



ISSN 2436-956X

2023

2 号

創価大学

糖鎖生命システム融合研究所

(GaLSIC) 所報



目 次

1. 巻頭言	1
2. 2022 年度研究成果報告	
海産無脊椎動物由来レクチンの溶血活性・凝集活性の制御	3
＜郷田 秀一郎、中川 珠希、高橋 優希＞ Regulation of the hemolytic and hemagglutinating activities of the lectin from marine invertebrates <Shuichiro Goda, Tamaki Nakagawa, Yuki Takahashi>	
糖類の安定な立体構造に分子軌道法で迫る - 「ケーススタディ」の授業での取り組みなど	6
＜伊藤 真人＞ Prediction of the Stable Structures of Saccharides by Means of Molecular Orbital Calculation - an Approach in the “Case Study” Class etc. < Masato M. Ito>	
相互アテンションニューラルネットワークによる薬剤と糖タンパク質の相互作用解析	11
＜渥美 雅保、新川 栄二＞ Drug-Glycoprotein Interaction Analysis with Mutual Attention Neural Networks <Masayasu Atsumi, Eiji Shinkawa>	
3. 2022 年度学会参加報告	
第 41 回 日本糖質学会年会参加報告 <伊藤 和義>	23
2022 年日本バイオインフォマティクス学会年会・第 11 回生命医薬情報学連合大会参加報告	24
＜細田 正恵＞ The 4th Australasian Glycoscience Symposium and 9th Warren Workshop	25
for Glycoanalytics 参加報告 <藤田 晶大>	
第 95 回 日本生化学会大会参加報告 <小倉 千佳>	26
4. 2022 年度コロキウム開催報告	27
5. 共同利用・共同研究事業	
2021 年度 共同利用・共同研究実施報告	33
2021 年度 共同利用・共同研究成果報告書	34
6. 2022 年度業績一覧	
論文	40
著書	42
学会発表（国外）	43
学会発表（国内）	44
7. 2022 年度運営委員会名簿	50
8. 2022 年度構成員一覧	51

1. 巻頭言

「創価大学 糖鎖生命システム融合研究所 紀要 第2刊」の刊行にあたって

糖鎖はDNA、タンパク質に次ぐ第3の生命鎖であり、発生、感染や免疫、神経等の様々な生命現象に関与している。翻訳されたタンパク質の多くが、様々な糖鎖の付加を受け、実際に私達の身体で働く形となる。糖鎖はタンパク質の働きに、多様性を付与して、いろいろな生体反応の場でタンパク質を働き易くしている。一方、細胞膜にある脂質の一部も、様々な糖鎖の付加を受けている。この様に、糖鎖は、タンパク質や脂質に付加され、種々の細胞の表面や間質など、広く身体に分布して、多様な生命反応に深く関わっている。しかし、構造や生合成過程が複雑なため、ゲノム研究と比較して解析が困難で、多くの重要な生命現象における糖鎖の働きが十分に明らかにされていない現状がある。我々の研究所は、「糖鎖の機能」を生命科学と情報科学を融合させることにより、解き明かすことを目的としている。

様々な実験データの蓄積によるビッグデータが、今日構築されつつあり、それを活用するデータサイエンス、統計学や数理科学が重要となってきた。このようなデータサイエンス、統計学、数理科学を糖鎖科学に導入することにより飛躍的な成果が期待される。我々は、糖鎖生物学（糖鎖が関わる生物学）と糖鎖情報学（糖鎖に関わる情報学）を融合し、生命科学からの本質的な問いに答えようと、2019年4月に、糖鎖生物学と糖鎖情報学、そして生命科学を融合した「糖鎖生命システム融合センター」を設立した。さらに、2021年1月に、データサイエンスや数理科学、統計学、生命科学などの新たなメンバーの拡充を行い、「糖鎖生命システム融合研究所」へと改組し、2021年10月に文部科学省から共同利用・共同研究拠点として認定された。東海国立大学機構（名古屋大学・岐阜大学）糖鎖生命コア研究所、自然科学研究機構 生命創成探究センターとともに、「糖鎖生命科学連携ネットワーク型拠点」を形成している。2022年11月には、文部科学省 科学技術・学術審議会 学術分科会 研究環境基盤部会 学術研究の大型プロジェクトに関する作業部会の事前評価報告が公表され、東海国立大学機構（名古屋大学・岐阜大学）、自然科学研究機構とともに、創価大学が実施主体となり、生命科学領域において初の文部科学省「大規模学術フロンティア促進事業」として「ヒューマングライコームプロジェクト（英語名：Human Glycome Atlas Project：HGA）」が始動することになった。2022年は、新たな飛躍への第一歩を踏み出す年であった。

早いもので、本研究所紀要の第2刊を刊行することになった。今日、「糖鎖の重要性」は、日本のみならず多くの国で認識されており、「糖鎖機能」の解明はますます重要な課題となっている。糖鎖はあらゆる生命現象に関わっており、それ故、その応用は、がんや遺伝性疾患、生活習慣病、感染症などの疾病はもちろん、生物学・農学・医学のあらゆる領域に及ぶ。今後も、糖鎖が関わる生命現象の本質の理解を目指して、我々が作り出す新規融合領域とそこで生み出される研究を一層推進していきたい。

創価大学糖鎖生命システム融合研究所
所長 西原 祥子

海産無脊椎動物由来レクチンの溶血活性・凝集活性の制御

Regulation of the hemolytic and hemagglutinating activities of the lectin from marine invertebrates

郷田 秀一郎、中川 珠希、高橋 優希

Shuichiro Goda, Tamaki Nakagawa, Yuki Takahashi

1. 序論

ナマコ的一种である海産無脊椎動物グミ (*Cucumaria echinata*) は、ウサギおよびヒトの赤血球に対して溶血活性を示すレクチン CEL-III を持つことが報告されている (Hatakeyama *et al.*, 1994)。CEL-III の単量体の立体構造解析の結果から、CEL-III は3つのドメインから構成されており、ドメイン1及び2は β トレフォイル構造を示し、糖鎖を認識し、結合する部位であることが明らかとなっている (Hatakeyama *et al.*, 2007)。また、膜孔を形成した七量体の立体構造も解明されており、立体構造からは機能が推定されていなかったドメイン3の一部が2本の β ストランド構造へと変化し、七量体化することによって14本の β ストランドから成る β バレル構造を形成していることが明らかとなっている (Unno *et al.*, 2014)。これまでグミで見られていなかった溶血性レクチンであるが、近年、アミノ酸配列相同性を示すタンパク質が海産無脊椎動物から報告されている。その中にサンゴの一種であるハイマツミドリイシ (*Acropora millepora*) 由来レクチン AML-I がある。AML-I は全長のタンパク質では、赤血球に対して凝集させる活性を示すものの、CEL-III では保存されていないC末端の19残基 (図1: 緑文字) を切除する変異体 (AML-I Δ C) を作成すると、CEL-III と同様に溶血活性を示す (図1)。このことから、溶血活性と凝集活性という異なる活性がC末端の19残基によって変わることが示された。そこで、ナマコ及びサンゴ由来レクチンのC末端領域にプロテアーゼ認識配列を挿入し、プロテアーゼで切断することによって、溶血と凝集の活性を制御することができるレクチンの創製を目的とした。

AML-I	QVNCVNP IEIGEV RLKSKQKCIDISGASGKGNVMPFRCD SLDDQQLVM CD DTIRNV KSN	60
CEL-III	QVLC TNPLDIGEL RSFKSKQCVDIVGNQSGN IATYDCDGLSDQ QIIICG DG IRNEARN	60
AML-I	NCF SAGT TGSGN VISTT CVL FKIPEYQ KWKYKSI TFKDRGGI WQ EAREI IN MKSG KCL	120
CEL-III	YCF TPD GS GNANV MS SPCT LY FEI PSS QRWR QRRK FTD NGGIE QVATEI IN LASG KCL	120
AML-I	DVAGI QNGNIG TY SCTGE HD QYFY FRSKGK LALHGR LV QKSG LCL DVSGD Q GGQ GRHD	180
CEL-III	DIEGSD TGDI GVYD CQNL DD QYFY VRSRG PEL FY GRLR NEK SDLCL D VEG SDG-----K	175
AML-I	NNVLI YNCE KAPD QFFS FY QYGE LVNEK SRLCL D VSGID SG GNVLM YD CEGTYD Q MWS QP	240
CEL-III	GNVLM YSC ED NLDQ W FRY YEN GEI VNA KSGM CL DVE CS DG SG NVGI YR CDL RD QMW SRP	235
AML-I	RQ FC D GDY C SF M NKAS GK CLD V SGN Q ASR GS NV FW SCD G APPD Q R FK WES GN WLT P TAD W	300
CEL-III	NAYC NGDY C SFL N KE SN KCL D VSGD Q GTG --DV GTW Q CD GL PD Q R FK WV FD DWE V P TATW	293
AML-I	HMVGC NQ NG KVTQ EI SNE IS YST TE SET SA VEI TAA TEA ET LFG SV LS AST YS LS SKE W	360
CEL-III	NMVGC DQ NG KVSQ I SNT IS FSS T V TAG VAVE V SST TE KGV I FA KAT VSV K VTA SL SK AW	353
AML-I	TSS QSQ T TRAIT FT CEN YD SGK PF V RG CMW Q LEV TT KER HA ENEM R WTP Q IVK CTR NQ EQ P	420
CEL-III	TNS QS GT TAIT Y TCD N YD S DEF TR GCMW Q LAI ET TEV K SGD LL VW NP QIV K CTR S NT AP	413
AML-I	KCP PF TR CM DE D CTR CGE LL SRA AL NKR F LL N LNE K	457
CEL-III	GC AP FT KC AN E D CT F CT DI-----	432

図1 AML-I及びCEL-IIIのアミノ酸配列

2. 実験方法

タンパク質の発現は、発現ベクターに pET-19b を用い、宿主には BL21 (DE3) 及び BL21CodonPlus (DE3)-RIPL を用いて行った。ナマコ由来 CEL-III に AML-I の C 末端 19 残基を付加したもの及び、サンゴ由来 AML-I の C 末端領域にプロテアーゼ認識配列を挿入し、末端の 19 残基を除けるようにしたものを作成した。プロテアーゼにはタバコエッチウイルス由来プロテアーゼ (TEV プロテアーゼ) を用いた。タンパク質の生産は大腸菌を 37°C で培養することによって行い、IPTG を加えることによって発現を誘導後、一晚培養を

行った。集菌後、遠心を行うと目的タンパク質の生産が封入体に見られたことから、変性剤を用いた可溶化と、希釈による変性剤の濃度の低下によって正しい構造への巻き戻しを行った。赤血球に対する活性測定は5% ウサギ赤血球を用いて行った。

3. 結果

1) CEL-III の C 末端に AML-I の 19 残基の付加

CEL-III の C 末端に AML-I の 19 残基を付加するときに、その間に TEV プロテアーゼ認識配列を挿入したものとしていないものの2種類を作成した。いずれの変異体も大腸菌を宿主に用いて生産を行い、封入体からの巻き戻し、Ni キレートアフィニティークロマトグラフィーによって精製を行った。得られたタンパク質を用いて赤血球に対する活性測定を行った。その結果、CEL-III に直接 AML-I の C 末端 19 残基を付加したものでは溶血活性が見られた。一方、さらに TEV プロテアーゼ認識配列を挿入したものは凝集活性が確認された (図2)。このことから、CEL-III の C 末端へのアミノ酸残基の付加は活性に影響を与え、直接つなげたものでは活性の変化は見られなかったが、より長いアミノ酸配列を付加することによって凝集活性へと変化させることに成功した。そこで、TEV プロテアーゼ処理によって、活性が変換するか実験を行ったところ、TEV プロテアーゼ処理後のタンパク質は安定性が低いためか沈殿を生じてしまい、活性を測定することはできなかった。

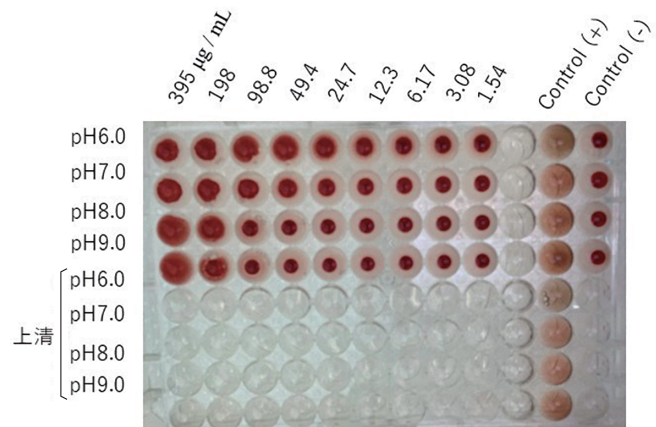


図2 CEL-III に AML-I の C 末端 19 残基を付加したものの赤血球に対する活性測定結果

2) AML-I の C 末端 19 残基を切除するためのプロテアーゼ認識配列の挿入

サンゴ由来レクチン AML-I は、本来の全長配列で凝集活性を示し、C 末端の 19 残基を除いた変異体は溶血活性を示す。このことから、C 末端の 19 残基の手前に TEV プロテアーゼ認識配列を挿入すると、同酵素によって赤血球に対する活性を制御できるものと考えた。まず始めに TEV プロテアーゼ認識配列の挿入変異体の作成を行い、大腸菌を宿主に用いた組換えタンパク質としての生産に成功した。変異体タンパク質は封入体として生産されたため、変性剤による可溶化後、巻き戻しを行った。精製は Ni キレートアフィニティークロマトグラフィーによって行った。得られたタンパク質の活性を測定したところ、本来の全長タンパク質と同じ凝集活性を示した。そこで、TEV プロテアーゼを用いて C 末端 19 残基の切除を行った。精製は再び金属キレートアフィニティークロマトグラフィーによって行ったが、プロテアーゼ処理後のタンパク質は容易に凝集して回収することができなかった。そこで、凝集体の形成を防ぐために、0.8 M アルギニン存在下での TEV プロテアーゼ処理および精製を行った。その結果、凝集体の形成は防ぐことに成功したが、金属キレートアフィニティークロマトグラフィーで TEV プロテアーゼを除くことはできなかった。そこで、TEV プロテアーゼ存在下での活性測定を行ったところ、溶血活性が見られた (図3)。同濃度の TEV プロテアーゼのみの存在下では、溶血活性が見られなかったことから TEV プロテアーゼの影響は見られなかった。これらのことから、TEV プロテアーゼによる切断で、溶血活性と凝集活性の制御に成功した。

4. 考察

AML-I の C 末端 19 残基は溶血性レクチンの活性に大きく影響を与えていたものの、CEL-III への付加に関しては直接付加したものは、元の溶血活性のままであった。しかしながら、TEV プロテアーゼ認識配列を加えることで溶血活性ではなく、凝集活性を示した。このことは、より長い残基の付加によって、これらの残基が膜孔を形成する部位と相互作用して溶血活性を阻害したものと推測された。

サンゴ由来 AML-I の C 末端 19 残

基を除くことができる変異体の作成に成功し、プロテアーゼによる切断で活性を制御することに成功した。しかしながら、精製によって TEV プロテアーゼを除くことができていないため、今後、同タンパク質のみの単一の状態に精製することを検討していく。アルギニン非存在下でのプロテアーゼ処理では凝集体の形成が観察された。組換えタンパク質として生産した AML-I には N 末端には His-tag が付加されており、TEV プロテアーゼによって切除できるようにしている。この N 末端の切除がタンパク質の安定性に影響していることが考えられるため、C 末端 19 残基を TEV プロテアーゼとは異なるプロテアーゼによって切断することが考えられた。

5. 謝辞

ここに記述した研究の成果は、創価大学学内研究費によって行われた。

6. 引用文献

Hatakeyama T, Kohzaki H, Nagatomo H, Yamasaki N.

Purification and characterization of four Ca^{2+} -dependent lectins from the marine invertebrate, *Cucumaria echinata*.

J Biochem. 1994 Jul; 116 (1): 209-14. doi: 10.1093/oxfordjournals.jbchem.a124495.

Hatakeyama T, Unno H, Kouzuma Y, Uchida T, Eto S, Hidemura H, Kato N, Yonekura M, Kusunoki M.

C-type lectin-like carbohydrate recognition of the hemolytic lectin CEL-III containing ricin-type α -trefoil folds.

J Biol Chem. 2007 Dec 28; 282 (52): 37826-35. doi: 10.1074/jbc.M705604200. Epub 2007 Oct 31.

Unno H, Goda S, Hatakeyama T.

Hemolytic lectin CEL-III heptamerizes via a large structural transition from α -helices to a β -barrel during the transmembrane pore formation process

J Biol Chem. 2014 May 2; 289 (18): 12805-12. doi: 10.1074/jbc.M113.541896. Epub 2014 Mar 20.

