

CREST 研究領域「糖鎖の生物機能の解明と利用技術」

追跡評価報告書

総合所見

本研究領域は、「がんやウイルス感染症に対して有効な革新的医薬品開発の実現のための糖鎖機能の解明と利用技術の確立」を戦略目標として、糖蛋白質、糖脂質、プロテオグリカンといった生体分子群の有する糖鎖の新たな生物機能を解明し、その利用技術を探索することを目指した。その結果、研究総括の慧眼によって糖鎖機能の新展開とその技術応用を柱にして、先進の研究を行う研究者を選択し、優れた成果を上げてきた。さらに、本研究領域の全ての研究で糖鎖機能に関する独創的な取組みが研究終了後も継続発展されており、医療分野の研究を新たな視点から眺めるといえる。総じて本研究領域の学術的波及効果は大きかったと判断できる。

顕著な研究成果としては、木下が行った Glycosylphosphatidylinositol (GPI) アンカー生合成に関わる大部分の腫瘍遺伝子単離と先天性 GPI アンカー欠損症の発症機序解明は、我が国が誇る生物学業績のひとつとあって過言ではない。その業績を基に、GPI アンカー欠損症が難治性疾患として認定され、治療法開発に弾みをつけたという意味でもその功績は大きい。伊藤(幸)の研究は、N型糖鎖によるタンパク質の品質管理機構の解明に決着をつけた点で高く評価できる。この間、オリゴ糖鎖の多様性志向型合成法などの開発にも成功し、その後、当該分野の研究に与えた影響は多大である。平林のグルコース化糖脂質の研究も息の長いものであり、最近発表された軸索ガイダンス反発因子としてのリゾ糖脂質とその受容体の発見は、糖脂質および神経科学の両分野で特筆すべき成果である。井ノ口は Ganglioside GM3 などのガングリオシドの研究で成果を積み上げマイクロドメイン病という概念を提唱するに至り、その研究は独創的であったと評価してよい。鈴木(康)のインフルエンザウイルスの感染機構に関するシアル酸を含む糖鎖の解析は、当該分野で不可欠な役割を担ってきたと評価できる。木曾はシアル酸を含む糖鎖合成の解明を精力的に行い、それを病態解明に留まらず、新規蛍光ガングリオシドプローブの合成、新規の Drug Delivery System (DDS) 創出に繋げようとしており、当該分野への貢献は大きいと評価できる。神奈木はシアリルルイス x/a 糖鎖の発現ががん化とリンクすることを指標に、がん細胞の低酸素抵抗性の獲得機構、上皮間葉転換機構に迫り、オリジナリティの高い研究手法は評価できる。

研究成果の社会、経済への波及効果という観点から見ると、木下の先天性 GPI アンカー欠損症の発症機序の解明は今後の創薬への道筋をつけたインパクトのある成果である。伊藤(幸)チームの鈴木(匡)は N 型糖鎖の微量定量法を開発し、今後、細胞内外の N 型糖鎖定量への応用が期待される。鈴木(康)のインフルエンザウイルスの感染機構の研究は、開発途上国でも使用可能なパンデミックインフルエンザを見分ける診断キットの開発につながり、今後、社会に研究成果を還元する礎を築いたといえる。木曾のガングリオシド合成法

の革新は、新規蛍光ガングリオシドプローブの合成、新規の DDS 創出につながっており、これらを通して医療への応用も期待される。本家の Enzyme-Mediated Activation of Radical Sources method (EMARS) 反応はすでに「EMARS 試薬 Ar-Flu」として試薬が上市された。また、リン脂質 1-オレオイル-2-パルミトイル-ホスファチジルコリン (OPPC) の抗体についても抗 OPPC 抗体として市販が開始された。小山チームの三善はフコシル化されたハプトグロブリンがすい臓がんマーカーとして有用であることを見出し、診断法開発を進めている。鏑田は Cluster of Differentiation 72 (CD72) CDLD の組換え体を用いた ELISA を開発し、Systemic Lupus Erythematosus (SLE) やニューロパチーの病態の一端を明らかにし、新しいワクチン開発を進めている。

