

RESEARCH HIGHLIGHT

- »シスプラチン抵抗性を獲得するメカニズムを解明
- »クモの捕食戦略の進化を解明
- »キャピラリーイオンクロマトグラフィー

質量分析法を用いた陰イオン性代謝物の一斉分析法の開発

- »Apotardigrada に関するクマムシの分類学を再分析
- »定量メタボロミクスと分子類似性から見る漢方薬の「熱と寒」
- »ハダニ(ハダニ目:ハダニ科)の糸遺伝子の特徴を明らかに

RESEARCHER INTERVIEW

第24回 齋藤康弘 特任講師(分子細胞生物学・がん生物学) 乳がんの基礎研究から、新たな治療法開発の発展のために

第 25 回 森田鉄兵 特任講師 (RNA 分子生物学)

生物の屈強さの鍵となる遺伝子のスイッチ

シスプラチン抵抗性を獲得する メカニズムを解明

シスプラチン抵抗性はグルタミン代謝によって調節されることを発見

Guo J, Satoh K, Tabata S, Mori M, Tomita M, Soga T, Reprogramming of glutamine metabolism via glutamine synthetase silencing induces cisplatin resistance in A2780 ovarian cancer cells, *BMC Cancer*, (2021).

DOI: 10.1186/s12885-021-07879-5

白金製剤であるシスプラチンは抗癌剤 の一種で、頭頸部がん、卵巣がん、肺が んなどの固形腫瘍の治療に最も広く使わ れ、がん治療薬としての歴史は40年を 超えている。しかし、シスプラチンを使 用した患者のうち約70%~90%は薬 剤耐性が生じ, 再発がんの治療は極めて 困難である。薬剤抵抗性の確立には多種 類の異なるメカニズムが同時に働くこと が知られている。例えば細胞膜上のトラ ンスポーターを通した細胞外への薬剤排 出、細胞内スカベンジャーによる薬剤の 不活性化、あるいはアポトーシスパス ウェイの阻止や DNA 修復の補助等に関 与するファクターが知られている。その ため抵抗性の回避には複数の異なるメカ ニズムをターゲットにする必要性がある と考えられている。ミトコンドリアは細 胞のストレスシグナルを迅速に感知し, 環境の変動に応じて代謝経路を調節する 能力を持つ、また、細胞シグナリングに 関与する以外に, クエン酸回路, 酸化的 リン酸化などを介したエネルギー代謝機 能、アミノ酸、脂質、ヌクレオチド生合

成の機能も発揮している. 感受性から抵抗性への変化はミトコンドリアの応答が不可欠だと考えられているが, 正確なメカニズムはまだ解明されていない.

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郭セイ氏らは卵 巣がん細胞株 A2780 (親細胞) とシス プラチン耐性株 A2780cis (耐性細胞) を用いて、キャピラリー電気泳動-飛行 時間型質量分析装置 (CE-TOFMS) によ る代謝プロファイル網羅解析や, リアル タイム PCR とウェスタンプロットによ る個別詳細解析により、シスプラチン耐 性のメカニズム解明を試みた、その結果、 グルタミン, グルタミン酸, グルタチオ ンのようなグルタミン代謝経路上にある 代謝産物の量が耐性細胞で有意に高いこ とを発見した。さらに同位体標識グルタ ミンを用いたフラックス解析により、耐 性細胞は特にグルタミンをグルタチオン 合成に使う傾向を持つことが分かった. グルタチオンは抗酸化作用や, 重金属化 合物の失活などに極めて重要な分子であ り、耐性細胞はグルタチオンを多く合成 し細胞内に入ったシスプラチンを失活させ、耐性を得ていると思われる。実際にグルタミン酸からグルタミンを合成する酵素グルタミンシンテターゼ (GS) の遺伝子発現量が親細胞と耐性細胞で有意に異なっていることも確認された (図). さらにこの GS 遺伝子の発現を siRNAを用いてコンロールし、同時に薬剤感受性試験を行うことによって、GS はシスプラチン感受性の関連ファクターと証明できた

以上の成果により郭氏は「グルタミン 代謝阻害剤はシスプラチン耐性がん細胞 の治療薬になり得ると期待される。」と 展望している。

初出:21年4月27日編集:安在麻貴子

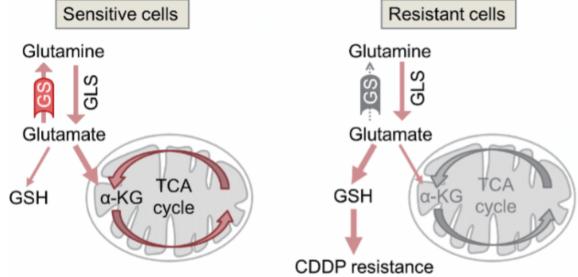


図: 卵巣癌細胞におけるグルタミン代謝のリプログラミングを介したシスプラチン耐性発現のモデルシスプラチンに感受性のある癌細胞では、GLS と GS の両方が発現しており、グルタミン酸から低レベルの GHS が生成される。シスプラチン耐性細胞では、DNA メチル化により GS の発現が抑制される一方、GLS の発現は維持され、高濃度の GHS が産生される。 注釈)GLS(グルタミナーゼ:グルタミンからグルタミン酸を生成する酵素)

クモの捕食戦略の進化を解明

ウズグモの糸遺伝子カタログからみる篩板糸遺伝子の系統進化

Kono N, Nakamura H, Mori M, Tomita M, Arakawa K, Spidroin profiling of cribellate spiders provides insight into the evolution of spider prey capture strategies, Scientific reports, (2020).

DOI: 10.1038/s41598-020-72888-6

秋が近づくと、道沿いや公園の草木の 中に、とても大きな円形のクモの網を目 にする機会が増える。 円網とよばれるこ の網の中心には、灰黒色のオニグモや黄 色と緑青色の縞模様を腹部にもつシジョ ロウグモなどが悠然と佇み、自然空間に おいて突如として現れる巨大な円網の造 形美には目を引くものがある。クモと言 えば円網、というイメージが強いかもし れないが、実は円網を造るクモは 2.500 種類程度で、世界で4万種以上といわ れているクモ全体のわずか数%である. 興味深いことに、これらの円網種はジョ ロウグモやオニグモが属するコガネグモ 上科や、ウズグモが属するウズグモ科な ど、いくつかの系統に分散している。円 網の形は共通しているため、共通祖先か らの派生と考えられるが、さまざまな系 統で円網性が欠失や獲得を繰り返してい るようにも見られ, 各系統で何度か独立 に進化したのではないかとも言われてい る。円い「クモの巣」はクモの代表的な イメージとして親しまれていながらも, その進化の成り立ちや作り方には未解明 の部分も多い.