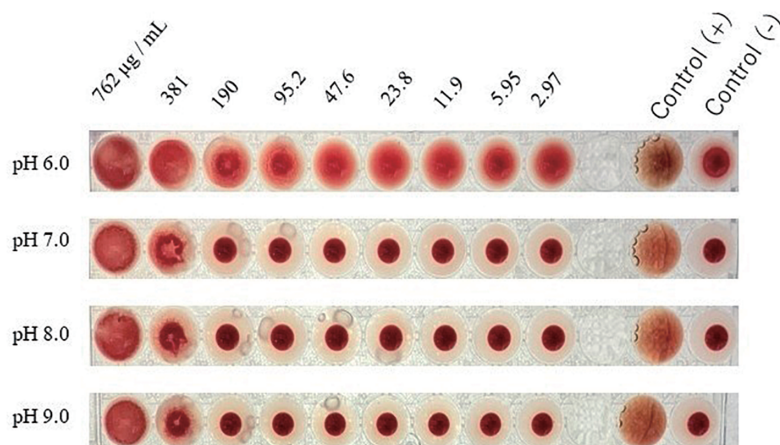


図3 AML-I の C 末端に 19 残基を TEV プロテアーゼで切除できる認識配列を付加したものの赤血球に対する活性測定結果

2. 2022年度研究成果報告

**糖類の安定な立体構造に分子軌道法で迫る
- 「ケーススタディ」の授業での取り組みなど****Prediction of the Stable Structures of Saccharides by Means of Molecular
Orbital Calculation - an Approach in the “Case Study” Class etc.**

伊藤 真人

Masato M. Ito

1. はじめに

分子軌道法は、化合物の構造情報を与えて、その電子状態に関する情報を量子化学の近似を用いて計算する理論的方法である。コンピューターの飛躍的な進歩に伴い、1990年代から化合物の安定構造を探索する「構造最適化」のアルゴリズムと組み合わせ、化合物の特定の構造から出発して、近傍の安定構造を探索することが可能になった。さらに、1990年代までの主流だった半経験的方法から、近年では近似のレベルを上げた Gaussian (Gaussian Inc.) などの第一原理計算法 (ab initio 法) を用いて得た計算結果を、実験結果と関連付けて考察するなど、数多くの研究が行われるようになってきている。

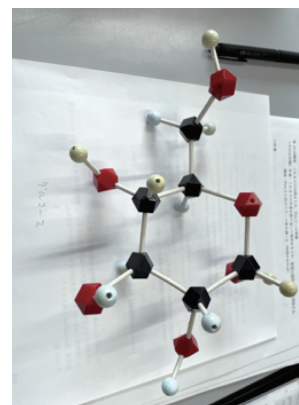
一方、半経験的分子軌道法計算パッケージの一つである MOPAC (Stewart Computational Chemistry) では、従来から MOPAC7 が無償公開されていて、分子化学計算の専門基礎教育や、研究に取り組む際の予備計算 (実験研究の「予備実験」に相当する) 用のアプリとして、現在でも幅広く使われている。

筆者は、2022年度の本学の3年生科目「ケーススタディ I」の授業で、無償公開されている半経験的分子軌道法 MOPAC を用いて、糖類の安定な立体構造の探索にどこまで迫れるかをテーマとして、履修者6名を指導したので、その概要を報告する。あわせて、糖鎖の安定構造を明らかにするための実験的および理論的な取り組みについて、昨年度の一連のコロキウムでの講演を拝聴した経験などに基づいて、現状での筆者の意見をまとめた。

2. 糖類の安定構造に分子軌道法で迫る - 「ケーススタディ I」での取り組み

「ケーススタディ I」は少人数科目であり、週1回、半期の演習型の科目である。履修者は必ずしも全員が有機化学の基礎科目を履修しているわけではない。そこで、まず糖類の立体構造に関する基礎的な内容を、学生実験室から借りた HGS 分子模型セット (丸善) を用いて学んだ。次いで、富士フィルム (当時) の千田範夫氏が開発した分子モデリングプログラムで、現在は MOPAC7 を内蔵している Winmostar version 10 (X-Ability Co.) の学生版 (無償) を、履修者が自分の Windows PC にインストールして使った (幸い全員が Windows PC を使っていた。理工学部棟 E307 PC 教室の Windows PC にもインストールされている)。

15回の授業を三部に分けた。第1部 (第1~6回) では、立体構造の取り扱いに慣れると共に、単糖類の構造に対する理解を深めるために、グルコースおよびその構造異性体である7つのアルドヘキソースの α 型および β 型の安定構造を求め、比較することを目標とした。第2部 (第7~11回) では、マルトース、ラクトース、スクロースのような二糖類の安定構造を求めることを目標とした、そして第3部 (第12~14回) では、学生の希望に応じて2つのグループに分けた。一つのグループは、セルロースやデンプンのような多糖類の立体構造に迫り、



もう一つのグループは、糖鎖の中ではもっとも簡単な、血液型の決定に関わっている3種類の糖鎖の安定構造の探索に取り組んだ。

第1回：HGS分子模型でグルコースの鎖状および環状構造を組み立てた(前ページの図は α -D-グルコース)。フィッシャー投影式の見方とこれに対応する分子模型の組み立て方、ピラノース環のイス形構造や α 型と β 型の違いを理解した。

第2回：ピラノース環のアキシャル及びエクソトリアル方向の置換基の区別や、環反転の可能性について説明した。アルドヘキソースの8つの異性体のHGS分子模型を手分けして組み立て、グルコースの2位~4位のヒドロキシ(OH)基がすべてエクソトリアル方向に伸びていることを理解した。これを基にして、分子模型から8つの異性体の安定性の違いを予測させた。エクソトリアル位にあるOH基の数(カッコ内)に基づく学生の予測は、安定なものから順に、glucose(4)、galactose(3)、mannose(3)、allose(2)、gulose(2)、talose(2)、altrose(2)、idose(1)となった。

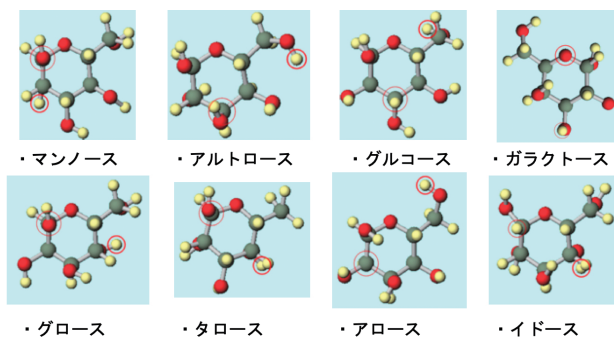
第3回：この回からWinmostarを用いて、まずグルコースの分子模型を作画できるようになった。

第4回：Winmostarに付属のMOPAC(メソッドはPM3)で、2つのグループに分かれてそれぞれ α -および β -グルコースの安定構造をそれぞれ探索した。もっとも安定な構造で生成熱(エンタルピー)は α 型が-271.0 kcal/mol、 β 型が-271.3 kcal/molであり、これに基づく300 Kでの両者の理論的存在比は37:63となった。

第5回：他のアルドヘキソースの α 型について、手分けして同様の方法で安定構造と生成熱を求めた。

第6回：第一部で得た成果を見やすい資料にまとめる方法をグループで討議し、ここまでの結果を報告書にまとめた。学生の

得た安定構造を右図に、生成熱の計算結果(kcal/mol)を表に示した。求めた生成熱に基づく安定性の順序は、第2回の予想とは異なり talose、



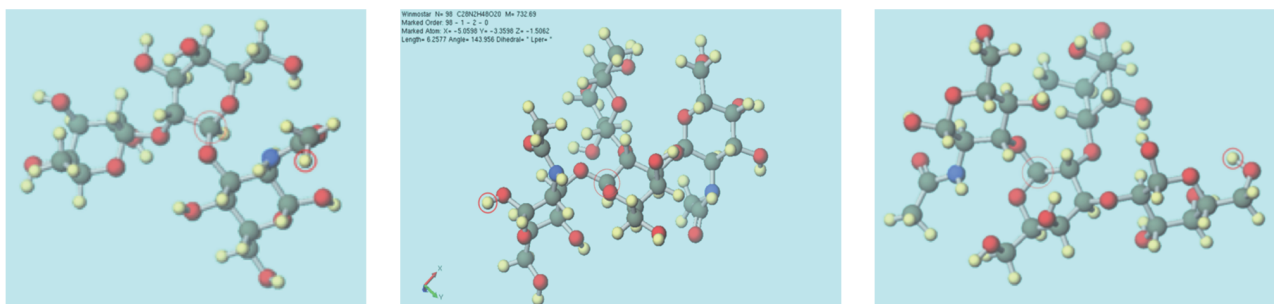
Glucose	-270.963
Galactose	-270.776
Mannose	-270.216
Allose	-270.434
Altrose	-271.183
Gulose	-271.144
Talose	-272.159
Idose	-271.655
Idose (Ring Inversion)	-270.261

idose、altrose、gulose、glucose、galactose、allose、mannoseとなった。一方、idoseの環反転した構造では生成熱の絶対値が小さくなり、C-6の側鎖がアキシャル側を向くと不安定になることが示唆された。また、安定構造を探索する過程で、近接するOH基どうしの位置関係を変えると生成熱が変わることがわかった。異性体間の安定性の順序が予想と一致しなかったことと合わせて、糖類ではOH基の間の分子内水素結合が構造の安定性に影響を与えており、OH基がアキシャル側を向いても必ずしも不安定になるとは限らないことが示唆された。このことは、学生が後に二糖類やオリゴ糖の安定構造を探索する際の手がかりとなった。

第7~11回：マルトース、ラクトース、セロビオースの3種類の二糖類について安定構造を探索した。それぞれ、二つのピラノース環を結ぶグリコシド結合のまわりの立体配座を変えて安定構造を探索したが、いずれの場合にも教科書等に示されている立体配座のほうが安定であるという結果が得られた。

第12~14回：学生は2つのグループに分かれた。一方はグルコースのオリゴマー(セルロースおよびデンプンのモデル)の安定構造を探索し、もう一方は、血液型の決定に関わっている糖鎖の安定構造を探索した。グルコースのオリゴマーを担当したグループは、グルコース単位を6個(六量体)まで伸ばして計算を行うことができた。これは、Winmostarが標準で内蔵しているMOPACでは計算可能な分子の大きさに、

水素以外の原子 70 個までという制限があるためだった。このため、デンプンに特徴的ならせん構造（繰り返し周期は単量体約 7 個）を十分に計算することができなかった。また、学生の PC では六量体の初期構造一つから安定構造を求めるのに、機種によって 7～10 分を必要とし、授業時間内でいくつもの初期構造から安定構造を探索するのは難しいことがわかった。一方、血液型の決定に関わっている糖鎖は単糖ユニット 3～4 個であり、安定構造の探索はできた（下図）。しかし、糖鎖に分岐（1-6 グリコシド結合）がある場合には分岐部分の立体構造の検討が授業時間内では十分にできなかったことから、得られた結果が最も安定な構造であるといえるところまでは到達しなかった。



血液型の決定に関わる糖鎖の可能な立体構造。左から O 型、A 型、B 型。

このクラスの授業の目標は、オリゴマー程度の糖誘導体の安定構造を求めるための基本的な方法を経験することを通して、有機化学物の安定な立体構造を量子化学計算を用いて求める方法の一端を学ぶことである。一回の計算で到達する安定構造は最初に作成した立体構造（初期構造）に依存することを体験し、もっとも安定な構造をこの方法で求めるには、（実験研究で何かを明らかにするのと同様に）相応の手間と時間がかかることを理解した。「ケーススタディ」の授業を通して、学術研究で成果を得るためには努力の蓄積が必要であることを認識したことは重要である。第 1～3 のどの段階でも、もっとも安定な構造を見出すには至らなかったが、授業の目標の一端は一応果たされたと言える。

3. 量子化学計算を用いる安定構造の予測

量子化学計算を用いる安定構造の予測に“研究として”取り組む場合には、次の取り組みが必要である。

3.1. 用いる分子軌道計算法。第一原理計算（ab initio）法。Gaussian などの市販のプログラムが知られている。近年は計算負荷の小さい密度関数（Density Function）法（菅野ら，1994）が主流になっていて、大きな分子でも現実的な時間内で計算できるようになっている。深谷ら（2023）は、マレーシア科学大学の Yeap 教授らとの共同研究で、PC よりも高性能なワークステーション上で Gaussian 16 を用いて、各種の液晶性有機化合物の安定構造を探索している。たとえば、分子量が約 1100 の有機化合物の安定構造の一つ求めるのに、Intel Xeon E5-2650（2.20 GHz, 24 コア）を 2 個搭載したワークステーションを用いて標準的な第一原理計算法（基底関数：B3LYP6-31G+（d,p））で、約 48 時間を要している。この分子量は、およそ 6 個の単糖からなる糖鎖に相当する。糖鎖全体では、これより大きいものはそれほど多くない。速やかとは言えないが、一つの安定構造を現実的な時間内に得ることができる。より高性能なコンピュータを用いれば、所要時間はそれだけ短縮される。

3.2. 安定構造の探索と比較。安定構造について考察するには、さまざまな初期構造から安定構造を求め、比較する必要がある。多糖類では、分子内水素結合が多数存在するため、複数の安定構造が見つかる可能性がある。このため、できるだけ多くの初期構造から出発して、得られる結果を比較する必要がある。さもな

いと、思いがけない安定構造を見落として、誤った結論に陥りかねない。普通の有機化合物では、初期構造を自動生成することのできる CONFLEX (Goto and Osawa, 1989; CONFLEX Co.) というプログラムが知られている。これと同様の機能をもつ糖鎖版が開発されれば、単糖ユニット間の安定そうなつながりを予想した初期構造が網羅的に自動生成できるようになり、この問題の克服につながる事が期待される。

3.3. 実験データとの関係。糖鎖の構造を実験的に明らかにすることのできる唯一の方法は単結晶 X 線結晶回折法である。タンパク質に対しては膨大な構造データの蓄積がある。糖タンパクについても同様だろうが、タンパク質の構造解析に取り組むからといって、必ずしも糖鎖の構造まで求める必要があるとは限らない。最近のコロキウムで聞いている限りでは、糖鎖に関しては構造データが報告されている例は必ずしも多くないようである。また、分子内相互作用によって内部から表面まで全体的な高次構造が比較的しっかりしているペプチド鎖に比べると、表面から外に突き出ている糖鎖は、ゆらぎが大きいため X 線回折では精度良く観測できない場合もあるようだ。

タンパク質の結晶構造データからだけでは十分な情報が得られないとしたら、独立に合成した糖鎖を用いて結晶構造を解析するのも一つの方法である。最近、グラムスケールの五糖類を液相、one-pot で自動合成できる多糖類の自動合成機の開発が報告されている (Yao, 2022; 鈴木, 2023)。商品化に進むかどうかは需要次第だろうが、いずれは、合成経路をプログラムすることができれば、分岐のあるものを含めて望みの糖鎖を自動的に合成できる日が来るかも知れない。これができれば、結晶化して X 線結晶解析で立体構造を明らかにすることは難しくないだろう。

3.4. AI による立体構造の予測。コロキウムでは、AI による糖鎖の立体構造予測が期待されている。その際に指摘されるのは、立体構造データの蓄積が十分ではないという問題である。近年、AI による立体構造の予測が注目されているが、タンパク質の高次構造 (wwPDB) でも、有機化合物の立体構造 (CCDC) でも、AI が注目を集め始めるよりずっと以前から、X 線結晶解析による膨大なデータの蓄積があった。AI による構造予測が機能するには、データベース化されたビッグデータの存在が必要不可欠であるとされている。糖鎖を含むタンパク質、脂質などの天然物の結晶構造解析の進展により、立体構造についてそれだけのビッグデータが揃うにはどれだけ時間が必要だろうか。

4. おわりに - 構造予測は必要か

糖鎖研究の目標は、糖鎖の生物での役割、特に生理機能・生物機能を解明し、予測する方法を模索することだろう。これにより生命科学の進歩につながると共に、その成果は医学、薬学、農学など生命の関連する幅広い分野への応用の可能性が広がる。

生命に関連する他の重要な配列情報の一つに核酸のゲノム配列がある。ヒトをはじめとして多くの生物のゲノム配列が解明され、データベース化されている (NLM)。このデータベースでは、もっぱら DNA や RNA の 4 種類の塩基 (A, T (U), G, C) の配列情報 (種類と順序) だけが検索され、利用されている。塩基の化学構造の違いによる DNA や RNA の立体構造への影響に言及されることはまずない。

糖鎖の場合はどうだろうか。糖鎖を構成する単糖の種類と配列順序を集積した糖鎖構造リポジトリ (GlyTouCan) が更新されると並行して、糖鎖の関連する生命科学情報を集積した糖鎖科学ポータル (GlyCosmos) の構築とデータ共有が本研究所の木下副所長らによって進んでいる。

これで十分だろうか? 単糖ユニットの種類と配列順序の情報だけで生命科学現象の解明と予測に十分であれば、核酸 (ゲノム) の場合と同様に、糖鎖の立体構造情報が糖鎖の生命科学に寄与する余地はあまりない。一方、タンパク質の場合には、そのアミノ酸配列 (一次構造) だけでなく高次の立体構造に関する情報が、

その生命科学現象の理解と予測に必要不可欠である。このため、高次構造と機能とを合わせたデータベースの蓄積が進んでいる。糖鎖は果たしてどちらのタイプの配列情報にあたるだろうか？糖鎖の構造と生命科学現象に果たす役割がさらに解明されるにつれて、次第に明らかになっていくだろう。

5. 謝辞

2022年度春学期「ケーススタディ I」で筆者のクラスを履修した学生諸氏、TAを務めた菊池廣大氏および液晶性物質の最安定構造探索の実際について教えて戴いた金子和義博士、菊池氏および深谷椋氏に深く感謝する。

6. 引用文献

CCDC, “Cambridge Crystallographic Data Centre”, <https://www.ccdc.cam.ac.uk>.

CONFLEX Co., “CONFLEX, High Performance Conformation Analysis”, <https://www.conflex.co.jp>.

Gaussian Inc., “Gaussian, Expanding the Limit of Computational Chemistry”, <https://gaussian.com>.

Glycosmos Portal, <https://glycosmos.org>.

GlyTouCan, <https://glytoucan.org>.

Goto, H. and Osawa, E. (1989), “Corner flapping: a simple and fast algorithm for exhaustive generation of ring conformations”, *J. Am. Chem. Soc.*, **111**, 24, 8950–8951.

National Library of Medicine (NLM), “Genome”, <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/genome/>.

Stewart Computational Chemistry, “MOPAC”, <http://openmopac.net>.

X-Ability Co., “Winmostar シミュレーションをすべての化学者に”, <https://winmostar.com/jp/>.

X-Ability Co., “Winmostar User Manual 11.5.0”, https://winmostar.com/jp/manual_jp/html/.

wwPDB, “Worldwide Protein Data Bank”, <https://www.wwpdb.org>.

Yao, W., Xiong, D. C., Yang, Y. *et al.* (2022), “Automated solution-phase multiplicative synthesis of complex glycans up to a 1,080-mer”, *Nat. Synth* **1**, 854–863. <https://doi.org/10.1038/s44160-022-00171-9>.

菅野暁 監修, 里子允敏, 大西猶平 (1994), “密度汎関数法とその応用”, 講談社.

鈴木達哉 (2023), “液相自動合成機による 1080 糖の合成”, *Trends in Glycoscience and Glycotechnology*, **35**, J17, <https://doi.org/10.4052/tigg.2226.6J>.

深谷椋, 菊池廣大, 金子和義, 清水昭夫 (2023), 私信.

丸善, “HGS 分子構造模型”, <https://www.maruzen-publishing.co.jp/hgs/>.

