慶應義塾大学学術情報リポジトリ
Keio Associated Repository of Academic resouces

Title	SFCバイオと先端生命科学研究所の歩み
Sub Title	SFCBIO and institute for advanced biosciences : history and future
Author	冨田, 勝(Tomita, Masaru)
Publisher	慶應義塾大学湘南藤沢学会
Publication year	2015
Jtitle	Keio SFC journal Vol.15, No.1 (2015.) ,p.8- 21
JaLC DOI	10.14991/003.00150001-0008
Abstract	慶應義塾大学湘南藤沢キャンパスと鶴岡タウンキャンパス(先端生命科学研究所)では, ハイスループットな分析技術で生体情報を網羅的に取得し, その大量データをコンピュータで統合, 理解, 予測する「統合システムバイオロジー」という新しいパラダイムを開拓してきた。その独創的な生命科学の歴史と今について述べる。
Notes	特集 世界を救え : SFCバイオの挑戦#招待論文#第1章 SFCが先導した生命科学
Genre	Journal Article
URL	https://koara.lib.keio.ac.jp/xoonips/modules/xoonips/detail.php?koara_id=0402-1501-0008

慶應義塾大学学術情報リポジトリ(KOARA)に掲載されているコンテンツの著作権は、それぞれの著作者、学会または出版社/発行者に帰属し、その権利は著作権法によって保護されています。引用にあたっては、著作権法を遵守してご利用ください。

The copyrights of content available on the KeiO Associated Repository of Academic resources (KOARA) belong to the respective authors, academic societies, or publishers/issuers, and these rights are protected by the Japanese Copyright Act. When quoting the content, please follow the Japanese copyright act.

［招待論文］

SFC バイオと先端生命科学研究所の歩み
SFCBIO and Institute for Advanced Biosciences: History and Future

冨田 勝
慶應義塾大学環境情報学部教授
慶應義塾大学先端生命科学研究所所長

Masaru Tomita
Professor, Faculty of Environment and Information Studies, Keio University
Director, Institute for Advanced Biosciences, Keio University

Abstract:　慶應義塾大学湘南藤沢キャンパスと鶴岡タウンキャンパス（先端生命科学研究所）では、ハイスループットな分析技術で生体情報を網羅的に取得し、その大量データをコンピュータで統合、理解、予測する「統合システムバイオロジー」という新しいパラダイムを開拓してきた。その独創的な生命科学の歴史と今について述べる。

Shonan Fujisawa Campus and Tsuruoka Town Campus (Institute for Advanced Biosciences) of Keio University are the pioneers of “Integrative Systems Biology”. This new paradigm of life science is to understand and predict biological processes computationally by integrating large-scale biological datasets obtained by high-throughput analytical technologies. The history of our innovative research is described.

Keywords: バイオインフォマティクス、システムバイオロジー、メタボローム、コンピュータシミュレーション

bioinformatics, systems biology, metabolome, computer simulation

1　はじめに

SFC（神奈川県）と鶴岡タウンキャンパス（山形県）の両方に拠点を置く慶應義塾大学先端生命科学研究所は「唾液によるがん診断」や「クモ糸の人工合成」や「オイルを産生する藻」など、極めて独創的な研究成果をあげ国内外でニュースとなった。

SFC 発のバイオベンチャーのヒューマン・メタボローム・テクノロジーズ株式会社（以下、HMT 社）は「血液によるうつ病診断」の実用化に向けて研

究開発に拍車がかかっており、2013 年 12 月に東証マザーズに株式上場した。スパイバー株式会社（以下、スパイバー社）は「人工クモ糸の量産」のためのクモ糸生産試験工場が 2013 年に完成し、さらに大きなマザー工場が 2015 年に完成する。

先端生命科学研究所は米航空宇宙局（NASA）やオックスフォード大学などとの国際共同研究も実施しているとともに、2014 年には大規模な国際学会が開催され、世界中から五百数十人のバイオテクノロジー研究者が鶴岡に集結したなど世界的なバイオ研究拠点として注目されつつある。

本稿では SFC と鶴岡で行われているバイオ研究の歴史と最新状況についての概要を述べる。

2　SFC とバイオインフォマティクスの歴史

IT とバイオの融合はまさに SFC の歴史と時を同じくする。ヒトゲノム計画が本格化したのは 1990 年代に入ってからであるが、SFC ではいち早くゲノム解析における IT の重要性に着目し、バイオインフォマティクスという新しい分野を開拓していった。

