近くになります。その間の膨大なデータの蓄積がありますので、まずそちらのデータ解析からがんの制御と関連のある代謝物質を探索します。がんをはじめとする種々の病態において特異的に量の増減が見られる代謝物質を絞り込み、実際に実験系で細胞に投与することで変化が見られる物質をスクリーニングし、さらに増殖などに変化があれば、どういう分子メカニズムが働いているかを調べていきます。この成果は、がん細胞が増殖するために好んで利用している物質や代謝経路を明らかにして、それらを薬剤で狙い撃ちするという化学療法につながります。

二つ目は「がん幹細胞の分化誘導による新規治療法の開発」です。がん幹細胞に関する研究は、IAB に来る前からのテーマとして10年ほど携わっているのですが、がん組織の中にはがん幹細胞という未分化な悪性細胞があり、がんの発生や増殖に重要な役割を果たすだけでなく、転移や薬剤耐性、そして再発にも関わるということが知られています。これらを何とかしてやっつけたいという想いがあります。がん幹細胞の一番代表的な悪い性質は薬剤耐性なのですが、分化させてしまえば抗がん剤が効きやすくなるので、一方で分化させつつ、他方で抗がん剤によって叩くという薬剤の組み合わせを最終的に見つけていきたいと思っています。正常な幹細胞である ES 細胞を分化させる薬剤を試したところ、がん幹細胞をも分化させる作用があることが分かり、さらにそのようにして分化させた細胞に対し非常に効きやすい薬剤もあるという現象まで分かってきました。現在は、その薬剤がどうしてがん幹細胞を分化させるのか、そしてなぜ分化した細胞は第2の薬が効きやすいのか、という分子メカニズムを突き詰めているところです。

ー研究のポリシーは何ですか？

ベーシックサイエンス（基礎研究）という軸足が一つと、もう一つはどこまでいってもがん研究・医学研究であるということです。私は1999年に実験を始めて以来ずっとがん研究をしております。周辺分野にも興味を持ちつつも、軸足は常にがんにおいており、この先もこの軸足から離れるつもりはありません。とは言っても、私は患者さんを診るわけではなく、先ほど新しい治療法のお話もしましたが、それがすぐに製薬会社で医薬品になるというわけでもありません。私はあくまでベーシックサイエンスをやっているわけです。ベーシックサイエンスは基本的に面白ければなんでもありの世界ですし、医学というのは極端に言えば病気が治ればなんでもいいんです。人類の歴史の中には、なぜか分からないけど治るからこの薬を飲んでおく、というのがいくらでもあって、冗談でブラックマジック（黒魔術）なんて言われてたりします。しかし、私はベーシックサイエンスと医学研究の、どちらか片方についてしまっただけはいけないと常に考えています。あくまで、メカニズムを科学的エビデンスに基づいて解明していきながら、最後はちゃんとがんを治すことに必ず持っていく。このように研究自体を組み立てるということを常に考えています。

ーがんに着目したきっかけは何でしょうか？

大学に入る前から「がんと闘う」ということを意識していました。私の父は歯科口腔外科という領域で、顎顔面や口腔内のがんを外科的に手術する臨床医だったので、最初のきっ



かけはそこかなと思っています。あるいは、小学生の頃祖父を胃がんで亡くしたり、ずっと一緒に育ってきた愛犬が乳がんで亡くなったり、そのような体験は今でも折に触れて思い出します。これらのことが原体験となっており、今でも自分が研究に向かうための原動力となっていると感じます。

一 影響を受けた人や出来事がありますか？

基礎研究に入った転機は、広島大学歯学部で勉強していた時、口腔病理学の先生が、がんの分子生物学について一から教えてくれたことです。それまでは父のように臨床医になり、手術をしてがんをとるという捉え方で、私もそうなるかと考えていましたが、そこで遺伝子とか、分子生物学的なアプローチでがんを治していくことができると学びました。もしかすると、目の前の一人の患者は治せないかもしれないけど、将来的に何十万人という人を治せる薬を見つけられるかもしれないという壮大な夢を感じました。また、生命現象のメカニズムが分子的に分かるというのはシンプルに面白いな、と思ったのが分子生物学研究を始めたきっかけです。あと影響を受けたのは、ポスドクトレーニングのために渡ったシンガポールの研究室のボス(故・Lorenz Poellinger 博士、シンガポール国立大学教授・カロリンスカ研究所教授[当時])です。彼はスウェーデン人なのですが、ただラボでガリガリと実験するだけでなく、研究も人生も楽しむという生き方やヨーロッパ的な研究者マインドを学びました。