(Web ページは 2023 年 4 月 1 日～5 月 1 日の間に接続し、確認した。)

相互アテンションニューラルネットワークによる 薬剤と糖タンパク質の相互作用解析 Drug-Glycoprotein Interaction Analysis with Mutual Attention Neural Networks

渥美 雅保、新川 栄二
Masayasu Atsumi, Eiji Shinkawa

1 はじめに

医薬データの増加に伴い創薬分野における機械学習を用いた研究が盛んに行われている [1, 2]。このうち、薬剤とタンパク質の相互作用を機械学習により予測することやその部位を解析することは、既存薬剤の新規効能を発見するドラッグリポジショニングのみならず安全で効果的な新薬の発見と開発においても重要である [3, 4, 5]。本報告では、タンパク質を修飾する糖鎖に着目し、薬剤とタンパク質の相互作用を糖鎖の媒介のもとに予測・解析するための深層学習モデルの研究 [6, 7, 8, 9, 10] について述べる。

本研究では、薬剤の化合物情報、タンパク質情報、糖鎖情報の3つの組み合わせを入力してそれらの間の相互作用を予測・解析する相互アテンションニューラルネットワークモデルを提案する。本提案モデルでは、薬剤の化合物情報として分子の化学構造を表記する SMILES 記法 [11] を、タンパク質情報としてアミノ酸配列を、糖鎖情報として糖鎖構造の線形表記法である WURCS [12, 13] 記法を用いる。薬剤の SMILES データは薬剤グラフ構造に、タンパク質のアミノ酸配列データはアミノ酸 n-gram 配列に変換されてモデルに入力され、それぞれグラフニューラルネットワークと畳み込みニューラルネットワークにより薬剤特徴ベクトルとタンパク質特徴ベクトルにエンコードされる。糖鎖の WURCS データは、糖鎖頻度に変換または系列データとしてモデルに入力され、それぞれフィードフォワードニューラルネットワークまたは糖鎖言語モデルにより糖鎖特徴ベクトルにエンコードされる。そして、これら特徴ベクトル間の関連性を相互アテンション機構によりそれぞれの特徴ベクトルに集約したあとで連結してクラシファイアにより相互作用の有無の予測を行う。また、この相互アテンションを解析することにより、薬剤と糖タンパク質の相互作用部位を可視化する。薬剤とタンパク質の特徴エンコーディングには、薬剤とタンパク質間の相互作用を予測する先行研究 [5] で提案されたエンコーダを用いている。この先行研究では、薬剤からタンパク質へのアテンションに基づきそれらの間の相互作用を予測している。

本研究の目的は、提案モデルの相互作用予測における有効性を実験により検証することを通じて、糖鎖に注目した薬剤と糖タンパク質の相互作用予測のための深層学習手法の基礎を確立すること、薬剤標的としての糖鎖の可能性をデータからの機械学習の観点から評価すること、及び薬剤と糖タンパク質の相互作用部位の相互アテンション解析に基づく可視化手法を提供することである。本研究の先行研究に対する新たな独創的な点と貢献は次の3点にまとめられる：

1. 第一に、薬剤とタンパク質の相互作用予測に新たに糖鎖データを組み込んで、糖鎖と薬剤、薬剤とタンパク質間の関連を捉える相互アテンション機構を導入した新しい深層学習モデルを提案する点である。相互アテンション機構は糖鎖がタンパク質と薬剤の反応を仲介するプロセスを表現している。
2. 第二に、糖鎖データの特徴を表現するエンコーダとして、自然言語処理で用いられる表現学習のための言語モデルに基づいて、新たに糖鎖言語モデルを開発した点である。
3. 第三に、提案モデルの相互作用予測における有効性を種々のモデルを比較実験することを通じて検証

するとともに、アテンションの解析により糖鎖と薬剤、薬剤とタンパク質の相互作用部位を可視化する手法を提供する点である。

2 提案モデル

薬剤、糖鎖、タンパク質間の相互作用の予測・解析のための提案モデルに関して、薬剤-糖タンパク質間糖鎖頻度媒介相互アテンションニューラルモデル [6, 7, 8, 9]、薬剤-糖鎖間アテンションニューラルモデル [6, 7, 9]、及び2つの薬剤-糖タンパク質間糖鎖構造媒介相互アテンションニューラルモデル [8, 9, 10] について述べる。

2.1 薬剤-糖タンパク質間糖鎖頻度媒介相互アテンションニューラルモデル

薬剤-糖タンパク質間糖鎖頻度媒介相互アテンションニューラルモデルを図1に示す。本モデルは、薬剤グラフエンコーダ、アミノ酸 n-gram 配列エンコーダ、糖鎖頻度エンコーダの3つのエンコーダと、それらがエンコードする特徴ベクトル間の相互アテンション機構、及び相互作用予測クラシファイアから構成される。糖鎖頻度はタンパク質に付随する糖鎖群の異なる糖鎖の個数を WURCS データから数えたもので、糖鎖頻度ベクトルとして得られる。糖鎖頻度エンコーダは糖鎖頻度ベクトルを入力として糖鎖特徴ベクトルを出力する3層のフィードフォワードニューラルネットワークである。相互アテンション機構は糖鎖の薬剤とタンパク質を仲介する働きをモデル化するために開発したもので、糖鎖特徴をクエリに薬剤サブグラフに対するアテンションを計算して糖鎖との関連重み付きで薬剤特徴をエンコードして、次にその薬剤特徴をクエリにアミノ酸 n-gram 配列特徴に対するアテンションを計算して薬剤との関連重み付きでタンパク質特徴をエンコードする。相互作用予測クラシファイアは、これら3つの特徴ベクトルを連結したベクトルを入力として相互作用の有無を二値分類する。

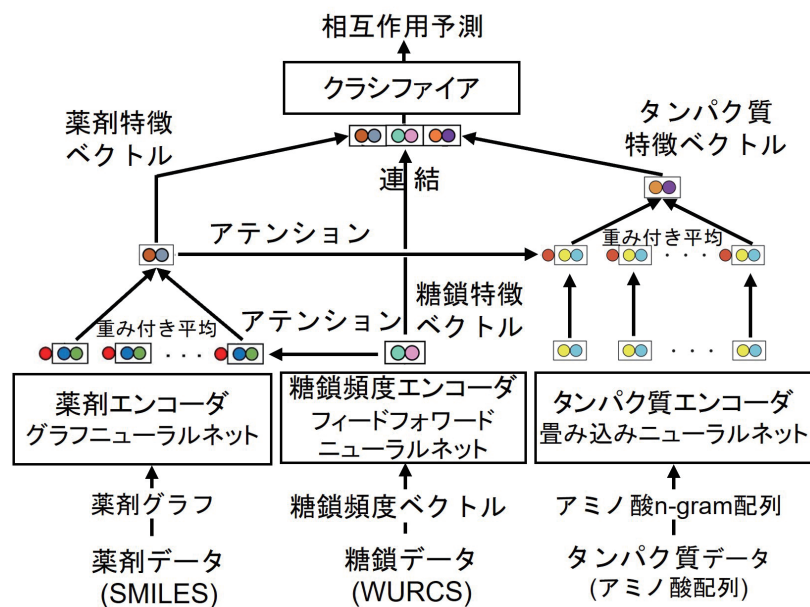


図1：薬剤-糖タンパク質間糖鎖頻度媒介相互アテンションニューラルモデル

2.2 薬剤-糖鎖間アテンションニューラルモデル

薬剤-糖鎖間アテンションニューラルモデルを図2に示す。本モデルは、2.1の薬剤-糖タンパク質間糖鎖頻度媒介相互アテンションニューラルモデルからタンパク質を扱うサブネットワークを除いて薬剤と糖鎖のネットワークのみを抽出したモデルで、糖鎖の薬剤標的としての役割を特に評価するためのモデルである。

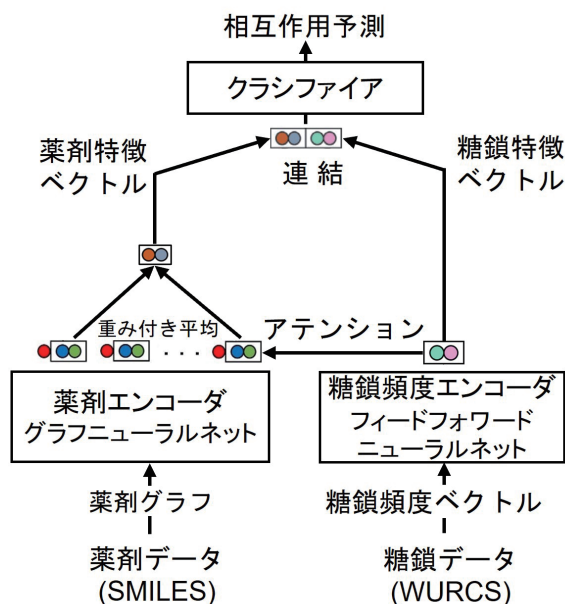


図2：薬剤-糖鎖間アテンションニューラルモデル

2.3 薬剤-糖タンパク質間糖鎖構造媒介相互アテンションニューラルモデル

薬剤-糖タンパク質間糖鎖構造媒介相互アテンションニューラルモデルは、糖鎖の単糖の連なり構造を表現し相互作用予測に利用するために、薬剤-糖タンパク質間糖鎖頻度媒介相互アテンションニューラルモデルの糖鎖頻度エンコーダを糖鎖構造をエンコードする事前学習糖鎖言語モデルに基づくエンコーダに置き換えたモデルである。事前学習糖鎖言語モデルによりエンコードした糖鎖特徴ベクトル系列の相互作用予測への利用の仕方により、糖鎖構造媒介二段階相互アテンションニューラルモデルと糖鎖構造媒介三段階相互アテンションニューラルモデルの2つのモデルを提案する。

2.3.1 事前学習糖鎖言語モデル

糖鎖言語モデルは、WURCS 系列情報を入力として MLM (Masked Language Modeling) 事前学習タスクと下流タスクとしての生物分類タスクにより、糖鎖の単糖の連なり構造を特徴表現学習したモデルである。糖鎖言語モデルの事前学習の過程を図3に示す。

MLM 事前学習では、3.1.1 で述べる全糖鎖構造系列データセットを利用して、自然言語処理において提案されている大規模言語モデル RoBERTa [14] を事前学習糖鎖言語モデルとして訓練する。事前学習に利用可能な全糖鎖構造系列データ数は 4372 で、その内の 9 割を訓練用、1 割をテスト用に分けて訓練に利用する。次に、下流タスクとして 3.1.1 で述べる生物分類データセットを用いて哺乳類と非哺乳類を二値分類する生物分類学習を行う。相互作用予測を行うデータセットはすべてヒトの糖タンパク質のデータであるが、事前学習の段階で哺乳類と非哺乳類に分類する学習を行うことで、相互作用予測の訓練でファインチューニングする際のパラメータを事前学習する。事前学習糖鎖言語モデルは糖鎖構造媒介相互アテンションニューラルモデルに組み込まれて相互作用予測における糖鎖特徴ベクトルのエンコーディングに用いられる。

2.3.2 事前学習糖鎖言語モデルを組み込んだ相互アテンションニューラルモデル

薬剤-糖タンパク質間糖鎖構造媒介二段階相互アテンションニューラルモデルを図4に示す。このモデルは、薬剤-糖タンパク質間糖鎖頻度媒介相互アテンションニューラルモデルの糖鎖頻度エンコーダを糖鎖言

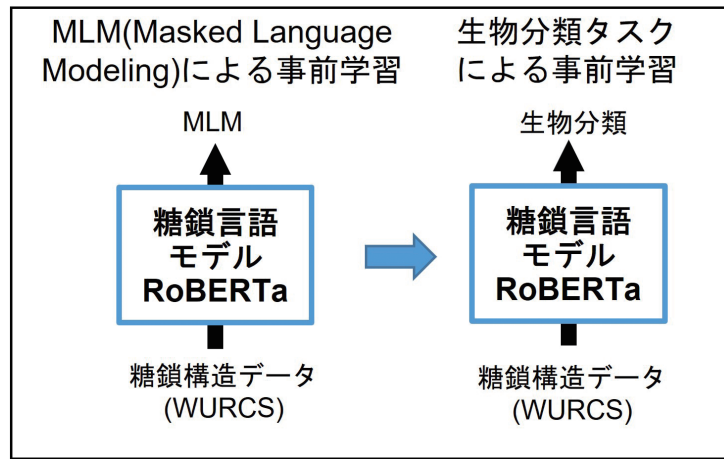


図3：糖鎖言語モデルの事前学習

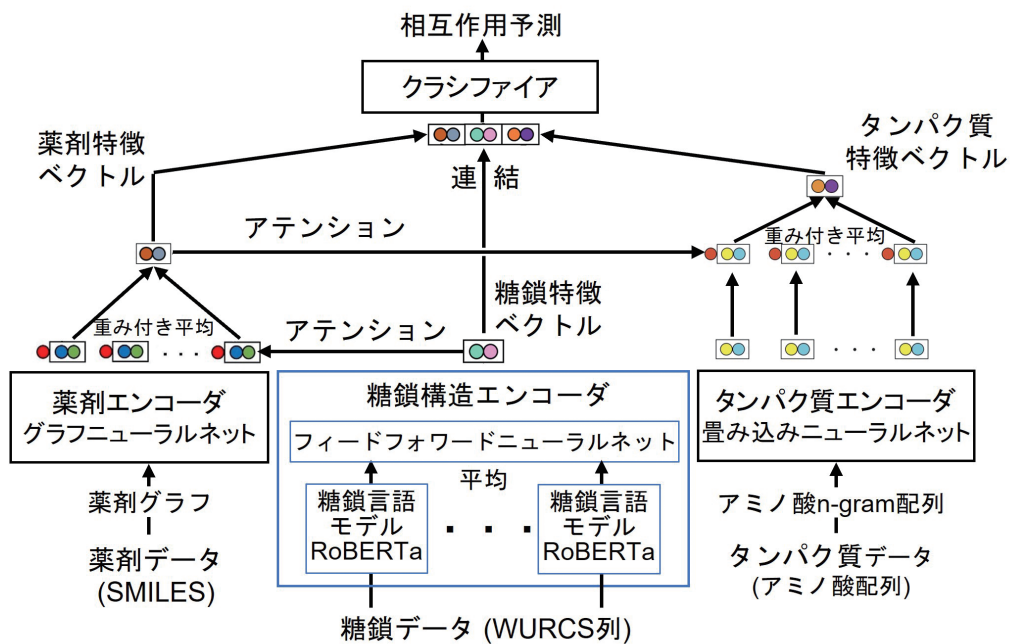


図4：薬剤-糖タンパク質間糖鎖構造媒介二段階相互アテンションニューラルモデル

語モデルに基づくエンコーダに置き換えたモデルで、薬剤グラフエンコーダ、アミノ酸 n-gram 配列エンコーダ、糖鎖言語に基づく糖鎖構造エンコーダの3つのエンコーダと、それらがエンコードする特徴ベクトル間の相互アテンション機構、及び相互作用予測クラシファイアから構成される。糖鎖構造エンコーダでは、まず、糖鎖言語モデルによりタンパク質に付随する各糖鎖をエンコードする。タンパク質に付随する糖鎖は複数ありこれら糖鎖から得られる特徴ベクトルも複数になるため、次にそれらを平均化して集約し、フィードフォワードニューラルネットワークにより最終的な糖鎖特徴ベクトルが得られる。糖鎖構造エンコーダを組み込んだモデルの学習においては、事前学習済み糖鎖言語モデルの最終層近くの層がファインチューニングされる。

このモデルの糖鎖と薬剤間のアテンションによる関連重み付き特徴集約を拡張したモデルが、図5に示す薬剤-糖タンパク質間糖鎖構造媒介三段階相互アテンションニューラルモデルである。このモデルでは、糖鎖構造エンコーダにおいて、糖鎖言語モデルによりエンコードされた各糖鎖の特徴を平均化して集約する前に、薬剤特徴ベクトルからこれら特徴ベクトルへのアテンションが追加されている。ここで、アテンション

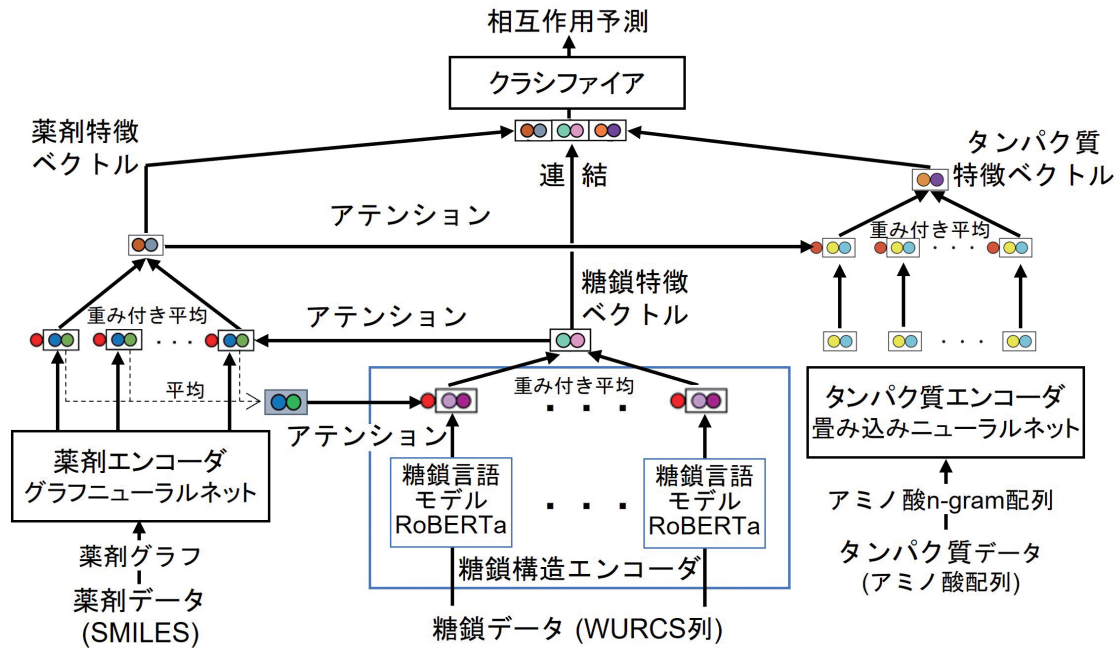


図 5：薬剤 - 糖タンパク質間糖鎖構造媒介三段階相互アテンションニューラルモデル

のクエリとなる薬剤特徴としては、薬剤サブグラフ特徴を平均した特徴ベクトルが用いられる。最終的な糖鎖特徴ベクトルは、各糖鎖の特徴ベクトルをこのアテンションを関連度重みとして重み付き平均することにより得られる。この薬剤特徴ベクトルをクエリにして糖鎖の特徴ベクトルに対して計算したアテンションを解析することにより、糖鎖単位での薬剤との相互作用を解析することが可能となるため、糖鎖構造媒介二段階相互アテンションモデルと比較して相互作用に関するモデルの説明性の向上を図ることができる。

2つの糖鎖構造媒介相互アテンションニューラルモデルでは、糖鎖頻度媒介相互アテンションニューラルモデルと同様に、この得られた糖鎖特徴をクエリに薬剤サブグラフに対するアテンションを計算して糖鎖との関連重み付きで薬剤特徴をエンコードして、次にその薬剤特徴をクエリにアミノ酸 n-gram 配列特徴に対するアテンションを計算して薬剤との関連重み付きでタンパク質特徴をエンコードする。そして、これら3つの特徴ベクトルを連結して相互作用予測クラシファイアに入力して相互作用の有無の二値分類がなされる。

3 実験

実験では、相互作用の予測性能をモデル間で比較して糖鎖情報を予測に用いることの効果を検証し薬剤標的としての糖鎖の可能性を評価する。また、相互アテンションの解析に基づき糖鎖と薬剤、薬剤とタンパク質の相互作用部位の可視化を行う。

3.1 データセット

データセットは、2.3.1 で述べた糖鎖言語モデルの MLM による事前学習に用いる全糖鎖構造系列データセットと生物分類タスクによる糖鎖言語モデルの追加事前学習に用いる生物分類データセット、及び相互作用の予測性能を比較評価するために用いる相互作用予測データセットからなる。

3.1.1 糖鎖言語モデル学習用データセット

糖鎖言語モデルの MLM による事前学習に用いる全糖鎖構造系列データセットを、糖鎖に関連する遺伝子

やタンパク質などの情報を提供する GlyCosmos [15] から抽出する。GlyCosmos から抽出した事前学習に利用可能なデータ数は 4372 である。

また、糖鎖言語モデルの追加事前学習に用いる生物分類データセットを、全糖鎖構造系列データセットと同様に GlyCosmos から抽出する。ここで、生物種は哺乳類と非哺乳類の2つであり、それぞれ 1590 ずつの合計 3180 のデータからデータセットは構成される。

3.1.2 相互作用予測用データセット

相互作用の予測性能の比較評価用に薬剤-糖タンパク質間に相互作用があるペアサンプルをタンパク質との相互作用情報などを含む薬物に関する臨床レベルのデータを集めたデータベース DrugBank [16] から、相互作用がないペアサンプルを信頼できるネガティブサンプルを作成した研究 [17] から集める。また、これらペアサンプルの WURCS データを糖タンパク質などの複合糖質に関する情報を含んだ各種のリソースを整理した統合データベース Glygen [18] から抽出する。

そして、次の2つの実験用に表1のようなサイズの2つのデータセットを作成した。

- 実験1：薬剤-糖タンパク質間糖鎖頻度媒介相互アテンションニューラルモデル、薬剤-糖鎖間アテンションニューラルモデル、薬剤-タンパク質間アテンションニューラルモデルの比較
- 実験2：薬剤-糖タンパク質間糖鎖頻度媒介相互アテンションニューラルモデル、2つの薬剤-糖タンパク質間糖鎖構造媒介相互アテンションニューラルモデル、薬剤-タンパク質間アテンションニューラルモデルの比較

