



KEIO IAB RESEARCH DIGEST

www.iab.keio.ac.jp

VOL

19

SPRING
2023

RESEARCH HIGHLIGHT

- » 小型細胞外小胞 (small extracellular vesicles, sEVs) メタボローム解析によるがん悪性化メカニズムの解明に向けて
- » ノンターゲット臨床メタボローム研究の確立へ向けて
- » 黄金色のクモ糸色素成分明らかに
- » 社会寄生種トゲアリの寄生行動を記載
- » クモ糸を強化する新物資「SpiCE」を発見
- » 薬剤耐性を誘導する原因遺伝子の特定に成功

RESEARCHER INTERVIEW

第 26 回 **湯澤賢** 特任講師 (合成生物学・生化学・ケミカルバイオロジー)
真に持続可能な社会の実現のために。

小型細胞外小胞 (small extracellular vesicles, sEVs) メタボローム解析によるがん悪性化メカニズムの解明に向けて

常酸素および低酸素環境下で培養した膵臓がん細胞由来の小型細胞外小胞におけるメタボローム解析

Hayasaka R, Tabata S, Hasebe M, Ikeda S, Ohnuma S, Mori M, Soga T, Tomita M, Hirayama A, **Metabolomic Analysis of Small Extracellular Vesicles Derived from Pancreatic Cancer Cells Cultured under Normoxia and Hypoxia**. *Metabolites*, 11(4), 215, (2021). DOI: 10.3390/metabo11040215

膵臓がんは米国および日本においてがん関連死の第4位を占めており今後も順位が上がる事が予想される。また、日本における膵臓がんの生存率は15.1%であり、全てのがんのなかで予後が非常に悪いことが知られている。膵臓は腹部の奥深く、他の臓器や血管に囲まれて位置しており、腫瘍があっても見つかりにくく診断のための組織採取も難しい。このため早期発見が困難であること、局所浸潤や急速な転移が起きやすいことなどが予後不良の原因として挙げられる。さらに低酸素も影響していると考えられている。中でもエクソソームなどの細胞外小胞 (extracellular vesicles, EVs) は細胞間コミュニケーションの一部として機能し、がん細胞が放出するEVsが、血管新生や遠隔転移をはじめとするがんの悪性化に関与することが報告され近年注目を集めている。しかしながら、EVsに含まれている親水性代謝物質に関する情報は不明点が多かった。EVsは微量であり回収量が限られ、また代謝物質は増幅不可能であることが要因と考えられる。

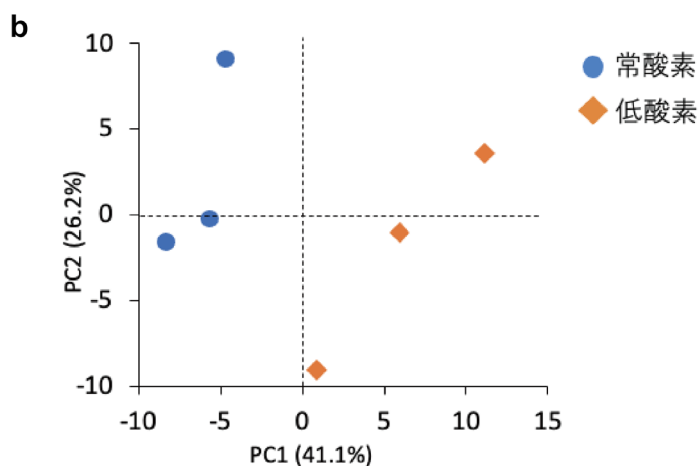
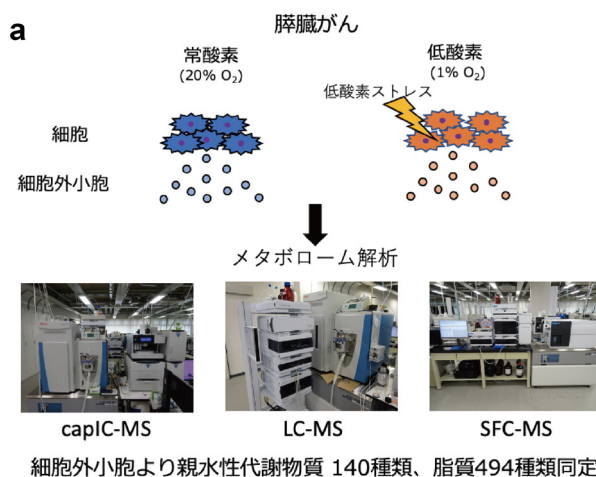
そこで慶應義塾大学大学院政策・メディア研究科博士課程の早坂氏は、キャピラリーイオンクロマトグラフィー-質量分析法 (capillaryIC-MS(cap IC-MS))、液体クロマトグラフィー-質量分析法 (LC-MS)、超臨界クロマトグラフィー-質量分析法 (SFC-MS) を用い、EVs中の代謝物質を感度よく測定する方法を開発した。エクソソームに近い直径200 μ m以下の小型細胞外小胞 (small extracellular vesicles, sEVs) を対象とし、異なる酸素濃度下で培養した膵臓がん細胞株 PANC-1 と、そこから放出された sEVs の網羅的な代謝物質解析を行った。工夫した点として、使用する培地や培養条件を最適化し、微量な sEVs の回収に必要な培養上清の量とメタボローム解析に適した回収方法の検討を行った。この結果、sEVs に存在する親水性代謝物質として過去最大規

模の140種類、脂質が494種類を同定し、さらにそれらの組成が示す sEVs の代謝物質プロファイルが細胞のものとは異なっていることを発見した。また、がんの微小環境の1つである低酸素ストレスによって、sEVs 中の代謝物質プロファイルの変化も観察され、血管新生に関わる代謝物質の含有も明らかとなった(図)。

これらの結果は、EVs を媒介としたがんの悪性化の理解に役立つと期待されている。早坂氏は「今後もメタボローム解析技術を用いて、がんの悪性化メカニズムの更なる解明に貢献していきたい。」と語った。

初出：21年5月17日

編集：安在麻貴子



図：本研究で用いられた解析法とその結果
(a) 3種のメタボローム解析により小型細胞外小胞 (sEVs) より親水性代謝物質140種類、脂質494種類同定
(b) 親水性メタボロームデータに基づくサンプルの主成分分析常酸素時と低酸素時のサンプルが分離された。

ノンターゲット臨床メタボローム研究の確立へ向けて

メタボロームデータに含まれる未知ピークの信頼性評価

Saito R, Sugimoto M, Hirayama A, Soga T, Tomita M, Takebayashi T, **Quality Assessment of Untargeted Analytical Data in a Large-Scale Metabolomic Study**, *Journal of Clinical Medicine*, 10(9), 1826, (2021).

DOI: 10.3390/jcm10091826

メタボローム研究とは生体内の様々な代謝物質を測定する研究手法である。特に、測定対象となる代謝物質を限定せずに分析する手法をノンターゲットメタボローム研究といい、分析装置 (CE-TOFMS) を用いることで生体サンプルから網羅的かつ高感度に医学的・疫学的に価値のある情報を抽出することができる。しかしながら分析の過程で、装置より得られるピークと呼ばれる波形データからどの種類の代謝物質が生体サンプルに含まれているのかを検出しているのだが、高感度になるほどノイズも増え、"未知ピーク"と呼ばれるノイズかどうか判断がつかないデータが増えてしまう (図 a)。特定の代謝物と照合出来ず、ノイズと区別が難しい未知ピークに関しては生化学的に解釈することが出来ないため、ほとんど無視せざるを得ないのが現状である。一方で、過去にはこの未知ピークを精査することで病気の状態を検出するのに適したバイオマーカー候補が発見された例もある (Sugimoto, et al., 2010; Hirayama, et al., 2012)。

そこで慶應義塾大学先端生命科学研究所の齋藤輪太郎特任教授らは、実際にどれほどの有益データが未知ピークの中に含まれているのか、「鶴岡メタボロームコホート研究プロジェクト」で得られた大量のメタボロームデータに含まれる未知ピークを対象に大規模な調査を行った。このコホート研究は鶴岡市民協力のもと、生活習慣病の予防法確立に向け調査を続けているものであり、本研究では約 3,000 人分のコホートデータを用いてメタボロームデータの精度調査を行った。具体的には、メタボローム解析で分析装置が産出する各ピークの検出率、ピークのシグナル強度、サンプル希釈に応じたピーク形状の変化、そしてピーク同士の相関を評価項目とし、未知ピークの信頼性評価を行った (図 b)。コホート研究のように大規模なメタボローム研究において、人手で未知ピークを検出するのは極めて困難なため、まず齋藤特任教授らはメタボロームデータの自動処理システムを開発した。その結果、手動で抽出処理されたピークデータを自動処理システムでほぼ再現することに成功した (相関係数 ≥ 0.8)。このシステ

