



配布先: 文部科学記者会、科学記者会、名古屋教育記者会

2026 年 9 月 25 日

報道機関 各位

糖鎖づくりの「弱点候補」を見つける解析手法を開発 ～組織ごとの糖鎖のつくりやすさを読み、実験の優先づけに活用～

【本研究のポイント】

- ・糖鎖^{注 1)}をつくるために必要な酵素や材料の状況を数値化し、糖鎖のつくりやすさと、その妨げとなっている可能性のある工程候補を推定する解析手法を開発した。
- ・54 組織、17,382 検体の解析により、従来の「つくれる／つukれない」の判定だけでは分からなかった組織ごとの差を可視化した。
- ・本手法は糖鎖量そのものを予測するものではなく、次に直接測定すべき組織や遺伝子を選ぶための指標として利用できる。ただし、単純な計算法より優れることは示されていない。

【研究概要】

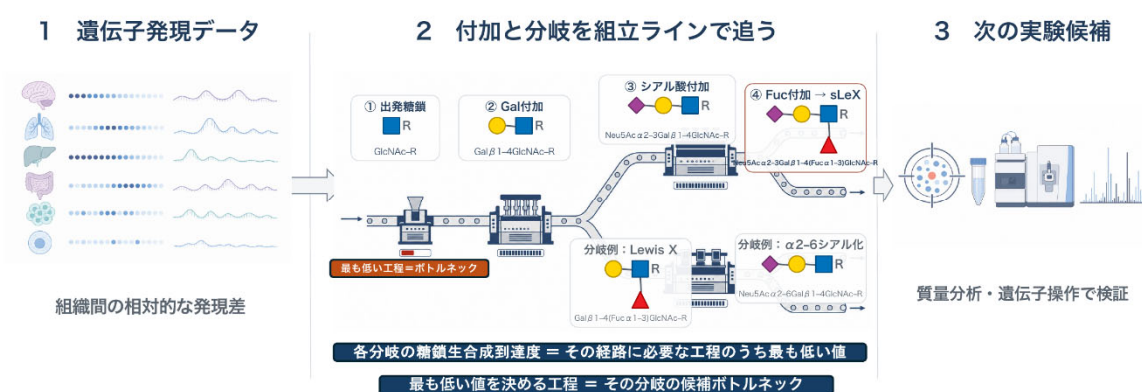
名古屋大学糖鎖生命コア研究所・大学院医学系研究科の松井 佑介 准教授は、遺伝子の働きを示すデータから、組織ごとの糖鎖のつくりやすさを推定し、実験で優先的に調べる工程候補を絞り込む新たな解析手法「糖鎖生合成到達度 (glycan reachability) 解析」^{注 2)}を開発しました。

本手法は糖鎖の実際の量を言い当てるものではありません。高価な質量分析や細胞実験の前に、どの組織・経路・工程を優先して直接測定するかを決めるための羅針盤です。がん、神経変性、炎症、感染症、バイオ医薬品の糖鎖品質などで、検証可能な仮説づくりへの応用が期待されます。

本研究成果は、2026 年 9 月 25 日午前 3 時(日本時間)付で国際学術誌「PLOS Computational Biology」に掲載・公開されました。

糖鎖生合成到達度 (glycan reachability)

遺伝子発現から必要工程の弱点を見つけ、次に検証すべき糖鎖経路を絞り込む



候補ボトルネックを見える化し、次の測定・遺伝子操作を優先順位づける

図1 本研究の全体像

図中の略号: Gal = ガラクトース、Fuc = フコース、GlcNAc = N-アセチルグルコサミン、Neu5Ac = シアル酸。R は糖鎖が結合する残りの部分を示す。Lewis X、sLeX^{注3)}、 α 2-6シアル化は、異なる糖鎖の分岐例。

本研究は、糖鎖生物学の問いの一つである「ある細胞や組織は、どの糖鎖をどの程度つくりやすいのか」に、大規模な遺伝子発現データから近づく方法を提示するものです。複数の酵素反応と材料供給を一つの「生産ライン」として整理し、最も発現が低い工程を手がかりに、組織ごとの糖鎖のつくりやすさの目安を数値化しました。