ここで、薬剤-タンパク質間アテンションニューラルモデルとは、薬剤-糖タンパク質間糖鎖頻度媒介相互アテンションニューラルモデルから糖鎖を扱うサブネットワークを除いて薬剤とタンパク質のネットワークのみを抽出したモデルで、薬剤とタンパク質間の相互作用を予測する先行研究 [5] のモデルに相当するモデルである。実験1のデータセットは、相互作用ありデータが1174、相互作用なしデータが2348の計3522サンプル、実験2のデータセットは、相互作用ありデータが521、相互作用なしデータが692の計1213サンプルからなる。

表1：相互作用予測用データセット

データセット	相互作用あり	相互作用なし	合計
実験1 データセット	1174	2348	3522
実験2 データセット	521	692	1213

3.2 相互作用予測性能の比較評価

実験では、相互作用予測用データセットの8割を訓練用、1割を検証用、残りの1割をテスト用とする10分割交差検定によりモデルの予測性能の比較評価を行った。評価指標としては、AUC (Area Under the ROC Curve)、適合率 (Precision)、再現率 (Recall)、及び適合率と再現率の調和平均であるF値 (F-measure)を用いる。また、アミノ酸 n-gram としては 3-gram のサブ配列を用いる。

実験1では、糖鎖情報の相互作用予測における効果、及び相互アテンション機構の有効性を示すために、薬剤-糖タンパク質間糖鎖頻度媒介相互アテンションニューラルモデル、薬剤-糖鎖間アテンションニューラルモデル、薬剤-タンパク質間アテンションニューラルモデルの相互作用予測性能を比較する。表2に実験結果を示す。薬剤-糖タンパク質間糖鎖頻度媒介相互アテンションニューラルモデルが AUC が 0.891、F

値が0.752でともに最も高い性能を示し、薬剤-糖鎖間アテンションニューラルモデルの性能をそれぞれ0.024、0.012ポイント、薬剤-タンパク質間アテンションニューラルモデルの性能をそれぞれ0.065、0.056ポイント上回った。また、薬剤-糖鎖間アテンションニューラルモデルが薬剤-タンパク質間アテンションニューラルモデルより高い性能を示した。これら実験結果より、糖鎖情報を用いることでより高い相互作用予測性能が得られること、及び相互アテンション機構がその効果を引き出すために適切に機能していることが確かめられた。特に、薬剤と糖タンパク質の相互作用予測において、糖鎖、タンパク質を単独で用いるよりも両方を共に用いることが予測性能の向上に寄与することがわかった。また、薬剤-糖鎖間アテンションニューラルモデルの方が薬剤-タンパク質間アテンションニューラルモデルよりも相互作用予測性能が高いことから、糖鎖自体の薬剤標的としての有効性が示唆された。

表2: 実験結果1

モデル名	AUC	Precision	Recall	F 値
薬剤-糖タンパク質間糖鎖頻度媒介相互アテンションニューラルモデル	0.891	0.733	0.773	0.752
薬剤-糖鎖間アテンションニューラルモデル	0.867	0.725	0.756	0.740
薬剤-タンパク質間アテンションニューラルモデル	0.826	0.653	0.745	0.696

実験2では、糖鎖構造情報の相互作用予測における効果、及び事前学習糖鎖言語モデルの有効性を示すために、薬剤-糖タンパク質間糖鎖頻度媒介相互アテンションニューラルモデル、2つの薬剤-糖タンパク質間糖鎖構造媒介相互アテンションニューラルモデル、薬剤-タンパク質間アテンションニューラルモデルの相互作用予測性能を比較する。表3に実験結果を示す。2つの薬剤-糖タンパク質間糖鎖構造媒介相互アテンションニューラルモデルが薬剤-糖タンパク質間糖鎖頻度媒介相互アテンションニューラルモデルと薬剤-タンパク質間アテンションニューラルモデルの性能を上回った。このうち薬剤-糖タンパク質間糖鎖構造媒介二段階相互アテンションニューラルモデルがAUCが0.924、F値が0.832で最も高い予測性能を示し、薬剤-糖タンパク質間糖鎖頻度媒介相互アテンションニューラルモデルの性能をAUCで0.009、F値で0.014ポイント上回り、薬剤-タンパク質間アテンションニューラルモデルの性能をAUCで0.072、F値で0.075ポイント上回った。また、実験1と同様に、糖鎖頻度を用いる薬剤-糖タンパク質間相互アテンションニューラルモデルが薬剤-タンパク質間アテンションニューラルモデルの性能を上回ることも再確認された。これら実験結果より、糖鎖構造情報を用いることでより高い相互作用予測性能が得られること、及び事前学習糖鎖言語モデルがその効果を引き出すために適切に機能していることが確かめられた。一方、薬剤-糖タンパク質間糖鎖構造媒介相互アテンションニューラルモデルにおいて、三段階の相互アテンションは2.3.2で述べたように糖鎖単位での薬剤との相互作用を解析するために導入されたが、相互アテンションを二段階から三段階にすることの相互作用予測における効果は見られなかったことから、相互アテンション機構の設計にさらなる工夫が必要なことも示唆された。

表3: 実験結果2

モデル名	AUC	Precision	Recall	F 値
薬剤-糖タンパク質間糖鎖頻度媒介相互アテンションニューラルモデル	0.915	0.827	0.813	0.820
薬剤-糖タンパク質間糖鎖構造媒介二段階相互アテンションニューラルモデル	0.924	0.812	0.858	0.834
薬剤-糖タンパク質間糖鎖構造媒介三段階相互アテンションニューラルモデル	0.915	0.825	0.836	0.830
薬剤-タンパク質間アテンションニューラルモデル	0.852	0.743	0.775	0.759

3.3 相互アテンション解析に基づく相互作用部位の可視化

薬剤-糖タンパク質間糖鎖頻度媒介相互アテンションニューラルモデルと薬剤-糖タンパク質間糖鎖構造媒介三段階相互アテンションニューラルモデルにおけるアテンションを解析することにより、糖鎖-薬剤間と薬剤-タンパク質間の相互作用部位を可視化することを通じて、相互作用に対するモデルの説明性を向上させる。

薬剤-糖タンパク質間糖鎖頻度媒介相互アテンションニューラルモデルの糖鎖から薬剤サブグラフへと薬剤からタンパク質アミノ酸サブ配列への2つのアテンションを解析して可視化したアテンションヒートマップをそれぞれ図6aと図6bに示す。これらアテンションヒートマップから、糖鎖頻度ベクトルがどの薬剤サブグラフと、また、薬剤がどのアミノ酸サブ配列と、どの程度の強さで関連しているかが色の明るさでわかる。例えば、図6aのアテンションヒートマップ上の点に対して、図7aのあるIDの糖鎖頻度情報が図7bまたは図7cのIDの薬剤サブグラフとそれぞれ0.217と0.003のアテンションを持つこと、即ち図7bの薬剤サブグラフの方が図7cの薬剤サブグラフより強い関連を持つことを知ることができる。これより、薬剤サブグラフ7bを含むような薬剤は7aのような糖鎖頻度情報を持つタンパク質に対して有効であると推測することが可能となる。

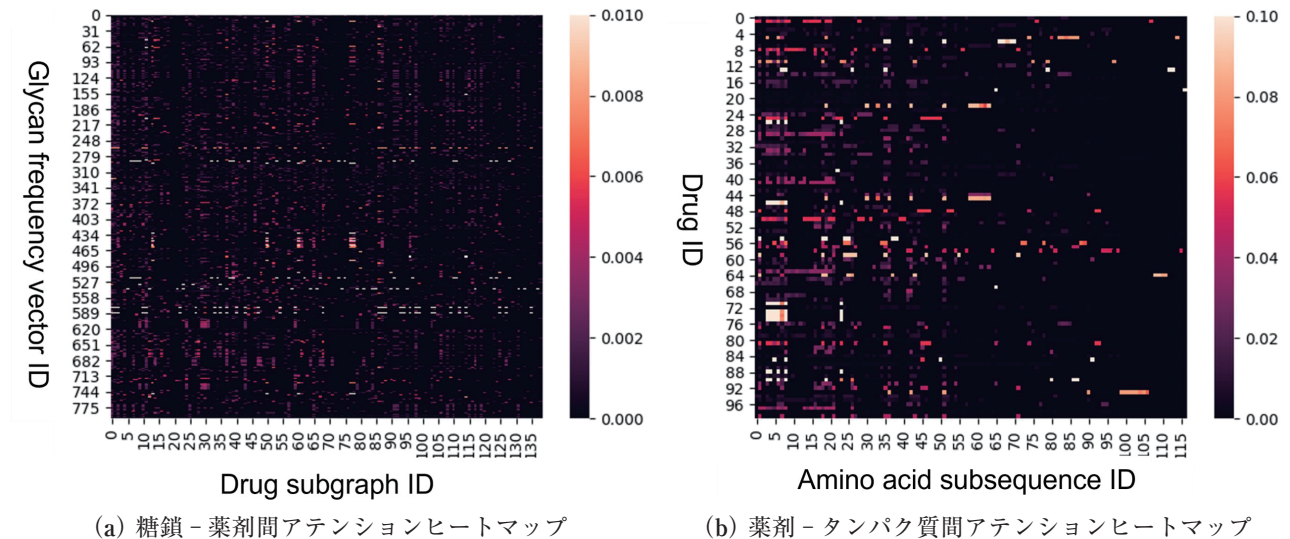
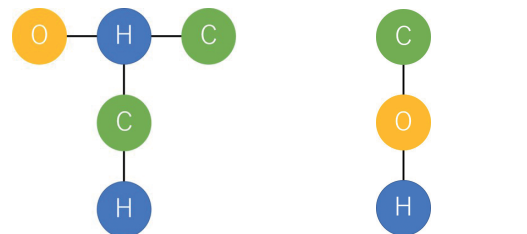


図6：糖鎖頻度媒介相互アテンションのアテンションヒートマップ

糖鎖情報	頻度
uxxxxh, uxxxxh_2*NCC\3=O	2
uxxxxh_2*NCC\3=O	1
a1122h-1a.1-5, a1122h-1b.1-5, a1221m-1a.1-5, a2112h-1b.1-5, a2122h-1b.1-5_2*NCC\3=O	16

(a) 糖鎖頻度情報



(b) 薬剤サブグラフ 1 (c) 薬剤サブグラフ 2

図7：図6aのアテンションヒートマップの点に対応する糖鎖頻度情報と薬剤サブグラフの例

薬剤-糖タンパク質間糖鎖構造媒介三段階相互アテンションニューラルモデルの薬剤からタンパク質に付随する複数の糖鎖へのアテンションを解析して可視化したアテンションヒートマップを図8に示す。このアテンションヒートマップから、薬剤がどの糖鎖とどの程度の強さで関連しているかが色の明るさでわかる。例えば、図8のアテンションヒートマップ上の点に対して、図9aの構造を持つあるIDの薬剤が図9bの糖

鎖1または糖鎖2のIDの糖鎖構造とそれぞれ0.226と0.021のアテンションを持つこと、即ち糖鎖1の糖鎖構造の方が糖鎖2の糖鎖構造より強い関連を持つことを知ることができる。これより、図9aのような構造を持つ薬剤は図9bの糖鎖1のような構造を持つ糖鎖が付随するタンパク質に対して有効であると推測することが可能となる。

薬剤-糖タンパク質間糖鎖頻度媒介相互アテンションニューラルモデルと薬剤-糖タンパク質間糖鎖構造媒介二段階相互アテンションニューラルモデルでは、糖鎖から薬剤へのアテンションと薬剤からタンパク質へのアテンションの解析により、それぞれタンパク質に付随する糖鎖群の薬剤サブ構造との相互作用部位の可視化と薬剤のアミノ酸サブ配列との相互作用部位の可視化が提供された。また、薬剤-糖タンパク質間糖鎖構造媒介三段階相互アテンションモデルで追加した薬剤からタンパク質に付随する複数の糖鎖へのアテンションの解析により、薬剤の各糖鎖との糖鎖単位での相互作用部位の可視化が提供された。

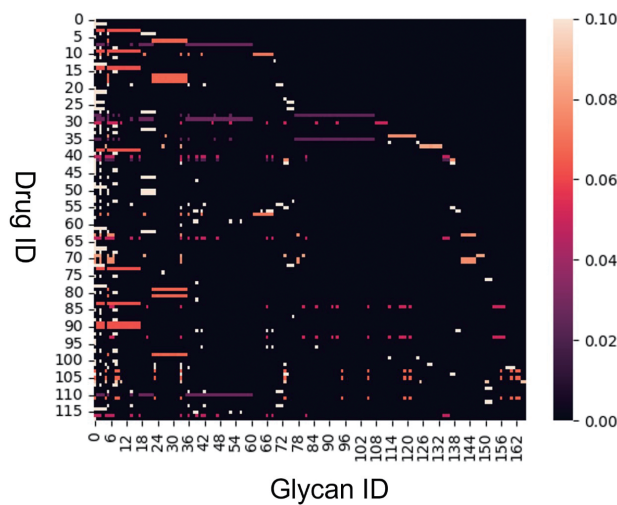


図8：糖鎖構造媒介三段階相互アテンションの薬剤-糖鎖間アテンションヒートマップ

	糖鎖構造情報
[H][C@]12SCC(COC(C)=O)=C(N1C(=O)[C@H]2NC(=O)C(=N/OC)¥C1=CSC(N)=N1)C(O)=O	糖鎖1 axh*NCC3=O axh*NCC3=O axh5 axh5 axh*NCC3=O axh5 Aadxh*NCC3=O axh5 axh*NCC3=O axh5 Aadxh*NCC3=O
(a) 薬剤情報	糖鎖2 axh*NCC3=O axh*NCC3=O axh5 axh5 axh*NCC3=O axh5 axh*NCC3=O axh5 axh5 axh*NCC3=O axh5
	(b) 糖鎖情報

図9：図8のアテンションヒートマップの点に対応する薬剤と糖鎖の例

4 むすび

本報告では、薬剤とタンパク質の相互作用を媒介する糖鎖の働きに着目し、薬剤・糖鎖・タンパク質間の相互作用を予測・解析する相互アテンション機構に基づく深層学習モデルについて述べた。深層学習モデルとして、薬剤-糖タンパク質間糖鎖頻度媒介相互アテンションニューラルモデル、薬剤-糖鎖間アテンションニューラルモデル、及び事前学習糖鎖言語モデルを組み込んだ2つの薬剤-糖タンパク質間糖鎖構造媒介相互アテンションニューラルモデルを提案し、相互作用予測実験を通じて、(1) 相互アテンション機構に基づき糖鎖情報をモデルに組み込むことでより高い相互作用予測性能が得られること、(2) 事前学習糖鎖言語モデルに基づき糖鎖構造情報をエンコーディングすることでより高い相互作用予測性能が得られること、を示して、糖鎖の薬剤標的としての働きを評価するとともに、相互アテンション機構と事前学習言語モデルの

有効性を確かめた。また、薬剤からタンパク質に付随する複数の糖鎖へのアテンション、糖鎖群から薬剤サブグラフへのアテンション、薬剤からタンパク質アミノ酸サブ配列へのアテンションを解析してアテンションヒートマップとして可視化することを通じて、薬剤がどの糖鎖と、糖鎖群がどの薬剤サブグラフと、薬剤がどのアミノ酸サブ配列とそれぞれどの程度の強さで関連しているか表示することを可能とした。今後の課題としては、提案モデルで検出された相互作用を生物学的な実験を通じて検証すること、深層学習に基づく手法と生物学的実験に基づく手法を融合させること、それらの過程の中で相互作用予測モデルの改良をすること、などが挙げられる。

謝辞

本研究は、創価大学理工学部の渥美研究室と木下研究室の共同研究として、また、新川栄二君の卒業研究、及び修士研究として行われた。本研究の議論に参加してくれた渥美研究室の村田祐樹君、永塚光一君、実験で用いたデータセットの準備に協力いただいた木下研究室の小野多美子さん、細田正恵さん、そして、本共同研究の機会を与えていただいた木下聖子先生に感謝いたします。

参考文献

- [1] Askar, H., et al.: Deep learning in drug discovery: an integrative review and future challenges, *Artificial Intelligence Review*, 2022.
- [2] Vamathevan, J., et al.: Applications of machine learning in drug discovery and development, *Nature Reviews Drug Discovery*, Vol.18, pp.463-477, 2019.
- [3] Bagherian, M., et al.: Machine learning approaches and databases for prediction of drug-target interaction: a survey paper, *Briefings in Bioinformatics*, Vol.22, Issue 1, pp.247-269, 2021.
- [4] Wang, P., et al.: Structure-Aware Multimodal Deep Learning for Drug-Protein Interaction Prediction, *Journal of Chemical Information and Modeling*, Vol.62, No.5, pp.1308-1317, 2022.
- [5] Tsubaki, M., et al.: Compound-protein interaction prediction with end-to-end learning of neural networks for graphs and sequences, *Bioinformatics*, Vol.35, No.2, pp.309-318, 2019.
- [6] 新川栄二, 永塚光一, 村田祐樹, 小野多美子, 細田正恵, 木下聖子, 渥美雅保: 糖鎖情報を組み込んだニューラルネットワークによる薬剤とタンパク質の相互作用予測, *情報処理学会第83回全国大会論文集*, 4ZC-02, 第4分冊, pp.469-470, 2021.
- [7] 新川栄二, 永塚光一, 村田祐樹, 小野多美子, 細田正恵, 木下聖子, 渥美雅保: 相互アテンションニューラルネットワークによる糖タンパク質と薬剤のインタラクション解析, *人工知能学会第35回全国大会論文集*, 2Xin5-07, 4p., 2021.
- [8] 新川栄二, 永塚光一, 村田祐樹, 小野多美子, 細田正恵, 木下聖子, 渥美雅保: 事前学習言語モデルを用いた糖鎖エンコーディングに基づく糖タンパク質と薬剤のインタラクション予測, *人工知能学会第36回全国大会論文集*, 4p., 2022.
- [9] Eiji Shinkawa, Koichi Nagatsuka, Yuki Murata, Tamiko Ono, Masae Hosoda, Kiyoko F. Aoki-Kinoshita, Masayasu Atsumi: Prediction and Analysis of Drug-Glycoprotein Interactions with Mutual Attention Neural Networks. *Proc. 2022 Joint 12th International Conference on Soft Computing and Intelligent Systems and 23rd International Symposium on Advanced Intelligent Systems*, F-2-B-1, 2022.

- [10] 新川栄二, 永塚光一, 村田祐樹, 小野多美子, 細田正恵, 木下聖子, 渥美雅保: 糖鎖構造媒介相互アテンションニューラルネットワークによる糖タンパク質と薬剤間のインタラクション解析, 情報処理学会第85回全国大会論文集, 6ZG-07, 第4分冊, pp.545-546, 2023.
- [11] Weininger, D.: SMILES, a chemical language and information system. I.Introduction to methodology and encoding rules, Journal of Chemical Information and Modeling, Vol.28, No.1, pp.31-36, 1988.
- [12] Tanaka, K., et al.: WURCS: The Web3 Unique Representation of Carbohydrate Structures, Journal of Chemical Information and Modeling, Vol.54, No.6, pp.1558-1566, 2014.
- [13] Matsubara, M., et al.: WURCS 2.0 Update To Encapsulate Ambiguous Carbohydrate Structures. Journal of Chemical Information and Modeling, Vol.54, No.4, pp.632-637, 2017.
- [14] Liu, Y., et al.: RoBERTa: A Robustly Optimized BERT Pretraining Approach, arXiv:1907.11692, 2019.
- [15] Yamada, I., et al.: The GlyCosmos Portal: a unified and comprehensive web resource for the glycosciences, Nature Methods, Vol.17, pp.649-650, 2020.
- [16] Wishart, D. S., et al.: DrugBank 5.0: a major update to the DrugBank database for 2018, Nucleic Acids Res., Vol.46, No.D1, D1074-D1082, 2018.
- [17] Liu, H., et al.: Improving compound-protein interaction prediction by building up highly credible negative samples, Bioinformatics, Vol.31, No.12, pp.i221-i229, 2015.
- [18] York, W.S., et al.: GlyGen: computational and informatics resources for glycoscience, Glycobiology, Vol.30, No.2, pp.72-73, 2020.