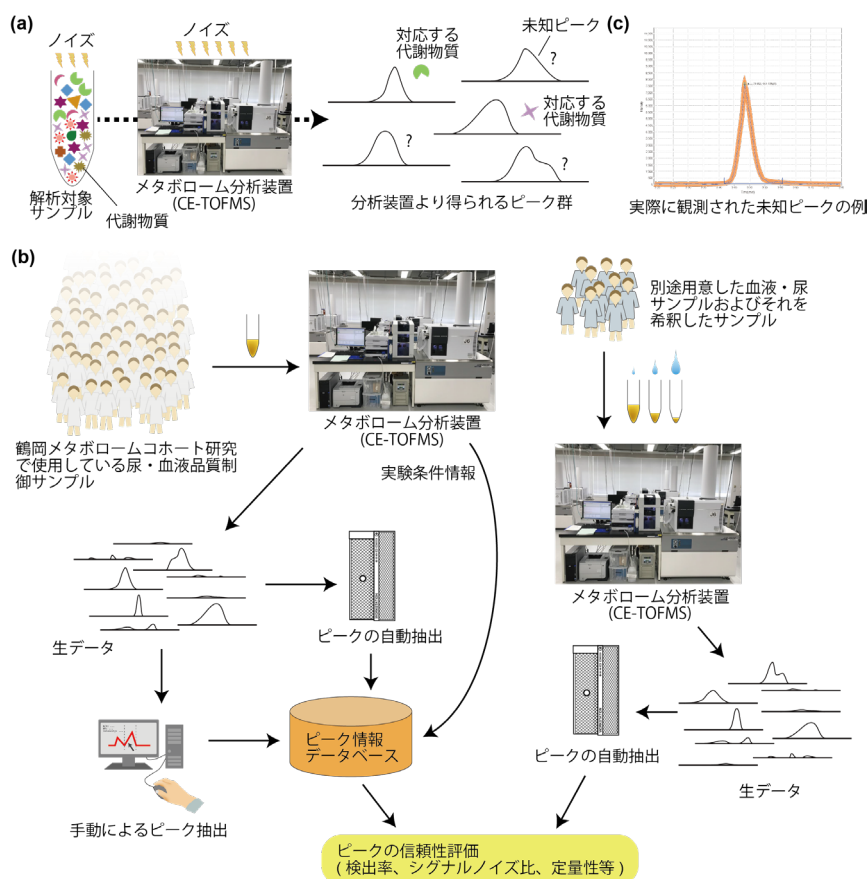
ムを用いて網羅的評価を行なったところ、血中および尿中サンプルで検出された 276 個と 202 個の未知ピーク中、大部分 (241 個および 128 個) はノイズであることがわかった。一方で、生体内代謝物質に対応していると推定された血中未知ピークも抽出された (図 c)。そして本解析を通じて、ピークがノイズなのか、それとも代謝物質に対応しているかは、広く使われるピークの強度や再現性だけでは判断が難しいことが浮き彫りになった。

本研究の統計調査は、メタボロームデータから健康情報を引き出し、疾患の検査やリスク判定を行う大規模なコホー

ト研究の礎を築けた事になる。齋藤特任教授は「未知ピークを有効利用するための基盤が整えられました。一方で自動処理パイプラインの改良・評価項目の見直しや、様々な条件検討、性能の最適化、ピーク自動処理精度の改良等、数多くの課題も見えております。今後も課題解決に向けて研究を進めていきます。」と語った。

初出：21 年 6 月 10 日

編集：安在麻貴子



図：今回の研究で使ったパイプラインの概要
(a) 代謝物質および発生したノイズを波形とし出力
(b) データ収集とピーク処理・抽出のパイプラインの概要
(c) 生体内代謝物質に対応していると推定された血中未知ピークの一例

黄金色のクモ糸色素成分明らかに

高分解能質量分析法でジョロウグモの黄金色糸色素はキサンツレン酸であることを発見

Fujiwara M, Kono N, Hirayama A, Malay A.D, Nakamura H, Ohtoshi R, Numata K, Tomita M, Arakawa K, **Xanthurenic Acid Is the Main Pigment of Trichonephila clavata Gold Dragline Silk**, *Biomolecules*, 11(4), 563, (2021).

DOI: 10.3390/biom11040563

家の周りなどに円形の「クモの巣（実際には営巣するのではなく獲物を捕まえるための罠の役割をするものなので、専門家は「巣」ではなく「網」と呼ぶ）」を目にすることがあれば、それはおそらくコガネグモ科のクモのものだろう。オニグモ、コガネグモ、ジョロウグモなどの比較的大きな網を張るクモを多数内包するこの科は、まさしく『黄金色』の糸を紡ぐことからこう名付けられている。黄色と黒のストライプ状のクモを見つけたら、その網を横から眺めてみて欲しい。クモ糸の一本一本は細くてその色がわかりにくい、網を横から見ると多数の糸が重なり合って、ほのかに金色が浮かび上がってくる。秋口から初冬にかけて見かけるジョロウグモ(*Trichonephila clavata*)はこれらの中でも特に強い金色の糸を紡ぎ、英語では Golden Orb Weaver（金色の円網を紡ぐもの）と呼ばれる。実際に実験室内でこの糸を巻き取ると、半ば金属かと思ふばかりの光沢感と色味に思わず溜息がでるほどである。ではこの美しい金色を実現している成分は何だろう？

慶應義塾大学先端生命科学研究所の藤原正幸特任助教（当時）らは、まずこの

色素成分を糸から抽出する条件を検討し、1% sodium dodecyl sulfate (SDS) 溶液を用いることで、糸タンパクを残しながら脱色させられることを見出した。その後、LC-ESI-MS, LC-APCI-MS, LC-UV など複数の分析装置を併用した網羅的メタボローム解析によって、金色の色素がほぼキサンツレン酸という分子のみで説明できることが明らかとなった。ジョロウグモの糸色素成分については長年、キサンツレン酸、ベンゾキノン、あるいはナフトキノンなどのキノン系化合物の複合作用によるものとされてきた。実はこれはまだ分析手法が確立されていない 1988 年に学会発表でのみ報告されたデータを根拠にしており、その後 30 年以上に渡って検証されずに引用され続けてきた説であった。今回行われた複数の最先端計測技術によって、色素の正体がキノン系化合物ではなくほぼキサンツレン酸のみであることが明らかとなり、糸の重量あたり 0.2~0.4% も含まれることが定量された。

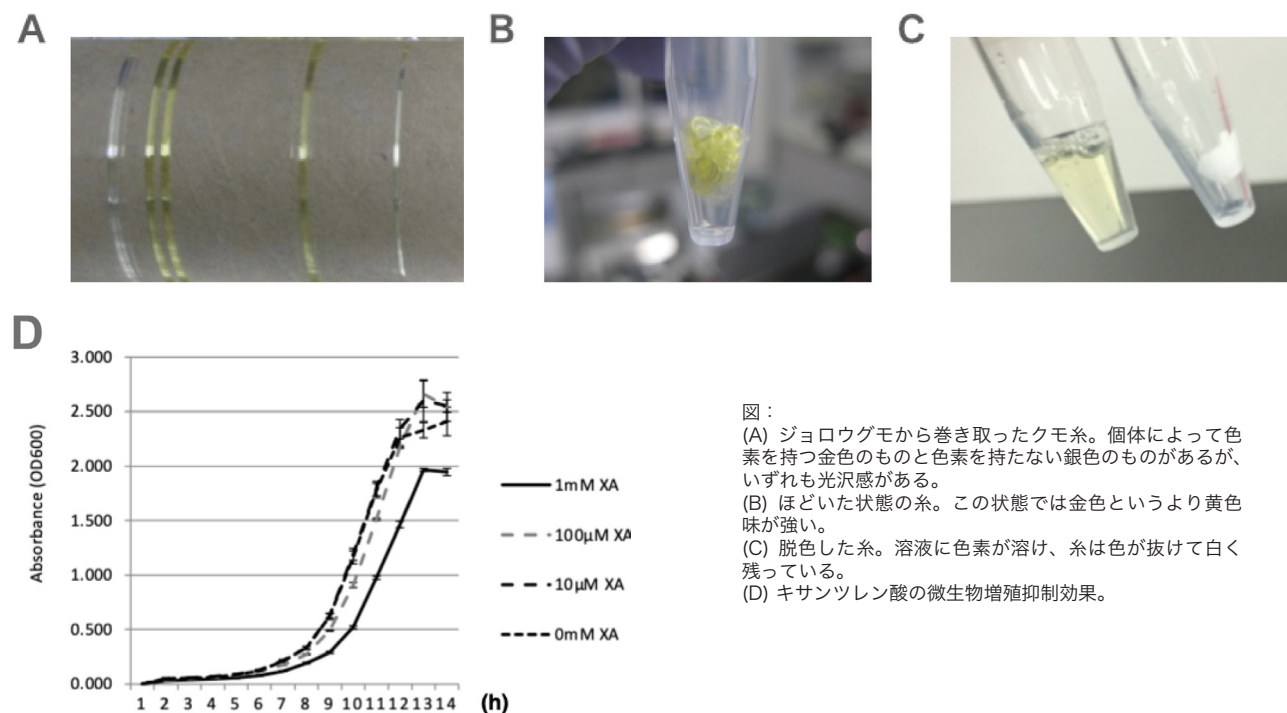
金色の網を持つ利点は生態学的にいくつか要因が議論されており、例えば紅葉の時期に遠くから見た際にカモフラージュ効果が高くなることや、近傍では黄

色系の色が獲物となる昆虫を誘引しやすくなることなどが挙げられている。これに加えて藤原氏は、キサンツレン酸という分子の化学特性による影響に着目した。一つは色素があることによる光耐性である。クモの網は紫外線を含む日中強い陽射しにさらされるが、キサンツレン酸が光による劣化を抑えられるかを検証したところ、白色光と紫外光の両方において、特に有意な保護作用は見られなかった。次に、キサンツレン酸の抗酸化作用から抗菌効果を検証したところ、グラム陽性・陰性の両方において、弱いながらも微生物の増殖抑制効果が見られた。

研究グループは「これが実際に自然界でどの程度の役割を持つかについては今後の検証が必要であるが、人工クモ糸に抗菌作用を持たせる上などにおいても応用性のある知見だろう。」と語った。

初出：21 年 6 月 29 日

編集：安在麻貴子



図：
(A) ジョロウグモから巻き取ったクモ糸。個体によって色素を持つ金色のものと色素を持たない銀色のものがあるが、いずれも光沢感がある。
(B) ほどいた状態の糸。この状態では金色というより黄色味が強い。
(C) 脱色した糸。溶液に色素が溶け、糸は色が抜けて白く残っている。
(D) キサンツレン酸の微生物増殖抑制効果。

社会寄生種トゲアリの寄生行動を記載

トゲアリが宿主ムネアカオオアリと野外で混棲している状況を初めて記録

Iwai H, Kurihara Y, Kono N, Tomita M, Arakawa K, **The evidence of temporary social parasitism by *Polyrhachis lamellidens* (Hymenoptera, Formicidae) in a *Camponotus obscuripes* colony (Hymenoptera, Formicidae)**, *Insectes Sociaux*, 68, 375-382, (2021).

