

令和 5 年 6 月 22 日現在

機関番号：32601

研究種目：基盤研究(B) (一般)

研究期間：2019～2022

課題番号：19H04209

研究課題名(和文)細胞表面ビジュアルプロテミクスに向けた技術開発と応用

研究課題名(英文)Technology development and application for cell surface visual proteomics

研究代表者

諏訪 牧子(Makiko, Suwa)

青山学院大学・理工学部・教授

研究者番号：30242241

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 12,900,000円

研究成果の概要(和文)：細胞表面のタンパク質を網羅的に可視化するため、ビジュアルプロテオミクスとバイオインフォマティクスを融合した技術開発を行った。膜タンパク質の立体構造から疑似的な電顕画像を作成して機能情報と共に統合DBを構築した。実際の電顕画像に疑似電顕画像を照合して電顕画像上のタンパク質種を87.8%の精度で推定する手法を開発し、WEBツールに実装した。電顕画像を撮影する最適条件を定めた後骨格筋小胞体を解析し、小胞体のラセン構造(膜表面のCaポンプの配置)変化を誘導するのは細胞内のCaとATP濃度変化であることを世界に先駆け解明した。深層学習による客観的な解析も試み、目視による判別と同様な傾向が得られた。

研究成果の学術的意義や社会的意義

膜タンパク質は重要な生命現象を担い、創薬の重要標的でもあり、ダイナミックに機能している構造を網羅的に視覚化することが必要である。近年、細胞中のタンパク質を電子顕微鏡で捉え、その画像に既知の立体構造を照合させる手法が発展している。本研究ではこれを進展させ、バイオインフォマティクス技術とビジュアルプロテオミクス技術の融合でタンパク質同士の分布や相互作用の全貌解明を目指した。応用例として骨格筋小胞体に着目した。その表面のタンパク質の遺伝的変異は、様々な筋肉疾患に深く関わる。本研究は細胞生物学分野への貢献や、筋収縮や筋疾患の分子論的な機構の解明へ繋がる可能性があり、学術・社会的意義は大きい。

研究成果の概要(英文)：In order to comprehensively visualize cell surface proteins, we developed a technology that combines visual proteomics and bioinformatics. The "pseudo electron microscope (EM) images" were created from three-dimensional structures of membrane proteins, and an integrated DB was constructed with protein functional information. A method was developed to predict the protein family name on the EM image with 87.8% accuracy by matching the "pseudo EM image" to the "actual EM image", and this method was implemented in a web tool. After determining the optimal conditions for taking EM images, we analyzed the endoplasmic reticulum of skeletal muscle and elucidated for the first time in the world that the intracellular Ca ion and ATP concentrations induce changes in the helical structure of the ER, that relate to the interaction of Ca pumps on the ER surface. We also attempted objective analysis using deep learning method and obtained a trend similar to that of manual discrimination.

研究分野：バイオインフォマティクス

キーワード：ビジュアルプロテオミクス 膜タンパク質立体構造 電子顕微鏡画像 深層学習 骨格筋小胞体

## 1. 研究開始当初の背景

細胞膜表面のタンパク質は、細胞への情報の出入口として重要な生命現象を担うと同時に創薬の重要標的でもあり、その機能を真に理解するためには生体膜局所構造と共にダイナミックに機能している構造を“直視“により網羅的に捉えること(ビジュアルプロテオミクス)が必要である。細胞の膜構造の多くは内膜系として存在し、それぞれの小器官の脂質膜が、その機能に特化した膜タンパク質・膜結合タンパク質構成と組み合わせた構造を有しており、その一部が細胞膜タンパク質と **crosstalk** している。そのため、膜表面のビジュアルプロテオミクスを適用する例として非常に興味深い。近年、細胞中のタンパク質を電子顕微鏡 (以下電顕) で捉え、その三次元像に対して既知の立体構造を照合させることで、機能を解析しようとする手法が急速に発展している。しかし、これらは立体構造を再現させることに重点が置かれ、網羅的にタンパク質同士のお互いの分布や相互作用の全貌を解明するところまではまだ行っていない。そこで、膜表面の膜タンパク質集団の配置の全貌を捉えるビジュアルプロテオミクスを実現するための技術開発が必要である。

