

「糖鎖機能活用技術開発(大量合成等)」
事後評価報告書

平成23年11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23年11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 古川 一夫 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. 評点結果	1-19
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
参考資料2 評価に係る被評価者意見	参考資料 2-1

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ごとに当該技術の外部専門家、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(大量合成等)」の事後評価報告書であり、第28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」(事後評価)研究評価分科会において評価報告書案を策定し、第30回研究評価委員会(平成23年11月24日)に諮り、確定されたものである。

平成23年11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」

事後評価分科会委員名簿

(平成23年7月現在)

	氏名	所属、役職
分科 会長	やまもと けんじ 山本 憲二	石川県立大学 生物資源工学研究所 教授、京都大学名誉教授
分科 会長 代理	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 所長/ 教授 医科学研究所附属病院 アレルギー免疫科 科長
委員	うつみ じゅん 内海 潤	京都大学 大学院薬学研究科 最先端創薬研究センター 特定教授
	うらがみ かつや 浦上 克哉	鳥取大学 大学院医学系研究科 保健学専攻 病態解析学分野 教授
	すがの こうきち 菅野 康吉	栃木県立がんセンター研究所 がん遺伝子研究室/がん予防研究室 技幹
	たき たかお 瀧 孝雄	大塚製薬株式会社 基盤技術研究所 顧問
	ふかせ こういち 深瀬 浩一*	大阪大学 大学院理学研究科 化学専攻 教授

敬称略、五十音順

注*：実施者の一部と同一組織であるが、所属部署が異なるため（実施者：東京大学生産技術研究所）、「NEDO 技術委員・技術評価委員規程(平成23年7月7日改正)」第34条（評価における利害関係者の排除）により、利害関係はないとする。

審議経過

● 第1回 分科会（平成23年7月15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

公開セッション

8. まとめ・講評
9. 今後の予定、その他、閉会

● 第30回研究評価委員会（平成23年11月24日）

評価概要

1. 総論

1) 総合評価

糖鎖機能の解明研究、さらに、糖鎖研究の成果を実用化へと導く上では大量の糖鎖が必要であり、糖鎖の大量合成技術を開発し確立することは糖鎖研究の発展のために極めて重要である。糖鎖の合成は従来より多数の段階を経る化学合成によって行われているが、特定の糖鎖を除いて、その収量は総じて極めて低い。一方、本プロジェクトで開発された細胞による合成法はバイオテクノロジーの面から見ても非常に注目される方法である。5年間でこれだけの多種の糖鎖を合成できる技術を完成させた成果は評価すべきと判断する。また、糖鎖機能分子の利用技術として、病原体並びに毒素除去装置の開発が用途展開として興味深い。初期検討では血中からの食中毒毒素除去について方法論は確立し、特に感染症の救命用に有望で、実用化が期待される。

一方で、ウイルス除去などへの応用については、本研究レベルの生産量では、実用という観点から距離がある。動物培養細胞による生産は、複合的な高次構造を有し高活性の微量糖タンパク質医薬などを生産するのに選ばれた高コスト生産系であり、糖鎖の製造に収率やコストで妥当かどうか再点検することが望ましい。また、化学合成と比較したとき、どちらが安価でさらに医学応用が行いやすいのかという解析が不足している。そして、ウイルス検出技術、病原体・毒素除去装置の開発など得られた成果が臨床研究にはほど遠く、出口イメージが明確とは言い難い。

2) 今後に対する提言

大量合成法が確立された糖鎖について実際に装置などに組み入れて実用化したモデルケースを提示することを薦める。ひとつでもモデルケースができればその後はほぼ同様の手法で多様な糖鎖を実用化へと持っていけることになるので、本研究の成果が分かりやすい形となる。また、化学合成ではできなくて細胞合成でしか合成できない糖鎖の生産合成及びその活用を今後考えるべきである。糖鎖を実用化するためには、安価で大量生産できる合成システムを確立することが必要である。従って、本プロジェクトで行った細胞培養法及び酵素法とのハイブリッド合成のみならず、NEDO プロジェクトで見出された糖鎖生合成遺伝子を用いた方法や、化学合成法、あるいはそれらのハイブリッド法などを総合的に利用して、革新的な糖タンパク質合成技術や糖鎖合成技術を開発し

ていく必要がある

そして、病原毒素の吸着やウイルスの検出という糖鎖のもつ特殊な機能性に着目した展開は魅力的であるので、この分野の実用化成果を加速するとよい。工業的大量生産法は効率性やコストに妥当性があるかどうか再点検し、継続すべきかどうかを再検討するとよい。本プロジェクトで開発された糖鎖プライマー活用技術が、遺伝子組み換え酵母や無細胞系など、大量生産に向く生産系に適用できるかどうかも合わせて再評価すると良い。

2. 各論

1) 事業の位置付け・必要性について

糖鎖機能の解明研究、さらに、糖鎖研究の成果を実用化へと導く上では大量の糖鎖が必要であり、糖鎖の大量合成技術を開発し確立することは糖鎖研究の発展のために極めて重要である。糖鎖研究は欧米諸国に比較し、我が国が先行している分野であり、特に学術面では世界をリードしている。しかしながら、糖鎖の設計と大量合成は未開拓の分野であり、NEDO の関与が必要である。また、本プロジェクトでは糖鎖生産法の開発と毒素型食中毒における毒素吸着療法の開発等が行われ、健康安心イノベーションプログラムの一環としての事業として将来に向けた重要な企画である。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た。

一方で、事業として網羅的な大量生産法の実施妥当性が、コストや選択的生産性などの点から、十分であったとは言えない。また、本プロジェクトの結果を製品に結びつけるためには、産官学を連携して取り組むべきプロジェクトであると考えるが、企業の研究者のスタンスが明確でない。

2) 研究開発マネジメントについて

細胞を用いた大量糖鎖合成の数値目標をクリアするための計画はおおむね妥当である。幅を持たせた合成技術の開発、糖鎖のクラスター効果を利用した技術の開発など、多様な技術開発を実施している。糖鎖製造・精製、機能評価、糖鎖デバイス試作と、一連の実用化プロセスの流れに沿って研究開発とマネジメントが進められていることに基本的な問題はない。

一方で、目標達成のための各グループ間の連携が希薄である。また、糖鎖の合成研究とそれを実際に実用化する研究との間に大きなギャップがあるように感じる。さらに、プロジェクト全体のマネジメントの戦略性が今ひとつ明確でなく、個別技術の開発が前面に出ている感がある。製造法に関しても、各種製造法における優劣と各要素技術の連結妥当性等を比較整理するとよい。医学応用についてもっとウイルス、細菌学の専門家がこのプロジェクトに入るべきで

あった。

3) 研究開発成果について

糖鎖の細胞合成は極めてユニークであり、オリジナリティーのある技術である。大量合成法の成果についてはグラムオーダーに達しているものは少ないが、多種類の糖鎖生産技術については評価できる。また、糖鎖デバイスという新しいコンセプトと予備的なデータが集積された。特に救急医療に必要な細菌毒素吸着装置とウイルスと糖鎖の相互作用の評価システムは、研究の意義と得られる成果の実用化の期待がある。

一方で、研究成果には個別には光るものもあるが、全体としてはやや不満足な印象を受ける。糖鎖の細胞合成法は素晴らしい方法ではある一方、その発展的な開発技術として取り上げられたハムスター法や中空糸法などは、実用的ではあるが、生成量が飛躍的に高まるような方法ではない。もっと量的に飛躍的に高められる良いアイデアを今後とも検討する必要がある。製造法に関しては経済合理性の課題がある。化学合成に比して細胞合成がどの点で優れ、どの点で劣っているかをもう少し明らかにすべきであった。

また、31の特許出願が報告されているが、国際出願は1件に留まっている。基本的な特許は国際出願するべきである。

4) 実用化の見通しについて

構造が複雑なために化学合成が難しい糖鎖の大量合成法を検討し、糖鎖プレイマーを用いることで、糖脂質、O-グリカン糖タンパク質糖鎖の生産を可能にした点は興味深い。実用化については糖鎖の細胞合成法が最も近い技術として挙げることができ、実現すれば波及効果は大きい。

一方で、現在の方法では糖鎖合成の収量が低く工業スケールの生産は不可能であることに加えて、生物製剤としての安全性がクリアできるかどうか不明である。生産法の抜本的な変更も含めて、実用化には更なる検討が必要であろう。遺伝子組み換え法をもっと安価な宿主系に適用するなど低コスト化を目指した取り組みが必要である。また、血中からのウイルス除去や、血漿分画製剤のウイルス除去については、その必要性などの観点から、実用化について医療専門家の意見を含めて検討すべきである。

研究評価委員会におけるコメント

第30回研究評価委員会（平成23年11月24日開催）に諮り、本評価報告書は確定された。研究評価委員会からのコメントは特になし。

研究評価委員会

委員名簿（敬称略、五十音順）

職 位	氏 名	所 属、役 職
委員長	西村 吉雄	学校法人早稲田大学大学院 政治学研究科 (科学技術ジャーナリスト養成プログラム) 客員教授
委員長 代理	吉原 一紘	オミクロンナノテクノロジージャパン株式会社 最高顧問
委員	安宅 龍明	一般社団法人ナノテクノロジービジネス推進協議会 企画運営推進会議 (オリンパス株式会社 未来創造研 究所) 副議長 (コーディネーター)
	五十嵐 哲	工学院大学 応用化学科 教授
	伊東 弘一	学校法人早稲田大学 理工学術院総合研究所 客員教授 (専任)
	稲葉 陽二	日本大学 法学部 教授
	尾形 仁士	三菱電機エンジニアリング株式会社 相談役
	小林 直人	学校法人早稲田大学 研究戦略センター 教授
	佐久間一郎	国立大学法人東京大学大学院 工学系研究科 精密機械工学専攻 教授
	佐藤 了平	大阪大学大学院 マテリアル生産科学専攻 (システムデザイン領域担当) 教授
	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
	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
	宮島 篤	国立大学法人東京大学 分子細胞生物学研究所 教授

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

糖鎖機能の解明研究、さらに、糖鎖研究の成果を実用化へと導く上では大量の糖鎖が必要であり、糖鎖の大量合成技術を開発し確立することは糖鎖研究の発展のために極めて重要である。糖鎖の合成は従来より多数の段階を経る化学合成によって行われているが、特定の糖鎖を除いて、その収量は総じて極めて低い。一方、本プロジェクトで開発された細胞による合成法はバイオテクノロジーの面から見ても非常に注目される方法である。5年間でこれだけの多種の糖鎖を合成できる技術を完成させた成果は評価すべきと判断する。また、糖鎖機能分子の利用技術として、病原体並びに毒素除去装置の開発が用途展開として興味深い。初期検討では血中からの食中毒毒素除去について方法論は確立し、特に感染症の救命用に有望で、実用化が期待される。

一方で、ウイルス除去などへの応用については、本研究レベルの生産量では、実用という観点から距離がある。動物培養細胞による生産は、複合的な高次構造を有し高活性の微量糖タンパク質医薬などを生産するのに選ばれた高コスト生産系であり、糖鎖の製造に収率やコストで妥当かどうか再点検することが望ましい。また、化学合成と比較したとき、どちらが安価でさらに医学応用が行いやすいのかという解析が不足している。そして、ウイルス検出技術、病原体・毒素除去装置の開発など得られた成果が臨床研究にはほど遠く、出口イメージが明確とは言い難い。

〈肯定的意見〉

- 糖鎖の機能を解明する研究においては構造が明らかな糖鎖を充分量に得ることが不可欠である。さらに、糖鎖研究の成果を実用化へと導く上では大量の糖鎖が必要であり、糖鎖の大量合成技術を開発し確立することは糖鎖研究の発展のために極めて重要である。糖鎖の合成は従来より多数の段階を経る化学合成によって行われているが、特定の糖鎖を除いて、その収量は総じて極めて低い。一方、本プロジェクトで開発された細胞による合成法はバイオテクノロジーの面から見ても非常に注目される方法であり、大量合成の可能性が示唆される。実際に一部の糖鎖については大量合成が可能になり、その成果は大きい。さらに、医療分野における糖鎖の有効な活用法をさまざまに試みて、ある程度の成果を挙げている点も評価できるところである。多種多様な糖鎖が合成できることは糖鎖に関わる疾病に対するテーラーメイド医療に将来において役立つ。
- ヒト型糖鎖の生産を細胞合成にて施行する技術を開発したことは評価でき

る。

- 糖鎖機能分子の利用技術として、病原体並びに毒素除去装置の開発が用途展開として興味深い。初期検討では高度に毒素を除去しており、特に感染症の救命用に有望で、実用化が期待される。また糖脂質とウイルス相互作用を利用したウイルス検出システムでも有用性を示唆する結果を得ており、この方面での利用も期待される。
- 糖鎖の大量合成技術の開発は大変重要な事業であり、ある程度の成果が得られているものとする。ウイルス検出技術、病原体・毒素除去装置の開発など、実用化イメージはできている。また、これらの成果による波及効果は期待できる。
- 糖鎖の合成とそれを応用した医用材料の製造技術の開発は重要である。
- 「糖鎖の大量合成技術の開発」は糖鎖機能の活用技術開発にとって重要課題である。有機合成という手段をとらずに細胞の糖鎖合成を応用した点に本研究のユニークさがある。5年間でこれだけの多種の糖鎖を合成できる技術を完成させた成果は評価すべきと判断する。

しかし大量合成という点では細胞を用いる方法は、おのずから限界がある。本研究の課題は「多種の糖鎖合成システムの確立」という成果として位置づけるほうが良い。

- 我国の糖鎖研究は、糖鎖生物学、糖鎖化学の両分野において世界をリードしており、先行する NEDO プロジェクトにおいても、糖鎖合成関連遺伝子ライブラリーの構築、糖鎖構造統合解析システムなどの基盤技術を確立してきた。これらの基盤技術を背景に、本プロジェクトは、糖鎖関連の科学技術分野における我国の優位性をさらに高めたものとして評価される。

糖鎖研究は、国際的にみても欧米のみならず中国、韓国、台湾などアジアにおいても研究の重要性が認識され競争が激化しつつある。その中で本プロジェクトは、我国の優位性を産業利用に役立つ形に結実させたものである。例えば、糖鎖プライマーと細胞の組み合わせにより、糖脂質由来糖鎖、O-結合型糖タンパク質糖鎖、細胞を使って糖鎖を生産するという目標は十分達成された。また血中からの食中毒毒素除去についても、方法論は確立するなど健康安心イノベーションに貢献した。

〈問題点・改善すべき点〉

- 大量合成によって得られる糖鎖を実用化するさまざまな努力がなされているが、その用途開発は限られており、従来よりの糖鎖の実用化研究の域を出ていない。本プロジェクトが健康安心イノベーションプログラムとしての目標を達成しなければならないことを考えると予防医学の面も考える必要が

あり、より多様な糖鎖の利用法が考えられる。病原体・毒素の除去のみならず、有用な腸内細菌と糖鎖との相互作用や接着などについても考える必要がある。

- 化学合成と比較したとき、どちらが安価でさらに医学応用が行いやすいのかという解析が不足している。さらにウイルス除去装置について、ウイルスは細胞内感染病原体なので、除去されたとしてもフリーのウイルスのみであるため、医学応用という点では利用価値はない。
- 糖鎖の大量合成法に動物培養細胞系の利用を試みているが、コスト的には工業化は難しいのではないかと危惧する。動物培養細胞による生産は、複合的な高次構造を有し高活性の微量糖タンパク質医薬などを生産するのに選ばれた高コスト生産系であり、糖鎖の製造に収率やコストで妥当かどうか再点検することが望ましい。

テーマの設定が、先に各種糖鎖の生産ありきの印象があり、高機能糖鎖の設計と選択的生産という出口からの研究開発戦略が明確でない。

- 事業の大切さに比較して、予算配分が少ないように感じる。臨床応用まで至るような成果が得られておらず、実用化に向けた成果が充分でないと考えられる。予算および研究体制が十分に整備されていたかが問題である。ウイルス検出技術、病原体・毒素除去装置の開発など得られた成果が臨床研究にはほど遠く、出口イメージが明確とはいえない。
- 本研究の糖鎖合成に関する技術の達成度は、工業的実用化とはあまりにもかけ離れた低レベルのものであることに驚いた。化学合成できないので培養細胞で合成すると述べているが、余りにも収量が低く、しかも内容を見ると化学合成でも合成可能な比較的単純な構造の糖鎖が多くを占めている。安全性の面からも医療材料としての実用化は困難ではないか？
- ウイルス除去などへの応用については、本研究レベルの生産量では、実用という観点から距離がある。抗体産生などでも細胞を用いた大量生産技術が抗体治療を可能にした。本技術を実用に供するためには、これに見習って糖鎖を大量に合成させるための細胞の培養条件などを検討すべきと思われる。
- プロジェクト推進に当たって、二つのチーム間で、より適切な研究連携や協調が成されていたならば、さらに多くの有用な成果が生み出されたのではないかとと思われる。

〈その他の意見〉

- ・ 企業関係の実施者の本研究に対する熱意が伝わってこない。
- ・ 本研究で得られた糖鎖をプレカーサーとしてさらに複雑な糖鎖を合成するシステムを組むことも検討されるべきである。これを繰り返すことによって

新たな糖鎖合成システムが出来る可能性がある。

- 本プロジェクトにおいて糖鎖研究の実用化に道が拓かれた。新産業創出のために、国際的な優位性のある糖鎖研究分野において後継プロジェクトを立ち上げることが望ましい。

2) 今後に対する提言

大量合成法が確立された糖鎖について実際に装置などに組み入れて実用化したモデルケースを提示することを薦める。ひとつでもモデルケースができればその後はほぼ同様の手法で多様な糖鎖を実用化へと持っていけることになるので、本研究の成果が分かりやすい形となる。また、化学合成ではできなくて細胞合成でしか合成できない糖鎖の生産合成及びその活用を今後考えるべきである。糖鎖を実用化するためには、安価で大量生産できる合成システムを確立することが必要である。従って、本プロジェクトで行った細胞培養法及び酵素法とのハイブリッド合成のみならず、NEDO プロジェクトで見出された糖鎖生合成遺伝子を用いた方法や、化学合成法、あるいはそれらのハイブリッド法などを総合的に利用して、革新的な糖タンパク質合成技術や糖鎖合成技術を開発していく必要がある

そして、病原毒素の吸着やウイルスの検出という糖鎖のもつ特殊な機能性に着目した展開は魅力的であるので、この分野の実用化成果を加速するとよい。工業的大量生産法は効率性やコストに妥当性があるかどうか再点検し、継続すべきかどうかを再検討するとよい。本プロジェクトで開発された糖鎖プライマー活用技術が、遺伝子組み換え酵母や無細胞系など、大量生産に向く生産系に適用できるかどうか合わせて再評価すると良い。

〈今後に対する提言〉

- 大量合成法が確立された糖鎖について実際に装置などに組み入れて実用化したモデルケースを提示することを薦める。ひとつでもモデルケースができればその後はほぼ同様の手法で多様な糖鎖を実用化へと持っていけることになるので、本研究の成果が分かりやすい形となる。特許取得などの手続きを迅速に済ませて、研究の成果を目に見える具体的な形に示すことが肝要である。
- 化学合成ではできなくて細胞合成でしか合成できない糖鎖の生産合成及びその活用を今後考えるべきである。
- 病原毒素の吸着やウイルスの検出という糖鎖のもつ特殊な機能性に着目した展開は魅力的であるので、この分野の実用化成果を加速するとよい。工業的大量生産法は効率性やコストに妥当性があるかどうか再点検し、継続すべきかどうかを再検討するとよい。本プロジェクトで開発された糖鎖プライマー活用技術が、遺伝子組み換え酵母や無細胞系など、大量生産に向く生産系に適用できるかどうか合わせて再評価するとよい。
- 大変重要な研究テーマであり、予算配分や研究体制をしっかりと整備して、臨床研究に早急に結び付けられるようにすべきと考える。
- 医薬品医療機器総合機構（PMDA）に細胞・組織加工製品に関する医薬品戦

略相談というのがあります。本当に実用化（薬事承認）するつもりがあるのならば、相談に行くべきである。

- 本技術は多種の糖鎖ライブラリーを作成するために有用と思われる。本研究の成果を生かすためには、これらの細胞株と、精製した糖鎖のライブラリーを科学的データ（分析データ）と共に保存し、糖鎖研究に興味を持つ研究者に提供するシステムを検討すべきである。また、これまで糖鎖研究者が保存してきた糖鎖化合物（糖脂質、糖ペプチド、オリゴ糖鎖など）を集積して糖鎖バンクを設立することは極めて重要な今後のプロジェクトと考える。糖鎖バンクの設立プロジェクトを提案したい。
- 糖鎖機能の重要性と糖鎖研究における我国の優位性を考慮すると、引き続き本分野に対する継続的な財政的支援が強く望まれる。

糖タンパク質製剤や抗体医薬等は糖鎖関連医薬として、すでに重要な医薬品となっているが、それらの糖鎖機能は未だに未解明な部分も多く、生産の際の糖鎖構造の制御技術も未熟である。糖鎖機能の解明に伴って、これまでにない糖鎖医薬も開発できる可能性も大きい。本プロジェクトでは糖鎖生産の一手法として生細胞を利用した手法が確立された。そこで、細胞培養法のみならず、NEDO プロジェクトで見出された糖鎖生合成遺伝子を用いた方法や、化学合成法、あるいはそれらのハイブリッド法などを総合的に利用して、革新的な糖タンパク質合成技術や糖鎖合成技術を開発していく必要がある。

我国がライフノベーション分野で世界をリードし、新産業創出に結びつけていくためには、ヒトを対象にした臨床研究を強力に推進する必要がある。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。倫理審査を始め様々な手続きが重要であることはいままでもないが、そのスピードアップを図ることが国際競争力を高めるためには必須である。

〈その他の意見〉

- 基本的に現在の方法ではあまりにも収量が低く、実用化のハードルは高いと考えられる。ブレークスルーになるような技術革新がなければ、現在の研究戦略を継続することは無意味と思われる。
- 糖鎖を実用化するためには、安価で大量生産できる合成システムを確立することが必要である。今後のプロジェクトとしては容易に糖鎖合成が出来る化学的技術（プロセス工学）の展開が必須である。

1. 2 各論

1) 事業の位置付け・必要性について

糖鎖機能の解明研究、さらに、糖鎖研究の成果を実用化へと導く上では大量の糖鎖が必要であり、糖鎖の大量合成技術を開発し確立することは糖鎖研究の発展のために極めて重要である。糖鎖研究は欧米諸国に比較し、我が国が先行している分野であり、特に学術面では世界をリードしている。しかしながら、糖鎖の設計と大量合成は未開拓の分野であり、NEDO の関与が必要である。また、本プロジェクトでは糖鎖生産法の開発と毒素型食中毒における毒素吸着療法の開発等が行われ、健康安心イノベーションプログラムの一環としての事業として将来に向けた重要な企画である。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た。

一方で、事業として網羅的な大量生産法の実施妥当性が、コストや選択的生産性などの点から、十分であったとは言えない。また、本プロジェクトの結果を製品に結びつけるためには、産官学を連携して取り組むべきプロジェクトであると考えているが、企業の研究者のスタンスが明確でない。

〈肯定的意見〉

- 構造が明確で、かつ多量に取得が可能であることは糖鎖研究において材料としての糖鎖に求められる重要なことである。生体内ではわずかしかな存在しない糖鎖を大量に合成しようとする目的は恐らく国際的に高い研究レベルを持つ日本の糖鎖研究のみが求める目的であると考えている。糖鎖がさまざまな疾病の発症などに関わっていることを考えればその視点は重要であり、その研究目的は高い公共性を有している。さらに、糖鎖研究における我が国の国際的な優位性から考えると、できる限りオールジャパンとして取り組まなければならない必要性があり、本プロジェクトを NEDO 事業として、産官学を糾合して行うことは肝要である。
- 細胞合成によっても糖鎖を生産できることを実証した点が評価できる。
- 糖鎖の設計と大量合成は未開拓の分野であり、NEDO に事業として採択する妥当性はある。現状では糖鎖の機能も十分に解明されておらず、医薬や医療機器、機能性食品への応用は、糖鎖の機能性分子としてのポテンシャル次第で十分に期待できる。その場合の特定糖鎖分子に絞った大量製造法も確立する意義がある。
- 糖鎖の大量合成技術の開発は大変重要な事業であり、ある程度の成果が得られているものと考えている。
- 複雑な構造の糖鎖を合成する技術は基礎研究として必要である。基礎研究であれば収量が mg オーダーでも、目的とする複雑な構造の糖鎖の合成が可能

であれば小スケールでもそれなりに有用と思われる。

○ (1)NEDO の事業としての妥当性

健康安心イノベーションの一環としての事業として将来に向けた重要な企画と判断している。

糖鎖については科学的な国際標準をリードしているにもかかわらず、国民への理解はかなり離れたところにある。その意味ではNEDOの関与によって実用も視野に入れた展開は必要な事業である。

5年の期間で多彩な糖鎖ライブラリーを提供できた点に意義を見出したい。予算の額は研究を広めるという点からもほぼ妥当と思われる。

(2)事業目的の妥当性

日本が世界にリードできる領域であることを認識して、このようなプロジェクトを継続的に推進してゆく必要がある。

- 糖鎖は糖タンパク質や糖脂質など生体の主要な構成成分として、細胞間の認識やタンパク質の機能調節に重要な役割を果たしており、免疫、脳、発生、感染症などの生命現象に深く関与している。細胞が癌化すると糖鎖構造に変化が生じるなど、糖鎖構造の異常が、癌、慢性疾患、老化や、免疫系や神経系の疾患と関連することが明らかにされつつある。従って糖鎖機能の解明は、新しい原理に基づく医薬品や食品の開発などをもたらす、病気の予防・治療に貢献するなど、幅広い応用が期待されている。従って糖鎖研究自体が健康安心イノベーションプログラムの目標達成に寄与するものであり、本事業では糖鎖生産法の開発と毒素型食中毒における毒素吸着療法の開発等が行われ、健康安心イノベーションプログラムの実現に大きく貢献した。

糖鎖研究は欧米諸国に比較し、我が国が先行している分野であり、特に学術面では世界をリードしている。国際的な優位性を生かした形で、糖鎖研究を医療への貢献や新産業開発に繋げるためには、産学で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。腸管出血性大腸菌などによる食中毒の患者数自体は多くはないが、流行した際の社会的影響や経済的損失は多大なものがある。その公共性の高さから、治療法の開発は国家として実施すべきものである。

なお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た。

〈問題点・改善すべき点〉

- 本プロジェクトは産官学を連携して取り組むべきプロジェクトであると考えられるが、企業の研究者のスタンスが明確でなく、動きが遅いように思える。企業側研究者が本プロジェクトの課題に対して受け身であることが気になる

り、もっと積極的な研究への関与を促すべきではないか。

- NEDO の健康安心イノベーションプログラムの目標達成にどこまで寄与しているか疑問である。
- 事業として網羅的な大量生産法の実施妥当性が、コストや選択的生産性などの点から、十分に吟味して採用されたかどうか、経緯が不明である。製造法に関しても、生体材料からの抽出法（中間体としても）や遺伝子組み換え酵母や無細胞系などの安価な生産法を動物細胞培養法の前にどこまで検討されたかも整理・再検討しておくべきである。
- 事業の大切さに比較して、予算配分が少ないように感じる。
- 「創薬に関する基盤技術の開発」という視点から大きく外れている。「関連産業の競争力強化」にも役立つと思えない。研究そのものが目的化しており、目標がずれているので、出口のない研究である。
- 糖鎖大量合成は実用化に向けた重要な課題である。今回の手段は大量というより多彩な糖鎖ライブラリーの構築という点に意義を見出すべき成果である。
- なお、本プロジェクトの結果を製品に結びつけるためには、産業界とのより一層の連携が望まれる。そのためには、糖鎖の合成についてより公汎な観点から研究を進めることが望まれる。これまで継続されてきた糖鎖関連プロジェクトの成果を生かし、事業化にまでつなげるために今後も長期的な戦略による国の支援が不可欠である。

〈その他の意見〉

- バイオ医薬には PEG 化が徐放化と安定化に利用されている。人工的な PEG 化に代わる糖鎖修飾などは魅力あるテーマと思えるので、本プロジェクトの技術が活用できれば医薬産業上の意義は大きい。
- 糖鎖機能を明らかにすることが糖鎖活用技術につながる。そのためには糖鎖を提供できるシステム作りが不可欠。化学合成技術者の育成と共に、簡単な糖鎖合成システムを開発する国家プロジェクトの事業が求められる。
今回のプロジェクトは糖鎖を担体（脂質あるいはタンパク）から切り離して別の担体に置き換えて、応用のアプローチしている。生体における機能解析のためには糖鎖を切り離して解析しても全体の生体分子としての機能は見えてこないと思われる。

2) 研究開発マネジメントについて

細胞を用いた大量糖鎖合成の数値目標をクリアするための計画はおおむね妥当である。幅を持たせた合成技術の開発、糖鎖のクラスター効果を利用した技術の開発など、多様な技術開発を実施している。糖鎖製造・精製、機能評価、糖鎖デバイス試作と、一連の実用化プロセスの流れに沿って研究開発とマネジメントが進められていることに基本的な問題はない。

一方で、目標達成のための各グループ間の連携が希薄である。また、糖鎖の合成研究とそれを実際に実用化する研究との間に大きなギャップがあるように感じる。さらに、プロジェクト全体のマネジメントの戦略性が今ひとつ明確でなく、個別技術の開発が前面に出ている感がある。製造法に関しても、各種製造法における優劣と各要素技術の連結妥当性等を比較整理するとよい。医学応用についてもっとウィルス、細菌学の専門家がこのプロジェクトに入るべきであった。

〈肯定的意見〉

- 本プロジェクトの数値目標をクリアするための計画はおおむね妥当である。幅を持たせた合成技術の開発、糖鎖のクラスター効果を利用した技術の開発など、多様な技術開発を実施している。
- 研究開発計画、開発実施の事業体制、実用化に向けたマネジメントなど、努力は認めるが成果に乏しい。
- 糖鎖製造・精製、機能評価、糖鎖デバイス試作と、一連の実用化プロセスの流れに沿って研究開発とマネジメントが進められていることに基本的な問題ない。糖鎖デバイスの実用化では、糖鎖を固定化する側の素材と加工技術も必要になるが、デバイス機器技術を有するメーカーを協働パートナーとしており、妥当であると考えられる。
- 大量にヒト型糖鎖を生産する種々の方法を開発し、一定の成果が得られており、概ね評価できると考える。
- 開発予算が最終年度に減額されている点は研究マネジメントとして納得できる。
- (1)研究開発目標の妥当性
「細胞を用いた大量糖鎖合成」という課題自身に現時点では大きなチャレンジを意味している。技術動向という点からは「多彩な糖鎖ライブラリーの構築と機能解析への応用」というべき内容である。その意味から、これだけの多彩な糖鎖を短期間にそろえた成果は評価に値できる。
課題と成果がずれているので指標自身が適切とはいえない。しかし、研究者の技術を生かした糖鎖ライブラリーを多彩にそろえた成果を評価したい。

(2)研究開発計画の妥当性

大量合成という目標からは無理なスケジュールといえる。細胞を用いる限り経費は化学合成に比較して大きくなる。この研究予算で妥当な成果である。化学合成を用いないで大量合成を行うという思想を容認したとすれば、一つの可能な技術開発として意義付けるべきと判断する。

(3)研究開発実施の事業体制の妥当性

細胞を用いた糖鎖ライブラリーの構築という観点から研究開発のチームは妥当と思われる。細胞培養を得意とする企業体加わることがさらに良い。

(4) 研究開発成果の実用化に向けたマネジメントの妥当性

受け手の企業が明確になっているが現段階で実用化とは距離がある。

国際特許への出願が少ないように思える。実際に企業化するかが見えてこない。

(5)情勢変化への対応等

本研究成果を現実的に産業化できる段階ではない。この成果を素に、将来どの様に研究展開すべきかを明確にするべき。

- 国内外の糖鎖研究に関する技術及び市場動向等を捉えて、戦略的な目標と研究実施計画が適切に立案され、当初の目標はほぼ達成された。中間評価を基に、毒素・ウイルス除去装置の開発に結びつくなど、新たな目標も達成された。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、各プロジェクトのマネジメントは優れていたと評価できる。

〈問題点・改善すべき点〉

- 費やされた開発予算に比較して数値目標はやや物足りない。目標達成のための各グループ間の連携が希薄である。また、糖鎖の合成研究とそれを実際に実用化する研究との間に大きなギャップがあるように感じる。
- 医学応用についてもっとウイルス、細菌学の専門家がこのプロジェクトに入るべきであったと思う。
- プロジェクト全体のマネジメントの戦略性が今ひとつ明確でなく、個別技術の開発が前面に出ている感がある。その背景のひとつとして、出口を意識した、特定の高機能性糖鎖を製造・活用するという絞り込み戦略が出ていないためと思われる。製造法に関しても、各種製造法における優劣と各要素技術の連結妥当性等を比較整理するとよい。
- 臨床応用まで至るような成果が得られておらず、実用化に向けた成果が充分でないと考えられる。予算および研究体制が整備されていたかが問題である。
- 糖鎖の大量合成技術の目標設定が余りにも非現実的であったと思われる。
- 研究者の進めている方向と課題とが一致していない。特に大量という意味に