DOI: <https://doi.org/10.1007/s00040-021-00830-8>

アリは、公園や道端だけではなく家の中など身近な場所で見られる馴染み深い生物である。多様な種類がいるアリの中で、巣を乗っ取る寄生アリをご存知だろうか。"トゲアリ" (学名: *Polyrhachis lamellidens*) といって、胴体の胸の部分が赤褐色で背中にトゲトゲが突起し、お尻に近いトゲが一番長いのが特徴だ。大きさも 10 mm 前後と存在感があり、その見た目はひときわ目を引く。さらに、生態も非常に興味深い。トゲアリは他の種類のアリの巣に潜入し、乗っ取った巣にいたアリたちにお世話をしてもらいながら、最終的に自身のコロニーを創設するというユニークな習性を持っている。先行研究からムネアカオオアリ (*Camponotus obscuripes*) が宿主候補として考えられていたが、トゲアリがムネアカオオアリの巣を乗っ取ることを示す明確な証拠はこれまで得られていなかった。

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岩井碩慶氏と修士課程 (当時) の栗原悠氏は、この仮説を検証するためにフィールド調査を実施した。トゲアリが宿主アリ種と共存する期間は一時的なものであり、野外で両種が混棲状態にあるコロニーを見つけるのは非常に難しい。またムネアカオオアリは全国の山地や森林内に生息しており、林の朽木や木の根元などに巣を作る。その中で岩井氏は山形県内の豊かな自然に採取場所を定め、2020 年 5 月頃、山形県の小国町 (山形県の西南端にあり新潟県との県境に位置) のブナ林で採取を行った。その結果、トゲアリとムネアカオオアリの混棲コロニーを発見するに至った。さらに行動試験と飼育実験も実施することで、混棲状況下であっても両種は単仲間識別能力を維持することが分かり、またトゲアリ新女王が行うムネアカオオアリへの初期寄生プロセスの記録・観察に成功した。これはムネアカオオアリがトゲアリの宿主であることが野外観察をもとに初めて明らかになった記録である。混棲コロニーといってもアリ種の組成は半々ではなく、トゲアリが 1 割程度の場合もある。困難を極める採取環境の中で、トゲアリが優勢のコロニーと、その逆でムネアカが優勢のコロニー



図: トゲアリ (働きアリ) とムネアカオオアリ (宿主働きアリ)
(a) 野外にて発見されたトゲアリとムネアカオオアリの混棲巣
(b) 栄養交換を行うトゲアリとムネアカオオアリ

をそれぞれ採取することができた。今回の記録は数年にわたって地道に小国町近辺を調査し続けた成果であると言える。

アリ類における社会寄生種には、その生活史や寄生プロセスに種を跨いだ類似性 (単仲間識別フェロモンの偽装や宿主アリ種の女王殺害など) があるものの、その詳細については未だ明らかになっていない。岩井氏は「現在、化学生態学や

分子生物学のアプローチからトゲアリ新女王が行う単仲間識別フェロモンの偽装メカニズムや、宿主女王殺害の意義の解明を目指しており、これらの研究を通して社会寄生種の進化背景の一端を理解したい」と語った。

初出: 21 年 1 月 27 日

編集: 安在麻貴子

クモ糸を強化する新物質「SpiCE」を発見

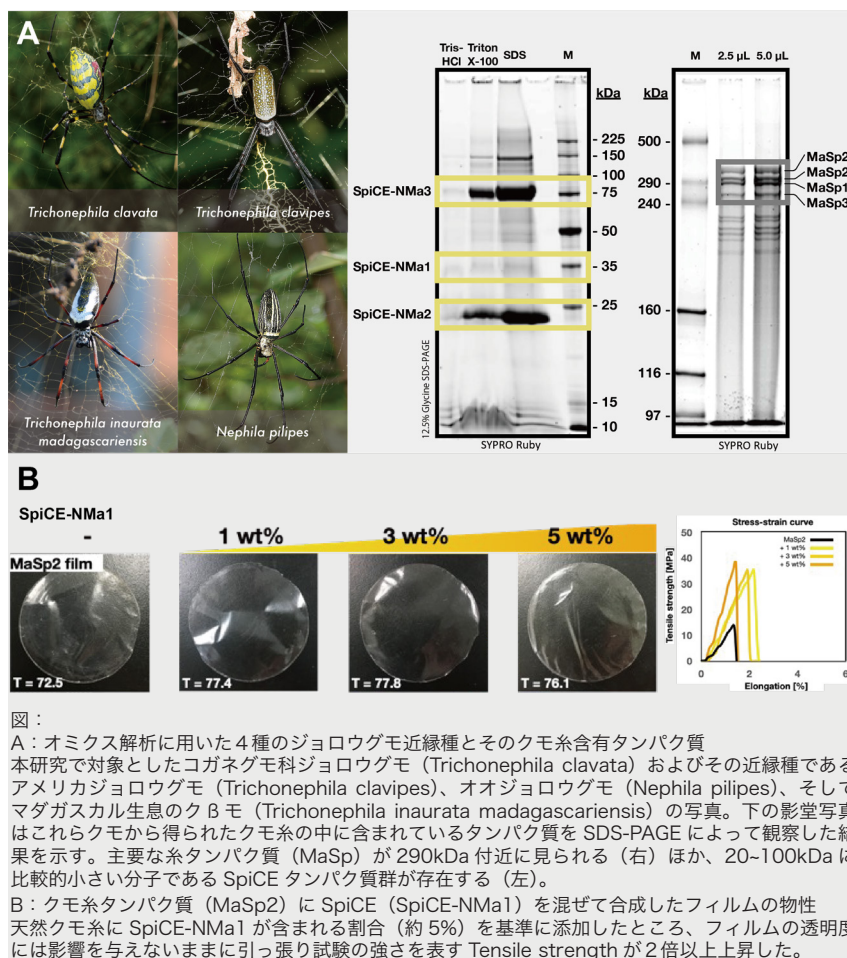
ジョロウグモなど4種のゲノム解析で切り拓いた新素材開発の可能性

Kono N, Nakamura H, Mori M, Yoshida Y, Ohtoshi R, Malay AD, Pedrazzoli Moran DA, Tomita M, Numata K, Arakawa K, **Multicomponent nature underlies the extraordinary mechanical properties of spider dragline silk.** *Proc Natl Acad Sci U S A*, 118(31), e2107065118, (2021).

DOI: 10.1073/pnas.2107065118

自然界で培われてきた様々なマテリアルを生物由来の新素材として人工利用するという近年の流れは、エネルギー問題解決の糸口にもなり、ある種の産業革命と言われている。特にタンパク質素材は生分解性や、アミノ酸配列をデザインすることで物性を改良できるという発展性もあることから、近年世界の注目を集めている。中でもクモはシーンに合わせてそれぞれ異なるタンパク質で構成される7種類の糸を使い分けており、その多様性は工業・産業分野での利活用が大いに期待されている。しかしながら、糸タンパクをコードする遺伝子配列は非常に複雑な構造をしており、従来法で決定するのは極めて困難であったため、人工合成に必要な糸遺伝子カタログはほとんど整備されてこなかった。そのためクモが使う色々な強さの糸に魅了されながらも、いまだに人類は人工利用できずにいる。

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（当時）らは、コガネグモ科ジョロウグモ (*Trichonephila clavata*) およびその近縁種であるアメリカジョロウグモ (*Trichonephila clavipes*)、オオジョロウグモ (*Nephila pilipes*)、そしてマダガスカル生息のクモ (*Trichonephila inaurata madagascariensis*) を対象に、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解析を実施し、クモ糸の構成成分や物性を支える謎の解明に挑んだ。ゲノム解析には様々なシーケンサーをハイブリッドさせた独自のアプローチを適用することで、高品質なゲノム基盤が整備された。また発現している遺伝子やクモ糸に含まれるタンパク質を網羅的に測定することで、複雑なクモ糸遺伝子の全長配列を決定し、最高解像度のクモ糸レパートリー公開に成功した。その結果、クモが自重を支えるために用いる牽引糸には MaSp1 と MaSp2 という糸タンパク質2種類のみが用いられていると考えられていたが、「MaSp3」という新たな糸タンパク質が大きな割合を占めて存在していることが明らかになった。さらに、糸タンパク質以外にも大量の機能未知タンパク質 SpiCE (Spider-



図：

A：オミクス解析に用いた4種のジョロウグモ近縁種とそのクモ糸含有タンパク質。本研究で対象としたコガネグモ科ジョロウグモ (*Trichonephila clavata*) およびその近縁種であるアメリカジョロウグモ (*Trichonephila clavipes*)、オオジョロウグモ (*Nephila pilipes*)、そしてマダガスカル生息のクモ (*Trichonephila inaurata madagascariensis*) の写真。下の影堂写真はこれらクモから得られたクモ糸の中に含まれているタンパク質を SDS-PAGE によって観察した結果を示す。主要な糸タンパク質 (MaSp) が 290kDa 付近に見られる (右) ほか、20~100kDa に比較的小さい分子である SpiCE タンパク質群が存在する (左)。

B：クモ糸タンパク質 (MaSp2) に SpiCE (SpiCE-NMa1) を混ぜて合成したフィルムの物性。天然クモ糸に SpiCE-NMa1 が含まれる割合 (約 5%) を基準に添加したところ、フィルムの透明度には影響を与えないままに引っ張り試験の強さを表す Tensile strength が2倍以上上昇した。

silk Constituting Element) と名付けられたタンパク質が複数発見された (図1)。次に河野氏はオミクス解析から得られたタンパク質を複合的に用いて人工クモ糸を合成した。そこで SpiCE (SpiCE-NMa1) に人工クモ糸材を混ぜて合成してみたところ、驚くべきことに従来のクモ糸タンパク質のみで作られた時に比べて強さ (Tensile strength) や伸び率 (Elongation) を2倍程度上昇させることに成功した (図2)。

多くの研究者たちや企業はこれまで、人工クモ糸材の物性を向上させるべく、MaSp1 と MaSp2 の構成比の検討を通して紡糸方法の改善に取り組んできた。そんな中で本研究は、クモ糸の物性向上に寄与する新たなタンパク質を発見し、その効果を実験的に証明した。この発見は人工クモ糸の品質が今後向上し得る可

能性を披露しただけでなく、タンパク質素材生産全般を加速化させる革新的な方策を世界に先駆けて示したことになる。論文発表に際し研究グループは「クモ糸には多様なタンパク質が含まれていることはわかっていたが、その機能は全く未知であった。今回ジョロウグモ近縁4種に対するオミクス解析により、そうしたタンパク質が共通して保存されていること、またそれを添加することで人工クモ糸材の物性を劇的に向上させることができる事を発見した。この成果は間違いなく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だろう。」と述べた。

初出：23年4月14日

編集：石川創良

薬剤耐性を誘導する原因遺伝子の特定に成功

悪性胸膜中皮腫のペメトレキセド耐性はチミジン酸合成酵素 (TYMS) が関連していることを解明

Sato Y, Tomita M, Soga T, Ochiai A, Makinoshima H, **Upregulation of Thymidylate Synthase Induces Pemetrexed Resistance in Malignant Pleural Mesothelioma**, *Front. Pharmacol*, 12, 718675, (2021).

