

平成22年度 先端研究拠点事業—国際戦略型—
事後評価資料

1. 概要

領域	医歯薬学	分科	基礎医学
		細目	医化学一般
研究交流課題名	(和文) ヒト疾患関連機能グライコミクスイニシアティブ (英文) Human disease-related functional glycomics initiative		
実施期間 (拠点形成時含む)	2005年 4月 1日 ~ 2010年 3月31日 (60か月)		
日本側拠点機関名	国立大学法人大阪大学		
実施組織代表者 所属・職・氏名	総長・鷺田清一		
コーディネーター 所属・職・氏名	産業科学研究所・寄附研究部門教授・谷口直之		
協力機関数	31 機関	参加者数	145 名
交流相手国	アメリカ合衆国		
拠点機関名	The Scripps Research Institute		
コーディネーター 所属・職・氏名	Professor ・ James C. Paulson		
協力機関数	15 機関	参加者数	31 名
マッチングファンド (出資機関名)	NIH/NIGMS, The Consortium for Functional Glycomics		
交流相手国	ドイツ		
拠点機関名	German Cancer Research Center		
コーディネーター 所属・職・氏名	Professor ・ Wilhelm von derLieth (Dr. Martin Frank)		
協力機関数	9 機関	参加者数	11 名
マッチングファンド (出資機関名)	European Commission EUROCarbDB		

※交流相手国数に応じて記入欄を追加して記入してください。

2. 研究交流目標

移行審査申請時に計画した研究交流目標とその達成度について記載してください。(2頁以内)

○移行審査申請時の研究交流目標（移行審査資料に記載した目標を転載のこと）

特筆すべき拠点形成時における成果として、国内外の数多くの研究者が参画して最適化を行った、N型糖鎖の構造決定法の国際的標準化が挙げられる。糖鎖はその多様性からその分析法が煩雑であり、他分野の研究者がたとえ糖の関連する興味ある事象に直面しても、その構造を決定することが非常に難しい。この糖鎖構造決定法に関する標準プロトコルは、糖鎖構造解析用のサンプルの調製法を含めて糖鎖構造分析の最適化された王道を提示するものであり、糖鎖生物研究者のみならず他分野の研究者にとって意義の大きいものである。昨年度このプロトコルに基づいて、膵臓癌特異的な腫瘍マーカーとしてのハプトグロビンのフコシル化修飾を同定しており、糖鎖医学・糖鎖生物学への展開が多いに期待されている。

この拠点形成時における基礎的成果を踏まえて、国際戦略型として第1には、“糖を基盤とした次世代バイオマーカー”の同定を最重要課題として研究交流を発展させていきたい。この研究交流目標は、日本・米国・ドイツ各国の糖鎖拠点が持つ特長を、先端拠点形成事業で既に確立した3国間のネットワークを存分に活かすことができるように設定されている。米国のコンソーシアムがすでにおこなっている糖鎖結合タンパク質の研究拠点形成、ドイツのグループが専門であるバイオインフォマティクスの協力体制のもとに、我々の強みである機能糖鎖及びバイオマーカーの研究を強力に推進することで、単に相加的ではない相乗的な国際的な関係を有機的に構築していく。また、その有機的なネットワークこそが、個々のハブの求心力を上昇させることにつながると考えている。

第2には、大阪大学を中心とするこれまでの我が国の糖鎖生物学の国際的な優位性を生かし、他分野、すなわちナノテクノロジー、一分子観察技術、バイオインフォマティクスなどの他分野領域との融合を目指したシステム糖鎖医学生物学センターの構築を図り、国際研究拠点としていくことも将来的なビジョンである。

また、大阪大学には、これらの融合領域、すなわち、ナノテクノロジー、一分子観察技術、バイオインフォマティクスなどの領域で国際的な業績を上げている人材も豊富であり、大変な利点である。これらのグループとの融合により、システム糖鎖生物学への発展をめざす。既に、定期的に彼らのグループとの合同のセミナーを行っている。

