

「糖鎖機能活用技術開発」
中間評価報告書

平成20年9月

独立行政法人新エネルギー・産業技術総合開発機構
研究評価委員会

平成20年9月

独立行政法人新エネルギー・産業技術総合開発機構
理事長 村田 成二 殿

独立行政法人新エネルギー・産業技術総合開発機構
研究評価委員会 委員長 西村 吉雄

NEDO技術委員・技術委員会等規程第32条の規定に基づき、別添のとおり
評価結果について報告します。

目 次

はじめに	1
分科会委員名簿	2
審議経過	3
評価概要	4
研究評価委員会におけるコメント	7
研究評価委員会委員名簿	8
第1章 評 価	
1. プロジェクト全体に関する評価結果	1-1
1. 1 総論	
1. 2 各論	
2. 個別テーマに関する評価結果	
2. 1 糖鎖の効率的な分画・精製・同定技術の開発	
2. 2 糖鎖の機能解析・検証技術の開発	
2. 3 糖鎖認識プローブの作製技術の開発	
2. 4 糖鎖の大量合成技術の開発	
3. 評点結果	
第2章 評価対象プロジェクト	
1. 事業原簿	2-1
2. 分科会における説明資料	2-2
参考資料1 評価の実施方法	参考資料 1-1

はじめに

独立行政法人新エネルギー・産業技術総合開発機構においては、被評価プロジェクト毎に当該技術の外部の専門家、有識者等によって構成される研究評価分科会を研究評価委員会によって設置し、同分科会にて被評価対象プロジェクトの研究評価を行い、評価報告書案を策定の上、研究評価委員会において確定している。

本書は、「糖鎖機能活用技術開発」の中間評価報告書であり、第16回研究評価委員会において設置された「糖鎖機能活用技術開発」（中間評価）研究評価分科会において評価報告書案を策定し、第18回研究評価委員会（平成20年9月24日）に諮り、確定されたものである。

平成20年9月
独立行政法人新エネルギー・産業技術総合開発機構
研究評価委員会

「糖鎖機能活用技術開発」
中間評価分科会委員名簿

(平成20年7月現在)

	氏名	所属、肩書き
分科 会長	いまい こうぞう 今井 浩三	札幌医科大学 学長
分科 会長 代理	かわさき としすけ 川寄 敏祐	立命館大学 糖鎖工学研究センター センター長
委員	かじはら やすひろ 梶原 康宏	横浜市立大学 大学院国際総合科学研究科 教授
	すぎさき はじめ 杉崎 肇	株式会社エスアールエル 技術開発部 部長
	まなべ としあき 真鍋 俊明	京都大学医学部附属病院 病理診断部 教授 (部長)
	もりもと ちかお 森本 幾夫	東京大学 医科学研究所 先端医療研究センター 免疫病態分野 教授 (副院長)
	もりやま まさみ 森山 雅美	株式会社イムノヘルスインターナショナル 代表取締役

敬称略、五十音順

審議経過

- 第1回 分科会（平成20年7月8日）

- 公開セッション

- 1. 開会、分科会の設置、資料の確認
 - 2. 分科会の公開について
 - 3. 評価の実施方法について
 - 4. 評価報告書の構成について
 - 5. プロジェクトの概要説明

- 非公開セッション

- 6. プロジェクトの詳細説明
 - 7. 全体を通しての質疑
 - 8. 纏め、講評
 - 9. 今後の予定、その他、閉会

- 第18回 研究評価委員会（平成20年9月24日）

評価概要

1. 総論

1) 総合評価

ポストゲノム時代の研究開発目標の一つが糖鎖科学であり、この分野は、世界の中で我が国が優位に立っている。疾患特に癌領域においてタンパク質の糖鎖修飾は生体内で重要な役割を果たしており、糖鎖の構造と機能の体系的な研究および糖鎖抗原の大量生産は発展的な研究であり、実用化を念頭に研究を推進していくことは非常に重要である。わが国を代表する研究者をリーダーとする国内最大規模の糖鎖研究組織で、4つのテーマにおいて、研究目標、研究手段、研究成果の応用についてプランを実に上手く立てて、新規性に富んだ知見や世界トップレベルの研究成果が多く得られている。中間での成果は質的量的に設定目標基準を超え、更なる発展が期待される。ただ、医学・生物学と化学・理工学的アプローチを行う2つのグループの関連性がやや明らかでなく、新しいものや思いがけない発見など相乗的効果を発揮するために、さらに情報交換を頻繁にして、より良いプロジェクトになるよう努力されたい。

2) 今後に対する提言

このまま進めば良いと考えるが、最終目標の実現に向けて、海外での類似テーマの進展調査を含め全体的な、重点課題の再評価・再調整を試みるとともに、有効性の検証部門の強化が必要である。工学面への応用研究は、有用性がやや希薄であるので、糖鎖を1種類でもよいから大量生産できる可能性を示し、有用な工学的研究を、最終年度に向けて幾つか追加し展開していただきたい。産業化を目指すためには、作り上げた技術の機械化、自動化など基礎研究から脱却した技術の改良が必要になる。企業の論理を導入し、精度管理や利益を考えた評価が必要である。また、糖鎖機能の医学的意義づけは重要であり、より強力な分担研究者の参加が望まれる。肝癌と肝硬変を鑑別する糖鎖でよい結果が得られれば、膵癌などの他の難治癌でも同様のアプローチを使え、難治癌の早期診断など大きな貢献につながる。特許については、重要分野は、複数の関連特許で防衛するなどのパテントネットの発想などプロジェクト全体をみた特許戦略が必要である。研究成果を産業応用するために、アカデミアから企業への成果の橋渡しをより強力に推し進めていただきたい。

2. 各論

1) 事業の位置付け・必要性について

糖タンパクから、癌化、免疫不全の解明と予防・治療法の開発へのアプローチはタンパク質構造解析、機能性 RNA とならんで、ポストゲノム時代の重要な位置を占めるものである。欧米諸国に比較し、わが国が先行している分野であり、学術研究から医療面への応用が期待でき、健康安心イノベーションプログラムの目標達成にも資する可能性が高い。公共性も高く、産業化につながる可能性も期待できる。糖鎖機能の研究が実際

の医療に貢献するためには、産学の協力や、個々の研究者が一つの戦略的研究集団を形成することが不可欠であり、NEDOの関与が必要である。

予算は有効に使われ、内外の技術開発動向、国際競争力、市場動向、政策動向の調査は適切に行われている。また、社会に還元できる有用な応用研究をできる限り追加し、工学的な応用面が強化されることにより、多くの国民にも有用な方法として期待できるよう、医療、工学双方の研究開発の出口のバランスをとることが必要である。

2) 研究開発マネジメントについて

病気の診断等に糖鎖を利用する研究として、内外の技術及び市場動向等を見据えた戦略的な目標と研究実施計画が適切に立案され、各要素技術など順当に確立されている。全体を統括する指導力、判断力に優れたプロジェクトリーダーが選任され、産総研および東大に設置された集中研究サイトを、プロジェクトリーダーが研究開発を直接に統括管理する方法は合理的であり、ほぼ満足のゆくマネジメントが行われている。今後、一層出口を意識する段階となるので、全体評価システム・組織の構築や開発チーム間の連携を進め、臨床でのニーズをよりの確に把握できる目利きの配置が必要である。また、糖鎖の専門家以外の医学生物学の専門家もプロジェクトにとり込み、より多様性をもたせるべきである。どの糖鎖を大量生産すれば、どのような有用な応用研究が実施可能か医学的・生物学的見地を加味して考慮し、新規な応用事業も期待したい。

3) 研究開発成果について

研究開発成果は、全体的に中間目標値をクリアしている。新たな技術領域を開拓して、幾つかの成果は世界初あるいは世界最高水準であり、投入された予算に見合った成果が得られている。最終目標を達成できる見込みはあるが、課題とその解決の道筋を明確にするなどの改善も必要である。新しい技術開発がなされており、レクチンマイクロアレイ法はテーラーメイド治療に利用できる可能性及び汎用性があるので評価できる。知的財産権については、適切に行われているが、的確に確保するためには、企業と連携するなどして、よい成果はできる限り国際出願に移行することを期待する。論文の発表は、研究内容を踏まえ適切に行われているが、今後、一般に向けて広く情報発信をすることが求められる。

4) 実用化の見通しについて

難病の原因となる糖鎖異常の解明、病気の診断への糖鎖利用などは公共性があり、単クローン抗体、レクチンなどの利用して有用な癌抗原が1つでも見出せれば、医療現場で広範な利用が期待できる。本研究開発は関連分野への技術的、経済的・社会的波及効果を期待でき、プロジェクトの実施自体が当該分野の研究開発や人材育成等を促進するなどの波及効果を生じている。研究成果の産業への応用の観点からは、商品として成り立つかを検証し、柱となる応用例を示して、企業のより積極的な関与が必要である。ま

た、糖鎖の人工合成による社会への提供に関しては、わが国の高い糖鎖合成技術にも関わらず、海外に水をあけられており、早急な対策が望まれる。医療や応用研究に使う場合、大量の生産が必要であり、現在、研究室で確立された方法を大量生産に適した方法に改良する工学的工夫が進められている。本プロジェクトの出口としてこれらの点を再度検証し、より実用性のある応用研究を追加していくことが必要である。

研究評価委員会におけるコメント

第18回研究評価委員会（平成20年9月24日開催）に諮り、了承された。研究評価委員からのコメントは以下の通り。

- 基本計画に具体的な数値目標が記されていることは大変良いが、より分かり易くするため、ヒト型糖鎖の合成に係る時間単位などを付け加えて頂きたい。
- 一部の企業だけでなく、公的研究機関を通じて国内企業に行き渡らせるなどして、産業界全体に糖鎖機能技術を広め、国内全体のレペルアップにつながるようにして頂きたい。

研究評価委員会
委員名簿（敬称略、五十音順）

職 位	氏 名	所 属、肩 書 き
委員長	西村 吉雄	国立大学法人東京工業大学 監事
委 員	伊東 弘一	早稲田大学 理工学術院総合研究所 客員教授（専任）
委 員	稲葉 陽二	日本大学 法学部 教授
委 員	大西 優	株式会社カネカ 顧問
委 員	尾形 仁士	三菱電機エンジニアリング株式会社 取締役社長
委 員	小林 直人	独立行政法人産業技術総合研究所 理事
委 員	小柳 光正	国立大学法人東北大学大学院 工学研究科バイオロボティクス専攻 教授
委 員	佐久間一郎	国立大学法人東京大学大学院 工学系研究科精密機械工学 精密機械工学専攻 教授
委 員	菅野 純夫	国立大学法人東京大学大学院 新領域創成科学研究科 メディカルゲノム専攻 教授
委 員	富田 房男	放送大学 北海道学習センター 所長
委 員	架谷 昌信	愛知工業大学 工学部機械学科 教授・総合技術研究所所長
委 員	平澤 洽	東京大学名誉教授
委 員	吉原 一紘	アルバック・ファイ株式会社 技術開発部 理事

第 1 章 評価

この章では、分科会の総意である評価結果を枠内に掲載している。なお、枠の下の○、●、・が付された箇条書きは、評価委員のコメントを原文のまま、参考として掲載したものである。

1. プロジェクト全体に関する評価結果

1. 1 総論

1) 総合評価

ポストゲノム時代の研究開発目標の一つが糖鎖科学であり、この分野は、世界の中で我が国が優位に立っている。疾患特に癌領域においてタンパク質の糖鎖修飾は生体内で重要な役割を果たしており、糖鎖の構造と機能の体系的な研究および糖鎖抗原の大量生産は発展的な研究であり、実用化を念頭に研究を推進していくことは非常に重要である。わが国を代表する研究者をリーダーとする国内最大規模の糖鎖研究組織で、4つのテーマにおいて、研究目標、研究手段、研究成果の応用についてプランを実に上手く立てて、新規性に富んだ知見や世界トップレベルの研究成果が多く得られている。中間での成果は質的量的に設定目標基準を超え、更なる発展が期待される。ただ、医学・生物学と化学・理工学的アプローチを行う2つのグループの関連性がやや明らかでなく、新しいものや思いがけない発見など相乗的効果を発揮するために、さらに情報交換を頻繁にして、より良いプロジェクトになるよう努力されたい。

<肯定的意見>

- ポストゲノム時代の研究開発目標の一つが糖鎖科学である。この分野は、世界の中で我が国が優位に立っているところであり、すでに多くの基礎的研究の成果が集められている。今後この成果を応用する段階にあるといえる。その意味で本プロジェクトは重要な役割を果たすものと言える。いずれのグループも、研究目標、研究手段、研究成果を応用できる分野をよく考え、研究のプランを実に上手く立てて研究している。それぞれの研究班も2年強の年月で立派な成果を上げたと言え、更なる発展が期待される。
- 糖鎖技術に関しては世界的にみても非常に進んでいる領域の一つであり、疾患特に癌領域において蛋白質の糖鎖修飾は生体において重要な役割を果たしており、特に実用化を念頭に研究を推進していくことは非常に重要である。
- 新規性に富んだ知見が多く得られており、全体として高く評価できる。
- 本プロジェクトは、一人は糖鎖生物学領域で、もう一人は糖鎖合成化学領域でわが国を代表する研究成果をあげてきた二人のプロジェクトリーダーを指導者とするわが国最大規模の糖鎖研究組織である。これまで、(1) 糖鎖の大量合成技術の開発、(2) 糖鎖の効率的な分画・精製・同定技術の開発、(3) 糖鎖の機能解析・検証技術の開発、(4) 糖鎖認識プローブの作製技術の開発、の4つの課題においていずれの面についても、従来の実績・経験をもとに、力強く新たな展開を示し、世界におけるわが国糖鎖研究の優位性を揺るぎないものとしている。
- 糖鎖を利用した病気の診断法、および糖鎖の機能解明のための様々な基礎研究、応用研究が展開されている。精力的にプロジェクトが実施され、世界トップレベルの研究成果が見出されはじめている。今後更にレベルアップした成果が、多数

見出されることが期待できる。

- プロジェクトの目標は、四つの研究項目の設定という質的側面から、および各研究項目での数地目標という量的側面から設定されている。それらの中間目標から判断する限りにおいて、中間成果は質的量的に設定目標基準を超えている。新規の基盤的解析技術(レクチンアレイ、微量質量分析法、他)の開発と実際試料への解析応用の成果実績、そして糖鎖の大量合成に目処をつけたことは特筆すべき成果である。糖鎖関連遺伝子ノックアウトマウスの作製とそれによる糖鎖機能解析については、長期間を要するものであり、拙速な成果期待は避けるべきである。ノックアウトマウスを用いた抗体作製に期待したい。
- 糖鎖の構造と機能は世界中で研究、開発、応用が行われている。特に腫瘍細胞表面抗原についてはすい臓がんマーカーのCA 19-9以来たくさんの糖鎖に対する抗体の作製が試みられている。その体系的な研究および糖鎖抗原の大量生産は発展的な研究でありプロジェクトチーム、産学協同研究の研究として優れたものである。ヒトのゲノムの全構造が解析されタンパク質をつなぐ糖鎖の機能は生命の本質に大きくかかわっていることは明らかである。小さなテーマが多くあるようにも思われるが探索的段階を含むわけであるから次の飛躍のための優れた研究成果であると思われる。特に糖鎖を含むタンパク質(IgA)などの位相や感染体の成立機序、排除に関与する糖鎖を解析することはヒトの免疫(自己と非自己)の大きな目的課題を明らかにする上で重要である。特定の糖鎖の精製大量製造は発展的技術でありいろんな可能性を含む。毒素除去や検出キットが身近ではあるが、もっと医療・医療材へ応用がある。世界と競争できる研究および開発と考える。

<問題点・改善すべき点>

- 2つのプロジェクトの関連性が明らかでない。さらに情報交換を頻繁にして、より良いプロジェクトになるよう努力されたい。
- 本プロジェクトでは、一方は、医療面へ、他方は工学面への応用研究が期待できる。医療面への応用はわかりやすいが、工学面への応用は、市場性などを考慮すると有用性がやや希薄な感じがする。細胞を用いて、誰でも糖鎖が調製できるようになることは、非常に有用なことである。本プロジェクトでは、その糖鎖を1種類でもよいのでグラムスケール以上大量生産できる可能性まで示し、有用な工学的研究を、最終年度に向けて幾つか追加し展開していただきたい。
- 成松グループと畑中グループの研究課題に大きな重複はみられないものの、前者が医学・生物学、後者が化学・理工学的フィロソフィーにより、それぞれ独立的に研究開発を続けている。実験室資源や人的資源を相互に利用できればより効率的である。国際競争のために、チームジャパンの協力体制をとるべきである。
- 後、2年半では、今まで続けてきた基礎研究を遣り上げることと、産業化に結びつくような分野はどこで、どのようにすればよいかをもっと明確にしてほしい。

- 中間点をすぎ、自由に研究の展開を図った段階より、最終研究開発目標の達成を目指す段階に入ったことを念頭に今後の一層の展開を図っていただきたい。
- 糖鎖の合成や機能解析の技術的な点については問題ないと思われるが、実用化に関しての医学的な側面について一部知識が乏しいように思われ、この面での分担研究者を含めての改善が望まれる。
- 大きなテーマの大きなグループが共存するのは難しいと思うが、もう少し協調有機的に共同研究をすることで新しいものや思いがけない発見が見られると思う。知的財産の維持や応用を企業のみではなく、予算に予め取り入れてもよいと思う。それぞれの予算配分も公にしたうえで、研究、開発、事業化までの計画を考慮することが必要だと思う。

<その他の意見>

- 二つのプロジェクトの協力による、相乗的効果ができればさらに高い評価を得るものと思う。
- 日本の糖鎖の研究レベルは、他国のレベルを超えるものという理解が正しいのか、またはそうではないのかを、冷静に分析評価する時期にきていると思う。諸外国と比較した場合に、強み弱みは絶対に存在する。糖鎖科学の研究において他国を超えているというステレオタイプな見方に固執することは、早晩、足もとをすくわれる。鍵となる観点は、科学面と産業利用面の強み弱みは、時として異なることということである。
- テーマのすべてを理解するには発表時間が短いように思います。

2) 今後に対する提言

このまま進めば良いと考えるが、最終目標の実現に向けて、海外での類似テーマの進展調査を含め全体的な、重点課題の再評価・再調整を試みるとともに、有効性の検証部門の強化が必要である。工学面への応用研究は、有用性がやや希薄であるので、糖鎖を1種類でもよいから大量生産できる可能性を示し、有用な工学的研究を、最終年度に向けて幾つか追加し展開していただきたい。産業化を目指すためには、作り上げた技術の機械化、自動化など基礎研究から脱却した技術の改良が必要になる。企業の論理を導入し、精度管理や利益を考えた評価が必要である。また、糖鎖機能の医学的意義づけは重要であり、より強力な分担研究者の参加が望まれる。肝癌と肝硬変を鑑別する糖鎖でよい結果が得られれば、膵癌などの他の難治癌でも同様のアプローチを使え、難治癌の早期診断など大きな貢献につながる。特許については、重要分野は、複数の関連特許で防衛するなどのパテントネットの発想などプロジェクト全体をみた特許戦略が必要である。研究成果を産業応用するために、アカデミアから企業への成果の橋渡しをより強力に推し進めていただきたい。

<今後に対する提言>

- ・このまま進めば良い。肝癌と肝硬変を鑑別する糖鎖を見出すのは簡単でないと思われるが、この方法でよい結果が得られれば、他の難治癌、例えば膵癌でも同様のアプローチを使え、結果として難治癌の早期診断など大きな貢献につながる。
- ・二つのプロジェクトはそれぞれの数値目標を含む最終目標を設定している。その実現に向けて、一度、全体的な、重点課題の再評価・再調整を試みてはどうか。また、これからは有効性の検証部門の強化が必要になると考えられるが、その為には何か新しい措置が必要かどうかを検討してみるのも一案であろう。
- ・産業化に結びつくような研究を行うことが求められると思うが、そのためには、作り上げた技術の機械化、自動化が必要になると思うし、検出すべき物質を増量してからの定性、定量のみならず微量定量化、高感度検出、短時間処理の方法が必要となる。基礎研究から脱却した技術の改良も必要になると思う。
- ・(1)にも述べたように実用化に関しては糖鎖機能の医学的意義づけは重要で、この点についての成果は少し乏しいようで、より強力な分担研究者の参加が望まれる。更にプロジェクトが総花的であり、もう少ししぼり込んだ方がよいのではと考えられる。
- ・20種類のヒト型糖鎖をグラムスケールで調製するという課題をあげ、既に2.7KgのHL-60細胞を用いて、46mgのLeX糖鎖を調製している。細胞培養の規模の拡大に予算をかければ、糖鎖のグラムスケール合成が実施できると思われる。しかし、今後大量調製しようとする糖鎖の種類によっては、必要となる予算、条件も変ると思われる。数を揃えるより、具体的な応用研究に必要な糖鎖を、グラムスケール以上合成できるようになることも必要である。1種類でもよいので、

有用な応用研究に必要な糖鎖をグラム以上、可能であれば 20g 以上調製できる目処をつけていただきたい。また、受託等の化学合成で調製できる糖鎖の大量生産に予算をかけるより、現在までに、細胞から単離できた糖鎖の正確な構造解析と、今後、多くの研究者、特に生化学者などが容易に追試できる合成法として本手法を確立していただきたい。

- 今回の糖鎖プロジェクトの予算規模は、5年間で50数億円規模である。産総研と東大を中心にして、50近くの施設が参加しているため、研究費が均等分割されていけば、施設あたりの額はほとんど実効のない小額なものとなる。研究費は分散的、散漫な配分がされていないと信じている。②出願特許について、経済価値を冷静に評価すべきである。出願特許を総じてみれば、分野ごとに単発的である。国内出願と国際出願の使い分けも含めて出願ポリシーがよくわからない。重要分野は、複数の関連特許で防衛するなどの”パテントネット”の発想が必要である。プロジェクト全体をみた特許戦略、初めに”特許ありき”の考え方も必要である。③特許技術をもとにした新規製品やサービスの開発と商業展開そして特許の権利の行使については、企業の関与なしには考えられない。糖鎖プロジェクトは、産総研およびアカデミアを中心に進められている。研究成果を産業応用できるように、アカデミアから企業への成果の橋渡しをNEDOや経産省は真剣に考えるべきである。産業応用を具体化するために、新たなNEDOプロジェクト(糖鎖産業化プロジェクト)を付加的に立ち上げるべきである。
- 海外での同じまたは類似テーマの進展を調査して研究のスピードや規模を考慮すべきだと思います。競争相手は数多いと思います。協賛参画企業の方々のご意見も考慮した検討が必要です。動物愛護問題からハイブリドーマのマウス培養やSCID/huマウスの使用がうるさくなっている。またウシ血清(プリオン)使用や個人情報ヒトのサンプルの使用などは早急に検討することが必要である。無血清培地や酵母、培養細胞系を使用しているが規格を見直すことも必要である。

<その他の意見>

- 産業化を目指すためには、企業の論理を導入し、精度管理や利益を考えた評価が必要ではないか。そのためには研究グループを増やす必要があるように思う。また、研究を促進させるためには、研究者への支援として、研究の進歩に対する調査(文献検索や利用可能な技術の調査など)や市場調査、特許申請のために手続き支援と申請費の貸与などのサポートチームを作る必要もあると考える。
- がんとアレルギーはおそらく同じ様なメカニズムで生体環境、遺伝子に関与している。アレルギーと糖鎖の解析も行えないだろうか?興味深いものがある。

1. 2 各 論

1) 事業の位置付け・必要性について

糖タンパクから、癌化、免疫不全の解明と予防・治療法の開発へのアプローチはタンパク質構造解析、機能性 RNA とならんで、ポストゲノム時代の重要な位置を占めるものである。欧米諸国に比較し、わが国が先行している分野であり、学術研究から医療面への応用が期待でき、健康安心イノベーションプログラムの目標達成にも資する可能性が高い。公共性も高く、産業化につながる可能性も期待できる。糖鎖機能の研究が実際の医療に貢献するためには、産学の協力や、個々の研究者が一つの戦略的研究集団を形成することが不可欠であり、NEDO の関与が必要である。

予算は有効に使われ、内外の技術開発動向、国際競争力、市場動向、政策動向の調査は適切に行われている。また、社会に還元できる有用な応用研究をできる限り追加し、工学的な応用面が強化されることにより、多くの国民にも有用な方法として期待できるよう、医療、工学双方の研究開発の出口のバランスをとることが必要である。

<肯定的意見>

- 欧米諸国に比較し、わが国が先行している分野であり、健康安心イノベーションプログラムの目標達成にも資する可能性が高い。産業化につながる可能性も期待できる。
- NEDO の事業としての妥当性及び事業目的の妥当性などは非常に高いものであり、積極的に本事業を推進して行くべきと考える。
- (1) NEDO の事業としての妥当性：わが国の研究はともすれば個人的展開を好み、組織的な運営を苦手としているように思うが、今回、NEDO が十分な予算と国家プロジェクトとして最終目標を明確に示すことにより、個々の研究者の単なる集合体ではなく、一つの戦略的研究集団を形成することに成功している。基本的な方法論が確立した分野においては大変有効な研究開発体制であることを証明している。(2) 事業目的の妥当性：健康安心イノベーションプログラムのなかに、タンパク質構造解析、機能性 RNA とならんで糖鎖機能を取り上げられたことは、ポストゲノム科学における糖鎖研究の重要性が認識されている世界の現状およびわが国糖鎖研究の国際的優位性を考えると、当然のこととはいえ大変有意義なことである。
- 早期診断が困難な癌細胞の検出、病気と糖鎖構造の関係を調べるなど、国民の健康を維持するための研究として大変評価できる。従来 of 医療の現場では、糖鎖構造の変異を病気の原因に関連づけるだけの根拠が弱かった。本糖鎖プロジェクトは、難病の原因解明などへの貢献が期待でき、公共性も高い研究であるといえる。学術研究から医療面への応用が期待できるプロジェクトで、早期診断が可能になれば、医療費の削減にもつながる。日本は、他国に比べ糖転移酵素の特許も数多

く取得している。糖鎖異常と病気の関係が明確化されていくと、糖鎖を合成する酵素の遺伝子を利用した治療法も他国に先駆けて確立できる可能もある。これらの点からも NEDO の事業としてさらに加速する必要がある。

- 糖タンパクは細胞の機能、細胞間の連絡に大きく関与している。その変化は癌化、免疫機構の賦活化や不活化、炎症反応の程度を決定する因子となり得る。これらのいずれもが医学が進歩してもなおかつ不明なところが多い分野で、その成因の解明と予防、治療法の開発が待たれているところであり、糖タンパクからのアプローチがポスト ゲノム時代の重要な位置を占めるものと考えられる。我が国は早い時期から、この分野の研究を進めており、世界に於いてリーダー的役割を果たしてきた。糖鎖関連の遺伝子発見の半分以上が日本人の手によるものであり、特許件数も世界の 30% を占める。これらの基盤を元にしてこの分野を推進させることは一つの使命でもあると思うし、これらの研究から派生してくる技術の成果を用いたものを企業化していくことは日本の産業の発展にも国民の健康にも資するものと考えられる。従ってこの事業目的は妥当であり、重要なものであると考える。この分野の研究を推進し、実際の医療に貢献していくためには産学の協力が不可欠である。しかるに、両者の考え方には根本的な差があり、営利を目的とする企業には他社との競合、自社の利益追求の命題もある。この間を繋ぐのが官の役目とも言え、NEDO が関与する意義がある。
- 糖鎖の構造と機能とがんの関係は分かりやすい点が評価される。事業化については関連企業が担当しているため評価は明確である。予算は少ないなりに有効に使われていると思う。内外の技術開発動向、国際競争力の状況、市場動向、政策動向の調査は適切に行われている。

<問題点・改善すべき点>

- このプロジェクトにおける最終目標の意味は、通常のアカデミック研究のそれとは多少異なっていると認識している。すなわち、最終目的の達成度の評価は自己満足的な評価に偏ることなく、社会からの客観的評価によることが大切であると考えられる。このような観点を念頭において今後の事業を進めていただきたい。
- 2つの研究チームが、このプロジェクトに参加しているが、双方が協力して進めるプロジェクトとしての位置付けが希薄に感じる。一方が医療、他方は工学という点で差別化し、プロジェクトを進めるのであれば、社会に還元できる有用な応用研究をできる限り追加し、工学的な応用面が強化されることを望む。多くの国民にも有用な方法として期待できるよう双方のプロジェクトの出口のバランスをとることが必要であると感じる。
- 我が国における研究の問題点は研究者人口が少ない、研究費が少ない、企業の参加が少ないこと、である。国策として研究者人口の増大を図る必要がある。そのためには企業がもっと研究分野に参加・協力したり、出資する必要もある。
- 例えばこの事業の成果として、特許を最低 30 申請するとかいうことがあったが、

特許の数よりもその特許の quality 及びその特許に基づいて事業化、実用化ができたかということが最も重要で数よりも質である。

- 今後の早期診断を考えると、PET, CT などの医療機器を活用した領域に早く着手する必要がある。
- 糖鎖の構造と機能とがんの関係は分かりやすい点が評価されるがテーマが大きすぎる部分もある。事業化については企業が担当しているため評価は明確であるが、効率化のため短い期間で事業化する傾向がある。この点まで詳細に計画する必要があるかもしれない。知的財産についてはいずれも申請はしているが審査請求後の事業化、予算化は行われていない。早急に対応すべしと考えている。世界競争についての報告はないが学会のみならず各国の企業やベンチャー企業とある程度の情報交換をすべしと考える。共同研究についてはグループ内のみでグループ間では情報交換がなされていない。これは大変重要なことなので、早期に PL 同士で打ち合わせのべきと考える。

<その他の意見>

- ・四つの課題はいずれも妥当かつ重要であるが、このうち、(1) 糖鎖の大量合成技術の開発、および (4) 糖鎖認識プローブの作製技術の開発、の二つの課題が直接的な社会貢献と言う意味で、より判り易い評価対象として捉えられ易いことに留意する必要がある。
- ・事業原簿の記述からは、今回の糖鎖プロジェクトの位置付けは以下にあると解釈できる。すなわち、糖鎖関連技術という公共的財産が、はたして産業技術として成立するかを実用面から実証すること。しかし、配布説明されたプロジェクト概要資料には、未だシーズ探索または基礎研究にあると位置付けられている。また、実際のプロジェクトは中間段階において、探索的、研究的な内容である。とくに、糖蛋白質(腫瘍)バイオマーカー開発を目標とする成松 PL プロジェクトにその印象が強い。産業技術の実証研究開発という面からは、本プロジェクトの研究項目の設定に疑問が残る。
- ・企業の関与に関しては、特許や産業化の問題があるため、企業同士の話し合いが乏しいのが現状であるが、その点を国の指導で、解除、支援していく必要があるのではないか。
- ・アメリカの動向ではテーマで共通した腫瘍マーカーがあったようなので世界競争を考えるべきと思う。研究成果の応用は、感染症にたいしてもう少し進路変更を含み検討する部分もある。

2) 研究開発マネジメントについて

病気の診断等に糖鎖を利用する研究として、内外の技術及び市場動向等を見据えた戦略的な目標と研究実施計画が適切に立案され、各要素技術など順当に確立されている。全体を統括する指導力、判断力に優れたプロジェクトリーダーが選任され、産総研および東大に設置された集中研究サイトを、プロジェクトリーダーが研究開発を直接に統括管理する方法は合理的であり、ほぼ満足のゆくマネジメントが行われている。今後、一層出口を意識する段階となるので、全体評価システム・組織の構築や開発チーム間の連携を進め、臨床でのニーズをよりの確に把握できる目利きの配置が必要である。また、糖鎖の専門家以外の医学生物学の専門家もプロジェクトにとり込み、より多様性をもたせるべきである。どの糖鎖を大量生産すれば、どのような有用な応用研究が実施可能か医学的・生物学的見地を加味して考慮し、新規な応用事業も期待したい。

<肯定的意見>

- 産総研および東大に集中研究サイトを設置し、各プロジェクトリーダーが研究開発を直接に統括管理する方法は合理的である。
- スピード感のある計画が重要であるが、その点は評価できる。
- 戦略的研究集団としてこれまでの技術蓄積を有効に利用して優れた実績を残しつつあり、プロジェクトリーダーのリーダーシップのもとに(1)・(3)のすべての項目についてはほぼ満足のゆくマネジメントが行われている。情勢変化の対応については別に記す。
- 病気の診断等に糖鎖を利用する研究として、必要な目標と研究実施計画が適切にあげられている。各要素技術など順当に確立され、またその技術を支える各研究チームが効率よく成果をだしている。現状では、ヒト型糖鎖は少量しか得ることができないが、病気の診断という観点では、最低限必要な量は得られているようである。実用化へのイメージが明確である。
- 両グループとも、プロジェクトリーダーの指導力、方針決定の判断力がすばらしいと感じた。内外の技術動向を見据えて、きちんとした戦略を立てている。特に機能解析グループでは、標的とする、つまり将来対象とすべき疾患についても近時目標、将来目標を定め実に論理的に進めている。研究グループの大きさ、協力班の数からすれば、2年間の成果としては十分と考えられる。
- 研究開発目標、開発計画、開発実施の事業体制など、ほぼ妥当といえよう。情報変化の対応については現時点では評価不能である。
- 内外の技術動向、市場動向等を踏まえて、戦略的な目標は知りえる限り行われている。目標達成度を測定・判断するための適切な指標として研究報告が行われた。内容はいずれも進捗が明確にされている。技術蓄積を、実用化の観点から絞り込んだうえである程度の活用が図られている。研究管理法人を経由する場合、研究管理法人が真に必要な役割を担っているか。全体を統括するプロジェクトリーダー

一が選任され、それぞれの研究を十分に活躍できる環境が整備されている。組織上は実用化イメージに基づき、成果の受け取り手（活用・実用化の想定者）に対して、成果を普及し関与を求める体制を整えている。

<問題点・改善すべき点>

- 研究開発チーム間の連携を進める、チーム内に臨床でのニーズをよりの確に把握できる『目利き』を配置することが必要と考える。
- (4)情勢変化への対応等と関連して：中間点を過ぎ、一層出口を意識する段階となるので、一度事業体制を再点検してみてもどうか。例えば、課題（4）糖鎖認識プローブの作製技術の開発、においては、臨床サンプルを用いた成績に対する評価（バリデーション）が重要な問題となり、このための評価システム・組織の構築が必要であると考え。そのようなシステムが形成できれば、わが国の糖鎖認識プローブの研究者に広く参加を呼びかけ、全国レベルでのプローブ評価を実施してみるのも面白い。
- 細胞を用いて糖鎖を作り、それを dendrimer や polymer に付加しカラムを作り毒素中和などをあげているが、国内、さらにはワールドワイドに向けてこの成果を実施するには、糖鎖の大量調製がグラムスケールでも足りないように思う。糖鎖の得られる種類、量と応用する事業規模の関係のバランスがとれていないので、最終的に実施可能な事業に繋がるのかどうか判断できない。また、毒素中和などは抗体を用いても可能と思われるので、中和カラムは、コスト面、実用性を考慮し、現状の治療方法との差別化も必要である。糖鎖が細胞を用いて得られはじめてるので、どの糖鎖を大量生産すれば、どのような有用な応用研究が実施可能かを考慮し、新規な応用事業も期待したい。
- 世界の動向、対象とすべき疾患については、常に幅広くサーチしておく必要があるし、それに対する研究グループ、支援グループを追加形成することが望ましいと考える。研究者には研究に専念して貰い、他の雑事はそれ専門の者を配置する体制はとれないものであろうか。
- 共同研究実施委託先として糖鎖の専門家のみならず、それ以外の医学生物学の専門家もとり込み、より多様性をもたせるべきである。その方が研究をより活性化でき、そのことはすなわちよい研究成果を得ることに繋がる。
- 具体的かつ明確な開発目標を可能な限り定量的に設定している研究施設もあるが、共通部分での評価のモノサシの設定は難しいと考える。目標達成に必要な要素技術を部分的に取り上げているが、検出方法や精製以外は検討されるべきと考える。目標達成のために妥当なスケジュール、予算（各個別研究テーマ毎の配分を含む）について追加のデータにより知りえたが中心的研究施設に偏りがあつた。研究開発フローにおける要素技術間の関係、順序は適切な部分とかなり独立している部分がありそれらは乖離しているように感じた。各自適切な研究開発チーム構成での実施体制になっているが、統一されていない部分が多い。業界横並び体

制に陥ることなく、真に技術力と事業化能力を有する企業を実施者として選定しているが、現在はその活動の結び付きは判断できない。研究管理法人を経由する場合、研究管理法人が必要な役割を担っている確証は得られなかった。目標達成及び効率的実施のための実施者間の連携が十分に行われる体制となっていない。独善的ではないが、進捗状況を常に把握し社会・経済の情勢の変化及び政策・技術動向に機敏かつ適切に対応している報告は少なかった。計画見直しの方針は一貫しているが、中途半端な計画見直しが研究方針の揺らぎを検出して計画見直しを適切に実施していくべきだ。

<その他の意見>

- ・ プロジェクトの実施体制図をみる限り、全体では 50 近くの施設が研究に協力している。定期的な研究会や分科会の開催により、全体の研究開発の進捗は管理されていると思われる。多くの施設の研究開発の管理は非常に難しいものである。各施設の研究進捗をリアルタイムで情報交換する方法のひとつとして、プロジェクト内でウェブページやメーリングリストの利用は行っているのだろうか。新しい開発進捗管理の方法として、IT の利用はもっと注目されてもよいと思う。
- ・ 情勢の変化への対応に関しては、別チームを作っても良いと思う。その中には、文献検索を行ったり、新しい技術を幅広く調べ上げ、それを研究者に分かり易く紹介するようなシステムがあっても良いのではないか。
- ・ 優れた研究陣であり研究成果は素晴らしいが事業への発展に対して各参画企業からの意見をもう少し知りたかった。

3) 研究開発成果について

研究開発成果は、全体的に中間目標値をクリアしている。新たな技術領域を開拓して、幾つかの成果は世界初あるいは世界最高水準であり、投入された予算に見合った成果が得られている。最終目標を達成できる見込みはあるが、課題とその解決の道筋を明確にするなどの改善も必要である。新しい技術開発がなされており、レクチンマイクロアレイ法はテーラーメイド治療に利用できる可能性及び汎用性があるので評価できる。知的財産権については、適切に行われているが、的確に確保するためには、企業と連携するなどして、よい成果はできる限り国際出願に移行することを期待する。論文の発表は、研究内容を踏まえ適切に行われているが、今後、一般に向けて広く情報発信をすることが求められる。

<肯定的意見>

- 達成度は高く、投入された予算に見合った成果が得られている。最終目標を達成できる見込みはあるが、改善も必要と思われる。
- 成果は目標値をクリアしていると思う。ただ、その正否はこれからの検証によって明らかにされなければならない。創薬には今のところ繋がっていないが、新しい技術開発がなされている。レクチンマイクロアレイ法はテーラーメイド治療に利用できる道を開くもので、汎用性もある。レクチンマイクロアレイやノックアウトマウスの作製などは、すぐに市場の創造へとつながると考える。2年間の研究成果として、特許数がそれぞれ14件、論文数が36編と86編は多いと思う。
- 中間目標の達成度、成果の意義、知的財産権等の取得、成果の普及、成果の最終目標の達成の可能性など、現時点でおおむね妥当と思われる。
- 1. 中間目標の達成度：一部を除きクリアしている。
 - 2. 成果の意義：新たな技術領域を開拓しており、成果は、世界初あるいは世界最高水準である。
 - 3. 知的財産権等の取得及び標準化の取組：適切に行われている。
 - 4. 成果の普及：これまでに査読付き論文が122件報告されており、活発に行われている。
 - 5. 成果の最終目標の達成可能性：全体的には可能性は高い。
- 全体として中間目標を達成している。幾つかの成果は、世界最高水準である。
- 四つの研究項目の設定という質的側面から、および各研究項目での数地目標という量的側面から設定されている。中間目標から判断する限りにおいて、成果は質的量的に設定目標基準を超えている。
- 高い世界レベルの研究 多目的の探索研究 競争的研究
 - (1)中間目標の達成度：成果は目標値をクリアしているが、進展へのヒントが少ないように思う。全体としての目標達成は平均すると65－70%であると思う。
 - (2)成果の意義：成果は、世界初あるいは世界最高水準である部分もあるが、実

際の比較を報告してほしい。さらに新たな技術領域を開拓することが期待できる。投入された予算に見合った成果が得られていると思う。

(3)成果の普及：論文の発表は、研究内容を踏まえ適切に行われているが、もう少し必要かもしれない。

(4)成果の最終目標の達成可能性：最終目標を達成できる見込みはあると思う。最終目標に向け、課題とその解決の道筋が明確に示され、かつ妥当なものとなる。

<問題点・改善すべき点>

- 成果は市場の拡大或いは市場の創造につながることを期待されるが、知的財産権を的確に確保する必要がある。
- これまでの外国特許出願が産総研担当プロジェクトからの1件だけで少ないが、今後増加が予想される。糖鎖の大量合成技術の開発における数的および量的な最終目標の達成には一層の努力が必要ではないか。
- 目標設定が、ハイレベルであり、また糖質研究の広い範囲を網羅している。今後、これら全ての課題は達成できるものとできないものがでてくるように感じる。全ての目標を達成するために予算を浅く広く使用するより、次のプロジェクトにも利用できるもの、国民に早急に還元すべきもの、世界最高水準のテーマなど研究テーマを絞って予算を使用していく方がよいと感じる。予算が足りないテーマについては、予算配分を再考する必要があると思う。特許に関しては、国際出願を考慮し、企業と連携するなどして、よい成果はできる限り国際出願に移行することを期待したい。最終目標について、医療面への応用はわかりやすいが、工学面への応用がどれだけの市場性があるか明確でないので、これから得られる成果を考慮し、国内外に有用な応用研究を追加していただきたい。
- 海外への特許申請が少ないのは、日本での申請と海外への申請が異なることにもよることも原因であろう。特許申請等に関しては、これらの研究者の仕事から切り離して考える方がよい。すでに述べたように、これらの仕事を手伝うサポートチームの仕事の一部として立ち上げた方がより効率が上がると思う。
- 現時点では特に成果の意義については評価が難しいが、市場の拡大、市場の創造につながるものはそれほど多くないと思われ、今一度の実用化への努力が望まれる。
- 次の段階の成果により市場の拡大或いは市場の創造につながることを期待できる。成果は汎用性がまだ不明であり、他の競合技術と比較して優位性があるかも調査不足である。特に知的財産権等の取得及び標準化の取組について特許や意匠登録出願、営業機密の管理等は事業戦略、または実用において計画に沿って国内外に適切に行われていない。海外は全く不足である。成果の受け取り手（ユーザー、活用・実用化の想定者等）に対して、適切に成果を普及しまたは普及の見通しを立てていない部分が多い。また一般に向けて広く情報発信をしていない状況である。構造と機能と糖鎖の大量培養さらに共同研究という難しい環境において

研究環境の整備と事業の開発や知的財産を考えたプロジェクトのむずかしさを感じる。特にそれぞれの研究標的とその効果における評価はさらに検討を行い細分化ではなく選択を行うべきと考える。

<その他の意見>

- ・特許料などに関しても、別にNEDOがサポートしてはどうか。
- ・事業化のための資金、知的財産権の維持 研究費の分担について具体的な打ち合わせ行うべきであった。

4) 実用化の見通しについて

難病の原因となる糖鎖異常の解明、病気の診断への糖鎖利用などは公共性があり、単クローン抗体、レクチンなどを利用して有用な癌抗原が1つでも見出せれば、医療現場で広範な利用が期待できる。本研究開発は関連分野への技術的、経済的・社会的波及効果を期待でき、プロジェクトの実施自体が当該分野の研究開発や人材育成等を促進するなどの波及効果を生じている。研究成果の産業への応用の観点からは、商品として成り立つかを検証し、柱となる応用例を示して、企業のより積極的な関与が必要である。また、糖鎖の人工合成による社会への提供に関しては、わが国の高い糖鎖合成技術にも関わらず、海外に水をあけられており、早急な対策が望まれる。医療や応用研究に使う場合、大量の生産が必要であり、現在、研究室で確立された方法を大量生産に適した方法に改良する工学的工夫が進められている。本プロジェクトの出口としてこれらの点を再度検証し、より実用性のある応用研究を追加していくことが必要である。

<肯定的意見>

- 公共的な需要も関連分野への技術的波及効果及び経済的・社会的波及効果を期待できる。
- 疾病、なかでも癌と糖鎖の関連は長い歴史をもっているが、最近また、世界的に、有効な糖鎖がんマーカーを見出し、感度の高い検出プローブを作成することの有用性が再認識されてきている。したがって、単クローン抗体、レクチンなどの有用なプローブが見出されれば、公共的な需要が高まることは確実であろう。糖鎖を人工合成して社会に提供することは、医薬品開発などの応用面ばかりでなく、基礎研究の推進のためにも必須とされており、米国の **Consortium for Functional Glycomics** では約 90 種の有用な合成糖鎖を供給する (5mg/一回) ことを一つの主要な事業として展開し高い評価を得ている。わが国は世界に誇る高い糖鎖合成技術を持つにも関わらず、糖鎖の社会的供給の面ではアカデミア、企業のいずれにおいても水をあけられており、早急な対策が望まれている。(代理)
- 本評価について知的基盤、標準整備に対する公共的な需要、公共財としての知的基盤供給、維持の体制整備、JIS 化、国際規格化などについて評価に値する成果はほとんどない。
- 成果の実用化可能性: 知的基盤、標準整備に対する公共的な需要が実際にあるか、その見込みは十分ある。

波及効果: 講演等で内容: を知ることができる部分から成果は関連分野への技術的波及効果及び経済的・社会的波及効果を期待できるものである。プロジェクトの実施自体が当該分野の研究開発や人材育成等を促進するなどの波及効果を生じていると思う。共同研究施設は多いが有機的に結びついている。

- 難病の原因となる糖鎖異常の解明、病気の診断への糖鎖利用など公共性がある。癌抗原が1つでも見出せば、医療現場で広範に利用できるようになることが期待できる。
- 成松グループの開発した技術はすでに利用可能と思うが、商品として成り立つかを検証する必要がある。需要は高いと思う。公共財として知的基盤を供給、維持するための体制は未だ整備されていないようであるが、その見込みは十分にある。標準整備に向けた対応はこれからとるべきと考える。今までの研究の成果は限られた分野でもあり、今後関連分野へも波及すると期待できる。中間評価時の発表を聞いて、この分野での人材育成がなされていたと感じたが、さらに広がることを期待している。

<問題点・改善すべき点>

- 四つの研究開発項目のうち、現在の技術水準よりみて、実用化に近いのは（4）糖鎖の合成技術の開発であろう。科学的に大きな飛躍が必要というのではなく、現在、研究室で確立された方法を大量生産に適した方法に改良する工学的工夫が求められている。この段階では、設計図を書いても、実際にやってみると解決しなければならぬ問題が新しく出てくる可能性あがる。その意味で、目的とする糖鎖を目的とするスケールで合成して試みるのが大切である。同時に、供給価額などの問題も考慮される必要がある。また、全体の効率上昇のためにはグループ内の分離・精製、糖鎖構造決定部門を強化する必要があるのではないのでしょうか。
- 糖鎖を診断に利用する場合は、糖鎖の量産はそれほど必要ないが、糖鎖そのものを医療や応用研究に使う場合、キログラムスケールの大量生産が必要である。本プロジェクトの出口としてこれらの点を再度検証し、より実用性のある応用研究を追加していくことも必要である。
- 成松 PL プロジェクトについては、研究成果の実用化または産業化の出口として、参加企業の想定するところは、糖鎖解析の研究機器類の製造という研究支援分野、診断検査・診断試薬の開発製造という診断分野、その他遺伝子治療用分野を想定されている。実用化として、一番に現実性が高いものは、糖鎖認識プローブを用いた腫瘍マーカーとして臨床検査に用いることである。配布資料を読む限りにおいては、参加企業にその分野の商業化への熱意は感じられない。研究成果の産業への応用をみる限りにおいては、柱となる応用例が示されていないことに不満を感じる。企業のより積極的な関与が必要である。
- 研究発表が先か、特許が先か、あるいは特許に基づく産業化が先か、難しいところもある。実用化に向けての研究、検証チームも必要ではないか。
- 現時点では実用化、波及効果に論ずべき成果はほとんどない。
- 公共財として知的基盤を供給、維持するための体制は整備されているようだが不明な部分もある。広報は積極的になされていない。中心的な研究施設と衛星的な研究施設の温度差があるように感じた。特許の申請は行っているが審査請求、成

立後の資金計画が弱い。グループ間の交流は少ないか全くないように感じた。

<その他の意見>

- 大量合成に関しては、既に血液型関連糖鎖など生物学的に重要な糖鎖の合成技術を確立しているなので、早急に最終目標である 100 種類のターゲット糖鎖を定めて、合成を進めることが望ましい。100 種類の選定には、もし可能であれば、候補の糖鎖リストを公開し、需要の多い糖鎖を選別して合成するなどの方策も一考いただきたい。
- 両グループ間の交流が少ないように思われた。残念なことである。

2. 個別テーマに関する評価結果

2. 1 糖鎖の効率的な分画・精製・同定技術の開発

1) 成果に関する評価

産総研の優れた過去の研究成果の上に、新しい方法論を考案し、糖鎖の分画、精製、同定技術の開発を進め、エバネッセント波励起蛍光法を利用した超高感度レクチンマイクロアレイ、O-型糖鎖分析における SMME 法、エンリッチ法、質量分析法を組み合わせた糖鎖構造解析法の開発など新技術開発が進んだ。「癌化により糖鎖構造は変化する」というコンセプトに基づいて腫瘍に特徴的な糖鎖構造を選択し、たんぱく質を探索する腫瘍マーカーの開発と実際試料への解析応用の成果実績はみごとである。この研究は、異常糖鎖を見出す感度が非常に大事で、利用されている装置の感度が見合うかどうかにも検討されている。未踏の領域のマーカー候補の探索、腫瘍抗原、臨床のデータや検体の多様性の問題などでは臨床現場との意見交換を頻繁に行い、学会等で検証しながら進めてもらいたい。また、幹細胞選別手法の検討で分化・成熟初期の細胞が同定できると良い。