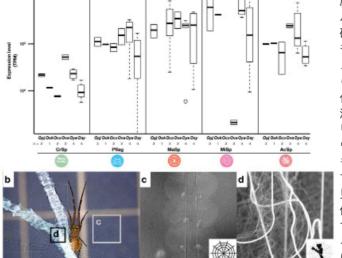
そこで慶應義塾大学先端生命科学研究 所の河野暢明特任講師らは、篩板糸遺伝 子を中心とした糸遺伝子の網羅的な解析 を行い、クモ全体の円網構成要素の整理 を目指した. 円網も大きく分けて、 粘球 を散りばめて獲物を捕獲するタイプと, 微細な繊維を纏った篩板糸と呼ばれる糸 によって獲物に粘着させるタイプにわけ られ、とりわけその分類や構造に未知の 部分が多い後者から挑むことにしたので ある。まず、サンプリングしてきた篩板 類であるウズグモを形態的特徴と COI 遺伝子を用いて同定し、目的の種である ことを確認した. そして, 実験室内で飼 育し網を張らせ、篩板糸を含む網の部位 ごとのサンプルを採取した。このように 野外から採取した個体を扱うためには多 くの試行錯誤を要したが、共著者の中村 浩之氏 (Spiber 株式会社) 協力のもと, ウズグモ専用の飼育ケースを作成するこ とで実現された。ウズグモ個体からは ゲノム DNA および mRNA を抽出して シークエンス解析をおこない, 計算機に よってゲノム配列を構築し、糸遺伝子(ス ピドロイン)を含む数万個の遺伝子配列 を整理した. さらに、実際に糸に含まれ るタンパクを確認するため、 採取した網 の部位ごとのサンプルのプロテオーム解 析を実施し、遺伝子カタログに対応させ た. プロテオーム解析は用いた試料の中 に含まれるタンパクを網羅的に探索する ことができるため、ゲノムから発見され たスピドロイン候補の存在を一気に確認 することができた(図).

このようにして6種のウズグモそれ ぞれが持つ8種のスピドロイン遺伝子 カタログを完成させることに成功したこ

とで、篩板類と無篩板類における円網進 化が初めて比較可能になった. そこで, すべてのスピドロイン遺伝子を用いた系 統解析を行ったところ、円網を作る糸遺 伝子のほとんどは篩板類かどうかに関わ らず非常に良く似ていた. 円網が独立し て獲得された性質であれば、これほど配 列が保存されていないはずである。この ことから円網が単一祖先から派生した形 質であることが示された.

人類がこれまでに蓄積してきた分子生 物学的知見はまだまだ少なく、生物の種 類 - とりわけモデル生物であるかどう かによってデータの蓄積には大きな偏り

> がある. ところ が現在、ある程 度の設備とノウ ハウさえあれば, 研究室単位でク モのドラフトゲ ノムを完成させ られるような時 代となっている. 河野特任講師は 「篩板類クモは ウズグモ以外に もたくさんいま す.ウズグモで 見られた結果が 他の篩板類クモ でも共通してい るのかを明らか にしていきたい です.」と語った.



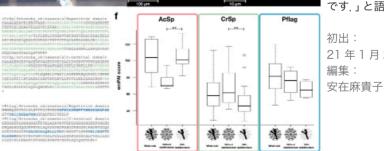


図:ウズグモの糸遺伝子の発現とプロテオーム解析 (a) 6種のウズグモの全身におけるスピドロイン遺伝子の遺伝子発現レベ Ul (Oco. O. grandiconcava; Ova. O. varians; Ook. okinawensis; Opj. O. grandiprojecta; Oye. O. yesoensis; Osy. O. sybotides). (b) 篩板糸(SE M画像c) および渦 (隠れ帯) (SEM画像d) (e) 篩板糸スピドロイン配列 プロテオームで検出されたペプチドが着色されている. (f) 網の部位ごとの タンパク量.

初出: 21年1月27日 編集:

キャピラリーイオンクロマトグラフィー 質量分析法を用いた陰イオン性代謝物の 一斉分析法の開発

メタボローム解析に新たな分析法

Hirayama A, Tabata S, Kudo R, Hasebe M, Suzuki K, Tomita M, Soga T, **The use of a double coaxial electrospray ionization sprayer improves the peak resolutions of anionic metabolites in capillary ion chromatography-mass spectrometry**, *Journal of chromatography A*, (2020).

DOI: 10.1016/j.chroma.2020.460914

現在、質量分析計を用いたメタボロー ム解析は、ガスクロマトグラフィー - 質 量分析法 (GC-MS)、液体クロマトグラ フィー - 質量分析法 (LC-MS), キャピラ リー電気泳動 - 質量分析法 (CE-MS) が メインであるが、代謝物の多様な物理的、 化学的特性を考えると、異なる分離メカ ニズムに基づく新規分析法の開発に継続 的に取り組む必要がある. イオンクロマ トグラフィー (ion chromatography, IC)は、古くから海水や環境排水中に含 まれる無機・有機イオンの定量に用いら れており、イオン性成分の分析に適した 分析法である。そこで近年、ICと質量 分析計を接続した IC-MS がメタボロー ム解析にも用いられるようになってき た、ICから出てくる溶離液は水である ため、質量分析計に入る前に有機溶媒を 添加してイオン化を促進させる必要があ る。通常の太さのカラム(直径2~4.6 mm)を用いるICであれば大きな問題 にはならないが、内径1 mm 以下の力 ラムを用いるキャピラリー IC において は、溶媒添加時の背圧が代謝物の分離能 に大きな影響を与えることが課題であっ た.

そこで慶應義塾大学の平山明由特任 講師らは、キャピラリーイオンクロマ トグラフィー - 質量分析法 (capillaryIC-MS(cap IC-MS)) における有機溶媒の添 加方法として、従来のミキシングユニオ ンを用いたものに代わり、CE-MS でも 用いられている二重同軸型スプレイヤー を用いた接続方法を考案した(図1). この方法を用いることによって, 有機溶 媒添加に起因するシステムの背圧上昇を 抑えることが可能となり、結果として ピークがよりシャープになり分解能が劇 的に向上した. また, 有機溶媒の組成や 流速等の条件を最適化した後に有機酸や 糖リン酸などを含む 44 種類の陰イオン 性代謝物標準品を測定した結果、検出限 界は1~500 nmol/L であり、他のメ タボローム解析法と比べても高感度な分 析法であることが分かった. TNF (腫瘍 壊死因子) - αを作用させた大腸がん培 養細胞の代謝変動追跡にこの手法を適用 したところ、細胞内から 105 種類のイ

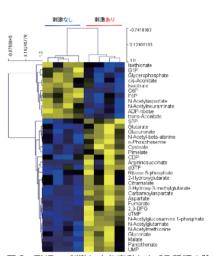


図 2:TNF- α 刺激により変動した 37 種類の陰イオン性代謝物

オン性代謝物を検出し、その内 37 種類の代謝物には試料間で差があり TNF- α の刺激前と比較して 26 種類の代謝物が増加、11 種類の代謝物が減少した(図 2)、その中でも特に、クエン酸回路の代謝中間体は特徴的な傾向を示し、回路前半のイソクエン酸(Isocitrate)やシスアコニット酸(cis-Aconitate)はTNF- α 刺激により減少したのに対し、回路後半のフマル酸(Fumarate)やリンゴ酸(Malate)は増加していた。この原因の一つとして、TNF- α 刺激によって発生する活性酸素種の影響が示唆された

今回開発した cap IC-MS は、サンプル中で相対的に量が少ない陰イオン性代謝物の一斉分析に適した方法であり、これまで以上に詳細な代謝解析が可能になると期待されている。平山氏は「今後はcap IC-MS を用いた陽イオン性代謝物の分析法も開発し、一つの装置でイオン性代謝物の網羅的測定ができるようにしたい、」と展望している。

初出:21年2月24日編集:安在麻貴子

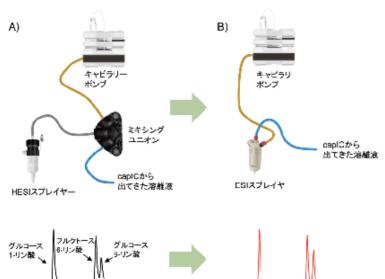


図 1: 有機溶媒の供給方法の違いによるピーク形状の変化(A) 従来法 (B) 今回採用した方法

Apotardigrada に関するクマムシの 分類学を再分析

BUSCO データセットから選択した複数遺伝子系統樹の作成および系統分類の証明

Fleming JF, Arakawa K, Systematics of tardigrada: A reanalysis of tardigrade taxonomy with specific reference to Guil et al, (2019), Zoologica scripta, (2021).