先端拠点形成のための計画概要

- 1) 標準糖タンパク質をもちいた糖鎖の質量分析法による解析の標準化
- 2) 先天性糖鎖合成異常症の診断治療法の統一化
- 3) 糖鎖のバイオマーカーの検索

共同研究

若手研究人材の養成

- 1) 若手研究者、DCLレベルの人材養成のための相互トレーニングコースの設置とワークショップの開催
- 2) 若手研究者主催のシンポジウムの開催; DCLレベルの参加の援助

国際的学術情報の収集整備

- 1) NIHコンソーシアムとEurodatabaseとの合同コンソーシアム開催
- 2) HUPOによるミュンヘン、NIH、大阪などでのワークショップ開催
- 3) 糖鎖機能データベースの構築

○目標に対する達成度

- 目標は想定以上に達成された。
- 目標は想定どおり達成された。
- 目標はある程度達成された。
- 目標はほとんど達成されなかった。

【理由】

先端拠点形成時における基礎的成果を踏まえて、(1)糖鎖構造決定法(N型、O型糖鎖)の国際的標準化、(2)糖を基盤とした次世代バイオマーカーの同定の二つを具体的な研究交流の最重要課題として推進し、(3)大阪母子保健センターに先天性糖鎖合成異常症(Congenital disorders of glycosylation, CDG)のスクリーニングセンターを開設した。

下記のような進展が得られたことから、目標は想定以上に達成されたと考えている。

糖鎖は、タンパク質のおよそ 60%以上には付加されているが、構造や機能を解析する方法が難解であるため、多くの生命科学の研究者からは避けられてきた嫌いがある。一方、糖鎖研究は我が国が国際的にもフロントランナーであることは自他ともに認めるところであり、研究者層も厚く、将来を担う有能な若手人材もいるが、個別の研究だけでは、この国際的な拠点形成をすることは不可能である。また文部科学省等の重点研究や、科学技術振興機構の CREST 等はあくまで個別研究が主体であり、特に若手人材を海外に派遣するには制約がある。本プログラムでは、研究交流をしながら、国際的な連携のもとに研究成果を上げ、かつ若手人材の育成をする制度は理想的な形態であると考えている。その意味では、本プログラムは米国、ドイツ等の研究者と協力をして予想以上の成果を挙げることができたと考えている。

N型糖鎖構造決定法の国際的標準化

糖鎖構造の決定法は、生命科学の多くの研究者にとっては難解であり、特定の研究者しかできないという難点があった。しかも世界的にもそれぞれの研究者が独自の方法で行い統一性がないため、糖鎖の専門家以外では測定が不可能であり、糖鎖研究が無視される要因でもあった。そのため本プログラムでは、一定の装置と知識を持っていれば測定可能な標準的な方法の確立を目指した。まず本糖鎖構造の決定法につき、日米独のコーディネーターを中心に、糖タンパク質のN結合型糖鎖の構造解析のためのパイロット研究を行った。すなわち、ヒト血清 IgG、血清トランスフェリンを分離精製し、それを配布し、各々の技術、特に質量分析法やキャピラリー高速液体クロマトグラフィーなどによって解析を行い、国際的な標準化を図った。成果は糖鎖生物学の国際雑誌に掲載された。本法が優れた方法であることは、その後米国の製薬企業などのコンソーシアムが同様な方法研究を行い、ほぼ同一の結果を得たことを公表していることから明らかである。既にこの方法を使って多くの論文が掲載されている。

O型糖鎖構造決定法の国際的標準化

同様に本糖鎖構造の決定法につき、日米独のコーディネーターを中心に、糖タンパク質のO結合型糖鎖の構造解析のためのパイロット研究を行った。すなわち、ヒト血清 IgA は O 型糖鎖構造を持っているところから、この糖鎖をやはり、質量分析法や、キャピラリー高速液体クロマトグラフィー等によって、構造解析を行った。本成果はプロテーム関係の国際一流雑誌に掲載されており、本方法が今後難解な糖鎖を分析する標準法として認知されることと思われる。

(1)に関しては、日本／アメリカ／ドイツの3カ国の糖鎖拠点からの研究者が多数参画することで、2報を一流国際誌に結果を公表した。

N型糖鎖決定法の国際的標準化

Wada, Y et al. Comparison of the methods for profiling glycoprotein glycans--HUPO Human Disease Glycomics/Proteome Initiative multi-institutional study. *Glycobiology* 17, 411-422, 2007.