この技術の応用例として様々な膜系を解析するのは興味深いですが、本研究では主に、骨格筋由来の筋小胞体 (SR) に着目する。筋小胞体は、細胞質の  $\text{Ca}^{2+}$  濃度の制御に特化した細胞内小器官

であり、筋肉収縮を司る。その表面の膜タンパク質の遺伝的変異は、様々な骨格筋疾患に深く関わる。筋小胞体膜の構成タンパク質として ATP 依存  $\text{Ca}^{2+}$  ポンプと複数種の  $\text{Ca}^{2+}$  チャンネルなどが含まれ、連携して筋肉の動きを制御する。その結果、神経刺激に素早く応答できる強い収縮を実現するが、その分子論的機構は未だ解っていない。骨格筋の筋小胞体 (SR) 表面では、圧倒的多数 (~90%) の ATP 依存  $\text{Ca}^{2+}$  ポンプが表面全体に存在し、細胞質の  $\text{Ca}^{2+}$  を回収して筋肉弛緩を引き起こす。これに対して、**Ryanodine 受容体  $\text{Ca}^{2+}$  チャンネル** は SR 膜の特定の場所に局在し、隣接する細胞膜の電位感受性

$\text{Ca}^{2+}$  チャンネルと連携して、SR 中の  $\text{Ca}^{2+}$  を細胞質に放出して筋収縮の引き金を引く。筋小胞体は、細胞内では筋繊維を覆う形で存在する (図 1) が、時として自身の脂質膜をチューブル状に引き延ばす状態でラセン構造を形成する。しかし、細胞内のどのような生理的な条件でラセン構造形成が促進されるかは不明であった。これまで得られた電顕写真を確認すると、このラセン構造には  $\text{Ca}^{2+}$  ポンプが一定の複合体を作り周期的に並ぶ配置が関与しており、直径が異なるものが複数種存在しているように見える。この状況で、小胞体を単離すると、様々な形態の小さな小胞ができる。小胞の形態はある程度限られており、これは、チューブル構造におけるラセン構造が限られていることに対応する。つまり、ビジュアルプロテオミクス技術により、様々な生理的条件において、筋小胞体表面の  $\text{Ca}^{2+}$  ポンプの配置と単離小胞体の形態 (=チューブル構造の形) を対応つけることにより、筋収縮の分子論的なメカニズムを解明できると期待される。

## 2. 研究の目的

本研究は、バイオインフォマティクス技術とビジュアルプロテオミクス技術の融合により、電顕で撮影した細胞表面の膜タンパク質集団像からその種類と動きを網羅的に同定する技術の開発を目指し、以下の 3 課題の達成を目的とした。

- 課題 1 膜タンパク質の配列情報と立体構造情報を網羅し、これらと機能情報等を一元管理した全膜タンパク質構造・機能統合データベースを構築する。これによって、生体膜表面の膜タンパク質の名前や構造を推定する基盤とする。
- 課題 2 二次元電顕画像に対して、この統合 DB からの立体構造情報を照合しつつ膜タンパク質の種類と機能を推定するプログラムを開発する。このプログラムの推定能の評価を繰り返しながら、高精度化したプログラムを WEB システムに実装し公開を目指す。
- 課題 3 以上の基盤を統合して実際の生体膜データに応用し、将来的には立体構造を埋め込んだ細胞膜の超分子モデルを作成することで重要な生物学的描像を捉える。その対象として、本研究では主に筋収縮を司る筋小胞体表面のタンパク質の挙動に着目する。

## 3. 研究の方法

### 【課題 1】全膜タンパク質構造・機能統合 DB の構築

膜タンパク質の立体構造は、PDB (<http://www.rcsb.org/>) および PDBTM (<http://pdbtm.enzim.hu/>) から収集した。これらに機能情報を結び付けるため、対応するアミノ酸配列 DB UniProt (<https://www.uniprot.org/>) の注釈を基に、アミノ酸配列、タンパク質名、ファミリー

