

令和 4 年 6 月 16 日現在

機関番号：32689

研究種目：基盤研究(S)

研究期間：2017～2021

課題番号：17H06158

研究課題名(和文)新規生理活性物質生産株の超ハイスループットスクリーニングプラットフォーム構築

研究課題名(英文)Development of platform for ultra high-throughput screening of novel bioactive compound producers

研究代表者

竹山 春子 (takeyama, haruko)

早稲田大学・理工学術院・教授

研究者番号：60262234

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 157,700,000円

研究成果の概要(和文)：創薬に資する生理活性物質の生産菌やその代謝遺伝子群の情報をハイスループットに取得することは、新たな創薬リード化合物の獲得や生産に繋がると期待される。本研究では、シングルセルレベルでの顕微ラマン分光法を用いた生理活性物質生産株のスクリーニング手法およびドロップレットを活用した微生物シングルセルのハイスループットゲノム解析技術を開発することにより、新規生理活性物質を生産する微生物の効率的な探索を可能にする新たなプラットフォームを構築した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究では、顕微ラマン分光法を用いた微生物シングルセルを対象としたラマンメタボロームという新たな研究領域の展開につながった。また、シングルセルゲノム解析においては、スループットを向上させ、1細胞あたりのコストを研究当初の百分の一程度に引き下げることができた。両手法を統合したプラットフォームの構築により、研究課題の目標である有用物質生産菌のスクリーニング系が達成され、環境微生物の新たな利活用の道が拓かれた。特に、環境中の微生物の多くが難培養であることから、これらの有用資源化に成功したと言える。また、これらの技術の社会実装を目的として産学連携を活発化し、プロトタイプの社会導出にも成功した。

研究成果の概要(英文)：High-throughput screening of biologically active substance-producing bacteria and their metabolic gene clusters is expected to lead to the acquisition and production of new lead compounds for drug discovery. In this project, we have developed a screening method for bioactive substance-producing strains using raman micro-spectroscopy at the single-cell level and a high-throughput single-cell genome analysis technique with droplet microfluidics. We have established a new platform for the efficient screening for microbes producing novel bioactive substances.

研究分野：生物機能・バイオプロセス

キーワード：顕微ラマン分光法 ラマンメタボローム データベース 生理活性物質 シングルセル解析 難培養微生物 ドロップレット・マイクロフルイディクス

科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属します。

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

創薬に資するリード化合物(生理活性物質)を微生物から探索する研究は長い歴史を有し、現在までに 20,000 種以上の生理活性物質が発見されている。例えば、カイメン動物からは数多くの生理活性物質が発見されるが、これらの多くは、カイメンに共在している微生物が生産したものである。これらの微生物は難培養であり、その特性には多くの謎が残されている。一方、生理活性物質生産遺伝子群を入手できれば、合成生物学的アプローチによる生産に繋げることができる。このためには、多様な微生物から生理活性物質生産者を探索し、遺伝子群の取得を実行できる新たなプラットフォームが求められる。

本研究では、下記のような目標を立てた。はじめに微生物二次代謝産物のラマンスペクトラムデータベースを構築する。データベースをもとに、環境から生理活性物質生産株をスクリーニングするため、顕微ラマン分光法とマイクロ流体技術を統合する。難培養微生物のゲノム情報取得には、マイクロ流体技術を利用した微生物シングルセル操作技術と、情報科学的解析法を高度化する。以上の基盤技術を活用し、実際に取得された生理活性物質遺伝子の機能解析を進める。

2. 研究の目的

(1) 世界に先駆けた微生物二次代謝産物のラマンスペクトラムデータベース(DB)の構築

顕微ラマン分光法による微生物二次代謝産物スクリーニングに向け、既知物質のラマンスペクトルの DB を構築する。また、複雑な生体分子が共存する中から *in vivo* でのターゲットシグナルを検出する多変量解析を開発する。

(2) シングルセル解析のためのドロップレットマイクロフローシステム構築

顕微ラマン分光法とマイクロ流体デバイスを統合することで、ラマンスペクトル取得及びシングルセルゲノム解析が可能なシステム構築を行う。具体的には、マイクロ流路中でドロップレット内の菌体のラマンスペクトルを取得及び培養し、遺伝子増幅を多段階で行うプラットフォームを確立する。

(3) シングルセルゲノミクスによる新規生理活性物質遺伝子群の解析

ドロップレットシングルセルゲノム情報から、生命情報科学的な解析を行い、シングルセルゲノム増幅によるバイアス等の課題の解決を進める。

3. 研究の方法

[研究方法]

初年度から陸由来、海洋由来の豊富な生理活性物質生産微生物のライブラリーを元に、微生物二次代謝産物のラマンスペクトル DB の構築を開始した。当初目標では化合物データ 250 種、生細胞データ 100 種まで構築することを目指した。その後、生細胞データ取得前に化合物データの拡充が必要と判明したため、化合物データ取得を優先し、最終年度目標として化合物 500 種、微生物 10 種と変更し、DB を構築した。

さらに、環境中微生物から生理活性物質生産株をハイスループットにスクリーニングするために、マイクロ流体技術については要素技術を個別に開発し、高機能・高精度化を進めた。最終年度の到達目標であったラマンスペクトル取得・培養・ゲノム解析の技術を統合し、難培養微生物の解析に適用する計画は、3 年目までに達成した。本技術の有用性に基づき、光学機器メーカーとの共同研究を進め、汎用・市販化可能な形での融合システムの開発に進んだ。

情報科学的解析法は、モデル微生物のゲノムを対象に開発を進め、実サンプルとして海洋・土壌の未培養細菌の解析に応用した。国際共同研究については、スイス ETH・サウジアラビア KAUST と連携し、環境微生物サンプルを共有してサンプル処理から情報解析まで全過程に携わり進めた。

[研究を遂行する上で生じた問題点及びその解決方法]

(1) 細胞 *in situ* メタボローム解析を目指したラマン分光計の開発

顕微ラマン分光計については、将来的な汎用性も考慮し、市販機器を購入し DB 構築を開始する予定であった。しかし、多くの市販の顕微ラマン分光計は、生体試料計測に必ずしも最適ではない設計であることが判明した。そこで、世界シェアも大きな分光機器メーカーである堀場製作所との共同研究により、パイオ用途に適した分光装置を実現すべく、その改良・新規開発を行った。可視・近赤外の励起光を用いた場合でも十分に広い波数範囲を高感度で検出できるよう、装置の改良に務めた。レーザーの改良、および自動補正プロトコルを組み込み、安定性の対策を講じた。これにより、データベース用の化合物のラマン測定や細胞計測において、ルーチン計測が可能なシステムを構築できた。さらに 1 μm オーダーの小さな菌体のラマン計測に必要な感度を達成させるため、より高感度のパイオ用途ラマン分光計の開発を進めた。シングルセルメタボローム解析が可能なプロトタイプ機の作製は終了し、一部販売を開始した。

(2) グラム陽性細菌への対応：ゲルマイクロドロップレットを用いたゲノム増幅法の開発

腸内細菌などの多くはグラム陽性細菌であり、クロストリジウム属やラクトバチラス

属など各種疾患等とも関連が示唆される細菌群が多く存在する。これらグラム陽性細菌は難溶解性であるが、従来のアルカリ溶解液では殆どの細菌が溶けず、ゲノム増幅自体が実行不可能であることがわかった。そこで、細胞を封入した液滴をゲル化させてから内部の細胞を薬剤で溶かし、内部にDNAを保持したまま酵素反応により複製する方法を開発した(SAG-gel法)。実際に本法を利用することで、グラム陽性菌についても、グラム陰性菌と同等のクオリティで再現性高くデータを取得できるようになった。また、環境サンプルにおいても未知細菌の溶菌は困難なことも多いため、本プロトコルが有効となり、多数の新規微生物の報告へと繋がった(Chijiwa et al., Microbiome, 2020他)。