生命の設計図であるゲノムは 4 種類のアルファベット（ATGC）が一列に並んだ長大な暗号文である。ヒトのゲノム配列は 30 億文字で構成されているが、これは情報量にするとわずか 1 ギガバイトである。この情報の中に、ひとつの受精卵が分裂を繰り返して、高度な知能を持ったヒトというシステムが出来上がる手順が書きこまれていることになる。ゲノム配列の「文法」は、地球上のすべての生物で（方言はあるとはいえ）共通である。

人類史上はじめて一つの生物の全ゲノム配列が解読されたのは 1995 年で、インフルエンザ菌の 183 万文字がインターネット上に公開された。

また、ヒトゲノムの全 30 億文字の解析完了が宣言されたのは 2003 年であるが、断片的には 1990 年代からヒトゲノムがインターネット上に公開され始めていた。

そこで SFC ではそれらのデータをコンピュータで解析し、ゲノム配列に隠された「文法」を発見する研究をスタートさせた。1996 年にイントロンの進化に関する論文が *Molecular Biology and Evolution* 誌に SFC バイオの論

文として初めて掲載されると (Tomita *et al*., 1996)、それを皮切りに、翌年と翌々年に SFC の大学院生たちによって立て続けにゲノム関係の論文が国際論文誌に掲載された (Shimizu *et al*., 1997; Toda and Tomita, 1997; Saito and Tomita, 1998; Washio *et al*., 1998)。また理化学研究所が中心となって行ったマウスゲノムの国家プロジェクトにおいて、SFC はゲノムのコンピュータ解析を担当し、*Nature* 誌に掲載された 2 報の論文において共著者として貢献した (RIKEN and FANTOM, 2001, FANTOM and RIKEN, 2002)。さらに汎用のゲノム解析用ソフトウェア「G-language」を開発 (Arakawa *et al*., 2003)。こうして SFC はゲノム情報解析の分野においてその存在感を世界中に示した。

一方、生命の設計図であるゲノムが明らかになったとしても、細胞の複雑なふるまいを理解するためには、コンピュータによるモデリングとシミュレーションが不可欠である。1995 年に細胞シミュレーションのプロジェクトを SFC に発足させ、1996 年から細胞シミュレーションソフトウェア「E-Cell」の開発に取り組んだ。その後、127 個の遺伝子からなる“バーチャル細胞”を世界で初めて完成させ、*Bioinformatics* 誌に論文 (Tomita *et al*., 1999) が掲載された時は、すぐに *Science* 誌 (Normile, 1999) や *Nature* 誌 (Butler, 1999) の解説記事の中でハイライトされるなど大きな注目を浴びた。冨田は 21 世紀のグランドチャレンジとして「全細胞シミュレーション」を *Trends in Biotechnology* 誌の中で提言し (Tomita, 2001)、*Bioinformatics* 誌の巻頭言ではさらに一歩踏み込んで「有用微生物の Computer Aided Design (CAD)」を提言した (Tomita, 2002)。こうして SFC は細胞シミュレーションの分野で名実ともに世界を牽引する立場になったのである。

そしてその後もソフトウェアの開発は続けられ、E-Cell システムは進化していった (Takahashi *et al*., 2002; Takahashi *et al*., 2003; Takahashi *et al*., 2004)。

3　鶴岡キャンパス先端生命科学研究所の歴史

細胞の複雑なふるまいをコンピュータでシミュレーションするためのソフトウェアが開発されたとしても、実際にモデルを作成するためには、生物学

的なデータやパラメータが大量に必要である。特に細胞の中には様々な分子が混在して複雑な代謝システムを構成しているが、それらを網羅的に効率よく計測することが 21 世紀の生命科学の最重要課題になると考えた。

2001 年に慶應義塾大学は山形県鶴岡市に先端生命科学研究所を開設し、冨田勝が所長に就任するとともに多くの SFC の教員と学生が鶴岡で研究活動を開始した。様々な生体分子を網羅的に解析し、その膨大なデータからコンピュータを使って生命現象を理解する、「統合システムバイオロジー」という新たなパラダイムを提唱した。開設時には微生物学の森浩禎、分析化学の西岡孝明、代謝工学の清水和幸、そして合成生物学の板谷光泰など様々な分野の生命科学者が集まり、そのユニークな取り組みは *Nature* 誌 (Triendl, 2002) の記事の中で取り上げられた。

生体分子の中でも分子量の小さい低分子を代謝物というが、細胞の中にどんな代謝物がどのくらい存在するのか、といったデータを取得するための効率的な分析手法は存在しなかった。そこで、数百・数千種類の代謝物を一度の計測で一斉に分析する「メタボローム解析」の必要性に着目。先端生命科学研究所が創設されると同時に研究開発を進め、2002 年に、曽我朋義らはキャピラリー電気泳動と質量分析計を組み合わせた CE-MS によるメタボローム解析技術を世界に先駆けて開発した (Soga *et al*., 2002; Soga *et al*., 2003)。

