

課題番号	Q19L-02
課題名 (和文)	GPCR 間相互作用に多様性をもたらすスプライシングアイソフォームの予測
課題名 (英文)	Prediction of GPCR isoforms with various functions through their oligomerization
研究代表者	所属 (学部、学科・学系・系列、職位) 理工学部、理工学科、生命科学系、准教授 氏名 根本航
共同研究者	所属 (学部、学科・学系・系列、職位) 理工学研究科、生命理工学専攻 氏名 島村幸稀英
	所属 (学部、学科・学系・系列、職位) 氏名
	所属 (学部、学科・学系・系列、職位) 氏名
	所属 (学部、学科・学系・系列、職位) 氏名

研究成果の概要 (和文)

GPCR 間相互作用に影響を及ぼすことが判明している点変異が GPCR 間相互作用ペア予測手法 (GGIP) による予測結果を変化させることを確認した。また、どのような変異がどのような GPCR との相互作用に影響を及ぼすか予測した。相互作用阻害変異は、その変異が立体構造上どこに位置するかによりアミノ酸の変異傾向が大きく異なっていた。一方、相互作用促進変異は立体構造上の位置によらず変異傾向は類似していた。

研究成果の概要 (英文)

In this study, we confirmed that point mutations known to affect GPCR interactions changed the prediction results by the GPCR-GPCR Interaction Pair Predictor (GGIP). We predicted which mutations would affect the interaction with which interaction partner. We also confirmed that splicing isoforms known to affect GPCR interactions changed the prediction results by GGIP. Mutations predicted to inhibit GPCR-GPCR interactions show different amino acid propensity for mutation depending on their structural position. In contrast, mutations predicted to promote the interactions show similar amino acid propensity for mutation regardless of their structural position.

5. 研究開始当初の背景

(1) G タンパク質共役型受容体(GPCR)のオリゴマー化と相互作用ペア予測

GPCRs は依然として重要な創薬標的の一つである。GPCR 同士でダイマー以上の高次複合体(オリゴマー)を形成する。オリゴマーの機能は、内在性リガンドへの結合能・共役 G タンパク質・発現量・細胞内輸送などのうち少なくとも一つについてモノマーの場合とは異なる。オリゴマー形成は疾患・高次機能と関連しており、その制御物質は既存の GPCR 標的薬とは作用機序が異なるものになる可能性が高い。新規オリゴマー例が増加し続けているため、未報告の相互作用ペアを予測する目的で、我々は GPCR の立体構造・配列を利用し、サポートベクターマシンによりヘテロダイマー形成ペアを予測する手法 (GGIP) を開発した。GGIP は異なる 2 本の GPCR 配列を入力すると相互作用ペアか否かを高精度に判別する (AUC=0.943)。

(2) GPCR の変異体とその機能

GPCR には機能を有する変異体が多数存在する。大部分の変異体は、詳細な機能解析がなされておらず、変異体同士の機能の違いは十分に検討されていない。最初に発見された配列、もしくは、発現量が優勢なものが最も良く研究されている。

他の GPCR とのヘテロダイマー形成の有無が検討されていない GPCR の変異体について、どのような GPCR と相互作用し、どのような GPCR と相互作用しないのか明らかにする必要がある。相互作用相手とは、どのような立体構造領域をインターフェイスとして利用しているかについても解析を進める必要がある。

6. 研究の目的

GPCR 変異体のうち、GPCR 間相互作用に影響を及ぼすものを予測する。相互作用する相手とは、どのような立体構造領域をインターフェイスとして利用するかについても検討する。

7. 研究の方法

(1) 変異情報の取得

UniProt

(<https://www.uniprot.org/downloads>)の Variants の項目からヒトの変異情報を取得した。828 個のヒト GPCR 配列に記載されている Gene name を使用して GPCR に存在するがん関連ミスセンス変異 5,190 個のみを抽出した。このうち、4,510 個が UniProt で提供されている Canonical sequence に割り当てることができた。

GPCR は配列や立体構造に基づき、クラス A から F に分類されている。取得した変異がどのクラスの GPCR に存在するかを HUGO Gene Nomenclature Committee (HGNC) に登録されている GPCR のクラス分類に則って分類した。