<肯定的意見>

- レクチンアレイ、微量質量分析法、他の新規の糖鎖解析技術を、腫瘍マーカーの開発と実際試料への解析応用に用いた成果実績はみごとである。
- いずれもすばらしい技術開発だと思う。すぐにでも実用化に持って行けるのではないだろうか。特にレクチンマイクロアレイは良い方法で、すぐにでも販売できると思う。
- 「癌化により糖鎖構造は変化する」というコンセプトは非常に重要でこのコンセプトに基づいての癌のバイオマーカーの開発は評価でき、生体試料から特異的糖鎖を企画・精製する技術は順調に進歩している。
- 腫瘍に特徴的な糖鎖構造を選択したたんぱく質を探索するのは優れた研究である。同定も問題ないと思う。
- 予定より早く進んでおり、その点が良い。
- 産総研においてこれまでに実施された二つの糖鎖プロジェクト（Glycogene project および Structural Glycomics project）の優れた遺産を引き継ぐとともに、さらに新しい方法論を考案し、これらを有機的に組み合わせ使用することにより、糖鎖の分画、精製、同定技術の開発を進めている。全体としてきわめて順調に進展している。数値目標を設定しているのもよい。具体的には、エバネッセント波励起蛍光法を利用した超高感度レクチンマイクロアレイ、O-型糖鎖分析における SMME 法の開発、O-型糖鎖の高感度定量解析法の開発、硫酸化糖鎖の濃縮法の開発、など新技術開発が進んだ。
- 僅かながん細胞などから、血中に微量に溶出してくる糖鎖を単離するは、標的糖鎖をエンリッチして効率よく検出することが必要である。エンリッチ法およびそ

の概念など、現在の糖鎖科学の先端技術を駆使している。科学的に考え得るほぼ全ての方法を検討しつつ、新しい方法の開発も検討しており評価できる。質量分析法を組み合わせた糖鎖構造解析法の開発なども評価できる。

<問題点・改善すべき点>

- 臨床現場との意見交換を頻繁に行い、学会等で検証しながら進めてはいかがか。
- この研究は、異常糖鎖を見出す感度が非常に大事である。市販の分析装置の性能の向上は日進月歩であり、このプロジェクトで利用されている装置の感度が現在の研究に見合うものであるかどうか予算配分も含め検討した方がよい。
- 特に問題点や改善すべき点はないが、幹細胞選別手法の検討では分化・成熟初期の細胞が同定できると良いと思う。幹細胞の中である特定の細胞へと分化した初期の段階の細胞、たとえば提示された脂肪細胞の母細胞、を同定できるようになれば、ある特定の細胞（あるいは臓器・組織幹細胞）のみを移植・再生させることができるし、糖鎖を利用するのであれば、同定したそのものの細胞を直接利用したり、純化・単離することができるのではないだろうか。そうなれば、これからの再生医療に大きく貢献すると思う。
- 未踏の領域にマーカー候補を求めるプロジェクトはチャレンジングではあるが、全く有用なものが得られないこともあり、同時にすでに癌のバイオマーカーとして開発途上にあるものや有望なものについてそれらの研究者と共同で糖鎖変化 etc について研究を行うことも効率のよい研究成果を出せると思われる。
- 腫瘍の共通抗原は存在していないため糖鎖での差異ははたして共通であるか疑問はある。肝硬変、肝がんでの研究はウイルス関与の興味深い研究であるが臨床のデータや検体の多様性は問題である。アプローチにもう少し拡大した探索が必要に感じた。

<今後の研究開発に関する提言、その他の意見>

- 病因が不明な疾患に開発途上の検出で相関を求めるのは無理があるため既存の技術を正確に利用していくべきである。

2) 実用化の見通しに関する評価及び今後に対する提言

本グループは、国内企業と上手くタイアップして機器開発を進めている。今後、バイオマーカーの研究者と糖鎖構造変化の共同研究を押し進め、癌特異的な糖鎖などが見出されれば、早期診断など実用化は可能だと考えられる。PCRアレイや糖鎖プロファイリングについては特異性と網羅性については注目に値する、特に幹細胞の検出分離は極めて有用である。当初懸念されていたレクチンの特異性はさして大きな問題ではなく、安定した再現性の高いデータが得られることが判明した。このことは将来、様々な医療機関で利用する可能性を考慮すると、とりわけ重要な成果であると思われる。糖鎖研究に特化したハイスループット、高性能の装置はそれほど多くの需要はなく、グローバルな市場の開発が必要であろう。しかし、優れた癌マーカー測定用となると、事情は全く変わり、新しい技術の開発は新しい装置の作成につながり、やがて実用化される。本研究全体の成果が開発装置の実用化と大きく結びついている。

<肯定的意見>

- 新しい技術の開発は新しい装置の作製につながり、やがて実用化される。本グループは、技術開発に本格的に取り組む力量を有しており、国内企業と上手くタイアップして機器開発を進めている。
- 癌特異的な糖鎖などが見出されれば、実用化は癌の早期診断など確実にできると思われる。
- 実用化は可能だと思う。
- 現時点では中間評価ではあるので今後更に研究が進捗することでいくつかの癌マーカーとして実用化できるものが得られることが期待される。
- PCRアレイや糖鎖プロファイリングについては大変興味深いと考える。特異性と網羅性については注目に値すると考えている。もう少し内容を知りたかった。特に幹細胞の検出分離は極めて有用であると考えている。

<問題点・改善すべき点>

- 将来、様々な医療機関で利用する可能性がある一方で、検出法に高い再現性と容易性が望まれる。
- 2-2.1)でも提言したようにすでにバイオマーカーとして有望なものを研究している研究者と糖鎖構造変化の共同研究を押し進めていくことで実用化がより現実的なものとなろう。現時点では具体的な成果はほとんどなし。
- レクチンの特異性はすべてのアッセイで大きな問題であるが、そのたびごとに選定するがどの程度の有用性が見いだせているか難しい問題として残る感じがする。測定変動やロット差は大きいような気がする。

<今後の研究開発に関する提言、その他の意見>

- ハイスループット、高性能の装置は、それが糖鎖研究に特化したものであれば数量的にはそれほど多くの需要はない。グローバルな市場の開発が必要であろう。ただ、それが、優れた癌マーカー測定用となると、事情は全く変わってくる。本研究全体の成果が開発装置の実用化と大きく結びついている。
- 実験動物に関してはまだ評価できない。

2. 2 糖鎖の機能解析・検証技術の開発

1) 成果に関する評価

糖鎖遺伝子ノックアウトマウスの作製は、疾患モデルや機能解析には良い手段であり、癌により変動する遺伝子、組織特異的発現を示す遺伝子を選び8種類の糖転移酵素遺伝子ノックアウトマウスが作製され、その機能解析が進められている点は評価できる。2年程度の期間ながら、世界のトップレベルの研究成果を出しており、これらの、ノックアウトマウスの糖鎖構造の解析とその表現型の解析から、糖鎖の機能解析が一気に進むものと期待できる。また幹細胞選別手法に糖鎖を用いていく試みも非常にユニークである。高いレベルの機能解析、多岐にわたる研究テーマは研究体制の充実を感じる。ノックアウトマウスの結果はどこまでヒトの糖鎖機能の解析に適用できるかの検証が重要であるが、予めヒトの疾患に関連した遺伝子の絞り込みがなされているため、疾患に関連した糖鎖機能の解明が期待できる。また、生物内における一つの物質の機能の解明はいろいろな機構の総和を見ていることが多いので、現れた現象の解釈には注意する必要がある。腫瘍マーカーは研究に比重をつけ、絞り込むべきである。

< 肯定的意見 >

- 186種類の糖転移酵素遺伝子のうち、癌により変動する遺伝子、組織特異的発現を示す遺伝子を選びノックアウト (KO) マウスを作製し、機能解析を進めている。8種類の糖転移酵素遺伝子 KO マウスが作製され、その機能解析が進められている。本プロジェクトに先立ち作製されていた、Lewis x 合成酵素 KO マウス、ポリラクトサミン合成酵素 KO マウスなどではいくつかの顕著な表現型が見つまっている。これらの、KO マウスの糖鎖構造の解析とその表現型の解析から、糖鎖の機能解析が一気に進むものと期待できる。筑波大で開発された C57BL/6J 由来の ES 細胞を利用するなど技術的にもレベルは大変高い。
- 糖転移酵素のノックアウトマウスを作製する方法で検討をしている。糖転移酵素のノックアウト法としては、世界のトップレベルの研究成果を出しており、非常に高く評価できる。
- 糖鎖遺伝子ノックアウトマウスの作製は、疾患モデルや機能解析には良い手段と思う。2年程度の期間ながら研究が非常に進んでいると思われる。
- ノックアウトマウスを用いて同定した糖鎖の機能解析を行うことは機能同定のため重要と思われる。また幹細胞選別手法に糖鎖を用いていく試みも非常にユニークである。
- 高いレベルの機能解析、多岐にわたる研究テーマは研究体制の充実を感じる。また広い探索により新しい研究テーマを見出し、成果を上げている。競争的研究の激しい腫瘍マーカーにおいても先駆的仕事を行っている。

<問題点・改善すべき点>

- このプロジェクトの問題点ではないが、糖転移酵素のノックアウト法では、特定のタンパク質の糖鎖の構造のみを改変することができない。他のタンパク質に同じ糖鎖があれば、その糖鎖も改変されてしまう。特定のタンパク質の糖鎖のみ構造を改変することができないか学術的に検討していただきたい。非常に難しい課題であるが、できるようになれば、糖鎖機能解明の研究が飛躍的に進歩する。このグループは世界的にもトップレベルの集団なので、現状のグループでこの問題が解決できなければ、この問題は世界的にも先送りされる。
- 生物内における機能はある一つの物質や機構によってのみなされることはなく、他に肩代わりする物質や機構が存在する。いろいろな機構の総和を見ていることが多いので、現れた現象の解釈には注意する必要があると思う。
- ノックアウトマウスの結果がどこまでヒトの糖鎖機能の解析に用いるかという検証も重要で単にノックアウトマウスを作製してその結果が得られたということに終わらないようにしてほしい。Podoplanin の糖鎖研究の意義は今一不明である。
- 国内外の開発で腫瘍マーカーの重複している場合を検出し絞り込み研究に比重をつけるべきと思う。知的財産については根本的に見直すか組みなおすべきである。大きな成果が失われる危険性があることも想定される。

<その他の意見>

- ・これまでの経験から、糖転移酵素遺伝子 KO マウスの機能解析は、あらゆる角度から丹念に行う必要がある。
- ・糖鎖についての研究は、レクチンの検出や構造解析といずれも本当に素晴らしいが実用化にあたる部分がやや難しい状態に思える。

2) 実用化の見通しに関する評価及び今後に対する提言

この研究項目は、実用性というよりは、学術的に評価される内容であるが、糖鎖遺伝子ノックアウトはヒト疾患モデルや薬剤のスクリーニングによる医薬品開発に利用されるなど市場価値が高いものが多く、研究成果の実用化例として非常に重要である。すでに研究手段、動物モデルを作っているため、これからどのような変化が起こっているかを詳しく解析していく必要がある。

IgA 腎症と糖鎖との関連の解明の成果に期待したい。多くの腫瘍マーカーが得られており、そのうちのいくつかは実用化できるであろうが、一般に、がんの治療に役立てるには時間がかかるので、腫瘍マーカーの絞り込みが必要である。また、ノックアウトマウスの結果がどこまでヒトに反映し、利用し得るかという検証が必要である。

<肯定的意見>

- KO マウスはある種の疾患モデル動物として、医薬品開発に利用されるなどの市場価値が高いものが多く、これから特許化を進んで行くものと思われる。血漿凝集因子 Podoplanin の糖鎖の一部が、血小板凝集の活性中心を構成しているとの新知見は、糖鎖によるハプテン阻害的作用を予見させるものであり、医薬品開発につながる可能性がある。
- この研究項目は、前述のように実用性というよりは、学術的に評価される内容であると思う。
- すでに研究手段、動物モデルを作られた訳で、これからどのような変化が起こっているかを詳しく解析していく必要がある。その際には、このモデル動物にその他の処置を行ってその反応を見ることも含まれる。他の糖鎖遺伝子ノックアウトマウスの作製にも応用できる技術を得た点が評価できる。作製したマウスを販売することができるのではないか。
- 糖鎖ノックアウトがヒト疾患モデルや薬剤のスクリーニングに用いられれば研究成果の実用化例として非常に重要である。
- 腫瘍マーカーはいくつか実用化できるであろうが、個人情報、カルテの情報などとの相関がどのように応用できるかが問題点である。研究レベルであれ現実には自由な利用は難しい部分である。病態と病因については優れた研究であるが一般のがんの研究として治療などに役立てるのには時間がかかりそうである。しかし糖鎖と疾患の関係に限定すれば新知見の宝庫であることは間違いない。

<問題点・改善すべき点>

- 知的財産権を獲得しながら進めていただきたい。
- 研究成果の実用化のためにもノックアウトマウスの結果がどこまでヒトに反映し、利用し得るかという検証が必要である。また、たくさんのノックアウトマウスをやみくもに作成したということにならないようにしぼり込みも必要と思わ

れる。

- 癌化のメカニズムは生体内、病的所見、免疫、遺伝子と複雑であり糖鎖構造の変化であることに注目しても一般論にならない場合がある。アルブミン結合タンパク質、ヘパリン結合タンパク質などの部分での情報がより必要と考えている。ウイルス感染ではワクチンの認識部分や細胞性障害T細胞（CTL）の誘導に関わる構造をぜひ解析してほしい。

<今後の研究開発に関する提言、その他の意見>

- ・ IgA 腎症と糖鎖との関連の解明に本格的に取り組んでおり、その成果に期待したい。
- ・ 肝硬変や肝疾患については未完成かつ早急なデータのように感じた。糖鎖構造と **In vitro** での癌化のモデルは、大変きれいなデータであるが、現実の臨床応用では現在は少し無理があるようだ。臨床例をさらに増やすべきと考えている。

2. 3 糖鎖認識プローブの作製技術の開発

1) 成果に関する評価

糖鎖認識プローブの作製は、腫瘍マーカー開発に繋がり、また、糖鎖の変化は炎症性疾患でその重要性が認識されつつあり、利用範囲は広がっている。糖鎖認識プローブとして糖鎖認識抗体に着目し、多種多様の抗原を作製し糖鎖構造の差異を認識させる試みや、最新の抗体作製方法を導入して有用な抗体の作製を行うなど幅広く展開している。また、レクチンアレイ解析や質量分析を用いる糖鎖構造解析により、糖鎖構造そのものから癌マーカーの同定を試みるアプローチの成功は本グループならではの特徴的な成果と評価できる。中間評価の時点であるが、今後の成果が期待される。糖鎖腫瘍マーカーの臨床評価について、プロジェクト内で統一の評価基準を設けて、バリデーションをしっかりと行う必要がある、そのためには、臨床サンプルの出所とは別に集中的なバリデーションを行う専門組織を造るのが望ましい。その際、ガイドラインや各施設の倫理指針にそって倫理審査の手続きは、かなりの労力が必要であることは理解できるので、倫理委員会に届け出て、それらの検体をプロジェクト内で相互に融通できるようにする仕組みがあれば研究の効率があがると期待される。癌マーカーについても、もう少しフォーカスした方がよい。臨床的にどの場面で活用できるかを考え、必要な変更を期待する。

< 肯定的意見 >

- 良好な成果が得られている。
- 糖鎖認識プローブとして、従来より知られている糖鎖認識抗体に着目し、最新の抗体作製方法を導入して新規な糖鎖抗体を得る試みは正統的な方法論である。また、レクチンアレイ解析や質量分析を用いる糖鎖構造解析により、糖鎖構造そのものから癌マーカーの同定を試みるアプローチが成功しているのは本グループならではの特徴的な成果と評価できる。
- 異常糖鎖、病態関連糖鎖に対するプローブとしての抗体を作製することは、非常に重要な課題である。癌関連抗体に対する特異的なヒト型抗体が作製できれば、診断のみならず、抗体医療への応用も可能になる。scFV抗体などでも癌組織の検出、イメージングに利用でき、本課題は有用な抗体の作製を幅広く展開しており高く評価されるべきである。
- 糖鎖認識プローブの作製は、腫瘍マーカー開発に繋がり、現在がん研究分野で求められているものであるが、糖鎖の変化は炎症性疾患でもその重要性が認識されつつあり、その利用範囲は広がっている。
- 糖鎖マーカーと種々の癌の早期診断などに用いるためのプロジェクトであり、MGプロジェクトとして重要な位置を占めているものである。中間評価の時点であるが、今後の成果が期待される。
- 抗体の作製はあらゆる検出において極めて有用な技術である。現在は合成技術が

発達しほぼ目的物質が製造可能であるが、選択的に目的の抗体を作製する技術はまだない。抗原を多種多様に作製し糖鎖構造の差異を認識させる試みは優れている。

<問題点・改善すべき点>

- 臨床的にどの場面で活用できるかを考え、必要な変更をしてほしい。
- バリデーションをしっかりと行う必要がある。そのためには、臨床サンプルの出所とは別に集中的なバリデーションを行う専門組織を造るのが望ましい。
- ヒト型糖鎖に対する抗体作製、特に IgG の作製は難しい。その状況下で行っている方法は、トップレベルの研究クオリティーがあり、方法論的に改善すべき点はみあたらないが、より新しい方法の開発にも期待したい。
- ①糖鎖腫瘍マーカーの臨床評価については、評価検体の多くは神奈川および大阪の施設から供給を受けているようだが、施設ごとに異なる病院からも入手されているようである。ガイドラインや各施設の倫理指針にそって倫理審査の手続きは、かなりの労力が必要であることは理解できる。倫理委員会に届け出て、それらの検体をプロジェクト内で相互に融通できるようにする仕組みがあれば研究の効率が上がることは確実である。②卵巣癌や子宮癌については、腫瘍マーカーの臨床評価データが取得されている。臨床的評価については、各施設で個々バラバラに実施するのではなく、プロジェクト内で統一の評価基準を設けて実施すべきである。評価は、臨床化学で使われる基本的な解析法である ROC 曲線による解析、真の陽性率、真の陰性率、陽性的中率 (PPV)、陰性的中率 (NPV) で行うことが大切である。腫瘍マーカーの血中濃度は、肝、腎機能、他の影響を受けるので、非癌疾患での疑陽性率の検証も重要である。
- 糖鎖プロジェクトの糖鎖マーカーを種々の癌マーカー以外に IgA 腎症、子宮内膜症、アルツハイマー病などの疾患にまで広げているが少し too Much ではないか。癌マーカーについてももう少しフォーカスした方がよいと思う。
- 実際に免疫細胞に認識される部分の糖鎖の選定をどのように行うのか、動物種は何を使用するのか明確にしてほしい。偶然の産物であれ目的の部分の抗原性を上げることが可能であるか興味がある。

<その他の意見>

- 現実に目的の指向性抗体が作製できたか作製可能か疑問である。ウイルスや細菌感染などにおいて感染体の特異的または嗜好的に結合する糖鎖 (赤血球他) はかなりの種類が知られている。

2) 実用化の見通しに関する評価及び今後に対する提言

検査診断が一番需要の多い分野となることが予測されるが、癌の診断マーカーとして、糖鎖そのもの、糖鎖を認識する抗体など多くのシーズか当プロジェクトにおいて開発途中であり、そのうちいくつかは癌の早期診断薬として実用化されることが期待される。指向性のある抗原の作製技術や、いくつかの新規な抗体が得られており、将来展望は明るい。また、対象とする炎症性疾患として患者数が多く、医療費は莫大な IgA 腎症を選んだのは賢明で、研究の進展、結果が待たれる。しかし現在中間評価の時点であるため実用化のめどがついているものはあまり多くない。限られたリソースを有効活用するため、マイクロアレイ等を使った精密な重要な糖タンパクの洗い出し作業を実施していることは妥当である。免疫組織化学での手技の検定方法の確立や特色づけ、バリデーション等をこれまで以上に行う必要がある。また製薬会社と特許面で競合する可能性がある。本手法が、実用化されるためにも、特許面を充実化することを望む。

<肯定的意見>

- いくつかの新規な抗体が得られており、将来展望は明るい。
- ヒト型抗体の IgG が作成できれば抗体医療という癌治療の画期的な方法の開発につながる。国民のがん予防、治療のためにも、是非実用化してほしい課題である。
- 検査診断学の面から、一番需要の多い分野となることが予測される。本研究グループは、対象とする炎症性疾患として、IgA 腎症を取り上げている。患者数が多く、やがては腎不全のために人工透析や腎移植を受けることになりかかる医療費は莫大なものとなっている。この疾患を対象として選んだのは賢明で、研究の進展、結果が待たれる。
- 癌の診断マーカーとして、糖鎖そのもの、糖鎖を認識する抗体など多くのシーズか当プロジェクトにおいて開発途中であり、そのうちいくつかは癌の早期診断薬として実用化されることが期待される。
- 指向性のある抗原の作製は極めて有用であり合目的に作製する技術は素晴らしい。

<問題点・改善すべき点>

- 糖鎖が抗体医療の抗原として利用できることが見出された場合、製薬会社と特許面で拮抗する可能性がある。本手法が、実用化されるためにも、特許面を充実化することを望む。
- マイクロアレイの手段を使って重要な糖蛋白の洗い出しをより精密に行って頂きたい。免疫組織化学に利用する場合には、手技の検定方法を確立して頂きたい。
- 現在中間評価の時点であるため実用化のめどがついているものは数少ないが、も

う少し数をしぼり込んでその **characterization** の解析を行った方がよい。やたらに数多くのことを浅く幅広くやっているように受けとめられる。

- 抗体の作製について新技術を確立する。

<今後の研究開発に関する提言、その他の意見>

- ・バリデーションをしっかりと行う必要があり、そのためには、臨床サンプルの出所とは別に集中的なバリデーションを行う専門組織を造るのが望ましい。
- ・選択的に認識される糖鎖構造を見つけることで解決する。

2. 4 糖鎖の大量合成技術の開発(一部 糖鎖の機能解析・検証技術の開発含む)

1) 成果に関する評価

合成が難しいといわれる糖鎖を、細胞を利用して生物学的に産生させる大量合成技術および精製技術は、アイデアとして面白く独創性の高い方法である。比較的容易に、いろいろの糖鎖の合成に成功し、約1年に渡り連続的糖鎖産生できる点は評価でき、ヒト型糖鎖の大量合成、新規糖鎖材料の開発の目処という中間目標以上の成果を達成している。応用性や汎用性について実現可能なものを選出している点がすぐれている。しかし、多数の糖鎖を合成できているが、糖残基間の結合様式を正確に決定しておくことや、どこまで機能的に重要かつ実用化に結びつくかというしぼり込み方法についての検討が必要である。今後、糖鎖の機能解析については、臨床との関係を考慮に入れて、その点に絞って進めるなど効率化が重要と考えられる。他のグループとの協調については、交流を深めたほうがより良い研究が可能と考える。

<肯定的意見>

- 糖鎖の大量合成技術は、卓越したものであり、高く評価できる。
- 疎水性タグを付けた糖鎖をプライマーとして培地に加えて培養し、培養上清に分泌されてくる、プライマー糖鎖の非還元末端に伸長付加された糖鎖として目的とする糖鎖を得る方法はグループ独自で開発した独創性の高い方法であり、比較的容易に糖鎖の大量合成を行う技術として有用であることが示されている。ハムスター体内で増殖したヒト細胞を利用する試みも面白い。
- 合成が一般に難しいといわれる糖鎖を細胞により調製する方法を確立することは大事なプロジェクトである。生化学者など、誰でもが調製できる方法としてこの方法を確立することに期待する。
- ヒト型糖鎖(100種、10mgオーダー)の大量合成、新規糖鎖材料の開発に目処をたてるという中間目標から判断する限りにおいて、成果は設定目標基準を超えている。
- 今まで試験管内で化学的に合成していたものを、細胞を利用することによって生物学的に糖鎖を産生させようとするものでアイデアとして面白い。大量生産も可能であると思われる。すでにいろいろの糖鎖を合成する細胞を選択し糖鎖の合成に成功している。ハムスター法、中空糸培養法などアイデアに富むものである。約1年に渡り、血清培養と糖鎖合成を交互に繰り返し、長期間の糖鎖産生を連続的に行うことができる点が評価できる。
- 糖鎖のもつさまざまな機能を活用し、実用化に導くためにも糖鎖の大量合成技術の開発は重要であり、その技術開発に関して順調な成果が得られている。
- 糖鎖の種類、2次元構造を絞り大量製造する技術開発および精製は素晴らしいものである。それらは高い技術と研究の賜物であり応用は多様である。特に修飾された構造の機能解析を行うことで新たな構造と機能の知見が得られると思う。応用

性や汎用性について実現可能なものを選出している点がすぐれていると思う。

<問題点・改善すべき点>

- 糖鎖の機能解析については、臨床との関係を考慮に入れて、その点に絞って進めるなど効率化が重要と考えられる。
- プライマー法はもともと、生体内の合成反応を正確にミミックしたものではないので、ヒト細胞を用いても通常のヒト体内に見られる糖鎖が合成される保証はない。ヒト生体内に見いだされる多様な糖鎖を多種類合成するためにはプライマー法で得られた糖鎖を原料に、糖転移酵素による(GOLGI™の利用)、糖分解酵素による、あるいは化学的修飾を加える二段階合成法をもちいるのも一案であろう。
- これまで細胞を用いて糖鎖を多数合成できているが、糖残基間の結合様式を正確に決定しておく必要がある。後に多くの研究者がこの仕事を追試した際、糖鎖の構造決定をその度に行うとなると研究の効率が低下する。また、糖脂質タイプの糖鎖合成が多いが、分岐のある糖鎖、シアル酸の数が違うものなどの合成も試みて頂きたい。大量生産には不向きな動物細胞のみではなく、大量培養が可能な酵母等も用いて糖鎖合成ができるかどうか調べることも期待したい。20種類のヒト型糖鎖をグラムスケールで合成するという課題があるが、種類にこだわらず、重要な応用研究に必要な糖鎖をスケールアップする技術の開発を検討する方が効率よいと思う。20種類以上の糖鎖をグラムスケールで調製できるかどうかは、基礎技術が確立できればあとはプロセス開発の問題である。
- 異種動物内で細胞を増やすため、他細胞混入による他糖蛋白の混在の可能性はないか。あるとすれば、プローブの作製や免疫療法への応用時に問題となることはないか。技術がやや煩雑である気がするが、実用化を考えた場合将来すべてを機械化、自動化していくことは可能であろうか。
- 90種以上に及ぶ細胞が作る糖鎖を同定したことは評価できるが、それらがどこまで機能的に重要かつ実用化に結びつくかというしぼり込み方法についての検討が不明である。
- 困難ではあるが構造の多様性(立体)についての情報を得るための技術なり方向性がほしい。動物細胞応用は優れたものであるが実際の飼育動物の利用は限定されてくる方向なので培養法のみで可能であればさらに良い研究応用ができると思う。実験動物でヒトには感染しないマウスウイルスとヒトウイルスの Fusionが見られたこともあり少し心配な点もある。完全な無血清培養であるが、マイコプラズマやプリオンなどは大きな問題となる。何らかの対策が必要である。他のグループとの協調については、交流を深めたほうがより良い研究が可能と考える。

<その他の意見>

- ・糖鎖を大量に提供するのは大変なことであるが、その成果の応用をもう少し多方面に広げてほしい。

2) 実用化の見通しに関する評価及び今後に対する提言

合成が難しいといわれる糖鎖を、細胞を利用して生物学的に産生させる大量合成技術および精製技術は、アイデアとして面白く独創性の高い方法である。比較的容易に、いろいろの糖鎖の合成に成功し、約1年に渡り連続的糖鎖産生できる点は評価でき、ヒト型糖鎖の大量合成、新規糖鎖材料の開発の目処という中間目標以上の成果を達成している。応用性や汎用性について実現可能なものを選出している点がすぐれている。しかし、多数の糖鎖を合成できているが、糖残基間の結合様式を正確に決定しておくことや、どこまで機能的に重要かつ実用化に結びつくかというしぼり込み方法についての検討が必要である。今後、糖鎖の機能解析については、臨床との関係を考慮に入れて、その点に絞って進めるなど効率化が重要と考えられる。他のグループとの協調については、交流を深めたほうがより良い研究が可能と考える。

<肯定的意見>

- 中空糸モジュール内腔にベロ毒素受容体である GM3 型糖鎖を固定化し、ベロ毒素除去装置を開発し、実際に高い毒素除去効率を持つことを示したのは評価できる。有用糖鎖 11 種類に関して、10mg 以上の合成を完了しているのは評価できる。
- 学術的にも方法論が確立できれば、細胞培養施設の拡大で実用化ができる可能性がある。
- 生物材料を利用する場合、生物材料の長期保存と安全管理が問題となると想定されるが、現在のところは大丈夫のようである。このことは大量生産を連続して行うことができることを意味し、産業として成り立ちうることを示唆していると思う。大量に生産され、精製された糖鎖を如何に使用するかという点に関してであるが、糖鎖高分子を利用した病原体や毒素除去装置の開発など、大量生産、精製後のことを考えている点は評価できると思う。
- 糖鎖の実用化に関して特にベロ毒素除去やボツリヌス毒素除去などに糖鎖合成技術を応用して実用化する試みは評価できる。
- ウイルス、細菌などの感染体の防御メカニズムに応用可能である。ワクチンへの応用が期待できる。デンドリマーという新たな技術は素晴らしい。作用機所の解析が期待できる。

<問題点・改善すべき点>

- 糖鎖の産業利用のターゲットをもう少し広げて考えてみてはどうか。毒素、ウイルスと糖鎖との相互作用は一つの例であるが、糖鎖の機能についてはその他にも既に多くの知識が蓄積されている。血液浄化も重要なターゲットであろうが、医薬品開発、DDS などへの利用にも多くの可能性があり、大量に安価な糖鎖の供給が可能になれば、この領域も具体的なターゲットに入ってくるものと思われる。
- カラムなどに糖鎖を固定化し毒素の中和に使う方法は興味深いですが、国内、ワールドワイドに利用する場合は、Kg スケール以上の糖鎖調製が必要と思われる。こ

のプロジェクトの中間評価時点で調製できる糖鎖の種類および糖鎖量から、市場性のある有用な応用研究項目を再度検討し追加することも大事である。

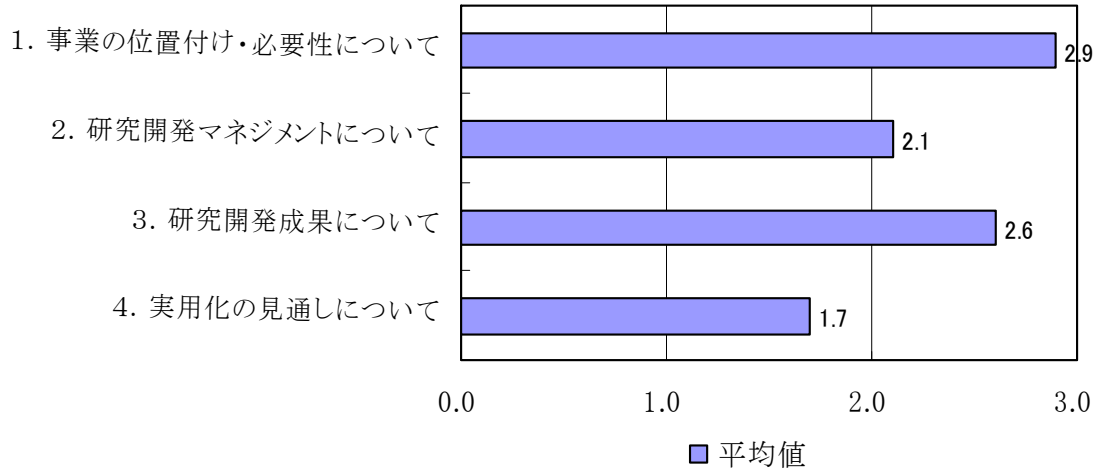
- 実用化のためには、人手を介する行程の数が少なく、各行程が単純でその管理が容易である必要がある。各課程を連続して行うように工夫してはどうか。
- 合成した糖鎖を特に HIV ウィルス、HCV ウィルス除去に用いることについてその除去が単に一時的に血中のウィルスを低下させるだけでなくそれが最終的に有効な治療効果を発揮できるかという点について慎重な検討が必要である。
- 用途に独創性または新規性のあるものが少ない。大量生産の有用性をさらに宣伝すべき。

<その他の意見>

- ・ LSPR 法により固定化糖鎖とレクチン、蛋白の相互作用(結合)を検知し、それを診断用 LSPR センサデバイスに応用開発することを計画されている。ウィルスやトキシンの臨床検査には、すでに完成し実用化された機器、装置、試薬はいくつもあり、LSPR 法デバイスがそれらに比較し、診断精度や経済性において、数段優るものでなければ市場実用化は難しい。実際の臨床材料は、夾雑物が多く、糖鎖(蛋白)の検出には、何らかの前処理が必要である。
- ・ 利用法については、除去を中心に考えておられ、血液透析を念頭に置かれている。現在、病院あるいは病室・手術室・病理解剖室・外科材料取り扱い室からの排気をヘパフィルターを通して行うことが多くなっている。その際、ある病原体(ウィルスなど)による病気が流行っていることが明らかな場合やその感染を受けた患者や患者からの材料を取り扱う場合にはフィルターのサイズを細かくしたり、抗体を付着させたりすることがある。この抗体に代わるものとしてウィルスが感染する際に細胞に付着するリセプターとしての糖蛋白を同定し大量生産させ、その糖蛋白をフィルターに付着させる方が効率よく除去できると考えられる。果たしてこのようなことが可能かを検討してほしい。また、除去のみならず、防御も大きな使用分野になるのではないかと考える。たとえば同様のフィルターをマスクとして用いれば、特定ウィルスから身を守ることも可能となるように思う。こちらの方が市場が広いのではなからうか。使用法に関してのアイデアを得るために、医療従事者にアンケート調査を行っても良いのではないか。
- ・ 菌体や毒素除去することは可能であるが、その他にも除去カラムは存在しているので全く新たな用途を見出してほしい。医療材としてももう少し広い応用がほしい。

3. 評点結果

(1) プロジェクト全体の評点



評価項目	平均値	素点 (注)							
		A	A	A	A	B	A	A	
1. 事業の位置付け・必要性について	2.9	A	A	A	A	B	A	A	
2. 研究開発マネジメントについて	2.1	B	B	A	C	A	B	B	
3. 研究開発成果について	2.6	A	A	A	B	B	B	A	
4. 実用化の見通しについて	1.7	B	A	A	C	C	C	C	

(注) A=3、B=2、C=1、D=0 として事務局が数値に換算し、平均値を算出。

<判定基準>

(1)事業の位置付け・必要性について

- ・非常に重要 → A
- ・重要 → B
- ・概ね妥当 → C
- ・妥当性がない、又は失われた → D

(2)研究開発マネジメントについて

- ・非常によい → A
- ・よい → B
- ・概ね適切 → C
- ・適切とはいえない → D

(3)研究開発成果について

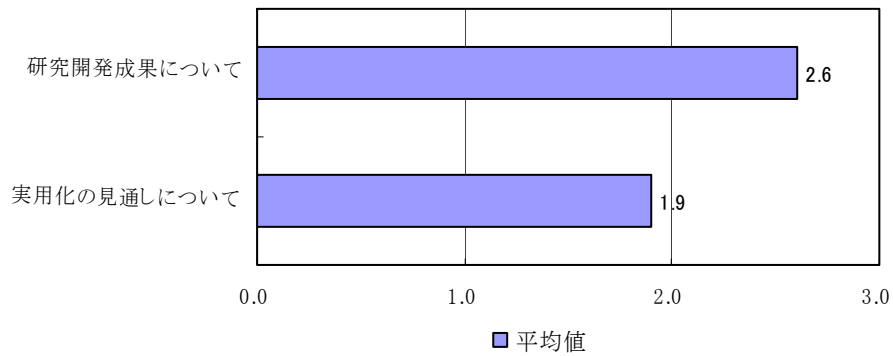
- ・非常によい → A
- ・よい → B
- ・概ね妥当 → C
- ・妥当とはいえない → D

(4)実用化の見通しについて

- ・非常に明確 → A
- ・明確 → B
- ・概ね明確 → C
- ・見通しが不明 → D

(2) 研究開発項目別の評点

①糖鎖の効率的な分画・精製・同定技術の開発、②糖鎖の機能解析・検証技術の開発及び③糖鎖認識プローブの作製技術の開発



評価項目	平均値	素点 (注)						
		A	A	A	B	A	B	B
・研究開発成果について	2.6	A	A	A	B	A	B	B
・実用化の見通しについて	1.9	B	A	B	C	B	C	B

(注) A=3、B=2、C=1、D=0 として事務局が数値に換算し、平均値を算出

<判定基準>

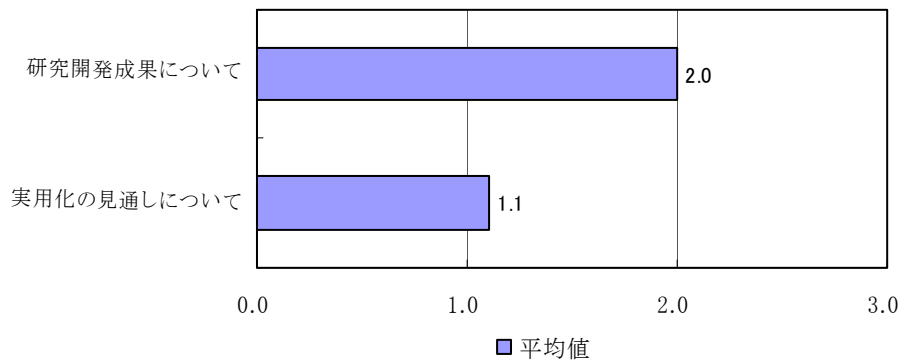
研究開発成果について

- ・非常によい → A
- ・よい → B
- ・概ね妥当 → C
- ・妥当とはいえない → D

実用化の見通しについて

- ・非常に明確 → A
- ・明確 → B
- ・概ね明確 → C
- ・見通しが不明 → D

④糖鎖の大量合成技術の開発(一部 糖鎖の機能解析・検証技術の開発含む)



評価項目	平均値	素点 (注)						
		A	B	C	B	B	B	
・研究開発成果について	2.0	A	B	C	B	B	B	B
・実用化の見通しについて	1.1	B	B	D	C	C	C	C

(注) A=3、B=2、C=1、D=0 として事務局が数値に換算し、平均値を算出。

<判定基準>

研究開発成果について

- ・非常によい →A
- ・よい →B
- ・概ね妥当 →C
- ・妥当とはいえない →D

実用化の見通しについて

- ・非常に明確 →A
- ・明確 →B
- ・概ね明確 →C
- ・見通しが不明 →D

第2章 評価対象プロジェクト

1. 事業原簿

次ページに当該事業の推進部室及び研究実施者から提出された事業原簿を示す。

「糖鎖機能活用技術開発」プロジェクト

事業原簿

作成者	独立行政法人新エネルギー・産業技術総合開発機構 バイオテクノロジー・医療技術開発部
-----	--

目 次

概要	1
プログラム・プロジェクト基本計画	8
I. 事業の位置付け・必要性について	29
1. NEDO の関与の必要性・制度への適合性	30
1.1 「健康安心イノベーションプログラム」の目標達成のために寄与しているか	30
1.2 NEDO が関与することの意義	30
1.3 実施の効果（費用対効果）	31
2. 事業の背景・目的・位置づけ	31
2.1 事業の背景・目的・位置づけ	31
2.1.1 事業の背景	31
2.1.2 目的・意義	33
2.2.2 事業の位置付け	33
II. 研究開発マネジメントについて	35
1. 事業の目標	36
1.1 事業全体の目標	36
1.2 目標の根拠	36
2. 事業の計画内容	38
2.1 研究開発の内容	38
2.1.1 研究開発全体の計画	38
2.1.2 研究開発項目毎の内容	39
2.2 研究開発の実施体制	41
2.2.1 成松 P L グループの実施体制	43
2.2.2 畑中 P L グループの実施体制	49
2.2.3 実施体制の有効性	50
2.3 研究開発の運営管理	52
2.3.1 成松 P L グループの運営管理	53
2.3.2 畑中 P L グループの運営管理	58
3. 情勢変化への対応	60
III. 研究開発成果について	61
III-1 事業全体の成果	62
1.1 事業の目的と研究開発項目別目標	62
1.2 研究成果の概要（研究開発項目①～③）	64
1.2.1 研究開発項目① 糖鎖の高効率な分画・精製・同定技術の開発	64
1.2.2 研究開発項目② 糖鎖の機能解析・検証技術の開発	64
1.2.3 研究開発項目③ 糖鎖認識プローブの作製技術の開発	65

1.2.4 総合調査研究	65
1.2.5 成果の意義	66
1.2. 特許等の取得	66
1.2.7 成果の普及	66
1.2.8 成果の最終目標の達成可能性	67
1.3 研究成果の概要（研究開発項目④及び②の一部）	67
1.3.1 研究開発項目④ 糖鎖の大量合成技術の開発	68
1.3.2 研究開発項目②の一部 糖鎖の機能解析・検証技術の開発	69
1.3.3 総合調査研究	69
1.3.4 成果の意義	69
1.3.5 特許等の取得	70
1.3.6 成果の普及	70
1.3.7 成果の最終目標の達成可能性	70
IV. 実用化の見通しについて	71
1. 実用化の見通しについて	72
1.1 研究開発項目①～③の実用化の見通し	72
1.2 研究開発項目④及び②の一部の実用化の見通し	74
2. 波及効果	74
2.1 研究開発項目①～③の波及効果	74
2.2 研究開発項目④及び②の一部の波及効果	75
添付資料：	
特許論文・その他外部資料	77
1. 研究開発項目①～③の特許論文その他外部発表資料	
1) まとめ	77
2) 詳細	78
論文・文献発表	
2. 研究開発項目④及び②の一部の特許論文その他外部発表資料	
1) まとめ	93
2) 詳細	94
論文・文献発表	
用語集	98

概要

		作成日	平成 20 年 5 月 1 日
制度・施策（プログラム）名	健康安心イノベーションプログラム		
事業（プロジェクト）名	糖鎖機能活用技術開発プロジェクト	プロジェクト番号	P 0 6 0 1 0
担当推進部/担当者	バイオテクノロジー・医療技術開発部 主査 古川善規、主査 佐藤 久夫		
0. 事業の概要	<p>本研究開発では、糖鎖合成関連遺伝子、糖鎖構造統合解析システム、糖鎖合成装置といった基盤技術を活用するとともに、生体サンプルから糖鎖や糖タンパク質などの極微量の目的分子を抽出する技術開発や種々の疾患マーカーなどになり得る有用な特異的糖鎖を特定し、これらの糖鎖や糖タンパク質などの機能を分子レベルで効率的に解明するための基盤技術を開発し、糖鎖機能の解析を促進する。さらに、機能が解明され重要と判断されたこれらの分子構造を選択的に認識させるための、特異的糖鎖認識プローブの製法等の開発により、糖鎖機能の活用を加速する。また、ヒト型糖鎖の大量合成法を開発し、産業上有用な新規糖鎖材料開発を行う。</p> <p>これにより癌、免疫、感染症、再生医療などの分野における画期的な早期診断法の開発・実用化が期待されるとともに個別化医療に向けた最適な治療法や創薬への重要な手掛かりが得られるものと期待される。</p>		
I. 事業の位置付け・必要性について	<p>従来より、糖鎖機能の根本的な解明を行うことの重要性は認識されてはいたが、そのために必要な研究手段の開発が不十分であり研究のネックとなっていた。しかし、研究手段として不可欠であるヒト糖鎖合成関連遺伝子の取得数で我が国が世界のトップに立ち、さらに我が国が世界に先んじて糖鎖構造統合解析システムの開発や糖鎖合成装置の開発に成功するに至り、いよいよ糖鎖とタンパク質を一体として捉えて糖鎖構造を機能に結びつけて根本的に解明し、その知見を活用し利用する段階に入ったため本事業の実施が必要となった。本事業は、イノベーションにより、国民が健康で安心して暮らせる社会の実現を目指すことを目的とする「健康安心イノベーションプログラム」の一環として実施する。</p>		

II. 研究開発マネジメントについて

事業の目標	全体目標
	<p><最終目標>産業上有用な機能を有する糖鎖マーカ―を、臨床サンプルから高効率に分画・精製・同定する技術を確認する（未知の糖鎖マーカ―である糖タンパク質50種類以上、及び既知の糖鎖マーカ―である糖タンパク質20種類以上について解析を終える）。また、糖鎖マーカ―の精製や診断用糖鎖構造解析等に供される新たな装置またはデバイスを開発する。これらの糖鎖マーカ―の中から、特許出願可能で産業上有用な糖鎖機能を30種類程度見いだす。さらに、10種類以上の糖鎖マーカ―に対する糖鎖認識プローブを複数個作製し、実用化可能な糖鎖認識プローブを数個開発する。</p> <p>大量合成技術については、100種類以上のヒト型糖鎖を10ミリグラムのオーダーで、また20種類以上のヒト型糖鎖をグラムオーダーで安価に合成する技術を開発する。</p> <p><中間目標>既知及び未知の糖鎖マーカ―である糖タンパク質20種類以上に応じた分画・精製技術の確認に目途をつけ、これらの糖タンパク質10種類以上の構造を同定する。20種類程度の糖転移酵素遺伝子改変動物、50種類程度の糖転移酵素遺伝子改変細胞株、50種類程度のヒト型糖鎖を作成し、機能解析や糖鎖認識プローブ作製に利用することにより、特許出願可能で産業上有用な糖鎖機能を10種類程度見いだす。さらに、5種類の糖鎖マーカ―に対する糖鎖認識プローブを作製し、有用性を検証する。また、ヒト型糖鎖の大量合成技術の開発に目処をたてる。</p>
	研究項目① 糖鎖の高効率な分画・精製・同定技術の開発 <p><最終目標>産業上有用な機能を有する糖鎖を生体試料から高効率かつ迅速に分画・精製・同定する技術を確認する。これらの技術を活用し、未知の糖鎖マーカ―である糖タンパク質50種類以上、及び既知の糖鎖マーカ―である糖タンパク質20種類以上について解析を終え、産業上有用な30種類以上の糖鎖（糖タンパク質）マーカ―を同定する。また、糖鎖マーカ―の精製や診断用糖鎖構造解析等に供される新たな装置、またはデバイスを開発する。</p> <p><中間目標>生体試料から、既知の糖鎖マーカ―である糖タンパク質10種類以上、未知の糖鎖マーカ―である糖タンパク質10種類以上に応じた分画・精製技術の確認に目途をつけ、これらの糖タンパク質10種類以上の構造を同定する。</p>
	研究項目② 糖鎖の機能解析・検証技術の開発 <p><最終目標>特許出願可能で産業上有用な糖鎖機能を30種類程度見いだす。</p> <p><中間目標（平成20年度末）>20種類程度の糖転移酵素遺伝子改変動物、50種類程度の糖転移酵素遺伝子改変細胞株、50種類程度のヒト型糖鎖を作成し、機能解析や糖鎖認識プローブ作製に利用する。また、特許出願可能で産業上有用な糖鎖機能を10種類程度見いだす。</p>

研究項目③ 糖鎖認識プローブの作製技術の開発

<最終目標>10種類の糖鎖マーカ―に対する糖鎖認識プローブを複数個作製して有用性を検証し、最終的に数個の実用化可能な糖鎖認識プローブを開発する。

<中間目標>5種類の糖鎖マーカ―に対する糖鎖認識プローブを複数個作製し、有用性を検証するとともに、プローブ作製技術の開発に目途をつける。

研究項目④ 糖鎖の大量合成技術の開発

<最終目標>高価な合成材料を使用せずに、100種類以上のヒト型糖鎖を10ミリグラムのオーダーで合成する技術を開発する。また、20種類以上のヒト型糖鎖についてはグラムオーダーで安価に合成する技術を開発する。これらの糖鎖を用い、産業上有用な新規糖鎖材料を開発し、その有用性を実証する。

<中間目標>ヒト型糖鎖の大量合成技術の開発に目処をたてる。また、これらの糖鎖を用い、産業上有用な糖鎖材料の開発に目処を立てる。

事業の計画内容	主な実施事項	H18fy	H19fy	H20fy	H21fy	H22fy	
	糖鎖の高効率な分画・精製・同定技術の開発					→	
	糖鎖の機能解析・検証技術の開発					→	
	糖鎖認識プローブの作製技術の開発					→	
	糖鎖の大量合成技術の開発					→	
開発予算 (会計・勘定別に実績額を記載) (単位：百万円)	会計・勘定	H18fy	H19fy	H20fy	H21fy	H22fy	総額
	一般会計	1,190	1,190	1,000			3,400
	総予算額	1,190	1,190	1,000			3,400
開発体制	経産省担当原課	製造産業局生物化学産業課 産業技術環境局研究開発課					
	プロジェクトリーダー	(独) 産業技術総合研究所 糖鎖医工学研究センター センター長 成松 久 東京大学 生産技術研究所 教授 畑中 研一					
	委託先 (* 委託先が管理法人の場合は参加企業数も記載)	I. 研究開発項目①～③ ① (独) 産業技術総合研究所 (つくばセンター) ② バイオテクノロジー開発技術研究組合 (参加企業：7社) ㈱モリテックス、(株) 島津製作所、(株) グライコジーン、 (財) 野口研究所、三井情報 (株)、タカラバイオ (株)、 三菱化学 (株) (共同実施先) 大阪大学、東京大学、愛知県がんセンター、首都大学東京、 国立がんセンター、九州大学、藤田保健衛生大学、筑波大学、 近畿大学、京都産業大学、理化学研究所、愛知医科大学、国 立感染症研究所、慶応義塾大学、国立成育医療センター、東 京工業大学、大阪医療センター、北里大学、名古屋大学、中 部大学、名古屋市立大学、福島県立医科大学 II. 研究開発項目④及び②の一部 ① (独) 産業技術総合研究所 (北海道センター) ② (財) 化学技術戦略推進機構 (参加企業：5社) D I C (株)、(財) 野口研究所、カネカ (株)、キャノン (株) (株) 林原生物化学研究所 (共同実施先) 東京大学、国立感染症研究所、慶応義塾大学、東京工科大学、 埼玉大学 III. 研究開発項目③の一部 北海道大学・菅原研究室					
情勢変化への対応	<p>海外、特に米国では臨床サンプルの提供は NIH (NCI) が主導し短期間で行われている。海外の糖鎖研究については幾つかのルートから情報収集を計り国際競争状況への対応を検討している。</p> <p>文部科学省理研・システム糖鎖生物学プログラム、JCGG (日本糖鎖科学コンソーシアム) などとも連携し、米国 CFG、HUPO などの機関からリアルタイムで情報を入手できる体制を構築している。また、著しい成果を上げている分野にプロジェクト内配分を重点化させるために外部有識者委員を含めた研究推進委員会を設置して内容・方向性を吟味している。</p>						