この技術を用いて医療分野では、急性肝炎（Soga *et al*., 2006)、赤血球 (Nishino *et al*., 2009)、大腸がんと胃がん (Hirayama *et al*., 2009) などの研究でメタボローム解析を行った。唾液を分析することで口腔がん、乳がん、すい臓がんを発見する画期的な手法を開発し（Sugimoto *et al*., 2009)、その論文は最も引用された論文として *Metabolomics* 誌から 2013 年に Best Paper Award を受賞した。

食品分野では日本酒と枝豆のメタボローム解析（Sugimoto *et al*., 2009; Sugimoto *et al*., 2010）などを行い、食品科学の国際論文誌に掲載された。

2006 年には大腸菌の約 4000 個の遺伝子をひとつひとつ欠損させて、4000 通りの遺伝子破壊株「KEIO コレクション」を作成（Baba *et al*., 2006)。そして KEIO コレクションを利用して、大腸菌のトランスクリプトーム、プロテオーム、メタボロームを網羅的に解析してその膨大なデータを Web で公

開した大規模な大腸菌システムバイオロジーの論文が Science 誌に掲載された（Ishii *et al*., 2007）。その Science 誌論文は Science Express（2007 年 3 月 23 日号）にハイライトされるとともに、2007 年 4 月 27 日号の Science 誌の Perspectives 記事でも紹介された（Sauer *et al*., 2007）。

RNA を研究している金井昭夫らのグループは、遺伝暗号のアダプターの役割を担う tRNA という極めて重要で基本的な生体分子に風変わりな形態をもつ例外があることを突き止めた。当時大学院生が「３つに分断」されている tRNA を発見（Fujishima *et al*., 2009）、また立教大学との共同研究ではバイオインフォマティクスを担当し「環状」の tRNA があることを *Science* 誌(Soma *et al*., 2007) に共著で発表した。また、大学院生が miRNA の機能を予測する研究（Watanabe *et al*., 2007）で Oxford Journal JSBi Award を受賞した。

４　最新の研究成果

基礎生物学分野では、カリフォルニア大学との共同研究で、大腸菌が環境に適合して突然変異を起こしていく現象を詳細に分析した論文が *Nature Communication* 誌に掲載された（Cheng *et al*., 2014）。また、様々なバクテリアの遺伝子の進化をコンピュータを使って最大規模に網羅的に解析した論文が *Genome Biology and Evolution* 誌の表紙を飾った（Matsui *et al*., 2013）。

遺伝暗号表は地球上すべての生物で基本的に共通とされているが、線虫という生物には遺伝暗号表に「例外」があることを示唆する研究結果を発表した（Hamashima *et al*., 2015）。これは教科書を書き換える可能性のある発見である。

2012 年には、経済産業省が次世代ものづくり産業基盤を構築することを目的として推進する「革新的バイオマテリアル実現のための高機能化ゲノムデザイン技術開発事業」の実施主体の１つとして選定され、「長鎖 DNA 合成・操作技術の開発」という合成生物学の研究に取り組んでいる。

E-Cell プロジェクトでは心筋細胞のコンピュータシミュレーションを行って興味深い知見を得た（Okubo *et al*., 2013）。

医療分野では、胃がんと前立腺がんのメタボローム研究でがん代謝の新しい知見を得た（Kami *et al*., 2013）。一方、がんを攻撃する免疫システムの

コンピュータモデルを作成し、抗がん剤の標的候補となる分子をコンピュータシミュレーションでの予測に成功。それを実験で確認した (Hayashi *et al*., 2014)。

腸内細菌の研究を行っているグループは、最近理化学研究所との共同研究で、酪酸という腸内の代謝物が免疫系に良い影響があることを突き止め、*Nature* 誌に共著論文が掲載された (Furusawa *et al*., 2013)。

また 2012 年 4 月から、慶應義塾大学医学部や鶴岡地区医師会などとの共同で、大勢の市民の血液と尿をメタボローム解析して、生活習慣病などのメカニズムを明らかにして効果的な診断法や予防法の確立を目指す「鶴岡みらい健康調査」を開始した。2015 年 3 月までにすでに約 10,000 人の市民の協力を得て、血液や尿を 10,000 サンプル採取することができた。今後はこれらをメタボローム解析して、将来の新しい市民健診や次世代の健康づくりに役立てることを目指している。

