



ISSN 2436-956X

2024

3 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. 2023 年度 研究成果報告	
糖鎖関連遺伝子の発現と疾患との関連解析<安形 清彦>	3
Analysis of the association between glyco gene expression and disease<Kiyohiko Angata>	
3-O- 硫酸化へパラソルホン酸を介した前立腺がんの去勢抵抗性獲得機構<太田 隼人>	8
Acquisition of Castration-Resistance via 3-O-Sulfated Heparan Sulfate in Prostate Cancer <Hayato Ota>	
木構造のパターンに認識による糖鎖解析手法の精度向上<篠宮 紀彦、戸塚 健人>	15
Enhancing Glycan Analysis Through Pattern Recognition of Tree Structures <Norihiko Shinomiya, Kento Totsuka>	
3. 2023 年度 学会参加報告	
第 42 回 日本糖質学会年会参加報告 <伊藤 和義>.....	21
第 96 回 日本生化学会大会参加報告 <小倉 千佳>.....	22
Society for Glycobiology 2023 年会 参加報告 <テイラー 幸恵>	23
4. 2023 年度 コロキウム開催報告	25
5. 共同利用・共同研究事業	
2022 年度 共同利用・共同研究実施報告	31
2022 年度 共同利用・共同研究成果報告書	33
6. 2023 年度 業績一覧	
論文	41
著書	43
学会発表 (国外).....	44
学会発表 (国内).....	46
7. 2023 年度 運営委員会名簿	52
8. 2023 年度 構成員一覧	53

1. 巻頭言

「創価大学 糖鎖生命システム融合研究所 所報 第3号」の刊行にあたって

糖鎖は、発生、感染や免疫、神経等、ほとんどすべて生命現象に関与しており、DNA、タンパク質に次ぐ第3の生命鎖とされている。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、様々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、また、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、多様な生命反応に深く関わっている。しかし、その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るとは言えない。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、統合的に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、さらには人工知能 AI 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、AI 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、人工知能 AI、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。現在、連携ネットワーク型拠点として3年目むかえており、多くの共同利用・共同研究を受け入れている。また、2022年11月には、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」である「ヒューマングライコムプロジェクト（英語名：Human Glycome Atlas Project：HGA）」が始まることとなり、2023年は、そのスタートダッシュの1年目であった。

本年、本研究所所報 第3号の刊行に至った。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、広く、生物学・農学・医学のあらゆる領域にまで及ぶ。「糖鎖の重要性」は、日本のみならず多くの国々で認識されており、「糖鎖機能」の解明はますます重要な課題となってきた。新規な生命科学の概念を生み出すことも、期待できる。今後も、糖鎖が関わる生命現象の本質の理解を目指して、本研究所が作り出す新規融合領域とそこで生み出される研究の一層の推進に努力したい。

創価大学糖鎖生命システム融合研究所
所長 西原 祥子

糖鎖関連遺伝子の発現と疾患との関連解析

Analysis of the association between glycone expression and disease

安形 清彦

Kiyohiko Angata

1. はじめに

ヒトの細胞は糖鎖で覆われており、糖鎖は発生や分化の過程に伴い、発現している糖鎖構造が変化すると同時に分化した細胞の機能の違いにも関与していく。ヒトにおいては、10種類ほどしかない単糖ユニットから糖鎖の構造的多様性が形成されており、糖鎖の合成に関わる酵素、分解に関わる酵素、糖鎖を修飾する酵素の発現の制御によって生み出されている。細胞膜はガングリオシドなどの糖脂質、およびN型糖鎖やO型糖鎖で修飾された糖タンパク質で覆われ、さらにプロテオグリカンなどによって細胞外マトリックスが形成されている。すなわち、糖鎖がいかに関与し、組織あるいは生命の恒常性へ影響を与えているかを明らかにすることは、生物学において重要なテーマの一つである。本研究では、糖鎖の合成に関わる遺伝子（糖鎖関連遺伝子）の発現の解析および糖鎖機能と疾患との関係を解析する上で必須となりつつある遺伝子多型の研究への流れについてまとめた。

糖鎖は核酸、タンパク質に次ぐ、第3の「生命鎖」（バイオポリマー）としても注目されている。細胞内に取り込まれた単糖（主にグルコースなど）は、糖の代謝経路によって糖ヌクレオチドなどになり、糖鎖合成に供与される。また、解糖系やペントースリン酸経路を経て、リボースやデオキシリボースといった核酸の成分になるなど、細胞内代謝において糖は重要な役割を担っている。さらに糖転移酵素などの糖鎖関連遺伝子により小胞体やゴルジ体で糖鎖合成が行われる。一方、タンパク質の品質管理において糖タンパク質が分解される場合、糖鎖の分解もプロテアソームやリソソームで行われる。合成された糖鎖（糖タンパク質、プロテオグリカンや糖脂質）は細胞膜や細胞外へと輸送される（図1）(1)。

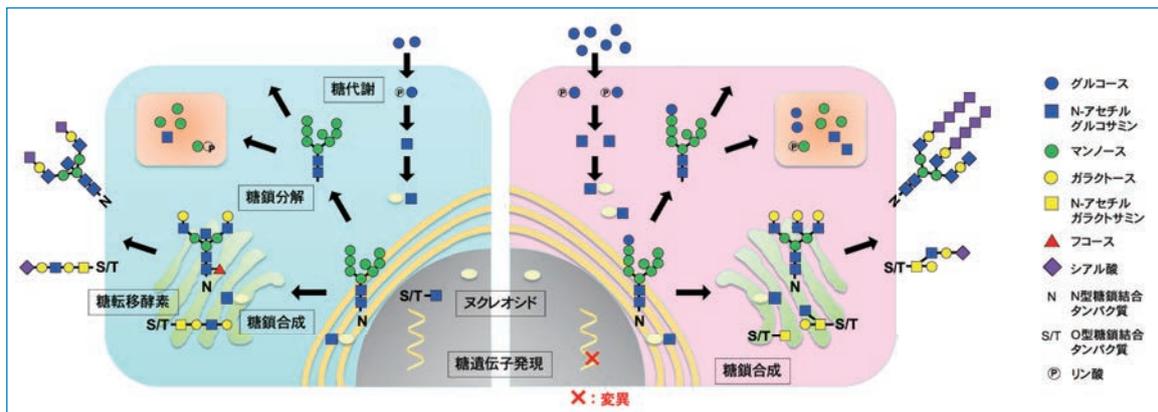


図1 細胞における糖の代謝と糖鎖合成、疾患細胞（右）との違い（1を改変）

2. 糖鎖発現解析のストラテジー

細胞に発現する糖鎖は、図1に示すように代謝の影響や細胞内における糖鎖関連遺伝子の発現量によって決まる。糖尿病や高血糖による細胞内の糖の濃度の上昇は様々なアウトプットに影響する。糖ヌクレオチドの増加は細胞内の糖鎖量の平衡を移動させることから、糖タンパク質上の糖鎖の構造が変化すると考えられる。これに対し、糖転移酵素の阻害分子あるいは遺伝子多型によるアミノ酸変異も酵素の活性に影響する。

すなわち、糖ヌクレオチドや糖鎖発現のバランスが崩れること、糖転移酵素などの活性が正常と異なることにより疾病へと進む可能性がある(図1右)(2-4)。

実際に糖鎖発現が細胞・分化・組織・疾病でどのように異なるのか?我々は大きく3つのカテゴリーから解析を進めている。糖鎖の合成を司る遺伝子群の発現量(トランスクリプトーム)解析、糖鎖構造の発現量(グライコーム)解析、糖鎖修飾されている糖タンパク質の詳細(グライコプロテオーム)解析を用いることで、対象とする細胞で発現している糖鎖関連遺伝子とタンパク質の発現量や脂質を含めた糖鎖構造、実際に修飾されている糖タンパク質とその糖鎖構造が明らかになる。これらに個人差を解析する上で重要な遺伝子情報(ゲノム)解析が加わる。個体間の差は遺伝子多型(SNP)に由来するところが多く、遺伝子情報は全ゲノム配列解析が有用であるが、多型と疾患リスクとの関連を解析する方法としてゲノムワイド関連解析(Genome-wide association studies, GWAS)も用いられている(図2)(5,6)。

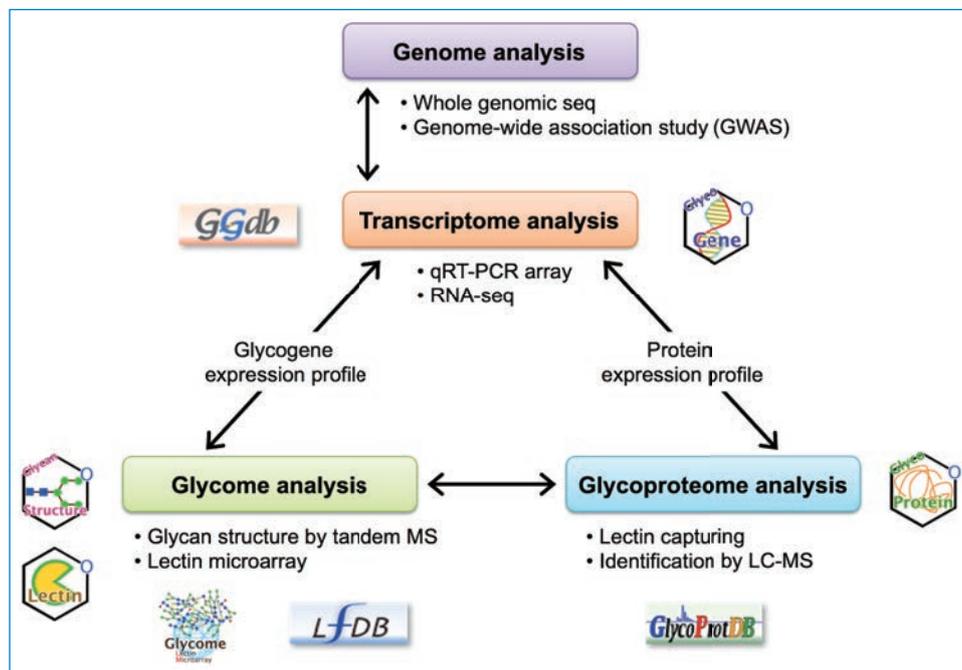


図2 糖鎖系の解析方法と糖鎖関連データベース (7) (6より改変)

トランスクリプトーム解析では、RNA-seq法によって網羅的に mRNA 量を解析する。糖鎖関連遺伝子の発現量は糖鎖合成や分解に直接影響するので、最もシンプルに細胞の糖鎖構造に多様性を生ずる要因と考えられる。糖鎖の合成に関与する遺伝子だけでも 200 種以上が報告されている (GGDB, 5-8)。例えば、糖鎖を合成していく糖転移酵素、基質となる糖ヌクレオチドの合成酵素、糖ヌクレオチドトランスポーターなどの合成のための関連分子や分解のために必要なグリコシダーゼの遺伝子も含まれる。これらの糖鎖関連遺伝子によって創造される糖鎖の多様な構造は、細胞の顔(自己-非自己)そのものであり、細胞分化の多様性やタンパク質の機能制御に関わっている。

グライコーム解析では、糖タンパク質、糖脂質、プロテオグリカンやフリーオリゴ糖の構造を質量分析法を用いて解析する(9)。糖タンパク質の糖鎖として、アスパラギンに β 結合しているN型糖鎖、セリンやスレオニンに α 結合しているO型糖鎖がある。オリゴ糖鎖は小胞体でアスパラギンに転移された後にトリミングと付加により、高マンノース型、ハイブリッド型、コンプレックス型や分枝構造も複雑である。O型糖鎖にはN-アセチルグルコサミン(GlcNAc)が結合したO-GlcNAc糖鎖、N-アセチルガラクトサミン(GalNAc)が結合したムチン型糖鎖(O-GalNAc)をはじめ、マンノース(O-Man)フコース(O-Fuc)、

MSSM と Mayo) の RNA-seq のデータで2倍以上に発現が変化する糖鎖関連遺伝子を DEG 解析し、volcano plot で示した (図 4, 12)。例えば、アルツハイマー病患者では、ケラタン硫酸の合成に関わる硫酸転移酵素 (CHST6) や神経幹細胞の糖鎖マーカーである CD15 の合成に関与するフコース転移酵素 (FUT9) が増加していた。一方、シアル酸転移酵素である ST6GAL2 や ST3GAL3 が減少していた。

4. 糖鎖関連遺伝子の多型解析

糖鎖関連遺伝子の発現量は合成や分解に関わる酵素の量を規定することになるので、産物としての糖鎖構造を決めることになる。本研究では、糖鎖関連遺伝子の活性に影響する因子として遺伝子多型に着目している。これまでの研究では、酵素活性やドナー基質との結合に関わるアミノ酸の同定の目的で人為的にアミノ酸置換を導入し活性を測定してきた。これに対し、昨今の NGS 技術の進歩により、多数の全ゲノム配列の情報が得られる様になり、膨大な数の遺伝子多型が明らかになりつつある。これらの情報の一つとして、東北メディカル・メガバンク機構 (ToMMo) のデータは、TogoVar においてゲノムコホートからのアレル頻度情報が検索可能である。また、UniProt KB では、タンパク質のアミノ酸変異情報が入手可能である。例として、先天性筋ジストロフィーの原因遺伝子の一つである B3GALNT2 (13, 14) の遺伝子多型を検索すると、300 以上の多型 (Variants) が存在する。その内の 90 近くの変異が酵素活性に影響する可能性が示されている (図 5、ClinVar)。



図 5 B3GALNT2 遺伝子に存在する多型と変異

5. まとめ

糖鎖は、核酸 (DNA・RNA) やタンパク質に続く第三の生命鎖と呼ばれているが、その複雑な構造故に、前者二つに比べ解析技術の開発が遅れていた。糖鎖研究を国プロジェクトとして推進すべく、令和 5 年度より東海国立大学機構、自然科学機構と本研究所が中心となって、認知症における糖鎖構造の変化や糖鎖機能の解析、そして糖鎖に関連する情報のデータベース化などを開発するヒューマングライコムプロジェクト (HGA: Human Glycome Atlas Project, <https://human-glycome-atlas.org>) が開始した。

本研究では、糖鎖関連遺伝子の遺伝子多型の解析から老化・認知症と糖鎖の関係性の検出を試みている。今後は、日本におけるアルツハイマー病患者の遺伝子多型データを用いて解析を進め、糖鎖関連遺伝子多型のアルツハイマー病におけるリスク因子を同定できると期待している。

6. 謝辞

ここに記述した研究の成果の一部は、産業技術総合研究所で実施されており、細胞工学研究部門の協力者に感謝する。また、HGA プロジェクトの成果の一部は名古屋大学・東北以下薬科大学との共同研究で、西原所長・梶谷内教授のグループにおいて行われており、本研究所員および共同研究者に感謝する。

7. 引用文献

1. 安形 & 久野：動的恒常性における糖鎖の役割と診断技術への応用. 実験医学増刊 37 (7) : 1031, 2019.
2. Varki A et al. (Eds.): Essentials of Glycobiology (4th edition), 2022.
3. Hennet T & Cabalzar J: Congenital disorders of glycosylation: a concise chart of glycolyx dysfunction. Trends Biochem Sci. 40: 377-384, 2015.
4. Stanley P: What Have We Learned from Glycosyltransferase Knockouts in Mice? J Mol Biol. 428: 3166-3182, 2016.
5. Ito H et al.: Strategy for glycoproteomics: identification of glyco-alteration using multiple glycan profiling tools. J Proteome Res. 8 (3): 1358-1367, 2009.
6. Angata K et al.: Glycogene Expression Profiling of Hepatic Cells by RNA-Seq Analysis for Glyco-Biomarker Identification. Front Oncol. 10: 1224, 2020.
7. Yamada I et al.: The GlyCosmos Portal: a unified and comprehensive web resource for the glycosciences. Nat Methods. 17 (7): 649-650 2020.
8. Narimatsu H et al.: GlycoGene Database (GGDB) on the Semantic Web. A Practical Guide to Using Glycomics Databases. (Ed. Aoki-Kinoshita K): 163-175, 2017.
9. Fujitani N et al.: Total cellular glycomics allows characterizing cells and streamlining the discovery process for cellular biomarkers. Proc Natl Acad Sci U S A. 110 (6): 2105-2110, 2013.
10. Narimatsu H et al.: Current Technologies for Complex Glycoproteomics and Their Applications to Biology/Disease-Driven Glycoproteomics. J Proteome Res. 17 (12): 4097-4112, 2018.
11. Ocho M et al.: 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, 2014
12. Matsui Y et al.: Integrated Systems Analysis Deciphers Transcriptome and Glycoproteome Links in Alzheimer's Disease. bioRxiv. 2023.12.25.573290.
13. Stevens E et al.: Mutations in B3GALNT2 cause congenital muscular dystrophy and hypoglycosylation of α -dystroglycan. Am J Hum Genet. 92: 354-365, 2013.
14. Nakane T et al.: Identification of mammalian glycoproteins with type-I LacdiNAc structures synthesized by the glycosyltransferase B3GALNT2. J Biol Chem. 294 (18): 7433-7444, 2019.

