

# KEIO IAB RESEARCH DIGEST

www.iab.keio.ac.jp

VOL

16

SPRING  
2021

## RESEARCH HIGHLIGHT

---

- » メタボロゲノミクス：腸内細菌と腸内代謝物の統合解析
- » 大学院の実習授業：「ゲノム工学実習」から5本の国際論文が掲載される
- » 強いクモ糸の人工合成を叶えるには何が必要か？
- » 大規模分子進化解析で tRNA リン酸化酵素 Clp1 の進化系譜が明らかに
- » クマムシの乾眠誘導を制御するメカニズム
- » コンピュータ・シミュレーションで明らかとなった、心筋細胞の代謝ダイナミクス
- » ジペプチドの一斉分析による肝細胞癌における特異的プロファイリングの解明
- » 個人の腸内では長期に渡って同一のビフィズス菌が維持される可能性を示唆

## RESEARCHER INTERVIEW

---

第20回 **村井純子** 特任准教授 (がん研究・細胞生物学)

複製ストレス制御因子 SLFN11 が織りなす生命現象の統合的理解のために

第21回 **河野暢明** 特任講師 (バイオインフォマティクス・システム生物学・合成生物学)

生命の設計原理を理解するために

# メタボロゲノミクス： 腸内細菌と腸内代謝物の統合解析

食事による腸内環境変化の評価法を確立

Ishii C, Nakanishi Y, Murakami S, Nozu R, Ueno M, Hioki K, Aw W, Hirayama A, Soga T, Ito M, Tomita M, Fukuda S, **A Metabologenomic Approach Reveals Changes in the Intestinal Environment of Mice Fed on American Diet**, *International journal of molecular sciences*, (2018).

DOI: 10.3390/ijms19124079

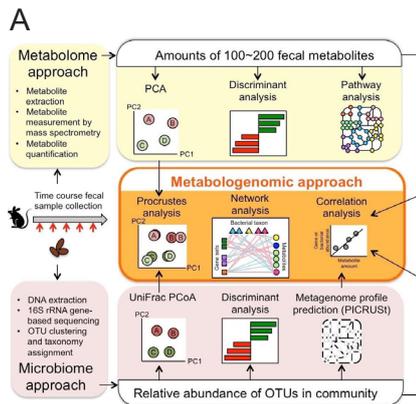


図1. メタボロゲノミクス手法の概要 (A) メタボロゲノミクス手法の概要。得られた便サンプルから細菌叢解析，代謝物質解析，それらの統合解析を行う。

われわれの腸管内には多種多様な細菌が生息しており，その種類は約1,000種類，細菌数は約40兆個，重さにして約1,000gにもおよぶ。こうした多様な細菌が腸管内で群集構造を形成し，菌種ごとに並んで咲くお花畑のようにも見えることから，腸内細菌叢は「腸内フローラ」と呼ばれることもある。腸内細菌叢には，難消化性多糖の分解，必須栄養素であるビタミン等の産生，免疫システムの構築，病原性細菌の増殖抑制などの機能があり，それはもはや一つの臓器に相当すると言っても過言ではない。近年，これらの代謝活動が大腸がんや肝がん，さらには糖尿病や動脈硬化をはじめとする全身疾患の発症や悪化にも関与することが報告されている。このような腸内の健康状態を適切に評価するには，いわゆる「善玉菌・悪玉菌」を見れば良いというほど単純ではなく，腸内細菌が産生する代謝物質までを含めた腸内環境全体のバランスを考慮する必要がある。

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（当時）の石井千晴氏は，腸内細菌叢の16S rRNA 遺伝子に基づくメタゲノム解析データと腸内代謝物のメタボローム解析データを組み合わせることで，腸内細菌叢の構成

やその機能を網羅的に統合解析する「メタボロゲノミクス」のアプローチをとった。（図1A）。本手法では，質量分析装置によって得られた代謝物質プロファイルと，次世代シーケンサーによって得られた腸内細菌叢プロファイルに対して，各々の階層における独立した解析と，両データの時系列を伴った統合解析を行う。これにより，対象の腸内環境の特徴を明らかにするとともに，個々の細菌種と代謝物質との相関について網羅的に解析し，その制御につながる手がかりを得ることができる。

本手法を用いて，アメリカ人の食事栄養組成を模倣したアメリカ食を摂取させたマウスと，コントロール食を摂取させたマウスの腸内環境の比較解析を行った。その結果，代謝物質プロファイルの比較によって，アメリカ食摂取群で通常群よりも食物繊維を発酵することで産生する代謝物質として知られる短鎖脂肪酸量が多く（図2B），細菌叢プロファイルの比較によって，アメリカ食摂取群で *Oscillospira* 属菌や *Ruminococcus* 属菌の割合が有意に多いことが明らかとなった（図2C）。実際，本研究で使用したアメリカ食には通常食よりも食物繊維が多く含有されており，これらの代謝物質の

増加には腸内細菌叢が関与している可能性が示唆された。そこで更に，PICRUST法を用いて細菌叢構成に基づいて機能遺伝子を推定し，腸内細菌叢組成や代謝物質との相関解析を行った結果，*Oscillospira* 属菌および *Ruminococcus* 属菌の割合，酪酸関連遺伝子の存在量，及び便中の酪酸量の三者間に有意な正の相関があることが明らかとなった（図2D）。これら2属の菌は酪酸産生能があることが報告されているが，本研究におけるメタボロゲノミクス手法によってもアメリカ食摂取マウスの腸内でこれらの菌が酪酸を産生している可能性が示唆された。

これらの結果から，本研究で開発したメタボロゲノミクス手法は，食事介入による腸内細菌叢や腸内代謝物質の変動を精度良く検出可能であり，腸内環境を適切に評価するだけでなく，腸内細菌叢の機能を理解する上で有用な手法であると考えられる。石井氏は「本手法を用いることで，将来的には腸内環境に基づく新たな医療・ヘルスケアの創出につながる」と語った。

（初出：19年11月26日 編集：武田知己）

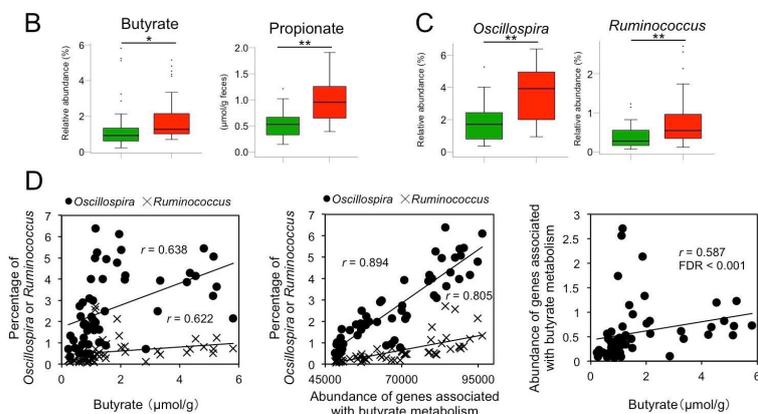


図2. アメリカ食摂取マウスの腸内環境評価

(B) アメリカ食と通常食摂取マウスの短鎖脂肪酸量の比較。(C) アメリカ食と通常食摂取マウスの酪酸産生菌の相対存在量の比較。(D) 酪酸産生菌の相対存在量，酪酸量，PICRUSTによって推測された酪酸産生関連遺伝子量の相関解析。

# 大学院の実習授業「ゲノム工学実習」から 5本の国際論文が掲載される

有用微生物5種のコンプリートゲノムを新規に解析

Evans-Yamamoto D, Takeuchi N, Masuda T, Murai Y, Onuma Y, Mori H, Masuyama N, Ishiguro S, Yachie N, Arakawa K, **Complete genome sequence of *Psychrobacter* sp. strain KH172YL61, isolated from deep-sea sediments in the nankai trough, Japan**, *Microbiology resource announcements*, (2019).

DOI: 10.1128/MRA.00326-19

Nagata S, Ii KM, Tsukimi T, Miura MC, Galipon J, Arakawa K, **Complete genome sequence of *Halomonas olivaria*, a moderately halophilic bacterium isolated from olive processing effluents, obtained by nanopore sequencing**, *Microbiology resource announcements*, (2019).

DOI: 10.1128/MRA.00144-19

Saito M, Nishigata A, Galipon J, Arakawa K, **Complete genome sequence of *Halomonas sulfidaeris* strain Esulfide1 isolated from a metal sulfide rock at a depth of 2,200 meters, obtained using nanopore sequencing**, *Microbiology resource announcements*, (2019).

DOI: 10.1128/MRA.00327-19

Tsurumaki M, Deno S, Galipon J, Arakawa K, **Complete genome sequence of halophilic deep-sea bacterium *Halomonas axialensis* strain Althf1**, *Microbiology resource announcements*, (2019).

DOI: 10.1128/MRA.00839-19

Murai Y, Masuda T, Onuma Y, Evans-Yamamoto D, Takeuchi N, Mori H, Masuyama N, Ishiguro S, Yachie N, Arakawa K, **Complete genome sequence of *Bacillus* sp. strain KH172YL63, isolated from deep-sea sediment**, *Microbiology resource announcements*, (2020).

DOI: 10.1128/MRA.00291-20

ゲノムとは、ある生物が持つ全遺伝情報の総体であり、その生物が持つ遺伝子の種類を知り、さまざまな分子生物学的研究を行う上で不可欠な情報だ。ゲノムはDNAの4つの文字で記述されており、この文字列を読み取る機器はDNAシーケンサーと呼ばれる。10年ほど前にはDNAシーケンサーはまだ一度に解析できる文字数が少なく、ゲノム、さらに端から端までを網羅した完全ゲノムの解析には多くのコストとリソースを必要とした。例えば、我々ヒトのゲノムは2003年に最初に決定されたが、この時には13年と3000億ドルもの費用がゲノム決定作業に注ぎ込まれた。しかし、その後DNAシーケンサーが急速に発展したことで、現在では約30億文字のヒトゲノムを10万円ほどで解析できるようになっている。特に、近年は1度に数万文字を解析できるロングリードシーケンシング技術の発展が目覚ましく、1度に数百万文字しか解析できなかった従来法と比較して、その後のコンピュータ解析の効率が飛躍的に向上した。この技術の誕生は、ゲノムサイズが比較的小さな微生物では完全ゲノムの決定のハードルを大きく下げつつある。よって、微生物研究を今後行う上では、必要に応じて研究者個人が対象生物のゲノムシーケンシングを行うことが当たり前を選択肢になってくると考えられる。