環境分野では、株式会社デンソーと共同で、オイル産生藻類がオイルを蓄積する仕組みを顕微鏡観察技術とメタボローム解析技術を用いて調べた。その結果、窒素栄養が不足した際には細胞や細胞内の構造（葉緑体など）が小さくなる一方で、オイルの他にデンプンも蓄積している事が判明した (Ito *et al*., 2013)。微細藻の種分類やクラミドモナスの日本産と北米産の交配実験なども行った (Nakada *et al*., 2014)。

また、山形県鶴岡市の湯野浜温泉の源泉をメタゲノム解析し、27 種の多様かつ新規性の高い微生物を発見した (Murakami *et al*., 2012)。

2012 年には、米航空宇宙局 (NASA) エイムズ研究所と共同研究を開始し、高レベルの放射線や紫外線 (UV) を照射しても生存する紫外線耐性菌のメカニズムをメタボローム解析によって研究している。

食品分野では、山形県の日本酒や鶴岡特産のだだちゃ豆をメタボローム解析によって分析した結果を発表し (Sugimoto *et al*., 2009; Sugimoto *et al*., 2010)、日本酒鶴岡酒造協議会および財団法人庄内地域産業振興センターとの共同研究により、日本酒を一定期間貯蔵することによって旨味やまろやかさが増す「熟成」という現象を、メタボローム解析によって科学的に明らかにした (Sugimoto *et al*., 2012)。

原著論文以外では「がんとメタボローム」という Perspective 論文が *Science* 誌に掲載された (Tomita and Kami, 2012)。またその翌年、細胞の物理的性質について *Science* 誌に Commentary が掲載された (Selvarajoo and Tomita, 2013)。

5　SFC 発バイオベンチャー

SFC 発のバイオベンチャー企業であるヒューマン・メタボローム・テクノロジーズ社（HMT）およびスパイバー社の 2 社は、共に 2008 年度に経済産業省が発表した「光る大学発ベンチャー企業 20 選」に選出され、さらに、2012 年には日経ビジネス第 1661 号の特集記事「日本を救う次世代ベンチャー 100」にも共に選出されている。

スパイバー社は次世代エコ素材であるクモ糸の人工合成の実用化に向けて、実験施設を増築するなど、より一層研究開発を加速させている。2007 年に政策・メディア研究科大学院生の関山和秀と菅原潤一が学生ベンチャー企業としてスタートし、短期間で多額の資金融資を受け、次世代石油非依存の人工合成繊維事業を展開してきた。本研究所と共同研究すると共に、主に、人工合成クモ糸タンパク繊維では、多方面への実用が期待され、日本の新素材産業のブレイクスルーを起す可能性を秘めている。スパイバー社は 2013 年 5 月、東京・六本木ヒルズビルで記者会見を行い、クモ糸人工合成量産化基本技術を確立したことを発表、クモ糸で織られた「QMONOS クモノス」と名付けたドレスを世界で初めて披露した。スパイバー社は、次世代エコ素材であるクモ糸の実用化に向けて、トヨタ系の自動車部品メーカーである小島プレス工業（愛知県豊田市）と共同で、2013 年 11 月にクモ糸生産試験工場である「試作研究棟」を完成した。2015 年 5 月には、その隣に約 6 倍の大きさの「マザー工場」を完成させる。

HMT 社は外苑メンタルクリニックと共同で、血液をメタボローム解析することによって、うつ病患者の血中ではエタノールアミンリン酸（EAP）という物質が減少することを突き止めた。EAP の濃度を計測することでうつ病を診断できる検査方法の実用化を目指している。これらの診断法は 2013 年 9 月に日本で特許を取得、2015 年 2 月にはアメリカでも特許が承認された。

2014 年 12 月には東証マザーズに念願の株式上場を達成し、鶴岡市唯一の上場企業となった。2015 年 2 月には、東横慈恵病院（川崎市）と保健科学研究所（横浜市）と契約を締結し、有料検査の商用化が始まる。

スパイバーと HMT 社の他には、2014 年に唾液でがんを診断する「サリバテック社」が、2015 年に便で腸内環境を診断する「メタジェン社」が設立された。

６　革新的な人材育成

SFC の学生（主に学部二年生）が一年間鶴岡キャンパスに滞在し、先端生命科学研究所の施設を利用してほぼ毎日実験を行う「バイオキャンプ」を 2001 年から実施している。これは最大 20 単位取得できる正式な授業であり世界でも珍しい新しいタイプのカリキュラムである。履修を希望する SFC 生の中から面接などで最大 16 人の精鋭を選抜する。通常の理系学部だと実験実習は週一回など断続的なので、教員が決めた手順で作業をこなすだけになってしまうことが多い。しかし、バイオキャンプでは毎日実験の連続なので、自分で考えて試行錯誤を行い、失敗すればやりなおし、うまくいくまで、そして納得がいくまで、何度でも何日でも繰り返すことができる。そして失敗から多くのことを学ぶことができるのである。