<p>Ⅲ. 研究開発成果について</p>	<p>1. 事業全体の成果</p> <p>1. 1 研究成果の概要（研究開発項目①～③）</p> <p>本項目では、研究項目①から③の成松グループの概要に、③の一部を実施する北海道大学・菅原研究室を加えて述べる。</p> <p>生体サンプルから疾患関連糖鎖を網羅的に探索する数種の技術が確立された。1) リアルタイム PCR 法による糖鎖遺伝子発現の網羅的な定量解析, 2) レクチンアレイによる疾患特異的な糖鎖探索のためのレクチンの同定、3) そのレクチンを使用した糖タンパク質・糖ペプチドのアフィニティ分離および LC/MS による網羅的なハイスループットな糖タンパク質の同定、4) 変化した糖鎖の MSn による構造決定、5) IGOT 法による糖鎖付加位置の決定、などの技術により着実に各疾患における糖鎖バイオマーカーが探索されている。現時点では、バイオマーカー候補にとどまっているものが多いが、今後は多数の臨床サンプルにおけるバリデーションのフェーズに入る。このフェーズには、有効なプローブ開発が必須であり、候補分子の有用性にまずあたりを付けた後、プローブ開発に進む。</p> <p>ノックアウトマウス開発は長い期間を要する。疾患と関連する可能性の高い遺伝子に絞り込んであり、それらのマウスをすでに樹立することができた。ほとんどのマウスがきわめて興味ある表現型を示している。今後、さらに深く機能解析を進める事により、ヒト疾患モデルマウスとして有効活用できる。研究開発項目①で開発された技術を利用すれば、マウスにおける糖鎖機能解析も順調に進むものと思える。</p> <p>糖鎖ライブラリーは種々の方面で有効利用できる。糖鎖チップに関しては、米国が先行しているが、それよりも高感度でかつライブラリーサイズの大きな糖鎖ライブラリー構築を目指している。GAG 糖鎖ライブラリー構築は、本プロジェクト特有のものであり他に例をみない。ノロウイルスの結合する詳細な糖鎖構造を決定することができたが、これは成功例の一例であり、今後、さらに他のウイルスや細菌、あるいは細菌毒素などに応用可能であることを大いに示唆した。</p> <p>レクチンアレイも世界各処で開発されているが、本プロジェクトによるエバネッセント波利用のレクチンアレイは他に例がない。本アレイの特徴はきわめて高感度でかつ定量性に信頼がおける点にある。幹細胞の選別・品質管理にはきわめて有効であることが判明した。ハイスループットな疾患関連糖鎖構造変化の検出にも威力を発揮している。今後、エバネッセント波を利用した抗体アレイ作製も視野に入れている。</p> <p>1. 2 研究成果の概要（研究開発項目④「糖鎖の大量合成技術の開発」及び②の一部）</p> <p>畑中グループではヒト型糖鎖の効率的な大量生産および産業利用に関する技術開発研究を行っている。これまでの成果として、動物細胞を利用して 90 種類以上のヒト型糖鎖を同定した。糖鎖の大量合成では、10 mg 以上の糖鎖生産を 11 種類について合成済みであり、新たに 10 種類の合成に着手している。糖鎖精製では、安価な合成吸着剤による濃縮と、遠心液液分配クロマトグラフィーによる分離・精製技術を確立した。糖鎖高分子、糖鎖 dendrimer の作成では、細胞が生産した糖鎖を用いて水溶性の高い糖脂質高分子を合成した。また、細胞を用いて合成したアジドアルキル化糖鎖に種々の官能基を導入して材料表面への直接固定化、またアミド結合型糖鎖 dendrimer の合成を行った。糖鎖機能分子利用病原体・毒素除去装置の開発では、電子線グラフト重合法を用いて Gb3 固定化中空糸モジュールを試作、これを用いてペロ毒素 VT1 及び VT2 を 99% 以上除去できることを見出した。病原体・毒素と糖鎖の相互作用の解明では、破傷風毒素やボツリヌス A 型 12S 毒素と糖鎖との相互作用を検討し、新たな毒素-糖鎖結合を同定した。また、HCV のエンベロープ蛋白の精製及び、HCV ウイルス、HBV ウイルス抗原を部分精製した。また、GM3 型糖鎖固定化材料を作製し、インフルエンザウイルスとの相互作用を調べた。糖鎖利用診断システムの開発では、<モデル>糖鎖固定化条件の最適化、糖鎖固定化材料表面への非特異吸着を抑制する技術を確立するとともに、糖鎖を固定化したチップの作成技術を確立した。さらに、<モデル>糖鎖を固定した LSPR<センサー>デバイスを作製し、レクチンとの特異的結合を確認した。</p>
----------------------	---

Ⅲ. 研究開発成果について

2. 研究開発項目毎の成果

2. 1 研究開発項目① 糖鎖の高効率な分画・精製・同定技術の開発

まず疾患関連微量糖鎖・糖タンパク質の分画・濃縮法につき開発を行った。1) レクチンを駆使した濃縮法の開発、2) 質量分析 (MS) 法の高感度化、3) 疾患関連糖タンパク質のハイスループットな同定法の開発、4) 高分子ムチンの分離解析技術の解析、5) O-グリカン分離分析法の開発、6) 疾患関連糖鎖遺伝子の発現量を網羅的に同定する方法の開発、などの方法論を開発し、疾患関連糖鎖の網羅的探索に供した。

2. 2 研究開発項目② 糖鎖の機能解析・検証技術の開発

先の GG プロジェクトにより発見された糖転移酵素遺伝子のうち、癌化と関係している、ヒト疾患と関連している可能性がある、組織特異性がある、などの要素を満たす遺伝子につきノックアウトマウスを作成している。すでに 10 種類については順調に推移し機能解析のフェーズに入った。。その後、観察された表現型を個別に詳細に解析するフェーズに入っている。

再生医療においては、間葉系幹細胞から各系統への分化度を反映する糖鎖構造変化をレクチンアレイによりプロファイリングすることに成功している。

ポドプラニン分子上の O-グリカンが血小板凝集機能に必須であることを証明し、その O-グリカン構造の決定、O-グリカン接着位置の決定などを行い、糖鎖機能分子としてのポドプラニン分子の全構造を決定した。さらにポドプラニン分子に結合する内在性レクチンの発見にもつながり、また酵母による機能ポドプラニン分子の大量発現にも成功した。

ヒト型糖鎖ライブラリーを構築し、いくつかの方面の糖鎖機能解析のために供した。現在、この糖鎖ライブラリーの固相化の新たな方法論も開発中である。グリコサミノグリカン (GAG) 糖鎖ライブラリーも合成した。これらの固相化により新たな GAG 結合タンパク質の網羅的同定も進行中である。ノロウイルス (NoV) に結合する糖鎖構造も決定できた。多くの NoV の亜株の各種糖鎖に対する詳細な結合活性を比較検討した。

2. 3 研究開発項目③ 糖鎖認識プローブの作製技術の開発

疾患関連糖鎖を認識結合するプローブを開発することを目的とする。以下の方法論により研究開発を推進している。

1) 糖転移酵素欠損ノックアウトマウスを有効利用する。特異な糖鎖欠損ノックアウトマウスは、その特異構造に対して効率的に抗体産生をする可能性が大いにある。癌関連糖脂質に対するモノクローナル抗体作製を行い、多数のモノクローナル抗体の取得に成功している。

2) ファージライブラリーによる人工抗体の抗糖鎖抗体活性のスクリーニング。ライブラリーの改善・改良をまず最初に行い、これらのライブラリー中に含まれる各種抗原に対するファージ抗体をスクリーニングした。

3) マウス B1 細胞のハイブリドーマ作製による抗糖鎖抗体のスクリーニング、B1 細胞の特徴からこの細胞群は抗糖鎖抗体を産生する頻度が高いのではないかと、との仮説に基づき、網羅的なハイブリドーマ作製を行いその中から抗糖鎖抗体をスクリーニング中。

4) 癌患者におけるフコシル化上昇に着目し、癌と深く関連したフコシル化糖タンパク質を高感度に検出する方法論を構築している。

5) 酵母による糖タンパク質・糖ペプチドを大量発現し、抗原として供する。O-グリカンを持つ糖ペプチド (ポドプラニン) を酵母で大量発現することに成功し、その機能解析を行い、内在性の糖タンパク質と同様の機能を発揮することを確認した。IgA 腎症の原因と推測されているヒンジ領域糖ペプチドを酵母で発現し抗原として免疫を始めた。その他、癌抗原となる可能性が高いムチン分子の糖ペプチド発現を試みている。

6) IgA 腎症の原因が、「IgA ヒンジ領域の糖鎖合成不全にある」と指摘されて久しいが、その決定的証拠はまだ解明されていない。ヒンジ領域糖鎖の構造解析はきわめて困難であることがその原因である。この難問にチャレンジするため、まず 100 名以上の患者血清から、糖鎖構造にダメージを与えることなく IgA ヒンジ部分を精製する方法を確立した。現在、ヒンジ部分の O-グリカン構造、Fc 部分の N-グリカン構造を決定すべく、各担当機関にて異なる方法論にて構造決定を行っている。構造決定が確定した後、その糖ペプチド構造を大量合成しプローブ開発に役立てる。

投稿論文	「査読付き」 86 件、「その他」 58 件
特許	「出願済み」 15 件、「登録」 0 件。「実施」 0 件

Ⅲ. 研究開発成果について

2. 4 研究開発項目④糖鎖の大量合成技術の開発

○ 多種類のヒト型糖鎖を生産する技術開発では、これまでに用いてきた細胞に加えて乳腺細胞および神経細胞などの新しい細胞を用いることにより、90種類以上のヒト型糖鎖を同定し、細胞により生産された糖鎖を自動合成装置で再修飾する際の問題点を明らかにした。また、糖転移酵素および加水分解酵素を大量に調製し、細胞が生産した糖鎖に作用させることによって数種類の新しい糖鎖を得た。

○ 大量のヒト型糖鎖を生産する技術開発では、マイクロキャリア法による細胞別の培養条件を検討し、実際に10mg以上の糖鎖生産に適用した。また、繰り返し投与により糖鎖生産の単価を下げることに、さらに、ハムスターで増殖したヒト細胞を用いてのヒト型糖鎖の生産に成功した。一方、プライマーとしてチオグリコシドを用いることで収率を増加させることが可能となった(出願済)。また、細胞培養に適する中空糸素材を細胞別に選択することで、半年以上の連続細胞培養に成功した。この結果は、糖鎖生産における培地量の削減、生産コスト低下につながると考えられる。さらに、阻害剤で天然糖鎖合成を阻害してプライマー由来の糖鎖生産量を増加できることを見出した(出願済)。合わせて、糖鎖生産は細胞懸濁液でも可能であることを発見した(出願済)。10ミリグラムオーダーの糖鎖生産に関しては、現在11種類を合成済みで、新たに10種類の合成に着手している。

○ 糖鎖の効率的精製では、安価な合成吸着剤を用いて大量の培地中から糖鎖を効率的に濃縮出来る方法(出願済)、また、遠心液液分配クロマトグラフィーによる糖脂質類似化合物の精製法を確立した(出願済)。さらに、イオン交換樹脂で酸性糖鎖画分のみを容易に分離する技術を確立した。また、当初の研究計画には含まれていないが、糖鎖プライマーを投与して薬剤に起因する細胞の糖鎖生産異常を増幅して検知する方法を確立した(出願済)。さらに、フルオラストグを有する糖鎖プライマーを種々合成して細胞による糖鎖生産に及ぼす景況を検討した。

○ 糖鎖高分子、糖鎖 dendrimer 作成技術の開発では、細胞を用いて生産した糖鎖を用いて糖鎖高分子を合成するとともに MPC (リン脂質を含むモノマー) との共重合体を合成し、水溶性の高い糖脂質高分子を得た。また、脂質、糖鎖、MPC の三元共重合体を合成し、細胞内のゴルジ体に運ばれることを発見した(出願済)。さらに、細胞を用いて生産したアジドアルキル化糖鎖に種々の官能基を導入し(出願済)、アジドアルキル化糖鎖を材料表面へ直接固定化することに成功した(出願済)。また、細胞を用いて生産したアジドアルキル化糖鎖を還元して得られるアミノ基を有する化合物を用いてアミド結合型糖鎖 dendrimer を合成した。

○ 糖鎖機能分子利用病原体・毒素除去装置の開発では、電子線グラフト重合法を用いて糖鎖固定化技術を確立し、Gb3 固定化中空糸モジュールを試作した(出願済)。また、固定化糖鎖の性能評価に必要な試験法(バッチ法、循環法)を確立した。Gb3 固定化中空糸はペロ毒素 VT1 を 99%以上除去した。また、2段階固定化法の開発により、同 VT2 の除去率も 99%以上とすることに成功した。

2. 5 研究開発項目⑤糖鎖の機能解析・検証技術の開発

○ 病原体・毒素と糖鎖の相互作用の解明では、破傷風毒素やボツリヌス A 型 12S 毒素と糖鎖との相互作用を検討し、既知の相互作用に加え、新たな毒素-糖鎖結合を同定した。HCV のエンベロープ蛋白を精製するとともに HCV 感染細胞系からのウイルス部分精製法を確立した。また、HBV 持続産生細胞株を樹立し培養上清からウイルス抗原を部分精製した。さらに、HIV のエンベロープ蛋白、感染性粒子の産生細胞株を作製しエンベロープ蛋白を取得した。一方、GM3 型糖鎖固定化材料を作製し、インフルエンザウイルスとの相互作用を調べた。

○ 糖鎖利用診断システムの開発では、<モデル>糖鎖固定化条件の最適化を行った。また、糖鎖固定化材料表面への非特異吸着を抑制する技術を確立するとともに、糖鎖を固定化したチップの作成技術を確立した。さらに、<確立した技術に基づき、モデル>糖鎖を固定した LSPR<センサー>デバイスを作製し、レクチンとの特異的結合を確認した。

投稿論文	「査読付き」36件、「その他」7件
特許	「出願済み」14件、「登録」0件。「実施」0件

<p>IV. 実用化の見通しについて</p>	<p>研究開発項目①～③</p> <p>研究開発項目① 糖鎖の高効率な分画・精製・同定技術の開発</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) 癌その他の糖鎖マーカーを認識するプローブを開発、これを用いた高感度な簡便な検出・診断システムを開発する。その結果、癌その他の疾患の簡便なキット化、複数のマーカー分子を一枚のチップで同時に検出などが期待できる簡便で、同時多種の検査が早期診断、鑑別診断につながる。 2) 血清や組織の生体試料を診断キットに乗せる前に必要となる、前処理装置の開発 3) レクチンアレイ、糖鎖アレイ、抗体アレイの検出装置を診断装置としての商品化。さらに、アレイチップも消耗品として商品化される。 <p>研究開発項目②「糖鎖の機能解析・検証技術の開発」</p> <ol style="list-style-type: none"> 4) 本研究で開発され、種々の疾患と関連付けられた糖鎖改変ノックアウトマウスは、疾患モデルマウスとして、医薬開発上価値の高い評価系 5) 本研究で機能が分子レベルで同定されたマーカー分子は創薬標的化合物の可能性を与える。 <p>研究開発項目③ 糖鎖認識プローブの作製技術の開発</p> <ol style="list-style-type: none"> 6) 本研究で開発している疾患マーカー分子に対するプローブは、上記診断システムを構成する消耗品として、あるいは単独の販売。 7) 見いだした糖鎖マーカー分子そのものも、プローブ開発や機能解明上価値が高い。 <p>研究開発項目④及び②の一部</p> <p>本プロジェクトにおける④糖鎖の大量合成技術開発及び②糖鎖の機能解析、検証技術開発成果を利用して、（１）有用で価値の高い糖鎖を製造する糖鎖サプライヤー、（２）糖鎖の持つ認識機能を有効活用する新規インテリジェント材料、（３）糖鎖の持つ病原体・毒素との相互作用を利用して血液中の病原体・毒素を除去する病原体・毒素除去装置、（４）糖鎖機能を利用した病原細菌・ウイルス・毒素などの迅速、簡便、正確な検出法としての実用化、事業化の見通しがある。</p>	
<p>V. 評価に関する事項</p>	<p>評価履歴</p>	<p>平成 20 年度 中間評価実施</p>
	<p>評価予定</p>	<p>平成 23 年度 事後評価実施予定</p>
<p>VI. 基本計画に関する事項</p>	<p>策定期間</p>	<p>・平成 18 年 1 月 制定。</p>

健康安心イノベーションプログラム基本計画

1. 目的

今後、世界に類を見ない少子高齢化が進展する我が国において、国民が健康で安心して暮らせる社会を実現することは喫緊の課題である。具体的には、個の医療を通じて健康寿命の延伸、QOL（Quality of Life：生活の質）の向上を図ることが求められている。

この目的を達成するため、創薬に資する基盤技術の開発、再生医療の確立、医療機器・福祉機器の開発等の手段を適切に組み合わせることによって、健康維持増進、疾患の早期診断、及び適切な治療法の提供を実現するほか、関連産業の競争力強化・ベンチャー企業の創出を図る。

2. 政策的位置付け

○「イノベーション25」（2007年6月閣議決定）

生涯健康な社会形成に向けて中長期的に取り組むべき課題として、治療重点の医療から予防・健康増進を重視する保健医療体系の転換、生命倫理・安全性と医療技術促進政策の調和などをとりあげ、再生医療及び在宅医療・介護に係る社会還元加速プロジェクトを実施するとともに、臨床研究・臨床への橋渡し研究をはじめとする研究開発ロードマップの提示により所要の措置を講じていくこととしている。

○がん対策推進基本計画（2007年6月閣議決定）

がん対策基本法に基づき、国、地方公共団体及び関係者等が、がん対策を総合的かつ計画的に推進するために策定された基本方針であり、取り組むべき施策の一つとして「がん研究」が取り上げられている。具体的には、現状、診断薬・診断機器の開発、治療薬・治療機器の開発等が推進されているが、さらに、有用な早期診断技術についての研究開発の推進等に取り組むことが提示されている。

○革新的医薬品・医療機器創出のための5か年戦略（2007年4月）

文部科学省、厚生労働省及び経済産業省の間において革新的な医薬品・医療機器の創出に向け、研究資金の集中投入、ベンチャー企業の育成、臨床研究・治験環境の整備、薬事法における審査の迅速化・質の向上など、研究から上市に至る過程の一貫かつ集中的な支援を実施することとしている。

○新健康フロンティア戦略（2007年4月新健康フロンティア戦略賢人会議）、同アクションプラン（2007年12月）

健康寿命の延伸や生活の質の向上を図ることを目的として策定された新健康フロンティア戦略及び新健康フロンティア戦略アクションプランの中で、「人間の活動領域の拡張に向けた取組」及び「医療・福祉技術のイノベーション」において、「先進的予防・診断・治療技術の開発」や「医薬等ベンチャー・基盤産業支援対策」等の施策が提示されている。

○科学技術の振興及び成果の社会への還元に向けた制度改革について（2006年12月総合科学技術会議）

科学技術の振興や成果還元上障害となる制度的な阻害要因として研究現場等で顕在化している諸問題を解決するための制度改革の実現に向け、制度所管省庁等が取り組むべき工程表とともに意見具申を行っている。

この中で、「治験を含む臨床研究の総合的推進」として、①支援体制等の整備増強、②臨床研

究者・臨床研究支援人材の確保と育成、③研究推進や承認審査のための環境整備、④国民の参画の4つの観点から改革の方向を示している。

○ライフサイエンス推進議員連盟決議（2006年12月）

イノベーションの成果である革新的な医薬品・医療機器を迅速に国民に提供するため、①治験を含む臨床研究の活性化、②新たな医薬品等の承認審査の迅速化、③①及び②に関して総合的に検討を行い、当該問題を国全体で取り組むためのハイレベルな政策対話の実現に向け、政府として早急な対応を図るべきであることを決議している。

○経済成長戦略大綱（2006年7月財政・経済一体改革会議）

がん等の生活習慣病や感染症等各種疾病対策の推進等国民の保健医療水準の向上に資する医薬品・医療機器産業について、関係府省・機関、企業等の双方向の連携の下、特に、基礎・基盤研究、臨床研究及び基礎研究から臨床研究への橋渡し研究を推進するとともに、臨床研究基盤の整備、治験環境の充実等の国民に医薬品・医療機器を迅速に届けるための環境整備を行うことが提示されている。

○新経済成長戦略（2006年6月経済産業省とりまとめ）

産業界、学界、公的機関、政府が連携し、研究から市場へ、市場から研究へと、双方向で鋭い軸が通るようなシステム改革（イノベーションの加速化～「イノベーション・スーパーハイウェイ構想」）を実現するための施策として「がん対策等に資する先進医療機器・技術」の推進、「医薬分野での官民一体の対話の場」など事業化に向けた環境の整備が提示されている。

○第3期科学技術基本計画（2006年3月閣議決定）

第2期計画において、優先的に資源を配分することとされたライフサイエンス分野を、引き続き、特に重点的に研究開発を推進すべき分野（重点推進4分野）として位置づけ。また、研究分野の重点化にとどまらず、分野内の重点化も進め、選択と集中による戦略性の強化を図り、基本理念の下で新たに設定する6つの政策目標（イノベーター日本ー革新を続ける強靱な経済・産業を実現、生涯はつらつ生活ー子供から高齢者まで健康な日本を実現等）との関係を明確化することとしている。

○バイオテクノロジー戦略大綱（2002年12月BT戦略会議取りまとめ）及び産業発掘戦略ー技術革新（「経済財政運営と構造改革に関する基本方針2002」（2002年6月閣議決定）に基づき2002年12月取りまとめ）

健康・バイオテクノロジー分野における3つの戦略目標（「研究開発の圧倒的充実」、「産業プロセスの抜本的強化」及び「国民理解の徹底的浸透」）に対応している。

○経済財政運営と構造改革に関する基本方針2005（2005年6月閣議決定）

2006年度までの2年間（重点強化期間）における重点課題として、「新しい躍動の時代に向けて、少子高齢化とグローバル化を乗り切る基盤をつくること」という課題を掲げ、その課題に対し、「3. 持続的な社会保障制度の構築（健康・予防介護等の推進）」や「6. グローバル戦略の強化（「新産業創造戦略2005」の推進）」に取り組むべき事項としている。

○「新産業創造戦略2005」（2005年6月経済産業省取りまとめ、同月13日経済財政諮問会議に報告）

社会ニーズに対応する新産業分野として、「(5)健康・福祉・機器・サービス」を戦略7分野の1つとしており、2010年の市場規模として約75兆円を掲げ、それに向けたアクションプログラムとし取り組むこととしている5つの課題には、「バイオ技術を活用した個別化医療や予防医療等の実現・普及」、「革新的な医療・福祉機器の開発・普及の促進」が提示されている。

3. 達成目標

- ①医薬品の成功確率の向上に資する技術開発や臨床への橋渡し研究等を通じた、医薬品の上市期間の短縮や開発コストの低減
- ②治療機器、再生医療を含む先進的な医療機器開発等の推進による国内外生産シェアの増大、厚生労働省との連携事業（マッチングファンド、医療機器開発ガイドラインの策定など）による開発から製品に至るまでの期間の短縮等を達成する。

4. 研究開発内容

【プロジェクト】

I. 創薬・診断

I-1. 革新的医薬品の創出

(1) 糖鎖機能活用技術開発（運営費交付金）

①概要

我が国が強みを持つ糖鎖工学分野において、これまでに取得・開発した「糖鎖遺伝子ライブラリー」「糖鎖構造解析技術」「糖鎖合成技術」を活用し、癌や感染症など様々な疾病に関与する糖鎖の機能を解析する基盤技術を確立し、我が国の優位性を維持するとともに、創薬・診断等の分野における糖鎖機能の産業利用の促進を図る。

②技術目標及び達成時期

2010年度までに、糖鎖や糖タンパク質などの機能を分子レベルで効率的に解明するための基盤技術、糖鎖の機能解析・検証技術、及び、有用性が認められた糖鎖機能を産業利用するための基盤技術を開発する。

③研究開発期間

2006年度～2010年度

(2) 機能性RNAプロジェクト（運営費交付金）

①概要

近年の研究成果により、タンパク質の合成に関与する既知のRNAとは異なり、がんや発生分化等の重要な生命現象に関与するタンパク質をコードしていないRNA（機能性RNA）の存在が明らかになってきており、世界中の注目を集めている。機能性RNAは再生医療やRNA医薬等への応用化にもつながることが期待されていることから、機能性RNA解析のための新規ツールを開発し、機能解析を行うことにより、本分野における我が国の優位性を確立する。

②技術目標及び達成時期

2009年度までに、機能性RNAの候補となるRNAをゲノム配列上から探索するハイオインフォマティクス技術の開発や、機能性RNAを解析するための支援機器やツール

の開発を行い、機能性RNAの機能解析を行う。

③研究開発期間

2005年度～2009年度

(3) ゲノム創薬加速化支援バイオ基盤技術開発（化合物等を活用した生物システム制御基盤技術開発）（運営費交付金）

①概要

我が国が強みとする完全長 cDNA ライブラリーやタンパク質相互作用解析技術等を最大限に活用し、重要なタンパク質ネットワーク解析等により創薬の対象となるタンパク質の効率的な絞り込みを行うとともに、疾患等の生物現象を制御する化合物の探索まで、一貫した技術開発を行う。

②技術目標及び達成時期

2010年度までに、超高速・高感度にタンパク質の相互作用を解析する技術や疾患を制御する化合物の探索・評価技術を開発する。

③研究開発期間

2006年度～2010年度

(4) ゲノム創薬加速化支援バイオ基盤技術開発（創薬加速に向けたタンパク質構造解析基盤技術開発）

①概要

創薬上重要な膜タンパク質は複合体を形成していることも多く、その構造解析及び相互作用の情報を取得することは創薬研究において重要であるが、その解析は非常に困難である。そこで、膜タンパク質やその複合体の構造情報を取得する新たな技術等の開発に向けて、タンパク質の立体構造及びその構造変化や膜タンパク質複合体の構造情報等の解析及び構造情報を基にした高精度なシミュレーション技術を開発する。

②技術目標及び達成時期

2011年度までに生体内に近い状態での膜タンパク質及びその複合体の構造解析手法、リガンド分子との相互作用解析手法を確立するとともに、当該技術から得られた情報に基づく *in silico* スクリーニング手法を確立する。

③研究開発期間

2007年度～2011年度

(5) ゲノム創薬加速化支援バイオ基盤技術開発（モデル細胞を用いた遺伝子機能等解析技術開発）（運営費交付金）

i) 研究用モデル細胞の創製技術開発

①概要

医薬品開発における安全性や薬理評価の確実性の向上等、創薬に向けた研究開発を加速するためには、ヒト生体内における様々な反応や遺伝子の機能をより高い精度で解析するツールの開発が重要である。そのため、人体の組織や疾病等の様々なヒトモデル細胞株を創製するための基盤となる技術開発を行う。

②技術目標及び達成時期

2009年度までに、創薬等の研究開発に資する研究用細胞の創製技術を確立し、複数

種の研究用のヒトモデル細胞を創製する。

③研究開発期間

2005年度～2009年度

ii) 細胞アレイ等による遺伝子機能の解析技術開発

①概要

世界的にゲノム創薬が競争激化しているが、創薬のターゲットとなる遺伝子を絞り込みいち早く特許を押さえてしまうことが産業競争力強化のためには重要である。このためには、生体内で非常に複雑に制御されている遺伝子ネットワークシステムを高速・高感度に解析するシステムを開発し、創薬のターゲットの効率的な絞り込みを行うことが必要である。具体的には、多数の細胞に同時に異なる遺伝子を高効率で導入することにより、複数の遺伝子発現等の時系列計測を行い、得られる種々の細胞応答データから遺伝子ネットワークを解析する細胞アレイ技術を確立し、疾患関連遺伝子等、特定の創薬ターゲットの同定に有用な汎用性の高い解析ツールの開発を行う。

②技術目標及び達成時期

2009年度までに、細胞イベント（遺伝子発現、たんぱく質の細胞内局在性等）を測定するための網羅的なレポーターシステム並びに測定装置を新規に開発し、得られるデータから遺伝子ネットワークの解析システムを確立する。

③研究開発期間

2005年度～2009年度

(6) 新機能抗体創製技術開発（運営費交付金）

①概要

ポストゲノム研究や診断・創薬等において重要となっている機能を有する抗体を創製するため、創薬標的として産業利用上重要だが、解析が困難な膜タンパク質やタンパク質複合体を特異的に認識できる抗体を系統的に作成する技術や抗体の分離・精製を高効率に行うための技術の開発を行う。

②技術目標及び達成時期

2010年度までに、産業上有用と考えられるタンパク質やその複合体を特異的に認識する抗体を創製するための基盤技術、及び、製造コスト低減に向けた抗体の分離・精製等を高効率に行う技術を開発する。

③研究開発期間

2006年度～2010年度

(7) 基礎研究から臨床研究への橋渡し促進技術開発（運営費交付金）

i) 橋渡し及び臨床研究拠点を活用した研究開発（運営費交付金）

①概要

がん対策等の国民医療高度化を目指し、急速に発展している多様なバイオ技術の融合と医療現場への円滑な橋渡しによるイノベーションの創出・加速のため、総合科学技術会議のもと文部科学省及び厚生労働省と連携し、橋渡し研究の強化に一体的に取り組む。具体的には、民間企業と臨床研究機関（文部科学省や厚生労働省が整備する橋渡し研究拠点等）が一体となっていく、医薬品、医療機器、診断ツール等の開発を推進する。

②技術目標及び達成時期

2011年度までに医療現場及び臨床研究からのフィードバックに基づく研究開発により、医薬品、医療機器、診断ツール等の研究開発成果を円滑に実用化につなげる仕組みを確立する。

③研究開発期間

2007年度～2011年度

ii) バイオ診断ツール実用化開発 (運営費交付金)

①概要

我が国が有する微細加工技術・表面処理技術といったナノテク等の強みを活かし、微量サンプルから高感度・安価で再現性よく多様な遺伝情報 (SNPs、mRNA、タンパク質等) を検出するためのバイオ診断機器を開発し、臨床現場において有効性を検証することにより個別化医療の実現に寄与する。

②技術目標及び達成時期

SNPs、mRNA、タンパク質等の遺伝情報を計測対象とするバイオ診断機器の実用化開発を行い、2008年度までに、許認可用データ取得可能な技術レベルに達することを目指す。

③研究開発期間

2006年度～2008年度

I-2. 診断ツールの開発

(1) 個別化医療実現のための技術融合バイオ診断技術開発 (運営費交付金)

①概要

我が国が有する微細加工技術・表面処理技術といったナノテク等の強みを活かし、染色体異常を高感度、高精度かつ迅速、安価で非コード領域までを検出するゲノムアレイや解析基盤技術開発を行うとともに、診断への応用を可能とする全自動解析システムの開発を行う。

②技術目標及び達成時期

2010年度までに、BACを用いた非コード領域を含むゲノム全領域を検出できる高精度ゲノムアレイを開発する。さらに、臨床現場において、微量サンプル (数ナノグラム) から、12時間以内に染色体異常 (増幅、欠失、コピー数多型等) を、低コストかつ定量性・再現性を確保して検出ができる自動染色体異常解析システムのプロトタイプを開発する。

③研究開発期間

2006年度～2010年度

(2) 糖鎖機能活用技術開発 (運営費交付金) 【再掲】

(3) 基礎研究から臨床研究への橋渡し促進技術開発 (運営費交付金) 【再掲】

I-3. 創薬・診断に係る基盤整備

(1) 統合データベースプロジェクト

①概要

ライフサイエンス分野では、自身の研究成果と既存の研究成果と対比することにより、自身の研究成果の仮説を考案する手がかりが得られたり、新しい実用化の発想が得られたりする可能性があるため、国家プロジェクト等により産生された研究データを一括して活用できるデータベースが、産業界や社会から要望されている。

このため、政府全体の“生命科学データベース統合化の取組”の一環として、経済産業省関連の公的資金研究から産出される研究データを、産業上の有用性を評価のうえ、統合化し、産業界等に提供する。

②技術目標及び達成時期

2010年までに経済産業省関連機関により実施されたライフサイエンス分野の研究開発プロジェクトの成果に関する情報提供サイトを構築・運用する。また、ヒト遺伝子に関連した各種研究成果に関しては、平成17～19年度に実施したゲノム情報統合プロジェクトにおいて構築した「ヒト全遺伝子のアノテーション統合データベース(H-Invitational)」を基礎として、経済産業省関連の研究成果を連携して利用できるシステムを構築する。

③研究開発期間

2008年度～2010年度

II. 診断・治療機器、再生医療等

II-1. 診断・治療機器の開発

(1) 分子イメージング機器研究開発プロジェクト（運営費交付金）

i) 生活習慣病超早期診断眼底イメージング機器研究開発プロジェクト

①概要

細小血管の分子レベルでの代謝機能を非侵襲で可視化する細胞代謝イメージングを実現し、代謝異常を細胞レベルで観察することにより、循環器系疾患等の早期の診断・治療を図る。

②技術目標及び達成時期

2009年度までに、ナノテクノロジーを活用した光学基盤技術等を確立することにより、細胞やタンパク質レベルの組織診断を可能とする機器を開発する。

③研究開発期間

2005年度～2009年度

ii) 悪性腫瘍等治療支援分子イメージング機器研究開発プロジェクト

①概要

良性・悪性の区別も含めた腫瘍の超早期診断を実現するため、悪性腫瘍に特異的に反応する標的物質を利用することにより生体細胞の分子レベルの機能変化を抽出・検出できる機器の開発を行う。

②技術目標及び達成時期

2009年度までに、全身で3mm、局所で1mmの分解能を有する分子イメージング機器を開発する。

③研究開発期間

2005年度～2009年度

(2) 次世代DDS型悪性腫瘍治療システムの研究開発事業（運営費交付金）

①概要

DDSのさらなる裾野の拡大、及び早期実用化を目指し、様々な外部エネルギー（機器技術）と薬剤技術を組み合わせることにより、比較的人体の深部にある臓器（肺、消化器）等のがんを対象としたDDS型治療システムの開発を行う。

②技術目標及び達成時期

光線力学治療システムの前臨床試験の開始及び治療効果・安全性の検証と、超音波診断・治療システムの前臨床試験を可能とする薬剤及び装置の完成に関する開発を難治性がんの治療に向けて行う。

③研究開発期間

2006年度～2009年度

(3) インテリジェント手術機器研究開発プロジェクト（運営費交付金）

①概要

手術中ががん細胞等の病巣部の位置や動きを正確に診断しながら、必要最小限の切除で確実かつ安全に治療できる診断と治療が一体となった内視鏡手術支援システムの開発を行う。

②技術目標及び達成時期

・主要部位対象機器研究開発

脳神経外科領域、胸部外科領域、及び消化器外科領域を対象に、基盤技術を確立し、それらの技術を融合化して、製品化・実用化の目処をつける。非臨床試験を実施し、その有効性と安全性を確認する試験結果を得ることを目標とする。

・研究連携型機器開発

子宮内で行われる出生前治療を行うための新しい手術システム・機器を開発する。非臨床試験を実施し、その有効性と安全性を確認する試験結果を得ることを目標とする。

③研究開発期間

2007年度～2011年度（研究連携型機器開発は、2007年度～2009年度）

(4) 基礎研究から臨床研究への橋渡し促進技術開発（運営費交付金）【再掲】

II-2. 再生医療の実用化

(1) 再生医療評価研究開発事業（運営費交付金）

i) 評価技術の開発

①概要

ヒトから細胞を採取し、これを体外で培養、必要に応じて組織に分化させ、これを患者に移植・治療する再生医療の国内での早期実用化、産業化を目指し、患者自身の細胞の採取・培養から組織形成・治療までの評価プロセス及び基準を開発、体系化する。

②技術目標及び達成時期

2009年度までに、再生医療の早期実用化、産業化のための、細胞培養評価法の開発、組織形成評価法の開発、実用化レベルでの評価基準の確立を行う。

③研究開発期間

2005年度～2009年度

ii) 心筋再生治療研究開発プロジェクト

①概要

心筋再生治療の早期実用化を目指すために、厚い心筋組織で構築された内部に酸素や栄養を供給できるような血管網を有するバイオ心筋の作成技術を開発する。

②技術目標及び達成時期

2009年度までに厚さが5mm以上、酸素、栄養を供給できる血管網を有した心筋組織を開発する。

③研究開発期間

2006年度～2009年度

iii) 三次元複合臓器構造体研究開発プロジェクト

①概要

生体適合性等を備えた三次元複合臓器構造体を開発し、従来のティッシュエンジニアリング技術では適用できない臓器の再生を可能にするため、大型化、三次元構造化、自己組織化及び計測評価法の確立のための技術基盤の開発を行う。

②技術目標及び達成時期

2009年度までに従来のティッシュエンジニアリング技術による単層構造に比べて再生組織の厚さが10倍以上及び構造体積は100倍以上、含有組織は従来の単一組織から3種類以上の複合組織化技術を開発する。

③研究開発期間

2006年度～2009年度

(2) 基礎研究から臨床研究への橋渡し促進技術開発（運営費交付金）【再掲】

II-3. 福祉機器の開発

(1) 福祉用具実用化開発推進事業（運営費交付金）

①概要

「福祉用具の研究開発及び普及の促進に関する法律」（福祉用具法）に基づき、高齢者・心身障害者及び介護者の生活の質の向上を目的として、生活支援分野、社会活動支援分野を中心とした福祉用具の実用化開発を行う民間企業等に対し、研究開発費用の2/3以内を補助することで、多様な福祉ニーズに対応するとともに、当該分野における新産業の創出、成長の促進に資する。

②技術目標及び達成時期

高齢者、障害者の生活支援、社会参加支援に資する福祉用具の実用化開発を促進することにより、高齢者等の生活における負担の軽減を図り、安全で安心のできる生活を実現する。より具体的な目標として、各々の補助対象事業終了後3年経過した時点で50パーセント以上を製品化する。

③研究開発期間

1993年度～

II-4. 診断・治療機器、再生医療等に係る基盤整備

(1) 医療機器開発ガイドライン策定事業

①概要

医療機器産業への投資、新規企業参入、医療機器研究開発の促進及び薬事法審査の円滑化・迅速化にも資する「医療機器開発ガイドライン」を厚生労働省との連携の下、産学の協力を得て、個別の医療機器ごとに策定し、国内での機器開発促進の環境整備を図るとともに、医療機器メーカーと材料・部品メーカーの適切なリスク分担を可能とするモデル契約の策定やリスクマネジメント手法の開発等について検討を行う。

②技術目標及び達成時期

2010年度までに、今後実用化が期待される先進的な医療機器（7機種程度）について、工学的安定性や生物学的安定性等に関する詳細な評価基準を策定し、開発ガイドラインとして取りまとめる。また、治療機器への部材供給活性化のための調査研究を行い、医療機器開発に反映させることで、ハイリスクな医療機器に対する材料・部品の提供を活性化し、医療機器産業の活性化に資するものとする。

③研究開発期間

2008年度～2010年度

(2) 福祉機器情報収集・分析・提供事業

①概要

福祉用具法に基づき、民間による福祉機器の実用化のための研究開発を促進するため、福祉機器に関する産業技術に係る情報の収集・分析・提供事業を実施することで、当該分野における福祉機器の普及や新規産業の創出・成長の促進を図る。

②技術目標及び達成時期

各年において福祉機器に係るニーズ等の調査の実施及び福祉用具実用化推進事業で開発された福祉機器の各種展示会等への出展による情報収集・分析・情報の提供を実施する。

③研究開発期間

1993年度～

5. 政策目標の実現に向けた環境整備（成果の実用化、導入普及に向けた取組）

○バイオテクノロジーに係る研究開発・産業化関連

[調査研究]

1) バイオインダストリー安全対策調査（2000～2009年度）

バイオテクノロジーの安全性を確保するため、これまで得られている知見を基に、安全性関連データベースの整備、安全性評価手法の高度化に必要な事項の検討及びガイドラインの作成を行う。

2) バイオ事業化に伴う生命倫理問題等に関する研究（2002～2011年度）

バイオテクノロジーの実用化に際して、新たな技術に対する国民の理解と合意を得るため、新たな技術の産業化に伴って発生する、我が国の社会における様々な問題を、文献の収集、国内外の調査等を行うことにより研究する。さらに、バイオテクノロジーに対する理解を深めるための情報発信等、社会的受容（public acceptance）を高めるための活動を支援する。

[標準化]

- ・各プロジェクトで得られた成果のうち、標準化すべきものについては、適切な標準化活動（国際規格（ISO/IEC）、日本工業規格（JIS）、その他国際的に認知された標準の提案等）を実施する。具体的には、統合データベースの情報やインターネットに公開されている情報資源等を相互運用するために、必要なデータ形式、フォーマット等の標準化を推進する。

[導入普及促進]

- ・個人遺伝情報保護ガイドラインの適切な運用

ゲノム研究の進展は、個人遺伝情報を用い、情報技術を駆使した幅広い医療・健康サービスによる人々の健康や福祉の向上、さらには新しい医療・健康サービス産業の育成に重要な役割を果たそうとしているが、その際、人権を尊重し、社会の理解と協力を得て、個人遺伝情報の厳格な管理の下で適正に事業を実施することが不可欠である。そのため、個人遺伝情報を安全に保護するために作成した事業者が遵守すべきルール「経済産業分野のうち個人遺伝情報を用いた事業分野における個人情報保護ガイドライン（2004年12月17日告示）」（個人遺伝情報保護ガイドラインという）を適切に運用する。

[産業間連携]

- ・研究開発型ベンチャー支援

バイオベンチャーは商品を市場に送り出すまでに長期間を要する、研究開発のために多額の資金調達を必要とする、事業を行うために様々な規制・審査を経る必要がある等、他業種のベンチャー企業と比較して困難な問題を抱えていることが多い。そのため、バイオベンチャーの様々な問題に対して施策への反映を検討し、補助金等の施策の紹介を通じてバイオベンチャー振興を図る。

また、「産業クラスター計画」に基づき、全国のバイオクラスターにおいて、企業間のネットワーク形成の支援、産学連携による研究開発プロジェクトの支援、地域系ベンチャーファンドによる資金調達支援等を実施していく。

- ・基礎研究から臨床研究への橋渡し促進技術開発（運営費交付金）【再掲】

[プロジェクト等間の連携について]

- ・ゲノム創薬加速化支援バイオ基盤技術開発（化合物等を活用した生物システム制御基盤技術開発）については、タンパク質機能解析・活用プロジェクトの成果を活用することで、超高速・高感度にタンパク質の相互作用を解析する技術を開発する。

- ・ゲノム創薬加速化支援バイオ基盤技術開発（創薬加速に向けたタンパク質構造解析基盤技術開発）については、「生体高分子立体構造情報解析」の成果を活用することで、膜タンパク質やその複合体の構造情報を取得する新たな技術等の開発に向けて、タンパク質の立体構造及びその構造変化や膜タンパク質複合体の構造情報等の解析及び構造情報を基にした高精度なシミュレーション技術を開発する。

- ・糖鎖機能活用技術開発については、糖鎖合成関連遺伝子ライブラリー構築、糖鎖エンジニア

リングプロジェクトの成果を活用することで、糖鎖の機能を効率的に解析するための基盤技術を開発する。

・ゲノム創薬加速化支援バイオ基盤技術開発の「化合物等を活用した生物システム制御基盤技術開発」、「創薬加速に向けたタンパク質構造解析基盤技術開発」、「モデル細胞を用いた遺伝子機能等解析技術開発」については、必要に応じ、各々の成果を活用し、効率的、効果的な研究開発を図る。

[関係機関との連携]

・総合科学技術会議が推進する基本政策推進専門調査会 分野別推進総合PT ライフサイエンスPT及び科学技術連携施策（「生命科学の基礎・基盤」、「臨床研究・臨床への橋渡し研究」）の下、各プロジェクトについて、関係府省との適切な連携を図る。また、2007年1月に設置された「革新的創薬のための官民対話」の場を通じ、医薬品分野のイノベーションの創出と産業の国際競争力強化に係る諸施策の方向性に対する製薬業界、教育・研究機関、行政（文部科学省、厚生労働省、経済産業省）の認識の共有化を図る。

[その他]

・特許への取組

一段と激化する特許戦争の中、成果実用化・効率的な研究開発を推進するため、プロジェクト企画段階から、研究テーマ周辺の論文及び特許状況のサーベイ実施やプロジェクト実施段階における特許出願後の事業化構想等、特許に関する戦略的取組（プロパテントアプローチの導入）を実施する。

○医療福祉機器関連

[標準化]

高齢者等支援機器については、関係省庁との緊密な連携の下、標準化等の手法による実用化及び普及の方策を検討する。

[導入普及促進]

・福祉医療関連機器普及促進（財政投融资制度）（1992年度～2008年9月末）

医療・福祉関連機器の開発、生産、流通、販売等の関連する供給体制を強化するために必要となる設備に対し、長期かつ低金利な融資制度により支援を行い、さらなる製品の高品質化、低価格化を実現し、安定的な供給体制を確保する。

[関係機関との連携]

・医療の進歩・国民の健康に貢献する医療機器・用具の産業技術力向上及び国際競争力強化を目指し、研究開発から市場化までのすべてのプロセスにおけるマクロな戦略の検討と、医療機器の重要性について社会的認知の向上を実現するための仕組み及び個別プロジェクトの形成をはかることを使命とした「医療技術産業戦略コンソーシアム（METIS）」が平成13年に設立され、現在第3期に入っている。また、平成19年4月には「革新的医療機器の創出に向けた医療機器産業界との懇談会」が設置され、経済産業省、厚生労働省、文部科学省の3省が連携して取りまとめた「革新的医薬品・医療機器創出のための5か年戦略」を早期実行するため

の官民対話が推進されている。

[その他]

・薬事法審査の迅速化

医療機器の審査体制の強化による薬事法審査の迅速化の観点から、2004年から独立行政法人産業技術総合開発機構の工学系研究者を独立行政法人医薬品医療機器総合機構へ派遣したところである。

6. 研究開発の実施に当たっての留意事項

事業の全部又は一部について独立行政法人の運営費交付金により実施されるもの（事業名に（運営費交付金）と記載したもの）は、中期目標、中期計画等に基づき、運営費交付金の総額の範囲内で、当該独立行政法人の裁量によって実施されるものである。

なお、適切な時期に、実用化・市場化状況等について検証する。

7. 改訂履歴

- (1) 平成12年12月28日付けがん・心疾患等対応高度医療機器プログラム制定。
- (2) 平成14年2月26日付け健康維持・増進のためのバイオテクノロジー基盤研究プログラム基本計画制定。
- (3) 平成14年2月28日付け健康寿命延伸のための医療福祉機器高度化プログラム基本計画制定。がん・心疾患等対応高度医療機器プログラム（平成12・12・27工総第13号）は、廃止。
- (4) 平成15年1月27日付け健康維持・増進のためのバイオテクノロジー基盤研究プログラム基本計画制定。健康維持・増進のためのバイオテクノロジー基盤研究プログラム基本計画（平成14・02・25産局第4号）は、廃止。
- (5) 平成15年3月10日付け健康寿命延伸のための医療福祉機器高度化プログラム基本計画制定。健康寿命延伸のための医療福祉機器高度化プログラム基本計画（平成14・02・05産局第2号）は、廃止。
- (6) 平成16年2月3日付け制定。健康維持・増進のためのバイオテクノロジー基盤研究プログラム基本計画（平成15・01・23産局第4号）及び健康寿命延伸のための医療福祉機器高度化プログラム基本計画（平成15・03・07産局第17号）は、本プログラム基本計画に統合することとし、廃止。
- (7) 平成17年3月31日付け制定。健康安心プログラム基本計画（平成16・02・03産局第12号）は、廃止。
- (8) 平成18年3月31日付け制定。健康安心プログラム基本計画（平成17・03・25産局第1号）は、廃止。
- (9) 平成19年4月2日付け制定。健康安心プログラム基本計画（平成18・03・31産局第2号）は、廃止。
- (10) 平成20年4月1日付け制定。健康安心プログラム基本計画（平成19・03・20産局第5号）は、廃止。

(健康安心イノベーションプログラム)
「糖鎖機能活用技術開発」基本計画

バイオテクノロジー・医療技術開発部

1. 研究開発の目的・目標・内容

(1) 研究開発の目的

本研究開発は、遺伝子やタンパク質等の生体分子の機能・構造解析等を行うとともに、それらの研究を強力に推進するためのバイオツールやバイオインフォマティクスの開発、成果を高度に利用するためのデータベース整備や先端技術を応用した高度医療機器開発等により、テーラーメイド医療・予防医療・再生医療の実現や画期的な新薬の開発、医療機器、福祉機器等の開発・実用化を促進することによって健康寿命を延伸し、今後、世界に類を見ない少子高齢化社会を迎える我が国において、国民が健康で安心して暮らせる社会の実現を目指すことを目的とする「健康安心プログラム」の一環として実施する。

ヒトゲノムが解読されて以降のいわゆるポストゲノム研究の主要課題は、タンパク質やDNA、RNAをはじめとする生体分子の構造解析から機能解析へと展開を見せつつある。その代表的生体分子であるタンパク質の半数以上は糖鎖の修飾を受けており、糖鎖と一体化することによりはじめて様々な機能を発揮する一方で糖鎖の異常が様々な疾病を引き起こすことが明らかになりつつある。すなわち、糖鎖は、タンパク質等の安定性や局在性に深く関わっており、細胞表面にあっては認識分子として機能するなど、細胞の高次な生命機能の発現に重要な役割を果たしている。

従来より、こうした糖鎖機能の根本的な解明を行うことの重要性は認識されてはいたが、そのために必要な研究手段の開発が不十分であり研究のネックとなっていた。しかし、研究手段として不可欠であるヒト糖鎖合成関連遺伝子の取得数で我が国が世界のトップに立ち、さらに我が国が世界に先んじて糖鎖構造統合解析システムの開発や糖鎖合成装置の開発に成功するに至り、いよいよ糖鎖とタンパク質を一体として捉えて糖鎖構造を機能に結びつけて根本的に解明し、その知見を活用するための環境が整備されたと言える。

糖鎖研究は、平成17年3月に経済産業省において策定された技術戦略マップにおいて、創薬・診断分野の個別化医療の実現に向けた技術のうち、画期的な医薬品・診断技術の開発に資する重要技術であり、また、日本の強みが活かせる技術分野であって更なる強化を図るべき重要技術として位置付けられた。しかしながら、欧米も糖鎖研究の重要性を認識し研究の加速化を既に図り始めており、わが国の糖鎖研究の優位性を産業利用に役立つ形に結実させることは焦眉の課題であると言っても過言ではない。