2. 2023年度研究成果報告

3-O-硫酸化ヘパラン硫酸を介した前立腺がんの去勢抵抗性獲得機構 Acquisition of Castration-Resistance via 3-O-Sulfated Heparan Sulfate in Prostate Cancer

太田 隼人
Hayato Ota

1. 序論

前立腺がんは男性ホルモンのアンドロゲン依存的に増殖をする (1)。治療として去勢などのアンドロゲン除去療法があり、アンドロゲン受容体 (AR) シグナルを抑制し、増殖を抑えることができる。しかし、一部の前立腺がん細胞は去勢に抵抗性を示し、アンドロゲン非存在下でも増殖する。アンドロゲン非依存的に増殖する前立腺がんは、去勢抵抗性前立腺がん (CRPC: Castration-Resistant Prostate Cancer) と呼ばれる。未だ CRPC への効果的な治療法は確立しておらず、通常の前立腺がんと比べて死亡率が高いことが問題となっている。CRPC は AR シグナルに依存せず、他の細胞内シグナル伝達経路の活性化によって増殖能を得ているが、その詳細な分子メカニズムは明らかになっていない。

細胞内シグナル伝達が活性化するためには、細胞表面においてリガンドと受容体が結合する必要がある。リガンドと受容体の結合には、共受容体が必要となることもある。細胞表面に存在する糖鎖の中でも、特にグリコサミノグリカン (GAG) はシグナル伝達の共受容体として機能することが知られている (2-4)。本研究では、GAG の中でもヘパラン硫酸 (HS) に着目し、前立腺がんの去勢抵抗性獲得と CRPC のアンドロゲン非依存的な増殖に関わるシグナル伝達機構の解明をすることを目的とする。

2. 実験方法

本研究では、アンドロゲン存在下、および非存在下の両条件で増殖可能な CRPC 株 C4-2 を用いた。アンドロゲン存在下の培養条件は FBS 含有培地を、アンドロゲン非存在下の培養条件は Charcoal Stripped Serum (CSS) 含有培地を用いて培養した。本稿では、FBS 含有培地で培養した C4-2 を「C4-2 FBS」、CSS 含有培地で培養した C4-2 を「C4-2 CSS」と表記する。遺伝子一過性ノックダウン (KD) 実験には、合成 siRNA を用いた RNA 干渉法を行った。異種移植腫瘍モデルでは、去勢ヌードマウスと去勢されていないヌードマウス (8 週齢のオス KSN 系統) を使い、C4-2 細胞を皮下に移植した。

3. 結果

3-1. C4-2 CSS において EGFR シグナルが活性化する

C4-2 FBS と C4-2 CSS の増殖能を検討したところ C4-2 CSS では増殖速度が落ちていたが、アンドロゲン非存在下においても C4-2 は増殖した (図 1a, b)。一方で、アンドロゲン依存的にしか増殖することができない前立腺がん細胞株 LNCap は CSS 含有培地では全く増殖しなかった。この時、AR と AR シグナルの標的遺伝子である前立腺特異抗原 (PSA: Prostate Specific Antigen) の mRNA 発現量を検討したところ、C4-2 CSS では AR の発現は変化しなかったにも関わらず、PSA の発現が減少していた (図 1c, d)。つまり、AR シグナル以外のシグナルを介して増殖していることがわかった。そこで、C4-2 CSS で活性化しているシグナルを探索した結果、EGF または Heparin binding-EGF (HB-EGF) で刺激したとき、EGFR シグナルが C4-2 CSS において劇的に活性化していることが明らかになった (図 1e)。これらの結果から、C4-2 CSS は EGFR シグナルを介して、アンドロゲン非依存的に増殖をす

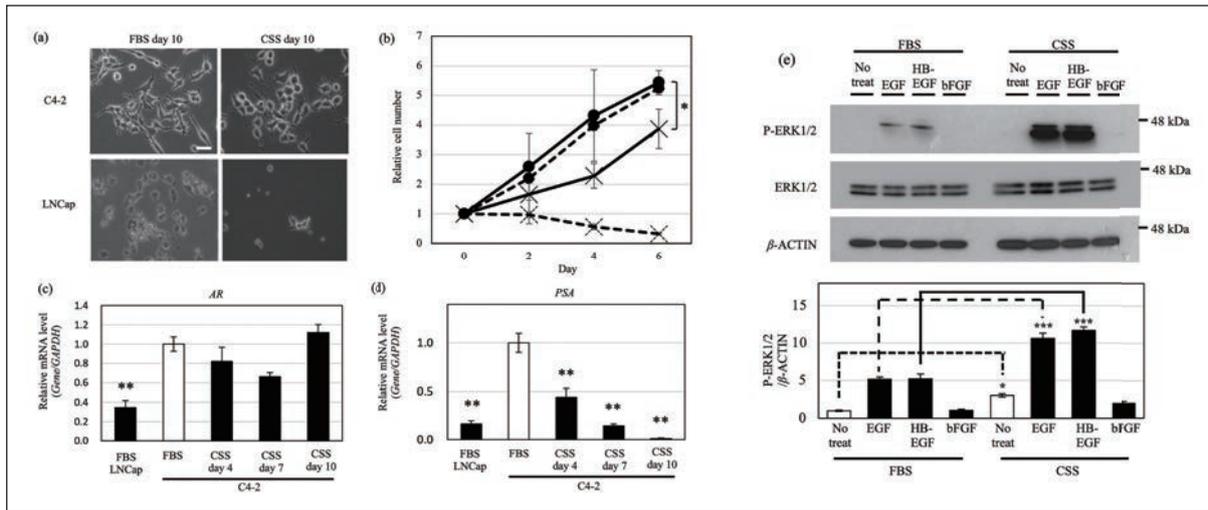


図1. C4-2 CSSにおいてEGFRシグナルが活性化される。(a) C4-2 FBS、C4-2 CSS、LNCap FBS、LNCap CSSの写真。スケールバー：50 μ m。(b) C4-2 FBS (実線●)、C4-2 CSS (実線×)、LNCap FBS (点線●)、LNCap CSS (点線×)の増殖能の検討。(c, d) Realtime PCRを用いたARとPSAのmRNAの発現解析。(e) C4-2 FBSとC4-2 CSSにおけるリン酸化ERK1/2(P-ERK1/2)の発現解析。n=3、*(p<0.05)、** (p<0.01)、*** (p<0.001)。

ることが考えられた。

3-2. C4-2 CSSにおいてHS3ST1と3-OS HSの発現が上昇する

C4-2 CSSにおいてEGFRシグナルが活性化する分子機構を解明するために、HB-EGFに結合して共受容体として機能するHSに着目した。C4-2 FBSとC4-2 CSSにおけるHSの合成に関わる糖転移酵素と硫酸転移酵素の遺伝子発現をRNA-seqで検討した。その結果、C4-2 CSSにおいてHSの3-O-硫酸化に関わるHS3ST1の発現が大きく上昇することが明らかになった(図2a, b)。さらに、HS3ST1が合成する3-O-硫酸化HS(3-OS HS)を認識するAntithrombin IIIと、3-OS HSを含むGAGを認識するコクリン変異体(Δ vWA2)の細胞表面への結合も増強した(図2c, d) (5)。つまり、アンドロゲン非存在下のC4-2において、HS3ST1の発現が上昇し、合成される細胞表面の3-OS HSの発現量も増加したことがわかった。加えて、C4-2細胞だけでなく、ヒトの肺における転移性CRPCでもHS3ST1が発現していることが明らかになった。前立腺がんの去勢抵抗性獲得において、3-OS HSが重要な因子となっていることを示唆していた。

3-3. C4-2 CSSは3-OS HSを介したEGFRシグナルの活性化によって増殖する

前立腺がんのアンドロゲン非依存的な増殖における3-OS HSの機能を解明するために、C4-2 CSSにおいてHS3ST1をKDした。その結果、HS3ST1の遺伝子とタンパク質発現量が減少し、Antithrombin IIIと Δ vWA2によって認識される3-OS HSも減少した(図3a-d)。HS3ST1のKDが増殖能に影響があるかを検討すると、HS3ST1 KD C4-2 CSSはコントロールと比べて有意に増殖能が低下した(図4a)。さらに、EGFRシグナルの活性を検討すると、HS3ST1 KD C4-2 CSSにおいてリン酸化ERK1/2の発現が低下した(図4b)。つまり、C4-2 CSSにおいてEGFRシグナルはHS3ST1が合成する3-OS HSを介して活性化することが明らかになった。

3-OS HSがEGFおよび、HB-EGFの共受容体として機能しているかを検討するために、EGFとHB-EGFの生細胞表面への結合能をフローサイトメトリーで解析した。その結果、HS3ST1 KD C4-2 CSSにおいて、EGFとHB-EGFの細胞表面への結合が減少した(図3c, d)。EGFとHB-EGFは3-OS HSを介してEGFRに結合することが考えられた。HB-EGFはHSと結合することが報告されているが、EGFにはへ

パリン結合ドメインがない (6)。しかし、本研究結果から、HB-EGF だけでなく EGF も HS を介して細胞表面に結合することが明らかになった。3-OS HS が共受容体として EGFR シグナルを活性化することによって、CRPC のアンドロゲン非依存的な増殖が促進されることが示された。

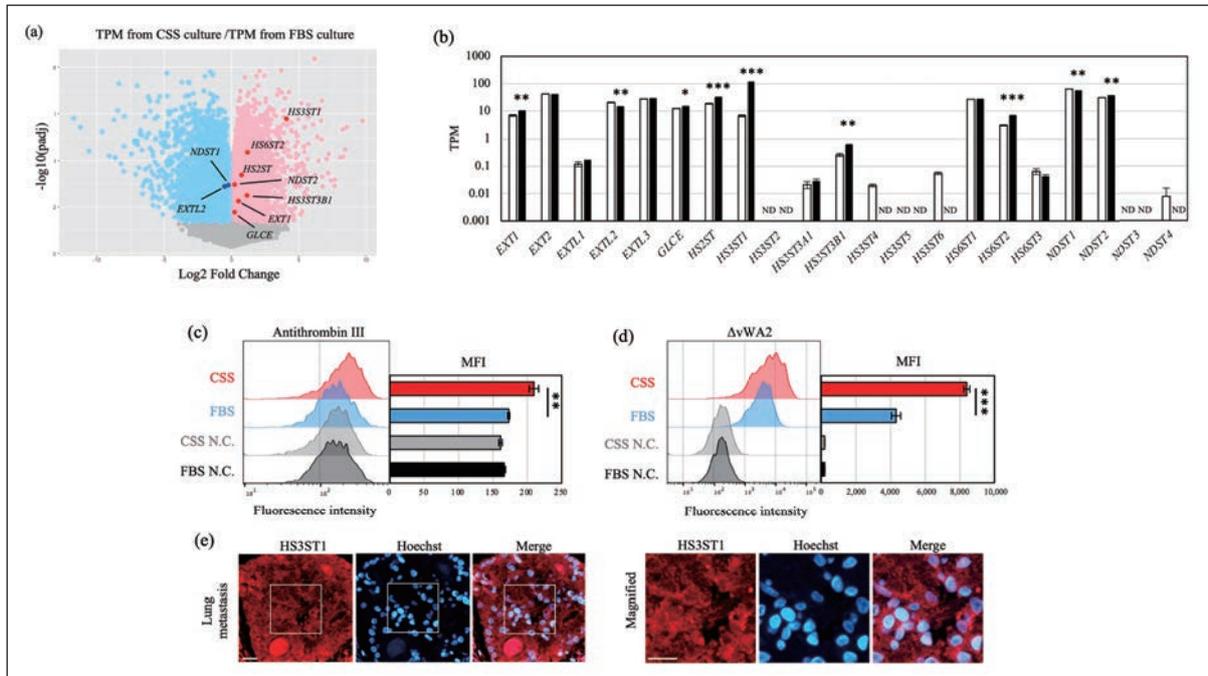


図2. C4-2 CSS において HS3ST1 が合成する 3-OS HS の発現が上昇する。(a, b) C4-2 FBS と C4-2 CSS における RNA-seq 解析。(c, d) C4-2 FBS と C4-2 CSS における Antithrombin III と $\Delta vWA2$ を用いたフローサイトメトリー解析。MFI: Mean Fluorescence Intensity、N.C.: Negative Control。(e) ヒトの肺における転移性 CRPC を抗 HS3ST1 抗体で染色した。スケールバー: $20 \mu m$ 。n=3、*($p < 0.05$)、**($p < 0.01$)、***($p < 0.001$)。NS: not detected、NS: not significant。

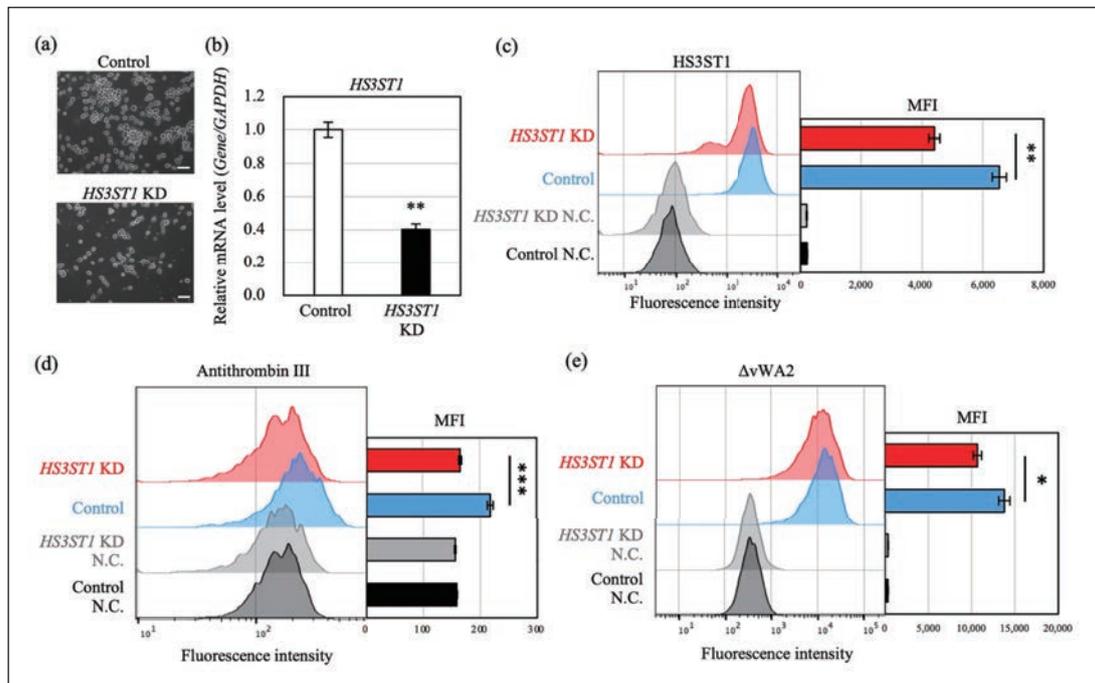


図3. C4-2 CSS において *HS3ST1* を KD すると 3-OS HS の発現も減少する。(a) *HS3ST1* KD C4-2 CSS の写真。スケールバー: $100 \mu m$ 。(b) *HS3ST1* の KD 効率。(c) *HS3ST1* KD C4-2 CSS における抗 *HS3ST1* 抗体を用いたフローサイトメトリー解析。メタノール処理をし、細胞内部のタンパク質の発現量を検討した。(d, e) *HS3ST1* KD C4-2 CSS における Antithrombin III と $\Delta vWA2$ を用いたフローサイトメトリー解析。MFI: Mean Fluorescence Intensity、N.C.: Negative Control。n=3、*($p < 0.05$)、**($p < 0.01$)、***($p < 0.001$)。

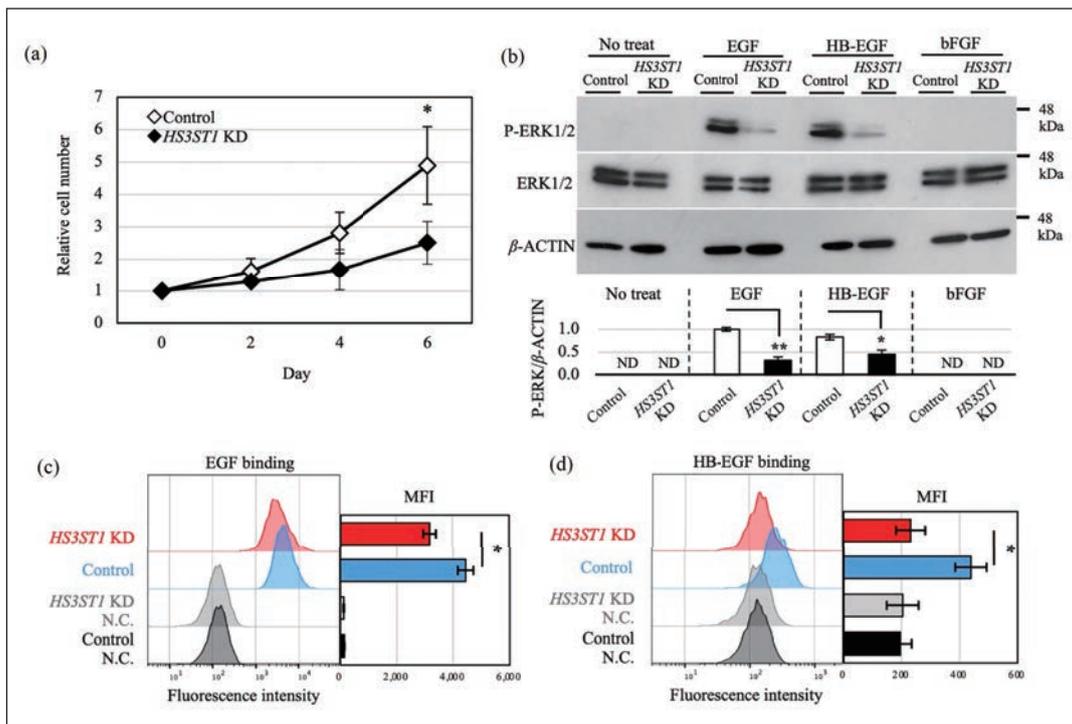


図4. *HS3ST1* KD C4-2 CSSではEGFRシグナルが抑制され、増殖能が低下する。(a) *HS3ST1* KD C4-2 CSSの増殖能の検討。(b) *HS3ST1* KD C4-2 CSSにおけるEGFRシグナルの活性の検討。(c, d) *HS3ST1* KD C4-2 CSSの細胞表面へのEGFとHB-EGFの結合の検討。MFI: Mean Fluorescence Intensity、N.C.: Negative Control。(e) ヒトの肺における転移性CRPCを抗*HS3ST1*抗体で染色した。n=3、*(p<0.05)。

3-4. CRPCはEGFRシグナル依存的に増殖する

既存のCRPC治療薬はタキサン系の抗がん剤(DocetaxelとCabazitaxel)が知られているが、副作用が強い。本研究では、EGFRシグナルを標的とした分子標的治療薬のCRPCへの有用性を検討した。Gefitinibは、非小細胞肺癌の治療でよく使用されるEGFR阻害剤である。C4-2 FBSとC4-2 CSSの培養液にGefitinibを添加し、6日間の増殖を検討すると、C4-2 CSSにおける増殖抑制効果が強かった(図5a)。IC₅₀は、C4-2 FBSでは3.67 μM、C4-2 CSSでは0.33 μMであり、約10倍の差があった(図5b)。すなわち、C4-2 CSSの方がよりEGFRに依存した増殖をしていることが明らかになった。

前立腺がん腫瘍へのGefitinibの効果を検討するために、ヌードマウスへC4-2細胞を移植し、異種移植腫瘍モデルを作成した。ヌードマウスは去勢無しマウス(アンドロゲン存在下)と去勢マウス(アンドロゲン非存在下)を使用し、C4-2 FBSもしくはC4-2 CSSの腫瘍を形成させた。腫瘍形成後、Gefitinib(0, 50, 100 mg/kg)を腹腔内投与し、腫瘍のサイズを12日間測定した。その結果、去勢無しマウスにおけるC4-2 FBSの腫瘍に比べてC4-2 CSSの腫瘍に対するGefitinibの腫瘍抑制効果が高かった(図6a, b)。さらに、去勢マウスにおけるC4-2 CSSの腫瘍に対してはより強い腫瘍抑制効果を示した。Gefitinibがアンドロゲン非依存的な増殖に対してより抑制効果を示すことが明らかになった。そして、CRPCのアンドロゲン非依存的な増殖はEGFRシグナルに依存していることを強調している。さらにこれらの結果は、去勢と同時にGefitinibを投与することで、去勢抵抗性を獲得することを防ぐ新規治療法確立にも繋がる。

3-5. *HS3ST1*はARによって遺伝子発現が抑制されている

これまでの結果から、アンドロゲンを除くと、前立腺がんにおいて*HS3ST1*と3-OS HSの発現が増加し、EGFRシグナルを増強させることがわかった。アンドロゲン存在下、非存在下において*HS3ST1*の発現がど

