

## ERATO「伊藤グライコトリロジー」プロジェクト 追跡評価報告書

### 1. 研究成果の発展状況や活用状況

本プロジェクトでは「代謝調節機構解析に基づく細胞機能制御に関する基盤技術の創出」という戦略目標に基づき、伊藤幸成研究総括（以下、「伊藤」）のもと、糖タンパク質の細胞内外における作用が系統的に解析され、その結果、アルツハイマー病、プリオン病、糖鎖不全症等、糖タンパク質の構造異常に起因する疾病の分子的基盤の上に、合成糖タンパク質医薬品や新規抗感染症薬の開発に向けて新たな潮流が生み出された。

本プロジェクト終了後においても、参加研究者による関連分野の大きな進展が認められた。伊藤は科研費特別推進研究を獲得し、小胞体におけるタンパク質の N-グリコシル化以外の糖修飾を対象として、生体におけるシグナリング機構の統合的な理解に向けた研究を展開した。その結果、タンパク質のフォールディング過程を精密に解析するシステムが開発された。さらに、核磁気共鳴法で小胞体内タンパク質の相互作用を追跡し、糖タンパク質ミスフォールド状態の認識に関わる部位を特定することに成功した。また、脂質のグルコシル化に関連し、フォスファチジルグルコシドのリゾ体の類縁体の合成を初めて達成した。さらに、生体試料内の微量成分である C-マンノシルトリプトファンを定量する手法を開発した。梶原グループリーダー（以下、「梶原」）は、糖タンパク質の効率的な合成に成功し、エリスロポエチンやインスリンの生物活性発現における糖鎖の役割について新たな知見を得た。

研究成果をまとめた 97 報の論文のうち、Science 誌に発表されたヒト免疫不全ウイルスの外皮糖タンパク質 glycan shield に関する論文（米国 Scripps Research Institute との共同研究）は、エルゼビア社の論文指標である Field-Weighted Outputs in Top Citation Percentiles で Top1% であり、多くの科学者の関心を集めている。また、グリコシルスルホニウムイオンの構造、安定性、および反応性を明らかにした論文が Top10% となっている。発展論文 38 報に関しては、複合型シアリル糖鎖タンパク質の化学合成に関する論文 2 報が Top10% であった。

伊藤と 3 名のグループリーダー（武田、梶原、蟹江）は、国内外の様々な学会やシンポジウムなどで招待講演を行っている。本プロジェクト終了後の受賞に関しては、伊藤が有機合成化学協会賞ならびに糖鎖の立体選択的合成と糖タンパク質品質管理機構解明への化学的アプローチに関する研究が高く評価され、アメリカ化学会 *The Claude S. Hudson Award* を受賞した。梶原は国際糖質学会より Roy L. Whistler Award を授与された。また、八須研究員（当時）は東京糖鎖研究会奨励賞を受賞した。本プロジェクトで得られた研究成果は、日経バイオテック、科学新聞、日刊工業新聞、日経産業新聞、京都新聞、QLifePro 医療ニュース等において報道され、社会的にも大きな注目を集めた。

伊藤および梶原が技術顧問を務める株式会社糖鎖工芸研究所は、ヒト型糖鎖製造・糖鎖修

飾を基盤技術として、低価格・高品質のバイオ医薬品の開発を目指している。また、永信薬品工業株式会社(本社：台湾)と新規ソマトスタチン誘導体の共同臨床開発を開始した。本プロジェクトに参加した研究員のうち、9名が公的研究機関で研究を継続し、そのうちの5名が教授に就任しており、本プロジェクトが糖鎖科学研究者の育成にも貢献したことが窺える。

以上、本プロジェクト終了後も参加研究者は研究成果を大きく発展させたことから、以下にも記載の通り、科学的・技術的および社会的・経済的な波及効果が十分に生み出されたものと評価される。