一 鶴岡で研究をする意義は何でしょうか？

概念的な話になりますが、鶴岡には数字で表せない良さがあると思っています。私もシンガポールや広島、大阪にもおりましたので、物や人(研究者)も多く、移動も便利といった、数字で表現できる都会のアドバンテージというのは十分わかります。一方で、鶴岡で研究していて何がいいかと言うと、ラボの外へ出たときに「空気が美味しいな」と感じるんです。都会にいた時は空気の味なんて意識していないかったかもしれませんが、ずっと住んでいる人はあまり意識しないのかもしれませんが、鶴岡の良さって、そういうところだと思うんです。

私の好きな言葉に「脚下照顧(きゃっかしょうこ)」があります。仏教に関りが深い言葉なのですが、足元を照らして顧みよ、という意味です。本当に大事なことは足元にあると思うんです。日常生活や人との関わりであったり、周囲の環境であったり、自分の心の中をしっかりとみると、空気が美味しいと感じることに繋がっているんですね。日々の環境が人間をつくるのであって、研究者も人間である限り、私たちのアイデアやインスピレーションもそういうところから出てくると私は信じています。



一例を挙げると、私がなにかをひらめく瞬間はシャワーを浴びている時が多いです。机とノートに向かってガリガリと考えているときも、それはそれでロジカルに何かを組み立てていけるのですが、飛躍的な面白いアイデアが出るのは、そのあと家に帰ってシャワーを浴びている時など、そういう瞬間なんです。IAB の中では一所懸命研究や実験を行い、一歩外に出たときに緑や土の匂い、豊かな自然に包まれる。緊張と緩和と言いますが、いわゆる左脳的に集中した状態から、右脳の領域が刺激される時に、ひらめきの秘密があるんじゃないかなと思います。鶴岡はひらめきの土地なんだと思っています。

一 最後に今後の展望をお聞かせください。

自分の能力と、良い環境で、研究に邁進していきたいと思えます。具体的には、先にお話しした二つのプロジェクトを今後3年以内に形にし、その先へ発展させていくことです。

私が所属する研究施設は、広島大学から始まりシンガポールなど、ここで5つ目になります。いろいろな研究施設を渡り歩いて、良い環境もあればそうでないところもありました。大学3年生の時から始めて現在42歳になりますが、今は自分と周りの環境や、メンターの力など、様々な要素がうまく噛み合ってきているかなと思っています。例えば、若者は元気があるけれどお金がなくて、歳を取るとお金はあるけれど元気はない、といったパラドックスがあります。シンガポールの研究所は環境として非常に良かったのですが、10年前は自分の能力が足りずそれを活かしきれませんでした。その後いろいろ学び、IAB に来て良い環境で仲間と知り合い、これまでの失敗も含めて自分の培ってきた力というのがすごくマッチしてきたと思っています。今、このチャンスを掴み、花開くことができれば、と思っています。

もう一つは、バイオベンチャーに興味を持っています。ここはIAB 発のバイオベンチャーが多いです。もちろん研究とベンチャーというのは、私が学生の頃から動きが始まりましたが、あまり身近なものではありませんでした。IAB では廊下ですれ違う人たちがベンチャーをやっている、とても身近なところにあります。鶴岡での意義と関係するのですが、ごく個人的な親しい会話の中で、そういうことを教えてくれる環境は他では少ないと思います。チャンスがあれば私もチャレンジしたいなと思っています。

一 ありがとうございました。

2020年9月11日
インタビューア：安在麻貴子
撮影：岩井碩慶



特任講師

若山 正隆

Project Assistant Professor
Masataka Wakayama

専門：植物科学・メタボロミクス・分析化学

食品・農林水産の製造プロセスにおける物質変化をマップ化したい

—現在はどうのような研究テーマに取り組んでいますか？

食品や農作物に対してメタボローム解析を行う総合研究とその応用です。県が進める「山形県バイオクラスター形成促進事業・共同研究シーズ事業化支援助成事業」として、山形県内の地元企業等と多くの共同研究を行い、農林水産や食品産業など幅広く携わっています。これ以外にも山形県農業総合研究センターとのイネの登熟温度に関わるメカニズムの解明、県工業技術センターとのフルーツからの加工品開発と有効活用の研究、さらに県水産研究所とは魚の熟成評価などに取り組んでいます。