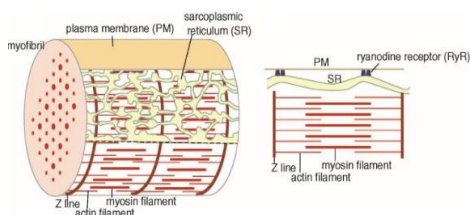


図 1 骨格筋を取り囲む小胞体  
Int. J. Mol. Sci., 23(6): 3311, 2022.  
(本科研費により出版した論文) の Fig. 1 を転載

名、サブファミリー、単体/複合体、生物種、組織、細胞、細胞内オルガネラ、膜貫通ヘリッククス本数などの属性項目で整理しライブラリー化した。

また、立体構造ごとに、傾きの異なる多型を考慮し、膜面に垂直な軸の回りの全方位で様々な角度で傾け、軸方向に投影した原子集積度を輝度として算出して“疑似電顕画像”を作成し、画像ライブラリーを作成する。

## **【課題 2】 二次元画像からの膜タンパク質の機能推定アルゴリズム開発**

二次元電顕画像に対して、課題 1 で開発した統合 DB からの立体構造情報を照合しつつ膜タンパク質の種類と機能を推定するプログラムを開発する。

### **・リファレンス膜画像によるパラメータチューニング**

立体構造が知られた膜タンパク質の単一種のみを発現させた細胞膜画分について電子顕微鏡を用い負染色法やクライオ法で測定してリファレンスとなる画像を作成した。この時点で立体構造既知の膜タンパク質 ( $\text{Ca}^{2+}$ ATPase, F1-F0 ATPase,  $\text{Na}^+/\text{K}^+$ -ATPase) を発現させたベシクル試料の負染色画像が千数百枚用意できていたが、さらに画像を追加した。負染色画像では、膜表面では白い粒状の膜タンパク質集団が規則的に集まっている様子が伺える。しかし輪郭が鮮明になるまでのコントラストが足りない画像が多いという課題があるため、これらの画像の倍率 (物体内のピクセル数)、コントラスト (特に輪郭部) をチューニングしつつ、画像照合アルゴリズム開発に適した電顕撮影条件を探索した。特にコントラストに関しては、測定条件や機器に由来する不鮮明性の補正 (CTF 補正) を試みた。

### **・単一電顕画像との照合**

立体構造の投影像を、単一分子の二次元電顕画像に照合し、膜タンパク質種を推定する方法を開発した。電顕画像データベース (EMDB <http://www.ebi.ac.uk/pdbe/emdb>) に登録された二次元電顕画像に対して立体構造投影像を平進・回転により重ね、一致度を評価した。立体構造投影像の特徴量 (面積、円形度、周囲長など)、周囲の輪郭波形、膜面に投影した原子集積度などおよび傾き角度を考慮した立体構造投影図の多型集団 (課題 1 での画像ライブラリ) も加えた。さらにこの多型集団を学習セットに、畳み込みニューラルネットワーク法 (CNN) の VGG16, YOLO などの深層学習手法を照合に利用することも検討した。

### **・実膜電顕画像からの物体検出**

単一分子が 1 個だけ写る電顕画像に対する照合はある程度実用化されている。しかし、実際の生体膜に応用する場合には、電顕画像全体から個々のタンパク質像を認証して検出する必要がある。そこで最初に複数のリファレンス画像から課題 2 で輪郭を鮮明化したタンパク質像を大量に手で切り出し、反転や回転させた疑似画像も加えて数を増やしながら正例、負例の学習セットを作成した。さらに正例集団に対し膜面での傾き角度が異なる画像にクラスター化して良質像を得る。これらを学習セットにして、畳み込みニューラルネットワーク法 (CNN) などの深層学習の手法を利用する。新たなテストデータの膜画像上で、複数存在する膜タンパク質を同時に認証する技術を開発する。最終的に課題 1, 2 で開発した全膜タンパク質統合 DB および画像照合プログラムを連携させたで動作する WEB システム構築を行った。具体的には生体膜の電顕画像ファイルをアップロードすると、それらの立体構造投影画像を逐次、二次元電顕画像に照合し、ヒットした立体構造に関して全膜タンパク質統合 DB から機能情報を提示し、将来的には、電顕画像と同じ配置にタンパク質立体構造集団を埋め込んで超分子モデルを作成して表示できるようにする。