【研究背景と内容】

1. 「設計図」から糖鎖のつくりやすさを読めるか

糖鎖は、タンパク質や脂質に結合し、細胞表面や分泌物に存在します。細胞の認識、免疫応答、ウイルスや細菌の付着、増殖シグナルなどに関わるため、疾患マーカーや医薬品開発にも直結します。しかし糖鎖は、DNA の情報から直接できるのではなく、多数の酵素と「糖の材料」の合成・運搬が順にそろって初めて完成します。

従来の遺伝子発現に基づく手法では、必要な遺伝子が基準以上なら「合成可能」、下回れば「合成不可」とする 2 段階判定が主でした。この方式では、全工程がぎりぎり基準を超える組織と、全工程が高く発現する組織が同じ「合成可能」となり、実験の優先順位をつけにくいという課題がありました。

2. 最も不足している可能性のある工程を示す「糖鎖生合成到達度」

開発した手法は、各遺伝子の働き具合を組織間で比較できる尺度にそろえて、糖鎖合成に必要な酵素反応と、糖鎖をつくる材料分子(糖ヌクレオチド)の供給過程を一体として計算します。同じ反応を担う複数の酵素はまとめ、すべて通過する必要がある一連の工程

では、最も低い値をスコアとします。これにより、糖鎖をつくりやすい程度の相対的な順位と、その値を最も強く下げる候補工程を同時に得られます。

A sLeX

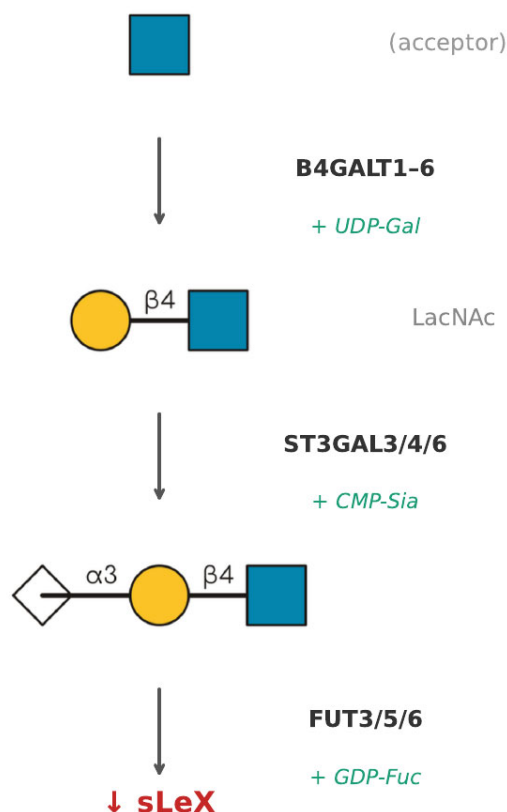


図2 論文 Fig. 1A(sLeX 経路)

色のついた糖記号が段階ごとに増え、右側には各反応を担う酵素群、緑字には必要な糖供与体を示す。

【主な結果】

3. 54 組織・17,382 検体で、2 段階判定に隠れる差を発見

世界的な公開データベース GTEx v8 (Genotype-Tissue Expression Project version 8) の 17,382 検体、54 組織タイプを用い、シアリルルイス X (sLeX)、ガングリオシド、ヘパラン硫酸、N 型糖鎖、O-GalNAc 型糖鎖という代表的な 5 系統の糖鎖について、23 の指標を計算しました。そのすべてで大きな組織差が見られ、糖鎖をつくるために働く遺伝子の組み合わせが、臓器によって異なることを反応の道筋ごとに整理できました。

- ・すい臓では、sLeX をつくるための必要遺伝子が基準を超える検体が 96% でしたが、糖鎖のつくりやすさを示すスコアの中央値は、全組織の中でも特に低い値でした ($Z = -1.86$)。

・すい臓で最も低い工程は、ガラクトースを供給する材料分子 UDP-Gal の合成過程であることが多く(81.7%)、データを抽出し直す確認を繰り返しても安定していました。