そこで、慶應義塾大学大学院・政策・

メディア研究科において荒川和晴准教授が担当する大学院講義「ゲノム工学実習」では、実習形式で完全ゲノムの決定技術を学ぶ試みを2018年秋学期より開始した。この講義では、受講者である学生が興味を持った微生物について完全ゲノムを決定するだけでなく、そのゲノム情報をバイオインフォマティクスにより機能の情報を追加（アノテーション）して公共データベースに登録し、その内容を論文として国際学術誌に投稿する、という一連の研究プロセスを実践形式で学ぶことができる（山形県鶴岡市・先端生命科学研究所にて実施）。ロングリードのゲノムシーケンシングには、高分子のゲノムDNA抽出、さらに末端にアダプターを付加したDNAシーケンシングライブラリ作成といった分子生物学実験のプロセスと共に、得られたビッグデータのコンピュータ解析というバイオインフォマティクス技術が必要であり、加えて本実習では英語での論文執筆という学際的能力が求められる。

2018年秋学期は10名の履修があり、5グループで5株の微生物ゲノムの解析を行ったところ、いずれもコンプリートゲノムが決定されたため、アノテーションが付与されたゲノムデータを国際データベースDDBJ/EMBL/GenBankに登録・公開し、論文をアメリカ微生物学会（ASM: American Society for Microbiology）のMicrobial Resource

Announcements誌に投稿した。その結果、現在までに5報全てが査読後受理されている。これらの微生物は、四国の南に位置する南海トラフの深海から単離された低温細菌*Psychrobacter* sp., オリブオイル工場廃液に生きている好塩菌*Halomonas olivaria*, 深海硫化鉱物上に生息する好塩菌*Halomonas sulfidaeris*など生態学的にも生体機能的にも興味深いものばかりであり、実習の成果が広く科学コミュニティにも貢献しうるのであると考えられる。荒川准教授は「なかなか挑戦的な内容ではあるが、この講義を実現できるのは先端生命科学プログラムならではのと思っています。今年度も授業から新しい科学的貢献ができるよう学生たちと頑張っていきます。」と語った。

（初出：20年3月18日 編集：河野夏鈴）



写真. 実習の様子

# 強いクモ糸の人工合成を叶えるには何が必要か？

ヒトゲノムと同サイズのクモゲノムを解析することで見えた新たな因子

Kono N, Nakamura H, Ohtoshi R, Moran D, Shinohara A, Yoshida Y, Fujiwara M, Mori M, Tomita M, Arakawa K, **Orb-weaving spider *Araneus ventricosus* genome elucidates the spidroin gene catalogue**, *Scientific reports*, (2019).

DOI: 10.1038/s41598-019-44775-2

私たちの生活は化学物質由来の工業製品で溢れているが、近年はエネルギー問題が叫ばれているだけでなく、代表的な化学製品であるプラスチックによる環境汚染も問題視されている。これらの問題を解決する手段のひとつとして、生物由来のバイオマテリアルを新素材として利用する流れが登場しており、そのなかでも、クモ糸は軽さとタフネスを兼ね備えた物性を持つために人工利用に期待が高まっている。クモは飼育が困難であるため、例えば蚕による絹糸の生産のようにクモ糸を大量生産することは難しく、クモ糸の人工合成の可能性には慶應義塾大学先端生命科学研究所のベンチャー企業 Spiber 株式会社（山形県鶴岡市）などの微生物を利用した生産の試みに注目が集まっている。また、クモは繁殖から採餌まで、その行動や生活を通してさまざまなタンパク質を巧みに使い分け、異なる性質を持った7種類ほどの糸を生み出す。例えば、自身を吊るす糸、移動に使う糸、卵を包む糸、さらには餌を捕まえるための糸など、それぞれの糸は強さや伸縮性などが大きく異なっており、もしもこのクモ糸が持つ多様性も人工合成で再現できれば、最適な物性を持った糸を工業・産業分野で利用することができる。しかしながら、クモ糸のタンパク質をコードする遺伝子配列が非常に複雑な構造を持つために、そもそも「どのようなタンパク質がクモ糸に使われているのか」という最も基本的な情報さえも全容が明らかになっていないのが現状である。

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、複雑なクモ糸遺伝子の解析技術を新たに開発することで、ヒトゲノムをも上回るほどのクモが持つ膨大なゲノム情報から、糸タンパク質をコードする遺伝子の同定を目指した。ゲノム解読・解析の対象としては、コガネグモ科オニグモ (*Araneus ventricosus*) と呼ばれる、円形の網を張り、日本に広く分布している大型の種に着目した。クモ糸遺伝子の解析の困難さは、これらが一般的な遺伝子の10倍以上の長さを持ち、さらにそのほとんどが何十回にもわたって繰り返される反復配

列によって構成されている点にある。現状一般的な DNA 解析装置では短い断片を大量に読むことに長けており、これをコンピュータ上でパズルのように組み合わせることでゲノム配列を決定しているが、反復配列はこの組み合わせが不可能であるため、これまで解析が現実的ではなかった。そこで河野氏は、長鎖 DNA の配列を直接解読できるナノポアシーケンサー (Oxford Nanopore Technologies 社, 英国) と、液滴と分子バーコードを利用して擬似長鎖 DNA を高精度に解析する Chromium システム (10x Genomics 社, 米国) を組み合わせることで、精度の高い長鎖 DNA 配列情報を大量に得ることに成功した。こうした技術で決定されたクモゲノムは世界初で、最終的に 3.66Gb のオニグモのゲノム配列を整備することに成功した。さらに、糸遺伝子の同定のため、転写された RNA をそのまま解読する direct RNA シーケンシング技術 (Oxford Nanopore Technologies 社, 英国) と、独自に開発した解析アルゴリズムを組み合わせることで、オニグモの全7種類のクモ糸に含まれる 11 種類の糸遺伝子のカタログを完成させることに成功した (図)。さらに、この糸遺伝子のカタログ整備はこれまで未知の遺伝子の発見にもつながった。クモが移動する際に用いる最も強靱な牽引糸は、MaSp1 と MaSp2 という2

つのタンパク質のみで構成されるとこれまで考えられていたが、特に強い糸を作るオニグモではそれらに加えて新規のタンパク質 MaSp3 も使われることが明らかになった。この MaSp3 の配列は、既知の MaSp1 や MaSp2 と非常に似ているため、これまでの部分的な解析だけでは発見に至らなかったのである。その他にも、クモ糸を構成するタンパク質の解析によって、オニグモの糸には新規の低分子タンパク質 SpiCE も必要であることが新たに発見された。つまり、本当に強い人工クモ糸を作るためには、これまで工業的に取り込まれてきた糸タンパク質だけでは不十分で、河野氏らの研究で同定された MaSp3 や SpiCE のような新たな成分を組み合わせることが不可欠である、ということが示されたのだ。

本研究の成果について河野特任講師は「ヒトに匹敵するサイズのゲノムを決定し、新しいクモ糸遺伝子や糸の強さに関わる因子を発見できた本成果は、まさに慶應義塾大学先端生命科学研究所がこれまで培って来た技術の粋を集めた結果だと思います。人工クモ糸の物性を改善する方策を世界に先駆けて発見した本成果は、今後の新素材研究開発を飛躍的に発展させ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:20年2月24日 編集:河野夏鈴)

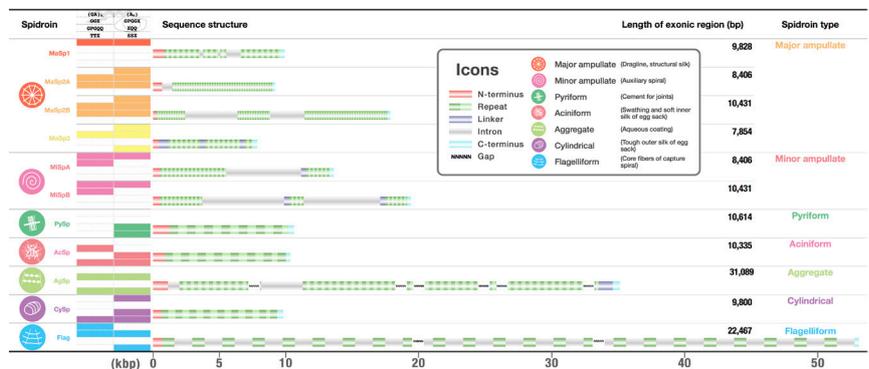


図. オニグモの全糸遺伝子カタログ  
左の丸いアイコンは糸7種類の用途を表しており、上から網のフレーム (オレンジ)、こしき糸 (ピンク)、枝との接着糸 (緑)、餌を包む糸 (赤)、粘性のある糸 (黄緑)、卵を包む糸 (紫)、そして横糸 (水色) である。それぞれの糸は1~4つの糸遺伝子によって作られており、遺伝子の長さは10~50 kbpと様々である。本研究で新たに発見された遺伝子はオレンジのエリアにある MaSp3 である。一方で糸遺伝子の配列構造は非常に似ており、両末端の赤と青のボックスに挟まれた緑の縞模様はリピート配列を示しており、非常に多くのリピート配列が繰り返されているのがわかる (ハイライト記事原論文の Figure1 より引用)。

# 大規模分子進化解析で tRNA リン酸化酵素 Clp1 ファミリーの進化系譜が明らかに

tRNA リン酸化酵素の多様性はいかにして生み出されたのか

Saito M, Sato A, Nagata S, Tamaki S, Tomita M, Suzuki H, Kanai A, **Large-Scale Molecular Evolutionary Analysis Uncovers a Variety of Polynucleotide Kinase Clp1 Family Proteins in the Three Domains of Life**, *Genome biology and evolution*, (2019).

DOI: 10.1093/gbe/evz195

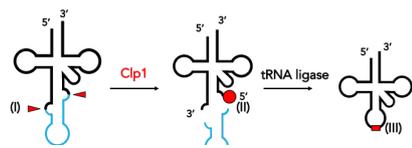


図1. 前駆体 tRNA から成熟 tRNA が合成される一過程

(I) 前駆体 tRNA のイントロン (水色) がスプライシング酵素によって除去され, (II) tRNA のエクソン (黒色) の 5' 末端が Clp1 によってリン酸化を受け (赤丸), (III) tRNA ligase によって tRNA エクソン (黒色) 同士が連結されることで, 機能的な成熟 tRNA が合成される。

生物の遺伝情報は, DNA から RNA への転写を経た後にタンパク質へと翻訳される。このセントラルドグマと呼ばれる生物の基本原則のなかで, Transfer RNA (tRNA) は Messenger RNA (mRNA) が持つ 3 文字の並び (コドン) と対応するアミノ酸を運ぶ役割を持っており, タンパク質の合成に不可欠な分子である。真核生物や古細菌 (アーキア) の一部の tRNA には, イントロンと呼ばれる成熟過程で切り取られる配列を持つ, 前駆体 tRNA が存在する。これらのイントロンを除去し, 成熟 tRNA 分子を合成するために 2 つの経路が知られている。そのうち RNA や DNA の連結で重要なリン酸化の転移が関わる経路について説明する。まず, 前駆体 tRNA のイントロン部位がスプライシング酵素によって除去されたあと, 残っている前駆体 tRNA エクソンの 5' 末端が, RNA リン酸化酵素 (Clp1) によってリン酸化される。最後に, このリン酸化を受けた前駆体 tRNA の各エクソン断片が tRNA リガーゼによって連結されることで成熟 tRNA が完成する (図 1)。ヒトやマウスでは, これらのステップに関わる Clp1 の機能不活性化によって, tRNA 断片の細胞内蓄積により, 神経病が誘発されることも報告されている。また, 生物は真核生物・古細菌・真正細菌 (バクテリア) に大別されると考えられているが, Clp1 は 3 ドメインのうち真核生物と古細菌の両者で同定されており, 種ごとにその機能や