DOI: 10.3389/fphar.2021.718675

悪性胸膜中皮腫は公害の一因とされているアスベスト曝露から約 40 年という長い潜伏期間を経て、肺を覆う胸膜の内側に生じる侵襲性の悪性腫瘍で、有効な治療法がない。これまで化学療法では第一選択薬としてペメトレキセド(製品名: アリムタ)とシスプラチンの併用療法が行われてきた。しかしながら、療法中に薬剤耐性となる(これら薬が効かなくなってくる)ことが報告されている。ペメトレキセドに対して薬剤耐性となる際に関与していると言われている数種類の遺伝子がこれまで知られているが、実際に薬剤耐性メカニズムにどう関わっているかは解明されていない。

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佐藤雄三氏は、先行研究(過去ハイライト「アスベストが原因で発症する悪性主要のメタボローム解析」を参照)でペメトレキセドを含む培地中にチミジン(Thymidine)を添加することでペメトレキセドの薬効を抑えられたことに着目し、チミジン酸合成酵素(以降、TYMS)がペメトレキセドの薬剤耐性に関わっている仮説を立てた。またペメトレキセドが元々効かない細胞ではペメトレキセドの阻害対象遺伝子の発現がペメトレキセドが良く効く細胞株(ペメトレキセド高感受性細胞株)と比べて有意に低いことから、先天的な薬剤耐性と後天的な薬剤耐性のメカニズムは異なると推察した。まずペメトレキセドに耐性を持つ細胞株(ペメトレキセド耐性細胞株)を人工的に獲得するため、ペメトレキセドを含む培地で 2 種類のペメトレキセド高感受性細胞株(MSTO-211H, TCC-MESO-2)を約 60 日間培養した。培地中のペメトレキセドが 10 μ M に達するまでその濃度を徐々に上げていくことで、ペメトレキセド耐性細胞株を樹立した。次に遺伝子発現解析(RNA-seq)によって、ペメトレキセド高感受性細胞株と今回得られたペメトレキセド耐性細胞株との間でどの遺伝子の発現が変動しているのかを解析した。そして薬剤耐性に関連する責任遺伝子の候補に対し、siRNA による発現抑制(ノックダウン)と過剰発現を行い、実際に薬剤感受性がどう変化するかを代謝物質の状態とともに調べた。

この結果、RNA-seq によって TYMS の発現がペメトレキセド高感受性細胞株に比べてペメトレキセド耐性株で増加していることが明らかとなった。また、TYMS をノックダウンと過剰発現することでペメトレキセドの薬剤耐性が変化することが分かり、薬剤耐性となる責任遺伝子は TYMS であることが判明した。さらにクロマチン免疫沈降で TYMS の発現増加の要因を探った結果、その発現はプロモーター領域における Histone H3 の 27 番目のリジン (K) のアセチル化と関連していることが明らかになった(図 A)。

次に、ペメトレキセド耐性を獲得することにより細胞内の代謝がどのように変化

したかをメタボローム解析で調べた。この結果、ペメトレキセド薬剤処理されたペメトレキセド耐性細胞株の親細胞株では他者の先行研究のとおり細胞内の dTTP (デオキシチミジン三リン酸)が減少していた。一方でペメトレキセド耐性を獲得した悪性胸膜中皮腫細胞株では細胞内の dTTP 濃度が維持されていた。このことから、薬剤耐性株で TYMS 遺伝子の発現が増加したことで、dTTP (デオキシチミジン三リン酸)の生成が阻害されず、dTTP 濃度がそのまま維持されたのだろうと類推した(図 B)。

本研究により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の一因を明らかにすることができた。また、悪性胸膜中皮腫の治療に対する有用な代謝バイオマーカーの探索や薬剤耐性メカニズムのさらなる解明につながる筋道を示した。佐藤氏は「今後の研究で Histone H3 の 27 番目のリジン (K) のアセチル化に関わる因子や先天的なペメトレキセド耐性のメカニズムを明らかにできれば、悪性胸膜中皮腫におけるペメトレキセドの薬効阻害が回避できるようになり治療効果の向上が期待される。」と展望している。

初出: 22 年 2 月 21 日

編集: 安在麻貴子

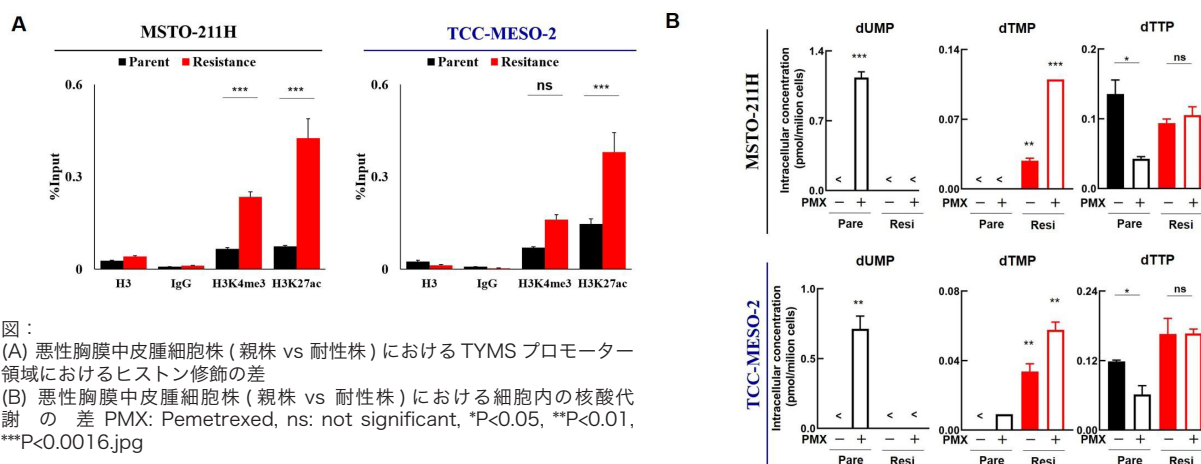


図: (A) 悪性胸膜中皮腫細胞株(親株 vs 耐性株)における TYMS プロモーター領域におけるヒストン修飾の差 (B) 悪性胸膜中皮腫細胞株(親株 vs 耐性株)における細胞内の核酸代謝の差 PMX: Pemetrexed, ns: not significant, *P<0.05, **P<0.01, ***P<0.0016.jpg



特任講師

湯澤 賢

Project Assistant Professor
Satoshi Yuzawa

専門：合成生物学・生化学・ケミカルバイオロジー

真に持続可能な社会の実現のために。

—現在の研究テーマについて教えてください。

ポリケチド合成酵素や非リボソームペプチド合成酵素に代表される巨大酵素の機能や構造を理解し、その知識を活用することによって再生可能資源から付加価値の高い様々な化学物質を微生物によってつくり出すことを目的に研究を進めています。研究分野としては合成生物学と呼ばれる領域になるかと思います。2010年代後半から世界では「バイオファウンドリ」設立の動きが活発になっています。バイオファウンドリは微生物の育種を短時間で効率的に進めるための次世代インフラと定義できるかもしれません。身近なもので例えるなら、お酒がイメージしやすいかもしれません。より美味しいお酒を作り出すために、酵母に刺激を与えて改変し、より高い生産能力を備えた微生物を作り出して利益を生み出す。さらにはその工程をオートメーション化するなど機械や人も含めた環境を整える取り組みも含まれます。欧米の主要国では国あたり数力所のバイオファウンドリが整備されていますが、日本では神戸大学の取り組み以外で主だったものはありません。そこで、私はここ鶴岡サイエンスパークにバイオファウンドリを設立できないかと構想しています。

—どのようなアプローチですか。

バイオファウンドリ設立にあたり、他にはないユニークな戦略を掲げることが重要だと考えています。世界にあるバイオファウンドリを模倣したようなものでは投資も呼び込めませんし、世界と競争することはできません。また、バイオ分野では日本は数年遅れをとっていると言われています。そこで私は先ほど述べた巨大酵素に着目しています。巨大酵素は生体内でもとても複雑な物質を合成することが知られている一方、取り扱いが難しく、まだ分かっていないことも多いです。私は10年ほどアメリカで巨大酵素を取り扱った研究に取り組んでいましたので、その知識と技術を強みにして巨大遺伝子の発現やその機能を自由自在にコントロールするための各種技術の開発や整備を現在進めています。

—2010年代後半にバイオファウンドリが世界で加速された背景はなんでしょう。

ゲノム解析がしっかりできるようになったのが2010年代前半で、それまでは生き物のゲノム情報がほとんど増えていない状況でした。2012年に登場したCRISPR（クリスパー）と

いうDNAの二本鎖切断を原理とする遺伝子改変ツールができました。この革新的な技術の発展に伴いゲノム編集の技術が向上し、より早くより簡単に微生物の機能を改変できるようになりました。また、DNAの合成価格もどんどん安くなっています。このような背景で2015年以降に欧米を中心にバイオファウンドリが加速していきました。その数年後に日本でも立ち上ったのが現在の神戸大学の取り組みです。