問題がある。目標および課題についてはプロジェクト設立段階で研究者と良く検討を重ねる必要がある。

- 2つのプロジェクト間の連携に課題があったので、今後糖鎖研究を産業化につなげていくためには、医療面と工学面でのより緊密な連携が望まれる。

〈その他の意見〉

- ・ PDCA サイクルがどのように機能していたかも整理されると、今後の研究マネジメントの参考になると思われる。
- ・ 大量合成という観点からは化学合成、プロセス技術の開発がその重要である。今回あえて細胞による糖鎖合成をプロジェクトとして選択したのであるから、この技術の特長を生かした目標設定を設けるべき。

3) 研究開発成果について

糖鎖の細胞合成は極めてユニークであり、オリジナリティーのある技術である。大量合成法の成果についてはグラムオーダーに達しているものは少ないが、多種類の糖鎖生産技術については評価できる。また、糖鎖デバイスという新しいコンセプトと予備的なデータが集積された。特に救急医療に必要な細菌毒素吸着装置とウイルスと糖鎖の相互作用の評価システムは、研究の意義と得られる成果の実用化の期待がある。

一方で、研究成果には個別には光るものもあるが、全体としてはやや不満足な印象を受ける。糖鎖の細胞合成法はすばらしい方法ではある一方、その発展的な開発技術として取り上げられたハムスター法や中空糸法などは、実用的ではあるが、生成量が飛躍的に高まるような方法ではない。もっと量的に飛躍的に高められる良いアイデアを今後とも検討する必要がある。製造法に関しては経済合理性の課題がある。化学合成に比して細胞合成がどの点で優れ、どの点で劣っているかをもう少し明らかにすべきであった。

また、31の特許出願が報告されているが、国際出願は1件に留まっている。基本的な特許は国際出願すべきである。

〈肯定的意見〉

- 糖鎖の細胞合成は極めてユニークであり、オリジナリティーのある技術で、糖鎖合成の技術として世界最高のレベルにある。大量合成の成果の意義は大きく、今後もまだまだ発展する可能性がある。
- 糖鎖合成については外国特に米国が進んでおり、そのレベルには達していない。
そこそこの成果を出したと考えるべきか。
- 多面的な検討がなされており、糖鎖デバイスという新しいコンセプトと予備的なデータが集積された。特に救急医療に必要な細菌毒素吸着装置とウイルスと糖鎖相互作用の評価システムは、研究の意義と得られる成果の実用化の期待がある。
- 基礎的研究レベルでは一定の成果が得られ、波及効果はあると思われる。

(1)目標の達成度

大量についてはグラムオーダーに達していないが、多種類の糖鎖生産技術については評価できる。

この技術を実用化に供するにはかなりの問題点をクリアーする必要がある。まず安価であること。操作が簡素化されていることなどである。出口を求めるところを急ぐため有用性を求めた試験がなされているが、糖鎖合成のための細胞工学的技術の充実が必要と思われる。

(2)成果の意義

本成果が市場の拡大に寄与するかという観点からは、時期尚早の観がある。まずは細胞工学的技術の確立が必須。これを進めることによって世界水準を超える技術を確立してほしい。

優位性を強調するにはもう一段階の技術を開発する必要がある。

(3)知的財産権等の取得の取組

31の特許出願が報告されているが、国際出願は1件に留まっている。基本的な特許は国際出願するべきである。

(4)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。

成果が普及しているとはいえない。それだけ新規といえるが、一方で実用化には数段階の技術開発が必要。

- 研究開発成果は、ほぼ全ての項目において目標をクリアし、先日ヨーロッパにおいて猛威をふるった腸管出血性大腸菌食中毒に対して、原因となるペロ毒素の血中からの除去技術を開発するなど、十分に最終目標を達成した。特許は国内外とも適切に出願されており、論文の発表も研究内容を踏まえて適切に行われている。

〈問題点・改善すべき点〉

- 糖鎖の細胞合成法はすばらしい方法ではある一方、その発展的な開発技術として取り上げられたハムスター法や中空糸法などは、実用的ではあるが、生成量が飛躍的に高まるような方法には思えない。もっと量的に飛躍的に高められる良いアイデアを今後とも検討する必要がある。
- 化学合成に比して細胞合成がどの点で優れ、どの点で劣っているかをもっと明らかにすべきであった。
- 研究成果には個別には光るものもあるが、全体としてはやや不満足な印象を受ける。製造法に関しては経済合理性の課題があり、機能利用に関しては、高機能な複合糖質も糖鎖を切り出して単独利用する場合には生物活性が低くなるという難しさが解決できていない可能性がある。後者に関しては、本プロジェクトで究明してほしい点でもある。
- 知的財産の申請は国内がほとんどで、国外へのものが1件しかない。研究成果及び知的財産取得に関してみると、予算に見合った成果と言い難い。
- 知財について、30件の特許出願の29件が国内出願、国際出願が1件のみであることは、国際特許の出願に関する実務を実質的に担当する企業の積極的な関与がほとんど得られていないことを示している。研究成果が、将来的に国際的競争力を持つような産業上の応用可能性が低いことを示唆して

おり問題である。

- 化学合成では研究者が目的の糖鎖の種類を決定するがこの技術は、選んだ細胞が糖鎖を決定する技術。その意味で糖鎖ライブラリー構築技術である。目的の糖鎖を大量合成するというニーズを満足する段階には距離を残している。
サイエンス的には大変興味がある技術と成果であるから、実用という目標をビジネスという領域でなく、科学技術への幅広い応用という点に置くべき段階。
- 本プロジェクトは、医療分野における糖鎖の重要性を示すものであるが、健康保持や疾患における糖鎖の重要性に対する認識はまだ十分ではない。今後は糖鎖研究の重要性と飛躍的な発展を世の中に積極的にアピールすることが望まれる。

〈その他の意見〉

- ・ この研究が持つ意義は細胞を用いた糖鎖ライブラリーの構築である。そのライブラリーをどの様に科学領域で応用するかの段階で、まだ医療応用など具体的な実用段階を問うべきステップに達していない。だからだめだ、というのではなくてこの成果の実用領域をもっと検討すべき。

4) 実用化の見通しについて

構造が複雑なために化学合成が難しい糖鎖の大量合成法を検討し、糖鎖プライマーを用いることで、糖脂質、O-グリカン糖タンパク質糖鎖の生産を可能にした点は興味深い。実用化については糖鎖の細胞合成法が最も近い技術として挙げることができる、実現すれば波及効果は大きい。

一方で、現在の方法では糖鎖合成の収量が低く工業スケールの生産は不可能であることに加えて、生物製剤としての安全性がクリアできるかどうかも不明である。生産法の抜本的な変更も含めて、実用化には更なる検討が必要であろう。遺伝子組み換え法をもっと安価な宿主系に適用するなど低コスト化を目指した取り組みが必要である。また、血中からのウイルス除去や、血漿分画製剤のウイルス除去については、その必要性などの観点から、実用化について医療専門家の意見を含めて検討すべきである。

〈肯定的意見〉

- 実用化については糖鎖の細胞合成法が最も近い技術として挙げることができる、実現すれば波及効果は大きい。病原体・毒素の除去装置についても実用化ができれば波及効果は大きい。
- 成果を実用化し、その波及効果を高めようとする努力は認められる。
- 構造が複雑なために化学合成が難しい糖鎖の大量合成法を、糖鎖プライマーと動物細胞大量培養系を駆使して検討され、新たな製造法を見出した点は興味深い。糖鎖機能分子の利用に関しては、糖鎖デバイスを医療関連機器（治療用具、検査キット）として展開する可能性を示した。リガンドとしての糖鎖の安全性は高いことが期待できるので、治療効果が十分であれば、治療デバイスの早期の製品化も夢ではないと思う。
- ウイルス検出技術、病原体・毒素除去装置の開発など、実用化イメージはできている。また、これらの成果による波及効果は期待できる。
- (1)成果の実用化可能性

研究内容と出口の求め方にかなりの開きがある。プロジェクト設立の段階で出口の領域を検討すべき。

本成果をビジネスとして実用化するためには、安価に生産できる技術開発が絶対的に必要。医療ニーズ、や消費者ニーズを良く調査した上で技術開発を決定する必要がある。ポリオーマウイルスの識別診断は医療ニーズがあるのかなど。

研究面での波及効果は充分である。

細胞による糖鎖合成をコントロールする技術は将来の研究人材育成の上で大きい。そのためにも、出口は常に頭においては置くものの、現状の技術を高める段階である。

- 糖タンパク質医薬品は動物培養細胞を用いた生産がすでに行われているが、本プロジェクトでは糖鎖プライマーを用いることで、糖脂質、O-グリカン糖タンパク質糖鎖の生産を可能にした。低コスト化を図ることで実用化の可能性はある。

糖鎖プライマー法で得られた糖鎖をチップ化する手法を確立しており、病原細菌・ウイルス・毒素の検出に用いることが可能である。チップ作成に用いる糖鎖は微量でよいので、多種類の糖鎖を簡便に得られる糖鎖プライマー法が生産に適している。

本プロジェクトでは検出法についても、簡便で安価な方法について検討が行われた。局在表面プラズモン共鳴法を用いた検出法は、糖鎖の検出だけでなく様々な生体分子の相互作用の観測が可能であり、新規な分析装置としての事業化は近い。テトラフェニレン化合物を用いた蛍光検出も研究を継続することにより実用化される可能性がある。

糖鎖担持中空紙モジュールを用いた血中からのベロ毒素の除去については実用化に近い成果が得られた。血中からのウイルス除去についても可能であることが示された。

本研究開発は多くの研究グループの参加したプロジェクトであり、その実施の過程で多数の研究開発や人材育成等が促進されるなどの波及効果を生じている。その成果は、関連分野への技術的、経済的、社会的波及効果が期待される。

〈問題点・改善すべき点〉

- 実用化のイメージをもっと強く出すべきであり、具体的な形が良く見えて来ないきらいがある。
- 細胞合成で作成された糖鎖の医学応用の場合、実際 GMP での、もの作りが必要で、そのコストは化学合成での GMP での、もの作りと比較するとどうなのかの比較研究がほしい。
- 糖鎖の大量製造法は、生産法の抜本的な変更も含めて、実用化には更なる検討が必要であろう。動物細胞大量培養系をもっと安価な組換え細胞培養系に適用できれば望ましい。病原体・毒素吸着の糖鎖デバイスに関しては、敗血症治療や災害時の血液浄化や感染制御にまで用途展開できれば、社会的ニーズへの対応と世界市場の拡大などが望めるので、今後の検討に期待したい。上記技術がまだ臨床研究にはやや遠く、出口イメージが明確とは言い難い。
- 現在の方法では糖鎖合成の収量が低く工業スケールの生産は不可能であることに加えて、生物製剤としての安全性がクリアできるかどうか不明である。肝炎ウイルスを除去するための透析カラムを実用化の目標にあげている

が、そもそも肝炎ウイルスに特異的に発現する糖鎖があるのか、生物学的な検証が全くされていない。実用化研究以前の問題であり、実現の可能性はほとんどないものと思われる。

- 科学的なアプローチとして大変ユニークですが実用化にはもう幾段階かの技術的伸展が求められる。
- 現時点では、糖鎖生産における動物細胞培養法はまだかなり高コストである。血清が必要であることがその大きな理由であるが、低コスト化を目指した取り組みが必要である。

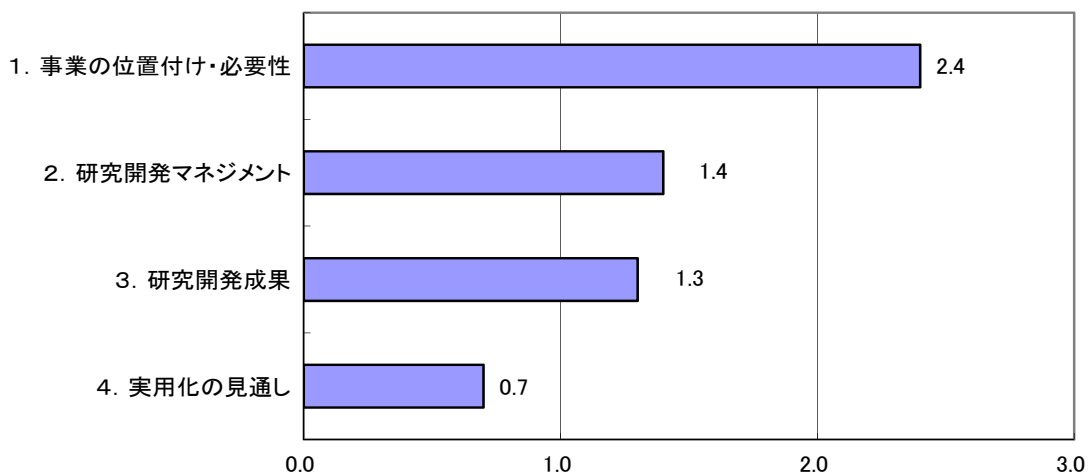
血中からのウイルス除去や、血漿分画製剤のウイルス除去については、その必要性などの観点から、実用化について医療専門家の意見を含めて検討すべきである。

〈その他の意見〉

- ・ ウイルスや細菌のパンデミックは患者数が必ずしも多くはなくても、経済的、社会的に破壊的な影響をもたらす。従ってその治療法の開発は市場規模とは異なった観点から評価すべきである。本プロジェクトで開発された血中からのベロ毒素の除去については、国家として完成させるべきものであり、今後の流行に備えて海外への供給の可能性も含めて検討すべきである。血中からのウイルスの除去についても、新興感染症のパンデミックに備えて様々なウイルスの除去に対応できるような装置を開発しておくことが望ましい。

3. 評点結果

3. 1 プロジェクト全体



評価項目	平均値	素点 (注)							
		A	A	B	A	A	B	C	
1. 事業の位置付け・必要性について	2.4	A	A	B	A	A	B	C	
2. 研究開発マネジメントについて	1.4	B	B	B	B	C	D	C	
3. 研究開発成果について	1.3	B	B	B	C	C	D	C	
4. 実用化の見通しについて	0.7	B	B	C	D	D	D	D	

(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	3. 研究開発成果について
・非常に重要 →A	・非常によい →A
・重要 →B	・よい →B
・概ね妥当 →C	・概ね妥当 →C
・妥当性がない、又は失われた →D	・妥当とはいえない →D
2. 研究開発マネジメントについて	4. 実用化の見通しについて
・非常によい →A	・明確 →A
・よい →B	・妥当 →B
・概ね適切 →C	・概ね妥当であるが、課題あり →C
・適切とはいえない →D	・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

次ページより、「糖鎖機能活用技術開発」の事業原簿を示す。

その中で、研究開発項目④及び②の一部（大量合成等：畑中G）の記述が本評価対象に該当する。

「糖鎖機能活用技術開発」

事業原簿【公開】

担当部	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・医療技術部
-----	--

目 次

概要

プロジェクト用語集

I. 事業の位置付け・必要性について-----	31
1. NEDO の関与の必要性・制度への適合性-----	32
1.1 NEDO が関与することの意義-----	32
1.2 実施の効果(費用対効果)-----	33
2. 事業の背景・目的・位置づけ-----	34
II. 研究開発マネジメントについて-----	36
1. 事業の目標-----	37
2. 事業の計画内容-----	38
2.1 研究開発の内容-----	38
2.2 研究開発の実施体制-----	42
2.3 研究開発の運営管理-----	55
2.4 研究開発成果の実用化に向けたマネジメントの妥当性-----	63
3. 情勢変化への対応-----	64
4. 中間評価結果への対応-----	64
5. 評価に関する事項-----	70
III. 研究開発成果について-----	71
1. 事業全体の成果-----	72
2. 研究開発項目毎の成果-----	77
IV. 実用化の見通しについて-----	89
1. 実用化の見通しについて-----	90

(添付資料)

- ・健康安心イノベーションプログラム基本計画
- ・技術戦略マップ
- ・「糖鎖機能活用技術開発」プロジェクト基本計画
- ・「糖鎖機能活用技術開発」実施方針
- ・特許論文リスト

概 要

最終更新日

平成 23 年 7 月 15 日

プログラム（又は施策）名	健康安心イノベーションプログラム							
プロジェクト名	糖鎖機能活用技術開発 （大量合成等）	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・医療技術部 主任研究員 古川 善規（全期間） 主査 植田 吉純（H20年9月～H23年6月） 佐藤 久夫（H18年9月～H20年8月） 中村 武史（H18年4月～H18年8月）							
0. 事業の概要	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する。							
I. 事業の位置付け・必要性について	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」の一環として実施した。							
II. 研究開発マネジメントについて								
事業の目標	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		
	糖鎖の大量合成技術の開発						→	
開発予算 （単位：百万円）	会計・勘定	H18fy	H19fy	H20fy	H21fy	H22fy	総額	
契約種類： （委託（○） 助成（ ））	一般会計	合計	275	275	208	187	111	1,056
	特別会計	合計	—	—	—	—	—	—

共同研究（負担率（ ））	総予算額	畑中 G	275	275	208	187	111	1,056
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	東京大学 生産技術研究所 教授 畑中 研一						
	委託先	II. 研究開発項目④及び②の一部（畑中G） 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（DIC㈱、（財）野口研究所、㈱カネカ、キヤノン㈱、㈱林原生物化学研究所） （共同実施先） 東京大学（～H20年度）、国立感染症研究所、慶応義塾大学（～H20年度）、東京工科大学（～H20年度）、埼玉大学（～H20年度） ③ 東京大学（H21年度～） ④ 慶応義塾大学（H21年度～） ⑤ 東京工科大学（H21年度～） ⑥ 埼玉大学（H21年度～）						
情勢変化への対応	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会を含めた研究推進委員会を設置して内容・方向性を吟味した。							
中間評価結果への対応	中間評価での「問題点・改善すべき指摘点」に対しては、「対処方針」を策定し、平成21年度の実施方針に反映しを推進した。対処方針は以下のとおり。 <p>1. 両Gに共通</p> <ul style="list-style-type: none"> ● 2グループの関連性を明確にし、プロジェクト前半の成果をふまえ、双方のアプローチに共通する部分を整理し、主に開発成果の医学生物学・臨床的な意義の視点から双方のグループの持つ情報の共有化により実用化を加速する。 ● 各G毎にパテントマップを見直して、特許戦略を再構築する。また、NEDO主導で、関連部署（NEDO、委託先、関連企業知財部）と密接に相談を行いながら、有効、かつ、迅速に進めていく。 ● 最終目標から見た医学・工学双方のバランスを考慮して実施中である。 ● 糖鎖の専門家以外の医学生物学・臨床等の専門家から成果の実応用に向けて必要となる情報を収集する。また、必要に応じて適任者を体制に取り込むことも検討する。 ● 優先すべき課題を洗い出しその解決の道筋を明確にしながらか検討を進めている。 ● 公表可能な成果について、学会等の場を活用した情報発信を引き続き行っていくとともに、アウトカムの視点から一般の広報もNEDOが主体となって行う計画である。 <p>2. 畑中G</p> <ul style="list-style-type: none"> ● ヒト細胞を培養して得られる有用糖鎖の、少なくとも1種類の糖鎖について、グラム単位の大量生産が可能な大量製造スキームを、産業化の観点から示す。 ● 既に着手している糖鎖とウイルス・毒素との相互作用の研究を進めて有用となる糖鎖を見極め、有用性の高いメディカル資材等への応用を計画している。 ● 糖鎖を利用した菌体及び毒素除去カラムは、現在競合品がないことから、新たな市場開拓に向けて実証試験を進める。ウイルスやトキシンの臨床検査については、本開発技術（LSPR法）が、実用上、競合物よりも優れている点を示し、これを実証する。一方、既存品（糖鎖を利用しない既存品）と診断精度、経済性の既存品との比較検討も併行実施し、必要な場合は、研究開発方針の転換も検討する。 ● 糖鎖の産業利用について、大量生産可能な糖鎖の新規産業利用の情報発信・獲得を目的としたシンポジウム等の開催を企画する。 							
評価に関する事項	中間評価	平成20年度 中間評価実施						
	事後評価	平成23年度 事後評価実施						

Ⅲ. 研究開発成果について

1. 研究成果の概要（研究開発項目④及び②の一部）（畑中G）

糖鎖プライマーと細胞の組み合わせにより100種類を超える糖鎖ライブラリーの合成を実証した。また、糖転移酵素を利用して、細胞法で得られた糖鎖からあらたなシアリル化糖鎖を10種類以上合成した。さらに、参画企業によりハムスターで増殖させたヒト浮遊系細胞のパイロットスケールでの反応を行い、2種類の有用糖鎖についてグラムオーダーで合成できる製造技術を実証した。

病原体・毒素と糖鎖の相互作用の解明も併行して進め、得られた相互作用の糖鎖産業応用を目指した。診断システムの開発では、局在表面プラズモン共鳴（LSPR）法による糖鎖アレイセンサーを試作し、簡便（非標識、洗浄操作不要）かつハイスループットにウイルス・毒素と糖鎖との相互作用を解析できることを示した。また、病原体・毒素除去装置の開発では、ペロ毒素、ヒトポリオーマウイルスについて、血中からの除去の可能性を検討した。

1. 1 研究開発項目④「糖鎖の大量合成技術の開発」（畑中G）

- 多種のヒト型糖鎖を生産する技術開発では、3種類の糖鎖プライマーと38種類の細胞を組み合わせることで、100種類を超える糖鎖ライブラリーを合成する技術を確立した。さらに、ウイルスや毒素と相互作用する有用糖鎖を中心に、糖鎖の合成効率を高める手法、および糖鎖の詳細な構造解析を実施した。また糖転移酵素を利用した自動糖鎖合成装置 Golgi™ により、細胞法で得られた糖鎖からあらたなシアリル化糖鎖を10種類以上合成した。

- 大量のヒト型糖鎖を生産する技術開発では、ハムスターで増殖させたヒト浮遊系細胞のパイロットスケールでの反応を行い、2種類の有用糖鎖についてグラムオーダーで合成できる製造技術を実証した。中空糸膜モジュールを用いて接着系細胞を培養し、糖鎖プライマーを含む培地を流すことによって、糖鎖の継続的な生産が行えることを示した。この方法を用いて複数種類の糖鎖の同時生産に成功し、また、1種類の有用糖鎖についてグラムオーダーで製造できる技術を示した。糖鎖の簡便な大量生産への道筋を開拓した。

- 糖鎖の効率的精製では、安価なポリスチレン系樹脂を用いて多種多量の不純物を含む混合物から糖脂質類似体を効率よく分離する方法を確立した。また、多量のサンプルを精製することによって、極微量の糖鎖化合物を検知することができた。

- 糖鎖高分子、糖鎖 dendrimer 作成技術の開発では、細胞法により調製された糖鎖をカルボシラン dendrimer に導入する手法を開発した。さらに得られた糖鎖 dendrimer とレクチンとの相互作用を解析し、糖鎖クラスター効果の発現を確認した。加えて、凝集誘起発光特性を有する化合物を分子骨格とする新規蛍光性糖鎖プローブを開発し、インフルエンザウイルス等の検出法としての利用を検討した。

- 糖鎖機能分子利用病原体・毒素除去装置の開発では、中空糸膜への糖鎖固定化に電子線グラフト重合法を開発した。この糖鎖固定化中空糸膜でペロ毒素を99%以上、ヒトポリオーマウイルスの一種を90%以上除去できることを実証した。また、感染性病原体の除去を目的としたフルオラスオリゴ糖固定化フィルターの開発を行った。

1. 2 研究開発項目②「糖鎖の機能解析・検証技術の開発」（畑中G）

- 病原体・毒素と糖鎖の相互作用の解明では、糖鎖とウイルス、毒素、細菌との相互作用について検討し、新知見を得た。この知見を基に、LSPR デバイスなどの新規検出系および除去デバイスの開発研究を行った。

- 糖鎖利用診断システムの開発では、プロジェクト内で合成された様々な糖鎖化合物を用い、局在表面プラズモン共鳴（LSPR）法による96穴マイクロプレート型の糖鎖アレイセンサーを試作した。本試作品により、簡便（非標識、洗浄操作不要）かつハイスループットにウイルス・毒素と糖鎖との相互作用を解析できることを実証した。

投稿論文	「査読付き」60件、「その他」16件
特許	「出願済み」31件、「登録」0件。「実施」0件
その他の外部発表（プレス発表等）	「口頭発表等」145件、「プレス発表」0件

IV. 実用化の見通しについて	<p>研究開発項目④「糖鎖の大量合成技術開発」及び②の一部（畑中G） 技術開発成果を利用して、以下について、実用化、事業化の見通しがある。</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) 有用で価値の高い糖鎖を製造する糖鎖サプライヤーまたは委受託製造。 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、とくに検査診用に使用可能な材料。 3) 糖鎖の持つ病原体・毒素との相互作用を利用した細菌毒素・ウイルス感染症治療用または除去装置。 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、正確な検出法を利用した一般研究用試薬／装置から医療用診断／措置。 	
V. 基本計画に関する事項	作成時期	平成18年 1月 制定。
	変更履歴	平成20年3月 改訂 （プロジェクトリーダー名の記載） 平成20年7月 改訂 （イノベーションプログラム基本計画の制定による「（1）研究開発の目的」の記載を改訂）

概要

		最終更新日	平成 23 年 7 月 15 日
プログラム（又は施策）名	健康安心イノベーションプログラム		
プロジェクト名	糖鎖機能活用技術開発 （分画・精製・同定/機能解析・検証/ プローブ開発）	プロジェクト番号	P06010
担当推進部／担当者	バイオテクノロジー・医療技術部 主任研究員 古川 善規（全期間） 主査 植田 吉純（H20年9月～H23年6月） 佐藤 久夫（H18年9月～H20年8月） 中村 武史（H18年4月～H18年8月）		
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する。</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」の一環として実施した。</p>		
II. 研究開発マネジメントについて			

事業の目標	<p>全体目標 <最終目標>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。</p> <p><中間目標>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。</p> <p>研究項目①「糖鎖の高効率な分画・精製・同定技術の開発」 <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。</p> <p><中間目標>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。</p> <p>研究項目②「糖鎖の機能解析・検証技術の開発」 <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。 <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> <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種類の糖鎖マーカー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種類の糖鎖マーカー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。</p>								
	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							▶
開発予算 (単位：百万円) 契約種類： (委託(○) 助成() 共同研究(負担率()))	会計・勘定		H18fy	H19fy	H20fy	H21fy	H22fy	総額	
	一般会計	合計	915	915	792	763	621	4,006	
	特別会計	合計	—	—	—	—	—	—	
	加速予算	合計	—	—	—	78	223	301	
	総予算額	合計	915	915	792	841	844	4,307	

開発体制	経産省担当原課	製造産業局生物化学産業課、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
	委託先	<p>I. 研究開発項目①～③ (成松G)</p> <p>① (独) 産業技術総合研究所 (つくばセンター)</p> <p>② バイオテクノロジー開発技術研究組合 (参加企業: 10社 (株)モリテックス (～H20年度)、(株)島津製作所、(株)グライコジーン、(財)野口研究所 (～H20年度)、三井情報(株)、タカラバイオ(株) (～H20年度)、三菱化学(株) (～H20年度)、(株)GP バイオサイエンス (H21年度～)、シスメックス(株) (H21年度～)、(株)免疫生物研究所 (H21年度～) (共同実施先)</p> <p>大阪大学、東京大学、愛知県がんセンター、首都大学東京、(独)国立がん研究センター、九州大学、藤田保健衛生大学 (～H20年度)、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、(独)国立成育医療研究センター、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、東京医科大学 (H20年度～)、大阪府赤十字 (H20年度～)、北海道大学 (H21年度～)、上海交通大学 (H21年度～)、復旦大学 (H21年度～)、(独)国立国際医療研究センター (H22年度)、神戸学院大学 (H22年度)</p> <p>(その他) 特許庁管轄の(独)工業所有権情報・研修館から「知財プロデューサー」の派遣 (H21年度～)。</p> <p>III. 研究開発項目③の一部 (成松G) 北海道大学・菅原研究室 (～H20年度)</p>
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合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。さらに、米国の研究状況をいち早く把握するために、平成21年3月に日米共催 (日本側の主催はNEDO、(独)産業技術総合研究所他、米国側の主催はNIH/NCI 他) で、Clinical and Translational Research on Cancer: Glycomics Applications を開催した。</p> <p>肝線維化マーカー (型肝炎感染による肝硬変や肝がんのリスクを個別化できる糖鎖マーカー) の開発の進捗が大きく、研究開発成果の実用化に向けて、臨床機関や診断キットの開発を担当する企業などを追加公募により実施体制強化を図った。さらに、臨床現場からの要望が高く、かつ本プロジェクトでの研究進捗が著しい肺がん (肺小細胞がん、肺線がん)、腎疾患、前立腺がんについても糖鎖マーカーによる測定対象疾患を拡大することを目指し、多数検体による有効性検証を一気に進めることを目的として、平成21年度加速予算を投入した。また、平成22年度には、C型肝炎感染による肝硬変や肝がんのリスクを個別化できる肝線維化マーカーを開発することができたことから、本マーカーの実用化に向けて加速予算を投入した。つまり、知財戦略上必須である線維化の進展に伴う糖鎖構造変化の決定、並びに、新規市場の創成が期待される中国での有用性検証を加速した。</p>	

中間評価結果への対応	<p>中間評価での「問題点・改善すべき指摘点」に対しては、「対処方針」を策定し、平成21年度の実施方針に反映しを推進した。対処方針は以下のとおり。</p> <p>1. 両Gに共通</p> <ul style="list-style-type: none"> ● 2グループの関連性を明確にし、プロジェクト前半の成果をふまえ、双方のアプローチに共通する部分を整理し、主に開発成果の医学生物学・臨床的な意義の視点から双方のグループの持つ情報の共有化により実用化を加速する。 ● 各 G 毎にパテントマップを見直して、特許戦略を再構築する。また、NEDO 主導で、関連部署（NEDO、委託先、関連企業知財部）と密接に相談を行いながら、有効、かつ、迅速に進めていく。 ● 最終目標から見た医学・工学双方のバランスを考慮して実施中である。 ● 糖鎖の専門家以外の医学生物学・臨床等の専門家から成果の実応用に向けて必要となる情報を収集する。また、必要に応じて適任者を体制に取り込むことも検討する。 ● 優先すべき課題を洗い出しその解決の道筋を明確にしながら検討を進めている。 ● 公表可能な成果について、学会等の場を活用した情報発信を引き続き行っていくとともに、アウトカムの視点から一般の広報も NEDO が主体となって行う計画である。 <p>2. 成松G</p> <ul style="list-style-type: none"> ● 医学・生物学アプローチの G では、糖鎖機能の医学的意義づけの観点から、研究内容、並びに分担研究者の見直しを行う。 ● 応用が期待できる探索技術、マーカー候補、抗体が開発できた際には、臨床サイドが集まる腫瘍マーカー分科会で進捗を報告し、より出口を見据えた研究開発を推し進めている。また、指摘の幹細胞選別手法の検討を行う計画である。 ● 国内だけではそれほど多くの需要がないことは把握しており、グローバル市場も視野に入れて取り組んでいる。 ● 現象の原因を分子レベルでの解析、つまり、ロックアウトする糖鎖遺伝子が合成する糖鎖の局在性やキャリアータンパク質の同定を既に開始しており、今後も推進する。 ● マーカーの特異性や臨床応用の難易度等を勘案して、また、マイクロアレイ等を使った重要な糖タンパク質の洗い出しより、実用化に進める腫瘍マーカーを絞り込む計画である。 <p>また、実用化に進める腫瘍マーカーの絞り込みのために、腫瘍マーカー研究に関する国際シンポジウムを開催して欧米の状況を情報収集する。</p> <ul style="list-style-type: none"> ● ロックアウトマウスで現れた表現型を注意深く観察し、ヒトの疾患病態との関連を病理レベルから分子レベルまで比較することでヒトの疾患モデルになりうるかどうかを検証する計画である。 ● 平成 21 年より変更される臨床研究に関する倫理指針に対応しつつ、バイオマーカーのバリデーションを実施する研究連携体制の強化を進める。 	
	評価に関する事項	中間評価
事後評価		平成 23 年度 事後評価実施

