



ISSN 2436-956X

2022

1 号

創価大学

糖鎖生命システム融合研究所

(GaLSIC) 所報



目 次

巻頭言	2
【研究成果報告】(2021年1月～2022年3月)	
幹細胞における糖鎖機能の解明〈西原 祥子〉	3
Functional analysis of glycans in stem cells〈Shoko Nishihara〉	
GlyCosmos糖鎖科学ポータルの仕上げ開発〈木下 聖子〉	9
Putting the final touches on the GlyCosmos Glycoscience Portal〈Kiyoko F. Aoki-Kinoshita〉	
ヒトH1N1亜型インフルエンザAウイルスの発育鶏卵での増殖に寄与するレセプター構造の解明〈高瀬 明〉	13
Receptor structures that contribute to the propagation of human H1N1 influenza A viruses in embryonated chicken eggs〈Sayaka Takase-Yoden〉	
グライコプロテオミクスを基盤とした血清糖鎖バイオマーカー開発と実用化〈榎谷内 晶〉	17
Application of the Glycoproteomics-based Strategy for Development of Serum Glycobiomarkers〈Akira Togayachi〉	
【学会参加報告】	
ヒューマングライコムプロジェクト特別シンポジウム参加報告〈伊藤 和義〉	21
トーゴーの日シンポジウム2021参加報告〈細田 正恵〉	22
第59回 生物物理学会年会参加報告〈青木 英莉子〉	23
第40回 日本糖質学会年会参加報告〈小倉 千佳〉	24
コロキウム開催報告	25
【共同利用・共同研究事業】	
2020年度 共同利用・共同研究実施報告	29
2020年度 共同利用・共同研究成果報告書	30
業績一覧(2021年1月～2022年3月)	34
運営委員会	51
構成員一覧	52

「創価大学 糖鎖生命システム融合研究所 所報 初刊」の刊行にあたって

糖鎖は、DNA、タンパク質に次ぐ第3の生命鎖とされており、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。

現在、様々な実験データの蓄積によるビッグデータが注目されており、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(糖鎖に関わる生物学)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。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。

この度、本研究所所報の初刊を刊行するに至った。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、糖鎖に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の研究を一層推進していきたいと考えている。

創価大学糖鎖生命システム融合研究所

所長 西原 祥子

幹細胞における糖鎖機能の解明 Functional analysis of glycans in stem cells

西原 祥子
Shoko Nishihara

1. 序 論

糖鎖は、細胞表面のタンパク質上に提示され、組織特異的に、また、発生段階特異的に、さらには、各種疾病特異的にその発現が制御されている。CA19-9をはじめとする腫瘍マーカー、各種組織や分化細胞のマーカー、そしてステージ特異的胚性抗原 (SSEA) は、胚性幹細胞 (ES細胞) のマーカーとして使われている。しかし、幹細胞における糖鎖の役割は、明らかではなかった。そこで、我々は、糖鎖を合成する糖転移酵素を主な対象としてマウスES細胞でRNAiスクリーニングを行った。現在までに、マウスES細胞のナイブな多能性状態を維持するために必要な5種の糖鎖構造、(1) LacdiNAc構造 (GalNAc β 1,4GlcNAc) (Sasaki *et al.*, 2011)、(2) ヘパラン硫酸 (Sasaki *et al.*, 2008, 2009)、(3) デルマタン硫酸 (Ogura and Nishihara, 2021)、(4) O-GlcNAc (Miura *et al.*, 2018; Pecori *et al.*, 2021a)、(5) ムチン型O-結合型糖鎖の1つであるT抗原 (Gal β 1,3GalNAc) (Pecori *et al.*, 2020) を明らかにした。これらの糖鎖は、いずれも、ナイブな多能性状態の維持に必要な白血病抑制因子 (LIF)、骨形成因子 (BMP)、Wntシグナル、あるいは、分化の出口となる線維芽細胞増殖因子4 (FGF4) シグナルのいずれかに関与、あるいは、未分化性維持に関わる転写因子群の翻訳制御に関与していた。

一方で、これらの糖鎖構造は、ショウジョウバエから哺乳類まで進化的に保存されている糖鎖構造でもあった (Nishihara, 2018)。さらに、我々は、エピブラストへの最初の細胞系譜の決定を*in vitro*で再現するエピブラスト様細胞とES細胞に対し、全グライコム解析と糖転移酵素の発現解析を行った (Pecori *et al.*, 2021b)。全てのタイプの糖鎖構造が発生の初期段階から劇的に変化することが明らかになり、この変化には、ポリコム抑制複合体2による様々な糖転移酵素の発現を同時に制御するネットワークが関与していることを明らかにした。これは、種類の異なる糖転移酵素の発現が一度に制御されることを示した初めての例であった。

ここでは、この中から、本年度、主に行った【1】幹細胞におけるデルマタン硫酸の機能解析、【2】プロテアソーム活性化サブユニット3のO-GlcNAc修飾のマウスES細胞における機能解析、【3】ナイブなマウスES細胞からプライムなエピブラスト様細胞への遷移におけるポリコム抑制複合体2による糖鎖関連遺伝子の統合的制御の解析について述べる。

2. 幹細胞におけるデルマタン硫酸の機能解析

マウスES細胞は、着床前の胚性3.5日の内部細胞塊から樹立された細胞で、自己複製能と身体を構成する全ての細胞に分化する能力、すなわち多能性を有している。ナイブなマウスES細胞の未分化状態の維持と分化誘導には、様々なシグナルや増殖因子が寄与しており、そこへの糖鎖、特にグリコサミノグリカンの関与が報告されている (Nishihara, 2018)。

グリコサミノグリカンは、プロテオグリカンのコアタンパク質を除いた糖鎖部分の総称で、代表的なものには、ヘパラン硫酸、コンドロイチン硫酸、デルマタン硫酸 (DS)、ケラタン硫酸があり、細胞表面や細胞外マトリックスに存在する。ケラタン硫酸は、ES細胞のマーカーとして用いられており、ヘパラン硫酸とコンドロイチン硫酸は、未分化状態の維持や分化に必要であることが、我々を含めたいくつかのグループから報告されていた。しかし、これまで、マウスES細胞を含む幹細胞におけるDSの機能は不明であった。このため、ES細胞 (Ogura and Nishihara, 2021) と神経幹細胞 (Ogura *et al.*, 2021) におけるDSの機能解析を行った。

2.1. Dermatan 4-sulfotransferase 1のマウスES細胞における未分化性維持への寄与

はじめに、DSの生合成経路でのみ働く硫酸転移酵素 Dermatan 4-sulfotransferase 1 (D4ST1)をとりあげ、マウスES細胞において、D4ST1をノックダウン、あるいは、過剰発現させて、その影響を検討した (Ogura and Nishihara, 2021)。自己複製能はアルカリフォスファターゼ染色、未分化性維持やそれに関わるシグナルに関しては、リアルタイムPCR解析による未分化性維持転写因子の発現やシグナルのターゲット遺伝子の発現の解析、ウェスタンブロットによる各種シグナル構成因子のリン酸化の解析を行った。

マウスES細胞でDSの生合成に関わるD4ST1をノックダウンすると、自己複製能が低下した。同時に、Oct3/4、Nanog、Sox2などの未分化性維持転写因子の発現も低下し、DSが未分化性維持に関わっていることが分かった。逆に、D4ST1を過剰発現させると自己複製能が増すことも明らかになった。さらに、ノックダウン細胞では、未分化性維持に働くBMPシグナルが低下しており、DSはBMPシグナルを制御して未分化性維持に機能していると考えられた。また、Wntシグナルの過剰な伝達を防いでいることも分かった。これらの事実から、DSがマウスES細胞の未分化性維持に機能していることが明らかになった。

2.2. 幹細胞からの神経分化におけるデルマタン硫酸の機能

幹細胞から神経への分化に関しては、マウスES細胞からの分化系と神経幹細胞からの分化系に精製したDSを加え、リアルタイムPCR解析による各種神経分化マーカーの発現や神経突起の伸長から、その効果を判定した (Ogura *et al.*, 2021)。

マウス胚性幹細胞からの神経分化系では、神経分化に従い、DSとDS合成に関わる4種の酵素がすべて増加しており、DSの神経分化における機能の存在が示唆された。分化系に精製したDSを加えたところ、神経分化マーカーの亢進と神経突起の伸長の促進が観察され、DSが神経分化を促進することが分かった。さらに、ヒト神経幹細胞からの神経分化においても、神経分化マーカーの亢進と細胞遊走の促進がみとめられ、DSが神経分化を促進することが分かった。これらの事実により、DSを用いたより効果的な神経分化系の構築が可能となった。

3. プロテアソーム活性化サブユニット3のO-GlcNAc修飾のマウスES細胞における機能解析

RNA顆粒の一種であるP-ボディ (図1)は、膜のない細胞質オルガネラで幹細胞のアイデンティティを調節している (Di Stefano *et al.*, 2019)。液-液相分離によって生じ、その形成には、RNAヘリカーゼであるDEADボックスポリペプチド6 (DDX6)が必要である。一方、プロテアソーム活性化サブユニット3 (PSME3) (図1)は、19S制御ユニットの代わりに20Sプロテアソーム触媒ユニットに会合することができ、ユビキチンやATPに依存しない方法で標的の分解を促進する。カハール体や核スベクルなど、液-液相分離によって形成される膜のない細胞質オルガネラの恒常性を調節していることが報告されていた (Baldin *et al.*, 2008)。また、細胞質にある唯一の糖鎖修飾であるO-GlcNAcの幹細胞における機能も、PKC ζ のリン酸化を阻害して分化への出口となるFGF4シグナルを抑制していることなど (Miura *et al.*, 2018)、我々を含む幾つかのグループにより、複数の機能が明らかになってきていた。しかし、これら三者の関連は予想もされていなかった。本項目の成果は、P-ボディの生物学、多能性ネットワークにおけるプロテアソームと糖鎖修飾O-GlcNAcの役割に

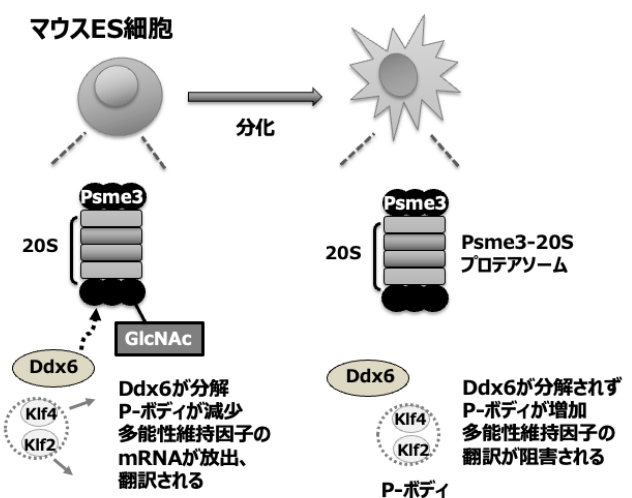


図1：マウスES細胞における、O-GlcNAc修飾・プロテアソーム・液-液相分離 (P-ボディ) の3者の連携による多能性維持機構

能も、PKC ζ のリン酸化を阻害して分化への出口となるFGF4シグナルを抑制していることなど (Miura *et al.*, 2018)、我々を含む幾つかのグループにより、複数の機能が明らかになってきていた。しかし、これら三者の関連は予想もされていなかった。本項目の成果は、P-ボディの生物学、多能性ネットワークにおけるプロテアソームと糖鎖修飾O-GlcNAcの役割に

関連する新たな知見を提供し、発生生物学、幹細胞生物学の基盤形成に寄与するものである。

はじめに、共同研究者の山本らが開発した高感度なO-GlcNAc修飾検出法により、マウスES細胞とそこから誘導したエピプラスト様細胞において、O-GlcNAc化されているタンパク質を広範に検出した (Pecori *et al.*, 2021a)。興味深いことに、マウスES細胞と少し分化が進んでいるが多能性は保持しているエピプラスト様細胞では、O-GlcNAc化されているタンパク質のパターンが異なっていた。O-GlcNAcによるプロテアソームの制御とES細胞の多能性ネットワークの関連が不明であったため、検出されたタンパク質から、Psme3を選択し解析を進めた。Psme3は、多能性を維持している両細胞においてO-GlcNAc修飾を受けていた。

Psme3とFLAGの融合タンパク質を発現させ、免疫沈降と質量分析によりPsme3と相互作用しているタンパク質を解析したところ、P-ボディのアセンブリに必要なDdx6とDdx6と相互作用することが報告されているGrbp2、Fxr1、Rpl7などが検出され、Psme3のP-ボディへの関与が推察された (Pecori *et al.*, 2021a)。実際、Psme3を過剰発現させるとDdx6は分解され、P-ボディが減少した。質量分析と免疫沈降により、Psme3のSer111がO-GlcNAc修飾されていることが分かったので、Ser111をAlaに置換してO-GlcNAc修飾されないようにした変異体と野生型のPsme3をES細胞に発現させて、解析を行った。変異体では、O-GlcNAc修飾が減少してDdx6との相互作用も顕著に減少し、Psme3のSer111のO-GlcNAc修飾が、Ddx6との相互作用とそれに続く分解を制御していることが分かった。また、変異体を過剰発現させたES細胞では、Ddx6の分解が抑えられてP-ボディが増加し、Klf4やKlf2などの多能性コア転写因子のタンパク質レベルが低下して多能性状態から抜け出し、分化に向かっていった。これらの事実から、Psme3のSer111のO-GlcNAc化が、Pボディの恒常性の制御を介してES細胞の多能性を調節するスイッチとして働いていることが明らかになった (Pecori *et al.*, 2021a)。

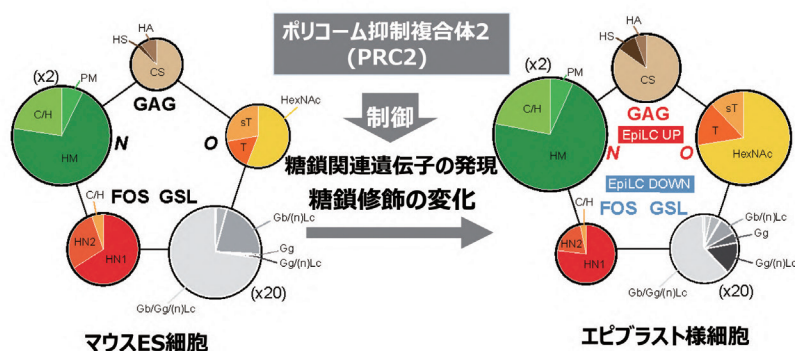
4. ナイーブなマウスES細胞からプライムなエピプラスト様細胞への遷移におけるポリコム抑制複合体2による

糖鎖関連遺伝子の統合的制御の解析

4.1. マウスES細胞とエピプラスト様細胞における全グライコーム解析

マウスES細胞は、E3.5-E4.5の着床前胚に由来し、マウスES細胞から*in vitro*で分化誘導できるエピプラスト様細胞は、E5.5-E6.5の着床後胚に類似している。マウスES細胞とマウスエピプラスト様細胞は、それぞれナイーブ状態とプライム状態という2つの異なる多能性状態を反映しており、着床に伴う多能性状態の遷移を調べるための*in vitro*の有用なモデルとなる (Pecori and Nishihara, 2021)。

マウスES細胞とマウスエピ



糖鎖関連遺伝子の43%がPRC2で制御されている：赤の領域

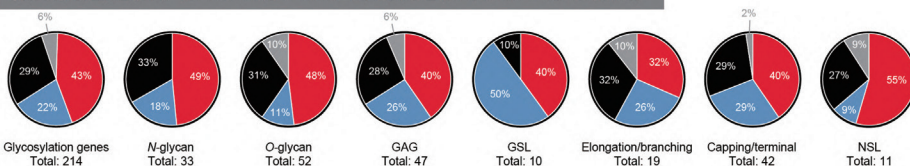


図2：マウスES細胞とエピプラスト様細胞における全糖鎖構造の変化とポリコム抑制複合体2 (PRC2)による糖鎖関連遺伝子の統合的な制御
N, N-結合型糖鎖; O, O-結合型糖鎖; GAG, グリコサミノグリカン; GSL, 糖脂質; FOD, 遊離オリゴ糖。

ラスト様細胞の全糖鎖構造解析を行い、N-結合型糖鎖、O-結合型糖鎖、グリコサミノグリカン、糖脂質、遊離オリゴ糖など、全てのタイプの糖鎖に属する糖鎖構造の絶対量を決定した (Pecori *et al.*, 2021b)。また、全糖鎖構造解析と同じサンプルで全ての糖転移酵素の発現量を定量的に解析した。全てのタイプの糖鎖修飾は、発生の初期段階から、糖転移酵素

の転写レベルと糖鎖構造レベルの両方で劇的に変化していた(図2)。従来報告されているものに加えて、両細胞の各々に特徴的な糖鎖構造が、全てのタイプの糖鎖で新規に見出されており、これらはナープ状態とプライム状態の2つの多能性状態を区別するための新規マーカーになると考えられた。また、マウスES細胞とマウスエピブラスト様細胞の両者は、他の細胞株(ヒトES細胞や正常あるいは癌の体細胞株など)に比較して、特徴的な全糖鎖構造のプロファイルを示し、他のタイプの糖鎖より大量に糖脂質が発現していた(図2)。また、マウスES細胞からエピブラスト様細胞への遷移では、糖脂質と遊離オリゴ糖の発現は減少したが、N-結合型糖鎖、O-結合型糖鎖、グリコサミノグリカンが増加した。

4.2. マウスES細胞からエピブラスト様細胞への遷移におけるポリコーム抑制複合体2による糖鎖関連遺伝子の

統合的制御の解析

ポリコーム抑制複合体2 (PRC2) は、ヒストンH3リジン27 (H3K27me3) をトリメチル化し、遺伝子の発現を抑制する (Deevy and Bracken, 2021)。我々は、PRC2が、マウスES細胞からエピブラスト様細胞への遷移に伴って引き起こされる劇的な糖鎖構造の変化をトータルに調整するネットワークの中心となっていることを明らかにした。