構造に多様性も存在する。さらに, 残る 1 つのドメインである真正細菌においても Clp1 の一部と構造が類似したタンパク質が情報学的に予測されており, 生物の 3 ドメインすべてに Clp1 が存在する可能性も示唆されている。しかしながら, Clp1 タンパク質について, 包括的な分子進化解析はこれまで行われておらず, 生物の 3 ドメインにおいてどのくらいの割合で Clp1 が保存されているか, 特に真正細菌が Clp1 を持つのかは確信的な証拠はなく, その多様性がどのような進化によるものかも不明だった。

そこで, 慶應義塾大学大学院政策・メディア研究科の齋藤元文氏と金井昭夫教授らは, 生物の 3 ドメインをまたぐ大規模な分子進化解析によって, Clp1 タンパク質の系統学的分布を詳細に明らかにすることを目指した。より大規模な解析に向けて, 齋藤氏らは複数の Clp1 タンパク質の酵素活性を担う PNK (Polynucleotide Kinase) ドメインを基に真核生物, 古細菌, 真正細菌について Clp1 タンパク質の有無を探索した。その結果, Clp1 遺伝子は真核生物 1,426 種, 古細菌 211 種で同定されただけでなく, 新たに真正細菌 144 種にも存在することが明らかになった。また, 生物の 3 ドメインにおいて, 共通のタンパク質ドメイン以外に差があることから, タンパク質ドメインの進化が起きたことが考えられた (図 2)。興味深いことに, 真正細菌の Clp1 は様々な門に広く分布している一方で, 真正細菌全体の種数に対する Clp1 の存在比が極めて少なく, その多くが好熱環境に生育していた。次に齋藤氏らは, 情報学的解析によって予測された新規真正細菌の Clp1 が, 真核生物や古細菌の Clp1 と同様に核酸へのリン酸化機能を持つかを実験的に検証した。予測された真正細菌の Clp1 を大腸菌で組換え体タンパク質として精製し, DNA や RNA へのリン酸化機能を検証した結果, 真正細菌 Clp1 は DNA と RNA 両者をリン酸化し, 特に RNA をよりリン酸

化する傾向があることが明らかとなった。真核生物の Clp1 は RNA のみをリン酸化することから, 真核生物の Clp1 と比較すると真正細菌の Clp1 は基質特異性が緩いと考えられる。さらに, 真正細菌の Clp1 は 90°C でも RNA リン酸化活性を示す耐熱性タンパク質であった。この結果は, 真正細菌の Clp1 が好熱環境に生息する古細菌由来の遺伝子であることを示唆している。今後, Clp1 の構造的な特徴と酵素活性の関係性が明らかになれば, Clp1 の関与が知られているヒトの神経病について新たな知見を得ることに繋がると考えられる。

齋藤氏は「これからの生命科学の分野では, より膨大で複雑なデータを扱う必要が出てくると予想されます。その中で, 意味のある情報を絞り込んだうえで実験的に検証する, といったプロセスを如何に行うのか。この点は, 本研究のような分子進化学のみならず, 複雑な生命現象を理解していく上で重要であると思いますし, 今後多角的なアプローチによって研究進めていきたいです。」と語った。

(初出: 20 年 4 月 18 日 編集: 河野夏鈴)

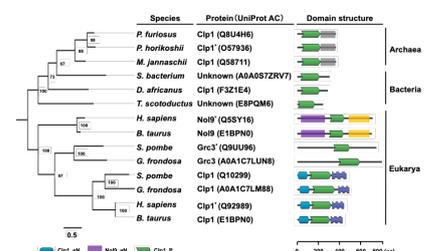


図2. 真核生物, 古細菌, 真正細菌 Clp1 を用いた分子進化解析系統樹  
Clp1 は真核生物 (Eukarya), 古細菌 (Archaea), 真正細菌 (Bacteria) に広く分布し, リン酸化に必須の Clp1\_P ドメイン (緑色) はすべての生物種の Clp1 で保存されていた。

# クマムシの乾眠誘導を制御するメカニズム

大規模リン酸化プロテオーム解析によって AMPK の関与が明らかに

Kondo K, Mori M, Tomita M, Arakawa K, **AMPK activity is required for the induction of anhydrobiosis in a tardigrade *Hypsibius exemplaris*, and its potential up-regulator is PP2A**, *Genes to cells : devoted to molecular & cellular mechanisms*, (2019).

DOI: 10.1111/gtc.12726

体長 1mm にも満たない微小な水生無脊椎動物であるクマムシは、土壌の間隙水や苔表面の水滴中などの身近な場所に生息する生物で、周辺環境の乾燥に伴い脱水することが知られている。この脱水により、クマムシは自身の代謝を測定限界以下にまで低下させた「乾眠」状態へと移行し、乾燥環境に耐えることができる。さらに、乾眠状態のクマムシは吸水によって代謝を再開させることができ、クマムシは自然環境下において活動状態と乾眠状態の行き来を繰り返しながら生活している (図 1)。クマムシの乾眠に関与する分子についてはこれまで世界中で研究されているが、そのほとんどは生体分子を乾燥ストレスから保護するメカニズムの解析に集中しており、それらの保護分子の発現がどのように調節されているか、といった乾眠制御メカニズムの研究は進んでいない。

そこで先端生命科学研究所の近藤小雪特別研究員 (当時) らは、クマムシの乾眠制御メカニズムを明らかにすることを目指し、乾眠能力を持ち飼育系も確立されているクマムシである *Hypsibius exemplaris* を用いて、乾燥ストレス応答に関与するシグナル伝達分子 / 経路を探索した。本研究で用いた *H. exemplaris* の特徴として、急速な脱水が生じる低湿度環境へ直接曝露すると乾眠状態へと移行できず干からびて死んでしまう点が挙げられる。一方で、脱水速度の緩やかな高湿度環境に数時間以上曝露する "プレコンディショニング" を経れば、低湿度環境の厳しい乾燥にも耐えられるようになることから、*H. exemplaris* はプレコンディショニング中に低湿度曝露に対する耐性を誘導する乾眠誘導機構を

持っていると考えられた。この乾眠誘導では、脱リン酸化酵素である Protein Phosphatase 1 (PP1) および Protein Phosphatase 2A (PP2A) の活性が必要であることがこれまでの研究で明らかになっていた。この PP1/PP2A は様々な真核生物に存在する非常に一般的な脱リン酸化酵素で、これらのタンパク質が関与していることから、*H. exemplaris* の乾眠誘導にはリン酸化シグナリングが重要な役割を果たしていることが予想された。そこで近藤研究員は、乾眠誘導中に起こるリン酸化イベントを網羅的に明らかにするために、乾燥処理前後の *H. exemplaris* のタンパク質について、そのリン酸化レベルを解析した。その結果、高湿度曝露によってリン酸化レベルが変化したタンパク質が 48 種あり、その中には AMP-activated protein kinase (AMPK) シグナリング経路に関わる酵素 (AMPK 及び糖代謝に関わる酵素) が 4 種含まれていることが明らかになった。このことから、*H. exemplaris* の乾眠にはリン酸化酵素である AMPK が重要な役割を果たしていることが示唆された。そこで AMPK の活性が乾眠に必要であるかを調べるため、*H. exemplaris* を事前に AMPK 阻害剤溶液に浸漬したうえで乾眠させ、吸水後の回復率を測定した。その結果、阻害剤溶液に浸漬した *H. exemplaris* の回復率は顕著に低下した。つまり、*H. exemplaris* の乾眠には AMPK の活性が必要であることが初めて示されたのである。哺乳類などの他生物におけるストレス応答では PP2A が AMPK を脱リン酸化することで活性を制御することが知られている。そこで近藤研究員は *H. exemplaris* の乾燥応答に

おいても PP2A が AMPK を脱リン酸化している可能性を考え、それを検証するための実験を行った。PP1/PP2A 阻害剤へ浸漬した後に高湿度曝露を行った *H. exemplaris* のタンパク質のリン酸化レベルを測定したところ、通常は観察されていた AMPK のリン酸化レベルの低下が消失した。このことから、クマムシの乾燥ストレス応答でも AMPK は PP2A により脱リン酸化されており、PP1/PP2A-AMPK 経路によって乾眠誘導が制御されていることが予想された。

近藤研究員は本研究の成果について「*H. exemplaris* に限らず、クマムシのリン酸化プロテオミクスはほぼ前例がなく、必要な匹数やサンプル処理方法など実験条件の検討には非常に苦労しました。また、測定では数千匹のクマムシが必要だったので、その準備は大変でした。しかし、PP1/PP2A 阻害剤処理をしたクマムシのリン酸化プロテオミクスで AMPK のリン酸化レベルの低下が消失する、という新奇性の高い結果を得られたときはとても驚いたと同時に嬉しかったです。」と述べた。また、今後の展望についても「クマムシの乾眠誘導システムを担う分子の実体は徐々に知見が得られていますが、それらが乾眠誘導に本当に必要かどうかはほとんど明らかになっておらず、乾燥ストレスを感知する仕組みも不明です。ネットワークとしての乾眠誘導システムの理解に向け、今後はこれらの課題を解決していきたいです。」と語った。

(初出:20年4月18日 編集:河野夏鈴)

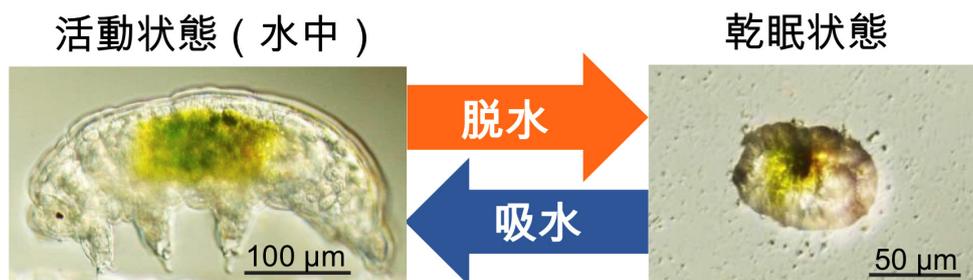


図. 乾眠能力をもつクマムシ (*Hypsibius exemplaris*)

# コンピュータ・シミュレーションで明らかとなった、心筋細胞の代謝ダイナミクス

胎児に特有な心機能を維持するメカニズムを予測

Sano HI, Toki T, Naito Y, Tomita M, **Developmental changes in the balance of glycolytic ATP production and oxidative phosphorylation in ventricular cells: A simulation study**, *Journal of theoretical biology*, (2017).  
DOI: 10.1016/j.jtbi.2017.02.019