## **【課題 3】 細胞表面膜タンパク質電顕画像の機能アノテーション**

1, 2 で開発した技術や、WEB システムおよび深層学習を利用し、細胞表面の膜タンパク質に機能情報を与える可能性を検証した。対象として筋小胞由来のベシクルに応用し、ATP 濃度、 $\text{Ca}^{2+}$ 濃度などに伴うタンパク質集団の構造変化を観察した。電顕画像では本来動的な生体膜をスナップショット化しているため時系列的には生体膜上でのタンパク質の動的変化を捉えられないが、異なる実験条件で得た電顕画像を重ね合わせ比較することでそれが可能になる。

分担者による実験サイドからは、筋小胞体にビジュアルプロテオミクスを適用するために、筋小胞体を変性させずに、 $\text{Ca}^{2+}$ ポンプによる自己ラセン形成能を残した形で精製・電顕撮影により判定する方法を開発し、ATP 依存  $\text{Ca}^{2+}$ ポンプに焦点を当てて、らせん構造を形成できる細胞内の  $\text{Ca}^{2+}$ と ATP 濃度の詳細とその際の  $\text{Ca}^{2+}$ ポンプの生理活性との関連を研究する。

筋小胞体のラセン構造と、 $\text{Ca}^{2+}$ 濃度の関係性を詳細に知るために、より膨大な量の電顕写真を解析する必要があり、人手による解析には限界がため、自動解析に向けて深層学習を用いてのラセン構造の判別の可能性を検証する。各細胞内生理条件でのラセンを構成する個々の ATP 依存  $\text{Ca}^{2+}$ ポンプの詳細構造変化を解明するために、クライオ電顕画像から全自動で 3 次元再構成を行える世界発のアルゴリズムを開発する。

## 4. 研究成果

### (1) 【課題 1】全膜タンパク質構造・機能統合 DB の構築

公共 DB である PDB、PDBTM (<http://pdbtm.enzim.hu/>)、Swiss-Prot (<https://www.uniprot.org/>) のいずれにも存在する条件で膜タンパク質の立体構造を収集し、ファミリー、サブファミリー、単体/複合体、生物種などの情報を付加してライブラリー化した。その内訳は、約 6 割が複合体構造であり、209 の膜タンパク質ファミリーを含んでいた。また哺乳類を含む真核生物のデータが 53% 含まれていた。膜タンパク質立体構造を膜面に垂直な軸の回りの全方位で様々な角度で傾け、軸方向に投影した原子集積度を輝度として表した“疑似電顕画像”については、その形状から、面積、周囲長、円形度、凹凸度、針状度の 特徴量を計算した。結果的に、**353,674** 枚の“疑似電顕画像”をライブラリーとして収集できた。

### (2) 【課題 2】リファレンス膜画像によるパラメータチューニング

ホタテの骨格筋小胞体上で  $\text{Ca}^{2+}$  ポンプを発現させた細胞膜画分に対し負染色法やクライオ電顕法で撮影する際の倍率やコントラストを最適化し、最適な撮影条件を決定した。これにより本研究で、画像照合のリファレンスとなる画像を大量に撮影できるようになった。

### (3) 【課題 2】単一電顕画像との照合

実際の生体膜上で画像照合するため、電顕画像全体から個々のタンパク質画像を切り出す技術を開発した。課題 2-1 で得た画像から輪郭を鮮明化したタンパク質像を得、膜面に垂直な軸に対する傾きが異なる複数画像にクラスター化した。これらを学習セットにし、深層学習を用いて、新たなテストデータの膜画像上で、膜面に垂直な軸に対し特定の向きを向いた膜タンパク質像を切り出す手法を開発した。

### (4) 【課題 2】実膜電顕画像からの物体検出

課題 1 でライブラリー化した“疑似電顕画像”と照合させることで、実際の電顕画像（以下、実電顕画像）上のタンパク質ファミリーを推定するための 3 種の照合手法（輝度マッチング、特徴量マッチング、深層学習：VGG16 モデル）を開発した。これらの照合手法の精度を電子顕微鏡画像データベース（EMDB）に登録されている実電顕画像を予測することで評価した。