DOI: 10.1111/zsc.12476

超低温や真空, そして高線量の放射線, あるいはこれらが混在した環境のミック スである宇宙空間への曝露などに耐性を 持つクマムシは、特にその極限環境耐性 において注目されることが多い.一方で, クマムシは独自に生物分類上の「門」で ある緩歩動物門を形成する分類群で、例 えば我々人類や哺乳類・爬虫類・魚類. さらにはホヤなどを含む脊索動物門や, 昆虫・甲殻類・ムカデやクモなどを内包 する節足動物門と同等に広い分類区分で ある. よって、クマムシは緩歩動物門内 部の多様性やその進化を研究する上でも 系統分類学的に注目されている。緩歩動 物門には、主に体表にさまざまな「トゲ」 を持つ異クマムシ綱(Heterotardigrada 綱)と、これを持たず比較的つるつると した体表の真クマムシ綱(Eutardigrada 綱) に分類される. が、その中間形質を 持つとされ、「オンセンクマムシ」のみ が含まれる第三の綱である中クマムシ綱 (Mesotardigrada 綱)」が 1920 年代に Gilbert Rahm によって報告されたもの の, それ以降発見されず, 長年議論の対 象となっている。オンセンクマムシは日 本の長崎県雲仙の温泉から見つかったた めこのように命名されている点も、日本 人としてどこか親しみを覚えてしまう。

地震による温泉の流れの変化などの影 響もあり、オンセンクマムシの存在はそ の後の度重なる調査でも未だ確認はされ ていない。一方で、Guilらが近年、真 クマムシ綱の中でも他と特徴を画するオ ニクマムシ(ハナレヅメ目)が実は真ク マムシではなく、異クマムシ・中クマム シ綱とも異なる第四の綱「Apotardigrada 綱」に値する、とする報告を行った。オ ニクマムシは口の周りに特徴的な乳頭突 起を複数持ち、体長も大きく、爪や咽頭 の形状などで確かに他の真クマムシ綱の クマムシとは異なる形態を持つ部分があ り, Guil らは加えて 18S rRNA と 28S rRNA を用いた系統解析で、オニクマム シを含むクレードの枝長が、他の綱と同 等であることを論拠とした.

とはいえ、これまで数世紀に渡り形態学 的にオニクマムシが真クマムシ綱に位置 付けられていたことも事実であり、 枝長 を元に綱を分けるというのは、系統学上 も普通は取られない手法である。そこ で、慶應義塾大学先端生命科学研究所の ジェームス・フレミング特別研究員(当 時)と荒川和晴准教授は、当研究室で既 に解析を進めていた数十種のクマムシゲ ノムを用い、これらに共通して1コピー ずつ保存されている進化速度が遅い遺伝 子を BUSCO データセットから選択し、 複数遺伝子系統樹を作成した。その結 果, BUSCO 遺伝子を用いた系統樹では Guilらの分類は支持されないことが示 され、Apotardigrada 分類とともに、枝 長に基づく分類法が明確に棄却された. Apotardigrada 分類は大きな議論となっ ておりいたため,本論文投稿中にポーラ ンドのグループが同時に形態学的側面か ら Apotardigrada 綱を否定する論文を発表した。これらの報告を受けて、緩歩動物の系統分類を整理しているデータベースでも最新版では Apotardigrada 分類は取り下げられている。

遺伝子情報に基づいた系統分類学は、遠い過去に起きた進化の軌跡を定量的に 辿れる手法であり、カンブリア爆発以前 から始まった、数億年にもわたる緩歩動 物の進化に思いを馳せることができること自体がこの研究の魅力の一つだ、と荒川准教授は語る。加えて、科学者たちが 学術論文誌という舞台で公に議論を交わし、教科書の形で後世に繋ぐ様をリアルタイムで観られることも先端生命科学の魅力なのだろう。

初出:21年3月4日編集:安在麻貴子

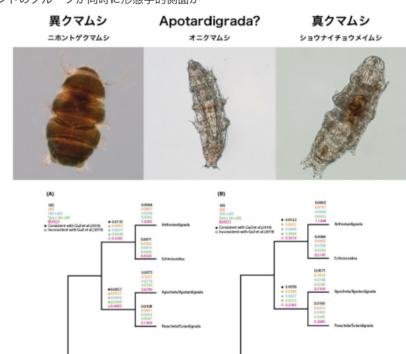


図:(上)異クマムシ綱(ニホントゲクマムシ)・真クマムシ綱(ショウナイチョウメイムシ)・Apotardigrada 綱への分類が議論されているオニクマムシの例。(下)188、288、BUSCO 遺伝子による系統樹。A が最尤推定法、B がベイズ法による樹。BUSCO 遺伝子を用いたものは 18S+28S の結果をサポートしない。なお、ショウナイチョウメイムシは山形県鶴岡市で発見された新種のクマムシである

定量メタボロミクスと分子類似性から見る 漢方薬の「熱と寒」

漢方薬の薬理作用におけるメカニズム解明に向けて

Guo J, Wang J, lino K, Tomita M, Soga T, **Quantitative and molecular similarity analyses of the metabolites of cold- and hot-natured chinese herbs**, *Evidence-based complementary and alternative medicine*, (2021).

DOI: 10.1155/2021/6646507

漢方薬は「生薬」と呼ばれる自然界に 存在する植物,動物,鉱物などの薬効と なる部分を複数組み合わせて処方する オーダメイドな治療薬で、生薬の加減を 患者の体質に合わせて行う。生薬は性質 により熱、温、涼、寒に分類されており、 これは「四性」或いは「四氣」と呼ばれ ている体系に基づいている。 生薬の四性 は漢方薬の組み合わせを決める際に考慮 される重要なパラメーターであり、漢方 薬の薬理作用. 臨床応用. 及び中国伝統 医学の正確な説明や継承のために重視さ れてきた。しかしながらこの分類法は 2000 年以前から使用されてきた、とい う歴史に裏打ちされた経験則によるもの が主流であり、分類基準を客観的・定量 的に定める科学的根拠は未だに明らかと されていない、伝統重視に加え、そもそ

も生薬の成分を網羅的に測定し、包括的 に評価する技術が不足していたという背 景もその原因と考えられる

そこで慶應義塾大学大学院政策・メディア研究科博士課程の郭セイ氏らはキャピラリー電気泳動-飛行時間型質分析装置 (CE-TOFMS) を用いた全代謝物質解析(メタボローム解析)を生薬に対して行い、四性「熱と寒」分類の科学的妥当性検証を目指した。熱(温)性と寒性に分類されている代表的な植物性生薬を各15種類、計30種類対象としてメタボローム解析を行い、生薬に含りた。その結果、寒性生薬と熱性生薬の間で約40種類の代謝物質が有意差を示した。その結果、寒性生薬と熱性生薬の間で約40種類の代謝物質が有意差を示した。会に物質構造に着目した比較では、熱性生薬にヌクレオチド類の物質が多く含

まれている熱性生薬にヌクレオチド類の物質が多く含まれている傾向が見られた(図). 先行研究より細胞外ヌクレオチド類物質は炎症, 免疫調節と関与していることが知られており, 熱性生薬の免疫調節機能を裏打ちする結果が得られた.