はじめに、ChIP-Atlasの包括的なデータベース (<https://chip-atlas.org>) (Oki *et al.*, 2018) を用いて、これまでに公開されているマウスES細胞のクロマチン免疫沈降-シーケンス (ChIP-seq) データセットを詳細に解析し、糖転移酵素などの糖鎖関連遺伝子のプロモーター領域で濃縮されている因子を検索した。マウスES細胞において、PRC2複合体が、すべてのタイプの糖鎖修飾にわたる様々な糖鎖関連遺伝子のプロモーター領域に濃縮されていることを見出し、H3K27me3修飾を顕著に減少させるPRC2阻害剤EED226を用いて、それを確認した (Pecori *et al.*, 2021b)。

マウスES細胞からエピブラスト様細胞への遷移とEED226処理前後のマウスES細胞でフローサイトメーターにより糖鎖構造の変化を比較したところ、エピブラスト様細胞への遷移とEED226処理前後において、多くの構造が同様な変化を示し、遷移におけるPRC2の直接的な関与が考えられた。さらに、マウスES細胞とエピブラスト様細胞、および、EED226処理前後における糖転移酵素などの糖鎖関連遺伝子の発現の違いをRNA-seqで比較した。遺伝子の43%がエピブラスト様細胞とEED226処理マウスES細胞で、同様な発現変化を示し、PRC2による制御を受けていることが分かった(図2)。これらの結果は、発生初期におけるPRC2による「全糖鎖修飾の変化をトータルに制御するネットワーク」の存在を示していた。

5. まとめと展望

上述のように、幹細胞表面にある様々なタイプの糖鎖は、細胞外からの主要なシグナルの受容を制御して、幹細胞の多能性維持や分化に関与している。さらに、細胞内の唯一の糖鎖修飾であるO-GlcNAcは、下流のシグナル伝達分子のリン酸化を制御するばかりでなく、プロテアソーム活性化サブユニット、Psmc3のO-GlcNAc修飾を介してRNA顆粒の安定性を制御し、そこに含まれているKlf4やKlf2などの多能性コア転写因子mRNAのタンパク質への翻訳を調節していることも明らかになった。この成果は、液-液相分離によるmRNAの翻訳調節と多能性ネットワークにおけるプロテアソーム、糖鎖修飾O-GlcNAcの新規な関連を明らかにしたものであり、生化学、幹細胞生物学、発生生物学の基盤形成に寄与する。

さらには、発生初期におけるポリコーム抑制複合体、PRC2による様々な糖転移酵素の発現を同時に制御するネットワークの存在、すなわち、発生初期にそれぞれ異なるタイプの糖鎖構造が一度に変化するメカニズムを初めて明らかにした。この様な異なるタイプの糖鎖構造の同調した変化は、様々な組織の分化形成過程や癌などの疾病に至る過程でも見いだされる可能性があり、今後、糖鎖機能を統合的に調節されたものとしてとらえていく必要があることを示した。

6. 謝辞

ここに記述した研究の成果の一部は、科学研究費補助金18K06139、厚生労働科学研究費補助金20ek0109446h001、創価大学学内研究費によって行われた。

7. 引用文献

- Baldin V, Militello M, Thomas Y, Doucet C, Fic W, Boireau S, Jariel-Encontre I, Piechaczyk M, Bertrand E, Tazi J, Coux O. A novel role for PA28gamma-proteasome in nuclear speckle organization and SR protein trafficking. *Mol Biol Cell*. 2008 Apr;19(4):1706-16. doi: 10.1091/mbc.e07-07-0637. Epub 2008 Feb 6. PMID: 18256291
- Deevy O, Bracken AP. PRC2 functions in development and congenital disorders. *Development*. 2019 Oct 1;146(19):dev181354. doi: 10.1242/dev.181354. PMID: 31575610
- Di Stefano B, Luo EC, Haggerty C, Aigner S, Charlton J, Brumbaugh J, Ji F, Rabano Jiménez I, Clowers KJ, Huebner AJ, Clement K, Lipchina I, de Kort MAC, Anselmo A, Pulice J, Gerli MFM, Gu H, Gygi SP, Sadreyev RI, Meissner A, Yeo GW, Hochedlinger K. The RNA helicase DDX6 controls cellular plasticity by modulating P-body homeostasis. *Cell Stem Cell*. 2019 Nov 7;25(5):622-638.e13. doi: 10.1016/j.stem.2019.08.018. Epub 2019 Oct 3. PMID: 31588046
- Miura T, Kume M, Kawamura T, Yamamoto K, Hamakubo T, Nishihara S. O-GlcNAc on PKCζ Inhibits the FGF4-PKCζ-MEK-ERK1/2 Pathway via inhibition of PKCζ phosphorylation in mouse embryonic stem cells. *Stem Cell Reports*. 2018 Jan 9;10(1):272-286. doi: 10.1016/j.stemcr.2017.11.007. Epub 2017 Dec 14. PMID: 29249667 Free PMC article.
- Nishihara S. Glycans in stem cell regulation: from *Drosophila* tissue stem cells to mammalian pluripotent stem cells. *FEBS Lett*. 2018 Dec;592(23):3773-3790. doi: 10.1002/1873-3468.13167. Epub 2018 Jul 3. PMID: 29924384
- Ogura C, Nishihara S. Dermatan-4-O-sulfotransferase-1 contributes to the undifferentiated state of mouse embryonic stem cells. *Front Cell Dev Biol*. 2021 Sep 23;9:733964. doi: 10.3389/fcell.2021.733964. eCollection 2021. PMID: 34631712
- Ogura C, Hirano K, Mizumoto S, Yamada S, Nishihara S. Dermatan sulphate promotes neuronal differentiation in mouse and human stem cells. *J Biochem*. 2021 Feb 6;169(1):55-64. doi: 10.1093/jb/mvaa087. PMID: 32730567
- Oki S, Ohta T, Shioi G, Hatanaka H, Ogasawara O, Okuda Y, Kawaji H, Nakaki R, Sese J, Meno C. ChIP-Atlas: a data-mining suite powered by full integration of public ChIP-seq data. *EMBO Rep*. 2018 Dec;19(12):e46255. doi: 10.15252/embr.201846255. PMID: 30413482
- Pecori F, Akimoto Y, Hanamatsu H, Furukawa JI, Shinohara Y, Ikehara Y, Nishihara S. Mucin-type O-glycosylation controls pluripotency in mouse embryonic stem cells via Wnt receptor endocytosis. *J Cell Sci*. 2020 Oct 23;133(20):jcs245845. doi: 10.1242/jcs.245845. PMID: 32973111
- Pecori F, Kondo N, Ogura C, Miura T, Kume M, Minamijima Y, Yamamoto K, Nishihara S. Site-specific O-GlcNAcylation of Psme3 maintains mouse stem cell pluripotency by impairing P-body homeostasis. *Cell Rep*. 2021a Jul 13;36(2):109361. doi: 10.1016/j.celrep.2021.109361. PMID: 34260942
- Pecori F, Nishihara S. Transient induction and characterization of mouse epiblast-like cells from mouse

embryonic stem cells. *Methods Mol Biol.* 2021 May 5. doi: 10.1007/7651_2021_403. Online ahead of print. PMID: 33945143

Pecori F, Yokota I, Hanamatsu H, Miura T, Ogura C, Ota H, Furukawa JI, Oki S, Yamamoto K, Yoshie O, Nishihara S. A defined glycosylation regulatory network modulates total glycome dynamics during pluripotency state transition. *Sci Rep.* 2021b Jan 14;11(1):1276. doi: 10.1038/s41598-020-79666-4. PMID: 33446700

Sasaki N, Okishio K, Ui-Tei K, Saigo K, Kinoshita-Toyoda A, Toyoda H, Nishimura T, Suda Y, Hayasaka M, Hanaoka K, Hitoshi S, Ikenaka K, Nishihara S. Heparan sulfate regulates self-renewal and pluripotency of embryonic stem cells. *J Biol Chem.* 2008 Feb 8;283(6):3594-3606. doi: 10.1074/jbc.M705621200. Epub 2007 Nov 16. PMID: 18024963

Sasaki N, Hirano T, Ichimiya T, Wakao M, Hirano K, Kinoshita-Toyoda A, Toyoda H, Suda Y, Nishihara S. The 3'-phosphoadenosine 5'-phosphosulfate transporters, PAPST1 and 2, contribute to the maintenance and differentiation of mouse embryonic stem cells. *PLoS One.* 2009 Dec 11;4(12):e8262. doi: 10.1371/journal.pone.0008262. PMID: 20011239.

Sasaki N, Shinomi M, Hirano K, Ui-Tei K, Nishihara S. LacdiNAc (GalNAc β 1-4GlcNAc) contributes to self-renewal of mouse embryonic stem cells by regulating leukemia inhibitory factor/STAT3 signaling. *Stem Cells.* 2011 Apr;29(4):641-50. doi: 10.1002/stem.615. PMID: 21305673

GlyCosmos糖鎖科学ポータル の仕上げ開発 Putting the final touches on the GlyCosmos Glycoscience Portal

木下 聖子

Kiyoko F. Aoki-Kinoshita

糖鎖科学ポータルGlyCosmos(Yamada et al., 2020)は2019年度に公開され、糖鎖に関連するありとあらゆるオミクスデータを統合化し、本サイトから閲覧、検索、解析を可能にしている。ACGG-DBに格納されている糖タンパク質データベースGlycoProtDB(Kaji et al., 2017)や糖鎖遺伝子データベースGGDBをはじめ、これらのデータにGlyGen(York et al., 2020)の糖タンパク質情報やReactome(Good et al., 2021)のパスウェイ情報、UniProt(Bateman, 2019)のタンパク質に関する様々なメタデータを統合化している。また、レクチン情報に関しては本学独自で開発したMCAW-DB(Hosoda et al., 2018)もリンクしており、糖鎖アレイ実験で得られたレクチンが認識する糖鎖構造情報も可視化している。さらに、GlyCosmosにはリポジトリが設置しており、糖鎖構造を登録しアクセス番号が得られるGlyTouCan(Fujita et al., 2021)や質量分析関係のリポジトリUniCarb-DR(Rojas-Macias et al., 2019)およびGlycoPOST(Watanabe et al., 2021)にもアクセス可能になっている。図1にGlyCosmosポータルの概要を示しており、主に3つのセクションで構成されている: 標準、リポジトリおよびデータリソース。標準はGlyCosmosにおいて重要な要素であり、格納されたデータの標準形式やオントロジーを示しており、これらのデータをアクセスするために必要な情報である。リポジトリには、GlyTouCanやGlycoPOSTがアクセス可能になっている。データリソースがタンパク質や脂質、パスウェイ、疾患などの分類に整理されているが、相互リンクを通して関連性が明示的になっている。また、外部のリソースとの連携もしており、PubChemやProtein Data Bank PDB、そしてGlySpace Alliance(Aoki-Kinoshita et al., 2020)へのリンクも用意している。

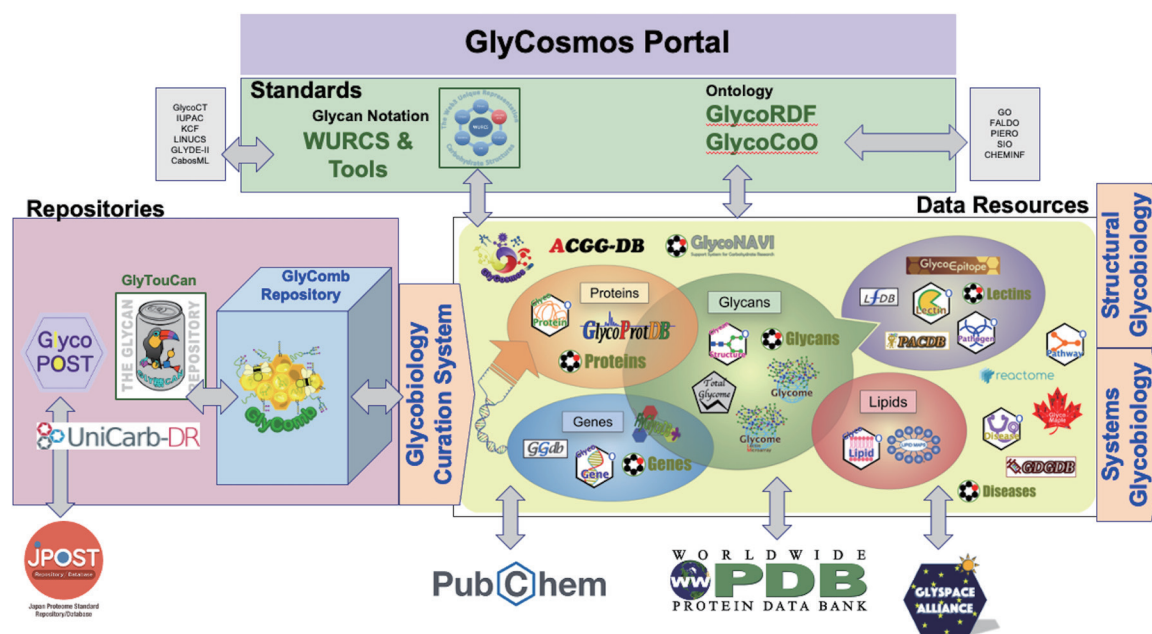


図1: GlyCosmosポータルの概要図。標準、リポジトリ、データリソースで構成されており、多様な糖鎖関連データを統合化している。

本年度は、GlyCosmosバージョン2にアップグレードし、新たな機能として糖鎖を検索するための様々なツールを提供している。単糖組成や新たな描画ツールSugarDrawer(Tsuchiya et al., 2021)を用いて、GlyTouCanから取得した糖鎖構造情報を目的別に検索が可能になっている。さらに、糖鎖遺伝子に関係する疾患情報も統合化した(図2および図3)。なお、糖鎖を解析するために、糖鎖遺伝子の発現情報を入力し、合成されうる糖鎖構造を可視化するツールGlycoMaple(Huang et al., 2021)も公開した。本ツールでは、RNA-Seqなどの糖鎖関連酵素に関する数値情報を入力し、

様々な糖鎖合成経路(パスウェイ)上にその発現量を可視化する。これらのパスウェイに合成される糖鎖構造が表示されているため、遺伝子発現情報から合成される糖鎖構造を推測することができる。

本取り組みにより、GlyCosmos糖鎖科学ポータルプロジェクトの最終年度である本年度に、糖鎖科学者が知りたい情報の基盤が揃ったと言える。今後の発展として、複合糖質のリポジトリやレクチン情報の充実をはじめ、多くの情報を収集し、拡充させていく予定である。



GlyCosmos Diseases

List of diseases involving glycan related genes. The information of each database of Glyco-Disease Genes Database (GDGDB), DisGeNET, and Alliance of Genome Resources is integrated into one list.

Database	Last Updated
Glyco-Disease Genes Database (GDGDB)	January 25, 2017
Alliance of Genome Resources	February 1, 2021
DisGeNET	June 29, 2021

Show 10 entries

Cross Search

Disease ID	Disease Name	Gene Symbol	Gene ID
Search	Search	Search	Search
DOID:0040085	bacterial sepsis	DNM1L	10014
		HDAC5	10059
DOID:0050387	nonpapillary renal cell carcinoma	FHIT	10797
		MTHFD2	2272
DOID:0050424	familial adenomatous polyposis	KRAS	3845
DOID:0050441	mucosulfatidosis	SUMF1	285362
DOID:0050453	lissencephaly	POMGNT1	100150181
		POMT1	10585

図2: GlyCosmosバージョン2で新たに導入した糖鎖関連疾患を統合化したリストGlyCosmos Diseasesである。Alliance of Genome ResourcesやDisGeNETより情報を収集し、リンクを提供している。このリストから、図3に示す疾患の詳細ページへ飛ぶことができ、詳細情報を閲覧することができる。



DOID:0050560

Summary	
DOID	DOID:0050560
Label	Walker-Warburg syndrome
Definition	A congenital muscular dystrophy that is characterized by hypotonia, seizures, severe intellectual and developmental disability, eye abnormalities and early death and has_material_basis_in mutations in multiple genes including POMT1, POMT2, ISPD, FKTN, FKRP, and LARGE1.
MeSH	D058494
Synonym	-

Contents
1. Summary
2. Related glycoproteins
3. Related glycogenes

Related glycoproteins

DisGeNET

Data not found.

Glyco-Disease Genes Database

UniProt	Protein Name
Q75072	Fukutin

Related glycogenes

DisGeNET

Data not found.

Glyco-Disease Genes Database

Gene ID	Gene Symbol	Gene Name
55624	POMGNT1	protein O-linked mannanase N-acetylglucosaminyltransferase 1 (beta 1,2-)
2218	FKTN	fukutin

Alliance of Genome Resources

Gene ID	Gene Symbol	Gene Name	Organism
3565692	bgnt-1.5	-	Caenorhabditis elegans
182795	bgnt-1.4	-	Caenorhabditis elegans
557187	xyt1	-	Danio rerio
569769	pomt1	-	Danio rerio
563878	pomt2	-	Danio rerio
571876	pomgnt1	-	Danio rerio
101669768	b4gat1	-	Danio rerio
33800	CG11149	-	Drosophila melanogaster

図3: 疾患の詳細ページ。Disease Ontology ID (DOID)が上部に表示されており、そのIDに基づいて抽出した疾患の説明文などがSummaryに表示している。その下に、関連糖タンパク質や遺伝子の情報が表示されている。



GlycoMaple is a visualization tool for pathways. Glycogene expression data can be uploaded or selected from RNA-Seq data from the Human Protein Atlas. The expression values will be displayed in various glycan-related pathways.