表 1 GPCR 配列に導入できた変異が属するクラス

クラス名	A	B	C	D	E	F	Orphan
遺伝子数	103	6	5	0	0	3	0
ミスセンス変異数	3,222	716	468	0	0	104	0

表 1 より、例えば、3,740 個の変異がクラス A に属する 106 個の遺伝子のいずれかに存在する。変異の 72.1% はクラス A の GPCR に存在する。クラス B やクラス C、クラス F にもそれぞれ、16.1%、9.7%、2.1% 存在する。

取得した変異の傾向を表すヒートマップを図 1 に示した。

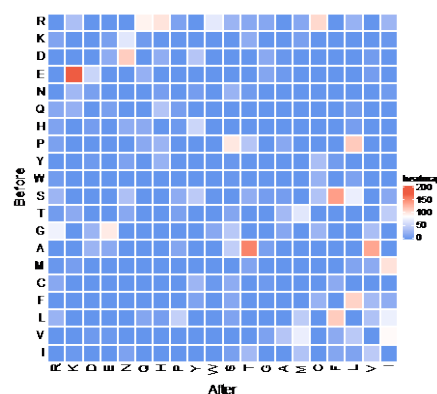


図 1. UniProt から取得した変異のアミノ酸組成

縦軸は変異する前のアミノ酸、横軸は変異した後のアミノ酸を示している。ヒートマップの各セルの色は赤色が濃ければ頻度が高く、青色が濃ければ頻度が低いことを示している。また、各セルの値 $Value(i, j)$ はアミノ酸 i から j の変異の総数である。最も高頻度で見られた変異は Glu から Lys への変異であった。また、Ala から Thr、Ser から Phe、Ala から Val などの変異も高頻度で見られた。

(2) GPCR 間相互作用予測結果に影響を変化させた変異の予測

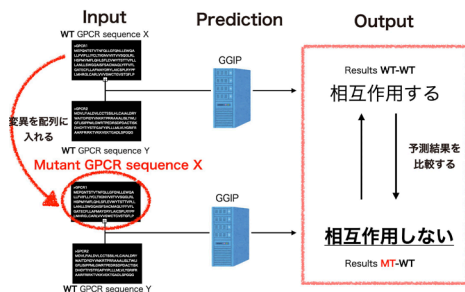


図 2. GPCR 間相互作用に影響を及ぼす変異の予測

GPCR 間相互作用を変化させたがん関連ミスセンス変異を予測する流れを図 2 に示した。まず、GGIP を実行し、2 つの野生型 GPCR 配列同士が相互作用するか否かを予測した。次に、野生型 GPCR 配列のどちらか一方に変異を導入し、GGIP を実行して野生型 GPCR 配列と変異型 GPCR 配列が相互作用するか否かを予測した。最後に、2 つの予測結果を比較し、2 つの予測結果の不一致を引き起こす変異の傾向を解析した。このとき、相互作用予測結果を変化させた変異の名称を表 2 の通りに定義する。

表 2. 相互作用予測結果に影響を及ぼす変異の分類

相互作用予測結果	変異の分類
相互作用する→相互作用しない	相互作用阻害変異
相互作用しない→相互作用する	相互作用促進変異

相互作用するという予測結果から相互作用しないという予測結果に変化させた変異を相互作用阻害変異、相互作用しないという予測結果から相互作用するという予測結果に変化させた変異を相互作用促進変異と定義した。

(3) GPCR 間相互作用予測結果を変化させた変異の解

相互作用阻害変異、相互作用促進変異それぞれについて、分子全体に存在する変異の頻度のヒートマップ、分子表面残基に存在する変異の頻度のヒートマップ、膜貫通領域表面に存在する変異の頻度のヒートマップを作成した。この時、分子全体に存在する変異の頻度のヒートマップ、分子表面残基に存在する変異の頻度のヒートマップ、膜貫通領域表面に存在する変異の頻度のヒートマップの各セルの値 $Value(i, j)$ を以下の式で計算した。

$$Value(i, j) = \frac{\text{アミノ酸}(i, j) \text{において分子全体に存在し、相互作用予測結果を変化させた変異数}}{\text{アミノ酸}i \text{から}j \text{の総数} + 1}$$