・一方、脳にはガングリオシドと呼ばれる糖脂質が実際に豊富ですが、複数の細胞種をまとめて測定した組織のスコアは低く、候補ボトルネック^{注 4)}も不安定でした。これは、異なる細胞の信号が混ざるデータの限界を示す重要な反例です。

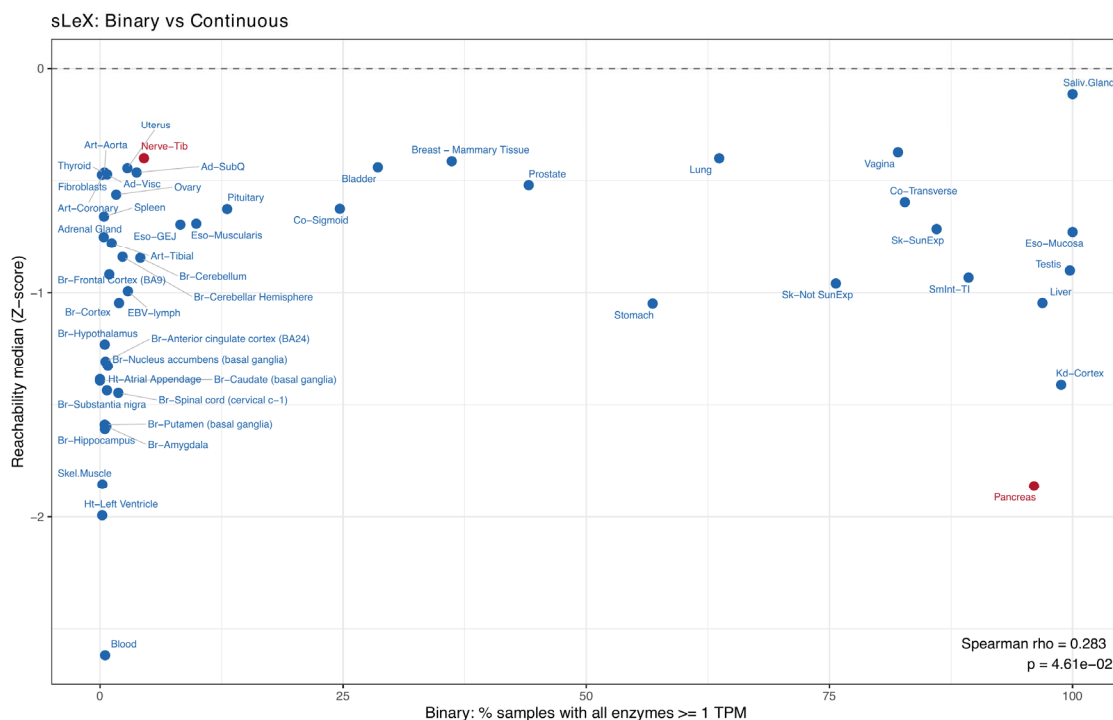


図3 論文 Fig. 2A。

横軸は必要遺伝子がすべて基準を超えた検体の割合、縦軸は組織ごとの糖鎖生合成到達度の中央値。赤点がすい臓。

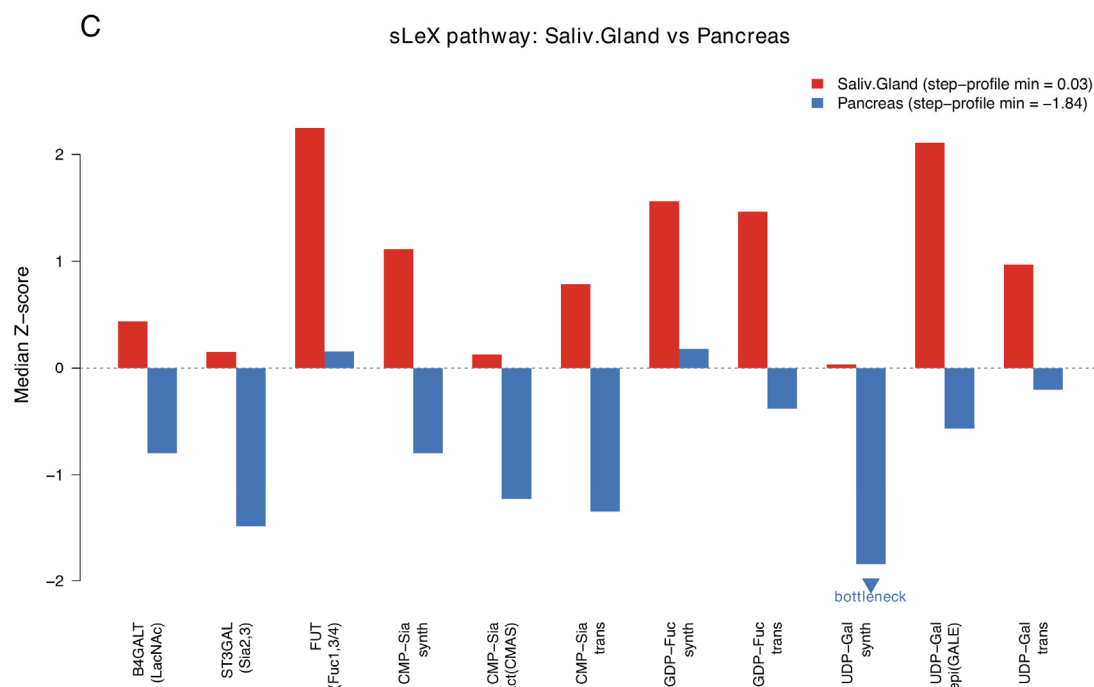


図4 論文 Fig. 2C。

赤は小唾液腺、青はすい臓。棒が低いほど、その工程を担う遺伝子群の相対的な発現が低いことを示す。矢印はすい臓で最も低い UDP-Gal 合成工程。

4. 別の実験データで「有用性」と「限界」を確認

計算スコアを、研究で広く用いられるヒト由来の培養細胞(HEK293)の N 型糖鎖を質量分析で直接測定した、別の公開データで確かめました。6 種類の糖鎖合成に関わる遺伝子をそれぞれ働かなくした条件と 41 種類の N 型糖鎖を比較したところ、最も弱い工程をそのままスコアにする方法の区別性能(AUROC^{注5)})は平均 0.786 でした。