Database	Last Updated
GlycoMaple	April 1, 2020

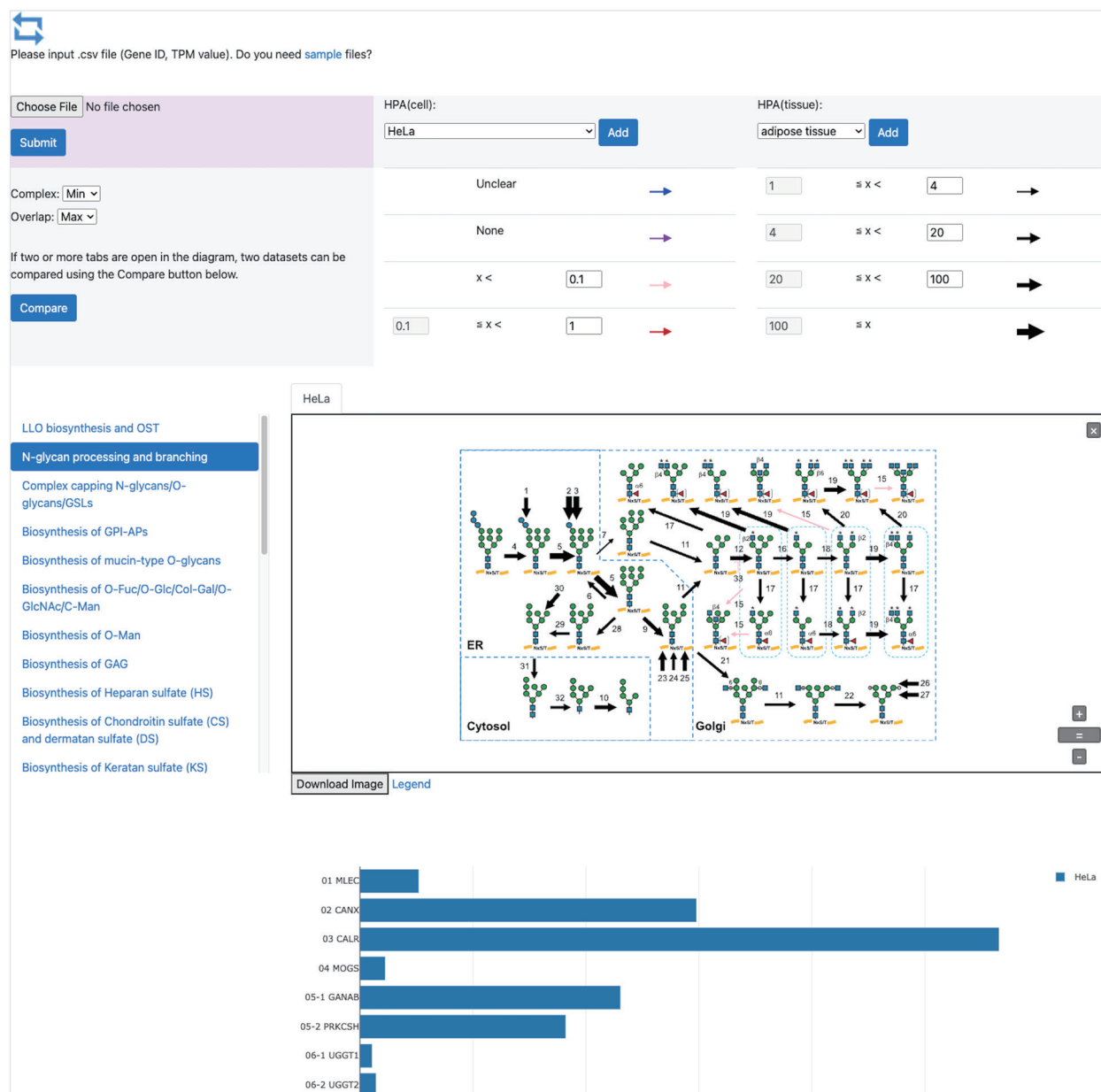


図4：GlycoMapleの画面。HeLA細胞における遺伝子発現情報を反映したN型糖鎖合成経路図を示す。

【謝辞】

本研究は、科学技術振興機構 (JST)、バイオサイエンスデータベースセンター (NBDC) ライフサイエンスデータベース統合推進事業「統合化推進プログラム」の助成を受けています。

【引用文献】

Aoki-Kinoshita, K. F., Lisacek, F., Mazumder, R., York, W. S., & Packer, N. H. (2020). The GlySpace Alliance: Toward a collaborative global glycoinformatics community. *Glycobiology*, 30(2).

<https://doi.org/10.1093/glycob/cwz078>

- Bateman, A. (2019). UniProt: A worldwide hub of protein knowledge. *Nucleic Acids Research*, 47(D1), D506–D515. <https://doi.org/10.1093/nar/gky1049>
- Fujita, A., Aoki, N. P., Shinmachi, D., Matsubara, M., Tsuchiya, S., Shiota, M., Ono, T., Yamada, I., & Aoki-Kinoshita, K. F. (2021). The international glycan repository GlyTouCan version 3.0. *Nucleic Acids Research*, 49(D1), D1529–D1533. <https://doi.org/10.1093/nar/gkaa947>
- Good, B. M., Van Auken, K., Hill, D. P., Mi, H., Carbon, S., Balhoff, J. P., Albou, L.-P., Thomas, P. D., Mungall, C. J., Blake, J. A., & D'Eustachio, P. (2021). Reactome and the Gene Ontology: Digital convergence of data resources. *Bioinformatics (Oxford, England)*, 37(19), 3343–3348. <https://doi.org/10.1093/BIOINFORMATICS/BTAB325>
- Hosoda, M., Takahashi, Y., Shiota, M., Shinmachi, D., Inomoto, R., Higashimoto, S., & Aoki-Kinoshita, K. F. (2018). MCAW-DB: A glycan profile database capturing the ambiguity of glycan recognition patterns. *Carbohydrate Research*, 464, 44–56. <https://doi.org/10.1016/J.CARRES.2018.05.003>
- Huang, Y. F., Aoki, K., Akase, S., Ishihara, M., Liu, Y. S., Yang, G., Kizuka, Y., Mizumoto, S., Tiemeyer, M., Gao, X. D., Aoki-Kinoshita, K. F., & Fujita, M. (2021). Global mapping of glycosylation pathways in human-derived cells. *Developmental Cell*, 56(8), 1195–1209.e7. <https://doi.org/10.1016/J.DEVCEL.2021.02.023>
- Kaji, H., Shikanai, T., Suzuki, Y., & Narimatsu, H. (2017). GlycoProtDB: A Database of Glycoproteins Mapped with Actual Glycosylation Sites Identified by Mass Spectrometry. In *A Practical Guide to Using Glycomics Databases* (pp. 215–224). Springer Japan. https://doi.org/10.1007/978-4-431-56454-6_11
- Rojas-Macias, M. A., Mariethoz, J., Andersson, P., Jin, C., Venkatakrishnan, V., Aoki, N. P., Shinmachi, D., Ashwood, C., Madunic, K., Zhang, T., Miller, R. L., Horlacher, O., Struwe, W. B., Watanabe, Y., Okuda, S., Levander, F., Kolarich, D., Rudd, P. M., Wuhrer, M., ... Karlsson, N. G. (2019). Towards a standardized bioinformatics infrastructure for N- and O-glycomics. In *Nature Communications* (Vol. 10, Issue 1, pp. 1–10). Nature Publishing Group. <https://doi.org/10.1038/s41467-019-11131-x>
- Tsuchiya, S., Matsubara, M., Aoki-Kinoshita, K. F., & Yamada, I. (2021). SugarDrawer: A Web-Based Database Search Tool with Editing Glycan Structures. *Molecules* 2021, Vol. 26, Page 7149, 26(23), 7149. <https://doi.org/10.3390/MOLECULES26237149>
- Watanabe, Y., Aoki-Kinoshita, K. F., Ishihama, Y., & Okuda, S. (2021). GlycoPOST realizes FAIR principles for glycomics mass spectrometry data. *Nucleic Acids Research*, 49(D1), D1523–D1528. <https://doi.org/10.1093/nar/gkaa1012>
- Yamada, I., Shiota, M., Shinmachi, D., Ono, T., Tsuchiya, S., Hosoda, M., Fujita, A., Aoki, N. P., Watanabe, Y., Fujita, N., Angata, K., Kaji, H., Narimatsu, H., Okuda, S., & Aoki-Kinoshita, K. F. (2020). The GlyCosmos Portal: A unified and comprehensive web resource for the glycosciences. *Nature Methods*, 17(July), 649–650. <https://doi.org/10.1038/s41592-020-0879-8>
- York, W. S., Mazumder, R., Ranzinger, R., Edwards, N., Kahsay, R., Aoki-Kinoshita, K. F., Campbell, M. P., Cummings, R. D., Feizi, T., Martin, M., Natale, D. A., Packer, N. H., Woods, R. J., Agarwal, G., Arpinar, S., Bhat, S., Blake, J., Castro, L. J. G., Fochtman, B., ... Zhang, W. (2020). GlyGen: Computational and Informatics Resources for Glycoscience. *Glycobiology*, 30(2). <https://doi.org/10.1093/glycob/cwz080>

ヒトH1N1亜型インフルエンザAウイルスの発育鶏卵での増殖に寄与するレセプター構造の解明

Receptor structures that contribute to the propagation of human H1N1 influenza A viruses in embryonated chicken eggs

高瀬 明

Sayaka Takase-Yoden

1. 序章

インフルエンザAウイルス(IAV)は、粒子表面に突出するヘマグルチニン(HA)とノイラミニダーゼ(NA)糖タンパク質の抗原特異性に基づき、それぞれH1～H16とN1～N9の亜型に分類される。IAVはヒトを含む哺乳動物と多種の鳥に感染する。2009年に豚由来のH1N1(09pdm)IAVがパンデミックを起こし、これが現在、季節性インフルエンザを起こしている。また、H3N2亜型IAVは、1968年から流行が続いている。

IAVのレセプターは、末端のシアル酸(*N*-acetylneuraminic acid、以下NeuAc)がガラクトース(galactose、以下Gal)に $\alpha 2,3$ 又は $\alpha 2,6$ で結合し、更に $\beta 1,4$ で*N*-アセチルグルコサミン(*N*-acetylglucosamine、以下GlcNAc)に結合した構造を有している。ヒトIAVはNeuAcとGalが $\alpha 2,6$ 結合した構造を、鳥IAVは $\alpha 2,3$ 結合した構造を優位に認識する。しかし、近年、NeuAcの結合様式以外にも、GlcNAcの6位に硫酸基修飾を持つ構造、GlcNAcにフコース分岐を持つ構造、及びGlcNAcに硫酸基及びフコース分岐を持つ構造もIAVの結合性に影響を及ぼすことが分かってきている(Gambaryan et al., 2004)。

ヒトIAVを発育鶏卵で培養すると、HAのレセプター結合部位にアミノ酸置換を持ち、 $\alpha 2,3$ 結合NeuAcに対する結合特異性を獲得したバリエーションが選択される。これまでに、レクチン染色や質量分析法により、発育鶏卵の羊膜及び尿膜には、 $\alpha 2,3$ 結合NeuAc含有糖鎖の方が $\alpha 2,6$ 結合NeuAc含有糖鎖よりも多く発現していることが報告されており、このことが、以上の現象のメカニズムを説明すると考えられている(Sriwilaijaroen et al., 2009)。しかし、ヒトIAVの感染に寄与する鶏卵の羊膜及び尿膜のレセプター構造は明らかにされていない。本研究は、ヒトH1N1 亜型IAVの感染に寄与する発育鶏卵の羊膜・尿膜レセプターの構造を明らかにすることを目的とする。

2. 結果

2.1. 発育鶏卵継代H1N1亜型IAVの合成糖鎖に対する結合特異性

発育鶏卵で継代された、2002年の季節性流行株A/Hokkaido/11/2002(以下、Hokkaido株)、2009年パンデミック株A/Hyogo/YS/2011(以下、Hyogo株)、及び、カモ由来のA/duck/Alberta/35/1976(以下、Alberta株)の各種合成糖鎖に対する結合性を解析した(図1)。その結果、発育鶏卵継代ヒトH1N1亜型 IAVは、GlcNAcの6位が硫酸基修飾された、 $\alpha 2,3$ 結合NeuAc含有糖鎖に高い結合性を示すことが明らかとなった。

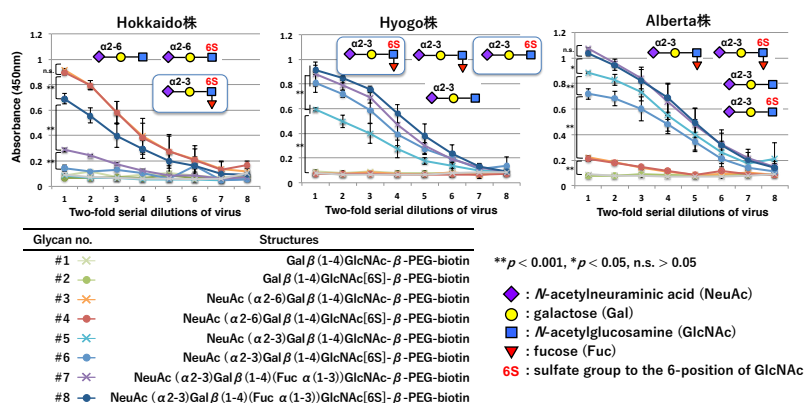


図1. 発育鶏卵継代H1N1亜型インフルエンザAウイルスの合成糖鎖に対する結合特異性

2.2. 硫酸化糖鎖を過剰発現させた細胞の作製と解析

ヒト *GlcNAc6ST-1* 遺伝子をMadin-Darby canine kidney(MDCK)細胞に導入し、硫酸化糖鎖を過剰発現させたTr-1及びTr-2細胞を樹立した。S1及びS2モノクローナル抗体は6-sulfo sialyl Lewis X及びNeuAc $\alpha 2\text{-}3\text{Gal}\beta 1\text{-}4(\text{SO}_3\text{-}6)\text{GlcNAc}$ を認識する抗体で、S1は α -グリカン上の、S2はN-及び α -グリカン上の糖鎖を認識する。これらの抗体を用いてフローサイトメトリーで解析した結果、Tr-1及びTr-2では、これらの糖鎖構造が増加していることが示された(図2)。一方、CSLEX抗体が認識するsialyl Lewis Xは減少していた。

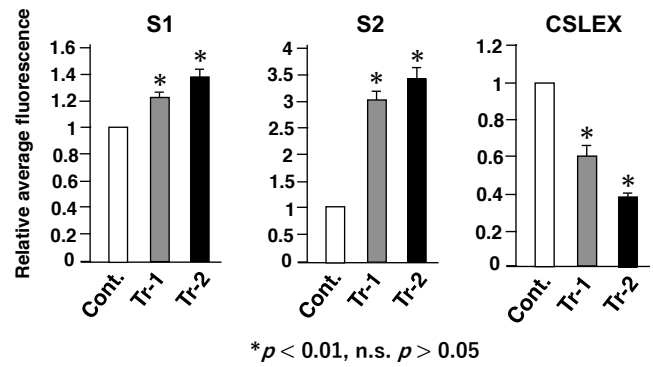


図2. 硫酸化糖鎖過剰発現細胞の表面に発現する糖鎖構造の解析

2.3. 硫酸化糖鎖過剰発現細胞における発育鶏卵継代 H1N1亜型IAVの産生量

Tr-1及びTr-2に発育鶏卵継代IAVを接種し、ウイルスの産生量を測定した。その結果、硫酸化糖鎖過剰発現細胞では、ヒト由来Hokkaido株及びHyogo株の産生量が最大90倍増加することが明らかとなった(図3)。一方、カモ由来Alberta株では、ウイルスの産生量に変化はなかった。

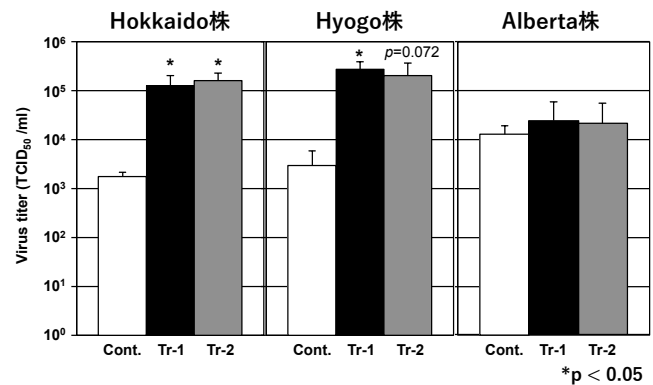


図3. 硫酸化糖鎖過剰発現細胞における発育鶏卵継代 H1N1亜型インフルエンザAウイルスの産生量

2.4. 発育鶏卵の尿膜及び羊膜におけるS1及びS2エпитオプの発現分布

免疫組織化学により、尿膜の胎仔側及び卵殻側にS1及びS2エピトープが発現していることが示された。羊膜では、特に胎仔側にS1及びS2エピトープの強い発現が見られた。一方、CSLEXエピトープの発現量は尿膜、羊膜ともに非常に低かった(Ichimiya et al., 2021)。

3. 考察

本研究により、ヒトH1N1亜型IAVは、発育鶏卵での増殖に6-sulfo sialyl Lewis X、及び、NeuAc $\alpha 2\text{-}3\text{Gal}\beta 1\text{-}4(\text{SO}_3\text{-}6)\text{GlcNAc}$ 、すなわち GlcNAcの6位が硫酸基修飾された、 $\alpha 2,3$ 結合NeuAc含有糖鎖をレセプターとして利用することが明らかとなった。本実験で用いた発育鶏卵継代ヒトH1亜型IAVは、HAのレセプター結合部位に、卵馴化したヒトH1亜型IAVで頻繁に見られるユニークなアミノ酸置換を持っている。Hokkaido株ではD190N置換、Hyogo株ではQ226R置換である。これらは、それぞれレセプター結合部位の190-helix及び220-loopに存在し、負電荷を失う、及び、正電荷を獲得するアミノ酸置換である。したがって、発育鶏卵継代ヒトH1亜型IAVのHAは、強い負電荷を持つ硫酸化GlcNAcと相互作用しやすくなり、同時にNeuAcの結合様式に対する認識特異性も $\alpha 2,6$ から $\alpha 2,3$ に変化したと考えられる。

4. 謝辞

本研究は、創価大学 一宮智美氏、北海道大学 岡松正敏先生、創価大学(現:長崎大学) 木下貴明先生、北海道大学 小林大樹氏、北海道大学 市居修先生、北海道大学(現:東京都医学総合研究所) 山本直樹先生、北海道大学 迫田義博先生、北海道大学 喜田宏先生、千葉大学 川島博人先生、東京大学 山本一夫先生、創価大学 西原祥子先生と

の共同研究で行われたものです。先生方の多大なご協力に厚く感謝申し上げます。

本研究は、国立研究開発法人日本医療研究開発機構 (AMED) 感染症研究革新イニシアティブ (J-PRIDE) No. JP17fm0208026、及び、北海道大学人獣共通感染症リサーチセンター (現:北海道大学人獣共通感染症国際共同研究所) 一般共同研究の助成を受けて行われた。

5. 引用文献

- Gambaryan, A.S., Tuzikov, A.B., Pazynina, G.V., Webster, R.G., Matrosovich, M.N., and Bovin, N.V. (2004) H5N1 chicken influenza viruses display a high binding affinity for Neu5Acalpha2-3Galbeta1-4(6-HSO₃)GlcNAc-containing receptors. *Virology* 326, 310–316.
- Ichimiya, T., Okamatsu, M., Kinoshita, T., Kobayashi, D., Ichii, O., Yamamoto, N., Sakoda, Y., Kida, H., Kawashima, H., Yamamoto, K., Takase-Yoden, S., and Nishihara, S. (2021) Sulfated glycans containing NeuAca2-3Gal facilitate the propagation of human H1N1 influenza A viruses in eggs. *Virology* 562, 29-39.
- Sriwilaijaroen, N., Kondo, S., Yagi, H., Wilairat, P., Hiramatsu, H., Ito, M., Ito, Y., Kato, K., and Suzuki, Y. (2009) Analysis of N-glycans in embryonated chicken egg chorioallantoic and amniotic cells responsible for binding and adaptation of human and avian influenza viruses. *Glycoconj. J.* 226, 433–443.