(3) 多様な微生物群衆からの標的ゲノム情報の抽出： 標的微生物・遺伝子のスクリーニング法
SAG-gel法で作製したライブラリーからシーケンスを行う場合、元サンプル中に含まれる微生物種の組成比に応じてデータが蓄積される。過度な重複データの取得は不要であるため、事前に微生物種を特定し、シーケンスに移行するデータを選抜することが有効である。また、ある種の微生物を選択的に選抜あるいは排除して、効果的なゲノム解析を実施することが必要である。この課題を解決するために、1次増幅したゲルドロップレット内増幅産物を対象として、16S rRNA遺伝子やITS領域、特異的な酵素や二次代謝物生産に関わる遺伝子の有無を検出し、スクリーニングを行う工程を開発し、希少な微生物を特異的に回収する方法を確立した。これより、ホスト由来のDNAが多量に含まれるような共生細菌からの標的細胞の解析が、容易に実現可能となった。また、プロビジウムモノアジド処理によって生細胞特異的にDNAを増幅する技術を開発した(Hosokawa et al., Sci. Rep., 2022)。上記2, 3の開発により、大規模または標的選択的な微生物シングルセルゲノム解析が実現した。

(4) 研究計画スケジュールの変更

研究項目2にて顕微ラマン分光法とマイクロ流体デバイスを統合することによって、ラマンスペクトル取得及び同時並列的シングルゲノム解析が可能なシステム構築を行う方針であった。しかし、上述の通り各システムについて別個に改良が進み、それぞれが独自の強みを発揮し、様々な課題を解決し高度化することが優先され、一連の解析の中で両技術を併用することが利用価値を最大化できると判断した。そして、実際の難培養微生物に適用する形で、ラマンスペクトル取得・ゲノム解析を統合した技術の有用性を実証した(Kogawa et al., PNAS Nexus, 2022)。それぞれの高度化の成果をもとに、最終年度には、ドロップレットとラマンを統合したマイクロローシステムは、光学機器メーカーと汎用・市販化可能な形でシステム開発に進んだ。

【 当初に予定していた研究経費の使用計画を変更して行った研究計画・研究方法 】

最終年度の予算の内、約580万円を物品費からその他(外注費)に移行し、シングルセルゲノム解析の配列情報取得までの工程を外注した。これにより、研究費を新たな技術開発や試料解析に配分することが可能となり、新たな成果の創出へと繋がった。

[研究進捗評価で受けた指摘事項に対する対応状況]

指摘事項： 今後は各要素技術を統合することで、目標であるハイスループットスクリーニングプラットフォームを構築して、Proof of conceptを示すことが重要である。

対応： 各要素技術を連結したプラットフォームの実証を論文化した(Kogawa et al., PNAS Nexus, 2022)。さらに、本計測のハイスループット化を実現するために、高度化開発研究を産学連携でスタートした。このプラットフォームは完成次第、企業からの市販化を目指している。

4. 研究成果

[本研究課題による研究成果]

(1) 微生物二次代謝産物のラマンスペクトラム DB の構築

データベースの構築

ラマンスペクトルDBにおいて、当初計画から拡張修正した目標である500種類を超え、1000種類近くの二次代謝産物及び類縁体のスペクトルデータを取得した。これらの化合物には、Penicillin G,Vを含む抗生物質の最も大きな分類グループであるβ-ラクタム系、Streptomycinなどのアミドグリコシド系、Erythromycinなどのマクロライド系、上記の分類には属さないChloramphenicolやQuinomycinなどが含まれる。また、市販の顕微ラマン分光計を分子同定に活用するため、測定機器の設定やスペクトル標準化のためのプロトコル策定を行い、標的化合物スペクトルの正確な波数及び強度の校正を行うプロトコルの構築および自動化を行った。実サンプルスペクトルの同定において、同定分子の候補、スペクトル合致度などを表示できるウェブインターフェースを構築した。現在、本DBの利活用の仕組みを構築中である。

ラマン分光装置及び解析アルゴリズムの開発

世界シェアも大きな分光機器メーカーである堀場製作所との共同研究のもと、市販の顕微ラマン分光計システムの改良を行い、さらにバイオ用途に最適化したプロトタイプ機を作成した。まず、装置からデータ処理に至るシステム全体で広い波数範囲(100-3800 cm⁻¹)を扱うことで、分子振動モード情報を多く含む複雑なスペクトルから、分子由来の情報の抽出を可能にした。可視

光と近赤外光の2種類の励起光を扱うことで、自家蛍光の影響を低減した測定を実現した。また、多変量スペクトル分解(MCR)を適用し、混合物由来の重畳したスペクトルから構成分子各々のスペクトルの分離・抽出・同定を可能にした。さらに、類似の骨格を持つ生理活性物質でも、混合物中での各成分の分子同定ができるシステムを構築した。上記スペクトルDBと連動させることで、物質同定・分子イメージングを可能にするプロトコルを構築した。

ラマン分光解析を活用した新たな分析手法として、液体クロマトグラフィー(LC)を統合したLC-ラマンシステムの構築を島津製作所・堀場製作所との産学連携体制で着手した。LC-ラマンシステムでは、紫外可視領域に吸収を持たない糖や脂質などの同一の波長帯に吸収を持つ物質や質量分析においてイオン化しにくい物質などを容易に検出できる。本研究では、LCで分画した試料をプレート上にスポッティング・蒸発乾固させることでハイスループット化と高感度化を実現した。LC-ラマンシステムの専用ソフトウェア(LiChRa)を製品化した。

(2) シングルセル解析のためのドロプレットマイクロフローシステム構築

シングルセルラマン解析 (二次代謝産物)

上述のラマン多変量解析プロトコルを、真菌・放線菌を標的とした *in situ* シングルセル測定に適用した。真菌 *Penicillium chrysogenum* を対象とした解析の結果、各生体分子に由来する純粋なスペクトル成分が分離・抽出され、タンパク質や脂質の影響によってこれまで分離検出が困難であった生理活性物質 penicillin G の同定および菌体内での局在分布を可視化することに世界で初めて成功した(Horii et al., J. Nat. Prod., 2020) (図1A)。さらに、菌体外に penicillin G を高濃度に封入した細胞外顆粒を放出する現象を見出すことに成功し、微生物が二次代謝産物をどのようにしてシグナルとして放出するかを明らかにした(Samuel et al., Adv. Biol. 2022) (図1B)。放線菌 *Streptomyces avermectinius* の経時的解析により、胞子内での生理活性物質 avermectin の局在を明らかにし、avermectin 包含細胞外粒子が特定の培養条件によって分泌されることを見出した。腸内細菌においては単鎖脂肪酸生産など、微生物の代謝産物の細胞内可視化・同定が可能であることが見出され、この技術は微生物の代謝産物解析において注目を集めることとなった。

