

21世紀COEプログラム 平成15年度採択拠点事業結果報告書

機 関 名	大阪大学	学長名	鷲田清一	拠点番号	F18	
1. 申請分野	F<医学系> G<数学、物理学、地球科学> H<機械、土木、建築、その他工学> I<社会科学> J<学際、複合、新領域>					
2. 拠点のプログラム名称 (英訳名)	疾患関連糖鎖・タンパク質の統合的機能解析 (Integrated Functional Analyses of Disease-associated Sugar Chains and Proteins) ※副題を添えている場合は、記入して下さい(和文のみ)					
研究分野及びキーワード	<研究分野:基礎医学>(生体分子医学)(異常代謝学)(分子病態学)(分子遺伝学)(医薬分子設計)					
3. 専攻等名	医学系研究科(生体生理医学専攻、予防環境医学専攻、病態制御医学専攻、内科系臨床医学専攻、連携大学院)、微生物病研究所(附属遺伝情報実験センター) (旧名称:医学系研究科(生体制御医学専攻、未来医療開発専攻、連携大学院)、遺伝情報実験センター 変更日:H17.4.1.)					
4. 事業推進担当者	計 12 名					
ふりがなくローマ字) 氏 名	所属部局(専攻等)・職名	現在の専門 学 位	役割分担 (事業実施期間中の拠点形成計画における分担事項)			
(拠点リーダー) TANIGUCHI NAOYUKI 谷口 直之 TODA TATSUSHI 戸田 達史 TOHYAMA MASAYA 遠山 正彌 TSUJIMOTO YOSHIHIDE 辻本 賀英 NAKAMURA TOSHIKAZU 中村 敏一 HAYASHI NORIO 林 紀夫 OKABE MASARU 岡部 勝 WADA YOSHINAO 和田 芳直 KONDO AKIHIRO 近藤 昭宏 MIYAGAWA SHUJI 宮川 周士 MIYOSHI EIJI 三善 英知 SEYA TUKASA 瀬谷 司	微生物病研究所(寄附研究部門)・寄附研究部門教授 (旧 医学系研究科 生体生理医学、H18.4.1.変更) 医学系研究科(予防環境医学)・教授 医学系研究科(生体生理医学)・教授 医学系研究科(予防環境医学)・教授 医学系研究科(生体生理医学)・教授 医学系研究科(内科系臨床医学)・教授 微生物病研究所(附属遺伝情報実験センター)・教授 医学系研究科(連携大学院)・客員教授 医学系研究科(寄附講座)・寄附講座教授 医学系研究科(病態制御医学)・准教授 (H.18.4.1.追加) 医学系研究科(保健学)・教授 (H.18.4.1.追加) 医学系研究科(連携大学院)・客員教授 (H.16.1.31.辞退)	生化学 医学博士 遺伝医学 医学博士 神経生物学 医学博士 分子生物学 理学博士 生化学 理学博士 消化器内化学 医学博士 発生工学 薬学博士 分子病態医学 医学博士 糖鎖化学 農学博士 臓器移植学 医学博士 病態生化学 医学博士 免疫学 医学博士	拠点形成の総括 糖鎖・タンパク質機能解析の研究推進 神経疾患の糖鎖・タンパク質機能とゲノム解析 オルガネラ異常による神経疾患の解明 ミトコンドリア異常による細胞死の分子機構解明と疾患治療への応用 HGFのもつ糖鎖機能の役割と創薬の研究推進 ウイルス性肝炎の発症機構と治療研究の推進 遺伝子操作動物による疾患解析の研究推進 質量分析法による疾患解析の研究推進 糖鎖構造解析と糖鎖治療薬の研究推進 異種移植による急性拒絶反応に関する研究 糖鎖を用いた新しい診療学の創成 自然免疫と糖タンパク質・リボプロテインのリンクの研究推進			
5. 交付経費(単位:千円)千円未満は切り捨てる () : 間接経費						
年 度(平成)	15	16	17	18	19	合 計
交付金額(千円)	173,000	164,400	168,700	176,980 (17,698)	179,000 (17,900)	862,080

6. 拠点形成の目的

いわゆるポストゲノム研究で最も重要な分野のひとつにタンパク質の機能解明がある。近年、糖鎖がタンパク質の機能高度化に重要な役割を果たしていることが揺るぎない事実として認知されはじめている。実際、タンパク質の50%以上には糖鎖が付加されており、糖鎖は機能面と普遍性の両方の点で生命活動に大きく寄与しているといえる。したがって、疾患の原因や病態を明らかにするためには、タンパク質や糖鎖が生体内でどのように働いているかを具体的に明らかにする必要がある。本拠点は、社会的要請の高い神経疾患、感染症、がんなどの難治性疾患や糖尿病などの生活習慣病に直接関わりをもつタンパク質と糖鎖の機能を解明するとともに、これらの疾患に対する画期的なタンパク質治療薬、糖鎖治療薬の開発を目指す。また、疾患を単に個々のタンパク質や糖鎖の機能異常として捉えるにとどまらず、オルガネラ異常という視点からも捉え、将来的にはこの両者を統合して生命体システム全体の異常を明らかにすることを目指す。具体的には、神経変性疾患、タンパク質フォールディング病、がん、肝炎、糖尿病、脂肪肝などの生活習慣病と小胞体、ミトコンドリア、ゴルジ装置、細胞膜等のオルガネラの機能異常との関係を明らかにする。これらの目的を達成するには学際的な研究が必要で、本拠点は、生化学、分子生物学、発生工学、人類遺伝学、細胞生物学、神経科学、免疫学、内科学、糖鎖治療学などの専門領域を包含している。本拠点には、多くの国際的な実績を持った研究者が集結しており、世界最高水準のタンパク質解析が可能である。糖鎖研究とタンパク質研究を個別に行うのではなく、お互いに連携し合い、統合化し、さらに多領域との融合化をすすめ、将来的にはシステムメディカルバイオロジーへと発展させたい。多くの難治性疾患の原因解明、治療法の開発には、多領域にまたがる研究者の総力をあげた取り組みが必要で、その意味でも、オルガネラ異常という新しい切り口で、糖鎖・タンパク質の機能を統合的に解析することは重要である。我が国はこれまで、糖鎖生物学や医学におけるタンパク質量分析技術で国際的にリーダーシップをとってきたにもかかわらず、大学における研究教育拠点形成が行われていない。将来の我が国の研究を担う人材養成という点でも、大学に拠点を創成することは、国際的にこの領域でリーダーシップをとり続けるべくために不可欠である。

本拠点が属する医学系統研究科は人材養成に関して、

基礎配属制度、学士入学制度、MD/PhDコース、連携大学院制度などをいずれも我が国で最初に導入してきた実績を持っている。これらの実績を生かして地域医療や産業との連携をとり「地域に生き世界に伸びる」という大阪大学の理念にもとづいた医学の国際研究教育拠点の形成をおこなう。既にMD/PhDコース学生、博士課程学生への援助、特任助教制度の導入、卓越した国際な研究者の研究への参画、独立した若手研究者(特任准教授)への援助、男女共同参画への援助、アジア・オセアニアの若手研究者のためのA-IMBN-IMBN-AMBO (Asia-Pacific International Molecular Biology Network・Asian Molecular Biology Organization) トレーニングコースの主催と援助、国際的な糖鎖解析の標準化を目指したHGPI(ヒト疾患グアイコムプロテオームイニシアティブ)の企画、疾患糖鎖マーカーとバイオインフォマティクスの米国NIHとの合同開催などをおこなうことにより国内外への情報発信を行い、まさに本拠点が、国際的にも例をみない卓越した医学研究教育拠点として創生されることは疑いない。