<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）（成松G）</p> <p>第1章の「糖鎖マーカの高効率な分画・精製・同定技術の開発」では、生体試料の糖鎖解析に用いる生体試料自動前処理システムを実用に耐える装置として完成させた。さらに、レクチンマイクロアレイや、糖ペプチドの大規模質量分析については、これまでに確立した手法を、各種疾患の生体試料に適用し、マーカ候補分子洗い出しに使用し、多数の候補分子獲得に貢献した。この技術開発により、マーカ候補分子数、有用なマーカ数とも、目標を達成し、さらに、前処理装置の開発を通じて、糖鎖マーカの精製に供される新たな装置を開発した</p> <p>第2章の「糖鎖の機能解析・検証技術の開発」では、樹立した12系統の、糖転移酵素ノックアウトマウスの発現型から、糖鎖機能を検索した。その結果、免疫異常等の表現型、コンドロイチンの骨化における機能、そのほか多くの機能を見出し、糖鎖機能の重要性を確認した。さらに、再生医療については、細胞移植医療に必須となる、レクチンマイクロアレイを用いた細胞表面糖鎖解析による細胞選別技術の開発を行なった。幹細胞治療は今後拡大が予想されるが、今後、糖鎖解析の項目を含む「ヒト幹細胞を用いる臨床研究に関する指針」に基づき実施される。</p> <p>第3章の「糖鎖認識プローブの作製技術の開発」では、疾患により変化する糖鎖マーカを見出し、糖鎖を認識する特徴あるプローブを開発して、マーカの定量分析系を開発することによる、疾患の診断法開発を、腫瘍マーカを中心に実施した。章の前段では、臨床検体等の生体試料中の糖鎖マーカ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を実施した。マウスB1細胞を用いる手法、糖鎖不全マウスを用いる手法などにより、糖鎖を認識する特徴のあるプローブが得られた。フェージライブラリを用いる手法については期待通りの成果は得られなかったが、なぜうまくいかなかったかの理由が分かった。今後の研究に大いに役立てたい。章の後段においては、疾患による糖鎖変化を見出し、この検出系と診断法の開発からなる診断マーカ開発を実施した。具体的には、肝線維化のマーカ、肝臓癌、その他の癌種からマーカ候補分子を多数得るとともに、中でも肝疾患マーカにおいては、肝炎から肝細胞がんに至るステージを階層化できる血清バイオマーカシステムを構築し、これを、臨床検査機器に適合させることにより有効性を検証した。現在、実用化に向けて企業との共同研究が続行中であり、製造承認申請を目指している。さらに、癌以外の疾患では、特発性水頭症のマーカ開発を進めた。これも実用化に向けて研究が進んでいる。</p>
----------------------	--

III. 研究開発成果について	<p style="text-align: center;">2. 研究開発項目毎の成果</p> <p>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」(成松G) 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) GAG糖鎖・高分子ムチン・硫酸化糖鎖分離高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、糖鎖バイオマーカーの開発の中で疾患関連糖鎖の網羅的探索に貢献した。</p> <p>2. 2 研究開発項目②「糖鎖の機能解析・検証技術の開発」(成松G) 先プロジェクト(糖鎖合成関連遺伝子ライブラリーの構築)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製し、計画した12種類についてノックアウトマウス系を確立して機能解析を実施、免疫異常等の表現型、コンドロイチンの骨化における機能疾患につながる表現型を多数見出した。さらに観察された表現型を分子レベルで解析し、ヒト疾患と関連付けを進めた。 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、再生医療に用いる細胞の標準化マーカーを得た。これは、再生医療の治療指針に導入された。 ポドブラニン分子上の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ブラニン分子の全構造を決定した。さらにポドブ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ブ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。また、グリコサミノグリカン(GAG)糖鎖ライブラリーも合成し、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システムを構築した。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、エックス線構造解析を実施して比較検討し、明らかにした。</p> <p>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」(成松G) <1. プローブ開発> 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多数の糖鎖認識プローブを取得した。 1) 糖転移酵素欠損ノックアウトマウス利用 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。 3) マウスBI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 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実検体レベルで検出できる検出系の構築。 5) 酵母による糖タンパク質・糖ペプチドを大量発現による、抗原の提供</p> <p><2. マーカー開発> 癌を中心に有用なマーカー及びマーカー候補を多数取得した。癌分野では、各種臓器について、それぞれ有望なマーカーが開発されている。肝疾患マーカーについては、すでにマーカー候補から実用化を前提としたマーカーに絞り込まれ、有効性の検証が国内、国外(中国)でおわり、実用化が見込まれている。 また腫瘍マーカー以外では、アルツハイマー病と区別する必要がある特発性正常圧水頭症について、マーカー候補の絞り込みが進み、実用化に向けて研究が進んでいる。</p>	
	投稿論文	「査読付き」205件、「その他」21件
	特許	「出願済み」47件、「登録」1件。「実施」0件
	その他の外部発表(プレス発表等)	「口頭発表等」515件、「プレス発表」13件

<p>IV. 実用化の見通しについて</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」(成松G)</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。特に肝疾患マーカーについては、下記のように、既存の装置と組み合わせて、肝病期診断のシステムを構築した。 2) 血清や組織の生体試料を診断キットにの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」(成松G)</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) 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となる。 2) 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。 3) 本研究で見出されたマーカーは、輸血副作用、再生医療への利用が見込まれる。 <p>研究開発項目③「糖鎖認識プローブの作製技術の開発」(成松G)</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) 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。 2) 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。 3) 本研究で開発した疾患マーカー分子を利用して、当該疾患の診断方法を提供。 4) 肝疾患マーカーについては、製造承認申請を予定。 	
<p>V. 基本計画に関する事項</p>	<p>作成時期</p>	<p>平成18年 1月 制定。</p>
	<p>変更履歴</p>	<p>平成20年3月 改訂 (プロジェクトリーダー名の記載) 平成20年7月 改訂 (イノベーションプログラム基本計画の制定による「(1) 研究開発の目的」の記載を改訂)</p>

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	ABO 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 ライブラリーの 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
E G F	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	フロントア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 1-4Gal β 1-4Glc の構造を有する。大腸菌 O-157 のペ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、肝臓患者の九割以上が 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
iNPH	特発性正常圧水頭症
<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	
JCGG	日本糖鎖科学コンソーシアム
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。
LPS	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	マスマスペクトル、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	Galβ1-4GlcNAcβGalβ1-4Glc-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
NOV	ノロウイルス
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-アセチルヘキササミン(GlcNAc や GalNAc など)のグリコシド
N-アセチルヘパロサン	GlcAβ1-4GlcNAcα1-(4GlcAβ1-4GlcNAcα1)-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。Galβ1-4GlcNAcβGalβ1-4Glc-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
PA S 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	タンパク質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
S MME	supported molecular matrix electrophoresis<分子マトリクス電気泳動法。PVDF 膜上に形成した分子マトリックスを分離担体として利用する新しい電気泳動法であり、ムチンやプロテオグリカンのような負電荷を有する巨大分子を簡便に分離することが可能である。
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	
TCR 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。
UF	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 GalNAc β -構造を認識する。

WGA	<i>N</i> -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 <i>N</i> -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-ONH 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	Galα1-4Gal-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	GlcNAcβ1-4GlcNAc 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
凝集誘起発光	一般的に有機系蛍光色素は、高濃度の溶液中や固体上では凝集体を形成し、発光しなくなる。これに対して、ある条件下で凝集した色素分子の立体構造には、非発光性と発光性の2タイプがあることが分かり、後者を凝集誘起発光（Aggregation-Induced Emission Enhancement：AIEE）と呼ぶ。AIEEが起きる条件として、凝集時に分子構造が平面化する、分子同士が発光を打ち消し合わないなどの要素が考えられているが、発光と色素分子の化学構造との一般的な関連性はほとんど分かっていない。
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 <i>in silico</i> 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、IgM→IgG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アル方向。
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	ブドウ糖数個がつながった糖鎖分子で、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、遺伝子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 RCG	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 $\alpha(1\rightarrow4)$ 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
スプライサクセプター	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）、 <i>N</i> -アセチルグルコサミンや <i>N</i> -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法は繊維や粒子、膜などの既存の素材の特性を損なうこと無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ろ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。

糖鎖デンドリマー	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デンドリマー化合物群の構築を行う。(デンドリマー*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。)本研究で用いるデンドリマーは、生体に対して毒性が低いと推定されるカルボシランデンドリマー(ケイ素原子と炭素原子をコアとするデンドリマーであり、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
特発性正常圧水頭症	正常圧水頭症(normal-pressure hydrocephalus; NPH) は、明らかな脳圧亢進症状の見られない、水頭症の一種である。特発性とはその中で、原因不明で、脳脊髄液の循環不全が起こり、本症を発症するもの。日本では特定疾患に認定された指定難病である。
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	タンパク質分解酵素(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(I, I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
ニューロブラストーマ	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細胞と骨髄腫細胞 (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	蛋白質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	土壌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壌中に常在している。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) という術語は Horváth と Rábai により、彼らの論文 (Science, 1994, 226, 72) 中で「The fluorous phase is defined as the fluorocarbene (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	細胞表面のマーカを認識し、マーカ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
フロントアルアフィニティークロマトグラフィー (FAC)	定量ア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位の間で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 (シガトキシン) と同一のものであり、志賀様毒素 (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	Galβ1-4GlcNAc 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 <i>N</i> -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 <i>N</i> -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, MΦ) 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：Gal β 1 \rightarrow 3GlcNAc β 1 \rightarrow 3Gal あるいは Gal β 1 \rightarrow 4GlcNAc β 1 \rightarrow 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	Gal β 1,4GlcNAc-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分岐が起こっている構造
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
リジル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	Gal β 1-4 (Fuc α 1-3)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。
レクチンブロット	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	

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 NEDO が関与することの意義

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。

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た。初年度の契約締結は平成18年4月であり、平成23年2月に本プロジェクトは終了した。

プロジェクトの開発予算の合計は54億円であり、その年度予算は表に示した。この予算額は、以下に詳述したとおり、費用投入に十分に答える大きな効果が得られるように、設定したものである。

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 + 加速予算	成松 G	915	915	792	841	844	4,307
	畑中 G	275	275	208	187	111	1,056
	合計	1,190	1,190	1,000	1,028	955	5,363

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200億円強、また、治療用抗体で2,750億円、体外診断用抗体で1,108億円といわれている。糖鎖関連製品としては、エリスロポエチン（1,100億円）やインフルエンザ治療薬（タミフル330億円）、関節炎治療薬（820億円）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、市場規模は合計約5,000億円程度と見積もられる。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年におけるバイオ製品・サービスの市場規模を約2兆4千億円と予測している。

本プロジェクトでは糖鎖疾患マーカーの開発を目指しており、例えば、研究開発が最も進んでいる肝線維化マーカーが実用化されれば、日本のC型肝炎感染者は150～200万人、中国では日本の10倍に及ぶ患者数が報告されていることから、日本と中国で当該マーカーを実用化する事は、医療上の問題を解決するのみならず、数百億円規模の経済波及効果を期待できる。肝線維化マーカー意外にも臨床有効性が検証されつつある腫瘍マーカーは数多く出ており、実用化にこれにより、費用の投入に十分に答える大きな効果が得られると考えられる。

糖鎖利用診断システム開発におけるバイオセンサーの世界市場(年間)は、医療用約9,000億円、創薬支援用約1,600億円、セキュリティ用約660億円、食品用約220億円、環境用約90億円と見積もられる。また、感染性病原体・毒素の除去装置開発では、大腸菌O-157の患者数は国内約3,000人であるが、全世界では25万人と言われ、血液除去装置の市場は国内約30億円(年間)、全世界で約2,500億円が見積もられている。肝炎の患者数は国内約400万人、全世界で約5億2,000万人、AIDSの全世界患者数は4,000万人と推定される。これらの実用化に結びつけば、費用の投入に十分に答えられる大きな効果が得られると考えられる。

2 事業の背景・目的・位置付け

2.1 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」、平成15年度～平成17年度（3年間）に「糖鎖構造解析技術開発」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ゆくことが重要な課題である。

2. 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する。

2. 3 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ミリグラム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、事後評価を平成23年度に実施する。

各年度の前算推移を下表に示す。成松Gの糖鎖疾患マーカーの研究の進展により、平成21年度および22年度に加速予算により、実用化を加速した。詳細は第3項「情勢の変化への対応」に記載する。

研究開発年度毎の前算配分表

(単位：百万円)		H18fy	H19fy	H20fy	H21fy	H22fy	総額
一般会計	成松G	915	915	792	763	621	4,006
	畑中G	275	275	208	187	111	1,056
	合計	1,190	1,190	1,000	950	732	5,062
加速予算	成松G	—	—	—	78	223	301
合計	成松G	915	915	792	841	844	4,307
	畑中G	275	275	208	187	111	1,056
	合計	1,190	1,190	1,000	1,028	955	5,363

開発スケジュールを下表に示す。

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。また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。また、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開発を行う。

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 in vitro 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 B1 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 GAG に対するプローブ作製
- ⑥ フコシル化タンパク質プローブ
- ⑦ ムチングリコシレーション
- ⑧ 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、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. 機能的糖鎖材料の作製技術開発

上記2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ー法の改良や、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（成松 G）

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（畑中 G）

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

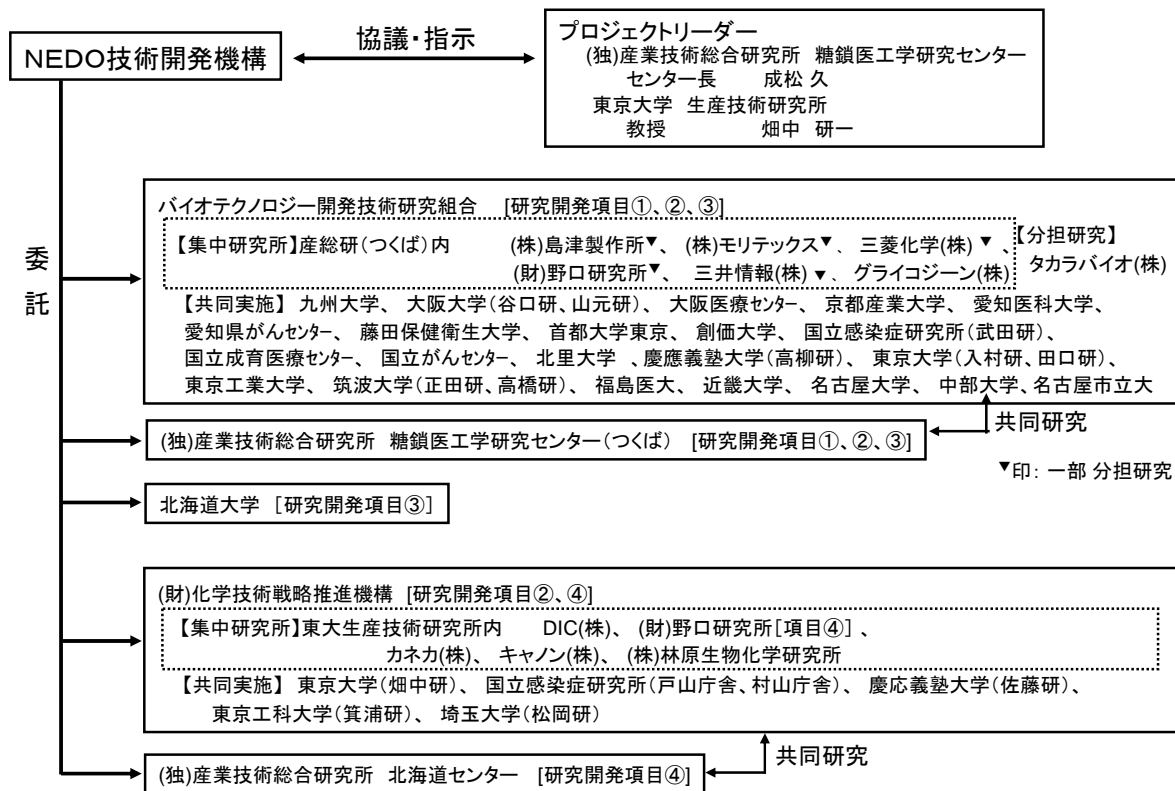
2. 2. 1 事業開始時点における実施体制

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



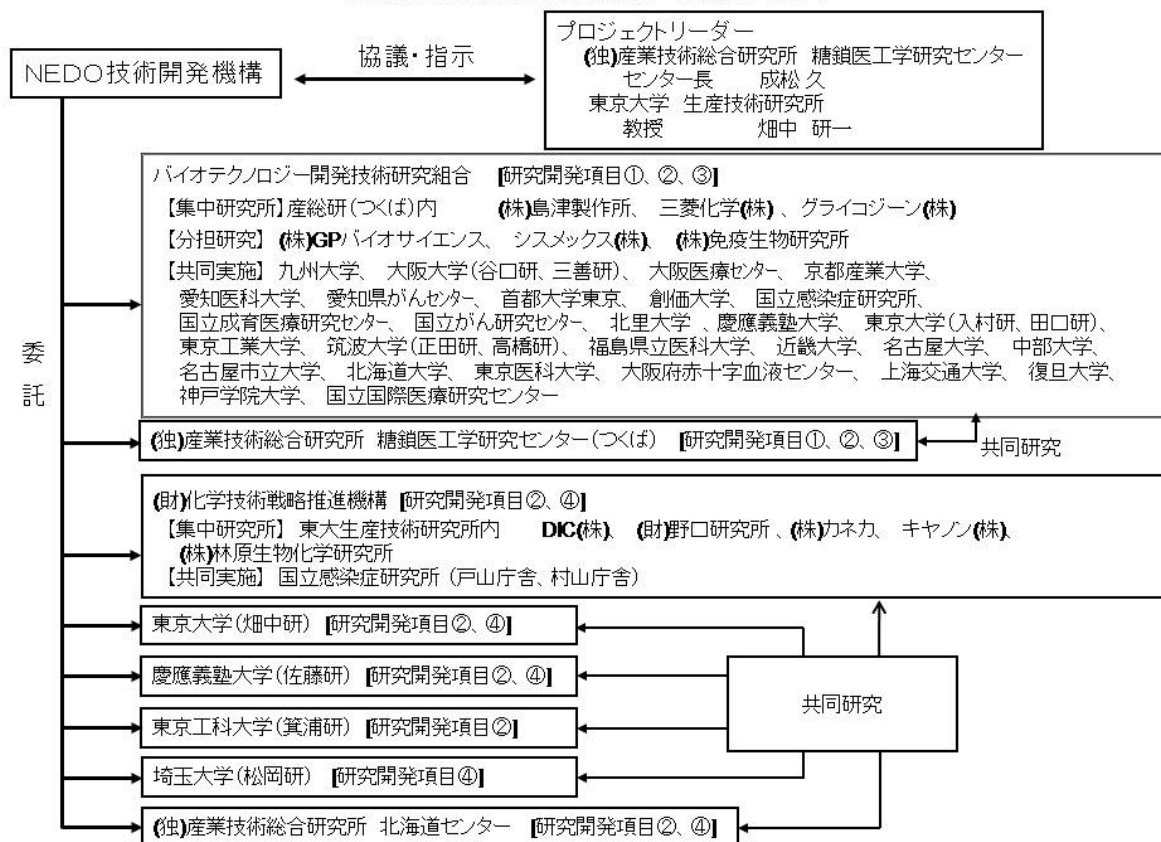
2. 2. 2 中間評価後の実施体制の強化

成松グループにおいて「糖鎖マーカー（肝疾患により変化する糖鎖等）」の臨床上の有効性が示唆されたため、その有効性の検証を目的として「臨床現場において簡便に評価可能とする検証手法の開発」を追加公募により実施体制を強化した。また、有効性検証の推進を目的に（独）国立国際医療センターなど臨床機関を強化した。

その他の体制変更として、成松グループと北海道大学との一体化による研究の効率化を図るとともに、畑中グループでは参画大学を NEDO の委託先とすることで研究開発マネジメントの強化を図った。

事業全体の実施体制図を以下に記す。

「糖鎖機能活用技術開発」実施体制図



2. 2. 1 成松 P L 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」においては、

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、フコシル化タンパクについて阪大・三善研で実施する。

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。また、輸血関連で、大阪府赤十字血液センターと共同研究を実施する。

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

研究開発項目③の「糖鎖認識プローブの作製技術の開発」においては、

1. プローブ作製技術の開発
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.のプローブ作製技術の開発では、*in vitro* 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（神戸学院大）・山元研究室にて進める。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。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・集中研のとの協力のもとに、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すすめる。特に肝疾患マーカーの開発については、名古屋市立大学・田中研究室、国際医療センター・溝上研究室、シスメックス（株）、と産総研が緊密に連携して開発を進め、免疫生物研究所がこれにプローブを供給する。また、海外展開のため、中国上海に立地する、上海交通大学・張延研究室、復旦大学・顧研究室と協力して海外での有効性検証を実施し、その国際展開を進める。

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・田中研究室、国際医療センター・溝上研究室、東京医科大学（野村研究室）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者と、プロジェクト参加各社よりバイオ組合に出向した研究者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)

○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

- 4) シスメックス(株)
- 5) (株) 免疫生物研究所

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) 大阪大学・医(三善研究室)
- 8) 愛知医科大学(木全研究室)
- 9) 国立感染症研究所(武田研究室)
- 10) 大阪府赤十字血液センター(高橋研究室)

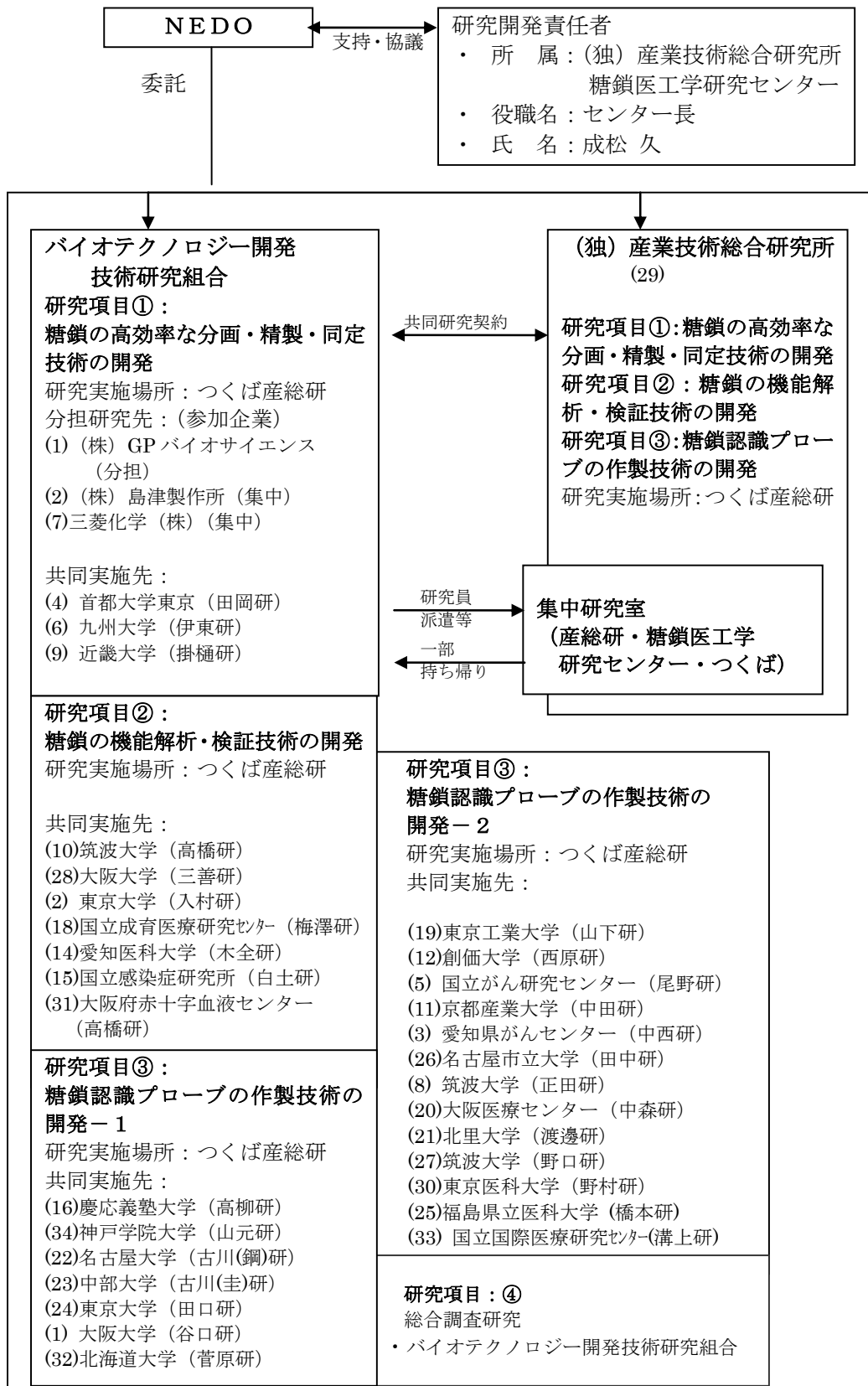
○研究担当項目 ③「糖鎖認識プローブの作製技術の開発」の中で共同研究を実施

- 11) 慶応大学・医(高柳研究室)
- 12) 大阪大学・神戸学院大学・薬(山元研究室)
- 13) 名古屋大学・医(古川研究室)
- 14) 中部大学(古川研究室)
- 15) 東京大学・医(田口研究室)
- 16) 大阪大学・医(谷口研究室)
- 17) 北海道大学(菅原研究室)
- 18) 愛知県がんセンター(中西研究室)
- 19) 国立がんセンター(尾野研究室)
- 20) 東京工業大学(山下研究室)

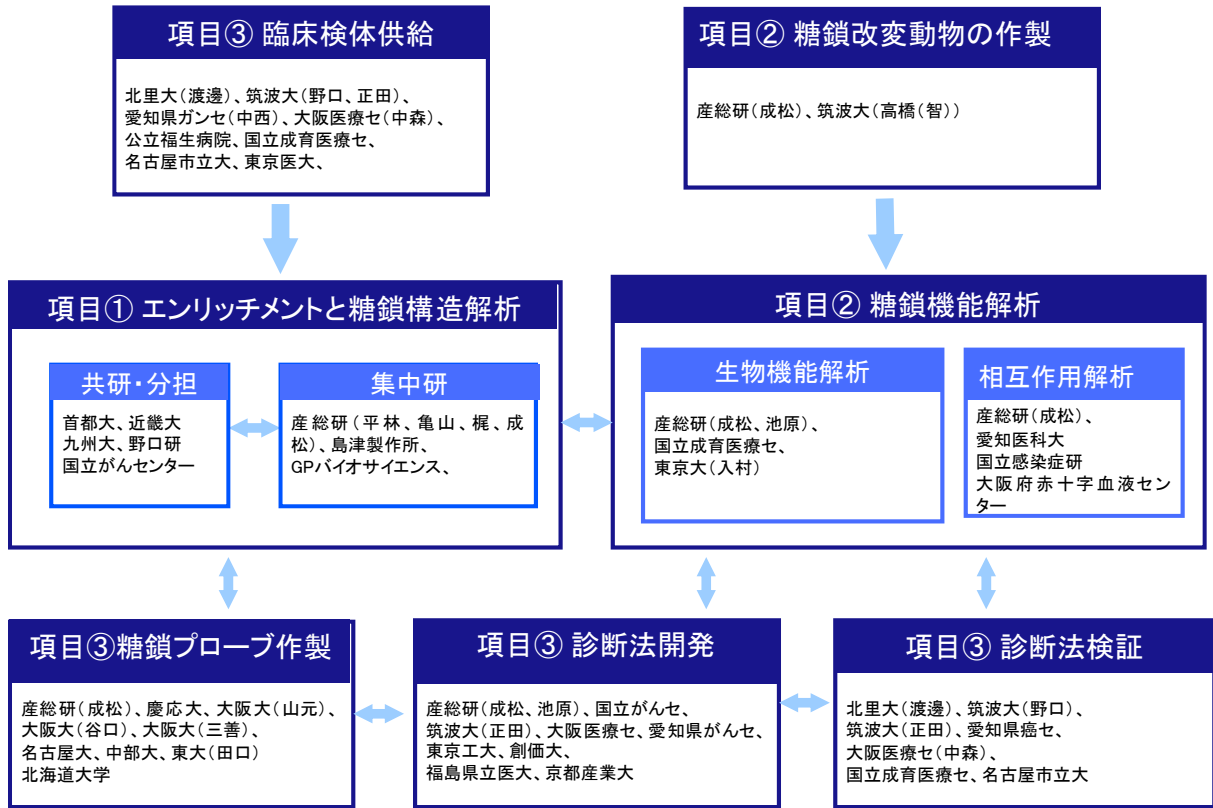
- 21) 創価大学（西原研究室）
- 22) 筑波大学・医（正田研究室）
- 23) 藤田保健衛生大学（比企研究室）
- 24) 京都産業大学（中田研究室）
- 25) 福島県立医科大学（橋本研究室）
- 26) 大阪医療センター（中森研究室）
- 27) 北里大学（渡邊研究室）
- 28) 名古屋市立大学・医（溝上研究室）
- 29) 筑波大学・医（野口研究室）
- 30) 国立国際医療センター（溝上研究室）
- 31) 東京医科大学（野村研究室）

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PL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（以下 JCII とする）雇用の研究員と、カネカ、キヤノン、DIC、野口研究所、林原生物化学研究所から JCII に出向した出向研究員が一体となって研究を行った。JCII の集中研究室は東京大学生産技術研究所内に置き、2 社（DIC と林原生物化学研究所）に分担研究室を置いた。平成 18 年度～平成 20 年度まで、JCII と独立行政法人産業技術総合研究所との共同研究により技術開発を行った。JCII は東京大学、慶應義塾大学、東京工科大学、埼玉大学及び国立感染症研究所との共同実施により技術開発を行った。平成 21 年度からは、JCII、独立行政法人産業技術総合研究所、東京大学、慶應義塾大学、東京工科大学、埼玉大学の共同研究により技術開発を行い、JCII は国立感染症研究所との共同実施により技術開発を行った。

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、キヤノン、DIC、カネカ、東京大学、慶應義塾大学、東京工科大学が共同で行った。
- 糖鎖利用診断システムの開発は、キヤノン、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った。

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

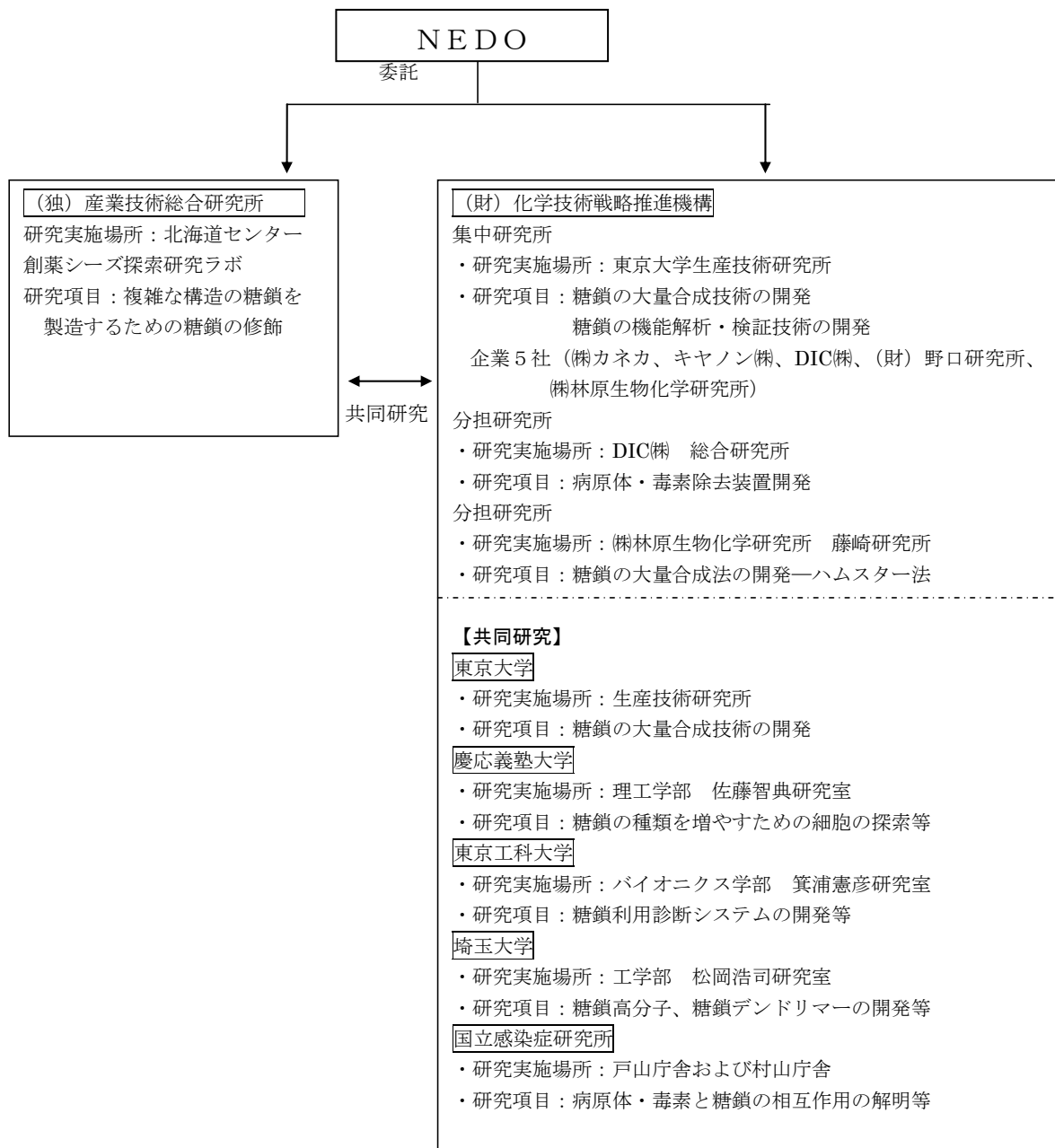
- 糖鎖を増やすための細胞の探索は、慶應義塾大学、東京大学、林原生物化学研究所が共同で行った。
- 複雑な構造の糖鎖を製造するための糖鎖の修飾は、産業技術総合研究所北海道、東京大学、慶應義塾大学、カネカが共同で行った。
- ヒト型糖鎖の大量合成に適する新規プライマーの開発は、野口研究所、東京大学が共同で行った。
- 糖鎖の大量合成方法の開発—ハムスター法は、林原生物化学研究所、慶應義塾大学が共同で行った。
- 糖鎖の大量合成方法の開発—中空糸膜法は、DIC、東京大学が共同で行った。
- 糖鎖伸長生成物の効率的分離精製技術の開発は、カネカ、林原生物化学研究所、東京大学、慶應義塾大学が共同で行った。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