—どういったアプローチですか？

ターゲットによって異なる部分もありますが、現場のサンプリングは重視しています。現場に行ってようやく見えてくることも多く、共同研究先の企業等はその道のプロですので、どのような視点で何を見極めて何を求めているのか、を現場でしっかりインタビューしつつ理解を深めています。また結果・成果が期待されるので、事前に入念な打ち合わせを行い、実験系を組んでいます。我々が解析により明らかにした結果をもとに、加工技術を検討したり新たな商品開発に結びつけるように進めています。

—研究のポリシーは何ですか？

地元企業等との共同研究では、お互いWin-Winになるよう意識しています。個々の原理を明らかにするという研究者としての大事な軸を持ちつつ、研究としても価値があり、技術開発などの製品作りにも価値がある、お互いにメリットがある研究の形を目指しています。

—研究者になったきっかけは何ですか？

小学校2年生頃から、研究者になりたいと思っていました。科学者の伝記などを読んで育ち、科学者への漠然とした憧れというのを抱いていました。それから、自然現象に対する理解を求める先生に出会ったことです。自然現象や自然科学の解釈について教わり、サイエンス全般に興味を持ち、研究者の道へ進むきっかけになったと思います。現在取り組んでいる研究も比較的幅広い分野を扱っており、この研究スタイルが私には合っているのかなと思っています。





要なわけで、マップを「読める人」を増やしていくことにも、中核となって取り組んでいきたいと思います。

—ありがとうございました。

(2021年3月18日 インタビューア：安在麻貴子、
撮影：岩井碩慶)

—鶴岡で研究をする意義は何でしょうか？

私は埼玉県の比較的東京に近いところで育ちましたが、今思うと本当の意味で農林水産業での実情というか、何が求められているのかについてあまりよく分かっていませんでした。2013年に慶應義塾大学先端生命科学研究所に来て、地元企業の方と共同研究を進める中で、現場で求められているニーズや、核となる方々がどのような手法で農産物生産に取り組んでいるか、具体的な産業化のプロセスはどのようなものかを理解できるようになったことです。その上で、基礎研究という大事な部分を食品や農産物の現場にどう活かすか、そして現場を知ることのできた新しい視点を基礎研究に取り込むことができ、また我々研究者が行っていることを共同研究を通して理解してもらうことができる点も、鶴岡で研究する意義と同時に私のモチベーションの一つになっています。

—最後に今後の展望をお聞かせください。

メタボローム解析の表し方として、解析した代謝物のデータを"代謝マップ"と呼ばれる詳細な経路・地図に当てはめることをよく行います。このマップの表し方ですが、実際は食品の加工過程などでも示せるはずなのですが、その整備はまだ十分とはいえません。現在は食品の加工過程で動いている代謝物質についてひとつひとつ分析をかけて追っていくという段階なんです。食品加工の工程ごとに測定したメタボロームデータなどを見ると、現在地が変わっていくマップのようなものになっています。そのマップを元にどこを目指した方がよいか、もしくはルートをどう変えると最適か見えてくるものがあるので、まずはそれを完成させるということを目指しています。例えば、現在は当たり前のようにスマートフォンの中にマップのアプリが入っています。今では携帯1つで現在地が分かるようになっていますが、以前は紙の地図を使ってルートや周辺情報を得ていました。地図を作るにも、時代時代で変化があり、昔は現地を歩いて測量を行い、その後、空中写真での航空測量、今では人工衛星（GPSなど）で測量することが可能になりました。この地図が作られたプロセスのように、私たちは各段階のメタボロームデータを使って、食品や農作物など目指すものについての地図を作るということを進めています。地図があるから目的地までの行き方を変えたり、道路を通したりということができるように、食品においても目的に応じて製造法を改良できるようになるでしょう。今の地図アプリに至るような見方が食品などの製造過程にも出来ることを目標に昔からの地図作りの過程を辿っている段階です。また当分はマップの読図が必

NEWS HEADLINE 2021 Jan. - 2021 Jul.