7. 研究実施計画

【研究実施計画】

糖鎖・タンパク質の機能解明、オルガネラ異常による疾患の原因究明、糖鎖・タンパク質分析技術の開発を3本の軸とする研究拠点を形成し、これらを平行して進めるが互いに有機的に統合する。事業推進担当者を中心に拠点運営委員会を設置し定期的に運営会議を行うとともに、関連領域の世界的第一級研究者による外部評価委員会を設置し客観的な評価を受ける。

1. 疾患に関連する糖鎖・タンパク質の機能解明

ウイルス・細菌の感染、免疫、がんの転移・浸潤、筋肉の構築、成長発育、組織再生に関わる糖鎖およびタンパク質の生理機能と病態における機能変化を解明し、その制御法を開発する。

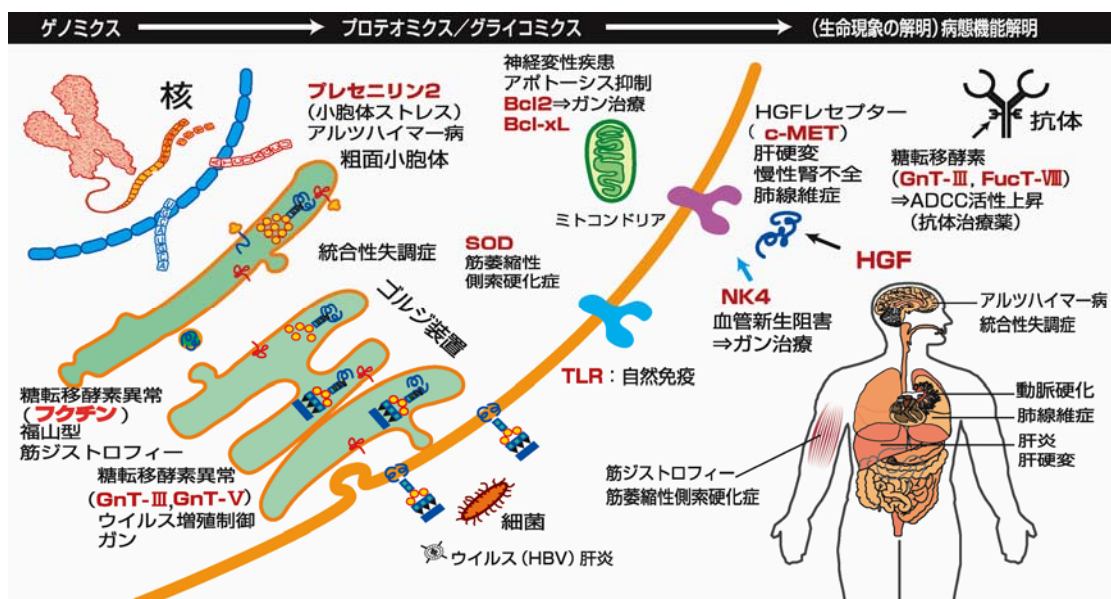
具体的には、成長発育やがんの転移・浸潤に関わるN型糖鎖の役割、IgG抗体の糖鎖改変による抗体依存性細胞傷害(ADCC)活性の強化、組織再生に関わるHGFの多様な生物活性に及ぼす糖鎖の役割、福山型筋ジストロフィー原因遺伝子フクチンの糖鎖合成機能と病態への関与、パーキンソン病原因遺伝子の同定、肝炎ウイルスの樹状細胞への感染と肝細胞内における増殖を制御する糖鎖機能、免疫担当細胞上の糖鎖認識レセプターと微生物側の糖鎖リガンドを明らかにする。上記糖鎖・タンパク質の発現を支配する遺伝子进行操作し、種々の疾患モデル動物の作製を行い、治療法を開発を目指す。このためコンディショナルノックアウトシステム、トランスジェニックRNAi等の次世代型の遺伝子操作について研究開発も進める。

2. オルガネラ異常による疾患の原因究明

アルツハイマー病、パーキンソン病、統合性失調症、筋萎縮性側索硬化症等の神経疾患、ガン、肝疾患、生活習慣病を惹起する小胞体、ミトコンドリア、ゴルジ装置、細胞膜、細胞質の異常を、とくに細胞死の観点から解明し、その治療法を開発する。具体的には、アルツハイマー病における小胞体ストレスを回避するための治療薬の開発とプレセニン異常スプライシング産物測定法の開発、神経回路再建のための軸索再生抑制因子シグナル脱抑制方法の開発、統合性失調症における細胞骨格形成異常、パーキンソン病における小胞体機能異常、ゴルジストレスによる神経細胞機能への影響、ミトコンドリアを介する細胞死の分子機構解明とこれに起因するがん等の疾患の治療法の開発、肝疾患におけるミトコンドリアの機能異常、ハンチントン病等ポリグルタミンリピート病の細胞死メカニズム、変異SODによる家族性筋萎縮性側索硬化症発症メカニズム、糖尿病における糖化防御機構について研究を行う。

3. 糖鎖・タンパク質分析技術の開発

高感度プロテオミクス・グライコミクス技術を開発し、ピコモルレベル以下の超微量で糖鎖およびタンパク質の構造解析を実現化する。同時に、広く臨床診断に応用されるように、質量分析装置の高性能小型化を目指す。このほか、組織・細胞内における特定糖鎖・タンパク質の可視化技術の開発やタンパク質に付加する糖鎖を改変する技術の開発やガンのバイオマーカーの開発を行う。



8. 教育実施計画

本学では、学生が6ヶ月にわたり基礎医学の教室で研究に従事する基礎配属制度を1967年に、学士入学制度を1975年に、また医学修士課程を1979年にそれぞれ、すべて我が国で初めて導入し、将来の研究教育に従事する人材養成の努力をしてきた。これらの制度は、最近になり、ほとんど全国の医学部で採用されるにいたっている。とくに、学士入学制度は27大学にひろがり、また医学修士課程も17大学が採用にいたっている。また1994年には連携大学院(学部との連携として最初)を、2000年には、MD/PhDコースをいずれも我が国で最初に導入した実績をもっている。これらの趣旨は、いろいろな経歴を持った多様性のある人材を養成し、将来の研究教育に従事する優れた人材を輩出することにある。基礎配属制度は、若いうちから研究に対するmotivationを高めることに貢献し、ことに、卒業生のほぼ半分が臨床研修後にも博士課程に進学していることは、基礎配属での若いうちに経験した研究体験が引き金になっていることを如実にあらわしている。また、医学修士課程の卒業生は、過去10年をみても470名の修了生のうち227名(およそ50%)が大阪大学医学研究科博士課程に進学しており、他大学の研究科への進学者数を加えると55%に達している。事実、すでに医学修士課程、学士入学卒業生から多くの逸材が輩出している。