これらの結果は、漢方薬に内在する温熱性や冷寒性の決定に関わる全体的な分子メカニズムの解明に役立つと期待されている。郭氏は「植物性代謝産物測定の利便性や正確性が測定技術の発展によってさらに高まり、漢方薬の伝承及び発展に役立つ情報をもたらすことになるだろう」と展望している。

初出:21年4月27日 編集:安在麻貴子

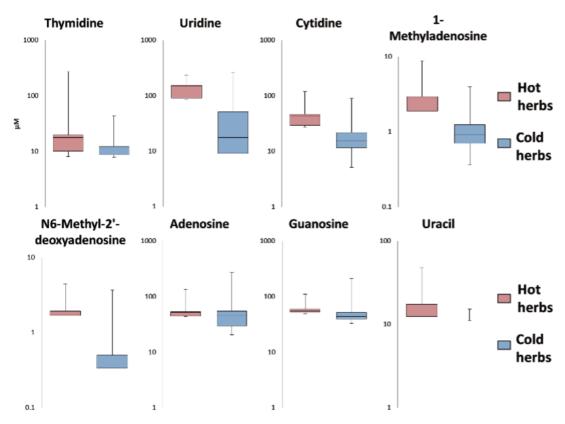


図:熱性生薬と寒性生薬における各代謝物の濃度 ヌクレオチド代謝物は熱性生薬の方が寒性生薬よりも多く含まれている。

ハダニ (ハダニ目:ハダニ科) の 糸遺伝子の特徴を明らかに

高感度なプロテオミクス解析による糸遺伝子の解明

Arakawa K, Mori M, Kono N, Suzuki T, Gotoh T, Shimano S, **Proteomic evidence for the silk fibroin genes of spider mites (order Trombidiformes: Family Tetranychidae)**, *Journal of proteomics*, (2021). DOI:10.1016/j.jprot.2021.104195

映画「スパイダーマン」で描かれてい るように、クモの糸の強靭さは広く知ら れている. 鋼を上回る強度と伸縮性を併 せ持つことから、将来映画にあるような 強度の糸を実現することも夢物語ではな いかもしれない。一方、クモ以外にも「糸」 を活用する生物は少なくない。その一つ がハダニだ、ハダニは果樹の葉に棲息す る体長 1mm 以下程度の小さなダニで、 人体には影響しないが、多くは一般的に 農業害虫とされる そんなハダニだが. 葉の上の住まいや卵を守るために糸を出 すため、英語の一般名では Spider mite (mite がダニに相当する) と呼ばれる. ハダニの糸は繊細なクモ糸のさらに 10 倍ほど細いながらも, 硬度を表すヤング 率においてクモ糸を凌駕する. よって, より繊細なバイオマテリアルとして有望 な素材でありながらも、ハダニ自体の小 ささからその解析が量的に困難であり, これまであまり研究されてこなかった. 唯一ナミハダニゲノムの解析から糸をつ くる遺伝子をコンピュータ解析で予測し た先行研究があるのみであったが、糸そ れ自体のタンパクからの直接検証が待ち 望まれていた

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らは、法政大学島野 智之教授らと共に、カンザワハダニ、ミ カンハダニ, そしてナミハダニといった 3種のハダニから微量な糸を採取し、新 たにシークエンシング・アセンブリーを 行ったトランスクリプトームデータをリ ファレンスとして、高感度なプロテオミ クス解析によるハダニの糸遺伝子を探索 した。この解析で得られたハダニ糸の量 は通常のプロテオーム解析に求められる サンプル量をはるかに下回っており、さ らにハダニ由来のさまざまな成分が混ざ り込んでいることから解析は困難を極め た. そんな中, バイオインフォマティク スによる丁寧な混入物(コンタミネー ション) 除去や配列解析を進めていった 結果、ハダニ3種間で良く保存された 高発現な因子にたどり着き、最終的に2 個の糸遺伝子同定に成功した. 興味深い

ことに、ナミハダミゲノムのリピート構 造などを基にした先行研究で予測された 十数個の糸遺伝子候補のうち、ほとんど が近縁なカンザワハダニ・ミカンハダニ にそもそも保存すらされておらず、糸自 体にすら含まれていないことがプロテ オーム解析でわかった. このことはゲノ ム・トランスクリプトーム・プロテオー ムを組み合わせたマルチオミクスのアプ ローチの重要性を示している。一方、今 回同定された2個の糸遺伝子には特徴的 なリピート構造があり、これらのアミノ 酸組成や二次構造の特徴は、比較的クモ が餌食を包むのに用いる Aciniform (ブ ドウ状腺) 糸や網のアタッチメントに使 う Piriform (ナシ腺) 糸に近いことが 示された. これらのクモ糸も繊細で高い ヤング率を持つことが知られており、配 列と構造の関係性を調べる上でも示唆に 富むデータであると言える.

いわゆる「クモ」は分類上クモ綱クモ目に属する生き物全般を指し、ハダニはクモ綱ダニ目に属する類縁関係がある.しかし、糸遺伝子のリピート配列にはア

ミノ酸組成や二次構造上の類似性が見ら れるものの、末端配列に相同性はなく. クモ綱の中でも糸は少なくとも進化上2 度の独立したイベントによって獲得され た形質であると考えられる。昆虫や甲殻 類をはじめ糸は何度も進化し獲得されて きた、ここからも、私たちにとっても常 に身近な存在である糸は、多くの生物が 暮らしを営み生命を紡ぎ続ける上でも重 要な役割を担ってきていることが見えて くる。「世界は多様で興味深い生き物で あふれていて, まだまだ我々人類が他の 生物から学ぶことは多いです。人類がま だ手にしていない夢のタンパク素材は他 にも数多く眠っていると思いますので. ちょっとしたトレジャーハンターの気分 で新しい素材をこれからも探していきま す.」と荒川准教授は語った.

初出:21年4月2日編集:安在麻貴子

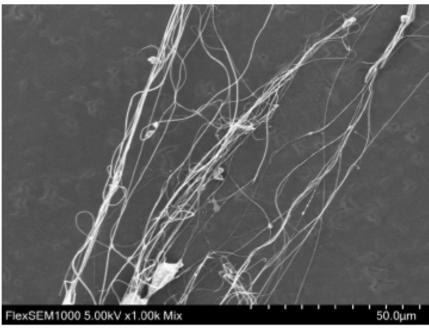
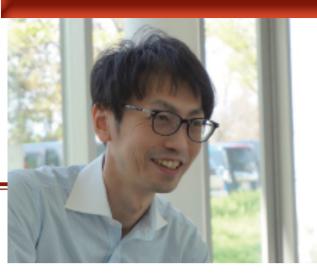


図:カンザワハダニの繊細な糸の電子顕微鏡像

RESEARCHER INTERVIEW No. 24



特仟講師

齊藤 康弘

Project Assistant Professor Yasuhiro Saito

専門:分子細胞生物学・がん生物学

がん基礎研究で革新的で有効ながん治療法を見つけたい。

現在はどのような研究テーマに取り組ん でいますか?