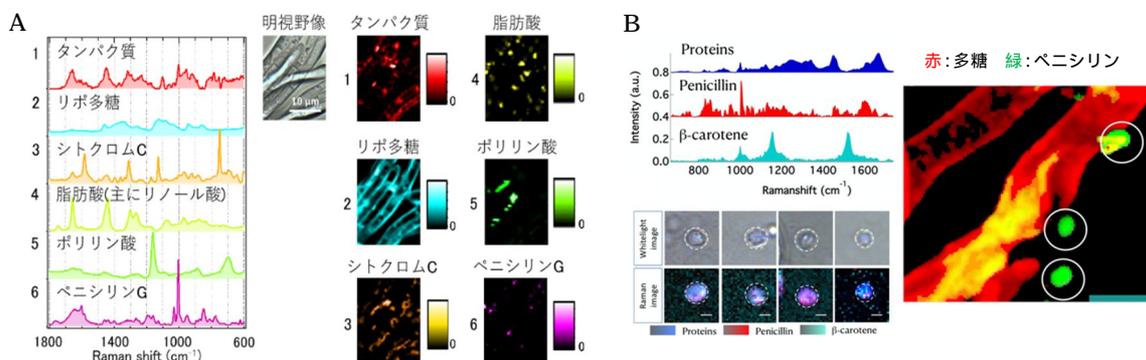


図1. 多変量解析 MCR-ALS を用いた *Penicillium chrysogenum* のラマン分光解析
A: 菌体内における penicillinG の検出, B: 細胞外顆粒における penicillinG の検出

ラマン分光とシングルセルゲノム解析を組み合わせた二次代謝産物生産菌の同定と性状解析
マイクロ流路を用いて糸状菌を封入したドロプレットから、二次代謝産物をラマン検出することに成功した。環境微生物への応用として、ラマンとドロプレットを組み合わせた解析を様々な種類のカイメン共在微生物解析に適用し、これまでに計5種類のカイメンから有用二次代謝産物を生産する難培養微生物6種の同定とゲノム情報の獲得に至った。ETH ZurichのPiel研究室との国際共同研究として、カイメン共在微生物を標的とした *in situ* シングルセルラマン解析とシングルセルゲノム解析を組み合わせた解析を行った。ドロプレット内に封入した微生物に対するラマンスクリーニングで、二次代謝産物 aurantoside を蓄積する微生物を特定した。続いて、シングルセルゲノム解析により、該当微生物が aurantoside 生合成遺伝子群を有することを確認した。さらに、該当微生物が新規系統分類に属する未培養 Chloroflexi 門細菌であることを明らかにした(Kogawa et al., PNAS Nexus, 2022) (図2)。

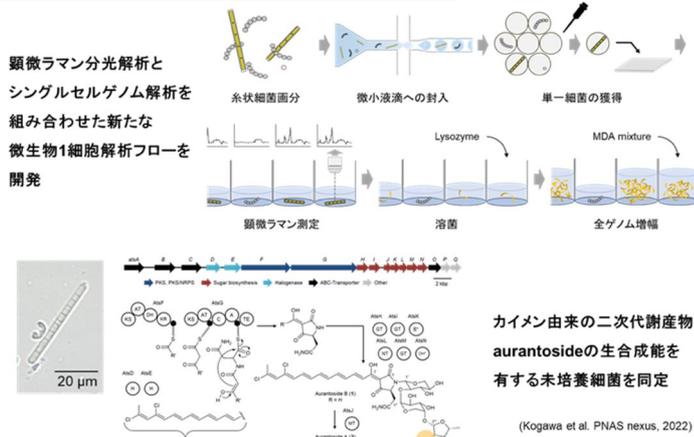


図2. ラマン計測と液滴内ゲノム増幅を組み合わせたカイメン共在細菌からの二次代謝産物生産菌の同定

(3) シングルセルゲノミクスによる新規生理活性物質遺伝子群の解析

多様な環境サンプルからのシングルセルゲノム解析

微生物の高精度な性状解析手法として、ドロップレットを用いた新しいシングルセルゲノム解析技術 SAG-gel (Single-cell amplified genome in the gel beads) 法を開発した。本手法により、多様かつ大規模な解析が可能になり、他大学や他の研究機関・企業を含め、当初の予定を超えた幅広い環境微生物への応用が展開された。また、SAG-gel 法をさらに発展させることにより、細胞特異的なターゲットシングルセルゲノミクス手法の開発へと繋がった。

腸内細菌の発酵基質として知られるイヌリンをマウスに給餌し、給餌前後の糞便サンプルから優占細菌種のゲノム取得を行った。16S rRNA 遺伝子を対象とした菌叢解析においてイヌリン給餌により増加がみられた 2 種の *Bacteroides* ゲノムを獲得し、イヌリン分解に関わる遺伝子やコハク酸産性に関わるパスウェイを有することを確認した (Chijiwa et al., Microbiome, 2020)。

続いて、サウジアラビアアブドラ王立科学技術大学 (KAUST) の Gojobori 研究室との連携により、土漠、紅海、海泥、マングローブ群生域の土壌などを対象としたシングルセルゲノム解析を行った。合計 929 個のサンプルから 44 門にわたる細菌・アーキア由来のドラフトゲノムが獲得され、得られた 231 種のゲノム情報の内、98.7% が新種であることが明らかとなった。また、ウイルス様配列、二次代謝産物合成遺伝子クラスター、プラスミド配列などの有無を細胞単位で検出することが可能であることを実証した (論文投稿中: Nishikawa et al., bioRxiv, 2020)。

さらなる応用例として、SAG-gel 後のゲルドロップレット内増幅産物を対象として 16S rRNA 遺伝子を検出する機構を開発し、サンゴ組織内の主要な共生細菌である *Endozoicomonas* 属細菌のシングルセルゲノム情報を選択的に獲得した。多量に含まれるミトコンドリア DNA 由来の配列を除外することで、細菌ゲノムの獲得が可能となった。*Endozoicomonas* 属細菌の宿主適応戦略が種ごとに異なる可能性を明らかにした (論文投稿中: Ide et al., bioRxiv, 2022)。

その他の応用例として、ゲルドロップレットに封入した細胞に対してプロビジウムモノアジドを反応させることによって、死細胞および遊離 DNA の増幅を抑制し、生細胞由来の DNA のみが選択的に増幅される機構を開発した。ヒト腸内細菌を対象としたシングルセルゲノム解析によって 8 種の腸内細菌のゲノム情報を獲得し、それぞれについて 2 種類の異なる菌株が存在することを明らかにした (Hosokawa et al., Sci. Rep., 2022)。

シングルセル由来の配列に特化したゲノム解析ツールの構築

高精度なゲノム情報を構築するためのバイオインフォマティクス技術の開発にも取り組んだ。従来のシングルセル解析の課題であったキメラ配列、アセンブリ後のゲノム配列精度の問題解決に向け、シーケンスデータのエラー除去・統合を自動化したパイプライン ccSAG を開発した。約 70 個のマウス腸内細菌シングルセルデータをもとに ccSAG 処理を行った結果、2 種類のメジャー種から新規 *Prevotella* 様細菌の高精度ドラフトゲノムが獲得され、特定遺伝子上の SNP を 1 細胞レベルで検出できることが実証された (Kogawa et al., Sci. Rep., 2018)。またその他の例として、増幅バイアスやキメラ配列を含むシングルセルゲノムから取得したロングリード配列情報をもとに、環状細菌ゲノム配列を構築する *in silico* ワークフロー、scALA を開発した。近縁微生物株の環状ゲノム配列を個別に獲得することで、従来のメタゲノム解析では困難であった、微小なゲノム構造変異を検出することが可能となった (論文投稿中: Kogawa et al., bioRxiv, 2022)。