ここで、実電顕画像と同一ファミリーの“疑似電顕画像”が照合される際のスコア（正解スコア）と、異なるファミリーとの照合がなされる際の予測スコア（不正解スコア）の分布を算出した（図 2）。正解、不正解スコアの分布の離れ度合いを示す AUC 値はそれぞれ輝度マッチングが 0.941、深層学習が 0.762、特徴量マッチングが 0.660 であった。各分布から、Youden Index 指標を基に、閾値を求め、感度を計算したところ、輝度マッチングが 87.8%、深層学習が 66.7%、特徴量マッチングが 54.3% であった。以上の結果より、最も良い照合手法は輝度マッチングであり照合スコアが閾値以上であれば **87.8%** の確率で電顕画像から正しいタンパク質ファミリーの識別ができることが示された。

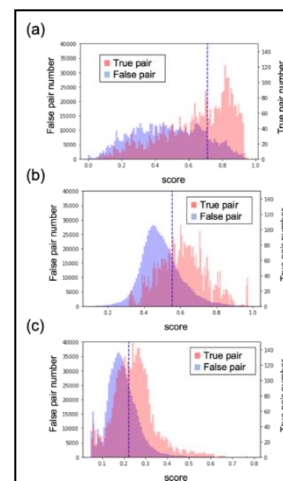


図 2 各提案手法の ROC と分布 (a) 輝度マッチングの正解、不正解スコアの分布 (b) 深層学習 VGG16 の正解、不正解スコアの分布 (c) 特徴量マッチングの正解、不正解スコアの分布

### (5) 【課題 2】物体検出 WEB システムの構築

2022 年度は、これまで課題 1, 2 で開発してきた全膜タンパク質統合データベースおよび、画像照合プログラムなどの個別技術を連携させ、生体膜構造表面のタンパク質の二次元電顕画像を入力すると、全膜タンパク質統合データベースから立体構造投影画像と照合して、膜タンパク質種名や機能情報を提示できる WEB システムを構築した（図 3）。システムの中では、2020 年度に課題 2 で開発した画像識別手法（輝度マッチング、特徴量マッチング、深層学習）を用いた。特に輝度マッチングにおいて 87.8% の感度で、タンパク質のファミリー名を推定できる。現在、この WEB ツールは、学内の試験的なサーバー上で稼働しているが、後日公開を予定している

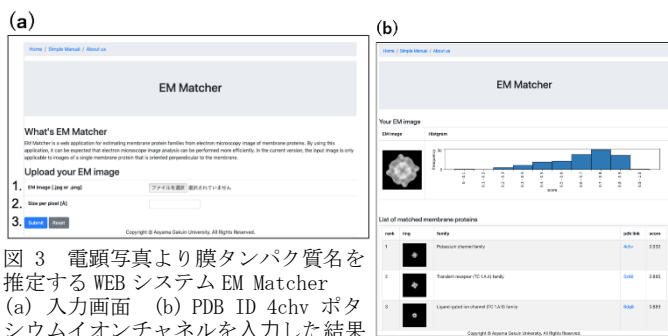


図 3 電顕写真より膜タンパク質名を推定する WEB システム EM Matcher (a) 入力画面 (b) PDB ID 4chv ポタシウムイオンチャネルを入力した結果

### (6) 【課題 3】骨格筋小胞体の形態解析

課題 1, 2 で開発した技術を実際の膜タンパク質集団に応用するために、筋肉収縮を制御する装置である骨格筋由来の筋小胞体の ATP 依存  $\text{Ca}^{2+}$  ポンプの大きな構造と複合体構造形成の解析に焦点を当てた。