乳がんを対象として、がんがどのように悪くなっていくのか、 主に細胞極性とがんの関わりを研究しています。細胞極性とい うのは、体の内と外を隔てる上皮細胞が持つ上と下といった空 間的な方向性のことです。上皮細胞では特に頂端 - 基底極性と 呼ばれる細胞極性をもっています。細胞極性は細胞極性タンパ ク質によって制御されていますが、私は細胞ががんになったと き、細胞極性タンパク質ががん細胞の中でどのように働いて、 どのような影響を及ぼすのかを調べています。最近では、ハー バード大学医学大学院(アメリカ・ボストン)との共同研究に て、細胞極性タンパク質がアミノ酸の細胞内取り込みを制御し、 そのアミノ酸が乳がん細胞の増殖に重要であることを見つけま した。それを慶應義塾大学先端生命科学研究所(以降IAB)で、 新たな乳がん治療法開発に向けて発展させようという段階で

-研究のポリシーは何ですか?

二つあります。一つ目は、自分が面白いと思える研究をする ことです、様々な研究がありますが、結果は出るけど面白く ないものもあります。面白いと思う純粋な探究心と情熱を常

に持ち、研究に取り組んでいます。二つ目は、ソリッドサイエ ンスといって確かなサイエンスをやることです。具体的には 一つの仮説を調べるのに様々な実験アプローチすることが重要 だと考えています。例えば、一つ実験を行うにしても、実験 の仮説に対して適切なポジティブコントロールとネガティブ コントロールを必ずおいて実験しています。今となっては意 識しなくてもできますが、駆け出しのころは徹底して教育さ れ研究者としての重要な土台になったと思います。この経験 から、確かなサイエンスをやることをポリシーとしています。

- 研究者になったきっかけはありますか?

影響を受けたのは今までお世話になった指導教員の方々で す、特に、現、東京大学大学院医学系研究科の畠山昌則教授に 指導して頂いたことは今の研究者としての礎となってます。研 究者になったきっかけは、今思い出してみると、大学で生物学 を本格的に学び始めてからだったと思います。 自分の研究分野 を極めるため、博士になるという目標はありました。初めはサ ケ科魚類の染色体構造を調べていましたが、最先端の分子生物 学研究を行いたいと考え、博士後期課程からはがん研究に研究 テーマを変更し、現在に至ります.



- 鶴岡で研究をする意義は何でしょうか?

IAB は世界に先駆けて開発した代謝物質(メタボローム)解析技術が発展しているという点が、私にとって非常に魅力的で意義深いです。IAB に来る前までは細胞極性とがんの関係性に注目し、乳がん細胞における細胞極性を制御するタンパク質ががん細胞のアミノ酸取り込みを制御するということを解明しました。がん細胞におけるアミノ酸取り込みが、どのようにがん細胞の代謝に重要なのかを深く知りたいと考えていた時に、タイミング良く IAB の曽我朋義教授の研究室で募集がありました。これは何かの縁だろうと思い、すぐに応募し現在に至ります。今まで、札幌・東京・カナダのトロント・アメリカのボストンなど都市にもおり、研究するにもそれぞれの良さがありましたが、鶴岡という土地も研究者として惹きつけるものがあったと実感しております。

- 最後に今後の展望をお聞かせください.

現在の研究テーマでお話しした「新たな乳がん治療法開発を発展させる」ことが一つあります。乳がんは女性に最も多いがんで、世界的にも罹患率・死亡率が非常に高いがんです。研究が応用や実用に結びつくまでは時間がかかりますが、5年後、10年後の先を見据えて、がん基礎研究やがん治療の発展に邁進していきたいと思っています。また、患者さんや社会に何か直接還元できるような成果を成し遂げたいと思っています。

- ありがとうございました.

2021年4月26日

インタビューア:安在麻貴子

撮影:岩井碩慶



RESEARCHER INTERVIEW No. 25



特仟講師

森田 鉄兵

Project Assistant Professor Teppei Morita 専門: RNA 分子生物学

環境に応じて変化する遺伝子のスイッチの"からくり"を解き明かしたい。

一現在はどのような研究テーマに取り組ん 一大腸菌をモデル生物とされているの でいますか?

生物の生息環境に応じた遺伝子発現の変化や、その変化をも たらす制御の仕組みの研究に取り組んでいます。このような遺 伝子発現の変化によって生息域の幅が広がり、生物は多少の環 境変化に屈することなく生存することが可能になります。この 中で、私は、遺伝子発現の制御機能を有する小さな RNA (small RNA, 以降 sRNA) に注目しています。 sRNA は様々な生物で 発見されており、sRNA による遺伝子発現制御は重要な生命反 応であると考えられています.

ゲノム DNA には、生物固有の遺伝情報が A、G、C、T と いう4文字の配列で記載(コード)されています。そして、 この配列の中には遺伝子と呼ばれる場所が存在します. 遺伝子 の場所では、DNA は自身の配列情報を元に、転写、翻訳とい う2つの反応により、タンパク質やRNAといった「形」を持っ た機能分子として発現(遺伝子発現)します。重要なことは、 この遺伝子発現がゲノム DNA にコードされている全ての遺伝 子で一様に起きるのではなく、生息環境に応じて必要な遺伝子 のみが発現するということです。このような環境に応じた遺伝 子発現の変化は、転写、翻訳といった反応の各段階に備わる" オン・オフスイッチ "により制御されています. 私は、学生当 時、スイッチにより制御される遺伝子発現の流れの様子が"ピ タゴラ装置 " のように感じられ、遺伝子発現の制御の仕組みに 興味を持ちました。色々な形をしたものが次から次へとあの手 この手で動き(情報)を繋げていく様子は見ていて本当にワク ワクします。また、遺伝子発現の制御やそのスイッチとして機 能する sRNA が、微生物では感染症の流行やバイオフィルム の形成など、我々の暮らしに直結するような現象においても重 要な役目を果たすという点も、研究のモチベーションになって います、そのスイッチの仕組みを明らかにできれば、こういっ た問題の解決の糸口になることが期待できるからです。現在 は、大腸菌をモデル微生物として用いて、スイッチの役割を担 う sRNA 自体がどのように発現するのか、また sRNA はスイッ チとしてどのような形をしているのかについて研究していま す.

ですね

はい、実は、遺伝子発現制御の仕組みに関する研究は、大腸 菌から始まりました。ラクトース(乳糖)に富む環境におかれ た大腸菌では、ラクトースの資化に必要な遺伝子群の発現が誘 導されます、Jacob 博士と Monod 博士は、この遺伝子群が 発現誘導される仕組みに関する論文を 1961 年に発表しまし た. 因みに、これらの成果が評価され、彼らは後にノーベル医 学生理学賞を受賞しました。私が現在行っている研究も、遡っ ていくと彼らの研究にたどり着きます。大腸菌での研究の利点 は、このように蓄積された多くの知見や、その過程で確立され た実験手法や材料です. 私は、DNA 組換えによる遺伝子変異 株を用いた遺伝学的解析や、RNA やタンパク質を調べる生化 学実験により、sRNA 研究を進めています。また、慶應義塾 大学先端生命科学研究所(以降IAB)が得意とするマルチオミ クスの解析手法を取り入れ、生物という1つのシステムの駆動 に sRNA がどう関与しているのか?といった全貌の解明にも 挑戦していきたいです.