現状では研究成果の社会・経済への波及効果の達成は途上にあるが、全体として社会還元を意識した取組みが続いていることを評価したい。

1. 研究成果の発展状況や活用状況

研究助成金の獲得状況をみると、伊藤(幸)の ERATO や木下の科研費の基盤研究 A などが目だったものとして上げられるが、他の研究者も多く基盤的研究費などを獲得しており、総じて研究は継続して展開されていると評価できる。詳細にみると、伊藤(幸)らの科学技術振興機構 (JST) 戦略的創造研究推進事業総括実施型研究 (ERATO) 「グライコトリロジー」(2009-2014)、木曾らの科学研究費補助金基盤研究 (B) 「シアロ糖鎖を足場とする新機能分子の創製と革新的利用技術の創出(2010-2015)、鈴木(康)らの JST・A-STEP「パンデミックインフルエンザに適応し、新しい作用機構を持つ次世代抗インフルエンザ薬 (GA3PGA 誘導体) の創製」(2009-2011)、木下らの科学研究費補助金基盤研究 (A) 「タンパク質 GPI アンカーの構造変化の分子機構と機能との相関の解明」(2009-2014) 等があげられる。

本研究領域期間中と研究領域終了後に発表された論文数を比べると、終了後の研究活動は高く維持されていると思われる。一方、特許の出願件数と登録件数はともに期間中の方が多かった。出願特許が登録された成果をみると、特許は本研究領域終了後、研究代表者 16 名中 10 名から計 20 件以上 (PCT 出願除く) 出願されているが、登録された特許件数は 3 名の研究者からの計 6 件に留まる。

2. 研究成果から生み出された科学技術や社会・経済への波及効果

(1) 研究成果の科学技術の進歩への貢献

伊藤(幸)は 2008 年に Roy L. Whistler International Award in Carbohydrate Chemistry を木下は 2015 年に国際糖鎖生物学会賞 IGO Award を、受賞し、鈴木(康)らは、日本薬学会賞等の学会賞や新聞社賞の受賞、文部科学大臣表彰等をそれぞれ受けており、本研究領域の研究成果が広く社会に認められたことを示している。

木下は先天性 GPI アンカーの欠損症が Phosphatidylinositol Glycan-M (PIG-M) 遺伝子の

プロモーター変異に依る事を明らかにし、さらに酪酸ナトリウムでヒストンのアセチル化を回復させると PIG-M タンパク質の生合成が回復する事を発見し、この知見に基きイギリスで臨床試験を成功させた。この間の研究の軌跡は Cell, PNAS, Nature Medicine, Nature Cell Biol, New Eng J Med 等の雑誌に次々と発表され、力強い成果をあげている。さらに遺伝子変異を導入した細胞を使って代謝経路や輸送経路を発見していく方法は世界の糖鎖研究のなかでも群を抜いており、高いインパクトを与えた研究である。GPI アンカー生合成に関わる大部分の腫瘍遺伝子を単離し、PIGW 変異、PGAP3 変異、PGAP1 変異などを見出して先天性 GPI アンカー欠損症の発症機序を解明し、GPI アンカー欠損症が難治性疾患として認定される道筋を作ったことは我が国が誇る生物科学における業績のひとつとって過言ではない。

伊藤(幸)は糖タンパク質フォールディングセンサーである酵素 UGGT について、均一なミスホールドタンパク質を合成して研究を進め、UGGT がミスフォールドした糖タンパク質表面に露出した疎水性領域と糖鎖構造を同時に認識していることを明らかにしタンパク質の品質管理機構を解明した。高マンノース型糖鎖によるタンパク質品質管理の研究は、糖鎖および糖タンパク質を丹念に合成し、N 型糖鎖によるタンパク質の品質管理機構の解明に決着をつけた点で高く評価できる。この間、オリゴ糖鎖の多様性志向型合成法などの開発にも成功し、当該分野に与えた影響は多大である。

平林のグルコース化糖脂質の研究は息の長いものであり、軸索ガイダンスにおいて軸索再生に反発的に働くリゾ糖脂質を発見し、その受容体 (7 回膜貫通型) を同定した。この成果は、グルコース化糖脂質の新機能を明らかにし、軸索ガイダンスに新たなプレイヤーを加えた点で、当該領域の研究が更に拡大する可能性を示した。軸索再生における軸索ガイダンスの反発因子としてのリゾ糖脂質とその受容体の発見 (Science 誌、8 月 28 日号、2015 年) は、糖脂質および神経科学の両分野で特筆すべき成果である。