ドロップレット内培養を利用した抗生物質産生菌のスクリーニング手法の開発

ドロップレット内で単離培養した環境微生物に対し、機能性スクリーニングを可能にする機構の開発に着手した。ゲルビーズを懸濁した水性溶液をマイクロ流体デバイスに再導入することにより、内部にゲルビーズを含み、二層構造を有するドロップレットの作成を行った。土壌から分画した微生物をゲルビーズ内で培養した後、抗生物質の感受性菌の懸濁液を用いて二層構造ドロップレットを作製し、再度培養を行った。これにより、ドロップレットの内層-外層を介して、土壌微生物が産生した抗生物質を対象とした感受性試験が実施可能であることを実証した。また、培養後のゲルビーズに対してラマン計測を行うことにより、ゲルビーズ内で産生された抗生物質の検出が可能であることも確認された。これにより、ドロップレット培養-機能性スクリーニング-ラマン計測を組み合わせたスクリーニングプラットフォームの基礎が構築された。

[当初に予見していなかった新たな展開等によって得られた研究成果]

それぞれの基盤技術の開発・高度化により、当初の想定にはなかった微生物よりも小さな生体成分を対象とした解析へと応用が進んだ。特に、顕微ラマン分光法によって細胞外分泌顆粒内容物の解析が可能であることを見出し、微生物のシグナルコミュニケーションのメカニズムに迫る研究手法につながった。現在、カイメン等を対象とした天然物スクリーニングにおける細胞外粒子の関わりについて、国際連携研究を新たに開始するに至った。

また、ドロップレットを用いたゲノム解析では、環境中のファージおよび細菌由来の膜小胞中の DNA を対象とした解析にも応用が可能であることが実証された。河川水中のファージを対象としたゲノム解析では、1 粒子ごとのゲノム情報を比較することにより、メタゲノム手法では検出することのできないファージのゲノム構造の多様性が明らかになった。また、腸管組織内共生細菌の膜小胞に含まれる DNA の解析により、ゲノムの特定の領域の配列情報が膜小胞内に選択的に封入されることも明らかになってきている。これらの成果は現在、論文投稿準備中である。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計18件（うち査読付論文 11件 / うち国際共著 3件 / うちオープンアクセス 16件）

1. 著者名 Kogawa Masato, Nishikawa Yohei, Saeki Tatsuya, Yoda Takuya, Arikawa Koji, Takeyama Haruko, Hosokawa Masahito	4. 巻 -
2. 論文標題 Revealing within-species diversity in uncultured human gut bacteria with single-cell long-read sequencing	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 bioRxiv	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1101/2022.03.24.485581	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -
1. 著者名 Ide Keigo, Nishikawa Yohei, Maruyama Toru, Tsukada Yuko, Kogawa Masato, Takeda Hiroki, Ito Haruka, Wagatsuma Ryota, Miyaoka Rimi, Nakano Yoshikatsu, Kinjo Koji, Ito Michihiro, Hosokawa Masahito, Yura Kei, Suda Shoichiro, Takeyama Haruko	4. 巻 -
2. 論文標題 Targeted single-cell genomics reveals novel host adaptation strategies of the symbiotic bacteria <i>Endozoicomonas</i> in <i>Acropora tenuis</i> coral	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 bioRxiv	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1101/2022.04.22.489146	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -
1. 著者名 Samuel Ashok Zachariah, Miyaoka Rimi, Ando Masahiro, Gaebler Anne, Thiele Christoph, Takeyama Haruko	4. 巻 3
2. 論文標題 Molecular profiling of lipid droplets inside HuH7 cells with Raman micro-spectroscopy	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Communications Biology	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s42003-020-1100-4	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 該当する
1. 著者名 Horii Shumpei, Ando Masahiro, Samuel Ashok Zachariah, Take Akira, Nakashima Takuji, Matsumoto Atsuko, Takahashi Yo-ko, Takeyama Haruko	4. 巻 83
2. 論文標題 Detection of Penicillin G Produced by <i>Penicillium chrysogenum</i> with Raman Microspectroscopy and Multivariate Curve Resolution-Alternating Least-Squares Methods	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Journal of Natural Products	6. 最初と最後の頁 3223 ~ 3229
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/acs.jnatprod.0c00214	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Lewaru Muhammad Wahyudin, Nishikawa Yohei, Ide Keigo, Kogawa Masato, Hosokawa Masahito, Samuel Ashok Zachariah, Sumimoto Shinpei, Nuryadi Handung, Suda Shoichiro, Takeyama Haruko	4. 巻 9
2. 論文標題 Draft Genome Sequence of Okeania sp. Strain KiyG1, Assembled from Single-Amplified Genomes Collected from Cape Kiyau, Okinawa, Japan	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Microbiology Resource Announcements	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1128/MRA.00837-20	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Ide Keigo, Nishikawa Yohei, Kogawa Masato, Iwamoto Eisuke, Samuel Ashok Zachariah, Nakano Yoshikatsu, Takeyama Haruko	4. 巻 9
2. 論文標題 High-Quality Draft Genome Sequence of a Rickettsiales Bacterium Found in Acropora tenuis Coral from Okinawa, Japan	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Microbiology Resource Announcements	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1128/MRA.00848-20	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Kaori Sugiyama, Julia Marzi, Eva Maria Brauchle, Masahiro Ando, Yoshito Yamashiro, Bhama Ramkhelawon, Katja Schenke-Layland, Hiromi Yanagisawa	4. 巻 -
2. 論文標題 Raman Microspectroscopy and Imaging Reveal Novel Biomarkers Specific for Thoracic Aortic Aneurysms	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 SSRN Sneak Preview	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Arikawa Koji, Ide Keigo, Kogawa Masato, Saeki Tatusya, Yoda Takuya, Endoh Taruho, Matsuhashi Ayumi, Takeyama Haruko, Hosokawa Masahito	4. 巻 425816
2. 論文標題 Recovery of high-quality assembled genomes via metagenome binning guided with single-cell amplified genomes	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 bioRxiv	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1101/2021.01.11.425816	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Samuel Ashok Zachariah, Mukojima Ryo, Horii Shumpei, Ando Masahiro, Egashira Soshi, Nakashima Takuji, Iwatsuki Masato, Takeyama Haruko	4. 巻 6
2. 論文標題 On Selecting a Suitable Spectral Matching Method for Automated Analytical Applications of Raman Spectroscopy	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 ACS Omega	6. 最初と最後の頁 2060 ~ 2065
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/acsomega.0c05041	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Chijiwa Rieka, Hosokawa Masahito, Kogawa Masato, Nishikawa Yohei, Ide Keigo, Sakanashi Chikako, Takahashi Kai, Takeyama Haruko	4. 巻 8
2. 論文標題 Single-cell genomics of uncultured bacteria reveals dietary fiber responders in the mouse gut microbiota	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Microbiome	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1186/s40168-019-0779-2	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Miyaka Rimi, Ando Masahiro, Harada Rieko, Osaka Hiroyuki, Samuel Ashok Zachariah, Hosokawa Masahito, Takeyama Haruko	4. 巻 -
2. 論文標題 Rapid inspection method for investigating the heat processing conditions employed for chicken meat using Raman spectroscopy	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Journal of Bioscience and Bioengineering	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jbiosc.2020.01.002	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Samuel Ashok Zachariah, Miyaka Rimi, Ando Masahiro, Gaebler Anne, Thiele Christoph, Takeyama Haruko	4. 巻 -
2. 論文標題 Molecular profiling of lipid droplets inside HuH7 Cells with Raman micro-spectroscopy	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 bioRxiv	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1101/2020.02.27.968701	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 該当する