分子表面残基に存在する変異の割合のヒートマップの各セルの値 $Value(i, j)$ を以下の式で計算した。

$$Value(i, j) = \frac{\text{アミノ酸}(i, j) \text{において分子表面残基に存在し、相互作用予測結果を変化させた変異数}}{\text{アミノ酸}i \text{から}j \text{の総数} + 1}$$

膜貫通領域表面に存在する変異の割合のヒートマップ各セルの値 $Value(i, j)$ を以下の式で計算した。

$$Value(i, j) = \frac{\text{アミノ酸}(i, j) \text{において膜貫通領域表面に存在し、相互作用予測結果を変化させた変異数}}{\text{アミノ酸}i \text{から}j \text{の総数} + 1}$$

変異が分子表面に存在するか否かの判別には、相対溶媒露出面積が 10% を閾値とした。

8. 研究成果

(1) GPCR 間相互作用予測結果を変化させた変異の傾向

GPCR 間相互作用予測結果を変化させたアミノ酸変異の傾向をヒートマップで示した。この時、変異が GPCR の表面にあるか否かによってどのように相互作用予測結果を変化させたかを議論するために、分子全体に存在する変異、分子表面に存在する変異についてそれぞれヒートマップを作成した。

①分子全体に存在する相互作用予測結果を変化させた変異の傾向

表 3. 分子全体に存在する相互作用予測結果を変化させた変異の数

変異の種類	変異の数
相互作用阻害変異	204
相互作用促進変異	19

相互作用予測結果を変化させた変異の数を表 3 に示した。相互作用阻害変異の数は解析対象 GPCR の分子全体で 204 個、相互作用促進変異の数は 19 個であった。分子全体に存在する変異は相互作用を阻害する変異の数の方が多く見られた。また、相互作用予測結果を変化させたアミノ酸変異の傾向を表したヒートマップを図 3 と図 4 に示した。

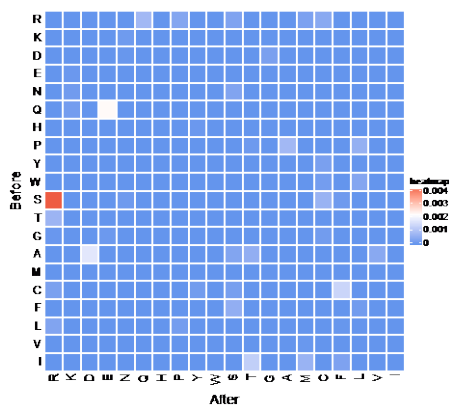


図 3. 分子全体に存在する相互作用阻害変異の頻度

図 3 より、Ser から Arg への変異の観測頻度が最も高いことがわかる。次に高頻度なのは Gln から Glu への変異である。その他、Cys から Phe、Ile から Thr などの変異も見られたが、Ser から Arg への頻度に比べると、頻度は低い。

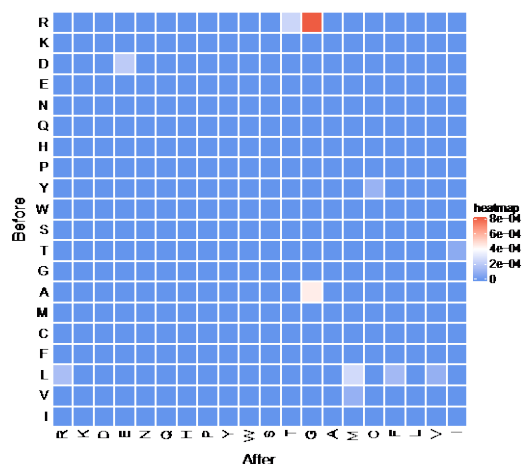


図 4. 分子全体に存在する相互作用促進変異の割合

図 4 より、Arg から Gly への変異の観測頻度が最も高いことがわかる。次に高頻度なのは Ala から Gly への変異である。Asp から Glu、Arg から Thr などの変異も見られたが、Arg から Gly や Ala から Gly への変異に比べると、頻度は低い。