AUROC は 0.5 が偶然相当、1 に近いほど区別がよいことを示します。全条件をまとめた場合は 0.820 で、同じ条件内で結果をランダムに入れ替えた場合よりも統計的に高く ($p=0.0002$)、偶然以上の情報を含むことを確認しました。

ただし、最も弱い工程をそのまま使う方法は、全工程を単純に平均する方法(平均 AUROC=0.768)や、「つくれる／つけれない」の 2 段階判定(0.802)より優れるとは言えませんでした。さらに、マウス組織で直接測定した糖鎖との比較でも、明確な対応は確認できませんでした。したがって本手法は「糖鎖量を予測する装置」ではなく、次に直接測定・操作すべき対象を絞る「実験の優先順位表」として使う必要があります。

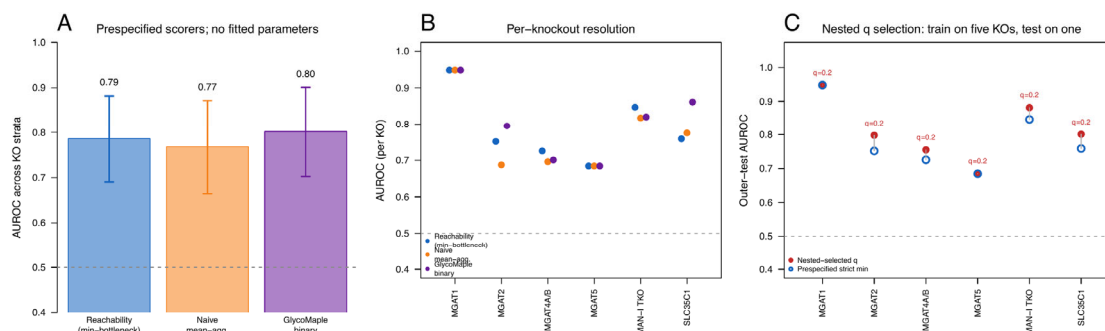


図 5 別研究の遺伝子破壊実験データを用いた性能確認。A は 3 手法の平均的な区別性能 (AUROC)、B は遺伝子を働かなくした条件ごとの違い、C は設定値の選び方も含めた厳しい性能評価。