1. 長期的展望に立った若手研究者の育成

本拠点の教育の取り組みで特筆されるものにMD/PhDプログラムがある。本プログラムの学生は、医学部以外の修士課程以上を修了した者の中から選抜されている。すでに14名の学生が平成14年現在就学中である。本コースは7年の一貫教育としており、最後の3年間は博士課程後期に当たり、研究補助者として優先的に援助したいと考えている。彼等の経済的な支えを十分おこない、研究に専心できるようにすることが重要である。またMD/PhDコースの設立とほぼ同時に、卓越した外国人客員教授を3-6ヶ月招聘し(なかには大学院賞受賞者の鈴木邦彦教授を含む)、英語による教育と討論を行う授業をおこなってきた。MD/PhDの修了生は毎年少なくとも3名が輩出することが予測され、国際的に一流の若手研究者として育成されることが十分期待できる。米国ではほとんどの大学がMD/PhDコースを有しており、1000名以上の応募者の中から数名を選抜し、すべての費用を大学が負担しており、卒業者の

なかからすでにノーベル賞受賞者が出ている。本プログラムは、我が国では最も遅れている制度であり、本拠点が中心となってこの制度を先導していきたい。

2. 若手研究者勉強会

特任准教授、特任助教、特任研究員、大学院生を中心に、研究者間の交流や情報交換のため、年3回の若手研究者勉強会を開催する。毎回若手研究者2~3名の一般講演と、1名の招待講演を行う。

3. システム糖鎖生物学セミナー

医学部、理学部、微生物病研究所、工学部、歯学部等において、様々な糖鎖研究に関わる研究者を中心に、合成化学、分析化学から細胞生物学、医学に至る幅広いテーマをカバーし、学部の壁を超えたセミナーを開催する。糖鎖という共通のキーワードを持ちながら、自分と異なる角度からの研究の一端に触れることで、将来的な糖鎖科学研究の新機軸の展開を見据える。

4. 質量分析法技術セミナー

大阪大学医学系研究科附属共同研実習センターにて、当実習センターの古谷渉氏により、質量分析技術の講習会を開催する。さらに、Brukerのアプリケーションエンジニアによる質量分析における最新技術の講習を行う。

5. 本拠点とアジア・オセアニアの若手研究者へのトレーニングカリキュラム

本拠点博士課程学生、アジア・オセアニアの若手研究者に研究と教育の門戸をひらくA-IMBN-AMBO training courseを定期的に企画して、糖鎖・タンパク質の基礎的研究方法を指導し、疾患と関連する糖鎖・タンパク質の機能の基礎を学ばせたい。

以上の長年の実績経験と我が国における先駆的な研究教育への数々の取り組みから、将来、多様性をもった多くの人材が輩出されることが十分期待できると考える。

9. 研究教育拠点形成活動実績

①目的の達成状況

1)世界最高水準の研究教育拠点形成計画全体の目的 達成度: 目的は十分達成した

本拠点はこれまで、世界最高水準の教育研究を目指して推進し、将来的に発展する糖鎖科学と他の領域との融合などの多様な研究に対応できる人材育成のための教育システムを確立してきた。平成19年度7月に行われた英語による3名の世界的に著名で、かつ米国で長年糖鎖科学を研究した外部評価委員による評価はいずれも著しく高い評価をうけた。

2)人材育成面での成果と拠点形成への寄与

人材育成・教育と人事交流研究、教育、人材育成のどの側面においても、国内外の研究教育機関の中でトップレベルの成果を上げている。これまでの4年半でCOE拠点グループから7名が新たに教授のポジションを得た。11名の准教授(うち海外2名)、5名の講師(うち海外1名)、30名の助教が新規に国内外でポジションを得て活躍している。また、49名もの博士研究員が国内外で活躍しており、博士号取得者は実に93名におよぶ。このことより大変順調に人材育成がおこなわれているといえるであろう。また糖鎖科学と他領域との融合を目指す新たな領域の構築をめざしシステム糖鎖生物学セミナーを開催してきた。すなわち、特に糖鎖の研究の人材育成はこれまででは個別の研究室に依存していたが、本拠点では、学部の壁を超えて、糖鎖生物学の人材を育成するという観点から、システム糖鎖生物学セミナーを理学系研究科と医学系研究科で交互に38回行い、糖鎖生物学の基本から分析法、研究法、境界領域の研究法などのセミナーを行ってきた(毎回50~100名参加)。また若手研究者に英語での口頭での発表の機会を与えるために若手合同会議をフローレンスとリュウベックで開催し、33名の若手研究者が参加した。さらにドイツで糖鎖のバイオインフォマティクスに関するトレーニングコースを共催し、若手研究者12名を派遣した。また海外から積極的にトップレベルの研究者を招き、博士課程の学生や若手研究者が講演を聞き、討論する格好の機会となった。5年間で招いた海外の研究者は実に73名におよぶ。2005年にはA-IMBN・AMBO国際トレーニングコースを主催しアジアの若手研究者25名を招へいし、知識と技術の指導と交流をおこなった。質量分析

法技術セミナーにおいては、MALDI-TOF MSの講習会(2ヶ月に一度)と、質量分析における最新技術の講習会(年に一度)を行った。

3)研究活動面での新たな分野の創成や、学術的知見等

本拠点では、505報の原著論文を発表したが、この中には、Nature、Scienceおよびその姉妹誌(合計14報)のほかに、独創的な研究を重視する生化学分子生物学の国際誌JBC、糖鎖科学の専門誌Glycobiologyなどに数多く掲載されており、糖鎖科学で重要な役割を果たした。事業推進担当者11名により、以下のテーマについて研究が行なわれた。

1. 機能グライコミクスによる疾患関連糖鎖・タンパク質の機能解析:糖転移酵素遺伝子を用いた糖鎖改変動物・細胞を用い糖鎖による翻訳後修飾のもつ生理的意義の解明を進めた。これらの知見をふまえ Functional Glycomicsという新たな概念を提唱し、糖鎖研究に新たな切り口を導入した。
2. 神経疾患の糖鎖・タンパク質機能とゲノム解析:神経疾患の病態解明・治療法開発を目的として、糖鎖・タンパク質機能・ゲノム解析を行ない、福山型筋ジストロフィーと糖鎖修飾異常の解析などをすすめ、顕著な成果を得た。
3. 統合失調症発症の分子メカニズム解明:統合失調症の発症メカニズムを解明することを目的とし、関連因子DISC1、Dysbindinに着目した。DISC1の神経回路形成における重要な役割、Dysbindinの神経伝達物質放出への関与などを明らかとした。
4. 細胞の死の分子機構解明:アポトーシス解析では、DNA損傷により惹起される新規のシグナル伝達経路の同定に成功した。非アポトーシス型細胞死機構の解明では、オートファジー依存性やフォスホリパーゼA2に依存した細胞死機構を新たに発見した。
5. 難治性疾患の治療を目指した肝細胞増殖因子(HGF)の利用と作用機序:HGFが急性疾患の治療に有効であることに加え、神経変性疾患や慢性臓器疾患など難治性疾患に対しても顕著な治療効果を発揮することを明らかとし、難治性疾患に対するHGFセラピーの可能性が現実性を帯びた。
6. 肝がんに対するNKLレセプターによる免疫制御:NK細胞の反応性は慢性肝疾患においては、レセプターレベルで負に制御され、NK細胞が肝がん細胞に対して直接的な障害因子として働き、樹状細胞とクロ