本研究開発では、糖鎖合成関連遺伝子、糖鎖構造統合解析システム、糖鎖合成装置といった基盤技術を活用するとともに、生体サンプルから糖鎖や糖タンパク質などの極微量の目的分子を抽出する技術開発や種々の疾患マーカーなどになり得る有用な特異的糖鎖を特定し、これらの糖鎖や糖タンパク質などの機能を分子レベルで効率的に解明するための基盤技術を開発し、糖鎖機能の解析を促進する。さらに、機能が解明され重要と判断されたこれらの分子構造を選択的に認識させるための、特異的糖鎖認識プローブの製法等の開発により、糖鎖機能の活用を加速する。また、ヒト型糖鎖の大量合成法を開発し、産業上有用な新規糖鎖材料開発を行う。

これにより癌、免疫、感染症、再生医療などの分野における画期的な早期診断法の開発・実

用化が期待されるとともに個別化医療に向けた最適な治療法や創薬への重要な手掛かりが得られるものと期待される。

(2) 研究開発の目標

①最終目標（平成22年度末）

産業上有用な機能を有する糖鎖マーカ―を、臨床サンプルから高効率に分画・精製・同定する技術を確認する（未知の糖鎖マーカ―である糖タンパク質50種類以上、及び既知の糖鎖マーカ―である糖タンパク質20種類以上について解析を終える）。また、糖鎖マーカ―の精製や診断用糖鎖構造解析等に供される新たな装置またはデバイスを開発する。これらの糖鎖マーカ―の中から、特許出願可能で産業上有用な糖鎖機能を30種類程度見いだす。さらに、10種類以上の糖鎖マーカ―に対する糖鎖認識プローブを複数個作製し、実用化可能な糖鎖認識プローブを数個開発する。

大量合成技術については、100種類以上のヒト型糖鎖を10ミリグラムのオーダーで、また20種類以上のヒト型糖鎖をグラムオーダーで安価に合成する技術を開発する。

②中間目標（平成20年度末）

既知及び未知の糖鎖マーカ―である糖タンパク質20種類以上に応じた分画・精製技術の確認に目途をつけ、これらの糖タンパク質10種類以上の構造を同定する。20種類程度の糖転移酵素遺伝子改変動物、50種類程度の糖転移酵素遺伝子改変細胞株、50種類程度のヒト型糖鎖を作成し、機能解析や糖鎖認識プローブ作製に利用することにより、特許出願可能で産業上有用な糖鎖機能を10種類程度見いだす。さらに、5種類の糖鎖マーカ―に対する糖鎖認識プローブを作製し、有用性を検証する。

また、ヒト型糖鎖の大量合成技術の開発に目処をたてる。

(3) 研究開発内容

上記目標を達成するために、以下の研究開発項目について、別紙の研究計画に基づき研究開発を実施する。

- ①糖鎖の高効率な分画・精製・同定技術の開発
- ②糖鎖の機能解析・検証技術の開発
- ③糖鎖認識プローブの作製技術の開発
- ④糖鎖の大量合成技術の開発

2. 研究開発の実施方式

(1) 研究開発の実施体制

①本研究開発は、独立行政法人新エネルギー・産業技術総合開発機構（以下、「NEDO技術開発機構」という。）が、単独ないし複数の原則本邦の企業、研究組合、公益法人等（委託先から再委託された研究開発実施者を含む）から公募によって研究開発実施者を選定後、共同研究契約等を締結する研究体を構築し、委託して実施する。（原則、国内に研究開発拠点を有していること。ただし、国外企業の特別な研究開発能力、研究施設等の活用あるいは国際標準獲得の観点からの国外企業との連携が必要な場合はこの限りではない。）なお、実用化を目的とすることから、技術力を有する極力少数の企業による、役割分担の明確な開発体制が望ましい。

②共同研究開発に参加する各研究開発グループの有する研究開発ポテンシャルの最大限の活用により効率的な研究開発の推進を図る観点から、研究体にはNEDO技術開発機構が指名した研究開発責任者（以下「プロジェクトリーダー」という。）を置き、その下に研究者を可能な限り結集して効果的な研究開発を実施する。

（２）研究開発の運営管理

研究開発全体の管理・執行に責任を有するNEDO技術開発機構は、経済産業省及びプロジェクトリーダーと密接な関係を維持しつつ、プログラムの目的及び目標、並びに本研究開発の目的及び目標に照らして適切な運営管理を実施する。具体的には、必要に応じて、NEDO技術開発機構に設置する委員会及び技術検討会等、外部有識者の意見を運営管理に反映させる他、四半期に一回程度プロジェクトリーダー等を通じて研究開発の進捗について報告を受けること等を行う。

3. 研究開発の実施期間

本研究開発の期間は、平成18年度から平成22年度までの5年間とする。

4. 評価に関する事項

NEDO技術開発機構は、技術的及び政策的観点から、研究開発の意義、目標達成度、成果の技術的意義ならびに将来の産業への波及効果等について、外部有識者による研究開発の中間評価を平成20年度に、また事後評価を平成23年度に実施する。なお、評価の時期については、当該研究開発に係わる技術動向、政策動向や当該研究開発の進捗状況等に応じて、前倒しする等、適宜見直すものとする。

5. その他重要事項

（１）研究開発成果の取扱い

①共通基盤技術の形成に資する成果の普及

得られた研究開発のうち、下記共通基盤技術に係る研究開発成果については、NEDO技術開発機構、実施者とも普及に努めるものとする。

- a) 糖鎖の分画・精製・同定技術
- b) 糖鎖の機能解析・検証技術
- c) 糖鎖認識プローブの作製技術
- d) 糖鎖の大量合成技術
- e) 産業上有用な糖鎖機能情報

②知的基盤整備事業又は標準化等との連携

得られた研究開発の成果については、知的基盤整備または標準化等との連携を図るため、データベースヘデータの提供、標準情報（TR）制度への提案等を積極的に行う。

③知的財産権の帰属

委託研究開発の成果に関わる知的財産権については、「独立行政法人新エネルギー・産業技術総合開発機構新エネルギー・産業技術業務方法書」第26条の規定等に基づき、原則として、すべて受託先に帰属させることとする。

④成果の産業化

- a) 受託者は、本研究開発から得られる研究開発成果の産業面での着実な活用を図るため、本

研究開発の終了後に実施すべき取り組みのあり方や研究開発成果の産業面での活用のビジネスモデルについて、研究開発の進捗等を考慮して、研究開発期間中に必要な見直しを行う。

- b) 受託者は、上記 a) で立案した取り組みとビジネスモデルを本研究開発終了後、実行に移し、成果の産業面での活用に努めるものとする。

(2) 基本計画の変更

NEDO技術開発機構は、研究開発内容の妥当性を確保するため、社会・経済的状況、内外の研究開発動向、政策動向、プログラム基本計画の変更、第三者の視点からの評価結果、研究開発費の確保状況、当該研究開発の進捗状況等を総合的に勘案し、達成目標、実施期間、研究開発体制等、基本計画の見直しを弾力的に行うものとする。

(3) 根拠法

本研究開発は、独立行政法人新エネルギー・産業技術総合開発機構法第15条第1項第2号に基づき実施する。

(4) 関連指針の厳守

当該プロジェクトの実施に当たっては、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」(平成13年度文部科学省・厚生労働省・経済産業省告示第1号)等、研究開発関連の指針を厳守しなければならない。また、本研究開発成果の事業化においては、「経済産業分野のうち個人情報を用いた事業分野における個人情報保護ガイドライン」(平成16・12・24製局第1号)を厳守しなければならない。

6. 基本計画の改訂履歴

- (1) 平成18年1月制定

(別紙) 研究開発計画

研究開発項目①「糖鎖の高効率な分画・精製・同定技術の開発」

1. 研究開発の必要性

実用化されている癌マーカー・幹細胞マーカーの大多数が糖鎖マーカーであることから解るように、糖鎖は非常に優秀な細胞マーカー・疾患マーカーである。しかし、疾患特異的糖鎖の精製・同定・プローブ作製が困難等の理由により、新規糖鎖マーカーの開発は停滞していた。また、現行のマーカーには、疾患を治療可能な段階で早期に診断する有効な指標となるものは少なく、新たな糖鎖マーカーの開発が期待されている。新規糖鎖マーカーの開発を可能にするためには、疾患に特異的だが微量で扱いにくい糖タンパク質を生体試料から高効率に分画・精製・同定する技術を確立し、その有効性を、実際に生体試料を用いた解析により実証することが必要不可欠である。

2. 研究開発の具体的内容

培養細胞や癌等の固形試料および血清等体液より、糖鎖マーカーとなりうる糖タンパク質を分画・精製し、同定するため、次の技術開発を行う。

(1) 生体試料から特異的糖鎖を高効率に分画・精製する技術の開発

生体試料より糖タンパク質を生化学的手法等を用いて選別・採取する。既知の糖鎖マーカーであれば、糖鎖マーカー特異的認識手段を用いて目的の糖タンパク質を精製する。これまでに疾患や細胞分化等の特異性と関連づけられていない未知の糖鎖マーカーに関しては、分画してレクチン・質量分析等でプロファイリングを行い、糖鎖マーカーと判断した糖タンパク質を精製する。これらの精製を行うことにより、生体試料から産業上有用な特異的糖鎖を高効率かつ迅速に分画・精製する技術を確立する。

(2) 特異的糖鎖の同定技術の開発

精製した糖タンパク質／糖ペプチドの構造を質量分析装置・レクチンアレイ・ペプチドシーケンサー等で同定する。また、質量分析装置・レクチンアレイ等による疾患糖鎖マーカー検出法を診断技術として使用するための要素技術の開発を行い、生体試料から疾患特異的糖鎖を同定するシステムを確立する。

3. 達成目標

(1) 最終目標（平成22年度末）

産業上有用な機能を有する糖鎖を生体試料から高効率かつ迅速に分画・精製・同定する技術を確立する。これらの技術を活用し、未知の糖鎖マーカーである糖タンパク質50種類以上、及び既知の糖鎖マーカーである糖タンパク質20種類以上について解析を終え、産業上有用な30種類以上の糖鎖（糖タンパク質）マーカーを同定する。また、糖鎖マーカーの精製や診断用糖鎖構造解析等に供される新たな装置、またはデバイスを開発する。

(2) 中間目標（平成20年度末）

生体試料から、既知の糖鎖マーカーである糖タンパク質10種類以上、未知の糖鎖マーカーである糖タンパク質10種類以上に応じた分画・精製技術の確立に目途をつけ、これらの糖タンパク質10種類以上の構造を同定する。

研究開発項目②「糖鎖の機能解析・検証技術の開発」

1. 研究開発の必要性

糖鎖は細胞表面の糖タンパク質／糖脂質、分泌糖タンパク質上の主要な修飾要素であり、これらの分子の働きを変えることにより、タンパク質・細胞・生体機能に変化を及ぼすと考えられている。しかし、糖鎖構造解析が困難であること、糖鎖を認識するプローブ数が限定されていること、また糖鎖機能を解析する系が不足していること等の理由により、糖鎖の生物学的・病理学的機能の解析は進んでいない。こうした事情から、糖鎖は各種マーカーとして実際に臨床現場でもよく使用されているが、疾病の早期発見や類似疾病との区別において役立っていない場合が多い。このマーカーと機能のギャップを埋めること、例えば癌マーカーである糖鎖の細胞生物学的意味を知ることは癌等の疾患の治療への扉を開く上での大きな課題であり、幹細胞マーカーである糖鎖の機能解析は幹細胞分化誘導のメカニズム解明を通して再生医療／生殖医療に貢献する可能性がある。したがって、こうした課題を克服すべく、機能解析により糖鎖の生物学的・病理学的機能を同定することが、糖鎖機能の産業応用を図る上で極めて重要である。

2. 研究開発の具体的内容

細胞やタンパク質上の糖鎖遺伝子を改変し、細胞機能・タンパク質機能の変化を検出することにより糖鎖機能を解明する。また、ヒト型糖鎖ライブラリーを用いた *in vitro* 中心の機能解析を行う。こうして関連づけがなされた糖鎖構造と機能については、NEDO技術開発機構が実施した「糖鎖エンジニアリングプロジェクト」等で構築されたデータベースを発展的に利用する形で記録する。

(1) 生物学的手法による機能解析

糖鎖マーカーとして認識されている、あるいはその可能性が高い糖鎖を形成するのに必要な糖転移酵素遺伝子改変動物・細胞株を多数樹立し、糖鎖改変動物や細胞の生化学的・生物学的・病理学的機能の変化や抗体機能の変化を調べることにより、糖鎖機能を解明する。さらに、糖鎖改変により認められた細胞機能、タンパク質機能の変化と疾患との関係を臨床サンプルを用いて検証する。

(2) ヒト型糖鎖ライブラリーを用いた機能解析

研究開発項目④やその他の方法により供給される多様な糖鎖および糖鎖複合体等を用い、糖鎖及び糖鎖複合体と、その標的分子となる例えば病原体表面結合部位等との相互作用認識解析技術等を開発することにより、有用な糖鎖及び糖鎖機能を見いだす。

3. 達成目標

(1) 最終目標（平成22年度末）

特許出願可能で産業上有用な糖鎖機能を30種類程度見いだす。

(2) 中間目標（平成20年度末）

20種類程度の糖転移酵素遺伝子改変動物、50種類程度の糖転移酵素遺伝子改変細胞株、50種類程度のヒト型糖鎖を作成し、機能解析や糖鎖認識プローブ作製に利用する。また、特許出願可能で産業上有用な糖鎖機能を10種類程度見いだす。

研究開発項目③「糖鎖認識プローブの作製技術の開発」

1. 研究開発の必要性

新規糖鎖マーカ―が精製・同定できたとして、その糖鎖マーカ―を特異的かつ高親和性に認識するプローブがなければ実際の診断や治療、創薬への応用は難しい。しかし、糖鎖認識プローブの作製には、糖鎖マーカ―をいかに精製・合成するかという課題と、ヒトとマウスで共通に存在する糖鎖抗原に対してはマウスでの抗体作製が困難といった技術的に解決すべき課題がある。

2. 研究開発の具体的内容

高親和性の特異的糖鎖認識プローブの作製を可能にするため、抗原など必要な糖鎖マーカ―である糖タンパク質／糖ペプチドを、サブ mg オーダーで精製・合成する技術を開発する。さらに、精製・合成した抗原などを用いてマウス／ラットの系で、あるいは種々の *in vitro* の系で糖鎖認識プローブを作成するための技術開発を行い、作成した糖鎖認識プローブの有用性を検証する。

3. 達成目標

(1) 最終目標（平成22年度末）

10種類の糖鎖マーカ―に対する糖鎖認識プローブを複数個作製して有用性を検証し、最終的に数個の実用化可能な糖鎖認識プローブを開発する。

(2) 中間目標（平成20年度末）

5種類の糖鎖マーカ―に対する糖鎖認識プローブを複数個作製し、有用性を検証するとともに、プローブ作製技術の開発に目途をつける。

研究開発項目④「糖鎖の大量合成技術の開発」

1. 研究開発の必要性

糖鎖・糖タンパク質の機能を解明するに当たり、例えば感染症におけるメカニズム解析などを行う場合には、研究材料としての多様な糖鎖が一定量以上必要となる。また、診断や治療のために有用性が認められた糖鎖を産業利用する場合にも、材料として大量の糖鎖が必要になる。さらに、糖鎖を材料として扱う際には、糖鎖・糖タンパク質分子が個々に遊離した状態ではなく、同種あるいは異種分子間で複合体構造を作らせ、より有効に機能する状態で研究を進めることが必要になる場合も多い。しかしながら、こうした目的のために供給出来る多種類のヒト型糖鎖を、簡便かつ大量に合成する技術は確立していない。

本研究開発は動物細胞等による機能性糖鎖の合成法を開発し、この技術及び従来の化学合成、酵素法合成技術の組み合わせによりヒト型糖鎖の大量合成技術を開発する。また、大量合成した糖鎖を活用し産業上有用な新規糖鎖材料を開発するための技術開発を行う。

2. 研究開発の具体的内容

(1) 細胞法によるヒト型糖鎖の効率的合成技術開発

糖鎖を生産する細胞のスクリーニングと培養条件の制御を行うことにより、動物細胞等で合成できる糖鎖の種類を増加させるとともに、目的とする糖鎖の合成効率を向上させる。

また、糖鎖プライマーの設計改良により、細胞内導入効率および糖転移効率を高める。さらに、大量細胞培養法、糖鎖の効率的分離精製法の開発により目的とするヒト型糖鎖の大量合成技術を開発する。

(2) 機能性糖鎖材料の作製技術開発

大量合成した糖鎖を糖鎖複合体として研究材料に用いるため、糖鎖プライマーを修飾し予め機能を付加する技術を開発し、上記(1)のプライマーに修飾を加える。このプライマーを細胞に導入することによりヒト型糖鎖を合成させる。合成したヒト型糖鎖を用いて糖鎖高分子等の機能性分子を作製する技術を開発し、産業上有用な糖鎖材料を開発する。

3. 達成目標

(1) 最終目標（平成22年度末）

高価な合成材料を使用せずに、100種類以上のヒト型糖鎖を10ミリグラムのオーダーで合成する技術を開発する。また、20種類以上のヒト型糖鎖についてはグラムオーダーで安価に合成する技術を開発する。これらの糖鎖を用い、産業上有用な新規糖鎖材料を開発し、その有用性を実証する。

(2) 中間目標（平成20年度末）

ヒト型糖鎖の大量合成技術の開発に目処をたてる。また、これらの糖鎖を用い、産業上有用な糖鎖材料の開発に目処を立てる。

第 I 章

事業の位置付け・必要性について

I. 事業の位置付け・必要性について

1 NEDOの関与の必要性・制度への適合性

1.1 健康安心イノベーションプログラムへの適合性

本プロジェクトは、今後急速な高齢化を迎える我が国において高齢者が健康で安心して暮らせる社会を実現するため、遺伝子やタンパク質などの生体分子の機能・構造解析及び解析に必要な機器開発を行うとともに、その成果を高度に活用するための情報基盤の整備を行うことにより、テーラーメイド医療・予防医療の実現や画期的な新薬の開発を推進することによって、健康維持・増進に係る新しい産業の創出につなげることを目標としている。

本プロジェクトでは、各種疾患関連マーカーなどの、産業上有用な糖鎖関連マーカーを開発し、さらにさらにそれらの機能を明らかにすると同時に大量合成の道を開くことにより、疾病の早期発見、個別診断を通じてテーラー医療、予防医療へ導くとともに、具体的に疾患の診断システムを確立することを通じ、生体分子の機能・構造解析及び解析に必要な機器開発を行うので、本プロジェクトは、「健康安心イノベーションプログラム」の一環として実施するに適合したプロジェクトである。

1.2 NEDOが関与することの意義

ヒトゲノムが解読されて以降のいわゆるポストゲノム研究の主要課題は、タンパク質やDNA、RNAをはじめとする生体分子の構造解析から機能解析へと展開を見せつつある。その代表的生体分子であるタンパク質の半数以上は糖鎖の修飾を受けており、糖鎖と一体化することによりはじめて様々な機能を発揮する一方で糖鎖の異常が様々な疾病を引き起こすことが明らかになりつつある。すなわち、糖鎖は、タンパク質等の安定性や局在性に深く関わっており、細胞表面にあっては認識分子として機能するなど、細胞の高次な生命機能の発現に重要な役割を果たしており、DNAやRNAなどの核酸や、蛋白質などと同様に生体分子を構成する基本的な要素である。

従来より、こうした糖鎖機能の根本的な解明を行うことの重要性は認識されてはいたが、そのために必要な研究手段の開発が不十分であり研究のネックとなっていた。しかし、研究手段として不可欠であるヒト糖鎖合成関連遺伝子の取得数で我が国が世界のトップに立ち、さらに我が国が世界に先んじて糖鎖構造統合解析システムの開発や糖鎖合成装置の開発に成功するに至り、いよいよ糖鎖とタンパク質を一体として捉えて糖鎖構造を機能に結びつけて根本的に解明し、その知見を活用するための環境が整備されたと言える。

こうして糖鎖研究は、平成17年3月に経済産業省において策定された技術戦略マップにおいて、創薬・診断分野の個別化医療の実現に向けた技術のうち、画期的な医薬品・診断技術の開発に資する重要技術であり、また、日本の強みが活かせる技術分野であって更なる強化を図るべき重要技術として位置付けられた。しかしながら、欧米も糖鎖研究の重要性を認識し研究の加速化を既に図り始めており、わが国の糖鎖研究の優位性を産業利用に役立つ形に結実させることは焦眉の課題であると言っても過言ではない。

バイオテクノロジーに係る研究開発は、医療・製薬産業をはじめとし、化学、分析機器、情報産業など幅広い分野に関係することから、我が国のみならず、欧州や米国はもちろんのこと、躍進の著しい東アジアの国々においても国家戦略としてその充実強化が図られており、国際的な競争が激しくなっている。

前述のように経済産業省では、ゲノムの配列情報を機能情報、産業利用へと導くために、「糖鎖合成関連遺伝子ライブラリーの構築」、「糖鎖構造解析技術開発」の二つのキーとなる技術を開

発してきており、今回は、前技術を基盤として初めて取り組み可能な「糖鎖機能活用技術」の開発を目指すものである。ここでは糖鎖機能産業化のために必要となる技術を開発して提供すると共に、診断システムを開発することにより、従来研究用機器として利用されていた機器を、診断分野への展開をはかり、該分野解析機器の産業化をも目的とする。また前述のようなこの分野での諸外国との競争と、当該分野での産業化の状況に鑑み、産学官の力を結集し、短期間で集中的な予算投下のもと早急に整備を行う必要があることから、民間企業のみで取り組むことが困難であり、ナショナルプロジェクトとして実施することが必要である。

1. 2 実施の効果（費用対効果）

本プロジェクトは、平成 18 年度～22 年度の実施期間とし 2 年と少しを経過した。初年度の契約締結は平成 18 年 4 月である。

表 I. 1 プロジェクトの開発予算

(単位：百万円)		H18fy	H19fy	H20fy	H21fy	H22fy	総額
一般会計	(実績)	1,190	1,190	1,000			3,380

現在、糖鎖関連のみならず、広く診断分野をみるとその市場は、遺伝子診断薬として約 150 億円、また、モノクローナル抗体・体外診断薬では約 170 億円といわれている。糖鎖関連製品としては、エリスロポエチン (EPO) やインフルエンザ治療薬、関節炎治療薬などが上市されているが、これら糖鎖機能解析によって開発される可能性のあるこれら医薬品に絞ってみた場合、市場規模は約 4,300 億円程度と見積もられている。今後、当該プロジェクトによって糖鎖機能関連研究が進展し、民間企業が独自の戦略に基づき、糖鎖機能の解明を通じた様々な有用複合糖質の製造、疾病のリスク評価、治療・予防技術の開発や医薬品開発など、広い分野で生命機能の産業応用を進めることが可能となり、テーラーメイド医療の早期実現を促すものと期待される。2003 年 12 月に示された「バイオテクノロジー戦略大綱」では、2010 年におけるバイオテクノロジー関連の市場規模を約 16 兆円と予測している。

2 事業の背景・目的・位置付け

2. 1 事業の背景・目的・位置づけ

2. 1. 1 事業の背景

ヒトゲノムのドラフトシーケンスデータ公開により研究開発の流れは、ポストゲノム研究としてタンパク質の機能・構造解析と相互作用解析に移っている。なかんずく最近の研究によって示されているとおり、生命活動は単に 2 万の遺伝子産物によって行われているのではなく、①遺伝子産物に翻訳後加えられる修飾、②遺伝子産物が酵素として作り出す代謝産物、③酵素により作り出された分子による組織化と機能体形成、④機能体が集合して作る細胞、⑤細胞が作り上げる個体、という高次の統合がなされる結果であり、これまで個別に進められていた研究を統合して行くことが今後の重要な課題となっている。

他方、糖鎖は、リン酸化とともに、タンパク質翻訳後の代表的な修飾であり、タンパク質は翻訳後修飾を受けて始めて、生体中で正しい機能を発揮することができる。糖鎖はタンパク質を修飾することによって、タンパク質等被修飾分子の安定性、細胞内局在性、体内動態、活性制御、

あるいは分子間・細胞間認識を介した病原微生物の感染、免疫応答、癌細胞の性質、幹細胞からの分化等、非常に多岐にわたる機能を有している。また、細胞内で発現されているタンパク質の50%以上が糖鎖修飾を受けることが見いだされており、糖鎖はタンパク質の機能と表現型の間を取り持つ重要な機能を果たし、生命活動に大きく寄与していることが示唆され、糖鎖が担っている役割の重要性から「第三の鎖」とも言われている。

さらにヒトゲノムプロジェクトによるゲノム解析及びその後の詳細な解析結果の最新報告によれば、ヒトゲノム遺伝子の総数は当初の予測よりも遥かに少ない僅か2万程度であると報告されており、ショウジョウバエの1万3千、線虫の1万8千と比較しても大差ないことが改めて示された。また、線虫の遺伝子解析結果から、線虫の遺伝子のうち、40%が塩基配列上また機能上、ヒトと共通性の高い相同遺伝子であることが示されている。これらの事実から、個々の遺伝子の持つ機能の単純な積算、言い換えれば遺伝子産物である個々のタンパク質の機能解析だけでは、生命の本質に迫ることができず、各タンパク質分子機能と生命活動との間には大きな隔たりがあることが示されている。

糖鎖研究の重要性に対する認識は我が国においても非常に強く、2001年9月に総合科学技術会議によってまとめられた分野別推進戦略において「糖鎖付加など修飾を受けたタンパク質の構造と機能を解明し新しいタイプの薬の開発を可能とする」ことが指摘されている。また、平成14年1月の月例科学技術報告／ライフサイエンス分野の最新動向においても、「ポストゲノムでにわかに注目される糖鎖研究」として、我が国が10年以上も前から他国に先駆けて糖鎖研究を推進してきた結果、複数の世界的な研究機関形成されており、この強みを活かして産業応用でも他国にリードすることが重要としている。また、2002年5月には日本糖質学会により「糖鎖科学研究拠点・コンソーシアム構想」によっても同様の指摘がなされている。

従って、糖鎖は我が国がこれまで継続して取り組んできた研究分野であり、さらに1991年にさかのぼって、5省庁連携の糖鎖研究が実施され、その一環として、経済産業省では平成3～11年度（10年間）に「複合糖質生産技術開発」を実施した。さらにその後も引き続き、平成11～15年度（5年間）に「グリコクラスター制御生体分子合成技術開発」、平成13年度～平成15年度（3年間）に「糖鎖合成関連遺伝子ライブラリーの構築」を実施している。この結果、強みを有する分野の一つであると世界的に認識されるようになっていくとともに、研究成果と研究資源の蓄積が進んでいる。

一方、糖鎖研究の重要性については、米国、欧州においても認識されており、米国では、NIGMS (National Institute of General Medical Sciences: 米国立総合医科学研究所)による大規模な助成により、2001年には細胞間コミュニケーション (cell-cell communication) における糖質とプロテインの相互作用を理解するため、Consortium For Functional Glycomics (CFG)を設立し、CFGは、初年度740万ドル、5年間にわたり総額3400万ドルの助成支援を開始している。さらに診断分野では、2002年からNCIより、癌等の早期診断を目指すEDRN(Early Detection of Research Network) が組織され活発に活動している。

前述のように、糖鎖研究の基盤となる糖鎖遺伝子の知的基盤が整い、糖鎖構造解析技術が整ってきた今、我が国が有している強みを活かし、糖鎖機能の産業応用に向けた研究をいち早く進める準備が整い、いち早い研究の開始が必要な時期となった。この糖鎖機能研究を通じて、再生医療や癌等の、糖鎖関連疾病の早期診断技術を確立するとともに、解明された様々な糖鎖機能についての知的基盤整備を早期に計り、次世代の創薬研究、産業応用研究につなげていくことが重要な課題である。

2. 1. 2 目的・意義

本研究開発では、糖鎖合成関連遺伝子、糖鎖構造統合解析システム、糖鎖合成装置といった基盤技術を活用するとともに、生体サンプルから糖鎖や糖タンパク質などの極微量の目的分子を抽出する技術開発や種々の疾患マーカーなどになり得る有用な特異的糖鎖を特定し、これらの糖鎖や糖タンパク質などの機能を分子レベルで効率的に解明するための基盤技術を開発し、糖鎖機能の解析を促進する。さらに、機能が解明され重要と判断されたこれらの分子構造を選択的に認識させるための、特異的糖鎖認識プローブの製法等の開発により、糖鎖機能の活用を加速する。また、ヒト型糖鎖の大量合成法を開発し、産業上有用な新規糖鎖材料開発を行うことを目的とする。

これにより癌、免疫、感染症、再生医療などの分野における画期的な早期診断法の開発・実用化が期待されるとともに、生体を構成する基本要素である糖鎖の機能を分子レベルで解明することにより、生命現象を新しい切り口から切り開くことにより、個別化医療に向けた最適な治療法や創薬への重要な手掛かりが開かれてゆくものと期待される。

2. 2. 2 事業の位置付け

広い分野に有用な生体物質に多く存在する糖タンパク質及び有用糖脂質の糖鎖機能を解明し、疾病に関わるこれらの機能を糖鎖の道程技術を開発することにより、これを診断システム化、装置化、あるいは糖鎖の大量合成をすることにより、早期診断のシステムの開発を実施し、さらには医薬品開発、テーラーメイド医療等、幅広いバイオテクノロジー産業の活性化を目指す本プロジェクトは、次の種類のうち、(2)、(3)、(4)に該当する。

- (1) 革新的技術シーズの発掘段階
- (2) 産業技術としての成立性を見極め段階
- (3) 実用化・実証支援段階
- (4) 成果を国自らが用いる又は公共財産的性格を有するもの

第Ⅱ章

研究開発マネジメントについて

II. 研究開発マネジメントについて

1 事業の目標

1. 1 事業の全体目標

産業上有用な機能を有する糖鎖マーカ―を、臨床サンプルから高効率に分画・精製・同定する技術を確立する（未知の糖鎖マーカ―である糖タンパク質50種類以上、及び既知の糖鎖マーカ―である糖タンパク質20種類以上について解析を終える）。また、糖鎖マーカ―の精製や診断用糖鎖構造解析等に供される新たな装置またはデバイスを開発する。これらの糖鎖マーカ―の中から、特許出願可能で産業上有用な糖鎖機能を30種類程度見いだす。さらに、10種類以上の糖鎖マーカ―に対する糖鎖認識プローブを複数個作製し、実用化可能な糖鎖認識プローブを数個開発する。

大量合成技術については、100種類以上のヒト型糖鎖を10ミリグラムのオーダーで、また20種類以上のヒト型糖鎖をグラムオーダーで安価に合成する技術を開発する。

1. 2 目標の根拠

前述のように、癌や再生医療における細胞分化等では細胞表面の糖鎖が変化する。また、各種感染症において、最近やウイルスが細胞表面の糖鎖を認識し、適切な宿主の選択を行っていることが知られている。このように、「糖鎖マーカ―」は疾患や再生医療に関連して重要な役割を果たしている。従って、細胞表面に表現される「糖鎖マーカ―」は、癌を含む各種疾患の有効な診断マーカ―となるし、また、再生医療においても細胞の分化状態をチェックする強力な指標となり、治療に用いる未分化細胞の品質管理に有効な手段を与える。さらに疾患や再生医療における細胞分化に際しての糖鎖変化は、細胞内外のシグナル交換や生理機序と堅く結びついている事が知られており、これらのことが糖鎖機能解析の切り口を与える。糖鎖改変動物を作製し、その表現型の変化を見極める手法と同様に機能解析の重要な手段となる。したがって、開発する「糖鎖マーカ―候補」や「糖鎖マーカ―の数」は本研究目標の指標として適切である。さらに詳細にみると、たとえば癌腫によっては診断できた状態でよい治療法に結びつかない場合もあるし、また患者数の極端に少ないケースもあり、開発に際して、多くの人に、有効な治療を提供することが可能な、「産業上有用な」マーカ―を選択して開発することも重要である。また「糖鎖マーカ―候補」は、臨床機関にて有効性を検証され、絞り込まれて「糖鎖マーカ―」となる。

これらのマーカ―を実際の診断につなげるためには、特異的で、感度の高い「プローブ」の開発が必要である。さらに実際に診断法として広く一般に提供するためには、誰にも容易に使用できる診断システムとして開発することが必要で、この見地から、糖鎖認識プローブの数、開発した診断システムを指標とすることも妥当である。

開発する数としては、現在糖鎖マーカ―に対するといわれる十数個のプローブについても、具体的にどのような抗原（糖タンパク質等）を認識しているかはあまり明らかにされていない状態を考慮し、糖鎖マーカ―候補の個数としては、糖タンパク質で未知のもの50種以上、既知のもの20種以上を解析し、これらから30種以上の有用マーカ―を見いだすことが必要となり、さらにこれらの中から、10種以上のマーカ―に対する複数のプローブの作製が必要となる。

以上が最終的な目標についてであるが、中間となる目標についてで、臨床サンプルからの分画・精製・同定技術や糖鎖大量合成技術等の技術開発については、その段階で技術的なめどをつける必要があり、数値的には、中間段階で1/3～1/2程度達成していることが望ましい。

また、糖鎖機能解明のボトルネックは、機能性糖鎖が微量にしか存在しないということに起因

する。糖鎖は、遺伝子のように増幅できないし、タンパク質のように遺伝子から容易に合成させることもできない。したがって、多量の機能性糖鎖を簡便に合成する技術の開発が、糖鎖機能解明のボトルネックの解決策、つまり、糖鎖機能の解明につながる。糖鎖大量合成の方法として、従来法である天然物、化学合成、酵素合成法のコスト高、工業生産の困難さ、及び種類や量の不足といった欠点を補う方法として動物細胞で合成する方法を核技術とし、さらに有用性を確保するためにはヒト型の糖鎖を、化学合成、酵素合成技術との組み合わせにより多種類の糖鎖を大量に製造する技術の開発が必要である。プライマー法で合成可能なヒト型糖鎖は約100種類と推定されることから、これが種類目標である。また、これらの糖鎖のうち、ウイルスや毒素に選択的に相互作用する糖鎖（即ち工業的に有用な糖鎖）は約20種類程度であろうと考えられる。具体的には、100種類以上のヒト型糖鎖を10ミリigramのオーダーで合成することが必要であり、中間目標としてはその段階で開発のめどが立っていることが必要となる。

2 事業の計画内容

2.1 研究開発の内容

2.1.1 研究開発全体の計画

本研究開発は、平成18年度から平成22年度までの5年間の計画で「糖鎖機能活用技術開発」として実施中である。さらにNEDOは、技術的及び産業技術政策的観点から見た研究開発の意義、目標達成度、成果の技術的意義、ならびに将来の産業への波及効果等の観点から、外部有識者による研究開発の中間評価を平成20年度に実施する。

各年度の予算推移を表Ⅱ. 2. 1に、また、開発スケジュールを表Ⅱ. 2. 2に示す。

表Ⅱ. 2. 1 研究開発年度毎の予算配分表

(単位：百万円)		H18fy	H19fy	H20fy	H21fy	H22fy	総額
糖鎖機能活用 技術開発	(実績)	1,190	1,190	1,000			3,380

表Ⅱ. 2. 2 開発スケジュール

研究項目		H18fy	H19fy	H20fy	H21fy	H22fy
研究開発項目① 「糖鎖の高効率な分 画・精製・同定技術 の開発」	(1) 生体試料から 特異的糖鎖を高効 率に分画・精製する 技術の開発	→				
	(2) 特異的糖鎖の 同定技術の開発	→				
研究開発項目② 「糖鎖の機能解析・ 検証技術の開発」	(1) 生物学的手法 による機能解析	→				
	(2) ヒト型糖鎖ライ ブラリーを用いた 機能解析	→				
	(3) 病原体・毒素と 糖鎖の相互作用の 解明	→				
研究開発項目③ 「糖鎖認識プローブ の作製技術の開発」	(1) プローブ作成 技術の開発	→				
	(2) 糖鎖関連疾患 の診断技術開発	→				
研究開発項目④ 「糖鎖の大量合成技 術の開発」	(1) 細胞法による ヒト型糖鎖の効率 的合成技術開発	→				
	(2) 機能性糖鎖材 料の作製技術開発	→				

2. 1. 2 研究開発項目毎の内容

癌、免疫、感染症、再生医療などの分野における画期的な早期診断法の開発・実用化や、個別化医療に向けた最適な治療法や創薬への重要な手掛かり取得を目指して、本研究開発では、糖鎖合成関連遺伝子、糖鎖構造統合解析システム、糖鎖自動合成装置といった基盤技術を活用するとともに、生体サンプルから糖鎖や糖タンパク質などの極微量の目的分子を抽出する技術の開発や、種々の疾患マーカーなどになり得る有用な特異的糖鎖を特定し、これらの糖鎖や糖タンパク質などの機能を分子レベルで効率的に解明するための基盤技術を開発することによって、糖鎖機能の解析を促進する。さらにこれらを用いて機能解析を進め、重要と判断されたこれらの糖鎖分子構造を選択的に認識させるための、特異的糖鎖認識プローブの製法等の開発により、糖鎖機能の活用を加速する。また、糖鎖機能解明研究のボトルネックのひとつとなっているヒト型糖鎖の入手の困難さを解消するため、細胞合成法によるヒト型糖鎖の大量合成技術開発し、得られた糖鎖を機能解明研究に供するとともに、産業上有用な新規糖鎖材料開発を行う。

すなわち本事業では、生体サンプルから糖鎖や糖タンパク質などの極微量の目的分子を抽出する技術開発や種々の疾患マーカーなどになり得る有用な特異的糖鎖を特定し、これらの糖鎖や糖タンパク質などの機能を分子レベルで効率的に解明するために、①「糖鎖の高効率な分画・精製・同定技術の開発」が必要で、これらを基盤にさらに具体的に糖鎖改変動物を作製することや、糖鎖と生体分子の相互作用を検出する技術の開発によって、②「糖鎖の機能解析・検証技術の開発」を実施し、また、重要と判断されたこれらの糖鎖分子構造を選択的に認識させ具体的な診断システムへ導くため、③「糖鎖認識プローブの作製技術の開発」を行う。又③により得られたプローブは、②の機能開発の基盤としてフィードバックされる。さらに、ヒト型糖鎖の大量合成法を開発して、これを機能開発に利用し、産業上有用な新規糖鎖材料開発を行うため、④「糖鎖の大量合成技術の開発」を実施する。このように、①～④を通じて、糖鎖疾患マーカーを指標とした診断法を提供し、機能解析を通じて創薬基盤を提供すると共に、同じく糖鎖の機能解析と大量合成技術の確立を通じて、糖鎖機能解明のためのヒト型糖鎖を供すとともに、有用な機能材料を提供してゆく。

以下具体的に各項目について述べる。

2. 1. 2. 1 研究開発項目 ①「糖鎖の高効率な分画・精製・同定技術の開発」

生体試料からの分析法として、質量分析と、レクチンアレイの手法を基盤に抗体の利用も含め、疾患関連糖鎖バイオマーカー検出のための試料濃縮と分析の全体システム設計を進め、各要素技術に要求される感度・精度・再現性に基づいた技術の絞り込みを進める。以下個別の項目について述べる。

1. 生体試料から特異的糖鎖を高効率に分画・精製する技術の開発

レクチンアレイ、質量分析、あるいは免疫科学的な分析法に供するため、組織切片、血液細胞、腹腔洗浄液等々について、それぞれの生体試料に対応する前処理法開発を、抗体による方法や従来の各種クロマト分離を含めて検討を進める。

2. 特異的糖鎖の同定技術の開発

マーカー探索のための糖ペプチド解析手法として、レクチンアレイ、質量分析、またその大規模解析、糖転移酵素の発現量に基づく構造検定の方法を含めて検討する。

2. 1. 2. 2 研究開発項目 ②「糖鎖の機能解析・検証技術の開発」

本研究項目では、下記の3項目に従って糖鎖の機能解明に関する研究を実施する。

1. 生物学的手法による機能解析
2. ヒト型糖鎖ライブラリーを用いた機能解析
3. 病原体・毒素と糖鎖の相互作用の解明

1. 生物学的手法による機能解析

糖鎖合成関連遺伝子を導入・削除して糖鎖を改変した動物・細胞株を樹立し、糖鎖改変による細胞機能・生体機能の変化を生化学的、生物学的、病理学的に解析することで糖鎖機能を解明する、糖鎖改変による糖鎖の生物学的機能解析を実施する。

2. ヒト型糖鎖ライブラリーを用いた機能解析

多様な糖鎖および糖鎖複合体等を用い、糖鎖及び糖鎖複合体と病原体表面蛋白質等との相互作用認識解析技術等を開発するための、ヒト型糖鎖ライブラリーを用いた機能解析システム開発を実施する。

3. 病原体・毒素と糖鎖の相互作用の解明

大量調製されたヒト型糖鎖を用いて、ヒトの感染症に関わるヒト細胞表面糖鎖の構造と機能を明らかにし、また、病原体・毒素と糖鎖の相互作用の解明を行って、当該糖鎖を用いた疾病の新しい予防、診断システム、治療技術を開発することを目的とする。

2. 1. 2. 3 研究開発項目 ③「糖鎖認識プローブの作製技術の開発」

ここでは、研究項目①、②で検索開発した疾患関連糖鎖を実際の産業利用に役立てるべく、これらを利用した、検出用抗糖鎖プローブの開発と、開発したプローブに基づいた診断法の開発を行う。以下、下記の2項目に従って述べる。

1. プローブ作成技術の開発
2. 糖鎖関連疾患の診断技術開発

1. プローブ作成技術の開発

臨床検体等の生体試料中の糖鎖マーカーを特異的に高い親和性を持って認識するための糖鎖／糖蛋白質認識プローブを作製するための技術開発と、それに必要な糖鎖／糖ペプチド／糖タンパク質の作製を実施する。作製した糖鎖／糖ペプチドは、糖鎖アレイにも利用する。具体的には下記の項目を実施する。

- ① InVitro の系で作製する人工抗体による糖鎖認識プローブ開発
- ② 糖鎖改変動物を利用した抗糖鎖抗体分子の開発
- ③ B 1 細胞を利用した抗糖鎖抗体の開発
- ④ 従来型抗糖鎖抗体の改良
- ⑤ ①～④及び糖鎖アレイに必要な糖鎖／糖ペプチド／糖タンパク質の作製、供給。

2. 糖鎖関連疾患の診断技術開発（疾患マーカー利用診断技術の開発）

癌マーカー開発を中心とし、その他にも糖鎖関連疾患の診断、再生医療における治療用細胞評価の標準化、さらに、糖鎖を利用した遺伝子治療技術等を含む、糖鎖関連診断技術

の開発を本項目で進める。

2. 1. 2. 4 研究開発項目④「糖鎖の大量合成技術の開発」

研究項目④の「糖鎖の大量合成技術の開発」においては、

1. 細胞を用いたヒト型糖鎖の効率的合成技術開発
2. 機能性糖鎖材料の作製技術開発

上記二項目にて実施する。

1. 細胞を用いたヒト型糖鎖の効率的合成技術開発

動物細胞を用いて、動物細胞糖鎖プライマー法による多種類の糖鎖の効率的生産技術開発と大量生産技術を開発する。そのために、高密度培養法や中空糸培養法、ハムスター法による大量細胞培養法、オリゴ糖効率的分離精製法の開発により目的のオリゴ糖を大量に生産する技術を開発する。そして、ヒト型糖鎖の培養液からの効率的な精製、回収法を従来のカラムクロマトグラフィ法の改良や、糖鎖プライマーの事前修飾を利用した画期的方法の開発で進める。

2. 機能性糖鎖材料の作製技術開発

大量合成した糖鎖を糖鎖複合体として研究材料に用いるため、糖鎖プライマーを修飾して予め機能を付与する技術を開発する。この機能性プライマーを細胞内に導入することによって得られるヒト型糖鎖を用いて、糖鎖高分子や糖鎖 dendrimer などの機能性分子を作成する技術を開発する。そして、ヒト型糖鎖と病原体・毒素との相互作用を詳細に検討し、材料表面への機能性糖鎖の固定化法および固定化糖鎖への病原体・毒素の吸着検出の技術を開発することによって、単機能センサーデバイス、糖鎖マイクロアレイ、病原体・毒素の除去装置開発の基礎技術を構築する。

2. 1. 2. 5 総合調査研究

A. 研究項目①～③

本プロジェクトを効率的に推進する上で、28の研究機関・病院との共同研究を推進し、研究開発進捗状況の検討・調整を行い、プロジェクトリーダーのもとで一体的な運営を実現するために、バイオテクノロジー開発技術研究組合内にプロジェクト事務局を設置し、研究開発委員会・研究推進委員会を組織することにより研究車間の情報交換の場を設け、それぞれ年2回以上開催することにより一体運営を推進する。さらに内外の最新技術調査、開発情報収集、外部発表等を実施し、また、糖鎖構造解析、糖鎖関連酵素、糖鎖機能、等の分野の専門家から技術指導を受けることにより、研究の対外的アピールを行うと共に、当該分野の最新情報を収集し、研究方針の策定に資する。

B. 研究項目②の一部と研究項目④

糖鎖の大量合成および糖鎖の機能解析・検証技術に関する、文献・特許の調査、技術動向の調査、委員会等の開催を行う。

2. 2 研究開発の実施体制

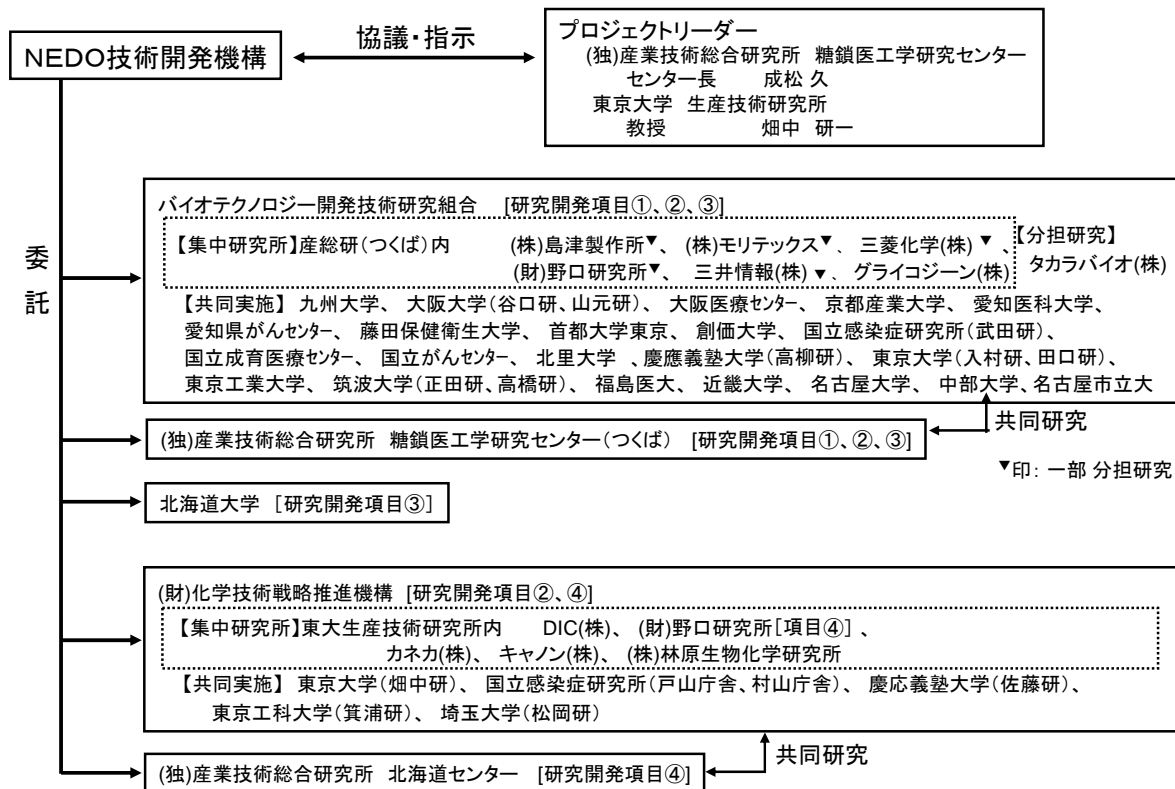
本プロジェクトは、医学分野を主とし生物学をカバーする研究項目①～③の部分と、主として化学・生物学をカバーする④（及び②の一部）の項目から構成されることに鑑み、体制も大きくは二つの研究グループと2人のプロジェクトリーダーによって担当実施する。研究項目①～③の

部分では、糖鎖に係わる医学・生物学の分野に於いて優れた実績を有する、成松 久 独立行政法人 産業技術総合研究所 糖鎖医工学研究センター・センター長をプロジェクトリーダーとして、つくば産総研、糖鎖医工学研究センター内に集中研究サイトを設置する研究グループが担当し、一方、化学・理工学の分野に於いて優れた実績を有する、畑中 研一、東京大学・生産技術研究所、教授をプロジェクトリーダーとし、東京大学内に集中研究サイトを設置し、北海道産総研を含む研究グループが、研究項目の④および、②の一部を担当する。さらにその他、北海道大学・菅原教授は研究項目③の中で前2グループとは別途研究を実施するが、研究内容より大きくは成松グループの範疇とし、NEDOバイオ医療部にて、これらの2グループと1大学を統括して管理する。

事業全体の実施体制図を以下に記す。

事業実施体制の全体図

「糖鎖機能活用技術開発」実施体制図



2. 2. 1 成松PLグループの実施体制

本グループでは研究項目①～③をカバーして担当し、主として医学・生物学の分野にて研究を進める。本グループでは、産業技術総合研究所（以下「産総研」という）と、バイオテクノロジー開発技術研究組合（以下「バイオ組合」という。）が研究を受託し、産総研所属の研究者と、バイオ組合参加会社よりバイオ組合に出向する研究者が、つくば産総研・糖鎖医工学研究センター内に設置される集中研究サイトにて、プロジェクトリーダーの指揮のもと、渾然一体となって研究を実施する。このようにプロジェクトリーダーのもとで、産総研では主体的に研究を担って研究を進め、バイオ組合では、組合員であるプロジェクト参加会社より集中研究体に研究員を派遣し、また組合自ら研究員を雇用して集中研究体に派遣することにより、集中研究体の運営と研究の実施を行うほか、各大学、臨床機関と共同研究契約を締結し、産総研、集中研究体と密接に連携しながら、共同研究をすすめる。このように、産・学・官の各研究開発ポテンシャルを最大限に活用するうえで最も望ましい方式として、集中研究体における集中研究と、会社における分担研究、大学・臨床機関における共同研究を、連携しつつすすめ、プロジェクトリーダーによる指導と、研究開発委員会及び分科会における情報交換・協議を通じてプロジェクトを効率的、一体的に運営する方式を採用する。