【成果の科学的意義と社会的意義】

本研究の科学的な意義は、糖鎖の量を直接予測することではなく、遺伝子の働きに関するデータから、糖鎖がつくられやすい程度や、その妨げとなっている可能性のある工程候補を推定する新たな計算手法を示した点にあります。また、脳のガングリオシドやマウス組織の解析では、計算結果と実測が一致しない例も示し、遺伝子発現データだけで分かることの限界を明らかにしました。

社会的意義は、糖鎖を直接測定する高価な質量分析や細胞実験を「どこから始めるか」を、既存の大規模な遺伝子発現データ (RNA-seq) から順序立てて決められる点です。糖鎖が変化するがん・神経変性疾患・炎症・感染症の研究や、バイオ医薬品の糖鎖の品質設計で、実験対象を絞り、実験で確かめられる仮説をつくる手がかりになります。

【今後の展開】

- ・疾患群と対照群の遺伝子発現から、変化した糖鎖経路と候補工程を優先順位づけます。
- ・単一細胞・空間トランスクリプトーム^{注 6)} (細胞を一つずつ、または組織内の位置ごとに遺伝子の働きを調べるデータ) に展開し、複数の細胞をまとめて測る方法では埋もれる、細胞の種類ごとの糖鎖生合成の働き方を探ります。
- ・候補ボトルネック遺伝子と比較用の遺伝子の働きを、狙った遺伝子の働きを高める技術 (CRISPRa) など操作し、糖鎖を質量分析で直接測定して、生成物が変わるかを実験で確かめます。

本研究は、ヒューマングライコムアトラスプロジェクト (HGA) および日本学術振興会 (JSPS) の科学研究費助成事業 (JP20H04282) の支援を受けました。

【用語説明】

注 1) 糖鎖 (とうさ):

ブドウ糖などの単糖が複数つながった分子。タンパク質や脂質に結合し、細胞認識、免疫、感染、シグナル伝達などに関わる。

注 2)糖鎖生合成到達度(glycan reachability):

糖鎖合成に必要な各工程の遺伝子発現を統合し、データ集内での相対的な糖鎖の
つくりやすさの目安を示す指標。実際の糖鎖量ではない。

注 3)sLeX(シアリルルイス X):

白血球が血管壁に沿って移動する際などに、細胞同士がくっつく現象(細胞接着)に
関わる糖鎖構造で、炎症やがん研究でも重要。

注 4)候補ボトルネック:

経路中で最も発現が低く、スコアを強く下げる工程です。実験候補であり、生化学的
な真の律速段階と同じとは限りません。

注 5)AUROC:

変化した対象とそうでない対象を、スコアでどの程度順序づけできるかを示す指標。
0.5 が偶然相当、1 に近いほど区別が良いことを示す。

注 6)RNA-seq/トランスクリプトーム:

細胞や組織で、どの遺伝子がどの程度 RNA として読み出されているかを網羅的に
調べるデータ/測定法。

【論文情報】

掲載誌:PLOS Computational Biology

論文タイトル: Glycan Reachability Analysis: A Bottleneck-Aware
Framework for Inferring Tissue-Specific Glycan Biosynthetic
Potential from Transcriptomics

著者:Yusuke Matsui(松井 佑介;名古屋大学 糖鎖生命コア研究所/大学院医学系研
究科)

プレプリント:bioRxiv DOI:10.64898/2026.03.24.714093

解析コード:<https://github.com/matsui-lab/glycoreach>

再現パッケージ:<https://doi.org/10.5281/zenodo.21428810>

DOI:10.1371/journal.pcbi.1014655



東海国立大学機構は、岐阜大学と名古屋大学を運営する国立大学法人です。
国際的な競争力向上と地域創生への貢献を両輪とした発展を目指します。
東海国立大学機構 HP <https://www.thers.ac.jp/>