グライコプロテオミクスを基盤とした血清糖鎖バイオマーカー開発と実用化

Application of the Glycoproteomics-based Strategy for Development of Serum Glycobiomarkers

梅谷内 晶

Akira Togayachi

1. 研究背景と目的

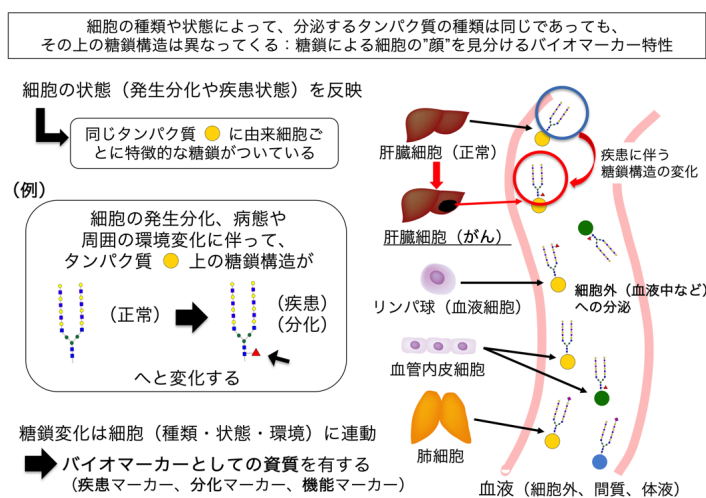
疾患バイオマーカーは、疾患の早期診断、組織型の診断、病態・進行のモニタリング、治療の方針決定や効果判定、再発の検出、創薬（コンパニオン診断薬）、標的探索などの指標として利用されており、臨床において非常に重要なツールである。従来、タンパク質バイオマーカーの開発では、定量的なプロテオーム解析による網羅的探索のアプローチ、すなわち量的な変動を伴うタンパク質の検出が広く利用されている。

一方で、糖鎖の構造は種々の細胞状態を反映して変化し、数多くの機能を果たしていると考えられてきた。基盤的リソースや解析技術の開発が進んでいなかったこともあり、産業利用されている例も決して多くはない。しかしながら、糖鎖抗原が既存の多くの腫瘍マーカーや細胞分化マーカーとして利用されていることは良く知られている。糖鎖科学の観点からみたバイオマーカー開発の戦略は、従来のタンパク質の量的変動を中心に見るのではなく、特定のタンパク質上の糖鎖構造変化を質的に捉えることにより、新たなバイオマーカーを探索・開発するものである（図1）。そこで、疾患（特に腫瘍）に伴う糖タンパク質上の糖鎖構造変化を指標として、

バイオマーカーを系統的に開発する戦略が考案（Narimatsu et al. 2010）され、探索と検証が行われている。その大まかな流れを図2に示す。現在までに、（1）疾患に伴って変動する糖鎖構造の予測・検出と捕集プローブの選択、（2）それらの糖鎖構造を持つキャリア糖タンパク質の同定（3）キャリア糖タンパク質上の糖鎖構造変化の確認（4）検証・検査システムの確立、の戦略と技術解析法によって、様々な疾患に対する糖鎖バイオマーカー候補分子群の解析が進められている（Ocho et al. 2014, Togayachi et al. 2017）。

ここでは卵巣明細胞がんの糖鎖バイオマーカー開発、ならびに検査系の構築と有効性検証について御紹介する。卵巣がんは通常は無症状であることから、診断時には既に進行期であることが多く、予後も悪いことが知られている。卵巣がんのうち、近年日本で増加傾向にある卵巣明細胞がんは抗がん剤抵抗性であり、特に進行期の予後は他の組織型の卵巣がんよりも悪いとされている。内膜症性嚢胞の明細胞がんへのがん化は世界の中ではアジア人に多く、その中でも特に日本人に多いことが知られている。現在広く使われている既存の卵巣がんマーカーであるCA125は炎症性の偽陽性に加え、明細胞がんに対する偽陰性の頻度が高いため、現在の臨床の状況を鑑みると、より信頼性のある新たなマーカーが必要だと考えられる。

図1 糖鎖分子のバイオマーカーとしての利用



2. 研究結果

2.1. 先行研究について

詳細については紙面の関係上、割愛するが、先行研究(図2)では卵巣がん患者の腹水から、WFAというレクチンが認識する糖鎖構造が明細胞腺がんを中心とする卵巣がんに特徴的に発現していることを同定した(Sogabe et al. 2014)。

さらに卵巣がん患者の腹腔洗浄液のグライコプロテオミクス解析によって、卵巣がんの特異性を示すマーカー分子として、WFAレクチン反応性のセルロプラスミン(CP)分子を同定し、報告している(Sogabe et al. 2014)。以降はこの分子をWFA⁺-CPと省略する。ここでは、糖鎖変化を示す糖タンパク質の同定から、最終的にWFA⁺-CPを卵巣がんマーカー候補として選抜した。WFA⁺-CP分子を測定するための、手動によるサンドイッチELISA検出系を構築し、患者腹水を用いて測定を行った。その結果、WFA⁺-CPは明細胞腺がん有意に高値を示し、明細胞腺がんを背景疾患から鑑別できる可能性が示唆された。しかしながら、これらは腹水サンプルで検討されたデータであり、将来の臨床での実用化を考慮すると、血清サンプルでの検討が必要であるため、本研究では血清での検出と測定系の自動化を進めることとした。

図2 グライコプロテオミクス技術による卵巣がん糖鎖バイオマーカー探索の戦略

J Proteome Res. 2014. 13(3):1624-35.
PMID: 24498956

卵巣がん(特に明細胞腺がん)患者腹水での糖鎖変化に反応性が高いものとして、WFA(ノダフジレクチン)を同定

明細胞腺がん試料より同定されたWFA反応性糖タンパク質144種を候補として検討(がん化に伴う変化を起こし易いと考えられる糖タンパク質のリストアップ)

50種類ほどの糖タンパク質を検出し、WFA反応性のセルロプラスミン(ceruloplasmin: CP)をマーカー候補として選定

WFAと抗CP抗体によるWFA⁺-CP サンドイッチELISA系構築

細胞培養上清、体液(血清ほか)、組織、細胞株、他

プロレクチンの選択
レクチンマイクロアレイ解析

疾患特異的糖タンパク質の網羅的同定
IGT-IC/MS法

疾患特異的な糖タンパク質の選択
バイオインフォマティクス

キャリア糖タンパク質の取得
(血清からの免疫沈降法による濃縮)

疾患特異的糖鎖(レクチン)の再選択
(検査系構築に適したレクチンの再選択)

Antibody-assisted lectin profiling (ALP)法による糖鎖プロファイル解析

バイオマーカー分子の検出系の構築
サンドイッチELISA系の構築

開発フェーズ

探索フェーズ

スクリーニング

生化学的解析
(糖鎖システムの構築
(糖鎖にフォーカスした解析))

生化学的解析

マーカー候補分子の有用性の検証

図2 グライコプロテオミクス技術による卵巣がん糖鎖バイオマーカー探索の戦略

J Proteome Res. 2014. 13(3):1624-35.
PMID: 24498956

卵巣がん(特に明細胞腺がん)患者腹水での糖鎖変化に反応性が高いものとして、**WFA(ノダフジレクチン)**を同定

明細胞腺がん試料より同定された**WFA反応性糖タンパク質144種**を候補として検討(がん化に伴う変化を起こし易いと考えられる糖タンパク質のリストアップ)

50種類ほどの糖タンパク質を検定し、**WFA反応性のセルロプラスミン(ceruloplasmin: CP)**をマーカー候補として選定

WFAと抗CP抗体による**WFA⁺CP** サンドイッチELISA系構築

細胞培養上清、体液(血清ほか)、組織、細胞株、他

フローレクチンの選択
レクチンマイクロアレイ解析

疾患特異的糖タンパク質の網羅的同定
IGOT-LC/MS法

疾患特異的糖タンパク質の選択
バイオインフォマティクス

キャリア糖タンパク質の取得
(血清からの免疫沈降法による濃縮)

疾患特異的糖鎖(レクチン)の再選択
(疾患系糖鎖に富んだレクチンの再選択)

Antibody-assisted lectin profiling (ALP)法による糖鎖プロファイル解析

バイオマーカー分子の検出系の構築
サンドイッチELISA系の構築

開発フェーズ

探索フェーズ

スクリーニング

生化学的解析
検出システムの構築
(糖鎖にフォーカスした解析)

生化学的解析

マーカー候補分子の有用性の検証

2.2.血清中にWFA⁺-CPについて

まずは血清中にWFA⁺-CPが存在するかを検討するために、血清と腹水のタンパク質をWFAアガロースにより分画し、WFA結合性画分にCPが存在するのかを検討した。その結果、明細胞腺がん患者の血清でも検出が出来、腹水のサンプルの場合と同様の傾向があることを確認した。このことから、WFA⁺-CPは血清バイオマーカーとして利用できる可能性が高いと判断し、以降の開発を進めた。

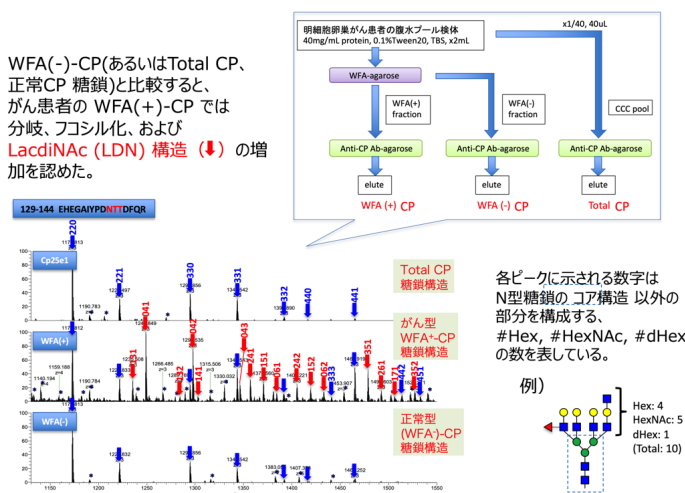
2.3. WFA⁺-CP糖鎖構造解析

糖鎖変化を正確に把握するために、卵巣明細胞がん患者腹水より濃縮精製したWFA⁺-CPについて、質量分析装置(Glyco-RIDGE法) (Noro et al. 2015, Togayachi et al. 2018)を用いて付加部位特異的に糖鎖構造を解析した(図3)。その結果、正常なCP分子では見られていなかった糖鎖の分岐構造やフコシル化の増加のほか、LacdiNAc (LDN) 構造と呼ばれている特殊な糖鎖構造が増えていることが分かった(図3参照、LDNは赤矢印のピーク)。

2.4. WFA⁺-CP測定系の構築(抗体-レクチン サンドイッチELISA検出系)

従来の測定系で使用していた野生型WFAはLDN糖鎖とGalactose(Gal)末端糖鎖の両方を認識するが、血中にはGal末端糖鎖を持つ糖タンパク質が大量に存在するために測定の際のバックグラウンドのシグナルが高くなる。そこで、構造

図3 WFA⁺-CP の分子上の糖鎖構造の解析 (Glyco-RIDGE法)



解析の結果に基づき、LDN糖鎖に対する特異性を向上させた改変型の組換えWFA (rWFA) (Sato et al. 2017)を用いることで、WFA⁺-CP測定系の特異性を向上させることとした。また、WFA⁺-CPサンドイッチアッセイに用いるマウスモノクローナル抗CP抗体(anti-CP mAb)と、標準品として用いるLDN糖鎖が修飾された組換えセルロプラスミン(rCP)も作製した。

rWFA (固相側)とanti-CP mAbの組み合わせによるサンドイッチELISAでは、野生型WFAと比較してバックグラウンドの低減効果があり、これによって特異性が向上したが感度不足であった。加えて、WFA⁺-CPの血中の存在量はかなり微量であり、更なる検出感度の向上が必要になると予想された。そこで、コニカミノルタ株式会社が開発した技術である、表面プラズモン共鳴励起増強蛍光分光(SPFS)技術による、高感度かつ自動化された検出系(Kaya et al. 2015)の構築を行った。このSPFS測定は、金属薄膜に光をプラズモン共鳴角で入射した際に発生する局在場光により、金属膜極近傍に配置された蛍光分子からの蛍光を測定する方法である。センサ表面にリガンド分子あるいは特定分子と結合する受容体分子を配置することにより、様々な対象物質の高感度蛍光検出が可能となる。そこで、SPFS測定システムにrWFAとanti-CP mAbを適用したところ、手動ELISA法より約100倍感度が向上し、血清試料からの検出が可能となった。

2.5. マーカー分子の有効性検証

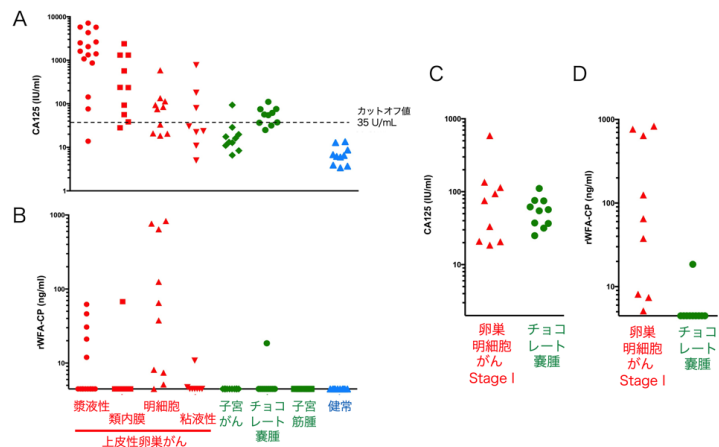
rWFAを用いたSPFS測定系を使用して、血清検体でのWFA⁺-CPマーカー分子の有効性検証を行うこととした。検体は、卵巣がん(漿液性 15例、類内膜性 10例、明細胞性 10例、粘液性 8例)および対照群(子宮体がん 10例、チョコレート嚢腫 [子宮内膜症] 10例、子宮筋腫 10例、健常人 10例)である。

まずは、使用臨床検体における既存マーカーCA125の測定結果を示す(図4)。明細胞腺がんの検体は、病期は主にステージI期のものが多かった。既存マーカーであるCA125値は卵巣がん患者では亢進していた。しかしながら、データ群の下方では背景疾患であるチョコレート嚢腫の測定値と重複していた(図4A)。また、早期の卵巣明細胞がんとチョコレート嚢腫を切り分けることは出来ていなかった(図4C)。

一方、このSPFS法によるrWFAとanti-CP mAbのサンドイッチ測定により、卵巣がんと対照群血清

のrWFA⁺-CPを測定したところ、卵巣がんは対照群と比較してrWFA⁺-CP値が有意に上昇した(図4B)。特に明細胞がん10例中9例はステージIでありながらもWFA⁺-CPの上昇が見られたのに対し、チョコレート嚢腫はほぼ全てが検出限界値以下であった(図4D)。

図4 少数臨床検体による評価 (有効性検証結果)



3. 考察

我々は卵巣がん患者の腹腔洗浄液のグライコプロテオミクス解析により卵巣がんの特異性を示すWFA⁺-CPを同定・報告(Sogabe et al. 2014)していたが、改変型組換えWFAレクチンと表面プラズモン共鳴励起増強蛍光分光(SPFS)技術による自動測定系により、血中rWFA⁺-CP検出も可能となった。今回の測定法による血中rWFA⁺-CP値は、ステージIの明細胞がんが高値を示したことから、チョコレート嚢腫の経過観察中に卵巣明細胞がん発生を検出することの出来る新規マーカーとなる可能性が示唆された (Sogabe et al. 2022)。

4. 謝辞

本研究 (Sogabe et al. 2022) は、筆者が前所属である国立研究開発法人産業技術総合研究所 細胞分子工学研究部門 分子細胞マルチオミクス研究グループ(曾我部万紀、榎谷内晶、梶裕之、佐藤隆、千葉靖典、成松久)において、東海大学医学部 産婦人科(林優、三上幹男)、聖マリアンナ医科大学 産婦人科(鈴木直)およびコニカミノルタ株式会社(小島駿、彼谷高敏)とともに共同研究として実施したものである。