②

分子表面に存在する相互作用予測結果を変化させた変異の傾向

GPCR の分子表面に存在し、相互作用予測結果を変化させた変異の数を表 4 に示した。

表 4. 分子表面に存在し、相互作用予測結果を変化させた変異の数

変異の種類	変異の数
相互作用阻害変異	114
相互作用促進変異	10

分子表面に存在する相互作用阻害変異の数は 114 個、相互作用促進変異の数は 10 個であった。分子表面に存在する変異は相互作用を阻害する変異の方が多かった。

分子表面に存在し、相互作用予測結果を変化させたアミノ酸変異の傾向を表した変異のヒートマップを図 5 と図 6 に示した。

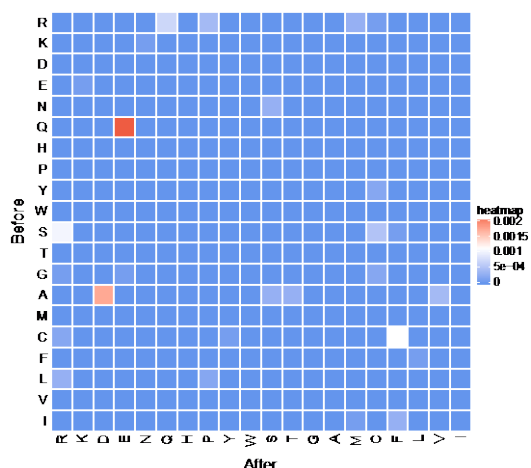


図 5. 分子表面に存在する相互作用阻害変異の頻度

図 5 より、Gln から Glu への変異の観測頻度が最も高いことがわかる。次に高頻度なのは Ala から Gly への変異であった。Cys から Phe、Ser から Arg などの変異も見られたが、Gln から Glu への変異に比べると、頻度は低い。

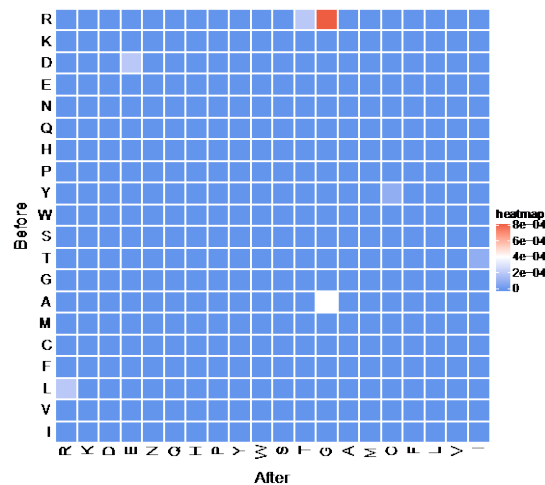


図 6. 分子表面に存在する相互作用促進変異の頻度

図 6 より、Arg から Gly への変異の観測頻度が最も高いことがわかる。次に高頻度なのは Ala から Gly への変異であった。Asp から Glu、Leu から Arg などの変異も見られたが、Arg から Gly への変異に比べると、頻度は低い。

③分子表面に存在する相互作用予測結果を変化させた変異の傾向

表 5. 膜貫通領域表面に存在し、相互作用予測結果を変化させた変異の数

変異の種類	変異の数
-------	------

相互作用阻害変異	67
相互作用促進変異	5

GPCR の膜貫通領域に存在し、相互作用予測結果を変化させた変異の数を表 5 に示した。膜貫通領域表面に存在する相互作用阻害変異の数は 67 個、相互作用促進変異の数は 5 個であった。膜貫通領域表面に存在する変異は相互作用を阻害する変異の方が多かった。また、表 4 の分子表面に存在する変異と比較して、相互作用阻害変異と相互作用促進変異のどちらも変異の数が減少していた。