より良い筋小胞体の精製条件を開発し、得られた小胞体を様々な  $\text{Ca}^{2+}$  濃度と ATP 濃度で incubate し、そのポンプ活性を測定し構造を電顕で撮影した結果、筋小胞体のラセン構造を生理的に誘導するのは細胞内の  $\text{Ca}^{2+}$  と ATP 濃度の変化であること (図 4) を世界に先駆けて解明した。このラセン構造形成は、最終的にシナプス近傍等に集積する Ryanodine 受容体  $\text{Ca}^{2+}$  チャネルを物理的に圧迫すると思われる。Ryanodine 受容体は、機械性の刺激への感受能を持つと思われる、この圧迫は Ryanodine 受容体の状態変化を迅速に引き起こす。その結果、細胞中の Ryanodine 受容体は迅速かつ一斉に  $\text{Ca}^{2+}$  イオンを細胞質中に放出し、巨大な骨格筋細胞中の筋肉繊維を素早く同期して強力に収縮させると考えられる。

この内容を、東北大グループと 3 報の論文に分けて以下に出版した。

1) Nakamura, J.; Maruyama, Y.; Tajima, G.; Hayakawa, S.; Suwa, M.; Sato,

C. “ $\text{Ca}^{2+}$  Dependent Formation/Collapse of Cylindrical  $\text{Ca}^{2+}$ -ATPase Crystals in Scallop Sarcoplasmic Reticulum (SR) Vesicles: A Possible Dynamic Role of SR in Regulation of Muscle Contraction,” *Int. J. Mol. Sci.* 2023, **24**, 7080. <https://doi.org/10.3390/ijms24087080>

2) J. Nakamura, Y. Maruyama, G. Tajima, M. Suwa, C. Sato, “Elongation and Contraction of Scallop Sarcoplasmic Reticulum (SR): ATP Stabilizes  $\text{Ca}^{2+}$ -ATPase Crystalline Array Elongation of SR Vesicles,” *Int. J. Mol. Sci.*, **23**(6): 3311, 2022.

3) J. Nakamura, Y. Maruyama, G. Tajima, Y. Komeiji, M. Suwa, C. Sato,

“ $\text{Ca}^{2+}$ -ATPase molecules as a calcium-sensitive membrane-endoskeleton of sarcoplasmic reticulum,” *Int. J. Mol. Sci.*, **22**, 2624, 1-15, 2021.

### (7) 【課題 3】 深層学習による骨格筋小胞体の形態判別

筋小胞体のラセン構造と、 $\text{Ca}^{2+}$ 濃度の関係性を詳細に知るためには、より膨大な量の電顕写真を解析する必要があり、人手による解析には限界がある。そこで自動解析のために、深層学習を用いてこれらのラセン構造の判別ができるかを検証した。

筋小胞体の膜管構造から単離した筋小胞体の電顕写真には ATP 依存の  $\text{Ca}^{2+}$ ポンプ配置に関して 3 種類の形態が観察される。それは、①膜表面で  $\text{Ca}^{2+}$ ポンプが規則的に配置する形態、② $\text{Ca}^{2+}$ ポンプが規則的/不規則的な配置が混在する形態、③主に  $\text{Ca}^{2+}$ ポンプ不規則に配置された形態である。様々な物体が写る多数枚の電顕画像からこれら形態の小胞のみを深層学習法 (CNN 法) により自動検出させた。2021 年度に撮影した画像を基にさらに回転加工でデータ数を拡張させ 7050 枚の画像が得られた。これらを用いて深層学習ツール (YOLO ver3) に学習させた結果、2021 年度 1830 枚で行った際の平均適合率 (mAP=59.16%) と比較して大幅に向上 (72.83%) した。今後さらに学習セットを増やせば、形態の判別精度をより高精度化できることを示唆している。

2022 年度はさらに  $\text{Ca}^{2+}$ ポンプの複合体配置が特徴的な 2 形態を加えた 5 形態について、深層学習を用いて分類を行い、 $\text{Ca}$  イオン濃度と単離筋小胞形態の関係性を調査した。2021 年度の電顕画像に加え、新たな撮影画像や、回転操作で拡張した 9109 枚の電子顕微鏡画像に対して深層学習を行なったところ、筋小胞体の形態分類に対して平均適合率=60.70%の検出器が作成できた。判別性能は、前年度に比べて下がったが、判別させる形態数が増えたためと考えられる。この学習モデルで  $\text{Ca}$  イオン濃度の異なる条件下において ATP 存在/非存在下での単離筋小胞体を分類した結果、上記の結果 (6) と同様な傾向性を示すことができた。今後、より膨大な量の撮影データが得られた時に、人間の手作業を超え客観的な解析を機械学習に任せられると示唆された。