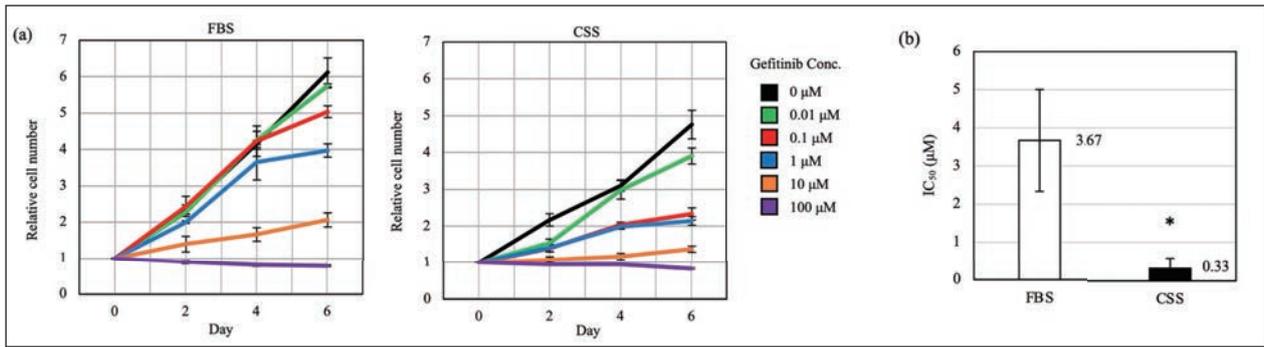


図5. Gefitinib はアンドロゲン非依存的増殖を強く阻害する。(a) C4-2 FBS と C4-2 CSS における Gefitinib の増殖能への影響。(b) C4-2 FBS と C4-2 CSS における Gefitinib の IC₅₀。n=3, *(p<0.05)。

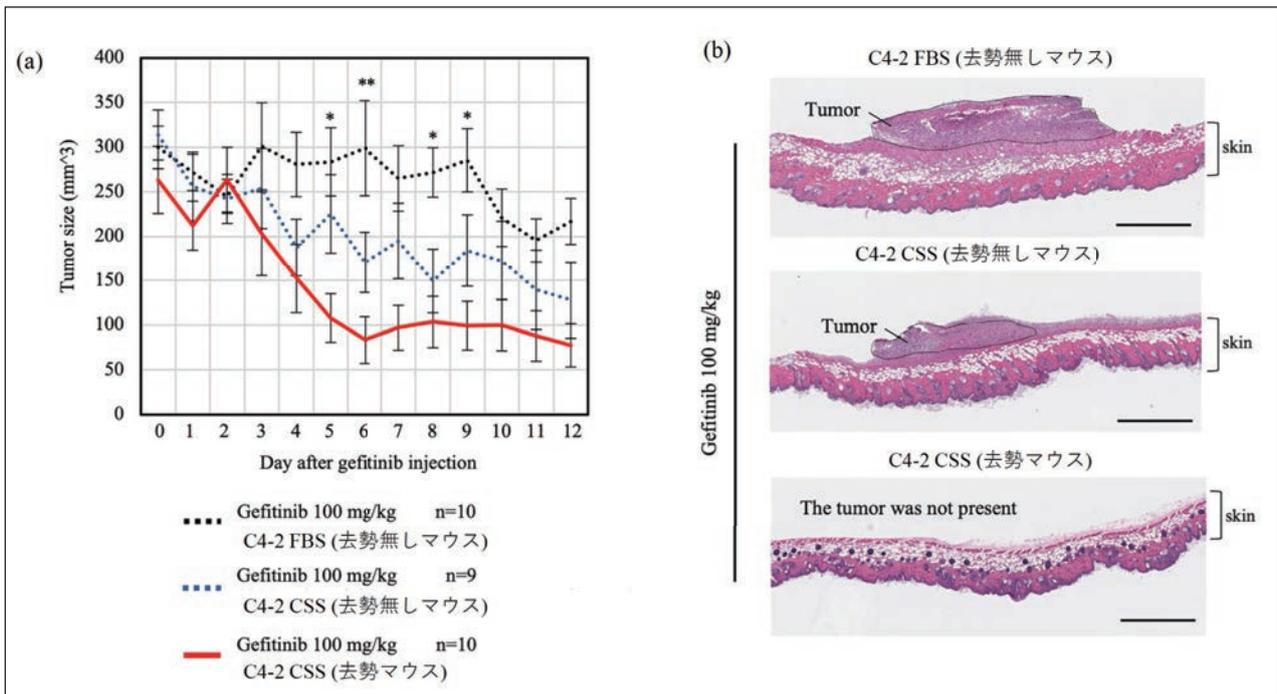


図6. CRPC は EGFR シグナル依存的に増殖する。(a) ノードマウスを用いて異種移植腫瘍モデルを作成した。5日間 Gefitinib 投与し、2日間休薬し、さらに5日間投与した。C4-2 腫瘍の大きさを12日間計測し Gefitinib の効果を観察した。(b) Gefitinib 投与後12日目の腫瘍を採材し、HE染色をした。スケールバー：800 μm。*(p<0.05)、**(p<0.01)。

のように制御されているかを明らかにするために、ChIP-seq のデータベースである ChIP-Atlas を活用した (7)。我々のグループは、マウス胚性幹細胞 (ESC) において Polycomb Repressive Complex 2 (PRC2) が複数の糖転移酵素の発現を制御することを報告した (8)。本研究では、前立腺がんにおいて、転写制御因子としての AR が糖転移酵素や硫酸転移酵素の発現を制御しているのではないかと考えた。ホルモン存在下 (mibolerone) とホルモン非存在下 (エタノール) における C4-2 細胞の ChIP-seq データから、AR がいくつかの HS 合成に関わる酵素のゲノムに結合することが明らかになった (図7) (9, 10)。AR は、ホルモン存在下において *HS3ST1* のゲノム領域に結合することが示された。そして、C4-2 FBS と C4-2 CSS における RNA-seq データ (図2) から、*HS3ST1* はホルモン非存在下で発現が上昇するため、ホルモン存在下では AR によって *HS3ST1* の発現が抑制されていることが示唆された。これらの事実から、アンドロゲン存在下で AR は *HS3ST1* ゲノム領域へ結合して *HS3ST1* の転写を抑制しており、アンドロゲンの除去をきっかけに *HS3ST1* の発現抑制を解除し、AR シグナルから EGFR シグナルへの切り替えが行われることが考えられた。

	EXT1	EXT2	EXTL1	EXTL2	EXTL3	GLCE	HS3ST1	HS3ST1	HS3ST2	HS3STEA1	HS3ST3B1	HS3ST4	HS3ST5	HS3ST6	HS6ST1	HS6ST2	HS6ST3	NDST1	NDST2	NDST3	NDST4	
AR binding with hormone (mibolerone) *	Yellow	Yellow	Yellow	Yellow	Yellow	Yellow	Yellow	Yellow	Yellow	Yellow	Yellow	Yellow	Yellow									
AR binding without hormone (EtOH) *	White	White	White	White	White	White	White	White	White	White	White	White	White									
mRNA expression (TPM (CSS/FBS))**	Up	-	-	Down	-	Up	Up	Up	-	-	Up	Down	-	Down	-	Up	-	Down	Up	-	-	
Candidate for AR-repressed genes	Yellow	White	White	White	White	White	White	White	White	White	White	White	White	White								
Candidate for AR-activated genes	White	White	White	White	White	White	White	White	White	White	White	White	White									
AR independent regulation	White	Yellow	Yellow	Yellow	Yellow	Yellow	Yellow	Yellow	Yellow	Yellow	Yellow	Yellow	Yellow	Yellow								

図7. ARによって発現抑制される遺伝子と活性化される遺伝子の候補。ChiP-Atlasを用いて、HS合成に関わる遺伝子にARが結合するかどうかを解析した。ARが結合する場合は遺伝子のカラムを黄色で示した。AR-repressed gene；ARが結合することで発現が抑制される遺伝子。AR-activated gene；ARが結合することで発現が促進される遺伝子。AR independent regulation；ARとは関係なく発現制御されている遺伝子。*；引用文献(9, 10)。miboleroneは合成AR作用薬であり、miboleroneの添加はホルモン存在下の条件を模倣する。ホルモン非存在下の条件はエタノールの添加をしている。**；図2のRNA-seqのデータ、C4-2 CSSで増加したか減少したかを示している。

4. 結論

本研究は、アンドロゲン除去後の前立腺がんの去勢抵抗性獲得機構の解明を行った(図8)。アンドロゲン存在下では、前立腺がんはARシグナル依存的に増殖する。この時、*HS3ST1* 遺伝子がARによって転写抑制されている。去勢などによってアンドロゲンが除かれると、ARシグナルが抑制され前立腺がんの増殖も抑えられる。この時、ARによって抑制されていた*HS3ST1*の発現が上昇し、3-OS HSがEGFやHB-EGFの共受容体としてEGFRシグナルを活性化する。そして、一部の細胞がCRPCとしてアンドロゲン非依存的、EGFRシグナル依存的に増殖をする。このように、本研究は3-OS HSを介した前立腺がんの去勢抵抗性獲得機構を明らかにした。また、HB-EGFだけでなくEGFもHSと相互作用してシグナル伝達を活性化するという新規の分子機構を初めて明らかにした。さらに、EGFR阻害剤のGefitinibが去勢抵抗性獲得を防ぐために効果的であるという新規治療法の確立にも繋がる成果も提示した。

本研究は、2023年にScientific Reportに報告した。(Ota, H. *et al.* Switching mechanism from AR to EGFR signaling via 3-O-sulfated heparan sulfate in castration-resistant prostate cancer. *Sci Rep* 13, 11618 (2023))

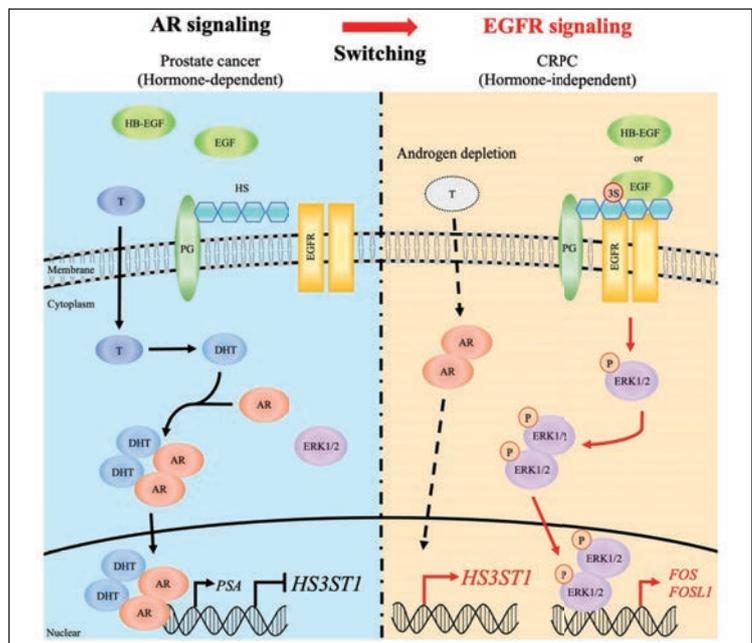


図8. 前立腺がんの3-OS HSを介した去勢抵抗性獲得機構

5. 謝辞

本研究遂行にあたりご指導いただいた西原祥子所長に感謝申し上げます。また、千葉大学・池原譲先生、東京大学(当時)・山本一夫先生をはじめとする共同研究者の方々に深く御礼申し上げます。

本研究の一部は、AMED (grant number JP20ae0101037) による研究費で行われました。

6. 引用文献

- (1) Lu, S., Tsai, S.Y. & Tsai, M.J. *Cancer Res.* 57, 4511-4516 (1997).
- (2) Hirano, K. *et al. PLoS One.* 7, e43440 (2012).
- (3) Sasaki, N. *et al. J Biol Chem.* 283, 3594-3606 (2008).
- (4) Sasaki, N. *et al. PLoS One.* 4, e8262 (2009).
- (5) Murakami, K. *et al. Biochem J.* 480, 41-56 (2023).
- (6) Aviezer, D. & Yaron, A. *Proc Natl Acad Sci USA.* 91, 12173-12177 (1994).
- (7) Oki, S. *et al. EMBO Rep.* 19, e46255 (2018).
- (8) Pecori, F. *et al. Sci Rep.* 11, 1276 (2021).
- (9) Zhao, Y. *et al. Cell Rep.* 15, 599-610 (2016).
- (10) Zhao, J. *et al. Oncotarget.* 7, 38551-38565 (2016).

2. 2023年度研究成果報告

木構造のパターンに認識による 糖鎖解析手法の精度向上 Enhancing Glycan Analysis Through Pattern Recognition of Tree Structures

篠宮 紀彦、戸塚 健人
Norihiro Shinomiya, Kento Totsuka

1 はじめに

糖鎖はDNAやタンパク質に次ぐ「第三の生命鎖」と呼ばれ、グルコースやガラクトースなどの単糖が結合して形成される。糖鎖の機能はその「構造」によって決定され、タンパク質や脂質などの結合相手や周囲の環境など、さまざまな要因によって変化する。また、糖鎖は非常に複雑な構造パターンを取り、6つ構成物質が結合しただけで約1兆通りの構造パターンがあると言われている [1]。これはDNAの4096通り、タンパク質の6400万通りと比べても破格の大きさとなる。このように、糖鎖の複雑な構造と反応性によって、糖鎖研究は困難を極める。さらに、糖鎖は「レクチン」と呼ばれる糖結合タンパク質によって特異的に認識されることがわかっている [2]。例えば、レクチンの一種であるガレクチンは、ガラクトースを含む糖鎖構造を特異的に認識し結合する。一方で、一部のレクチンはさまざまな種類の糖鎖構造を幅広く認識する。したがって、糖結合タンパク質によって認識される糖鎖を理解するためには、認識される構造の共通パターンを取得する必要がある。加えて、糖鎖に関する実験データはデータベースに蓄積されているが、その量はDNAやタンパク質と比較すると少ないと言わざるを得ない。また、蓄積された糖鎖データの統計的解析は十分になされていない [3]。したがって、比較的少量のデータから生物学的に意味のある情報を抽出するための技術が必要となっている。本研究では、情報学と糖鎖生物学の知識を融合させ、糖鎖構造の特徴を明らかにすることが目的である。具体的には、Ordered Tree Markov Model [4] と呼ばれる機械学習モデルの精度を高めるために、特徴量エンジニアリングを行った。このアプローチにより、糖鎖の複雑な構造をより詳細に捉えることが可能になった。本研究成果によって、糖鎖構造の解析がより効率化され、基礎研究の促進が期待される。また、本研究は機械学習モデルの精度向上のみに焦点を当てているが、将来的には本研究の成果を基にレクチンと糖鎖構造の関係性を解明するなどの「生物学的に重要な知見」の発見を目指す。

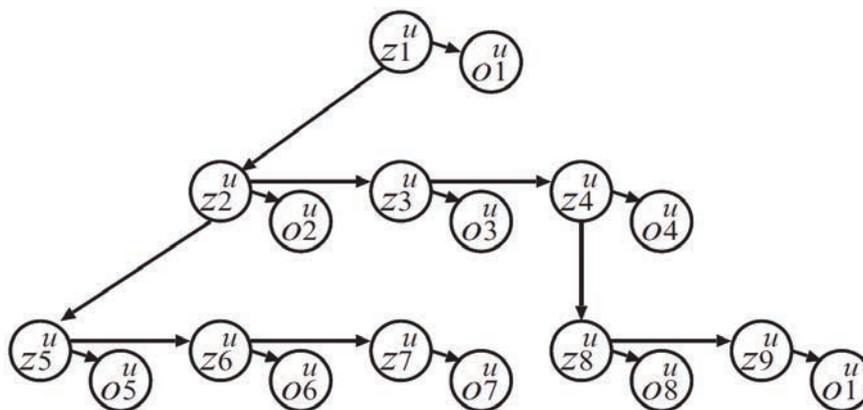


図1: OTMM

2 糖鎖構造の解析で機械学習を用いる理由

糖鎖には「モチーフ」と呼ばれる特定の構造があり、複数の糖鎖に共通するモチーフは生物学的に重要な意味を持つ。したがって、糖鎖を解析する際は、糖鎖構造のデータセットからその「傾向」を取得することが重要である。また、本研究で使用される糖鎖構造データは生物学的な実験によって得られるデータのため、ノイズが含まれる可能性がある。このようなことから、本研究では機械学習を使用して糖鎖構造の解析を行った。機械学習を用いることで、ノイズが存在する場合でもデータセットの「傾向」を取得することが可能になる。

3 本研究で使用した機械学習モデル (OTMM)

隠れマルコフモデル (Hidden Markov Model) を利用した機械学習モデルは古典的ではあるものの、大規模なデータセットを必要とせず「糖鎖構造の共通パターン」を取得することを可能にする。糖鎖構造の解析で使われる主なモデルは HTMM [5]、PSTMM [6]、OTMM [4] の3つである。[4] の研究では、Ordered Tree Markov Model (OTMM) と呼ばれる確率モデルを用いて糖鎖構造の解析を行った。OTMM には、動的計画法と最尤推定が利用されており、木構造で表現された糖鎖構造を学習することができる。OTMM における木構造の依存関係は、図1に示されるように最年長の子とその親に限定されており、一次マルコフ連鎖モデルと見なすことができる。このような設計によって、OTMM は過学習を回避しながら、HTMM や PSTMM などの他のモデルと比較して計算時間を大幅に短縮することを可能にした。表1に HTMM、PSTMM、および OTMM の計算的複雑性を示す。

表1：各モデルの時間計算量

	Time Complexity
HTMM	$O(T \cdot S ^2 \cdot V)$
PSTMM	$O(T \cdot S ^3 \cdot V \cdot C)$
OTMM	$O(T \cdot S ^2 \cdot V)$

表1は、OTMMはPSTMMに比べて時間計算量においてより効率的なアルゴリズムであることを示している。さらに、[4]によれば、OTMMはHTMMよりも糖鎖構造の共通パターンをより正確に捉えることができるという。したがって、本研究では他の木構造解析モデルより優れた効率性と精度を有するOTMMを採用した。

4 実験

この研究の目的は、データセットから糖鎖構造の共通パターンを正確に捉えることである。先行研究では、単糖の情報のみを含む糖鎖構造データが使用された [4]。しかし、本研究では、単糖と結合タイプの両方の情報を組み込んだ糖鎖構造データを利用した。以降、この新しいデータ形式を「単糖 + 結合タイプ」と呼ぶ。実験では、「単糖のみ」の糖鎖構造データと、「単糖 + 結合タイプ」の糖鎖構造データを別々に OTMM に入力し、結果を比較した。具体的な実験の手順は以下のとおりである。

- 1) 糖鎖構造データを OTMM に入力
- 2) OTMM は期待値最大化法を用いて入力された糖鎖構造データを学習
 - 3.1) 学習済みモデルの分類性能を定量評価
 - 3.2) 学習済みモデルにビタビアルゴリズムを適用して特定の糖鎖構造を解析・定性評価