—研究を行う上で大切にしていることやポリシーなどはありますか。

自分にしかできないユニークな研究をすることです。実はユニークな研究をすることはとても難しいです。ユニークな研究をするためには、関連する研究分野の情報を過去から現在まで全て把握する必要があります。そうでなければ自分の研究がユニークかどうか分かりませんよね？そんなに多くの情報を処理できるのかと問われることもありますが、それも考慮して私は比較的マイナーな研究分野を選択しました。ポリケチド合成酵素や非リボソームペプチド合成酵素なんて皆さん知りませんよね？流行りの研究分野は注目されやすい利点がある一方で、日々大量の論文が発表されますから常に全体を把握しておくという意味では大変です。このように研究の背景を知るとはとても重要で、世界にどれだけ競争相手がいるかも把握できますし、どの程度の予算と人材を確保すれば世界と対等に戦えるかもおおよそ検討がつきます。

—ユニークな研究や新しい発想はどのようなときにひらめますか。

リラックスしているときですかね。研究者は多くのタスクがありますが、仕事や時間に追われているとなかなか新しい発想はでにくいですし、実験を始めると頭はそのテーマに集中し常に考えている状態にあります。ですので、私はあえて何もしないでリラックスした時間をつくります。カフェでコーヒーを飲みながら、研究から一歩離れてみる。そういったときに新しい視点で思いついたりします。

—研究者を志した理由や影響を受けた人や出来事がありますか。

研究者を志すきっかけを与えてくれたのは、大学時代の英語の教員のモリス先生です。モリス先生の授業は英語を学ぶことだけではなく自分の人生と向き合うということに主眼が置かれていました。最も印象に残っているのは、「日本人は敷かれたレールの上を歩く傾向が強く、加えて多くの人はそれに疑問すらもっていない」という言葉です。この言葉にハッとさせられました。それまでは大学卒業後に地元の企業に就職しようと考えておりましたが、自分の人生を改めて真剣に考えるきっかけとなりました。子供の頃から物づくりが好きだったことや化学や生物学を楽しんでやっていたこともあり、もっと知りたいという探究心から大学院への進学を選び、化学や生物学の勉強を続けて現在に至ります。研究面では、良い出会いに恵まれ多くの研究者に影響を受けました。博士課程の指導者であった東京大学の菅裕明教授、渡米後にスタンフォード大学で指導して頂いた Chaitan Khosla 教授。Khosla 教授は巨大酵素の研究をされていたので、そこで知識と技術を習得しました。その後カリフォルニア大学バークレー校で指導して頂いた Jay Keasling 教授と Leonard Katz 博士。Keasling 教授は合成生物学で世界をリードする研究者のひとりでもあります。ここで学んだことも大きく影響を受けましたし、今でも学ぶことも多いです。帰国後に指導して頂いた東京大学の葛山智久教授にも大変お世話になりました。

—海外での経験が今に繋がっているのですね。

そうですね。私にとって重要な経験だったと思います。研究は日本だけで行うものではなくて、世界と競うためのグローバルな視点が大切です。トップレベルの研究者がどのような思考で何を目指しているのか。彼らを知らないと戦略も立てられません。米国のスタンフォード大学やカリフォルニア大学バークレー校にいますと、それらの大学だけでなく MIT（マサチューセッツ工科大学）やハーバードなど東海岸のトップスクールを卒業した研究者もたくさんいたので、彼らが独立した後の進む方向性も予想ができる、つまりその研究分野で次に起きると思われる動きが把握できます。これは長い間、人種のるつぼと呼ばれるアメリカにいたからこそ掴める感覚だと思います。彼らのルーツも様々で北米、アジア、ヨーロッパなどいろいろな国からやって来て、切磋琢磨した後にアメリカで独立する人も居れば自国に戻り、ラボを立ち上げる人も多くいます。こうした環境で過ごすことで何かのときに助けたり、助けてもらったりという関係性を世界中に築くことができました。

—鶴岡で研究をする意義は何でしょうか。

慶應義塾大学先端生命科学研究所（IAB）は世界でもトップレベルの代謝物質（メタボローム）解析技術を有する点と、アルゴリズムや統計など情報科学理論に精通した教員やその指導を受けた学生が多くいる点が、私にとって非常に魅力的です。合成生物学研究においては、ゲノム編集等で生み出した微生物が我々の予想通りに機能するかを実験的に検証し、得られた知見をもとにその後の微生物デザインを考えていきます。そこで大きな威力を発揮するのがメタボローム解析であり、得られたビッグデータを解析するための情報解析技術となります。これらの成果をベースに微生物機能を俯瞰できるようになるのです。ここに来る以前は、私は米国サンフランシスコ・ベイエリアで約 10 年間研究を行っていましたが、どことなく鶴岡の風土が似ているように感じます。「本当に？」とよく言われますが、鶴岡は街を中心に海にも山にも近い環境が似ています。もちろん、ベイエリアでは雪は全くと言ってよいほど降りませんが。また、鶴岡サイエンスパーク内の人の気質も似ているような気がします。シリコンバレー周辺はベンチャーが盛んで、新たな挑戦をし続ける起業家が多く情熱を持った人が多いです。鶴岡サイエンスパーク内にいると未知の領域に果敢に挑戦している方が多く、肩書きなどで人を判断せずに、個人の魅力や力に対し、しっかりと向き合っている議論ができる。これは非常に重要なことで、研究を発展させる上ではものすごく大事なことかなと思います。



—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「鶴岡バイオフィアウンドリ構想」を具現化することです。基礎研究と応用研究を同時並行で進める必要があり、とてもチャレンジングかつある程度時間がかかることは間違いありません。我々にしかつくり出せない様々な物質を再生可能資源から生産して社会に提供する一連の流れを実証することで、感染症問題やエネルギー問題、さらには環境問題の解決の一助となるような成果を出していきたいと思っています。

—ありがとうございました。

2022 年 5 月 17 日

インタビューア：安在麻貴子

撮影：石川創良

NEWS HEADLINE 2022 Jan. - 2023 Feb.

日本生化学会東北支部第 88 回例会・シンポジウム開催される

2022 年 5 月 27 日 (金) ~ 28 日 (土) の 2 日間にわたり、「日本生化学会東北支部第 88 回例会・シンポジウム」(主催:公益社団法人 日本生化学会、共催:慶應義塾大学先端生命科学研究所、後援:山形県、鶴岡市)を鶴岡市先端研究産業支援センター(鶴岡メタボロームキャンパス)にて開催しました。東北支部としては 3 年ぶりの現地開催となりました。また、当日は、東京工業大学科学技術創成研究院の田口 英樹先生、京都大学医学研究科の藤田 恭之先生による特別講演をはじめ、口頭発表 31 件、ポスター発表 14 件、企業セミナー等を行い、約 125 名の研究者、学生、企業関係者が参加し、盛会に終了しました。本研究は Prostate Cancer and Prostatic Diseases 誌のオンライン版に掲載されました。

[<https://www.iab.keio.ac.jp/news-events/2022/06081420.html>](22.06.08)

慶應義塾大学先端生命科学研究所と株式会社資生堂がビューティーイノベーションの創出および人財育成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)は、株式会社資生堂(代表取締役 社長 CEO 魚谷 雅彦)と未来型イノベーションをリードする人財育成を目的とした包括連携協定を 2022 年 6 月 21 日に締結いたしました。

[<https://www.iab.keio.ac.jp/news-events/2022/06211540.html>](22.06.21)

男性ホルモン濃度の低下は腸内細菌叢の多様性を損なうことが判明 — 前立腺がんの内分泌治療の副作用低減に期待 —

順天堂大学大学院医学研究科泌尿器外科学(東京都文京区)の呉彰眞 助手、堀江重郎 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(研究当時。現:順天堂大学大学院医学研究科細菌叢再生学講座・特任教授)らの共同研究グループは、前立腺がんの内分泌治療(ADT)*1により男性ホルモンのテストステロン濃度を低下させると、腸内細菌叢*2に変化が生じて、その多様性*3が損なわれることを明らかにしました。前立腺がんの内分泌治療による主な副作用には肥満、フレイル、骨粗しょう症、うつ、認知症などがありますが、腸内細菌叢の多様性の低下はこれらの病態と関連することが知られていました。本成果により、内分泌治療時に腸内細菌叢の多様性の低下を抑制する手法を開発することで、前立腺がんの内分泌治療時の副作用を低減できることが期待されます。

本研究は Prostate Cancer and Prostatic Diseases 誌のオンライン版に掲載されました。

[<https://www.iab.keio.ac.jp/news-events/2022/07151055.html>](22.07.15)

第 12 回バイオサミット開催される

2022 年 8 月 22-24 日、鶴岡メタボロームキャンパスにおいて、第 12 回高校生バイオサミット in 鶴岡の決勝戦が開催されました。(主催:山形県、鶴岡市、慶應義塾大学先端生命科学研究所)これは、全国の高校生が集結し、「成果発表部門」「計画発表部門」の参加者による研究展示と研究発表、優秀作品の表彰、バイオサイエンスに関するディスカッション等を行う研究コンテストで、今年で 12 回目の開催となります。第 12 回サミットには、全国 27 都道府県 70 校から 259 名が参加し、史上最多となる 119 の研究作品が、まず 8 月 8 日の一回戦(Zoom プレゼンテーション)で研究発表を行い、そのうち 35 作品が決勝に進み、8 月 22,23 日に鶴岡メタボロームキャンパスにおいて、口頭発表で決勝戦を行いました。鶴岡現地での開催は 3 年ぶりとなり、研究発表、審査員との質疑応答、研究所ラボツアー、バイオサミット OBOG である大学生・大学院生との交流、参加者間の意見交換、などが行われ、非常に活発な議論が展開されました。

[<https://www.iab.keio.ac.jp/news-events/2022/09161638.html>](22.09.16)

第 16 回メタボロームシンポジウム開催される

2022 年 9 月 14 日(水)~16 日(金)の 3 日間にわたり、「第 16 回メタボロームシンポジウム」(主催:第 16 回メタボロームシンポジウム実行委員会、共催:慶應義塾大学先端生命科学研究所、後援:山形県、鶴岡市)を鶴岡市先端研究産業支援センター(鶴岡メタボロームキャンパス)にて開催しました。当日は、「疾患・医薬」、「マルチオミクス」、「新技術」、「リビドミクス」、「植物・食品」、「微生物・バイオ」、「インフォマティクス」のセッションを設け、初日には東京大学大学院/理化学研究所の上田泰己先生による特別講演「ヒトシステム生物学の実現に向けて~睡眠のリン酸化仮説」が行われたほか、口頭発表 33 件、ポスター発表 49 件、企業セミナー等を行い、約 210 名の研究者、学生、企業関係者が参加し、盛会に終了しました。