3. 2022年度学会参加報告

第41回日本糖質学会年会参加報告

伊藤 和義

日本糖質学会 (The Japanese Society of Carbohydrate Research; JSCR) は糖質の総合的科学的に関する基礎、ならびに応用研究の発展向上を図り、糖質研究者および技術者の相互連携と交流を深め、文化の向上に寄与することを目的とした団体である。日本糖質学会年会は、糖質に関連する化学、生物学系の研究者および学生が一堂に会し、糖質科学の最新の研究成果を発表し、議論する場である。毎年夏ごろに全国各地を候補地として開催しており、糖質科学の分野では国内最大規模の伝統のある年会である。

2022年9月29日から10月1日にかけて、第41回日本糖質学会年会が大阪大学コンベンションセンター・保健学科講義棟（共催：大阪大学医学研究科など）で開催された。大阪で年会が開催されるのは2013年の第32回日本糖質学会年会以来（代表世話人：大阪大学理学研究科 深瀬浩一先生）であり、通算6度目となった。今回の世話人会代表は大阪大学大学院医学系研究科の三善英知先生で、次世代の糖鎖研究を切り拓けるような会にしたいとの意向から、「糖鎖研究の新しい潮流と未来」というテーマが掲げられた。発表演題数は253題で、参加人数は533人であった。前年、鹿児島大学で行われた第40回日本糖質学会年会は、対面とオンラインを併用したハイブリッド開催であったが、今回は講演・ポスターなどすべての発表が対面のみで行われた。しかし、依然としてコロナ渦であったため、懇親会は開催されなかった。

初日の午前中には、「優秀講演賞第2次審査」が行われ、5名の若手研究者が発表を行った。受賞者は次回の年会で表彰される予定である。ワークショップは初日と2日目に計4回行われたが、2日目に行われたワークショップ3「プロテオスタシスの理解と革新的医療の創出」の研究発表がどれも非常に面白い内容だった。特別講演では、大阪大学統括理事の金田安史先生が「基礎研究から産学連携へ、そして社会を創る」というテーマでご講演された。また、大阪大学の忽那賢志先生が「COVID19の現状とコロナ時代の感染対策」というテーマでご講演された。ランチョンセミナー & イブニングセミナーは計4回行われたが、2日目に行われたイブニングセミナーが特に印象的だった。星薬科大学・東北大学大学院薬学研究科 教授の眞鍋史乃先生が「Fc γ RIIIa アフィニティークロマトグラフィーによる非対称型糖鎖均一抗体の作製」というテーマご講演され、より良い抗体医薬品をつくるための革新的な技術についてご発表された。コロナ渦以降初めて対面で参加した年会だったが、対面開催ならではの学生や若手研究者による活発なポスター発表やベテラン研究者による貴重な講演を聴くことができ、とても感銘を受けた。

次回の年会は2023年9月7日～9日に鳥取県鳥取市（とりぎん文化会館）で開催される予定で、世話人代表は鳥取大学の田村純一先生である。また、エクスカッションや懇親会も予定されている。次回はどんな面白い研究発表が聴けるか非常に楽しみである。

3. 2022年度学会参加報告

2022年日本バイオインフォマティクス学会年会・ 第11回生命医薬情報学連合大会参加報告

細田 正恵

生命医薬情報学連合大会は、2012年より日本バイオインフォマティクス学会と日本オミックス医学会が主催する合同大会である。2022年度は、大阪府豊中市千里ライフサイエンスセンターで「2022年日本バイオインフォマティクス学会年会・第11回生命医薬情報学連合大会」が9月13日から15日の3日間、開催された。「バイオインフォマティクスのフロンティア：環境から健康まで」が今大会のテーマとなっており、情報科学的技術の実践の広がりをアプローチする多様な大会として、基調講演が3つ、記念講演が2つ、シンポジウム・企画セッションが3つ、ワークショップが6つと口頭発表・ポスターセッションが行われた。大会は3年ぶりの対面開催となったため参加者が多く、メイン会場が満席に近い状態になることがあるほど盛況であった。また、人の出入りが多くなるポスター会場に対しては、入場制限が設けられており、コロナ感染対策が行われていた。

基調講演は、大阪大学 蛋白質研究所所長の岡田眞里子先生による Pasmopy という数理モデリングを開発したフレームワークとガン患者固有モデルの構築、予後分類、薬剤応答予測の研究や、神戸大学副学長の近藤昭彦教授によるゲノム解読技術やゲノム合成・編集技術等の先端技術と IT・AI 技術やロボット技術の融合したバイオファウンドリーの研究、理化学研究所革新知能統合研究センター 副センター長の上田修功先生による「AI の新潮流」として従来のモデルベースアプローチとデータ駆動型アプローチの融合の研究について行われた。



学会の会場となった千里ライフサイエンスセンターを撮影

本大会では、「医療から環境まで広がる糖鎖の世界へ」という演題で90分間のワークショップを主催した。糖鎖についてのワークショップは、日本バイオインフォマティクス学会にて初めての採択となった。糖鎖について広く知ってもらうため、ウェットの糖鎖研究者にも講演いただくなど工夫し、大阪国際がんセンター研究所の原田陽一郎先生、新潟大学大学院の瀧原速仁先生、創価大学から木下聖子副所長と大学院生の荒川康一さんの4件の講演と質疑応答を行った。木下副所長より本研究所のアピールもしていただき、本ワークショップは、遺伝子やタンパク質専門のインフォマティクス研究者へ糖鎖生物学および糖鎖インフォマティクスを認知していただく機会となったと思う。また、ワークショップ等での座長経験は初めてとなり、とても緊張したが良い経験をさせていただいたことに感謝している。

3. 2022年度学会参加報告

**The 4th Australasian Glycoscience Symposium and
9th Warren Workshop for Glycoanalytics 参加報告**

藤田 晶大

2023年11月22日から25日にかけて、今回で4回目となる「Australasian Glycoscience Symposium」が開催された。第9回のWarren Workshopとの合同会議になっており、シンポジウムでは主にオーストラリアとニュージーランド、加えて、日本、アメリカ、インドなどからも主要な研究者が参加した。当時のオーストラリアはコロナ渦の出口へ向かっているというような状況で対面の会議となり、オーストラリアの東海岸にあるゴールドコーストが開催地となり、豊かな自然環境と太平洋を望む美しいビーチのもと多様な糖科学分野のテーマについて議論がされた。

本学会では Glyco@Oz としてすでに知られているオーストラリアの糖質科学学会の正式立ち上げも兼ねており、世界での糖質科学の熱気を感じる機会でもあった。

私は「Development of an efficient glycan structure search tool using a new score matrix

based on monosaccharide structures」との題目でポスターによる発表を行った。発表では単糖間の類似度行列を作成し、糖鎖比較に応用した事例を主に発表した。思いがけずコンピュータによる糖鎖構造の三次元解析で有名な Martin Frank 氏と議論ができ、今後の研究方針についての不備と可能性についてアドバイスをいただいた。彼と議論した印象深い話題は、グリコシド結合における自由度を示すグリコシド結合を比較する際には算定に用いる力場が示す安定している構造の極少数のバリエーションを扱えば十分なのではないかという点と、糖鎖研究者向けに開発するソフトウェアがユーザーにとって直感的でなければならないという点だ。今回は久しぶりの対面での発表となり、大きな触発を得ることができた大変有意義な発表となった。最終日には、もったいなくもポスター賞をいただくことになり恐縮しきりであった。



3. 2022年度学会参加報告

第95回日本生化学会大会参加報告

小倉 千佳

「第95回日本生化学会大会」が2022年11月9日～11日の3日間、「波及する生化学～生命科学の革新へ～」のテーマの下、名古屋国際会議場（愛知県名古屋市）にて開催された。2021年までは新型コロナウイルス感染症の影響で現地とオンラインを併用したハイブリット開催であったが、昨年は対面形式で開催された。門松健治先生（名古屋大学大学院医学系研究科 / 東海国立大学機構糖鎖生命コア研究所）が会頭を務められており、文部科学省の「ロードマップ2020」に採択された「ヒューマングライコームプロジェクト」に関連して、「ヒューマングライコームが展開する疾患生物学」のタイトルでシンポジウムが開催された。シンポジウムでは井ノ口仁一先生（東北医科薬科大学分子生体膜研究所）、森脇健太先生（東邦大学医学部）、北爪しのぶ先生（福島県立医科大学）、佐藤ちひろ先生（名古屋大学糖鎖生命コア研究）、古川潤一先生（名古屋大学糖鎖生命コア研究所）、久野敦先生（産業技術総合研究所細胞分子工学研究部門）といった先生方が糖鎖構造解析や糖鎖の合成異常に起因する疾患に関する講演をされており、大変興味深く拝聴した。

最終日には、来日はできなかったが2022年にノーベル賞を受賞されたCarolyn R. Bertozzi先生（Chemistry, Engineering & Medicine for Human Health Stanford University）の講演が「Therapeutic Opportunities in glycoscience」のタイトルで上映された。口頭発表やポスター発表では、“糖鎖生物学”や“脂質生物学”などといったセッションも開催され、筆者も現地に赴き「デルマタン硫酸はマウス胚性幹細胞の自己複製能に必要である」というタイトルで口頭発表およびポスター発表を行った。偶然ポスター発表の場所が共同研究させて頂いた先生の隣で、直接お会いするのは初めてであったものの様々アドバイスを頂くことができた。ポスター発表に続き口頭発表でも予想以上に多くの先生からご指摘を頂き、大変有意義な発表となった。糖鎖研究を行われている先生方と交流することができ、刺激を受け続けた3日間であった。

糖鎖に限らず幅広い分野の発表が行われ、また対面開催のメリットである、活発な議論があちこちで行われていたことが印象的であった。本年2023年の第96回日本生化学会大会は、「生き物は不思議だ！生化学は楽しい！」というテーマを掲げ、福岡で開催予定である。新型コロナウイルス感染症による制限は緩和されつつあるため今年も対面開催かと思われるが、自身の知見を深めるためにも参加できればと思っている。



名古屋国際会議場の中庭を撮影した写真

4. 2022年度コロキウム開催報告

伊藤 和義、細田 正恵、青木 英莉子

本研究所では、(1) 所員間で研究内容を共有することにより、生命科学分野と情報科学分野の融合研究の推進を図るため、また、(2) 外部講師を招いた勉強会を行うことにより、所員の糖鎖や糖鎖関連分野の知見を深めるためにコロキウム（勉強会）を開催した。2022年度はコロキウムを全10回開催し、延べ303名が参加した。前半（5月～7月）は所員の研究内容の紹介をオンライン（Zoom）で行い、後半（9月～2月）は外部講師を招いた講演を主に対面で行った。来年度も外部講師を招聘しての勉強会を行い、知識の拡充を通して研究所全体としての研究能力を高めていくことを目指していく。

【第7回コロキウム】

- ◆開催日時：5月27日（金）16：35-18：05
- ◆開催形態：オンライン開催（Zoom）
- ◆参加者数：49名

「糖鎖のマルチプルアラインメント」

細田 正恵

概要：DNA 配列やアミノ酸配列の比較や特徴抽出、分子の機能や予測にバイオインフォマティクスの基礎となるアラインメント技術が利用され応用されてきた。しかし、それらは糖鎖に適用されておらず、糖鎖情報を扱った糖鎖インフォマティクスの必要性があった。本コロキウムでは、糖鎖構造の特徴を抽出するための糖鎖マルチプルアラインメントについて紹介する。

「グラム陰性菌外膜タンパク質と膜挿入メカニズム」

青木 英莉子

概要：細菌の抗菌剤耐性は、世界の公衆衛生にとって深刻な脅威となっている。特にグラム陰性菌の薬剤耐性菌は医療に深刻な影響を及ぼしており、新たな作用機構を持つ抗菌剤の開発が必要とされている。近年、抗菌剤のターゲットとして注目されているのがBAM複合体と呼ばれるタンパク質複合体である。この複合体は、外膜タンパク質が機能するのに必要であると考えられている。本発表では、BAM複合体の膜挿入メカニズムに関する研究成果を紹介する。

【第8回コロキウム】

- ◆開催日時：6月24日（金）16：35-18：05
- ◆開催形態：オンライン開催（Zoom）
- ◆参加者数：40名

「我々の知能情報学研究の紹介：バイオロジーに関連するトピックから」

渥美 雅保

概要：我々の研究室では人工知能の研究、特に最近では深層学習に基づく知能情報処理の研究を行っています。今回はそれらの研究の中からバイオ系の方にも興味を持って聞いてもらえそうなトピックとして、海馬場所セル領域の空間認知ニューラルネットワークの進化的構築、及び糖鎖に注目した薬剤と糖タンパク質のインタラクション予測の深層学習モデルに関してお話しします。

「計算器で有機分子の形を探る」

伊藤 真人

概要：有機分子の形を実験的に求めることは必ずしも容易ではない。このため、計算器を用いて、構造式のわかっている分子の形を理論的に予想する（探る）方法が古くから研究され、実在する（まだしない）分子に応用されている（計算器化学）。ここでは、液晶になる可能性のある新規化合物の形を探る研究に協力した例を取り上げる。また、初歩的な計算器化学の方法を用いて、糖分子の形を学生がイメージできるようになればという現在進行中の試みを紹介する。

【第9回コロキウム】

- ◆開催日時：7月29日（金）16：35-18：05
- ◆開催形態：オンライン開催（Zoom）
- ◆参加者数：29名

「糖鎖構造の類似性評価について」

藤田 晶大

概要：バイオインフォマティクスにおいては配列の比較を行うことで効果的なアライメントを行い、大量の生物学的情報を解析することで発展してきた。グライコインフォマティクスにおいては、線形ではなく、木構造になる糖鎖配列に合わせたアルゴリズムの開発が先行して行われた。本コロキウムでは新たに作成した単糖間の置換行列の研究成果について紹介する。

「ショウジョウバエモデル用いたシナプスにおけるムチン型糖鎖の生理機能解析」

伊藤 和義

概要：主要なO-結合型糖鎖の1種であるムチン型糖鎖は、進化的に保存された糖鎖構造であり、上皮細胞の粘膜の保護や血球細胞の分化などに関与しているが、脳神経における生理機能はほとんど明らかにされていない。これまでに哺乳類中枢神経系シナプスのモデルであるショウジョウバエの神経筋接合部を用いて、ムチン型糖鎖の生理機能を解析してきた。本コロキウムでは、これまでの研究成果を紹介し、疾患との関連性についても取り上げたい。

【臨時コロキウム（大学院理工学研究科生命理学専攻勉強会との共催）】

◆開催日時：9月5日（月）10：00-11：00

◆開催形態：対面（E207 教室）とオンライン（Zoom）のハイブリッド開催

◆参加者数：30名

「Bioinformatic tools to dissect and simplify the informational content of the glycome」

Copenhagen Center for Glycomics, Copenhagen University, Denmark

Hiren J Joshi

概要：The complex multi-step process of glycosylation occurs in a single cell, yet current analytics generally cannot measure the output (the glycome) of a single cell. The glycome is not directly translatable from the genome as it is synthesised through the activity of a metabolic network of enzymes. We have used genetic approaches to understand the contributions of individual members of the metabolic network to the overall glycome. To enable this approach, we developed the GlycoDisplay platform of glyco-engineered cell lines¹, and the GlycoRadar bioinformatic tool², which together can provide for a simple method to dissect which glyco-genes regulate the presentation of ligands to various sialic acid receptors.

Previously, we assembled information on the contributions of glycosylation and modification enzymes to the glycome into an atlas of cellular glycosylation pathways^{3,4}, which we can use to infer glycosylation capacity from the repertoire of expressed enzymes. Here, we tested usage of single cell transcriptomics to break the single cell barrier for glycomics by estimating glycosylation capacities in individual cell types⁵.

Leveraging single cell RNA-seq atlases, we investigated how this data can be used to characterise the state of the glycosylation machinery and metabolic network in single cell. Addressing the challenge that single cell transcriptomics data presents for quantification of the expression level of metabolic network members, we developed methods to reliably extract this information. Using our atlas that comprises 214 glycosylation and modification enzymes, we predicted cellular glycosylation capacities.

We studied differential mRNA regulation of enzymes at the organ and single cell level, finding that most of the general protein and lipid oligosaccharide scaffolds are produced by enzymes exhibiting limited transcriptional regulation among cells. We predict key enzymes within different glycosylation pathways act as regulatable hotspots of the cellular glycome, with distinct expression patterns across over 200 cell types.

Available as Glycopacity (<https://glyco.me>), investigators can extract and interpret glycosylation information from their data. Cell-type deconvolution of glycosylation reveals that it is not as complex as many assume, and together with further single cell atlases or proteomics, this method sets the foundation for a new field of in-silico glycomics to help uncover cell-specific functions of glycans.