4.1 データセット

本研究では、糖鎖関連オミクスデータを網羅的に統合した世界初の糖鎖科学ポータルである GlyCosmos [7] を用いて、糖鎖構造データを GlyTouCan [8] データベースから取得した [4]。このデータは、糖鎖関連のオミクス情報を含む、国際純正・応用化学連合 (IUPAC) のガイドラインに従ってテキスト形式で表記される。以下に糖鎖構造データの例を示す。

Man (a1-2) Man (a1-2) Man (a1-3) [Man (a1-2) Man (a1-3) [Man (a1-2)
Man (a1-6)] Man (a1-6)] Man (b1-4) GlcNAc (b1-4) GlcNAc (b1-

糖鎖は「木」として表され、上記のデータを右から左に読むことで、深さ優先探索 (DFS) の順序で糖鎖構造を取得できる。図2は、上記のテキスト形式のデータに対応する糖鎖構造を示している。

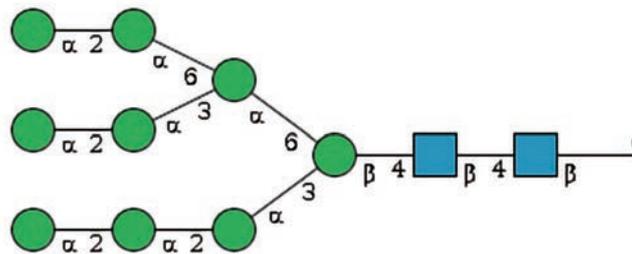


図2：糖鎖構造の例

5 実験結果

図3は、本研究で使用される単糖の記号を示している。実験結果では以下の2つの単糖について言及される。

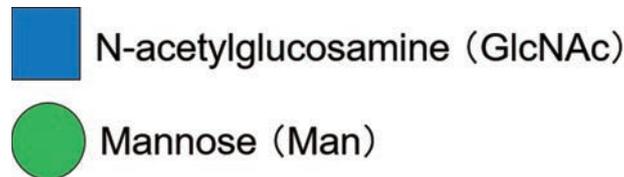


図3：実験結果で使用される単糖

5.1 定量評価

陽性データとして3550個の哺乳類の糖鎖、陰性データとして978個の胚植物の糖鎖を用いて分類を行った。また、分類性能を評価する際はハイパーパラメータを全て同じ値に設定し、5分割交差検証を行った。さらに、正解率、再現率、適合率、F1スコア、AUC [4] の5つの指標を利用した。

表2：分類性能の評価

	Accuracy	Recall	Precision	F1	AUC
Existing Data ¹	0.83	0.80	0.80	0.80	0.91
Novel Data ²	0.89	0.87	0.87	0.87	0.94

¹ Monosaccharide only

² Monosaccharide + linkage type

表2から、単糖と結合タイプの両方を含む糖鎖構造データは、すべての指標で単糖のみのデータよりも優れた性能を示している。したがって、学習データに「単糖 + 結合タイプ」を用いることで、「単糖のみ」のときよりも糖鎖構造を正確に分類することができるとわかった。

5.2 定性評価

図4の右側は解析した実際の糖鎖構造を示しており、左側は学習済みモデルを用いてその糖鎖構造を解析した結果である。左側の数値はそのノードの特徴を表す。左側の分析結果を見ると、数値は各ノードに単糖の種類に基づいて割り当てられている。具体的には、3はManの密度が高い領域に割り当てられ、0は葉に存在するManにのみ割り当てられている。このようなことから、学習モデルはマンノースなどの「単糖」を認識できているとわかった。

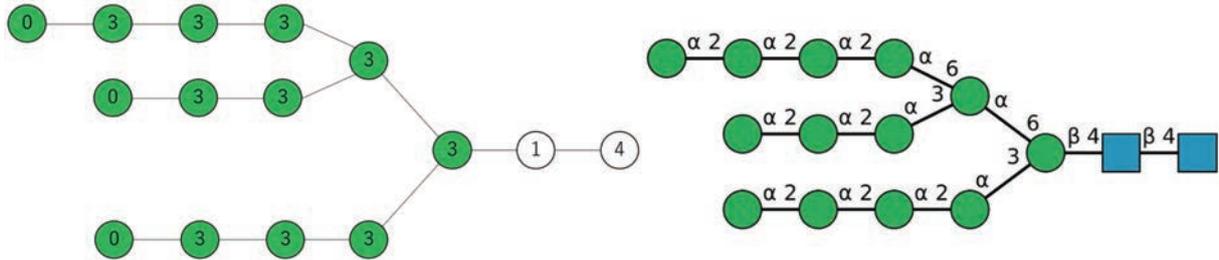


図4：単糖のみのときに捉えた特徴（左）と解析された糖鎖構造（右）

図5の右側は解析した実際の糖鎖構造を示しており、左側は学習済みモデルを用いてその糖鎖構造を解析した結果である。明瞭さを向上させるため、同じ結合タイプを示すマンノースは同じ色で強調されている。左側の分析結果から、単糖とその結合タイプに基づいて各ノードに数値が割り当てられていることがわかる。具体的には、0は葉付近の α -2結合を持つManに割り当てられている。また、14は α -3結合を持つManに、4は β -4結合を持つManに割り当てられている。さらに、10と13は α -6結合を持つManに割り当てられている。このようなことから、学習モデルは単糖とその結合タイプの両方を正確に捉えられているとわかった。

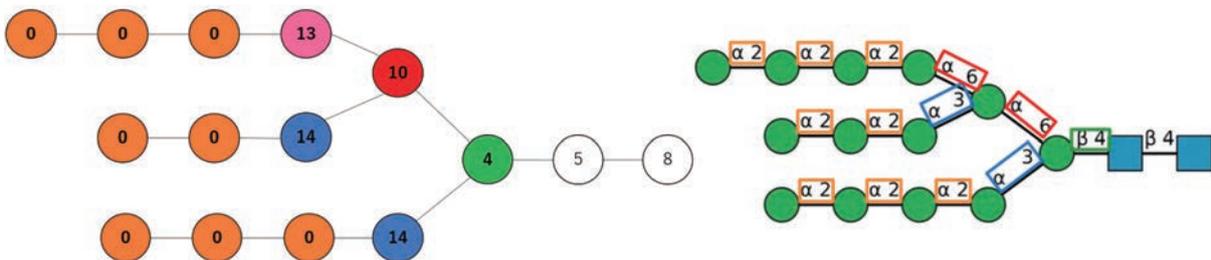


図5：単糖 + 結合タイプのときに捉えた特徴（左）と解析された糖鎖構造（右）

5.3 処理時間の比較

図6は学習にかかる処理時間の比較である。単糖と結合タイプを組み込んだ糖鎖構造データは、「単糖のみ」からなる糖鎖構造データよりも長い処理時間が必要であるとわかる。これは、学習に結合タイプの情報を使用することで、学習データ全体の情報量が増加するためである。

6 おわりに

本研究の目的は、特徴量を増やした糖鎖構造データをOTMMに組み込むことで、糖鎖構造の共通パターンをより正確に特定することである。実験結果は、単糖とその結合タイプを統合した新しい糖鎖構造データを使用することで、OTMMは糖鎖構造をより正確に認識することができると示した。ただし、「単糖のみ」のデータを使用した学習では、「単糖 + 結合タイプ」の時と比べて処理時間が短縮されることもわかった。すなわち、正確性と効率性のトレードオフが観察された。将来の研究ではOTMMを改良し、解析作業を完

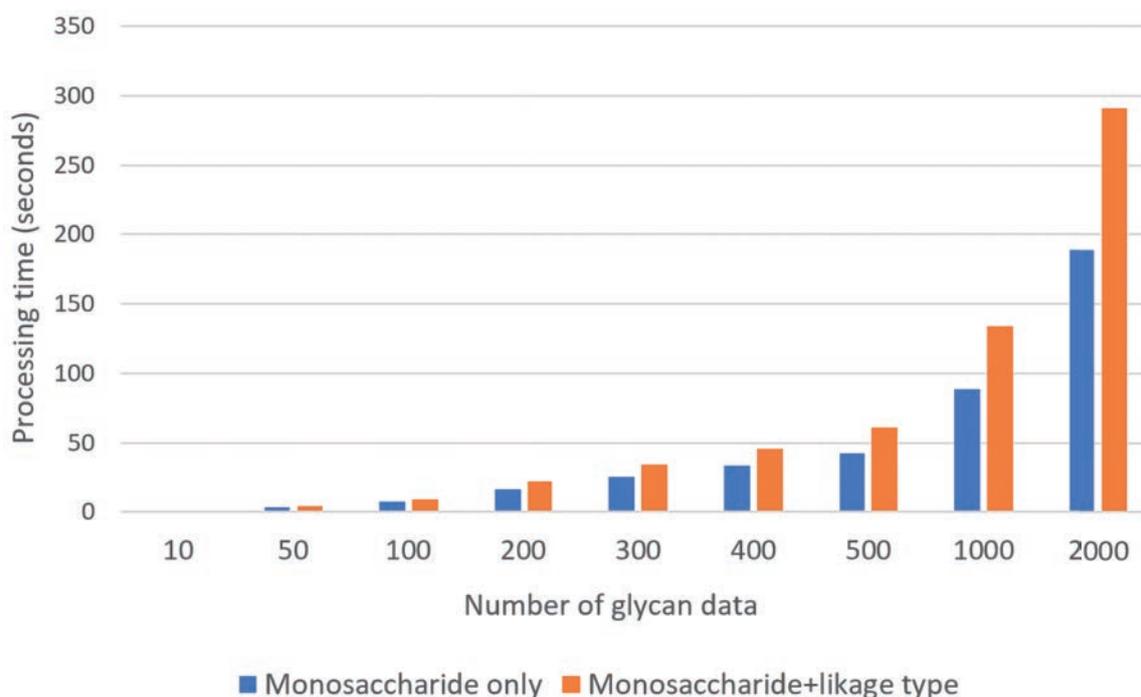


図6：学習における1エポックあたりの処理時間の比較

全自動化できる「profileOTMM」を開発する予定である。これにより、糖鎖構造の解析作業の敷居が下がることが期待され、生物学者だけでなく、さまざまなバックグラウンドを持つ研究者が糖鎖研究に参加できるようになる。さらに、profileOTMMを糖鎖のマルチプルアライメントツールであるMCAW [9]とも連携させ、糖鎖解析ツールのさらなる民主化を推進する予定である。

謝辞

本研究は、創価大学大学院所属の戸塚健人氏の卒業研究、及び修士課程の研究として続けられている。また、共同研究の機会を与えていただいた木下聖子教授、および、実験で用いたデータセットの準備に協力いただいた細田正恵氏へ心からの深謝の念を表したい。

参考文献

- [1] J. Hirabayashi, Glycan and lectin, Tokyo: Nikkan Kogyo Shimbun (in Japanese), 2016.
- [2] M. Nagae and Y. Yamaguchi, "Lectin recognition and signaling mechanism in relation to glycan diversity," The Journal of Biochemistry, vol. 90, no. 5, pp.651-663, Oct. 2018.
- [3] K. Aoki-Kinoshita, F. Lisacek, N. Karlsson, D. Kolarich and N. Packer. "Glycobioinformatics," Beilstein Journal of Organic Chemistry, vol. 17, pp.2726-2728, Nov. 2021.
- [4] K. Hashimoto, K. Aoki-Kinoshita, N. Ueda, M. Kanehisa and H. Mamitsuka. "A new efficient probabilistic model for mining labeled ordered trees applied to glycobiology," ACM transactions on knowledge discovery from data, vol. 2, no. 1, article 6, pp.1-30, Apr. 2008.
- [5] M. Diligenti, P. Frasconi and M. Gori, "Hidden tree Markov models for document image classification," IEEE Transactions on Pattern Analysis and Machine Intelligence, vol. 25, no. 4, pp. 519-523, Apr. 2003.
- [6] N. Ueda, K. Aoki-Kinoshita, A. Yamaguchi, T. Akutsu and H. Mamitsuka. "A probabilistic model for mining labeled ordered trees: capturing patterns in carbohydrate sugar chains," IEEE transactions on

knowledge and data engineering, vol. 17, no. 8, pp.1051-1064, Aug. 2005.

- [7] I. Yamada, M. Shiota, D. Shinmachi, T. Ono, S. Tsuchiya, M. Hosoda, A. Fujita, N. Aoki, Y. Watanabe, N. Fujita, K. Angata, H. Kaji, H. Narimatsu, S. Okuda and K. Aoki-Kinoshita, "The GlyCosmos Portal: a unified and comprehensive web resource for the glycosciences," *Nature Methods*, vol. 17, no. 7, pp.649-650, Jul. 2020.
- [8] A. Fujita, N. Aoki, D. Shinmachi, M. Matsubara, S. Tsuchiya, M. Shiota, T. Ono, I. Yamada and K. Aoki-Kinoshita, "The international glycan repository GlyTouCan version 3.0," *Nucleic Acids Research*, vol. 49, no. D1, pp. D1529-D1533, Jan. 2021.
- [9] M. Hosoda, Y. Takahashi, M. Shiota, D. Shinmachi, R. Inomoto, S. Higashimoto and K. Aoki-Kinoshita, "MCAW-DB: A glycan profile database capturing the ambiguity of glycan recognition patterns," *Carbohydrate Research*, vol. 464, pp. 44-56, May. 2018.

3. 2023年度学会参加報告

第42回日本糖質学会年会参加報告

伊藤 和義

2023年9月7日(木)から9月9日(土)の3日間、第42回日本糖質学会年会在鳥取市のとりぎん文化会館で開催された。山陰・中国地方での開催は今回が初めてで、鳥取大学の田村純一先生が世話人代表を務めた。前年(2022年)、大阪大学で行われた第41回日本糖質学会年会では、依然としてコロナ渦であったため、懇親会が開催されなかったが、今回の年会では懇親会やエクスカージョンが開催された。懇親会では、参加者と交流しながら新鮮な海の幸や地酒を堪能することができた。エクスカージョンでは、鳥取砂丘や砂の美術館を巡り、梨狩りを楽しむことができた。

初日の午前中に「優秀講演賞第2次審査」が行われ、6名の若手研究者が発表を行った。鹿児島大学大学院の兵頭駿希先生の講演において、一部の魚類ではシアル酸加水分解酵素 Neu4 が核に局在しており、Neu4 が核小体ストレスによる細胞死を制御するという研究が特に印象的だった。そして、午後には奨励賞受賞講演が行われ、3名の研究者が発表を行った。ラミニン結合性 O-マンノース型糖鎖の生合成制御機構の解析(東京都健康長寿医療センター研究所・今江理恵子先生)や細胞質糖鎖脱離酵素 NGLY1 の機能解析(理化学研究所・藤平陽彦先生)に関する研究がとても興味深かった。

2日目と3日目の昼前後にポスター討論があり、学生や若手研究者の発表をいくつか聴いたが、名古屋大学や岐阜大学の学生のポスターが多いという印象を受けた。また、神戸薬科大学の小池敏靖先生の発表において、FAM20C がコンドロイチン 4-O-硫酸転移酵素と相互作用し、その活性を増加させる機能をもつという研究がとても興味深かった。今年の年会では、従来の35歳以下を対象とした「日本糖質学会ポスター賞」に加えて、36歳以上を対象とする Carbohydrate Research 誌(エルゼビア)がスポンサーとなるポスター賞が設けられており、小池先生を含む4名の発表者に「Carbohydrate Research JSCR42 Poster Award」が贈られた。

2日目の午後にレジェンドレクチャーが行われ、大阪大学の伊藤幸成先生が「糖鎖科学の自己流レシピ」というテーマでご講演された。また、東京都健康長寿医療センター研究所の遠藤玉夫先生が「糖質はすごい! 糖質研究の今、そしてこれから」というテーマでご講演された。両先生のこれまでの研究の歴史や格言を聴くことができ、とても触発を受けた。また、3日間を通して行われた口頭発表においても非常に面白い内容が多かった。今回の年会を通して、糖鎖に関する知見をさらに深めることができたので、これを自身の研究に活かしていきたいと思った。

次回の年会は2024年9月12日(木)日~14日(土)に慶応義塾大学・日吉キャンパスで開催される予定で、世話人代表は慶応義塾大学 戸嶋一敦先生である。次回もどんな面白い研究発表が聴けるか非常に楽しみである。



エクスカージョンで訪れた鳥取砂丘

3. 2023年度学会参加報告

第96回日本生化学会大会参加報告

小倉 千佳

「第96回日本生化学会大会」が2023年10月31日～11月2日の3日間、「生き物は不思議だ！生化学は楽しい！」とのテーマの下、福岡国際会議場・マリンメッセ福岡（福岡県福岡市）にて開催された。

筆者自身は2日目からの参加になったが、糖鎖に関するシンポジウムが複数開催されており、大変興味深く拝聴した。特に2日目に開催されたシンポジウム、「顕微鏡新技術と糖鎖研究から迫るゴルジ体でのタンパク質品質管理」では、後藤聡先生（立教大学）、桜井一先生（兵庫県立大学大学院理学研究科、東京医科歯科大学難治疾患研究所）、北川裕之先生（神戸薬科大学生化学研究室）といった先生方が、GOMED（Golgi-mediated degradation pathway）と命名された機構と糖鎖修飾の制御について講演された。タンパク質の品質管理機構については、これまで小胞体におけるシャペロンによるフォールディングやERAD（ER-associated degradation）もしくはオートファジーによる分解がよく知られているが、GOMEDはゴルジ体膜由来の新規の細胞内タンパク質分解機構である。糖鎖修飾はゴルジ体で行われるため、糖鎖修飾異常が起こるとGOMEDが誘発され、糖鎖修飾の品質管理が行われているのではないかとの議論が活発に行われた。また、本田真也先生（東京医科歯科大学）、高橋康史先生（名古屋大学大学院工学研究科、金沢大学NanoLSI）、袖岡幹子先生（理化学研究所）からは、新規のGOMED関連遺伝子の同定や、GOMEDの可視化についてのご講演があった。

特別講演では、2日目に後藤由季子先生（東京大学）が「細胞の運命選択メカニズム」、望月敦史先生（京都大学）が「生命システムの振る舞いをネットワークの形だけから決定する」、3日目に三浦岳先生（九州大学）が「頭蓋骨と植物細胞壁：生物の形を数理モデルで理解する」をそれぞれご講演された。直接糖鎖に関りは無いものの、大変勉強になり、今後の研究に生かせればと強く感じた。

本年2024年の第97回日本生化学会大会は、「生化学の反転攻勢」というテーマでパシフィコ横浜（神奈川県横浜市）にて開催予定である。糖鎖関連のシンポジウムも開催予定のため、非常に楽しみにしている。