[<https://www.iab.keio.ac.jp/news-events/2022/09201835.html>](22.09.20)

第 42 回キャピラリー電気泳動シンポジウムを開催します

第 42 回目を迎えますキャピラリー電気泳動シンポジウムを 2022 年 10 月 26 日(水)~28 日(金)の 3 日間にわたり、山形県鶴岡市の慶應義塾大学先端生命科学研究所を中心として山形県鶴岡市の鶴岡市先端研究産業支援センター(鶴岡メタボロームキャンパス)レクチャーホールにて開催いたします。本シンポジウムは、電気泳動ならびに関連分野の最先端の研究成果を発表し、意見・情報交換を行い、研究分野のより一層の振興をはかることを目的に毎年開催されています。本年のシンポジウムでは、キャピラリー電気泳動のみならず、1 細胞のトランスクリプトミクス、プロテオミクス、メタボロミクス、1 分でのプロテオミクス、メタボロミクス解析技術など次世代のオミクス技術も紹介予定です。static Diseases 誌のオンライン版に掲載されました。

[<https://www.iab.keio.ac.jp/news-events/2022/09202005.html>](22.09.20)

クモ糸の構造と力学物性をデータベース化 –人工クモ糸材料の創出に貢献–

理化学研究所（理研）環境資源科学研究センターバイオ高分子研究チームのマライ・アリ・アンドレス上級研究員、沼田圭司チームリーダー（京都大学大学院工学系研究科教授）、京都大学大学院工学研究科の土屋康佑特定准教授、慶應義塾大学先端生命科学研究の荒川和晴教授らの国際共同研究グループは、世界中に生息する 1,000 種を超えるクモからクモ糸を採取し、クモ糸タンパク質の構造とクモ糸の物性について網羅的な情報をデータベース化しました。本研究成果は、天然クモ糸の情報から合理的に設計されたさまざまな材料物性を示す人工クモ糸材料の創出に貢献すると期待できます。また、作成したデータベースは「Spider Silkome Database」として公開します。今回、国際共同研究グループは、世界中のさまざまな地域で採集されたクモを系統的に分類し、クモの細胞から抽出した RNA の解析からクモ糸タンパク質のアミノ酸配列情報を収集しました。また、それぞれのクモから牽引糸を採取し、クモ糸の引張強度や伸び率、タフネス（靱性）など 12 種類の物性を測定し、アミノ酸配列などの構造に関する情報とひも付けたデータベースを作成しました。さらに、クモ糸タンパク質の構造と物性の相関を基に、タフネスに寄与するアミノ酸モチーフを同定することに成功しました。

本研究は、米国のオンライン科学雑誌『Science Advances』（10 月 12 日付：日本時間 10 月 13 日）に掲載されました。

[<https://www.iab.keio.ac.jp/news-events/2022/10131606.html>] (22.10.13)

第 42 回キャピラリー電気泳動シンポジウム開催される

2022 年 10 月 26 日（水）～ 28 日（金）の 3 日間にわたり、「第 42 回キャピラリー電気泳動シンポジウム」（主催：SCE2022 実行委員会、共催：（公社）日本分析化学会電気泳動分析研究懇談会、慶應義塾大学先端生命科学研究、後援：山形県、鶴岡市）を鶴岡市先端研究産業支援センター（鶴岡メタボロームキャンパス）にて開催しました。期間中は、国立研究開発法人理化学研究所の宮脇 敦史先生、東京大学先端科学技術研究センターの太田 禎生先生による特別講演をはじめ、名古屋大学大学院工学研究科の馬場 嘉信先生による紫綬褒章受章記念講演、京都大学大学院工学研究科の大塚 浩二先生による記念講演及び、口頭発表 24 演題、ポスター発表 17 演題、御協賛企業様のランチョンセミナー、スイーツセミナー等の発表を行い、約 114 名の研究者、学生、企業関係者が参加し、盛会に終了しました。また、新型コロナウイルスの感染予防対策として、参加者に、ワクチン 3 回接種証明等の提示を求めるなどの参加条件を設け、更に、専任スタッフによる会場内の除菌や換気、各会場への空気清浄機の設置、現地での抗原検査の提供など、最大限の感染対策を行い開催しております。

[<https://www.iab.keio.ac.jp/news-events/2022/11011357.html>] (22.11.01)

富田勝所長「第 27 回安藤百福賞」大賞を受賞

慶應義塾大学先端生命科学研究（山形県鶴岡市）の富田勝所長が、公益財団法人安藤スポーツ・食文化振興財団の「食創会～新しい食品の創造・開発を奨める会～」（小泉純一郎会長、元内閣総理大臣）が主催する 2022 年度食創会「第 27 回安藤百福賞」において「大賞」を受賞しました。今回の受賞は、「システムバイオロジーの先駆研究と食品産業への貢献」の業績が評価されたものです。

公益財団法人安藤スポーツ・食文化振興財団 安藤宏基理事長が主宰する「食創会」は、食科学の振興ならびに新しい食品の創造開発に貢献する独創的な研究者、開発者およびベンチャー起業家を表彰する「安藤百福賞」表彰事業（後援：文部科学省、農林水産省）を 1996 年から実施しています。最高賞である「大賞」が選ばれたのは、今回で 14 回目です。（詳細）

富田勝所長は「システムバイオロジーの先駆研究と食品産業への貢献」の業績に対して、本賞を受賞しました。2001 年の開設当初から、慶應義塾大学先端生命科学研究の所長を 21 年務め、「鶴岡サイエンスパーク」をシステムバイオロジーの世界的拠点へと発展させ、ベンチャー企業の創業や食品産業に貢献する研究者を育成するとともに、先端的研究とその産業化による地域振興にも貢献したこと、そして、食科学の領域において、栄養、おいしさ、機能性に関する遺伝子や代謝物を網羅的に計測・解析する最先端研究を推進し、今後の食科学研究の中心となるデータサイエンスの礎を築いたことが評価されました。

表彰式は 2023 年 3 月 7 日（火）に開催される予定です。

受賞に際し、富田所長は「食品分野での最高峰の賞をいただけてとても名誉に思います。このことで「食文化創造都市鶴岡」のさらなる発展に少しでも貢献出来るとすればとてもうれしいです。」とコメントしています。

[<https://www.iab.keio.ac.jp/news-events/2022/12261454.html>] (22.12.26)

ヒト腸内細菌の 1 種が持久運動パフォーマンスの向上に貢献 –腸内フローラと運動能力の関係が明らかに–

慶應義塾大学先端生命科学研究（所長 富田 勝）の福田真嗣特任教授（順天堂大学大学院医学研究科細菌叢再生学講座特任教授・神奈川県立産業技術総合研究所腸内環境デザイングループグループリーダー・JST ERATO 副研究総括を併任）と、アサヒクオリティードイノベーションズ株式会社（社長 佐見 学）の森田寛人研究員・狩野智恵研究員、青山学院大学（学長 阪本 浩）の内山義英教授・原晋教授らの研究グループは、共同研究成果として、ヒトの腸内細菌の 1 種である *Bacteroides uniformis*（バクテロイデス ユニフォルミス、以下 B. uniformis）1) が持久運動パフォーマンスを向上させること、また、この腸内細菌が栄養源として利用しやすい環状オリゴ糖である α -シクロデキストリンを摂取することで、ヒトの持久運動パフォーマンスも向上できることを明らかにしました

[<https://www.iab.keio.ac.jp/news-events/2023/01261155.html>] (23.01.26)

クマムシゲノム由来の DNA 配列を用いて、光るクマムシの作出に成功

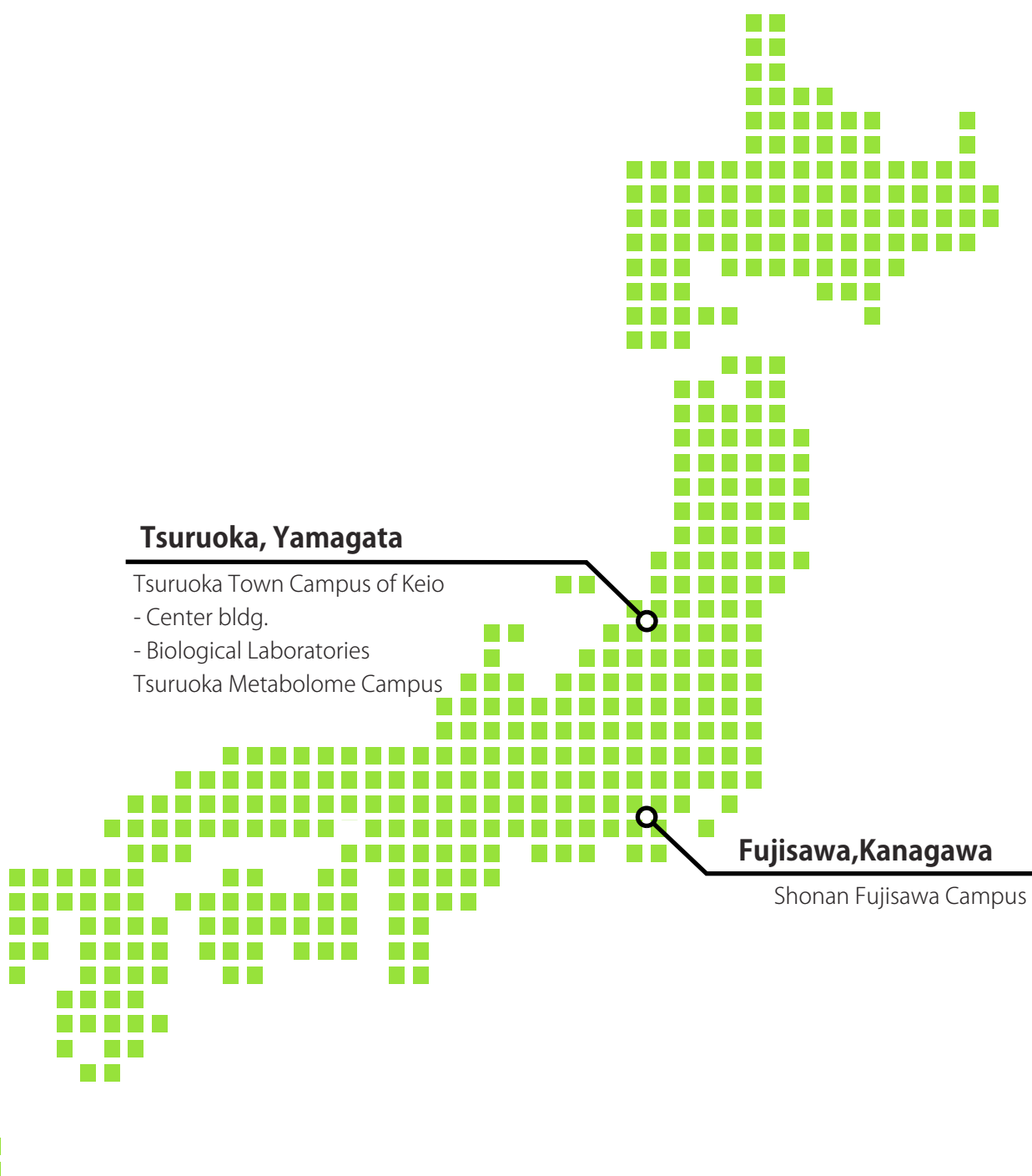
慶應義塾大学先端生命科学研究（所長 富田 勝）の荒川 和晴 教授と、大学共同利用機関法人自然科学研究機構 生命創成探究センター田中 冴 特任助教（慶應義塾大学 先端生命科学研究 所員）のグループは、ExCELLS / 基礎生物学研究所の青木 一洋 教授と共同で、極限環境耐性生物であるクマムシに緑色蛍光タンパク質などの外来遺伝子を発現させることに世界で初めて成功しました。