【第10回コロキウム】

◆開催日時：9月9日（金）16：35-18：05

◆開催形態：オンライン開催（Zoom）

◆参加者数：34名

「糖鎖を操る糖鎖関連遺伝子（機能やマーカーにおけるトピックスの紹介）」

(株)RCMG 代表取締役社長・創価大学糖鎖生命システム融合研究所客員研究員

安形 清彦

概要：糖鎖の合成に関わる糖鎖関連遺伝子は、タンパク質や脂質の修飾を通して細胞の表面糖鎖や様々な分子の機能を制御しています。また、疾患に伴う糖鎖関連遺伝子の発現の変化による糖鎖の変異はバイオマーカーとして有用です。

今回は我々の研究を中心に、糖鎖関連遺伝子に関わる神経系の発生やがんなどの疾患における糖鎖の役割、そしてバイオマーカーの発見について紹介します。

【第11回コロキウム】

◆開催日時：10月21日（金）16：35-18：05

◆開催形態：対面開催（E203 教室）

◆参加者数：32名

「東北メディカル・メガバンク計画における大規模ゲノム解析と糖鎖研究」

東北大学大学院情報科学研究科・教授

木下 賢吾

概要：東北メディカル・メガバンク機構（ToMMo）では、岩手医科大学と連携し、一般住民15万人の協力を得た前向きゲノムコホートの構築を行ってきた。現時点で、ベースライン調査と1度の追跡調査を完了し、現在は2度目の追跡調査を実施中である。このコホートは、日本人集団で最大規模の一般住民コホートとして、日本人のためのゲノム医療実現推進に向けての利活用が期待されている。

ゲノム解析として、現時点で約15万人、将来的には10万人規模の短鎖シーケンサによる全ゲノム解析を官民一体となって実施しているのを始めとして、血漿を用いた大規模メタボローム解析など、日本人一般住民集団のゲノム・オミックス参照パネルの構築を進めている。これらデータは、分譲や共同研究での利用が可能であり、糖鎖科学でも活用が可能なものである。本講演では、東北メディカル・メガバンク計画の狙いと、上述のようなゲノム解析の現状と今後の計画について紹介し、コントロール群のゲノムデータの公開という形でのゲノム医療の基盤構築による未来型医療への展望を述べたい。

【第12回コロキウム】

◆開催日時：11月4日（金）16：35-18：05

◆開催形態：対面開催（E203教室）

◆参加者数：24名

「糖鎖構造の不均一性（多様性）とその生物学的意義を求めて」

東北医科薬科大学 分子生体膜研究所 糖鎖構造生物学教室・教授

山口 芳樹

概要：生体分子である糖鎖の特徴の一つとして、構造の不均一性（多様性）を挙げたい。糖鎖の構造決定に、物理化学を専門としている演者は、NMR法を中心に関わってきた。様々な糖鎖の構造を調べていると、糖鎖構造群は全く無秩序ではなく、ある程度の偏り（法則性）を持っていることがわかってきた。この法則性を理解するためには、立体構造の視点が重要であると考えて研究を進めたところ、いくつか手がかりを得ることができた。まだ入り口の段階ではあるが、このような構造生物学研究を通じて糖鎖構造の多様性が生物学的機能にもたらす意義を明らかにしていきたい。本発表では、これまで構造解析を通じて得た知見について触れ、最近演者らが取り組んでいる計算化学や糖タンパク質のNMR解析について紹介したい。

【第13回コロキウム】

◆開催日時：12月9日（金）16：35-18：05

◆開催形態：対面開催（E203教室）

◆参加者数：23名

「難治性遺伝性疾患の網羅的ゲノム解析とこれからの難病ゲノム医療」

国立成育医療研究センターゲノム医療研究部・部長

要 旨

概要：網羅的ゲノム解析を活用するゲノム医療・ゲノム研究は、米国 Precision Medicine Initiative（現在100万人ゲノム計画）、英国10万人全ゲノム計画（現在100万人—500万人計画）など世界的潮流となっている。その対象は、主になんと希少疾患（わが国での希少・難病）であり、希少・難病に対する網羅的ゲノム解析は、原因解明、診断など、当該患者への恩恵ばかりでなく、ありふれた疾患の治療、生命現象の理解にも大きく貢献している。一方、現在のゲノム解析での問題点が明らかとなり、その解決も重要なテーマとなっている。

本講演では、演者も参画している、網羅的難病ゲノム解析を行うわが国の大型研究の一つ、希少・未診断疾患イニシアチブ（IRUD）について、実績などを中心に紹介する。また、現在の問題点とその解決に向けた取り組みについて述べる。これらを踏まえ、難病ゲノム医療の実現へ向けた今後について考察したい。

【第14回コロキウム】

- ◆開催日時：1月13日（金）16：35-18：05
- ◆開催形態：対面開催（E203教室）
- ◆参加者数：18名

「ガングリオシド GM3 の生物学（過去・現在・未来）」

東北医科薬科大学 薬学部分子生体膜研究所 機能病態分子学教室・特任教授

井ノ口 仁一

概要：GM3 (NeuAc α (2-3)Gal β (1-4)Glc-Cer) は、1951年糖脂質研究の草分けである山川民夫博士がウマ赤血球からヘマトシドとして同定されました。私にガングリオシド研究のきっかけを与えてくれたのは、1987年、スフィンゴ糖脂質生合成の出発物質であるグルコシルセラミドの生合成を行うグルコース転移酵素の阻害剤（D-PDMP）開発したこと、そして、1998年 GM3 合成酵素（GM3S, ST3GAL5）の遺伝子クローニングに参画したことです。

ヒト血清中に存在している GM3 にはアシル鎖構造の違いによって数十種の分子種が存在しており、メタボリックシンドローム患者の血清中では、C16, C18 などの長鎖脂肪酸 GM3 分子種が BMI30 以上の未病の時に既に減少し、一方、C22, C24 などの極長鎖脂肪酸 GM3 分子種は病態の進行に伴って漸増していることを見出しました。しかし、その病態生理学的意義は不明でした。2020年、GM3 は新規内因性 TLR4 リガンドとして炎症反応を制御していること、その生理活性がアシル鎖構造によって制御されることを報告しました。即ち、「ガングリオシド GM3 は、その分子種多様性の中に、自然免疫受容体 TLR4 などの活性化を正負両方向に制御する機能を内包し、生体恒常性を司る生理活性物質である」ことが示されました。

本研究の更なる推進により、GM3 分子種および関連スフィンゴ糖脂質が自然免疫受容体を介して生体恒常性を制御する新機構と、その破綻による疾患発症機序が解明され、スフィンゴ糖脂質の広範な医薬応用性が世界に先駆けて提示されるものと期待されます。

【第15回コロキウム】

- ◆開催日時：2月17日（金）16：35-18：05
- ◆開催形態：対面開催（E207教室）
- ◆参加者数：24名

「糖鎖科学における糖鎖構造を軸とした研究データ基盤」

公益財団法人野口研究所

山田 一作

概要：糖鎖科学の発展により、多くの研究データが生み出されています。しかし、これらの研究成果は論文などに報告されている一方で、研究データが散在し、研究者が必要なデータにたどり着くことが困難になってきています。そこで、私たちは糖鎖科学における研究データ基盤の研究開発を行っています。糖鎖科学では、糖鎖構造の表現方法が多様であり、複数のリソースに存在する糖鎖構造が同一であるかを判断することは重要です。そこで、糖鎖構造を表現するための表記方法である WURCS を開発しました。WURCS を用いることにより、糖鎖構造の比較が容易になりました。さらに、他の表現方法で表された糖鎖構造を WURCS に変換するツールや、糖鎖構造を扱うためのツールを開発しました。本コロキウムでは、WURCS を開発することで実現した糖鎖科学におけるデータ処理基盤について紹介します。

5. 共同利用・共同研究事業

2021年度共同利用・共同研究実施報告

2021年度糖鎖生命システム融合研究所として、公募による共同研究を実施したので、以下に報告する。

1. 共同研究の目的

本研究所では、糖鎖生物学と糖鎖情報学が真に融合した新しい学術分野を創出することを目的とし、生命科学の進歩に貢献したいと考えている。

糖鎖は生命システムの全てに関与する重要な生体分子であるが、その解析方法や重要性は糖鎖研究者以外の生命科学研究者には十分に理解されていない。生命科学の進歩のためには、生命科学のあらゆる分野において、ゲノムやタンパク質と同様のレベルで糖鎖を解析・理解・利用する必要がある。

そこで本研究所では、この度体制を強化するとともに、これまで蓄積してきた糖鎖生物学と糖鎖情報学のデータベース及び機器・設備を活用し、国内外の多くの研究者とともに実施する共同研究を募集した。

2. 公募する共同研究テーマ

- (1) 糖鎖遺伝子（糖転移酵素・トランスポーター等）の機能に関する研究
- (2) 発生・感染・免疫・神経等に関わる糖鎖研究
- (3) ヒト疾患に関連する糖鎖研究
- (4) 糖鎖データベースを利用する研究
- (5) 糖鎖関連データ解析を用いる研究（オミクス研究、機械学習を含む）
- (6) 糖鎖科学研究者の育成
- (7) 共同利用・共同研究拠点としての国内外機関との連携協力
- (8) その他 糖鎖に関連する研究

3. 応募概要

公募期間：2021年5月24日（月）～6月30日（水）

公募件数：10件

4. 審査・選考

2021年7月14日に拠点審査委員会を開催し、審査委員6名による厳正な選考の結果、10件採択された。

5. 拠点審査委員会

審査委員長	西原 祥子	糖鎖生命システム融合研究所 所長・教授
学内委員	榎谷内 晶	糖鎖生命システム融合研究所 教授
学内委員	篠宮 紀彦	糖鎖生命システム融合研究所 教授
学外委員	遠藤 玉夫	地方独立行政法人 東京都健康長寿医療センター 研究所シニアフェロー
学外委員	平林 淳	国立大学法人 東海国立大学機構 名古屋大学 糖鎖生命コア研究所 iGCORE 特任教授
学外委員	眞鍋 史乃	星薬科大学 薬学部 機能分子創成化学研究室 教授

5. 共同利用・共同研究事業

2021 年度 共同利用・共同研究成果報告書

研究課題名：ヒト海馬発生におけるヘパラン硫酸硫酸化パターン制御因子の機能解析

研究期間：2021年8月1日～2022年3月31日

研究代表者：平野 和己

所属：産業技術総合研究所・バイオメディカル研究部門

所内担当者：西原 祥子

研究概要：

申請者はこれまで、ヒト ES/iPS 細胞から海馬神経細胞を含む、短期間で誘導可能な「3次元海馬発生モデル（海馬スフェロイド）」を構築してきた。神経細胞の動態制御には、様々なタンパク質の関与が報告されているが、糖鎖などの翻訳後修飾の知見はまだ少なく、ヒト海馬の発生期における糖タンパク質の役割はほとんど知られていない。また申請者は、多能性幹細胞における硫酸化糖鎖、特にヘパラン硫酸（HS）の硫酸化パターンの機能を報告しており（Hirano, et al, PLoS One, 2012）、その変化が細胞運命に大きく影響を与えることを示している。本研究課題では、申請者がこれまで取り組んできた海馬スフェロイドと各種グリア細胞における HS 硫酸化パターン制御因子の役割の解明を行う。

研究課題名：O-GlcNAc による多能性幹細胞の未分化性維持機構の解明

研究期間：2021年8月1日～2022年3月31日

研究代表者：三浦 太一

所属：量子生命・医学部門放射線医学研究所 放射線規制科学研究部 組織再生治療研究グループ

所内担当者：西原 祥子

研究概要：

これまでにマウス ES 細胞において O-結合型 N-アセチルグルコサミン（O-GlcNAc）が分化を促進するシグナルを抑制し、結果的に分化を抑制することを報告したが、未分化性維持に関わるシグナル制御については不明であった。本研究は、O-GlcNAc による未分化性維持機構をシグナルの観点から明らかにすることを目的とする。2021年度では、(1) マウス ES 細胞において O-GlcNAc が活性化に必須な未分化性維持シグナルを同定し、(2) その同定した未分化性維持シグナルにおける O-GlcNAc の機能の一端を明らかにした。今後は、同定したシグナルにおける O-GlcNAc の機能を詳細に解析するとともに、O-GlcNAc 修飾を有するシグナル構成因子を同定する。

研究課題名 : Development of bioinformatic tools to illustrate glycan-based phylogenetic trees

研究期間 : 2021年8月1日～2022年3月31日

研究代表者 : Kazuhiro Aoki

所属 : University of Georgia

所内担当者 : 木下 聖子

研究概要 :

In order to build non-human glycan library, Dr. Aoki's laboratory analyzed N-glycans from sera of a set of teleost and non-teleost fishes. He applied multidimensional glycomics approach to illustrate the structures of N-glycomes form sera of arctic char, atlantic salmon, channel catfish, atlantic sturgeon and shortnose sturgeon. The structures of fish sera N-glycomes were fully characterized by CID-triggered MSn fragmentation, exoglycosidases and insource fragmentation method. The MS glycomics data has been deposited into GlycoPOST (<https://glycopost.glycosmos.org/>), thus the data is publicly available through the website (accession # GPST000210). Dr. Aoki has created the N-glycan structures by using GlycoWorkBench software. The gws file containing N-glycan structures was converted into GlycoCT format. In collaboration with Dr. Rene Ranzinger at the CCRC, UGA, we plan to create a tool that enable us to automatically deposit the N-glycan data of GlycoCT file into GlyTouCan. In parallel, Dr. Aoki-Kinoshita will develop fish N-glycan library using gws file.

研究課題名 : Human N-glycome Tissue Atlas

研究期間 : 2021年8月1日～2022年3月31日

研究代表者 : Richard Drake

所属 : Department of Cell and Molecular Pharmacology, Medical University of South Carolina

所内担当者 : 木下 聖子

研究概要 :

The N-linked glycome of a normal kidney tissue was defined using matrix assisted laser desorption ionization imaging mass spectrometry (MALDI-IMS) to identify peptide N-glycosidase released N-glycans linked spatially and histochemically to pathology features. This study was based on previously published studies in kidney cancer and normal tissues (Drake RR, et al. (2020) J Mass Spectrom.,55 (4): e4490). Using the glycan images created for a normal kidney tissue from this study, a Web-based searchable glycan tissue Atlas framework was developed based on the existing GlycomeAtlas and LM-GlycomeAtlas infrastructure currently available in GlyCosmos. A prototype of this tool, called IMS-GlycomeAtlas, was created and will serve as a basis for additional data that can allow users to browse, search and compare glycans from within glycomics imaging data. Glycan structures identified in the kidney and previously in pancreas tissue were assigned GlyTouCan ID numbers.

研究課題名：Incorporating nucleotide sugar donor information into GlycoSIM: a resource for the glycobiology community

研究期間：2021年8月1日～2022年3月31日

研究代表者：Cleo Kontoravdi

所属：Department of Chemical Engineering, Imperial College London

所内担当者：木下 聖子

研究概要：

The aim of the research collaboration is to enhance GlycoSim, the online glycosylation simulation tool developed by Professor Aoki-Kinoshita and her team, with the feature of substrate transport. GlycoSim forms part of a set of online glycoinformatics resources, RINGS, hosted by GaLSIC that aim to enable experimental and computational researchers to visualize, analyse and interpret glycomic data, as well as simulating glycosylation pathways. Currently, GlycoSim makes predictions based on a given set of enzymes (and their specificities) and input glycans. The goal of the first phase of the collaboration was to integrate the transport of nucleotide sugar donors (NSDs), the co-substrates of glycosylation, which are metabolically synthesized in the cytosol, to be able to account changes in metabolism in the forward prediction of the glycomic profile. Briefly, we have now transferred our preexisting dynamic model of IgG Fc N-glycosylation to Python and are in the process of integrating it into GlycoSim.

研究課題名：Development and Analysis of Glycan Metabolic Mapping Tools

研究期間：2021年8月1日～2022年3月31日

研究代表者：藤田 盛久

所属：江南大学・生物工程学院

所内担当者：木下 聖子

研究概要：

現在、糖鎖の機能を知り、構造を制御することが重要な課題となっているが、糖鎖構造の複雑性や不均一性のため、構造・機能解析が非常に難しい。目的の細胞が合成しうる糖鎖や目的のタンパク質上の糖鎖構造を遺伝子発現情報から予測することができれば、糖鎖構造解析の一助となるのみでなく、細胞の性質や機能の理解、医薬タンパク質等の組換え糖タンパク質の生産においても有用な情報である。本申請では、昨年引き続き、糖鎖生命システム融合研究所の木下聖子教授と共同研究を行い、糖鎖代謝経路の可視化、糖鎖構造予測に向けた基盤構築を行った。今年度は、マウスの遺伝子発現情報を可視化する GlycoMaple の開発に取り組むとともに、遺伝子発現量から糖鎖構造を予測できるツール作成に向け、基盤的な開発を進めた。

研究課題名：特定環境中で利用される糖鎖関連遺伝子の役割の探索

研究期間：2021年8月1日～2022年3月31日

研究代表者：奥田 修二郎

所属：新潟大学医学部メディカル AI センター

所内担当者：木下 聖子

研究概要：

次世代シーケンサーを用いることで、環境中の培養が困難な微生物叢のゲノム DNA 全体を対象としたメタゲノム解析が近年増加している。しかし、その DNA 配列の機能や生物学的な意味を見出すためのアノテーション技術は、シーケンス技術に比べると進歩が遅れている。そこで、我々は、環境メタゲノムデータから糖鎖関連遺伝子を同定・分類・評価するスキームを構築してきた。データベースに登録されている糖鎖関連遺伝子配列を参照とし相同性指標を最適化することで、メタゲノム配列から糖鎖関連遺伝子を高精度に推定することができる。本課題では、実際の環境微生物叢メタゲノムデータへ我々の手法を適用し、土壌や海洋等の特定の環境中の微生物叢が持つ糖鎖関連遺伝子の機能を推定し、その環境中での糖鎖利用の実態に迫る事を目的とする。

我々は、環境メタゲノムから糖鎖関連遺伝子を同定・分類・評価するスキームを構築してきた。我々が開発した手法では、CAZy (<http://www.cazy.org>) や dbCAN (<http://bcb.unl.edu/dbCAN2/>) のような糖鎖関連遺伝子が登録されているデータベースからの配列をリファレンスとして用い、相同性の Identity とアライメント長を最適化することで、メタゲノム配列から糖鎖関連遺伝子を高精度に推定することができる。本手法では、理論的には、糖鎖関連遺伝子を陽性率が 90% 以上、偽陽性が 10% 以下の精度で同定することが可能で、実際の環境微生物叢データへの適用で、環境中の微生物が利用する糖鎖関連遺伝子の機能的分布が環境に適応するようになっていることを発見した (Takahara H et al. BMC bioinformatics 2021; 22: 505)。特定の環境としてヒト腸内環境をターゲットとしてメタゲノムデータから本手法において得られた糖鎖関連遺伝子について、GlyCosmos 内で開発されている様々な糖鎖関連データに紐付けることで、その特定環境の糖鎖関連情報を集約し、環境中での糖鎖がどのように利用されているかを推測する。本年度は、この GlyCosmos データベース内の糖鎖遺伝子データとの連携のために必要な情報の整理やその処理のためのプログラム開発を実施した。

研究課題名：糖鎖構造のアライメントによる共通部分構造の明確化

研究期間：2021年8月1日～2022年3月31日

研究代表者：山田 一作

所属：公益財団法人野口研究所・研究部

所内担当者：細田 正恵

研究概要：

糖鎖は様々な生命現象に関与しているが、分岐やグリコシド結合の違いやグライコフォームとして存在することなど構造が複雑である。本研究では、ユーザーが糖鎖構造の特徴認識を容易とするために、糖鎖構造のアライメントツールである MCAW を利用し可視化したデータをデータベースのエントリーページに追加し、ユーザーに優しいシステムとすることを目的としている。

本年度はデータベースに含まれる糖鎖構造データおよびその糖鎖存在比を取得し、MCAW ソフトウェアで利用可能な形式へと変換するツールの開発を実施した。また、糖鎖構造として線形文字列表記法 WURCS を用いて糖鎖科学ポータルサイト GlyCosmos および国際糖鎖構造リポジトリ GlyTouCan のデータを取得できるツールの開発も実施した。

研究課題名：動物インフルエンザウイルスのレセプター結合特異性に関する研究

研究期間：2021年8月1日～2022年3月31日

研究代表者：迫田 義博

所属：北海道大学 大学院獣医学研究院

所内担当者：高瀬 明

研究概要：

A 型インフルエンザウイルス (IAV) に対するレセプターは糖鎖分子であり、末端から、シアル酸 (SA)、ガラクトース (Gal)、N-アセチルグルコサミン (GlcNAc) が繋がった構造をしている。ヒト IAV は、SA が Gal に α 2,6 結合したものを、鳥 IAV は、 α 2,3 結合したものを認識する。しかし、SA と Gal の結合様式だけでは、IAV のレセプター結合特異性と宿主域との関連を明快に説明できない。近年、GlcNAc の硫酸基修飾やフコース分岐、また、ポリラクトサミン構造も IAV の結合性に影響を及ぼすことが分かってきている。本研究では、SA と Gal の結合様式以外のどのような糖鎖構造が動物 IAV のレセプター結合特異性と宿主域の決定に関わるかを明らかにする。

