

1. 研究領域名：糖鎖によるタンパク質と分子複合体の機能調節

2. 研究期間：平成14年度～平成18年度

3. 領域代表者：古川 鋼一（名古屋大学・大学院医学研究科・教授）

#### 4. 領域代表者からの報告

##### (1) 研究領域の目的及び意義

ゲノムプロジェクトの進展により、蛋白質や核酸中心の研究に加え、糖や脂質の生体の調節因子としての研究が重要になってきた。一方、近年、糖蛋白質、糖脂質、プロテオグリカンなどの複合糖質の糖鎖合成酵素遺伝子の単離が劇的に進展して、これらの分子上の糖鎖機能の解明が可能となった。これまでの実験で、糖鎖が種々の生命現象の根本過程に深く関わっており、生命現象の理解に糖鎖研究が必須であることが示された。また、糖鎖遺伝子の異常に基づく疾患・病態の存在も続々と明らかになっている。しかし、これらの糖鎖遺伝子の変異が疾患や病態をもたらす機構や、各々の酵素が働いて合成される糖タンパク質の具体的な構造・機能調節機構、プロテオグリカンや糖脂質の糖鎖修飾による細胞外基質やラフトなどの分子複合体の調節機構もよく解っていない。本領域では、日本人が国際的に優位性を発揮してきた糖鎖科学の伝統と、近年多大な貢献をして単離してきた糖鎖合成関連遺伝子の研究成果を踏まえつつ、分子生物学、糖鎖工学、構造生物学を統合した新研究パラダイムを構築し、複合糖質糖鎖の分子機能の統合的理解をめざす。具体的には、糖鎖遺伝子とそのノックアウト動物の解析を一つの中心として、種々の糖鎖合成・修飾に関わる新規遺伝子の同定と機能解析、様々な糖鎖構造を認識し作用する糖鎖認識分子（レクチン）の同定と機能及び作用機構、そして相互作用に基づくシグナルの細胞、組織、個体の調節機構の解明を目指すことにより、糖鎖機能の統合的理解と医学・生物学の発展に貢献する。

##### (2) 研究成果の概要

研究成果として、糖鎖生物学研究がかつてなくダイナミックに展開し、糖鎖機能の統合的理解が大きく進むと共に、生物学全般における糖鎖機能の重要性の認識が飛躍的に深まった。具体的には、新規の糖鎖・糖鎖合成遺伝子・関連遺伝子、リガンド遺伝子の同定と機能の解明が大きく進展した。糖鎖遺伝子ノックアウト動物の樹立と解析により、生体内の様々な糖鎖機能が解明された。糖鎖異常、糖鎖遺伝子異常に基づく疾患・病態が数多く同定され、その機序が明らかになった。構造生物学的に支えられて、糖鎖合成機構、糖鎖-リガンドの相互作用機構の解明が飛躍的に進んだ。中でも特徴的な点は、新規O型糖鎖の解析・レクチン研究のドラマティックな展開・神経や免疫をコントロールする硫酸化糖鎖の理解・脂質ラフト(マイクロドメイン)におけるシグナル制御機構の解明・糖鎖合成酵素複合体の発見と機構の解明・糖鎖構造解析の飛躍的前進、等である。これらの成果により、一般生物学における糖鎖の重要性の認識が一層深まると共に、関連領域や領域外の研究者との連携と、融合研究が大きく展開されつつあり、糖鎖科学の格段の広まりを示している。また、種々の糖鎖機能の応用開発研究が開始されている。一方、参加した研究班員はもとより、広範な若手研究者、学生が本領域研究とそのシンポジウム参加やニューズレター等を通じて交流を深め、新しい糖鎖生物学研究の創成の原動力となった。これらの、研究交流と若手育成における班研究の役割は甚大である。

#### 5. 審査部会における所見

##### A（期待どおり研究が進展した）

本研究領域では、分子生物学と糖鎖工学、構造生物学を統合し複合糖鎖糖質の分子機能の統合的理解を目的として、特に糖鎖遺伝子の同定とノックアウトマウスの解析を中心として研究が進められた。その結果、糖鎖遺伝子の単離と機能解析が進み、糖鎖合成・発現系の調節機能の全体的な理解が深まった。具体的には、新規O型糖鎖の異常による筋ジストロフィーの発症、O-グリカンによるヘリコバクター・ピロリ感染の制御、糖鎖によるサイトカインの生理活性制御、コンドロイチン合成酵素の細胞分裂における機能の発見など、糖鎖遺伝子産物の機能に関する広範な知見が得られた。また、GPI アンカー生合成の第一ステップに働く GPI-N-アセチルグルコサミン転移酵素複合体を典型例とする複数の糖鎖合成酵素複合体の同定がされ、その機能解析にも進展が見られた。糖鎖構造解析についても糖鎖結合型 Fbs1 の決定など成果が得られ、当初の期待どおりの研究成果は十分上げられたと評価する。研究成果発表に関しても、質の高い論文発表や新聞報道が積極的に行われ、公開シンポジウムや夏期シンポジウムにより研究者間の連携と若手の育成に取り組んだ。他分野への貢献度の高さは、糖鎖科学コンソーシアムシンポジウムへの他の研究分野からの多く参加者によっても示されており、生物学における糖鎖生物学の重要性の認識が深まった。今後、本研究領域で得られた成果を元に、創薬などの応用がさらに進むことを期待する。