膜貫通領域表面に存在し、相互作用予測結果を変化させたアミノ酸変異の傾向を表した変異のヒートマップを図 7 と図 8 に示した。

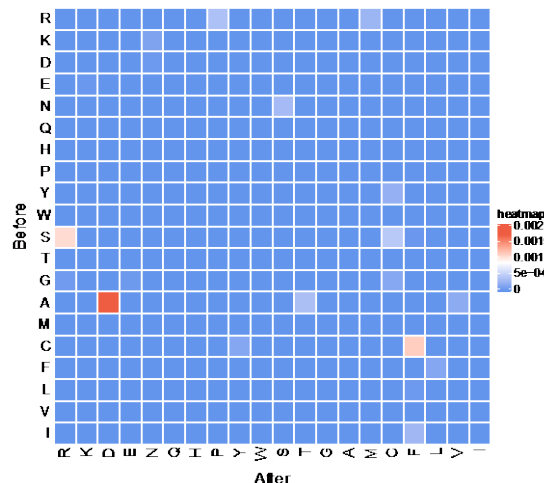


図 7. 膜貫通領域表面に存在する相互作用阻害変異の頻度

図 7 より、Ala から Asp への変異の観測頻度が最も高いことがわかる。他に高頻度に見られた変異は Cys から Phe や Ser から Arg への変異であった。Arg から Phe、Ala から Thr などの変異も見られたが、Ala から Asp への変異に比べると、頻度は低い。

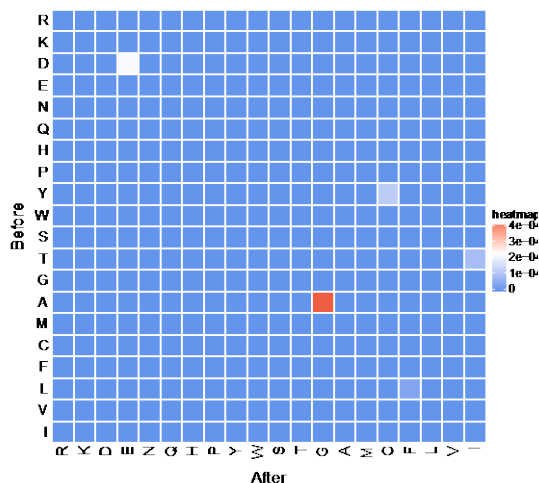


図 8. 膜貫通領域表面に存在する相互作用促進変異の頻度

図 8 より、Ala から Gly への変異の観測頻度が最も高いことがわかる。次に高頻度なのは Asp から Glu への変異であった。Tyr から Cys などの変異も見られたが、Ala から Gly への変異に比べると、頻度は低い。

(2) GPCR 間相互作用予測結果を変化させた変異の立体構造上の位置

相互作用予測結果を変化させた変異が GPCR のどこに集積しているかを表したヒートマップを図 9、図 10 に示した。赤色が濃いほどその領域における相互作用阻害変異の頻度が高く、青色が濃いほど低いことを表している。各セル内に記載した番号は、GPCR を N 末端から C 末端方向にかけて立体構造情報を考慮しつつ分割した 29 個の領域に対応している。

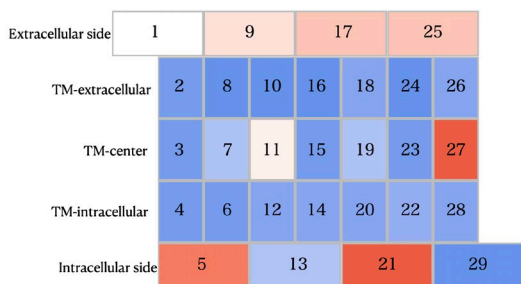


図 9. 分子全体における相互作用阻害変異の場所

図 9 から、相互作用阻害変異は膜貫通領域 7 番目の中央 (領域 27)、細胞内ループ 1 (領域 5)、3 (領域 21) に集積する傾向にあることがわかる。

また、細胞外ループ 1 (領域 9)、2 (領域 17)、3 (領域 25)、膜貫通領域 3 番目の中央 (領域 11)、N 末端領域 (領域 1) にも比較的多い。

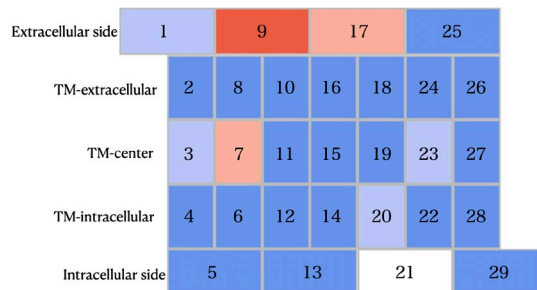


図 10. 分子全体における相互作用促進変異の場所

図 10 より、相互作用促進変異は細胞外ループ 1 (領域 9)、2 (領域 17)、膜貫通領域 2 番目の中央 (領域 7)、細胞内ループ 3 (領域 21) に集積する傾向にあることがわかる。