- 総合調査研究は、糖鎖の大量合成技術に関する、文献・特許の調査、技術動向の調査、委員会、勉強会等の開催を JCI が行った。

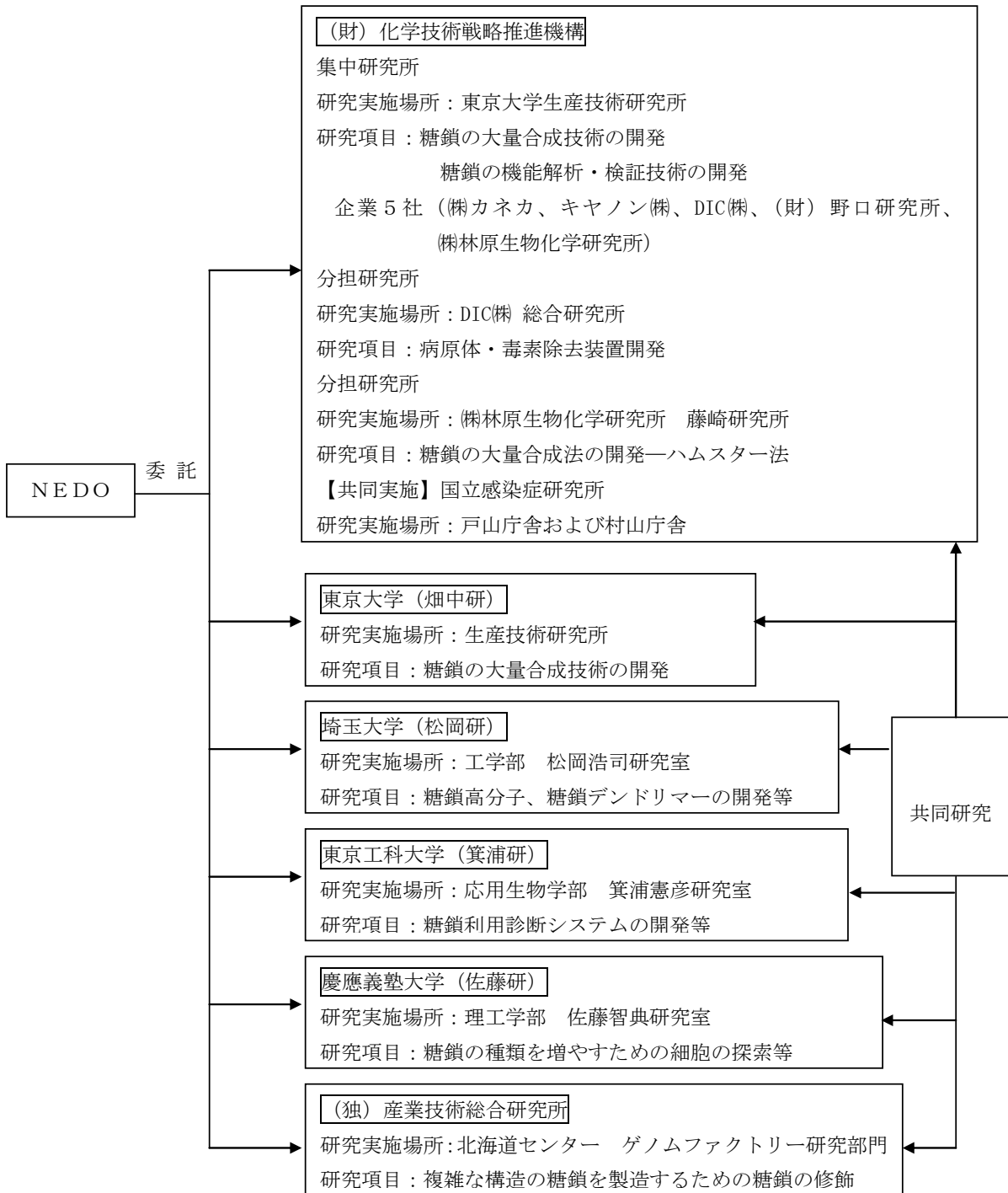
畑中 P L グループの研究体制図と各機関の研究分担を次に示す。

畑中 P L グループの研究体制図と各機関の研究分担

(平成 21 年 3 月 31 日まで)



(平成21年4月1日～平成23年2月28日)



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る、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、糖鎖遺伝子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について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。

さらに、臨床上有効性が示唆された肝疾患糖鎖マーカーについて、有効性検証を目的とした「臨

床現場において簡便に評価可能とする検証手法の開発」を行うために、追加公募により検査・診断薬メーカー（シスメックス（株））と、プローブ作製メーカー（（株）免疫生物研究所）をバイオ組合の分担研究先として実施体制に組み込んだ。当該機関が開発の一端を担当することにより、メーカー事業の現場に即した開発を進めることができた。

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した。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 dendrimer 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た。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国立感染症研究所の協力が必要であり、共同実施により技術開発を進めた。

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した。

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した。

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

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、引き続いてつづ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、鉦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示す。

委員会、分科会の開催状況は以下のとおりである。

[平成18年度]

会議名	日時	場所	参加人数
第1回キックオフミーティング	5/19(金)～ 5/20(土)	砂防会館別館	86
第2回研究開発委員会(全体会議)	10/20(金)～ 10/21(土)	砂防会館別館	92
第3回研究開発委員会(全体会議)	2/23(金)～ 2/24(土)	アステラス製薬(株) 熱海研究所	87
第1回チップ・アレイ・感染症 分科会	8/3(木)	バイオ組合	10
第1回研究推進分科会	9/27(水)	パシフィコ横浜	12
第1回エンリッチ・分析分科会	10/16(月)	バイオ組合	34
第1回IgA腎症分科会	12/5(火)	バイオ組合	
第1回ノックアウトマウス・免疫分	12/27(水)	産総研((丸の内サイト)	12

科会			
第1回腫瘍マーカー分科会	12/27(水)	産総研(丸の内サト)	17

研究開発委員会では、研究機関毎の研究進捗状況発表を行うと共に今後の研究の方向性に検討を行った。研究推進分科会では、臨床サンプルの取扱いについて検討した。さらに、各分科会では、それぞれのテーマの詳細について検討を行った。

さらに、下記の知的財産権委員会を開催し、

会議名	月日	場所	参加人数
第1回知的財産権委員会	8/1(火)	バイオ組合	15

「MGプロジェクトで発生した知的財産の出願、権利化、維持に関する要領」及びそれに付随する「知的財産権共同出願時の事務処理手続きについて」の内容検討・確認・討議を行った。

[平成19年度]

会議名	月日	場所	参加人数
第1回研究開発委員会(全体会議)	9/14(金)～ 9/15(土)	虎ノ門パストラル	97
第2回研究開発委員会(全体会議)	2/29(金)～ 3/1(土)	産総研(つくば)	117
第1回生殖・再生医療分科会	5/17(木)	国立成育医療センター	7
第1回エンリッチ・分析分科会	6/14(木)	秋葉原イビル	46
第1回糖鎖チップ・アレイ・感染症分科会	6/14(木)	秋葉原ダイビル	32
第1回ノックアウトマウス・免疫関連分科会	6/22(金)	砂防会館別館	22
第1回プローブ関連(抗体作製技術)分科会	6/22(金)	砂防会館別館	23
第1回腫瘍マーカー関連分科会	6/23(土)	砂防会館別館	44
第1回IgA腎症分科会	6/28(木)	砂防会館別館	25
第2回腫瘍マーカー関連分科会	10/13(土)	砂防会館別館	52
第2回IgA腎症分科会	11/8(木)	商工会館	25
第2回ノックアウトマウス・免疫関連分科会	11/16(金)	秋葉原ダイビル	15
第2回プローブ関連(抗体作製技術)分科会	11/16(金)	秋葉原ダイビル	21
第2回生殖・再生医療分科会	11/28(水)	バイオ組合	17
第2回エンリッチ・分析分科会	12/5(水)	丸の内三菱ビルM+	35
第2回糖鎖チップ・アレイ・感染症分科会	12/5(水)	丸の内三菱ビルM+	33

研究開発委員会(全体会議)では、登録研究員が一同に会し、各研究機関の発表に対し幅広い討議を行う。また、分科会では同一分野の研究者が集合し、より詳細な討議を行った。

[平成20年度]

会 議 名	月 日	場 所	参加人数
第 1 回研究開発委員会(全体会議)	9/12(金)～9/13(土)	東京コンファレンスセンター品川	101
第 2 回研究開発委員会	3/6(金)～3/7(土)	産総研つくば	113
第 1 回 IgA 腎症分科会	6/19(木)	虎ノ門パストラル	19
第 1 回再生医療・細胞糖鎖マーカー分科会	11/11 (火)	ベルサール八重洲	27
第 1 回エンリッチ・分析分科会	7/23 (水)	秋葉原ダイビル	37
第 1 回プローブ関連(抗体作製技術)分科会	7/23 (水)	秋葉原ダイビル	28
第 1 回腫瘍マーカー関連分科会	7/26 (土)	秋葉原ダイビル	55
第 1 回ノックアウトマウス・免疫関連分科会	7/30 (水)	丸の内三菱ビル M+	24
第 1 回糖鎖チップ・アレイ・感染症分科会	7/30 (水)	丸の内三菱ビル M+	29
第 2 回エンリッチ・分析分科会	12/17 (水)	秋葉原ダイビル	31
第 2 回糖鎖チップ・アレイ・感染症分科会	12/17 (水)	秋葉原ダイビル	36
第 2 回腫瘍マーカー関連分科会	12/20 (土)	秋葉原ダイビル	51
第 2 回ノックアウトマウス・免疫関連分科会	12/24 (水)	丸の内三菱ビル M+	31
第 2 回プローブ関連(抗体作製技術)分科会	12/24 (水)	丸の内三菱ビル M+	32

研究開発委員会(全体会議)では、登録研究員が一同に会し、各研究機関の発表に対し幅広い討議を行う。また、分科会では同一分野の研究者が集合し、より詳細な討議を行った。

[平成 21 年度]

会 議 名	月 日	場 所	参加人数
第 1 回研究開発委員会(全体会議)	9/18(金)～9/19(土)	東レ総合研修センター(三島市)	94
第 2 回研究開発委員会(全体会議)	3/12(金)～3/13(土)	東京コンファレンスセンター(品川)	116
第 1 回腫瘍マーカー関連分科会	6/27 (土)	秋葉原ダイビル	58
第 1 回ノックアウトマウス・免疫関連分科会	6/30 (火)	秋葉原ダイビル	34
第 1 回プローブ関連(抗体作製技術)分科会	6/30 (火)	秋葉原ダイビル	44
第 1 回エンリッチ・分析分科会	7/7 (火)	秋葉原ダイビル	41
第 1 回糖鎖チップ・アレイ・感染症分科会	7/7 (火)	秋葉原ダイビル	40
第 1 回再生医療・細胞糖鎖マーカー	7/30 (木)	丸の内三菱ビル M+	36

分科会			
第2回再生医療・細胞糖鎖マーカー分科会	12/17(木)	商工会館	27
第2回エンリッチ・分析分科会	12/15(火)	丸の内三菱ビル M+	41
第2回糖鎖チップ・アレイ・感染症分科会	12/15(火)	丸の内三菱ビル M+	37
第2回腫瘍マーカー関連分科会	12/19(土)	秋葉原ダイビル	59
第2回ノックアウトマウス・免疫関連分科会	12/25(金)	つくば産総研	48
第2回プローブ関連(抗体作製技術)分科会	12/25(金)	つくば産総研	42

研究開発委員会(全体会議)では、各研究機関(グループ)からの進捗発表を行うとともに、検討課題、今後の方向性等について意見交換を行った。各分科会では、研究テーマ毎に詳細な情報交換・検討を行い、研究推進に資した。腫瘍マーカー分科会では、研究状況を報告/検討するとともに、臨床検体の収集状況についての報告を行った。

[平成 22 年度]

会 議 名	月 日	場 所	参加人数
第1回研究開発委員会(全体会議)	1/8(土)	都市センターホテル(東京平河町)	104
肝疾患マーカー作業分科会(非公開)	7/10(土)	丸の内三菱ビル M+	32
第1回エンリッチ・分析 & チップ・アレイ合同分科会	9/9(木)	秋葉原ダイビル	30
第1回再生医療・細胞糖鎖マーカー・腫瘍以外の疾患マーカー分科会	9/13(月)	秋葉原ダイビル	33
腫瘍関連マーカー作業分科会 [非公開]	9/25(土)	リーガロイヤルホテル(大阪中之島)	32
第1回ノックアウトマウス・免疫関連分科会 [非公開]	10/5(火)	つくば産総研	28
第1回プローブ関連(抗体作製技術)分科会	10/5(火)	つくば産総研	29
腫瘍関連マーカー(含:肝疾患マーカー)分科会	10/16(土)	秋葉原ダイビル	51

研究開発委員会(全体会議)では、分科会毎に分科会世話人から成果概要を発表いただくと共に、トピックス性の高い成果については研究者自身から発表いただき、討議/検討を行った。また、プロジェクト終了後の実務等について確認作業を行った。各分科会では、研究テーマ毎に詳細な情報交換・検討を行い、研究推進に資した。腫瘍マーカー分科会では、研究状況を報告・検討するとともに、臨床検体の収集状況についての報告を行った。作業分科会では、共同研究遂行のための、より具体的な検討等を行い、研究推進に資した。

2. 3. 2 畑中P Lグループの運営管理

前述のように企業5社が JCII 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室、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室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、各研究機関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、JCII 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た。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

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 5月29日 (東大リサーチキャンパス)

第2回 平成18年 6月28日 (東大リサーチキャンパス)

第3回 平成18年 8月10日 (東大リサーチキャンパス)

第4回 平成18年 9月15日 (東大リサーチキャンパス)

第5回 平成18年10月16日 (東大リサーチキャンパス)

第6回 平成18年11月20日 (東大リサーチキャンパス)

第7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12回開催

平成19年度

- 1) 総合調査研究委員会
 - 第4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
 - 第5回 平成20年2月28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8回 平成19年 4月23日 (東大リサーチキャンパス)
 - 第9回 平成19年 7月 2日 (東大リサーチキャンパス)
 - 第10回 平成19年11月19日 (東大リサーチキャンパス)
 - 第11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)

年度合計15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 (キヤノン)
 - 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た。

平成20年度

- 1) 総合調査研究委員会

第6回 平成20年9月8日 (東大リサーチキャンパス)

- ・ 研究進捗報告&討議

第7回 平成21年3月2日 (如水会館)

- ・ 研究進捗報告&討議

2) 研究会 (全体会)

第12回 平成20年 4月21日 (東大リサーチキャンパス)

第13回 平成20年 7月18日 (東大リサーチキャンパス)

第14回 平成20年10月27、28日 (林原生物化学研究所)

第15回 平成20年12月25日 (東大リサーチキャンパス)

第16回 平成21年 2月13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14回 平成21年 2月23日 (東大リサーチキャンパス)

(2) 糖鎖精製分科会

第1回 平成21年 3月2日 (J C I I 会議室 ; 神保町)

年度合計9回開催

平成21年度

1) 総合調査研究委員会

第8回 平成21年10月5日 (東大リサーチキャンパス)

- ・ 研究進捗報告&討議

第9回 平成22年3月1日 (日本教育会館)

- ・ 研究進捗報告&討議

2) 研究会 (全体会)

第17回 平成21年 4月20、21日 (D I C 総合研究所)

第18回 平成21年 6月15日 (東大リサーチキャンパス)

第19回 平成21年 8月 5日 (東大リサーチキャンパス)

第20回 平成21年11月10日 (東大リサーチキャンパス)

第21回 平成22年 1月18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15回 平成21年 6月2日 (東大リサーチキャンパス)

第16回 平成21年12月17日 (東大リサーチキャンパス)

(2) 糖鎖合成 Gr 分科会

平成21年 4月10日 (東大リサーチキャンパス)

- 平成21年10月 5日 (東大リサーチキャンパス)
- (3) 糖鎖合成・利用合同分科会
- 平成21年 7月8日 (東大リサーチキャンパス)
- 平成21年 9月7日 (東大リサーチキャンパス)
- 平成22年 2月19日 (東大リサーチキャンパス)

年度合計14回開催

平成22年度

1) 総合調査研究委員会

- 第10回 平成22年 9月27日 (東大リサーチキャンパス)
- ・ 研究進捗報告&討議
- 第11回 平成23年2月23日 (如水会館)
- ・ 研究進捗報告&討議

2) 研究会 (全体会)

- 第22回 平成22年 4月19日 (東大リサーチキャンパス)
- 第23回 平成22年 7月1、2日 (産総研北海道センター)
- 第24回 平成22年 8月26日 (東大リサーチキャンパス)
- 第25回 平成22年12月 1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17回 平成22年 7月26日 (東大リサーチキャンパス)

(2) 糖鎖合成 Gr 分科会

- 平成22年 4月8日 (東大リサーチキャンパス)

(3) 糖鎖合成・利用合同分科会

- 平成22年 9月14日 (東大リサーチキャンパス)
- 平成22年10月13日 (東大リサーチキャンパス)
- 平成23年 1月27日 (東大リサーチキャンパス)

年度合計11回開催

2.4 研究開発成果の実用化に向けたマネジメントの妥当性

事業期間5年中の前半3年目の終了時において、中間評価の提言も受けて、研究開発成果の実用化に向けて、臨床機関や診断キットの開発を担当する企業などの追加により実施体制を図った。特に、臨床上の有効性が示唆され、糖鎖マーカーとして最も実用化近いと判断した肝線維化マーカーについて、その有効性の検証を目的として「臨床現場において簡便に評価可能とする検証手法の開発」を追加公募により臨床検査の企業を追加し、本マーカーの臨床検査の事業化を目指した。

さらに、研究開発成果の実用化における知財管理、知財戦略の重要性から、平成21年度以降、(独)工業所有権情報・研修館から成松 G に対して知財アドバイザーを派遣いただき、牽制力の強い特許の構築を図った。なお、本プロジェクト終了後の知財管理、知財戦略の重要性は継続するため、平成23年度も知財アドバイザーを派遣いただく。

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合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。さらに、米国の研究状況をいち早く把握するために、平成21年3月に日米共催 (日本側の主催は NEDO、(独)産業技術総合研究所他、米国側の主催は NIH/NCI 他) で、Clinical and Translational Research on Cancer : Glycomics Applications を開催した。

第2.4項「研究開発成果の実用化に向けたマネジメントの妥当性」で記述したとおり、研究開発成果の実用化に向けて、臨床機関や診断キットの開発を担当する企業などを追加公募により実施体制強化を図った。これは、特に、臨床上の有効性が示唆され、糖鎖マーカーとして最も実用化近いと判断した肝線維化マーカーの有効性検証を目的としたものであったが、臨床現場からの要望が高く、かつ本プロジェクトでの研究進捗が著しい肺がん(肺小細胞がん、肺線がん)、腎疾患、前立腺がんについても糖鎖マーカーによる測定対象疾患を拡大することを目指し、多数検体による有効性検証を一気に進めることを目的として、平成21年度加速予算を投入した。また、平成22年度には、C型肝炎感染による肝硬変や肝がんのリスクを個別化できる肝線維化マーカーを開発することができたことから、本マーカーの実用化に向けて加速予算を投入した。つまり、知財戦略上必須である線維化の進展に伴う糖鎖構造変化の決定、並びに、新規市場の創成が期待される中国での有用性検証を加速した。

4 中間評価結果への対応

中間評価では、総合評価として、以下の提言を得た。「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。」

この総合評価だけでなく各論も含めて、「問題点・改善すべき指摘点」については「対処方針」を策定し平成21年度の実施方針に反映し推進した。「問題点・改善すべき指摘点」に対する「対処方針」、並びに、その実行状況を下表に整理した。

問題点・改善すべき指摘点	対処方針	対処方針の実行状況
<p>1. 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。</p>	<p>2グループの関連性を明確にし、プロジェクト前半の成果をふまえ、双方のアプローチに共通する部分を整理し、主に開発成果の医学生物学・臨床的な意義の視点から双方のグループの持つ情報の共有化により実用化を加速する。</p>	<ul style="list-style-type: none"> ● 医学・生物学的アプローチを行うグループ（成松 G）は糖タンパク質を、化学・理工学的アプローチを行うグループ（畑中 G）は糖脂質を研究対象にしている。双方のアプローチに共通する部分としては、①研究で使用される糖鎖の合成、及び、②開発成果の医療現場への展開である。①については、スパーサーの構造の違いから相互提供は事実上不可能だった。②については、両 G が研究対象並びに研究目標を異なっているため、直接情報交換するより、NEDO が整理して提供することにした。例えば、診断キットなど。
<p>2. 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。</p>	<p>ヒト細胞を培養して得られる有用糖鎖の、少なくとも1種類の糖鎖について、g単位の大量生産が可能な大量製造スキームを、産業化の観点から示す。</p>	<ul style="list-style-type: none"> ● 大量培養は「ハムスター法」及び「中空糸膜法」で検討を進めているが、その検討を参画企業が担当している「ハムスター法」について、代表的な糖脂質糖鎖を、年間グラム単位で大量生産可能な製造スキームの検証を試みた。「ハムスター法」により増殖させたヒト浮遊細胞をパイロットスケールで培養し、2種類の有用糖鎖について、グラム単位の大量生産が可能な大量製造スキームを示した。 (技術開発担当は畑中 G)
<p>3. 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。</p>	<p>医学・生物学アプローチの G では、糖鎖機能の医学的意義づけの観点から、研究内容、並びに分担研究者の見直しを行う予定である（平成 20 年度実施）。</p>	<ul style="list-style-type: none"> ● 中間評価時以降新たに、医療機関として、大阪府赤十字センター、東京医科大学、国立国際医療センターの参加を得た。赤十字センターは血液関連についての専門的知見を有しており、さらに国立国際医療研究センターでは、とくに肝炎肝疾患の分野で、国の総合的施策を踏まえた臨床的な意義についての意見を得ることができた。東京医科大学は、肺がんについての臨床的意義についての意見を得ることができた。 ● 臨床上有効性が示唆された肝疾患糖鎖マーカーについて、有効性検証を目的とした「臨床現場において簡便に評価可能とする検証手法の開発」を行うために、追加公募により検査・診断薬メーカー（シスメックス社）をバイオ組合の分担研究先として実施体制に組み込んだ。当該機関が開発の一端を担当することにより、マーカー事業の現場に即した開発を進めることができた。 (技術開発担当は成松 G)

<p>4. 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。</p>	<p>各 G 毎にパテントマップを見直して、特許戦略を再構築する。また、NEDO 主導で、関連部署（NEDO、委託先、関連企業知財部）と密接に相談を行いながら、有効、かつ、迅速に進めていく。</p>	<ul style="list-style-type: none"> ● 本 PJ の中で実用化に最も近く、かつ、米国との競合が熾烈である腫瘍マーカーを念頭に置き、特許庁管轄の（独）工業所有権情報・研修館から、平成 21 年 8 月より、医学・生物学的アプローチを行うグループ（成松 G）に、「知財プロデューサー」（民間企業の知財部長 OB）を派遣いただいた。これは、当該独法のモデルケースの 2 例目になった。 ● 成松 G では、「知財プロデューサー」活動を通じて、パテントマップ、プロジェクト全体の知財戦略の再構築を実施した。また同様に「知財プロデューサー」の活動を通じて、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実施し、知財の事業化を進めた。なお、「知財プロデューサー」の貢献が（独）工業所有権情報・研修館で認められ、H21 年度 1 名の派遣が H22 年度 2 名に増員された。さらに、PJ 終了後の H23 年度も、成果の実用化に向けて、「知財プロデューサー」を派遣いただけることになった。 ● 畑中 G では、アカデミアと参画企業の共同による技術開発を進め、将来の事業化を見据えた企業の特許戦略の基に、ほとんどの特許はアカデミアと参画企業とで共同出願された。すなわち、アカデミアから企業への研究成果の移行がスムーズに行われた。
<p>5. 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。</p>	<p>最終目標から見た医学・工学双方のバランスを考えて実施中である。</p>	<ul style="list-style-type: none"> ● 最終目標から見た医学・工学双方のバランスは、①「費用対効果（研究費対期待市場規模）」と②「研究の進捗」とを睨みながら運営した。特記例として、実用化が最も近いと判断した肝疾患糖鎖マーカーについて、PJ 期間中に、追加公募により、①診断薬メーカー（シスメックス社）を追加して事業化までの道を作るとともに、②将来の市場拡大を見据えて中国の研究機関を実施体制に追加した。さらに、それらの成果から、加速予算を投入しさらに加速を図った。 ● 成松 G では、中間評価時以降、糖鎖アレイ装置研究の一本化をはかるとともにその応用として関連する出口研究を新たに加えた。さらに、肝疾患マーカーの進展を踏まえて、検体試料の自動前処理装置を完成させるとともに、その有効性検証と海外展開、事業化をはかるため、検査・診断薬メーカーで自動化測定装置を有するシスメックス社および、プローブ作製のための免疫生物研究所を新たに体制に加え、終了後短期間の事業化を目指した。 ● 畑中 G では、糖鎖の大量合成技術の開発と並行して糖鎖を利用した毒素・病原体の診

		断、除去システムの出口研究を進めた結果、大量合成可能な有用糖鎖の絞込みに繋がった。
6. 臨床でのニーズをより的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。	糖鎖の専門家以外の医学生物学・臨床等の専門家から成果の実応用に向けて必要となる情報を収集する。また、必要に応じて適任者を体制に取り込むことも検討する。	<ul style="list-style-type: none"> ● 成松 G では、上述したように、中間評価時以降新たに、医療機関として、大阪府赤十字センター、東京医科大学、国立国際医療センターのプロジェクト体制への参加を得た。赤十字センターは特に血液についての専門的知見を有しており、さらに国立国際医療研究センターでは、とくに肝炎肝疾患の分野で、国の総合的施策を踏まえた臨床的な意義についての意見を得ることができた。さらに東京医科大学は、肺がんについての臨床的意義についての意見を得ることができた。 ● 畑中 G では、血中の毒素・ウイルス（とくに HIV）除去による治療法の有用性については、臨床等の専門家の意見を伺い、又情報の収集に努め、実証試験を行った。
7. 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。	既に着手している糖鎖とウイルス・毒素との相互作用の研究を進めて有用となる糖鎖を見極め、有用性の高いメディカル資材等への応用を計画している。	<ul style="list-style-type: none"> ● 糖鎖とウイルス・毒素との相互作用解析結果に基いた有用性の高いメディカル資材等への応用を計画した。本 PJ で合成した糖鎖を利用したフルオラスオリゴ糖固定化フィルターによるトリインフルエンザウイルス除去、新規蛍光性糖鎖プローブによるヒトインフルエンザウイルス検出法の検討を行った。 (技術開発担当は畑中 G)
8. 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	優先すべき課題を洗い出しその解決の道筋を明確にしながら検討を進めている。	<ul style="list-style-type: none"> ● 成松 G では、事業化に近い分野である肝疾患マーカー開発を優先して進め、事業化、海外展開に対応するために、検査事業を展開しているシスメックス社と、その材料提供のための免疫生物研究所を新たに体制に加えた。優先すべき課題に集中する意味で、IgA 腎症に対するマーカー開発、遺伝子治療のためのウイルスベクター開発の分野を整理し、また、糖鎖アレイ開発の分野を統合整理するなど、研究資源の集中をはかった。 ● 畑中 G では、「糖鎖の大量合成技術開発」は、有用糖鎖の見極めを優先課題とし、ウイルス・毒素との相互作用解析を並行して進めて絞り込んだ。「毒素・ウイルス除去装置開発」については、実用性を優先課題とし、血液（血清）中からの除去検討を実施した。また「糖鎖利用診断システム開発」については、競合品に比べての優位性（簡便、ハイスループット性）の実証を優先課題とし、これを実証した。
9. 今後、一般に向けて広	公表可能な成果について、	● 学会発表は、両 G とも、知財戦略に支障に

<p>く情報発信をすることが求められる。</p>	<p>学会等の場を活用した情報発信を引き続き行っていくとともに、アウトカムの視点から一般の広報も NEDO が主体となって行う計画である。</p>	<p>ならないように注意しながら、積極的に行った。</p> <ul style="list-style-type: none"> ● NEDO ホームページに、「よくわかる技術解説」として、糖鎖関連技術と本 PJ を一般向けに解説した (H21 年 6 月)。 ● 成松 G では、多数の学会発表以外に成果の広報に努め、中間評価以降、プレスを通じて 9 件の発表・報道があった。例えば、肝炎ウイルスの持続感染に伴う肝臓の病態を定性的かつ定量的に測定できる検査システムの開発成功 (H21 年 9 月)。
<p>10. 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。</p>	<p>応用が期待できる探索技術、マーカー候補、抗体が開発できた際には、臨床サイドが集まる腫瘍マーカー分科会で進捗を報告し、より出口を見据えた研究開発を推し進めている。また、指摘の幹細胞選別手法の検討を行う計画である。</p>	<ul style="list-style-type: none"> ● 血液関連の新規領域として、大阪府赤十字血液センターの体制参加を得た。 ● 加えて臨床機関として、(独) 国立国際医療研究センター、東京医科大学参加を得ている。国立国際医療研究センターでは、特に肝炎肝疾患の分野で、国の総合的施策を踏まえた臨床的な意義についての意見を得ることができた。また東京医科大学は、肺がんについての臨床的意義についての意見を得ることができた。 ● さらに再生医療については、治療のための細胞標準化のためのマーカー開発をすすめ、治療指針に取り入れられることとなった。 ● 情報交換の場として、平成 21 年度には 14 回、平成 22 年度には 8 回の研究開発委員会を開催し、これらの臨床機関のとの詳細な情報交換をはかった。
<p>11. 糖鎖研究に特化したハイスループット、高性能の装置は国内で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。</p>	<p>国内だけではそれほど多くの需要がないことは把握しており、グローバル市場も視野に入れて取り組んでいる。</p>	<ul style="list-style-type: none"> ● 肝疾患糖鎖マーカー (肝炎→肝硬変→肝がんへと進行する際のステージ検定のためのマーカー) の国内での開発成功により、現在 B 型肝炎患者が多く、かつ、今後 C 型肝炎患者の急増が予想される中国への本マーカーの進出を検討するために、追加公募により、上海交通大学と復旦大学を実施体制に組み込んだ。H21 年 8 月。 ● 同時に追加公募で実施体制に追加したシスメックス社の有する自動検査装置と合わせて、中国における当該マーカーの有用性検証することに成功した。
<p>12. 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。</p>	<p>現象の原因を分子レベルでの解析、つまり、ノックアウトする糖鎖遺伝子が合成する糖鎖の局在性やキャリアータンパク質の同定を既に開始しており、今後も推進する。</p>	<ul style="list-style-type: none"> ● 11 系統の糖鎖不全マウス (糖転移酵素 KO マウス) の確立を通じて、疾患につながる各種の現象を見出し、これらについて分子レベルでの解析を進めた。
<p>13. 腫瘍マーカーは研究</p>	<p>マーカーの特異性や臨床</p>	<ul style="list-style-type: none"> ● H21 年 3 月に、日米共催 (日本側主催は