-IAB はどのようにして知ったのですか?

大学院学生時に、ある学会で冨田勝さん(IAB 所長)の講演 を聴いたのが、IABとの最初の出会いです。E-Cell プロジェク トに関する講演だったと思いますが、その先進性は学生であっ た私にも理解できるものでした。また同時期に、森浩禎さん (IAB 設立当初に微生物工学の教授として在籍, 現 広東省農業 科学院)と出会ったことも、IABを深く知ったきっかけです。 当時,森さんは、CREST (戦略的創造研究推進事業)で、大 腸菌の全 4288 遺伝子それぞれの変異株を全て作製するとい う "Keio コレクション" プロジェクトに着手したところでした. 研究会でこのプロジェクトの講演を聴いたときには、その壮大 さに圧倒されました。 さらに、大学院学生時から毎年参加して いる日本 RNA 学会年会では、金井昭夫さん(IAB 教授)と出 会いました。金井さんは、大腸菌に潜む未知の機能性 RNA を ディープシークエンス法により見つけ出すことに挑戦していま した。これは、今でこそ普及しているアプローチですが、当時 ではかなり先駆的なものでした。この3名のIAB研究者との 出会いは特に印象深いものであり、また研究会などで出会う一 味違った研究を展開されている方々が IAB 所属であったりし

て、IABには個性的な研究者の方々が集まっているという認識でした。因みに、金井さんとは、sRNA研究を進めていた私たちと興味が合致し、ディスカッションの機会を多く持つことができました。その中で親交を深められたことが、IABに着任するきっかけになったと思います。

―研究のポリシーは何ですか?

自分自身で納得するところまでとことん実験するということでしょうか. この点は、研究のモチベーションにもなっています. 分からなかった現象に関わるスイッチの仕組みが理解できたときは、とても嬉しい瞬間です. このような、"目の前にある分からないことを明らかにしていく探究心"は常に持ち続けたいと思っています.

一誰も知らなかったことを知っていくのが 魅力なのですね

そうですね、これは、理学部出身であることが原因かもしれません。色々な先行研究や手持ちのデータを並べて思い付いた新たなアイデアを検証する実験を組み立て、その実験結果をみる瞬間は、たとえそのアイデアとは反する結果であったとしても、「自分がその答えを世界で初めて知る」という体験です。私にとって、この体験こそが研究のもっとも魅力的な点です。また、こうして問いを追求していく中で明らかになったことは、バイオテクノロジーの種となり、社会に貢献するものへとつながっていきます。IABでは様々なベンチャー企業が立ち上がっていますよね。それらの発端にも、何かの問いから生じた基礎研究があるはずです。IABには、こうした基礎からベンチャーへとつながる土壌が育まれているという魅力があります。

一影響を受けた人や出来事はありますか?

特に二人の研究者から強く影響を受けていると思います。一人目は、大学学部4年次からの指導教授であった饗場弘二さん(現:名古屋大学名誉教授)です、饗場さんは、厳しい反面、常に私の意見を確認しフェアに接してくれました。こういった日常のコミュニケーションの大切さも、教わったことの1つです。もう一人は、アメリカ国立衛生研究所(以降、NIH)のSusan Gottesman博士です。Susanと直接話す機会を持ったのは、大学院学生時に参加したコールド・スプリング・ハーバー研究所(米)で開催されたバクテリア&ファージミーティングでした。当時、Susanらのグループと饗場研究室では、それぞれ独立して、代謝状況に応じたグルコース取り込み遺伝



子の発現制御に関する研究を行っていました. 言わば競合相手です. しかし、ミーティングでは、Susan はわざわざ時間を割いてマンツーマンでディスカッションをしてくれました. 私にとって初めての国際的研究者とのやりとりでありとても緊張していましたが、Susan はこちらの言いたいことを我慢強く聞き出してくれて、とにかくとても感動的な時間でした. 2018年には、科研費の国際共同研究強化の支援のもと、約半年間ではありますが、Susan の研究室で研究を進めることもできました。Susan との日頃のディスカッションや NIH への留学の経験により、私の視野はずいぶん広がったと思います.

―研究のポリシーは何ですか?

意義というと難しいですが、IABは研究環境としてとても充実していると感じます。IAB以前には2つの大学に所属していましたが、やはり教育に関する職務が多かったです。大学には教育機関としての側面も重要で、また教育業務を通して学生たちと学びを共有できることはとても刺激になります。一方で、何かに集中して作業をするとなると、難しい部分もありました。IABでも学生実習や会議などはありますが、それらに割かれる時間は比較的少なく、とにかく研究に集中できる環境だと実感しています。

また、IABに来て、鶴岡という街が好きになりました。これまで私は、愛知県名古屋市と、アメリカのベゼスタという街に住んだ経験があります。この2つと比較して、鶴岡の良さを挙げれば、まず、特に夏の夜が涼しいということです。名古屋から来た身としては、夏の暑さは切実な問題です。次に、季節ごとの旬の食べ物が本当に美味しい。そして、家と職場の行き来で山が見えるのもとても気に入っています。山が見える日常がどんなにも良いものなのかを古くからの友人たちに熱く語ってしまいました。

―最後に今後の展望をお聞かせください。

第一に、NIHで新たにはじめたsRNAの発現に関する研究を、 原著論文として発表する準備を進めています。また、マルチオ ミクスを取り入れた sRNA 研究を併せて進めて行きたいと考 えています。さらに最近になって、金井さんらのグループは、 文部科学省による英知事業(令和元年度)において、福島第一 原子力発電所の建屋内の汚染水から抽出した環境 DNA のメタ ゲノム解析を行ない, 汚染水に生息する微生物群集の存在をは じめて明らかにしました。私は、この非常な極限環境で生息す る微生物に興味が湧き、このような環境での生息を可能とする 微生物の仕組みの解明にも挑戦したいと考えています。これに は、これまで培ってきた環境に応じた遺伝子発現制御の研究が 活かせるはずです。この研究を通して、例えば放射線環境下で 水を浄化できる微生物技術につなげられるかもしれません。こ のような取り組みを足がかりにして、環境微生物を対象とした 基礎的な研究基盤を整え、地域と連携した応用研究につなげら れればと思っています。

一ありがとうございました。

2021年6月24日

インタビューア:安在麻貴子

撮影:石川創良

NEWS HEADLINE 2021 Jul. - 2021 Dec.