井ノ口は糖脂質の中でも GM3 などのガングリオシドの研究を継続し、糖尿病に伴う GM3 上昇が視床下部の食欲中枢の過食シグナルを刺激すること、T 細胞サブセットごとにガングリオシド分子種 (GM3、GM2、GD2 など) が異なりガングリオシドが機能的 T 細胞への成熟に不可欠であることなどを見出し、そのマイクロドメインへの局在から、ガングリオシド異常がマイクロドメインの構成異常を導くことに注目し、マイクロドメイン病という概念を提唱している。挑戦的なコンセプトの提案は好感が持て、糖尿病や免疫系に広げて成果を積み上げており、独創的な研究であると評価してよい。

鈴木(康)はインフルエンザウィルスの感染機構に関する研究において、シアル酸を含む糖鎖について解析を行い、高病原性トリインフルエンザウィルス (H5N1 亜型) のヘマグルチニン H5 の 4 つのアミノ酸置換がヒト型レセプター (Neu5Ac・2, 6Gal) 結合の特異性を強めることを見出し、また、開発途上国でも使用可能なパンデミックインフルエンザを見分ける診断キットを開発し当該分野においては不可欠な役割を担ってきた。

木曾はシアル酸を含む糖鎖合成が専門であり、それを病態解明に留まらず、新規蛍光ガ

ングリオシドプローブの合成、新規 DDS 創出に繋げようとしている。病原体（インフルエンザ、ポリオーマ、マイコプラズマ）感染やボツリヌス毒素進入経路の解明で、シアル酸を含む糖鎖合成を中心にガングリオシド合成法の研究を継続し、新規蛍光ガングリオシドプローブの合成法、新規 DDS を創出した。当該分野には必須の技術であり、利用者も多いことから、その貢献は大きいと評価できる。

神奈木は、上皮細胞が間葉系細胞へと変化する上皮間葉転換 (Epithelial-mesenchymal transition)にもシアリルルイス x/a 糖鎖が重要であること、正常細胞上の糖鎖がマクロファージ上のシグレック -7、-9 によって認識され COX2 発現を抑制することを見出し、糖鎖のがん化への関与について示唆に富む成果を得た。シアリルルイス x/a 糖鎖の発現ががん化とリンクすることを指標に、がん細胞の低酸素抵抗性の獲得機構、上皮間葉転換機構に迫り、そのオリジナリティの高い研究手法の発展は評価できる。

本家は活性化された Horseradish peroxidase が発するナイトレンラジカルを利用して生きている細胞の細胞膜上にある任意の分子から 300 nm 以内に近接して存在する分子を標識する EMARS 方法を改良し、プロテオミクスを利用して網羅的に標識分子を同定する技術を開発した。また、リン脂質の 1 種である OPPC に対するモノクローナル抗体を作成し、OPPC の神経突起先端部およびマウス脳でのシナプスへの局在を示す研究に発展している。

(2) 研究成果の応用に向けての発展状況

本研究領域で目指した「がんやウイルス感染症に対して有効な革新的医薬品開発の実現のための糖鎖機能の解明と利用技術の確立」を考えると、医薬品開発の実現までにはさらに時間を要すると思われる。しかし、先天性 GPI アンカータンパク質欠損症への治療薬創出やフコシル化ハプトグロブリン定量による膵臓がん診断キット、前立腺がんマーカーである PSA 糖鎖のアッセイシステムの開発など実用化が進んでいることは評価できる。また、糖鎖関連分子の機能やメカニズム解析で得られた知見が JST・A-STEP 等の支援により抗がん剤等の開発研究につながっている。

木下の先天性 GPI アンカー欠損症の発生機序解明は今後の創薬への道筋をつけたインパクトのある成果であるといえる。伊藤(幸)チームの鈴木(匡)は N 型糖鎖の微量定量法を開発した。今後、細胞内外の N 型糖鎖定量に応用が期待される。鈴木(康)のインフルエンザウイルスの感染機構の研究は、開発途上国でも使用可能なパンデミックインフルエンザを見分ける診断キットの開発につながり、今後、社会に研究成果を還元するための礎を築いたといえる。木曾のガングリオシド合成法は、新規蛍光ガングリオシドプローブ合成、新規 DDS 創出につながっており、これらを通して医療への応用も期待される。本家の EMARS 反応はすでに「EMARS 試薬 Ar-Flu」として試薬が上市され、また、リン脂質 OPPC の抗体についても抗 OPPC 抗体として市販が開始された。小山チームの三善はフコシル化されたハプトグロブリンが膵臓がんマーカーとして有用であることを見出し、診断法開発を進めている。鏑田は CD72CDLD の組換え体を用いた ELISA を開発し、SLE やニューロパチーの病態