ストークすることにより獲得免疫の形成にも関与する。

7. 遺伝子改変動物を使用した精子・卵子相互認識メカニズムの研究:精子と卵子がどのようにお互いを認識して接触し、お互いを確かめた後、融合に至るのかに詳細な分子生物学的機構を明らかにするため、遺伝子改変動物を用いた研究を行っている。
8. プロテオーム・グライコミクスの解析基盤形成とワールド活動:糖タンパク質における糖鎖をタンパク質と関連づけて解析する新しい手法の開発を目的とし、当ペプチドを質量分析によって高スループットで解析するための分析法を開発した。その技術を用い、先天性糖鎖合成異常症CDGの分子診断支援プログラムにも役立っている。
9. 疾患関連糖鎖の機能解析と糖鎖診療学の創成:糖鎖遺伝子のモジュレーションにより糖鎖改変細胞や動物を作製し、表現系に関して糖鎖表的分子の同定、難治性消化器疾患に対する新しい臨床診断法／治療法の開発を目指している。
10. 糖鎖遺伝子を用いた疾病の治療法研究:糖鎖創薬開発のための基盤的な研究、およびそれらの研究に必要なグライコミクス解析技術の開発を行なうことを目標とした。
11. 移植医療と糖鎖抗原:異種糖鎖抗原の研究をもとに、臓器移植医療に応用するためブタ品種改良・増産に関する研究を行う。GnT-IIIトランスジェニックブタ、 α Galノックアウトを追加したブタの作成を行なった。

これらの成果に対して、紫綬褒章(2名)、朝日賞などが授与された。また世界22機関の糖鎖分析専門家による質量分析による糖鎖解析法のPilot studyを行い、幅広い研究者が使用可能な解析法の標準化という画期的な成果を残した。

4)事業推進担当者相互の有機的連携

本拠点では、これまで糖タンパク質糖鎖の機能解明、オルガネラ異常による疾患の原因究明、糖鎖、タンパク質分析技術の開発の3つの柱に加えて、統合的な理解をするためのシステム糖鎖学の構築を目ざしてきた。そのため事業推進担当者相互の有機的連携を重視してきた。新たな糖鎖の構造と機能を統合的に理解するため、従来は個別に行われてきた研究を、統合的に理解するために糖鎖の構造生物学やバイオインフォマティクスの導入をはかり、疾患治療法の開発へ結びつけるため糖鎖だけでなく、オルガネラの研

究者とも連携し、また疾患遺伝子などの専門家とも連携をおこなった。

5)国際競争力ある大学づくりへの貢献度

若手の糖鎖研究者が育成されており、国際的にリードする研究が発表されている。教授が多数輩出し、PIとしても独立した有能な人材が本拠点からでた。また、若手人材も海外を含めてまた学術誌への発表も国際的にかなりのインパクトをあたえている。糖鎖の研究のメッカのひとつという評価もされている。

6)国内外に向けた情報発信

国際的なイニシアティブのリーダーシップをとり、糖鎖特にN型およびO型糖鎖の解析方法の標準化、糖鎖を用いた癌などのバイオマーカーの開発のため、国際Initiativeのリーダーとして世界に誇る教育研究拠点を樹立した。2006年9月にはNIHとの合同会議を開催し、そのあとにはワーキンググループの中心的なメンバーとして、NIH白書を提出し国際的な糖鎖バイオマーカーや糖鎖のバイオマティクス研究の重要性を提言した。これにより、NIH・NICは直ちにこの答申をとりいれ5年間にわたるグラントを新設するに至ったことは国際的に高く評価されている。

7)拠点形成費等補助金の使途について(拠点形成のため効果的に使用されたか)

国際会議の開催、若手の人材育成のためのRAなどの支援、独立准教授の採用、特任助手(助教)の採用など大変有効に使われた。また初年度に購入した質量分析計は多くの若手研究者に広く使用され、質量分析法による解析の重要性のみならず、技術指導もおこない、研究実績の向上にも大変有益であった。

②今後の展望

これまでの成果のうえにさらに融合的な研究に発展させるべく企画している。とくに感染症はインフルエンザ、大腸菌O-157、ピロリ菌、AIDS、コレラ毒素、ヘルペスなどいずれも感染過程の成立に糖鎖が関わっており、また糖鎖の異常はオルガネラの異常も伴うことから、今後はオルガネラのネットワークの立場から感染、糖鎖の3つの柱をたて国際的な研究教育拠点としてグローバルCOEを申請中である。現在の医学、生命科学の最も重要な課題のひとつは、生命をシステムとして理解し、その理解に基づく疾患の予防や新たな治療法をどのように開拓していくことができるかということで

ある。

一方、糖鎖の機能を理解するためには個別の素子を解析するのではなく、糖鎖の機能をしるには細胞の外から入る単糖が細胞内で糖ヌクレオチドになり、さらに糖ヌクレオチド輸送体によりゴルジ体にはいり、さらに糖転移酵素により糖鎖が付加され、細胞膜などの受容体の糖鎖の構造が決定されるというようないわば機能的な糖鎖のサイクルを考慮して解析をする必要がある。感染症を起こす病原体が細胞内の様々な因子との相互作用を活用して宿主細胞への感染を成立させる感染症などの、複雑な疾患の病態解明、治療、予防へ新たな道を拓くためには極めて重要な挑戦であり、社会的にも必要性の高い教育研究拠点計画となる。このような認識に基づき、これまで分子ネットワークの理解に留まっている生命科学・医学研究を発展させ、細胞を構成する機能分子集合体として最も重要なオルガネラと糖鎖に着目し、様々なオルガネラ間の機能的ネットワーク(オルガネラネットワーク)の解明を目指す必要がある。これまで、ほとんど解明が進んでいなかった、細胞内での各オルガネラ間のネットワークが糖鎖サイクルのようなシステムとして理解されるようになり、その知見に基づいて、病原体—宿主間インターフェイス、糖鎖サイクル、糖鎖関連因子群ネットワークをはじめとして、様々な生命現象の理解に全く新たな展開が期待される。これらの成果は、細胞生物学、糖鎖生物学、感染症学が有機的に融合してはじめて得られるものであり、医学、生命科学の発展に対する学術的波及効果は極めて大きい。また、本プログラムではすでにいくつかの疾患関連糖鎖・タンパク質を標的とした筋疾患の治療法の開発、神経変性疾患の治療法の確立、癌の転移にかかわる糖鎖を標的とした診断法、治療法の確立、肺気腫の治療法の確立などに向けた基盤的な研究が進行しており、5年後にはそれらの中から、実用化される診断法や治療法が開発されることが期待され、社会的波及効果も大きいと考えられる。さらに、細胞機能を制御するオルガネラネットワークが理解され、その破綻として引き起こされる疾患の本態を、オルガネラネットワークの観点から理解し、制御することを可能にする技術の開発に突破口を拓くことができれば、新しい戦略的治療法の開拓につながる可能性があり、学術的・社会的意義が大きいであろう。