また SFC では 2012 年から「ゲノム解析ワークショップ」という学部１～２年生向けの実習科目が実施されている。誰でも安価に自分のゲノム（全遺伝子情報）を調べて医療や健康に役立てることができる時代が近い将来必ずやってくる。自分のゲノムを知ることのメリットとデメリット、何がわかって何がわからないのか。そういった「ゲノムリテラシ」を体得するために、すでに公開されている SFC 教授の冨田勝の全ゲノム情報を題材にして、遺伝子をコンピュータ解析しその体質や性格を予想しようという極めて斬新な授業である（Arakawa and Tomita, 2014）。

高校生に対するプログラムも多く用意されている。先端生命科学研究所では、慶應義塾の高校生を対象に毎年 7 月に鶴岡で合宿形式の「サマーバイオカレッジ」（ＳＢＣ）を開催している。塾高、志木高、女子高、ＳＦＣ高、ＮＹ学院の希望者から書類審査で選抜した約 18 人の生徒に先端研究の一部を体

験してもらい、夜はサイエンスや人生についてディスカッションする。今までに約 250 人の一貫教育校の生徒がこのプログラムに参加した。

2009 年度から山形県立鶴岡中央高等学校の生徒を「研究助手」として任用するプログラムを行い、現在までに延べ約 50 名の鶴岡中央高校生を研究助手として任用した。研究助手が共発表者として参加した研究成果が国内外の学会で発表されるなどの実績を作ってきた。

また、2011 年度からは「特別研究生」制度を開始した。これは、地元高校生が研究生として先端生命科学研究所の施設を利用し、研究所の研究スタッフのアドバイスを受けながら、生命科学に関する研究を自由に行う制度であり、山形県立鶴岡南高等学校、鶴岡中央高等学校、羽黒高等学校、鶴岡工業高等専門学校、鶴岡東高等学校の生徒が毎年十数名参加している。

さらに、2011 年度から全国の高校生を対象として「高校生バイオサミット in 鶴岡」を開催している（山形県、鶴岡市と共催。文部科学省、農林水産省、環境省などの後援）。生命科学の自由研究の発表と、バイオサイエンスの未来像について議論をするプログラムであり、毎年全国の数十の高校から百数十人の生徒が鶴岡に集結する。優秀な研究発表には、文部科学大臣賞、農林水産大臣賞、環境大臣賞などが授与される。

7　おわりに

SFC は医療・健康・食糧・環境といった地球規模の課題に対して、システムバイオロジーという分野横断的なアプローチを 15 年前に提唱し、情報科学を軸としたバイオインフォマティクスは湘南藤沢キャンパス、ゲノムやメタボロームという生体分子の網羅的解析のための実験施設を山形県の鶴岡キャンパスに設置し、この分野で世界をリードしてきた。

政策・メディア研究科で博士号を取得した卒業生は現在国内外で活躍しており（表 1）、10 年後 20 年後には必ずや国内外のキーパーソンとなり、日本社会そして人類社会の先導者として大きく貢献してくれるものと確信している。

表 1　政策・メディア研究科博士課程修了者の進路

以下のリストは大学・研究所に就職した人の一部です。他にも多くの分野で活躍している卒業生がいます。所属は現時点あるいは博士取得直後、またはその両方です。	
藤島 皓介	米航空宇宙局（NASA）研究所
谷内江 望	ハーバード大学医学部⇒トロント大学⇒東京大学先端科学技術研究センター
清水 友益	ケンブリッジ大学⇒ハーバード大学⇒オランダFOM研究所
斎藤 輪太郎	カリフォルニア大学サンディエゴ校 (UCSD)
鈴木 治夫	コーネル大学
小知和 裕美	カリフォルニア大学サンフランシスコ校 (UCSF)
高橋 恒一	米モルキュラーサイエンス研究所⇒理化学研究所
福田 陽子	東京大学医科学研究所⇒マックスプランク研究所（ドイツ）
渡邉 由香	マックスプランク研究所 (ドイツ) ⇒慶應大学医学部分子生物学教室
篠田 幸作	カリフォルニア大学サンフランシスコ校 (UCSF)
池田 香織	シンシナティ大学
戸谷 吉博	大阪大学情報科学研究科
藤森 成雄	東京大学医科学研究所
柚木 克之	東京大学理学系研究科
黒木 あずさ	東京大学新領域創成科学研究科
松崎 由理	東京工業大学情報理工学研究科
谷内江 綾子	慶應義塾大学医学部医化学教室⇒トロント大学
小川 雪乃	慶應義塾大学医学部解剖学教室⇒筑波大学
荒川 和晴	慶應義塾大学大学院政策・メディア研究科
佐野 ひとみ	慶應義塾大学環境情報学部