1. 著者名 Horii Shumpei, Ando Masahiro, Samuel Ashok Z., Take Akira, Nakashima Takuji, Matsumoto Atsuko, Takahashi Yoko, Takeyama Haruko	4. 巻 -
2. 論文標題 Detection of Penicillin G Produced by Penicillium chrysogenum KF 425 in Vivo with Raman Microspectroscopy and Multivariate Curve Resolution-Alternating Least Squares Methods	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 bioRxiv	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1101/2020.03.10.984930	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Nishikawa Yohei, Kogawa Masato, Hosokawa Masahito, Mineta Katsuhiko, Takahashi Kai, Sakanashi Chikako, Behzad Hayedeh, Gojobori Takashi, Takeyama Haruko	4. 巻 -
2. 論文標題 Massively parallel single-cell genome sequencing enables high-resolution analysis of soil and marine microbiome	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 bioRxiv	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1101/2020.03.05.962001	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 該当する

1. 著者名 Yaginuma Kenshi, Aoki Wataru, Miura Natsuko, Ohtani Yuta, Aburaya Shunsuke, Kogawa Masato, Nishikawa Yohei, Hosokawa Masahito, Takeyama Haruko, Ueda Mitsuyoshi	4. 巻 9
2. 論文標題 High-throughput identification of peptide agonists against GPCRs by co-culture of mammalian reporter cells and peptide-secreting yeast cells using droplet microfluidics	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-019-47388-x	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Ito Michihiro, Watanabe Kotaro, Maruyama Toru, Mori Tetsushi, Niwa Kentaro, Chow Seinen, Takeyama Haruko	4. 巻 9
2. 論文標題 Enrichment of bacteria and alginate lyase genes potentially involved in brown alga degradation in the gut of marine gastropods	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-018-38356-y	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Noothalapati Hemanth, Ikarashi Ryo, Iwasaki Keita, Nishida Tatsuro, Kaino Tomohiro, Yoshikiyo Keisuke, Terao Keiji, Nakata Daisuke, Ikuta Naoko, Ando Masahiro, Hamaguchi Hiro-o, Kawamukai Makoto, Yamamoto Tatsuyuki	4. 巻 197
2. 論文標題 Studying anti-oxidative properties of inclusion complexes of α -lipoic acid with α -cyclodextrin in single living fission yeast by confocal Raman microspectroscopy	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Spectrochimica Acta Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy	6. 最初と最後の頁 237 ~ 243
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.saa.2018.02.011	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Kogawa Masato, Hosokawa Masahito, Nishikawa Yohei, Mori Kazuki, Takeyama Haruko	4. 巻 8
2. 論文標題 Obtaining high-quality draft genomes from uncultured microbes by cleaning and co-assembly of single-cell amplified genomes	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-018-20384-3	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

[学会発表] 計94件 (うち招待講演 33件 / うち国際学会 27件)