O型糖鎖決定法の国際的標準化

Wada Y et al. Comparison of Methods for Profiling O-glycosylation: HUPO Human Disease Glycomics/Proteome Initiative Multi-Institutional Study of IgA1. *Mol. Cell Proteomics*, 9(4), 719-727, 2010.

(2)に関しては、NIHと合同で糖鎖を利用したがんのバイオマーカーのシンポジウムをワシントンDCで開催しただけでなく、NIH White Reportも作製した。本白書は、糖鎖を利用した癌のバイオマーカーの探索の重要性を国際的にも喚起させた。米国では、NIGMSがただちにこの重要性を認識して、10年間のグラントを新設し活発に研究を開始している。

米国では、NIHをはじめ各地で、ドイツではケルンをはじめ各地で、また我が国でも伊勢志摩でのシンポジウムをはじめ、その他国際ヒトプロテオーム会議でしばしば、糖鎖を用いた癌のバイオマーカーの重要性を強調した。また既にがんのバイオマーカーのパイロット研究を進めており、本年9月18日から開催されるHUPO(シドニー・オーストラリア)でその成果を公表し、パイロット研究のまとめをいずれ論文として掲載する予定である。

これらの会議やシンポジウムには多くの若手研究者や大学院生が参加し、5-10分間の英語による口頭発表を始め、ポスター発表、関連研究室の訪問などをおこない、多いに若手人材育成に有益であったことを付記する。

(3)に関しては、すでに国内はもとより、国際的に先天性糖鎖異常症の症例が集まっており、その数は700症例で、そのうち6名のCDGを見出した。現在本疾患は33種類を超えており、これまで小児科医や、神経内科医では診断ができなかった症例の確定診断に役立っている。一部の症例は、早期に診断することにより治癒が可能であり、そのうえでもセンターの設立は大きな意義がある。

3. これまでの交流を通じて得られた成果

これまでの交流を通じての成果を「国際学術交流拠点の形成」、「成果の学術的価値」、「若手人材育成への貢献」、「情報集約性」、及び「社会貢献性」の観点から記載してください。(3頁以内)

○国際学術交流拠点の形成

計 5 年間にわたって、アメリカ/ドイツと日本の3カ国の合同セミナーを 11 回国内外で開催し、このセミナーの機会を有効に利用して、糖鎖構造決定法について一流のアメリカ/ドイツの糖鎖生物学研究者と交換し、最終的に論文として公表することができたことは国際学術交流拠点形成に多いに貢献したと考えている。

第 1 回 HGPI 国際会議(HGPI Steering Committee Seminar) 2005.7.31 大阪

第 2 回 HGPI 国際会議 2005.9.3-9.4 フィレンツェ・イタリア

第 3 回 HGPI 国際会議 2005.11.9 ポストン・アメリカ

第 4 回 HGPI 国際会議 2006.9.10-9.13 NIH・アメリカ

第 5 回 HGPI 国際会議 2006.10.29 ロングビーチ・アメリカ

第 6 回 HGPI 国際会議 2007.9.7 リューベック・ドイツ

第 7 回 HGPI 国際会議 2007.10.6 ソウル・大韓民国

第 8 回 HGPI 国際会議 2008.11.13 フォートワース・アメリカ

第 9 回 HGPI 国際会議 2009.3.24-3.27 鳥羽

第 10 回 HGPI 国際会議 2009.11.10 ケルン・ドイツ

第 11 回 HGPI 国際会議 2010.3.3-3.5 アセス・アメリカ

○成果の学術的価値

血清糖タンパク質上の N 型糖鎖/O 型糖鎖をモデルとした糖鎖構造決定法に関するコンセンサスを本交流活動によって得たことが最大の学術的成果である。糖鎖はその多様性から分析法が煩雑であり、他分野の研究者がたとえ糖の関連する興味ある事象に直面しても、その構造を決定することが非常に難しい。その中でも特に O 型糖鎖は分析が困難であることから敬遠されている糖鎖であるが、本学術成果の公表によって糖鎖生物研究者のみならず他分野の研究者にとっても、糖鎖構造解析が DNA/RNA やタンパク質の一次構造解析と同じように日常的な分析手法になることが期待される。