以下研究体制を項目別に述べる。

2. 2. 1. 1 研究開発項目①「糖鎖の高効率な分画・精製・同定技術の開発」の実施体制

研究開発項目①の「糖鎖の高効率な分画・精製・同定技術の開発」では、産総研・集中研究体において、臨床試料の前処理法、濃縮方法の開発、疾患糖鎖の解析技術の開発などに取り組む。また、この方法により、疾患関連糖鎖の検出と解析に取り組む。このなかで、(株)モリテックス、(株)島津製作所、(財)野口研究所、グライコジーン(株)、三井情報(株)は、集中研究体に研究員を派遣することにより、この項目の研究に参加する。

本研究項目は下記の小項目を含む。

1. 生体試料から特異的糖鎖を高効率に分画・精製する技術の開発
2. 特異的糖鎖の同定技術の開発

小項目 1. ではヒト由来の試料を検査に供するまでの前処理を主に扱い、2. では具体的な分析、検査技術を扱う。ともに主としてつくば集中研にて実施するが、糖鎖切り出し技術等の一部は、九州大学・伊東研究室、近畿大学・掛樋研究室にて実施する。小項目の 2. では疾患サンプルの上に提示されている疾患関連糖鎖の分析・同定のためのシステム開発として、レクチンアレイを用いる方法を産総研・集中研・平林チームが担当し、質量分析による、糖鎖解析を亀山チームで、糖タンパク質の大規模解析を梶チームが担当、糖転移酵素の発現量に基づく解析法の開発を、同様に成松チームで担当して実施する。そのほか、(財)野口研究所は、研究機関に持ち帰って、糖鎖の質量分析について分担研究を実施し、同じく、九州大学・伊東研究室および近畿大学・掛樋研究室は、糖鎖の切り出しについて、首都大学東京は、糖タンパク質の大規模質量分析について、国立がんセンター・尾野研究室（2DICAL法を用いた質量分析）が共同研究としてこの研究項目の一部分を担当して実施する。

2. 2. 1. 2 研究開発項目②「糖鎖の機能解析・検証技術の開発」の実施体制

研究開発項目②の「糖鎖の機能解析・検証技術の開発」は、

1. 生物学的手法による機能解析
2. ヒト型糖鎖ライブラリーを用いた機能解析

3. 病原体・毒素と糖鎖の相互作用の解明

上記三つの小項目にて実施する。

小項目 1.の生物学的手法による機能解析では、筑波大・高橋智研究室と産総研・集中研究体の成松チームと協同して、糖鎖改変動物による糖鎖機能解析を実施する。また、その他に生物学的手法による機能解析として、再生医療を国立成育医療センター・梅澤研究室で、糖鎖利用遺伝子治療をタカラバイオ（株）で取り組み、さらに、ムチン型糖鎖の機能解析を東大・薬・入村研究室で実施する。

2.では、糖転移酵素ライブラリー利用して作成したヒト型糖鎖ライブラリーを用いる機能解析を、三菱化学（株）と集中研究体が連携して進める。そのほか、愛知医科大学・木全研究室は、GAG糖鎖を中心にこれに参加する。さらに、感染症の分野は、この小項目で開発される技術を利用し、産総研・集中研と、国立感染症研究所・武田研究室との協力のもと、ウイルスの宿主に対する糖鎖認識について検討する。

小項目 3.の、「病原体・毒素と糖鎖の相互作用の解明」の体制については畑中PLグループの体制の中で述べる。

2. 2. 1. 3 研究開発項目③「糖鎖認識プローブの作製技術の開発」の実施体制

研究項目③の「糖鎖認識プローブの作製技術の開発」においては、

1. プローブ作成技術の開発
2. 糖鎖関連疾患の診断技術開発

上記の二項目にて実施する。

小項目 1.のプローブ作成技術の開発では、InVitro の系を利用した人工抗体によるプローブの開発を、慶應大・高柳研究室で進める。また、糖鎖改変動物を用いた抗糖鎖プローブの取得を、産総研・集中研で進めるほか、阪大・谷口研究室、名古屋大学・古川研究室グループ（中部大学・古川圭子研究室、東大・医・田口研究室）、にてすすめ、また、B1免疫細胞を利用する方法を阪大・山元研究室にて進める。また産総研集中研にて、従来より得られている抗体の改良も進める。またこれら進めるうえで必要な、抗原となる糖鎖化合物の調製は、市販品を別として集中研究体にて作製・供給する。

次に、小項目 2.の糖鎖関連疾患の診断技術開発では、各種臓器に対する腫瘍マーカーと、それに対応する各種癌の診断法開発を集中研にて、総合的、戦略的に進めるほか、産総研・集中研との協力のもとに、筑波大・正田研究室、愛知県がんセンター、東京工業大学・山下克子研究室にてもすすめる。さらに、NEDOと直接契約ながら、北海道大学・菅原研究室では産総研・集中研と協力し、グリコサミノグリカン糖鎖マーカーを認識する抗体を開発し、それらの抗体の中から有用な抗体を選択し癌の診断等への利用を目指す。

癌以外の糖鎖関連疾患についても、産総研・集中研で解析を実施するほか、藤田保健大、国立がんセンター・尾野研究室、東大・入村研究室、理化学研究所および福島県立医科大学の橋本研究室、京都産業大・中田博研究室が研究に参加する。

またこれまで述べた腫瘍マーカー等の疾患マーカーの開発では、臨床サンプルの入手が最重要となるが、これらの供給元として、大阪医療センター・中森研究室、北里大学・渡邊研究室、愛知県がんセンター・中西研究室、藤田保健大・比企研究室、筑波大学・野口研究室、正田研究室、名古屋市立大学・溝上研究室が貢献する。さらにこれらの機関は、作製されたプローブの有効性を検証する拠点ともなる。

2. 2. 1. 4 研究開発項目 総合調査研究の実施体制

バイオ組合は、会社での分担研究、大学・臨床機関での協同研究と、産総研・集中研究体との連携作業を行い、また、研究開発委員会の開催を通じて、プロジェクトの一体的推進の一端を担う。

2. 2. 1. 5 各機関における分担

それぞれの研究分担の詳細は以下の通りである。

1. つくば集中研究体

(成松 久 プロジェクトリーダー、産総研糖鎖医工学研究センター・センター長)

- 研究担当項目 研究項目①～③を担当
- 研究体制 成松プロジェクトリーダーのもとに、産総研糖鎖医工学研究センター所属の研究員と、プロジェクト参加各社よりバイオ組合に出向した研究員が一体となって研究。各社よりの集中研究体への出向は以下の通り
 - 1) (株) モリテックス 研究項目①
 - 2) (株) 島津製作所 研究項目①
 - 3) 三井情報(株) 研究項目①、③
 - 4) (財) 野口研究所 研究項目①
 - 5) (株) グライコジーン 研究項目①、③
 - 6) 三菱化学(株) 研究項目②、③

2. 分担研究

- 研究担当項目 ①「糖タンパク質構造解析技術の開発」の中で分担研究を実施
 - 1) (財) 野口研究所
- 研究担当項目 ②「糖鎖の機能解析・検証技術の開発」の中で分担研究を実施
 - 2) 三菱化学株式会社
 - 3) タカラバイオ(株)

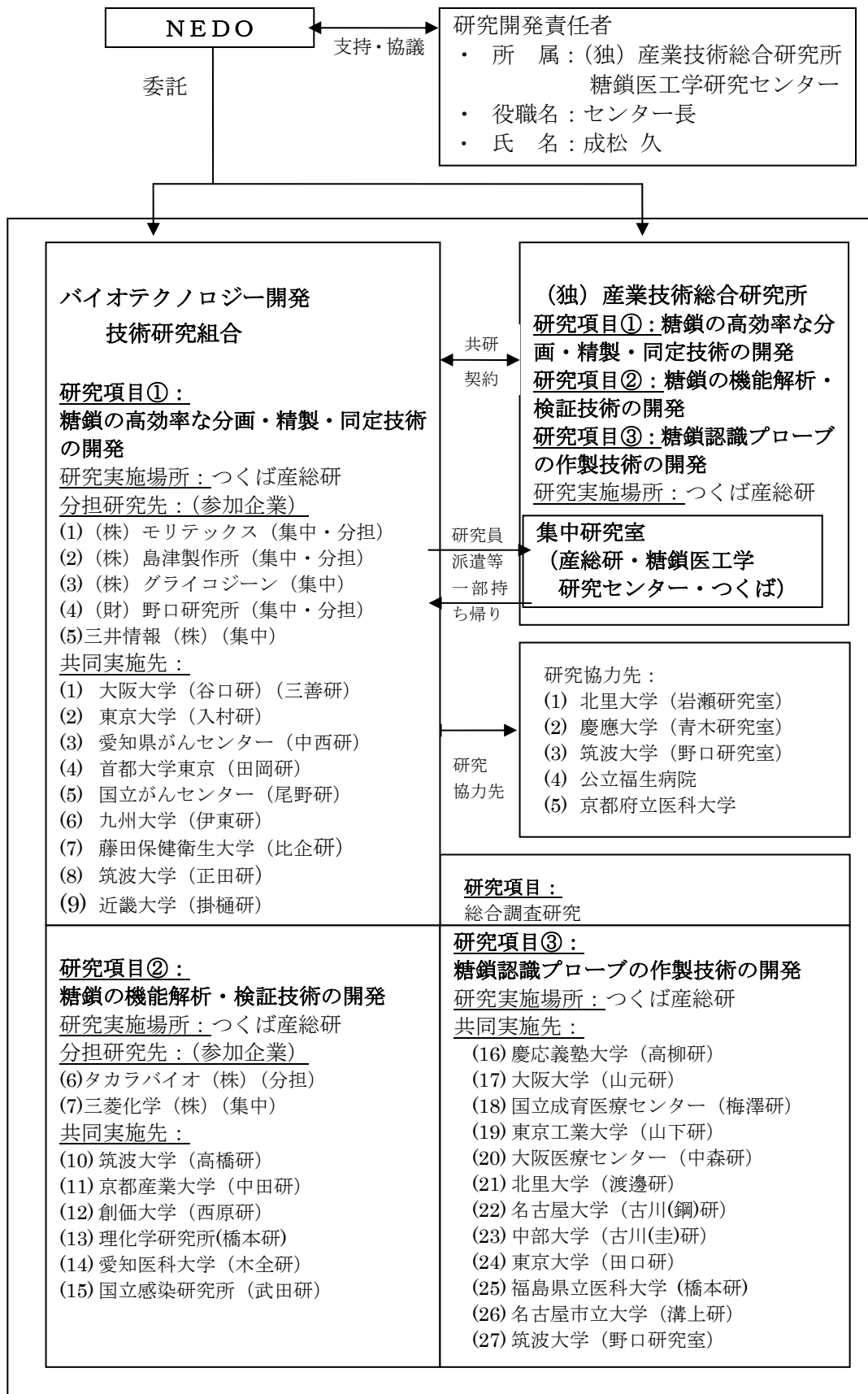
3. 共同研究項目

- 研究担当項目 ①「糖タンパク質構造解析技術の開発」の中で共同研究を実施
 - 1) 首都大学東京(梶、田岡研究室)
 - 2) 九州大学(伊東研究室)
 - 3) 近畿大学(掛樋研究室)
- 研究担当項目 ②「糖鎖の機能解析・検証技術の開発」の中で共同研究を実施
 - 4) 筑波大学・医(高橋研究室)
 - 5) 国立成育医療センター(梅澤研究室)
 - 6) 東京大学・薬(入村研究室)
 - 7) 愛知医科大学(木全研究室)
 - 8) 国立感染症研究所(武田研究室)
- 研究担当項目 ③「糖鎖認識プローブの作製技術の開発」の中で共同研究を実施
 - 9) 慶応大学・医(高柳研究室)
 - 10) 大阪大学・薬(山元研究室)

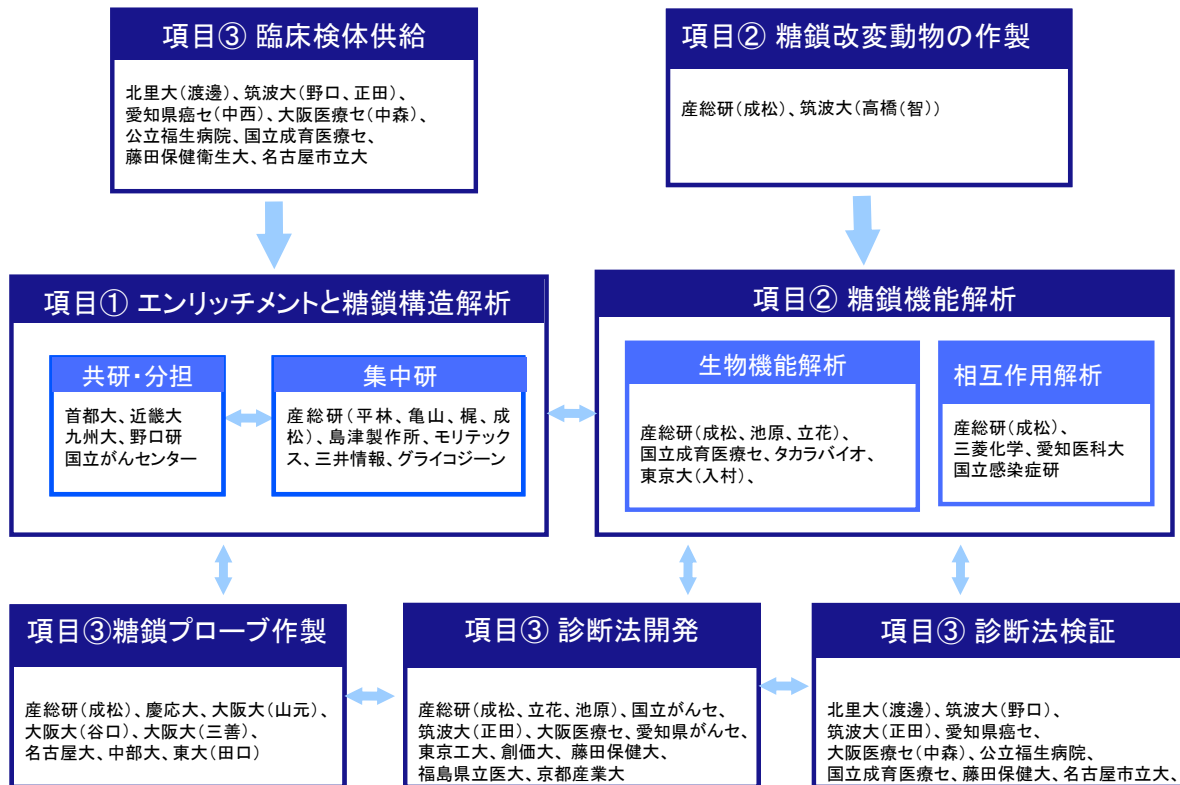
- 11) 名古屋大学・医（古川研究室）
- 12) 中部大学（古川研究室）
- 13) 東京大学・医（田口研究室）
- 14) 大阪大学・医（谷口研究室）
- 15) 大阪大学・医（三善研究室）
- 16) 愛知県がんセンター（中西研究室）
- 17) 国立がんセンター（尾野研究室）
- 18) 東京工業大学（山下研究室）
- 19) 創価大学（西原研究室）
- 20) 筑波大学・医（正田研究室）
- 21) 藤田保健衛生大学（比企研究室）
- 22) 京都産業大学（中田研究室）
- 23) 福島県立医科大学（橋本研究室）
- 24) 大阪医療センター（中森研究室）
- 25) 北里大学（渡邊研究室）
- 26) 名古屋市立大学・医（溝上研究室）
- 27) 筑波大学・医（野口研究室）

成松グループ利研究体制図と各機関の研究分担を次ページ以下に示す。

成松 P L グループの実施体制



成松グループ内の各機関研究分担



2. 2. 2 畑中P Lグループの実施体制

東京大学生産技術研究所、畑中研一教授の研究指導のもとに、財団法人 化学技術戦略推進機構（カネカ、キャノン、D I C、野口研、林原の企業5社が参画）と独立行政法人 産業技術総合研究所北海道センターとが共同して研究開発を行う。集中研究室は東京大学に置き、2社（D I Cと林原）に分担研究室を置く。さらに東京大学、国立感染症研究所、慶應義塾大学、東京工科大学、埼玉大学との共同研究により技術開発を行う。

2. 2. 2. 1 研究開発項目②「糖鎖の機能解析・検証技術の開発」の実施体制

研究開発項目②の「糖鎖の機能解析・検証技術の開発」では、

1. 生物学的手法による機能解析
2. ヒト型糖鎖ライブラリーを用いた機能解析
3. 病原体・毒素と糖鎖の相互作用の解明

上記で3. 病原体・毒素と糖鎖の相互作用の解明の体制は以下の通り。

3. 病原体・毒素と糖鎖の相互作用の解明の体制

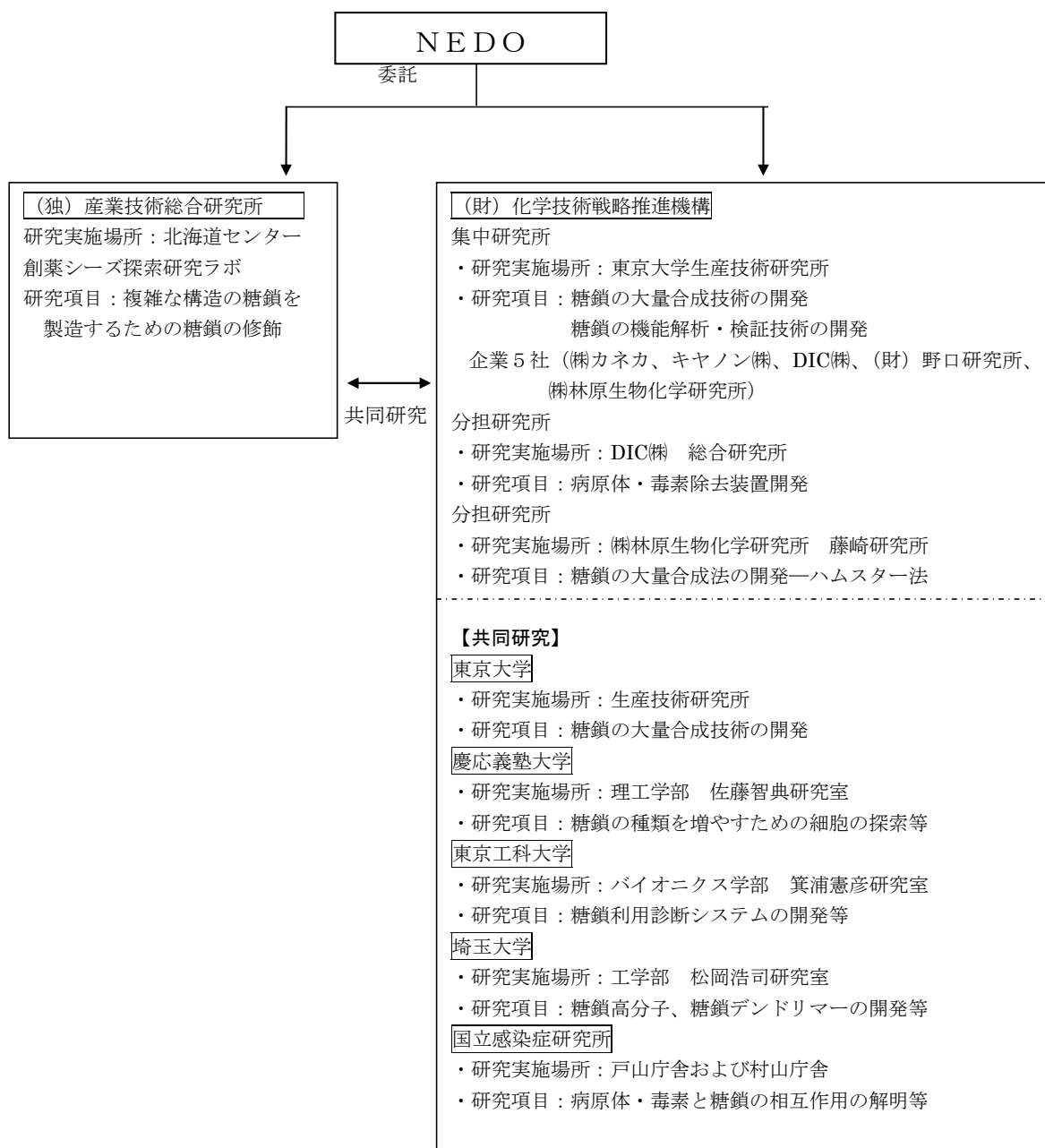
- 病原体・毒素と糖鎖の相互作用の解明は、国立感染症研究所、キャノン、D I C、カネカ、東京大学、慶應義塾大学、東京工科大学が共同で行う。
- 糖鎖利用診断システムの開発は、キャノン、カネカ、国立感染症研究所、東京工科大学、慶應義塾大学が共同で行う。

2. 2. 2. 2 研究開発項目④「糖鎖の大量合成技術の開発」の実施体制

- 糖鎖を増やすための細胞の探索は、慶應義塾大学、東京大学、林原生物化学研究所が共同で行う。
- 複雑な構造の糖鎖を製造するための糖鎖の修飾は、産業技術総合研究所北海道、東京大学、慶應義塾大学、カネカが共同で行う。
- ヒト型糖鎖の大量合成に適する新規プライマーの開発は、野口研究所、東京大学が共同で行う。
- 糖鎖の大量合成方法の開発—ハムスター法は、林原生物化学研究所、慶應義塾大学が共同で行う。
- 糖鎖の大量合成方法の開発—中空糸膜法は、D I C、東京大学が共同で行う。
- 糖鎖伸長生成物の効率的分離精製技術の開発は、カネカ、林原生物化学研究所、東京大学、慶應義塾大学が共同で行う。
- 新規糖鎖プライマーの導入による分離・精製技術の開発は、野口研究所、東京大学が共同で行う。
- 糖鎖高分子、糖鎖 dendrimer 作成技術の開発は、埼玉大学、東京大学、カネカが共同で行う。
- 糖鎖機能分子利用病原体・毒素除去装置の開発は、D I C、国立感染症研究所、東京大学が共同で行う。

畑中P Lグループの研究体制図と各機関の研究分担を次ページに示す。

畑中 P L グループの研究体制図と各機関の研究分担



2. 2. 3 実施体制の有効性

糖鎖はDNA、タンパク質とならんで生命の第三の鎖といわれ、生命現象の中で基盤的かつ多彩な働きをしている。この糖鎖を、医療や、機能性材料への産業利用分野へ導くため、糖鎖関連技術開発の施策方針として、まずはじめに基盤的な技術要素の開発を実施し、次に機能機能の解明を行い、さらにその機能を活用した医療や創薬への産業利用技術へと導く、長期的な技術開発構想の下に進められてきた。具体的には、糖鎖機能の産業利用のための要素技術として、糖鎖遺伝子、糖鎖構造解析、糖鎖合成の3本の要素技術が取り上げられ、これらの技術を統合的に利用

することにより疾患マーカーとしての糖鎖マーカーの開発や創薬へとすすめ、糖鎖の産業利用への段階を踏んでゆく。この中で本事業は、糖鎖マーカーを開発して、糖鎖の機能の知的基盤整備の段階に当たる。研究項目の①～③を担当する成松グループでは、前々のプロジェクトとして「糖鎖合成関連遺伝子ライブラリーの構築」を受託してのつくば産総研内にオープンスペースラボ（OSL）を設置してこれを集中研究体とし、更に前プロジェクトの「糖鎖構造解析技術開発」プロジェクトにても引き続いてこれを使用した。これらのプロジェクト成果として集中研究体では糖転移酵素遺伝子、糖転移酵素ライブラリーを保持し、利用している。また同様に、本プロジェクトに先立つプロジェクト、「糖鎖構造解析技術開発」プロジェクトの成果である、質量分析による糖鎖構造解析技術、レクチンアレイを用いた糖鎖プロファイリングの技術、およびそれらの設備機器、及びノウハウを含んで、糖鎖遺伝子、糖鎖構造解析について総合的な技術を有している。また同様に人的資源の意味でも同じ集中研内に継承して保有している。従って、糖鎖遺伝子を活用した糖鎖合成も含んで、糖鎖に関連する高い総合的な技術を継承保有してきている。実際糖鎖プロファイリングの技術は、本プロジェクトにおいて、マーカー検出、診断システムに用いられ、質量分析の技術は、糖鎖及び糖タンパク質の構造解析や大規模同定に直接的に生かされる。さらに、糖転移酵素ライブラリーは、糖鎖遺欠損マウスの作成や、標準糖鎖の合成に直接的に利用され、生かされるほか、これらの有形無形の糖鎖技術資産は研究の様々な面で本プロジェクトに貢献する。

これら、疾患糖鎖を含む臨床資料の前処理や解析解析については、上述の糖鎖関連技術を活かして主として集中研球体で開発を推進するが、その他九州大学、近畿大学及び野口研が、それぞれ固有の技術を生かして参加し、幅広く展開する。

一方本研究では、糖鎖関連技術を医療に役立つマーカー開発へと展開してゆく。この糖鎖マーカー開発を迅速に進めるために、疾患サンプルの収集が必要条件となり、多数の臨床機関の研究への参加が必要である。当該グループでは、大阪医療センター、北里大学、筑波大学、名古屋市立大学、愛知県がんセンター、藤田保健衛生大学など、多数の臨床機関が共同研究先として参加することによりこの要件を満たしており、さらにこれらの機関では、開発された疾患マーカーを検査するプローブ、それを含む診断システムの、有効性検証を実施する。

また、これら疾患糖鎖は、集中研で詳細に検討されるとともに、当該分野で実績を有する、阪大・医、東大・薬、東工大、京産大、筑波大・医、国立がんセンター、等において、集中研究体との連携を保ちつつ詳細に検討される。さらに、感染症と糖鎖の分野では国立感染症研究所が、再生医療の分野については国立成育医療センターが、従来よりの実績を活かして、糖鎖技術を有する集中研究体と協力し、共同研究を進める。

前述のように、疾患糖鎖マーカーの開発により糖鎖機能解明への道筋を得ると共に、糖鎖欠失動物の作成による糖鎖機能解明については、実績を有する筑波大・医が集中研究体と協力して行う。

一方、畑中グループでは、今回進めている細胞利用糖鎖大量合成の技術に加えて、「グリコクラスター・機能性糖鎖複合材料創製」および「糖鎖構造解析技術開発」を通じて育んできた糖鎖自動合成の技術を有し、糖鎖合成に関し幅のある技術を有している。さらに糖鎖の大量合成は、(株)林原生物化学研究所の動物細胞を用いる *in vivo* 培養法、(財)野口研究所の糖鎖の化学合成技術および、カネカの糖鎖材料化技術等を用い、キャノンの糖鎖利用診断システム及びDICの病原体・毒素除去装置開発に効果的につなげるべく集中研で実施する。また、集中研究所と連携を保ちつつ、糖鎖自動合成システムを利用した複雑な構造の糖鎖製造を(独)産業技術総合研究所北海道センター、糖鎖の種類を増やす細胞探索を慶應義塾大学、糖鎖の大量合成技術を東京大学、糖鎖

高分子、糖鎖デンドリマーの開発を埼玉大学、糖鎖利用診断システムの開発を東京工科大学とそれぞれ共同研究を行うことで、技術的な幅を持たせた大量合成技術、糖鎖の実用化技術を効果的に進める。また、病原体・毒素と糖鎖の相互作用の解明には実績のある感染症研究所の協力が必要であり、共同研究として進める。

2.3 研究開発の運営管理

本事業には、

研究項目①「糖タンパク質構造解析技術の開発」

研究項目②「糖鎖の機能解析・検証技術の開発」

研究項目③「糖鎖認識プローブの作製技術の開発」

研究項目④「糖鎖の大量合成技術の開発」

上記4項目が含まれており、

開発目標としては、上記の①～③をカバーする診断マーカー開発、そして同様に鎖機能解析を通じた創薬基盤の開発を含んで、医学・生物学分野を研究の主としている。

一方、項目④と②の一部を含んで、糖鎖大量合成法の開発を通じて、その機能を利用した糖鎖機能性材料への出口を目指し、化学、生物学分野を主としている。これらのことを勘案し、各々の分野に実績のあるプロジェクトリーダー、成松P Lと畑中P Lをそれぞれの開発出口に対して配し、また、それぞれのリーダーのもとに専門家および実績のあるグループを結集させて推進する事を最良の策とする。

これらのグループの統合管理については、NEDOに於いて、両分野に明るい外部委員の下、推進委員会を設置、開催し、それぞれの内容・方向性を吟味、または調整を行い、事業を総合的に円滑に推進する。

推進委員会の実施上起用は以下の通りである。

平成18年度

1) 研究推進委員会 (NEDO 主催：外部有識者委員含む)

第1回 平成19年2月8日 (丸の内、三菱ビル)

・ 年度進捗と19年度計画

平成19年度

2) 研究推進委員会 (NEDO 主催：外部有識者委員含む)

第1回 平成19年12月18日 (砂防会館別館)

・ 年度進捗と19年度計画

推進委員会の登録委員を以下の表に記す

氏 名	所 属 ・ 役 職
委員長 鈴木 明身	東海大学 糖鎖科学研究所長 教授
委員 珠久 洋	三重大学 大学院医学系研究科病態解明医学講座 教授
遠藤 玉夫	東京都老人総合研究所 老化ゲノム機能研究チーム 研究部長
深瀬 浩一	大阪大学 大学院理学研究科 教授

2. 3. 1 成松PLグループの運営管理

産総研・糖鎖医工学研究センターとバイオ組合が協同してなる集中研究体を、引き続いてつくば産総研内に設置する成松グループでは、前プロジェクトで成果を得、研究上の資産となる糖鎖遺伝子、糖鎖構造解析分野の技術・人材を活かすとともに、医学分野の人材を拡充し、さらに、日本各地の臨床機関と協同して医学分野を強化している。さらにマーカー開発のため、糖鎖マーカーに実績のある研究機関機関をプロジェクトに加えて、研究グループを形成することにより、従来からの、産総研・糖鎖医工学研究センターが有するポテンシャルに加えて、糖鎖機能及びマーカー開発を迅速・円滑に進めるための基盤とした。具体的には、前述のように8カ所の臨床機関と、19箇所の糖鎖研究機関、併せて27の機関と共同研究をくみ、さらに7つの民間企業が自社の技術を活かして本グループに参加した。ここで重要となるのは、集中研究体と、臨床機関、研究機関、企業を含む多数の機関の間の、統括調整をプロジェクトリーダーの下で円滑に実施することになるが、鉱工業組合法に基づいて設立されたバイオテクノロジー開発技術研究組合（以下バイオ組合という。）は、これらの臨床機関、研究機関および産総研と共同研究契約を締結し、バイオ組合参加企業を含めて全体を結び併せることにより全体の枠組みを提供し、またバイオ組合内部に事務局を設置して、リーダーの指示や相互の連絡の結節点となることにより情報交換を盛んにし、さらに事務局に於いて研究開発委員会を組織することによりプロジェクト内での発表討議の場を設け、プロジェクト内外の最新情報を共有せしめることにより、研究を効率よく迅速に進め、また互いに研究を補完できる状況を設定した。さらに、本プロジェクトでは内容が多岐にわたることから、更に緊密な情報交換を図るため、合計5分野の分科会を組織し、それぞれ年2回程度分科会を開催し、情報交換の深化につとめた。本グループの研究開発委員会および分科会の開催実績を以下に、そのメンバーを表2.3-1に示す。

平成18年度

1) 全体委員会（北海道大学・菅原研究室も参加）

- 第1回 平成18年5月19日－20日（砂防会館別館）
 - ・ キックオフミーティング、研究予定と目標
- 第2回 平成18年10月20日－21日（砂防会館別館）
 - ・ 研究進捗報告と予定
- 第3回 平成19年2月23日－24日（熱海、アステラス熱海研修センター）
 - ・ 研究進捗報告と予定、プロジェクト内リソースの共有、利用

2) 分科会（バイオ組合主催）

1. エンリッチ・分析分科会

- 第1回 平成18年10月16日（バイオ組合）
 - ・ 各グループの平成18年度研究計画検討

2. チップ・アレイ・感染症分科会

- 第1回 平成18年8月3日（バイオ組合）
 - ・ アレイ基本デザイン、研究分担
- 第2回 平成18年8月23日（バイオ組合）
 - ・ 研究分担

3. IgA腎症分科会

- 第1回 平成18年12月5日 (バイオ組合)
 - ・ 研究進捗報告と予定
- 4. ノックアウトマウス・免疫分科会
 - 第1回 平成18年12月27日 (産総研 丸の内サイト)
 - ・ 研究進捗報告と予定
- 5. 腫瘍マーカー分科会
 - 第1回 平成18年12月27日 (産総研 丸の内サイト)
 - ・ 研究進捗報告と予定
- 6. 研究推進分科会
 - 第1回 平成18年9月27日 (パシフィコ横浜)
 - ・ 腫瘍マーカー開発の進め方と生体試料について

年度合計10回開催

平成19年度

- 1) 全体委員会 (北海道大学・菅原研究室も参加)
 - 第1回 平成19年9月14日－15日 (虎ノ門パストラル)
 - ・ 進捗報告、年度予定、生体試料の取り扱い
 - 第2回 平成20年2月29日－3月1日 (つくば産総研)
 - ・ 研究進捗報告と次年度予定
- 2) 分科会
 - 7. エンリッチ・分析分科会
 - 第1回 平成19年6月14日 (秋葉原ダイビル)
 - ・ 各グループの進捗、講演「成育医療センターでの糖鎖研究背景と方向性」
 - 第2回 平成19年12月5日 (東京丸の内 三菱ビル)
 - ・ 各グループの進捗
 - 8. チップ・アレイ・感染症分科会
 - 第1回 平成19年6月14日 (秋葉原ダイビル)
 - ・ 各グループの進捗、講演、討論
 - 第2回 平成19年12月5日 (東京丸の内 三菱ビル)
 - ・ 各グループの進捗
 - 9. I g A腎症分科会
 - 第1回 平成19年6月28日 (砂防会館別館)
 - ・ 各グループの進捗、サンプルの共有、生データの提供と分析結果の解釈
 - 第2回 平成19年11月8日 (霞ヶ関、商工会館)
 - ・ 各グループの進捗、共有試料の調製について
 - 10. ノックアウトマウス・免疫分科会
 - 第1回 平成19年6月22日 (砂防会館別館)

- ・ 各グループの進捗、KOマウスDB
- 第2回 平成19年月11月8日（秋葉原ダイビル）
 - ・ 各グループの進捗
- 11. プローブ関連分科会
 - 第1回 平成19年6月22日（砂防会館別館）
 - ・ 各グループの進捗
 - 第2回 平成19年月11月16日（秋葉原ダイビル）
 - ・ 各グループの進捗
- 12. 腫瘍マーカー分科会
 - 第1回 平成19年6月23日（砂防会館別館）
 - ・ 各グループの進捗、総合討論「新規性、有用性、実用化見通しについて」
 - 第2回 平成19年10月13日（砂防会館別館）
 - ・ 各グループの進捗、講演、討論「疾患マトリックスとマーカー開発の状況」
- 13. 生殖、再生医療分科会
 - 第1回 平成19年5月17日（成育医療センター）
 - ・ 各グループの進捗
 - 第2回 平成19年11月28日（バイオ組合）
 - ・ 各グループの進捗

年度合計14回開催

次ページ以下に登録委員の一覧を示す。

表 2.3-1 成松 P L グループの研究開発委員会における登録委員

氏 名	所 属 ・ 役 職
成松 久	(独)産業技術総合研究所 糖鎖医工学研究センター センター長
<研究項目①糖鎖の高効率な分画・精製・同定技術の開発>	
平林 淳	(独)産業技術総合研究所 糖鎖医工学研究センター 副センター長
亀山 昭彦	(独)産業技術総合研究所 糖鎖医工学研究センター チーム長
中村 充(～19.3/20)	(独)産業技術総合研究所 糖鎖工学研究センター チーム長
地神 芳文(～19.3/20)	(独)産業技術総合研究所 糖鎖工学研究センター センター長
梶 裕之(19.4.1～)	(独)産業技術総合研究所 糖鎖医工学研究センター 研究員
谷口 直之	大阪大学 微生物病研究所 教授
三善 英知	大阪大学大学院 医学系研究科 教授
入村 達郎	東京大学大学院薬学系研究科 教授
中西 速夫	愛知県がんセンター研究所 腫瘍病理学部臨床病理学研究室 室長
田岡 万悟(19.4/1～)	首都大学東京 都市教養学部 理工学系 助教
尾野 雅哉	国立がんセンター研究所 化学療法部 室長
伊東 信	九州大学大学院 農学研究院 生物機能科学部門 教授
比企 能之	藤田保健衛生大学 医学部腎内科 教授(20.4.1～)
正田 純一	筑波大学大学院 人間総合科学研究科 消化器内科 准教授
掛樋 一晃	近畿大学 薬学部 教授
山田 雅雄	(株)モリテックス ナノ・バイオサイエンス研究所 所長・理事
西根 勤	(株)島津製作所 ライフサイエンス研究所
後藤 雅式	グライコジーン(株) 取締役
天野 純子	(財)野口研究所 糖鎖生物学研究室 室長
上月登喜男(～19.3/31)	三井情報(株) ソリューションビジネス事業本部
菊池 紀広(19.4/1～)	三井情報(株) ソリューションビジネス事業本部
<研究項目②糖鎖の機能解析・検証技術の開発>	
立花 宏一	(独)産業技術総合研究所 糖鎖医工学研究センター 研究員
佐藤 隆(19.3/21～)	(独)産業技術総合研究所 糖鎖医工学研究センター 研究員
高橋 智	筑波大学大学院 人間総合科学研究科 分子情報・生体統御医学専攻 教授
中田 博	京都産業大学 工学部 生物工学科 教授
西原 祥子	創価大学 工学部生命情報工学科 教授
橋本 康弘	福島県立医科大学 教授
木全 弘治	愛知医科大学 研究医学・医療研究拠点 拠点長
武田 直和	国立感染症研究所 ウイルス第二部 第一室長
白土 東子(20.3.21～)	国立感染症研究所 ウイルス第二部 第一室 主任研究員
蝶野 英人	タカラバイオ(株) 細胞・遺伝子治療センター 主任研究員
和田 康裕	三菱化学(株) イノベーションセンター 主任研究員
<研究項目③糖鎖認識プローブの作製技術の開発>	
池原 譲(19.3/21～)	(独)産業技術総合研究所 糖鎖医工学研究センター チーム長
高柳 淳	慶応義塾大学 医学部分子生物学教室 講師
山元 弘	大阪大学大学院 薬学研究科 教授

梅澤 明弘	国立成育医療センター研究所 生殖医療研究部 部長
山下 克子	東京工業大学 生命理工学部 教授
中森 正二	国立病院機構大阪医療センター 統括診療部長
渡邊 昌彦	北里大学 医学部外科 教授
山下 継史	北里大学 医学部外科
古川 鋼一	名古屋大学 医学部 教授
古川 圭子	中部大学 生命健康科学部生命医科学科 教授
田口 良	東京大学医学系研究科 客員教授
菅原 一幸(~19.3/20)	北海道大学理学部 教授
溝上 雅史(19.4/1~)	名古屋市立大学医学部 教授
岩瀬 仁勇	北里大学 医学部 准教授
野口 雅之(19.7.30~)	筑波大学大学院 人間総合科学研究科 分子情報・生体統御医学専攻 教授
	[その他委員]
槇野 正	バイオテクノロジー開発技術研究組合 技術部長

2. 3. 2 畑中PLグループの運営管理

前述のように企業5社が財団法人化学技術戦略推進機構に出向研究員を派遣し、東京大学生産技術研究所に集中研究所、DIC(株)総合研究所と(株)林原生物化学研究所藤崎研究所に分担研究所を設置して本グループの研究を実施した。さらに4大学、1国立機関、産総研北海道センターと共同研究を行い、各集中研究所と連携して本グループは運営された。ここで重要となるのは、集中研究体と、研究機関、企業を含む多数の機関の間の、統括調整をプロジェクトリーダーの下で円滑に実施することになるが、財団法人化学技術戦略推進機構（以下JCIIという。）は、これらの研究機関および産総研と共同研究契約を締結し、JCII参加企業を含めて全体を結び併せることにより全体の枠組みを提供し、またJCII内部に事務局を設置して、リーダーの指示や相互の連絡の結節点となることにより情報交換を盛んにし、さらに事務局に於いて総合調査研究委員会を組織することによりプロジェクト内での発表討議の場を設け、プロジェクト内外の最新情報を共有せしめることにより、研究を効率よく迅速に進め、また互いに研究を補完できる状況を設定した。また研究開発推進委員会では病原体・毒素と糖鎖の相互作用検討を実施した。本グループの総合調査研究委員会、研究開発推進委員会および全体研究会・分科会の開催実績を以下に示す。

平成18年度

1) 総合調査研究委員会

第1回 平成18年5月29日（東大リサーチキャンパス）

- ・ キックオフミーティング、研究計画の検討

第2回 平成18年12月4日（東大リサーチキャンパス）

- ・ 研究進捗報告&今後の計画

第3回 平成19年2月26日（東大リサーチキャンパス）

- ・ 研究進捗報告&討議

2) 研究会（全体会）

第1回 平成18年 6月28日（東大リサーチキャンパス）

第2回 平成18年 8月10日（東大リサーチキャンパス）

第3回 平成18年 9月15日（東大リサーチキャンパス）

第4回 平成18年10月16日（東大リサーチキャンパス）

第5回 平成18年11月20日（東大リサーチキャンパス）

第6回 平成19年 1月15日（東大リサーチキャンパス）

3) 分科会（Gr会）

（1）糖鎖利用診断Gr分科会

第1回 平成18年12月27日（東大リサーチキャンパス）

第2回 平成19年 2月20日（東大リサーチキャンパス）

年度合計11回開催

平成19年度

- 1) 総合調査研究委員会
第1回 平成19年9月10日 (東大リサーチキャンパス)
 - ・ 研究進捗報告&討議

- 2) 研究開発推進委員会
第1回 平成19年12月18日 (砂防会館 別館)
 - ・ 病原体・毒素と糖鎖の相互作用検討

- 3) 研究会 (全体会)
第1回 平成19年 4月23日 (東大リサーチキャンパス)
第2回 平成19年 7月 2日 (東大リサーチキャンパス)
第3回 平成19年11月19日 (東大リサーチキャンパス)
第4回 平成20年 1月18日 (東大リサーチキャンパス)

- 4) 分科会 (Gr 会)
 - (1) 糖鎖利用診断 Gr 分科会
第1回 平成19年 4月 3日 (東大リサーチキャンパス)
第2回 平成19年 5月21日 (東大リサーチキャンパス)
第3回 平成19年 6月18日 (東大リサーチキャンパス)
第4回 平成19年 8月20日 (東大リサーチキャンパス)
第5回 平成19年10月22日 (東大リサーチキャンパス)
第6回 平成19年12月27日 (東大リサーチキャンパス)
 - (2) 糖鎖合成 Gr 分科会
第1回 平成19年 4月11日 (東大リサーチキャンパス)
第2回 平成19年11月20日 (東大リサーチキャンパス)

年度計14回開催

その他) 参画企業との個別ミーティング

- 第1回 平成19年 4月 6日 (DIC 総合研究所佐倉)
以降1回/月程度定期的に検討会を実施
- 第2回 平成19年 6月 8日 (林原生物化学研究所岡山)
以降定期的な検討会を実施
- 第3回 平成19年12月 3日 (キャノン)
以降定期的な検討会を実施
- 第4回 平成20年 3月24日 (カネカ大阪)
以降定期的な検討会を実施

また、(財)野口研究所と定期的な検討会を実施している。

次ページに畑中 PL グループの総合調査研究委員会員の一覧を示す。

糖鎖機能活用技術開発プロジェクト 総合調査研究委員会委員
(敬称略、順不同)

氏名	所属・役職
【外部有識者】	
鈴木 明身	東海大学 糖鎖科学研究所長 教授
遠藤 玉夫	東京都老人総合研究所 研究部長
深瀬 浩一	大阪大学大学院 理学研究科化学専攻 教授
【内部委員】	
畑中 研一	東京大学 生産技術研究所 教授
箕浦 憲彦	東京工科大学 バイオニクス学部 教授
佐藤 智典	慶応義塾大学 理工学部生命情報学科 教授
松岡 浩司	埼玉大学 工学部機能材料工学科 助教授
岩城 正昭	国立感染症研究所 細菌第二部 主任研究官
鈴木 哲郎	国立感染症研究所 ウイルス第二部 第四室長
西村 伸一郎	産業技術総合研究所 創薬シーズ探索研究ラボ 研究ラボ長
大窪 雄二	株式会社カネカ 研究員
矢野 哲哉	キヤノン株式会社 ナノバイオ研究部 主席研究員
三浦 博	DIC 株式会社 機能性材料研究所 主席研究員
牛尾 慎平	株式会社林原生物化学研究所 主席研究員
水野 真盛	財団法人野口研究所 主任研究員
西橋 秀治	化学技術戦略推進機構 研究開発事業部 技術部長

3 情勢変化への対応

海外、特に米国では臨床サンプルの提供は NIH (NCI) が主導し短期間で行われている。海外の糖鎖研究については幾つかのルートから情報収集を計り国際競争状況への対応を検討している。

文部科学省理研・システム糖鎖生物学プログラム、JCGG (日本糖鎖科学コンソーシアム) などとも連携し、米国 CFG、HUPO などの機関からリアルタイムで情報を入手できる体制を構築している。また、著しい成果を上げている分野にプロジェクト内配分を重点化させるために外部有識者委員を含めた研究推進委員会を設置して内容・方向性を吟味している。

第三章

研究開発成果について

Ⅲ. 研究開発成果について

Ⅲ. 1 事業全体の成果

1. 1 事業の目的と研究開発項目別目標

本研究開発は、遺伝子やタンパク質等の生体分子の機能・構造解析等を行うとともに、それらの研究を強力に推進するためのバイオツールやバイオインフォマティクスの開発、成果を高度に利用するためのデータベース整備や先端技術を応用した高度医療機器開発等により、テーラーメイド医療・予防医療・再生医療の実現や画期的な新薬の開発、医療機器、福祉機器等の開発・実用化を促進することによって健康寿命を延伸し、今後、世界に類を見ない少子高齢化社会を迎える我が国において、国民が健康で安心して暮らせる社会の実現を目指すことを目的とする「健康安心プログラム」の一環として実施する。

本研究開発では、糖鎖合成関連遺伝子、糖鎖構造統合解析システム、糖鎖合成装置といった基盤技術を活用するとともに、生体サンプルから糖鎖や糖タンパク質などの極微量の目的分子を抽出する技術開発や種々の疾患マーカーなどになり得る有用な特異的糖鎖を特定し、これらの糖鎖や糖タンパク質などの機能を分子レベルで効率的に解明するための基盤技術を開発し、糖鎖機能の解析を促進する。さらに、機能が解明され重要と判断されたこれらの分子構造を選択的に認識させるための、特異的糖鎖認識プローブの製法等の開発により、糖鎖機能の活用を加速する。また、ヒト型糖鎖の大量合成法を開発し、産業上有用な新規糖鎖材料開発を行う。

これにより癌、免疫、感染症、再生医療などの分野における画期的な早期診断法の開発・実用化とともに、個別化医療に向けた最適な治療法や創薬への重要な手掛かりが得られることを目的とする。

本研究の全体目標として、最終目標と中間目標はそれぞれ以下の通りである。

(1) 最終目標（平成22年度末）

産業上有用な機能を有する糖鎖マーカーを、臨床サンプルから高効率に分画・精製・同定する技術を確立する（未知の糖鎖マーカーである糖タンパク質50種類以上、及び既知の糖鎖マーカーである糖タンパク質20種類以上について解析を終える）。また、糖鎖マーカーの精製や診断用糖鎖構造解析等に供される新たな装置またはデバイスを開発する。これらの糖鎖マーカーの中から、特許出願可能で産業上有用な糖鎖機能を30種類程度見いだす。さらに、10種類以上の糖鎖マーカーに対する糖鎖認識プローブを複数個作製し、実用化可能な糖鎖認識プローブを数個開発する。

大量合成技術については、100種類以上のヒト型糖鎖を10ミリグラムのオーダーで、また20種類以上のヒト型糖鎖をグラムオーダーで安価に合成する技術を開発する。

(2) 中間目標（平成20年度末）

既知及び未知の糖鎖マーカーである糖タンパク質20種類以上に応じた分画・精製技術の確立に目途をつけ、これらの糖タンパク質10種類以上の構造を同定する。20種類程度の糖転移酵素遺伝子改変動物、50種類程度の糖転移酵素遺伝子改変細胞株、50種類程度のヒト型糖鎖を作成し、機能解析や糖鎖認識プローブ作製に利用することにより、特許出願可能で産業上有用な糖鎖機能を10種類程度見いだす。さらに、5種類の糖鎖マーカーに対する糖鎖認識プローブを作製し、有用性を検証する。

また、ヒト型糖鎖の大量合成技術の開発に目処をたてる。

さらに本研究の項目別目標は以下の通りである。

研究開発項目①「糖鎖の高効率な分画・精製・同定技術の開発」

(1) 最終目標 (平成22年度末)

産業上有用な機能を有する糖鎖を生体試料から高効率かつ迅速に分画・精製・同定する技術を確立する。これらの技術を活用し、未知の糖鎖マーカである糖タンパク質50種類以上、及び既知の糖鎖マーカである糖タンパク質20種類以上について解析を終え、産業上有用な30種類以上の糖鎖(糖タンパク質)マーカを同定する。また、糖鎖マーカの精製や診断用糖鎖構造解析等に供される新たな装置、またはデバイスを開発する。

(2) 中間目標 (平成20年度末)

生体試料から、既知の糖鎖マーカである糖タンパク質10種類以上、未知の糖鎖マーカである糖タンパク質10種類以上に応じた分画・精製技術の確立に目途をつけ、これらの糖タンパク質10種類以上の構造を同定する。

研究開発項目②「糖鎖の機能解析・検証技術の開発」

(1) 最終目標 (平成22年度末)

特許出願可能で産業上有用な糖鎖機能を30種類程度見いだす。

(2) 中間目標 (平成20年度末)

20種類程度の糖転移酵素遺伝子改変動物、50種類程度の糖転移酵素遺伝子改変細胞株、50種類程度のヒト型糖鎖を作成し、機能解析や糖鎖認識プローブ作製に利用する。また、特許出願可能で産業上有用な糖鎖機能を10種類程度見いだす。