## 2. 研究成果から生み出された科学的・技術的および社会的・経済的な波及効果

### (1) 研究成果の科学的・技術的観点からの貢献

本プロジェクトから生み出された研究成果は、その後、我が国の糖鎖研究を大きく推進する原動力の一つとなった。本プロジェクトを開始した時点の糖鎖に対する科学者の考えは、「糖鎖が担う生命現象を解明する重要性は認識するものの、糖鎖構造の多様性および複雑さゆえに、核酸やタンパク質に比べ情報分子としての理解が大きく遅れをとっている」というものであった。その理由は、核酸やタンパク質のように、単一構造を得ることが技術的に非常に困難なことにあった。伊藤は、化学合成手法を確立し合成した糖鎖を用いることにより、それまで困難とされてきた糖鎖情報の解明を目指し、精力的に研究を展開した。その結果、事後評価において「合成化学を基盤として糖鎖生物学の最先端課題に挑戦する構想はこれまでに無い試みである」という高い評価を受けた。

伊藤は、有機合成化学を基軸とした生物機能解明研究の進展、すなわち、糖鎖化学と糖鎖生物学の学際的な研究を推進する重要性を述べている。こうした観点は、現在、糖質科学分野の研究者の間で広く共有され、関連分野における発展的な展開を見せていることから、日本の糖質関連分野においては、現在、糖鎖化学と糖鎖生物学・糖鎖医学との学際的研究を組織的に進める動きが始まっている。一例として、東海国立大学機構が2020年4月に立ち上げた「糖鎖生命コア研究拠点：Institute for Glyco-core Research (iGCORE)」がある。iGCOREの基本理念は、「個々の糖鎖に着目した生体機能解析を脱して、糖鎖がどのように集合し、その集合体がどのように働くのかを解明する」ことであり、これまで伊藤らが展開してきた本プロジェクトと共通する理念を含んでいる。実際、iGCOREが中核となって設立された糖鎖生命科学連携ネットワーク拠点(J-GlycoNet)において、本プロジェクトのメンバーである武田、蟹江など4名がコラボレイティブフェローとしてその推進に関わっている<sup>1</sup>。

また、文部科学省は2020年9月に、「学術研究の大型プロジェクトの推進に関する基本

---

<sup>1</sup> <https://j-glyconet.jp/>

構想ロードマップの策定「ロードマップ 2020」を策定し、ゲノムプロジェクトに匹敵する大型国家プロジェクトとして「ヒューマングライコムプロジェクト:HGP」の推進を決定した。この HGP 構想を構築する基盤の一つは、まさに本プロジェクトで伊藤らが目指した、糖鎖化学を基盤とした糖鎖生物学の課題解決への挑戦と方向性を同じくするものである。

日本の糖鎖化学は世界的に非常に高い水準にあるが、一方で糖鎖化学合成に取り組む研究者の数が減少していることが指摘されている。本プロジェクトからは、次世代の糖鎖化学を牽引する研究者が多く育っている。教授に就任した 5 人を含め、多数の糖鎖化学研究者を輩出している。このように、本プロジェクトは糖鎖化学研究者の育成の面においても有意義であり、日本の糖鎖化学の優位性を保ちながら、さらなる発展を促すものであり、我が国における基礎科学の強化ならびに応用技術の発展に多大な貢献をしたものと高く評価できる。

## (2) 研究成果の社会的・経済的観点からの貢献

糖鎖構造の異常は、がん、プリオン病、筋ジストロフィー、糖鎖不全症など様々な疾病と深く関連している。また、抗 HIV 活性分子や中和抗体は、アスパラギン結合型糖鎖を認識することが知られている。従って、個々の糖鎖が持つ生物機能を明確化することは、医療分野の発展にとって極めて重要な課題である。本プロジェクトが目指したものは、糖鎖化学を基盤とした糖鎖生物学の課題解決であり、そこで得られた研究成果は、医療の発展に大きく貢献するものである。