もっと手軽に 3D イメージング 生命科学研究で広く利用できる、 高精細かつ低コスト 3D イメージング装置と手法を開発

慶應義塾大学先端生命科学研究所(所長 冨田勝、山形県鶴岡市)のガリポン・ジョゼフィーヌ特任助教らの研究グループが群馬大との共同研究で、新しい 3D イメージング装置と手法を開発しました。生命科学研究で用いる多様な生物標本で、高精細な立体形態解析「3D イメージング」を行えるようになります。また、開発した装置は低コストで構築でき、3D データの扱いも簡便です。立体解析とあわせて、平面解析(顕微鏡による薄切標本の観察)が行えることも特徴です。この研究成果がイギリスの出版社 Nature Publishing Group のオンライン雑誌『Scientific Reports』(6月23日付)に掲載されました。

[https://www.iab.keio.ac.jp/news-events/2021/07131306.html](21.07.13)

人工クモ糸の物性を劇的に改善する新物質を発見 一新素材開発に期待-

慶應義塾大学先端生命科学研究所(山形県鶴岡市)の河野暢明特任講師と荒川和晴准教授の研究グループは、理化学研究所環境資源科学研究センター(埼玉県和光市)、京都大学(京都府京都市)、Spiber 株式会社(山形県鶴岡市)と共同で、ジョロウグモ亜科4種のゲノムを決定した上でマルチオミクス解析を実施し、研究対象のクモ糸がこれまで考えられていた以上に複雑な複合素材であることを明らかにしました。この研究内容は 2021 年 7 月 27 日、米国科学アカデミー紀要「Proceedings of the National Academy of Science of the United States of America (PNAS)」にてオンライン発表されました。
[https://www.iab.keio.ac.jp/news-events/2021/07281205.html](21.07.28)

化学療法薬に対する薬剤耐性のメカニズムを解明

庄内地域産業振興センター(山形県鶴岡市、皆川治理事長)と慶應義塾大学先端生命科学研究所(山形県鶴岡市、冨田勝所長、以下 慶大先端生命研)および国立がん研究センター(東京都中央区、中釜斉理事長)との共同研究において、国立がん研究センター・鶴岡連携研究拠点の牧野嶋秀樹チームリーダーらが、化学療法薬の一つであるペメトレキセド(製品名:アリムタ)に耐性のある悪性胸膜細胞株を樹立し、その薬剤耐性機構のメカニズムを明らかにしました。

[https://www.iab.keio.ac.jp/news-events/2021/09281411.html](21.09.28)

冨田勝所長 第5回「バイオインダストリー大賞」表彰式にて受賞記念講演行う

慶應義塾大学先端生命科学研究所の冨田勝所長は、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(関連記事)、10月13日(水)にパシフィコ横浜で開催された表彰式において受賞記念講演をいたしました。

[https://www.iab.keio.ac.jp/news-events/2021/10131051.html](21.10.13)

令和3年度 バイオクラスター形成促進事業 共同研究成果 新たな「たまご」ジェラートの発売

株式会社半澤鶏卵(天童市大字高擶北 2050 番地、代表: 半澤清彦)は、平成 30 年度からバイオクラスター形成促進事業を活用し、「米飼料鶏卵を活用した鶏卵加工品の加工過程の分析と商品開発」に関する研究開発を、慶應義塾大学先端生命科学研究所、及び山形県工業技術センターと共同で取り組んでおります。この度、共同研究の成果として「たまごジェラート」の新商品「燻製たまごジェラート」、「濃厚たまごジェラート」を開発し、発売することになりました。

[https://www.iab.keio.ac.jp/news-events/2021/10220919.html](21.10.22)

新規代謝物の運命を明らかにする手法の開発に成功!! 脳腫瘍における重要な代謝経路を同定

学校法人関西医科大学(大阪府枚方市 理事長・山下敏夫、学長・友田幸一)附属生命医学研究所分子遺伝学部門池田幸樹助教、慶應義塾大学先端生命科学研究所(山形県鶴岡市 所長・冨田勝)曽我朋義教授、シンシナティ大学(アメリカ・オハイオ州)佐々木敦朗准教授らの国際研究チームは、代謝物を詳細に測定するメタボローム解析技術を応用し、新規に合成された代謝物が、その後どのように使われているかについて明らかにする "SI-MOIRAI(サイモイライ)法 "を開発し、脳腫瘍において重要な代謝経路を同定いたしました。本研究は、2021年11月9日付で The Journal of Biochemistry 誌に掲載されました。[https://www.iab.keio.ac.jp/news-events/2021/11091615.html](21.11.09)

腸内細菌叢の状態を細胞画像から読み解く -深層学習を活用した新たな解析手法を開発-

理化学研究所(理研)生命機能科学研究センター多階層生命動態研究チームの古澤力チームリーダー、慶應義塾大学先端生命科学研究所の福田真嗣特任教授らの共同研究チームは、糞便の顕微鏡画像から「腸内細菌叢 [1]」の状態を推定する新たな手法を開発しました。本研究成果は、腸内細菌叢の状態を調べ、その振る舞いを予測しコントロールする技術に応用可能なことから、健康維持や疾患の診断・予防・治療法の開発に貢献すると期待できます。本研究は、オンライン科学雑誌『iScience』(11月22日付)に掲載されました。

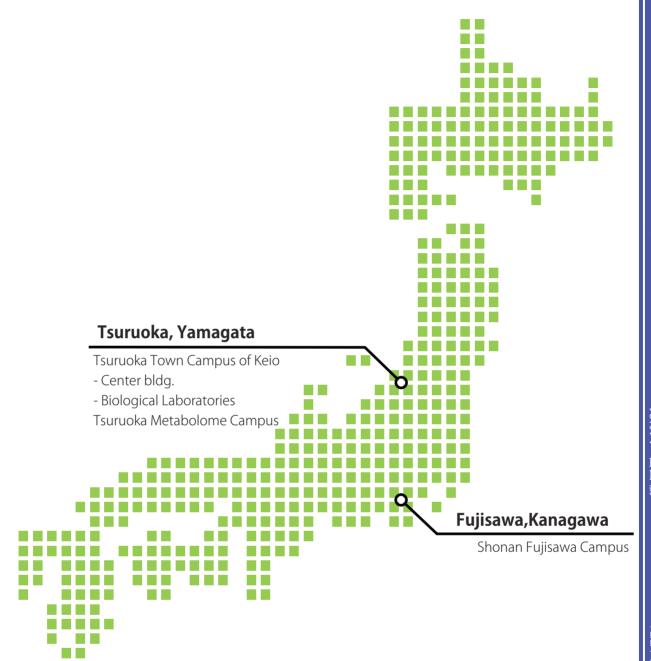
[https://www.iab.keio.ac.jp/news-events/2021/12021430.html](21.12.02)