(3) 考察

① GPCR 間相互作用予測結果を変化させたアミノ酸変異の傾向

①-1. 分子全体と分子表面において相互作用予測結果を変化させた変異の比較

分子全体を解析対象とした場合 (図 3、図 4) と分子表面のみを解析対象とした場合 (図 5、図 6) のアミノ酸変異を相互作用阻害変異、相互作用促進変異における J Kyte らが提案したアミノ酸の疎水性スコアの変動とアミノ酸の性質をそれぞれ表 6 と表 7 にまとめた。

表 6. 分子全体と分子表面のみを解析対象とした場合の相互作用阻害変異における疎水性スコアの変動とアミノ酸の性質

相互作用阻害変異	高頻度で見られたアミノ酸変異	疎水性スコアの変動	酸性・塩基性
図 7 分子全体	Ser → Arg Gln → Glu	-0.8 → -4.5 -3.5 → -3.5	中性 → 塩基性 酸性 → 中性
図 12 分子表面	Gln → Glu Ala → Asp Cys → Phe	-3.5 → -3.5 1.8 → -3.5 2.5 → 2.8	中性 → 酸性 中性 → 酸性 中性 → 中性
図 14 膜貫通領域表面	Ala → Asp Cys → Phe Ser → Arg	1.8 → -3.5 2.5 → 2.8 -0.8 → -4.5	中性 → 酸性 中性 → 中性 中性 → 塩基性

表 6 から、相互作用阻害変異は GPCR 分子のどこに変異が存在するかによってアミノ酸変異の傾向が異なる。分子全体において頻度が最も高かった変異は Ser から Arg だったが、分子表面

において頻度が最も高かった変異は Gln から Glu であった。このことから、Ser から Arg への変異は分子の内部に埋もれている可能性が示唆された。また、分子表面に存在する相互作用阻害変異と異なり、膜貫通領域表面に存在する相互作用阻害変異において、Ala から Asp が最も頻度が高かった。このことから、Gln から Glu の変異は膜貫通領域以外、つまり、細胞内外ループや N 末端領域や C 末端領域に存在している傾向があり、リガンド結合や G タンパク質との共役にも影響している可能性がある。

分子全体において最も頻度が高かった Ser から Arg への変異について、Ser は中性アミノ酸、Arg は塩基性アミノ酸であり、疎水性スコアも 1.8 から -4.5 に変化していた。Ser から Arg は分子の内部に埋もれている傾向にあり、疎水性スコアとアミノ酸の性質が変化することによって相互作用インターフェイス内部の立体構造が変化し相互作用を阻害する可能性がある。分子表面において最も頻度が高かった Gln から Glu への変異について、疎水性スコアに変化が見られず疎水性スコアの変化によって相互作用を阻害するとは考えにくい。しかし、中性アミノ酸から酸性アミノ酸に変化しているためアミノ酸の性質の変化が相互作用阻害に少なからず影響している可能性がある。膜貫通領域表面において最も頻度が高かった Ala から Asp について、Ala は中性アミノ酸、Asp は酸性アミノ酸であり、疎水性スコアも 1.8 から -3.5 への変化が見られた。また、2 番目に相互作用阻害に影響を及ぼした Cys から Phe への変異について、疎水性スコアの変化は小さく、アミノ酸の性質も変化はないが、Phe は芳香族アミノ酸であり、芳香環を持たないアミノ酸から芳香環を持つアミノ酸へと変化することによって相互作用阻害に大きく影響を与える可能性が示唆された。

表 7. 分子全体と分子表面のみを解析対象とした場合の相互作用促進変異における疎水性スコアの変動とアミノ酸の性質

相互作用促進変異	高頻度で見られたアミノ酸変異	疎水性スコアの変動	酸性・塩基性
図 8	Arg → Gly	-4.5 → -0.4	塩基性→中性
分子全体	Ala → Gly	1.8 → -0.4	中性→中性
図 13	Arg → Gly	-4.5 → -0.4	塩基性→中性
分子表面	Ala → Gly	1.8 → -0.4	中性→中性
図 15	Arg → Gly	-4.5 → -0.4	塩基性→中性
膜貫通領域表面	Asp → Glu	-3.5 → -3.5	酸性→酸性