5. 引用文献

- Kaya, T., T. Kaneko, S. Kojima, Y. Nakamura, Y. Ide, K. Ishida, Y. Suda, and K. Yamashita. (2015). High-sensitivity immunoassay with surface plasmon field-enhanced fluorescence spectroscopy using a plastic sensor chip: application to quantitative analysis of total prostate-specific antigen and GalNAcbeta1-4GlcNAc-linked prostate-specific antigen for prostate cancer diagnosis. *Anal Chem* 87(3):1797-1803.
- Narimatsu, H., H. Sawaki, A. Kuno, H. Kaji, H. Ito, and Y. Ikehara. (2010). A strategy for discovery of cancer glyco-biomarkers in serum using newly developed technologies for glycoproteomics. *FEBS J* 277(1):95-105.
- Noro, E., A. Togayachi, T. Sato, A. Tomioka, M. Fujita, M. Sukegawa, N. Suzuki, H. Kaji, and H. Narimatsu. (2015). Large-Scale Identification of N-Glycan Glycoproteins Carrying Lewis x and Site-Specific N-Glycan Alterations in Fut9 Knockout Mice. *J Proteome Res* 14(9):3823-3834.
- Ocho, M., A. Togayachi, E. Iio, H. Kaji, A. Kuno, M. Sogabe, M. Korenaga, M. Gotoh, Y. Tanaka, Y. Ikehara, M. Mizokami, and H. Narimatsu. (2014). Application of a glycoproteomics-based biomarker development method: alteration in glycan structure on colony stimulating factor 1 receptor as a possible glycobiomarker candidate for evaluation of liver cirrhosis. *J Proteome Res* 13(3):1428-1437.
- Sato, T., H. Tateno, H. Kaji, Y. Chiba, T. Kubota, J. Hirabayashi, and H. Narimatsu. (2017). Engineering of recombinant Wisteria floribunda agglutinin specifically binding to GalNAcbeta1,4GlcNAc (LacdiNAc). *Glycobiology* 27(8):743-754.
- Sogabe, M., S. Kojima, T. Kaya, A. Tomioka, H. Kaji, T. Sato, Y. Chiba, A. Shimizu, N. Tanaka, N. Suzuki, I. Hayashi, M. Mikami, A. Togayachi, and H. Narimatsu. (2022). Sensitive New Assay System for Serum Wisteria floribunda Agglutinin-Reactive Ceruloplasmin That Distinguishes Ovarian Clear Cell Carcinoma from Endometrioma. *Anal Chem* 94(5):2476-2484.
- Sogabe, M., H. Nozaki, N. Tanaka, T. Kubota, H. Kaji, A. Kuno, A. Togayachi, M. Gotoh, H. Nakanishi, T. Nakanishi, M. Mikami, N. Suzuki, K. Kiguchi, Y. Ikehara, and H. Narimatsu. (2014). Novel glycobiomarker for ovarian cancer that detects clear cell carcinoma. *J Proteome Res* 13(3):1624-1635.
- Togayachi, A., J. Iwaki, H. Kaji, H. Matsuzaki, A. Kuno, Y. Hirao, M. Nomura, M. Noguchi, Y. Ikehara, and H. Narimatsu. (2017). Glycobiomarker, Fucosylated Short-Form Secretogranin III Levels Are Increased in Serum of Patients with Small Cell Lung Carcinoma. *J Proteome Res* 16(12):4495-4505.
- Togayachi, A., A. Tomioka, M. Fujita, M. Sukegawa, E. Noro, D. Takakura, M. Miyazaki, T. Shikanai, H. Narimatsu, and H. Kaji. (2018). Identification of Poly-N-Acetylactosamine-Carrying Glycoproteins from HL-60 Human Promyelocytic Leukemia Cells Using a Site-Specific Glycome Analysis Method, Glyco-RIDGE. *J Am Soc Mass Spectrom* 29(6):1138-1152.

ヒューマングライコムプロジェクト特別シンポジウム参加報告

伊藤 和義

「ヒューマングライコムプロジェクト特別シンポジウム」が2021年12月6日に名古屋大学豊田講堂とオンラインのハイブリッド形式で開催された。このシンポジウムは、国立大学法人東海国立大学機構糖鎖生命コア研究所 (iGCORE) が主催したもので、大学共同利用機関法人自然科学研究機構生命創成探究センター (ExCELLS) および学校法人創価大学糖鎖生命システム融合研究所 (GaLSIC) との共催で開かれ、日本糖鎖科学コンソーシアムおよび日本糖質学会が後援している。このシンポジウムは、科学技術・学術審議会が2020年9月に公表した「学術研究の大型プロジェクトの推進に関する基本構想ロードマップの策定 -ロードマップ2020-」に掲載された「ヒューマングライコムプロジェクト」を推進することを目的としている。

開会にあたり、iGCOREの松尾清一機構長と、来賓である文部科学省の池田貴城研究振興局長、共催者である自然科学研究機構の小森彰夫機構長と創価大学の馬場善久学長から挨拶があった。

本シンポジウムでは、2002年ノーベル化学賞受賞者で、株式会社島津製作所エグゼクティブ・リサーチフェローである田中耕一氏が「質量分析を中心とする糖鎖解析への貢献」というタイトルで特別講演を行った。続いて、2014年ラスカー賞受賞者で、京都大学大学院理学研究科の森和俊教授が「小胞体の機能と制御のダイナミクス: 構造異常糖タンパク質の分解機構を中心に」というタイトルで特別講演を行った。

iGCOREの門松健治所長からは、「ヒューマングライコムプロジェクト」の背景とビジョン、計画についての説明があった。このプロジェクトは、ヒトの糖鎖情報 (全糖鎖構造および糖鎖生合成アトラス) をデータベース化し、国内外の研究者・研究機関に公開することで、次世代生命科学への飛躍的な発展と、医療・ヘルスケア革新の実現を目指しており、iGCOREとExCELLS、GaLSICの3つの研究施設が連携し、中核となってAll Japanの研究体制により推進される。また、このプロジェクトは国内外の多くの科学者コミュニティから熱い支持を得ており、世界を代表する糖鎖研究機関と連携合意ができています。門松所長は、ヒトの全糖鎖を解説し、それに基づく他分野融合で生命原理の解明に革命をもたらすことができる本プロジェクトの重要性を訴えた。次に、iGCOREの安藤弘宗副所長がヒト糖鎖の大規模解析と糖鎖ビッグデータTOHSAの構築について講演した。糖鎖ビッグデータを構築するために、ヒトの血液や臓器等を用いたグライコプロテオミクスおよびグライコミクスにより、糖タンパク質および糖鎖配列などの構造情報を取得する。一方で、細胞を用いて糖転移酵素の酵素学的パラメーターや空間配置、相互作用、動態などを網羅的に解析し、生合成情報を取得する。これらの情報をデータベース化し、TOHSAとよばれる糖鎖ビッグデータを構築する。

続いて、ExCELLSの加藤晃一センター長が糖鎖生合成アトラスの編纂に向けた取り組みについて講演した。糖鎖生合成アトラスとは糖鎖の細胞内合成に必要な全ての情報であり、糖転移酵素の量および活性、空間配置、原料糖などの情報が含まれている。これらの情報と細胞のグライコミクス情報を統合し、高精度な糖鎖生合成シミュレーションツールを作成する。

最後に、GaLSICの西原祥子所長と木下フローラ聖子副所長が糖鎖生命科学と情報科学の融合研究について講演した。GaLSICでは、生命科学分野と情報科学分野の専門家が在籍しており、希少疾患や一塩基多型、インフルエンザウイルスなどを対象とした糖鎖生物学と糖鎖情報学の融合研究が行われている。この融合研究の成果をGlyCosmosポータルとしてデータベース化し、国際連携で世界に公開する。

このシンポジウムへの参加を通して、日本は糖鎖科学の分野で世界をリードしており、ヒューマングライコムプロジェクトが生命原理の解明に革命をもたらす非常に重要なプロジェクトであることを認識することができた。また、このプロジェクトの中核となっているGaLSICが果たす役割の大きさを自覚することができた。

トーゴの日シンポジウム2021参加報告

細田 正恵

「トーゴの日シンポジウム2021」は、科学技術振興機構 (JST) バイオサイエンスデータベースセンター (NBDC) 主催、内閣府、文部科学省の後援により、2021年10月5日にオンラインで開催された。このシンポジウムは、日本のライフサイエンス分野のデータベース統合についての議論を深めるシンポジウムとして、毎年開催されている。2019年までは会場にて、講演、ポスター発表やそのライトニングトーク、トークセッションなど対面形式の開催であったが、新型コロナの影響により昨年に続きオンライン開催であった。2021年度は、NBDC設立10周年を迎えた記念講演や3部構成のポスター発表セッション、トークセッションが行われた。

NBDC10周年記念講演では、NBDCセンター長／富山国際大学学長の高木利久先生が「NBDCの10年を振り返って -できたこと、できなかったこと-」のタイトルで発表された。NBDCではライフサイエンスデータベース統合推進事業の一環として、ライフサイエンスデータベースに関するサービス提供と研究開発が行われており、講演では、NBDCが設立された経緯や事業など、これまでの成果について紹介があった。複雑かつ多様な生命システムの理解を目的とする研究では、ゲノム、プロテオーム、トランスクリプトームなど多種多様なデータを統合的に解析して行く必要がある。NBDCは、それらデータを簡単に統合的に解析するシステムの提供としてデータ駆動型サイエンスを先導し、生命科学の複雑で多様な情報の意味を落とさずにデジタル化するため、知識グラフを用いてデータベースを構築した。また、日本中の様々な存在する生命科学データベースを分散的にシームレスに繋ぐ知識グラフ化されたデータベースを個々に推進してきた。これら知識グラフの標準仕様であるResource Description Frameworkを利用した基盤技術開発として、シンポジウム当日に公開されたTogo Data Explorer (TogoDX) の紹介があった。これは、知識グラフを簡単に利用することや人工知能に利用できるように、異なるデータ間のIDの相互変換や属性ごとのデータ取得ができる仕組みを利用して開発している。今回公開された技術はヒト関係のデータを中心に国内外21データベースを統括しTogoDX/Humanとして作成している。遺伝子、タンパク質、糖鎖、疾患情報、薬剤などの約50種類属性をユーザーが自由に選択し、組み合わせた検索が可能となり、統合事業の成果として報告された。

ポスターセッションでは、「糖鎖科学ポータルGlyCosmosの利便性向上」というタイトルで本研究所が所有する研究資源の1つであるGlyCosmosにおいて新たに導入した検索機能や糖鎖関連疾患データ、外部データベースとの連携について発表した。ポスターに関心くださった研究者からは、保有するデータ量に対する検索パフォーマンスやサーバーへの負荷について質問があった。また、糖鎖に注目し始めた参加者からは、糖鎖と疾患のデータについて期待していただくなど、コメントをいただいた。

トークセッションでは、「データベース統合 10年のあゆみと未来への期待」というテーマで事業発足10年のこれまでの活動・成果について討論された。このセッションでは、「トーゴの日に想うこと」のタイトルで、NBDC統合化推進プログラム研究総括／九州大学大学院医学研究院医化学分野の伊藤隆司教授による講演と「DBCLSにおける基盤技術開発」のタイトルでライフサイエンス統合データベースセンターの五斗進副センター長の講演があった。また、これからの課題や学術動向や社会的な変化を踏まえた新たな課題について議論された。

シンポジウムの参加を通して、糖鎖が関与する生命科学の重要性を改めて感じ、本研究所に所属する者としての糖鎖情報科学の発展に寄与できるよう努めようと思った。

第59回 生物物理学会年会参加報告

青木 英莉子

第59回 生物物理学会年会は2021年11月25日から27日の3日間で行われた。当初は仙台での開催が予定されていたが、新型コロナウイルスの感染状況を考慮してオンラインでの開催となった。生物物理学は、物理、化学、生物学、情報科学等の多岐にわたる領域から生命現象を理解する学問であり、本学会でも様々な分野を基礎とする研究発表が行われた。特に2020年に行われた第14回構造予測技術評価会議(CASP)で驚異的なスコアを獲得、今年7月に無償公開となり話題となったDeepMind社が開発したAlphaFold2や、ワシントン大学のDavid Baker教授が率いる研究グループによって開発されたRoseTTAFoldを主題としたシンポジウムには多くの人々が参加しており、関心の高さを窺い知ることができた。これらのプログラムはアミノ酸配列からタンパク質構造を予測する人工知能プログラムであり、アミノ酸配列によっては高精度な予測が可能である。このシンポジウムでは、これらのプログラムの手法の解説や差異についての発表が行われた。

また、この学会ではオンライン開催ならではの工夫も随所でみられた。まず、例年では一般演題はポスター形式であった。しかしながら、今年度の一般演題は全てビデオ撮影された口頭発表となっており、質疑応答は全てリアルタイムで行われた。私はグラム陰性菌外膜タンパク質の生合成に関する発表を行った。グラム陰性菌はグラム陽性菌と比較して抗菌剤に対して抵抗性が高いと知られている。これはグラム陰性菌の表層が内膜と外膜の2種の異なる脂質膜で構成されており、これらが抗菌剤の侵入を阻むためと考えられている。グラム陰性菌の外膜は、外層にリボ多糖を含む非対称な脂質二重膜である。この外膜には多くの外膜タンパク質が存在しており、これらのタンパク質は栄養物質や老廃物の輸送、病原性に関係している。また、外膜タンパク質は外膜の維持にも重要な役割を果たす為、これらのタンパク質の生合成に重要な β バレルアセンブリ装置(BAM)複合体は、新たな抗菌剤のターゲットとしても注目されている。しかしながら、BAM複合体による外膜タンパク質の生合成機構は明らかになっていない。そこで私はBAM複合体の主要構成タンパク質の重要性を人工脂質膜であるナノディスクを用いて調べた。そして本学会では、この結果について報告した。

さらに、オンライン開催ならではの工夫は、oVice(バーチャルコミュニケーションツール)を使用したオンライン懇親会でも見受けられた。懇親会会場では、地域毎や研究分野毎に集まり歓談できるような工夫がされており、共通の話題で交流しやすい雰囲気作りが行われていた。懇親会では次回の年会が函館で開催されることも発表された。生物物理学は、生物を対象とした非常に幅広い分野の研究者が参画して発展させていく学問であるが故、それらの研究者が一堂に集まり情報を共有して議論していくことを重要視している。その為、来年の年会は対面での開催を目指しているとのことだ。よって、2022年の生物物理学会年会では対面での議論が行えることを期待している。

第40回 日本糖質学会年会参加報告

小倉 千佳

(創価大学大学院 工学研究科 生命情報工学専攻 博士後期課程)

2021年10月27日～29日の3日間に渡って、「第40回 日本糖質学会年会」が、かごしま県民交流センター(鹿児島県鹿児島市)にて開催された。本学会は、新型コロナウイルス感染拡大の影響で2020年度は誌上開催となり、今年度も開催が危ぶまれていたが、ワクチン接種の加速と感染者が減少に転じたことで現地とオンラインを併用したハイブリッド開催となった。発表者は原則現地で行うとのことで、私も鹿児島に赴き、「Psme3のO-GlcNAc化によるPボディ形成の調節はマウス胚性幹細胞の多能性を制御する」というタイトルで口頭発表を行った。

口頭発表、ポスター発表では「糖鎖合成」、「糖鎖の機能」、「糖鎖と疾病」、「糖鎖インフォマティクス」など、幅広いテーマで議論が行われ、特にポスター発表は久しぶりの対面であったためか、参加者がいつも以上に熱心にディスカッションしている様子が印象的だった。特別講演では、門松健治先生(東海国立大学機構糖鎖生命コア研究所)が文部科学省の「ロードマップ2020」に採択された「ヒューマングライコムプロジェクト」についてご講演され、糖鎖研究を日本がリードするのだという意気込みを語っていらしかった。このプロジェクトには、創価大学から西原先生と木下先生が参加されており、今後の糖鎖研究に本学が重要な役割を果たすことが期待される。

また、奨励賞受賞講演では、坂元一真先生(名古屋大学、糖鎖生命コア研究所)が「糖鎖リガンドによる軸索再生阻害機構の解明」と題してご講演された。軸索が損傷を受けた際に、コンドロイチン硫酸がPTPR σ と結合するとオートファジーが阻害されてオートファゴソームが貯留し、軸索遠位部にdystrophic endballが形成されることで軸索再生が阻害されることを明らかにされ、大変興味深く拝聴した。その他にも、小川光貴先生(名古屋大学(現 協和キリン株式会社))から「O-GlcNAc glycanの発見と分子機能・生物学的意義の解明」のタイトルで、細胞表面上のO-GlcNAcの機能についてご講演された。ここでは紹介しきれないが、生物における糖鎖の機能について多くの知見を得ることができ、また普段お会いする機会の無いインフォマティクスの先生と交流することもでき、大変有意義な3日間となった。

総会全体としては、「コロナ後の糖質研究:前へ」というテーマに相応しく、300人近い参加者が現地に集ったそうで、会場のあちこちで活発な議論が行われていた。2年に渡るコロナ禍で、オンライン開催の便利さに慣れつつあるが、現地で顔を合わせて議論することを求めている研究者も多くいるのだなと実感した。2022年の日本糖質学会年会は、「糖鎖研究の新しい潮流と未来」というテーマを掲げ、大阪で開催予定である。開催方法は新型コロナウイルスの感染状況に依存すると思われるが、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。

2021年度 糖鎖生命システム融合研究所 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2021年10月より毎月1回、全6回のコロキウムの開催を以下の通りに行った。

本研究所は前身である「糖鎖生命システム融合センター」から「糖鎖生命システム融合研究所」として2021年1月に再出発した。この改組にあたり、本研究所では新たなメンバーの拡充が行われ、より幅広い分野での研究連携が可能となった。このような各分野を融合した新たな研究を実現・推進するための契機として、お互いの研究内容を共有するためのコロキウムを開催することとなった。昨今のコロナウイルス感染状況を鑑みてオンラインでの開催となったが、今年度は延べ250人と多くの人々に参加いただいた。コロキウムでは、白熱した議論が繰り広げられ、お互いの研究について理解を深める貴重な機会となった。来年度は、外部講師を招聘しての勉強会も検討しており、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1回 糖鎖生命システム融合研究所コロキウム