研究開発項目③「糖鎖認識プローブの作製技術の開発」

(1) 最終目標 (平成22年度末)

10種類の糖鎖マーカに対する糖鎖認識プローブを複数個作製して有用性を検証し、最終的に数個の実用化可能な糖鎖認識プローブを開発する。

(2) 中間目標 (平成20年度末)

5種類の糖鎖マーカに対する糖鎖認識プローブを複数個作製し、有用性を検証するとともに、プローブ作製技術の開発に目途をつける。

研究開発項目④「糖鎖の大量合成技術の開発」

(1) 最終目標 (平成22年度末)

高価な合成材料を使用せずに、100種類以上のヒト型糖鎖を10ミリグラムのオーダーで合成する技術を開発する。また、20種類以上のヒト型糖鎖についてはグラムオーダーで安価に合成する技術を開発する。これらの糖鎖を用い、産業上有用な新規糖鎖材料を開発し、その有用性を実証する。

(2) 中間目標 (平成20年度末)

ヒト型糖鎖の大量合成技術の開発に目処をたてる。また、これらの糖鎖を用い、産業上有用な糖鎖材料の開発に目処を立てる。

以下に、成果の概要を、研究項目①～③をカバーする成松グループ及び、③の一部を実施する北海道大学・菅原研究室を項目1. 2で、研究項目④及び研究項目の②の一部を実施する畑中グループについて項目1. 3で、それぞれ成果の概要を述べる。

1. 2 研究成果の概要（研究開発項目①～③）

本項目では、研究項目①から③の成松グループの概要に、③の一部を実施する北海道大学・菅原研究室を加えて述べる。

1. 2. 1 研究開発項目① 糖鎖の高効率な分画・精製・同定技術の開発

研究開発項目1の実施計画では、以下のように明確に実施項目が定められている。

「産業上有用な機能を有する糖鎖を生体試料から高効率かつ迅速に分画・精製・同定する技術を確立する。これらの技術を活用し、未知の糖鎖マーカーである糖タンパク質50種類以上、及び既知の糖鎖マーカーである糖タンパク質20種類以上について解析を行い、産業上有用な30種類以上の糖鎖（糖タンパク質）マーカーを開発する。また、糖鎖マーカーの精製や診断用糖鎖構造解析等に供される新たな装置、またはデバイスを少なくとも1種類開発する。」

と明確に記されている。

まず疾患関連微量糖鎖・糖タンパク質の分画・濃縮法につき開発を行った。1) レクチンを駆使した濃縮法の開発、2) 質量分析（MS）法の高感度化、3) 疾患関連糖タンパク質のハイスループットな同定法の開発、4) 高分子ムチンの分離解析技術の解析、5) O-グリカン分離分析法の開発、6) 疾患関連糖鎖遺伝子の発現量を網羅的に同定する方法の開発、などの方法論を開発し、疾患関連糖鎖の網羅的探索に供した。

1. 2. 2 研究開発項目② 糖鎖の機能解析・検証技術の開発

先のGGプロジェクトにより発見された糖転移酵素遺伝子のうち、癌化と関係している、ヒト疾患と関連している可能性がある、組織特異性がある、などの要素を満たす遺伝子につきノックアウトマウスを作成している。すでに10種類については順調に推移し機能解析のフェーズに入った。マウス作成は筑波大との協力関係、病理解析を流れ作業的に進める体制を構築した。その後、観察された表現型を個別に詳細に解析するフェーズに入っている。

再生医療においては、間葉系幹細胞から各系統への分化度を反映する糖鎖構造変化をレクチンアレイによりプロファイリングすることに成功している。この技術は、幹細胞の品質管理に大いに役立ち臨床応用への道も近いと思える。今後、その他の幹細胞系にも利用できる。

ポドプラニン分子上のO-グリカンが血小板凝集機能に必須であることを証明し、そのO-グリカン構造の決定、O-グリカン接着位置の決定などを行い、糖鎖機能分子としてのポドプラニン分子の全構造を決定した。さらにポドプラニン分子に結合する内在性レクチンの発見にもつながり、また酵母による機能ポドプラニン分子の大量発現にも成功した。

ヒト型糖鎖ライブラリーを構築し、いくつかの方面の糖鎖機能解析のために供した。現在、この糖鎖ライブラリーの固相化の新たな方法論も開発中である。グリコサミノグリカン(GAG)糖鎖ライブラリーも合成した。これらの固相化により新たなGAG結合タンパク質の網羅的同定も進行中である。ノロウイルス(NoV)に結合する糖鎖構造も決定できた。多くのNoVの亜株の各種糖鎖に対する詳細な結合活性を比較検討した。

1. 2. 3 研究開発項目③ 糖鎖認識プローブの作製技術の開発

疾患関連糖鎖を認識結合するプローブを開発することを目的とする。以下の方法論により研究開発を推進している。1) 糖転移酵素欠損ノックアウトマウスを有効利用する。特異な糖鎖欠損ノックアウトマウスは、その特異構造に対して効率的に抗体産生をする可能性が大いにある。癌関連糖脂質に対するモノクローナル抗体作製を行い、多数のモノクローナル抗体の取得に成功している。現在、これらの抗体の有用性につき解析中である。2) フェージライブラリーによる人工抗体の抗糖鎖抗体活性のスクリーニング。ライブラリーの改善・改良をまず最初に行い、これらのライブラリー中に含まれる各種抗原に対するフェージ抗体をスクリーニングした。現在、有用性があると思われるいくつかのフェージを解析中である。3) マウス B1 細胞のハイブリドーマ作製による抗糖鎖抗体のスクリーニング、B1 細胞の特徴からこの細胞群は抗糖鎖抗体を産生する頻度が高いのではないかと、との仮説に基づき、網羅的なハイブリドーマ作製を行い、その中から抗糖鎖抗体をスクリーニングしている。現在、いくつかの抗糖鎖抗体が樹立されつつありその特異性の検討に入っている。4) 癌患者におけるフコシル化上昇に着目し、癌と深く関連したフコシル化糖タンパク質を高感度に検出する方法論を構築している。5) 酵母による糖タンパク質・糖ペプチドを大量発現し、抗原として供する。O-グリカンを持つ糖ペプチド（ポドブランin）を酵母で大量発現することに成功し、その機能解析を行い、内在性の糖タンパク質と同様の機能を発揮することを確認した。IgA 腎症の原因と推測されているヒンジ領域糖ペプチドを酵母で発現し抗原として免疫を始めた。その他、癌抗原となる可能性が高いムチン分子の糖ペプチド発現を試みている。6) IgA 腎症の原因が、「IgA ヒンジ領域の糖鎖合成不全にある」、と指摘されて久しいが、その決定的証拠はまだ解明されていない。ヒンジ領域糖鎖の構造解析はきわめて困難であることがその原因である。この難問にチャレンジするため、まず100名以上の患者血清から、糖鎖構造にダメージを与えることなく IgA ヒンジ部分を精製する方法を確立した。現在、ヒンジ部分の O-グリカン構造、Fc 部分の N-グリカン構造を決定すべく、各担当機関にて異なる方法論にて構造決定を行っている。構造決定が確定した後、その糖ペプチド構造を大量合成しプローブ開発に役立てる。

1. 2. 4 総合調査研究

本研究では、つくば産総研・糖鎖医工学研究センター内に集中研究サイトを設営し、ここに、産総研研究員、バイオ組合の各参加会社よりの出向研究員、バイオ組合雇用研究員が結集し、成松プロジェクトリーダーの指揮の下、過半の研究を進めた。同時に、バイオ組合に参加の各社のポテンシャルを活用した3カ所での持ち帰り研究と、9カ所の臨床機関を含む27研究(or 臨床)機関との共同研究契約を締結することにより、これらの機関が有機的に組織され、プロジェクトリーダーの統括下、産総研・集中研究体との緊密な連携のもとに研究を進めた。これら多数の研究機関の研究を組織化し、有機的連携の下に進めるため重要となる情報交換が重要となる。研究開発委員会、委員会分科会を開催し、これにより、研究グループ内の情報交換を速やかにし、国内外の研究の最新情報に対応した。研究の全体委員会と分科会併せて、2年間で合計24回の研究開発委員会を開催した。それに加え、当該分野の専門家である外部委員を加えた「研究推進委員会」を計2回開催し、プロジェクトの外からの意見も交えて方針の検討を行った。また、国内外の技術調査により最新の研究最新情報を取得するとともに、8回の海外調査を実施して、本研究の成果を海外に発信し、さらに海外最新研究動向の把握につとめた。

1. 2. 5 成果の意義

倫理規定を遵守して生体サンプルを収集することにはかなりの労力と時間を要した。着々と努力を積み重ねた結果、産総研集中研と外部機関との協力体制が確固としたものとなった。

生体サンプルから疾患関連糖鎖を網羅的に探索する数種の技術が確立された。1) リアルタイム PCR 法による糖鎖遺伝子発現の網羅的な定量解析, 2) レクチンアレイによる疾患特異的な糖鎖探索のためのレクチンの同定, 3) そのレクチンを使用した糖タンパク質・糖ペプチドのアフィニティ分離および LC/MS による網羅的なハイスループットな糖タンパク質の同定, 4) 変化した糖鎖の MSn による構造決定, 5) IGOT 法による糖鎖付加位置の決定, などの技術により着実に各疾患における糖鎖バイオマーカーが探索されている。現時点では、バイオマーカー候補にとどまっているものが多いが、今後は多数の臨床サンプルにおけるバリデーションのフェイズに入る。このフェイズには、有効なプローブ開発が必須であり、候補分子の有用性にまずあたりを付けた後、プローブ開発に進む。

ノックアウトマウス開発は長い期間を要する。疾患と関連する可能性の高い遺伝子に絞り込んであり、それらのマウスをすでに樹立することができた。ほとんどのマウスがきわめて興味ある表現型を示している。今後、さらに深く機能解析を進める事により、ヒト疾患モデルマウスとして有効活用できる。研究開発項目①で開発された技術を利用すれば、マウスにおける糖鎖機能解析も順調に進むものと思える。

糖鎖ライブラリーは種々の方面で有効利用できる。糖鎖チップに関しては、米国が先行しているが、それよりも高感度でかつライブラリーサイズの大きな糖鎖ライブラリー構築を目指している。GAG 糖鎖ライブラリー構築は、本プロジェクト特有のものであり他に例をみない。ノロウイルスの結合する詳細な糖鎖構造を決定することができたが、これは成功例の一例であり、今後、さらに他のウイルスや細菌、あるいは細菌毒素などに応用可能であることを大いに示唆した。

レクチンアレイも世界各処で開発されているが、本プロジェクトによるエバネッセント波利用のレクチンアレイは他に例がない。本アレイの特徴はきわめて高感度でかつ定量性に信頼がおける点にある。幹細胞の選別・品質管理にはきわめて有効であることが判明した。ハイスループットな疾患関連糖鎖構造変化の検出にも威力を発揮している。今後、エバネッセント波を利用した抗体アレイ作製も視野に入れている。

1. 2. 6 特許等の取得

本プロジェクトの3月末段階で、全体で14件の特許を国内出願した。また、それらの出願に基づき1件の海外出願を行った。出願は初期の重点となる分析関連の研究項目①、「糖鎖の高効率な分画・精製・同定技術の開発」に関連して11件の特許を取得した。さらに研究項目②の「糖鎖の機能解析・検証技術」にて1件、研究項目③「糖鎖認識プローブの作製技術の開発」で2件の特許を出願した。

1. 2. 7 成果の普及

本プロジェクトの技術面で開発された方法論は、各研究分野において大いに有効利用されることになり、糖鎖研究のための技術が普及されることになる。ゲノム、プロテオームの次にくる研究分野として、今後、盛んになると思える。疾患関連糖鎖バイオマーカーの開発により、各種の癌種に関しては、1) 癌の早期診断、2) 分類診断による治療指針の決定(たとえば、肺癌における分類診断)、の分野で診断法として普及されることになろう。癌以外の疾患に対しても類似の疾患との鑑別診断法として大いに役立つであろう。米国での CFG 組織はすでに2期目に入ります

ます研究分野を拡大している。本プロジェクトの成果は世界的に波及効果を及ぼしており、米国を刺激するとともに、アジア各国においても本プロジェクトの進展具合に注目している。プロテオーム研究機構においても今後の主課題は糖鎖研究であることに主眼をおき始めた。

本研究での対外発表については、査読付きの86件の論文発表を含め、合計144件の論文発表を実施し、成果の普及に努めた。さらにデータベースについて、ヒトやマウスの糖タンパク質のデータなど本プロジェクトの糖鎖機能に関わる成果のデータは、前プロジェクトにて作成公開されたCabosDBに追加され、文科省の「ライフサイエンス統合データベースプロジェクトの補完課題」である日本糖鎖科学統合データベース(JCGGDB)に登録されることを通じてライフサイエンスのデータベースと一緒に広く一般に公開し、糖鎖に関連するデータと一緒に利用される予定である。

1. 2. 8 成果の最終目標の達成可能性

研究開発項目1の「生体試料から有用な機能を有する糖鎖を高効率、迅速に分画・精製・同定する」技術論はすでにほぼ確立できつつある。実際にこれらの技術を用いて候補分子を網羅的に同定している。これらの技術をマニュアルから機械化するために、今後、デバイスの開発を開始する。「未知の糖鎖マーカである糖タンパク質50種類以上および既知の糖鎖マーカである糖タンパク質20種類以上について解析を行い、...」に関して、すでに候補分子としての糖タンパク質の同定は目標数にほぼ到達している。「産業上有用な30種類以上の糖鎖(糖タンパク質)マーカを開発する」との達成目標が今後の最大課題である。候補分子から産業上有用性を担うことのできる分子の選別の段階にさしかかっている。選別終了後、直ちにバリデーションフェイズに入る準備段階にある。

研究開発項目2は、当初の計画通り順調に進行している。ノックアウトマウスは樹立され今後はその詳細な機能解析に入る。1で開発された技術が大いに役立つものと思える。ノックアウトマウス以外の研究項目も順調に推移している。

研究開発項目3のプロープ作製に関しては、方法論が有効であることが確認でき、候補プロープが多数樹立されつつある。今後は、それらの特異性を詳細に解析するとともに、有効性につき検証することが求められる。

1. 3 研究成果の概要(研究開発項目④「糖鎖の大量合成技術の開発」および研究開発項目②「糖鎖の機能解析・検証技術の開発」の一部)

畑中グループではヒト型糖鎖の効率的な大量生産および産業利用に関する技術開発研究を行っている。これまでの成果として、動物細胞を利用して90種類以上のヒト型糖鎖を同定した。糖鎖の大量合成では、10mg以上の糖鎖生産を11種類について合成済みであり、新たに10種類の合成に着手している。糖鎖精製では、安価な合成吸着剤による濃縮と、遠心液液分配クロマトグラフィーによる分離・精製技術を確立した。糖鎖高分子、糖鎖 dendriマーの作成では、細胞が生産した糖鎖を用いて水溶性の高い糖脂質高分子を合成した。また、細胞を用いて合成したアジドアルキル化糖鎖に種々の官能基を導入して材料表面への直接固定化、またアミド結合型糖鎖 dendriマーの合成を行った。糖鎖機能分子利用病原体・毒素除去装置の開発では、電子線グラフト重合法を用いてGb3固定化中空糸モジュールを試作、これを用いてベロ毒素VT1及びVT2を99%以上除去できることを見出した。病原体・毒素と糖鎖の相互作用の解明では、破傷風毒素やボツリヌスA型12S毒素と糖鎖との相互作用を検討し、新たな毒素-糖鎖結合を同定した。また、HCVのエンベロープ蛋白の精製及び、HCVウイルス、HBVウイルス抗原を部分精製した。また、GM3

型糖鎖固定化材料を作製し、インフルエンザウイルスとの相互作用を調べた。糖鎖利用診断システムの開発では、＜モデル＞糖鎖固定化条件の最適化、糖鎖固定化材料表面への非特異吸着を抑制する技術を確認するとともに、糖鎖を固定化したチップの作成技術を確認した。さらに、＜モデル＞糖鎖を固定した LSPR＜センサー＞デバイスを作製し、レクチンとの特異的結合を確認した。

1. 3. 1 研究開発項目④「糖鎖の大量合成技術の開発」

- 多種類のヒト型糖鎖を生産する技術開発では、これまでに用いてきた細胞に加えて乳腺細胞および神経細胞などの新しい細胞を用いることにより、90種類以上のヒト型糖鎖を同定し、細胞により生産された糖鎖を自動合成装置で再修飾する際の問題点を明らかにした。また、糖転移酵素および加水分解酵素を大量に調製し、細胞が生産した糖鎖に作用させることによって数種類の新しい糖鎖を得た。
- 大量のヒト型糖鎖を生産する技術開発では、マイクロキャリア法による細胞別の培養条件を検討し、実際に10mg以上の糖鎖生産に適用した。また、繰り返し投与により糖鎖生産の単価を下げることに、さらに、ハムスターで増殖したヒト細胞を用いてのヒト型糖鎖の生産に成功した。一方、プライマーとしてチオグリコシドを用いることで収率を増加させることが可能となった（出願済）。また、細胞培養に適する中空糸素材を細胞別に選択することで、半年以上の連続細胞培養に成功した。この結果は、糖鎖生産における培地量の削減、生産コスト低下につながると考えられる。さらに、阻害剤で天然糖鎖合成を阻害してプライマー由来の糖鎖生産量を増加できることを見出した（出願済）。合わせて、糖鎖生産は細胞懸濁液でも可能であることを発見した（出願済）。10ミリグラムオーダーの糖鎖生産に関しては、現在11種類を合成済みで、新たに10種類の合成に着手している。
- 糖鎖の効率的精製では、安価な合成吸着剤を用いて大量の培地中から糖鎖を効率的に濃縮出来る方法（出願済）、また、遠心液液分配クロマトグラフィーによる糖脂質類似化合物の精製法を確認した（出願済）。さらに、イオン交換樹脂で酸性糖鎖画分のみを容易に分離する技術を確認した。また、当初の研究計画には含まれていないが、糖鎖プライマーを投与して薬剤に起因する細胞の糖鎖生産異常を増幅して検知する方法を確認した（出願済）。さらに、フルオラスタグを有する糖鎖プライマーを種々合成して細胞による糖鎖生産に及ぼす景況を検討した。
- 糖鎖高分子、糖鎖 dendrimer 作成技術の開発では、細胞を用いて生産した糖鎖を用いて糖鎖高分子を合成するとともに MPC（リン脂質を含むモノマー）との共重合体を合成し、水溶性の高い糖脂質高分子を得た。また、脂質、糖鎖、MPCの三元共重合体を合成し、細胞内のゴルジ体に運ばれることを発見した（出願済）。さらに、細胞を用いて生産したアジドアルキル化糖鎖に種々の官能基を導入し（出願済）、アジドアルキル化糖鎖を材料表面へ直接固定化することに成功した（出願済）。また、細胞を用いて生産したアジドアルキル化糖鎖を還元して得られるアミノ基を有する化合物を用いてアミド結合型糖鎖 dendrimer を合成した。
- 糖鎖機能分子利用病原体・毒素除去装置の開発では、電子線グラフト重合法を用いて糖鎖固定化技術を確認し、Gb3 固定化中空糸モジュールを試作した（出願済）。また、固定化糖鎖の性能評価に必要な試験法（バッチ法、循環法）を確認した。Gb3 固定化中空糸はベロ毒素 VT1 を 99%以上除去した。また、2段階固定化法の開発により、同 VT2 の除去率も 99%以上とするこ

とに成功した。

1. 3. 2 研究開発項目②「糖鎖の機能解析・検証技術の開発」の一部

- 病原体・毒素と糖鎖の相互作用の解明では、破傷風毒素やボツリヌス A 型 12S 毒素と糖鎖との相互作用を検討し、既知の相互作用に加え、新たな毒素-糖鎖結合を同定した。HCV のエンベロープ蛋白を精製するとともに HCV 感染細胞系からのウイルス部分精製法を確立した。また、HBV 持続産生細胞株を樹立し培養上清からウイルス抗原を部分精製した。さらに、HIV のエンベロープ蛋白、感染性粒子の産生細胞株を作製しエンベロープ蛋白を取得した。一方、GM3 型糖鎖固定化材料を作製し、インフルエンザウイルスとの相互作用を調べた。
- 糖鎖利用診断システムの開発では、＜モデル＞糖鎖固定化条件の最適化を行った。また、糖鎖固定化材料表面への非特異吸着を抑制する技術を確認するとともに、糖鎖を固定化したチップの作成技術を確認した。さらに、＜確立した技術に基づき、モデル＞糖鎖を固定した LSPR＜センサー＞デバイスを作製し、レクチンとの特異的結合を確認した。

1. 3. 3 総合調査研究

本研究では、東大生産技術研究所内に集中研究所を設置し、ここに、J C I I 雇用研究員、J C I I の各参加企業からの出向研究員が結集して畑中プロジェクトリーダーの指揮の下、研究を進めた。同時に J C I I に参加の企業のポテンシャルを活用した 2ヶ所の集中研究所分室、及び 1ヶ所の検査機関を含む 6ヶ所の研究機関と共同研究契約を締結することにより、これらの機関が有機的に組織され、プロジェクトリーダーの統括下、集中研究体との緊密な連携のもとに研究を進めた。これら多数の研究機関の研究を組織化し、有機的連携の下に進めるため情報交換が重要となる。総合調査研究委員会、及び、研究開発推進委員会を開催し、これにより、研究グループ内の情報交換を速やかにし、国内外の研究の最新情報に対応した。総合調査研究委員会は 2年間で合計 4回開催し、研究開発推進委員会を計 1回開催した。総合調査研究委員会、研究開発推進委員会でそれぞれ 1回は、当該分野の専門家である外部委員を迎えて開催し、プロジェクトの外からの意見も交えて方針の検討を行った。また、国内特許調査を実施して、研究動向の把握に努めた。

1. 3. 4 成果の意義

糖鎖機能解明のボトルネックは、機能性糖鎖が微量にしか存在しないということに起因する。糖鎖は、遺伝子のように増幅できないし、タンパク質のように遺伝子から容易に合成させることもできない。したがって、多量の機能性糖鎖を簡便に合成する技術の開発が、糖鎖機能解明のボトルネックの解決策、つまり、糖鎖機能の解明につながる。このことから、これまでに得られた 90種類以上のヒト型糖鎖を同定し、また、糖転移酵素および加水分解酵素を大量に調製し、細胞が生産した糖鎖に作用させることによって数種類の新しい糖鎖を得たこと、また、10ミリグラムオーダーの糖鎖生産に関しては、現在 11種類を合成済みで、新たに 10種類の合成に着手しているこれらの成果は、最終目標達成に向けて大きく前進した。また、糖鎖機能を利用した病原体・毒素除去装置の開発や糖鎖利用診断システムの開発といった実用化・事業化に向けては、糖鎖修飾・機能性付加や担体への固定化技術の開発が必須であるが、本プロジェクト遂行で得られた水溶性の高い糖脂質高分子合成やアミド結合型糖鎖 dendrimer 合成技術はこれらに有効に利用でき、結果として GB3 固定化中空糸モジュールを利用してペロ毒素 VT1 及び VT2 の除去率 99%

以上の達成や、糖鎖固定化チップ作成技術に生かされ、実用化に向けて大きく前進させた。これと平衡して行っている病原体・毒素と糖鎖の相互作用の解明は、これら除去装置や診断システムの利用の幅を広げることにおいて大きな意義をもつ。

1. 3. 5 特許等の取得

以上の研究成果について、14件の特許出願を行い（中間目標は5件）、出願準備中のものが1件ある。

1. 3. 6 成果の普及

以上の研究成果について、論文発表は43報であり、学会発表は58件（国際会議15件、国内学会43件）発表し成果の普及に努めた。

1. 3. 7 成果の最終目標の達成可能性

糖鎖の種類については現在90種類以上を同定し、10ミリグラムオーダーの糖鎖生産も20種類を到達見込みであることから、最終目標である100種類以上のヒト型糖鎖を10ミリグラムのオーダーで合成する技術の達成は可能と判断する。また、動物細胞のスケールアップ培養の実績、及び、細胞培養に適する中空糸素材を細胞別に選択することで、中空糸モジュールを利用して半年以上、連続細胞培養に成功した成果は、糖鎖生産における生産コスト低下を満足させ、最終目標である20種類以上のヒト型糖鎖のグラムオーダーでの合成技術開発も達成可能であると考えられる。

第四章

実用化の見通しについて

IV. 実用化の見通しについて

1. 実用化の見通しについて

1. 1 研究開発項目①～③の実用化の見通し

本研究では、疾患等で変化する糖鎖を指標にマーカーを開発し、その過程で見いだされる糖鎖の機能と、糖鎖改変動物や糖鎖と生体分子の相互作用を検出する過程で見いだされる糖鎖の機能とあわせて、糖鎖機能の知的基盤を整備し、創薬への足がかりとする。その過程で、産業利用可能で開発事業化が期待されるものとして、以下のものがあげられる。

研究開発項目① 糖鎖の高効率な分画・精製・同定技術の開発

- 1) 癌その他の糖鎖マーカーを認識するプローブを開発、これを用いた高感度な簡便な検出・診断システムを開発する。その結果、癌その他の疾患の簡便なキット化。複数のマーカー分子を一枚のチップで同時に検出などが期待できる。簡便で、同時多種の検査が早期診断、鑑別診断につながる。
- 2) 血清や組織の生体試料を診断キットに乗せる前に必要となる、前処理装置の開発
- 3) レクチンアレイ、糖鎖アレイ、抗体アレイの検出装置を診断装置としての商品化。さらに、アレイチップも消耗品として商品化

研究開発項目②「糖鎖の機能解析・検証技術の開発」

- 4) 本研究で開発され、種々の疾患と関連付けられた糖鎖改変ノックアウトマウスは、疾患モデルマウスとして、医薬開発上価値の高い評価系
- 5) 本研究で機能が分子レベルで同定されたマーカー分子は創薬標的化合物の可能性を与える。

研究開発項目③ 糖鎖認識プローブの作製技術の開発

- 6) 本研究で開発している疾患マーカー分子に対するプローブは、上記診断システムを構成する消耗品として、あるいは単独の販売。
- 7) 見いだした糖鎖マーカー分子そのものも、プローブ開発や機能解明上価値が高い。

1. 1. 1 研究開発項目①「糖鎖マーカーの高効率な分画・精製・同定技術の開発」の実用化の見通し

(1) 生体試料から特異的糖鎖を高効率に分画・精製する技術の開発

- ・ 抗体を用いるエンリッチメント
(2)のレクチンアレイの項目で記述
- ・ 硫酸化糖タンパク質のエンリッチメント

硫酸化糖タンパク質をエンリッチするために、カルボン酸の定量的修飾法を新たに開発した。この方法は、シアル酸を含有する糖ペプチドのエンリッチメントにも応用可能である。特許は、カルボン酸の修飾法については出願済みであり、それを応用した硫酸化糖ペプチドの濃縮法については、現在、出願準備中である。これらの手法の実用化については、実施機関が未定であるが、硫酸化糖タンパク質濃縮キット、ペプチド修飾キット、などの試験・研究用試薬としての製品化が考えられる。また、硫酸化糖ペプチドの構造解析については、修飾ペプチドの質量分析データ

を自動的に解析してタンパク質を同定するシステムなどが開発できると考えている。
なお、これらのツールを活用して、今後、疾患マーカーとして実用化できる硫酸化糖タンパク質の発見に応用していく。

(2) 特異的糖鎖の同定技術の開発

・ レクチンアレイ

本システムが開発されることによって、生体試料を、効率よく前処理・エンリッチメント（レクチン、および抗体双方を想定）する自動化システム→レクチンアレイ、およびその応用技術への橋渡しが効果的になされ、糖鎖関連バイオマーカー開発が一層進展することが期待される。

・ 糖鎖の質量分析

質量分析計における糖鎖の検出感度は、糖鎖バイオマーカー探索における最大の課題であり、それを解決するために高感度検出のための新規な誘導体化法を開発した。この方法については特許出願済みである。実用化については、実施機関が未定であるが、糖鎖高感度検出用誘導体化キットなどの試験・研究用試薬としての製品化が考えられる。

また、supported molecular matrix electrophoresis (SMME) は、プロジェクト内ではムチンなどの巨大分子を疾患マーカー候補としたとする場合の分離・分析手段として有用であり、すでに特許を出願済みである。この手法は、ムチン分析のみならず血清タンパク質の分離法としても有用な汎用性の高い手法であり、現在、臨床現場で利用されているセルロースアセテート膜電気泳動にとってかわる新たな臨床検査法へ発展する可能性もあると考えている。実施機関は未定であるが、SMME 用薄膜、ムチン分析キット、糖タンパク質分析キットなど試験・研究用試薬としての製品化は可能である。

なお、これらのツールを活用して、今後、疾患マーカーとして実用化できる糖鎖バイオマーカーの発見に応用していく。

1. 1. 2 研究開発項目②「糖鎖の機能解析・検証技術の開発」の実用化の見通し

現在、臨床で用いられているバイオマーカーはほとんどが糖鎖関連マーカーである。しかしながら、バイオマーカーとなる糖鎖変化の生体内での機能は、ほとんど解明されていない。疾患に関連した糖鎖改変マウスを解析することで、バイオマーカー糖鎖の果たす生体機能の解明が可能となり、治療方針の確立に貢献できると考える。

MG プロジェクトでノックアウトする糖鎖遺伝子は、癌に関連するもの、組織特異的発現をするもの、重要な生体機能を担う糖鎖を合成するもののいずれかであり、作製したノックアウトマウスは、何らかの糖鎖不全による疾患様表現型を提示するものと予想され、また実際に疾患モデルとなりうる所見が得られている。マウスの表現型とヒトの疾患との関連性を病理学的、生化学的に個体レベルで解析し、疾患の原因となりうる糖鎖変化、あるいは糖鎖変化が生じた糖タンパク質や糖脂質を分子レベルで解析することで、病態に関連した分子メカニズムの解明が期待できる。そこが明らかになれば、疾患モデルとして、治療方針や投薬方針の決定などへの医用応用の可能性も考えられる。さらには糖鎖が媒介する機能を補完・抑制するような薬品への応用も可能かもしれない。

1. 1. 3 研究開発項目③「糖鎖認識プローブの作製技術の開発」の実用化の見通し

[腫瘍マーカー]

開発される腫瘍マーカーには、1) 診断、2) 予後推定、3) 薬剤代謝能判定、4) 薬効判定に活用される、実用化の局面が明確なものとなっている。たとえば卵巣癌では、早期発見と抗がん剤治療効果判定マーカーとして実用化が期待されるし、子宮体癌においては、子宮体部細胞診による検診適応を決める絞り込みとして実用化が期待される。また胃がんでは、高度先進医療によって既に有効性が明かとなっている検査診断技術を、臨床の実際に即した実用化技術開発である。したがって、開発マーカーは、再発の予防を目指した術前、術後アジュバント療法の適応を決定できる検査法としてすぐに、実用化される事が期待される。肝臓がんでは、直近の公衆衛生政策として進められている薬害肝炎の社会的問題点の解決を、科学技術の側面から進めて行く要素を持つものである。2008年に施行された保険政策によっても救済されない集団「発癌リスクの高い肝硬変患者、続発性肝癌患者」に対して、これら患者の囲い込みと、肝臓発癌の早期発見による検査法として実用化を実施する。

本研究課題の達成は、「早期発見」によって死亡率の改善を目指す2次予防と、「再発の早期発見と集学的治療」によって死亡率の改善を目指す3次予防それぞれに、有効なマーカーを提供する事が可能となる。また「早期発見」においては、受診者にとって大きな不利益（過剰診断、エックス線被曝、高コスト）も改善することが期待される。これらによって、各種癌腫による年齢調整死亡率の改善が達成されると期待され、これらが成果の実用化とその波及効果であると考えている。

[IgA 腎症]

日本において、IgA 腎症は慢性糸球体腎炎の成人 40%以上、小児 20%以上を占めており、20年の経過でその約 40%が末期腎不全に至る予後不良な疾患である。約 25 万人とも言われる慢性維持透析患者のうち IgA 腎症による疾患が原因で透析療法を必要とする患者は推定数万人とされ、年間約 1 万人の患者が新規に透析療法に導入されている。この疾病は原因が不明なため、有効な治療法、重症化判定につながる有効なマーカーの開発が望まれており、このようなマーカー開発は医療現場におけるニーズが明確であり、マーカーの市場はすでに存在しているといえる。従って、IgA 腎症患者特異的異常分子の検出およびその糖鎖構造同定により見出された分子は、それに対する抗体などのプローブを作製し、汎用性のある検出法などを更に確立することで、診断あるいは治療法等においての実用化の可能性は高い。

1. 2 研究開発項目④及び②の一部、糖鎖の大量合成技術の開発の実用化の見通し

本プロジェクトにおける④糖鎖の大量合成技術開発及び②糖鎖の機能解析、検証技術開発成果を利用して、(1) 有用で価値の高い糖鎖を製造する糖鎖サプライヤー、(2) 糖鎖の持つ認識機能を有効活用する新規インテリジェント材料、(3) 糖鎖の持つ病原体・毒素との相互作用を利用して血液中の病原体・毒素を除去する病原体・毒素除去装置、(4) 糖鎖機能を利用した病原細菌・ウイルス・毒素などの迅速、簡便、正確な検出法としての実用化、事業化の見通しがある。

2. 波及効果

2. 1 研究開発項目①～③、糖鎖機能活用技術開発の波及効果

本プロジェクトで開発された糖鎖機能研究のための各種の技術は、今後、各分野の研究者により盛んに応用されるであろう。ゲノム、プロテオームに続くグライコーム研究の隆盛をもたらすための必須の技術になるであろう。

発見されたバイオマーカーは、簡便な検出のためのキット化を試みる。それは各種の癌の診断

に用いられ、大病院でなくとも癌診断をスクリーニングできるようになり、低コストで癌やその他疾患の診断を行うことになろう。

ヒト疾患のモデルマウスなるであろうノックアウトマウスは創薬開発のために利用される。機能性糖ペプチド（糖タンパク質）の大量合成は当面は抗原として利用するが、その後、糖タンパク質性製剤への応用展開を目論んでいる。ジェネリック創薬の分野で応用できる技術論である。重篤で患者数の多いIgA腎症の原因の徹底的究明は、正確な診断と治療法の開発に役立ち、保健医療の経済負担を大きく軽減することになる。

幹細胞の分化の方向性を、糖鎖構造プロファイリングにより簡便にかつ迅速に決定する技術は、再生医療における幹細胞の品質管理に大いに役立ち実際の臨床面での貢献が期待される。今後、iPS細胞の品質管理にも応用できる技術である。

2. 2 研究開発項目④ 「糖鎖の大量合成技術の開発」及び②の一部の波及効果

- (1) 生物学的に重要である構造を有する糖鎖を安価で、大量に供給することが可能になれば、診断機器の材料としての役割だけでなく、国内外で、糖鎖を用いた医薬品・医薬部外品・食品といった実用化研究あるいは実用化が加速される。
- (2) 糖鎖合成と疾患の関係や、糖鎖微量分析は飛躍的に進歩してきているのに反し、現実に販売されている糖鎖の価格は極めて高価であり、糖鎖を用いた材料化研究は立ち遅れている。本プロジェクトにおいて得られる糖鎖大量合成技術を活用することにより、技術課題を克服し、材料化研究への道筋が見える。
- (3) 従来から毒素では中和抗体、ウイルス感染では抗ウイルス薬等が治療の第一選択肢として使用されてきたが、副作用の観点から必ずしも十分ではなかった。糖鎖が病原体・毒素と相互作用を示す原理を利用し血液中の病原体・毒素を除去することができれば感染症の治療に貢献する新規な治療法の開発が期待される。機能性糖鎖材料を医用材料に応用し、細菌毒素・ウイルス感染症に対する治療用または除染用の医療機器として製品化すれば国内外の医療機器産業の活性化に大きく貢献できる。
- (4) 病原細菌・ウイルス・毒素などの検出法として、バイオアッセイ法、遺伝子診断法、免疫化学的方法等があるが、迅速性、簡便性、正確さなどの点で、未だ医療現場において満足のいく段階にはない。一方、近年、感染症におけるこれら病原細菌・ウイルス・毒素による宿主細胞の認識に、宿主（ヒト）細胞表面の糖鎖が関与していることが一部明らかになりつつある。しかし、機能性糖鎖が微量にしか存在しないという問題が、このような糖鎖機能解明、更には糖鎖の産業利用に対してボトルネックの一因となり、顕著な実用成果には至っていない。本プロジェクトにおける“糖鎖の大量合成技術の開発”から得られる成果により、新しい糖鎖利用診断システムの実現が可能になる。

添付資料

特許・論文

1. まとめ

中間評価時

特許

国内特許・・・・・・ 14件（出願済：14件、登録：0件）

外国特許・・・・・・ 1件（出願済：1件、登録：0件）

論文等・・・・・・ 144件（査読付：86件、その他：58件）

内訳

	特 許		論 文 等	
	国 内	外 国	査読付き	その他
2006年	1件	0件	32件	15件
2007年	6件	1件	40件	16件
2008年	7件	0件	14件	27件
中間評価時 合計	14件	1件	86件	58件

2. 詳細

[論文・文献発表]

番号	発表者	発表タイトル	発表誌名	査読	発表年
1	Ikehara Y, Sato T, Niwa T, Nakamura S, Gotoh M, Ikehara SK, Kiyohara K, Aoki C, Iwai T, Nakanishi H, Hirabayashi J, Tatematsu M, <u>Narimatsu H</u>	Apical Golgi localization of <i>N</i> , <i>N'</i> -diacetyllactosylamine synthase, β 4GalNAc-T3, is responsible for LacdiNAc expression on gastric mucosa.	Glycobiology. 16(9): 777-85	有	2006
2	Nakamura-Tsuruta, S., Kominami, J., Kuno, A., and Hirabayashi, J.	Evidence that Agaricus bisporus agglutinin (ABA) has dual sugar-binding specificities.	Biochem. Biophys. Res. Commun. 347, 215-220	有	2006
3	Kamekawa, N., Hayama, K., Nakamura, S., Kuno, A. and Hirabayashi, J.	A combined strategy for glycan profiling: a model study with pyridylaminated oligosaccharides.	J. Biochem. 140, 337-347	有	2006
4	Miyanaaga, A., Koseki, T., Miwa, Y., Mese, Y., Nakamura, S., Kuno, A., Hirabayashi, J., Matsuzawa, H., Wakagi, T., Shoun, H., and Fushinobu, S.	The family 42 carbohydrate-binding module of family 54 α -L-arabinofuranosidase specifically binds the arabinofuranose side-chain of hemicellulose.	Biochem. J. 399, 503-511	有	2006
5	Kato, Y., Kaneko, M., Kuno, A., Uchiyama, N., Amano, K., Chiba, Y., Hasegawa, Y., Hirabayashi, J., Narimatsu, H., Mishima, K., Osawa, M.	Inhibition of tumor cell-induced platelet aggregation using a novel anti-podoplanin antibody reacting with its platelet-aggregation-stimulating domain.	Biochem. Biophys. Res. Commun. 349, 1301-1307	有	2006
6	Takashi Sato, Maiko Sato, Katsue Kiyohara, Maki Sogabe, Toshihide Shikanai, Norihiro Kikuchi, Akira Togayachi, Hiroyasu Ishida, Hiromi Ito, Akihiko Kamayama, Masanori Gotoh and Hisashi Narimatsu	Molecular Cloning and Characterization of a Novel Human β 1,3-Glucosyltransferase, β 3Glc-T, Which is Localized at the Endoplasmic Reticulum and Glucosylates O-linked Fucosylglycan on Thrombospondin Type 1 Repeat Domain	Glycobiology 16, 1194-1206	有	2006
7	Nakagawa T, Uozumi N, Nakano M, Mizuno-Horikawa Y, Okuyama N, Taguchi T, Gu J, Kondo A,	Fucosylation of N-glycans regulates secretion of hepatic glycoproteins into bile ducts.	J. Biol. Chem. 281 (40), 29797-29806.	有	2006

	Taniguchi N, Miyoshi E				
8	Kaji, H. and Isobe, T.	"Large-scale Analysis of Glycoproteins by LC-MS Method	Trends in Glycoscience and Glycotechnology, 18(103), 313-322 (2006)	有	2006
9	Shoda, J., Osuga, T.:	Molecular pathogenesis of hepatolithiasis—A type of low phospholipid-associated cholelithiasis.	Frontiers in Bioscience 11:669-675, 2006.	有	2006.
10	Naka R, Kamoda S, Ishizuka A, Kinoshita M, Kakehi K.	Analysis of total N-glycans in cell membrane fractions of cancer cells using a combination of serotonin affinity chromatography and normal phase chromatography.	J Proteome Res. 2006 5(1), 88-97.	有	2006
11	Matsuno YK, Nakamura H, Kakehi K.	Comparative studies on the analysis of urinary trypsin inhibitor (ulinastatin) preparations.	Electrophoresis. 2006 27(12), 2486-2494.	有	2006
12	Shin Kamiyama, Norihiko Sasaki, Emi Goda, Kumiko Ui-Tei, Kaoru Saigo, Hisashi Narimatsu, Yoshihumi Jigami, Reiji Kannagi, Tatsuhiro Irimura, Shoko Nishihara	Molecular cloning and characterization of a novel 3'-phosphoadenosine 5'-phosphosulfate transporter, PAPST2	J. Biol. Chem., 281: 10945-10953	有	2006
13	K. Nakagawa, S. Kitazume, R. Oka, K. Maruyama, T.C. Saïdo, Y. Sato, T. Endo, Y. Hashimoto:	Sialylation enhances the secretion of neurotoxic amyloid-beta peptides.	J. Neurochem., 96, 924-933, 2006	有	2006
14	S. Kitazume, Y. Tachida, R. Oka, K. Nakagawa, S. Takashima, Y.C. Lee, and Y. Hashimoto:	Screening a series of sialyltransferases for possible BACE1 substrates.	Glycoconjugate J., 23, 437-441, 2006	有	2006
15	C. Hattori, M. Asai, H. Onishi, N. Sasagawa, Y. Hashimoto, T. Saïdo, K. Maruyama and S. Ishiura,	"BACE1 interacts with lipid raft proteins,"	J. Neurosci. Res., 84, 912-917, 2006	有	2006
16	M. Asai, C. Hattori, N. Sasagawa, T. Kobayashi, K. Maruyama, Y. Kiso, S. Ishiura, Y. Hashimoto, T.C. Saïdo:	A novel beta-secretase inhibitor KMI-429 reduces amyloid beta-peptide (A β) production in amyloid precursor protein (APP) transgenic and wild-type mice.	J. Neurochem., 96, 533-540, 2006	有	2006
17	北爪しのぶ、中川和博、山本正雅、樋口真人、西道隆臣、橋本康弘、	アルツハイマー病 β セクレターゼによるシアル酸転移酵素切断の pathophysiology,	日本血清止血学会誌, 17, 78-82, 2006	有	2006
18	K. Sakai, K. Kimata, T. Sato, M. Gotoh, H. Narimatsu, K. Shinomiya, H. Watanabe.	Chondroitin sulfate N-acetylgalactosaminyltransferase-1 plays a critical role in chondroitin sulfate synthesis in cartilage.	J Biol Chem 2006;282:4102-4161.	有	2006
19	K. Matumoto, N. Kamiya, K. Suwan, F. Atumi, K. Shimizu, T. Shinomura, Y. Yamada, K. Kimata, H. Watanabe.	Versican/PG-M aggregates i cartilage: identification and characterization.	J Biol Chem 2006;281: 18257-18263.	有	2006

20	N. Kamiya, H. Watanabe, H. Habuchi, H. Takagi, T. Shinomura, K. Shimizu, K. Kimata.	Versican/PG-M Regulates Chondrogenesis as an Extracellular Matrix Molecule Crucial for Mesenchymal Condensation.	J Biol Chem 2006;281:2390-400.	有	2006
21	K. Kaminura, T. Koyama, H. Habuchi, R. Ueda, M. Masu, K. Kimata, H. Nakata.	Specific and flexible roles of heparan sulfate modifications in Drosophila FGF signaling.	J Cell Biology 2006;174:773-778.	有	2006
22	K. Kimata, S. Kinoshita, Y. Noguti, H. Habuchi, H. Yabushita, A. Wakaysuki.	Effect of heparin and chemically modified heparins on Chlamydia trachomatis serovar D infection of HeLa 229 cells in culture. J Aichi Med Univ Assoc	愛知医科大学医学会雑誌 2006;34:in press.	有	2006
23	Tsujie M, Nakamori S, Nakahira S, Takeda S, Takahashi Y, Hayashi N, Okami J, Nagano H, Dono K, Umeshita K, Sakon M, Monden M	Schedule-dependent therapeutic effects of gemcitabine combined with uracil-tegafur in a human pancreatic cancer xenograft model. .	Pancreas, 33(2):142-147, 2006	有	2006
24	Ota H, Nagano H, Doki Y, Sekimoto M, Kondo M, Wada H, Nakamura M, Noda T, Damdinsuren B, Marubashi S, Miyamoto A, Takeda Y, Dono K, Umeshita K, Nakamori S, Wakasa K, Sakon M, Monden M.	.Expression of type I interferon receptor as a predictor of clinical response to interferon-alpha therapy of gastrointestinal cancers.	Oncol Rep16(2):249-255, 2006	有	2006
25	Uyama H, Tomita Y, Nakamura H, Nakamori S, Zhang B, Hoshida Y, Enomoto H, Okuda Y, Sakon M, Aozasa K, Kawase I, Hayashi N, Monden M.	Hepatoma-derived growth factor is a novel prognostic factor for patients with pancreatic cancer.	Clin Cancer Res, 12:6043-6048, 2006	有	2006
26	Uyama H, Tomita Y, Nakamura H, Nakamori S, Zhang B, Hoshida Y, Enomoto H, Okuda Y, Sakon M, Aozasa K, Kawase I, Hayashi N, Monden M.	Hepatoma-derived growth factor is a novel prognostic factor for patients with pancreatic cancer.	Clin Cancer Res, 12:6043-6048, 2006.	有	2006
27	Kamiyama, S., Sasaki, N., Goda, E., Ui-Tei, K., Saigo, K., Narimatsu, H., Jigami, Y., Kannagi, R., Irimura, T., Nishihara, S.	Molecular cloning and characterization of a novel 3'-phosphoadenosine 5'-phosphosulfate transporter, PAPST2.	J. Biol. Chem. 281, 10945-10953	有	2006
28	Nakano, M. Kondo, A. Kakehi, K. Taniguchi, N.	Glycomics - a new target for pharmaceuticals ?	Drug Discovery Today: Technologies, 3, 1, 39-47	有	2006
29	Kamoda S, Kakehi K.	Capillary electrophoresis for the analysis of glycoprotein pharmaceuticals.	Electrophoresis. 7(12):2495-2504.	有	2006

30	Pothacharoen, P., Ong-Chai, S., Supaphun, J., Kumja, P., Wanaphirak, C., Sugahara, K., Hardingham, T., and Kongtawelert, P.	Raised serum chondroitin sulfate epitope level in ovarian epithelial cancer.	J. Biochem., 140 (4), 517-524	有	2006
31	Kanoh, A., Seko, A., Ideo, H., Yoshida, M., Nomoto, S., Yonezawa, S., Sakamoto, M., Kannagi, R., and Yamashita, K.	Ectopical Expression of a N-acetylglucosamine 6-O-sulfotransferase 2 in chemotherapy-resistant ovarian adenocarcinoma.	Glycoconjugate J., 23, 453-60	有	2006
32	Uchiyama N, Kuno A, Koseki-Kuno S, Ebe Y, Horio K, Yamada M, Hirabayashi J.	Liquid chromatography/Mass Spectrometry (LC/MS)-based Glycoproteomics Technologies for Cancer Biomarker Discovery.	Methods Enzymol 415,pp341-351(Elsevier Inc.)	無	2006
33	Togayachi A, Sato T, Narimatsu H.	Comprehensive enzymatic characterization of glycosyltransferases with a beta3GT or beta4GT motif.	Methods Enzymol. Vol.416, pp.91-102. (Elsevier Inc.)	無	2006
34	Nakamura-Tsuruta S, Uchiyama N, Hirabayashi J.	“High-throughput analysis of lectin-oligosaccharide interactions by automated frontal affinity chromatography”	Methods Enzymol415:pp.311-25	無	2006
35	Uchiyama N, Kuno A, Koseki-Kuno S, Ebe Y, Horio K, Yamada M, Hirabayashi J.	“Development of a lectin microarray based on an evanescent-field fluorescence principle”	Methods Enzymol415:pp.341-51.	無	2006
36	Minamisawa T, Hirabayashi J.	“Acquisition of structural information on glycosaminoglycans by using mass spectrometry”	Trends Glycosci. Glycotechnol. .pp.293-312. 18	無	2006
37	Kikuchi N, Narimatsu H.	Bioinformatics for comprehensive finding and analysis of glycosyltransferases.	Biochim Biophys Acta.,1760(4): 578-83.	有	2006
38	Narimatsu H.	Human glycogene cloning: focus on beta3-glycosyltransferase and beta4-glycosyltransferase families.	Curr Opin Struct Biol. ,16(5): 567-75.	無	2006
39	Narimatsu H.	Neurological disorders in mice lacking glycogenes that are mainly expressed in brain.	CNS Neurol Disord Drug Targets.,5(4): 441-4.	無	2006
40	立花 宏一、榎谷内 晶、權 娟大、成松 久	ほとんど終了したヒト糖鎖遺伝子クローニング	バイオテクノロジージャーナル,6(3); 289-293.	無	2006
41	久野 しおり、久野 敦、	「エバネッセン波励起法によるレ	Medical Science	無	2006