3. 2023年度学会参加報告

Society for Glycobiology 2023 年会 参加報告

テイラー 幸恵

Society for Glycobiology (SFG) 2023 年度年会は SFG50 周年を記念する会合でもあり、日本糖質学会と Australian Glycoscience Society との共催で 11 月 5 日～8 日の間ハワイにて開催された。日本糖質学会と SFG は長年に渡り交流を続けており、10 年に 1 度ハワイにて学会を共同開催してきた。2023 年は新たに Australian Glycoscience Society も加わり、3 学会が協働して "Transformative Advances in the Biological Functions of Glycans" というテーマのもと本会が開催された。プログラムでは 8 つのセッションが設けられ、"Emerging Concepts in Glycoscience" セッションは日本糖質学会が、"Glycobiology Down Under" セッションは Australian Glycoscience Society が執り行った。また、全体を通じて 32 の基調講演、33 のショートトーク、292 のポスター発表があり、細胞や組織の生物学と病態生理学における糖鎖の機能的役割に関する新発見について発表や議論が積極的に行われた。

学会初日には、Karl Meyer 講演賞が大阪大学の木下タロウ博士に授与され、また Rosalind Kornfeld 糖鎖生物学生涯業績賞が米国国立衛生研究所 (NIH) の Kelly G. Ten Hagen 博士と米国ワイオミング大学の Donald L. Jarvis 博士に授与された。木下博士は glycosylphosphatidylinositol (GPI) アンカー型タンパク質と呼ばれる、GPI によって細胞膜に固定されたタンパク質の生合成と細胞内輸送に関する研究のパイオニアである。GPI アンカー型タンパク質は 150 種類以上報告されており、さまざまな健康・病態のメカニズムに関与している。木下博士は受賞講演において、新たに組織培養細胞を用いた GPI 生合成遺伝子の生化学的解析手法を確立したことや、GPI アンカー型タンパク質の欠損による発作性夜間ヘモグロビン尿症などの GPI 欠損症の発症メカニズムを解明したことなど、大変興味深い発表をされた。Ten Hagen 博士は、GalNAc 転移酵素の構造と機能に関する研究の第一人者であり、機能モデルマウスを用いたいくつかの画期的な研究を行っている。特に GalNAc 転移酵素に関与する遺伝子 (Galnt) と、消化管・気道の粘膜上皮や



SFG 参加者らと懇親会にて

唾液腺などの粘液の主成分である高分子糖タンパク質 (ムチン) が、口腔マイクロバイオーームと呼ばれる、口腔内に生息する微生物全体 (微生物叢) に影響を与えることを報告していた。Jarvis 博士は、昆虫細胞タンパク質のグリコシル化経路の解明に尽力された。Jarvis 博士の明るいパーソナリティがわかる、昆虫に関する糖鎖のことを知らない勉強不足の私でも惹き込まれるご講演をしてくださった。

本会は 3 学会協働の会合ということもあり、幅広い内容の発表を聞き知見を広げ、数多くの先生方に再会し、また新たに交流を広めることができた大変有意義な会であった。

4. 2023年度コロキウム開催報告

伊藤 和義

本研究所では、所員の糖鎖や糖鎖関連分野の知見を深めるために外部講師を招いたコロキウム（勉強会）を開催している。2023年度は対面またはオンライン（Zoom）によるコロキウムを全9回開催し、延べ229名が参加した。今後も外部講師を招いたコロキウムを開催し、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ることを目指していく。

◆ 第16回コロキウム

- ・開催日時：5月26日（金）16：35-18：05
- ・開催形態：対面
- ・参加者数：23名
- ・講演者：星薬科大学・東北大学大学院薬学研究科 眞鍋 史乃 先生
- ・演題：「糖鎖研究による“from Bench to Bedside”の可能性」
- ・要旨：

糖鎖の制御による抗体機能強化の試みについて紹介する。

抗体はFcドメインに普遍的に1対のN-結合型糖鎖をもつが、複雑な生合成経路から不均一な構造として存在する。糖鎖構造が抗体機能に影響を及ぼすことは知られているものの、糖鎖の多様性が糖鎖構造と抗体機能の構造活性相関研究を困難にしている。この問題点を克服するべく、糖鎖均一抗体の作製が行われてきたが、これまでの糖鎖均一化法は、1対の左右の糖鎖が同じものに限られていた。我々は、左右非対称型糖鎖均一抗体の作製法を新たに開発し、供給可能な糖鎖均一抗体のスコープを大きく拡大した。作製した糖鎖均一抗体について、物理化学的評価、生物学的評価を行っている。

また、糖鎖を介して非常に毒性の高い低分子化合物を抗体に結合させた抗体・薬物複合体が非常に顕著な抗がん活性を持つことも見出した。

糖鎖科学による今後の医療応用の可能性、化学と生物の融合の利点についても議論したい。

◆ 第17回コロキウム

- ・開催日時：6月23日（金）16：35-18：05
- ・開催形態：対面
- ・参加者数：23名
- ・講演者：情報・システム研究機構 データサイエンス共同利用基盤施設 ライフサイエンス統合データベースセンター 山本 泰智 先生
- ・演題：「知識の3Rを進めるために」
- ・要旨：

コンピュータサイエンスと計算機ハードウェアの急速な発展により、以前では考えられなかったほどの量の情報が処理されると共に流通、蓄積されるようになった。現在、世界で日々生産される情報量は、実に3億28百万テラバイトにも達する。これは、8K解像度の動画番組をひと時も休まず鑑賞したとしても、なんと80万年程度かかる計算になる。

このような状況においてより良い研究を進めるためには、これまで蓄積されてきた知識を効率よく利用可能にし、既に行われている取り組みを繰り返すことなく、新たな知見を得る必要がある。つまり、知識資源の3R、Reuse、Reduce、Recycleが肝要となる。私はこれまで、この営みに貢献できるよう、コンピュータを利用した研究開発を進めてきた。講演では、以上の背景や私の取り組みを紹介したい。

◆ 第18回コロキウム

- ・ 開催日時：7月21日（金）16：35-18：05
- ・ 開催形態：対面
- ・ 参加者数：25名
- ・ 講演者：千葉大学大学院医学研究院 腫瘍病理学 山本 一夫 先生
- ・ 演題：「鳥類の糖鎖とインフルエンザウイルスによる選択圧」
- ・ 要旨：

鳥類の多くは、Gal α 1-4Gal β 1-4Gal β 1-4GlcNAc、Gal α 1-4Gal β 1-4GlcNAc および Gal β 1-4Gal β 1-4GlcNAc という極めて特徴的な糖鎖構造を糖タンパク質糖鎖の末端に持っている[1]。十数年前、ヒトやマウスのさまざまな糖転移酵素をコードする遺伝子が数多くクローニングされる中、鈴木らは Gal β 1-4Gal および Gal α 1-4Gal を認識する抗体を作出し [2]、ハト肝臓 cDNA ライブラリーから、発現クローニングによって両酵素をコードする遺伝子を単離した [3]。 β 1-4GalT 遺伝子は魚類や両生類に homologue が存在し鳥類にも引き継がれたと考えられる一方、 α 1-4GalT は globosylceramide (Gb3) synthase の遺伝子重複により新たに獲得された遺伝子と推測された。またこの2種類の糖転移酵素遺伝子の有無は鳥の種類により異なり、 α 1-4GalT は新鳥類に普遍的に存在する一方で、ニワトリには初めから α 1-4GalT 遺伝子はなく、且つ β 1-4GalT 遺伝子がゲノムから脱落していることなどがわかった [4]。このような遺伝子の変遷がどのような選択圧によって引き起こされたのかを、インフルエンザウイルスによる感染という視点から推察してみたい。

[1] Suzuki et al. PNAS 101, 9023 (2004), [2] Suzuki et al. Glycobiology 23, 91 (2013), [3] Suzuki & Yamamoto JBC 285, 5178 (2010), [4] Suzuki et al. PLoS One 8, e59291 (2013)

◆ 臨時コロキウム

- ・ 開催日時：9月4日（金）16：35-18：05
- ・ 開催形態：対面
- ・ 参加者数：23名
- ・ 講演者：デンマーク コペンハーゲン大学 成松 由規 先生
- ・ 演題：「Cell-based Mucin Array for Discovery and Characterization of Mucinase and Glycan-Binding Modules」
- ・ 要旨：

Mucins arguably represent the last frontier in the analytics of glycoproteins. Most mucins are extremely large and heterogeneous glycoproteins that are resistant to conventional glycoproteomics strategies dependent on proteolytic fragmentation and sequencing. Currently, there are no methods for obtaining human mucin molecules in reasonable purity with defined

glycans, and this is a fundamental barrier and limitation for studies of mucins and their complex biology, particularly for the microbiome field. We therefore sought to capture the molecular cues contained in the tandem repeat regions (TRs) of human mucin and mucin-like *O*-glycodomains and enable molecular dissection of these cues by developing a glycoengineered cell-based platform for the display and production of representative mucin TRs with defined *O*-glycans. This cell-based mucin array enables molecular dissection of microbial interactions with the mucin TR sequence and the *O*-glycan structures attached independently. We discovered that mucin TR reporters with around 200 amino acids could be produced as rather homogeneous molecules with near full *O*-glycan occupancies and distinct custom-designed *O*-glycan structures, which enabled us to characterize these reporters (at least for the simplest glycoforms) by intact mass spectrometry. Display of these reporters on the cell surface provides the first cell-based display of the human mucins and we used this to probe and dissect the binding specificities of microbial adhesins, influenza virus as well as Siglecs. We discovered that these adhesins show highly distinct binding preferences for *O*-glycan patterns displayed on distinct mucin TRs, providing a new level of complexity and diversity to interactions with the mucin glycome. We showed that the mucin display platform is ideal for the discovery and exploration of mucin-degrading enzymes, and we discovered a small mucin-binding module X409 on the mucinase StcE. Probing the X409 module with the cell-based mucin TR display revealed that this module bound to select human mucin TRs and for example not to the MUC1 TR, and interestingly the binding to these mucin TRs was not dependent on particular *O*-glycan structures. The X409 mucin-binding module provides a novel concept for selective binding to mucins without requiring particular *O*-glycan structures.

◆ 第19回コロキウム

- ・開催日時：9月26日（金）16：35-18：05
- ・開催形態：対面
- ・参加者数：26名
- ・講演者：岐阜大学 糖鎖生命コア研究所 藤田 盛久 先生
- ・演題：「糖鎖の一生」を理解するための遺伝学的解析とツール開発」
- ・要旨：

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した複合糖質として存在し、生体において様々な役割を担っている。我々はこれまで、糖鎖および糖タンパク質の合成から輸送、分解までを含めた「糖鎖の一生」に興味を持ち、それに関わる因子の探索と機能解析を行ってきた。特に、順遺伝子学的解析を用いて、糖脂質であるグリコシルホスファチジルイノシトールの生合成に関わる遺伝子群を同定し、それらの機能を明らかにしてきた (Liu et al. (2023) *J. Cell Biol.*, など)。さらに、細胞あるいは組織における遺伝子発現情報から糖鎖代謝経路を可視化、合成される糖鎖を推定できるツールの開発を行ってきた (Huang et al. (2021) *Dev. Cell*)。本講演では、最近の知見を含めた糖鎖の生合成調節機構の解析と糖鎖代謝経路可視化ツールの開発についてお話ししたい。

◆ 第20回コロキウム

- ・開催日時：10月13日（金）16：35-18：05
- ・開催形態：対面
- ・参加者数：26名
- ・講演者：名古屋大学生物機能開発利用研究センター・糖鎖生命コア研究所 北島 健 先生
- ・演題：「糖鎖の流儀：不均一性と場の形成」
- ・要旨：

近年、ポリシアル酸転移酵素 ST8SIA2 遺伝子に着目して、精神疾患と幾つかの集団内で統計学的に有意な関連性をもつ一連の一塩基多型 (SNPs) が、ミスセンス変異だけでなくサイレント変異、イントロンやプロモーター領域の変異においても、その酵素反応産物であるポリシアル酸鎖の量と質を変化させて疾患発症リスクが高まるものと推察された (1-3)。驚くべきことは、ひとつの糖転移酵素遺伝子の一塩基の変化が多様な糖鎖構造と機能の変化をもたらす点である。この特徴は、糖鎖の本質のように思われる。一方、糖鎖の生合成は、転写や翻訳のような高精度の鋳型合成ではなく、糖転移酵素がそれぞれの反応効率に依存して摂動構造 (不均一性) を生み出すため切れ味が悪いやり方である。糖鎖構造を A から B へとスイッチさせる遺伝子変化に成功したとしても、それは "約 A" から "約 B" への変換であり、情報伝達分子としての信頼度は低そうである。ところが、現実として、生物は B ではなく約 B であっても確実に情報を伝えているのである。どうしてそれが可能なのか？ その仕組みは何か？ という問いに答えることは、糖鎖の理解を深めることになると考えられる。今回は、我々がこれまで行ってきた膜マイクロドメイン (ラフト) および高分子量糖鎖の研究から得られた「糖鎖は独特な機能場 (糖鎖場; Glycan field) を形成する」という知見をヒントとして (2, 4)、その答えを議論したい。

References: 1. Sato C, Hane M (2018) Mental disorders and an acidic glycan—from the perspective of polysialic acid (PSA/polySia) and the synthesizing enzyme, ST8SIA2. *Glycoconj J*. 35: 353-373; 2. Sato C, Kitajima K. (2019) Sialic Acids in Neurology. *Adv Carbohydr Chem Biochem*. 76: 1-64; 3. Sato C, Kitajima K. (2020) Polysialylation and disease. *Mol Aspects Med*. 79: 100892; 4. Adachi T, Sato C, Kishi Y, Totani K, Murata T, Usui T, Kitajima K. (2009) Membrane microdomains from early gastrula embryos of medaka, *Oryzias latipes*, are a platform of E-cadherin- and carbohydrate-mediated cell-cell interactions during epiboly. *Glycoconj J*. 26: 285-99.

◆ 第21回コロキウム

- ・開催日時：1月12日（金）16：35-18：05
- ・開催形態：オンライン
- ・参加者数：28名
- ・講演者：東海国立大学機構 (名古屋大学) 糖鎖生命コア研究所 松井 佑介 先生
- ・演題：「DX時代におけるビッグデータ駆動型の健康科学研究」
- ・要旨：

ビッグデータ技術の進歩により、健康科学分野でのデータ科学駆動型の研究が増えている。分子レベルの現象を理解するためのオミックスデータ、介入効果を測定するための疫学的データ、ウェアラ

ブルデバイスのデータなど、多岐にわたるビッグデータをオープンに利用できる機会が増えている。このようなデータは従来、専門家しか扱えなかったが、オープンサイエンスの進展により、技術が民主化され、より容易に扱うことができるようになった。これらのビッグデータを活用することで、健康科学分野においても研究を加速させることができる。本講演では、ビッグデータ駆動力とする研究デザインやアプローチについて議論する。老化やがん、認知症等の疾患メカニズム、またエクササイズ等のヘルスケア介入効果のメカニズム理解を目指すシステム生物学的アプローチを紹介する。

◆ 臨時コロキウム

- ・ 開催日時：2月2日（金）16：35-18：05
- ・ 開催形態：対面
- ・ 参加者数：28名
- ・ 講演者：大阪国際がんセンター 研究所 糖鎖オンコロジー部先生 原田 陽一郎 先生
- ・ 演題：「*N*型糖鎖の付加効率を制御する内在性機構とがんにおける役割、そして糖鎖研究への利用」
- ・ 要旨：

哺乳動物細胞において、アスパラギン結合型糖鎖修飾（*N*型糖鎖修飾）は小胞体で合成されるタンパク質の主要な翻訳後修飾の1つであり、糖タンパク質の安定性や生理活性の調節を担う。これらの*N*型糖鎖の機能は細胞の恒常性維持に極めて重要であるため、*N*型糖鎖修飾はタンパク質の決まった位置に、可能な限り最大の頻度で起こるように厳密に制御されている。一方、我々の研究から、哺乳動物細胞はグルコース飢餓を感知すると*N*型糖鎖の前駆体を分解し、*N*型糖鎖修飾の頻度を低下させる機構を備えていることが明らかになってきた。本コロキウムでは、*N*型糖鎖修飾の可塑性と名付けたこの細胞機能の発見に至った経緯を紹介するとともに、がんの進展における役割について議論する。

◆ 第22回コロキウム

- ・ 開催日時：2月9日（金）16：35-18：05
- ・ 対面形態：オンライン
- ・ 参加者数：27名
- ・ 講演者：情報・システム研究機構 データサイエンス共同利用基盤施設 ライフサイエンス統合データベースセンター 五斗 進 先生
- ・ 演題：「生命科学データベースの統合的利活用のための基盤構築」
- ・ 要旨：

生命科学分野では実験・計測技術が様々な分野で進展しており、マルチオミクスデータなど多種多様なデータが大量に生み出されている。また、文献中の知識も増大しており、これらを既存のデータベースの知識と組み合わせる解析することが必須となっている。様々なデータを統合して使えるようにするには、遺伝子やタンパク質などのIDやそれらに意味付けをする際のオントロジーを共通化する必要があるが、多くのデータベースは独自のID体系やオントロジーを用いており、それらを統合的に使えるようにするためには地道なデータ整備が重要となる。ライフサイエンス統合データベースセンターでは、それらの整備を進めるとともに整備されたデータからデータを再利用し組み合わせる解析のための基盤技術を開発している。また、開発した基盤技術の応用として、ヒト関連データの統合データベース開発なども進めており、それらの活動について紹介したい。

5. 共同利用・共同研究事業

2022年度共同利用・共同研究実施報告

2022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、国内外の研究者との共同研究を募集した。

2. 公募した共同研究テーマ

- (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. 公募概要

- (1) 公募期間：2022年4月1日～4月30日
公募件数：9件
- (2) 追加公募期間：2022年6月1日～6月17日
公募件数：5件

4. 審査・選考

- (1) 2022年5月13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、9件採択された。
- (2) 2022年6月24日に追加の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、5件採択された。

合計14件が採択された。

5. 審査委員

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 伊与田 健敏 創価大学 理工学部共生創造理工学科 准教授
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

2022年度共同利用・共同研究成果報告書

- ◆ 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：2022年5月27日～2023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
- ◆ 受入担当教員：高瀬 明
- ◆ 研究概要：

最近分離されたヒトインフルエンザAウイルス（IAV）は、それ以前に分離されたヒトIAVとは異なり、ポリラクタサミン（pLN）を含むシアル酸糖鎖（pLN含有糖鎖）に強く結合することが示されているが（Peng et al, Cell Host Microbe. 2017）、pLN含有糖鎖が実際の感染でレセプターとして機能するか否かは不明である。本研究では、pLN含有糖鎖が動物IAVのレセプターとなるかを明らかにすることを目的とする。更に、これらの糖鎖がIAVの異種動物間伝播に関与するかを明らかにする。現在、鳥H5亜型IAV及びヒトH1亜型IAV（09pdm）のリコンビナントHAのpLN含有糖鎖に対する結合特異性をELISA及び細胞レベルで検討中である。

- ◆ 研究課題名：Development of bioinformatic tools to illustrate glycan-based phylogenetic trees
- ◆ 研究期間：2022年5月27日～2023年3月31日
- ◆ 研究代表者：Kazuhiro Aoki
- ◆ 所属：University of Georgia
- ◆ 受入担当教員：木下 聖子
- ◆ 研究概要：

Our proposal is designed to address a significantly understudied aspect of glycomic diversity in non-human animal species. Dr. Aoki's laboratory has made tremendous progress over the past decade toward enhancing the sensitivity and robustness of technologies for characterizing complex glycans in small amounts of biological materials. He has completed the analysis of *N*-glycans from a set of teleost and non-teleost fishes by mass spectrometry. The annotated MS data will be used to make new fish *N*-glycome library. He has taken a careful look of the structures of fish *N*-glycan epitopes. He also has deposited the fish *N*-glycan MS data into existing database of GlycoPost. He provided the gwsfiles created by Glycoworkbench to Dr. Kinoshita. Drs. Aoki and Aoki-Kinoshita will closely work together to develop a highly curated non-human animal glycan database which is essential for systematically understanding glycan diversity across animal species.