<p>に比重をつけ、絞り込むべきである。</p>	<p>応用の難易度等を勘案して、また、マイクロアレイ等を使った重要な糖タンパク質の洗い出しより、実用化に進める腫瘍マーカーを絞り込む計画である。また、実用化に進める腫瘍マーカーの絞り込みのために、腫瘍マーカー研究に関する国際シンポジウムを開催して欧米の状況を情報収集する予定である（平成 20 年度実施）。</p>	<p>NEDO、産総研他、米国側主催は FDA) で、腫瘍マーカー研究に関する国際シンポジウム「Clinical and Translational Research on Cancer: Glycomics Applications」を開催した。本国際会議の目的は以下のとおり。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いる。特に米国では、糖質とプロテインの相互作用を理解するために Consortium For Functional Glycomics (CFG) を設立され、さらに診断分野では、癌等の早期診断を目指す EDRN (Early Detection of Resaerch Network) が組織され活発に活動している。このような中、米国の研究状況をいち早く把握し、競争の激しい部分の知財を先取りし、かつ無駄な部分へリソース配分をさけるためには、先端情報の収集が急務であり、米国のコアとなる主要な研究者と会合し、研究の機微に入った情報を収集し、今後の戦略構築に資することを目的とした。その結果として、現状の研究の進め方に問題ないことが確認できた。</p> <ul style="list-style-type: none"> ● 研究が進展し、マーカー絞り込み、事業化見通しの持てる肝疾患マーカーについては、検査・診断薬会社（シスメックス社）を加えることにより具体的事業化に対応、また、共研先として、中国の上海交通大学、復旦大学を体制に加えることにより、国際化、海外展開に対応した。 ● さらに、進展の見えた肺がん、胆管がん、突発的水頭症などについては、加速予算などの資源を投入した。 ● また一方、中間評価時までに明確なマーカー像の得られなかった、IgA 腎症マーカー等については、縮小・中止することとし、資源の集中をはかった。
<p>14. 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。</p>	<p>ノックアウトマウスで現れた表現型を注意深く観察し、ヒトの疾患病態との関連を病理レベルから分子レベルまで比較することでヒトの疾患モデルになりうるかどうかを検証する計画である。</p>	<ul style="list-style-type: none"> ● 各種の疾患につながる異常所見のあらわれたケースについては、ヒトサンプルについて同時に分子レベルでの検証を進め、ヒトとの相関をチェックした。
<p>15. 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</p>	<p>平成 21 年より変更される臨床研究に関する倫理指針に対応しつつ、バイオマーカーのバリデーションを実施する研究連携体制の強化を進める。</p>	<ul style="list-style-type: none"> ● 最も進展している肝疾患マーカーについては、(独) 国立国際医療研究センターが中心となり、国内で 4 か所の異なる臨床サイトからの生体試料、を収集し、合計 1,000 件の計測を行うことによって有効性の確認をする体制をつくり、信頼性のある有効性検証を行った。

<p>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。</p>		
<p>16. 菌体及び毒素除去カラムは1つしか実用化されていないが、ウイルスやトキシンの臨床検査は、すでに完成し実用化された競合物はいくつもあり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。</p>	<p>糖鎖を利用した菌体及び毒素除去カラムは、現在競合品がないことから、新たな市場開拓に向けて実証試験を進める。ウイルスやトキシンの臨床検査については、本開発技術(LSPR法)が、実用上、競合物よりも優れている点を示し、これを実証する。一方、既存品(糖鎖を利用しない既存品)と診断精度、経済性の既存品との比較検討も併行実施し、必要な場合は、研究開発方針の転換も検討する。</p>	<ul style="list-style-type: none"> ● ウイルス・毒素除去カラムについては、臨床等の専門家の意見を参考に実証試験を進めた。 ● LSPR法によるウイルスやトキシンの検査については、競合品に比べて簡便性、ハイスループット性に優れていることを実証した。また既存品(糖鎖を利用しない既存品)と比較検討し、検出感度はやや劣るが経済性に優れていることを示した。
<p>17. 大量生産の有用性をさらに宣伝し、医薬品開発、DDSなど糖鎖の産業利用のターゲットをもう少し広く考えてみてはどうか。</p>	<p>糖鎖の産業利用について、大量生産可能な糖鎖の新規産業利用の情報発信・獲得を目的としたシンポジウム等の開催を企画する。</p>	<ul style="list-style-type: none"> ● 第25回国際糖質シンポジウム(ICS2010 in MAKUHARI: H22年8月)を利用して、畑中Gの糖鎖の大量生産やその産業利用について多数が発表した。また、参加者との議論を通して情報の獲得に努めた。

5 評価に関する事項

平成20年度に中間評価、平成23年度に事後評価を外部評価により、NEDO研究評価部にて行われた。いずれの評価もNEDOが策定した「評価項目/評価基準」にしたがい行われた。

第三章

研究開発成果について

Ⅲ. 研究開発成果について

1 事業全体の成果

1. 1 成松PLグループの事業全体の成果

健康安心プログラムでは、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ックスの開発、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しており、本プロジェクトは、その一環として実施された。

さらに本プロジェクトは、前々プロジェクトで開発された糖鎖合成関連遺伝子ライブラリーを基盤とし、さらにこの基盤活用のもとに前プロジェクトにて開発された、糖鎖の合成と構造解析の総合的技術を基盤として進められた。

本研究開発では、前述の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。

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。また、開発マーカーの有効性検証手法の開発では、疾患により変化した糖鎖を感度・精度良く検出でき、かつ、臨床の場で簡便に測定できるシステムを、有用と判断されたマーカーについて構築することにより、新規で有効な診断システムの基盤を構築することを目的として実施した。具体的には、研究項目①にて、検体試料の前処理、分離分析、構造同定を取り扱い、項目②にては、糖鎖関連遺伝子ノックアウト作製や糖鎖アレイの技術を通じて、糖鎖の生体内機能を検索、利用、さらに研究項目③にては、①で開発した前処理、分析技術や、③で開発したプローブを用いることにより、疾患により変化する糖鎖の検索をを行い、この中からマーカー分子を拾い出すことを通じて、癌を中心とする糖鎖マーカーの開発と診断技術の確立を行った。結果として、マーカー開発では肝疾患のマーカーとして、事業化及び国際展開可能な分子が得られたほか、糖鎖不全 KO マウスからは疾患につながる多数の表現形を得るとともに、再生医療技術による治療材料となる、未分化細胞の標準化基準が得られた。

以下、目標を基礎に、プロジェクトへの波及効果、産業化への見通しを加味し、項目別の達成度表にて示す。

- 目標を達成した。
- 目標を越えてプロジェクトに貢献
- 目標を越えて産業化・技術基盤につながる

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」

	目 標	研 究	担当機関	達成度
(1) 生体資料から特異的糖鎖を高効率に分画・精製する技術の開発				
1	実用に耐える前処理装置(エンリッチメントデバイス)の開発	生体試料の糖鎖解析に用いる生体試料自動前処理システムを実用に耐える装置として完成させた。	産総研、㈱GP バイオサイエンス	○○○
2	GAG糖鎖・ムチン・硫酸化糖鎖分離	分子マトリクス電気泳動法をもちいて、ムチンやプロテオグリカンのような負電荷を有する巨大分子を簡便に分離する方法を新規に開発した。	産総研	○○
3	O-結合型糖鎖切り離し装置の実用化とその臨床展開	高速糖鎖自動切断装置“AutoGlycoCutter (AGC)”を活用した、O-結合型糖鎖切り離し技術の実用化し、質量分析と組み合わせたハイスループット解析システムを組むことにより、バイオマーカー探索に資する技術を開発した。	近畿大学	○
4	O-型糖鎖複合体、糖脂質改変技術の開発	O-型糖鎖を遊離する酵素の開発を進めた。さらに糖脂質酵素では、本研究で開発した酵素を用いることで、スルファチドを除くすべての糖脂質から糖鎖を遊離させることが可能になった。	九州大学	○
(2) 特異的糖鎖同定技術の開発				
レクチンアレイによる探索				
1	糖鎖バイオマーカーの探索に有効なレクチンアレイ応用技術開発	疾患特異的糖鎖マーカーを開発するためのレクチンアレイ活用手法が実例を伴って確立された。	産総研、㈱GP バイオサイエンス	○○○
質量分析計を用いた探索				
2	質量分析計による糖鎖バイオマーカー探索のための相対定量法の開発	新規ラベル化剤(Cy3オキシリアミン)と完全メチル化を組み合わせることにより、ナノグラムレベルよりさらに微量のピコグラムレベルの糖タンパク質に相当する糖鎖を質量分析計にて検出することが可能となった。	産総研	○
3	質量分析計を用いた疾患関連糖鎖マーカーの探索	各種腫瘍関連の糖鎖バイオマーカー候補を探索し、検証を進めた。各がん種について、340種から700種、総数約1,200種の糖タンパク質を同定し、17-70種の二次候補を選別し、検証を行った。	産総研、首都大学東京	○○○
4	高感度質量分析技術開発、膜型αアミラーゼに存在する血液型糖鎖の同定	血液型A型被験者由来尿液には、血液型A型構造を含む糖鎖構造が発現していることを、MALDI TOF-MS および抗血液型A型抗体、HPAレクチンを用い分子レベルで実験的に証明した。	(財)野口研究所	○
遺伝子発現による糖鎖構造予測				
5	糖鎖関連遺伝子転写量解析による特異的糖鎖予測	既存の遺伝子発現解析技術を援用して、糖鎖遺伝子の発現情報を取得し、解析、提供することで糖鎖構造解析を支援し、糖鎖バイオマーカー開発に資する技術を開発した。	産総研	○○

研究開発項目②「糖鎖の機能解析・検証技術の開発」

	目標	研究	担当	達成度
(1) 糖鎖変化による糖鎖の生物学的機能解析				
糖転移酵素ノックアウトマウスの解析				
1	糖鎖遺伝子改変マウス作製・維持および糖鎖機能検証	糖転移酵素遺伝子の遺伝子改変マウス作製遺伝子として、平成12年～15年NEDOプロジェクト「糖鎖合成関連遺伝子ライブラリーの構築」において特許を取得した新規遺伝子を中心に用い、新規に12系統の糖鎖不全マウスを構築した。	産総研、筑波大学高橋研	〇〇
各KOマウスの作製と表現型、糖鎖の機能				
2	β 3Gn-T6 遺伝子ノックアウトマウスの解析	当該酵素の生産物糖鎖の消失を確認し、発現部位である大腸での発現所見について検索を進めた。	産総研	〇
3	ポリラクトサミン合成遺伝子ノックアウトマウスの機能解析	マウスの解析により、 β 3GnT2 が生体内では主としてN-結合型糖鎖上のポリラクトサミン鎖の合成に関与している事を明らかにした。そしてこれらのポリラクトサミン鎖の消失は、種々の免疫細胞において機能異常を引き起こす事が明らかにした。	産総研、筑波大学高橋研	〇〇〇
4	LacdiNAc 合成酵素KO マウスの作製と解析	作製された当該マウスの解析から、LDN合成酵素の発現消失とLDN糖鎖の消失を抗体およびレクチン染色により確認した。	産総研、筑波大学高橋研	〇
5	コンドロイチン合成酵素	本マウスの解析から、CSGalNAc-T1 は軟骨においてCS 生合成を担っていることが明らかになった。しかしながら、Csgalnact1 ^{-/-} マウスでもおよそ50%のCS が残存することから、他のCS 合成酵素が機能している可能性が考え	産総研、筑波大学高橋研	〇〇
6	Lewis x 合成酵素(FUT9)ノックアウトマウス消化管における免疫応答の解	本マウスでは粘膜免疫における機能異常をきたしているということが明らかとなった。	産総研、筑波大学高橋研	〇
7	糖鎖認識分子による免疫制御:KO マウスを用いた解析	マウスにおいてMGL1 糖鎖を認識する分子の免疫と病態における重要性が明らかになった。	東京大学入村研	〇〇
再生医療その他				
8	再生医療/生殖医療の糖鎖機能解析・検証技術の開発	レクチンマイクロアレイを使ったヒト間葉系細胞、ES 細胞の糖鎖プロファイリングによる細胞選別技術を開発した。さらにこの技術を用いて、多能性幹細胞の未分化性評価判別を行うことができた。	成育医療センター、産総研	〇〇〇
9	血小板凝集活性を有する糖蛋白質 Podoplanin の糖鎖構造	ヒトPodoplanin による血小板凝集の活性中心は、PLAG domain のThr52 に付加されたdisialyl-core1 構造であることが明らかとなった。	産総研	〇〇〇
10	フコシル化タンパク質の機能解析	フコシル化糖鎖の生理的/病理的生物機能の解明とその臨床医学への応用を目指し、フコシル化糖鎖をシグナルとした極性輸送機構の分子メカニズムを検討した。	大阪大学三善研	〇
11	糖鎖改変ウイルスベクターの開発による遺伝子導入効率向上	9 種類の糖鎖合成関連遺伝子をレトロウイルス産生細胞に導入して、感染性、リンパ球への指向性について検討した。	タカラバイオ(株)	〇
(2) ヒト糖鎖ライブラリーを用いた機能解析				
1	ヒト型糖鎖ライブラリーの構築と糖鎖チップの開発と活用	糖鎖合成関連遺伝子、糖鎖合成技術といった基盤技術を最大限に活用し、糖鎖ライブラリーを作製し、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とした。また、これを、相互作用解析デバイスである糖鎖アレイ・チップ開発および、それらを用いた糖鎖結合特異性解析へと応	産総研	〇
2	糖鎖固定化技術の研究開発	糖鎖アレイの開発を行い、これまででない高感度のアレイ作製技術および検出技術を確立した。	三菱化学(株)	〇
3	GAG 糖鎖ライブラリーマイクロアレイによる生体試料内GAG 結合蛋白質の同定技術の開発、および当該技術を用いた診断方法・装置の開発	GAG 糖鎖ライブラリーを作製した。さらにそれを用いてマイクロアレイを作成し、生体試料内のGAG 結合性蛋白質の同定技術のためのGAG糖鎖チップを開発した。	愛知医科大学	〇
4	ノロウイルスによる血液型抗原の識別	ノロウイルス(NoV)が血液型抗原のタイプ1、2 構造の違いを認識し、タイプ1 構造により強く結合することを明らかにした。また、NoV のLewis-a(Lea)認識機構を明らかにするため、複合体のX 線結晶構造解析を行い、抗原認識のしくみを明らかにした。	感染症研、産総研	〇〇〇
5	輸血副作用の原因究明と防止のための抗原マイクロアレイの開発と評価	輸血副作用と相関するアロ抗原を同定した。	大阪赤十字、産総研	〇〇

研究開発項目③「糖鎖認識プローブの作製技術の開発」

	目標	研究	担当	達成度
(1) 糖鎖認識プローブの作製				
1	酵母を用いる糖ペプチド(抗原)・糖タンパク質の大量合成	酵母によるムチン型糖タンパク質の大量生産系の構築と、糖鎖認識プローブの開発を目的とし、酵母におけるムチン型糖鎖の生産系の構築、ならびに、酵母でヒト由来の糖転移酵素を大量調製を行った。	産総研	〇〇
2	糖タンパクを含む複合糖鎖抗原に対する人工抗体の研究開発	ファージライブラリ的手法を用いて、いくつかの糖鎖認識分子を得た。その中で一部については活性のあるIgG分子を取得した。	慶應大学	〇
3	B-1細胞由来抗体による抗糖鎖プローブ抗体の研究開発	B-1細胞に由来するモノクローナル抗体が、種々の糖鎖抗原を認識している可能性を調べるために、マウスB-1細胞由来モノクローナル抗体パネルを作成した。多くの抗体が種々の糖鎖を認識していることがわかり、これら抗体は新しい糖鎖認識プローブとして有用であることを示した。モノクローナル抗体のうち、一つの抗体の詳細な解析により、ある種のがん細胞を特異的に染め分ける可能性が示された。	大阪大学薬学、神戸学院大学、産総研	〇〇
4	糖鎖欠損マウスを用いた高性能モノクローナル抗体の作製と癌関連糖脂質の同定技術の開発	三種の癌と糖脂質ノックアウトマウスにおいて、各々の癌組織に反応するモノクローナル抗体を多数樹立した。従来では得られにくかったIgG、IgAクラスの抗体が多く得られた。	名古屋大学、中部大学、東京大学田口研	〇
5	CA19-9とのサンドイッチELISA系の構築を目指したプローブの探索と開発	構築したサンドイッチELISA系により、今後のがんにおけるCA19-9測定の信頼性を向上させられる可能性を得た。	産総研、北里大学、大阪医療センター	〇
6	糖鎖を標的にした新しいがんの血清診断法の開発ーフォースを利用した癌診断法の開発ー	肝細胞癌マーカーであるフコシル化AFPをモデルタンパク質として、フコシル化タンパク質を簡便かつ高感度に定量できる抗体ーレクチン酵素免疫測定法(EIA)の開発した。	大阪大学谷口研	〇
7	疾病の診断を目的としたムチングリコシレーションのプロファイリング	本研究において、ムチンの特定のグリコフォームに特異的な複数のモノクローナル抗体の作出に成功し、それらがヒト腫瘍組織の解析に極めて有用であることを示した。	東京大学入村研	〇
8	グリコサミノグリカン糖鎖腫瘍マーカー認識プローブ(抗GAG抗体)の研究開発	特別な高硫酸化コンドロイチン硫酸構造の発現量と腫瘍細胞の転移性との間に正の相関を示し、その構造に対する抗体は腫瘍マーカーとしてのコンドロイチン硫酸の構造変化を同定する認識プローブとなる可能性を示唆した。	北海道大学	〇
(2) 開発したプローブを基盤とする疾患マーカー利用診断技術の開発				
肝疾患マーカー開発				
1	肝疾患マーカーの開発	本研究開発によって、レクチンIGOT法で同定しスクリーニングした肝細胞がんマーカー候補分子の中から、肝細胞がんマーカーのコアタンパク質を確認した。	産総研	〇〇〇
2	糖鎖マーカー検出システム構築および簡便測定システム提供	糖鎖マーカーの検出システムとして化学発光酵素免疫測定を原理としたHISCL法の適用検討を完了した。	シスメックス㈱	〇〇〇
3	糖鎖の構造変化を検出するシステムの開発および糖鎖マーカーの有効性検証に用いる抗体に関する技術開発	肝線維化糖鎖マーカー候補のコアタンパクに対するポリクローナル抗体モノクローナル抗体技術を完成し、関係先に提供した。	株免疫生物研究所	〇
4	開発マーカーの国内における有効性検証	開発したバイオマーカーの有効性が確認できた。高い実用性と、臨床的有用性を兼ね備えた当該マーカーは、診断検査薬として製造販売承認申請を行い価値のあるものであると結論できるものである。	名古屋市立大、国際医療センター、大阪医療センター、シスメックス、産総研	〇〇〇
5	開発マーカーの海外における有効性検証	当初予定の検討で、開発したバイオマーカーの測定系が、中国の血液検査検体に対しても有用であることが明らかとなった。	上海交通大学、復旦大学、産総研	〇〇〇
肝以外の癌関連疾患の診断法開発				
6	糖鎖発現に基づく婦人科疾患の検証	本研究により、糖鎖抗原の測定は、婦人科疾患の識別に有用であることが分かった。	京都産業大学、愛知県がんセンター、産総研	〇〇
7	糖鎖情報に基づいた各種腫瘍マーカーの研究開発	前立腺癌診断法の改良、乳癌診断法の開発、早期胃癌検出法の開発、婦人科系癌の検出法の改良、を実施し、それぞれについてマーカー候補分子を得た。	東京工業大	〇
8	肺がんマーカー開発	肺がん糖鎖バイオマーカー分子を同定した。これにより正診率の向上へ寄与することが期待される。	産総研、東京医大、筑波大学野口研	〇〇
9	腹膜転移を早期発見する糖鎖癌マーカー検出法の開発	腹膜転移を早期発見する糖鎖癌マーカー検出法の開発を実施しマーカー候補を得た。	愛知県がんセンター、産総研	〇〇
10	硫酸化に基づいた新規糖鎖関連バイオマーカーの開発	硫酸化に基づいた新規糖鎖関連バイオマーカーの候補分子を得た。	創価大学、産総研	〇〇
11	胆道癌マーカー開発	胆管癌特異的な糖鎖関連マーカー候補分子を複数見出し、これを標的として高感度なサンドイッチアッセイ系を構築した。	筑波大学正田研、産総研	〇〇
12	卵巣癌、子宮体癌における新規糖鎖腫瘍マーカーの研究開発	卵巣がんグリコバイオマーカーの候補分子を得た。	産総研、愛知県がんセンター	〇〇
13	卵巣癌、子宮体癌における新規糖鎖腫瘍マーカーの研究開発	プロテオーム解析技術である2DICALを用いて、子宮体癌40例、健康者30例を検討し、糖鎖腫瘍マーカー候補として12糖ペプチドを探索した。	国立がんセンター	〇
癌以外の疾患に関わる糖鎖分子マーカーの研究開発				
IgA腎症				
14	IgA腎症マーカーとしての簡便なIgA1ヒンジ部糖鎖解析法の開発	IgA腎症マーカー開発のため、100例以上のヒトIgA資料をプロジェクトに提供した。さらに、質量分析によるIgA糖鎖の解析を進めた。	藤田保健衛生大学	〇
15	2DICAL法を利用したIgA腎症マーカー開発	2DICAL法を用いてIgA分子の解析を進め、ヒンジ部分の糖鎖変化以外にも考慮に入れる必要があることが示唆された。	国立がんセンター	〇
16	腎疾患におけるIgA分子構造の効果解析	NMRIによる合成糖ヒンジペプチドの解析から、糖鎖の付加がIgAペプチド構造に大きく影響を与えることが認められ、それによってIgA分子全体の構造に影響することが示唆された。	産総研	〇〇
その他の疾患				
17	髄液に特異的な糖鎖マーカーを用いた認知症の診断	症状の似ているアルツハイマー病と区別可能な特異性正常圧水頭症(iNPH)のマーカー分子候補を得た。	理研・福島県立医科大学	〇〇〇
臨床検体の供給				
18	臨床検体の供給	各機関より多数の臨床検体の提供を得て、マーカー開発に必要な試料とした。	愛知県がんセンター、大阪医療センター、北里大学、東京医科大学、筑波大野口研、筑波大学正田研	〇〇〇

1. 2 畑中PLグループの事業全体の成果

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た。成果として、多種類のヒト型糖鎖の生産では、100種類を超える糖鎖ライブラリーを合成する技術を確立した。糖鎖の大量合成では、パイロットスケールでの反応を行い、有用糖鎖をグラムオーダーで合成できる製造技術を実証した。糖鎖精製では、安価な合成樹脂を用いて、多種多量の不純物を含む混合物から糖脂質類似体を効率よく分離する方法を確立した。糖鎖高分子、糖鎖 dendrimer の作成では、細胞法により調製された糖鎖をカルボシラン dendrimer に導入する手法を開発した。また、新規蛍光性糖鎖プローブを開発し、インフルエンザウイルス等の検出法を検討した。糖鎖機能分子利用病原体・毒素除去装置の開発では、糖鎖を固定化した中空糸膜を用いて、ベロ毒素を99%以上、ヒトポリオマウイルスの一種を90%以上除去できることを実証した。また、感染性病原体の除去を目的としたフルオラス糖鎖フィルターの開発を行った。病原体・毒素と糖鎖の相互作用の解明では、糖鎖とウイルス、毒素、細菌との相互作用について解析し、得られた知見を基に、局在表面プラズモン共鳴 (LSPR) デバイスなどの新規検出系および除去デバイスの開発研究を行った。糖鎖利用診断システムの開発では、LSPR 法による96穴マイクロプレート型の糖鎖アレイセンサーを試作した。本試作品により、簡便かつハイスループットにウイルス・毒素と糖鎖との相互作用を解析できることを実証した。

◎大幅達成、○達成、△部分達成、×未達

目標	研究開発成果	達成度
<p>(1) 多種類のヒト型糖鎖を生産する技術開発</p> <p>・100種類のヒト型糖鎖を10mgオーダーで合成する技術開発</p>	<p>(1) 3種類の糖鎖プライマーと38種類の細胞を組み合わせて100種類を超えるヒト型糖鎖を合成する技術を確立した。そのうち20種以上の糖鎖について10mgオーダーで合成した。</p>	◎
<p>(2) 大量のヒト型糖鎖を生産する技術開発</p> <p>・20種類のヒト型糖鎖をグラムオーダーで合成する技術開発 (中間評価時目標: 有用糖鎖の少なくとも1種類の糖鎖についてグラムオーダーで合成できる大量製造スキームを産業化の観点から示す)</p>	<p>(2) ハムスター法、中空糸法による大量合成技術を開発し、ハムスター法で2種類、中空糸法で1種類の有用糖鎖についてグラムオーダーで合成できる製造技術を示した。</p>	◎
<p>(3) 糖鎖の効率的精製技術の開発</p> <p>・多種類・グラムスケールまで対応可能な簡便で実用的な精製技術開発</p>	<p>(3) 安価な合成樹脂を用いて、多種多量の不純物を含む混合物から糖脂質類似体を効率よく分離する方法を確立した。</p>	○

<p>(4) 糖鎖への機能付加技術開発</p> <ul style="list-style-type: none"> 糖鎖の高分子化、デンドリマー化技術を開発し、高選択性かつ強い相互作用を検証する。 	<p>(4) 細胞法により調製された糖鎖をカルボシランデンドリマーに導入する手法を開発。さらに得られた糖鎖デンドリマーとレクチンとの相互作用を解析し、糖鎖クラスター効果の発現を確認した。</p>	○
<p>(5) 産業上有用な新規糖鎖材料の開発</p> <ul style="list-style-type: none"> 血液ならびに血漿分画製剤から毒素・病原体を効率よく除去する吸着式浄化用モジュールを開発し、その有用性を検証する。 感染性病原体を除去する糖鎖フィルター作成技術を確認する。 	<p>(5) 糖鎖固定化中空糸モジュールでヒト血漿中からベロ毒素を99%以上除去できること、中空糸モジュールの安全・安定性を確認し、その有用性を実証した。またウイルスについてはポリオーマウイルスの一種を90%以上除去できることを実証した。これらの成果は毒素・病原体除去装置開発の実用化に向けた基盤技術となる。</p>	○～△
<p>(6) 病原体・毒素と糖鎖の相互作用の解明</p> <ul style="list-style-type: none"> 糖鎖とウイルス、毒素、細菌との相互作用について解析し、その知見を集積して診断システムや除去装置開発に繋げる。 	<p>(6) 糖鎖とウイルス (C 型肝炎、B 型肝炎、HIV、ヒトポリオーマウイルス)、毒素 (破傷風毒素、ボツリヌス毒素、マイコプラズマ CARDS 毒素)、細菌 (ジフテリア菌) との相互作用について解析し、新知見を得た。その知見を基に診断システムや除去装置開発を行った。</p>	○
<p>(7) 糖鎖利用診断システムの開発</p> <ul style="list-style-type: none"> 糖鎖を用いたウイルス・毒素を迅速・簡便に検出するアレイ型デバイスの開発し、その有用性を検証する。 	<p>(7) プロジェクト内で合成された様々な糖鎖化合物を用い、局在表面プラズモン共鳴 (LSPR) 法による96穴マイクロプレート型の糖鎖アレイセンサーを試作した。本試作品により、簡便 (非標識、洗浄操作不要) にかつハイスループットにウイルス・毒素と糖鎖との相互作用を解析できることを実証し、実用化のための基盤技術を構築した。</p>	○

◎大幅達成、 ○達成、 △部分達成、 ×未達

2 研究開発項目毎の成果

2. 1 事業の目的と研究開発項目別目標

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。また、大量合成技術では、中間評価での指摘を受け、以下の目標を設定する。有用糖鎖の少なくとも1種類の糖鎖についてグラムオーダーで合成できる大量製造スキームを産業化の観点から示す。

(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) 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種類の糖鎖マーカー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種類の糖鎖マーカー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、研究開発項目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、研究開発項目④及び研究開発項目の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。

2.2 研究成果の概要 (研究開発項目①～③) (成松G)

本項目では、研究開発項目①から③に従って成松グループの概要について述べる。

2.2.1 開発の進め方について

糖タンパク質・糖脂質糖鎖・プロテオグリカンなどの複合糖質の糖鎖構造が、細胞の分化・癌化の過程で大きく構造変化する事は、従来の研究で個別的な事例として報告されてきた。本プロジェクトでは、癌、免疫、再生医療、生殖医療、感染症のヒト疾患における複合糖質糖鎖変化を網羅的に探索する技術開発を行い、その技術により、疾患と関連して糖鎖構造変化するだけ多くの糖タンパク質を同定する。図1にあるように、糖タンパク質のタンパク質部分は既知のありふれた糖タンパク質であっても一向にかまわれないが、疾患と密に関連して糖鎖構造が変化す

る糖タンパク質を同定する。

糖タンパク質バイオマーカー開発の基本理念 “がん化により糖鎖構造は変化する”

正常細胞とがん細胞では分泌するタンパク質の種類は同じであっても糖鎖構造は異なっている

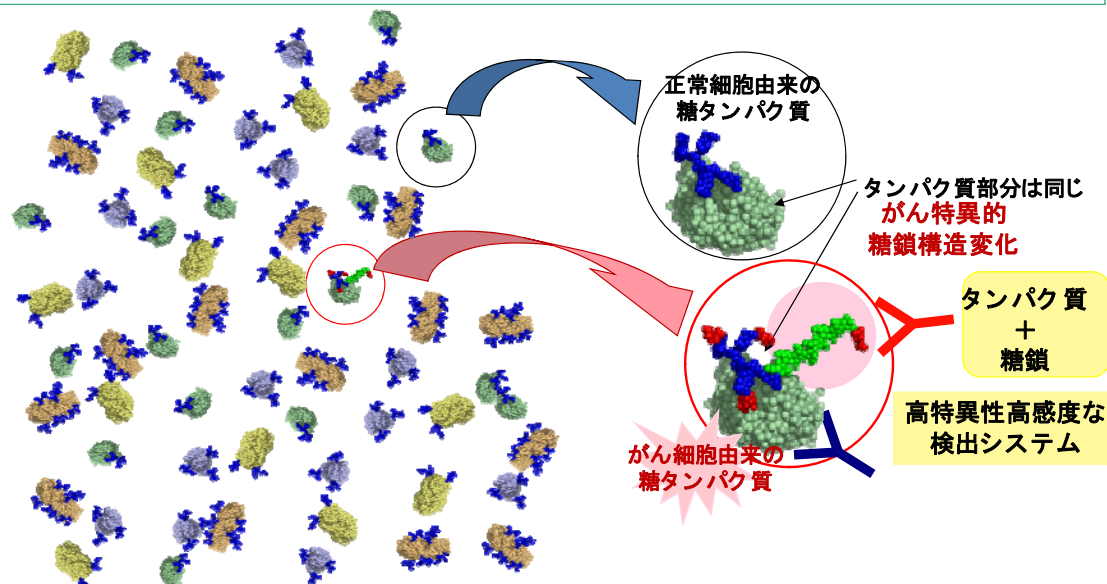


図1 糖タンパク質バイオマーカー開発の基本理念

糖鎖構造変化を捕捉するプローブとして各種レクチン、各種抗糖鎖抗体、硫酸化糖鎖のエンリッチ法などを用いる。現在、癌化やその他の疾患において、糖鎖構造変化する多数の候補糖タンパク質がすでに同定されている。バリデーションに入る前に市販の抗体により、これらの候補糖タンパク質が果たして有用なマーカーとなりうるかどうかの見当をつける。有用と思われる糖タンパク質が判明した後は、タンパク質部分に対する抗体を開発する。糖タンパク質の糖鎖部分とタンパク質部分とをサンドイッチ法により、より疾患特異的な糖タンパク質糖鎖の変化を検出するシステムを開発する。多数の糖タンパク質糖鎖変化を一度に検出することにより、より疾患特異的に、かつ感度良く、疾患の診断を可能とする。(図2)

個別の疾患で発見された糖鎖構造変化が、キャリアータンパク質の機能をどのように制御しているかを解析する。このことがまさしく糖鎖機能解析の骨子である。例えば、接着分子であれば接着活性をどのように制御しているか、細胞膜受容体であれば、細胞内シグナル伝達にどのような影響があるか、などの機能解析に進む。実例として本プロジェクトでポドプラニンの機能性糖鎖構造が解析され、その受容体となる内在性レクチンも発見された。in vivoの実証モデルとしてノックアウトマウスを樹立し、個体レベル、細胞レベル、糖タンパク質の分子レベルで解析をする。実例として、本プロジェクトで、ポリラクタサミン合成酵素のKOマウスは、抗原刺激受容体の感受性が大きく亢進していることが判明した。

構造変化した糖鎖を捕捉するためのプローブ開発を行う。新たなレクチンの開発、抗体の開発、ファージライブラリによるファージ抗体プローブ開発などが方法論として用いられる。これらプローブは、疾患診断における有用なツールとなる。