謝辞

先端生命科学研究所の研究教育の一部は、山形県および鶴岡市の「慶應義塾大学先端生命科学研究所研究教育事業」によって、また各研究プロジェクトは様々な競争的資金および指定寄付金によってサポートされています。

本稿の一部は「慶應義塾大学先端生命科学研究所研究教育事業報告書」および三田評論 2011 年 5 月号「慶應鶴岡タウンキャンパスの新・英才教育（冨田勝）」からの引用を含みます。

参考文献

Arakawa, K., Mori, K., Ikeda, K., Matsuzaki, T., Kobayashi, Y. and Tomita, M., “G-language Genome Analysis Environment: a workbench for nucleotide sequence data mining.” *Bioinformatics*, 19(2), 2003, pp.305-306.

Arakawa, K. and Tomita, M., “Genome Analysis Workshop: a Personal Genomics class at Keio SFC.” *KEIO SFC JOURNAL*, 14(1), 2014, pp.158-177.

Baba, T., Ara, T., Hasegawa, M., Takai, Y., Okumura, Y., Baba, M., Datsenko, K.A.,

Tomita, M., Wanner, B.L. and Mori, H., “Construction of Escherichia coli K-12 in-frame, single-gene knockout mutants: the Keio collection.” *Molecular Systems Biology*, 10, 2006, p.1038/msb4100050.

Butler, D., “Computing 2010: from black holes to biology.” *Nature*, 402, 1999, pp.C67-70.

Cheng, K.K., Lee, B.S., Masuda, T., Ito, T., Ikeda, K., Hirayama, A., Deng, L., Dong, J., Shimizu, K., Soga, T., Tomita, M., Palsson, B.O. and Robert, M., “Global metabolic network reorganization by adaptive mutations allows fast growth of Escherichia coli on glycerol.” *Nature Commun.*, 31, 2014, p.3233.

The FANTOM Consortium and the RIKEN Genome Exploration Research Group Phase I & II Team, “Analysis of the mouse transcriptome based on functional annotation of 60,770 full-length cDNAs.” *Nature*, 420, 2002, pp.563-573.

Fujishima, K., Sugahara, J., Kikuta, K., Hirano, R., Sato, A., Tomita, M. and Kanai, A., “Tri-split tRNA is a transfer RNA made from 3 transcripts that provides insight into the evolution of fragmented tRNAs in archaea.” *Proc. Natl. Acad. Sci.U S A.* 106, 2009, pp.2683-2687.

Furusawa, Y., Obata, Y., Fukuda, S., Endo, T.A., Nakato, G., Takahashi, D., Nakanishi, Y., Uetake, C., Kato, K., Kato, T., Takahashi, M., Fukuda, N.N., Murakami, S., Miyauchi, E., Hino, S., Atarashi, K., Onawa, S., Fujimura, Y., Lockett, T., Clarke, J.M., Topping, D.L., Tomita, M., Hori, S., Ohara, O., Morita, T., Koseki, H., Kikuchi, J., Honda, K., Hase, K. and Ohno, H., “Commensal microbe-derived butyrate induces the Differentiation of colonic regulatory T cells.” *Nature*, 504, 2013, pp.446-450.

Hamashima, K., Masaru, M., Andachi, Y., Tomita, M., Kohara, Y. and Kanai, A., “Analysis of genetic code ambiguity arising from nematode-specific misacylated tRNAs.” *PLOS ONE*, 10(1), 2015, p.e0116981.

Hayashi, K., Tabata, S., Piras, V., Tomita, M. and Selvarajoo, K., “Systems Biology Strategy Reveals PKC-delta is Key for Sensitizing TRAIL-Resistant Human Fibrosarcoma.” *Frontiers in Immunology*, 5, 2014, p.659.

Hirayama, A., Kami, K., Sugimoto, M., Sugawara, M., Toki, N., Onozuka, H., Kinoshita, T., Saito, N., Ochiai, A., Tomita, M., Esumi, H. and Soga, T., “Quantitative metabolome profiling of colon and stomach cancer microenvironment by capillary electrophoresis time-of-flight mass spectrometry.” *Cancer Res.*, 69, 2009, pp.4918-4925.

Ikeda, T.K., Hirose, Y., Hiraoka, K., Noro, E., Fujishima, K., Tomita, M. and Kanai, A., “Identification, expression, and molecular evolution of microRNAs in the “living fossil” Triops cancriformis (tadpole shrimp) .” *RNA*, 21, 2015, pp.230–242.