慶應義塾大学先端生命科学研究所とSMBC日興証券が 先端科学技術活用に関する包括連携協定を締結

慶應義塾大学先端生命科学研究所（所長：富田 勝）とSMBC日興証券株式会社（代表取締役社長：近藤 雄一郎）は、先端科学技術を活用した社会課題の解決及び地域社会の発展に貢献することを目的とした包括連携協定を2021年2月25日に締結し、同日、オンライン記者会見が開催されました。

[<https://www.iab.keio.ac.jp/news-events/2021/02251313.html>](21.02.25)

慶大先端生命研と株式会社キュライオ 新規創薬事業を目指した共同研究を開始

慶應義塾大学先端生命科学研究所（山形県鶴岡市、所長 富田勝、以下「慶大先端生命研」と）と株式会社キュライオ（本社：東京都新宿区、代表取締役 CEO 中井基樹、以下「キュライオ社」）は、タンパク質の構造解析をベースに創薬候補となりうる新規生理活性物質の迅速な探索を目指し、共同研究契約を結びました。

[<https://www.iab.keio.ac.jp/news-events/2021/03121028.html>](21.03.12)

湯澤賢特任講師が第34回日本放線菌学会浜田賞を受賞

慶應義塾大学先端生命科学研究所（山形県鶴岡市、富田勝所長）の湯澤賢（ゆざわ・さとし）特任講師が、放線菌研究で優れた成果をあげた若手研究者を表彰する第34回日本放線菌学会浜田賞（研究奨励賞）を受賞しました。日本放線菌学会浜田賞（研究奨励賞）は、放線菌研究の進歩に寄与する優れた研究をなし、将来の発展を期待し得る満40歳以下の学会員に授与され、その功績を表彰するものです。今回、湯澤特任講師の「放線菌由来のポリケチド合成酵素の機能改変による非天然ポリケチドの生産に関する研究」が高く評価され、本賞の受賞に至りました。

[<https://www.iab.keio.ac.jp/news-events/2021/05121350.html>](21.05.12)

慶大先端生命研・早大OI機構 / 早稲田ビジネススクール・損保ジャパン イノベーション創出人材育成を目指した共同研究を開始

慶應義塾大学先端生命科学研究所（山形県鶴岡市、所長 富田勝、以下「慶大先端生命研」と）と早稲田大学オープンイノベーション戦略研究機構（OI機構）「科学技術と新事業創造リサーチ・ファクトリー」（担当教員 牧兼充、以下「早大牧ファクトリー」）、損害保険ジャパン株式会社（東京都新宿区、取締役社長 西澤敬二、以下「損保ジャパン」）は、鶴岡モデルに基づくイノベーション人材育成プログラムの開発にむけた調査・研究を行うことを目的とし、共同研究契約を締結しました。

[<https://www.iab.keio.ac.jp/news-events/2021/06090959.html>](21.06.09)

内閣府「地域バイオコミュニティ」に認定 鶴岡サイエンスパークを中心とする 鶴岡バイオコミュニティ

慶應義塾大学鶴岡タウンキャンパス先端生命科学研究所が中核となる鶴岡サイエンスパークが、内閣府による「地域バイオコミュニティ」の認定を受けました。HMT社やSpiber社などの慶應発バイオベンチャー5社に加え、サイエンスパーク内にある国立がん研究センターや理化学研究所などの研究機関が協力し、バイオテクノロジーによる循環型経済社会の実現を目指します。内閣府が重点拠点として認定した4つの地域バイオコミュニティの一つとなり、今後これらのコミュニティには国の施策がパッケージで動員され成長の後押しを受ける予定です。

[<https://www.iab.keio.ac.jp/news-events/2021/06251248.html>](21.06.25)

慶應義塾、国立がん研究センター、山形県、鶴岡市が第2期協定を締結

2021年7月7日（水）、学校法人慶應義塾、国立研究開発法人国立がん研究センター、山形県及び鶴岡市による第2期協定締結式が開催されました。協定締結式はオンラインで会場をつないで実施され、国立がん研究センター・中釜齊理事長、山形県・吉村美栄子知事、鶴岡市・皆川治市長、慶應義塾・伊藤公平塾長が出席し、協定書にサインを行いました。

[<https://www.iab.keio.ac.jp/news-events/2021/07071705.html>](21.07.07)