○若手人材育成への貢献

計 5 年間(拠点形成型 2 年-国際戦略型 3 年)にわたって、アメリカ/ドイツと日本の 3 カ国の合同セミナーを 11 回国内外で開催し(上記、「国際学術交流拠点の形成」参照)、その都度、若手研究者(博士課程学生を含む)に英語での成果発表の機会を与え、また海外の著名な糖鎖生物学者と交流をはかることができたことは、国際的な若手人材育成に多大に貢献したと考えている。また平成 19 年度ならびに 20 年度は、若手研究者養成プログラムによって、修士学生も参加した成果発表の機会を与えることができた。

○情報集約性

本プログラムでは、国際的な糖鎖研究の動向、バイオインフォマティクスやケミカルバイオロジーとの融合研究、糖鎖を用いた癌のバイオマーカーの実用化などについて、アメリカ/ドイツのコーディネーターと共同して情報収集につとめた。また我が国の糖鎖コミュニティとの連絡を密にするため、日本糖鎖科学コンソーシアム等と緊密に連絡を取り、情報を集約することができた。

○社会貢献性

本プログラムでは、糖鎖構造解析の国際的な標準法(N型、O型ともに)を確立し(上記”成果の学術的価値”を参照)、国際的に大きなインパクトを与えた。事実、公表論文は既に多くの研究者によって引用されている。また、実際にアメリカの企業が我々の方法と同じようなパイロット研究を行い、同じ結果を発表したことは、この成果が国際的にも、また実用化を希望する企業にも受け入れられたことを意味する。将来バイオ医薬品のほとんどが糖タンパク質に移行することが確実であり(例えば抗体医療など)、これらの糖タンパク質製剤の品質管理に大変重要な技術開発をおこなったことになり、社会貢献性は大変高い。

がんのバイオマーカーのうち、65%の膵臓癌の診断に有効と考えられるフコシル化ハプトグロビンは、実用化に近い。膵臓癌は現在最も死亡率の高い癌であり、早期診断は不可能で、また多くの場合は診断された時には転移が見られる等、現在の技術では診断が不可能である。この方法が診断に役立つとするとその恩恵ははかりしれない。

谷口らが提唱して米国 NIH と合同でがんのバイオマーカーのシンポジウムを2度開催し、また白書を作成したことは、国際的にも大きな影響を与えた。残念ながら我が国ではまだその重要性が理解されていたが、米国では既にこの目的に対して10年間の大型研究費が採択され、研究が加速している。

また、先天性の糖鎖異常症のスクリーニングセンターを大阪母子保健センターに開設し、これまで小児科医や神経内科医では診断できなかった多くの症例の確定診断が可能になった。

4. 実施状況

(1) 戦略性

移行審査申請時に記載した拠点機関の将来構想及び全体戦略を踏まえて、拠点機関全体として、どのように戦略的かつ計画的に本事業を実施したかを記載してください。またそれがどのように拠点機関及び日本のプレゼンスを高めるのに役立ったか記載してください。

本プログラムは、糖鎖構造解析の国際的な標準化を確立し、またそれを用いて癌のバイオマーカーの同定を目指した。また大阪大学を中心とした他分野との融合を目指し、システム糖鎖生物学センターの構築を意図した。この目的達成のために、米国、ドイツ等の国際的な組織との連携を行うとともに、1)国際的なパイロット研究を行い、糖鎖構造解析の標準化法の確立をした。また、2)糖鎖のバイオマーカーの重要性を周知させるためにNIHで合同会議を行い、NIH White Paper を作成した。また若手の人材育成のために、特にドイツのグループが優れているバイオインフォマティクスのトレーニング等にも積極的に参加する等、かなり戦略的な運営を行ってきた。センターの設立を目指し、理化学研究所にシステム糖鎖生物学研究グループを立ち上げ、大阪大学と連携しながら研究を継続している。これらの成果により、広く国際的に、糖鎖の重要性を認知させただけでなく、我が国の若手の人材が順調に育っていることもこの成果のひとつといえよう。特に NIH との 2 度の合同会議を始めドイツでの合同会議により、我が国のプレゼンスを高めただけでなく、我が国の大学や研究所で、糖鎖研究の拠点形成が順調に進んでいる。また、日本学術会議等を通じて拠点形成を提案している。