- ◆ 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：2022年5月27日～2023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
- ◆ 受入担当教員：西原 祥子
- ◆ 研究概要：

多能性幹細胞は様々なシグナル経路により未分化・分化の状態が決定されている。我々は以前よりシグナル調節因子としてO-結合型N-アセチルグルコサミン(O-GlcNAc)に着目して解析を行ってきた。O-GlcNAcは、核や細胞質内に存在する種々のタンパク質のセリン・スレオニン残基に、GlcNAcが一分子結合した糖鎖修飾である。我々は、マウスES細胞においてO-GlcNAcが分化の引き金として機能するFibroblast growth factor-4 (FGF4)シグナルを抑制し、結果的に未分化性を維持していることを世界に先駆けて明らかにした(参考文献)。しかし、O-GlcNAcのFGF4以外のシグナル経路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経路の観点から深く追求し、そのメカニズムを明らかにすることを目的とする。

前年度までに、

1. O-GlcNAcがマウスES細胞の未分化性維持に必須な特定のシグナルの活性化に必須であること
2. O-GlcNAcがそのシグナルの下流因子のリン酸化を制御していることを明らかにした。

今年度は、

1. 未分化性維持シグナルにおけるO-GlcNAcのリン酸化制御機構に関する解析
2. O-GlcNAcを持つ未分化性維持シグナルの下流因子の同定

を実施し、それぞれ興味深いデータを得ることができ、当初の目標を達成することができた。

【参考文献】

T. Miura, M. Kume, T. Kawamura, K. Yamamoto, T. Hamakubo and S. Nishihara. Stem Cell Reports Vol.10: 272-286, 2018.

- ◆ 研究課題名：HS 硫酸化パターン制御因子のヒト海馬発生における役割の解明
- ◆ 研究期間：2022年5月27日～2023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
- ◆ 受入担当教員：西原 祥子
- ◆ 研究概要：

解剖学的な所見から、ヒトの脳発生初期に、Cortical hem 周辺(将来的に海馬を形成する領域)で既にアストロサイト様細胞群やオリゴデンドロサイト前駆細胞(OPC)が存在していることが明らかになっている。この事実から、海馬発生においてこれらグリア前駆細胞が重要な役割をしている事が示唆されるが、その詳細なメカニズムは明らかになっていない。本研究課題では、申請者がこれまで取り組んできたヘパラン硫酸(HS)機能解析と海馬スフェロイド及びアストロサイト/OPCスフェロイド誘導技術を用いて、海馬発生期の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に取り組んだ。

- ◆ 研究課題名：糖鎖代謝経路可視化ツールの改良と糖鎖合成調節機構の解明
- ◆ 研究期間：2022年5月27日～2023年3月31日
- ◆ 研究代表者：藤田 盛久
- ◆ 所属：岐阜大学・糖鎖生命コア研究所
- ◆ 受入担当教員：木下 聖子
- ◆ 研究概要：

細胞や組織の糖鎖の生合成から分解過程を知ることは、細胞・組織の性質の理解、糖鎖合成の調節機構の解明、目的細胞の糖鎖恒常性と異常の解析、糖鎖改変、等に有用である。本共同研究では、申請者は、これまでに申請者が木下聖子教授のグループと開発してきた糖鎖代謝経路を可視化ツール「GlycoMaple」の改良を行うと共に、糖鎖生合成調節機構の解析を行うことを目的とした。本年度は、ヒトの糖鎖代謝経路可視化ツールである GlycoMaple を改良し、マウス版の GlycoMaple の構築を行った。このマウス版 GlycoMaple を用いて、糖転移酵素遺伝子ノックアウトマウスにおける造血幹細胞の遺伝子発現情報をもとに、糖鎖構造変化の推定を行った。月1回程度、木下教授が参加するオンラインによる進捗報告に加え、研究代表者、研究協力者が貴大学を訪問し、木下研究室と共同研究打ち合わせを行った。

- ◆ 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：2022年5月27日～2023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
- ◆ 受入担当教員：細田 正恵
- ◆ 研究概要：

糖鎖は DNA やタンパク質に次ぐ第3の生命鎖であり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により複数の構造が存在し、不均一で多様性を有するグライコフォームとして存在する。また、この様々な糖鎖構造の違いが医薬品の薬効や安全性に大きく影響する事が明らかとなっている^{注1}。

これまでに疾患や生物種による多種多様な糖鎖構造を収録したデータベースを開発してきたが、エントリーページにおいて糖鎖構造の一覧を表示するのみで、使用者が糖鎖モチーフなどの特徴を認識することが容易ではない問題があった。そこで、糖鎖構造のアライメントツールである MCAW (Multiple Carbohydrate Alignment with Weights)^{注2} を利用し、糖鎖の機能性分子としての理解をサポートするために、複数の糖鎖構造をアライメントし、可視化することを考えた。

本共同研究においては、RINGS で公開されているウェブツール MCAW^{注3} を使用して、疾患による糖鎖構造とその存在比の特徴を解析した。MCAW Tool による解析結果は共通部分構造を明確化できるため、疾患特異的な構造を可視化できる可能性があり、使用者のグライコフォームの理解を助けることができる。糖鎖構造を表現する方法として WURCS、糖鎖の存在比を整数値として MCAW の入力データを生成するツール、および GlyTouCan のデータを取得するツールを開発した。また、存在比を含めた糖鎖構造データを MCAW Tool を利用して、共通部分構造の明確化した解析結果を取得した。

注1：Guidance for Industry, Scientific Considerations in Demonstrating Biosimilarity to a Reference

Product, April 2015, FDA; <https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/scientific-considerations-demonstrating-biosimilarity-reference-product>

注2: Hosoda M, et al., *Bioinformatics*. 2017; 33 (9): 1317-1323.

注3: <https://rings.glycoinfo.org/mcaw/new>

◆ 研究課題名: Advancing dynamic simulation capabilities in GlycoSim: a resource for the glycobiology community

◆ 研究期間: 2022年5月27日～2023年3月31日

◆ 研究代表者: Cleo Kontoravdi

◆ 所属: Department of Chemical Engineering, Imperial College London

◆ 受入担当教員: 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 aiming to enable researchers to visualise and analyse glycomic data, as well as simulate glycosylation pathways. Currently, GlycoSim makes predictions based on a given set of enzyme specificities and input glycans. The goal of the first phase of the collaboration was to infer enzyme protein levels. The end goal is to integrate nucleotide sugar donors (NSDs) transport, the co-substrates of glycosylation, to account metabolic effects in the prediction of glycomic profiles. Briefly, we have transferred our preexisting N-glycosylation model to Python and incorporated it into a workflow that customises the model equations and estimates its parameters based on tailored pathway information. Currently, we are in the process of integrating this workflow into GlycoSim.

◆ 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: 2022年5月27日～2023年3月31日

◆ 研究代表者: Richard R. Drake

◆ 所属: Human N-glycome Tissue Atlas

◆ 受入担当教員: 木下 聖子

◆ 研究概要: 未提出のため掲載不可

- ◆ 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：2022年5月27日～2023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
- ◆ 受入担当教員：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、マウス卵管において発現が確認された特定のフコース転移酵素の遺伝子欠損マウス（KO マウス）の飼育を行い、同マウスにおける sialyl Lewis X 糖鎖抗原の発現を免疫組織染色により解析した。その結果、同フコース転移酵素の欠損マウスでは、卵管における sialyl Lewis X 糖鎖抗原の発現が消失することを新たに見出した。

- ◆ 研究課題名：上皮成長因子受容体（EGFR）の糖鎖構造によるがん治療抗体認識への影響
- ◆ 研究期間：2022年7月11日～2023年3月31日
- ◆ 研究代表者：真壁 幸樹
- ◆ 所属：山形大学・大学院理工学研究科
- ◆ 受入担当教員：郷田 秀一郎
- ◆ 研究概要：

上皮成長因子受容体 EGFR は多様ながん組織に過剰発現しており、EGFR を標的としたがん治療薬が広く研究されている。申請者らは 528 抗体の認識している EGFR のエピトープは EGFR 細胞外領域ドメイン III の糖修飾部位付近であることを見出し、528 抗体の標的認識において糖修飾状態との関連を明らかにしたいと考えた。本研究では 528 抗体の EGFR 認識における糖修飾の影響を評価するために、*N* 結合型糖修飾部位を変異させた既知の N328D:N420D 変異体（ND2）を用いて評価を目指した。

大腸菌組換蛋白質として 528 抗体の一本鎖可変領域（scFv）を調製し、その分子状態を創価大学 郷田秀一郎先生の研究室に導入されている SEC-MALS 装置によって評価を行った。結果、調製した scFv が可溶の凝集体となっていることがわかり、現在、scFv の調整方法の検討を進めている。

- ◆ 研究課題名：ミツバチ効果を起点とする糖鎖リプログラミングの統合的解析
- ◆ 研究期間：2022年7月11日～2023年3月31日
- ◆ 研究代表者：原田 陽一郎
- ◆ 所属：大阪国際がんセンター・研究所 糖鎖オンコロジー部
- ◆ 受入担当教員：木下 聖子
- ◆ 研究概要：

ミツバチ効果は、マンノースのクリアランス異常が原因で引き起こされる代謝症候群である。本症候群の特徴はマンノース-6-リン酸の蓄積、解糖系の抑制およびATPプールの枯渇であり、これらの異常は *mannose phosphate isomerase* (MPI) 遺伝子欠損細胞に対して代謝の容量を超えるマンノースを負荷することで誘導される。しかし、ミツバチ効果が糖鎖修飾に及ぼす影響は不明であった。本共同研究では、GlyCosmos を利用し、研究代表者が取得したミツバチ効果に関連するトランスクリプトミクスおよびプロテオミクスのデータを解析した。その結果、O型糖鎖修飾およびGlcNAc修飾・代謝に関連する遺伝子およびタンパク質の発現量の変化が大きいことが分かった。

- ◆ 研究課題名：The human glycoproteomic atlas
- ◆ 研究期間：2022年7月11日～2023年3月31日
- ◆ 研究代表者：Hiren Joshi
- ◆ 所属：UCPH, Copenhagen Center for Glycomics
- ◆ 受入担当教員：木下 聖子
- ◆ 研究概要：

The main aim of this research project was to use the glycomic and glycoproteomic databases that we have available to us to perform a comprehensive review of the extent of information that has been collected for sitespecific *N*-glycan data where we can confidently quantify micro-heterogeneity at specific *N*-glycosylation sites on proteins.

A previous data set of *N*-glycosylation sites was published (Thaysen-Andersen & Packer, *Glycobiology*, 2012) that is serving as our starting point for this joint project. We obtained this data from the authors of this original manuscript, and wished to expand this dataset to include further *N*-glycoproteins, and make use of AlphaFold2 structural predictions to integrate *N*-glycosylation site and elaboration data with the local protein contexts.

Making use of data from GlyCosmos and GlyToucan, we have identified the publications where curation of data is missing, and are in progress with filling the gaps in the data.

- ◆ 研究課題名：MALDI-IMS 解析によるラット臼歯歯胚の発育に関する糖鎖構造プロファイル
- ◆ 研究期間：2022年7月11日～2023年3月31日
- ◆ 研究代表者：江原 道子
- ◆ 所属：朝日大学・歯学部口腔病理学分野
- ◆ 受入担当教員：細田 正恵
- ◆ 研究概要：

歯胚を構成する細胞の分化や歯胚の成長・発育において、糖鎖構造改変は重要な役割を果たしていると考えられている。これまでの研究により、歯胚の糖鎖構造の変化が硬組織の形成や成熟過程に関与していることが示唆されてきたが、歯胚における時空間的な糖鎖構造の発現や具体的な機能の詳細はいまだ解析されていない。歯胚における歯髄細胞の硬組織形成能獲得とその過程における糖鎖構造改変を解明することは、歯髄再生療法に必要な tissue engineering へ応用可能な基礎的研究となり得る。そこで、歯胚を構成する細胞群の分化過程における糖鎖構造改変現象を解明し、硬組織形成過程における各細胞群の糖鎖構造改変と硬組織形成能との関係を明らかにし、歯髄のみならず歯の硬組織再生に関する基礎的研究として本研究を実施している。共同研究では、MALDI-IMS 解析結果よりグライコインフォマティックス解析を行い、歯胚の成長・発育に伴って構造が変化する糖鎖を推定し、その後標本上で再現することを目的として本研究課題を立案した。

本研究では生後4日齢 Sprague-Dawley 系幼仔ラットから摘出した上顎骨の第一臼歯歯胚を解析対象とした。通法に従いパラフィン包埋標本作製し、MALDI-IMS により質量解析を行った。測定したデータは IMAGEREVEAL (島津製作所) により解析した。イメージング解析後の標本は H-E 染色を施し、解析領域を同一切片により、歯髄細胞、前象牙芽細胞、象牙芽細胞、エナメル質形成を伴う部位の象牙芽細胞およびエナメル芽細胞に分類したデータを用いて、GlyCosmos にてデータベース検索を行った。

2022年度共同研究では、共同研究者の木下聖子創価大学教授と創価大学糖鎖生命システム融合研究所の細田正恵研究員の指導のもと、MALDI-IMS の測定結果を利用し、主に GlyCosmos を用いたデータベース検索を実施した。

データベース検索の結果、データ量が多いため、各細胞群において特異的に発現している構造の絞り込みには至らず、測定結果を利用する方法について見直すこととした。その結果、歯髄細胞から前象牙芽細胞、象牙芽細胞へと分化するため、歯髄細胞との差を順位付けし、増加した構造および減少した構造について、差が大きい構造について比較検討した。歯髄細胞と前象牙芽細胞で最も差がみられたのは、GlytoucanID G79568CQ で、この構造は歯髄細胞と象牙芽細胞、歯髄細胞とエナメル質形成部の象牙芽細胞においても同様に最も差がみられる構造であった。

- ◆ 研究課題名：口腔粘膜扁平上皮の腫瘍性病変における糖鎖構造改変
- ◆ 研究期間：2022年7月11日～2023年3月31日
- ◆ 研究代表者：原田 尚武
- ◆ 所属：朝日大学・歯学部口腔外科学分野
- ◆ 受入担当教員：細田 正恵
- ◆ 研究概要：

口腔前癌病変の病理診断は、WHO分類の指針を基準として診断されているが、口腔粘膜の部位特異性を考慮したものではないため、病理医の病理診断基準にも大きな差異がみられ、有力な候補遺伝子・診断マーカー・抗体の確立が期待されている。また糖鎖構造のもつ種特異性、細胞特異性、細胞の分化段階特異性という特長を利用して癌化による糖鎖構造改変現象を詳細に解明することは、新規診断マーカーの確立のみならず、患者主体の医療を目標とした創薬にも密接に関係しているため、臨床的にも大きな意味を持っている。

研究代表者のチームでは、これまでの研究により、糖鎖を用いた新規診断マーカーの開発を目的としてレクチンマイクロアレイ解析およびレクチン染色を用いて比較解析を行い、前癌病変に特異的な糖蛋白質関連糖鎖構造 (GlyTouCanID: G84808TE) が関与していることを明らかにした。本研究課題では、口腔粘膜上皮に発症する腫瘍性病変である上皮性異形成 (OED)、上皮内癌 (CIS) および扁平上皮癌 (SCC) の発症、進展、分化度の違いによる詳細な糖鎖構造改変現象を明らかにするために、マトリックス支援レーザー脱離イオン化法による質量顕微鏡解析 (MALDI-IMS) を用いて解析した。また、MALDI-IMS 解析により病変部と正常部にそれぞれ定量的に測定された結果を、GlyCosmosによりデータベース検索を行い、OED、CIS および SCC の発症により構造が変化する糖鎖を推定することを試みた。

研究材料には朝日大学医科歯科医療センターにて生検および切除され口腔上皮性異形成 (OED)、上皮内癌 (CIS) および扁平上皮癌 (SCC) と診断した症例のホルマリン固定パラフィン標本 (FFPE) を用いた。MALDI-IMS 解析は N 型糖鎖に着目して解析を行った。イメージング解析後、同一標本に H-E 染色を施し解析領域を指定した。

2022年度の研究課題では、11月30日-12月1日に MALDI-IMS 解析結果を利用した GlyCosmos データベース検索を実施した。この時に使用したデータは、SCC のデータのみを利用して実施したが、病変の分類を正常組織像および OED、CIS、SCC とより細かく分ける必要があり、さらに各病変と正常の違いおよび OED から CIS や SCC へと移行する場合の変化に着目する必要があると考える。そのため、MALDI-IMS 解析データを、データベース検索に最も適したデータへ整理する必要があり、その整理したデータをもとに、再度データベース検索を実施する必要があり、継続して進める予定である。