わたしたち成人の心臓は2心室2心房で構成されている。そのなかでも左心室は、全身へ血液を送り出すポンプとしての役目を果たすため、「心筋細胞」のそれぞれが収縮と弛緩を繰り返すことが明らかになっている。この運動はATP(アデノシン三リン酸)をエネルギー源として利用しており、その生成経路としては二種類のものがある。まず、生成に酸素が必要な解糖系、次に、生成に酸素が必要なミトコンドリアの酸化的リン酸化である。生物の発生や成長の過程では酸素が少ない環境にも晒されうるが、そのような環境でも心臓のポンプ機能の維持は必須であるため、生物は二種類のATPエネルギー代謝経路を活用することで、ATPの安定的な供給を可能にしている。このような酸素が少ない環境に晒される代表例として、胎児期が挙げられる。胎児は、胎盤で母体の血液に含まれる赤血球から酸素を受け取り、それを末梢組織へと運搬させて体内に酸素を供給しており、構造的に酸素濃度が低下しやすい環境にある。よって、胎児の心臓は低酸素環境下でも心臓のポンプ機能を維持できるメカニズムを備えていると考えられてきたが、その詳細は明らかになっていなかった。

胎児期のエネルギー代謝経路は成体と大きく異なり、そのATP生成は解糖系が中心であると考えられている。さらに、ミトコンドリアが未成熟であるため、酸化的リン酸化パスウェイの働きは弱いことが予想される。そこで、慶應義塾大学環境情報学部の佐野ひとみ専任講師(当時)と学部生(当時)の土岐珠未氏は、低酸素環境下における心機能維持には胎児に特有なエネルギー代謝メカニズムが重要であると考え、その詳細をモルモット心室筋細胞の興奮収縮の状態をよくシミュレートできる数理モデルを活用することで明らかにすることを目指した(図1)。心室筋細胞が収縮する際にはカルシウム濃度が上昇し、サルコメア(筋繊維の単位)が短くなる。これは実験的に生体から計測することが困難だが、数理

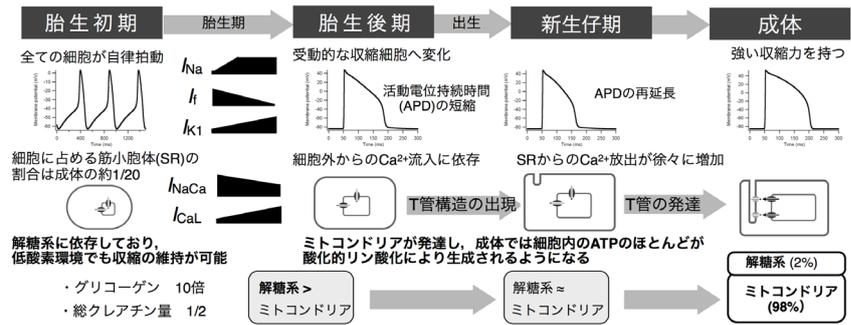


図. モルモット心室筋の発生過程  
代表的な発生段階である胎児初期、胎児後期、新生仔期、成体の心室筋細胞に関する報告に基づいた、発生過程の全体像。本研究では、心室筋細胞が受動的な収縮細胞へ変化した胎児後期と成体の2段階を対象にシミュレートした。胎児後期段階では、ATP生成は解糖系パスウェイに依存しているが、成長過程でミトコンドリアが発達し、成体では酸化的リン酸化により生成されるようになる。

モデルを活用すれば、心室筋細胞に電気的な刺激を与え、その際のカルシウム濃度やサルコメア長を算出できるため、その結果から、心室筋細胞の収縮能力を見積もることができる。しかしながら、従来の数理モデルは成体を模倣した設定がなされており、ATP生成はミトコンドリアによる酸化的リン酸化に依存することが仮定されており、胎児の心機能維持との関係性を検討するには不十分なものであった。そこで佐野らは、エネルギー代謝と心機能の維持の関係性を明らかにするため、従来のモデルに解糖系によるエネルギー代謝を実装し、胎児のエネルギー代謝における特徴を反映させた。この新しい数理モデルによって胎児における心室筋細胞の興奮収縮をシミュレートすると、胎児では成体よりもカルシウム濃度のピーク値が低く、サルコメアの収縮率も小さかった。これらの結果は、実験で得られている胎児の心室筋細胞の特徴をよく反映しており、佐野らが実装したモデルの正確さを示唆していた。

次に佐野らは、胎児と成体のそれぞれで生成されているATP量が、二種類のパスウェイのいずれに由来しているかを確認し、エネルギー代謝経路の特徴を比較した。すると、胎児のATPは24%が解糖系から生成されたものだったのに対

し、成体のATPで解糖系から生成されたものはわずか8%のみであった。さらに、解糖系パスウェイ上の中間代謝物の量を比較すると、ほぼすべての物質が胎児でより多く産生されていた。これらの結果から、胎児のエネルギー代謝では解糖系が中心となっていることがシミュレーションでも示されたのである。そこで佐野らは、胎児に特有なエネルギー代謝経路のなかでも、心機能の維持へ貢献度が高い要素を探索した。その結果、胎児期の心機能維持には、(1) グリコーゲン濃度が高いこと、(2) 解糖系酵素ヘキソキナーゼの活性が高いこと、(3) 総クレアチン量が少ないこと、が重要であることが分かった。この三要素は、成体でも低酸素下での心機能維持に働くと予想された。しかしながら、成体のモデルへ三要素を適用させた結果、意に反してヘキソキナーゼ活性およびクレアチン量は心機能に影響を与えなかった。なぜ成体と胎児でヘキソキナーゼ活性とクレアチン量への反応が異なるのだろうか? 佐野らは数理モデルに含まれる100本以上の数式、および約500個のパラメータを精査し、この反応の違いが「細胞質を占めるミトコンドリア量」を示すパラメータで説明できることを見出した。成体と比較して、胎児はミトコンドリア量

が少ないことが知られている。そこで、佐野らはミトコンドリア量を増量させた胎児の心室筋細胞モデルを作製し、低酸素状態を想定したシミュレーションを行った。その結果、ミトコンドリア量が多い場合、胎児においても心機能が維持できなくなっていた。さらに、ヘキサキナーゼの活性と総クレアチン量を変化させても、心機能の維持は見られなかった。これらの結果は、胎児の心室筋細胞のようなミトコンドリアが未発達の場合では、ヘキサキナーゼの活性と総クレア

チン量が心機能維持と強く関わることを示唆している。これらの結果から、ミトコンドリアが未発達である胎児の心室筋細胞では、物質量や酵素活性が特徴を持つことで低酸素環境下での収縮と弛緩を維持していることが結論付けられた。

シミュレーションを活用した本研究について、佐野専任講師は「本研究は、シミュレーションとしてはここで一区切りついていますが、実際には疑問が残る点がいくつもあります。今後は、それらひとつひとつの精査、そして実験での検証

を見据えた研究計画の展開を考えています。」と語った。さらに、「成人の心臓は虚血状態に陥ると、低酸素環境に晒されます。胎児期の心臓が低酸素環境下でも心機能を維持できるメカニズムが分かれば、虚血状態に陥った成人の心臓の保護法を考える参考になるとと思います。」と成人に対する医学的な応用についても期待を寄せている。

(初出:20年2月4日 編集:河野夏鈴)

# ジペプチドの一斉分析による肝細胞癌における特異的プロファイルの解明

新技術によって癌研究に新たな知見を提供

Ozawa H, Hirayama A, Shoji F, Maruyama M, Suzuki K, Yamanaka-Okumura H, Tatano H, Morine Y, Soga T, Shimada M, Tomita M, **Comprehensive Dipeptide Analysis Revealed Cancer-Specific Profile in the Liver of Patients with Hepatocellular Carcinoma and Hepatitis**, *Metabolites*, (2020).10:442.  
DOI: 10.3390/metabo10110442

生体内の代謝物を網羅的に測定するメタボローム解析は、医学や薬学をはじめとするさまざまな分野での応用が進められている。とりわけ、癌代謝研究においてメタボローム解析が果たしてきた役割は非常に大きく、新たな癌バイオマーカーや治療標的の探索等が可能になっている。一方、未だ一斉測定方法が確立されていない重要な代謝物の1つとしてジペプチドが挙げられる。ジペプチドは機能性生体材料として注目されており、疫病のバイオマーカーとして利用されているものもあるにも関わらず、ジペプチドの種類が400種類以上と膨大であることや、アミノ酸の結合順序が異なる構造異性体が存在することが一斉分析を困難にしていた。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、これまでに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)を併用したジペプチドの一斉分析法を開発し、361種類中335種類の構造異性体の分離を可能にできた。(過去ハイライト「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」を参照)

今回、小澤氏らはこの新技術を肝細胞癌に適用し、ジペプチドにおける癌特異的プロファイルの探索を行った。肝細胞癌はB型あるいはC型肝炎ウイルス感

染による慢性肝炎を主要因とし、原発性の肝臓癌の中では最も一般的なものである。小澤氏らは、まず新技術を用いて肝細胞癌に含まれる236種類のジペプチドを検出した後、肝細胞癌(転移性癌も多少含まれる)の非腫瘍組織と腫瘍組織のジペプチドにおける主成分分析を行った。その結果、非腫瘍組織と腫瘍組織が第2主成分で分かれることから、非腫瘍組織と腫瘍組織の間でジペプチドのプロファイルが異なることが示された。また、検出されたジペプチドのN末端あるいはC末端のアミノ酸の構成を比較したところ、N末端ではアラニン(A)、アスパラギン酸(D)、イソロイシン(I)の割合が大きいことに対し、C末端ではリシン(K)、アスパラギン(N)、プロリン(P)、チロシン(Y)の割合が大きいことがわかった。これらは、セリンプロテアーゼのような酵素の基質特異性がアミノ酸の構成に現れていることを示唆

しており、ジペプチドの一斉分析が可能になったことにより初めて解析できた結果である。

さらに、小澤氏らは、ボルケーノプロットにより肝炎由来の腫瘍組織と非腫瘍組織におけるジペプチドのプロファイルの比較を行い、腫瘍組織ではジペプチドの量が全体的に減少傾向であることにに対し、非腫瘍組織では全体的に増加傾向であることが分かった(図)。この結果から、肝炎由来の肝細胞癌が腫瘍発症前後で特徴的なジペプチドのプロファイルを示すことを明らかにした。

今後、本技術により癌だけではなく様々な病気の特徴が解明されることが期待される。小澤氏は「我々の技術で様々な病気の特徴が解明され病気の治療に繋がることを願っております。」と語った。

(初出:20年12月25日 編集:安在麻貴子)

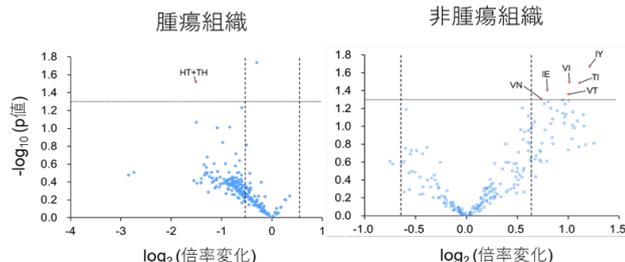


図. 肝炎由来の検体と肝炎由来でない検体におけるジペプチドのプロファイルのボルケーノプロットによる比較(Mann-Whitney U-testによる統計解析, log<sub>2</sub>(倍率変化)は右になるほど肝炎由来の検体のジペプチドの量の比率が大きくなる)

# 個人の腸内では長期に渡って同一のビフィズス菌株が維持される可能性を示唆

10年間隔の全ゲノムシーケンスからビフィズス菌株の変化を調査

Tsukimi T, Watabe T, Tanaka K, Sato MP, Suzuki H, Tomita M, Fukuda S, **Draft genome sequences of *Bifidobacterium animalis* consecutively isolated from healthy japanese individuals**, *Journal of genomics*, (2020).