糖鎖バイオマーカー探索の戦略

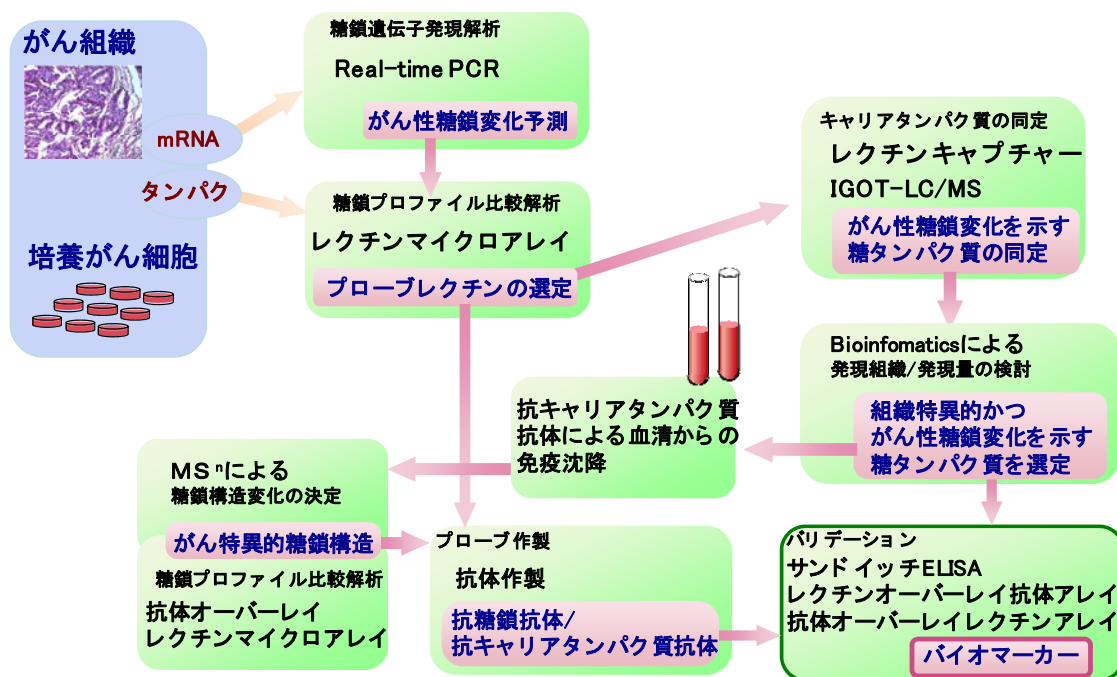


図2 糖鎖バイオマーカー探索の戦略

2. 2. 2 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」

研究項目①の「糖鎖マーカーの高効率な分画・精製・同定技術の開発」では、生体試料の糖鎖解析に用いる生体試料自動前処理システムを実用に耐える装置として完成させた。さらに、レクチンマイクロアレイや、糖ペプチドの大規模質量分析については、これまでに確立した手法を、各種疾患の生体試料に適用し、マーカー候補分子洗い出しに使用し、多数の候補分子獲得に貢献した。この技術開発により、マーカー候補分子数、有用なマーカー数とも、目標を達成し、さらに、前処理装置の開発を通じて、糖鎖マーカーの精製に供される新たな装置を開発した

2. 2. 3 研究開発項目②「糖鎖の機能解析・検証技術の開発」

本項目では、先のプロジェクト(糖鎖合成関連遺伝子ライブラリーの構築)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製し、計画した12種類についてノックアウトマウス系統を確立して機能解析を実施、免疫異常等の表現型、コンドロイチンの骨化における機能疾患につながる表現型を多数見出した。さらに観察された表現型を分子レベルで解析し、ヒト疾患と関連付けを進めた。

さらに、再生医療については、細胞移植医療に必須となる、レクチンマイクロアレイを用いた細胞表面糖鎖解析による細胞選別技術の開発を行なった。幹細胞治療は今後拡大が予想されるが、今後、糖鎖解析の項目を含む「ヒト幹細胞を用いる臨床研究に関する指針」に基づき実施される。

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。また、グリコサミノグリカン (GAG) 糖鎖ライブラリーも合成し、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システムを構築した。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、エックス線構造解析を実施して比較検討し、明らかにした。

2. 2. 4 研究開発項目③「糖鎖認識プローブの作製技術の開発」

研究項目③の「糖鎖認識プローブの作製技術の開発」では、疾患により変化する糖鎖マーカールを見出し、糖鎖を認識する特徴あるプローブを開発して、マーカールの定量分析系を開発することによる、疾患の診断法開発を、腫瘍マーカーを中心に実施した。章の前段では、まず、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を実施した。具体的には、ノックアウトによる糖鎖不全マウスを用いる方法、マウス B 1 細胞、ファージライブラリー等を用いる方法、その他について開発を進めた。中で、マウス B 1 細胞を用いる手法、糖鎖不全マウスを用いる手法などにより、糖鎖を認識する特徴のあるプローブが得られた。ファージライブラリーを用いる手法については期待通りの成果は得られなかったが、なぜうまくいかなかったかの理由が分かった。今後の研究に大いに役立てたい。項目の後段においては、疾患による糖鎖変化を見出し、この検出系と診断法の開発からなる診断マーカー開発を実施した。具体的には、肝線維化のマーカー、各種臓器の癌種からマーカー候補分子を多数得るとともに、肝疾患マーカーにおいては、肝炎から肝細胞がんに至るステージを階層化できる血清バイオマーカーシステムを構築し、これを、臨床検査機器に適合させることにより有効性の検証を進めた。現在、実用化に向けて企業との共同研究が続行中であり、製造承認申請を目指している。また同じ癌分野で、各種臓器についても、それぞれ有望なマーカー候補が開発されている。さらに、癌以外の疾患では、特発性正常圧水頭症のマーカー開発を進めた。これも実用化に向けて研究が進んでいる。

2. 2. 5 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情報交換が重要となる。研究開発委員会、委員会分科会を 5 年間であわせて 61 回開催し、これにより、研究グループ内の円滑な情報交換をはかった。最新の研究情報収集、成果の広報兼ねて海外調査を実施した。

2. 2. 6 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た。バイオマーカー候補にとどまっているものも多いが、肝疾患マーカーについては、近い将来の事業化が見込まれている。バイオマーカー候補についても、今後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、実用プローブ開発に進む。また、開発したシステムの利用に従って各種腫瘍マーカー候補を順調に取得できたことから、このシステムによるマーカー探索の有効性が示され、糖鎖の関連するさらに広範囲の疾患に対する利用への道が開かれた。

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して、マウスにおける糖鎖機能解析も順調に進展した。

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すすめた。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。

2. 2. 7 特許等の取得

本プロジェクトでは開始時より、プロジェクト内に知財委員会を設置して、知財の整理と関係先の調整を行ってきた。出願実績として、平成 23 年 3 月末段階で、全体で 35 件の特許を国内出願した。また、それらの出願に基づき 10 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 12 件の特許を出願した。さらに研究項目②の「糖鎖の機能解析・検証技術」にて 6 件、研究項目③「糖鎖認識プローブの作製技術の開発」では、プロジェクト後半に多くの候補分子を得たことに対応して、27 件の出願を行った。

さらに特記すべきは、本プロジェクトにおいては当該分野における知財活動の重要性に鑑み、平成 21 年 8 月から、(独) 工業所有権情報・研修館より知財プロデューサー (知財 PD) 2 名の派遣を継続して受け、これによりプロジェクトの知財活動を進展させた。具体的には、この派遣にあわせてプロジェクト内にもあらたに知財担当者を設定し、さらに、知財 PD のプロジェクト内啓蒙による出願促進、知財関連条項や出願状況の整理、戦略マップ作成、出願戦略策定など実施した。また、知財活用としては、知財 PD アドバイスの下に、関係機関の調整を進め、協力体

制構築、知財の整理統合により、事業化に即した知財の出願を進めた。このように、知財 PD の活動が、プロジェクト知財活動進展に大きく寄与した。

2. 2. 8 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。癌以外の疾患につい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 組織は第2期を終了し、KO マウスの部分は別プロジェクトに合流させ、現在糖鎖アレイを中心に第3期を開始している。また、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を踏まえ、糖鎖重視の姿勢を継続している。

さらに本プロジェクトの波及効果として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。アジアでは、日本のほか、中国、韓国、台湾にて糖鎖研究の設備、体制の整備が進んでおり、この4極を中心としてすでに数回の国際会議がもたれている。今回実施の、中国における肝疾患マーカーの有効性検証により、海外、特にアジアにおいてより浸透していくと予想される。

本研究での対外発表については、査読付きの205件の論文発表を含め、合計226件の論文等の発表を実施し、さらにその他、学会発表等の口頭発表528件（うちプレス発表13件含む）を実施して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、糖鎖が関連するデータと一緒に利用されている。

2. 2. 9 成果の最終目標の達成状況

研究開発項目①の目標「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。」については、技術を確立し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、「生体試料自動前処理システム（エンリッチメント装置）」を実用に耐える装置として完成させた。「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。」に関しても、候補分子としての糖タンパク質について、目標数以上の分子について同定を行っており、その中から「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・・・」を行った。有用な分子で、バリデーションを実施したものとして、肝疾患のマーカーのように、ターゲットを絞り込んで短期間で事業化を目指すものも得られている。

研究開発項目②は、当初の計画通り順調に進行した。糖転移酵素ノックアウトにより確立した12系統の糖鎖不全マウスは、研究開発項目①で開発された技術を有効に活用し、糖鎖欠損が原因となる十以上の表現型を見出し詳細な解析を継続している。ノックアウトマウス以外の研究項目も順調に推移し、ノロウイルスの感染に係る糖鎖数種、再生医療の細胞標準化に係る糖鎖など、十以上見出し、全体として、「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。」

目標を達成している。

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取得された。またマーカー開発では、癌を中心に有用なマーカー及びマーカー候補を多数取得した。腫瘍マーカー分野では、肝臓をはじめとする各種臓器で、そして、その他の疾患では、特発性水頭症について、それぞれ有望なマーカーが開発されている。肝臓については、2,000件以上の検体を用いて試験を行い、その有効性が、国内国外でともに確認されている。結果、全体として「10種類の糖鎖マーカーに対する糖鎖認識プロープ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プを開発する。」の目標が達成されている。

2. 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の一部）（畑中 G）

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た。成果として、多種類のヒト型糖鎖の生産では、100種類を超える糖鎖ライブラリーを合成する技術を確立した。糖鎖の大量合成では、3種類の有用糖鎖をグラムオーダーで合成できる製造技術を実証した。糖鎖精製では、安価な合成樹脂を用いて、多種多量の不純物を含む混合物から糖脂質類似体を効率よく分離する方法を確立した。糖鎖高分子、糖鎖 dendrimer の作成では、細胞法により調製された糖鎖をカルボシラン dendrimer に導入する手法を開発した。また、新規蛍光性糖鎖プロープを開発し、インフルエンザウイルス等の検出法を検討した。糖鎖機能分子利用病原体・毒素除去装置の開発では、糖鎖を固定化した中空糸膜を用いて、ベロ毒素を99%以上、ヒトポリオマウイルスの一種を90%以上除去できることを実証した。また、感染性病原体の除去を目的としたフルオラス糖鎖フィルターの開発を行った。病原体・毒素と糖鎖の相互作用の解明では、糖鎖とウイルス、毒素、細菌との相互作用について解析し、得られた知見を基に、局在表面プラズモン共鳴 (LSPR) デバイスなどの新規検出系および除去デバイスの開発研究を行った。糖鎖利用診断システムの開発では、LSPR法による96穴マイクロプレート型の糖鎖アレイセンサーを試作した。本試作品により、簡便かつハイスループットにウイルス・毒素と糖鎖との相互作用を解析できることを実証した。

2. 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、3種類の糖鎖プライマーと38種類の細胞を組み合わせることで、100種類を超える糖鎖ライブラリーを合成する技術を確立した。さらに、ウイルスや毒素と相互作用する有用糖鎖を中心に、糖鎖の合成効率を高める手法、および糖鎖の詳細な構造解析を実施した。細胞が生産した糖鎖への細胞外での糖転移反応（シアリル化）は可能であることを示した。また、細胞が生産した糖鎖の更なる修飾のための脱シアリル化に成功した。糖転移酵素を利用した自動糖鎖合成装置 GolgiTM により、細胞法で得られた糖鎖からあらたなシアリル化糖鎖を10種類以上合成した。
- 大量のヒト型糖鎖を生産する技術開発では、ヒト浮遊系細胞株の中から、ハムスターに着生し、かつ良好な細胞回収率が期待できる細胞を選抜した。選択した細胞株について、パイロットスケールでの反応を行い、2種類の有用糖鎖についてグラムオーダーで合成できる製造技術を実証した。中空糸膜モジュールを用いて接着系細胞を培養し、糖鎖プライマーを含む培地を流すことによって、糖鎖の継続的な生産が行えることを示した。この方法を用いた複数種類の糖鎖の同時生産に成功し、また1種類の有用糖鎖についてグラムオーダーで合成できる製造技術を示した。糖鎖の簡便な大量生産への道筋を開拓した。

- 糖鎖の効率的精製では、安価なポリスチレン系の樹脂を用いて、多種多量の不純物を含む化合物から糖脂質類似体を効率よく分離する方法を確立した。また、多量のサンプルを精製することによって、極微量の糖鎖化合物を検知することができた。
- 糖鎖高分子、糖鎖 dendrimer 作成技術の開発では、細胞法により調製された糖鎖をカルボシラン dendrimer に導入する手法を開発した。さらに得られた糖鎖 dendrimer とレクチンとの相互作用を解析し、糖鎖クラスター効果の発現を確認した。加えて、凝集誘起発光特性を有する化合物を分子骨格とする新規蛍光性糖鎖プローブを開発し、インフルエンザウイルスなどの検出法としての利用を検討した。
- 糖鎖機能分子利用病原体・毒素除去装置の開発では、中空糸膜への糖鎖固定化に電子線グラフト重合法を開発した。この糖鎖固定化中空糸膜でヒト血漿中からベロ毒素を 99% 以上除去できることを実証、また、実用化に向けて中空糸モジュールの安全、安定性試験や動物に対する安全性試験を行い、いずれも問題のないことを確認した。病原体除去については、ポリオマウイルスの一種を 90% 以上除去できることを実証した。また、感染性病原体の除去を目的としたフルオラスオリゴ糖を固定化したフィルターを開発し、インフルエンザウイルスとの糖鎖特異的相互作用を確認した。

2. 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、糖鎖とウイルス（C型肝炎、B型肝炎、HIV、ヒトポリオマウイルス）、毒素（破傷風毒素、ボツリヌス毒素、マイコプラズマCARDS毒素）、細菌（ジフテリア菌）との相互作用について解析し、新知見を得た。この知見を基に、LSPR デバイスなどの新規検出系および除去デバイスの開発研究を行った。
- 糖鎖利用診断システムの開発では、糖鎖を用いたウイルス・毒素を迅速・簡便に検出するアレイ型デバイスの開発を目標として、プロジェクト内で合成された様々な糖鎖化合物を用い、局在表面プラズモン共鳴（LSPR）法による 96 穴マイクロプレート型の糖鎖アレイセンサーを試作した。本試作品により、簡便（非標識、洗浄操作不要）にかつハイスループットにウイルス・毒素と糖鎖との相互作用を解析できることを実証した。

2. 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、JCII 雇用研究員、JCII 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 JCII 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 5年間で合計 11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。

2. 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。多種類のヒト型糖鎖を生産する技術開発では、糖鎖プライマーと細胞を組み合わせることにより100種類を超えるヒト型糖鎖ライブラリーを合成する技術を確立し、このうちウイルスや毒素と相互作用する有用糖鎖を中心に合成効率を高める手法、および詳細な構造解析を実施した。これらの成果を纏めた糖鎖生産の一覧表は、これまでの研究には見られない新規なデータベースであり、今後の糖鎖研究の基礎になると考えられる。大量のヒト型糖鎖を生産する技術開発では、ハムスターで増殖させたヒト浮遊系細胞を用いてパイロットスケールでの反応を行い、有用糖鎖をグラムオーダーで合成できる製造技術を実証した。また、中空糸膜モジュールによる接着系細胞からの糖鎖生産では、糖鎖プライマーを含む培地を流すことによって、糖鎖の継続的な生産が行えることを示した。この方法を用いて数種類の糖鎖の同時生産に成功し、糖鎖の簡便な大量生産への道筋を開拓した。効率的で簡便な精製技術を用いることにより、ヒト型糖鎖精製品の多種・大量供給の道が拓け、糖鎖機能解明研究が一層進むものとする。また、糖鎖機能を利用した病原体・毒素除去装置や糖鎖利用診断システムの開発の実用化に向けては、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電子線グラフト重合法による糖鎖固定化技術、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された。病原体・毒素除去装置の開発では、糖鎖固定化中空糸により、ペロ毒素を99%以上、またポリオーマウイルスの一種を90%以上除去できることを実証した。得られた成果は、糖鎖を利用した毒素・ウイルス除去装置開発の実用化に向けた基盤技術となる。また、糖鎖利用診断システムの開発では、アミド結合型糖鎖 dendrimer 合成技術が糖鎖固定化チップ作成に有効に生かされた。試作した96穴マイクロプレート型糖鎖アレイセンサーは簡便（非標識、洗浄操作不要）でハイスループットにウイルス・毒素と糖鎖との相互作用を解析できることが実証でき、本開発品の実用化に向けた基盤技術を構築した。これらと並行して行った病原体・毒素と糖鎖の相互作用の解明研究で得られた新知見は、除去装置や診断システム開発に活かされ、大きな意義をもつものである。

2.3.5 特許等の取得

以上の研究成果について、31件の特許出願（国内30件、海外1件）を行った。

2.3.6 成果の普及

以上の研究成果について、論文発表は76報であり、学会発表は145件（国際会議62件、国内学会83件）発表し成果の普及に努めた。

2.3.7 成果の最終目標の達成状況

最終目標である100種類のヒト型糖鎖を10mgのオーダーで合成する技術開発では、3種類の糖鎖プライマーと38種類の細胞を組み合わせることで100種類を超えるヒト型糖鎖を合成する技術を確立し、そのうち20種類以上の糖鎖について、ディッシュ法やハイパーラスコ法等を用いて10mgオーダーで合成した。残りの糖鎖もこの技術を用いて合成可能である。また、有用糖鎖の少なくとも1種類のヒト型糖鎖をグラムオーダーで合成する技術開発では、中空糸法およびハムスター法による大量合成技術を開発し、3種類の有用糖鎖についてグラムオーダーで合成できる製造技術を示した。また、ここで生産された新規糖鎖材料の産業上の有用性を実証する目

的では、毒素及びウイルス・細菌について糖との相互作用解析を実施し、この解析結果に基づいて、LSPRによる糖鎖利用診断システムと糖鎖固定化中空糸膜による除去装置開発の有用性を実証した。前者では簡便（非標識、洗浄操作不要）でハイスループットにウイルス・毒素と糖鎖との相互作用を解析できる特徴を実証した。また糖鎖の使用量の低減により実用化が図れる価格になる可能性を示した。後者では、開発した電子線グラフト重合法により固定化した糖鎖固定化中空糸モジュールでヒト血漿中からペロ毒素が99%以上除去できることを実証、また産業上の有用性に向けて中空糸モジュールの安全、安定性試験や動物に対する安全性試験を行い、いずれも問題のないことを確認した。またウイルスについてはポリオーマウイルスの一種が90%以上除去できることを実証し、ウイルス除去装置開発の実用化に向けた基盤技術となった。

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（成松G）

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」

- 1) 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。
- 2) 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。
- 3) 本研究で見出されたマーカーは、輸血副作用、再生医療への利用が見込まれる。

研究開発項目③「糖鎖認識プローブの作製技術の開発」

- 1) 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。
- 2) 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。
- 3) 本研究で開発した疾患マーカー分子を利用して、当該疾患の診断方法を提供。
- 4) 肝疾患マーカーについては近い将来製造承認を予定。

以下項目に従って具体的に記述する。

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による生体試料の自動前処理装置
多数（96 検体）の生体試料を抗体-磁気ビーズ（あるいはレクチンカラム）を用いて、自動的に前処理（濃縮精製）を行い、次のステップとなるマーカー検出システムに供すること

ができる装置を開発した。マーカーの有用性検証を行う際、本機を用いて 1,000 検体以上の前処理を効果的に進めた。事業化検討中。

- ・ 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、さらにそれを応用した硫酸化糖ペプチドの濃縮法を開発し、2 件の特許を出願した。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、シアル酸を含有する糖ペプチドの濃縮キット、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、開発したこれらの手法を活用して同じ臓器の癌でありながら治療方針の異なる 2 種を判別することが可能な 3 種のバイオマーカー候補分子を発見し、1 件の特許を出願した。これらについて血清を用いた実験で有用性が確認できれば臨床診断薬として実用化できると考えている。

- ・ 分子マトリクス電気泳動法 (SMME) による GAG 糖鎖・ムチン・硫酸化糖鎖分離

SMME は、PVDF 膜上に形成した分子マトリクスを分離担体として利用する新しい電気泳動法であり、ムチンやプロテオグリカンのような負電荷を有する巨大分子を簡便に分離することが可能である。これにより従来では分離できなかった GAG やムチン等の巨大な分子の分離が可能になり、生化学の研究ツール提供に加えて、検査・診断等の手段としての可能性を示した。この技術に関する基本特許 1 件と SMME 膜の免疫染色による検出法、さらには SMME を利用して親和電気泳動を行う方法、の合計 3 件の特許を出願した。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、非常に簡便な手法であるため新規なポイントオブケア (POC) 検査デバイスとして発展が考えられる。

(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。

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。

「糖鎖機能活用技術開発」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、作製した全部で12系統のノックアウトマウスは、免疫系、骨形成、そのほかでいくつもの疾患様表現型を提示しており、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。またそれを通じて、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が期待される。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。

さらに、再生医療については、細胞移植医療に必須となる、レクチンマイクロアレイを用いた細胞表面糖鎖解析による細胞選別技術を開発した。幹細胞治療は今後拡大が予想されるが、今後、糖鎖解析の項目を含む「ヒト幹細胞を用いる臨床研究に関する指針」に基づき実施される。

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

「糖鎖認識プローブの作製」では、マウスB1細胞からのプローブ、糖鎖不全マウス利用、ファージライブラリー利用、それぞれ糖鎖認識プローブが得られ、それぞれの技術の持つ特徴が明らかになったことから、研究ツールにのみならず、実用を視野に入れて今後の利用が期待できるようになった。

本研究により、腫瘍マーカーとしては、肝細胞癌をはじめとする各種臓器でマーカー候補が得られている。これら開発されているマーカー候補には、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ら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、ウイルス感染より、肝炎発症→肝硬変→肝がん発症へと至る病期判定マーカーが得られており、国内、国外（中国）にて有効性検証も実施済であるが、このマーカーは最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早期に実用化を実施する。現在そのための製造承認申請を予定している。

さらに本研究では、腫瘍マーカー以外で、症状の似たアルツハイマー病と区別可能な特発性正常圧水頭症のマーカーが見出され、実用化が進められている。

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。

1. 2 研究開発項目④「糖鎖の大量合成技術の開発」及び②の一部の実用化の見通し（畑中G）

本プロジェクトにおける研究開発項目④「糖鎖の大量合成技術の開発」及び研究開発項目②「糖鎖の機能解析、検証技術の開発」の成果を利用して、（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の見通しがある。

（１）有用で価値の高い糖鎖を製造する糖鎖サプライヤー

多様な構造を有する糖鎖の機能性に関する研究が各所で進んでおり、生体における糖鎖の役割が徐々に解明されつつある。しかしながら、糖鎖の機能面に焦点を当てて糖鎖を供給しているメーカーは皆無であるのが実情である。そのため、本プロジェクトの事業で得た大スケールでの糖鎖製造ノウハウや糖鎖利用に関する研究結果を蓄積し、「糖鎖サプライヤー」としての可能性を模索する。絞り込まれた有用な糖鎖に関しては、産業利用を見越して、コストを下げるための検討を行い、ビジネスに備えていく。例えば、委受託製造もその選択肢の内の一つである。

動物細胞を利用した糖鎖合成以外に、微生物由来の酵素を用いた糖鎖調製方法についても実施して、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と思われる。

（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

「検査診断用途に使用可能な材料」としての開発を計画する。この検査診断用途に使用可能な材料とは、検査対象を特定したものではなく、本プロジェクト成果で得られた糖鎖化合物を、ラベル化等の処理を行い、多様な用途へ使用可能な材料に変えたものである。糖鎖と相互作用する病原菌等の検査対象については、未だ世界的に研究の途上にあると認識している。従って、広く研究者に使っていただき、検査対象をフレームアップすることが肝要である。その為に、一般試薬としての開発の可能性から検証し、その後検査キット等への展開を図る。本目的に合致する製品を作成するためには、効率的なラベル化・多価型化手法が必要であり、当プロジェクト内において検討を進めた。特に、アジド基を介して糖鎖化合物を容易にテトラフェニルエチレン化合物ヘリガンドとして導入することができるように、テトラフェニルエチレンの４つのフェニル基にプロパルギル基を有する化合物を合成した。更に、糖鎖プライマー法で合成した糖鎖化合物をこのテトラフェニルエチレン誘導体に導入し、病原性ウイルスの検出検討もを行い一定の成果を得た。しかしながら、汎用性・検出感度などの点で十分とは考えていない。今後、社内検討を進めるとともに、大学等との共同研究を行ない、より簡便に、より感度良く、より特異的に相互作用を測定する手法として技術レベルを向上させ、開発を進めていく。

（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

感染症の治療は原因物質である病原体ならびに毒素を早い段階で血中から取り除くこと

が治療戦略上重要である。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いるが、有効性、副作用の観点から必ずしも十分ではない。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・毒素を低減化することができれば感染症の治療に貢献する新たな治療法の開発が期待される。国内における血液浄化療法の市場は、新規製品の上市が相まって徐々に増加している。本プロジェクトで実施したペロ毒素除去装置の開発では、ヒト血漿中からペロ毒素を高率に捕捉する糖鎖固定化材料の開発、中空糸モジュールの安全性評価、滅菌法の確立、安定性試験を実施し、何れの項目も要求性能を満たす結果が得られたことより実用化の見通しは高い。一方、ウイルス除去装置開発においては、ウイルスに対して高い親和性を示す糖鎖を用いればウイルス様粒子を吸着除去できることが本プロジェクトで実証されたことから、親和性の高い糖鎖の選択、さらに糖鎖固定化法の改良を行うことでウイルスを高率に吸着除去できるウイルス除去装置の開発は十分に可能であると考えられた。また、治療用の病原体・毒素除去装置以外では、血漿分画製剤のウイルス（肝炎ウイルス、HIV等）混入のリスクを低減化させるための除去装置として開発すれば、安全な血液製剤の供給に貢献できるものとする。

(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

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。本プロジェクトにおいて開発した Localized Surface Plasmon Resonance (LSPR：局在表面プラズモン共鳴) による96穴マイクロプレート型糖鎖アレイセンサーは、簡便（非標識、洗浄操作不要）でハイスループットにウイルス・毒素と糖鎖との相互作用を解析できる特徴が実証された。今後の事業化展開を以下のように考える。第一は、一般研究用試薬/装置としての実用化展開である。上記メリットにより研究者の要求を満たすことができ、更に吸収スペクトルを測定可能であれば既存のプレートリーダーを測定装置に使用できる点から、市販化された際のキットとしての実用性、有用性は高いものとする。本キットを用いれば糖鎖が関連する相互作用の時間変化の追跡ならびに定量化が可能となると考えられ、研究用ツールとしてのポテンシャルも高いものとする。未知な感染症病原はのみならず、癌転移や発生等様々な疾病における糖鎖の機能（特に相互作用）解明は、創薬にもつながる重要な研究分野であり、このようなキットに対するニーズも高いものと想定する。第二の展開は、医療用診断薬/装置としての展開である。特に、本プロジェクトで具体的に取り上げているウイルス、毒素の潜在市場は巨大であり、この領域での糖鎖利用診断システムの実用化には経済的メリットのみならず社会貢献度も高いものになると考える。

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（成松G）

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、一部については、キット

化を終了している。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る。

ヒト疾患のモデルマウスに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たことから、「ヒト幹細胞を用いる臨床研究に関する指針」に糖鎖解析の項目として収載された。今後、iPS細胞の品質管理にも応用できる技術となる。また同じ研究開発項目②でおこなわれた感染症分野では、ノロウイルスでヒトの糖鎖とウイルスとの相互作用が詳細に示され、今後ウイルス感染検討の基盤を与えた。

研究開発項目③の糖鎖認識プローブの作製技術開発では、B1細胞、ファージライブラリー、糖鎖不全マウス利用のそれぞれの技法に対する長所短所が明らかになり、今後の利用への道を開いた。また開発された、糖脂質、糖タンパクの糖鎖部分を認識するプローブや、糖転移酵素をノックアウトした糖鎖不全マウスは、今後これらを利用することにより、糖鎖機能研究が加速されてゆくことが予想される。さらに、疾患糖鎖マーカーの開発で確立された、疾患糖鎖合成関連遺伝子ライブラリーの構築マーカー候補検索の一連のシステムは、肝疾患マーカー開発で有用性を示したことにより、今後腫瘍マーカーの範囲を超えて、広くマーカー探索の手法として利用できるものとなった。

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（畑中G）

- (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。

健康安心イノベーションプログラム基本計画

平成22年4月1日

産業技術環境局

製造産業局

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

○新成長戦略（基本方針）（2009年12月30日）

強みを活かす成長分野として「グリーン・イノベーション」分野と「ライフ・イノベーション」分野を策定、人材育成や技術開発を後押しするほか、需要を創造すると同時に利用者の立場に立った社会ルールの変更に取り組む。また、政府は新たな分野に挑戦する人々を支援するとしている。

○革新的医薬品・医療機器創出のための5か年戦略（2009年2月12日改訂）

内閣府、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、アジアとの連携、薬事法における審査の迅速化・質の向上、イノベーションの適切な評価、官民対話等、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。

○「ドリームBTジャパン」（2008年12月11日BT戦略推進官民会議）

2002年に策定した「バイオテクノロジー戦略大綱」以降、バイオテクノロジーをめぐる状況が変化してきたことを背景に、新産業の育成・創出、食糧問題解決、バイオマス利活用等の課題に対処すべく、イノベーション強化11項目や官民が協働で取り組むべき最重点課題を策定した。

○新経済成長戦略のフォローアップと改訂（2008年9月19日閣議決定）

2006年6月に経済産業省がとりまとめた「新経済成長戦略」を、資源価格の高騰等の構造変化を踏まえフォローアップと改訂を行った。「資源生産性競争」時代における経済産業構造の構築、世界市場獲得と持続的発展のためのグローバル戦略の再構築、地域・中小企業・農林水産業・サービスの未来志向の活性化を3つの柱として、「新経済成長戦略」を強化した。

○「iPS細胞研究の推進について（第一次とりまとめ）」（2008年7月3日総合科学技術会議 iPS細胞研究WG）

iPS細胞研究の成果がもたらす医療への波及効果や新しいバイオインダストリーの進展等について検討を行い、iPS細胞研究を推進するための研究推進体制、国の支援の在り方、知的財産戦略、国際化協力の在り方等を取りまとめた。

○「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。

○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。

3. 達成目標

- ①医薬品開発の成功確率の向上に資する技術開発や、基礎研究から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を図る。
- ②再生医療の早期実現を目標とし、産業化を促進する。
- ③医療機器¹など先進的な技術開発等の推進による国際競争力の強化、厚生労働省との連携事業（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高齢者・障害者の自立促進や介護者の負担軽減等のため、優れた技術や創意工夫のある福祉機器の実用化支援を行う。

¹ 医療機器は、画像診断システムなどの「診断機器」、内視鏡下手術支援システムなどの「治療機器」、その他家庭用医療機器、歯科材料、眼科用品を含む。

4. 研究開発内容

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) 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

(3) 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

(4) 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

(5) 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)

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）が一体となって行う、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～2012年度

(6) 幹細胞産業応用促進基盤技術開発 (運営費交付金)

①概要

創薬プロセス効率化や再生医療への応用が期待される iPS 細胞等幹細胞について、産業応用に不可欠な基盤技術の開発や、iPS 細胞に関連した産業応用例創出の促進を行う。

②技術目標及び達成時期

2013年度までに、安全で効率的なiPS細胞の作製技術を開発するとともに、産業応用に繋げるために必要となるiPS等幹細胞の選別・評価・製造技術を開発し、産業上利用可能な創薬スクリーニングシステムを確立する。

③研究開発期間

2009年度～2013年度

(7) 後天的ゲノム修飾のメカニズムを活用した創薬基盤技術開発

①概要

がんや生活習慣病などの後天的疾患の原因として重要な因子である「後天的な遺伝子の変化（後天的ゲノム修飾）」を解析する技術や疾患との関連づけにより診断の指標を特定する手法の開発等を実施する。

②技術目標及び到達時期

2014年度までに、後天的ゲノム修飾解析技術開発として、極微量サンプルに対応した解析技術の高精度・高感度化、システム化を行うとともに、開発した技術やモデル動物等を活用し、後天的ゲノム修飾と疾患との関連づけを行う。また、探索的実証研究として、制御因子の探索・同定、制御に関する検証を行う。