6. 2022年度業績一覧

【論文】

生命科学分野

1. Ota H, Sato H, Mizumoto S, Wakai K, Yoneda K, Yamamoto K, Nakanishi H, Ikeda JI, Sakamoto S, Ichikawa T, Yamada S, Takahashi S, Ikehara Y, Nishihara S. Switching mechanism from AR to EGFR signaling via 3-*O*-sulfated heparan sulfate in castration-resistant prostate cancer. *Sci Rep*. 2023 Jul 18;13(1):11618. doi: 10.1038/s41598-023-38746-x. PMID: 374639542.
2. Ishijima T, Nakajima K. Mechanisms of microglia proliferation in a rat model of facial nerve anatomy. *Biology (Basel)*. 2023 Aug 11;12(8):1121. doi: 10.3390/biology12081121.
3. Aoki E, Manabe N, Ohno S, Aoki T, Furukawa JI, Togayachi A, Aoki-Kinoshita K, Inokuchi JI, Kurosawa K, Kaname T, Yamaguchi Y, Nishihara S. Predicting the pathogenicity of missense variants based on protein instability to support diagnosis of patients with novel variants of ARSL. *Mol Genet Metab Rep*. 2023 Oct 29;37:101016. doi: 10.1016/j.ymgmr.2023.101016. eCollection 2023 Dec. PMID: 38053926.
4. Iskandar NAJTN, Yeap GY, Yusop N, Ibrahim NB, Kikuchi K, Fukaya R, Kaneko K, Shimizu A, Maeta N, Ito MM. Mesomorphic, magnetic and DFT studies of biphenyl-based molecule with various substituted anilines. *Liquid Crystals*. 2023 Dec 51(8):1-11. doi: 10.1080/02678292.2023.2294958.
5. Ishijima T, Nakajima K. Restoration of injured motoneurons reduces microglial proliferation in the adult rat facial nucleus. *J Neuropathol Exp Neurol*. 2024 Feb 21;83(3):168-180. doi: 10.1093/jnen/nlad116.
6. Hagihara H, Shoji H, Hattori S, Sala G, Takamiya Y, Tanaka M, Ihara M, Shibutani M, Hatada I, Hori K, Hoshino M, Nakao A, Mori Y, Okabe S, Matsushita M, Urbach A, Katayama Y, Matsumoto A, Nakayama KI, Katori S, Sato T, Iwasato T, Nakamura H, Goshima Y, Raveau M, Tatsukawa T, Yamakawa K, Takahashi N, Kasai H, Inazawa J, Nobuhisa I, Kagawa T, Taga T, Darwish M, Nishizono H, Takao K, Sapkota K, Nakazawa K, Takagi T, Fujisawa H, Sugimura Y, Yamanishi K, Rajagopal L, Hannah ND, Meltzer HY, Yamamoto T, Wakatsuki S, Araki T, Tabuchi K, Numakawa T, Kunugi H, Huang FL, Hayata-Takano A, Hashimoto H, Tamada K, Takumi T, Kasahara T, Kato T, Graef IA, Crabtree GR, Asaoka N, Hatakama H, Kaneko S, Kohno T, Hattori M, Hoshiba Y, Miyake R, Obi-Nagata K, Hayashi-Takagi A, Becker LJ, Yalcin I, Hagino Y, Kotajima-Murakami H, Moriya Y, Ikeda K, Kim H, Kaang B, Otabi H, Yoshida Y, Toyoda A, Komiyama NH, Grant SGN, Ida-Eto M, Narita M, Matsumoto K, Okuda-Ashitaka E, Ohmori I, Shimada T, Yamagata K, Ageta H, Tsuchida K, Inokuchi K, Sassa T, Kihara A, Fukasawa M, Usuda N, Katano T, Tanaka T, Yoshihara Y, Igarashi M, Hayashi T, Ishikawa K, Yamamoto S, Nishimura N, Nakada K, Hirotsune S, Egawa K, Higashisaka K, Tsutsumi Y, Nishihara S, Sugo N, Yagi T, Ueno N, Yamamoto T, Kubo Y, Ohashi R, Shiina N, Shimizu K, Higo-Yamamoto S, Oishi K, Mori H, Furuse T, Tamura M, Shirakawa H, Sato DX, Inoue YU, Inoue T, Komine Y, Yamamori T, Sakimura K, Miyakawa T. Large-scale animal model study uncovers altered brain pH and lactate levels as a transdiagnostic endophenotype of neuropsychiatric

- Drake RR. An *N*-glycome tissue atlas of 15 human normal and cancer tissue types determined by MALDI-imaging mass spectrometry. *Sci Rep.* 2024 Jan 4;14(1):489. doi: 10.1038/s41598-023-50957-w. PMID: 38177192; PMCID: PMC10766640.
8. Takahashi Y, Shiota M, Fujita A, Yamada I, Aoki-Kinoshita KF. GlyComb: A novel glycoconjugate data repository that bridges glycomics and proteomics. *J Biol Chem.* 2024 Feb 300(2):105624. doi: 10.1016/j.jbc.2023.105624. Epub 2024 Jan 3. PMID: 38176651; PMCID: PMC10850976.
 9. Kabdjou J, Shinomiya N. Improving quality of service and HTTPS DDoS detection in MEC environment with a cyber deception-based architecture. *IEEE Access*, vol.12, pp.23490-23503, 2024. doi: 10.1109/ACCESS.2024.3361476.
 10. Kusatake E, Imahori M, Shinomiya N. A Peer-to-peer energy trading model for optimizing both efficiency and fairness. *Energies* 2023, 16, 5501. doi:10.3390/en16145501.

【著書】

生命科学分野

1. Togayachi A, Kudo T. In: Nishihara S, Angata K, Aoki-Kinoshita KF, Hirabayashi J, editors. Enzyme assay of α 1,3/4-fucosyltransferase. *Glycoscience Protocols (GlycoPODv2)* [Internet]. Saitama (JP): Japan Consortium for Glycobiology and Glycotechnology; 2021-. 2021 Dec 20 [updated 2022 Mar 25]. PMID: 37590661. Free Books & Documents. Review. No abstract available.
2. Angata K. In: Nishihara S, Angata K, Aoki-Kinoshita KF, Hirabayashi J, editors. Enzyme assay of β 1,3-*N*-acetylgalactosaminyltransferase 2 (B3GALNT2). *Glycoscience Protocols (GlycoPODv2)* [Internet]. Saitama (JP): Japan Consortium for Glycobiology and Glycotechnology; 2021-. 2021 Dec 20 [updated 2022 Mar 26]. PMID: 37590681. Free Books & Documents. Review. No abstract available.
3. Togayachi A. In: Nishihara S, Angata K, Aoki-Kinoshita KF, Hirabayashi J, editors. Enzyme assay of β 1,3-glycosyltransferase family. *Glycoscience Protocols (GlycoPODv2)* [Internet]. Saitama (JP): Japan Consortium for Glycobiology and Glycotechnology; 2021-. 2021 Dec 20 [updated 2022 Mar 28]. PMID: 37590747. Free Books & Documents. Review. No abstract available.
4. Togayachi A, Narimatsu H. In: Nishihara S, Angata K, Aoki-Kinoshita KF, Hirabayashi J, editors. Enzyme assay of polypeptide *N*-acetylgalactosaminyltransferase family. *Glycoscience Protocols (GlycoPODv2)* [Internet]. Saitama (JP): Japan Consortium for Glycobiology and Glycotechnology; 2021-. 2021 Dec 20 [updated 2022 Mar 28]. PMID: 37590671. Free Books & Documents. Review. No abstract available.
5. Togayachi A, Sato T, Kubota T, Narimatsu H. In: Nishihara S, Angata K, Aoki-Kinoshita KF, Hirabayashi J, editors. General methods for detection of enzyme reaction products of polypeptide *N*-acetylgalactosaminyltransferase, β 1,3-glycosyltransferase, and β 1,4-glycosyltransferases. *Glycoscience Protocols (GlycoPODv2)* [Internet]. Saitama (JP): Japan Consortium for Glycobiology and Glycotechnology; 2021-. 2021 Dec 20 [updated 2022 Mar 28]. PMID: 37590647. Free Books & Documents. Review. No abstract available.
6. Nishihara S. In: Nishihara S, Angata K, Aoki-Kinoshita KF, Hirabayashi J, editors. Assay of 3'-phosphoadenosine 5'-phosphosulfate (PAPS) transport activity. *Glycoscience Protocols*

- (GlycoPODv2) [Internet]. Saitama (JP): Japan Consortium for Glycobiology and Glycotechnology; 2021-. 2021 Aug 11 [updated 2022 Apr 30]. PMID: 37590742. Free Books & Documents. Review. No abstract available.
7. Nishihara S, Nakayama KI. In: Nishihara S, Angata K, Aoki-Kinoshita KF, Hirabayashi J, editors. Assay of nucleotide sugar transport activity (Golgi/ER transporter). Glycoscience Protocols (GlycoPODv2) [Internet]. Saitama (JP): Japan Consortium for Glycobiology and Glycotechnology; 2021-. 2021 Aug 16 [updated 2022 Apr 30]. PMID: 37590686. Free Books & Documents. Review. No abstract available.
 8. Nishihara S, Angata K, Aoki-Kinoshita KF, et al., editors. Glycoscience Protocols (GlycoPODv2) [Internet]. Saitama (JP): Japan Consortium for Glycobiology and Glycotechnology. 2021-. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK593839/>
 9. Ogura C, Nishihara S. The functions of glycosaminoglycan in pluripotent stem cells. Trends in Glycoscience and Glycotechnology. 35 (207) : E78-E80, 2023. doi: 10.4052/tigg.2206.1E
 10. 郷田秀一郎. 分担：第3編，第2章，第6節，糖鎖結合型アーキアS層タンパク質の特徴解析. 極限環境微生物の先端科学と社会実装最前線. 発行所：(株) エヌ・ティー・エス. 監修者：伊藤政博，鳴海一成，道久則之. pp.365-375. ISBN 978-4-86043-848-7-C3045.

【学会発表（国外）】

生命科学分野

1. Pecori F, Kondo N, Ogura C, Miura T, Kume M, Minamijima Yamamoto K, Nishihara S. The regulation P-body assembly by O-GlcNAcylation of Psme3 maintains the pluripotency in mouse embryonic stem cells. The 21 th ISSCR2023 Annual Meeting, June 14-17, 2023. Boston, USA + Virtual.
2. Nishihara S, Pecori F, Kondo N, Ogura C, Miura T, Kume M, Minamijima Y, Yamamot K. O-GlcNAcylation regulates stem cell pluripotency through P-body formation (口頭発表). The 26th International Glycoconjugate Symposium (Glyco26), August 27 – September 1, 2023. Taipei, Taiwan.
3. Angata K, Sogabe M, Narimatsu H, Murata A, Genda T. epatitis B virus surface antigen glycan isomer (HBsAgGi) as a new glyco-biomarker to detect infectious HBV virions. (Poster). AASLD The Liver Meeting. November 2023. Boston, USA. Hepatology. 78 (S1): S429, October 2023.
4. Egawa H, Pecori F, Yokota I, Hanamatsu H, Miura T, Ogura C, Ota H, Furukawa JI, Oki S, Yamamoto K, Yoshie O, Nishihara S. Polycomb repressive complex2 (PRC2) is a master regulator of glycosyltransferase expression in naïve-to-primed state transition of mouse embryonic stem cells. Annual Conference of the Society for Glycobiology. November 5-8, 2023. Hawaii, USA.
5. Nakanishi M, Kawai HD. Nicotinic regulation of thalamocortical input-induced feedforward processing in mouse primary auditory cortex. 第10回アジア・オセアニア生理学会連合コンgres. ポスター：P-T07G-0828. November 2023. Daegu, Korea.
6. Ota H, Sato H, Mizumoto S, Wakai K, Yoneda K, Yamamoto K, Nakanishi H, Ikeda JI, Sakamoto S, Ichikawa T, Yamada S, Takahashi S, Ikehara Y, Nishihara S. 3-O-sulfated heparan sulfate-induced EGFR signaling activation drives acquisition of castration resistance in prostate cancer. Annual

Conference of the Society for Glycobiology. November 5– 8, 2023. Hawaii, USA,

情報科学分野

1. Yamada I, Yamamoto Y, Aoki-Kinoshita KF. The GlyCosmos Portal: integrated glycan-related omics data and inferencing across organisms. 16th Annual International Biocuration Conference. (ポスター発表). April 24, 2023. Padua, Italy.
2. Akiyama S, Shinomiya N. A multi-objective optimization method for efficiency and fairness in P2P electricity trading model. International Technical Conference on Circuits/Systems, Computers, and Communications (ITC-CSCC). June 2023. Korea. doi: 10.1109/ITC-CSCC58803.2023.10212858
3. Takahashi H, Shinomiya N. An Approximate Solution Using K-Shortest Paths for a Communication Link Load Balancing Problem. International Technical Conference on Circuits/Systems, Computers, and Communications (ITC-CSCC). June 2023. Korea. doi: 10.1109/ITC-CSCC58803.2023.10212604
4. Yamazaki H, Sakabe S, Xiao Q, Yamazaki H, Miyake N. Subdivision model of susceptibility phase based on natural history of disease in preventive medicine. Poster Session 1, Poster No. 1237. The Society for Epidemiologic Research Annual Meeting. June 13-16, Oregon, USA. 査読有り proceedings.
5. Unemi T, Kocher P, Bisig D. Greedy Agents and Interfering Humans. The 10th Conference on Computation, Communication, Aesthetics & X, Exhibition session. July 2023. Weimar, Germany. xCoAx 2023. pp. 363-367.
6. Aoki-Kinoshita K, Yamada I, Bojar D, Fujita A, Fujita M, Hosoda M, Kolarich D, Kuno A, Masding T, Neelamegham S, Okuda S, Takahashi Y, Tiemeyer M. Glyco-Informatics Workshop. International Symposium on Glycoconjugates (Glyco26). August 2023. Taipei, Taiwan. Program book P.38.
7. Aoki-Kinoshita KF. Semantic Web technologies for integrating heterogeneous data. 6th International Postgraduate Conference on Biotechnology (IPCB 2023). (招待講演). August 23, 2023. Singapore.
8. Hosoda M, Aoki-Kinoshita K. Improvement of the MCAW-DB glycan profile database for understanding glycan recognition patterns of glycan-binding protein. (Poster). International Symposium on Glycoconjugates (Glyco26). August 2023. Taipei, Taiwan. Program book P.78.
9. Aoki-Kinoshita KF. Modeling glycosylation biosynthesis to understand glycogene and glycan structure relationships. 7th Latin American Glycobiology Congress. (招待講演). October 5, 2023. Mexico City, Mexico. (オンライン).
10. 戸塚健人, 篠宮紀彦, 木下聖子, 細田正恵. Improved Glycan Recognition Patterns Learned Using Tree-Structured Data Mining. IEEE BioCAS 2023. October 19-21, 2023. Toronto, Canada.
11. Aoki-Kinoshita KF. The Human Glycome Atlas Project for cataloging the human glycoproteome. Society for Glycobiology Annual Meeting. (招待講演). November 8, 2023. Hawaii, USA.
12. Aoki-Kinoshita KF. Understanding the Extended Central Dogma through the Human Glycome Atlas Project. The 7th International Symposium on Bioinformatics (InSyB). (招待講演). December 14, 2023. オンライン.
13. Kusatake E, Shinomiya N. Efficiency and fairness in P2P transactions with variable pricing for electricity. 10th Computational Science and Computational Intelligence (CSCI). December 2023. USA.
14. Unemi T, Kocher P, Bisig D. Interaction with a Memory Landscape. The 26th Generative Art

Conference, Exhibition session. December 2023. Rome, Italy. pp. 131-136.

15. Aoki-Kinoshita KF. Semantic Web technologies enabling integration of glycoscience data in the GlyCosmos Portal. 17th Annual International Biocuration Conference India. (口頭発表). March 7, 2024. New Delhi, India.
16. Aoki-Kinoshita KF. The Human Glycome Atlas Project to catalogue a Reference Human Glycome. 17th Annual International Biocuration Conference India Pre-meeting Workshop. (招待講演). March 5, 2024. New Delhi, India.

【学会発表 (国内)】

生命科学分野

1. Ogura C, Hirano K, Mizumoto S, Yamada S, Nishihara S. Dermatan sulphate contributes to differentiation and self-renewal in stem cells. 第20回幹細胞シンポジウム. 淡路夢舞台国際会議場. 2023年5月19日～20日. 兵庫県.
2. Ota H, Pecori F, Kondo N, Ogura C, Miura T, Kume M, Minamijima Yamamoto K, Nishihara S. O-GlcNAc on serine 111 of Psme3 is a key proteasome regulator for mouse embryonic stem cell pluripotency by controlling P-body homeostasis. 第20回幹細胞シンポジウム. 淡路夢舞台国際会議場. 2023年5月19日～20日. 兵庫県.
3. Takahashi Y, Goda S. Functional conversion of the haemolytic/haemagglutinating lectin by addition of 19 amino acids to C-terminal of the protein. EBSA2023. July 2023. Stockholm, Sweden. ポスター発表.
4. Ishijima T, Nakajima K. Changes of signaling molecules in the axotomized rat facial nucleus. [若手道場5 グリア機能と疾患] (口頭発表). 第64回日本神経病理学会総会学術研究会/第66回日本神経化学会大会 合同大会. 2023年7月6日. 兵庫県. 1W5-2, 15:20-16:20.
5. 井上英和, 高瀬明. マウス白血病ウイルス感染における標的細胞の syndecan 1 発現の重要性(口頭発表). 第25回日本レトロウイルス研究会夏期セミナー (SRC2023). 2023年7月19日～7月21日.
6. 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熱活性化に伴う構造変化の解明. 日本蛋白質科学会. 2023年7月. 愛知県. ポスター発表.
7. 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・凝集活性の制御変異体の創製. 日本蛋白質科学会. 2023年7月. 愛知県. ポスター発表.
8. 中川珠希, 郷田秀一郎. ナマコ由来溶血性レクチンの C 末端領域へのアミノ酸付加が構造と機能に与える影響の解明. 日本蛋白質科学会. 2023年7月. 愛知県. ポスター発表.
9. 柳田侑樹, 吉田清美, 藤原和夫, 池口雅道. ループの形成によるヘリックス安定化機構に対する実験的検証. 第23回日本蛋白質科学会年会. 2023年7月. 愛知県.
10. 米林慧祐, 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機能領域の同定(口頭発表). 第25回日本レトロウイルス研究会夏期セミナー (SRC2023). 2023年7月19日～7月21日.
11. Ishijima T, Nakajima K. Establishment of In vitro neuron injury system. (ポスターセッション). 第46回日本神経科学大会. 2023年8月1日. 宮城県. 1Pa-141 (16:00-17:00).
12. 岩村陽子, 郷田秀一郎. 超好熱好酸性アーキア *Sulfolobus acidocaldarius* 由来アルコール脱水素酵素の機能解析および X 線小角散乱法による熱活性化における立体構造変化の解析. 極限環境生物学会.

2023年8月. 北海道. ポスター発表.