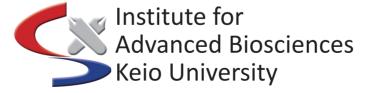
2022 Spring NEWS FLASH

Latest Publications

- Egami R., Kokaji T., Hatano A., Yugi K., Eto M., Morita K., Ohno S., Fujii M., Hironaka K., Uematsu S., Terakawa A., Bai Y., Pan Y., Tsuchiya T., Ozaki H., Inoue H., Uda S., Kubota H., Suzuki Y., Matsumoto M., Nakayama K., Hirayama A., Soga T., Kuroda S., (2021) Trans-Omic Analysis Reveals Obesity-Associated Dysregulation of Inter-Organ Metabolomic Cycles between the Liver and Skeletal Muscle. iScience, 24(3):102217.
- Matsuo T., Isosaka T., Tang L., Soga T., Kobayakawa R., Kobayakawa K. (2021) Artificial hibernation/life-protective state induced by thiazoline-related innate fear odors. *Commun Biol*, 4(1):101.
- Saito R., Sugimoto M., Hirayama A., Soga T., Tomita M., Takebayashi T. (2021) Quality Assessment of Untargeted Analytical Data in a Large-Scale Metabolomic Study. *J Clin Med* 10(9):1826.
- Nakasuka F., Tabata S., Sakamoto T., Hirayama A., Ebi H., Yamada T., Umetsu K., Ohishi M., Ueno A., Goto H., Sugimoto M., Nishioka Y., Yamada Y., Tomita M., Sasaki A., Yano S., Soga T. (2021) TGF-β-dependent reprogramming of amino acid metabolism induces epitherial-mesenchymal transition in nonsmall cell lung cancers. *Commun Biol*, 4(1):782.
- International MetaSUB Consortium (2021) A global metagenomic map of urban microbiomes and antimicrobial resistance. *Cell*, 184(13):3376-3393.e17.
- MetaSUB Consortium (2021) COVID-19 drug practices risk antimicrobial resistance evolution. Lancet Microbe, 2(4):e135-e136.
- Yatsuoka W., Ueno T., Miyano K., Enomoto A., Ota S., Sugimoto M., Uezono Y. (2021) Time-Course of Salivary Metabolomic Profiles during Radiation Therapy for Head and Neck Cancer. J Clin Med, 10(12):2631.
- Kato H., Sugimoto M., Enomoto A., Kaneko M., Hara Y., Saito N., Shiomi A., Ohnuki H., Izumi K. Metabolomic Alteration of Oral Keratinocytes and Fibroblasts in Hypoxia. *J Clin Med*, 10(6):1156.
- Heishima K, Sugito N, Soga T, Nishikawa M, Ito Y, Honda R, Kuranaga Y, Sakai H, Ito R, Nakagawa T, Ueda H, Akao Y. (2021) Petasin potently inhibits mitochondrial complex I-based metabolism that supports tumor growth and metastasis. *J Clin Invest*, 131(17):e139933.
- Ryuge A, Kosugi T, Maeda K, Banno R, Gou Y, Zaitsu K, Ito T, Sato Y, Hirayama A, Tsubota S, Honda T, Nakajima K, Ozaki T, Kondoh K, Takahashi K, Kato N, Ishimoto T, Soga T, Nakagawa T, Koike T, Arima H, Yuzawa Y, Minokoshi Y, Maruyama S, Kadomatsu K. (2021) Basigin deficiency prevents anaplerosis and ameliorates insulin resistance and hepatosteatosis. *JCI Insight*, 6(20):e142464.
- Murai Y, Jo U, Murai J, Fukuda S, Takebe N, Pommier Y. (2021) Schlafen 11 expression in human acute leukemia cells with gainof-function mutations in the interferon-JAK signaling pathway. iScience, 24(10):103173.
- Taniyama D, Sakamoto N, Takashima T, Takeda M, Pham QT, Ukai S, Maruyama R, Harada K, Babasaki T, Sekino Y, Hayashi T, Sentani K, Pommier Y, Murai J, Yasui W. (2021) Prognostic impact of Schlafen 11 in bladder cancer patients treated with platinum-based chemotherapy. *Cancer Sci*, 113(2):784-795.
- Connell S, Kawashima M, Nakamura S, Imada T, Yamamoto H, Tsubota K, Fukuda S. (2021) Lactoferrin Ameliorates Dry Eye Disease Potentially through Enhancement of Short-Chain Fatty Acid Production by Gut Microbiota in Mice. *Int J Mol Sci*, 22(22):12384.

- Murai Y, Yagi-Utsumi M, Fujiwara M, Tanaka S, Tomita M, Kato K, Arakawa K. (2021) Multiomics study of a heterotardigrade, Echinisicus testudo, suggests the possibility of convergent evolution of abundant heat-soluble proteins in Tardigrada. BMC Genomics. 22(1):813
- Yokoyama Y, Shinohara K, Kitamura N, Nakamura A, Onoue A, Tanaka K, Hirayama A, Aw W, Nakamura S, Ogawa Y, Fukuda S, Tsubota K, Watanabe M. (2021) Metabolic Effects of Bee Larva-Derived Protein in Mice: Assessment of an Alternative Protein Source. Foods, 10(11):2642.
- Miyauchi K, Adachi Y, Tonouchi K, Yajima T, Harada Y, Fukuyama H, Deno S, Iwakura Y, Yoshimura A, Hasegawa H, Yugi K, Fujii SI, Ohara O, Takahashi Y, Kubo M. (2021) Influenza virus infection expands the breadth of antibody responses through IL-4 signalling in B cells. *Nat Commun*, 12(1):3789.
- Kono N, Nakamura H, Tateishi A, Numata K, Arakawa K. (2021) The balance of crystalline and amorphous regions in the fibroin structure underpins the tensile strength of bagworm silk. Zoological Lett, 7(1):11.
- Suzuki G, Saito Y, Seki M, Evans-Yamamoto D, Negishi M, Kakoi K, Kawai H, Landry CR, Yachie N, Mitsuyama T. (2021) Machine learning approach for discrimination of genotypes based on bright-field cellular images. NPJ Syst Biol Appl, 7(1):31.
- Tomizawa Y, Kurokawa S, Ishii D, Miyaho K, Ishii C, Sanada K, Fukuda S, Mimura M, Kishimoto T. (2021) Effects of Psychotropics on the Microbiome in Patients With Depression and Anxiety: Considerations in a Naturalistic Clinical Setting. *Int J Neuropsychopharmacol*, 24(2):97-107.
- Furusawa C, Tanabe K, Ishii C, Kagata N, Tomita M, Fukuda S. (2021) Decoding gut microbiota by imaging analysis of fecal samples. iScience, 24(12):103481.
- Shindo H, Harada-Shoji N, Ebata A, Sato M, Soga T, Miyashita M, Tada H, Kawai M, Kosaka S, Onuki K, Usami S, Furumoto S, Hayashi S, Abe T, Suzuki T, Ishida T, Sasano H. (2021) Targeting Amino Acid Metabolic Reprogramming via L-Type Amino Acid Transporter 1 (LAT1) for Endocrine-Resistant Breast Cancer. *Cancers (Basel)*, 3(17):4375.
- Matsuzaki F, Uda S, Yamauchi Y, Matsumoto M, Soga T, Maehara K, Ohkawa Y, Nakayama KI, Kuroda S, Kubota H. (2021) An extensive and dynamic trans-omic network illustrating prominent regulatory mechanisms in response to insulin in the liver. *Cell Rep*, 36(8):109569.
- Ejima R, Akiyama M, Sato H, Tomioka S, Yakabe K, Kimizuka T, Seki N, Fujimura Y, Hirayama A, Fukuda S, Hase K, Kim YG. (2021) Seaweed Dietary Fiber Sodium Alginate Suppresses the Migration of Colonic Inflammatory Monocytes and Diet-Induced Metabolic Syndrome via the Gut Microbiota. *Nutrients*, 13(8):2812.
- Kono N, Nakamura H, Mori M, Yoshida Y, Ohtoshi R, Malay AD, Pedrazzoli Moran DA, Tomita M, Numata K, Arakawa K. (2021) Multicomponent nature underlies the extraordinary mechanical properties of spider dragline silk. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 118(31):e2107065118.
- Kurokawa S, Tomizawa Y, Miyaho K, Ishii D, Takamiya A, Ishii C, Sanada K, Fukuda S, Mimura M, Kishimoto T. (2021) Fecal Microbial and Metabolomic Change during treatment course for depression: An Observational Study. *J Psychiatr Res*, 140:45-52.
- Sato Y, Tomita M, Soga T, Ochiai A, Makinoshima H. (2021) Upregulation of Thymidylate Synthase Induces Pemetrexed Resistance in Malignant Pleural Mesothelioma. *Front Pharmacol*. 12:718675.





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