研究課題名：糖転移酵素欠損マウスを用いたフコシル化糖鎖の発現解析

研究期間：2021年8月1日～2022年3月31日

研究代表者：川島 博人

所属：千葉大学・大学院薬学研究院

所内担当者：梶谷内 晶

研究概要：

フコシル化糖鎖抗原の一種である sialyl Lewis X は、白血球や一部のがん細胞に発現し、これらの細胞の体内動態に重要な働きをすることが知られているが、その他の組織における発現分布や機能については不明な点が多い。我々は独自開発した抗 sialyl Lewis X 抗体を用いた免疫染色により、マウス卵管において同糖鎖抗原が発現することを見出した（未発表データ）。本共同研究では、マウス卵管において sialyl Lewis X の生合成に関わる糖転移酵素を同定することを目的とする。本年度は、マウス卵管におけるフコース転移酵素の発現を解析し、特定のフコース転移酵素が発現することを確認するとともに、同酵素欠損マウス（KOマウス）の飼育を開始した。今後、同マウスにおける sialyl Lewis X 糖鎖抗原の発現を解析する予定である。

6. 2022 年度業績一覧

【論文】

融合研究分野

1. Akune Y, Arpinar S, Silva LM, Palma AS, Tajadura-Ortega V, Aoki-Kinoshita KF, Ranzinger R, Liu Y, Feizi T. CarbArrayART: a new software tool for carbohydrate microarray data storage, processing, presentation, and reporting. *Glycobiology*. 2022 Jun 13; 32(7): 552-555. doi: 10.1093/glycob/cwac018. PMID: 35352122; PMCID: PMC9191619.
2. Aoki-Kinoshita KF. Functions of Glycosylation and Related Web Resources for Its Prediction. *Methods in molecular biology (Clifton, N.J.)*. 2022; 2499: 135-144. doi: 10.1007/978-1-0716-2317-6_6. PMID: 35696078.
3. Bagdonaite I, Malaker SA, Polasky DA, Riley NM, Schjoldager K, Vakhrushev SY, Halim A, Aoki-Kinoshita KF, Nesvizhskii AI, Bertozzi CR, Wandall HH, Parker BL, Thaysen-Andersen M, Scott NE. Glycoproteomics. *Nat Rev Methods Primers*. 2022; 2: 1-29. PMID: 35696078.
4. Fujita A, Aoki-Kinoshita KF. Development of a novel monosaccharide substitution matrix for improved comparison of glycan structures. *Carbohydrate research*. 2022 Jan; 511: 108496. doi: 10.1016/j.carres.2021.108496. PMID: 35030433.
5. Hosoda M, Aoki K, Guerardel Y, Yamada I, Aoki-Kinoshita KF. Meeting report on the international symposium on microbial Glycoconjugates and the GlySpace alliance: from micro- to macroglycoscience (MiGGA symposium). *Glycobiology*. 2022 Nov 22; 32(12): 1066-1067. doi: 10.1093/glycob/cwac062. PMID: 36103332.
6. Kouka T, Akase S, Sogabe I, Jin C, Karlsson NG, Aoki-Kinoshita KF. Computational Modeling of O-Linked Glycan Biosynthesis in CHO Cells. *Molecules (Basel, Switzerland)*. 2022 Mar 8; 27(6): 1766. doi: 10.3390/molecules27061766. PMID: 35335136; PMCID: PMC8950484.
7. Lisacek F, Tiemeyer M, Mazumder R, Aoki-Kinoshita KF. Worldwide Glycoscience Informatics Infrastructure: The GlySpace Alliance. *JACS Au*. 2022 Dec 2; 3(1): 4-12. doi: 10.1021/jacsau.2c00477. PMID: 36711080; PMCID: PMC9875223.
8. Mormille LH, Broni-Bediako C, Atsumi M. Regularizing Self-attention on Vision Transformers with 2D Spatial Distance Loss. *Artificial Life and Robotics*. 2022; 27(3): 586-593.
9. Yagi H, Amagasa E, Shiota M, Yamada I, Aoki-Kinoshita KF, Kato K. GALAXY ver3: updated web application for glycosylation profiling based on 3D HPLC map. *Glycobiology*. 2022 Jul 13; 32(8): 646-650. doi: 10.1093/glycob/cwac025. PMID: 35452093.
10. 細田正恵, 木下聖子, 藤田盛久. 糖鎖遺伝子発現情報からの糖鎖構造推定ツール GlycoMaple の開発. *Journal of Japanese Biochemical Society*. 2022; 94(4): 623-628.

生命科学分野

1. Abo H, Kume M, Pecori F, Miura T, Matsumoto N, Nishihara S, Yamamoto K. Disaccharide-tag for highly sensitive identification of O-GlcNAc-modified proteins in mammalian cells. *PLoS One*. 2022 May 23; 17(5):

- e0267804. doi: 10.1371/journal.pone.0267804. PMID: 35604954; PMCID: PMC9126400.
2. Abdullah A, Hayashi Y, Morimura N, Kumar A, Ikenaka K, Togayachi A, Narimatsu H, Hitoshi S. Fut9 Deficiency Causes Abnormal Neural Development in the Mouse Cerebral Cortex and Retina. *Neurochem Res.* 2022 Sep; 47(9): 2793-2804. doi: 10.1007/s11064-022-03651-8. PMID: 35753011.
 3. Kobayashi D, Hiono T, Ichii O, Nishihara S, Takase-Yoden S, Yamamoto K, Kawashima H, Isoda N, Sakoda Y. Turkeys possess diverse Sia a 2-3Gal glycans that facilitate their dual susceptibility to avian influenza viruses isolated from ducks and chickens. *Virus Res.* 2022 Jul 2; 315: 198771. doi: 10.1016/j.virusres.2022.198771. PMID: 35429616.
 4. Honda T, Kawasaki N, Yanagihara R, Tamura R, Murakami K, Ichimiya T, Matsumoto N, Nishihara S, Yamamoto K. Involvement of cochlin binding to sulfated heparan sulfate/heparin in the pathophysiology of autosomal dominant late-onset hearing loss (DFNA9). *PLoS One.* 2022 Jul 28; 17(7): e0268485. doi: 10.1371/journal.pone.0268485. PMID: 35901072; PMCID: PMC9333281.
 5. Ishijima T, Nakajima K. Changes of signaling molecules in the axotomized rat facial nucleus. *J Chem Neuroanat.* 2022 Dec; 126: 102179 (12 pages). doi: 10.1016/j.jchemneu.2022.102179. PMID: 36341893.
 6. Nakajima K, Ishijima T. Events Occurring in the Axotomized Facial Nucleus. *Cells.* 2022 Jun 29; 11(13): 2068 (30 pages). doi: 10.3390/cells11132068. PMID: 35805151; PMCID: PMC9266054.
 7. Nakanishi M, Nemoto M, Kawai HD. Cortical nicotinic enhancement of tone-evoked heightened activities and subcortical nicotinic enlargement of activated areas in mouse auditory cortex. *Neuroscience Research.* 2022 Aug; 181: 55-65. doi: 10.1016/j.neures.2022.04.001. PMID: 35381300.
 8. Yap PW, Osman F, Yeap GY, Nakamura Y, Kaneko K, Shimizu A, Ito MM. Non-linear disulphide-centred S-shaped oligomers with inner and outer spacers connected by aromatic azo moieties. *Liquid Crystals.* 2023; 50(3): 379-392. <https://doi.org/10.1080/02678292.2022.2127161>.
 9. Murakami K, Tamura R, Ikehara S, Ota H, Ichimiya T, Matsumoto N, Matsubara H, Nishihara S, Ikehara Y, Yamamoto K. Construction of mouse cochlin mutants with different GAG-binding specificities and their use for immunohistochemistry. *Biochem J.* 2023 Jan 13; 480(1): 41-56. doi: 10.1042/BCJ20220339. PMID: 36511224; PMCID: PMC9987951.
 10. Hanamatsu H, Makino S, Ohara M, Suda G, Yokota I, Nishihara S, Sakamoto N, Furukawa JI. Simultaneous determination of heparan sulfate, chondroitin/dermatan sulfates, and hyaluronan glycosaminoglycan disaccharides by high-performance liquid chromatography using a reverse-phase column with adamantyl groups. *J Chromatogr A.* 2023 Jan 25; 1689: 463748. doi: 10.1016/j.chroma.2022.463748. PMID: 36586283.
 11. Kuwata T, Sato D, Yanagida Y, Aoki E, Fujiwara K, Yoshimura H, Ikeguchi M. Morphological difference of *Escherichia coli* non-heme ferritin iron cores reconstituted in the presence and absence of inorganic phosphate. *J Biol Inorg Chem.* 2022 Sep; 27(6): 583-594. doi: 10.1007/s00775-022-01952-5. PMID: 35986810.
 12. Salwadi NFL, Ooi CC, Yeap GY, Suah FBM, Cherin S, Ito MM, Kikuchi K, Fukaya R, Kaneko K, Shimizu A. Synthesis and molecular structure of V-shaped liquid crystalline compounds: Spectroscopic, mesomorphic, DFT investigations, electrochemical and fluorescence studies. *Journal of Molecular Structure.* 2023; 1283: 135304. <https://doi.org/10.1016/j.molstruc.2023.135304>.

情報科学分野

1. Miyashita M, Shinomiya N, Kasamatsu D, Ishigaki G. Maximizing External Action with Information Provision over Multiple Rounds in Online Social Networks. *IEICE Transactions on Information and Systems*. 2023 May (Accepted, To be published); E106-D(5): 847-855.
2. Mormille LH, Broni-Bediako C, Atsumi M. Introducing Inductive Bias on Vision Transformers through Gram Matrix Similarity based Regularization. *Artificial Life and Robotics*. 2023; 28(1): 106-116.
3. Nagatsuka K, Broni-Bediako C, Atsumi M. Length-Based Curriculum Learning for Efficient Pre-training of Language Models. *New Generation Computing*. 2023 (to appear); 41(1).
4. Takai K, Tamura Y, Shinomiya N. A Method for Reducing the Instability of Negawatts Considering Changes in the Behavior of Consumers. *Energies* 16. 2023; 3: 1072. doi: 10.3390/en16031072. (IF:3.252, CiteScore:5.0)
5. 坂部創一, 山崎秀夫. 新型うつ傾向とネット依存・デジタル認知症傾向との関連の縦断分析. *環境情報科学学術研究論文集*. 36: 167-172.

【著書】

融合研究分野

1. Aoki-Kinoshita KF, Campbell MP, Lisacek F, Neelamegham S, York WS, Packer NH. *Glycoinformatics. Essentials of Glycobiology* [Internet]. 4th edition, 2022.
2. Aoki-Kinoshita KF. Functions of Glycosylation Glycosylations and Related Web Resources for Its Prediction. In *Computational Methods for Predicting Post-Translational Modification Sites*. New York, NY: Springer US. pp. 135-144, 2022.
3. Terrapon N, Henrissat B, Aoki-Kinoshita KF, Surolia A, Stanley P. A Genomic View of Glycobiology. *Essentials of Glycobiology* [Internet]. 4th edition, 2022.
4. 藤田晶大, 細田正恵, 木下フローラ聖子. GlyCosmos — 糖鎖関連情報のアクセスと活用. *バイオ DB とウェブツール ラボで使える最新70選: 知る・学ぶ・使う. バイオDX時代の羅針盤 (小野浩雅/編) 実験医学増刊*. 40(17): 212-214, 2022.
5. 細田正恵, 小野多美子, 木下聖子. グライコインフォマティクス (糖鎖インフォマティクス). *医学のあゆみ」バイオインフォマティクスの世界*. 医歯薬出版株式会社. 281(4): 349-355, 2022.
6. Aoki-Kinoshita KF. *Glycan Bioinformatics: Informatics Methods for Understanding Glycan Function*. In *Encyclopedia of Cell Biology*. Second Edition, 2023.

生命科学分野

1. Pecori F, Hanamatsu H, Furukawa JI, Nishihara S. Comprehensive and comparative structural glycome analysis in mouse epiblast-like cells. *Methods Mol Biol*. 2490: 179-193, 2022. doi: 10.1007/978-1-0716-2281-0_13. PMID: 35486246
2. 辰巳敬, 伊藤真人, 尾池秀章, 工藤一秋, 山崎友紀, 渡辺巖, 新井利典, 石田純一, 庄司憲仁, 中込真, 兵藤友紀, 水村弘良, 米山裕. *化学基礎 教授資料*. 数研出版. 2022年4月.
3. 辰巳敬, 伊藤真人, 尾池秀章, 工藤一秋, 窪田好浩, 小林憲正, 新名主輝男, 山崎友紀, 渡辺巖, 新井

利典, 石田純一, 庄司憲仁, 中込真, 兵藤友紀, 水村弘良, 米山裕. 化学. 数研出版. 2023年1月.

4. 辰巳敬, 伊藤真人, 尾池秀章, 工藤一秋, 窪田好浩, 小林憲正, 新名主輝男, 山崎友紀, 渡辺巖, 新井利典, 石田純一, 庄司憲仁, 中込真, 兵藤友紀, 水村弘良, 米山裕. 新編 化学. 数研出版. 2023年1月.
5. 西原寛, 中田宗隆 (編著), 一本松雅道, 伊藤真人, 小木知子, 黒田智明, 小林憲正, 西田昌司, 西原祥子, 堀井明, 薬袋義孝, 山口雅彦. 教養の化学 生命・環境・エネルギー. 東京化学同人. 2023年3月.

【学会発表 (国外)】

融合研究分野

1. Nishihara S. Biological roles of glycans in stem cells. The 30th International carbohydrate symposium. (招待講演). July 10-15, 2022. Online, Brazil.
2. Aoki-Kinoshita KF. Expansion of the GlyCosmos Portal with disease and microbial data. Society for Glycobiology Annual Meeting. (招待講演). Nov. 17, 2022. online.
3. Aoki-Kinoshita KF. Using inference on Semantic Web data to enrich the data in GlyCosmos. 4th AGS Meeting & 9th Warren Workshop. (招待講演). Nov. 25, 2022. Gold Coast, Australia.
4. Fujita A, Aoki-Kinoshita K. Development of an efficient glycan structure search tool using a new score matrix based on monosaccharide structures. (poster). The 4th Australasian Glycoscience Symposium and 9th Warren Workshop for Glycoanalytics. Abstracts, pp55-56. November 2022. Gold Coast, Australia.
5. Hosoda M, Aoki-Kinoshita K. Analysis of glycans recognized by lectins using the MCAW multiple glycan alignment tool and experimental data of lectin-glycan interactions. (poster). the 4th Australasian Glycoscience Symposium and 9th Warren Workshop for Glycoanalytics. Abstracts, pp55. November 2022. Gold Coast, Australia.
6. Aoki-Kinoshita KF. Informatic infrastructure for the glycosciences to enhance computational life sciences. HUPO 2022. (招待講演). Dec. 7, 2022. Cancun, Mexico.
7. Shinkawa E, Nagatsuka K, Murata Y, Ono T, Hosoda M, Aoki-Kinoshita KF, Atsumi M. Prediction and Analysis of Drug-Glycoprotein Interactions with Mutual Attention Neural Networks. Proc. 2022 Joint 12th International Conference on Soft Computing and Intelligent Systems and 23rd International Symposium on Advanced Intelligent Systems. F-2-B-1. 2022.
8. Fukazawa R, Ono T, Aoki-Kinoshita KF. Integration of glycan-related disease information and ECM protein-GAG interaction data into the GlyCosmos Portal. American Society for Biochemistry and Molecular Biology Annual Meeting. (招待講演). March 25-28, 2023. Seattle, WA, USA.

生命科学分野

1. Ogura C, Hirano K, Mizumoto S, Yamada S, Nishihara S. The roles of dermatan sulphate in stem cells. The 20th ISSCR 2022 Annual Meeting. June 15-18, 2022. Hybrid. San Francisco, United Stat.
2. Yap PW, Osman F, Yeap GY, Nakamura Y, Kaneko K, Shimizu A, Ito MM. Non-Linear Disulphide-Centered S-Shaped Oligomers: Synthesis and Mesomorphic Properties. 8th International Conference for Young Chemists. Abstracts, p. 81. October 2022.
3. Ismail SN, Yeap GY, Kaneko K, Shimizu A, Ito MM. Synthesis and Mesomorphic Properties of Bent

Liquid Crystals Containing Triazole Core with Terminal Flexible Alkyl Chain and Laterally Ethoxy Group. 8th International Conference for Young Chemists. Abstracts, p. 89. October 2022.

4. Nishihara S. Glycosylation regulates pluripotent stem cell status and signaling. Glycobiology Gordon Research Conference. (招待講演). March 12-17, 2023. Ventura, United States.

情報科学分野

1. Yamazaki H, Sakabe S, Qing X, Danbara M, Yamazaki H, Barley L. Fractionalized model of the primary prevention in preventive medicine from a light of health promotion activities, Poster No. 0430. The Society for Epidemiologic Research 55th Annual Meeting. June 15, 2022. Chicago, IL, USA.
2. Yamazaki H, Sakabe S, Qing X, Danbara M, Yamazaki H, Barley L. Screening test of health state for the young-adults at risk in susceptibility phase based on the natural history of diseases, Poster No. 0882. The Society for Epidemiologic Research 55th Annual Meeting. June 16, 2022. Chicago, IL, USA.
3. Kusatake E, Shinomiya N. Optimization Methods to Improve Efficiency and Fairness in Peer-to-Peer Energy Trading. 37th International Technical Conference on Circuits/Systems, Computers and Communications (ITC-CSCC). pp. 1-4, Jul. 2022. Thailand. doi: 10.1109/ITC-CSCC55581.2022.9894880.
4. Shimizu D, Shinomiya N. An approximate approach to the Unsplittable flow Edge-Load factor Balancing problem with the Lagrangian relaxation. IEEE 11th Global Conference on Consumer Electronics (GCCE). Oct. 2022. Japan. doi: 10.1109/GCCE56475.2022.10014126.
5. Unemi T. Individual-based Epidemic Simulator and its Visualization as Generative Art. The 25th Generative Art Conference. pp. 276-280. December 12-14, 2022. Rome, Italy.
6. Shimizu D, Shinomiya N. A load balancing method using load factor on unsplittable flow edges in information and communication networks. International Conference on Computing, Networking and Communications (ICNC). pp. 694-697. Feb. 2023. USA.
7. Mormille LH, Broni-Bediako C, Atsumi M. Introducing Inductive Bias on Vision Transformers through Gram Matrix Similarity based Regularization. Proc. AROB (The 28th International Symposium on Artificial Life and Robotics) -ISBC (The 8th International Symposium on BioComplexity) -SWARM (The 6th International Symposium on Swarm Behavior and Bio-Inspired Robotics) 2023. GS24-4. 2023.

【学会発表 (国内)】

融合研究分野

1. Aoki-Kinoshita KF. Integration of data surrounding sialic acids through the GlyCosmos Portal. Sialoglyco2022. (招待講演). Sept. 7, 2022. Nagoya.
2. 木下聖子. ライフサイエンスに貢献するための糖鎖関連オミクスデータの統合. 第11回生命医薬情報学連合大会 (IIBMP2022). (口頭発表). 2022年9月14日. 大阪府.
3. 藤田晶大, 木下聖子. Development of monosaccharide substitutions for glycan comparison. 2022年日本バイオインフォマティクス学会年会・第11回生命医薬情報学連合大会. (ポスター). 2022年9月. 大阪. 要旨集. P-96: online.
4. 藤田晶大, 木下聖子. 単糖置換行列を用いた糖鎖比較法 第41回日本糖質学会年会. (ポスター). 2022

年9月. 大阪府. 要旨集. P-151: p208.