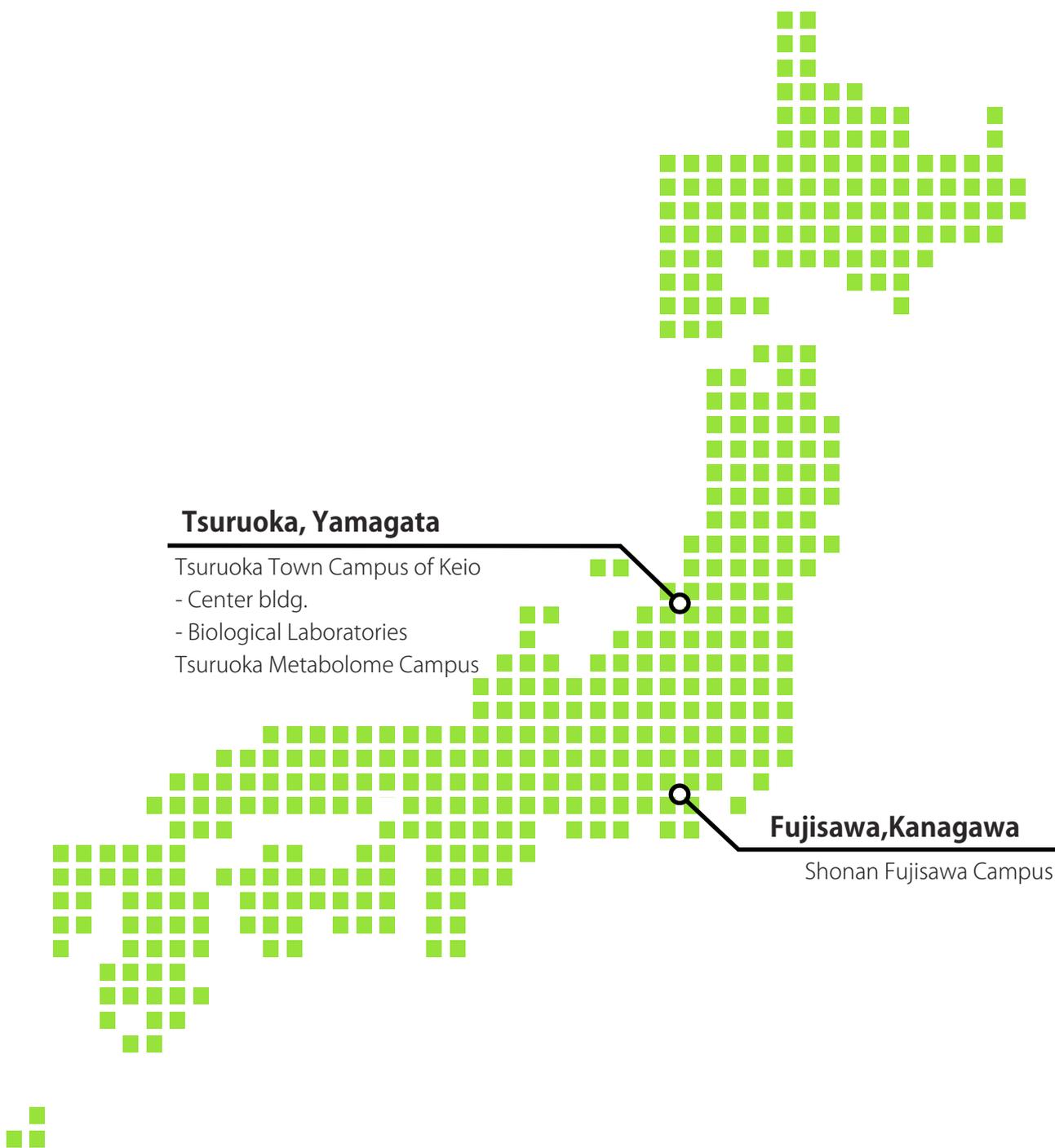
富田勝所長 第5回「バイオインダストリー大賞」を受賞

慶應義塾大学先端生命科学研究所（山形県鶴岡市、以下「慶大先端生命研」）の富田勝所長が、一般財団法人バイオインダストリー協会が主催する第5回「バイオインダストリー大賞」を受賞しました。今回の受賞は、富田勝所長の「システムバイオロジーの先駆的研究とその産業化による地域振興」の業績が評価されたものです。バイオインダストリー大賞は、バイオインダストリーの発展に大きく貢献した、または、今後の発展に大きく貢献すると期待される顕著な業績に対して毎年一名に授与される賞です。第1回（2017年）は本庶佑京都大学特別教授が受賞し、翌年ノーベル医学・生理学賞を受賞しています。