③その他(世界的な研究教育拠点の形成が学内外に与えた影響度)

国際ヒトプロテオーム機構のなかにHGPI (Human Glycomics/Proteome Initiative)を本拠点が立ち上げ、糖鎖の分析法の国際標準化のPilot studyを初め多くの国際会議の主催をした。また現在いきづまっているがんのバイオマーカーを糖鎖の変化を把握することにより、癌に特異的な、早期癌の診断に使用可能な癌のマーカーを開発するために、NIHで合同会議を開催した。その後、NIH白書を作成し、糖鎖科学の重要性を世界にアピールするとともに、大阪大学の21世紀COE拠点がまさに国際的にリードする糖鎖科学の中心的存在のひとつであることを国際的に認知させた。実際、糖鎖の国際的な研究者であるスイス国立工科大学のマール博士は、大阪大学はまさに糖鎖研究のメッカであると述べている。また3名の国際的に代表する評価委員も異口同音にすぐれた拠点であることを述べている。

21世紀COEプログラム 平成15年度採択拠点事業結果報告書

機関名	大阪大学	拠点番号	F18
拠点のプログラム名称	疾患関連糖鎖・タンパク質の統合的機能解析		
1. 研究活動実績			
①この拠点形成計画に関連した主な発表論文名・著書名【公表】			
<ul style="list-style-type: none"> ・事業推進担当者（拠点リーダーを含む）が事業実施期間中に既に発表したこの拠点形成計画に関連した主な論文等〔著書、公刊論文、学術雑誌、その他当該プログラムにおいて公刊したもの〕 ・本拠点形成計画の成果で、ディスカッション・ペーパー、Web等の形式で公開されているものなど速報性のあるもの <p>※著者名（全員）、論文名、著書名、学会誌名、巻(号)、最初と最後の頁、発表年（西暦）の順に記入</p> <p>波下線（<u> </u>）：拠点からコピーが提出されている論文</p> <p>下線（<u> </u>）：拠点を形成する専攻等に所属し、拠点の研究活動に参加している博士課程後期学生</p>			
<ol style="list-style-type: none"> 1. <u>Wang X, Inoue S, Gu J, Miyoshi E, Noda K, Li W, Mizuno-Horikawa Y, Nakano M, Asahi M, Takahashi M, Uozumi N, Ihara S, Lee SH, Ikeda Y, Yamaguchi Y, Aze Y, Tomiyama Y, Fujii J, Suzuki K, Kondo A, Shapiro SD, Lopez-Otin C, Kuwaki T, Okabe M, Honke K, Taniguchi N.</u> Dysregulation of TGF-beta1 receptor activation leads to abnormal lung development and emphysema-like phenotype in core fucose-deficient mice. <i>Proc Natl Acad Sci U S A.</i> 102(44): 15791-6, 2005. 2. Taniguchi N, Miyoshi E, Gu J, Honke K, Matsumoto A. Decoding sugar functions by identifying target glycoproteins. <i>Curr Opin Struct Biol.</i> 16(5): 561-6, 2006. 3. <u>Wang X</u>, Gu J, Ihara H, Miyoshi E, Honke K, Taniguchi N. Core fucosylation regulates epidermal growth factor receptor-mediated intracellular signaling. <i>J Biol Chem.</i> 281(5): 2572-7, 2006. 4. Taniguchi N. A sugar-coated switch for cellular growth and arrest. <i>Nat Chem Biol.</i> 3(6): 307-9, 2007. 5. <u>Yokoe S</u>, Takahashi M, Asahi M, <u>Lee SH</u>, Li W, <u>Osumi D</u>, Miyoshi E, Taniguchi N. The Asn418-linked N-glycan of ErbB3 plays a crucial role in preventing spontaneous heterodimerization and tumor promotion. <i>Cancer Res.</i> 67(5): 1935-42, 2007. 6. Kurahashi H, Inagaki H, Yamada K, Ohye T, <u>Taniguchi M</u>, Emanuel BS, Toda T. Cruciform DNA structure underlies the etiology for palindrome-mediated human chromosomal translocations. <i>J Biol Chem.</i> 279(34): 35377-83, 2004. 7. Mizuta I, <u>Satake W</u>, Nakabayashi Y, Ito C, Suzuki S, Momose Y, Nagai Y, Oka A, Inoko H, Fukae J, Saito Y, Sawabe M, Murayama S, Yamamoto M, Hattori N, Murata M, Toda T. Multiple candidate gene analysis identifies alpha-synuclein as a susceptibility gene for sporadic Parkinson's disease. <i>Hum Mol Genet.</i> 15(7): 1151-8, 2006. 8. <u>Taniguchi M</u>, Kurahashi H, Noguchi S, Fukudome T, Okinaga T, Tsukahara T, Tajima Y, Ozono K, Nishino I, Nonaka I, Toda T. Aberrant neuromuscular junctions and delayed terminal muscle fiber maturation in alpha-dystroglycanopathies. <i>Hum Mol Genet.</i> 15(8): 1279-89, 2006. 9. Nagai Y, Inui T, Popiel HA, Fujikake N, Hasegawa K, Urade Y, Goto Y, Naiki H, Toda T. A toxic monomeric conformer of the polyglutamine protein. <i>Nat Struct Mol Biol.</i> 14(4): 332-40, 2007. 10. <u>Kano H</u>, Kurahashi H, Toda T. Genetically regulated epigenetic transcriptional activation of retrotransposoninsertion confers mouse dactylaplasia phenotype. <i>Proc Natl Acad Sci U S A.</i> 104(48): 19034-9, 2007. 11. Miyoshi K, Honda A, Baba K, Taniguchi M, Oono K, Fujita T, Kuroda S, Katayama T, Tohyama M. Disrupted-In-Schizophrenia 1, a candidate gene for schizophrenia, participates in neurite outgrowth. <i>Mol Psychiatry.