③研究開発期間

2010年度～2014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. 再生医療

II. 再生医療

II-1. 再生医療の実用化

(1) 次世代機能代替技術研究開発事業（うち、次世代再生医療技術研究開発）（運営費交付金）

①概要

生体内で自己組織の再生を促すセルフフリー型再生デバイスや、少量の細胞により生体内で自律的に成熟する自律成熟型再生デバイスの実用化を促進するとともに、これら再生デバイスにおける有効性・安全性の評価技術等を確立する。

②技術目標及び達成時期

2014年度までに、生体内で自己組織の再生を促進するための細胞外マトリクス、幹細胞誘導・分化促進因子等の再生医療技術を確立し、工学的技術との組み合わせにより、セルフフリー型再生デバイス及び自律成熟型再生デバイスを作製する。また、それらを用いて再生した組織等の有効性・安全性に関して、低侵襲で高精度な評価技術の標準化に取り組む。さらに、開発する再生デバイスを低侵襲に植込む技術を確立する。

③研究開発期間

2010年度～2014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-2. 再生医療に係る基盤整備

(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、医療機器産業に製品として、または部品・部材の供給として参入しやすい環境を整備するための方策を検討し、医療機器分野の活性化・国際競争力の強化を図る。

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、平成21年度事業において検討・整理された医療機器産業への参入を促す方策や部材供給の活性化方策の具体化を図るため、様々なマッチング機会をコーディネートする人材育成や事業者の海外展開支援策並びに部材供給取引契約にかかるガイドラインの作成及びPL保険のあり方や普及方法等についてさらに検討を加え、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

III. 医療機器

III-1. 医療機器の開発

(1) がん超早期診断・治療機器総合研究開発プロジェクト（運営費交付金）

① 概要

がんの診断・治療の革新を一体の課題として捉え、多様な治療法選択が可能となり早期のステージのがんに対して、治療方針を決定するために必要ながん性状、並びに位置に関する正確な情報を確実に取得し、得られた診断情報に基づく侵襲性の低い治療を可能とすることで、患者のQOLを向上させる。

② 技術目標及び到達時期

診断機器システムとしては、分子プローブ等の薬剤並びにそれらの薬剤を用いる高感度・高解像度な画像診断システム、病理診断の効率・信頼性を向上させる病理画像等診断支援システム、遺伝子診断の信頼性を向上させる検体前処理技術を備えた血中がん分子・遺伝子診断システム等を開発する。

治療機器システムとしては、より侵襲性の低い外科的治療を実現する内視鏡下手術支援システム並びに高精度で容易なオペレーションを可能とするX線治療機器を開発する。

③ 研究開発期間

2010年度～2014年度

(うち、内視鏡下手術支援システムは 2007年度～2011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】

(3) 次世代機能代替技術研究開発事業（うち次世代心機能代替治療技術研究開発）（運営交付金）

①概要

小柄な体格にも適用可能な小型の製品で、血栓形成や感染を防ぎ、長期在宅使用が可能な植込み型補助人工心臓を開発する。

②技術目標及び達成時期

2014年度までに、小児を含めた小柄な患者への適用を可能とする、長期使用可能な小型の植込み型補助人工心臓を作製するとともに、有効性及び機械的・電気的・生物学的な安全性の評価を行う。

③研究開発期間

2010年度～2014年度

Ⅲ－2. 医療機器の開発に係る基盤整備

(1) 医療機器開発ガイドライン策定事業【再掲】

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、医療機器産業に製品として、または部品・部材の供給として参入しやすい環境を整備するための方策を検討し、医療機器分野の活性化・国際競争力の強化を図る。

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、平成21年度事業において検討・整理された医療機器産業への参入を促す方策や部材供給の活性化方策の具体化を図るため、様々なマッチング機会をコーディネートする人材育成や事業者の海外展開支援策並びに部材供給取引契約にかかるガイドラインの作成及びPL保険のあり方や普及方法等についてさらに検討を加え、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

Ⅳ. 福祉機器

Ⅳ－1. 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・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～

IV-2. 福祉機器の開発に係る基盤整備

(1) 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）

[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。
- ・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]

- ・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]

- ・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。
- ・「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。
- ・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、平成21年10月より第4期に入っている。

[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」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。

[その他]

・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年より独立行政法人産業技術総合研究所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ているところである。

・福祉機器においても、中小企業等産業側の観点を福祉政策に活かすため2008年より独立行政法人産業技術総合研究所の職員を厚生労働省に派遣中である。

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。

- (11) 平成21年4月1日付け制定。健康安心プログラム基本計画（平成20・03・25産局第6号）は廃止。
- (12) 平成22年4月1日付け制定。健康安心プログラム基本計画（平成21・03・26産局第3号）は廃止。

創薬・診断分野

健康寿命の延伸、QOL（Quality of Life：生活の質）の向上は世界全体の願いであり、特に、今後、少子高齢化が他国に先駆けて進行する日本にとっては、喫緊の課題である。このために創薬・診断分野では、2005年の技術戦略マップ策定当初から①「疾患の早期診断」、「適切な治療法の提供」によって、より良い医療サービスを提供していくとともに、②「予防医療による健康維持増進」によって、治療から予防へと転換し、より個人に適切に対応する「個の医療」を実現することを目標とし、技術動向や社会情勢の変化を踏まえて毎年度改訂を行ってきた。これにより、本分野における技術の俯瞰や将来への道筋の提示については一定の役割を果たしてきたものと考えられる。

しかし、前述した目標を達成するためには、技術の延長にとどまらず、国民に深刻な影響を与えている疾患の克服への技術の貢献可能性を改めて検討することが必要なことから、技術戦略マップ2010においては、患者数・治療満足度の低さ等から「アルツハイマー」、「糖尿病」、「がん」を選定し、各疾患の治療のあるべき将来像から導き出される必要な技術開発と、共通基盤技術の抽出を行った。

網羅性は技術戦略マップ2009に委ねつつ、課題解決に向けて特に必要となるであろう技術の抽出に注力した。本マップについては、関係者の意見を踏まえつつ、今後とも不断の見直しを行っていく予定である。

創薬・診断分野の技術戦略マップ

I. 導入シナリオ

(1) 創薬・診断分野の目標と将来実現する社会像

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を実現することは、喫緊の課題である。そのために創薬・診断分野が果たす役割は大きい。

2009年12月30日には新成長戦略（基本方針）が閣議決定され、その中で「ライフ・イノベーションによる健康大国戦略」として、医療・介護・健康関連産業の成長産業化、日本発の革新的な医薬品、医療・介護技術の研究開発等を通じて、2020年までに「医療・介護・健康関連サービスの需要に見合った産業育成と雇用の創出、新規市場約45兆円、新規雇用約280万人」とする目標が示されたところである。

技術戦略マップは、本目標の達成にも資する具体的な方策について、主に技術開発を視点に据えつつ記載したものであるが、導入シナリオにおいては、特に開発した技術を社会へ繋げていくために必要となるレギュレーション対応や社会基盤整備等を示した。

現在行われている疾患の予防や診断では、家族の病歴・自らの健診から得られる基礎的なデータや、集団健診から得られる平均値等の統計データが主として用いられている。また、各疾患と遺伝子発現等の関連を知る上で欠かせない臨床サンプルの数的不足や散逸もあって、現状では非臨床試験や少数のサンプルから得られたバイオマーカーを、画一的に利用している。さらには、発症メカニズムが不明な数多くの疾患については、正確な予防法は依然として確立していない。画像診断や病理組織診断についても、近年の多様化、小型化等により、疾患の早期診断に重要な役割を果たしつつあるが、まだ用途は限定的で、今後とも更なる技術開発の必要がある。

一方で、基礎研究の進展によって、ゲノム、エピゲノム、RNA、タンパク質、糖鎖、脂質等の様々な切り口や統合的なアプローチによって、生命現象や疾患メカニズムに関する研究が急激に進展しており、基礎的な研究成果が臨床の現場へと一刻も早く応用されるよう、切れ目のない研究開発体制の構築が求められている。

また近年、国民の健康に対する関心も高まり、今後、日常生活における生体情報の取得や自主的な健康管理が一層普及すると予想され、前述した技術の進展、臨床サンプルの収集やバンキングともあいまって、革新的な診断薬・治療薬の創出や個人に最適な医療の提供・普及が期待される。

こうした現状を踏まえ、今回の導入シナリオの策定にあたっては2009年までの改訂作業を継承し、我が国が取るべき具体的方策の一つとして重要な考え方として、「安全性が高く優れた日本発の革新的な医薬品を創出しつつ、健康寿命の延伸、最適な医療の実現、医療産業力の強化を図る」という考えをベースに、20年後のあるべき姿を見

据え、「より予防的な治療」の実現へと向かうことが重要であると分析した。

次いで、「より予防的な治療」を具体化し、将来実現すべき社会像として以下の方向性を提示した。

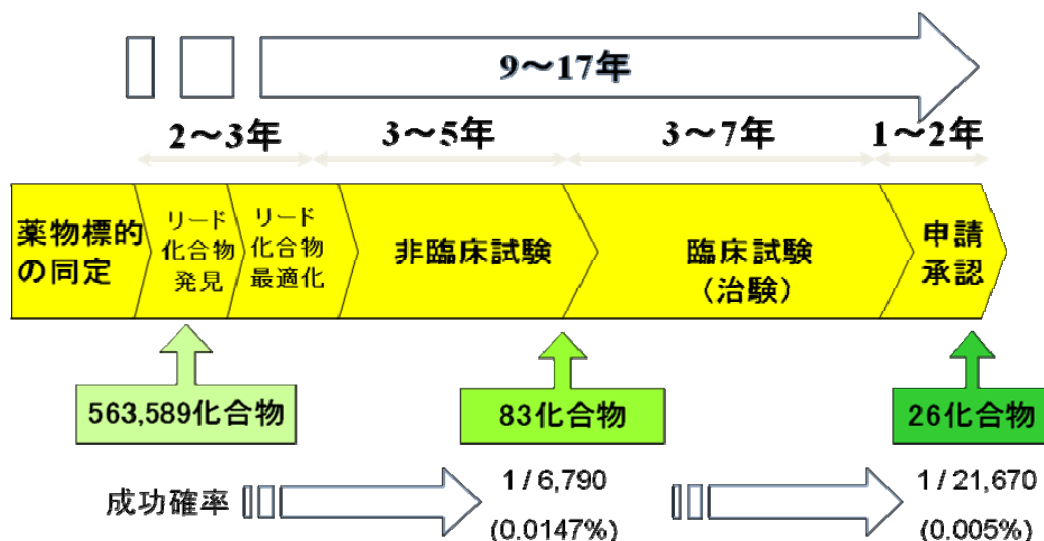
- ① 有効な予防が開発され、疾患発症年数を遅らせ、重症化を防ぐ
- ② エビデンスに基づく最適な診断治療が、より正確・安全に受けられる
- ③ 患者のQOLが向上し、高齢化社会を健康に過ごすことができる
- ④ 医療関連産業分野の技術革新により、安全性が高く優れた日本発の革新的な医薬品や医療サービスを創出し、世界への貢献を図りつつ国際競争力を強化する

さらに、創薬や診断技術の開発といった開発プロセスの改善という視点から、国民に深刻な影響を与えている疾患の克服への技術の貢献可能性を検討するため、患者数・治療満足度の低さ等から「アルツハイマー」、「糖尿病」、「がん」を検討対象の疾患とし、課題解決のために必要な技術を抽出して、それぞれに導入シナリオを検討した。加えて、疾患ごとの検討結果を俯瞰し、あるべき将来像への変革に共通して必要となる産業波及性の高い重要技術課題を抽出して、共通の導入シナリオを作成した。共通する重要技術課題としてまとめた項目は、①ヒト臨床情報・サンプルのバンキング、②ヒト生体機能のモニタリング、③エビデンスに基づく創薬診断である。

(2) 研究開発の取組

現在の創薬プロセスにおいては、1つの医薬品が製品化されるまでに、9~17年程度の期間及び500億円を超える開発費が必要であるといわれている。研究開発費のうちの7割強は、臨床試験までに投入されている。

図1 新薬開発の特質 (03年~07年の例)



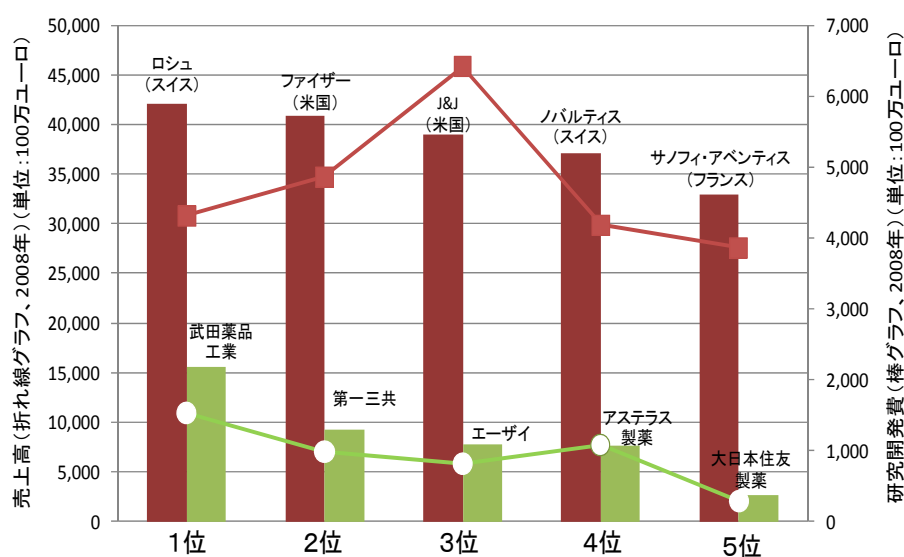
出典：てきすとぶつく 製薬産業 2009

また、研究開発領域の拡大とともに臨床試験開始後の成功確率が減少傾向にあるこ

とから、製薬企業における研究開発費の総額は増大し、創薬における研究開発リスクはますます高まる傾向にある。

我が国の企業の研究開発投資は、欧米と比べると規模で劣る。例えば全世界・日本の製薬企業の研究開発投資トップ5社を比べると、研究開発費・売上高ともに、規模の格差が顕著である。また、政府の研究開発規模も10倍近くの差がある。一方で、このような状況下、売上高は必ずしも大きくないが、医薬品の世界売り上げランキング50位以内に日本オリジンの医薬品が10品目入っており、限定的な領域での強みが伺われる。

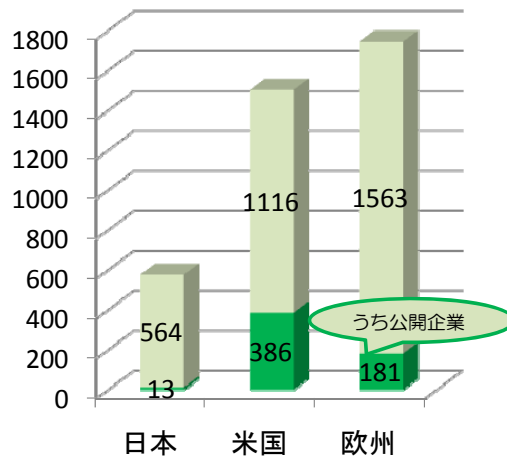
図2 全世界・日本の製薬企業トップ5社の比較



(出典) European Commission The 2009 EU Industrial R&D Investment Scoreboard より経済産業省作成

また、バイオベンチャーは、他分野ベンチャー企業以上に重要な役割を担うところであるが、企業数、ベンチャーキャピタルからの投資額、開発起源企業別にみたバイオ医薬品数において、我が国のバイオベンチャーは、欧米との比較において、質・量ともに不十分と言わざるを得ない。

図 3 バイオベンチャーの企業数海外比較



出典：E&Y「Global Biotechnology Report 2008」バイオインダストリー協会「2007年バイオベンチャー統計調査」

このため、我が国が少ない研究開発費で効率的な創薬を達成し、国際競争力を高めていくためには、基礎研究の成果を迅速に臨床に橋渡ししていくことを含め、産業界のニーズや我が国の強みを踏まえつつ、創薬の成功確率を向上し新薬を効率的に生み出す創薬力強化のための産業基盤の整備、診断と治療が一体化した新しい医療を実現する技術開発に加え、オープンイノベーション環境の整備などに政府予算を投入していくことが重要である。

このような状況の中、経済産業省においては、生体分子の機能・構造・ネットワーク解析や、それら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、成果を高度に活用するためのデータベース整備等を行うことにより、個人に適切に対応した医療、予防医療の実現や画期的な新薬の開発、健康維持・増進につながる新しい産業の創出に向けた取組を行ってきた。今後とも、各省庁連携のもと、ゲノム、エピゲノム、RNA、タンパク質、糖鎖、脂質等、様々な切り口や統合的なアプローチによって、生命現象や疾患メカニズムに関する研究を進展させていくとともに、基礎研究の成果に基づく波及効果の高い革新的な診断・治療技術をいち早く産業応用へと繋げ、ライフ・イノベーションによる国際競争力の強化によって、日本の成長を牽引する産業セクターとすべく研究開発を行っていく。

(3) 関連施策の取組

創薬・診断分野における将来像を実現するためには、研究開発のみならず、開発の迅速化や成果普及につながる制度整備、将来の国際展開を見据えた標準化の取組等の関連施策を研究開発政策と一体的に推進する必要がある。このため、政府関係機関に

において以下の取組がなされている。

〔起業・事業支援〕

- ・ 「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の実施。

〔導入補助・支援〕

- ・ 個人遺伝情報保護ガイドラインの適切な運用
- ・ バイオインダストリー安全対策調査の実施
- ・ バイオ事業化に伴う生命倫理問題等に関する研究の実施

〔ガイドライン整備〕

- ・ テーラーメイド医療用診断機器 (DNA チップ) 開発ガイドライン 2007—遺伝子型 (ジェノタイピング) 検定用 DNA チップに関して—」を 2007 年 5 月に公表。翌 2008 年 4 月に、厚生労働省より「DNA チップを用いた遺伝子型判定用診断薬に関する評価指標」が公表。
- ・ 発現解析 DNA チップガイドラインについて医療機器ガイドライン策定事業の中で継続審議中。

〔規制・制度改革、他省庁との連携〕

- ・ バイオ・イノベーション研究会の下での医薬品産業を発展拡大させるための方策の検討。
- ・ 内閣府、文部科学省、厚生労働省及び経済産業省の間で2009年2月に改訂した「革新的医薬品・医療機器創出のための5か年戦略」に基づき、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、アジアとの連携、薬事法における審査の迅速化・質の向上、イノベーションの適切な評価等、本分野における研究から上市に至る過程の一貫かつ集中的な支援の実施。
- ・ 2008年7月22日に設置された「健康研究推進会議」による、先端医療開発特区（スーパー特区）」制度の推進と各省が実施している臨床研究や橋渡し研究を一体的に運用していくための司令塔機能の発揮。

〔基準・標準化〕

- ・ バイオチップのデータ信頼性・互換性向上のための基準・標準化活動の推進を目的として、2007年10月、特定非営利活動法人バイオチップコンソーシアムが設立（参加企業68社）。

〔知的基盤整備〕

- ・ 研究開発の企画段階から、研究テーマ周辺の論文及び特許状況のサーベイ実施や研究開発の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の実施をサポート。

〔特許化〕

- ・特許庁は、2008年10月より、現行の早期審査よりも更に早期に審査を行う「スーパー早期審査制度」を創設、早期の事業化を目指す発明やライフサイクルが短い発明への早期審査のニーズを充足させるべく、制度を構築。

(4) 海外での取組

米国では、NIHにおける約3兆円の研究開発予算のうち、約90%が大学や病院といった外部へのグラントに充当され、10%がNIH クリニカルセンター等の内部研究に充てられている。2009年度においては、ARRA (American Recovery and Reinvestment Act; 米国再生・再投資法)により、NIH 予算は約1兆円上積みされ、生物医療学研究等の研究開発の加速が予想される。NIH では、NIH に属する27 研究所全体として取り組むべき研究分野を見極めることを目的に、NIH ロードマップを2003年9月に作成し、以下の主要テーマについて取組が行われている。

①New Pathways to Discovery :

生体メカニズムの理解を主眼とした、細胞や組織を構成する生体分子のネットワーク、分子イメージング、構造生物学、バイオインフォマティクス、ナノ医療等に係る研究開発。

②Research Team of the Future

専門分野を越えた学際的研究を行うチーム、新しい組織モデルの検討。特にハイリスク研究分野では、43の橋渡し研究、81の新規事業、115のニューイノベーター研究に資金が配分されている。

③Re-Engineering the Clinical Research Enterprise

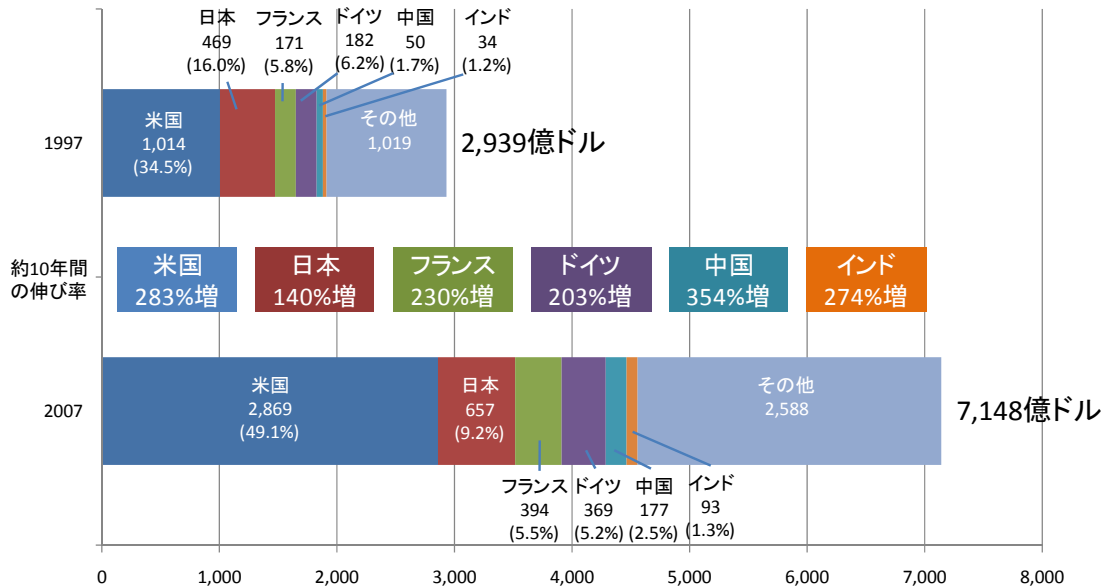
研究上の発見や諸成果を、迅速に臨床現場に展開するためのシステム構築。

欧州では、科学技術に関する総合的なプログラム (Framework Programme) を3~4年単位で実施している。2006年12月には、2007年~2013年の取組を示したFP7が策定・開始されている。FP7においては、欧州レベルでの官民パートナーシップを実現化する新たな手法として共同研究イニシアチブが取り組まれており、6領域のイニシアチブの1つとして、「革新的医薬品イニシアチブ」が展開されている。当該イニシアチブでは、十分な医療が提供されていない領域に、研究成果の迅速な橋渡しを促進する仕組みを構築することを狙いとしている。

(5) 民間での取組

過去10年で、世界の医薬品市場はおよそ2倍近く拡大しているが、日本市場の伸びは2割程度にとどまり、結果として日本が占める割合は半減している。

図 4 世界の医薬品市場の推移



出典：「第1回バイオ・イノベーション研究会」資料

こうした中、経営基盤の強化を図るため、企業間の再編や外部リソースの活用が進んでいる。

表 1：近年の再編動向（国内）

統合年	主たる企業名
2005年	・アステラス製薬（山之内製薬、藤沢薬品工業） ・大日本住友製薬（大日本製薬、住友製薬）
2007年	・第一三共（三共、第一製薬） ・田辺三菱製薬（田辺製薬、三菱ウェルファーマ）
2008年	・協和発酵キリン（協和発酵、キリンファーマ）

外部リソースの活用は、経営基盤の強化を図ることにとどまらず、企業にとってこれまで研究が立ち後れていた有用技術の早期導入に役立っているケースもあり、技術が国境を越える一つの契機にもなっている。

また、主要薬が相次いで特許切れになる「2010年問題」を見据え、米国企業を中心とした大規模な買収・合併の動きが加速していることも、今後の企業における研究開発に影響を与えることが予想される。

表 2：国境を越えた組織再編・技術提携

公表時期	内容
2008年5月	武田薬品工業がミレニアム・ファーマシューティカルズ社（米）を88億ドルで買収

2008年9月	ベーリンガーインゲルハイム(独)と北海道大学発ベンチャー、イーベックが5,500万ユーロで抗体作成技術のライセンス契約を締結
2009年1月	ファイザー(米)がワイス(米)を680億ドルで買収
2009年3月	メルク(米)がシェリング・プラウ(米)を411億ドルで買収
2009年3月	ロシュ(スイス)がジェネンティック(米)を468億ドルで買収

(6) 改訂のポイント

- 新たな創薬・診断分野の技術戦略マップを作成するに当たり、患者数・治療満足度の低さ等から「アルツハイマー」、「糖尿病」、「がん」を選定、それぞれに導入シナリオを検討した後、そこから導かれる以下のあるべき姿・将来像と必要な技術開発を示した共通の導入シナリオを作成した。
- (1) 創薬・診断分野の目標と将来実現する社会像において、新成長戦略(基本方針)に関する記載を追加した。
- [ガイドライン整備]の欄にDNAチップガイドラインに関する記載を追加した。
- [規制・制度改革、他省庁との連携]の欄に経済産業省において開催した「バイオ・イノベーション研究会」に関する記載を追加した。
- [基準・標準化]の欄に特定非営利活動法人バイオチップコンソーシアムに関する記載を追加した。
- (4) 海外での取組において、米国NIHの研究開発予算に関する記載を追加した。

II. 技術マップ

(1) 技術マップ

国民にとって最大の関心事項である健康とは、「病気になった場合に早期に健康状態に戻れること」、そして、「そもそも病気にならず健康であり続けること」に、大きく二分される。この2つのニーズに対応するためには、将来の疾患リスクを事前に把握した上で、予防的医療も視野に入れ、各人において日々の健康管理を可能とすること、また、より早期に適切な診断によって病気の兆候を捕まえるとともに、診断に基づき個々人に応じた副作用の少ない最適な医療を提供することが重要である。

このため、技術戦略マップ策定当初から、①「より良い医薬品の開発・提供」及び②「健康産業の創造(治療から予防への転換)」を2つの戦略として位置づけ、ニーズに従って必要な技術を技術マップ上に俯瞰してきた。しかし、前述したように、創薬や診断技術の開発といった開発プロセスの改善という視点から、国民に深刻な影響を与えている疾患の克服への技術の貢献可能性を検討することの重要性にかんがみ、患者数・治療満足度の低さ等から「アルツハイマー」、「糖尿病」、「がん」を検討対象の疾患とし、「健常ー発症ー治療」というフェーズごとに、課題解決のために必要な技術を抽出した。さらに疾患ごとの検討結果を俯瞰し、あるべき将来像への変革に共通し

て必要となる産業波及性の高い重要技術課題を抽出した、「共通技術マップ」を作成した。

2009 年度まで改訂を重ねてきた技術戦略マップを下敷きとしつつ、「より予防的な医療へと変革を推し進めること」が重要であるとの考えに基づき、「現状」を「あるべき姿」へと変革を促していくうえでキーとなる産業波及性の高い重要技術を抽出した。具体的には、「共通技術マップ」としてまとめた項目は、①ヒト臨床情報・サンプルのバンキング、②ヒト生体機能のモニタリング、③エビデンスに基づく創薬診断である。より詳細に例示すると、臨床サンプルバンクの整備や疾患と生活習慣に関するコホート研究、バイオインフォマティクス・シミュレーションツールの開発等の *in silico* 解析の進展、エピゲノム情報等の解析、サロゲートマーカーの開発、イメージング技術の開発等、いずれも、健常なうちに疾患の兆候をいち早く予測するための技術が挙げられた。

(2) 重要技術の考え方

網羅的な技術の俯瞰と重要技術の抽出については、技術戦略マップ 2009 における作業結果を引き続き踏襲するものとし、技術戦略マップ 2010 については、前述したように 3 疾患に係る問題の解決に資する技術について記載した。

(3) 改訂のポイント

- 国民の生活の質に大きな影響を及ぼしている「アルツハイマー」、「糖尿病」、「がん」と、そこから導き出される共通の技術マップを作成した。

Ⅲ. 技術ロードマップ

(1) 技術ロードマップ

導入シナリオ及び技術マップと同様に、「アルツハイマー」、「糖尿病」、「がん」の 3 疾患の技術ロードマップに加え、各疾患の治療等のあるべき将来像から導き出される必要な技術を俯瞰する、共通の技術ロードマップも作成した。

「①ヒト臨床情報・サンプルのバンキング」について、アルツハイマー病等精神性疾患はヒトで特に発達した高次機能の障害であることから、イメージング技術等の基礎科学の発展を踏まえつつ、ヒトを対象として疾患メカニズムを探索することが極めて重要であるとした。加えて、がん等の領域においても、ヒト個体やヒト臨床サンプルを対象とした研究アプローチの重要性が示唆された。2030 年を目処に、ヒト臨床サンプルバンキングシステムが構築され、ヒトを対象とした解析から示唆された疾患メカニズムを、ヒトの病態を忠実に再現したモデル動物等を用いた創薬・診断技術開発に応用する等、大きな変革と進展が期待される。

また、「②ヒト生体機能のモニタリング」については、疾患の予防的な観点から重要な課題として取り上げた。将来、病気になるかどうかは遺伝子情報のみでは決まらず、その脆弱性や環境因子の影響によって左右される。環境因子等の影響を最初に受ける

のはゲノムのエピジェネティクス的な変化と考えられることから、パーソナルゲノムやエピゲノムに関する解析を一層進展させることが重要であると分析した。これにより、正確なリスク診断の実用化や、解析によって得られた情報を自己管理するシステムの構築が期待される。サロゲートマーカーや薬効評価のイメージングツールの開発を通じて、一層早期かつ適切な診断・治療の実現が望まれる。

「③エビデンスに基づく創薬診断」については、ファーマコゲノミクス解析による薬剤の応答性や有害事象高リスク群に対する治療が実施されることにより、新薬開発成功率が向上することが期待される。また、高性能な診断技術をベースに、診断と治療に対する一体的な研究開発に取り組むことが重要と分析した。

これらの技術開発の実現を通じて、現在の治療を中心とした医療から、予防を重視した医療へと変遷し、また、病気になった場合であっても、現在、治療困難な疾患も含め、患者の体質・遺伝情報や病態に応じた個別療法の提供が可能になる等、個別化医療が進展することが期待される。

(2) 改訂のポイント

- 国民の生活の質に大きな影響を及ぼしている「アルツハイマー」、「糖尿病」、「がん」と、そこから導き出される共通の技術ロードマップを作成した。

IV. その他の改訂のポイント

○ 国際競争ポジション（ベンチマーキング）

- 図 3 に「バイオベンチャーの企業数海外比較」、図 4 に「世界の医薬品市場の推移」を追加した。

20年後の予防、診断、治療の姿（創薬診断技術）

あるべき
姿

- ◆ 有効な予防法が開発され、疾患発症年齢を遅らせ、重症化を防ぐ
- ◆ エビデンスに基づく最適な診断治療が、より正確・安全に受けられる
- ◆ 患者のQOLが向上し、高齢化社会を健康に過ごすことができる
- ◆ 医療関連産業分野の技術革新により、国際競争力が強化される

健康寿命延伸
最適な医療の実現
医療産業力の強化

現 状

技術開発

将 来 像

予
防

- 食事・運動・禁煙等、生活習慣の改善により予防する
- 家族の病歴や健診等の結果で、発病リスク・可能性を判断する
- 発病メカニズムが不明な疾患では、明確な予防法が存在しない

診
断

- 画一的な項目を対象とした集団健診で、平均値を指標に健康度を判断する
- 少数のバイオマーカーを、個別検診で利用する
- 画像や病理組織による診断は、限定的である

治
療

- 医薬品は対症療法が中心で、個々の患者に最適な効果を持つとは限らない
- 外科手術、薬物療法（分子標的薬・バイオ医薬）、放射線療法等、複数の治療法を組み合わせる

①ヒト臨床情報・サンプルのバンキング

- ◆ 健常人を含めたヒト臨床サンプルの効率的収集と、バンキングシステム
- ◆ 前向きコホート研究・大規模臨床データベースと、インテリジェントな情報処理基盤技術

②ヒト生体機能のモニタリング

- ◆ ゲノム、エピゲノム情報等の統合的解析
- ◆ 実用的バイオマーカー、サロゲートマーカー
- ◆ イメージング技術（画像診断技術）の向上と、多様な生体機能のモニタリング技術