相互作用促進変異について、分子全体に存在する変異と分子表面残基に存在する変異の傾向が同じであったことから、相互作用促進変異の多くは分子表面残基に存在していることが示唆された。また、Arg から Gly への変異について、疎水性スコアは -4.5 から -0.4 への変化が見られたが、疎水性スコアの変化は中程度のものであり、疎水性スコアの変化が相互作用促進に影響を及ぼすか否かは断定できない。相互作用促進変異の数は分子全体、分子表面、膜貫通領域表面の全てにおいて相互作用阻害変異より少なく、1 アミノ酸置換によって GPCR 間相互作用を促進することは稀であることが示唆された。GPCR 間相互作用を促進させる可能性の一つとして、膜タンパク質のダイマー形成において GXXXG モチーフが重要であると報告されており、Gly への変異によって GXXXG モチーフが形成されることが挙げられる。

①-2. 相互作用阻害変異と相互作用促進変異の比較

相互作用阻害変異 (図 3、図 5、図 7) と相互作用促進変異 (図 4、図 6、図 8) について、J Kyte らが提案したアミノ酸の疎水性スコアの変動とアミノ酸の性質を表 11 にまとめた。

表 11. 相互作用阻害変異と相互作用促進変異における疎水性スコアの変動とアミノ酸の性質

図の番号	高頻度で見られたアミノ酸変異	疎水性スコアの変動	酸性・塩基性
図 3 (分子全体に存在する相互作用阻害変異)	Ser → Arg Gln → Glu	-0.8 → -4.5 -3.5 → -3.5	中性→塩基性 酸性→中性
図 4 (分子全体に存在する相互作用促進変異)	Arg → Gly Ala → Gly	-4.5 → -0.4 0.4	塩基性→中性 性
図 5 (分子表面に存在する相互作用阻害変異)	Gln → Glu Ala → Asp Cys → Phe	-3.5 → -3.5 3.5 1.8 → -3.5	中性→酸性 中性→酸性 中性→中性
		2.5 →	

図 6 (分子表面に存在する相互作用促進変異)	Arg → Gly	2.8	塩基性→中性
	Ala → Gly	-4.5 → -0.4	性
		1.8 → -0.4	中性→中性
		0.4	
図 7 (膜貫通領域表面に存在する相互作用阻害変異)	Ala → Asp	1.8 → -	中性→酸性
	Cys → Phe	3.5	中性→中性
	Ser → Arg	2.5 →	中性→塩基性
		2.8	性
図 8 (膜貫通領域表面に存在する相互作用促進変異)	Arg → Gly	-0.8 → -4.5	塩基性→中性
	Asp → Glu	0.4	性
		-3.5 → -	酸性→酸性
		3.5	

分子全体に存在する相互作用阻害変異において最も頻度が高かった変異は Ser から Arg であった。一方、分子全体に存在する相互作用促進変異において最も頻度が高かった変異は Arg から Gly であった。このことから、分子全体における阻害変異と促進変異のどちらも共通して Arg が相互作用予測に影響を与える可能性が示唆された。分子表面に存在する相互作用阻害変異と相互作用促進変異に見られるアミノ酸に共通するものは存在しなかったが、阻害変異においては Gln から Glu、Ala から Asp への変異の様に変化する変異が高頻度で見られ、促進変異においては Arg から Gly への変異の様に変化する変異が高頻度で見られた。このことから、分子表面に存在する変異は中性アミノ酸が相互作用予測結果の変化に関係している可能性がある。また、膜貫通領域表面における相互作用阻害変異においても、Ala から Asp、Ser から Arg の様に変化する変異が高頻度で見られる傾向にあった。