1. 発表者名 堀井俊平、安藤正浩、中島琢白、Ashok Zachariah Samuel、高橋洋子、竹山春子
2. 発表標題 顕微ラマン分光法計及び多変量スペクトル分解法(MCR-ALS)を用いた生理活性物質penicillin及びivermectinの菌体内検出
3. 学会等名 第14回バイオ関連シンポジウム
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Ashok Zachariah Samuel, Rimi Miyaoka, Masahiro Ando, Christoph Thiele, Haruko Takeyama
2. 発表標題 An improved and effective multivariate curve resolution routine for the analysis of Raman spectral data from biological specimens.
3. 学会等名 第14回バイオ関連シンポジウム
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 柳澤有祐、小川雅人、細川正人、西川洋平、佐伯達也、依田卓也、有川浩司、竹山春子
2. 発表標題 微生物のシングルセルゲノムを用いたcompletegenome構築技術の開発
3. 学会等名 第14回バイオ関連シンポジウム
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 久保昂也、堀井俊平、安藤正浩、外丸裕司、羽野健志、竹山春子
2. 発表標題 ラマン分光法を用いた赤潮終息の指標となる生体成分の検討
3. 学会等名 第9回日本生物工学会東日本支部コロキウム
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 小川雅人、細川正人、西川洋平、柳澤有祐、佐伯達也、依田卓也、竹山春子
2. 発表標題 シングルセルゲノム情報を用いた未培養環境細菌のコンプリートゲノムの獲得
3. 学会等名 日本農芸化学会2021年度大会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 向島諒、安藤正浩、中島琢自、Ashok Zachariah Samuel、高橋洋子、竹山春子
2. 発表標題 顕微ラマン分光法と多変量スペクトル解析を用いた生物活性物質mangromycin類縁体の分離・検出
3. 学会等名 日本化学会 第101春季年会(2021)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 堀井俊平、安藤正浩、中島琢白、Ashok Zachariah Samuel、高橋洋子、竹山春子
2. 発表標題 顕微ラマン多変量スペクトル分解法を用いた生物活性物質penicillin及びivermectinの菌体内検出
3. 学会等名 日本化学会 第101春季年会(2021)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 柴田納央子、國澤純、安藤正弘、細川正人、堀井俊平、細見晃司、竹山春子、清野宏
2. 発表標題 腸管組織内共生細菌由来のシトクロムcによる、宿主樹状細胞のアポトーシス誘導機構
3. 学会等名 日本農芸化学会2021年度大会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 井手圭吾、西川洋平、岩本栄介、小川雅人、細川正人、中野義勝、須田彰一郎、竹山春子
2. 発表標題 シングルセルゲノム解析から明らかになるAcropora tenuisサンゴ共生Endozoicomonasの多様な宿主適応戦略
3. 学会等名 第43回日本分子生物学会年会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 西川洋平、小川雅人、細川正人、峯田克彦、高橋海、坂梨千佳子、由良敬、井手圭吾、ベザドハイジ、五條堀孝、竹山春子
2. 発表標題 紅海周辺の多様な環境微生物を対象とした大規模かつ高精度なシングルセルゲノム解析
3. 学会等名 第43回日本分子生物学会年会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 西川洋平、小川雅人、塚田祐子、竹山春子
2. 発表標題 多摩川に存在する薬剤耐性菌のゲノム情報をシングルセルレベルで解析する
3. 学会等名 第55回日本水環境学会年会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 竹山春子
2. 発表標題 コロナ共存・ポストコロナ時代に向けた産学共創の融合研究と新規ビジネス
3. 学会等名 オンライン国際シンポジウム 『パラダイムチェンジにおけるレジリエントな共創社会に向けて』 Online International Symposium on “Toward Resilient Co-creative Society in the Paradigm Change” (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 竹山春子
2. 発表標題 シングルセル解析による有用物質生産微生物のスクリーニング
3. 学会等名 新学術領域研究「超地球生命体を解き明かすポストコッホ機能生態学」第1回公開シンポジウム (招待講演)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Haruko Takeyama
2. 発表標題 Exploring the marine microbiome frontier with droplet-based single-cell genome sequencing
3. 学会等名 海洋問題解決に向けた国際ワークショップ(Ocean Solutions Conference) (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 竹山春子
2. 発表標題 シングルセル解析が開く新しい微生物の世界と応用
3. 学会等名 日本化学会第101春季年会 アドバンスト・テクノロジー・プログラム (A T P) 「診断・予防化学が切り拓く未来のヘルスケア」(招待講演)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Haruko Takeyama
2. 発表標題 high-resolution analysis of environmental microbes by massively parallel single-cell genome sequencing
3. 学会等名 ゲノム概念誕生百周年記念シンポジウム (Genome Concept Centennial Conference; GCCC) (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Haruko Takeyama
2. 発表標題 Open the door into the microbial world by single-cell analysis
3. 学会等名 OPTICS & PHOTONICS International Congress2021(OPIC2021) (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Masato Kogawa, Yohei Nishikawa, Masahito Hosokawa, Shigeki Matsunaga, Joern Piel, Haruko Takeyama
2. 発表標題 Single-cell genome analysis of sponge-associated filamentous bacteria: producer of various secondary metabolites
3. 学会等名 The Symposium of Recent Activity in Marine Genome Biology (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 向島諒、安藤正弘、武晃、中島琢白、Ashok Samuel、松本厚子、高橋洋子、竹山春子
2. 発表標題 顕微ラマン分光法及び多変量解析を用いたMangromycin類縁体の検出
3. 学会等名 第9回 CSJ化学フェスタ
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 堀井俊平、中島琢白、武晃、安藤正浩、松本厚子、高橋洋子、竹山春子
2. 発表標題 顕微ラマン多変量スペクトル分解法を用いた放線菌 <i>S. avermitilis</i> における生理活性物質 <i>avermectin</i> の菌体内検出
3. 学会等名 第34回日本放線菌学会大会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 山崎美輝、細川正人、有川浩司、高橋清文、松永浩子、竹山春子
2. 発表標題 組織空間的トランスクリプトーム解析及びゲノム変異解析に向けた生体分子抽出法の開発
3. 学会等名 第71回生物工学会大会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 堀井俊平、安藤正弘、中島琢白、Ashok Samuel、松本厚子、高橋洋子、竹山春子
2. 発表標題 顕微ラマン多変量スペクトル分解法を用いた生理活性物質 <i>pemiciillin</i> 及び <i>avermectin</i> の菌体内検出
3. 学会等名 第71回生物工学会大会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Keigo IDE, Yohei Nishikawa, Eisuke Iwamoto, Masato Kogawa, Masahito Hosokawa, Yoshikatsu Nakano, Shoichiro Suda, Haruko Takeyama
2. 発表標題 Different host-endosymbiont relationships of Endozoicomonas acroporae with its coral host
3. 学会等名 International Marine Biotechnology Conference 2019 (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Ryo Mukojima, Masahiro Ando, Akira Take, Samuel Ashok, Takuji Nakajima, Atsuko Matsumoto, Yoko Takahashi, Haruko Takeyama
2. 発表標題 Detection of Mangromicin analogs by using Raman spectroscopy and MCR-ALS analysis
3. 学会等名 International Marine Biotechnology Conference 2019 (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Masato Kogawa, Yohei Nishikawa, Masahito Hosokawa, Shigeki Matsunaga, Joern Piel, Haruko Takeyama
2. 発表標題 Single-cell genomics of uncultured sponge-associated bacteria producing aurantoside
3. 学会等名 International Marine Biotechnology Conference 2019 (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 向島諒、安藤正弘、中島琢自、武晃、Ashok Zachariah Samuel、松本厚子、高橋洋子、竹山春子
2. 発表標題 ラマン分光法及び多変量スペクトル解析を用いたMangromicin 類縁体の検出
3. 学会等名 バイオ関連化学シンポジウム2019
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 小川雅人、西川洋平、細川正人、松永茂樹、Joern Piel、竹山春子
2. 発表標題 シングルセルゲノム解析を用いたカイメン共生aurantoside産生細菌の性状解析
3. 学会等名 バイオ関連化学シンポジウム2019
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 竹山春子
2. 発表標題 シングルセルレベルで生命を見ることへの挑戦と発展
3. 学会等名 行動医学特別講演会（招待講演）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 竹山春子
2. 発表標題 マイクロ流体デバイスを用いたバクテリア・シングルセルゲノミクス解析およびその応用
3. 学会等名 乳酸菌学会2019年度秋期セミナー（招待講演）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 竹山春子
2. 発表標題 未知・難培養微生物資源の利活用への挑戦
3. 学会等名 微生物ウィーク2019コラボシンポジウム生体内小分子の検出と生物間コミュニケーション（招待講演）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 竹山春子
2. 発表標題 生活科学をミクロな生物から考える - 微生物の新たな解析手法から見える有用性 -
3. 学会等名 第3回労働科学研究所セミナー（招待講演）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 竹山春子
2. 発表標題 未知生物資源の利活用への挑戦
3. 学会等名 第2回早稲田大学ネットワーキングナイト（招待講演）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 西川洋平、細川正人、井手圭吾、小川雅人、竹山春子
2. 発表標題 微小液滴作製技術を応用したサンゴ共生微生物の高精度な単一細胞ゲノム解析技術の確立
3. 学会等名 第71回生物工学会大会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Yohei Nishikawa, Masahito Hosokawa, Masato Kogawa, Haruko Takeyama
2. 発表標題 Development of microfluidic droplet-based whole genome amplification method for single-cell genome analysis of coral commensal bacteria; Endozoicomonas
3. 学会等名 International Marine Biotechnology Conference 2019（国際学会）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Masahiro Ando, Shumpei Horii, Ryo Mukojima, Ashok Zachariah Samuel, Haruko Takeyama2
2. 発表標題 Label-free quantitative molecular imaging of microbiological samples by Raman hyperspectral analysis
3. 学会等名 International Marine Biotechnology Conference 2019 (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Ashok Zachariah Samuel, Rimi Miyaoka, Masahiro Ando, Haruko Takeyama
2. 発表標題 Molecular Profiling of HuH7 Liver Cells with Raman Micro-Spectroscopy and Multivariate Curve Resolution
3. 学会等名 International Marine Biotechnology Conference 2019 (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 柴田納央子、國澤純、安藤正浩、細川正人、堀井俊平、細見晃司、竹山春子、清野宏
2. 発表標題 腸管組織内共生日和見細菌アルカリゲネス菌の形態変化に伴う、シトクロム c 蓄積と宿主細胞のアポトーシス誘導
3. 学会等名 第71回生物工学会大会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 安藤正浩
2. 発表標題 ラマン分光多変量スペクトル分解による生細胞の分子イメージング
3. 学会等名 レーザー学会学術講演会 第39回年次大会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Masahiro Ando
2. 発表標題 Label-free molecular distribution imaging of single-cells by Raman hyperspectral analysis
3. 学会等名 12th International workshop on approaches to single cell analysis (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 細川正人
2. 発表標題 メタゲノムのその先へ-シングルセルゲノム網羅解析-
3. 学会等名 第93回日本細菌学会総会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 細川正人
2. 発表標題 マイクロバイオーム研究への大規模1細胞ゲノムシーケンスの活用
3. 学会等名 京都バイオ計測センター・京都大学ナノハブ拠点連携シンポジウム 先端科学拠点の連携・融合によるイノベーションに向けて - バイオイノベーションの新しい取組によるバイオエコノミーの展開とSDGsに向けて - (招待講演)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 細川正人
2. 発表標題 微生物ゲノム1細胞解析技術の開発と社会実装への挑戦
3. 学会等名 NFM15周年記念シンポジウム「大学発の『知』社会実装」(招待講演)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 細川正人
2. 発表標題 シングルセルゲノムレベルでのマイクロバイーム解析
3. 学会等名 シングルセルゲノミクス研究会2019
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 西川洋平、細川正人、小川雅人、井手圭吾、竹山春子
2. 発表標題 微小反応場を活用したサンゴ共生微生物の高精度なシングルセルゲノム解析
3. 学会等名 シングルセルゲノミクス研究会2019
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 千々岩樹佳、Pui Shan Wong、井手圭吾、伊藤智子、川上涼子、村田浩子、樋口満、柴田重信、油谷幸代、竹山春子
2. 発表標題 水溶性食物繊維イヌリンを用いた健常高齢者の腸内菌叢 変動解析
3. 学会等名 日本農芸化学会2020年度大会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 堀井俊平、安藤正弘、中島琢自、Ashok Samuel、松本厚子、高橋洋子、竹山春子
2. 発表標題 顕微ラマン多変量スペクトル分解法を用いた二次代謝産物 penicillin 及び avermectin の菌体内検出
3. 学会等名 日本農芸化学会2020年度大会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 西川洋平、細川正人、井手圭吾、小川雅人、竹山春子
2. 発表標題 サンゴ共生微生物を対象とした一細胞選択的な全ゲノム解析技術の開発
3. 学会等名 日本農芸化学会2020年度大会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 西川洋平、細川正人、井手圭吾、小川雅人、竹山春子
2. 発表標題 マイクロ流体デバイスを用いた環境細菌の高精度かつ一細胞選択的な全ゲノム解析
3. 学会等名 電気化学会第87回大会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 向島諒、安藤正浩、Ashok Samuel、中島琢自、高橋洋子、松本厚子、竹山春子
2. 発表標題 顕微ラマン分光法を用いた生理活性物質 Mangromicin 類縁体の検出
3. 学会等名 日本化学会 第100春季年会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 竹山春子、細川正人、西川洋平、小川雅人
2. 発表標題 マイクロ流体デバイスを用いたバクテリア・シングルセルゲノミクス解析およびその応用
3. 学会等名 日本化学会 第100春季年会（招待講演）
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 安藤正浩
2. 発表標題 ラマン分光スパース解析による生細胞の包括的分子イメージング
3. 学会等名 日本化学会 第100春季年会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Ashok Zachariah Samuel, Rimi Miyaoka, Masahiro Ando, Thiele Christoph, Haruko Takeyama
2. 発表標題 Molecular Profiling of Lipid Droplets inside Single Cells with Raman Micro-Spectroscopy and Multivariate Curve Resolution
3. 学会等名 日本化学会 第100春季年会 (国際学会)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 小川雅人、西川洋平、細川正人、松永茂樹、Piel Joern、竹山春子
2. 発表標題 シングルセル解析技術を用いた二次代謝産物産生カイメン共生微生物のゲノム解析
3. 学会等名 第14回日本ゲノム微生物学会年会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 井手圭吾、西川洋平、岩本栄介、小川雅人、細川正人、中野義勝、須田彰一郎、竹山春子
2. 発表標題 Acropora tenuisサンゴ共生Endozoicomonasの宿主-細菌関連戦略の多様性
3. 学会等名 第14回日本ゲノム微生物学会年会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Haruko Takeyama
2. 発表標題 Access to Unculturable Environmental Microbes Using Advanced Technologies
3. 学会等名 World Experts Lecture Series (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Haruko Takeyama
2. 発表標題 Marine Biotechnology: How to Get Treasure from the Ocean
3. 学会等名 World Experts Lecture Series (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Haruko Takeyama
2. 発表標題 Exploitation of Useful Microbes Using Single Cell Technologies
3. 学会等名 28th PAM Annual Meeting (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 細川正人
2. 発表標題 組織内の細胞多様性を明らかにする超並列ゲノム解析技術の創成
3. 学会等名 JACI/JST交流セミナー さきがけ「ライフイノベーション」分野 若手研究者との集い (招待講演)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 油谷幸代
2. 発表標題 ライフ・テクノロジー ～生体ビッグデータの解析を通して、健康で安心・安全な生活を実現する～
3. 学会等名 「エジソンの会」第34回会合（招待講演）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Haruko Takeyama
2. 発表標題 Single cell based microbiome analysis
3. 学会等名 Advanced Techniques to Study and Exploit the Sponge and Coral Microbiomes Workshop（招待講演）（国際学会）
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Masahiro Ando
2. 発表標題 Multi-component label-free molecular analysis of biological sample by Raman microspectroscopy
3. 学会等名 Advanced Techniques to Study and Exploit the Sponge and Coral Microbiomes Workshop（国際学会）
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Yohei Nishikawa
2. 発表標題 Microfluidic droplet-based whole genome amplification toward bacteria single-cell genomics
3. 学会等名 Advanced Techniques to Study and Exploit the Sponge and Coral Microbiomes Workshop（国際学会）
4. 発表年 2018年