[<https://www.iab.keio.ac.jp/news-events/2023/01311615.html>] (23.01.31)

Latest Publications

- Tanaka S, Hashimoto K, Kobayashi Y, Yano K, Maeda T, Kameoka H, Ezawa T, Saito K, Akiyama K, Kawaguchi M. (2022) Asymbiotic mass production of the arbuscular mycorrhizal fungus *Rhizophagus clarus*. *Commun Biol*.**5**(1):43.
- Tanaka H, Sun T, Kinashi H, Kamiya K, Yamaguchi M, Nobata H, Sakata F, Kim H, Mizuno M, Kunoki S, Sakai Y, Hirayama A, Soga T, Yoshikawa K, Ishimoto T, Ito Y. (2022) Interleukin-6 blockade reduces salt-induced cardiac inflammation and fibrosis in subtotal nephrectomized mice. *Am J Physiol Renal Physiol*.**323**(6):F654-F65.
- Kokaji T, Eto M, Hatano A, Yugi K, Morita K, Ohno S, Fujii M, Hironaka KI, Ito Y, Egami R, Uematsu S, Terakawa A, Pan Y, Maehara H, Li D, Bai Y, Tsuchiya T, Ozaki H, Inoue H, Kubota H, Suzuki Y, Hirayama A, Soga T, Kuroda S. (2022) In vivo transomic analyses of glucose-responsive metabolism in skeletal muscle reveal core differences between the healthy and obese states. *Sci Rep*.**12**(1):13719.
- Wada Y, Okano K, Sato K, Sugimoto M, Shimomura A, Nagao M, Matsukawa H, Ando Y, Suto H, Oshima M, Kondo A, Asano E, Kishino T, Kumamoto K, Kobara H, Kamada H, Masaki T, Soga T, Suzuki Y. (2022) Tumor metabolic alterations after neoadjuvant chemoradiotherapy predict postoperative recurrence in patients with pancreatic cancer. *Jpn J Clin Oncol*.**52**(8):887-95.
- Ikeda Y, Hirayama A, Kofuji S, Hirota Y, Kamata R, Osaka N, Fujii Y, Sasaki M, Ikeda S, Smith EP, Bachoo R, Soga T, Sasaki AT. (2022) SI-MOIRAI: a new method to identify and quantify the metabolic fate of nucleotides. *J Biochem*. **170**(6):699-711.
- Miyazaki T, Chung S, Sakai H, Ohata H, Obata Y, Shiokawa D, Mizoguchi Y, Kubo T, Ichikawa H, Taniguchi H, Aoki K, Soga T, Nakagama H, Okamoto K. (2022) Stemness and immune evasion conferred by the TDO2-AHR pathway are associated with liver metastasis of colon cancer. *Cancer Sci*. **113**(1):170-81.
- Watanabe K, Iida M, Harada S, Kato S, Kuwabara K, Kurihara A, Takeuchi A, Sugiyama D, Okamura T, Suzuki A, Amano K, Hirayama A, Sugimoto M, Soga T, Tomita M, Kobayashi Y, Banno K, Aoki D, Takebayashi T. (2022) Metabolic profiling of charged metabolites in association with menopausal status in Japanese community-dwelling midlife women: Tsuruoka Metabolomic Cohort Study. *Maturitas*. **155**:54-62.
- Yoshida Y, Satoh T, Ota C, Tanaka S, Horikawa DD, Tomita M, Kato K, Arakawa K. (2022) Time-series transcriptomic screening of factors contributing to the cross-tolerance to UV radiation and anhydrobiosis in tardigrades. *BMC Genomics*.**23**(1):405.
- Evans-Yamamoto D, Rouleau FD, Nanda P, Makanae K, Liu Y, Despres PC, Matsuo H, Seki M, Dube AK, Ascencio D, Yachie N, Landry CR. (2022) Barcode fusion genetics-protein-fragment complementation assay (BFG-PCA): tools and resources that expand the potential for binary protein interaction discovery. *Nucleic Acids Res*.**50**(9):e54.
- Yoshida Y, Shimizu I, Hsiao YT, Suda M, Katsuomi G, Seki M, Suzuki Y, Okuda S, Soga T, Minamino T. (2022) Differing impact of phosphoglycerate mutase 1-deficiency on brown and white adipose tissue. *iScience*.**25**(5):104268.
- Saito Y, Matsuda S, Ohnishi N, Endo K, Ashitani S, Ohishi M, Ueno A, Tomita M, Ueda K, Soga T, Muthuswamy SK. (2022) Polarity protein SCRIB interacts with SLC3A2 to regulate proliferation and tamoxifen resistance in ER+ breast cancer. *Commun Biol*.**5**(1):403.
- Ogawa T, Masumura K, Kohara Y, Kanai M, Soga T, Ohya Y, Blackwell TK, Mizunuma M. (2022) S-adenosyl-L-homocysteine extends lifespan through methionine restriction effects. *Aging Cell*.**21**(5):e13604.
- Miyazawa K, Itoh SG, Yoshida Y, Arakawa K, Okumura H. (2022) Tardigrade Secretory-Abundant Heat-Soluble Protein Varies Entrance Propensity Depending on the Amino-Acid Sequence. *J Phys Chem B*.**126**(12):2361-8.
- Kurihara Y, Iwai H, Kono N, Tomita M, Arakawa K. (2022) Initial parasitic behaviour of the temporary social parasitic ant *Polyrhachis lamellidens* can be induced by host-like cuticles in laboratory environment. *Biol Open*.**11**(3).
- Ishihara S, Sato T, Fujikado N, Miyazaki H, Yoshimoto T, Yamamoto H, Fukuda S, Katagiri K. (2022) Rap1 prevents colitogenic Th17 cell expansion and facilitates Treg cell differentiation and distal TCR signaling. *Commun Biol*.**5**(1):206.
- Akao Y, Kuranaga Y, Heishima K, Sugito N, Morikawa K, Ito Y, Soga T, Ito T. (2022) Plant hvu-MIR168-3p enhances expression of glucose transporter 1 (SLC2A1) in human cells by silencing genes related to mitochondrial electron transport chain complex I. *J Nutr Biochem*.**101**:108922.
- Onji H, Murai J. (2022) Reconsidering the mechanisms of action of PARP inhibitors based on clinical outcomes. *Cancer Sci*.**113**(9):2943-2951.
- Yamato M, Yamada H, Maeda T, Yamamoto K, Kusakabe R, Orihara T. (2022) Clonal spore populations in sporocarps of arbuscular mycorrhizal fungi. *Mycorrhiza*.**32**(5-6):373-385.
- Pan M, Zorbas C, Sugaya M, Ishiguro K, Kato M, Nishida M, Zhang HF, Candeias MM, Okamoto A, Ishikawa T, Soga T, Aburatani H, Sakai J, Matsumura Y, Suzuki T, Proud CG, Lafontaine DLJ, Osawa T. (2022) Glutamine deficiency in solid tumor cells confers resistance to ribosomal RNA synthesis inhibitors. *Nat Commun*.**13**(1):3706.
- Kuwabara H, Katsumata K, Iwabuchi A, Udo R, Tago T, Kasahara K, Mazaki J, Enomoto M, Ishizaki T, Soya R, Kaneko M, Ota S, Enomoto A, Soga T, Tomita M, Sunamura M, Tsuchida A, Sugimoto M, Nagakawa Y. (2022) Salivary metabolomics with machine learning for colorectal cancer detection. *Cancer Sci*.**113**(9):3234-3243.
- Jangid A, Fukuda S, Seki M, Suzuki Y, Taylor TD, Ohno H, Prakash T. (2022) Gut microbiota alternation under the intestinal epithelium-specific knockout of mouse Piga gene. *Sci Rep*.**12**(1):10812.
- Yamagishi R, Kamachi F, Nakamura M, Yamazaki S, Kamiya T, Takasugi M, Cheng Y, Nonaka Y, Yukawa-Muto Y, Thuy LTT, Harada Y, Arai T, Loo TM, Yoshimoto S, Ando T, Nakajima M, Taguchi H, Ishikawa T, Akiba H, Miyake S, Kubo M, Iwakura Y, Fukuda S, Chen WY, Kawada N, Rudensky A, Nakae S, Hara E, Ohtani N. (2022) Gasdermin D-mediated release of IL-33 from senescent hepatic stellate cells promotes obesity-associated hepatocellular carcinoma. *Sci Immunol*.**7**(72):eabl7209.
- Suzuki Y, Hayasaka R, Hasebe M, Ikeda S, Soga T, Tomita M, Hirayama A, Kuroda H. (2022) Comparative Metabolomics of Small Molecules Specifically Expressed in the Dorsal or Ventral Marginal Zones in Vertebrate Gastrula. *Metabolites*.**12**(6):566.
- Kadonosono T, Miyamoto K, Sakai S, Matsuo Y, Kitajima S, Wang Q, Endo M, Niibori M, Kuchimaru T, Soga T, Hirota K, Kizaka-Kondoh S. (2022) AGE/RAGE axis regulates reversible transition to quiescent states of ALK-rearranged NSCLC and pancreatic cancer cells in monolayer cultures. *Sci Rep*.**12**(1):9886.
- Takeuchi K, Ikeda Y, Senda M, Harada A, Okuwaki K, Fukuzawa K, Nakagawa S, Yu HY, Nagase L, Imai M, Sasaki M, Lo YH, Ito D, Osaka N, Fujii Y, Sasaki AT, Senda T. (2022) The GTP