開催日時：2021年10月22日 16:35～18:05

開催形態：オンライン開催 (Zoom)

参加人数：49人

「糖鎖の生物学的機能:ショウジョウバエモデル、幹細胞から疾患まで」

西原 祥子

発表概要：

糖鎖は翻訳後修飾の主となるものであり、生体内で起こる生命現象のほとんど全てに関与している。我々は、ショウジョウバエとマウスES細胞で、各々100種以上の糖転移酵素を網羅的にノックダウンし、その機能を明らかにしてきた。それらの結果を基に、種を超えて保存される普遍性を持つ糖鎖の機能、ES細胞の本質である自己複製能と多能性維持に関わる糖鎖の機能を中心に、最近の我々の研究の進展を議論する。

「糖鎖インフォマティクスを通して生物学的機能の解明:データベースと数理モデルの応用」

木下 聖子

発表概要：

糖鎖構造情報以外に、糖鎖に関連する多くのオミクスデータが蓄積され、一つのウェブポータルからアクセスできるようになってきた。これらのデータを活用し、糖鎖の機能解明を目指し、機械学習や数理モデルによるシミュレーションを実施してきた。国内外の研究と照合しながらこれらの研究概要を紹介する。

第2回 糖鎖生命システム融合研究所コロキウム

開催日時：2021年11月12日 16:35～18:05

開催形態：オンライン開催 (Zoom)

参加人数：48人

「2次元平面上を移動するマルチエージェントモデルによる感染シミュレーション」

畠見 達夫

発表概要:

新型コロナウイルスの世界的流行を受け、昨年度よりマルチエージェントモデルに基づく感染シミュレータを開発した。並列アルゴリズムと16台のコンピュータを連携させたシステムの導入により、例えば、100万個体で1日を12ステップとして1年間分のシミュレーションを100回実行する程度の規模のシミュレーション実験を可能とした。モデル、アルゴリズム、実験結果の概要について紹介する。

「A型インフルエンザウイルスに対する糖鎖分子レセプターの多様性と宿主域」

高瀬 明

発表概要:

A型インフルエンザウイルスはウイルス表面タンパク質ヘマグルチニンを介して細胞表面のシアル酸含有糖鎖に結合し感染が始まる。しかし、細胞表面のシアル酸含有糖鎖は複雑且つ多様で、インフルエンザウイルス感染において、どのような構造の糖鎖分子がレセプターとして利用されるかは明確でない。A型インフルエンザウイルスに対する糖鎖分子レセプターの多様性と宿主域について、我々の研究成果と最近の研究動向を紹介する。

第3回 糖鎖生命システム融合研究所コロキウム

開催日時：2021年12月17日 16:35～18:05

開催形態：オンライン開催 (Zoom)

参加人数：35人

「ソーシャルネットワークにおける情報拡散モデルと効用最大化問題」

篠宮 紀彦

発表概要:

近年のソーシャルメディアの普及により、個人による情報発信が活発化し、情報拡散が社会に大きな影響を与えている。情報拡散の利点の一つは、情報提供元が想定する価値や利益などの効用をより多くのユーザが獲得することにある。本発表では、情報拡散現象の数理モデルによるユーザ効用最大化問題の定式化と近似解法、およびランダムネットワークにおける検証実験から得られた結果を紹介する。

「糖鎖を利用したバイオマーカー開発と実用化研究」

梅谷内 晶

発表概要:

バイオマーカーは、疾患の早期診断、組織診断、病態・進行のモニタリング、治療の方針決定や効果判定、再発の検出などの指標として利用されており、医療においては非常に重要なツールである。我々は、従来行われているタンパク質の量的変動のみの検出ではなく、特定のタンパク質上の糖鎖構造変化を質的に捉えることを利用する糖鎖バイオマーカーの探索・開発を行っている。今回は糖鎖バイオマーカー開発、検査系の構築と有効性検証の一例について御紹介する。

第4回 糖鎖生命システム融合研究所コロキウム

開催日時：2022年1月14日 16:35～18:05

開催形態：オンライン開催 (Zoom)

参加人数：37人

「脳神経の傷害モデル:ニューロン/グリア相互作用」

中嶋 一行

発表概要:

ニューロンとグリア細胞間の相互作用を解析するために、ラット脳神経 (顔面神経) の傷害系を使用してきた。その結果、運動ニューロンの傷害時、周囲のミクログリアが増殖するという現象が観察された。本コロキウムでは、このミクログリアの増殖メカニズム、ミクログリアの諸性質並びに傷害ニューロンに対する役割、また組織再構築への関連性など取り上げてみたい。

「タンパク質と糖鎖の関わり」

郷田 秀一郎

発表概要:

細胞表面の糖は、その細胞の認識に重要な役割を果たしている。発表者がこれまで取り組んできた糖結合タンパク質について、ナマコ由来溶血性レクチンの標的細胞認識、超好熱菌由来細胞表面タンパク質であるS-layerタンパク質等の構造と機能に関して発表する。これらの研究成果を通してタンパク質と糖鎖の関係について議論したい。

第5回 糖鎖生命システム融合研究所コロキウム

開催日時：2022年2月25日 16:35～18:05

開催形態：オンライン開催 (Zoom)

参加人数：39人

「聴覚皮質におけるニコチン性制御による感覚系情報選択」

川井 秀樹

発表概要:

五感の神経情報が脳新皮質に到達すると、脳の状態に応じて、それぞれの感覚皮質特有の神経回路がその情報を選択する。この感覚系情報選択 (フィルタリング) 機構にはアセチルコリン受容体が関与していると考えられている。音認識に不可欠な一次聴覚皮質では、音周波数の聴覚情報をニコチン性受容体が制御することが明らかとなった。本コロキウムではこの制御機構とそれに関与する神経回路について紹介する。

「モビリティ・ビッグデータ処理基盤の構築」

笠松 大佑

発表概要:

近年、ヒトやモノの移動に関して、公共交通機関や人流などの実データが利用可能となっている。本研究では、これらのモビリティ・データを対象に、ビッグデータのための並列分散処理基盤、時空間データ解析のための機械学習処理基盤の開発を進めている。本発表では、グラフを用いた時空間データ解析の研究などについて紹介する。

第6回 糖鎖生命システム融合研究所コロキウム

開催日時：2022年3月11日 16:35～18:05

開催形態：オンライン開催 (Zoom)

参加人数：42人

「自己組織化 ～時間軸上への展開～」

池口 雅道

発表概要:

生物は精密な分子機械と捉えることができるが、その構築原理の一つは自己組織化である。その基本となるタンパク質の立体構造はアミノ酸配列によって自動的に決まることは知られていたが、アミノ酸配列から立体構造を予測することは難しく、長年の課題であった。昨年、DeepMind社が発表したAlphaFold2がかなり正確に立体構造を予測できることが話題となったが、自己組織化の仕組みはまだ完全に解き明かされたわけではない。今後の課題をお話したい。

「デジタルウェルビーイング」

坂部 創一

発表概要:

近年、情報機器やインターネットを利用する機会が増加するなかで、過剰利用等によるQOL (Quality of Life) の低下を抑制しながら、いかにQOLを向上させるかというデジタルウェルビーイングの視点の重要性が増しつつある。今回は、その研究の一環となる分析 (科研費の小区分の社会システム工学関連) の研究事例を紹介し、その分析におけるデータサイエンス的な手法の適用方法についても説明したい。

創価大学糖鎖生命システム融合研究所 2020年度 共同利用・共同研究実施報告

2020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1月7日～1月31日

公募件数：8件

4. 審査・選考

2021年2月12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、8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
審査委員	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
	平林 淳	国立研究法人 産業技術総合研究所 細胞分子工学研究部門 特命上席研究員
	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
	篠宮 紀彦	糖鎖生命システム融合研究所 所員
	梶谷内 晶	糖鎖生命システム融合研究所 所員

2020年度 共同利用・共同研究成果報告書

究科題名 : Development of bioinformatic tools to illustrate glycan-based phylogenetic trees

研究期間 : 2021年2月15日～2021年3月31日

研究代表者 : Kazuhiro Aoki

所属 : University of Georgia, Complex Carbohydrate Research Center

所内担当者 : 木下 聖子

研究概要 :

Dr. Aoki has been investigating the structures of complex glycans in a broader variety of animals to understand “How living organisms have acquired diverse glycomes during evolution,” using comprehensive and highly sensitive MS approaches. He hypothesizes that defining glycan diversity across animal species will lead to understanding the function of glycans at every level of phylogeny, between species, within populations of the same species, and also among different molecules and cell types within the same organism. In this collaborative project, Drs. Aoki and Aoki-Kinoshita aim to develop a highly curated non-human animal glycan database which is essential for systematically understanding glycan diversity across animal species. Genomics and proteomics realized the value of such resources and it is time for glycomics to similarly develop such a resource. The glycan database will provide the basis for implementing annotation algorithms for animal glycan data analysis that can be used to develop new bioinformatic tool that illustrates glycan-based phylogenetic trees.

研究科題名 : Human N-glycome Tissue Atlas

研究期間 : 2021年2月15日～2021年3月31日

研究代表者 : Richard R. Drake

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

所内担当者 : 木下 聖子

研究概要 :

The N-linked glycome of pancreatic tissues 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 recently published (McDowell et al., 2020, Mol. Cell. Proteomics, 8:20:100012). Using the glycan images created for a normal pancreas 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.

研究科題名：糖鎖代謝マップの可視化と糖鎖構造予測基盤の構築

研究期間：2021年2月15日～2021年3月31日

共同研究代表者：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：

糖鎖は四大生体高分子の一つであり、遊離型あるいはタンパク質や脂質との結合理型として存在し、様々な生理的役割を担っている。本研究では、糖鎖生命システム融合研究所の木下聖子教授と共同で、糖鎖代謝経路の可視化および糖鎖構造予測に向けた基盤を構築することを目的とした。糖鎖合成、分解、結合などに関わる約1000の糖鎖関連遺伝子をリスト化し、これら糖鎖関連遺伝子の発現に基づいた糖鎖代謝経路の可視化ツールの開発を行い、「GlycoMaple」と名付けた。HEK293細胞を用いて遺伝子発現情報を基にしたGlycoMaple解析と糖鎖構造解析を行い、パラメーター（遺伝子発現量の閾値）の最適化と構造推定の評価を行った。この推定構造をもとに、HEK293細胞における糖鎖代謝経路の律速段階となる反応を見出し、遺伝子発現を変化させることで糖鎖構造の改変を行った。さらに、大腸癌組織と正常組織の遺伝子発現情報からGlycoMapleによる糖鎖経路を比較し、癌組織で変化する糖鎖合成反応と糖鎖構造を見出した。

研究科題名：*in vitro*3次元ヒト海馬発生モデルを用いた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2月15日～2021年3月31日

研究代表者：平野 和己

所属：国立研究開発法人 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：

記憶形跡の中核である海馬の成り立ちは未だに不明な点が多く、ヒトにおける海馬発生の詳細な解析が行われたのは、ごく最近である (Nature 2020)。神経幹細胞は神経細胞とグリア細胞を供給する重要な細胞であり、海馬発生領域において、神経幹細胞が適切な配置をとり、領域特異的な神経細胞へと分化していく。しかし、神経幹細胞の動態・分化制御における糖鎖修飾の知見は少なく、ヒト海馬の発生期における糖タンパク質の役割は知られていない。申請者はこれまで、ヘパラン硫酸 (HS) の硫酸化パターンの変化が細胞運命に大きく影響を与えることを示してきた。本課題では、ヒト海馬発生モデルを用いて、海馬発生期におけるHS硫酸化パターン制御因子の機能解明を目的とし、将来的に海馬を起点とする神経疾患の創薬・治療への貢献を目指す。

研究科題名：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2月15日～2021年3月31日

研究代表者：三浦 太一

所属：量子医学・医療部門 放射線医学総合研究所 放射線障害治療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：

多能性幹細胞は様々なシグナルにより未分化・分化の状態が決定されている。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) が分化の引き金として機能するFGF4シグナルを抑制し、未分化性を維持していることを明らかにした。しかし、O-GlcNAcのFGF4以外のシグナルへの関与については不明であった。本研究は、マウスES細胞におけるO-GlcNAcの未分化性維持機構を種々のシグナルの観点から明らかにすることを目的とする。マウスES細胞においてO-GlcNAc転移酵素(OGT)をノックダウン(KD)すると増殖が抑制され分化する。令和2年度は、OGT阻害剤の条件検討を実施し、OgtKDと同様の影響が認められる添加濃度と添加時間を決定した。

研究科題名：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2月15日～2021年3月31日

研究代表者：奥田 修二郎

所属：新潟大学大学院 医歯学総合研究科 バイオインフォマティクス分野

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、シーケンズ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、特定の環境中の微生物が持つ糖鎖関連遺伝子の機能について解明する。

研究科題名：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2月15日～2021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。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。本年度は、このようなレセプターとして予測される糖鎖構造を過剰発現した細胞の作製に着手した。

研究科題名：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2月15日～2021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：

疾患や生物種による多種多様な糖鎖構造(グライコフォーム)の特徴認識をサポートするために、糖鎖構造のアライメントツールであるMCAW (Multiple Carbohydrate Alignment with Weights)を利用し、共通部分構造の可視化を実施した。

GlycoNAVIデータベースに含まれる糖鎖構造データをGlyTouCanに登録し、GlycoNAVIデータベースに含まれるデータをMCAWツールで利用するために必要な入力データ形式への変換を検討した。GlycoNAVIデータベースに含まれる糖鎖構造には、各糖鎖構造の相対存在比に小数点を含むデータが含まれている。しかし、MCAWツールでは整数値による入力が必要となるため、これらのデータ変換について検討した。その後MCAWツールの入力形式に変換し、MCAWツールを利用してGlycoNAVIデータベースの糖鎖構造データについて共通部分構造の解析結果を得た。また、これらの結果をGlyTouCanおよびGlyCosmosを活用しRDF(Resource Description Framework)化を行うための検討を実施した。

業績一覧(2021年1月～2022年3月)

融合研究分野

【論文】

Ichimiya T, Okamatsu M, Kinoshita T, Kobayashi D, Ichii O, Yamamoto N, Sakoda Y, Kida H, Kawashima H, Yamamoto K, Takase-Yoden S and Nishihara S.

Sulfated glycans containing NeuAca2-3Gal facilitate the propagation of human H1N1 influenza A viruses in eggs.

Virology. Vol.562: pp. 29-39, 2021.

【学会発表(国内)】

永塚光一、村田祐樹、新川栄二、小野多美子、細田正恵、木下聖子、渥美雅保.

ニューラルネットワークによる糖タンパク質からの遺伝子変異量予測.

情報処理学会第 83 回全国大会論文集 第 4 分冊. pp.291-292. 2021年 3 月. オンライン.

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 第 4 分冊. pp.469-470. 2021年3月. オンライン.

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. 2021年6月. オンライン.

高瀬明、一宮智美、岡松正敏、木下貴明、小林大樹、市居修、山本直樹、迫田義博、喜田宏、川島博人、山本一夫、西原祥子.

ヒトH1N1インフルエンザAウイルスの感染に寄与する発育鶏卵羊・尿膜レセプターの構造.

第34回インフルエンザ研究者交流の会シンポジウム. 2021年7月. オンライン.

高瀬明、一宮智美、岡松正敏、木下貴明、小林大樹、市居修、山本直樹、迫田義博、喜田宏、川島博人、山本一夫、西原祥子.

ヒトH1インフルエンザAウイルスの発育鶏卵での増殖に寄与するレセプター構造の解明.

第40回日本糖質学会年会. 2021年10月. 鹿児島.

西原祥子、木下聖子、榎谷内晶、細田正恵、伊藤和義、山口芳樹、真鍋法義、大野詩歩、井ノ口仁一、灘中里美、北川裕之、城田松之、木下賢吾.

全ヒト糖鎖関連遺伝子Variantの網羅的抽出と解析.

第40回日本糖質学会年会. 2021年10月. 鹿児島.

高瀬明、一宮智美、岡松正敏、木下貴明、小林大樹、市居修、山本直樹、迫田義博、喜田宏、川島博人、山本一夫、西原祥子.

ヒトH1N1インフルエンザAウイルスは発育鶏卵の羊膜・尿膜に発現する α 2,3結合シアル酸を含む硫酸化糖鎖分子をレセプターとして利用する.

第68回日本ウイルス学会学術集会. 2021年11月. 神戸・オンライン.

西原祥子、木下聖子.

糖鎖生命科学と情報科学の融合・糖鎖生命システム融合研究所からヒューマングライコームへ.

ヒューマングライコームプロジェクト特別シンポジウム. 2021年12月. 名古屋.

業績一覧 (2021年1月～2022年3月)

糖鎖生物学分野

【著書】

日尾野隆大、高瀬明、山本一夫.

インフルエンザウイルスの鳥型レセプター検出における諸問題.

ウイルス 第 71 巻 第 2 号 pp.175-184. 2021.

【論文】

Itoh K and Nishihara S.

Mucin-type O-glycosylation in the *Drosophila* nervous system.

Front Neuroanat. Vol. 15: 767126, 2021.

Itoh K and Nishihara S.

Drosophila melanogaster in glycobiology: Their mutants are excellent models for human diseases.

Comprehensive Glycoscience (2nd edition). Vol. 5: pp. 1–35, 2021.

Nishihara S.

From structure and function of glycans in stem cells to application in regenerative medicine.

Glycoforum. 2020 Vol.24: A9, 2021.

Ogura C, Hirano K, Mizumoto S, Yamada S and Nishihara S.

Dermatan sulphate promotes neuronal differentiation in mouse and human stem cells.

J Biochem. Vol. 169: pp. 55-64, 2021.

Ogura C and Nishihara S.