Ishii, N., Nakahigashi, K., Baba, T., Robert, M., Soga, T., Kanai, A., Hirasawa, T., Naba, M., Hirai, K., Hoque, A., Yee, Ho, Pei., Kakazu, Y., Sugawara, K., Igarashi, S., Harada, S., Masuda, T., Sugiyama, N., Togashi, T., Hasegawa, M., Takai, Y., Yugi, K., Arakawa, K., Iwata, N., Toya, Y., Nakayama, Y., Nishioka, T., Shimizu, K., Mori, H. and Tomita, M., “Multiple high throughput analyses monitor the response of E. coli to perturbations.” *Science*, 316, 2007, pp.593-597.

Ito, T., Tanaka, M., Shinkawa, H., Nakada, T., Ano, Y., Kurano, N., Soga, T. and

Tomita, M., “Metabolic and morphological changes of an oil accumulating trebouxiophycean alga in nitrogen-deficient conditions.” *Metabolomics*, 9, 2013, pp.178-187.

Kami, K., Fujimori, T., Sato, H., Sato, M., Yamamoto, H., Ohashi, Y., Sugiyama, N., Ishihama, Y., Onozuka, H., Kinoshita, T., Saito, N., Ochiai, A., Esumi, H., Soga, T. and Tomita, M., “Metabolomic Profiling of Lung and Prostate Tumor Tissues by Capillary Electrophoresis Time-of-flight Mass Spectrometry.” *Metabolomics*, 9, 2013, pp.444-453.

Matsui, M., Tomita, M. and Kanai, A., “Comprehensive Computational Analysis of Bacterial CRP/FNR Superfamily and its Target Motifs Reveals Stepwise Evolution of Transcriptional Networks.” *Genome Biol. Evol*., 5, 2013, pp.267-282.

Murakami, S., Fujishima, K., Tomita, M. and Kanai, A., “Metatranscriptomic analysis of microbes in an ocean-front deep subsurface hot spring reveals novel small RNAs and type-specific tRNA degradation.” *Appl. Environ. Microbiol*, 78, 2012, pp.1015-1022.

Nakada, T., Tsuchida, Y., Arakawa, K., Ito, T. and Tomita, M., “Hybridization between Japanese and North American Chlamydomonas reinhardtii (Volvocales, Chlorophyceae).” *Phycological Research*, 62, 2014, pp.232-236.

Nishino, T., Yachie, A. K., Hirayama, A., Soga, T., Suematsu, T. and Tomita, M., “In silico modeling and metabolome analysis of long-stored erythrocytes to improve blood storage methods.” *Journal of Biotech*., 144, 2009, pp.212-223.

Normile, D., “Building working cells ‘in silico’.” *Science*, 284(5411), 1999, pp.80-81.

Okubo, C., Sano, H., Naito, Y. and Tomita, M., “Contribution of quantitative changes in individual ionic current systems to the embryonic development of ventricular myocytes: a simulation study.” *J. Physiol. Sci*., 63, 2013, pp.355-367.

The RIKEN Genome Exploration Research Group Phase II Team and the FANTOM Consortium, “Functional annotation of a full-length mouse cDNA collection.” *Nature*, 409, 2001, pp.685-690.

Saito, R. and Tomita, M., “On negative selection against ATG triplets near start codons in eucaryotic and procaryotic genomes.” *Journal of Molecular Evolution*, 48(2), 1999, pp.213-217.

Selvarajoo, K. and Tomita, M., “Physical Laws Shape Biology.” *Science*, 339, 2013, p.646.

Sauer, U., Heinemann, M. and Zamboni, N., “Getting Closer to the Whole Picture.” *Science*, 316, 2007, pp.550-551.

Shimizu, T., Takahashi, K. and Tomita, M., “CpG distribution patterns in methylated and nonmethylated species.” *Gene*, 205(1-2), 1997, pp.103-107.

Soga, T., Baran, R., Suematsu, M., Ueno, Y., Ikeda, S., Sakurakawa, T., Kakazu, Y., Ishikawa, T., Robert, M., Nishioka, T. and Tomita, M., “Differential metabolomics reveals ophthalmic acid as an oxidative stress biomarker indicating hepatic glutathione consumption.” *J. Biol. Chem*., 281, 2006, pp.16768-16776.

Soga, T., Ohashi, Y., Ueno, Y., Naraoka, H., Tomita, M. and Nishioka, T., “Quantitative Metabolome Analysis Using CE-MS.” *Journal of Proteome Research*, 2, 2003, pp.488-494.