### (8) 【課題 3】 ラセン構造自動決定アルゴリズムの開発

個々の膜タンパク質の直径が膜の上下で異なる場合は、そのタンパク質が密な状態では、2 次元結晶状には並ばずラセン構造に並び易い。この様にして形成されるラセン構造は、生体の微細構造構築に最も重要な構造単位の一つである。その 3 次元詳細構造をクライオ電顕で撮影するだけで自動決定するために、人工知能ベイズ推定を用いて開発に成功し、以下の雑誌で出版した。さらに、クライオ電顕像から自動で決定するアルゴリズムのコードを公開した。生物の作成する繊維状構造や突起構造にはタンパク質などをユニットとしたラセン構造が極めて多いため、広範な応用が期待される。

M. Ohashi, S. Maeda, and C. Sato “Helical Three Dimensional Reconstruction using Bayesian Optimization for Cryogenic Electron Microscopy” *IEEE/ACM TRANSACTIONS ON COMPUTATIONAL BIOLOGY AND BIOINFORMATICS*, VOL. 14, NO. 8, DECEMBER 2022

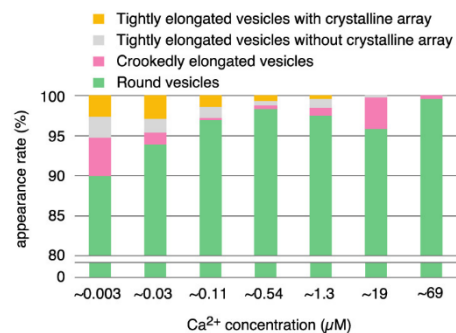


図 4 筋小胞体の形態と  $\text{Ca}^{2+}$ 濃度の関係性  
Int. J. Mol. Sci., 23(6): 3311, 2022.  
(本科研費により出版した論文) の Fig. 2  
を転載

## 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計6件（うち査読付論文 6件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 4件）

1. 著者名 Nakamura Jun, Maruyama Yuusuke, Tajima Genichi, Komeiji Yuto, Suwa Makiko, Sato Chikara	4. 巻 22
2. 論文標題 Ca <sup>2+</sup> -ATPase Molecules as a Calcium-Sensitive Membrane-Endoskeleton of Sarcoplasmic Reticulum	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 International Journal of Molecular Sciences	6. 最初と最後の頁 2624 ~ 2624
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/ijms22052624	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -
1. 著者名 Nakamura Jun, Maruyama Yuusuke, Tajima Genichi, Suwa Makiko, Sato Chikara	4. 巻 23
2. 論文標題 Elongation and Contraction of Scallop Sarcoplasmic Reticulum (SR): ATP Stabilizes Ca <sup>2+</sup> -ATPase Crystalline Array Elongation of SR Vesicles	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 International Journal of Molecular Sciences	6. 最初と最後の頁 3311 ~ 3311
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/ijms23063311	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -
1. 著者名 Jun Nakamura*, Yuusuke Maruyama, Genichi Tajima, Makiko Suwa, Chikara Sato,	4. 巻 22
2. 論文標題 Ca <sup>2+</sup> -ATPase molecules as a calcium-sensitive membrane-endoskeleton of sarcoplasmic reticulum	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 International Journal of Molecular Sciences	6. 最初と最後の頁 1-17
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/ijms22052624	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 R.Kato, Y.Hatano, N.Kasahata, C.Sato, K.Suenaga, M. Hasegawa.	4. 巻 160
2. 論文標題 High-precision thickness control of ice layer on CVD grown bilayer graphene for cryo-TEM. Carbon	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Carbon	6. 最初と最後の頁 107-112
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.carbon.2020.01.010	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 3.M.Ohashi, S.Maeda, C.Sato	4. 巻 100
2. 論文標題 Bayesian inference for three-dimensional helical reconstruction using soft-body model.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Physical Review E	6. 最初と最後の頁 1-9
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/ijms20205155	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている(また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 佐藤主税	4. 巻 41
2. 論文標題 細胞と組織を水環境のままに観察できる電子顕微鏡ASEM.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 0 plus E4	6. 最初と最後の頁 781-782
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