DOI: 10.7150/jgen.38516

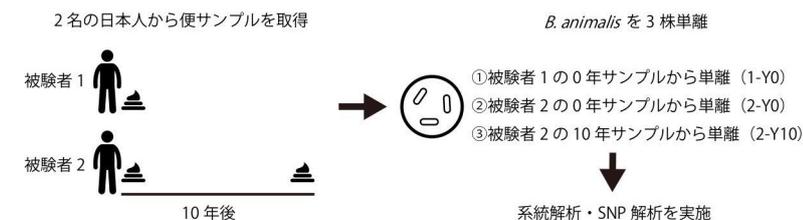


図1. 研究概要図

ヒトの腸内には約40兆個もの細菌が生息しており、この集団を腸内細菌叢と呼ぶ。腸内細菌叢のバランスが乱れてしまうと、大腸がんや大腸炎などの腸管関連疾患のみならず、糖尿病や動脈硬化などの代謝疾患、さらには鬱や自閉症をはじめとする精神疾患など、多くの全身性疾患に関与することが知られている。こうした中、疾患の改善や健康の増進に寄与する腸内細菌「プロバイオティクス」が注目されており、その代表的な例として、ビフィズス菌が挙げられる。ビフィズス菌は、ヨーグルトや乳酸菌飲料に含まれており、腸管内では食物繊維の代謝によって酢酸などの健康に有益とされる短鎖脂肪酸を産生する。しかしながら、外部から取り込まれたビフィズス菌や乳酸菌は腸管内に定着しづらいことから、外部から取り込まれた細菌から恩恵を受けるためには、納豆やヨーグルトを代表とするプロバイオティクス食品を毎日継続して摂取する必要がある。そこで近年、どのような要因によってバクテリアが腸管内に定着するのかを調べるため、腸内細菌全体のバランスや単一の細菌種を経時的に追跡する研究が注目されている。

慶應義塾大学院政策・メディア研究科の月見友哉氏は、健康者2名の日本人より提供された便（内1名は10年間隔で2回便を採取）から複数の細菌株を単離した。*Bifidobacterium* 特異的プライマーを用いて *Bifidobacterium* の細菌株を特定し、DNAの抽出を行った。抽出したDNAはHiSeq (Illumina社)を用いてシーケンシングし、ゲノムアセンブリおよび遺伝子アノテーションを行った。その結果、*Bifidobacterium animalis* に属する3つの細菌株のドラフトゲノ

ムが取得できた。単離株の系統関係を検証するため、既知の *B. animalis* 株と単離株のゲノム配列を用いて、全ての株で保存されている遺伝子 (core gene) に基づいた系統解析を行った。その結果、単離した3株は *B. animalis* subsp. *lactis* に分類されること、また被験者2の便から単離した2つの *B. animalis* subsp. *lactis* 株は被験者1から単離された株よりも系統的に近い存在であることが明らかとなった (図2)。被験者2から10年間に渡って系統的に近い細菌株が検出されたことは、同菌株が被験者2の腸内に定着している、あるいは食品から供給されているという2つの可能性を示唆している。

現在プロバイオティクスとして市販されている食品は、基本的に同一の細菌株が使用されている。そのため、被験者2から単離された2株が食品由来であると仮定するならば、2株のゲノム配列は非常に類似している可能性が高い。本仮説を検証するため、ゲノム配列が公開されている11の *B. animalis* subsp. *lactis* 株のデータをNCBI (National Center for Biotechnology Information) からダウンロードし、被験者2から単離した2株を含んだ計13株間のSNP (Single Nucleotide Polymorphism: 一塩基多型) 解析を行った。結果として、平均で281個のSNPが任意の2株間に認められた。被験者2から便を採取した当時、日本国内では *B. animalis* subsp. *lactis* を含む製品として、ダノンジャパン社が製造するDANONE BIO®が販売されていた。DANONE BIO®に含まれる *B. animalis* subsp. *lactis* CNCM I-2494 と今回単離された2株を比較したところ、

SNP数は312, 323個だった。本結果を踏まえて、同一個人から単離された *B. animalis* subsp. *lactis* 株は、DANONE BIO®の摂取により便から分離されたものではないと考えられた。加えて、被験者2から単離された2株間のSNP数は27であり、これは別々の細菌株として報告されている *B. animalis* subsp. *lactis* Bi-07 と *B. animalis* subsp. *lactis* Bi-04 のSNP数である22個よりも大きかった。以上から、同一の被験者から10年間隔で単離された *B. animalis* は、食品由来ではない可能性が高いことが示唆された。

本研究成果について、月見氏は「10年間隔で採取した便サンプルから *B. animalis* を単離し、ドラフトゲノムを決定したのは今回が初の事例です。詳細な解析にはより多くのサンプル数が必要になるものの、腸内環境下においてバクテリアの腸内定着メカニズムを解明する上で、重要な研究材料になると考えています。また、こうした生体内における共生菌の長期的進化を理解することは、腸内細菌の定着とプロバイオティクスへの応用を検討する際の基礎情報になります。」と語った。

(初出:20年4月15日 編集:武田知己)

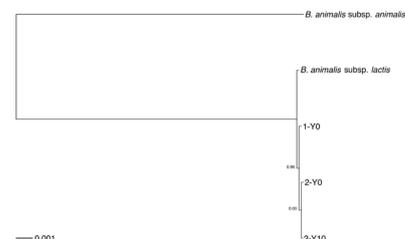


図2. コア遺伝子に基づく系統解析  
2名の被験者から単離された3つの *B. animalis* 株とすでに報告されている2つの *B. animalis* 株について、1,176のcore-geneのマルチプルアライメントに基づいて描画した有根系統樹。図左下部の線分は1塩基につき0.001個の置換がある枝の長さを表す。1-Y0は被験者1の0年サンプルから単離した *B. animalis* 株、2-Y0、2-Y10はそれぞれ被験者2の0年、10年サンプルから単離した *B.*



特任准教授

# 村井 純子

Project Associate Professor  
Junko Murai

専門：がん研究・細胞生物学

## がん治療に役立つ研究成果を鶴岡から世界に発信したい

### 一現在どのような研究テーマに取り組んでいますか？

DNA 障害型抗がん剤の感受性を飛躍的に高める SLFN11 (しゅらーふえんいれぶん, Schlafen 11) の機能解析と臨床応用をしています。DNA 障害型、というのは、様々な種類がある抗がん剤の中で、DNA に傷をつけるタイプの抗がん剤 (白金製剤など) のことを指します。抗がん剤は投与されても効果がでない場合や、効果があっても持続しない場合が少なくないことが何十年も前から問題なのですが、抗がん剤が効くか・効かないか、を大きく左右する遺伝子として、2012年に SLFN11 が報告されました。私は、この遺伝子の重要性を報告したアメリカ国立衛生研究所 (NIH) のラボで当時研究しており、この遺伝子がいかに大事かということ、研究を通して気付きました。SLFN11 と出会ってからこの遺伝子にずっと魅了されて、研究を続けています。

### 一どういうアプローチですか？

SLFN11 は、がん治療薬として使用される白金製剤や、2018年に卵巣がんに対し承認された PARP 阻害剤の抗がん効果を高めます。私はまず、抗がん剤投与下で SLFN11 が、DNA とタンパク質の複合体に結合し、DNA の複製を止めることを発見しました。DNA の複製が途中で止まった状態が数時間つくことは、細胞にとって致命的なダメージとなります。また、SLFN11 にはこの複合体の構造を変化させる働きがあり、同時にストレスや免疫反応に関わる遺伝子群の発現を数倍~数十倍にも高まることを発見しました。これらの発見をどう発展させるか、というのが現在のフェーズで、大きく二つに分かれています。

一つ目は、これまでに発見してきた、実験室の細胞レベルで見られる現象が本当に患者さんのがん細胞でも起こっていることなのか、臨床検体を用いて検証するアプローチです。私が使っている抗がん剤は 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続けており、既にたくさんのデータが蓄積されています。そのデータを見直すとさまざまな結果が出てきますが、慶應義塾大学先端生命科学研究所 (以降 IAB) では病院を持っていません。そこで、国内の研究者に、「がん細胞における SLFN11 のタンパク質量が、抗がん剤の効果に影響があったかどうか調べて欲しい」と共同研究を提案し、現在、日本国内 12 箇所の共同研究先と共に脳腫瘍・乳がん・卵巣がん・胃がん・食道がん・頭頸部がん・膀胱がん 等につ

いて共同研究を推進中です。今後 SLFN11 と臨床検体を用いたエビデンスが蓄積される事で、臨床的に SLFN11 が、本当に有用かどうか判明します。

二つ目は、IAB で行うこととして、SLFN11 の細胞レベル、そしてマウスレベルでの機能解析に取り組んでいます。SLFN11 の機能が大事だとわかったのは 2012 年です。それ以前にはほとんど解析の対象とはされていない無名のタンパク質であり、分子生物学の歴史からすると、新参者の遺伝子です。SLFN11 の機能は、これまで知られてきたどの遺伝子の機能とも似ておらず、まだ分かっていないことばかりです。いろいろ調べていますが、マウスには SLFN11 に相応する遺伝子はないようです。「タンパク質量が多いと抗がん剤の効きが良くなって、ヒトにはあるけれどマウスにはない」そんな都合のよい遺伝子があって良いものか？と日々疑問に思っています。人類の歴史の中で抗がん剤が登場したのは、この 40~50 年ですから、SLFN11 には抗がん剤に関係ない、もともと備わっている機能があるはずだと考えています。人の体のどの細胞、どの組織で SLFN11 タンパク質が存在するのかを調べたところ、全身でタンパク質が見つかるわけではなく、特殊なところで見つかりませんでした。これらのことから、「正常な人の体の中で SLFN11 は実際何をしているのか」ということが、直近の興味であり課題です。