Dermatan-4-O-sulfotransferase-1 contributes to the undifferentiated state of mouse embryonic stem cells.

Front Cell Dev Biol. Vol.9: 733964, 2021.

Pecori F, Kondo N, Ogura C, Miura T, Kume M, Minamijima Y, Yamamoto K and Nishihara S.

Site-specific O-GlcNAcylation of Psme3 maintains mouse stem cell pluripotency by impairing P-body homeostasis.

Cell Rep. Vol.26: 109361, 2021.

Pecori F and Nishihara S.

Transient Induction and characterization of mouse epiblast-like cells from mouse embryonic stem cells.

Methods Mol Biol. doi: 10.1007/7651_2021_403. 2021.

Pecori F, Yokota I, Hanamatsu H, Miura T, Ogura C, Ota H, Furukawa JI, Oki S, Yamamoto K, Yoshie O

and Nishihara S.

A defined glycosylation regulatory network modulates total glycome dynamics during pluripotency state transition.

Sci Rep. Vol. 11:1276, 2021.

Angata K, Wagatsuma T, Togayachi A, Sato T, Sogabe M, Tajiri K, Ozawa T, Nagashima I, Shimizu H, Iijima S, Korenaga M, Kuno A, Kaji H, Mizokami M and Narimatsu H.

O-glycosylated HBsAg peptide can induce specific antibody neutralizing HBV infection.

Biochim Biophys Acta Gen Subj. Vol. 1866: 130020, 2022.

Egawa H and Nishihara S.

Analysis of 3'-phosphoadenosine 5'-phosphosulfate transporters: Transporter activity assay, real-time reverse transcription polymerase chain reaction, and Immunohistochemistry.

Methods Mol Biol. Vol. 2303: pp. 675-685, 2022.

Ota H and Nishihara S.

Regulation of 3-O-sulfation of heparan sulfate during transition from the naïve to the primed state in mouse embryonic stem cells.

Methods Mol Biol. Vol. 2303: pp. 443-452, 2022.

Sogabe M, Kojima S, Kaya T, Tomioka A, Kaji H, Sato T, Chiba Y, Shimizu A, Tanaka N, Suzuki N, Hayashi I, Mikami M, Togayachi A* and Narimatsu H. (*corresponding author)

Sensitive New Assay System for Serum Wisteria floribunda Agglutinin-Reactive Ceruloplasmin That Distinguishes Ovarian Clear Cell Carcinoma from Endometrioma.

Anal Chem. Vol. 94: pp. 2476-2484, 2022.

【学会発表（国内）】

小倉千佳、平野和己、水本秀二、山田修平、西原祥子.

マウス ES 細胞はデルマタン硫酸の添加により神経分化が促進される.

第 20 回日本再生医療学会総会 . 2021 年 3 月 . オンライン .

古賀萌子、上村亮介、外山諒、海野英昭、畠山智充、郷田秀一郎.

サンゴ由来 (*Acropora millepora*) レクチン様タンパク質の機能解析.

日本農芸化学会 2021 年度大会 . 2021 年 3 月 . オンライン .

森美紀、フェデリコペコリ、秋元義弘、古川潤一、篠原康郎、池原譲、西原祥子.

ムチン型 O グルコシル化は、Wnt 受容体のエンドサイトーシスを介してマウス胚性幹細胞の多能性を調節する.

第 20 回日本再生医療学会総会 . 2021 年 3 月 . オンライン .

Mori M, Pecori F, Akimoto Y, Furukawa J, Shinohara Y, Ikehara Y and Nishihara S.

Mucin-type O-glycosylation regulates the pluripotency of mouse embryonic stem cells via Wnt receptor endocytosis.

第 18 回幹細胞シンポジウム . 2021 年 5 月 . オンライン .

Ota H, Pecori F, Yokota I, Hanamatsu H, Miura T, Ogura C, Furukawa J, Oki S, Yamamoto K, Yoshie O and Nishihara S.

Polycomb repressive complex 2 coordinates total glycome dynamics during the mouse naïve-to-primed pluripotency state transition.

第 18 回幹細胞シンポジウム . 2021 年 5 月 . オンライン .

Itoh K, Akimoto Y, Kondo S, Ichimiya T, Aoki K, Tiemeyer M and Nishihara S.

The roles of glucuronylated core 1 glycans in the localization of neuromuscular junctions and the formation of basement membranes on *Drosophila* muscles.

日本顕微鏡学会第 77 回学術講演会 . 2021 年 6 月 . 茨城 .

井上英和、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.

日本レトロウイルス研究会 (SRC) 夏季セミナー . 2021 年 7 月 . 熊本・オンライン .

上村亮介、古賀萌子、外山諒、海野英昭、畠山智充、郷田秀一郎 .

サンゴ由来レクチンのウサギ赤血球に対する反応の解明 .

第 21 回日本蛋白質科学会 . (ポスターセッション) . 2021 年 7 月 . オンライン .

小林大樹、市居修、日尾野隆大、磯田典和、高瀬明、西原祥子、山本一夫、迫田義博.

鳥インフルエンザウイルスの中間宿主と考えられるシチメンチョウの気管上皮に発現する多様なレセプターの構造解析.

第 54 回日本ウイルス学会北海道支部会夏季シンポジウム . 2021 年 7 月 . 北海道 .

小林大樹、市居修、日尾野隆大、西原祥子、高瀬明、磯田典和、迫田義博.

シチメンチョウの気管上皮に発現する多様な鳥インフルエンザウイルスレセプターの分布と構造の解析.

第 34 回インフルエンザ研究者交流の会シンポジウム . 2021 年 7 月 . オンライン .

小林大樹、市居修、日尾野隆大、西原祥子、高瀬明、磯田典和、迫田義博.

シチメンチョウの気管上皮に発現する多様な鳥インフルエンザウイルスレセプターの構造解析.

第 164 回日本獣医学会学術集会 . 2021 年 9 月 . オンライン .

曾我部万紀、小島駿、彼谷高敏、梶裕之、佐藤隆、千葉靖典、鈴木直、林優、三上幹男、梶谷内晶、成松久、
卵巣明細胞がん血清マーカーの開発；組換え改変レクチンと表面プラズモン共鳴励起増強蛍光分光装置を用いた血
中 WFA⁺-セルロプラスミン測定系の構築。

第 41 回日本分子腫瘍マーカー研究会 . 2021 年 9 月 . 横浜 .

小倉千佳、フェデリコペコリ、近藤菜々子、三浦太一、糸優彦、南島陽平、山本一夫、西原祥子 .

Psme3 の O-GlcNAc 化による P ボディ形成の調節はマウス胚性幹細胞の多能性を制御する .

第 40 回日本糖質学会年会 . 2021 年 10 月 . 鹿児島 .

郷田秀一郎、福本佳右、山脇佑太、海野英昭、畠山智充 .

Role of the domain 3 of the hemolytic lectin CEL-III in hemolytic activity and oligomerization.

第 59 回日本生物物理学会 . 2021 年 11 月 . オンライン .

郷田秀一郎、柳川泉水、海野英昭、畠山智充 .

超好熱アーキア *Pyrobaculum islandicum* 由来グルタミン酸脱水素酵素の熱活性化に対するプロリン変異の影響 .

第 94 回日本生化学会 . 2021 年 11 月 . オンライン .

小林大樹、市居修、日尾野隆大、磯田典和、高瀬明、西原祥子、山本一夫、迫田義博 .

シチメンチョウの気管上皮に発現する多様な構造の $\alpha 2,3$ シアル酸糖鎖はカモとニワトリのインフルエンザウイルスによって
認識される .

第 68 回日本ウイルス学会学術集会 . 2021 年 11 月 . 神戸・オンライン .

梶谷内晶、曾我部万紀、小島駿、彼谷高敏、梶裕之、佐藤隆、千葉靖典、久保田智己、久野敦、鈴木直、林
優、三上幹男、成松久 .

グライコプロテオミクス技術を基盤とした血清糖鎖バイオマーカー開発戦略と実用化研究 .

第 94 回 日本生化学会大会 . (シンポジウム・多領域に広がる糖鎖の網羅的生物機能研究の最前線 . オーガナイザー・
登壇者) . 2021 年 11 月 . 横浜 .

西原祥子 .

網羅的解析から明らかになる多能性幹細胞における統合的な糖鎖構造変化の制御機構と糖鎖機能 .

第 94 回日本生化学会大会 . (シンポジウム) . 2021 年 11 月 . オンライン .

井上英和、斉藤広輝、林康彦、田中淳、高瀬明 .

マウス白血病ウイルス感染における Syndecan の機能解析 .

第 44 回日本分子生物学会年会 . 2021 年 12 月 . 横浜 .

小倉千佳、フェデリコペコリ、近藤菜々子、三浦太一、糸優彦、南島陽平、山本一夫、西原祥子 .

Psme3 の O-GlcNAc 修飾は P ボディの形成阻害によりマウス胚性幹細胞の多能性を維持する .

第 44 回日本分子生物学会年会 . 2021 年 12 月 . 横浜 .

太田隼人、フェデリコペコリ、横田育子、花松久寿、三浦太一、小倉千佳、古川潤一、沖真弥、山本一夫、西原祥子。
マウス ES 細胞のナープ状態からプライム状態への遷移において PRC2 が糖転移酵素の発現を制御する。
第 21 回日本再生医療学会総会。2022 年 3 月。オンライン。

小倉千佳、太田隼人、西原祥子。
デルマタン硫酸はマウス胚性幹細胞の未分化性に必要である。
第 21 回日本再生医療学会総会。2022 年 3 月。オンライン。

郷田秀一郎、上村亮介、古賀萌子、外山諒、海野英昭、畠山智充。
サンゴ由来レクチンの C 末端領域がウサギ赤血球に対する反応に与える影響の解明。
日本農芸化学会 2022 年度大会。2022 年 3 月。オンライン。

【学会発表（国際）】

Ogura C, Pecori F, Yokota I, Hanamatsu H, Miura T, Ota H, Furukawa J, Oki S, Yamamoto K, Yoshie O and Nishihara S.

Polycomb repressive complex 2 coordinates total glycome dynamics during the mouse naïve-to-primed pluripotency state transition.

The international Society for Stem Cell Research (ISSCR) 20th Annual Meeting. 2021 年 6 月。Online.

Sato C, Kinoshita T, Uemura T, Kasahata N, Sato M, Nishihara S and Naya M.

Correlative light-electron microscopy of neurons and brains in liquid.

The 5th International Conference on In-situ and Correlative Electron Microscopy 2021 (CISCeM 2021).
2021 年 9 月。Paris (France).

Ogura C, Pecori F, Kondo K, Miura M, Kume M, Minamijima Y, Yamamoto K and Nishihara S.

O-GlcNAc is required to maintain the pluripotency in mouse embryonic stem cells through modulation of P-body assembly.

Cell Symposia: Biological Assemblies: Phase Transitions and More. 2021 年 11 月。Online.

Pecori F, Kondo K, Ogura C, Miura M, Kume M, Minamijima Y, Yamamoto K and Nishihara S.

O-GlcNAcylation of Psme3 regulates mouse embryonic stem cell pluripotency through inhibition of P-body assembly.

CiRA International Symposium 2022, 2022 年 2 月。Online.

業績一覧 (2021年1月～2022年3月)

糖鎖情報科学分野

【著書】

細田正恵、小野多美子、木下聖子.

クローズアップ実験法 331 「GlyCosmos」 利用ガイド～糖鎖の何がわかる？何ができる？.

実験医学. Vol.39 (3), 2021.

細田正恵、木下聖子.

糖鎖関連インフォマティクスへの入り口.

JSBi Bioinformatics Review. Vol. 2(1). pp. 87-95 2021, 2021.

【論文】

Aoki-Kinoshita KF.

Glycome informatics: using systems biology to gain mechanistic insights into glycan biosynthesis.

Curr Opin Chem Eng. 2021 Vol. 32, pp. 100683.

Aoki-Kinoshita KF, Lisacek F, Karlsson N, Kolarich D and Packer NH.

GlycoBioinformatics.

Beilstein J Org Chem. Vol. 17: pp. 2726-2728, 2021.

Feng Z, Westbrook JD, Sala R, Smart OS, Bricogne G, Matsubara M, Yamada I, Tsuchiya S, Aoki-Kinoshita KF, Hoch JC, Kurisu G, Velankar S, Burley SK and Young JY.

Enhanced validation of small-molecule ligands and carbohydrates in the Protein Data Bank.

Structure. Vol. 29: pp. 393-400, 2021.

Fujita A, Aoki NP, Shinmachi D, Matsubara M, Tsuchiya S, Shiota M, Ono T, Yamada I and Aoki-Kinoshita KF.

The international glycan repository GlyTouCan version 3.0.

Nucleic Acids Res. Vol. 49: pp. D1529-D1533, 2021.

Huang YF, Aoki K, Akase S, Ishihara M, Liu YS, Yang G, Kizuka Y, Mizumoto S, Tiemeyer M, Gao XD, Aoki-Kinoshita KF and Fujita M.

Global mapping of glycosylation pathways in human-derived cells.

Dev Cell. Vol. 56: pp. 1195-1209, 2021.

Lee S, Ono T and Aoki-Kinoshita KF.

RDFizing the biosynthetic pathway of E.coli O-antigen to enable semantic sharing of microbiology data.

BMC Microbiol. Vol. 21: pp. 325, 2021.

Nagai-Okatani C, Zou X, Fujita N, Sogabe I, Arakawa K, Nagai M, Angata K, Zhang Y, Aoki-Kinoshita KF

and Kuno A.

LM-GlycomeAtlas Ver. 2.0: An Integrated Visualization for Lectin Microarray-based Mouse Tissue Glycome Mapping Data with Lectin Histochemistry.

J Proteome Res. Vol. 20: pp. 2069-2075, 2021.

Pakhrin SC, Aoki-Kinoshita KF, Caragea D and Kc DB.

DeepNGlyPred: A Deep Neural Network-Based Approach for Human N-Linked Glycosylation Site Prediction.

Molecules. Vol. 26: pp. 7314, 2021.

Takahara H, Miura N, Aoki-Kinoshita KF and Okuda S.

Functional glyco-metagenomics elucidates the role of glycan-related genes in environments.

BMC Bioinformatics. Vol. 22: p. 505, 2021.

Tsuchiya S, Matsubara M, Aoki-Kinoshita KF and Yamada I.

SugarDrawer: A Web-Based Database Search Tool with Editing Glycan Structures.

Molecules. Vol. 26: p. 7149, 2021.

Watanabe Y, Aoki-Kinoshita KF, Ishihama Y and Okuda S.

GlycoPOST realizes FAIR principles for glycomics mass spectrometry data.

Nucleic Acids Res. Vol. 49: pp. D1523-D1528, 2021.

Fujita A and Aoki-Kinoshita KF.

Development of a novel monosaccharide substitution matrix for improved comparison of glycan structures.

Carbohydr Res. Vol. 511: p. 108496, 2022.

Kouka T, Akase S, Sogabe I, Jin C, Karlsson NG and Aoki-Kinoshita KF.

Computational Modeling of O-Linked Glycan Biosynthesis in CHO Cells.

Molecules. Vol. 27: pp. 1766, 2022.

【学会発表（国内）】

Kikuchi M, Aoki K, Szymanski C, Guerardel Y, Leclercq LD, Doering T, Hurtaux T, Fujita K, Katayama T, Katoh T and Aoki-Kinoshita KF.

セマンティックウェブ技術を用いた微生物糖鎖関連データベース「MicroGlycoDB」の開発.

2021 年日本バイオインフォマティクス学会年会・第10回生命医薬情報学連合大会 (IIBMP202). (ポスターセッション).
2021 年9月. オンライン.

Lee S, Aoki-Kinoshita KF, Ono T, Sogabe I and Shiota M.

GlycoSim: Development of a repository for glycosylation pathways.

2021 年日本バイオインフォマティクス学会年会・第 10 回生命医薬情報学連合大会 (IIBMP2021). (ポスターセッション).
2021 年 9 月. オンライン.

Sogabe I, Arakawa K and Aoki-Kinoshita KF.

糖鎖合成経路予測および糖鎖生合成シミュレーションツール「GlycoSim」の新たな機能開発.

2021 年日本バイオインフォマティクス学会年会・第 10 回生命医薬情報学連合大会 (IIBMP2021). (ポスターセッション).
2021 年 9 月. オンライン.

木下聖子、曾我部勇、荒川康一、藤田盛久.

糖鎖パスウェイの解析ツール GlycoSim および GlycoMaple.

第 40 回日本糖質学会年会. 2021 年 10 月. 鹿児島.

土屋伸一郎、松原正陽、山田一作、木下聖子.

糖鎖フラグメントに対応した糖鎖構造描画ツール SugarDrawer の開発.

第 40 回日本糖質学会年会. 2021 年 10 月. 鹿児島.

松原正陽、山田一作、木下聖子.

糖鎖構造抽出ソフトウェアの開発.

第 40 回日本糖質学会年会. 2021 年 10 月. 鹿児島.

山田一作、塩田正明、高橋悠志、新町大輔、小野多美子、土屋伸一郎、松原正陽、木村直貴、瀬野瑛、
細田正恵、藤田晶大、金進東、岡谷千晶、久野敦、藤田典昭、安形清彦、梶裕之、成松久、奥田修二郎、木下聖子.
糖鎖科学ポータル GlyCosmos 2021.

第 40 回日本糖質学会年会. 2021 年 10 月. 鹿児島.

細田正恵、山田一作、塩田正明、高橋悠志、新町大輔、小野多美子、土屋伸一郎、松原正陽、木村直貴、
瀬野瑛、藤田晶大、金進東、岡谷千晶、久野敦、藤田典昭、安形清彦、梶裕之、成松久、奥田修二郎、木下聖子.
糖鎖科学ポータル GlyCosmos の利便性向上.

トーゴの日シンポジウム 2021. (ポスターセッション). 2021 年 10 月. オンライン.

瀧原速仁、三浦信明、木下聖子、奥田修二郎.

環境メタゲノムから糖鎖関連遺伝子を同定し、環境中の分布を比較する Functional glyco-metagenomics.