[学会発表] 計9件(うち招待講演 4件/うち国際学会 3件)

1. 発表者名 Hiroshi Arai, Kenji Etcyuya, Chikara Sato, Makiko Suwa
2. 発表標題 "Improving Accuracy and Real-Time Prediction of Cancer Tissue Detection from Electron Microscope Images Using Deep Learning"
3. 学会等名 第10回生命医薬情報学連合大会(II BMP2021)(国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Ryuji Shinozaki, Masami Ikeda, Chikara Sato, Makiko Suwa
2. 発表標題 Development of membrane protein family identifier by collating EM images and atomic coordinate data
3. 学会等名 The 58 th Annual Meeting of the Biophysical Society of Japan 9/16-18 2020, Online(国際学会)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 諏訪牧子
2. 発表標題 機械学習法を用いた生体表面膜タンパク質の網羅的機能予測
3. 学会等名 青山学院大学 ライフサイエンスセミナー,日本橋ライフサイエンスビルディング (招待講演)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 諏訪牧子
2. 発表標題 深層学習を用いた生体膜電顕画像の解析
3. 学会等名 青山学院大学 東京農業 大学 ジョイントミーティング, 東京農業大学 (招待講演)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 諏訪牧子
2. 発表標題 機械学習をもちいた生体表面膜タンパク質の網羅的機能予測
3. 学会等名 慶應百寿総合研究センターミーティング (招待講演)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 .Mayu Kawamura <sup>1</sup> , Risako Kasado <sup>1</sup> , Tomomi Manaka <sup>1</sup> , Wataru Horiguchi <sup>1</sup> , Ryuji Shinozaki <sup>1</sup> , Masami Ikeda <sup>2</sup> , Makiko Suwa
2. 発表標題 Determination of key regions relating GPCR-G protein coupling selectivity and their application for predicting coupling G-protein kinds
3. 学会等名 The 57th Annual Meeting of The Biophysical Society of Japan, SEAGAIA Miyazaki
4. 発表年 2019年



1. 発表者名 S.Sato, N. Memitily, M. Sato, T.Yamazawa, T.Kinoshita, S.Nishihara, S.Sugimoto.
2. 発表標題 Correlative light-electron microscope of tissues, cells and molecular complexes in liquid using atmospheric scanning electron microscopy (ASEM): immuno-gold labeled EM. "Liquid phase electron microscopy"
3. 学会等名 Gordon Research Conference, Lucca, (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 佐藤 主税, 杉本 真也, 旗野 悠里, 佐藤 真理, 坂井 詠子
2. 発表標題 大気圧走査電子顕微鏡ASEMによる骨組織再構築の水中免疫電顕法とcryo-TEM観察.
3. 学会等名 第57回日本生物物理学会年会、シーガイアコンベンションセンター(宮崎)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 佐藤 主税, 杉本 真也, Memtily Nassirhadjy, 山澤徳志子, 佐藤 真理, 坂井 詠子
2. 発表標題 大気圧走査電子顕微鏡ASEMによる組織・細胞の免疫電顕法とcryo-TEM観察. Observation of Tissues, cells and molecular complexes by ASEM and cryo-TEM.
3. 学会等名 日本顕微鏡学会第75回学術講演会、名古屋国際会議場
4. 発表年 2019年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

<p>生命情報科学 研究室  <a href="http://www.agnes.aoyama.ac.jp/chem/suwa/">http://www.agnes.aoyama.ac.jp/chem/suwa/</a></p>
--

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究分担者	佐藤 主税  (Sato Chikara)  (00357146)	日本大学・医学部・客員研究員    (32665)	
研究分担者	池田 修己  (Ikeda Masami)  (20415772)	国立研究開発法人産業技術総合研究所・情報・人間工学領域・主任研究員    (82626)	

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関