13. 稲森啓一郎, 宍戸史, 許家甄, 永福正和, 新田昂大, 中村勝哉, 土田奈緒美, 池田淳司, 小平農, 梅谷内晶, 古川潤一, 山口芳樹, 木下聖子, 要匡, 中村豊, 大野勲, 中村雅彦, 下畑享良, 松本直通, 古庄知己, 関島良樹, 木下賢吾, 西原祥子, 井ノ口仁一. 遺伝性痙性対麻痺原因遺伝子 B4GALNT1 の新規変異およびバリエーションの機能解析. 第42回日本糖質学会年会. 2023年9月7日~9日. 鳥取県.
14. 井上英和, 斉藤広輝, 林康彦, 田中淳, 高瀬明. Syndecan によるマウス白血病ウイルス感染の促進機構の解明 (ポスターセッション). 第70回日本ウイルス学会学術集会. 2023年9月26日~28日. 宮城県.
15. 是枝良, 鳥井幸恵, 高瀬明. マウス白血病ウイルス全長 mRNA の gag 領域に存在するポリソーム形成を促進するシスエレメントの同定 (ポスターセッション). 第70回日本ウイルス学会学術集会. 2023年9月26日~28日. 宮城県.
16. 細井瑠之亮, 郷田秀一郎. 熱海市内熱水環境からの *Thermus thermophilus* を宿主とするファージの探索. 日本温泉科学会第76回大会. 2023年9月. 山口県. 口頭発表.
17. 湯川翔太, 佐藤孝一, 郷田秀一郎. 函館湯の川温泉環境における高度好熱菌 *Thermus thermophilus* HB8 を宿主とする新規ファージの探索. 日本温泉科学会第76回大会. 2023年9月. 山口県. 口頭発表.
18. 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 gag 領域に存在する核外輸送エレメントの解析 (ポスターセッション). 第70回日本ウイルス学会学術集会. 2023年9月26日~28日. 宮城県.
19. 稲森啓一郎, 宍戸史, 許家甄, 永福正和, 新田昂大, 中村勝哉, 土田奈緒美, 池田淳司, 小平農, 梅谷内晶, 古川潤一, 山口芳樹, 木下聖子, 要匡, 中村豊, 大野勲, 中村雅彦, 下畑享良, 松本直通, 古庄知己, 関島良樹, 木下賢吾, 西原祥子, 井ノ口仁一. 遺伝性痙性対麻痺 SPG26 原因遺伝子 B4GALNT1 の新規変異およびバリエーションの機能解析. 第96回日本生化学会大会. 2023年10月31日~11月2日. 福岡県.
20. 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酵素機能解析および熱活性化に伴う立体構造変化の解析. 第96回日本生化学会. 2023年10月. 福岡県. ポスター発表.
21. 太田隼人, 佐藤大一, 水本秀二, 若井健, 米田慧, 山本一夫, 中西速夫, 池田純一郎, 坂本信一, 市川智彦, 山田修平, 高橋智, 池原譲, 西原祥子. 前立腺がんは 3-O- 硫酸化へパラノ硫酸を介して去勢抵抗性を獲得する. 第96回日本生化学会大会. 2023年10月31日~11月2日. 福岡県.
22. 大沼華奈, 中川珠希, 高橋優希, 郷田秀一郎. 刺胞動物ヒドロ虫類 *Clytia hemisphaerica* 由来レクチンの構造と機能の解明. 第97回武蔵野地区高分子懇話会. 2023年10月. 東京都. ポスター発表.
23. 榊原晴希, 桑田巧, 藤原和夫, 池口雅道. 大腸菌フェリチンと緑色硫黄細菌フェリチンとの鉄コアの比較. 第96回日本生化学会大会. 2023年10月. 福岡県.
24. 高橋優希, 郷田秀一郎. サング由来レクチン AML-I の膜孔形成制御機構の解明. 第96回日本生化学会. 2023年10月. 福岡県. ポスター発表.
25. 中川珠希, 郷田秀一郎. ナマコ由来溶血性レクチンの C 末端へのプロテアーゼ認識配列の付加が構造と機能に与える影響の解明. 第96回日本生化学会. 2023年10月. 福岡県. ポスター発表.
26. 原田名菜子, 湯川翔太, 酒井博之, 郷田秀一郎. 新規好アルカリ性菌及びファージの単離とその全ゲノム解析による有用酵素の探索. 第97回武蔵野地区高分子懇話会. 2023年10月. 東京都. ポスター発表.

27. 柳田侑樹, 吉田清美, 藤原和夫, 池口雅道. ジスルフィド結合によって生じる環状構造が引き起こす α ヘリックス促進のメカニズム. 第96回日本生化学会大会. 2023年10月. 福岡県.
28. 伊藤真人. 大学の少人数クラスでの計算化学基礎教育: 分子の安定構造探索の実践例. 日本コンピュータ化学会2023年秋季年会(ポスター). 2023年11月24-26日. 香川県. 同講演要旨集 2P33.
29. 桑田巧, 藤原和夫, 池口雅道. 大腸菌フェリチンのフェロキシダーゼ活性に及ぼす無機リン酸の影響. 第96回日本生化学会大会. 2023年10月. 福岡県.
30. 桑田巧, 藤原和夫, 池口雅道. 大腸菌フェリチンの鉄酸化活性に及ぼす無機リン酸の影響. 第61回日本生物物理学会年会. 2023年11月. 愛知県.
31. 井上英和, 斉藤広輝, 林康彦, 原嶋裕二, 田中淳, 高瀬明. MLV感染における syndecan-1 の発現の重要性(ポスターセッション). 第46回日本分子生物学会年会. 2023年12月6日~12月8日. 兵庫県.
32. 江川秀夫, 畠井美幸, 神田祐樹, 黒川和樹, 平野和己, 高雄啓三, 宮川剛, 義江修, 西原祥子. 脳の発生における硫酸化制御因子 PAPS 輸送体1の機能解析. GlycoTOKYO 2023 シンポジウム. 2023年12月9日. 神奈川県.
33. 太田隼人, 佐藤大一, 水本秀二, 若井健, 米田慧, 山本一夫, 中西速夫, 池田純一郎, 坂本信一, 市川智彦, 山田修平, 高橋智, 池原譲, 西原祥子. 3-O-硫酸化へパラン硫酸を介した前立腺がんの去勢抵抗性獲得機構. 第46回日本分子生物学会年会. 2023年12月6日~12月8日. 兵庫県.
34. 前川明博, 梶谷内晶, 西原祥子, 高瀬明. ポリラクトサミン構造過剰発現細胞株の樹立(ポスターセッション). GlycoTOKYO2023 シンポジウム. 2023年12月9日. 神奈川県.
35. 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 gag 領域内に存在する核外輸送に寄与するシスエレメントの解析(ポスターセッション). 第46回日本分子生物学会年会. 2023年12月6日~12月8日. 兵庫県.
36. Hashimoto N, Takashima A, Kawai HD. マウス聴覚皮質における第6層形成機序の解. RIKEN BRC Young Scientists Networking Symposium 2024. ポスター発表. 2024年2月. 茨城県.
37. Kojima T, Kawai HD. Biochemical analysis of nicotine-induced phosphorylation of AMPA receptor subunit GluA1 in mouse auditory cortex. RIKEN BRC Young Scientists Networking Symposium 2024. ポスター発表. 2024年2月. 茨城県.
38. Nakanishi M, Kawai HD. Nicotinic effects on thalamocortical induced neuronal circuit activities in mouse primary auditory cortex. 第101回日本生理学会大会. ポスター: 3P-011. 2024年3月. 福岡県.
39. 伊藤真人. 「共鳴」から「非局在化」へ: 有機化学の基礎教育のための共役系での電子の非局在化を表す用語について. 日本化学会 第104春季年会(ポスター). 2024年3月18-21日. 千葉県. 同講演予稿集 P1-3am-32.
40. 伊藤真人. 化学用語検討小委員会からの提案と教科書の対応. 第30回化学教育フォーラム「化学用語検討小委員会の取組と学習指導要領」(口頭, 招待). 2024年3月20日. 千葉県. 同講演要旨集 pp. 6-9.
41. 岩村陽子, 郷田秀一郎. 超好熱性アーキア *Sulfolobus acidocaldarius* 由来アルコール脱水素酵素の機能と溶液中での立体構造変化の解析. 日本農芸化学会2024年度東京大会. 2024年3月. 東京都. 口頭発表.
42. 高橋優希, 郷田秀一郎. サング由来レクチン AML-I の活性制御と多量体化による構造変化の解明. 日本農芸化学会2024年度東京大会. 2024年3月. 東京都. 口頭発表.
43. 村上悠介, 桑田巧, 藤原和夫, 池口雅道. フェリチンの限界正味電荷に関する研究. 第13回日本生物

物理学会関東支部会. 2024年3月. 東京都.

情報科学分野

1. Totsuka K, Shinomiya N, Kinoshita K, Hosoda M. Enhancing Glycan Recognition Pattern Learning with Tree-Structured Data Mining. 電子情報通信学会 回路とシステム研究会. 信学技報, vol. 123, no. 97, CAS2023-20, pp.97-101. 2023年7月. 北海道.
2. Unemi T, Bisig D, Kocher P. Greedy Agents and Interfering Humans - An artwork making humans meddle with a life in the machine. The 2023 Artificial Life Conference, Oral session. July 2023. Sapporo. pp. 36-36.
3. 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 回路とシステム研究会. 信学技報, vol. 123, no. 97, CAS2023-28, pp. 143-146. 2023年7月. 北海道.
4. 関根拓巳, 池口雅道, 藤原和夫. OLIGAMI: 相互作用面の二次構造に基づいた二量体の階層的分類. 第23回日本蛋白質科学会年会. 2023年7月. 愛知県.
5. 大濱開, 上原剛, 笠松大佑. ストリーム処理における動的パーティションの順序保証の試作. 電子情報通信学会 ソサイエティ大会. 8. 2023年9月. 愛知県.
6. 木下聖子. ライフサイエンスデータへの糖鎖情報の統合化: 生命理解の深化. 第36回自然科学研究機構シンポジウム「データ蒐集家と散策する」-ビッグデータと人はどのように寄り添って生きていくか- (招待講演). 2023年9月24日. 東京都.
7. 木下聖子. 多様な糖鎖とオミクス情報の統合化に向けた試み. 第12回生命医薬情報学連合大会 (IIBMP2023). (招待講演). 2023年9月8日. 千葉県 (オンライン).
8. 木下聖子. ライフサイエンスデータへの糖鎖情報の統合化: 生命理解の深化. 第36回自然科学研究機構シンポジウム「データ蒐集家と散策する」-ビッグデータと人はどのように寄り添って生きていくか- (招待講演). 2023年9月24日. 東京都.
9. 細田正恵, 木下聖子. 糖鎖マルチプルアラインメントデータベース MCAW-DB への新規データの導入. 第42回日本糖質学会年会. 2023年9月. 鳥取県. 同学会要旨集. P.139.
10. Fukuda S, Shinomiya N. Wireless Network Selection System Using Federated Learning Considering Applications in Use. IEEE 12th Global Conference on Consumer Electronics (GCCE) . pp. 1135-1138, October 2023. Japan. doi: 10.1109/GCCE59613.2023.10315389
11. 関根拓巳, 藤原和夫, 池口雅道. OLIGAMI: 相互作用面の二次構造に基づいた二量体の階層的分類. 第96回日本生化学会大会. 2023年10月. 福岡県.
12. Akiyama S, Shinomiya N. Single-objective optimization method for balancing reverse power flow suppression and de-monopolization in P2P energy trading. 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. 123, no. 265, MSS2023-45, pp.80-84. 2023年11月. 沖縄県.
13. Kusatake E, Shinomiya N. Analyzing the impact of shrink rates on equity in peer-to-peer energy transactions. 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. 123, no. 265, MSS2023-44, pp.75-79. 2023年11月. 沖縄県.
14. 岸添翔希, 篠宮紀彦. IoT トレーニングマシンと機械学習を用いた効果的なメニュー予測システムの開発. 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. 123,

- no. 276, SeMI2023-46, pp.27-30. 2023年11月. 東京都.
15. 高梨恭四郎, 篠宮紀彦. プライバシー保護を考慮したランニングフォーム改善サポートシステムの提案. 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. 123, no. 276, SeMI2023-45, pp. 23-26. 2023年11月. 東京都.
 16. 木下聖子. Glycoinformatics as an opening to understanding life. 第96回日本生化学会大会(口頭発表). 2023年11月1日. 福岡県.
 17. 木下聖子. 糖鎖科学情報の統合化によるブレークスルーの可能性. 第20回糖鎖科学コンソーシアムシンポジウム(招待講演). 2023年12月1日. 東京都.
 18. Mormille L.H, Atsumi M. Adversarial Self-attention Misdirection Improving Vision Transformers Performance with Adversarial Pre-training. The 37th Annual Conference of the Japanese Society for Artificial Intelligence. 2p., 2U6-IS-1c-04, 2023.
 19. Tanaka H, Kasamatsu D. A Traffic Flow Prediction Method Using Road Network Data. 2023 IEEE 12th Global Conference on Consumer Electronics (GCCE). 2023. Nara. pp. 327-328, doi: 10.1109/GCCE59613.2023.10315616.
 20. Wahbi E, Atsumi M. Semi-Autoregressive Transformer for Sign Language Production. The 37th Annual Conference of the Japanese Society for Artificial Intelligence. 4p., 1U3-IS-2a-01. 2023.
 21. Yoshidomi S, Shirakawa H, Kasamatsu D. A Prediction Method of User Destination Using Historical Crowd Movement. 2023 IEEE 12th Global Conference on Consumer Electronics (GCCE). 2023. Nara. pp. 325-326, doi: 10.1109/GCCE59613.2023.10315271.
 22. 後藤紳一郎, 朴啓彰, 渥美雅保. 高齢ドライバにおける交差点右折時の確認行動と認知機能スコアとの関連性の解析(第2報). 自動車技術会2023年春季大会学術講演会講演予稿集. 文献番号20235122. 2023.
 23. 坂部創一, 鎌田正行, 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による再検証. 日本行動計量学会大会抄録集. 51, 154-155. 2023.
 24. 坂部創一, 山崎秀夫. インターネット利用が精神的レジリエンスに及ぼす影響の縦断分析. 環境情報科学学術研究論文集. 37, 14-19. 2023.
 25. 辻谷千春, 渥美雅保. 複数レビューのアスペクトベースセンチメント分析に基づくアスペクト毎の要約文の生成. 第22回情報科学技術フォーラム(FIT2023)講演論文集. 第2分冊, pp.47-50. 2023.
 26. 仁平正彦, 渥美雅保. マルチモーダルTransformerエンコーダに基づく音声とテキストに含まれる複数感情の認識の評価. 第22回情報科学技術フォーラム(FIT2023)講演論文集. 第2分冊, pp.53-56. 2023.
 27. 仁平正彦, 渥美雅保. 音声とテキストのマルチモーダルTransformerエンコーダに基づく感情表現認識. 2023年度人工知能学会全国大会(第37回)論文集. 4p., 4Xin1-23. 2023.
 28. 竹内大創, 高橋ひめの, 篠宮紀彦. 通信リンクの負荷平準化問題に対する切除平面法を用いた近似解法の提案. 電子情報通信学会 回路とシステム研究会. 信学技報, vol. 123, no. 361, CAS2023-110, pp. 127-130. 2024年1月. 神奈川県.
 29. 中島太, 篠宮紀彦. ChatGPTにより生成されたPythonプログラムの信頼性検証手法. グローバルビジネス学会 学生研究発表会. 2024年1月. 東京都.
 30. 松原裕勝, 吉上城大, 篠宮紀彦. OSNにおける影響関数に対する機械学習を用いた近似解法の有効性

- 検証. 電子情報通信学会 回路とシステム研究会. 信学技報, vol. 123, no. 361, CAS2023-109, pp. 125-126. 2024年1月. 神奈川県.
31. 宮下正明, 篠宮紀彦. 訂正情報拡散による集団行動問題における利己的行動の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. 123, no. 368, CQ2023-57, pp. 31-36. 2024年1月. 熊本県.
 32. Tanaka H, Kasamatsu D. A Forecasting Method of Traffic Flow Using Road Network Data. 日本データベース学会 第16回データ工学と情報マネジメントに関するフォーラム (DEIM2024). T5-B-4-04. 2024年2月. オンライン.
 33. 上原剛, 笠松大佑. デジタルツイン環境のための同期制御の試作. 電子情報通信学会 第29回東京支部学生会研究発表会. 5. 2024年3月. オンライン.
 34. 畝見達夫. 模擬的な誘引物質と忌避物質の分布を用いた群れ行動およびその現代バレエ舞台効果への応用. 計測自動制御学会第51回知能システムシンポジウム. 2024年3月. 東大阪. 同資料 pp. 87-91.
 35. 大箸大生, 田中悠, 笠松大佑. 都営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29回東京支部学生会研究発表会. 9. 2024年3月. オンライン.
 36. 亀岡賢太郎, 田中悠, 笠松大佑. LSTMを用いた個人の移動モデルによる目的地予測の試作. 電子情報通信学会 第29回東京支部学生会研究発表会. 14. 2024年3月. オンライン.
 37. 高橋ひめの, 篠宮紀彦. 通信リンク負荷平準化問題に対する K-shortest path と強化学習を用いた近似解法. 電子情報通信学会 回路とシステム研究会. 信学技報, vol. 123, no. 438, CAS2023-123, pp. 70-73, 2024年3月.
 38. 福田蓮弥, 田中悠, 笠松大佑. 時空間グラフニューラルネットワークを用いた交通流量予測の試作. 電子情報通信学会 第29回東京支部学生会研究発表会. 12. 2024年3月. オンライン.
 39. 村田陸, 篠宮紀彦. 複数無線通信サービスにおける基地局割り当てシステムのセーフティ・セキュリティ統合分析. 電子情報通信学会 情報通信マネジメント研究会. 信学技報, vol. 123, no. 449, ICM2023-61, pp. 83-88. 2024年3月.
 40. 浅岡武司, 渥美雅保. 注意に基づくニューラル系列モデルによる車内映像と車外映像からの運転意図予測. 情報処理学会第86回全国大会論文集. 第2分冊, pp.459-460 (1S-02). 2024.
 41. 石崎史也, 渥美雅保. 姿勢推定を伴う HOI Transformer によるチームスポーツにおけるインタラクション検出. 情報処理学会第86回全国大会論文集. 第2分冊, pp.495-496 (4S-03). 2024.
 42. 辻谷千春, 渥美雅保. ABSA と LLM を用いた複数レビュー文のAspect毎の要約生成. 情報処理学会第86回全国大会論文集. 第2分冊, pp.863-864 (1W-04). 2024.
 43. 仁平正彦, 渥美雅保. 音声とテキストのクロスモーダル Transformer エンコーダに基づく音声区間毎の感情認識. 情報処理学会第86回全国大会論文集. 第2分冊, pp.407-408 (5R-02). 2024.
 44. ルイス・モルミレ, 渥美雅保. Self-Supervised Pre-training of Vision Transformers Using Stable Diffusion-Generated Images. 情報処理学会第86回全国大会論文集. 第2分冊, pp.111-112 (7C-06). 2024.

7. 2023年度 運営委員会名簿

委員長	神立 孝一 (副学長)
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. 2023年度 構成員一覧

所長・教授	西原 祥子	(専任)
副所長・教授	木下 聖子	(専任)
特任教授	安形 清彦	(専任)
教授	畝見 達夫	(専任)
教授	坂部 創一	(専任)
教授	高瀬 明	(専任)
教授	榎谷内 晶	(専任)
教授	中嶋 一行	(専任)
准教授	藤原 和夫	(専任)
講師	伊藤 和義	(専任)
特任講師	テイラー 幸恵	(専任)
助教	細田 正恵	(専任)

教授	渥美 雅保	(兼任)
教授	伊藤 真人	(兼任)
教授	池口 雅道	(兼任)
教授	川井 秀樹	(兼任)
教授	郷田 秀一郎	(兼任)
教授	篠宮 紀彦	(兼任)
准教授	笠松 大佑	(兼任)
助教	藤田 晶大	(兼任)

研究補佐員	斧淵 勇輝
研究補佐員	門田 朋子
研究補佐員	北風 春湖
研究補佐員	塩田 正明
研究補佐員	Simrandeep Kaur
研究補佐員	藤尾 悠華
研究補佐員	堀 智美
研究補佐員	三觜 多美子

博士研究員 李 宣明

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 (2024年9月27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