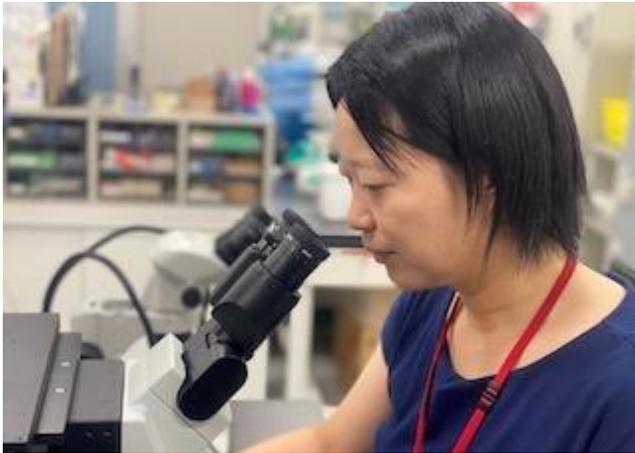
### 一研究のポリシーは何ですか？

「自然科学は裏切らない」というのがポリシーです。目の前で起こっている現象を理解しようとするように心掛けています。ある程度指針は立てつつも、先入観は入れずにあくまでも結果をしっかりと考察するというのをポリシーとしています。例えば、学生さんが予測した結果と異なった場合「変な結果が出たんですけど...」という場合がありますが、「変じゃないよ。その結果について一緒に考えよう。」と目の前で起こっている現象を大切にしています。

### 一影響を受けた人や出来事はありますか？

高校 3 年生の時の物理の先生です。私は子供の頃から勉強が好きで受験勉強も大好きでした。進路相談の際、「お医者さんというのは一生勉強するものやで」と言われたのがきっかけで、医学部に行きました。とはいえ大学ではバドミントン部での活動に明け暮れて、ほとんど勉強しない人間になってしまいました。先輩の勧めで整形外科に入局したのですが、臨床生活の傍ら大学院セミナーや学会に参加して、知らないことが多す

ぎることに気づき、「勉強が好きだったあの頃」の感覚が戻ってきて大学院に進学しました。臨床が好きだったので大学院進学を迷っていましたが、医局の先輩に「世界で自分しか知らんことがあるってすごいじゃん」と言われ、単純明快な私はそうやなーと思ひ大学院に入りました。この「世界で自分しか知らないこと＝せかじぶ」は、研究時には欠かせない感覚であり、結果が出た時に「せかじぶ」と思えるかどうかを一つの指標に研究をしています。



## 一 研究を行う上で大事にしていることはありますか？

ポリシーと重複するのですが、「常識に囚われない」ということを大事にしています。常識にはなっていない常識（普遍的な生命現象）はまだ多くあると思っています。科学にはトレンドがあります。急にある実験手法や概念が流行ると、いつの間にかそれが常識になっているんです。ただ「Aの研究をしたらBの事象が全て明らかになる」とは限らないです。常識はいつの間にか大勢によって作られてしましますが、それに囚われてしまうと見逃してしまうことが多くあると思っています。SLFN11もその一つで、2012年まで発見されていなかったSLFN11によって、今まで言われていた様々なことが覆るんです。例えば、抗がん剤でDNAに傷をつけるからがん細胞が死ぬ。それは何十年も言われていたことですが、不思議なことに、DNAにつく傷の数はSLFN11がある時とない時で変わらないにも関わらず、SLFN11がある時の方が断然死ぬのです。このことからDNAに傷をつけたら死ぬというのは、相変わらず正しいんですけど、SLFN11がある細胞では、SLFN11がその傷を増強させることでさらに死にやすい、ということが、明らかになりました。これが、1%のがん細胞で見られえない現象であれば、そういうこともあるが滅多にないこと、で終わりますが、患者さん由来のがん細胞株の半数でSLFN11の発現が確認されています。このことから「抗がん剤はDNAに傷をつけてがん細胞を殺すのだけれども、SLFN11がある細胞ではSLFN11によって抗がん作用が増強される。」と教科書に掲載してもよいくらいの常識になるとしています。これまで見過ごされてきた要因として、マウスにSLFN11がないことと、細胞生物学的な研究において歴史的に頻用されてきた細胞株においては、軒並みSLFN11の発現量が極めて低いことが考えられます。このように、「取り残された常識」というがあるので、そういうものを見逃さない感覚を大事にしています。

## 一 鶴岡で研究をする意義は何でしょうか？

都会に比べて人的・時間的ストレスの少ない環境でのびのびと実験できること、です。適切な数の学生さんたちが来て、さ

らに学生さんのやる気やモチベーションが高いと思います。人が少ないということが私の中では大きな魅力です。また、私は「ノビノビサイエンス」と言っていますが、サイエンスは人にあれしろこれしろと言われた瞬間に萎えると思っており、好奇心にドリブンされたものが研究だと考えています。研究は仕事ですが、自分の好奇心に基づいてでき、それが雑音なくきちんとできるのがここIABだと思っていますし、全国拡しといえどもこの環境はIAB@鶴岡以外になかなか無いと思います。

鶴岡に来て1年半経ちますが、もともとテニスとバドミントンをしていたので、すぐにコミュニティに入り、庄内にたくさん知り合いができました。私は大阪の和泉市出身なので、庄内の方と話すとき開始3秒で「関西の人ですか！」って言われるんですよ（笑）。ちなみに私は英語も関西弁です。鶴岡から余目町に行くまでに田んぼを突っ切るのですが、季節ごとに本当に美しい光景が広がっていて、心が浄化されます。冬の雪は不便ですが、なんでも便利になる世の中もどうかと思っていますので、いまのところは冬の雪も好きです。大阪、広島、京都、アメリカ東海岸で生活しましたが、庄内は私のライフスタイルに最も合っているようで、定年後は庄内に戻ってこようと思っています。研究生活残り20年です。5年後にどうなっているかも分かりませんが、IAB@鶴岡での研究期間は間違いなく大きな糧になっています。

## 一 最後に今後の展望をお聞かせください。

今取り組んでいるSLFN11の共同研究を、5年以内にガン患者さんの役に立つところまで持っていきたいと思っています。抗がん剤が効くか効かないか、分からないで投与されることはとても辛いですよね。しかし、抗がん剤で助かる患者さんが大勢いるので、現時点ではベストな方法です。さまざまな新薬が登場していますが、DNAに傷をつけるタイプの薬は、幅広くがん治療で使用されています。しかし残念なことに、今はその効くか効かないかの指標がまだありません。しかし、SLFN11は、広範なDNA障害型の抗がん剤に対し効果の予測に使えるバイオマーカー（生物学的指標）としての十分な可能性があります。少なくともSLFN11のタンパク質量が少なければ、「この薬Aはやめておこう。その代わりに別の薬Bに切り替えるか、薬Aの効きをよくするための薬Cを追加しよう」と検討することができます。そして、もしSLFN11のタンパク質量が多ければ、「今は辛いけど、薬Aが効くタイプだから頑張りましょう」と希望が持てると思います。将来、患者さんに合った薬の選択性がより高まれば、と思っております。

バイオマーカーやプレジジョン・メディシン（個別の患者情報に基づいた医療）というのは、私だけではなく世界中の人が同様に研究していますが、なかなか良い遺伝子は見つかっていません。SLFN11は恐らくヒット項目のトップにくるような良い遺伝子だと思っています。しかし、2012年以降しか歴史のない遺伝子のため、現在のSLFN11研究は玉石混交の状況です。私はSLFN11が、がん治療に役立つことを確信していますので、SLFN11の研究が正しい方向に向かうように、自分の研究を鋭意進めていくとともに重要性を多くの研究者に理解してもらい、SLFN11研究者が増えることを願っております。

## 一 ありがとうございました。

(2020年5月15日 インタビューア：安在麻貴子、写真：岩井碩慶)



特任講師

# 河野 暢明

Project Assistant Professor  
Nobuaki Kono

専門：バイオインフォマティクス・システム生物学・合成生物学

## 生命機能のデザインを記述したい

### —現在は何のような研究テーマに取り組んでいますか？

人工利用に向けて、生命現象のメカニズムやデザイン原理を理解することを目的として研究をしています。生命というのはゲノムによって設計されており、ゲノムにはDNAの全ての遺伝子情報が書かれています。したがって、それを知ることさえできれば、どのような行動をしてきたのか、どういった機能を持っているのか、などが全て分かります。一方で、「設計原理を理解する」といったときに、どこまでいったら「理解した」と言えるのかは難しい問題です。例えば「車について詳しい」という時に、車に関しての質問をいくつか行い答えることができたら「確かに詳しい」と言えるでしょう。このように、理解度を測るテストがあると思いますが、設計図や設計原理を知った時に、「理解した」と言い切るには何が必要か、を突き詰めると、それは「人工的に利用できたかどうか」、だと思っています。車に置き換えて考えると、本当に詳しくればパーツがあれば自分で組み立てることができ、カスタマイズもできます。よって、生物・生命を人工利用することができれば、「究極的には理解した」と言えると私は考えています。

### —どういったアプローチですか？

基本的にはゲノムを詳細に調べることから行っています。例えばクモの糸の研究では、クモが作る糸の物性と、その設計図であるゲノム上に書かれている遺伝子配列との関係性を調べることで、究極的には自分でその設計図を書き換えることで、好きな物性を持つ糸をつくることもできるかもしれません。そのために、ゲノムを調べて糸の設計原理を探りつつそこから発現する物性を調べるといって、関係性を見出すアプローチです。一方、これまで設計図と言ってきましたが、私の中でゲノムはむしろ設計図一つというよりも、図書館のようなイメージがあります。つまり、それぞれの本が置いてある場所にも意味があると考えています。図書館はストーリー性を持って特徴的なコーナーに分けられており、例えば図鑑のコーナー、生命科学のコーナーなどに分類されています。ゲノムにおいてもそのような配置関係が重要な場面が多々あるのですが、これまでの生命科学の研究は、残念ながらゲノムにどんな情報が書いてあるかどう

かだけしか見ていません。そのため、図書館にその本があるかないかの情報はあっても、どう置かれているか、どこに本を配置すべきか、がわからないのです。もし私たち人間が図書館を利用しようとしたとき、本の情報は全部あってもその配置が適当だったら、どの本をとっていいかわからなくなってしまいます。そこで、遺伝子の配置のルールを解明することにも重点的に取り組んでいます。このような研究では主にバクテリアを対象としています。クモなどの大きい生物になるとゲノムの構造があまりに複雑で扱うのが困難なため、もっと小さく簡単な生き物で試しています。バクテリアは十分に単純なため、合成生物学というアプローチになるのですが、ゲノムを人工的に設計し、それが機能する細胞や生物システムを作り出すという構成的なアプローチをとり、どのようにつくられているのかという原理を探る研究をしています。