Soga, T., Ueno, Y., Naraoka, H., Ohashi, O., Tomita, M. and Nishioka, T., “Simultaneous

Determination of Anionic Intermediates for Bacillus Subtilis Metabolic Pathways by Capillary Electrophoresis Electrospray Ionization Mass Spectrometry." *Analytical Chemistry*, 74, 2002, pp.2233-2239.

Soma, A., Onodera, A., Sugahara, J., Kanai, A., Yachie, N., Tomita, M., Kawamura, F. and Sekine, Y., "Permuted tRNA Genes Expressed via a Circular RNA Intermediate in Cyanidioschyzon merolae." *Science*, 318, 2007, pp.450-453.

Sugimoto, M., Goto, H., Otomo, K., Ito, M., Onuma, H., Suzuki, A., Sugawara, M., Abe, S., Tomita, M. and Soga, T., "Metabolomic Profiles and Sensory Attributes of Edamame under Various Storage Duration and Temperature Conditions." *J. Agric. Food Chem.*, 58, 2010, pp.8418–8425.

Sugimoto, M., Kaneko, M., Onuma, H., Sakaguchi, Y., Mori, M., Abe, S., Soga, T. and Tomita, M., "Changes in the Charged Metabolite and Sugar Profiles of Pasteurized and Unpasteurized Japanese Sake with Storage." *J. Agric. Food Chem.* 60, 2012, pp.2586-2593.

Sugimoto, M., Koseki ,T., Hirayama, A., Abe, S., Sano, T., Tomita, M. and Soga, T., "Correlation between Sensory Evaluation Scores of Japanese Sake and Metabolome Profiles." *J. AgrChem.*, 58, 2009, pp.374-383.

Sugimoto, M., Wong, D. T., Hirayama, A., Soga, T. and Tomita, M., "Capillary electrophoresis mass spectrometry-based saliva metabolomics identified oral, breast and pancreatic cancer-specific profiles." *Metabolomics*, 6, 2009, pp.78-95.

Takahashi, K., Ishikawa, N., Sadamoto, Y., Sasamoto, H., Ohta, S., Shiozawa, A., Miyoshi, F., Naito, Y., Nakayama, Y. and Tomita, M., "E-CELL2: Multi-platform E-CELL Simulation System." *Bioinformatics*, 19(13), 2003, pp.1727-1729.

Takahashi, K., Kaizu, K., Bin, H. and Tomita, M., "A multi-algorithm, multi-timescale method for cell simulation." *Bioinformatics*, 20(4), 2004, pp.538-546.

Takahashi, K., Yugi, K., Hashimoto, K., Yamada, Y., Pickett, C. and Tomita, M., "Computational challenges in cell simulation: A software engineering approach." *IEEE Intelligent Systems*, 17(5), 2002, pp.64-71.

Toda, Y. and Tomita, M., "Inferring duplication history of junk DNA using subclassified Alu elements." *Gene*, 205(l-2), 1997, pp.173-176.

Tomita, M., "Towards Computer Aided Design (CAD) of Useful Microorganisms." *Bioinformatics*, 17, 2002, pp.1091-1092.

Tomita, M., "Whole cell simulation: A grand challenge of the 21st century." *Trends in Biotechnology*, 19(6), 2001, pp.205-210.

Tomita, M., Hashimoto, K., Takahashi, K., Shimizu, T., Matsuzaki, Y., Miyoshi, F., Saito, K., Tanida, S., Yugi, K., Venter, J.C. and Hutchison, C., "E-CELL: Software environment for whole cell simulation." *Bioinformatics*, 15(1), 1999, pp.72-84.

Tomita, M. and Kami, K., "Systems Biology, Metabolomics, and Cancer Metabolism." *Science*, 336, 2012, pp.990-991.

Tomita, M., Shimizu, N. and Brutlag, D.L., "Introns and Reading Frames: Correlation Between Splicing Sites and Their Codon Positions." *Molecular Biology and Evolution*, 13(9), 1996, pp.1219-1223.

Triendl, R., "Computerized role models: Japan's push to create a virtual cell signals a new approach to research." *Nature*, 417, 2002, doi:10.1038/nj6892-07a.

Washio, T., Sasayama, J. and Tomita, M., "Analysis of completed genomes suggests that many procaryotes do not rely on hairpins for transcription termination." *Nucleic Acids Research*, 26(23), 1998, pp.5237-5535.
Watanabe, Y., Tomita, M. and Kanai, A., "Computational Methods for MicroRNA Target Prediction." *Methods in Enzymology*, 427, 2007, pp.65-86.

〔受付日　2015. 3. 10〕