本プロジェクトの特筆すべき成果として第一に挙げられるのが、伊藤による均一な構造の糖鎖や糖タンパク質合成による小胞体糖タンパク質品質管理機構の解析およびフォールディング病とされる 2 型糖尿病や骨粗しょう症の糖鎖プロファイルの構築である。第二に、梶原によるエリスロポエチンやインスリンの生物活性・安定性に対する糖鎖の役割の明確化を挙げることができる。これらの成果は、前述のヒューマングライコムプロジェクト (HGP) の方向性と合致するものである。HGP・マスタープランにおいては、個々の糖鎖が持つ生物機能の明確化は「医療、食品に深遠な革新をもたらす」とし、その社会的価値として、「病態の解明、診断・病態予測のためのマーカーの開発、治療法の開発へと繋がる」ことを挙げている。また、「iPS 細胞等の細胞治療、抗体等のバイオ医薬品では、糖鎖が適切な規格化に決定的役割を担い、さらに、バイオ医薬品の活性化に糖鎖は重要となる」と述べられており、今後の HGP における研究の進展は、本プロジェクトでの成果がその基盤の一つとして大きく貢献していくものとする。また、加齢により生じる糖鎖末端シアル酸の構造変化に関わるアンチエイジング研究や、ウイルス表面の糖タンパク質フォールディングに関与する  $\alpha$ -グルコシダーゼ阻害剤の COVID-19 (新型コロナウイルス) 治療薬としての利用など、創薬等へ向けた応用研究が始まっている。

本プロジェクトにより重要性がさらに高まった糖鎖化学は、今後も構造が規定された糖鎖を円滑に供給することで、個々の糖鎖機能の統合的な理解を深め、解明された糖鎖機能を

制御できる新規化合物の合成を通じて、創薬開発に貢献することが期待される。基盤となる均一構造の糖タンパク質糖鎖および糖タンパク質を合成する技術の開発とともに、糖鎖構造を解析する手法として開発された質量分析法を基本とした分析法も、今後の研究展開を支える鍵となると考えられる。すなわち、フェムトモルレベルでの極微量の糖鎖解析を可能とする蛍光検出ナノ LC-MS/MS システムの開発は、これまで不可能であった糖脂質の変換過程の定量的解析を可能としており、未解明なグライコリピドミクスへの未知領域を拓く可能性がある。また、計算科学的手法との併用により、質量分析法に基づく光学異性体の新しい解析技術も開発されており、今後の技術基盤としての展開が期待される。

### (3) その他の特記すべき波及効果

本プロジェクトは、糖鎖を鍵とした有機化学、分析化学、生化学、生物学、医学他の広い科学分野における多くの研究者を相互に結びつける役割を果たしており、次の時代の新しい分野間の融合への種を生み出していると考えられる。特に、細胞生物学や基礎医学など他の領域の研究者の糖鎖研究への参入を可能とし、分野横断的に科学研究の発展をもたらしたことから、新たな領域における科学の進展や新たな展開をもたらした波及効果の高いプロジェクトであったと言える。

また、本プロジェクトでは、世界を先導した糖鎖の合成法の確立と合成により得られた化合物を用いた糖鎖生物学、関連医学分野での成果が蓄積されたが、同時に、糖タンパク質合成手法の進歩により、タンパク質自体および翻訳後修飾タンパク質の化学合成手法への大きな貢献があったと考えられる。

本プロジェクトは、人材育成の面からも特記すべき波及効果が認められる。すなわち、本プロジェクトの実施は、若手や中堅の人材育成を行い、多くの研究者のプロモーション、そして飛躍させることに成功した。糖鎖化学を基盤とした日本発のサイエンス、その世界のリーダーとしての位置を磐石なものとした。

以上により研究成果の発展や活用が認められ、科学的・技術的および社会的・経済的な波及効果が十分に生み出されている。

以上