	内山 昇、平林 淳	クチンマイクロレイシステム」	Digest32巻11号p.7-8		
42	久野 敦、平林 淳	「レクチンによる糖鎖プロファイリング技術の開発動向」	バイオテクノロジージャーナル6巻3号 p.313-318(羊土社)	無	2006
43	成松 久、亀山昭彦.	「糖鎖」研究の3大ツールがん、免疫、感染症、再生医療の鍵である糖鎖の研究を飛躍的に加速一.	AIST Today.06 (1) ; 19-21.	無	2006
44	成松 久.	概論:次世代バイオテクノロジー～糖鎖機能研究の春到来	バイオテクノロジージャーナル,6(3); 283-288	無	2006
45	K.Kimata, O.Habuchi, H.Habuchi, E.Watanabe	Konckout mice and preteoglycans(Chapter3.11).	Comprehensive Glycoscience-From Chemistry to Systems Biology. Elsevier, 2006:in press.	無	2006
46	H. Habuchi, O.Habuchi, K.Uchimura, K.Kimata, T.Muramatsu.	Determination of substrate specificity of sulfotransferases and glycosyltransferases(roteoglycans).	Methods in enzymology.Glycomics. Academic Press, 2006:225-242. vol 416)	無	2006
47	正田純一	コランギオサイトの粘液, 糖鎖プロフィール, 肝胆膵 53: 1073-1083	コランギオサイトの細胞生物学	無	2006
48	Kaneko MK, Kato Y, Kameyama A, Ito H, Kuno A, Hirabayashi J, Kubota T, Amano K, Chiba Y, Hasegawa Y, Sasagawa I, Mishima K, Narimatsu H.	Functional glycosylation of human podoplanin: glycan structure of platelet aggregation-inducing factor.	FEBS Letters 581, 331-336	有	2007
49	Kudo T, Fujii T, Ikegami S, Inokuchi K, Takayama Y, Ikehara Y, Nishihara S, Togayachi A, Takahashi S, Tachibana K, Yuasa S, and Narimatsu H.	Mice Lacking a1,3-fucosyltransferase I X demonstrate disappearance of Lewis x structure in brain and increased anxiety-like behaviors.	Glycobiology Vol17,1-9	有	2007
50	Nieminen, J., Kuno, A., Hirabayashi, J. and Sato, S.	Visualization of galectin-3 oligomerization on the surface of neutrophils and endothelial cells using fluorescence resonance energy transfer.	J. Biol. Chem. 282, 1374-1383	有	2007
51	Sakai K, Kimata K, Sato T, Gotoh M, Narimatsu H, Shinomiya K, Watanabe H	Chondroitin sulfate N-acetylgalactosaminyltransferase-1 plays a critical role in chondroitin sulfate synthesis in cartilage.	J Biol Chem. 282(6): 4152-61	有	2007
52	Wada Y, Azadi P, Costello	Comparison of the Methods for Profil	Glycobiology. in press.	有	2007

	CE, Dell A, Dwek RA, Geyer H, Geyer R, Kakehi K, Karlsson NG, Kato K, Kawasaki N, Khoo KH, Kim S, Kondo A, Lattova E, Mechref Y, Miyoshi E, Nakamura K, Narimatsu H,	ing Glycoprotein Glycans: HUPO HGPI (Human Proteome Organisation Human Disease Glycomics/Proteome Initiative) Multi-institutional Study.			
53	Yabe, R., Suzuki, R., Kuno, A., Fujimoto, Z., Jigami, Y. and Hirabayashi, J.	Tailoring a novel sialic acid-binding lectin by natural evolution-mimicry.	J. Biochem in press.	有	2007
54	榎谷内 晶、佐藤 隆、岩井 俊恵、成松 久	beta-1,3-結合糖転移酵素ファミリーのクローニングと機能解析(Cloning and Charaterization of b-1,3-glycosyltransferase family with a b3GT motifs.)	TIGG (Trends in Glycoscience and Glycotechnology), in press	無	2007
55	安形、田淵、中村、中村	Siglec-15: an immune system Siglec conserved throughout vertebrate evolution	Glycobiology 2007 Aug;17(8):838-46. Epub 2007 May 4	有	2007
56	木村、亀山、中家、成松	Direct on-membrane glycoproteomic approach using MALDI-TOF mass spectrometry coupled with microdispensing of multiple enzymes	J Proteome Res. 2007 Jul;6(7):2488-94. Epub 2007 May 25	有	2007
57	板倉、中村-鶴田、小南、Sharon、笠井、平林	Systematic comparison of oligosaccharide specificity of Ricinus communis agglutinin I and Erythrina lectins: a search by frontal affinity chromatography.	J Biochem 2007 Oct;142(4):459-69. Epub 2007 Jul 25	有	2007
58	舘野、内山、久野、榎谷内、佐藤、成松、平林	A novel strategy for mammalian cell surface glycome profiling using lectin microarray.	Glycobiology, 17(10):1138-46. Epub 2007 Aug 10	有	2007
59	榎谷内、小園、石田、阿部、鈴木、角田、萩原、久野、大倉、佐藤、平林、池原、立花、成松	Polylactosamine on glycoproteins influences basal levels of lymphocyte and macrophage activation.	Proc Natl Acad Sci U S A, 104(40):15829-34. Epub 2007 Sep 21	有	2007
60	加藤、金子、柞田、伊藤、亀山、小笠原、松浦、長谷川、鈴木-井上、井上、尾崎、成松	Molecular analysis of the pathophysiological binding of the platelet aggregation-inducing factor podoplanin to the C-type lectin-like receptor CLEC-2.	Cancer Sci, 99(1):54-61. Epub 2007 Oct 18	有	2007
61	成松、池原、岩崎、野々村、佐藤、中西、成松	Immunocytochemical analysis for intracellular dynamics of C1GalT	Biochem Biophys Res Commun	有	2007

		associated with molecular chaperone, Cosmc.	366(1):199-205. Epub 2007 Dec 3		
62	Uchide K, Sakon M, Ariyoshi H, Nakamori S, Tokunaga M, Monden M.	Cancer cells cause vascular endothelial cell (vEC) retraction via 12(S)HETE secretion; The possible role of cancer cell derived microparticle.	Ann Surg Oncol. 14 (2) :862-868, 2007.	有	2007
63	Nakahira S, Nakamori S, Tsujie M, Takahashi Y, Okami J, Yoshioka S, Yamasaki M, Marubashi S, Takemasa I, Miyamoto A, Takeda Y, Nagano H, Dono K, Umeshita K, Sakon M, Monden M.	Involvement of ribonucleotide reductase M1 subunit overexpression in gemcitabine resistance of human pancreatic cancer.	Int J Cancer. 120(6): 1335-1363, 2007.	有	2007
64	Matsuno YK, Yamada K, Tanabe A, Kinoshita M, Maruyama SZ, Osaka YS, Masuko T, Kakehi K.	Development of an apparatus for rapid release of oligosaccharides at the glycosaminoglycan-protein linkage region in chondroitin sulfate-type proteoglycans.	Anal Biochem. 2007 362(2), 245-257.	有	2007
65	Kudo T, Fujii T, Ikegami S, Inokuchi K, Takayama Y, Ikehara Y, Nishihara S, Togayachi A, Takahashi S, Tachibana K, Yuasa S, Narimatsu H.	Mice lacking α 1,3-fucosyltransferase IX demonstrate disappearance of Lewis x structure in brain and increased anxiety-like behaviors.	Glycobiology. 2007, 17(1): 1-9.	有	2007
66	S. Kitazume, S. Takashima, and Y. Hashimoto:	Processing of sialyltransferases by Alzheimer's beta-secretase, BACE1.	Glycoscience Lab Manual, in press	有	2007
67	N. Nagai H. Habuchi, S. Kitazume, H. Toyoda, Y. Hashimoto, and K. Kimata:	Processing of sialyltransferases by beta-secretase activity.	J. Biol. Chem., in press	有	2007
68	N. Sugiura, S. Shimokata, H. Watanabe, K. Kimata.	MS analysis of chondroitin polymerization: effects of Mn ²⁺ ions on the stability of UDP-sugars and chondroitin synthesis.	Analytical Biochemistry 2007: in press.	有	2007
69	T. Minamisawa, K. Suzuki, H. Maeda, S. Shimokata, N. Sugiura, K. Kimata.	Characterization of isomeric unsulfated glycosaminoglycan oligosaccharides by mass spectrometry/ mass spectrometry.	J. Mass Spectrom. Soc. Jpn. 2007; 55: 1-6.	有	2007
70	野々村、菊池、尾崎、光永、安藤、金森、神奈木、室井、古川、中村	CD43, but not P-selectin glycoprotein ligand-1, functions as an E-selectin counter-receptor in human pre-B-cell leukemia NALL-1.	Cancer Res ;68(3):790-9	有	2007

71	Yamada K, Kinoshita, Kakehi K., et al.	Rapid and sensitive analysis of mucin-type glycans using an in-line flow glycan-releasing apparatus.	Anal Biochem. 371(1), 52-61	有	2007
72	Wada Y, Azadi P, Costello CE, Dell A, Dwek RA, Geyer H, Geyer R, Kakehi K, Karlsson NG, Kato K, Kawasaki N, Miyoshi E, Nakamura K, Narimatsu H, Novotny MV, Suzuki A, Taniguchi N., etc.	Comparison of the methods for profiling glycoprotein glycans--HUPO Human Disease Glycomics/Proteome Initiative multi-institutional study.	Glycobiology. 17(4), 411-422.	有	2007
73	Matsuno YK, Yamada K, Tanabe A, Kinoshita M, Maruyama SZ, Osaka YS, Masuko T, Kakehi K.	Development of an apparatus for rapid release of oligosaccharides at the glycosaminoglycan-protein linkage region in chondroitin sulfate-type proteoglycans	Anal Biochem 362(2), 245-257	有	2007
74	Satoh, T., Cowieson, N.P., Hakamata, W., Ideo, H., Fukushima, K., Kurihara, M., Kato, R., Yamashita, K., and Wakatsuki, S.	Structural basis for recognition of high mannose type glycoproteins by mammalian transport lectin VIP36	J. Biol. Chem., 282, 28246-55	有	2007
75	Ideo, H., Seko, A., and Yamashita, K.	Recognition mechanism of galectin-4 for sulfated compounds	J. Biol. Chem., 282, 21081-9	有	2007
76	Sugiura, N., Shimokata, S., Watanabe, H., and Kimata, K	MS analysis of chondroitin polymerization: effects of Mn ²⁺ ions on the stability of UDP-sugars and chondroitin synthesis	Anal. Biochem. 365, 62-73	有	2007
77	Minamisawa, T., Suzuki, K., Maeda, H., Shimokata, S., Sugiura, N., Kimata, K., and Hirabayashi, J	Characterization of isomeric unsulfated glycosaminoglycan oligosaccharides by mass spectrometry/mass spectrometry	J. Mass Spectrom. Soc. Jpn. 55, 1	有	2007
78	Toyoda M, Takahashi H, and Umezawa A	Ways for a mesenchymal stem cell to live on its own: maintaining an undifferentiated state ex vivo	Int J Hematol. Jul;86(1):1-4. Review	有	2007
79	Naoko Nagai, Hiroko Habuchi, Shinobu Kitazume, Hidenao Toyoda, Yasuhiro Hashimoto and Koji Kimata	Regulation of heparan sulfate 6-O-sulfation by beta-secretase activity	J. Biol. Chem, 282: 14942 – 14951	有	2007
80	Yuko Naito, Hiromu	Germinal Center Marker GL7 Probes	Molecular and Cellular	有	2007

	Takematsu, Susumu Koyama, Shizu Miyake, Harumi Yamamoto, Reiko Fujinawa, Manabu Sugai, Yasushi Okuno, Gozoh Tsujimoto, Toshiyuki Yamaji, Yasuhiro Hashimoto, etc.	Activation-Dependent Repression of N-Glycolylneuraminic Acid, a Sialic Acid Species Involved in the Negative Modulation of B-Cell Activation	Biology, 27(8), 3008-3022		
81	Y. Ishibashi, T. Nakasone, M. Kiyohara, Y. Horibata, K. Sakaguchi, A. Hijikata, S. Ichinose, A. Omori, Y. Yasui, A. Imamura, H. Ishida, M. Kiso, N. Okino, and M. Ito	A Novel endoglycoceramidase hydrolyzes oligogalactosylceramides to produce galactooligosaccharides and ceramide s	J. Biol. Chem. 282, 11386-11396	有	2007
82	Y. Ishibashi, M. Kiyohara, N. Okino, M. Ito:	Synthesis of fluorescent GSLs and neoglycoconjugates which contain 6-gala oligosaccharides using the transglycosylation reaction of a novel endoglycoceramidase (EGALC)	J. Biochem. (Tokyo) 142, 239-246	有	2007
83	Susuki, K., Baba, H., Tohyama, K., Kanai, K., Kuwabara, S., Hirata, K, Furukawa, K., Furukawa, K., Rasband, M.N., Yuki, N et al.	Gangliosides contribute to stability of paranodal junctions and ion channel clusters in myelinated nerve fibers	Glia 55, 746-757	有	2007
84	Purushothaman, A., Fukuda, J., Mizumoto, S., ten Dam, G. B., van Kuppevelt, T. H., Kitagawa, H., Mikami, T., and Sugahara K.	Functions of chondroitin sulfate/dermatan sulfate chains in brain development: Critical roles of E and iE disaccharide units recognized by a single chain antibody GD3G7.	J. Biol. Chem., 282 (27), 19442-19452	有	2007

85	ten Dam, G. B., van de Westerlo, E. M. A., Purushothaman, A., Stan, R. V., Bulten, J., Sweep F. C. G. J., Massuger, L. F., Sugahara, K., and van Kuppevelt, T. H.	Antibody GD3G7 selected against embryonic glycosaminoglycans defines chondroitin sulfate-E domains highly up-regulated in ovarian cancer and involved in VEGF binding.	Am. J. Pathol., 171 (4), 1324-1333	有	2007
86	Pothacharoen, P., Kalayanamitra, K., Deepa, S. S., Fukui, S., Hattori, T., Fukushima, N., Hardingham, T., Kongtawelert, P., and Sugahara, K.	Two related but distinct chondroitin sulfate mimotope octasaccharide sequences recognized by monoclonal antibody WF6.	J. Biol. Chem., 282 (48), 35232-35246	有	2007
87	中森正二、柏崎正樹、池永雅一、宮崎道彦、平尾基宏、藤谷和正、三嶋秀行、辻仲利政、中平 伸、辻江正徳、武田 裕、門田守人.	膵癌化学療法における gemcitabine 有効性向上のための基礎的・臨床的検討	膵臓 22(1): 21-25, 2007.	有	2007
88	羽瀧弘子, 羽瀧脩躬, 木全弘治.	ヘパラン硫酸プロテオグリカンと形態形成.	THE LUNG perspectives 2007; 15:75-81.	有	2007
89	Tateno, H., Tsuruta-Nakamura S., and Hirabayashi, J.	Frontal affinity chromatography: Sugar-protein interactions.	Nature Protocols 2, pp 2529-2537	無	2007
90	Chiba, Y. and Jigami, Y.	Production of humanized glycoproteins in bacteria and yeasts.	Curr. Opin. Chem. Biol. 11 ページ : 670-676.	無	2007
91	Nakamura-Tsuruta S, Uchiyama N, Kominami J, Hirabayashi J.	“Frontal affinity chromatography: systematization for quantitative interaction analysis between lectins and glycans”	Lectins: Analytical Technologies edited by C.L. Nilsson, Chapter10,P239-266 Elsevier (Amsterdam)	無	2007
92	Hirabayashi J.	“Development of quantitative analytical tools for lectin-carbohydrate interactions”	Animal Lectins: A functional view edited by G. Vasta, Taylor and Francis (Florida)	無	2007
93	Nishie T, Miyaishi O, Azuma H, Kameyama A, Naruse C, Hashimoto N, Yokoyama H, Narimatsu H, Wada T, Asano M	Development of IgA nephropathy-like disease with high serum IgA levels and increased proportion of polymeric IgA in Beta-1,4-galactosyltransferase-deficient mice.	Contrib Nephrol.,157:125-8.	無	2007
94	内山昇、平林淳	レクチンマイクロアレイの開発動向	「マイクロアレイ・バイオチップの最新技術	無	2007

			」 in press		
95	佐藤隆、伊藤浩美、亀山昭彦、成松久	糖鎖遺伝子ライブラリーの構築と糖鎖構造解析への応用	実験医学増刊 波及・深化する糖鎖研究,pp 239-244(羊土社)	無	2007
96	小笠原諭、榎谷内晶、佐藤隆、成松久	ムチン生合成遺伝子	THE LUNG perspectives, pp 68-74(メディカルレビュー社)	無	2007
97	久野敦、平林淳	レクチンアレイによる糖タンパク質の解析	実験医学別冊「分子間相互作用解析ハンドブック」pp 50-257(羊土社)	無	2007
98	平林淳、久野敦、内山昇	レクチンマイクロアレイを用いた糖鎖プロファイリング応用技術の開発	実験医学増刊「分子レベルから迫る癌診断研究ー臨床応用への挑戦ー」pp164-171(羊土社)	無	2007
99	榎谷内 晶、佐藤 隆、岩井俊恵、成松 久	β 1,3-結合糖転移酵素ファミリーのクローニングと機能解析	Trends in Glycoscience and Glycotechnology Vol.19, No.105(FCCA)	無	2007
100	山下 克子	CEA糖鎖を介した多様な機能	日本臨床自動化学会会誌, 32, 161-163	無	2007
101	小林豊 比企能之	IgA 腎症のステロイド療法。IgA 腎症の基礎と臨床	IgA 腎症研究会第30回記念、編集IgA腎症研究会	無	2007
102	比企能之	IgA 腎症とIgA分子構造ー糖鎖構造を中心にしてー	IgA 腎症研究会第30回記念、編集IgA腎症研究会	無	2007
103	坂井頭一郎、木全弘治、渡辺秀人.	細胞接着と細胞増殖を制御するプロテオグリカン.	再生医療の基礎シリーズ2 再生医療のための細胞生物学. コロナ社, 2007: 49-75.	無	2007
104	早津、小笠原、金子、加藤、成松	Expression of highly sulfated keratan sulfate synthesized in humanglioblastoma cells. Analysis of the sugar-binding specificity of mannose-binding-type.	Biochem Biophys Res Commun 2008Apr 4;368(2):217-22. Epub	有	2008
105	中村-鶴田、内山、Peumans、Damme、戸谷、伊藤、平林	Jacalin-related lectins by frontal affinity chromatography - an approach to functional classification.	FEBS J Mar;275(6):1227-39. Epub	有	2008
106	天野、千葉、笠原、加藤、金子、久野、伊藤、小林、	Engineering of mucin-type humanglycoproteins in yeast cells.	Proc Natl Acad Sci U S A 2008 Mar	有	2008

	平林、地神、成松		4;105(9):3232-7. Epub		
107	加藤、早津、金子、小笠原、浜野、高橋、西川、松谷、三島、成松	Increased expression of highly sulfated keratan sulfate synthesized in malignant astrocytic tumors.	Biochem Biophys Res Commun ;369(4):1041-6. Epub	有	2008
108	Ichiro Sugimoto, Satoshi Futakawa, Ritsuko Oka, Kazuko Ogawa, Jamey D. Marth, Eiji Miyoshi, Naoyuki Taniguchi, amd Yasuhiro Hashimoto	Beta-Galactoside alpha 2,6-sialyltransferase I Cleavage by BACE1 Enhances the sialylation of soluble glycoproteins -a Novel Regulatory mechanism for alpha 2,6-sialylation	J. Biol. Chem, in press	有	2008
109	Shinobu Kitazume, Shou Takashima and Yasuhiro Hashimoto	Processing of glycosyltransferases as Alzheimer Beta secretase(BACE1)''	Glycoscience Lab Manual in press	有	2008
110	Ken Sugimoto, Masashi Uema, Hiroshi Sagara, Michiko Tanaka, Tetsutaro Sata, Yasuhiro Hashimoto and Yasushi Kawaguch	Simultaneous Tracking of Capsid, Tegument and Envelope Protein Localization in Living Cells Infected with Triple Fluorescent Herpes Simplex Virus 1	J. Virology, in press	有	2008
111	Yuriko Tachida, Kazuhiko Nakagawa, Takashi Saito, Takaomi C. Saido, Gaku Sakaguchi, Akira Kato, Shinobu Kitazume, and Yasuhiro Hashimoto	Interleukin-1beta upregulatesTACE to enhance alpha-cleavage of APP in neurons: Resulting decrease of Abeta producton.	J. Neurochem, 104(5): 1387-1393	有	2008
112	北爪しのぶ, 橋本康弘	総説「糖転移酵素の修飾機構と意義	蛋白質核酸酵素 増刊号 糖鎖情報の独自性と普遍性, in press	無	2008
113	Miyamoto, K., Takada, K., Furukawa, K., Furukawa, K., Kusunoki, S	Roles of complex gangliosides in the development of experimental autoimmune encephalomyelitis	Glycobiology in press	有	2008
114	Furukawa, K., Aixinjueluo, W., Kasama, T., Ohkawa, Y, Yoshihara, M., Ohmi, Y., Tajima, O., Suzumura, A., Kittaka, D., Furukawa, K	Disruption of GM2/GD2 synthase gene resulted in overt expression of 9-O-acetyl GD3 irrespective of Tis21	J. Neurochem. in press	有	2008

115	Hamamura, K., Tsuji, M., Nakashima, H., Miyazaki, S., Urano, T., Yamamoto, N., Ueda, M., Furukawa, K., and Furukawa, K	Focal adhesion kinase as well as p130Cas and paxillin is crucially involved in the enhanced malignant properties under expression of ganglioside GD3 in melanoma cells	Biochim. Biophys. Acta, 1780(3), 513-519	有	2008
116	Shimozato S, Hiki Y, Odani H, Takahashi K, Yamamoto K, Sugiyama S	Serum under-galactosylated IgA1 is increased in Japanese patients with IgA nephropathy.	Nephrol Dial Transplant Jan 4:	有	2008
117 118	Sugiura, N., Shimokata, S., Minamisawa, T., Hirabayashi, J., Kimata, K., Watanabe, H.	Sequential synthesis of chondroitin oligosaccharides by immobilized chondroitin polymerase mutants	Glycoconj. J. (in press)	有	2008
119	Yamada, S., and Sugahara, K.	Potential therapeutic application of chondroitin sulfate/dermatan sulfate.	Curr. Drug Discov. Technol., in press.	有	2008
120	Hiroyuki Kaji, Toshiaki Isobe	Development of a lectin microarray based on an evanescent-field fluorescence principle.	Clinical Proteomics (Springer, Humana Press), in press	無	2008
121	Akira Togayachi, Takashi Sato, and Hisashi Narimatsu	: β 1,3-glycosyltransferase gene family and IGnT gene family	Glycoscience Lab Manual, in press(Springer, Humana Press)	無	2008
122	Akira Togayachi, Toshihide Shikanai, Kwon-Yeon Dae, and Hisashi Narimatsu	A Database System for Glycogenes (GGDB)	Glycoscience Lab Manual, in press(Springer, Humana Press)	無	2008
123	Ito H	Construction of O-linked glycopeptide library using human glycosyltransferases	Glycoscience Lab Manual Taniguchi N. et al. eds.)Springer Verlag, in press	無	2008
124	Ito H, Kameyama A, Sato T, Narimatsu H	Preparation of a Glycan Library Using a Variety of Glycosyltransferases	Methods in Molecular Biology, (Packer NH et al. eds.)The Humana Press Inc., in press	無	2008
125	梶 裕之、山内芳雄、田岡万悟、磯辺俊明	バイオマーカー探索を目指したグライコプロテオームのLC/MS大規模解析法	遺伝子医学 MOOK11号 「臨床糖鎖バイオマーカーの開発と糖鎖機能の解明」 ページ : in press (メディカルドゥ)	無	2008
126	清原克恵、佐藤隆、伊藤浩美、成松久	糖鎖遺伝子ライブラリーの構築と糖鎖合成	臨床検査 pp 3 4 3 - 3 4 8 (医学書院)	無	2008

127	久野敦、平林淳	レクチンマイクロレイによる糖鎖プロファイリングシステムの糖鎖バイオマーカー探索への活用	遺伝子医学MOOK11号「臨床糖鎖バイオマーカーの開発と糖鎖機能の解明」 in press(メディカルドゥ)	無	2008
128	千葉靖典	酵母によるムチン型糖タンパク質の生産と解析	遺伝子医学MOOK 11号臨床糖鎖バイオマーカーの開発と糖鎖機能の解明,in press (メディカルドゥ)	無	2008
129	天野仰、千葉靖典	酵母で糖鎖をデザインする～糖鎖改変技術を利用した酵母in vivoでの糖タンパク質生産～	化学と生物(日本農芸化学会),in press (メディカルドゥ)	無	2008
130	梅谷内 晶、小園 裕子、佐藤 隆、久野 敦、平林淳、池原 譲、成松 久	ポリラクタサミン糖鎖による細胞機能調節	蛋白質 核酸 酵素、Vol.53, No.12 in press	無	2008
131	梅谷内 晶、小園 裕子、佐藤 隆、久野 敦、平林淳、池原 譲、成松 久	ポリラクタサミン糖鎖の免疫系での役割	遺伝子医学MOOK「臨床糖鎖バイオマーカーの開発と糖鎖機能の解明」(メディカルドゥ) in press	無	2008
132	松田厚志、平林淳	レクチンアレイを用いた微小領域組織切片の比較糖鎖プロファイリング～糖鎖関連バイオマーカー探索へ向けたレクチンアレイの応用展開～	医学のあゆみ,pp629-632(医歯薬出版)	無	2008
133	加藤幸成・金子(加藤)美華・成松 久	血小板凝集因子ポドプランニン(Podoplanin)の分子生物学的解析	遺伝子医学MOOK「臨床糖鎖バイオマーカーの開発と糖鎖機能の解明」(メディカルドゥ) in press	無	2008
134	伊藤浩美	酵素による糖鎖合成技術の動向	バイオテクノロジージャーナル 糖鎖解析～基盤技術の整備と最新動向pp294-298(羊土社)	無	2008
135	成松 久	ゲノミクス、プロテオミクス、そしてグライコミクスの始まり。	バイオサイエンスとインダストリー., 66(3):122-123	無	2008
136	瀬古 玲、山下克子	糖転移酵素を活用した腫瘍マーカーの開発:婦人科系癌マーカーとしての血中□1,3-ガラクトース転移酵素4/5	遺伝子医学MOOK 11号「臨床糖鎖バイオマーカーの開発と糖鎖機能の解明」 in press	無	2008

137	橋本康弘、北爪しのぶ	アルツハイマー病βセクレターゼによる糖転移酵素のプロセッシングによる糖鎖発現の調節	遺伝子医学MOOK11号 「臨床糖鎖バイオマーカーの開発と糖鎖機能の解明」	無	2008
138	北爪しのぶ、橋本康弘	糖転移酵素の切断の意義	蛋白質核酸酵素	無	2008
139	星野真由美、入村達郎	ムチンのグリコシルーションを指標とした疾病マーカーの可能性	遺伝子医学Mook 11号	無	2008
140	Nishihara, S	Nucleotide sugar transporter genes and their functional analysis: A protocol.	Glycoscience Lab Manual, edited by Naoyuki Taniguchi et al., Springer, PartIX	無	2008
141	神山伸、西原祥子	糖ヌクレオチド輸送体・PAPS輸送体による糖鎖合成の制御.	蛋白質核酸酵素	無	2008
142	長谷川泉、田中靖人、溝上雅史	肝細胞癌のバイオマーカー(腫瘍マーカー)	遺伝子医学 MOOK11号	無	2008
143	中西速夫・池原 譲	糖鎖バイオマーカーの開発と糖鎖機能の解明：胃癌のバイオマーカー	遺伝子医学MOOK 11月号	無	2008
144	池原 譲・中西速夫	糖鎖関連バイオマーカーの医療応用 2) 糖鎖機能を活用したドラッグデリバリーシステムの開発とその利用技術の開拓	遺伝子医学MOOK 11月号	無	2008

添付資料

論文・その他外部発表

1. まとめ

中間評価時の合計

特許

国内特許・・・ 14件（出願済：14件、登録：0件、実施：0件）
 外国特許・・・ 0件（出願済：0件、登録：0件、実施：0件）
 論文・・・・・・ 43件（査読付き：36件、その他：7件）
 その他外部発表 58件

内訳

	特許		論文		その他外部発表
	国内	外国	査読付き	その他	
2006	0件	0件	8件	3件	16件
2007	10件	0件	18件	4件	34件
2008	4件	0件	10件	0件	8件
2009	件	件	件	件	件
2010	件	件	件	件	件
最終評価時の合計	件 (出願済：件) (登録：件) (実施：件)	件 (出願済：件) (登録：件) (実施：件)	件	件	件

論文・文献発表

番号	発表者	タイトル	発表誌名	査読	発表年
1	A. Miyagawa, M. Watanabe, K. Igai, M. C. Z. Kasuya, Y. Natori, K. Nishikawa, K. Hatanaka	Development of dialyzer with immobilized glycoconjugate polymers for removal of Shiga-toxin	Biomaterials, 27, 3304-3311	有	2006
2	A. Miyagawa, M. C. Z. Kasuya, K. Hatanaka	Immobilization of Glycoconjugate Polymers on Cellulose Membrane for Affinity Separation	Bulletin of the Chemical Society of Japan, 79, 348-356	有	2006
3	畑中研一, 宮川淳	糖鎖高分子の医療用途を考える	未来材料, 6, 32-37	無	2006
4	室塚淑美, 粕谷マリアカルメラ, 畑中研一	細胞はオリゴ糖の生産工場	生産研究, vol.58, pp.152-155	無	2006
5	M.C.Z.Kasuya, Y.Murozuka, K.Hatanaka	Nanotechnology in Carbohydrate Chemistry, Chapter 2: Production of Oligosaccharides by Using Cells with a View of Constructing the Functional Nano-Structure	Transworld Research Network. 23-42	無	2006
6	A. Miyagawa, M. C. Z. Kasuya, K. Hatanaka	Inhibitory effects of glycopolymers having globotriose and/or lactose on cytotoxicity of Shiga toxin 1	Carbohydr. Polym., 67, 260-264	有	2007
7	M. C. Z. Kasuya, A. Ito, K. Hatanaka	Simple and convenient synthesis of a fluorinated GM4 analogue	J. Fluorine Chem., 128, 562-565	有	2007
8	Y. Murozuka, N. Watanabe, K. Hatanaka, S. Hakomori	Lyso-GM3, its dimer, and multimer: their synthesis, and their effect on epidermal growth factor-induced receptor tyrosine kinase	Glycoconjugate J., 24, 551-563	有	2007
9	A. Miyagawa, M. C. Z. Kasuya, K. Hatanaka	Alternative methods of globotriose production using Vero cells: a microcarrier system procedure	Chemistry Central Journal, 1:26	有	2007
10	宮川淳, 中根正之, 畑中研一	固定化された糖鎖ポリマーの応用 —インフルエンザウイルス吸着フィルターの開発と可能性—	生産研究, 59, 110-113	無	2007
11	T. Kato, A. Miyagawa, M. C. Z. Kasuya, A. Ito, K. Hatanaka	Purification by centrifugal partition chromatography of amphiphilic compounds, glycolipids and pseudo-glycolipids synthesized by using cells	J. Chromatography A, 1178, 154-159	有	2008
12	Y. Haga, K. Hatanaka, S. Hakomori	Effect of lipid mimetics of GM3 and lyso-GM3 dimer on EGF receptor tyrosine kinase and EGF-induced signal transduction	Biochim. Biophys. Acta General Subjects, 1780, 393-404	有	2008
13	A. Miyagawa, M. C. Z. Kasuya, K. Hatanaka	Elimination Filter Binding Covalently Glycoconjugate Polymer to Adsorb Verotoxins	Chem. Lett., 37, 438-439	有	2008
14	T. Kato, M. C. Z. Kasuya, K. Hatanaka	Inhibition of sphingolipid biosynthesis in cultured cells enhances the oligosaccharide production from exogenous artificial substrate	Amer. J. of Biochem. Biotech., in press	有	2008
15	T. Kato, M. C. Z. Kasuya, K. Hatanaka	Rapid Separation of Gangliosides Using Strong Anion Exchanger Cartridges	J. Oleo Sci., in press	有	2008
16	T. Sato, M. Takashiba, R. Hayashi, X. Zhu, T. Yamagata	Glycosylation of dodecyl 2-acetamide-2-deoxy-β-D-glucopyranoside and dodecyl β-D-galactopyranosyl-(1-4)-2-acetamide-2-deoxy-β-D-glucopyranoside as saccharide primers in cells	JCarbohydr. Res., 343, 831-838	有	2008
17	M. Hashimoto, Y. Koyama, and T. Sato	In vitro Gene Delivery by pDNA/Chitosan Complexes Coated with Anionic PEG Derivatives That Have a Sugar Side Chain	Chem Lett., 37, 266-267	有	2008
18	N. Fujitani, H. Shimizu, T. Matsubara, T. Ohta, Y. Komata, N. Muira, T. Sato, and S.-I. Nishimura	Structural Transition Study of a Fifteen Amino Acid Residue Peptide Induced by GM1	Carbohydr. Res., 342,1895-1903	有	2007
19	D. Hu, Z. Man, P. Wang, X. Tan, X. Wang, S. Takaku, S. Hyuga, T. Sato, X-S. Yao, S. Yamagata, T. Yamagata,	Ganglioside GD1a negatively regulates matrix metalloproteinase-9 (MMP-9) expression in mouse FBJ cell lines at the transcriptional level	Connective Tissue Research, 48, 198-205	有	2007
20	Pu Wang, Peixing Wu, Jinghai Zhang, Toshinori Sato, Sadako Yamagata and Tatsuya Yamagata	Positive regulation of tumor necrosis factor-α by ganglioside GM3 through Akt in mouse melanoma B16 cells	Biochem, Biophys. Res. Commun., 356, 438-443	有	2007
21	Xingyu Zhu and Toshinori Sato	The distinction of underivatized monosaccharides using electrospray ionization trap mass spectrometry	Rapid Communications in Mass Spectrometry, 21, 191-198	有	2007
22	T. Matsubara, K. Iijima, M. Nakamura, T. Taki, Y. Okahata, T. Sato	Specific binding of GM1-binding peptides to high-density GM1 in lipid membranes	Langmuir, 23, 708-714	有	2007
23	M. Matsubara, T. Sato	Identification of Oligosaccharide-Recognition Molecules by Phage-Display Technology	Trends In Glycoscience and Glycotechnology, 19, 133-145	有	2007
24	佐藤 智典	動物細胞に作らせるオリゴ糖鎖のライブラリー	日本食品科学工学会誌	無	2007
25	佐藤 智典	グライコチップ(糖鎖アレイ)	ナノバイオ計測の実際、講談社サイエンティフィック、42-51	無	2007

26	Toshinori Sato, Kenichi Hatanaka, Hironobu Hashimoto, Tatsuya Yamagata	Syntheses of oligosaccharides using cell function	Trends In Glycoscience and Glycotechnology, 19, 1-17	有	2007
27	T. Ito, N. Iida-Tanaka, T. Niidome, T. Kawano, K. Kubo, K. Yoshikawa, T. Sato, Z. Yang, Y. Koyama	Hyaluronic acid and its derivative as a multi-functional gene expression enhancer: Protection from non-specific interactions, adhesion to targeted cells, and transcriptional adhesion	J. Controlled Rel. 112,382-388	有	2006
28	Mayu Hashimoto, Minoru Morimoto, Hiroyuki Saimoto, Yoshihiro Shigemasa, Hironobu Yanagie, Masazumi Eriguchi and Toshinori Sato	Gene transfer by DNA/mannosylated chitosan complexes into mouse peritoneal macrophages	Biotechnology Letters, 28,815-821	有	2006
29	M. Hashimoto, M. Morimoto, H. Saimoto, Y. Shigemasa, T. Sato	Lactosylated chitosan for DNA delivery into hepatocytes: the effect of lactosylation on the physicochemical properties and intracellular trafficking of pDNA/chitosan complexes	Bioconjugate Chemistry, 17, 309-316	有	2006
30	Dan Hu, Xuan Tan, Toshinori Sato, Sadako Yamagata, Tatsuya Yamagata	Apparent suppression of MMP-9 activity by GD1a as determined by gelatin zymography	Biochem. Biophys. Res. Commun., 349, 426-431	有	2006
31	Jun-Ichi Sakamoto, Chiharu Takita, Tetsuo Koyama, Ken Hatano, Daiyo Terunuma, and Koji Matsuoka	Use of recycle-type SEC method as a powerful tool for purification of thiosialoside derivatives	Carbohydr. Res.	有	2008
32	Nagashima, I., Shimizu, H., Matsushita, T., Nishimura, S.-I.	Chemical and enzymatic synthesis of neoglycolipids in the presence of cyclodextrins	Tetrahedron Lett., 49, 3413-3418	有	2008
33	Maeda T., and Nishimura S.-I.	FRET-based direct and continuous monitoring of human fucosyltransferases activity: Efficient synthesis of versatile GDP-L-fucose derivatives from abundant D-galactose	Chem. Eur. J., 14, 478-487	有	2008
34	Shimizu H., Matsushita T., Nishimura S.-I.	Microwave Chemistry for Glycosylation and Oligopeptide Synthesis	Koubunshi Ronbunshu, 64, 883-896	有	2007
35	Fujitani N., Shimizu H., Matsubara T., Ohta T., Komata Y., Miura N., Sato T., Nishimura S.-I.	Structural Transition of a Fifteen Amino Acid Residue Peptide Induced by GM1	Carbohydr. Res., 42,1895-1902	有	2007
36	Uemura S., Feng F., Kume M., Yamada K., Kabayama K., Nishimura S.-I., Igarashi Y., and Inokuchi J.-i	Cell Growth Arrest by Sialic Acid Clusters in Ganglioside GM3 Mimetic Polymers	Glycobiology, 17, 568-577	有	2007
37	Shimizu H., Sakamoto M., Nagahori N., and Nishimura S.-I.	A New Glycosylation Method Part II: Study of Carbohydrate Elongation onto the Gold Nanoparticles in a Colloidal Phase	Tetrahedron, 63, 2418-2425	有	2007
38	Shimawaki K., Fujisawa Y., Sato F., Fujitani N., Kuroguchi M., Hoshi H., Hinou H., and Nishimura S.-I.	Highly Efficient and Versatile Synthesis of Proteoglycan Core Structures from 1,6-Anhydro-lactose as a Key Starting Material	Angew. Chem. Int. Ed., 46, 3074-3079	有	2007
39	Deguchi K., Ito H., Baba T., Hirabayashi A., Nakagawa H., Fumoto M., Hinou H., and Nishimura S.-I.	Structural analysis of O-glycopeptides employing negative- and positive-ion multi-stage mass spectra obtained by collision-induced and electron-capture dissociations in linear ion trap time-of-flight mass spectrometry	Rapid Commun. Mass Spectrom., 21, 691-698	有	2007
40	Nakahara T., Hindsgaul O., Palcic M. M., Nishimura S.-I.	Computational design and experimental evaluation of glycosyltransferase mutants: engineering of a blood type B galactosyltransferase with enhanced glucosyltransferase activity	Protein Eng. Des. Sel., 19, 571-578	有	2006
41	Naruchi K., Hamamoto T., Kuroguchi M., Hinou H., Shimizu H., Matsushita T., Fujitani N., Kondo H., Nishimura S.-I.	Construction and structural characterization of versatile lactosaminoglycan-related compound library for the synthesis of complex glycopeptides and sphingoglycolipids	J. Org. Chem., 71, 9609-9621	有	2006
42	Murakami K., Inoue Y., Hmwe SS, Omata K, Hongo T, Ishii K, Yoshizaki S, Aizaki H, Matsuura T, Shoji I, Miyamura T, Suzuki T.	Dynamic behavior of hepatitis C virus quasispecies in a long-term culture of the three-dimensional radial-flow bioreactor system.	J Virol.Methods ;148: 174 - 181.	有	2007
43	Suzuki T, Ishii K, Aizaki H, Wakita T.	Hepatitis C viral life cycle.	Adv Drug Deliv Rev. 59: 1200 - 1212.	無	2007

学会発表 (国内)

番号	発表者	タイトル	学会名(国内学会)	査読	発表年
1	畑中研一、粕谷マリアカルメリタ、室塚淑美、伊藤文香、片山麻美、松山絢子、河上菜穂子	細胞を用いる糖鎖生産と機能性糖鎖分子の構築	第26回日本糖質学会年次大会、p.68	無	2006
2	室塚淑美、飯田和子、畑中研一、箱守仙一郎	新規なGM3、lyso-GM3類似体の合成とそのEGF受容体キナーゼ活性の阻害能の評価	第26回日本糖質学会年次大会、p.85	無	2006
3	片山麻美、粕谷マリアカルメリタ、畑中研一	糖鎖と脂質を有する高分子の設計と合成	第26回日本糖質学会年次大会、p.125	無	2006
4	松山絢子、室塚淑美、粕谷マリアカルメリタ、畑中研一	アジド基を導入したプライマーにおけるバイオコンビナトリアル合成と糖鎖高分子への応用	第26回日本糖質学会年次大会、p.165	無	2006
5	粕谷マリアカルメリタ、伊藤文香、畑中研一	フッ化ガラクトースをプライマーとする細胞内糖転移反応	第26回日本糖質学会年次大会、p.170	無	2006
6	畑中研一、室塚淑美、粕谷マリアカルメリタ、箱守仙一郎	培養細胞を用いるオリゴ糖の生産技術と新規抗ガン剤の開発	東京大学生命科学研究ネットワークシンポジウム、p.95	無	2006
7	畑中研一、粕谷マリア、村岡未帆、室塚淑美、伊藤文香、片山麻美、松山絢子、河上菜穂子	細胞による糖鎖生産と機能材料化	繊維学会第9回生命工學材料とバイオテクノロジーに関するシンポジウム	無	2007
8	破入正行、粕谷マリアカルメリタ、水野真盛、畑中研一	細胞を用いた糖鎖合成におけるチオグリコシド結合の効果	第27回日本糖質学会年会	無	2007
9	河上菜穂子、粕谷マリアカルメリタ、畑中研一	動物細胞を用いるオリゴ糖の合成	第27回日本糖質学会年会	無	2007
10	粕谷マリアカルメリタ、畑中研一	GM4類似体の簡便な合成法	第27回日本糖質学会年会	無	2007
11	松山絢子、粕谷マリアカルメリタ、畑中研一	糖鎖モノマーとMPCモノマーを用いた水溶性糖鎖高分子の合成	第27回日本糖質学会年会	無	2007
12	室塚淑美、畑中研一、箱守仙一郎	新規なlyso-GM3オリゴマーの合成と、EGF受容体キナーゼ活性の阻害能の評価	第27回日本糖質学会年会	無	2007
13	村岡未帆、畑中研一	ヒト脳神経細胞における糖鎖の生合成	第27回日本糖質学会年会	無	2007
14	村岡未帆、畑中研一	糖転移酵素を利用したプライマー法による糖鎖の生合成	東京大学生命科学研究ネットワークシンポジウム	無	2007
15	松山絢子、粕谷マリアカルメリタ、石原一彦、畑中研一	動物細胞を用いた糖鎖合成と水溶性糖鎖高分子の合成	東京大学生命科学研究ネットワークシンポジウム	無	2007
16	室塚淑美、畑中研一、箱守仙一郎	新規な糖脂質類似体オリゴマーの合成と抗ガン剤への応用	東京大学生命科学研究ネットワークシンポジウム	無	2007
17	粕谷マリアカルメリタ、畑中研一	GM4類似体の大量合成法の検討	東京大学生命科学研究ネットワークシンポジウム	無	2007
18	中野慎也、伊藤文香、粕谷マリアカルメリタ、畑中研一	フルオラスタグを有するアルキルグリコシドへの細胞による糖鎖伸長反応	東京大学生命科学研究ネットワークシンポジウム	無	2007
19	破入正行、粕谷マリアカルメリタ、水野真盛、畑中研一	チオグリコシド結合含有糖脂質類似体を用いた糖鎖伸長反応の検討	東京大学生命科学研究ネットワークシンポジウム	無	2007
20	小嶋竜、片山麻美、粕谷マリアカルメリタ、石原一彦、畑中研一	長鎖アルキル基を有する糖鎖ポリマーによる細胞の位置特異的修飾	東京大学生命科学研究ネットワークシンポジウム	無	2007
21	河上菜穂子、粕谷マリアカルメリタ、畑中研一	動物細胞を用いた糖鎖生産	東京大学生命科学研究ネットワークシンポジウム	無	2007
22	宮川淳、畑中研一	ペロ細胞の糖脂質生合成経路を利用したガラクトシルラクトシドの生産	東京大学生命科学研究ネットワークシンポジウム	無	2007
23	長島生、清水弘樹、松下隆彦、清水和美、作田智美、天野伸治郎、西村紳一郎	難溶性糖脂質に対する糖転移酵素反応のシクロデキストリン効果	日本農芸化学会2008年度大会		2008
24	森俊明、大塚達郎、清水弘樹、岡畑恵雄	基盤表面上のGb3糖鎖へのペロ毒素の相互作用(1)	日本化学会第88回春季年会		2008
25	大塚達郎、森俊明、清水弘樹、岡畑恵雄	基盤表面上のGb3糖鎖へのペロ毒素の相互作用(2)	日本化学会第88回春季年会		2008
26	清水弘樹、松下隆彦	マイクロ波を用いたオリゴ糖効率合成研究	第8回GSCシンポジウム		2008
27	松下隆彦、比能洋、清水弘樹、西村紳一郎	マイクロ波を用いた糖ペプチド固相合成	第8回GSCシンポジウム		2008
28	長島生、清水弘樹、松下隆彦、西村紳一郎	シクロデキストリンを活用した糖転移酵素による難溶性糖脂質の合成研究	第42回高分子学会北海道支部研究発表会		2008
29	長島生、清水弘樹、西村紳一郎	糖転移酵素による糖脂質へのグリコシル化反応におけるシクロデキストリン類の効果	農芸化学会平成19年度第2回合同学術講演会		2007
30	西村紳一郎	糖鎖研究からバイオ産業育成への挑戦	日本応用糖質科学会平成19年度大会(第56回)		2007

31	松原輝彦, 飯島一智, 久保田博之, 藤谷直樹, 清水弘樹, 西村紳一郎, 佐藤智典	糖鎖集合体を認識するペプチドの構造および機能解析	第17回バイオ・高分子シンポジウム		2007
32	清水弘樹, 藤谷直樹, 松原輝彦, 佐藤智典, 西村紳一郎	糖認識15残基ペプチドp3の(NMRIによる)構造解析	農芸化学会平成19年度第1回合同学術講演会		2007
33	西村紳一郎	創薬研究開発を加速するChemical Biology	日本化学会第87春季年会(2007)		2007
34	清水和美	糖修飾を含むmouse Notch-1受容体EGF12の合成	日本化学会第87春季年会(2007)		2007
35	大藪巨樹(C.A.西村紳一郎)	Construction of MUC1 related compound library	Glycobiology2006		2006
36	松下隆彦	糖ペプチド効率合成法の開発と糖ペプチドライブラリー構築への応用	2006年度北海道高分子若手研究会		2006
37	西村紳一郎	糖鎖自動分析システムの医療への応用	第25回臨床化学会 夏季セミナー		2006
38	西村紳一郎	ファンクショナル・グライコバイオロジーを加速する鍵技術	第20回国際生化学・分子生物学会議～バイオインダストリーセミナー		2006
39	西村紳一郎	糖鎖合成の現状とその応用	第46回澱粉研究懇談会		2006
40	松下隆彦	MUC1関連高分子糖ペプチドの効率的合成と機能評価	第55回高分子学会年次大会		2006
41	西村紳一郎	糖鎖合成の基礎ならびに実用化に向けた自動合成の展望	NTSセミナー		2006
42	林美香, 岡田朋子, 箕浦憲彦	人工コラーゲンペプチドを導入した糖鎖ブロープ分子のデザインと合成	日本化学会第88春季年会	無	2008
43	牧野太郎, 望月友美子, 岡田朋子, 箕浦憲彦	ルテニウム錯体を導入した新規糖鎖ブロープ分子の合成	日本化学会第88春季年会	無	2008

学会発表 (海外)

番号	発表者	タイトル	学会名(国際会議)	査読	発表年
1	A.Matsuyama, Y.Murozuka, M.C.Z.Kasuya, K.Hatanaka	Azido Glycoside Primer: The Biocombinatorial Synthesis of Glycosphingolipid Analogues and Application to Glycopolymer	XXIIIrd International Carbohydrate Symposium, p.85	有	2006
2	M.C.Z.Kasuya, A.Ito, K.Hatanaka	Fluorous-Tagged Primers: Efficient Scaffolds for the Synthesis of Sialylated Glycosides	XXIIIrd International Carbohydrate Symposium, p.203	有	2006
3	M.Hanyu, M.C.Z.Kasuya, M.Mizuno, K.Hatanaka	The Effect of Sulfur Atom on Preparation of Oligosaccharides by Using Cells	XIX International Symposium on Glycoconjugates	有	2007
4	M.C.Z.Kasuya, A.Ito, K.Hatanaka	Convenient Synthesis of Fluorinated GM4 Analogue	XIX International Symposium on Glycoconjugates	有	2007
5	N.Kawakami, M.C.Z.Kasuya, K.Hatanaka	Production of Saccharides Using Mammalian Cells	XIX International Symposium on Glycoconjugates	有	2007
6	A.Matsuyama, M.C.Z.Kasuya, K.Hatanaka	Synthesis of Glycopolymers Using Modified Saccharide Primer	XIX International Symposium on Glycoconjugates	有	2007
7	A.Miyagawa, M.C.Z.Kasuya, K.Hatanaka	Production of Galactosylated Lactoside in the Biosynthesis Pathway of Vero Cells	XIX International Symposium on Glycoconjugates	有	2007
8	M. Muraoka, K.Hatanaka	Analysis of Biosynthetic Oligosaccharides in Human Tumor Cell Lines by Lactoside Primer Method	XIX International Symposium on Glycoconjugates	有	2007
9	Y.Murozuka, K.Hatanaka, S.Hakomori	Inhibitory Effect of GM3, Lyso-GM3, and Lyso-GM3 Oligomers on Epidermal Growth Factor-Induced Receptor Tyrosine Kinase Activity	XIX International Symposium on Glycoconjugates	有	2007
10	M.C.Z.Kasuya, A.Ito, O.Ishihara, K.Hatanaka	Fluorinated saccharides: Versatile scaffolds for oligosaccharide synthesis using cells	The 2nd International Symposium on Fluorous Technologies	有	2007
11	西村紳一郎	Conformational and biological characterization of synthetic mucin glycopeptides	MICC-3 meeting		2007
12	清水弘樹, 西村紳一郎	Microwave Support for Glycosylations	Gordon Research Conferences (Carbohydrates)		2007
13	西村紳一郎	Glycoblotting-Based Clinical Glycomics	BENZON SYMPOSIUM No.54		2007
14	清水弘樹, 吉村弥生, 比能洋, 西村紳一郎	MICROWAVE CAN OPEN A DOOR TO DEVELOP NEW GLYCOSYLATIONS	BENZON SYMPOSIUM No.54		2007
15	松下隆彦	Rapid and Combinatorial Syntheses of MUC1 Glycopeptides; Combination of Microwave-Assisted Solid-Phase Synthesis and Enzymatic Sugar-Chain Elongation Based on Polymer Blotting Technology	International Carbohydrate Symposium (ICS) 2006		2006