5. 細田正恵. 医療から環境まで広がる糖鎖の世界へ. 2022年日本バイオインフォマティクス学会年会・第11回生命医薬情報学連合大会(IIBMP2022). (ワークショップ). 2022年9月. 大阪府.
6. 細田正恵, 木下聖子. 糖鎖アラインメントツールを用いたCFGとLfDBにおけるレクチン認識糖鎖部位の比較. 第41回日本糖質学会年会. (ポスター). 2022年9月. 大阪府. 要旨集. P-103: p184.
7. 高橋悠志, 奥田修二郎, 塩田正明, 木下聖子. UniCarb-DR: MIRAGE ベースのグライコミクス MS/MS スペクトルデータリポジトリ. (ポスター発表). トーゴの日シンポジウム. 2022年10月5日. オンライン.
8. 青木英莉子, 真鍋法義, 大野詩歩, 青木大芽, 古川潤一, 梅谷内晶, 木下聖子, 井ノ口仁一, 黒澤健司, 要匡, 山口芳樹, 西原祥子. X連鎖性劣性末節骨短縮型点状軟骨異形成症の予測と診断: コンピューター解析と新規ミスセンス変異の同定. 第45回日本分子生物学会年会. 2022年11月30日~12月2日(ワークショップ). 千葉県.
9. 要匡, 太田隼人, 柳久美子, Pecori F, 花松久寿, 古川潤一, 山口芳樹, 上原朋子, 井ノ口仁一, 木下聖子, 梅谷内晶, 佐藤万仁, 西原祥子. Genes to diagnosis and therapy in glycogenomics disorders: ヒト糖鎖関連希少疾患 GDP- フコース輸送体欠損症を例として. 第45回日本分子生物学会年会. 2022年11月30日~12月2日(ワークショップ). 千葉県.
10. 新川栄二, 永塚光一, 村田祐樹, 小野多美子, 細田正恵, 木下聖子, 渥美雅保. 事前学習言語モデルを用いた糖鎖エンコーディングに基づく糖タンパク質と薬剤のインタラクション予測. 人工知能学会第36回全国大会論文集. 4p. 2022年.
11. 新川栄二, 永塚光一, 村田祐樹, 小野多美子, 細田正恵, 木下聖子, 渥美雅保. 糖鎖構造媒介相互アテンションニューラルネットワークによる糖タンパク質と薬剤間のインタラクション解析. 情報処理学会第85回全国大会論文集. 6ZG-07, 第4分冊: pp. 545-546. 2023年.

生命科学分野

1. 青木英莉子, 藤原和夫, 池口雅道. インフルエンザ菌由来アドヘシン膜貫通ドメインはBamAによってナノディスクヘアセンブリされる. 第22回日本蛋白質科学会年会. 2022年6月. 茨城県.
2. 桑田巧, 藤原和夫, 池口雅道. 大腸菌フェリチンの鉄酸化・ミネラル化に及ぼす無機リン酸の影響. 第22回日本蛋白質科学会年会. 2022年6月. 茨城県.
3. 郷田秀一郎, 上村亮介, 古賀萌子, 外山諒, 海野英昭, 畠山智充. サング由来レクチンの赤血球に対する活性の制御. 日本蛋白質科学会. 2022年6月. 茨城県.
4. 柳田侑樹, 吉田清美, 藤原和夫, 池口雅道. 環状構造によるヘリックス形成促進機構. 第22回日本蛋白質科学会年会. 2022年6月. 茨城県.
5. Ishijima T, Nakajima K. Changes of c-Jun/c-Fos and CREB/ATF2 proteins after rat facial nerve axotomy (ポスターセッション). 第45回日本神経科学大会. 2022年7月1日. 沖縄県. 2P-101, 11:00-12:00.
6. Nakajima K, Ishijima T. Involvement of NF κ B in the induction of inflammatory cytokines in microglia (ポスターセッション). 第45回日本神経科学大会. 2022年7月1日. 沖縄県. 2P-066, 11:00-12:00.
7. 井上英和, 高瀬明. 細胞表面プロテオグリカンである Syndecan はマウス白血病ウイルスの cell-free

感染または cell-to-cell 感染のどちらを促進するか？. 日本レトロウイルス研究会 (SRC) 夏季セミナー, 2022年7月14～15日. オンライン開催 (主催: 獨協医科大学).

8. 是枝良, 高瀬明. マウス白血病ウイルス全長 mRNA のポリソーム形成を促進するシスエレメントの同定. 日本レトロウイルス研究会 (SRC) 夏季セミナー. 2022年7月14～15日. オンライン開催 (主催: 獨協医科大学).
9. Takase-Yoden S, Ichimiya T, Okamatsu M, Kinoshita T, Kobayashi D, Ichii O, Yamamoto N, Sakoda Y, Kida H, Kawashima H, Yamamoto K, Nishihara S. Receptor structures that contribute to the propagation of human H1N1 influenza A viruses in embryonated chicken eggs. The 12th International Conference on Sialoglycoscience 2022, Hybrid. September 5-8, 2022. Nagoya.
10. 西原祥子. Psme3 の部位特異的な O-GlcNAc 修飾は、P-body の恒常性の障害を介してマウス ES 細胞の多能性維持に関与する. 第60回日本生物物理学会年会. 2022年9月28日～30日 (シンポジウム). 北海道.
11. 西原祥子, ペーコリ・フェデリーコ, 秋元義弘, 花松久寿, 古川潤一, 小倉千佳. ナイーブなマウス ES 細胞における糖鎖の機能: T 抗原とガレクチンによる制御. 第41回日本糖質学会年会. 2022年9月29日～10月1日 (口頭発表). 大阪府.
12. 青木英莉子, 藤原和夫, 池口雅道. インフルエンザ菌アドヘシンの膜貫通ドメインのナノディスクへの挿入における BamA の役割. 第60回日本生物物理学会年会. 2022年9月. 北海道.
13. 井上秀男, 湯川翔太, 佐藤孝一, 郷田秀一郎. 峰温泉大噴湯公園熱水環境から *Thermus thermophilus* を宿主とするファージの探索. 日本温泉科学会第75回大会. 2022年9月. 大分県.
14. 桑田巧, 藤原和夫, 池口雅道. 大腸菌フェリチンの鉄酸化とミネラル化に与えるリン酸の効果. 第60回日本生物物理学会年会. 2022年9月. 北海道.
15. 郷田秀一郎, 福本佳右, 山脇佑太, 海野英昭, 畠山智充. Truncated mutant of the hemolytic lectin CEL-III revealed the interaction between protomer in hemolytic oligomer. 日本生物物理学会. 2022年9月. 北海道.
16. 細井瑠之亮, 郷田秀一郎. 熱海七湯熱水環境からの *Thermus thermophilus* を宿主とするファージの探索. 日本温泉科学会第75回大会. 2022年9月. 大分県.
17. Ishijima T, Nakajima K. Changes of mitogen-activated protein kinases (MAPKs) in the axotomized rat facial nucleus (ポスターセッション). 第95回日本生化学会大会. 2022年11月9日. 愛知県. 1P-195, 15:00-15:45.
18. 小倉千佳, 西原祥子. デルマタン硫酸はマウス胚性幹細胞の自己複製能に必要である. 第95回日本生化学会大会. 2022年11月9日～11日 (口頭発表). 愛知県.
19. 井上英和, 林康彦, 田中淳, 高瀬明. 細胞表面プロテオグリカンである Syndecan はマウス白血病ウイルスの感染を促進する. 第69回日本ウイルス学会学術集会. 2022年11月13～15日. 長崎県.
20. 是枝良, 鳥井幸恵, 高瀬明. マウス白血病ウイルス全長 mRNA のポリソーム形成を促進するシスエレメントは gag-pol 領域に複数個存在する. 第69回日本ウイルス学会学術集会. 2022年11月13～15日. 長崎県.
21. 井上英和, 林康彦, 齊藤広輝, 田中淳, 高瀬明. マウス白血病ウイルス感染における syndecan の役割の解明. 第45回日本分子生物学会年会. 2022年11月30日～12月2日. 千葉県.
22. 忍田成美, 王佐育, 長谷川正雄, 江川光明, 村松良美, 高瀬明. マウス白血病ウイルスのスプライス部

- 位選択に関与する細胞因子の検索. 第45回日本分子生物学会年会. 2022年11月30日～12月2日. 千葉県.
23. 西原祥子. 「糖鎖が関わる難治性・希少疾患：基礎から診断・治療まで」はじめに. 第45回日本分子生物学会年会. 2022年11月30日～12月2日(ワークショップ). 千葉県.
 24. 米林慧祐, 是枝良, 鳥井幸恵, 高瀬明. マウス白血病ウイルス全長 mRNA の核外輸送に寄与するシスエレメントの解析. 第45回日本分子生物学会年会. 2022年11月30日～12月2日. 千葉県.
 25. 郷田秀一郎, 高嶋翔, 梶山晃成, 永野結花, 内田拓郎, 海野英昭, 畠山智充. 好酸性超好熱性アーキア *Sulfurisphaera tokodaii* 由来アルコール脱水素酵素の熱活性化機構の解明. 極限環境生物学会. 2022年11月. 埼玉県.
 26. 柳田侑樹, 吉田清美, 藤原和夫, 池口雅道. 化学シフトから推定するヘリックス形成割合. 第61回NMR 討論会. 2022年11月. 高知県.
 27. Kawai HD, Kunii K, Nakanishi M, Fukuzaki Y. Neuritin-1 protects neural function against cerebral infarction in the mouse auditory cortex. 第100回日本生理学会大会. ポスター: Neurophysiology, Neuronal cell biology. Others. 2023年3月. 京都府.
 28. Shin H, Kawai HD. Effects of monocular deprivation on the development of oligodendrocyte progenitor cells in primary visual cortex. 第100回日本生理学会大会. ポスター: Neurophysiology, Neuronal cell biology. Glia. 2023年3月. 京都府.
 29. 岩村陽子, 郷田秀一郎. 超好熱アーキア *Sulfolobus acidocaldarius* 由来アルコール脱水素酵素の機能の解析. 2022年度量子ビームサイエンスフェスタ. 2023年3月. 茨城県.
 30. 桑田巧, 藤原和夫, 池口雅道. 大腸菌フェリチンの鉄酸化メカニズムとリン酸の影響. 第12回日本生物物理学会関東支部会. 2023年3月. 東京農工大.
 31. 郷田秀一郎, 高嶋翔, 梶山晃成, 永野結花, 内田拓郎, 海野英昭, 畠山智充. 大腸菌を宿主に用いて生産された超好熱アーキア *Sulfurisphaera tokodaii* 由来アルコール脱水素酵素の構造と機能, 熱活性化機構の解明. 農芸化学会. 2023年3月. オンライン.
 32. 高橋優希, 郷田秀一郎. サンゴ由来レクチンの赤血球に対する溶血活性・凝集活性の制御機構の解明. 2022年度量子ビームサイエンスフェスタ. 2023年3月. 茨城県.
 33. 中川珠希, 郷田秀一郎. ナマコ由来溶血性レクチンのC末端領域が構造と機能に与える影響の解明. 2022年度量子ビームサイエンスフェスタ. 2023年3月. 茨城県.

情報科学分野

1. Kusatake E, Shinomiya N. A Peer-to-Peer Energy Trading Model for Optimizing both Efficiency and Fairness. IEICE Technical Report. vol.122, no.78, MSS2022-4: pp. 17-21. June 2022.
2. 岸添翔希, 篠宮紀彦. BLE ビーコンを用いた病院施設内での行動履歴トレースシステムの開発に向けた位置補正手法の提案. 電子情報通信学会 技術研究報告. vol.122, no.108, SeMI2022-39: pp. 83-86. 2022年7月.
3. 東松一真, 大濱開, 笠松大佑. 分散ストリーム処理における適応パーティショニング手法. 第35回回路とシステムワークショップ. pp. 255-256. 2022年8月. 福岡県.
4. 福田秀太, 篠宮紀彦. Machine Learning を用いた端末の基地局割り当て最適化に関する研究. 電子情報通信学会 第35回回路とシステムワークショップ. D1-3, pp. 173-178. 2022年8月.

5. 宮下正明, 篠宮紀彦, 笠松大佑, 石垣原野. 複数ラウンドの情報提供による OSN 外行動者数の最大化. 電子情報通信学会 第 35 回回路とシステムワークショップ. D2-2, pp. 185-190. 2022 年 8 月.
6. 芝田貴之, 篠宮紀彦. 連合学習を用いたランニングフォーム改善のためのコーチングシステムの研究 (Poster). 電子情報通信学会 技術研究報告. vol.122, no.278, SeMI2022-63: pp. 57-61. 2022 年 11 月.
7. 鈴木清, 篠宮紀彦. リグレットマッチングを用いたネガワットの不安定生低減手法の提案. 電子情報通信学会 技術研究報告. vol.122, no.254, MSS2022-28: pp. 42-46. 2022 年 11 月.
8. 鎌田正行, 坂部創一, 山崎秀夫. 共感的ネット利用がレジリエンスへ及ぼす影響の縦断分析. 2022 年環境情報科学ポスターセッション. 2022 年 12 月. オンラインでの発表.
9. Tomatsu K, Tanaka H, Kasamatsu D. An Adaptive Partitioning Method for Distributed Stream Processing Systems. 2022 IEEE 11th Global Conference on Consumer Electronics (GCCE). pp. 282-283. 2022. Osaka, Japan. doi: 10.1109/GCCE56475.2022.10014356.
10. Hunmok H, Kasamatsu D. A Method of Deadlock and Girdlock Avoidance at Signal-free Intersections. 2022 IEEE 11th Global Conference on Consumer Electronics (GCCE). pp. 659-660. 2022. Osaka, Japan. doi: 10.1109/GCCE56475.2022.10014324.
11. 浅岡武司, 後藤紳一郎, 朴啓彰, 渥美雅保. 高齢ドライバーの注意挙動からの Transformer エンコーダに基づく認知スコア予測. 人工知能学会第 36 回全国大会論文集. 3p. 2022 年.
12. 池田瑞生, 渥美雅保. アスペクトベースマスキングに基づく BART を用いたセンチメント変換. 人工知能学会第 36 回全国大会論文集. 4p. 2022 年.
13. 大石樹, 渥美雅保. 雑談対話におけるスタイル制御可能な返答生成モデル. 人工知能学会第 36 回全国大会論文集. 4p. 2022 年.
14. 鎌田正行, 坂部創一, 山崎秀夫. コロナ禍における共感的ネット利用のレジリエンスへの影響度分析. 2022 年度社会情報学会 (SSI) 学会大会. 学会大会予稿集 pp. 54-57. 2022 年.
15. 後藤紳一郎, 朴啓彰, 浅岡武司, 渥美雅保. 高齢ドライバにおける注意特性・運転特性と認知機能スコアとの関連性の解析. 自動車技術会 2022 年春季大会学術講演会予稿集. 講演番号 086, 文献番号 20225086. 2022 年.
16. 坂部創一, 山崎秀夫. インターネット利用がレジリエンスに及ぼす影響の縦断分析. 日本行動計量学会大会抄録集. 50: 263-264, 2022. 上記査読付き研究論文「新型うつ傾向とネット依存・デジタル認知症傾向との関連の縦断分析」の概要を、2022 年 12 月に環境情報科学センター主催の学会でオンラインでの発表をした。(学会の規定で査読付き研究論文として論文集に採用された場合は、その概要の口頭発表も義務づけられている。)
17. 高橋ひめの, 清水大智, 篠宮紀彦. 通信リンクの負荷平準化問題に対する K-shortest paths を用いた近似解法の提案. 電子情報通信学会 技術研究報告. vol.122, no.363, CQ2022-72: pp. 65-68. 2023 年 1 月.
18. 吉上城大, 若松篤史, 宮下正明, 篠宮紀彦. OSN における情報の真偽に着目した影響最大化問題に対するグリーディアルゴリズムの効果検証. 電子情報通信学会 技術研究報告. vol.122, no.363, CQ2022-73: pp. 69-72. 2023 年 1 月.
19. 畝見達夫. 芸術のための強化学習の視覚化の試み. 第 50 回知能システムシンポジウム. 計測自動制御学会. pp. 132-135. 2023 年 3 月 28-29 日. 鳥根県.
20. 岩男智哉, 笠松大佑. 強化学習を用いた車両と信号機の制御による到着時間最適化の試作. 電子情報通信学会 第 28 回東京支部学生会研究発表会. 21. 2023 年 3 月. オンライン.

21. 田中悠, 笠松大佑. 街路ネットワークデータを用いた交通流予測の試作. 電子情報通信学会 第28回東京支部学生会研究発表会. 25. 2023年3月. オンライン.
22. 野田悠人, 笠松大佑. 西東京バスのリアルタイム運行データを用いた渋滞検知の試作. 電子情報通信学会 第28回東京支部学生会研究発表会. 19. 2023年3月. オンライン.
23. 吉富幸子, 笠松大佑. 群衆の移動傾向を用いた目的地予測の試作. 電子情報通信学会 第28回東京支部学生会研究発表会. 23. 2023年3月. オンライン.
24. 若松篤史, 宮下正明, 篠宮紀彦. OSNにおける偽情報の拡散抑制に関する一考察. 電子情報通信学会 技術研究報告. vol.122, no.435, MSS2022-95: pp. 156-159. 2023年3月.
25. 大石樹, 渥美雅保. ユーザベクトルの単語選好重み付けによる返答生成モデルのスタイル反映性向上. 情報処理学会第85回全国大会論文集. 5V-03, 第2分冊: pp. 733-734. 2023年.
26. 永塚光一, 渥美雅保. トピックエントロピーに基づく学習データ選択による事前学習言語モデルの訓練安定性向上. 言語処理学会第29回年次大会発表論文集. pp. 317-321. 2023年.

7. 2022年度運営委員会名簿

委員長	神立 孝一（副学長・経済学部 教授）
副委員長	西原 祥子（糖鎖生命システム融合研究所 所長 教授）
委員	池口 雅道（理工学部 教授） 畝見 達夫（理工学部 教授） 木下 聖子（糖鎖生命システム融合研究所 副所長 教授） 佐々木 諭（看護学部 教授） 根本 正史（保健センター 医師）

8. 2022年度構成員一覧

研究所員（専任）

所長・教授	西原 祥子
副所長・教授	木下 聖子
教授	郷田 秀一郎
教授	坂部 創一
教授	篠宮 紀彦
教授	高瀬 明
教授	梅谷内 晶
教授	中嶋 一行
准教授	藤原 和夫
講師	伊藤 和義
助教	青木 英莉子
助教	細田 正恵
研究補佐員	堀 智美
研究補佐員	藤尾 悠華

研究所員（兼任）

教授	渥美 雅保
教授	池口 雅道
教授	伊藤 真人
教授	畝見 達夫
教授	川井 秀樹
准教授	笠松 大佑
助教	藤田 晶大

客員研究員：安形 清彦

技術員：小田 正記、林田 恵伸

事務職員：福島 高善、高杉 栄、竹内 幸一、八矢 大作、葉 前進

発行年月日 (2023年8月31日)

編集・発行所 創価大学糖鎖生命システム融合研究所 (GaLSIC)

〒192-8577 東京都八王子市丹木町 1-236

<https://www.soka.ac.jp/glycan/>

TEL : 042-691-9400

FAX : 042-691-9311

制作 株式会社 コムラ

表紙デザイン 細田 正恵