1. 発表者名	Shunpei Horii, Masatoshi Yoshida, Ashok Zachariah Samuel, Masahiro Ando, Takuji Nakashima, Atsuko Matsumoto, Yoko Takahashi, Haruko Takeyama
2. 発表標題	In Situ Detection of Bioactive Compounds in Microbes by Raman Microspectroscopy and Multivariate Analysis
3. 学会等名	Advanced Techniques to Study and Exploit the Sponge and Coral Microbiomes Workshop (国際学会)
4. 発表年	2018年

1. 発表者名	Haruko Takeyama
2. 発表標題	New approaches to finding the sleepers in the microbiome
3. 学会等名	2018 Core-to-core symposium Biotechnology Towards Next Generation Single Cell Analysis (招待講演) (国際学会)
4. 発表年	2018年

1. 発表者名	Haruko Takeyama, Masahito Hosokawa, Yohei Nishikawa, Masato Kogawa
2. 発表標題	Single cell based microbial genomics using droplet technology
3. 学会等名	17th International Symposium on Microbial Ecology (国際学会)
4. 発表年	2018年

1. 発表者名	Masahito Hosokawa
2. 発表標題	Single-cell genome sequencing with droplet microfluidics
3. 学会等名	Joint meeting of the 10th International Forum on Post-Genomic Technology (IFPT '10) and the 11th International Workshop on Approaches to Single-Cell Analysis (IWSC '11)" (招待講演) (国際学会)
4. 発表年	2018年