用語集

(アルファベット、あいうえお順に記載)

用語	説明
A	
AAL	フコース (Fuc) を含む糖鎖に対して親和性を示すレクチン
2-AA 標識	2-アミノ安息香酸による蛍光標識
ABO 抗原	A B O 血液型を決定している糖鎖抗原
2-AB 標識	2-アミノベンズアミドによる蛍光標識
accession 番号	配列に決められた固有の登録番号
ADCC 活性	活性 (抗体依存性細胞障害活性。ADCC: Antibody-Dependent Cellular Cytotoxicity) は、ヒトが持っている免疫機能のひとつ。ナチュラルキラー細胞や単球などの白血球が抗体を介してがん細胞などの標的細胞を殺傷する活性のこと。ADCC 活性はがん細胞などの標的細胞を免疫担当細胞が攻撃する機構のひとつである。
AGC	AutoGlycoCutter、糖鎖自動切り出し装置
2-aminopyridine (PA)	糖鎖に付加させる蛍光標識の一種。2アミノピリジン
asialo-fetuin	シアル酸を除いたフェツイン
ATG	遺伝子上にある、タンパク質コードの開始部位 (メチオニンをコードしている)
B	
BACDNA	大腸菌人工染色体の DNA のこと。Bacmid ライブラリの DNA
Baculovirus	昆虫細胞に感染するウイルス。昆虫細胞にてタンパク質発現・生産に使用する。
BAP	バクテリアルアルカリフォスファターゼ
B1 細胞	胎児期の肝臓に出現しその後腹腔内で自己複製する特殊なBリンパ球
β 1, 3 結合糖転移酵素	β 1, 3 結合で糖を転移する糖転移酵素。
β 1, 6N-アセチルグルコサミン転移酵素	β 1, 6 結合で N-アセチルグルコサミンを転移する酵素
β 1, 6 結合糖転移酵素	β 1, 6 結合で糖を転移する糖転移酵素。
β 1, 4 結合糖転移酵素	β 1, 4 結合で糖を転移する糖転移酵素。
beta-galactosidase (ガラクトシダーゼ)	ガラクトース分解酵素
BCR 刺激	B細胞が有する、B細胞レセプターからのシグナル伝達
BMP	骨形成タンパクのこと。胎児が骨を作る時に必要なタンパクで、骨形成を調節するシグナルとして働く。
C	
Cabos DB	Carbohydrate sequencing database
CarbBank	糖鎖データベースの一つ、米国で作成
CBRC	産総研生命情報科学研究センター

cDNA発現ライブラリー	cDNA (mRNA から逆転写により合成された DNA) を発現ベクターに組み込み、これらを系統化されたクローン群としたもの。
CDC活性	補体依存性細胞障害活性。CDC (Complement-Dependent Cytotoxicity) 活性は、ADCC 活性と同様、抗体医薬の主要な薬効発現機構のひとつ。
CHO細胞	チャイニーズハムスター卵巣由来の培養細胞
CMP-シアル酸	シチジン-リン酸の結合したシアル酸。シアル酸転移酵素の基質となる糖ヌクレオチド
ConA	コンカナバリンA 植物レクチンの一種でマンノースを含む糖鎖を認識する。
C-Tip (C18)	逆相の担体をチップに充填した極小カラム
CT 検診	CT 検診とは「断層撮影法」と呼ばれる画像診断。癌の形態を診断する従来の検査法とは異なり、癌細胞の代謝・機能などを調べる事で癌の発見ができる検査を行うこと。
Cy	シアニン色素を含有する蛍光ラベル化剤。
C-末端	タンパク質・ペプチドのカルボン酸側の末端
C18 カラム	活性基に鎖長 18 のアルキル鎖を持つカラム
D	
2D-PAGE	タンパク質を等電点と、分子量などの二次元で分離するゲル電気泳動法
DTDST	細胞へ硫酸イオンを供給する輸送体
E	
EC 番号	各酵素に与えられた固有の登録番号
EGF	エビダーマルグロースファクター、表皮成長因子
ELISA 法	Enzyme-Linked immunosorbant Assay の略。固相に抗原ないし抗体を結合させ、これに試料となる抗体又は抗原を反応させる、酵素又は蛍光を用いて発色させることにより試料中の目的物を定量する方法
Entry クローン	Gateway 法で発現クローンを構築するための素材遺伝子クローン。
ES 細胞	エンブリオニックステムセル。胚性幹細胞
ES 複合体形	酵素に基質が作用している複合体
EST	expressed sequence tag
F	
FAC	フロンタルアフィニティークロマトグラフィー
fetuin	フェツイン
Fmoc	アミノ基の蛍光ラベル剤
FLAG タグ	タンパク質に結合させるタグ (標識) で、アミノ酸配列 DYKDDDDK の抗原決定基を有するもの
FUT	フコース転移酵素
G	
GAG	グリコサミノグリカン。ヘパリンや、コンドロイチン硫酸などふくむ。
Gal	ガラクトース残基

Galactosidase	ガラクトース残基切断酵素
galactosyltransferase	ガラクトース転移酵素転移酵素。糖鎖にガラクトース転移酵素を付加する。
GalNAc	N-アセチルガラクトサミン残基
GalNAc-T	N-アセチルガラクトサミン転移酵素
GalT	ガラクトース転移酵素
GATEWAY システム	λ ファージの部位特異的組み換え系を用いた遺伝子のサブクローニングシステム
Gb3	グロボ三糖の略号であり、Gal α 1-4 Gal β 1-4 Glc の構造を有する。大腸菌 O-157 のベロ毒素を特異的に認識する。
Gb3 合成酵素	α 1,4-ガラクトース転移酵素。糖脂質の1つである Gb3 を合成する。
GDP-Fuc ・ GDP-フコース	グアニジン二リン酸の付加したフコース
GDP-Man ・ GDP-マンノース	グアニジン二リン酸の付加したマンノース。一部のマンノース転移酵素の基質となる糖ヌクレオチド
Gene Ontology	遺伝子の情報を概念体系化しているコンソーシアムが作成したデータベース。
Germ cells	生殖細胞
GGプロジェクト	「糖鎖合成関連遺伝子ライブラリーの構築」プロジェクトで、本プロジェクトの前々プロジェクトにあたる。
GlcNAc	N-アセチルグルコサミン残基
GlcNAc 転移酵素	N-アセチルグルコサミン転移酵素 (N-acetylglucosaminyltransferase)
Gn-T	グルコサミン転移酵素
GST	グルタチオン-S-トランスフェラーゼ
H	
HA タグ	インフルエンザウイルスの血球凝集素に対する抗体の認識配列を用いた蛋白質認識用タグ
HCV, HBV	C型肝炎ウイルス (HCV) 及び B型肝炎ウイルス (HBV) は、血液を介して感染し、肝炎、肝硬変、肝細胞癌をひき起こす。現在、我が国において、HCV または HBV 感染者は計 400 万人にのぼり、肝癌患者の九割以上が HCV/HBV 感染歴を有している
HGF	肝細胞増殖因子
His タグ	分離用タグのひとつ。6個の連続したヒスチジン配列でニッケルなどの金属に親和性を持つ。
HIV	ヒト免疫不全ウイルス (ヒトめんえきふぜんウイルス、英: Human Immunodeficiency Virus, HIV) は、人の免疫細胞に感染し免疫細胞を破壊して、後天的に免疫不全を発症させるウイルスである。俗に「エイズウイルス」と呼ばれることがあるが正式名称ではない。
homologous gene	類似遺伝子
HPLC	高速液体クロマトグラフィー
I	
I—branching (分岐構造)	GlcNAc β 1-3[GlcNAc β 1-6]Gal β 1-
IgA	免疫グロブリンA
IgA 腎症	免疫グロブリンAが腎臓に沈着する腎疾患

IgA ヒンジ領域	免疫グロブリンAの抗原認識部位と幹部位をつなぐ領域でO-型糖鎖結合部位をいくつか持つ
IgG	免疫グロブリンG
IgM	免疫グロブリンM
IGnT2	I-branching β 1,6-N-acetylglucosaminyltransferase (I-分岐構造を作る酵素)
IGOT 法	isotope-coded glycosylation site-specific tagging
<i>in vitro</i>	試験管内 (生体外で) の反応
in situ hybridization	細胞上でのハイブリダイゼーションを行い、各細胞での遺伝子発現を見る方法
J	
K	
KO mouse	ノックアウトマウス
L	
LacCer	ラクトシルセラミド(Gal β 1-4Glc-Cer)
LacdiNAc	GalNAc β 1, 4GlcNAc-
LacNAc	GalNAc β 1, 4GlcNAc
LC	液体クロマトグラフィー
LC/MS	液体クロマトグラフィーで分離した分画を直接質量分析で分子量を測定する方法
LEA レクチン	<i>Lycopersicon esculentum</i> agglutinin。別名 tomato lectin。Gal β 1-4GlcNAc 構造 (ポリラクトサミン構造) を認識する。
LEL レクチン	トマトレクチンの一種で、ポリラクトサミンに特異的に反応する
Lex	ルイスX糖鎖
LoxP	バクテリオファージ P1 由来の配列特異的組換え酵素 Cre 酵素が特異的に認識する、組換え配列のこと。loxP 配列は 34bp からなる。ベクターに存在する 2つの loxP 配列間での特異的組換えが保証されるため、遺伝子ノックアウトマウスの作製においては、(Cre マウスとの交配により) 2つの loxP 配列に挟まれた領域の核酸を排除するのに用いる事が出来る。
L P S	リポポリサッカライド
M	
MAH	マメ科レクチン <i>Maackia amurensis</i> hemagglutinin
MALDI -QIT-TOF 法	マトリクス支援レーザー脱離イオン化方式を採用し、四重極イオントラップ装置を備えるた飛行時間型質量分析計。イオン化したあと、特定分子量のイオンを捕獲し、これをさらに不活性ガスを用いて断片化することにより、多段階のマス解析が可能である。これにより精密な分子構造解析が可能となる。
Man	マンノース残基
MGL	Macrophage galactose-type C-type lectin

MG プロジェクト	成松グループで実施している本報告のプロジェクト
mRNA	メッセンジャーRNA
MS	マススペクトル、質量分析
MS ⁿ	多段階タンデム質量分析。前駆イオンの選択と前駆イオンから得られる生成するイオンの分離を n 回繰り返す質量分析法。詳細な構造情報が得られる。
m/z	質量電荷比
MUC タンパク質	ムチンタンパク質のこと。
MUC ペプチド	ムチン断片のペプチド、O-型糖鎖結合サイトを多数持つ
N	
neolacto 系	Gal β 1-4GlcNAc β Gal β 1-4Glc-Cer から伸張した糖脂質の一群
N-Glycan	アスバラギン結合型糖鎖
N-アセチルガラクトサミン転移酵素	糖鎖に N-アセチルガラクトサミンを付加させる糖転移酵素
N-アセチルグルコサミン転移酵素	糖鎖に N-アセチルグルコサミンを付加させる糖転移酵素
N-アセチルヘキササミニド	Nアセチルヘキソサミン (GlcNAc や GalNAc など) のグリコシド
N-アセチルヘパロサン	GlcA β 1-4GlcNAc α 1-(4GlcA β 1-4GlcNAc α 1-)n
N-アセチラクトサミン	ガラクトース-Nアセチルグルコサミンの 2 糖結合
N 型糖鎖	アスバラギン結合型糖鎖
N 末端	タンパク質・ペプチドのアミノ基側の末端
O	
open reading frame (ORF)	DNA 配列中のタンパク質読みとり枠
ovalbumin	卵白アルブミン
O 型糖鎖	タンパク質中のセリンスレオニンの水酸基にガラクトサミンが結合した糖鎖
O-グリカナーゼ	O-グリカン切断酵素。
O-グリカン	タンパク質中のセリンスレオニンの水酸基に N-アセチルガラクトサミン、あるいはフコース、マンノースなどが結合した糖鎖。
O-マンノース型糖鎖	タンパク質中のセリンもしくはスレオニンにマンノースが O-結合で結合した糖鎖 (から伸張した糖鎖)
P	
PAPS 輸送体	硫酸転移酵素のドナー基質である PAPS をゴルジ装置内へ輸送する膜タンパク質。
paragloboside	または nLc4Cer。neolacto 系糖脂質の一つ。Gal β 1-4GlcNAc β Gal β 1-4Glc-Cer 構造の糖脂質
PA 化糖鎖	蛍光ラベル化剤、2-アミノピリジンで標識した糖鎖
PAS 染色	過ヨウ素酸シッフ反応を用いた染色。主に糖を染める。
PCR	ポリメラーゼチェーンリアクション。特定のプライマーと耐熱性ポリメラーゼを使用して目的のDNAを増幅する方法
PDGF	血小板由来増殖因子

PNGase	Peptide N-glycosidase. タンパク質からN-グリカンを遊離させる酵素。
PNA	ピーナッツ豆由来の植物レクチン。O-結合型糖鎖のコア1構造を認識する。
Podoplanin	癌細胞表面に発現しているI型膜タンパク質で、血小板凝集を誘導するタンパク質。癌の転移との関わりが報告されている。
Polypeptide N-acetylgalactosaminyltransferase	タンパク質のセリンまたはスレオニン残基の水酸基にN-アセチルガラクトサミンを転移する酵素
ppGalNAcT	Polypeptide N-acetylgalactosaminyltransferase
pseudogene	偽遺伝子
Q	
R	
3'-RACE 法	PCR で cDNA の 3'-側配列を増幅する方法。3'-Rapid Amplification cDNA End の略。
5'-RACE 法	PCR で cDNA の 5'-側配列を増幅する方法。5'-Rapid Amplification cDNA End の略
RCA120	末端ガラクトースを含む糖鎖に親和性示すレクチン
RCG	産総研の糖鎖工学研究センターの略
Real-time PCR 法	PCR で遺伝子発現量を測定する方法。
retrospective に解析	(病歴のわかっている) 過去の試料を振り返って解析すること
ROC 解析	ROC (receiver operating characteristic; 受信者動作特性) 解析とは、医用画像を観察者の視知覚系に刺激として入力し、それに対する反応 (出力) から ROC 曲線を求め、その曲線を解析し、信号 (病変) 検出能や、診断能を評価するもの
RNAi	二本鎖 RNA と相補的な塩基配列を持つ mRNA が分解される現象。RNAi 法は、この現象を利用して人工的に二本鎖 RNA を導入することにより、任意の遺伝子の発現を抑制する手法。
RT-PCR	逆転写酵素を用いて mRNA を DNA に変換した後遺伝子増幅を行う PCR 法
S	
SDS-PAGE	タンパク質を分子量により分離する、ポリアクリルアミド電気泳動
Sf21	昆虫由来の培養細胞株。タンパク質大量発現に用いる。
SGCAL	Structural Glycomics Calculation
SDS-PAGE	タンパクを分子量で分離するアクリルアミドゲル電気泳動法
SG プロジェクト	本プロジェクトに先立って実施された糖鎖構造解析技術開発プロジェクト
Sialidase	シアル酸切断酵素
siRNA	small interfering RNA の略。標的となる遺伝子 (mRNA) の一部と同じ配列を有する短い二本鎖 RNA のことで、遺伝子の働きを強力に抑制する特徴を有している。
SLeX	シアリル・ルイス X
SPR	表面プラズモン共鳴
SNP	単塩基置換による点突然変異

SSA	シアル酸を含む糖鎖に親和性示すレクチン
ST3Gal1	糖鎖にシアル酸担当を付加するシアル酸転移酵素の一種
start codon	スタートコドン、タンパク質の翻訳開始シグナル。
stop codon	終止コドン、タンパク質の翻訳終了シグナル。
T	
T C R 刺激	T細胞が有する、T細胞レセプターからのシグナル伝達
TGF	トランスフォーミング増殖因子
transfection	ウイルスから抽出された核酸が、感受性のある細胞に取り込まれると感染が成立し、子孫ウイルスが作られる性質。このような性質を示すウイルス核酸を感染性核酸と呼ぶ。感染性核酸としては一般に、+鎖 RNA ウイルス、2本鎖 DNA ウイルスが該当するが、逆転写型の+鎖 RNA ウイルスは感染性核酸に該当しない。また、-鎖 RNA ウイルスであっても、RNA ポリメラーゼとともに細胞に取り込まれれば感染が成立すると考えられている。通常では感染が生じないウイルス-細胞間でも、侵入、脱殻の段階にのみ原因がある場合はトランスフェクションが成立することがある
transferrin	トランスフェリン
U	
UDP	ウリジン二リン酸
UDP-Gal (ガラクトース)	ガラクトースにウリジン二リン酸が結合したもの。ガラクトース転移酵素のドナー基質。
UDP-GalNAc	N-アセチルガラクトサミンにウリジン二リン酸が結合したもの。GalNAc 転移酵素のドナー基質。
UDP-GlcUA	グルクロン酸にウリジン二リン酸が結合したもの。GlcUA 転移酵素のドナー基質。
UDP-キシロース	キシロースにウリジン二リン酸が結合したもの。キシロース転移酵素のドナー基質。
U F	限外濾過
UV-MALDI	紫外線レーザーを用いる MALDI
V	
V8 プロテアーゼ	タンパク質分解酵素の一種
VEGF	内皮細胞増殖因子
W	
Western Blot	電気泳動で分離したタンパク質を抗体で染色してタンパク質を分離同定する方法
WFA レクチン	Wistaria floribunda 由来の植物レクチン。末端の GalNAcβ-構造を認識する。
WGA	N-アセチルグルコサミンを含む糖鎖に対して親和性を示すレクチン
X	
xylose	キシロース
Xyl-T 活性	キシロース転移酵素の活性
Y	
Z	

あ 行

アイソザイム	同一個体中に存在する同様の酵素活性を有する異タンパク質
アガラクト糖鎖	非還元末端に N-アセチルグルコサミンが露出した糖鎖
アクセッション番号	配列に決められた固有の番号
アクセプター基質 (糖鎖)	糖鎖合成反応で、単糖を受け取る方の基質
アシアロ体	シアル酸を除いた糖鎖化合物
アシアロフェツイン	シアル酸を除いたフェツイン
アスパラギン結合型糖鎖	タンパク質のアスパラギンに結合した糖鎖
アノテーション	論文や実験等、既知の情報をもとに注釈を付け加えること
アノマー異性体	糖鎖のグリコシド結合で、 α 結合か β 結合化の違いによる異性体
アミノオキシ基	R-OH ₂ 残基
2-アミノベンズアミド (2-AB)	糖鎖の蛍光ラベル化試薬
アミラーゼ	でんぷん分解酵素
アピカルゴルジ部位	ゴルジ装置の頂端側
アビジン化	ビオチンと特異的に結合する分子で、目標分子にアビジンを結合させることにより、ビオチンをタグとするビオチン化分子と特異的に結合させることが出来る。
アロ (同種) 抗原	同種の抗原
アンチセンス配列	タンパク質 (アミノ酸配列) をコードする DNA 配列に相補な配列
アンドロゲン	雄性ホルモン
イオン交換クロマトグラフィー	担体上にイオンを結合し、分子のイオン結合をもとに分離するクロマトグラフィー
イントロン	染色体中で、mRNA をコードしない部分
インビトロ	生体外 (の反応)
ウイルスベクター法	細胞に遺伝子を導入する手段として組み換えウイルスを用いて効率的に導入する方法
ウェスタンブロット	電気泳動で分離したタンパク質をメンブレンに転写させ、目的とするタンパクに対する抗体で染色してタンパク質を分離同定する方法
エクソン	染色体中で、mRNA をコードする部分
エバネッセント波	近接場光
エピトープ	抗原部位
エリスロポエチン	赤血球分化ホルモン。貧血、透析時の治療用として大きな市場を持つ
エンザイムキュー合成法	多種類の糖転移酵素を連続的に反応させ、多種類の糖鎖を迅速に合成する手法。このとき各反応は、50%程度進行したところで停止させ、次の酵素を加えていくことにより生成する糖鎖のバリエーションを増大させる。
エンド酵素	配列の途中で切断する酵素
エンベロップ	ウイルス核酸を包み込んでいるタンパク質
オープンリーディングフレーム	DNA 配列中のタンパク質読みとり枠
オリゴ糖	小さいサイズの糖鎖

か 行	
ガラクトース転移酵素	糖鎖にガラクトース担当を付加させる酵素
ガラ系列	Gal α 1-4Gal-Cer を母核とする糖脂質群
ガラクトシルセラミド	セラミドにガラクトースが結合した糖脂質。
カルボキシペプチダーゼ B	タンパク質の C 末端を切断するタンパク質分解酵素
ガレクチンファミリー	β -ガラクトシドに対し結合特異性を有するレクチンの一種で動物界、菌類（キノコ）に存在する。
ガングリオシド	シアル酸を含有するスフィンゴ糖脂質の総称
ガングリオ系糖鎖	がん関連抗原として同定された糖鎖の構造は多様性に富むが、大きく 2 つの系列（ラクト系とガングリオ系）に分けられる。ガングリオ系糖鎖に対する抗体は、強力ながん細胞殺傷作用を持つことが明らかにされ、メラノーマや神経芽細胞腫などのがんの免疫療法に利用されている。
幹細胞	いろいろな細胞に分化するポテンシャルを持った細胞
完全破壊マウス	特定遺伝子の遺伝子の機能をまったく停止させたマウス
完全メチル化	糖鎖の水酸基を完全にメチル化すること
間葉系細胞	間葉系細胞とは、組織学的には結合組織を構成し、血管内皮細胞や血管内皮前駆細胞などの血管系細胞とは異なり、一般的に複数の分化能を有する多能細胞である。特に、間葉系幹細胞は、骨、軟骨、脂肪、心臓、神経、肝臓の細胞などになることが知られている。
偽遺伝子 (pseudogene)	実際にはタンパク質が合成されない遺伝子
基質合成酵素	細胞内で、糖転移酵素の基質となる糖ヌクレオチドを合成する酵素
基質輸送体	糖転移酵素の基質となる糖ヌクレオチドを細胞質からゴルジ内に輸送するチャンネルタンパク質
キシロース転移酵素	糖鎖にキシロースを結合させる糖転移酵素
キトビオース	GlcNAc β 1-4GlcNAc という構造を持つオリゴ糖
キメラタンパク質	異種のタンパク質を遺伝子的に結合させ発現させたタンパク質
キメラマウス	キメラマウスとは、生物学の分野では個体を構成する細胞が、異なった遺伝的背景を持ったものから成る場合をいう。ES 細胞と移植された胚盤胞由来細胞の、2 つの遺伝的背景から構成されるマウス個体のこと。
逆相カラム	疎水性の担体を固相として用いるカラム
逆相クロマトグラフィー	逆相カラムを用いて行うカラムクロマトグラフィー
キャピラリー LC	キャピラリーカラムをもちいる液体クロマトグラフィー
局在性	蛋白質・mRNA 等細胞構成要素が生体内・細胞内のどこにあるか
クエリー	問い合わせ配列（核酸配列・アミノ酸配列）
グライコキャッチ法	レクチンアフィニティー技術と in silico レベルのデータベース検索を組み合わせた内在性糖タンパク質同定法
グライコフォーム	ある糖タンパク質の糖鎖構造
グライコプロテオミクス	ゲノムにコードされる細胞内の全糖タンパク質を網羅的に解析すること

グライコーム	ゲノムにコードされる細胞内の全糖鎖
クラススイッチ	免疫グロブリンのクラスが、I gM→I gGのように変化してゆくこと
グリコシド	糖のヘミアセタール(あるいはケタール)水酸基とアルコールなどの反応基とから水が取れて出る結合をもつ化合物
α グリコシド	グリコシド結合の不斉炭素原子の配向性が α であるグリコシド。グルコースやガラクトースの場合アキシャル方向。
β グリコシド	グリコシド結合の不斉炭素原子の配向性が β であるグリコシド。グルコースやガラクトースの場合エクアトリアル方向。
グリコペプチダーゼ	タンパク質、ペプチドのアスパラギンに結合する糖鎖をタンパク質、ペプチドから切り出す酵素
グルカン	グルコースのポリマー
グルクロン酸 (GlcUA)	グルコースの6位の水酸基がカルボキシル基に酸化されたもの。
グルコースオリゴマー	ブドウ糖数個が繋がった糖鎖分子で、糖鎖分析において結合している単糖の数を調べるための内部標準に使用する。
クローニング	遺伝子や細胞で、混合しているものを純化し、遺伝子の場合は単一の配列に、細胞の場合は、一細胞起源の、遺伝的に単一なものにすること。
クローン	クローニングにより単一のモノとなった遺伝子や細胞
グロボ系糖脂質	Gal α 1-4Gal β 1-4Glc-Cer から伸張した糖脂質の一群
グロボシド	グロボ系糖脂質
ゲノム創薬	ゲノム情報を基にして行う創薬
ゲル電気泳動	寒天や、アクリルアミドのゲルを用いて電気泳動を行い、タンパク質やDNAを分離する分析手段
限外濾過	比較的大型の分子を一定の大きさの孔径を持った膜を使用し加圧して濾過することにより、大型分子と小型分子を分離し、大型分子を濃縮する操作
コア1からコア8まで	ムチン型糖鎖基本構造の分類
コアタンパク質	糖鎖が結合している蛋白質 (部分)
抗Flag抗体	タグとなるアミノ配列であるFLAG配列を認識する抗体
ゴルジ体	真核生物の細胞にみられる細胞小器官の1つ。へん平な袋状の膜構造が重なっており、細胞外へ分泌されるタンパク質の糖鎖修飾や、リボソームを構成するタンパク質のプロセッシングに機能する。粗面小胞体からこの組織で糖鎖が付加される。
コンフォメーション	(分子の) 立体構造
コンドロイチナーゼ	コンドロイチン分解酵素
コンドロイチン合成酵素	コンドロイチンを合成する酵素
コンドロイチン6硫酸転移酵素	コンドロイチンに含まれるN-アセチルガラクトサミンの6位に硫酸を転移する酵素。
コンドロイチン4硫酸転移酵素	コンドロイチンに含まれるN-アセチルガラクトサミンの4位に硫酸を転移する酵素。
コンドロイチン硫酸	リンケージ部位の4糖とN-アセチルガラクトサミンとグルクロン酸の繰り返しポリマーからなるグリコサミノグリカンの1種。高度に硫酸修飾をうけている。

コンドロイチン硫酸合成酵素	コンドロイチンを合成する酵素とコンドロイチンに硫酸を転移する酵素。
コンプレックス型糖鎖	N-結合型糖鎖の構造の一つである複合型糖鎖を指す。複合型はガラクトースやフコース、シアル酸なども含有する複合的な構造を持つ。
さ 行	
サイトカイン	血液細胞などの細胞表面リセプターとの特異的結合を介して細胞機能を制御する分泌型タンパク性分子の総称
サイトゾル	細胞内の細胞質部分
サザンブロット (ハイブリダイゼーション)	DNA と DNA の対合を利用して、電気泳動した特定の DNA を membrane に固定したサンプルに標識したプローブ DNA などを Hybridize させ、特定の塩基配列を検出する方法
産総研	独立行政法人 産業技術総合研究所
産総研 R C G	産総研の糖鎖工学研究センター
ジアステレオマー	異性体の分類の一つ。ここでは、ガラクトース、グルコース、マンノースなどの水酸基の向きの違いによる異性体を指している。
ジアミン	アミノ基を 2 個持つアミン分子
シアリダーゼ	シアル酸を糖鎖より切断する酵素
シアリルモチーフ	シアル酸転移酵素の特徴を表すアミノ酸配列
シアリルルイス a	NeuAc α 2-3Gal β 1-3 (Fuc α 1-4)GlcNAc-R 構造
シアル酸転移酵素	糖鎖にシアル酸を付加させる酵素
シグナルペプチド	タンパク質の輸送に関する領域で、I 型膜蛋白質では N 末端にある膜透過性ドメインで、シグナルペプチダーゼで切断・除去される。
シクロデキストリン	数分子の D-グルコースが α (1 \rightarrow 4) グルコシド結合によって結合し環状構造をとった環状オリゴ糖の一種である。CD と略されることもある。 グルコースが 5 個以上結合したものが知られている。一般的なものはグルコースが 6 個から 8 個結合したものであり、それぞれ 6 個結合しているものが α -シクロデキストリン (シクロヘキサアミロース)、7 個結合しているものが β -シクロデキストリン (シクロヘプタアミロース)、8 個結合しているものが γ -シクロデキストリン (シクロオクタアミロース) と呼ばれている。
ジストログリカン	骨格筋において形成されるジストロフィン-糖蛋白質複合体の成分 (糖蛋白質)
α シアロシド	シアル酸のグリコシド結合。生体中のシアル酸はすべて α 結合で存在している。
ジシアリルルイス a	NeuAc α 2-3Gal β 1-3 (Fuc α 1-4)GlcNAc-R 構造。癌抗原としても知られる。
ジシアリルルイス X	NeuAc α 2-3Gal β 1-4 (Fuc α 1-3)GlcNAc-R 構造。癌抗原としても知られる。
疾患マーカー分子	病気になると分子上に発現し、疾患の目安となるマーカー分子
受容体糖鎖	糖転移酵素反応の際の受容体基質となる糖鎖構造
腫瘍マーカー	腫瘍の存在・種類などを表わすマーカー
小胞体	広く動植物の細胞質内に発達する膜系。タンパク質などの輸送を担当する細胞内ネットワーク。N-glycan など

	の糖鎖の付加なども行われる。
浸潤能	癌細胞などが組織に浸潤する能力
診断マーカー	診断に有用な分子マーカー
ステム部位	膜タンパク質の膜貫通領域近傍の可動性が高い部位。糖転移酵素では膜貫通部位と酵素活性部位の間の領域部分に相当する。
スーパーファミリー	ひとつの先祖遺伝子の多様化によって生じたと考えられる遺伝子群。NBRF(National Biomedical Research Foundation)の分類では、アラインメントで、対応するアミノ酸が50%以下で有意なアライメントがある場合に、スーパーファミリーに属するとしている。
スフィンゴ糖脂質	スフィンゴシンを持つ糖脂質
スプライシングバリエント	もとの一つの mRNA 前駆体から異なった組合せのエクソンの再結合により形成された、複数の異なった mRNA のこと
スプライスアクセプター	mRNA スプライシングにおいてイントロンの後ろのエクソン開始部位に存在するスプライシングに必要な部位
スメアな	電気泳動などで、幅広なはっきりしないバンドの形容
スループット	処理速度
正イオン測定	質量分析では、物質をイオン化してそのイオン粒子の物理的振る舞いの違いを検出する。正イオン測定とは、質量分析の際に正の電荷を持ったイオンの振る舞いを測定すること。
生体膜貫通部位	膜貫通型の蛋白質などにおいて、脂質二重膜を貫通している領域のこと
セラミド	細胞間脂質の一種で、スフィンゴ脂質とも言われる。
セレクチン・ファミリー	白血球上の糖鎖リガンドと結合し、白血球を血管内皮表面でローリングさせるレクチン群
粗面小胞体膜	細胞内で粗面小胞体膜を形成する膜
た 行	
多型性	正常な個体間に存在する形質や形態についての多様性。
ターゲッティングベクター	ある特定の遺伝子を失活させるための遺伝子ベクター
ダルトン	質量単位で、1ダルトンは水素原子1個分の質量
タンデム質量分析	質量分析で、分離して得た特定質量のイオンを続けて断片化して分離分析する方法
タンデムリピート	配列の繰り返し構造
単糖	糖鎖を構成する一単位。ヒトではマンノースやガラクトース、グルコース(ブドウ糖)、N-アセチルグルコサミンやN-アセチルガラクトサミン、フコースなど多数知られている。これらが鎖状に結合することによって糖鎖が形成されている。
ツニカマイシン処理	培養時ツニカマイシンを添加し、タンパク質への糖鎖付加を妨げる操作
デルマタン硫酸	コンドロイチンのグルクロン酸がイズロン酸に転化したもの。グリコサミノグリカンの1種。
転移能	癌細胞などが原発巣から他の部位に転移する際に関与する能力、特性など
電子線グラフト重合	電子線グラフト重合は繊維や粒子、膜などの既存の素材の特性を損なうことなく新しい機能を付与する手法

	として優れている。電子線グラフト重合の応用により従来のフィルターの細孔にイオン吸着機能を導入し、物理的濾過分離機能と化学的吸着分離機能の複合機能を有する高機能フィルターの合成が可能となる。ポリエチレンなどの高分子素材に放射線を照射すると C-H 結合が切れてラジカル(C・) が生成する。このラジカルが反応の活性種となり、二重結合(ビニル基)を持つ反応液と接触すると二重結合が切れてラジカルと結合して接ぎ木の様に枝が成長し、高分子素材が主鎖となり、グラフト重合鎖が側鎖(接ぎ木)となる。
点突然変異	核酸における1塩基突然変異
糖供与体	糖転移反応において、糖転移酵素に糖を供与するもの。ドナー基質。
糖鎖	グルコース(ぶどう糖)やガラクトースなどの糖が鎖状に連なった物質で、たんぱく質・脂質などに結合している。蛋白質安定化などの機能や分子間相互作用を調節するなど、細胞同士の情報伝達においても重要な役割を果たすため、「細胞の顔」あるいは「第3の生命鎖」ともいわれており、ポストゲノムの重要性が叫ばれる生命科学研究で、糖鎖が注目されてきている。
糖鎖遺伝子	生体内で糖鎖合成に関連する遺伝子
糖鎖合成関連遺伝子	糖転移酵素、糖ヌクレオチドトランスポーター、など、生体内で糖鎖の合成にかかわる遺伝子群。
糖鎖合成関連酵素	生体内で糖鎖合成に関与する酵素の総称。
糖鎖自動合成装置 Golgi™	生体内での糖鎖合成機構をヒントにして製作された装置。酵素固定化用の磁性体ビーズ技術や分子量分画用過膜技術などが導入され、全ての工程を36穴あるいは96穴型反応用ベッセルプレート内で完了できるように設計されている。
糖鎖 dendrimer	糖タンパク質、糖脂質などの複合糖質は、細胞表層上では密集し(パッチやラフトと呼ばれるマイクロドメインを形成)、高い活性を発現していると推定されている。この様な背景を踏まえて、本プロジェクトにおいては、上述のマイクロドメインを人工的に模倣した糖鎖 dendrimer 化合物群の構築を行う。(dendrimer*とは、樹木状高分子の総称であり、中心から外に向かって伸びていくユニークな物質である。)本研究で用いる dendrimer は、生体に対して毒性が低いと推定されるカルボシラン dendrimer(ケイ素原子と炭素原子をコアとする dendrimer であり、分岐点には、ケイ素原子が配置される。また、中性分子であり、形状、世代等を精密に制御し易い特徴を持っている。)を用いる。
糖鎖プライマー	細胞内で行われている糖鎖生合成経路の前駆体となる糖鎖構造を模倣した擬似糖脂質を言う。
糖鎖プロファイラー	目的分子に結合する多様な糖鎖を「糖鎖プロファイル」として認識し、分析する機械
糖脂質	糖鎖が結合した脂質
糖タンパク質	糖鎖が結合したタンパク質
糖転移酵素	単糖ユニットを糖鎖に導入する反応を触媒する酵素
糖ヌクレオチド	単糖に二個ヌクレオチドが結合した分子で、糖鎖を合成する糖タンパク質の基質となる
糖ヌクレオチド輸送体	細胞質で合成された糖ヌクレオチドをゴルジ装置内に輸送する膜タンパク質。トランスポーター。

糖ペプチド	糖鎖が結合したペプチド
糖ペプチドミミック	糖鎖ペプチドを模倣した分子のこと
ドナー (基質)	糖転移反応において、糖転移酵素に糖を供与するもの。糖供与体。
トランスジェニックマウス	遺伝子組み換えマウス
トランスフェクト	遺伝子導入。
ドリコールリン酸糖	小胞体内での糖鎖合成の基質 (キャリア) となる糖脂質。
トリプシン	タンパク質分化酵素 (プロテアーゼ)。ペプチド中のリジンまたはアルギニンのカルボキシル側を切断する。
トレハロース	2分子のD-グルコースがその還元性基どうしで結合 (1, 1 結合) した形の二糖
な 行	
二次構造	蛋白質の α -ヘリックス、 β -シートなどのような部分構造
ニューロblastoma	神経芽細胞腫、神経芽腫
ヌクレオシド	核酸塩基と糖タンパク質がN-グリコシド結合したもの。糖タンパク質がリボースのものが、リボヌクレオシドといい、デオキシリボースのものをデオキシ (リボ)ヌクレオシドという。
ヌクレオチド	ヌクレオシドの糖部分がリン酸エステルになっているものをヌクレオチドという。
ネオマイシン感受性	ネオマイシン又はその誘導体に対する菌体や細胞の感受性
ネガティブモード解析	質量分析では、物質をイオン化してそのイオン粒子の物理的振る舞いの違いを検出する。ネガティブモード解析とは、質量分析の際に負の電荷を持ったイオンの振る舞いを解析すること。
ノザンブロット	mRNA を電気泳動により分離し、特定のプローブを用いて特定の遺伝子発現を解析する方法
ノックアウト法	遺伝子を不活化することにより遺伝子の機能を検索する方法
ノックアウトマウス	特定の遺伝子機能を破壊したマウス
ノロウイルス	ウイルスの一種、下痢等を発症する
は 行	
バイオインフォマティクス	複雑な生化学反応の結果生じてくる生命現象をより容易に解釈する為に遺伝子配列や蛋白質、分子間相互作用などの様々な生化学情報を、コンピューターを利用して計算科学的に処理し、有用な情報を整理、取得する技術
バイオインフォマティクス法	上記の方法を用いて有用な遺伝子又は蛋白質の配列を見出す方法、また配列などの相同性から機能を予測する方法など。
バイオ組合	バイオテクノロジー開発技術研究組合、1981年、鉱工業技術研究組合法に基づいて設立された研究組合、本事業の委託先
ハイブリドーマ	ハイブリドーマ (hybridoma) とは、複数の細胞が融合してできた融合細胞のこと。抗原を免疫した動物の脾臓のB細胞と骨髓腫細胞 (ミエローマ) を細胞融合することによって得られる人工の雑種細胞を指す。
ハイマンノース型糖鎖	N-結合型糖鎖生合成のはじめに現れるマンノース残基を多数持つ糖鎖

配列モチーフ	蛋白の部分的な構造や機能活性部位をコードするアミノ酸配列には特徴的なパターンがあり、その局所的に保存されたブロックにより定義されるもの
バキュロウイルス	昆虫細胞に感染するウイルスで、昆虫細胞を用いたタンパク質を大量発現させる際に用いる。
破傷風毒素	土壤中に棲息する嫌気性の破傷風菌（Clostridium tetani）が、傷口から体内に侵入することで感染を起こす。破傷風菌は、芽胞として日本中の土壤中に常在している。破傷風毒素として、神経毒であるテタノスパスミンと溶血毒であるテタノリジンを産生する。テタノスパスミンは、脳や脊髄の運動抑制ニューロンに作用し、重症の場合は全身の筋肉麻痺や強直性痙攣をひき起こす。
バッククロス	戻し交配のこと。マウスを純系（遺伝的背景が同じ）にするために、作製した（遺伝的背景の混ざった）遺伝子改変マウスを（戻したい遺伝的背景の）野生型マウスと繰り返し交配させる事により、その子供の遺伝的背景を、より純系に近づけていく作業のこと。
発現クローニング法	発現ベクターなどで構築された cDNA ライブラリを細胞などで発現させ、目的の物質をスクリーニングしてそれを有する細胞を濃縮・分離し、その細胞などからそれに関連する cDNA を得る方法。
発現パターン	各組織・細胞での遺伝子発現量などの違い（profile）
発現プロモーター	遺伝子を特定の宿主で転写・発現させるために必要な DNA 配列
発現ベクター	遺伝子を特定の宿主で転写・発現させるためのベクター
ヒアルロン酸	N-アセチルグルコサミンとグルクロン酸の繰り返しからなるポリマー。グリコサミノグリカンの1種。
ビオチン化	アビジンと特異的に結合する分子で、目標分子にビオチンを結合させることにより、アビジンをタグとするアビジン化分子と特異的に結合させることが出来る。
非還元末端	糖鎖分子の両端のうち還元性末端の反対側のことをいう。レクチンの認識部位になる場合が多い。
ピークリスト	質量分析で得られたスペクトルに含まれるシグナルのリスト。構造同定などに用いる。
表現形質	phenotype。体質、性質、病気の症状など現れてくる特徴・状態を指す。
ピレン標識	糖鎖蛍光標識の一つ
負イオン測定	質量分析では、物質をイオン化してそのイオン粒子の物理的振る舞いの違いを検出する。ネガティブモード解析とは、質量分析の際に負の電荷を持ったイオンの振る舞いを解析すること。
フェノール-硫酸法	糖鎖検出法の一つ
フォルスマン抗原	GalNAc α 1-3GalNAc β 1-3Gal α 1-4Gal β 1-4Glc
フォールディング	（タンパク質）の立体構造形成
複合糖質	糖蛋白質・糖脂質・プロテオグリカンなど糖鎖と他の物質が結合したもの
α フコシド	フコースの α グリコシド結合。グリコシド結合は立体異性により α と β の二つがあるが、フコースの場合、生体には α のみが存在する。
プライマー	糖鎖を合成する際に糖鎖を伸長してゆく足がかりとなる分子
フラグメントイオン	質量分析で、もとの分子が分解して生じるイオン

フラグメントパターン	質量分析で特定分子をフラグメント化して得たパターン
フルオラス	フルオラス (fluorous) という用語は Horváth と Rábai らにより、彼らの論文 (Science, 1994, 226, 72) 中で「The fluorous phase is defined as the fluorocarbonyl (mostly perfluorinated alkanes, ethers, and tertiary amines)-rich phase of a biphasic system」と定義されている。一般的にはフッ素 (fluorine) と「～性の」を意味する接尾語 (-ous) を組み合わせた「親フルオロカーボン性」という意味で用いられる。
プレカーサイオン	前駆体イオン
フローサイトメトリー解析	細胞表面のマーカーを認識し、マーカーのついた細胞数を計測する解析法。細胞を1個ずつ高速で散乱光と蛍光などを測定する (FCM)。
ブロッキング操作	機器の表面に目的物質が吸着して分析や精製の障害にならないよう、タンパク質その他の物質をあらかじめ表面に吸着させる表面処理のこと
プロテアーゼ	タンパク質分解酵素
プロテオグリカン	グリコサミノグリカン糖鎖を含むタンパク質。
プロテオーム	ゲノムから発現する蛋白質の総体を指し、プロテインとゲノムからなる造語。
プロナーゼ	タンパク質分解酵素の総称。種類によりタンパク質の切断部位が異なる。
プロファイル	固有の特徴や性質のことを指す。
プローブ	対象物質と相互作用するもの
プロモーター	DNAの中でタンパク質の発現にかかわる部分
フロントアルフィニティークロマトグラフィー (FAC)	定量アルフィニティークロマトグラフィーの一種
分化マーカー	細胞の分化・発生において、その指標となる物質など指す。
分子ふるい	分子の大きさをもとに分離する分離精製手段
ヘキサピラノシド	6つの炭素から構成される糖分子が1位と5位の間に6員環構造を形成したものをヘキサピラノースと総称する。ヘキサピラノシドとはヘキサピラノースのグリコシドを指す。
ヘテロマウス	遺伝子改変の対立遺伝子と、野生型対立遺伝子を両方持つ、ヘテロ接合体の個体のこと。さらにこのヘテロ個体同士を交配してホモ接合体の個体を得る。
ヘパラン硫酸	リンケージ部位の4糖とN-アセチルグルコサミンとグルクロン酸の繰り返しポリマーからなるグリコサミノグリカンの1種。高度に硫酸修飾をうけている。
ヘパリン	ヘパラン硫酸のグルクロン酸がイズロン酸に転化したもの。
ペプチダーゼ	ペプチドを切断する酵素
ベロ毒素	腸管出血性大腸菌 (EHEC, enterohaemorrhagic E. coli) が産生し、菌体外に分泌する毒素タンパク質 (外毒素) である。一部の赤痢菌 (志賀赤痢菌, S. dysenteriae 1) が産生する志賀毒素 (しがどくそ, シガトキシン) と同一のものであり、志賀様毒素 (しがようどくそ, shiga-like toxin) とも呼ばれる。真核細胞のリボソームに作用して、タンパク質合成を阻害する働きを持つ。

	腸管出血性大腸菌や赤痢菌の感染時に見られる出血性の下痢や、溶血性尿毒症症候群(HUS)、急性脳症などのさまざまな病態の直接の原因となる病原因子である。
変異 lox 配列	DNA 配列を変化させること置換効率を向上させた lox 配列
変性条件下	加熱や変性剤を加えタンパク質が本来の機能的三次元構造を取っていないような溶液条件
ポジティブモード解析	質量分析では、物質をイオン化してそのイオン粒子の物理的振る舞いの違いを検出する。ポジティブモード解析とは、質量分析の際に正の電荷を持ったイオンの振る舞いを解析すること。
ポストゲノム	ヒトゲノムプロジェクト以後の事を指し、ゲノムの構造と機能の関係をさらに深く追究し、疾患との関係を知ることが最も重要である。
ボツリヌス毒素	ボツリヌス菌 (学名: Clostridium botulinum) は、クロストリジウム属で、グラム陽性の大桿菌および偏性嫌気性菌である。土の中に芽胞の形で広く存在する。菌は毒素の抗原性の違いにより A~G 型に分類され、ヒトに対する中毒は A, B, E, F 型で起こる。A, B 型は芽胞の形で土壌中に分布し、E 型は海底や湖沼に分布する。ボツリヌス菌が作り出すボツリヌス毒素 (ボツリヌストキシン) は毒性が非常に強く 0.5kg で全人類を滅ぼす事が出来ると考えられていたため、生物兵器として研究開発が行われた。
ホモログ	異種生物間において一つの共通祖先から進化したと思われる遺伝子・タンパク質。
ホモロジークローニング	塩基配列の類似性を手がかりに遺伝子クローニングを行う方法
ホモロジーモデリング	塩基配列の類似性を手がかりにタンパク質の立体構造推定を行う方法
ポリラクトサミン構造	Gal β 1-4GlcNAc 構造の繰り返し構造。糖鎖のバックボーン構造である。
ポリペプチドNアセチルガラクトサミン転移酵素	ペプチド配列上のセリン・スレオニン残基の水酸基に N-アセチルガラクトサミンを転移する酵素。pp-GalNAcT などとも記載される。
ま 行	
マイクロキャリア法	ガラス、ゼラチン、ポリアクリルアミドなどでできたビーズに細胞を付着させて培養する方法
マウスオーソログ	2 種類の動物種における遺伝子は、一つの共通遺伝子から進化したならばオルソログ。進化上、ヒトの遺伝子に対応するマウスの遺伝子はマウスオーソログ。
マススペクトロメトリー	質量分析
マクロファージ	マクロファージ (Macrophage, M Φ) は白血球の 1 つ。免疫システムの一部をになう細胞で、生体内に侵入した細菌、ウイルス、又は死んだ細胞を捕食し消化する。また抗原提示を行い、B 細胞による抗体の作製にも関与する。
マンナン	マンノースから構成される多糖類
マンノース転移酵素	マンノース単糖を付加する糖転移酵素
ムチン型糖鎖	タンパク質のセリン又はスレオニンの水酸基に結合する糖鎖 (O 結合型糖鎖) でムチン蛋白に多く存在する。
メタボリックラベリング法	生体にラベル化合物を代謝的に取り込ませて生合成させることによりラベルする方法
メラノーマ	黒色腫

免疫組織染色法	免疫学的な検出法（抗体などを用いた検出）で組織切片などを染色し、目的の物質の存在・局在を可視化する方法。
モチーフ	遺伝子の配列内に保存された、特定の機能に係わる塩基配列あるいはアミノ酸などの配列構造。
モチーフゴルジ	ゴルジ滞留シグナル、活性部位モチーフ、基質親和性部位モチーフなど
モデル動物作製	ある疾患のモデルとなる動物
モノクローナル抗体	単一の遺伝子から生産される抗体で、単一の抗原部位を認識する。
や 行	
ユビキタスに発現	恒常的にどの組織、細胞でも遺伝子が発現していること。
ら 行	
ライセート	細胞溶解液
ライブラリー	系統的に取得して保管してある遺伝子や、糖鎖や細胞。
ラクトオリゴ糖鎖	乳に含まれるオリゴ糖。ミルクオリゴ糖
ラクト系糖鎖	がん関連抗原として同定された糖鎖の構造は多様性に富むが、大きく2つの系列（ラクト系とガングリオ系）に分けられる。ラクト系糖鎖は、がんのマーカースとして有用であることが判明し、早期発見や転移の有無などの検査に応用されている。 ラクト系：Galb1→3GlcNAcb1→3Gal あるいは Galb1→4GlcNAcb1→3Gal Gal：ガラクトース、GlcNAc：N-アセチルグルコサミン
ラクトサミン	Galβ1,4GlcNAc-構造
ラージI分岐構造	ポリラクトサミン鎖における分岐構造のことで、Galの3位における伸長と同時に6位からのGlcNA分岐が起きている構造
リアルタイムPCR法	PCRで遺伝子発現量を測定する方法。
リコンビナント	遺伝子組換え体
リジンエンドペプチダーゼ	リジン残基のところでタンパク質を切断するタンパク質分解酵素
リシン	ヒマ毒素。レクチンをサブユニットとして含む。
リピド中間体	小胞体でのN-結合型糖鎖合成の中間産物であるドリコールリン酸に糖鎖が伸びたもの。
硫酸化糖鎖	糖鎖分子内に硫酸基を含む糖鎖
硫酸化糖タンパク質	糖鎖分子内に硫酸基を含む糖タンパク質
硫酸基転移酵素	糖鎖に硫酸基を付加する酵素
硫酸輸送体	細胞へ硫酸供与体であるPAPSなどを供給する。
ルイスX	Galβ1-4 (Fucα1-3)GlcNAc-R構造
レクチン	糖認識タンパク質、糖結合タンパク質の総称。
レクチンアフィニティークロマトグラフィー	糖鎖、糖タンパク質を単離精製するためにレクチンを担体に固定したカラムクロマトグラフィー
レクチンアレイ	複数のレクチンを固相化したレクチンチップ。
レクチンプロット	電気泳動で分離した糖タンパク質の糖鎖をレクチンを用いて染色し、特定の糖鎖を検出する方法

レトロウイルスベクター	遺伝子導入用ベクターとしてレトロウイルスを用いたベクター
わ 行	