</i> 2003 Jul;8(7):685-94. 12. Yamashita T, Tohyama M. The p75 receptor acts as a displacement factor that releases Rho from Rho-GDI. <i>Nat Neurosci.</i> 2003 May;6(5):461-7. 13. Hitomi J, Katayama T, Eguchi Y, Kudo T, Taniguchi M, Koyama Y, Manabe T, Yamagishi S, Bando Y, Imaizumi K, Tsujimoto Y, Tohyama M. Involvement of caspase-4 in endoplasmic reticulum stress-induced apoptosis and Abeta-induced cell death. <i>J Cell Biol.</i> 2004 May 10;165(3):347-56. 14. Fujiwara T, Mori Y, Chu DL, Koyama Y, Miyata S, Tanaka H, Yachi K, Kubo T, Yoshikawa H, Tohyama M. CARM1 regulates proliferation of PC12 cells by methylating HuD. <i>Mol Cell Biol.</i> 2006 Mar;26(6):2273-85. 15. Hattori T, Baba K, Matsuzaki S, Honda A, Miyoshi K, Inoue K, Taniguchi M, Hashimoto H, Shintani N, Baba A, Shimizu S, Yukioka F, Kumamoto N, Yamaguchi A, Tohyama M, Katayama T. A novel DISC1-interacting partner DISC1-Binding Zinc-finger protein: implication in the modulation of DISC1-dependent neurite outgrowth. <i>Mol Psychiatry.</i> 2007 Apr;12(4):398-407. 16. Shinzawa K, Tsujimoto Y. PLA2 activity is required for nuclear shrinkage in caspase-independent cell death. <i>J Cell Biol.</i> 163(6): 1219-30, 2003. 17. Shimizu S, Kanaseki T, Mizushima N, <u>Mizuta T</u>, Arakawa-Kobayashi S, Thompson CB, Tsujimoto Y. Role of Bcl-2 family proteins in a non-apoptotic programmed cell death dependent on autophagy genes. <i>Nat Cell Biol.</i> 6(12): 1221-8, 2004. 18. <u>Nakagawa T</u>, Shimizu S, Watanabe T, Yamaguchi O, Otsu K, Yamagata H, Inohara H, Kubo T, Tsujimoto Y. Cyclophilin D-dependent mitochondrial permeability transition regulates somenecrotic but not apoptotic cell death. <i>Nature.</i> 434(7033): 652-8, 2005. 19. <u>Mizuta T</u>, Shimizu S, Matsuoka Y, <u>Nakagawa T</u>, Tsujimoto Y. A Bax/Bak-independent mechanism of cytochrome c release. <i>J Biol Chem.</i> 282(22): 16623-30, 2007. 20. Shinzawa, K., Sumi, H., Ikawa, M., Matsuoka, Y., Okabe, M., Sakoda, S. and Tsujimoto, Y. Neuroaxonal dystrophy caused by group VIA phospholipase A2 deficiency in mice: a model of human neurodegenerative disease. <i>J. Neurosci.</i> 28: 2212-2220, 2008. 21. Mizuno S, Matsumoto K, Li MY, Nakamura T. HGF reduces advancing lung fibrosis in mice: a potential role for MMP-dependent myofibroblast apoptosis. <i>FASEB J.</i> 19(6): 580-2, 2005. 22. Fukuta K, Matsumoto K, Nakamura T. Multiple biological responses are induced by glycosylation-deficient hepatocyte growth factor. <i>Biochem J.</i> 388(Pt 2): 555-62, 2005. 23. Matsumoto K, Nakamura T. Hepatocyte growth factor and the Met system as a mediator of tumor-stromal interactions. <i>Int J Cancer.</i> 119(3): 477-83, 2006. 24. Machide M, Hashigasako A, Matsumoto K, Nakamura T. Contact inhibition of hepatocyte growth regulated by functional association of the c-Met/hepatocyte growth factor receptor and LAR protein-tyrosine phosphatase. <i>J Biol Chem.</i> 281(13): 8765-72, 2006. 25. <u>Ohya W</u>, Funakoshi H, Kurosawa T, Nakamura T. Hepatocyte growth factor (HGF) promotes oligodendrocyte progenitor cell proliferation and inhibits its differentiation during postnatal development in the rat. <i>Brain Res.</i> 1147: 51-65, 2007. 26. <u>Jinushi M</u>, Takehara T, Tatsumi T, Kanto T, Groh V, Spies T, Kimura R, <u>Miyagi T</u>, Mochizuki K, Sasaki Y, Hayashi N. Expression and role of MICA and MICB in human hepatocellular carcinomas and their regulation by retinoic acid. <i>Int J Cancer.</i> 104(3): 354-61, 2003. 			