の一端を明らかにし、新しいワクチン開発を進めている。今後も多くの研究成果の社会還元を期待したい。

(3) その他の特筆すべき波及効果

本研究領域では各研究代表者と共に多分野の共同研究者を組み込む仕組みを有効に活用してきた。そのことにより合成化学と生物学の融合研究が推進された点は大いに評価されてしかるべきである。まさに、分子生物学の勃興期にあつて生物学、物理学および化学の融合が飛躍的な進歩をもたらしたように、糖鎖科学の進展にとって分野を超えた融合研究が進められたことは大いに歓迎すべきである。

加えて、研究総括の谷口は学会とは一線を画した日本糖鎖科学コンソーシアム（JCGG）を主導している。ここでも異分野融合が大きな柱であり、構造生物学、化学、他の生物学などの専門家を積極的に招聘してシンポジウムを組み、さらに企業を交えた研究成果の応用へも眼を向けている。

このような取組みによって、日本の糖鎖科学研究は少しずつ他の研究分野に対して開かれたものとなり、融合研究を興しやすい素地を育ててきた。この活動は、翻ると次項に記す「糖鎖科学が分子生物学に匹敵する基礎科学分野であり、その発展こそ次世代の生命科学の推進の原動力となる」という高邁な理念がなせる業であったのかもしれない。

3. その他

生物の体を構成する分子のうち、ポリマーを取り上げると核酸（DNA、RNA）、タンパク質、糖鎖の 3 種類になる。核酸とタンパク質はセントラルドグマで繋がれ、それぞれの生合成には鋳型が用いられている。従ってこれらの構造はいずれも直鎖状である。一方、糖鎖は鋳型を用いずに合成され、結合様式も多岐にわたるため直鎖の形状だけでなく分岐することが多く、その多様性は数え切れない。実際に、タンパク質の翻訳後修飾には糖鎖のほかにリン酸化、ユビキチン化、アセチル化など幾多の種類があるが、その多様性となると、糖鎖一つだけで、他の全ての修飾の多様性を上回るほどである。従って、糖鎖にはまだまだ解明されていない機能が隠されていると想像できる。ポストゲノム時代に生命の理解に最も欠けているものの一つに糖鎖の理解を上げることができる。糖鎖生物学者に加えて、化学者、物理学者、数理科学者など多数を巻き込んだ糖鎖研究への取組みは、今後の生命科学分野の研究戦略には必須である。

一方で、糖鎖解析技術は今後の生命科学研究に必須の技術になるべきものであり、丁度現在の分子生物学の研究技術がそうであるように、どのような生物科学研究室でも手軽に使えるようになるまでに発展させる必要がある。そのためには化学合成、解析技術、糖鎖改変技術の長足の進化が必要であり、分子生物学での全自動合成機、自動シーケンサーに匹敵するような技術開発が待望されている。ここに現代生物科学の抱えるもう一つの課題があると思われる。

我が国の科学技術振興においては、絶え間なく重要な研究領域の見直しが行なわれ、CREST やその他の大型研究費を充当するという戦略をとってきており、その効果は大きいと思われる。しかしながら、戦略性という観点からはもう少し工夫があっても良い。米国では National Academy of Science が委員会を作り糖鎖研究の課題の掌握と未来に向けてのロードマップ [Transforming Glycoscience (2012)] の提案を行い、実際に 2015 年から大型のプログラムが動き始めた。ここで特筆すべき事は、糖鎖研究は日本が欧米に伍する業績を誇る数少ない研究分野の一つであり、日本がリーダーシップを発揮すべき素地を持った戦略的分野であるといえる。糖鎖研究に限らず、世界の潮流と科学の現状の正確な把握に基づいた戦略立案は、今後の我が国の科学技術振興の根幹になるべき活動であり、これまで以上に世界の動きを先取りする戦略策定の推進が望まれる。