1. 発表者名 Masahito Hosokawa
2. 発表標題 Obtaining high-quality draft genomes from uncultured microbes by single-cell genome sequencing with droplet microfluidics
3. 学会等名 Frontiers in Rhizosphere Research (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Masahito Hosokawa
2. 発表標題 Obtaining high-quality draft genomes from uncultured microbes by single-cell genome sequencing
3. 学会等名 The International symposium organized by Platform for Advanced Genome Science -FRONTIERS OF GENOME SCIENCE- (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Masahito Hosokawa
2. 発表標題 Analysis of uncultured microbes by single-cell genome sequencing with microfluidics
3. 学会等名 12th International workshop on approaches to single cell analysis (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 安藤正浩
2. 発表標題 生細胞ラマン分光測定から非標識で多数の分子分布画像を抽出
3. 学会等名 日本分析化学会第67年会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 竹山春子
2. 発表標題 最先端技術を用いた微生物のシングルセル解析
3. 学会等名 新学術領域(研究領域提案型)「化学コミュニケーションのフロンティア」第3回公開シンポジウム(招待講演)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 小川雅人、西川洋平、森一樹、細川正人、Joern Piel、竹山春子
2. 発表標題 海洋中難培養微生物のゲノム解析に向けた高精度ゲノム解析手法の開発
3. 学会等名 第20回マリンバイオテクノロジー学会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 堀井俊平、宮岡理美、安藤正浩、吉田雅俊、竹山春子
2. 発表標題 顕微ラマン分光法と多変量スペクトル分解法による微生物内における生理活性物質のin situ検出
3. 学会等名 第20回マリンバイオテクノロジー学会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 細川正人、西川洋平、小川雅人、竹山春子
2. 発表標題 ドロップレット・マイクロフルイディクスを用いた未培養微生物の1細胞ゲノム解析
3. 学会等名 2017年度生命科学系学会合同年次大会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 細川正人
2. 発表標題 1細胞・微小組織からのシーケンス解析を支援するマイクロツール
3. 学会等名 日本人類遺伝学会第62回大会（招待講演）
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 小川雅人、西川洋平、森一樹、細川正人、竹山春子
2. 発表標題 微小液滴を用いた1細胞ゲノムの並列取得と相互比較解析による高精度ゲノムの獲得
3. 学会等名 第7回CSJ化学フェスタ2017
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 吉田雅駿、宮岡理美、安藤正浩、中島琢自、野中健一、高橋洋子、浜口宏夫、竹山春子
2. 発表標題 顕微ラマン分光法と多変量スペクトル分解法による抗生物質のin situイメージング
3. 学会等名 第7回CSJ化学フェスタ2017
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 宮岡理美、安藤正浩、細川正人、浜口宏夫、竹山春子
2. 発表標題 顕微ラマン分光法を用いた微生物内における生理活性物質のin situ検出
3. 学会等名 第69回日本生物工学会大会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 吉田雅駿、宮岡理美、安藤正浩、中島琢白、野中健一、高橋洋子、浜口宏夫、竹山春子
2. 発表標題 顕微ラマン分光法と多変量スペクトル分解法を組み合わせたペニシリンのin situ検出
3. 学会等名 第69回日本生物工学会大会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 小川雅人、西川洋平、森一樹、細川正人、竹山春子
2. 発表標題 微小液滴を用いて並列取得した微生物シングルセルゲノムデータに対する相互参照ゲノム解析法の開発
3. 学会等名 第69回日本生物工学会大会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 西川洋平、小川雅人、細川正人、竹山春子
2. 発表標題 微小液滴を用いた単一細胞からの超並列ゲノム解析技術の開発
3. 学会等名 第69回日本生物工学会大会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 高橋海、西川洋平、細川正人、竹山春子
2. 発表標題 微小液滴の融合・分割機構を利用した1細胞レベルでのゲノム増幅と特異的遺伝子配列検出法の開発
3. 学会等名 第69回日本生物工学会大会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 細川正人
2. 発表標題 微小試料からの機能ゲノミクス解析組織から1細胞、微生物まで
3. 学会等名 第69回日本生物工学会大会（招待講演）
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 小川雅、西川洋平、森一樹、細川正人、竹山春子
2. 発表標題 一細胞ゲノムデータの相互比較による高精度ゲノムの取得
3. 学会等名 第11回バイオ関連化学シンポジウム
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 吉田雅駿、宮岡理美、安藤正浩、中島琢自、野中健一、高橋洋子、浜口宏夫、竹山春子
2. 発表標題 顕微ラマン分光法と多変量スペクトル分解法によるペニシリンのIn situイメージング
3. 学会等名 第11回バイオ関連化学シンポジウム
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 宮岡理美、安藤正浩、細川正人、浜口宏夫、竹山春子
2. 発表標題 顕微ラマン分光法及び多変量解析を用いた微生物内における生理活性物質のin situ検出
3. 学会等名 第11回バイオ関連化学シンポジウム
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 西川洋平、小川雅人、細川正人、竹山春子
2. 発表標題 マイクロドロプレットを用いた高精度な超並列1細胞ゲノム解析技術の開発
3. 学会等名 第11回バイオ関連化学シンポジウム
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 竹山春子
2. 発表標題 異分野の研究をブリッジして新たなサイエンスを展開する1細胞レベルのゲノム解析法の開発と応用
3. 学会等名 第5回なでしこScientistトーク（招待講演）
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 竹山春子
2. 発表標題 腸内細菌解析へのシングルセルテクノロジーの展開
3. 学会等名 BioJapan2017セミナーマイクロバイオームが導く健康革命（招待講演）
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 NISHIKAWA Yohei、HOSOKAWA Masahito、KOGAWA Masato、TAKAHASHI Kai、TAKEYAMA Haruko
2. 発表標題 Droplet microfluidics toward accurate genome sequencing of environmental bacteria at the single-cell level
3. 学会等名 日本化学会 第98春季年会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 小川雅人、西川洋平、森一樹、細川正人、竹山春子
2. 発表標題 超並列シングルセルゲノム増幅産物の相互比較による高精度ゲノム解析法の開発
3. 学会等名 日本農芸化学会2018年度大会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 竹山春子
2. 発表標題 Microbiome解析への新しいアプローチ：Single cell解析の進展
3. 学会等名 第4回生活習慣予防研究会（招待講演）
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 竹山春子
2. 発表標題 Development of novel technology for microbial community analyses by the meta-omics analyses of marine unculturable microbes based on single cell genome information
3. 学会等名 International Symposium Promotion of global network studies on seagrass ecosystem based on innovative new technology（招待講演）（国際学会）
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 竹山春子
2. 発表標題 微生物1細胞を解読する技術から開かれる新しいバイオロジ
3. 学会等名 第27回インテリジェント材料システムシンポジウム（招待講演）
4. 発表年 2018年

〔図書〕 計6件

1. 著者名 竹山春子、細川正人	4. 発行年 2020年
2. 出版社 化学同人	5. 総ページ数 200
3. 書名 シングルセル解析でなにがわかるか	

1. 著者名 細川正人、小川雅人	4. 発行年 2021年
2. 出版社 週刊医学の歩み	5. 総ページ数 8
3. 書名 1細胞ゲノム解析で多様な細菌叢を捉える	

1. 著者名 細川正人、小川雅人、竹山春子	4. 発行年 2019年
2. 出版社 羊土社	5. 総ページ数 219
3. 書名 実験医学増刊 Vol.37 No.20 シングルセルゲノミクス 組織の機能、病態が1細胞レベルで見えてきた！	

1. 著者名 細川正人、西川洋平	4. 発行年 2019年
2. 出版社 シーエムシー出版	5. 総ページ数 258
3. 書名 バイオイノベーションに向けて、バイオテクノロジーの新技术からの新しい視点（バイオテクノロジーシリーズ）植田 充美(監修) マイクロ流体デバイスによる微量生体分子計測の展開の項	

1. 著者名 竹山春子、細川正人、丸山徹、西川洋平	4. 発行年 2017年
2. 出版社 羊土社	5. 総ページ数 11
3. 書名 シングルセル解析プロトコール 菅野純夫 / 編 (19 微生物のシングルセルゲノム解析の項)	

1. 著者名 細川正人、五條堀孝、竹山春子	4. 発行年 2018年
2. 出版社 シーエムシー出版	5. 総ページ数 8
3. 書名 「AI導入によるバイオテクノロジーの発展」植田充美監修 (分担執筆: 微生物のゲノム情報のビッグデータ化とAIの項)	

〔産業財産権〕

〔その他〕

<p>早大、多種多様な細菌のゲノム情報を一挙に個別解読 https://www.nikkei.com/article/DGXLRS527270_R20C20A1000000/ 科学技術振興機構 プレスリリース 多種多様な細菌のゲノム情報を一挙に個別解読 https://www.jst.go.jp/pr/announce/20200124/index.html Understanding gut microbiota, one cell at a time https://medicalxpress.com/news/2020-02-gut-microbiota-cell.html 早稲田大学 プレスリリース https://www.waseda.jp/top/news/68124 新規生理活性物質生産株の超ハイスループットスクリーニングプラットフォーム構築 https://www.jsps.go.jp/j-grantsinaid/37_topics/index.html</p>

6. 研究組織			
	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究 分 担 者	安藤 正浩 (ando masahiro) (50620803)	早稲田大学・ナノ・ライフ創新研究機構・次席研究員(研究 院講師) (32689)	

6. 研究組織（つづき）

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究分担者	細川 正人 (hosokawa masahito) (60722981)	早稲田大学・理工学術院・准教授（任期付） (32689)	
研究分担者	油谷 幸代 (aburatani sachiyo) (10361627)	国立研究開発法人産業技術総合研究所・生命工学領域・副ラ ボ長 (82626)	

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計1件

国際研究集会 Marine Biotechnology Conference 2019	開催年 2019年～2019年
--	--------------------

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関