27. Jinushi M, Takehara T, Tatsumi T, Kanto T, Miyagi T, Suzuki T, Kanazawa Y, Hiramatsu N, Hayashi N. Negative regulation of NK cell activities by inhibitory receptor CD94/NKG2A leads to altered NK cell-induced modulation of dendritic cell functions in chronic hepatitis C virus infection. *J Immunol.* 173(10): 6072-81, 2004.
28. Jinushi M, Takehara T, Tatsumi T, Hiramatsu N, Sakamori R, Yamaguchi S, Hayashi N. Impairment of natural killer cell and dendritic cell functions by the soluble form of MHC class I-related chain A in advanced human hepatocellular carcinomas. *J Hepatol.* 43(6): 1013-20, 2005.
29. Takehara T, Hayashi N. Natural killer cells in hepatitis C virus infection: from innate immunity to adaptive immunity. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 3(10 Suppl 2): S78-81, 2005.
30. Jinushi M, Takehara T, Tatsumi T, Yamaguchi S, Sakamori R, Hiramatsu N, Kanto T, Ohkawa K, Hayashi N. Natural killer cell and hepatic cell interaction via NKG2A leads to dendritic cell-mediated induction of CD4 CD25 T cells with PD-1-dependent regulatory activities. *Immunology.* 120(1): 73-82, 2007.
31. Inoue N, Ikawa M, Isotani A, Okabe M. The immunoglobulin superfamily protein Izumo is required for sperm to fuse with eggs. *Nature.* 434(7030): 234-8, 2005.
32. Isotani A, Nakanishi T, Kobayashi S, Lee J, Chuma S, Nakatsuji N, Ishino F, Okabe M. Genomic imprinting of XX spermatogonia and XX oocytes recovered from XX<->XY chimeric testes. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 102(11): 4039-44, 2005.
33. Kobayashi S, Isotani A, Mise N, Yamamoto M, Fujihara Y, Kaseda K, Nakanishi T, Ikawa M, Hamada H, Abe K, Okabe M. Comparison of gene expression in male and female mouse blastocysts revealed imprinting of the X-linked gene, RhoX5/Pem, at preimplantation stages. *Curr Biol.* 16(2): 166-72, 2006.
34. Yamaguchi R, Yamagata K, Ikawa M, Moss SB, Okabe M. Aberrant distribution of ADAM3 in sperm from both angiotensin-converting enzyme (Ace)- and calmgien (Clgn)-deficient mice. *Biol Reprod.* 75(5): 760-6, 2006.
35. Okada Y, Ueshin Y, Isotani A, Saito-Fujita T, Nakashima H, Kimura K, Mizoguchi A, Oh-Hora M, Mori Y, Ogata M, Oshima RG, Okabe M, Ikawa M. Complementation of placental defects and embryonic lethality by trophoblast-specific lentiviral gene transfer. *Nat Biotechnol.* 25(2): 233-7, 2007.
36. Tajiri M, Yoshida S, Wada Y. Differential analysis of site-specific glycans on plasma and cellular fibronectins: application of a hydrophilic affinity method for glycopeptides enrichment. *Glycobiology.* 15(12): 1332-40, 2005.
37. Yoshida S, Wada Y. Transfer of maternal cholesterol to embryo and fetus in pregnant mice. *J Lipid Res.* 46(10):2168-74, 2005.
38. Wada Y, Azadi P, Costello 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, Novotny MV, Packer NH, Perreault H, Peter-Katalinic J, Pohlentz G, Reinhold VN, Rudd PM, Suzuki A, Taniguchi N. Comparison of the methods for profiling glycoprotein glycans--HUPO Human Disease Glycomics/Proteome Initiative multi-institutional study. *Glycobiology.* 17(4):411-22, 2007.
39. Wada Y, Yanagishita T, Masuda H. Ordered porous alumina geometries and surface metals for surface-assisted laser desorption/ionization of biomolecules: possible mechanistic implications of metal surface melting. *Anal Chem.* 79(23):9122-7, 2007.
40. Tajiri M, Ohyama C, Wada Y. Oligosaccharide profiles of the prostate specific antigen in free and complexed forms from the prostate cancer patient serum and in seminal plasma: a glycopeptide approach. *Glycobiology.* 18(1):2-8, 2008.
41. Noda K, Miyoshi E, Gu J, Gao CX, Nakahara S, Kitada T, Honke K, Suzuki K, Yoshihara H, Yoshikawa K, Kawano K, Tonetti M, Kasahara A, Hori M, Hayashi N, Taniguchi N. Relationship between elevated FX expression and increased production of GDP-L-fucose, a common donor substrate for fucosylation in human hepatocellular carcinoma and hepatoma cell lines. *Cancer Res.* 63(19): 6282-9, 2003.
42. Capurro M, Wanless IR, Sherman M, Deboer G, Shi W, Miyoshi E, Filmus J. Glypican-3: a novel serum and histochemical marker for hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology.* 125(1): 89-97, 2003.
43. Okuyama N, Ide Y, Nakano M, Nakagawa T, Yamanaka K, Moriwaki K, Murata K, Ohgashi H, Yokoyama S, Eguchi H, Ishikawa O, Ito T, Kato M, Kasahara A, Kawano S, Gu J, Taniguchi N, Miyoshi E. Fucosylated haptoglobin is a novel marker for pancreatic cancer: a detailed analysis of the oligosaccharide structure and a possible mechanism for fucosylation. *Int J Cancer.* 118(11): 2803-8, 2006.
44. Nakagawa T, Uozumi N, Nakano M, Mizuno-Horikawa Y, Okuyama N, Taguchi T, Gu J, Kondo A, Taniguchi N, Miyoshi E. Fucosylation of N-glycans regulates the secretion of hepatic glycoproteins into bile ducts. *J Biol Chem.* 281(40): 29797-806, 2006.
45. Nakahara S, Saito T, Kondo N, Moriwaki K, Noda K, Ihara S, Takahashi M, Ide Y, Gu J, Inohara H, Katayama T, Tohyama M, Kubo T, Taniguchi N, Miyoshi E. A secreted type of beta1,6 N-acetylglucosaminyltransferase V (GnT-V), a novel angiogenesis inducer, is regulated by gamma-secretase. *FASEB J.* 20(14): 2451-9, 2006.
46. Tomii M, Isaka S, Miyoshi E, Taniguchi N, Kimura T, Ogita K, Tsutsui T, Shimoya K, Nakagawa T, Kondo A, Koyama M, Murata Y. Elevated expression of N-acetylglucosaminyltransferase V in first trimester human placenta. *Biochem Biophys Res Commun.* 330(3): 999-1004, 2005.
47. Li W, Nakagawa T, Koyama N, Wang X, Jin J, Mizuno-Horikawa Y, Gu J, Miyoshi E, Kato I, Honke K, Taniguchi N, Kondo A. Down-regulation of trypsinogen expression is associated with growth retardation in alpha1,6-fucosyltransferase-deficient mice: attenuation of proteinase-activated receptor 2 activity. *Glycobiology.* 16(10): 1007-19, 2006.
48. Zhao Y, Nakagawa T, Itoh S, Inamori K, Isaji T, Kariya Y, Kondo A, Miyoshi E, Miyazaki K, Kawasaki N, Taniguchi N, Gu J. N-acetylglucosaminyltransferase III antagonizes the effect of N-acetylglucosaminyltransferase V on alpha3beta1 integrin-mediated cell migration. *J Biol Chem.* 281(43): 32122-30, 2006.
49. Kondo A, Li W, Nakagawa T, Nakano M, Koyama N, Wang X, Gu J, Miyoshi E, Taniguchi N. From glycomics to functional glycomics of sugar chains: Identification of target proteins with functional changes using gene targeting mice and knock down cells of FUT8 as examples. *Biochim Biophys Acta.* 1764(12): 1881-9, 2006.
50. Ito Y, Akinaga A, Yamanaka K, Nakagawa T, Kondo A, Dickson RB, Lin CY, Miyauchi A, Taniguchi N, Miyoshi E. Co-expression of matriptase and N-acetylglucosaminyltransferase V in thyroid cancer tissues--its possible role in prolonged stability in vivo by aberrant glycosylation. *Glycobiology.* 16(5): 368-74, 2006.
51. Miyagawa S, Kubo T, Matsunami K, Kusama T, Beppu K, Nozaki H, Moritan T, Ahn C, Kim JY, Fukuta D, Shirakura R. Delta-short consensus repeat 4-decay accelerating factor (DAF: CD55) inhibits complement-mediated cytolysis but not NK cell-mediated cytolysis. *J Immunol.* 173(6): 3945-52, 2004.
52. Takahagi Y, Fujimura T, Miyagawa S, Nagashima H, Shigehisa T, Shirakura R, Murakami H. Production of alpha 1,3-galactosyltransferase gene knockout pigs expressing both human decay-accelerating factor and N-acetylglucosaminyltransferase III. *Mol Reprod Dev.* 71(3): 331-8, 2005.
53. Komoda H, Miyagawa S, Omori T, Takahagi Y, Murakami H, Shigehisa T, Ito T, Matsuda H, Shirakura R. Survival of adult islet grafts from transgenic pigs with N-acetylglucosaminyltransferase-III (GnT-III) in cynomolgus monkeys. *Xenotransplantation.* 2005 May;12(3):209-16.
54. Miyagawa S, Nakatsu S, Hazama K, Nakagawa T, Kondo A, Matsunami K, Yamamoto A, Yamada J, Miyazawa T, Shirakura R. A novel strategy for preventing PERV transmission to human cells by remodeling the viral envelope glycoprotein. *Xenotransplantation.* 13(3): 258-63, 2006.
55. Matsunami K, Miyagawa S, Nakagawa K, Otsuka H, Shirakura R. Molecular cloning of pig GnT-I and I.2: an application to xenotransplantation. *Biochem Biophys Res Commun.* 343(3): 677-83, 2006.