- responsiveness of PI5P4Kbeta evolved from a compromised trade-off between activity and specificity. *Structure*.**30**(6):886-99 e4.
- Nakayama J, Konno Y, Maruyama A, Tomita M, Makinoshima H. (2022) Cinnamon bark extract suppresses metastatic dissemination of cancer cells through inhibition of glycolytic metabolism. *J Nat Med*.**76**(3):686-92.
 - Takeda T, Fukumitsu N, Yuzawa S, Arakawa K. (2022) Complete Genome Sequence of *Streptomyces albus* Strain G153. *Microbiol Resour Announc*.**11**(7):e0033222.
 - Ishikawa S, Huang M, Tomita A, Kurihara Y, Watanabe R, Iwai H, Arakawa K. (2022) Complete Genome Sequences of Four Bacteria Isolated from the Gut of a Spiny Ant (*Polyrhachis lamellidens*). *Microbiol Resour Announc*.**11**(7):e0033322.
 - Kudo R, Igarashi K, Soga T, Ishikawa T, Saito Y. (2022) Comprehensive metabolome analysis of intracellular metabolites in cultured cells. *STAR Protoc*.**3**(3):101531.
 - Imai T, Naruse M, Ochiai M, Matsumoto K, Ikeda S, Kani M, Kato Y, Hirayama A, Soga T, Hori Y, Yokoi A, Ochiai A. (2022) Different types of reactions to E7386 among colorectal cancer patient-derived organoids and corresponding CAFs. *Oncol Lett*.**24**(1):221.
 - Miki Y, Taketomi Y, Kidoguchi Y, Yamamoto K, Muramatsu K, Nishito Y, Park J, Hosomi K, Mizuguchi K, Kunisawa J, Soga T, Boilard E, SG BG, Ikeda K, Arita M, Murakami M. (2022) Group IIA secreted phospholipase A2 controls skin carcinogenesis and psoriasis by shaping the gut microbiota. *JCI Insight*.**7**(2).
 - Konishi A, Suzuki J, Kuwahara M, Matsumoto A, Nomura S, Soga T, Yorozyua T, Yamashita M. (2022) Glucocorticoid imprints a low glucose metabolism onto CD8 T cells and induces the persistent suppression of the immune response. *Biochem Biophys Res Commun*.**588**:34-40.
 - Kimura A, Hirayama A, Matsumoto T, Sato Y, Kobayashi T, Ikeda S, Maruyama M, Kaneko M, Shigeta M, Ito E, Soma T, Miyamoto K, Soga T, Tomita M, Oya A, Matsumoto M, Nakamura M, Kanaji A, Miyamoto T. (2022) Hao1 Is Not a Pathogenic Factor for Ectopic Ossifications but Functions to Regulate the TCA Cycle In Vivo. *Metabolites*.**12**(1).
 - Maruyama Y, Nishimoto Y, Umezawa K, Kawamata R, Ichiba Y, Tsutsumi K, Kimura M, Murakami S, Kakizawa Y, Kumagai T, Yamada T, Fukuda S. (2022) Comparison of oral metabolome profiles of stimulated saliva, unstimulated saliva, and mouth-rinsed water. *Sci Rep*.**12**(1):689.
 - Whitburn J, Rao SR, Morris EV, Tabata S, Hirayama A, Soga T, Edwards JR, Kaya Z, Palmer C, Hamdy FC, Edwards CM. (2022) Metabolic profiling of prostate cancer in skeletal microenvironments identifies G6PD as a key mediator of growth and survival. *Sci Adv*.**8**(8):eabf9096.
 - Uematsu S, Ohno S, Tanaka KY, Hatano A, Kokaji T, Ito Y, Kubota H, Hironaka KI, Suzuki Y, Matsumoto M, Nakayama KI, Hirayama A, Soga T, Kuroda S. (2022) Multi-omics-based label-free metabolic flux inference reveals obesity-associated dysregulatory mechanisms in liver glucose metabolism. *iScience*.**25**(2):103787.
 - Arakawa K. (2022) Examples of Extreme Survival: Tardigrade Genomics and Molecular Anhydrobiology. *Annu Rev Anim Biosci*.**10**:17-37.
 - Richardson JJ, Liao W, Li J, Cheng B, Wang C, Maruyama T, Tardy BL, Guo J, Zhao L, Aw W, Ejima H. (2022) Rapid assembly of colorless antimicrobial and anti-odor coatings from polyphenols and silver. *Sci Rep*.**12**(1):2071.
 - Fujita S, Karasawa Y, Fujii M, Hironaka KI, Uda S, Kubota H, Inoue H, Sumitomo Y, Hirayama A, Soga T, Kuroda S. (2022) Four features of temporal patterns characterize similarity among individuals and molecules by glucose ingestion in humans. *NPJ Syst Biol Appl*.**8**(1):6.
 - Nishiumi S, Izumi Y, Hirayama A, Takahashi M, Nakao M, Hata K, Saigusa D, Hishinuma E, Matsukawa N, Tokuoaka SM, Kita Y, Hamano F, Okahashi N, Ikeda K, Nakanishi H, Saito K, Hirai MY, Yoshida M, Oda Y, Matsuda F, Bamba T. (2022) Comparative Evaluation of Plasma Metabolomic Data from Multiple Laboratories. *Metabolites*.**12**(2).
 - Nishi M, Ogata T, Kobayakawa K, Kobayakawa R, Matsuo T, Cannistraci CV, Tomita S, Taminishi S, Suga T, Kitani T, Higuchi Y, Sakamoto A, Tsuji Y, Soga T, Matoba S. (2022) Energy-sparing by 2-methyl-2-thiazoline protects heart from ischaemia/reperfusion injury. *ESC Heart Fail*.**9**(1):428-41.
 - Okamoto L, Watanabe S, Deno S, Nie X, Maruyama J, Tomita M, Hatano A, Yugi K. (2022) Meta-analysis of transcriptional regulatory networks for lipid metabolism in neural cells from schizophrenia patients based on an open-source intelligence approach. *Neurosci Res*.**175**:82-97.
 - Jangid A, Fukuda S, Kato T, Seki M, Suzuki Y, Taylor TD, Ohno H, Prakash T. (2022) Impact of dietary fructooligosaccharides (FOS) on murine gut microbiota and intestinal IgA secretion. *3 Biotech*.**12**(2):56.
 - Tsurumaki M, Saito M, Tomita M, Kanai A. (2022) Features of smaller ribosomes in candidate phyla radiation (CPR) bacteria revealed with a molecular evolutionary analysis. *RNA*.**28**(8):1041-57.
 - Yukawa-Muto Y, Kamiya T, Fujii H, Mori H, Toyoda A, Sato I, Konishi Y, Hirayama A, Hara E, Fukuda S, Kawada N, Ohtani N. (2022) Distinct responsiveness to rifaximin in patients with hepatic encephalopathy depends on functional gut microbial species. *Hepatol Commun*.**6**(8):2090-104.
 - Shiroma H, Shiba S, Erawijantari PP, Takamaru H, Yamada M, Sakamoto T, Kanemitsu Y, Mizutani S, Soga T, Saito Y, Shibata T, Fukuda S, Yachida S, Yamada T. (2022) Surgical Treatment for Colorectal Cancer Partially Restores Gut Microbiome and Metabolome Traits. *mSystems*.**7**(2):e0001822.
 - Jangid A, Fukuda S, Suzuki Y, Taylor TD, Ohno H, Prakash T. (2022) Shotgun metagenomic sequencing revealed the prebiotic potential of a grain-based diet in mice. *Sci Rep*.**12**(1):6748.
 - Kure A, Tsukimi T, Ishii C, Aw W, Obana N, Nakato G, Hirayama A, Kawano H, China T, Shimizu F, Nagata M, Isotani S, Muto S, Horie S, Fukuda S. (2022) Gut environment changes due to androgen deprivation therapy in patients with prostate cancer. *Prostate Cancer Prostatic Dis*.
 - Yoshida Y, Zheng T, Tanabe W, Tomoike F, Hashiya F, Suzuki T, Hirota S, Saiki Y, Horii A, Hirayama A, Soga T, Kimura Y, Abe H. (2022) Development of Fluorophosphoramidate as a Biocompatibly Transformable Functional Group and its Application as a Phosphate Prodrug for Nucleoside Analogs. *ChemMedChem*:e202200188.
 - Nishimoto Y, Mizuguchi Y, Mori Y, Ito M, Miyazato S, Kishimoto Y, Yamada T, Fukuda S. (2022) Resistant Maltodextrin Intake Reduces Virulent Metabolites in the Gut Environment: A Randomized Control Study in a Japanese Cohort. *Front Microbiol*.**13**:644146.
 - Miura MC, Nagata S, Tamaki S, Tomita M, Kanai A. (2022) Distinct Expansion of Group II Introns During Evolution of Prokaryotes and Possible Factors Involved in Its Regulation. *Front Microbiol*.**13**:849080.



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