(2) 拠点形成に向けた実施体制

拠点機関及び協力機関においてどのような運営体制をとっていたかについて、国内外の連携体制にも触れながら記載してください。

国内の連携体制:

拠点機関である大阪大学は多くの研究参加者を有しており、本拠点事業計画のイニシアティブを積極的にとってきた。先端拠点事業から数えると過去 5 年間で計 11 回の HGPI 国際会議を企画・実施し、その研究参加者の過半数以上を大阪大学の研究者が占めている。また、国内の協力機関の研究参加者に対しては、積極的に海外渡航費を支援(HGPI 国際会議において本共同研究事業に対する結果発表ならびに意見交換、また本事業に関する発表を行うための学会参加の呼びかけ)する事で、研究交流を実のあるものにすることができたと考えている。

海外との連携体制:

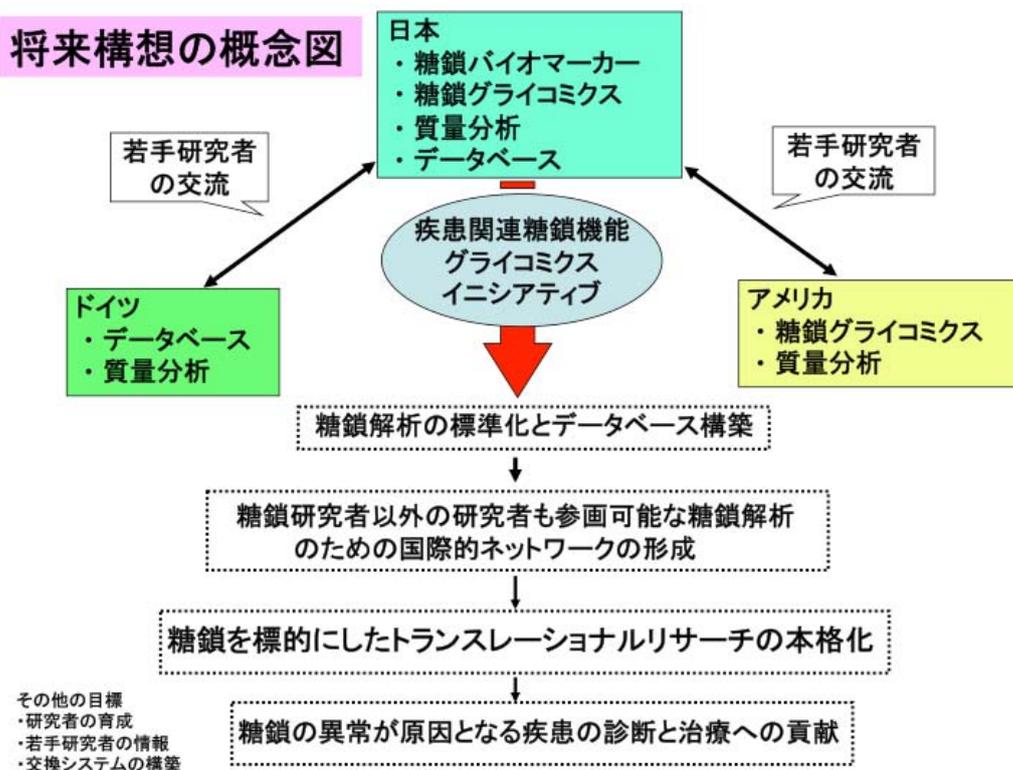
毎年開催される糖鎖生物学に関する国際学会(Glycobiology Meeting: 米国, EuroCarbDB: 欧州)に多くの米国・ドイツの拠点機関/協力機関の研究者が参画することに着目し、効率的に本交流計画を遂行するために、それらの学会の前後に HGPI 国際会議を開催できるように連携をとった。日程の関係によっては HUPO(ex.大韓民国)や International Glycoconjugate Meeting(ex.フィレンツェ)に合わせ、より多くの研究者が参画できるように連携し、開催した。共同研究事業に対しては、HGPI 国際会議を軸にして、定期的にデータの発表・意見交換を行うことで積極的に推進してきた。