1. ②国際会議等の開催状況【公表】

(事業実施期間中に開催した主な国際会議等の開催時期・場所、会議等の名称、参加人数(うち外国人参加者数)、主な招待講演者(3名程度))

1. 1st HGPI Meeting Osaka, Japan

2004年8月23日～24日、千里ライフサイエンスセンター(大阪)、160名(8名)、Koichi Tanaka, Hudson Freeze、Anne Dell

2. Joint Meeting of the Society for Glycobiology and the Japanese Society of Carbohydrate Research

2004年11月17日～20日、The Hilton Hawaiian Village Beach Resort & Spa(Honolulu, U.S.A.)、750名(350名)、Pamela Stanley、Joe Esko、Minoru Fukuda

3. The 28th A-IMBN (Asia-Pacific International Molecular Biology Network)・AMBO (Asian Molecular Biology Organization) International Training Course“ Innovative Strategy for Post-Genomic Research”

2005年5月31日～6月7日、大阪大学大学院医学系研究科(大阪)、45名(12名)、Keiichi Arai、Fumio Hanaoka、Kunihiko Suzuki

4. 2nd HGPI Meeting, European-Japanese Glycomics Workshop

2005年9月3日～4日、イタリア(フローレンス)、45名(14名)、Willi von der Lieth、Hisashi Narimatsu、Martin Frank

5. Osaka University Graduate School of Medicine The 21st Century Center of Excellence (COE)

Program International Symposium“ Integrated Functional Analyses of Disease-Associated Sugar Chains”

2006年3月24日～25日、リーガロイヤルNCB(大阪)、250名(20名)、Catherine Costello、Michael Pierce、James Paulson

6. The 20th International Congress of Biochemistry and Molecular Biology (20th IUBMB) and 11th FAOBMB Congress

2006年6月18日～23日、国立京都国際会館・京都宝ヶ池プリンスホテル(京都)、9000名(2500名)、Toshisuke Kawasaki、Senitiroh Hakomori、Gerard Hart

7. Frontiers in Glycomics: Bioinformatics and Biomarkers in Disease

2006年9月11日～13日、National Institutes of Health (MD, U.S.A.)、250名(230名)、James Paulson、Ajit Varki、Nicki Packer

8. Osaka University Forum in San Diego “Frontier of Biomedical Research and Beyond”

2006年12月4日～5日、Hyatt Regency La Jolla(San Diego, U.S.A.)、240名(214名)、James Paulson、Jamy Marth、Minoru Fukuda

9. The 27th Sapporo Cancer Seminar (SCS) International Symposium

2007年7月11日～13日、北海道大学学術交流会館、134人(14名)、James Paulson、James Dennis、Senitiro Hakomori

10. 5th HGPI Meeting

2007年9月7日、Radisson SAS Senator Hotel (Lübeck, Germany)、50名(30名)、Rita Schnarr、Rudolf Geyer、Kazuaki Kakehi

2. 教育活動実績【公表】

博士課程等若手研究者の人材育成プログラムなど特色ある教育取組等についての、各取組の対象（選抜するものであればその方法を含む）、実施時期、具体的内容

1.若手勉強会

本拠点では、独立した研究室を持つ2名の特任准教授に加えて、約10名の特任助手(助教)および特任研究員を雇用した。彼らを中心にして、博士課程の学生も含め、年3回の若手勉強会を企画し、若手研究者のための情報交換や交流のために幹事を持ち回りで担当し、年3回の勉強会を行った。毎回50～100名の参加があった。また、国際学会に合わせて、第10回の若手勉強会を国際シンポジウム札幌がんセミナーと共同でおこなった。本学は、学生が6ヶ月にわたり基礎医学の教室で研究に従事する基礎配属制度、学士入学制度、また医学修士課程、連携大学院制度をそれぞれ、すべて我が国で初めて導入し、将来の研究教育に従事する人材養成の努力をしてきた。これらの趣旨は、多彩な経歴を持った多様性のある人材を養成し、将来の研究教育に従事する優れた人材を輩出することにある。基礎配属制度は、若いうちから研究に対する motivation を高めることに貢献し、ことに、卒業生のほぼ半分が臨床研修後にも博士課程に進学していることは、基礎配属での若いうちに経験した研究体験が引き金になっていることを如実にあらわしている。また、医学修士課程の卒業生は、過去10年をみても470名の修了生のうち227名(およそ50%)が大阪大学医学系研究科博士課程に進学しており、他大学の研究科への進学者数を加えると55%に達している。事実、既に医学修士課程、学士入学卒業生から多くの逸材が輩出している。このような基礎配属の学生、修士課程の学生および博士課程にも若手勉強会の参加を積極的によびかけた。

2. システム糖鎖科学セミナー

本セミナーは、大阪大学医学部、理学部、微生物病研究所、工学部、歯学部等)においてさまざまな糖鎖研究に関わる研究者を中心に行われ、合成化学、分析化学から、細胞生物学、医学にいたる幅広いテーマをカバーし、とくに大学院生を対象に講義形式でおこなった。また糖鎖研究においてめざましい活躍をみせている海外研究者の来日にあわせて、最先端の研究の紹介もしてもらった。糖鎖という共通のキーワードを持ちながら多彩なバックグラウンドの人たちとの交流ができ、今後のさまざまな交流の場となった。このセミナーは医学部と理学部のキャンパスで交互に行われ、毎回参加者が100名を越す盛況であった。このような機会を継続させることにより、将来的にはシステム糖鎖生物学などのような融合研究の推進に役立つと思われる。

3. 本拠点とドイツ、アジア・オセアニアの若手研究者への交流とトレーニングカリキュラム

本拠点博士課程学生と、ドイツの若手研究者とで若手合同シンポジウムをドイツで、また糖鎖のバイオインフォマティクスのトレーニングコースをドイツで、アジア・オセアニアの若手研究者に研究と教育の門戸を開く Bioinformatics Training course、AIMBN-AMBO training course(2001年に本拠点リーダーが主催)を大阪で定期的に企画して、糖鎖・タンパク質の基礎的研究方法を指導した。

4. 質量分析法技術セミナー

大阪大学医学系研究科附属共同研究実習センターにて、2ヶ月に一度、質量分析法技術の講習会を開催した。さらに年に一度、Brukerのアプリケーションエンジニアによる、質量分析における最新技術の講習を行った。共同研究実習センターのMALDI-TOF MSの使用頻度は高く、2004年～2007年に110人ももの研究者が、疾患に関するタンパク質、ペプチド、糖鎖などの分析のために使用した。

21世紀COEプログラム委員会における事後評価結果

(総括評価)

設定された目的は十分達成された

(コメント)

糖鎖科学研究の拠点としての役割は、本事業開始以来、研究面や教育面ともに、一層、充実したものになりつつあり、国際的にも成果は高く評価されており、今後の一層の発展を期待する。

人材育成面については、本拠点から多数の大学研究スタッフを輩出し、国内外で活躍しており、博士取得者も多く、若手を対象としたセミナー、技術講習など、手厚い配慮がなされていることも高く評価できる。

研究活動面については、本拠点事業推進担当者による質的・量的にも極めて優れた研究成果が得られており、活発な研究活動を裏付けるものである。特に、本拠点の中核である糖鎖科学では、Functional Glycomicsの新概念を提唱し、糖鎖診療学（診断・治療）を目指す基盤整備が行われ、新しい展開が期待できる。また、糖鎖解析法の国際標準化に画期的な成果をもたらしたことは、情報発信として特筆できる。

補助事業終了後の持続的展開については、本事業で得られた成果を基盤として、オルガネラのネットワークの立場から感染、糖鎖を有機的に連携させた国際的な研究教育拠点形成を目指す新たな展開が計画されているが、研究対象に膜の糖脂質（スフィンゴシン、セラミドなど）の機能を取りあげることが望まれる。また、他領域との交流についても望まれる。