(2) GPCR 間相互作用予測結果を変化させたアミノ酸変異の立体構造上の位置

図 9 と図 10 に示した相互作用予測結果を変化させたアミノ酸変異の場所を表 12 にまとめた。

表 12. 相互作用予測結果を変化させた変異の場所

図の番号	高頻度で見られたアミノ酸変異
図 9 (分子全体における相互作用阻害変異)	膜貫通領域 7 番目の中央 細胞内ループ 1, 3 細胞外ループ 1, 2, 3 N 末端領域
図 10 (分子全体における相互作用促進変異)	膜貫通領域 3 番目の中央 細胞外ループ 1, 2 膜貫通領域 2 番目の中央 細胞内ループ 3

図 9 と図 10 から、相互作用予測結果に影響を及ぼす変異がいくつかの膜貫通領域に存在することが示された。膜貫通領域は多くの GPCR 間相互作用のインターフェイスとして報告されているため、膜貫通領域に存在する変異によって相互作用阻害、もしくは促進に影響を及ぼす可能性がある。クラス A の GPCR における膜貫通領域に存在する相互作用阻害変異は 3 番目の中央に集積しており、クラス B の GPCR における膜貫通領域に存在する相互作用阻害変異は 7、5 番目に集積していた。一方、クラス C の GPCR において相互作用阻害変異は膜貫通領域ではなく N 末端領域に集積していた。クラス C の GPCR は N 末端領域に Venus flytrap (VFT) ドメインと呼ばれる大きなドメインを有している。この VFT ドメインを介してクラス C の GPCR 同士がホモダイマーやヘテロダイマーを形成することが報告されており、N 末端領域に変異が存在することによって相互作用を阻害する可能性が示唆された。

9. 主な発表論文等

(研究代表者、共同研究者には下線)

[雑誌論文] (計 2 件)

- ① Akira Saito, Daiki Tsuchiya, Seiji Sato, Atsushi Okamoto, Yoichi Murakami, Kenji Mizuguchi, Hiroyuki Toh, Wataru Nemoto. Update of the GRIP web service. *Journal of Receptors and Signal Transduction* 40 (4), pp.348-356 (Taylor & Francis). 査読有
- ② Wataru Nemoto, Akira Saito. Interface prediction for GPCR oligomerization between transmembrane helices (in press). *Methods in Molecular Biology* (Springer). 査読有

[学会発表] (計 7 件)

- ① 島村 幸稀英, Vachiranee Limviphuvadh, 山西 芳裕、藤 博幸、根本 航, GPCR 間相互作用ペアの予測手法, 令和元年 5 月, 第 15 回 GPCR 研究会. 東京.
- ② 島村 幸稀英, Vachiranee Limviphuvadh,

- 山西 芳裕, 藤 博幸, 根本 航, GPCR 間相互作用ペアの予測手法, 令和元年 6 月, 第 19 回日本蛋白質科学会年会 第 71 回 日本細胞生物学会大会合同年次大会.神戸.
- ③ 高橋 優斗, 加藤 彰一郎, 藤 博幸, 根本 航, タンパク質機能部位予測に適切な相同配列群選択手法の構築と評価, 令和元年 6 月, 第 19 回日本蛋白質科学会年会 第 71 回日本細胞生物学会大会合同年次大会.神戸.
- ④ Sakie Shimamura, Vachiranee Limvipuvadh, Yoshihiro Yamanishi, Hiroyuki Toh, Wataru Nemoto, Improvement of the method to predict interacting GPCR-GPCR pairs, 令和元年 7 月, The annual international conference on Intelligent Systems for Molecular Biology (ISMB). Switzerland
- ⑤ Sakie Shimamura, Vachiranee Limvipuvadh, Hiroyuki Toh, Wataru Nemoto, Prediction of cancer associated hotspot mutations that affect GPCR oligomerization, 令和 2 年 7 月, The 20th Annual Meeting of the Protein Science Society of Japan. Zoom.
- ⑥ 高橋優斗、藤博幸、根本航, Construction of a set of appropriate homologous sequences to predict functional regions of a protein, 令和 2 年 9 月, 第 53 回 日本生物物理学会. Zoom.
- ⑦ Sakie Shimamura, Vachiranee Limvipuvadh, Hiroyuki Toh, Wataru Nemoto, Prediction of cancer associated hotspot mutations that affect GPCR oligomerization, 令和 2 年 9 月, 第 53 回 日本生物物理学会. Zoom.