### —研究のポリシーは何ですか？

おもしろいことを追い続けることです。楽しさを感じたりや"Spark Joy"（「ときめく」の意味）することを一番大事にしています。地球を救いたい・病気を治したい、というようなわかりやすい出口を目指すわけではなく、自分がそのときにきちんと楽しめること、本当におもしろいな・知りたいな、という好奇心が刺激されることが、私の一番の原動力となっています。



## —影響を受けた人や出来事はありますか？

高校の先生で、天野先生と矢野先生です。お二人が高校の生物の授業の時にES細胞のニュースの話をしてくださいました。京都大学の山中先生がノーベル賞を受賞されたiPS細胞は2006年に登場した新しい人工多能性幹細胞で、いろいろな組織や臓器になることのできる細胞ですが、ES細胞はiPS細胞より先につくられた"万能細胞"です。「受精卵＝将来赤ちゃんになる細胞」から作られ、ほぼ無限に分解することができ、体のどんな部分にでも変身できます。この話を聞いた時に、何にでもなれる細胞ができたということは、裏を返せば生き物の世界というのが実は高度にプログラミングされていることを意味しているということに気がつきました。例えば、耳がなくなったからといって、耳が他の細胞からそのままつくれるわけではない。生物というのはプログラムされていて、そのプログラムを基に派生し、全てが設計済みであることを知り、とても面白いなと感じました。一方で、設計図による支配もiPS細胞のように"巻き戻せる"という話を聞き、まだ歴史のない分野なんだな、じゃあやってみよう！と思ったのが一番最初のきっかけです。

## —研究を行う上で大事にしていることはありますか？

自分が楽しめることが第一優先ですが、一緒に研究している仲間もきちんと楽しめているかどうかを常に大事にしています。学生を指導する立場でもあるため、言葉遣いや指導方法など、学生との向き合い方は非常に考えます。どうしても自分の成功体験で話してしまいがちですし、それにも正しい部分はありますが、一方で人によってはその方法が合わない場合もあります。一人一人に合わせて伝え方を変えるよう心掛けています。

## —鶴岡で研究をする意義は何でしょうか？

IABという観点では、私は所長の富田さんの存在が一番大きいと思います。いい意味で自由に研究をする環境をつくってくださり、失敗を恐れず未知の領域に果敢に挑戦しやすい環境やマインドを植え付けてくれました。例えば新しい研究を始める際も、あまり律速を設けません。やりたいことをやらせてもらっています。そうすることで、新しいプロジェクトを始める時には、たとえ学生であっても制限を気にせず、それこそ「お金や時間が無限にあったら何をしたいか」、というくらい自由な発想を大切に、そこから現実的に組み立てていくことができます。突飛とも言えるような柔軟な発想を生む環境というのは、富田さん無くして成し得なかったものだと思います。

## —最後に今後の展望をお聞かせください。

最終的には、新しい研究分野や学術領域をつくりたいと考えています。そのためには、みんなの既存概念や固まっているイメージを全部消したいなと思っています。一番は「モデル生物」という考え方です。これまでの世界では、飼育環境やゲノム情報が揃っていないと研究がそもそもできないため、成長の遅いもの、特殊なエサが必要な生物、研究者人口が少ない生物は除外して、飼育・培養が容易である大腸菌や枯草菌、昆虫ではショウジョウバエ、もっと小さい生物では線虫などが「モデル生物」として主に研究されてきました。これは、実験手法が集約でき、情報共有も容易であり、ある意味全体的な効率が良いのですが、実際には生き物は複雑で、何かの「モデル」になるような生き物はいないのです。例えば、一番よく使われる微生物「モデル



生物」である大腸菌のようなバクテリアは他にあまりいません。大腸菌は実は特別な生き物なんです。だからここで知り得た知見を他の生き物に適用しにくい「例外的」事象が近年いろいろと見られるようになってきましたし、ショウジョウバエにしてもそこから得られた知見を他の節足動物であるアリやクモ、あるいは他の脱皮動物であるクマムシの研究にすぐに適用できるかというところが多いです。これまで皆がモデル生物を使わざるを得なかった背景には複数の理由がありますが、ここ数十年で飼育技術やゲノム情報等の解析技術は大きく向上したこともあり、ほとんどの理由が今は撤回され非モデル生物を使える土壌が整ってきています。しかし、まだまだみんなそれにはなかなか踏み出せないという現状があるため、ひとつの生き物の現象を追いかけるのではなく、生物全体を理解するような研究をみんなが始めて欲しいです。

もう一つは、分野の壁を全部壊したいです。今までの学会は、〇〇学会、△△学会とたくさんありますが、横の交流がありません。本当に生物を知ろうと思えばこういった垣根を取っ払い、全部一緒に考えなければいけないと思っています。それは生き物の種類だけではなく、分子のレベルでもゲノムはゲノムの研究者、代謝は代謝の研究者、RNAや遺伝子は遺伝子の研究者など、それぞれがレイヤーごとに研究を進めていますが、本来は全部連動している現象なのだから、その連動性をきちんと見ることが必要だと思っています。そこで私は1つ1つの学会に入り、有志と少しずつ融合に向けた試みを進めています。例えば、連動している研究会は「合同カンファレンスにしましょう。」と提案しています。これからの生物の研究者はこのように分野主義を変えていかなければいけないと考えています。

## —ありがとうございました。

(2020年9月9日 インタビューア：安在麻貴子、  
写真：岩井碩慶)

# NEWS HEADLINE 2020 Jan. - 2020 Dec.

## 河野暢明特任講師，山形県科学技術奨励賞を受賞

河野暢明特任講師が，山形県科学技術奨励賞を受賞しました。河野特任講師は，天然ゲノムのデザイン原理から学ぶ次世代のタンパク素材活用戦略に関する研究において優れた功績をあげ，県科学技術の振興発展に貢献したことにより，この賞を受賞しました。授与式が2月7日（金）山形県庁で行われました。

[<http://www.iab.keio.ac.jp/news-events/2020/02071125.html>](20.02.07)

## 自然科学研究機構生命創成探究センターと先端生命科学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，大学共同利用機関法人自然科学研究機構生命創成探究センター（センター長 加藤晃一）は，2020年2月13日付で先端生命科学分野において，両者の研究能力と人材を活かし，生物学における未踏の課題の解決および当該分野の人材育成に貢献することを目的とした包括連携協定を締結しました。

[<http://www.iab.keio.ac.jp/news-events/2020/02131013.html>](20.02.13)

## 齊藤康弘特任講師，第1回日本癌学会若手の会 最優秀賞を受賞

齊藤康弘特任講師は，2月11日～13日に静岡県熱海市で開催された第1回日本癌学会若手の会の口頭発表において最優秀賞を受賞しました。

[<http://www.iab.keio.ac.jp/news-events/2020/02131020.html>](20.02.13)

## 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

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）の村井純子特任准教授らのグループは，米国国立衛生研究所（NIH）との共同研究で，抗がん剤の効果を飛躍的に高めるタンパク質 SLFN11 の新たな機能を発見しました。SLFN11 は，50年来がんと治療薬として使用されている白金製剤や，日本で卵巣がんに対して最近承認された PARP 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注目を浴びています。本研究では，SLFN11 が抗がん剤の投与下で，クロマチンの構造を変化させ，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に関わる遺伝子群の発現を高めることを発見しました。

[<http://www.iab.keio.ac.jp/news-events/2020/03251403.html>](20.03.25)

## 狙った DNA 配列に C → T と A → G の同時塩基置換を誘導する新ゲノム編集技術

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）の谷内江望特任准教授らのグループは，狙った DNA 配列の C → T および A → G の異種塩基置換を同時に達成できる新たな塩基編集ツール「Target-ACEmax」の開発に成功しました。本新規ゲノム編集ツールは，さまざまな細胞においてより多様な塩基編集を可能にし，品種改良，遺伝子治療，動物の発生における細胞系譜の追跡など，さまざまな分野において幅広い応用が期待されます。本研究成果は2020年6月1日付けで英国科学誌「Nature Biotechnology」オンライン版に掲載されました。

[<http://www.iab.keio.ac.jp/news-events/2020/06020922.html>](20.06.02)

## メタボローム解析を活用し加熱・給餌飼料が与える鶏卵水溶性成分への影響を解析

慶應義塾大学先端生命科学研究所（以下，慶大先端生命研，山形県鶴岡市）の若山正隆特任講師，同所員であり庄内地域産業振興センター（山形県鶴岡市）の小倉立己研究員を中心とする研究グループは，鶏卵における給餌飼料や加熱処理による水溶性成分の変化を，メタボローム解析技術を活用して明らかにしました。本研究は，バイオクラスター形成促進事業に関連する共同研究の一つで，株式会社半澤鶏卵（山形県天童市）の全面的な協力により実施されました。

[<http://www.iab.keio.ac.jp/news-events/2020/07281000.html>](20.07.28)