5. 今後の展望

今後、当該拠点の研究交流活動を持続的に展開して上での将来展望について記載してください。

本プログラムでは日米独の共同研究等により国際的な糖鎖科学における糖鎖構造解析の標準化をはじめ、癌のバイオマーカーの重要性についてNIH白書 (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18095367>) の作成、また実際にがんのバイオマーカーの実用化等への貢献ができた。これを今後持続して展開していくためには、当然経済的なバックアップが必要である。当初本プログラムの開始時点で計画した他の研究領域を融合するシステム糖鎖生物学センターとしては、理化学研究所基幹研究所に谷口らがシステム糖鎖生物学研究グループを設立し、ケミカルバイオロジー研究領域の中で、連携して、研究を開始している。ドイツマックスプランク研究所もこの領域での交流協定が締結される予定であり、今後日独の交流はさらに進展する。米国とは、昨年開催した米国ジョージア大学のCCRCグループとの共同研究を始め、NIHなどとの継続的な交流を目指している。

また大阪大学、理学研究所、名古屋大学、分子科学研究所、東京大学、京都大学、東北大学などが中心になって、本年日本学術会議が策定した学術の大型施設計画・大規模研究一計画・企画・推進策のありかたとマスタープラン策定について一のなかで、「糖鎖科学の統合的展開を目指す先端的・国際研究拠点の形成」を提案している。本提案は、まさに本プログラムの後継にふさわしいものであり、国内、欧米、アジア諸国との連携も視野にいれた中核拠点としての機能を果たすことを目指している。本年度は採択にいたらなかったが、今後さらに実現に向けて努力する予定である。



6. 活動実績

(1)実施した「共同研究」について概略を記入してください。

1	研究課題・テーマ名	N 型糖鎖決定法の国際的標準化
	実施期間	2005 年–2007 年
	代表者 国名	谷口直之（日本）
	所属機関・職・氏名	
2	研究課題・テーマ名	O 型糖鎖決定法の国際的標準化
	実施期間	2007 年–2010 年
	代表者 国名	谷口直之（日本）
	所属機関・職・氏名	
3	研究課題・テーマ名	ガン細胞の糖鎖構造 profiling
	実施期間	2009 年–
	代表者 国名	谷口直之（日本）
	所属機関・職・氏名	
4	研究課題・テーマ名	
	実施期間	
	代表者 国名	
	所属機関・職・氏名	
5	研究課題・テーマ名	
	実施期間	
	代表者 国名	
	所属機関・職・氏名	
6	研究課題・テーマ名	
	実施期間	
	代表者 国名	
	所属機関・職・氏名	
7	研究課題・テーマ名	
	実施期間	
	代表者 国名	
	所属機関・職・氏名	
8	研究課題・テーマ名	
	実施期間	
	代表者 国名	
	所属機関・職・氏名	

※ 記入欄が足りない場合には、適宜追加してください。

(2)この研究交流課題に関連した主な発表論文等(詳細は別表1により記入してください。)

※ 論文等総数	148 件	内訳	論文	126 件
※のうち、相手国参加研究者との共著	6 件		著書	4 件
※のうち、本事業名が明記されているもの	18 件		総説	18 件
			その他	件

(3)共同セミナーの開催実績について記入してください。(詳細は別表3により記入してください。)

(回)

	平成 17 年度	平成 18 年度	平成 19 年度	平成 20 年度	平成 21 年度
国内開催	1	0	0	1	0
海外開催	2	2	2	1	2
合計	3	2	2	2	2

(4)派遣・受入実績について記入してください。(詳細は別表4-1、4-2により記入してください。)

(名)

	平成 17 年度	平成 18 年度	平成 19 年度	平成 20 年度	平成 21 年度
派遣人数	37	27	43	33	52
受入人数*	1	0	0	1	0

* 本事業経費により受け入れた人数を記入のこと。