日本微生物生態学会第 34 回大会. 2021 年 10 月. オンライン.

木下聖子.

GlyCosmos の糖鎖関連リポジトリへの登録から統合データベースへ.

第 44 回日本分子生物学会年会. (オンライン発表). 2021 年 12 月. 横浜.

業績一覧 (2021年1月～2022年3月)

生命科学分野

【著書】

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. 数研出版. 2022 (予定).

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.

高等学校化学基礎. 数研出版. 2022 (予定).

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.

新編 化学基礎. 数研出版. 2022 (予定).

【論文】

Ishijima T and Nakajima K.

Inflammatory cytokines $TNF\alpha$, $IL-1\beta$, and $IL-6$ are induced in endotoxin-stimulated microglia through different signaling cascades.

Science Progress. Vol. 104: pp. 1-21, 2021.

Jin M, Shiwa H, Tanaka H, Obita T, Ohuchi S, Yoshioka Y, Jin X, Kondo K, Fujita K, Homma H, Nakajima K, Mizoguchi M and Okazawa H.

Tau activates microglia via the PQBP1-cGAS-STING pathway to promote brain inflammation.

Nature Communications. Vol. 12: 6565. 2021.

Shin H and Kawai H.

Sensitive timing of undifferentiation in oligodendrocyte progenitor cells and their enhanced maturation in primary visual cortex of binocularly enucleated mice.

PLoS One. Vol. 16: e0257395, 2021.

Shin H and Kawai H.

Visual deprivation induces transient upregulation of oligodendrocyte progenitor cells in the subcortical white matter of mouse visual cortex.

IBRO Neuroscience Reports, Vol. 11: pp. 29-41, 2021.

Yui A, Caaveiro J, Kuroda D, Nakakido M, Nagatoishi S, Goda S, Maruno T, Uchiyama S, and Tsumoto K. Mechanism of dimerization and structural features of human LI-cadherin

J. Biol. Chem, Vol. 297: 101054, 2021.

Ishak S, Yeap GY, Shanmugapriya, Sasidharan S, Sangeetha T, Kazuyoshi K. and Ito M.
Experimental and computational studies of fluorene derivatives containing two identical quinoline and pyridine moieties.
Journal of Molecular Structure. Vol. 1253: 132174, 2022. (in press).

Sato D, Hikima T, and Ikeguchi M.
Time-resolved Small-angle X-Ray Scattering of Protein Cage Assembly.
Methods Mol. Biol. 2022. (in press).

Teoh WJ, Nur Amanina Juniasari Tun Nur Iskandar, Yeap GY, Kaneko K, Shimizu A and Ito M.
Experimental and computational studies of laterally ethoxy Schiff base-ester liquid crystalline magnets.
Liquid Crystals. 2022. (in press).

【学会発表（国内）】

桑田巧、佐藤大輔、藤原和夫、吉村英恭、池口雅道.
大腸菌フェリチンの鉄コア形成過程における無機リン酸の影響.
第 10 回日本生物物理学会関東支部会. 2021 年 3 月. オンライン.

柳田侑樹、吉田清美、藤原和夫、池口雅道.
ループ構造がもたらすヘリックス安定化機構.
第 10 回日本生物物理学会関東支部会. 2021 年 3 月. オンライン.

Nakanishi M and Kawai H
Nicotinic regulation of spatiotemporal and intensity changes of tone-evoked responses in mouse auditory cortex.
The 98th Annual Meeting of the Physiological Society of Japan. 2021 年 3 月. 名古屋.

青木英莉子、藤原和夫、池口雅道.
外膜蛋白質のナノディスクへの挿入における BamA の役割.
第 21 回日本蛋白質科学会年会. (ポスターセッション). 2021 年 6 月. オンライン.

桑田巧、佐藤大輔、藤原和夫、吉村英恭、池口雅道.
大腸菌フェリチン内腔に形成される鉄コアのリン酸存在下と非存在下における形態学的な違い.
第 21 回日本蛋白質科学会年会. (ポスターセッション). 2021 年 6 月. オンライン.

Ishijima T and Nakajima K.
Responses of several GABAA receptors to facial nerve injury in rat. (ラット顔面神経傷害に対する GABAA 受容体サブユニットの応答).
第 44 回日本神経科学大会 / CJK 第 1 回国際会議. (ポスターセッション). 2021 年 7 月. 神戸.

Nakajima K and Ishijima T.

Inflammatory cytokines TNF α , IL-1 β , and IL-6 are induced in endotoxin- stimulated microglia through different signaling cascades. (エンドトキシン刺激ミクログリアにおいて炎症性サイトカイン TNF α , IL-1 β および IL-6 は、異なるシグナル経路で誘導される).

第 44 回日本神経科学学会 /CJK 第1回国際会議 . (ポスターセッション). 2021 年 7 月 . 神戸 .

青木英莉子、藤原和夫、池口雅道 .

ナノディスクに埋め込まれた BamA によって補助される外膜タンパク質のアセンブリ .

第 59 回日本生物物理学会年会 . 2021 年 11 月 . オンライン .

是枝良、鳥井幸恵、高瀬明.

マウス白血病ウイルス全長 mRNA のポリソーム形成促進に寄与するシスエレメントの解析.

第 68 回日本ウイルス学会学術集会 . 2021 年 11 月 . 神戸 . オンライン .

桑田巧、佐藤大輔、柳田侑樹、藤原和夫、池口雅道 .

大腸菌フェリチンの構造・機能に及ぼす正味電荷の効果 .

第 59 回日本生物物理学会年会 . 2021 年 11 月 . オンライン .

柳田侑樹、吉田清美、藤原和夫、池口雅道 .

Helix nucleation facilitated by the closed loop structure.

第 59 回日本生物物理学会年会 . 2021 年 11 月 . オンライン .

伊藤真人 .

大学の有機化学の授業等で用いられているいくつかの基本的な用語の見直しの提案 .

日本化学会第 102 春季年会 . 2022 年 3 月 . オンライン .

孫締リン、細川雄二、伊藤真人 .

アミノ基をもつビスアゾベンゼン類の合成法 .

日本化学会第 102 春季年会 . (ポスターセッション). 2022 年 3 月 . オンライン .

Kawai H.

Nicotinic regulation of sensory filtering in mouse auditory cortex.

The 99th Annual Meeting of the Physiological Society of Japan. (Symposium: Nicotinic receptors and Modulation of Neuronal Function). 2022 年 3 月 . 仙台 .

【学会発表（国際）】

Nakanishi M and Kawai H.

Nicotinic regulation of sound-evoked responses in mouse auditory cortex: A study using transcranial flavoprotein autofluorescence.

The 44th MidWinter Meeting, Association for Research in Otolaryngology. (Poster). 2021 年 2 月 . Online.

業績一覧 (2021年1月～2022年3月)

情報科学分野

【論文】

Broni-Bediako C, Murata Y, Mormille LHB and Atsumi M.

Evolutionary NAS for Aerial Image Segmentation with Gene Expression Programming of Cellular Encoding.

Neural Computing and Applications. 2021.

Hase R, Imahori M and Shinomiya N.

Envy-Free Resource Sharing on a Temporal Network Using a Minimum Cost Circulation Problem.

IEICE TRANSACTIONS on Fundamentals of Electronics, Communications and Computer Sciences. Vol.E104-A: pp.462-473, 2021.

鎌田正行、坂部創一.

共感的ネット利用がレジリエンスへ及ぼす影響の縦断研究.

環境情報科学論文集. Vol.35: pp. 13-18. 2021.

後藤紳一郎、渥美雅保.

セマンティックセグメント分布を用いた無信号交差点での見通し視野角推定.

自動車技術会論文集. Vol.53: IJAE-2021-0230, 2022.

Broni-Bediako C, Murata Y, Mormille LHB and Atsumi M.

Searching for CNN Architectures for Remote Sensing Scene Classification.

IEEE Transactions on Geoscience and Remote Sensing. vol.60: pp.1-13, 2022.

【学会発表 (国内)】

谷口明彦、篠宮紀彦.

耐障害性を考慮した Service Function Chain 構成手法に関するネットワークリソース使用量と SFC 再構成率の評価.
電子情報通信学会 コミュニケーションクオリティ研究会 信学技報. vol.120(314): pp. 96-101. 2021 年 1 月. オンライン.

田村優人、篠宮紀彦.

ネガワット取引市場における気象データを用いた需要家行動モデル.

電子情報通信学会 システム数理と応用研究会. 信学技報. Vol.120(342): pp.7-12. 2021 年 1 月. オンライン.

若松篤史、宮下正明、篠宮紀彦.

情報活性度を用いた情報拡散モデルと複雑ネットワークの統計的性質との関係について.

電子情報通信学会 システム数理と応用研究会. 信学技報. Vol.120(429): pp.1-4. 2021 年 3 月. オンライン.

清水大智、大野本文弥、篠宮紀彦.

ラグランジュ緩和法を用いた通信リンク負荷平準化問題の近似解法.

電子情報通信学会 システム数理と応用研究会 . 信学技報 . Vol.120(429): pp.5-9. 2021 年 3 月 . オンライン .

宮下正明、笠松大佑、篠宮紀彦.

ソーシャルネットワークの情報拡散における効用最大化の考察.

電子情報通信学会 システム数理と応用研究会 . 信学技報 . Vol.120(429): pp.43-46. 2021 年 3 月 . オンライン .

三浦義栄、Etwi Barimah Appiah、渥美雅保.

アスペクトベースセンチメント分析のための BERT を組み込んだ自己注意ネットワーク - アスペクトカテゴリとアスペクトフレーズの推定 -.

情報処理学会第 83 回全国大会論文集 第 2 分冊 . pp.539-540. 2021 年3月 . オンライン .

三浦義栄、Etwi Barimah Appiah、渥美雅保.

事前学習言語モデルを用いたアスペクトベースセンチメント分析ニューラルネットワーク - 複数アスペクトカテゴリ極性とターゲットフレーズの推定 -.

人工知能学会第 35 回全国大会論文集 . 2Yin5-07. 2021 年6月 . オンライン .

劉志和、村田祐樹、渥美雅保.

セマンティックセグメンテーションに基づく空間カテゴリと案内標識の認識による大域的自己位置推定.

人工知能学会第 35 回全国大会論文集 . 2Yin5-11. 2021 年6月 . オンライン .

村田祐樹、渥美雅保.

形状およびテキスト特徴の再構成に基づく人物再同定.

人工知能学会第 35 回全国大会論文集 . 2Yin5-13. 2021 年6月 . オンライン .

芝田貴之、篠宮紀彦.

連合学習とウェアラブル端末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提案.

電子情報通信学会 センサネットワークとモバイルインテリジェンス研究会 . 信学技報 . Vol.121(105): pp.26-28. 2021 年 7 月 . オンライン .

鈴木清、篠宮紀彦.

インセンティブ型ダイヤモンドリスponsによる需要家の節電行動への影響分析.

電子情報通信学会 システム数理と応用研究会 . 信学技報 . Vol.121(92):pp.31-35. 2021 年 7 月 . オンライン .

鎌田正行、坂部創一.

共感的ネット利用がレジリエンスと QOL に及ぼす影響の縦断研究.

日本行動計量学会大会抄録集 . Vol. 49: pp. 194-197. 2021 年8月 . オンライン .

坂部創一.

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分析と予防策.

日本行動計量学会大会抄録集. Vol. 49: pp. 198-201. 2021 年8月. オンライン.

谷口明彦、篠宮紀彦.

耐障害性を考慮し計算リソースとネットワークリソースを最小化する Service Function Chain 構成手法.

電子情報通信学会 コミュニケーションクオリティ研究会. 信学技報. Vol.121(133): pp.32-37. 2021 年 8 月. オンライン.

Onogi F and Shinomiya N.

Cycle-based local update method for minimizing maximal edge-load factor on unsplittable multicommodity flow problem.

電子情報通信学会 回路とシステム研究会. 信学技報. Vol.121(249): pp.19-23. 2021 年 11 月. オンライン.

鎌田正行、坂部創一.

共感的ネット利用がレジリエンスへ及ぼす影響の縦断研究.

2021 年度環境情報科学研究発表大会 2021 年 12 月. オンライン.

若松篤史、宮下正明、篠宮紀彦.

SNS における情報の真偽に着目した拡散抑制に関する一考察.

電子情報通信学会 コミュニケーションクオリティ研究会. 信学技報. Vol.121(357): pp.76-81. 2022 年 1 月. 金沢

河勲穆、笠松大佑.

サイバー信号機におけるデッドロックとグリッドロックの回避手法の試作.

電子情報通信学会 第 27 回東京支部学生会研究発表会. 8. 2022 年 3 月. オンライン.

東松一真、大濱開、笠松大佑.

ストリーム処理におけるダイナミック・パーティション手法の試作.

電子情報通信学会 第 27 回東京支部学生会研究発表会. 101. 2022 年 3 月. オンライン.

三浦義栄、渥美雅保.

ABSA におけるセンチメント極性とターゲットの自動生成によるデータ拡張の評価.

情報処理学会第 84 回全国大会論文集. 1V-01. 2022 年3月. 愛媛.

劉志和、村田祐樹、渥美雅保.

セマンティックマップに基づくロボットの大域的自己位置と進行方向の推定.

情報処理学会第 84 回全国大会論文集. 7P-05. 2022 年3月. 愛媛.

【学会発表 (国際)】

Onogi F and Shinomiya F.

Cycle-based local update method for edge-load balancing problem.

The 36th International Technical Conference on Circuits/Systems, Computers and Communications (ITC-CSCC). pp.73–77. 2021 年1月 . Jeju (Korea). DOI: 10.1109/ITC-CSCC52171.2021.9501262

Shimizu D, Onogi F and Shinomiya N.

An approximate approach to the unsplittable flow edge load factor balancing problem with the Lagrangian relaxation.

The 36th International Technical Conference on Circuits/Systems, Computers and Communications (ITC-CSCC). pp.73–77. 2021 年1月 . Jeju (Korea). DOI: 10.1109/ITC-CSCC52171.2021.9501453

Wakamatsu A, Miyashita M and Shinomiya N.

An information diffusion model using information vitality and its statistical properties of complex networks.

The 36th International Technical Conference on Circuits/Systems, Computers and Communications (ITC-CSCC). pp.73–77. 2021 年1月 . Jeju (Korea). DOI: 10.1109/ITC-CSCC52171.2021.9501435

Unemi T, Nawata S, Miyashita M and Shinomiya N.

An Individual-based Epidemic Simulator.

Proceedings of the 26th International Conference on Artificial Life and Robotics. pp. 12-17. 2021 年1月 . Online.

Banno W and Shinomiya N.

A Battery-Free Sensor Based Fall Monitoring System for the Elderly on a Staircase.

The IEEE 3rd Global Conference on Life Sciences and Technologies (LifeTech). pp.180-184, 2021 年3月 Online.

Takatou K and Shinomiya N.

A Cloud-based Fall Detection System for Elderly Care with Passive RFID Sensor Tags.

The IEEE 3rd Global Conference on Life Sciences and Technologies (LifeTech). pp.265-269. 2021 年3月 Online.

Mibu A and Shinomiya N.

An ICT-based supporting system for home nursing services.

The IEEE 3rd Global Conference on Life Sciences and Technologies (LifeTech). pp.407-411. 2021 年3月 Online.

Miyashita M, Kasamatsu D and Shinomiya N.

Social Welfare Maximization for Information Providers in Online Social Networks.

IEICE The 34th Workshop on Circuits and Systems (KWS). pp. 246-251. 2021 年8月 . Online.

Nagatsuka K, Broni-Bediako C and Atsumi M.

Pre-training a BERT with Curriculum Learning by Increasing Block-Size of Input Text.

Proceedings of Recent Advances in Natural Language Processing. pp.993–1000. 2021 年9月 . Online.

Takatou K and Shinomiya N.

Cloud-Based Fall Detection System with Passive RFID Sensor Tags and Supervised Learning.

IEEE 10th Global Conference on Consumer Electronics (GCCE). pp. 153-156. 2021 年 10 月 . Kyoto (Japan).

Takai K and Shinomiya N.

An Atomic Swap Approach for P2P Electricity Trading Including Transmission Loss.

IEEE 10th Global Conference on Consumer Electronics (GCCE). pp. 494-497. 2021 年 10 月 . Kyoto (Japan).

Mibu A and Shinomiya N.

A Rule-Based Approach for Elimination Paperwork and Increasing Efficiency in Home Nursing Services.

IEEE 10th Global Conference on Consumer Electronics (GCCE). pp. 870-873. 2021 年 10 月 . Kyoto (Japan).

Taniguchi A and Shinomiya N.

A Method of Service Function Chain Configuration to Minimize Computing and Network Resources for VNF Failures.

IEEE Region 10 Conference (TENCON) 2021. pp. 453-458. 2021 年 12 月 . Auckland (New Zealand).

Appiah EB, Broni-Bediako C, Nagatsuka K and Atsumi M.

Prediction of Topic Sentiment Polarity of Customers' Reviews from Business Attributes using Dual-head MLP.

Proceedings of the Twenty-Seventh International Symposium on Artificial Life and Robotics 2022, pp.653-657. 2022 年1月 . Beppu (Japan).

Mormille LH, Broni-Bediako C and Atsumi M.

Regularizing Self-attention on Vision Transformers with 2D Spatial Distance Loss.

Proceedings of the Twenty-Seventh International Symposium on Artificial Life and Robotics 2022, pp.726-731. 2022 年1月 . Beppu (Japan).

Unemi T.

Individual-based epidemic simulator with vaccination and virus variants for scenario analysis.

The 27th International Symposium on Artificial Life and Robotics 2022. pp. 710–715. 2022 年1月 . Online.

2021年度 創価大学糖鎖生命システム融合研究所 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） 畠見 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）

2021年度 創価大学糖鎖生命システム融合研究所 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	榎谷内 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	小野 多美子
研究補佐員	塩田 正明

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

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、八矢 大作、北風 春湖

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 プリンテック

表紙デザイン 細田 正恵