[<https://www.iab.keio.ac.jp/news-events/2021/07161420.html>](21.07.16)

Latest Publications

- Ishii N, Tajika Y, Murakami T, Galipon J, Shirahata H, Mukai R, Uehara D, Kaneko R, Yamazaki Y, Yoshimoto Y, Iwasaki H. (2021) Correlative microscopy and block-face imaging (CoMBI) method for both paraffin-embedded and frozen specimens. *Scientific Reports*, **11**(1):13108.
- Guo P, Zhang K, Yasuda Y, Yang W, Galipon J, Rival DE. (2021) On the influence of biomimetic shark skin in dynamic flow separation. *Bioinspiration and Biomimetics*, **16**(3):10.1088/1748-3190/abdf31.
- Saito Y, Soga T. (2021) Amino acid transporters as emerging therapeutic targets in cancer. *Cancer Science*, **112**(8):2958-2965.
- Fujiwara M, Kono N, Hirayama A, Malay AD, Nakamura H, Ohtoshi R, Numata K, Tomita M, Arakawa K. (2021) Xanthurenic acid is the main pigment of *Trichonephila clavata* gold dragline silk. *Biomolecules*, **11**(4):563.
- Berger CA, Brewer MS, Kono N, Nakamura H, Arakawa K, Kennedy SR, Wood HM, Adams SA, Gillespie RG. (2021) Shifts in morphology, gene expression, and selection underlie web loss in Hawaiian Tetragnatha spiders. *BMC Ecology and Evolution*, **21**(1):48.
- Arakawa K, Mori M, Kono N, Suzuki T, Gotoh T, Shimano S. (2021) Proteomic evidence for the silk fibroin genes of spider mites (Order Trombidiformes: Family Tetranychidae). *Journal of Proteomics*, **239**:104195.
- Murai Y, Jo U, Murai J, Jenkins LM, Huang SN, Chakka S, Chen L, Cheng K, Fukuda S, Takebe N, Pommier Y. (2021) SLFN11 inactivation induces proteotoxic stress and sensitizes cancer cells to ubiquitin activating enzyme inhibitor TAK-243. *Cancer Research*, **81**(11):3067-3078.
- Takashima T, Taniyama D, Sakamoto N, Yasumoto M, Asai R, Hattori T, Honma R, Thang PQ, Ukai S, Maruyama R, Harada K, Kuraoka K, Tanabe K, Sasaki AT, Ohdan H, Morii E, Murai J, Yasui W. (2021) Schlafen 11 predicts response to platinum-based chemotherapy in gastric cancers. *British Journal of Cancer*, **125**(1):65-77.
- Takashima T, Sakamoto N, Murai J, Taniyama D, Honma R, Ukai S, Maruyama R, Kuraoka K, Rajapakse VN, Pommier Y, Yasui W. (2021) Immunohistochemical analysis of SLFN11 expression uncovers potential non-responders to DNA-damaging agents overlooked by tissue RNA-seq. *Virchows Archiv*, **478**(3):569-579.
- Jo U, Murai Y, Chakka S, Chen L, Cheng K, Murai J, Saha LK, Miller Jenkins LM, Pommier Y. (2021) SLFN11 promotes CDT1 degradation by CUL4 in response to replicative DNA damage, while its absence leads to synthetic lethality with ATR/CHK1 inhibitors. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, **118**(6):e2015654118.
- Moribe F, Nishikori M, Takashima T, Taniyama D, Onishi N, Arima H, Sasanuma H, Akagawa R, Elloumi F, Takeda S, Pommier Y, Morii E, Takaori-Kondo A, Murai J. (2021) Epigenetic suppression of SLFN11 in germinal center B-cells during B-cell development. *PLoS One*, **16**(1):e0237554.
- Takahashi H, Yang J, Yamamoto H, Fukuda S, Arakawa K. Complete Genome Sequence of *Adlercreutzia equolifaciens* subsp. *celatus* DSM 18785. (2021) *Microbiology Resource Announcements*. **10**(19):e00354-21.
- Yoshida Y, Horikawa DD, Sakashita T, Yokota Y, Kobayashi Y, Tomita M, Arakawa K. (2021) RNA sequencing data for gamma radiation response in the extremotolerant tardigrade *Ramazzottius varieornatus*. *Data in Brief*, **36**:107111.