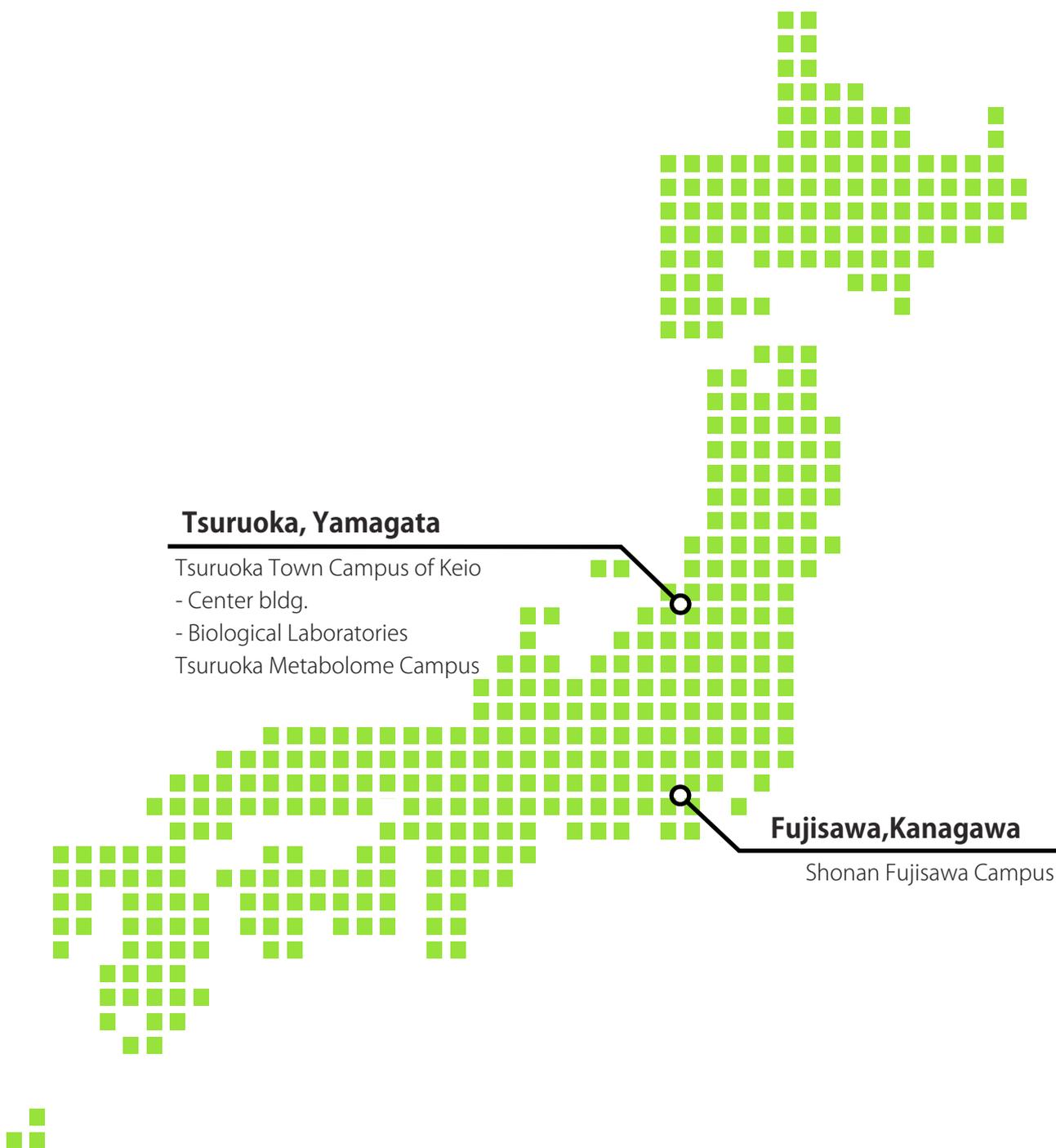
## 腸内細菌がいなくなると睡眠パターンが乱れる

筑波大学国際統合睡眠医科学研究機構（茨城県つくば市）の小川雪乃博士（研究当時，現：農業・食品産業技術総合研究機構），柳沢正史教授，慶應義塾大学先端生命科学研究所（山形県鶴岡市）の福田真嗣特任教授らを中心とする共同研究グループは，抗生物質の経口投与により腸管内に生息する腸内細菌を除去すると，睡眠パターンが乱れることを明らかにしました。本研究成果の詳細は，国際科学誌「Scientific Reports」のオンライン版に2020年11月11日（英国時間）に掲載されました。

[<http://www.iab.keio.ac.jp/news-events/2020/11170902.html>](20.11.17)

## Latest Publications

- Kato H, Asamitsu K, Sun W, Kitajima S, Yoshizawa-Sugata N, Okamoto T, Masai H, Poellinger L. (2020) Cancer-derived UTX TPR mutations G137V and D336G impair interaction with MLL3/4 complexes and affect UTX subcellular localization. *Oncogene*, **39**(16):3322-3335.
- Murai J, Zhang H, Pongor L, Tang SW, Jo U, Moribe F, Ma Y, Tomita M, Pommier Y. (2020) Chromatin Remodeling and Immediate Early Gene Activation by SLFN11 in Response to Replication Stress. *Cell Reports*, **30**(12):4137-4151.e6.
- Rathkey D, Khanal M, Murai J, Zhang J, Sengupta M, Jiang Q, Morrow B, Evans CN, Chari R, Fetsch P, Chung HJ, Xi L, Roth M, Filie A, Raffeld M, Thomas A, Pommier Y, Hassan R. (2020) Sensitivity of Mesothelioma Cells to PARP Inhibitors Is Not Dependent on BAP1 but Is Enhanced by Temozolomide in Cells With High-Schlafen 11 and Low-O6-methylguanine-DNA Methyltransferase Expression. *Journal of Thoracic Oncology*, **15**(5):843-859.
- Erawijantari PP, Mizutani S, Shiroma H, Shiba S, Nakajima T, Sakamoto T, Saito Y, Fukuda S, Yachida S, Yamada T. (2020) Influence of gastrectomy for gastric cancer treatment on faecal microbiome and metabolome profiles. *Gut*, **69**(8):1404-1415.
- Nagao-Kitamoto H, Leslie JL, Kitamoto S, Jin C, Thomsson KA, Gilliland MG 3rd, Kuffa P, Goto Y, Jenq RR, Ishii C, Hirayama A, Seekatz AM, Martens EC, Eaton KA, Kao JY, Fukuda S, Higgins PDR, Karlsson NG, Young VB, Kamada N. (2020) Interleukin-22-mediated host glycosylation prevents *Clostridioides difficile* infection by modulating the metabolic activity of the gut microbiota. *Nature Medicine*, **26**(4):608-617.
- Sakata RC, Ishiguro S, Mori H, Tanaka M, Tatsuno K, Ueda H, Yamamoto S, Seki M, Masuyama N, Nishida K, Nishimasu H, Arakawa K, Kondo A, Nureki O, Tomita M, Aburatani H, Yachie N. (2020) Base editors for simultaneous introduction of C-to-T and A-to-G mutations. *Nature Biotechnology*, **38**(7):865-869.
- Endoh M, Baba M, Endoh T, Hirayama A, Nakamura-Ishizu A, Umemoto T, Hashimoto M, Nagashima K, Soga T, Lang M, Schmidt LS, Linehan WM, Suda T. (2020) A FLCN-TFE3 Feedback Loop Prevents Excessive Glycogenesis and Phagocyte Activation by Regulating Lysosome Activity. *Cell Reports*, **30**(6):1823-1834.e5.
- Quek LE, Krycer JR, Ohno S, Yugi K, Fazakerley DJ, Scalzo R, Elkington SD, Dai Z, Hirayama A, Ikeda S, Shoji F, Suzuki K, Locasale JW, Soga T, James DE, Kuroda S. (2020) Dynamic 13C Flux Analysis Captures the Reorganization of Adipocyte Glucose Metabolism in Response to Insulin. *iScience*, **23**(2):100855.
- Ogura T, Wakayama M, Ashino Y, Kadowaki R, Sato M, Soga T, Tomita M. (2020) Effects of feed crops and boiling on chicken egg yolk and white determined by a metabolome analysis. *Food Chemistry*, **327**:127077.
- Hamid SS, Wakayama M, Ashino Y, Kadowaki R, Soga T, Tomita M. (2020) Effect of blanching on the concentration of metabolites in two parts of *Undaria pinnatifida*, Wakame (leaf) and Mekabu (sporophyll). *Algal Research*, **47**:101829.
- McCarthy MT, Lin D, Soga T, Adam J, O'Callaghan CA. (2020) Inosine pranobex enhances human NK cell cytotoxicity by inducing metabolic activation and NKG2D ligand expression. *European Journal of Immunology*, **50**(1):130-137.
- Kohno S, Linn P, Nagatani N, Watanabe Y, Kumar S, Soga T, Takahashi C. (2020) Pharmacologically targetable vulnerability in prostate cancer carrying RB1-SUCLA2 deletion. *Oncogene*, **39**(34):5690-5707.
- Nakamura A, Yokoyama Y, Tanaka K, Benegiamo G, Hirayama A, Zhu Q, Kitamura N, Sugizaki T, Morimoto K, Itoh H, Fukuda S, Auwerx J, Tsubota K, Watanabe M. (2020) Asperuloside Improves Obesity and Type 2 Diabetes through Modulation of Gut Microbiota and Metabolic Signaling. *iScience*, **23**(9):101522.
- Ozawa H, Hirayama A, Shoji F, Maruyama M, Suzuki K, Yamanaka-Okumura H, Tatano H, Morine Y, Soga T, Shimada M, Tomita M. (2020) Comprehensive Dipeptide Analysis Revealed Cancer-Specific Profile in the Liver of Patients with Hepatocellular Carcinoma and Hepatitis. *Metabolites*, **10**(11):442.
- Toriyama K, Kuwahara M, Kondoh H, Mikawa T, Takemori N, Konishi A, Yorozuya T, Yamada T, Soga T, Shiraishi A, Yamashita M. (2020) T cell-specific deletion of Pgam1 reveals a critical role for glycolysis in T cell responses. *Communications Biology*, **3**(1):394.
- Nair J, Huang TT, Murai J, Haynes B, Steeg PS, Pommier Y, Lee JM. (2020) Resistance to the CHK1 inhibitor prexasertib involves functionally distinct CHK1 activities in BRCA wild-type ovarian cancer. *Oncogene*, **39**(33):5520-5535.
- Malay AD, Suzuki T, Katashima T, Kono N, Arakawa K, Numata K. (2020) Spider silk self-assembly via modular liquid-liquid phase separation and nanofibrillation. *Science Advances*, **6**(45):eabb6030.
- Kono N, Nakamura H, Mori M, Tomita M, Arakawa K. (2020) Spidroin profiling of cribellate spiders provides insight into the evolution of spider prey capture strategies. *Scientific Reports*, **10**(1):15721.
- Kokaji T, Hatano A, Ito Y, Yugi K, Eto M, Morita K, Ohno S, Fujii M, Hironaka KI, Egami R, Terakawa A, Tsuchiya T, Ozaki H, Inoue H, Uda S, Kubota H, Suzuki Y, Ikeda K, Arita M, Matsumoto M, Nakayama KI, Hirayama A, Soga T, Kuroda S. (2020) Transomics analysis reveals allosteric and gene regulation axes for altered hepatic glucose-responsive metabolism in obesity. *Science signaling*, **13**(660):eaaz1236.
- Hoshino D, Kawata K, Kunida K, Hatano A, Yugi K, Wada T, Fujii M, Sano T, Ito Y, Furuichi Y, Manabe Y, Suzuki Y, Fujii NL, Soga T, Kuroda S. (2020) Trans-omic Analysis Reveals ROS-Dependent Pentose Phosphate Pathway Activation after High-Frequency Electrical Stimulation in C2C12 Myotubes. *iScience*, **23**(10):101558.
- Ohno S, Quek LE, Krycer JR, Yugi K, Hirayama A, Ikeda S, Shoji F, Suzuki K, Soga T, James DE, Kuroda S. (2020) Kinetic Trans-omic Analysis Reveals Key Regulatory Mechanisms for Insulin-Regulated Glucose Metabolism in Adipocytes. *iScience*, **23**(9):101479.
- Saito Y, Sawa D, Kinoshita M, Yamada A, Kamimura S, Suekane A, Ogoh H, Matsuo H, Adachi S, Taga T, Tomizawa D, Osato M, Soga T, Morishita K, Moritake H. (2020) EVI1 triggers metabolic reprogramming associated with leukemogenesis and increases sensitivity to L-asparaginase. *Haematologica*, **105**(8):2118-2129.
- Kosakamoto H, Yamauchi T, Akuzawa-Tokita Y, Nishimura K, Soga T, Murakami T, Mori H, Yamamoto K, Miyazaki R, Koto A, Miura M, Obata F. (2020) Local Necrotic Cells Trigger Systemic Immune Activation via Gut Microbiome Dysbiosis in *Drosophila*. *Cell Reports*, **32**(3):107938.



### 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