- Warashina T, Yamamura S, Suzuki H, Amachi S, Arakawa K. (2021) Complete genome sequence of *Geobacter* sp. strain SVR, an antimonate-reducing bacterium isolated from antimony-rich mine soil. *Microbiology Resource Announcements*, **10**(14):e00142-21.
- Nishimura K, Ikarashi M, Yasuda Y, Sato M, Cano Guerrero M, Galipon J, Arakawa K. (2021) Complete genome sequence of *Sphingomonas paucimobilis* strain Kira, isolated from human neuroblastoma SH-SY5Y cell cultures supplemented with retinoic acid. *Microbiology Resource Announcements*, **10**(6):e01156-20.
- Arakawa K & Numata K. (2021) Reconsidering the "glass transition" hypothesis of intrinsically unstructured CAHS proteins in desiccation tolerance of tardigrades. *Molecular Cell*, **81**(3):409-410.
- Fleming JF. & Arakawa K. (2021). Systematics of tardigrada: A reanalysis of tardigrade taxonomy with specific reference to Guil et al.(2019). *Zoologica Scripta*, **50**(3), 376-382.
- Igarashi K, Ota S, Kaneko M, Hirayama A, Enomoto M, Katumata K, Sugimoto M, Soga T. (2021) High-throughput screening of salivary polyamine markers for discrimination of colorectal cancer by multisegment injection capillary electrophoresis tandem mass spectrometry. *Journal of Chromatography A*, **1652**:462355.
- Kozawa K, Sekai M, Ohba K, Ito S, Sako H, Maruyama T, Kakeno M, Shirai T, Kuromiya K, Kamasaki T, Kohashi K, Tanaka S, Ishikawa S, Sato N, Asano S, Suzuki H, Tanimura N, Mukai Y, Gotoh N, Tanino M, Tanaka S, Natsuga K, Soga T, Nakamura T, Yabuta Y, Saitou M, Ito T, Matsuura K, Tsunoda M, Kikumori T, Iida T, Mizutani Y, Miyai Y, Kaibuchi K, Enomoto A, Fujita Y. (2021) The CD44/COL17A1 pathway promotes the formation of multilayered, transformed epithelia. *Current Biology*, **31**(14):3086-3097.e7.
- Akiyama Y, Kikuchi K, Toyohara T, Mishima E, Suzuki C, Suzuki T, Nakayama M, Tomioka Y, Soga T, Abe T. (2021) CE-MS-based identification of uremic solutes specific to hemodialysis patients. *Toxins*, **13**(5):324.
- Miyamoto K, Hirayama A, Sato Y, Ikeda S, Maruyama M, Soga T, Tomita M, Nakamura M, Matsumoto M, Yoshimura N, Miyamoto T. (2021) A metabolomic profile predictive of new osteoporosis or sarcopenia development. *Metabolites*, **11**(5):278.
- Shimizu T, Kimura K, Sugihara E, Yamaguchi-Iwai S, Nobusue H, Sampetean O, Otsuki Y, Fukuchi Y, Saitoh K, Kato K, Soga T, Muto A, Saya H. (2021) MEK inhibition preferentially suppresses anchorage-independent growth in osteosarcoma cells and decreases tumors in vivo. *Journal of Orthopaedic Research*, 10.1002/jor.25023.
- Nishida H, Okada M, Yang L, Takano T, Tabata S, Soga T, Ho DM, Chung J, Minami Y, Yoo SK. (2021) Methionine restriction breaks obligatory coupling of cell proliferation and death by an oncogene Src in *Drosophila*. *Elife*. **10**:e59809.
- Ishibashi Y, Harada S, Takeuchi A, Iida M, Kurihara A, Kato S, Kuwabara K, Hirata A, Shibuki T, Okamura T, Sugiyama D, Sato A, Amano K, Hirayama A, Sugimoto M, Soga T, Tomita M, Takebayashi T. (2021) Reliability of urinary charged metabolite concentrations in a large-scale cohort study using capillary electrophoresis-mass spectrometry. *Scientific Reports*, **11**(1):7407.
- Hayasaka R, Tabata S, Hasebe M, Ikeda S, Ohnuma S, Mori M, Soga T, Tomita M, Hirayama A. (2021) Metabolomic analysis of small extracellular vesicles derived from pancreatic cancer cells cultured under normoxia and hypoxia. *Metabolites*, **11**(4):215.



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