③エビデンスに基づく創薬診断

- ◆ エビデンスに基づく予防・診断・治療の新たな方法と医薬の開発による選択肢の拡大

予
防

- ゲノム・エピゲノム情報解析等により、各個人の疾患発症リスクが的確に判断できる
- リアルタイム生活習慣計測や発症リスクバイオマーカー測定により、健康管理・食品・薬剤等、各自に最適な疾患の予防手段を選択し、発症を予防できる
- バイオマーカー・遺伝子検査、画像診断等を用い、複数の治療薬や治療法から各自に最適な薬や治療法が選択でき、治療効果の判定や再発等も、モニターできる
- 核酸医薬、次世代抗体医薬等、画期的な医薬品が実現する
- 部分的には、失われた臓器の機能再建等、再生医療による治療が受けられる
- 最適な治療により、社会復帰までの時間が短縮する
- 疾患と共存し、QOLを維持できる健康管理法が確立する

診
断・
治
療

20年後のアルツハイマー病(AD)の予防、診断、治療の姿

あるべき姿

- ◆ アルツハイマー病(AD)による神経変性メカニズムが解明され、制御可能な疾患となる
- ◆ 予防的治療法の確立により、発症年齢を5年遅らせる
- ◆ 高齢者が健康に過ごすことにより、本人・家族のQOLの向上、社会活力の維持につながる
- ◆ AD患者が大半を占める認知症の介護費(2000年度推計で約2.3兆円)を大幅に削減できる

現状

基礎・臨床研究

- 疾患メカニズムが解明されず、明確な予防法が存在しない
- 日本はADの疫学研究が不十分

診断

- 自覚(他覚)症状に伴う臨床心理学的検査が中心である
- 早期発見が困難で、加齢等による認知機能低下との区別が難しい

治療

- 医薬品による対症療法が中心
- 一度失われた認知機能の回復は困難である
- アミロイド仮説に基づいた医薬品等、根本治療を目指した薬が開発されている

社会環境

- 在宅介護や施設介護など、高齢者の介護様式は多様化している
- 認知症による社会的負担は深刻である

技術開発

①メカニズム解明に向けた基礎研究

- ◆ 病態解明のためのツール開発、及びヒトの病態を忠実に再現できる動物モデルの開発
- ◆ 大規模臨床データベースの構築・解析と、疫学をベースとした前向きコホート研究

②早期診断による早期治療への展開

- ◆ 血液などを用いたAD特異的バイオマーカーの開発
- ◆ 微量のアミロイド、神経回路異常を高感度に検出する機能画像検査法の開発

③認知機能維持・回復のための治療

- ◆ 新規作用機序を持つ医薬品の開発
- ◆ エビデンスに基づいた統合的医療と評価法の開発

社会環境の整備は診断・治療技術開発のドライバーとなる

将来像

予防

- AD発症リスクのメカニズムが解明され、発症年齢を遅らせる
- 画像診断等を用いた早期診断と予防的治療により、症状発現を未然に防ぐ
- 軽度認知機能障害を正確に診断し、進行防止治療を開始できる
- 体液バイオマーカー・遺伝子検査、画像診断等を活用し、複数の薬から最適な治療薬が選択できる
- 適切な治療とリハビリにより、一定レベルの認知機能を回復できる

診断・治療

社会環境

- 地域コミュニティがネットワーク化され、ADの早期発見・治療が実現するとともに、患者の認知機能の維持により、介護者等の負担も軽減される
- 治験拠点と支援体制の整備等により、診断・治療技術開発が効率化される
- 世界に先立って超高齢化社会となる日本の経験・技術を、海外に広める

20年後の糖尿病の予防、診断、治療の姿

あるべき姿

- ◆ 糖尿病の平均発症年齢を10年遅らせる
- ◆ 患者自身が合併症発症抑制の管理ができる
- ◆ 合併症発症まで至る人は現在の十分の一になる

現 状

予 防

- 食事・運動・禁煙等、生活習慣改善による予防が中心

診 断

- <発症診断>
- 重症化するまで自覚症状がない
- 血糖値による診断に加え、新診断基準でヘモグロビンA1cも追加へ
- <合併症リスク診断>
- 合併症の遺伝子多型検査を一部開始

治 療

- <糖尿病治療>
- 病態進展に伴い、食事・運動療法、治療薬、インスリン投与等を組み合わせる
- 治療途中のドロップアウトが多い
- 低血糖を起こさない血糖制御薬が上市された
- <合併症治療>
- 網膜症・脳血管障害・心血管障害は、動脈硬化前段階の制御により改善できる
- 腎症は治療継続しても進行例がある

社 会 環 境

- 特定健診・保健指導は低受診率が課題
- 健康日本21
- 一部地域での地域医療連携

技 術 開 発

①健康管理与予備軍の発症予防

- ◆ リアルタイム生体情報モニタリングと、遺伝・環境要因等多数の情報を扱うデータマイニングに基づく健康管理法
- ◆ ゲノム、エピゲノム情報等を統合したインテリジェント創薬等による予防薬
- ◆ 実用的サロゲートマーカー測定機器

②合併症リスクの発見

- ◆ 合併症リスク診断の有効なバイオマーカーの開発
- ◆ 動脈硬化等合併症リスクの簡便な診断技術

③合併症の予防と治療

- ◆ インテリジェント創薬等による糖尿病及び合併症治療薬の開発

将 来 像

<予 防>

- リアルタイムな生活習慣計測と発症リスクのバイオマーカーの測定等により、食事をはじめ、各個人に最適な生活習慣と予防手段を選択できる
- カロリー制限模倣薬、体重減少模倣薬、運動模倣薬等が開発され、予備軍の糖尿病発症が抑制できる

<合併症診断と予防>

- リアルタイムな生活習慣計測と発症リスクバイオマーカーの測定等により、糖尿病合併症リスク診断・予防ができる

<診断と治療>

- 血糖値を最適にコントロールし、糖尿病と共存できる
- 各個人の遺伝的背景と環境要因に適応した、糖尿病治療薬及び、一定の機能回復効果のある合併症治療薬を選択できる
- 再生医療による糖尿病治療が開始される

予 防

診 断 ・ 治 療

20年後のがんの予防、診断、治療の姿

あるべき姿

- ◆ がん死亡率を40 %減(平成16年比、75歳以下年齢調整死亡率)
- ◆ 有効な予防法を50種類以上開発
- ◆ 生存率に加え、QOLを重視した治療の日常化

現状

予防

- 家族の病歴や健診等の結果で、発病リスクを推定する
- 禁煙・運動等、効果のある予防法は限定的である

診断

- 画一的な項目を対象とした集団健診で、平均値を指標に健康度を判断する
- 少数のバイオマーカーを、個別検診で利用する
- 病理組織による診断が主流である

治療

- 細胞毒性のある薬剤が中心である
- 外科手術、薬物療法(分子標的薬・バイオ医薬)、放射線療法等、複数の治療法を組み合わせる
- 医薬品の臨床開発に課題が多い

社会環境

- 第3次対がん10か年総合戦略(研究事業)
- がん対策基本法
- がん対策推進基本計画
- がん情報サービス
- 健康増進法

技術開発

① サロゲートマーカーの開発

- ◆ 正常組織も対象とした、多型解析を含むゲノム・エピゲノム解析
- ◆ ゲノム・エピゲノム情報等に基づくサロゲートマーカーの開発

② 早期がん病変の性質解明と検出

- ◆ 早期がん病変及び、がん細胞の特異的性質(転移、浸潤、がん幹細胞、細胞形質転換等)の生物学的機構の解明
- ◆ がん細胞及び免疫状態のモニタリング・イメージング技術の開発

③ 豊富かつ適切な治療法の選択

- ◆ がんの特異的性質を標的とした画期的医薬品及び治療法(がんワクチン、核酸医薬、予防薬、遺伝子・細胞治療、再生医療等)の開発
- ◆ ファーマコゲノミクスのマーカー開発

- ◆ 社会・政策的対応・支援の強化
- ◆ 新薬開発のスピードアップ

将来像

<エビデンスに基づく予防>

- ゲノム・エピゲノム情報等を統合し、リアルタイムに発病危険性を判定できる
- 危険性に応じた健康管理(生活習慣・食品・薬剤等)により、発症が予防できる

<超早期診断>

- 血液等のサロゲートマーカーが充実し、簡単に診断できる
- イメージング技術等により、超早期から病変が確認され、組織観察に依存せず治療の判断ができる

<個別化医療>

- 早期発見と治療法の充実により、完治するがんが大幅に増加する
- がんの病態や体質に加えて、QOLや経済性も考慮し、各個人に最適な治療が受けられる
- 治療に伴う苦痛が軽減され、社会復帰までの時間が短縮する
- 失われた臓器の機能回復など、一部のがんで再生医療が始まる

予防

診断・治療

創薬・診断分野の技術マップ(1/4)

	健 常	発 症	治 療
①ヒト臨床情報・サンプルのバンキング			
健常人を含めたヒト臨床サンプルの効率的収集と、バンキングシステム	臨床サンプルバンクの整備、高精度なサンプルの解析法		
	ヒト細胞製造・培養技術	iPS細胞研究	
	ヒト病態を忠実に再現できる動物モデル、病態プロセスモデルの開発		
前向きコホート研究・大規模臨床データベースと、インテリジェントな情報処理基盤技術	疾患と生活習慣に関するコホート研究		
	バイオインフォマティクス(統計・疫学的解析手法等)とデータマイニング技術		
	臨床研究データに基づくシミュレーションツールの開発		
	疾患の特異的性質の解明		
②ヒト生体機能のモニタリング			
ゲノム、エピゲノム情報等の統合的解析	ゲノムワイド解析などを用いた網羅的遺伝子解析		
	エピゲノム情報等の変化の網羅的解析		
	バイオインフォマティクス・データマイニング技術による統合的解析手法		
実用的バイオマーカー、サロゲートマーカー	生活習慣(食事・運動量)バイオマーカー開発		
	簡便でリアルタイム計測可能なバイオマーカー測定機器開発		
	超早期診断のためのバイオマーカー・測定機器開発		
	発症リスクバイオマーカー開発		
	合併症発症リスクバイオマーカー開発		
イメージング技術(画像診断技術)の向上と、多様な生体機能のモニタリング技術	時系列 in vivo 1細胞計測技術		
	体液バイオマーカーの検査技術		
	異常などを早期から評価できるイメージング技術		
	高感度機能画像検査法		
	小型・簡易なゲノム・エピゲノム測定装置		
	ヒトを対象とした病態解明、薬効評価のためのツール開発		
③エビデンスに基づく創薬診断			
エビデンスに基づく予防・診断・治療の新たな方法と医薬の開発による選択肢の拡大	リアルタイムなリスク診断に基づく予防薬・予防法		
	薬物動態、薬力学、ファーマコゲノミクス解析技術		
	再生医療による治療法		
	エビデンスに基づく分子標的薬(抗体医薬)		
	核酸医薬		
	免疫療法		
	遺伝子治療・細胞治療法		
	疼痛緩和薬		

創薬・診断分野の技術マップ(2/4)

アルツハイマー病技術マップ

	健 常	発 症	治 療
①メカニズム解明に向けた基礎研究			
病態解明のためのツール開発、及びヒトの病態を忠実に再現できる動物モデルの開発		ヒトを対象とした病態解明、薬効評価のためのツール開発 動物モデル・病態プロセスモデルの開発	
大規模臨床データベースの構築・解析と、疫学をベースとした前向きコホート研究	コンピュータを利用した臨床心理学的試験法	ヒト脳バンクの整備と、剖検脳試料の高精度解析法 AD初期病変に対応した臨床心理検査の開発	
②早期診断による早期治療への展開			
血液などを用いたAD特異的バイオマーカーの開発		髄液中のアミロイドβ, tauなどADバイオマーカーの開発 尿・血液等由来のADバイオマーカーの開発 AD特異的体液バイオマーカーの測定装置・イメージング技術 ゲノムワイド解析などを用いた網羅的遺伝子解析	
微量のアミロイド、神経回路異常を高感度に検出する機能画像検査法の開発	神経回路異常等を早期から検出するイメージング技術	微量アミロイドを高感度に検出するイメージング技術 脳血流、脳萎縮のイメージング技術	
③認知機能維持・回復のための治療			
新規作用機序を持つ医薬品の開発	糖尿病などADリスク疾患の治療法	AchE阻害剤など対症療法 セクレターゼ阻害剤やアミロイドβ・tau免疫療法など根本治療薬 脳特異的な薬物送達(DDS)技術 幹細胞を利用した神経細胞再生医療	
エビデンスに基づいた統合的医療と評価法の開発	遺伝子検査等によるAD発症リスク評価	臨床研究データに基づくシミュレーションツールの開発 認知機能を維持・回復させるコンピュータ支援プログラムの開発 ITを活用した生涯健康管理データの蓄積と活用	

創薬・診断分野の技術マップ(3/4)

糖尿病 技術マップ

	健 常	発 症	治 療
①健康管理と予備軍の発症予防			
リアルタイム生体情報モニタリングと、遺伝・環境要因等多数の情報を扱うデータマイニングに基づく健康管理法	発症リスクバイオマーカーの開発 生活習慣計測マーカーの開発 糖尿病と生活習慣に関するコホート研究 バイオインフォマティクス・データマイニング技術		
ゲノム・エピゲノム情報等を統合したインテリジェント創薬による予防薬	アディポネクチン上昇薬（体重減少模倣薬） 基礎代謝上昇薬（運動模倣薬） カロリー制限模倣薬	血管病に向かうプロセス制御薬	
実用的サロゲートマーカー測定機器	各種パラメータ計測法(ゲノムワイド、パーソナルゲノム解析、生活習慣等) 次世代臨床検査機器、個別診断機器 時系列 in vivo 1細胞計測技術		
②合併症リスクの発見			
合併症リスク診断の有効なバイオマーカーの開発	簡便でリアルタイムに計測可能な生活習慣(食事・運動量)バイオマーカー・測定機器	合併症発症リスクバイオマーカーの開発	
動脈硬化等合併症リスクの簡便な診断技術	リアルタイム・非侵襲計測技術 パーソナルゲノム等を活用した診断機器 頸動脈エコーの自動測定		
③合併症の予防と治療			
インテリジェント創薬等による糖尿病及び合併症治療薬の開発	インテリジェント創薬(多数のパラメーターを統合) DDS技術	再生医療・遺伝子治療 β 細胞移植 腎再生誘導・線維化抑制技術 脂肪細胞の形質転換制御 AGE(終末糖化産物)除去技術	

創薬・診断分野の技術マップ(4/4)

がん 技術マップ

	健 常	発 症	治 療
①サロゲートマーカーの開発			
正常組織も対象とした、多型解析を含むゲノム・エピゲノム解析	バイオインフォマティクス、システム生物学		
	多型解析を中心としたゲノム解析		
ゲノム・エピゲノム情報等に基づくサロゲートマーカーの開発	超早期診断も可能なサロゲートマーカーの開発		
	個人に最適ながんスクリーニングマーカーの開発		
②早期がん病変の性質解明と検出法			
早期がん病変及び、がん細胞の特異的性質(転移、浸潤、がん幹細胞、細胞形質転換等)の生物学的機構の解明	頻度の高いがんのリスク解析		
	遺伝性腫瘍の遺伝子診断		
	がん細胞の特異的性質解明(転移、浸潤、がん幹細胞など)		
がん細胞および免疫状態のモニタリング・イメージング技術の開発	リアルタイムの発がんリスク診断装置		
	個人に最適ながんリスク自己診断システム		
	がん細胞および免疫機能のモニタリング・イメージング技術		
③豊富かつ適切な治療法の選択			
がんの特異的性質を標的とした画期的医薬品及び治療法(がんワクチン、核酸医薬、予防薬、遺伝子・細胞治療、再生医療等)の開発	発症リスクに合わせた予防薬・機能性食品		
	がん本態解明に基づく分子標的薬		
	浸潤転移等を抑制する免疫療法(ペプチド療法等)		
	核酸医薬		
	遺伝子治療・細胞治療		
	DDS		
	がん幹細胞を標的とした創薬・iPS細胞研究		
	再生医療		
			がん疼痛緩和薬
ファーマコゲノミクスのマーカー開発	ファーマコゲノミクスのマーカー		
	ファーマコゲノミクスによる治療法の有効性、安全性評価法		
	がん細胞の特性に基づいたがんの個別化医療		

(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、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し、個の医療を通じた健康寿命の延伸、生活の質の向上を図り、今後、成果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の実現をめざ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。

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、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 成松久センター長、および国立大学法人東京大学生産技術研究所物質・生命部門 畑中研一教授を研究開発責任者（プロジェクトリーダー）とし、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25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
- (2) 平成20年3月改訂。プロジェクトリーダー名の記載。
- (3) 平成20年7月、イノベーションプログラム基本計画の制定により、「(1) 研究開発の目的」の記載を改訂。

(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・ペプチドシークエ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な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はいるが、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

新規糖鎖マーカーが精製・同定できたとして、その糖鎖マーカー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、糖鎖マーカーをいかに精製・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ー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 種類の糖鎖マーカー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 種類の糖鎖マーカー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。

平成 1 8 年度実施方針

バイオテクノロジー・医療技術開発部

1. 件名：(プログラム名) 健康安心プログラム
(大項目) 糖鎖機能活用技術開発

2. 背景及び目的・目標

(1) 背景及び目的

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と言える。

糖鎖研究は、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る。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よい。

本研究開発では、これまでに開発し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。

(2) 研究開発の目標

① 最終目標 (平成 2 2 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 5 0 種類以上、及び既知の糖鎖マーカーである糖タンパク質 2 0 種類以上について解析を行う)。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 3 0 種類程度見いだす。さらに、1 0 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、高価な合成材料を使用せずに、1 0 0 種類以上のヒト型糖鎖を 1 0 ミリグラムのオーダーで、また 2 0 種類以上のヒト型糖鎖をグラムオーダー

一で合成する技術を開発する。また、産業上有用な新規糖鎖材料の開発を行い、技術の有用性を実証する。

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. 事業内容

(1)平成18年度事業内容

①糖鎖の高効率な分画・精製・同定技術の開発

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

②糖鎖の機能解析・検証技術の開発

細胞やタンパク質上のターゲット糖鎖の合成に関与する糖鎖合成遺伝子を改変し、細胞機能・タンパク質機能の変化を検出することによる生物学的な手法と、ヒト型糖鎖ライブラリーを用いた *in vitro* 中心の機能解析の双方の手法により、糖鎖機能の解明に着手する。

③糖鎖認識プローブの作成技術の開発

既知の糖鎖マーカについて、当該糖タンパク質／糖ペプチドを必要量取得する技術を開発した上で、高親和性の特異的糖鎖認識プローブを作成する技術開発に着手する。

④糖鎖の大量合成技術の開発

既知および新規の糖鎖プライマーを用いて種々の細胞による糖鎖生産を開始するとともに、高効率な糖鎖生産を行うための培養技術開発に着手する。

(2)平成18年度事業規模

一般会計 1,190百万円（新規）

4. その他重要事項

(1)運営・管理

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。

(2)複数年度契約の実施

平成18～19年度の複数年度契約を行う。

(3)年間スケジュール

平成18年1月中旬・・・部長会
1月中旬・・・運営会議
1月下旬・・・公募開始

2月下旬・・・公募〆切

3月下旬・・・契約・助成審査委員会、採択決定

応募総数が多い場合等、特段の事情がある場合を除き、公募締切から原則45日以内での採択決定を行う。

(注) 事業規模については、変動があり得る。

平成 1 9 年度実施方針

バイオテクノロジー・医療技術開発部

1. 件名：(プログラム名) 健康安心プログラム
(大項目) 糖鎖機能活用技術開発

2. 根拠法

独立行政法人新エネルギー・産業技術総合開発機構法第 1 5 条第 1 項第 2 号

3. 背景及び目的・目標

(1) 背景及び目的

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 1 7 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、日本が優位性を有する、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的要素技術を活用することにより、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ことを目的とする。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、特異的抗糖鎖プローブの開発により、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、新規な医用材料を開発することを目的とする。

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) 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。

研究開発項目①「糖鎖マーカ―の高効率な分画・精製・同定技術の開発」

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―を開発する。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、またはデバイスを少なくとも1種類開発する。

研究開発項目②「糖鎖の機能解析・検証技術の開発」

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。

糖鎖と感染症病原体の相互作用を検討し、感染症病原体の検出、診断、除去に関する画期的な技術を開発する。

研究開発項目③「糖鎖認識プローブの作製技術の開発」

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。

研究開発項目④「糖鎖の大量合成技術の開発」

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、2種類以上の医用材料等を開発する。

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―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。

産業上有用な機能を有する糖鎖マーカ―(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)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。これらの中から、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、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、また20種類以上のヒト型糖鎖をグラムオーダーで合成する技術を開発する。また、これらを用いた2種類以上の医用材料等を開発する。

研究開発項目①「糖鎖マーカ―の高効率な分画・精製・同定技術の開発」

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」

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」

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」

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。

4. 実施内容及び進捗（達成）状況

研究開発項目①～③については、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 成松久を、研究開発項目④については東京大学・国際・産学共同研究センター 教授 畑中研一をプロジェクトリーダーとし、医療機関との緊密な連携の下で、産・学・官の各研究開発ポテンシャルを最大限に活用して出来るだけ早くかつ効率的に糖鎖機能活用技術開発を推進するために、以下の体制で実施した。

(1) 研究開発項目①「糖鎖マーカ―の高効率な分画・精製・同定技術の開発」

生体試料からの質量分析と、レクチンアレイを基盤とする分析により、疾患関連糖鎖バイオマーカ―の探索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た。例として市販の生体試料を用い、設計された前処理・分析を実施し、システムの有効性と問題点の洗い出しを進めた。質量分析で産総研では、特定のタンパク質を免疫沈降させて濃縮した試料から糖鎖を遊離させ、それを患者と健常者で相対定量するための方法について基礎的な研究を行なった。現在、相対定量のために内標を添加する方法と、安定同位体でディファレンシャルに比較する方法を検討中である。加える内標としてはグルコースオリゴマー混合物が、安定同位体ラベルはヒドリド還元が有力候補となっている。

首都大学では、レクチンカラムで捕集される糖タンパク質の大規模同定の際に、検出される糖ペプチドの量を患者と健常者で相対定量するための「糖タンパク質ダイナミクス分析法」の開発を目的として研究を行なった。相対定量のための安定同位体標識として、1) PNGaseF処理時の¹⁸Oラベル化、2) プロテアーゼ消化ペプチドのLys側鎖のO-メチルイソウレアによるグアニジノ化、3) ¹³C₆-Lysによる代謝標識法、を検討した。2) の手法については、標識前に糖ペプチドをレクチンカラムなどで濃縮する必要があるが、その際の回収率を補正するための内標としてオボムコイドを加えることを検討している。さらに、野口研では、膵臓癌の血清マーカ―探索を目的に研究を進めた。

一方レクチンマイクロアレイによる分析では、アレイを用いた糖鎖関連バイオマーカー探索のための基本戦略を確定した。先ずSGプロジェクトで開発したレクチンアレイ法の基本性能（感度、処理力、応用性）の検定を、臨床試料提携元である各パートナー（愛知がんセンター・腹腔洗浄液、筑波大医・胆のう系がん、成育医療センター・ES分化誘導細胞）との綿密なディスカッションを行い、細胞レベルの糖鎖プロファイリングがレクチンマイクロアレイにおいて有効になしえること、抗体・レクチンを用いたエンリッチメントが、非標的タンパク質の除去、ならびに標的等タンパク質の濃縮に有効であることを確認し、今後の系統的マーカー分子の同定・差分解析に有効と思われる抗体オーバーレイ・レクチンマイクロアレイ法を確立した（一部、BBRC06 に発表）。また、病理切片数枚からがん部、非がん部を切り出し、それぞれの糖鎖プロファイリングを行うことを可能とした。さらに、従来行われてきたプロテオーム解析手法（2D-PAGE）とカップリングさせた、糖鎖マーカータンパク質解析の基本ストラテジーをほぼ構築した。本ストラテジーはMSによる糖鎖構造の最終同定→プローブ開発に着実に結びつくことが期待されるもので、レクチンマイクロアレイの機動性、感度、操作の簡便さと応用性の高さをうまく活用した、従来に無いマーカー開発の基本指針に繋がるものと位置づけられる。

IgA 腎症の分野は1) レクチンによる糖鎖構造の検出、2) MSによる糖鎖構造解析、3) 異常糖鎖不全 IgA の分離についての研究内容を含む。

1) レクチン（糖結合タンパク質）を用いて、IgA 上の 0-glycan との結合について相互比較を行っている。現在までに、レクチンをスライドガラス上にアレイ化したシステム「レクチンアレイ」（集中研）および改変処理を施した MAH レクチンライブラリを用いたシステム（入村研）、レクチン ELISA（比企）の検出システムを構築した。

2) IgA の有する糖鎖構造を解析し、患者特異的糖鎖構造を検出することを目的とする。現在までに IgA の 0-glycan を有する糖ヒンジペプチドについて分離精製・ESI/LC/MS によって解析するシステムを構築した（比企）。

また産総研集中研ではN-glycan糖鎖構造のMSⁿデータベースを構築している。ヒト血清からIgAを精製し、切り出したN-glycanについて作製したデータベースを基に構造決定を行っている。現在までに健常者サンプルについて構造決定を行った。（集中研）

3) 血清 IgA1 のうちジャカリン高親和性画分やκカゼインカラム結合画分などの精製によって粘膜由来の IgA1 抗体、糖鎖不全 IgA1 が濃縮された。得られた結果は、以前報告された患者の血清から分離したジャカリン高親和性かつ相対的に中性の IgA1 画分がラット腎への選択的沈着にかかわるという結果を得ている。（岩瀬）

更に前述のように、エンリッチメントの面では抗体の利用と合わせて糖鎖をキャリアするタンパク質側の選択が重要となり、インフォーマティクスからのアプローチと合わせて、タンパク質からの検討も進めた。また、目標の定まっているタンパク質としては、前述のポドプラニンや IgA 糖鎖、についての解析系の開発を進めた。さらに糖鎖発現量による病態糖鎖検出に関しては、次年度の糖鎖構造推定システム構築に先立って、発現量定量の基盤を設定した。

（実施体制：産総研糖鎖医工学研究センター、バイオテクノロジー開発技術研究組合）

(2) 研究開発項目②「糖鎖の機能解析・検証技術の開発」

A. 「ノックアウトマウス関連研究開発」

A. ノックアウトマウス関連では1) 糖鎖遺伝子ノックアウトマウスの作製、2) ノックアウトマウスを用いた糖鎖機能の検証、3) ノックアウトマウスを用いた抗糖鎖プローブの作製の研究内容を含む。

1) GGプロジェクトで新規に得られた糖転移酵素遺伝子のノックアウトマウスを作製している。マウスの作製は、筑波大と産総研で行い、疾患に関連して遺伝子発現が変化するもの、遺伝子発現が組織特異的なもの、機能性糖鎖を合成するもの10種類の遺伝

子をターゲットにしている。18年度は、3種類の完全ノックアウトマウス、2種類のヘテロマウス、1種類のキメラマウス、4種類の遺伝子改変 ES 細胞を作製した。

2) 既に存在するノックアウトマウスを解析し、糖鎖機能の検証を目的とする。ポリラクタサミン合成酵素である b3Gn-T2 のノックアウトマウスは免疫機能に異常が生じ、016 遺伝子ノックアウトはヘテロで不妊の表現型を示している。

3) Gb3/CD77 合成酵素遺伝子のノックアウトマウスに対して、3種のヒト腎癌細胞株およびガングリオシド GM2/GD2 合成酵素遺伝子と GD3 合成酵素遺伝子のダブルノックアウトマウスの腎臓から抽出した糖脂質を用いて免疫を行った。現在、細胞融合および抗体スクリーニングを実施中である(名古屋大)。また、これまでプロジェクトで作製してきたノックアウトマウスのリストをプロジェクト内で共有し、リソースの活用を計った。

糖鎖のアレイチップに関しては、糖鎖の機能解析に役立つ新しいタイプの糖鎖アレイの開発を目的として研究を進めた。三菱化学は、独自のアレイ化技術を糖鎖のアレイ化に応用する研究、産総研はアレイ化する糖鎖(Nグリカン、Oグリカン)の調製、愛知医大はアレイ化するGAGオリゴ糖の調製という役割分担で開発を進めている。

三菱化学では、三次元的な糖鎖固定化技術としてハイドロゲルを利用しているが、今期はゲルの小スポット化を目的にゲル作成条件の検討を行なった。一方で、この方法による糖鎖アレイの性能を予備的に判断するため、数種類の糖鎖を固定化し、レクチンとの反応性をSPR検出により検討した。その結果、2次元固定化法に比べて約5倍の信号強度の増大が見られた。なお、GAGオリゴ糖の固定化については、反応条件の検討を開始したところである。また、酵素法で糖鎖ライブラリーを合成するための糖プライマーの合成も行っている。

産総研では、糖鎖アレイの性能を予備的に判断するにあたり、アレイ化する糖鎖の調製を行なった。還元末端にスパーサーを介してビオチンを結合させた6種類の糖鎖を酵素的に数10マイクログラム合成し、三菱化学に供給した。

愛知医大では、GAGオリゴ糖ライブラリーの調製を進めた。ヒアルロン酸オリゴ糖を14種、コンドロイチンオリゴ糖を16種、ヘパリン/ヘパラン硫酸(HP/HS)オリゴ糖を16種、さらにそのうちの一部を使って、ヘパラン硫酸O-硫酸基転移酵素(HA-6ST-1, HS-2ST等)の組換え酵素作用により、様々に硫酸基修飾したオリゴ糖の調製を実施した。

再生医療については、再生医療としての細胞移植が治療法として確立されるためには、治療に用いる細胞の再現性を保証するための基準となる細胞マーカーが必要である。

18年度はヒト再生医療用細胞の前段階として、マウス胎児性腫瘍細胞F9およびマウスES細胞をレクチンによる染色性で識別する技術開発を行った。レチノイン酸による分化誘導土のマウスES細胞、F9細胞などを産総研レクチン応用開発チームでレクチンアレイ解析を行った結果、分化誘導土のES細胞、F9細胞、ES細胞フィーダー用マウス胎児線維芽細胞をレクチンのクラスター解析により分別することが出来、数種類のレクチンにより各細胞集団を特異的に認識することが可能になった。

一方、生殖関連では、精巣特異的に発現する糖転移酵素様遺伝子のKOマウスを作製して受精能を解析したところ、オスはヘテロで不妊であった。雄性不妊の原因を調べた結果、精子の奇形と運動能の著しい低下が認められた。現在、この遺伝子がコードするタンパク質に対する特異抗体を作製し、野生型マウスにおいてこのタンパク質が精巣/精子における局在について解析している。

また糖鎖機能のデータベースについては、前プロジェクトにて構築したC a b o s D Bと統合して利用出来るように、まずは機器面での基盤整備を進めた。

さらに感染症については、ノロウイルスの糖鎖結合性検討で、ノロウイルスのタイプにより血液型抗原への結合力が大きく異なることがわかった。さらに、糖鎖改変ウイルスベクターの開発では産総研より8種の糖転移酵素遺伝子の供給を受けベクターの作成、細胞構築、評価系の構築を進めた。

(実施体制:産総研糖鎖医工学研究センター、バイオテクノロジー開発技術研究組合)
B.「病原体・毒素と糖鎖の相互作用の解明」

病原体・毒素と糖鎖の相互作用の解明に関しては、糖鎖を感染症の予防・診断・治療に利用することを目指し、C型・B型肝炎ウイルス(HCV・HBV)、ヒト後天性免疫不全ウイルス(HIV)および破傷風毒素・ボツリヌス毒素(クロストリジウム神経毒素)と糖鎖との相互作用の解析を行った。破傷風毒素については、嫌気培養を行なって、培養上清から得られた毒素を精製し、精製毒素と糖鎖との結合を糖鎖アレイでスクリーニングし、数種のガングリオシドとの結合を確認した。HCVについては、糖鎖との相互作用が想定される表層のエンベロープ蛋白 E1 及び E2 の発現系を構築し、精製法を確立した。HIVについては、エンベロープ蛋白 gp120 の発現系を構築し、細胞の培養上清中に分泌させることに成功した。

糖鎖利用診断システムの開発に関しては、糖鎖による病原体・毒素検出のためのセンサーデバイスやそれらを集積したアレイ型デバイスの開発を最終目標として、今年度は金基板表面に糖鎖を固定化する技術の確立に関する研究を実施し目標を達成した。

(実施体制:(財)化学技術戦略推進機構、産業技術総合研究所・北海道センター)

(3) 研究開発項目③「糖鎖認識プローブの作製技術の開発」

腫瘍マーカープローブの分野では、前述のようにバイオインフォマティクスを利用したマーカー分子の絞り込みを実施した。また、第一回目の腫瘍マーカーコアメンバー会議で臨床検体を他施設へ移動する事の難しさが確認され、統一的な対処策を作成した。このガイドラインにそって臨床検体の移動を行い実際のマーカー開発が進む事になる。さらには、臨床の現場でマーカーの利用と開発に携わってきた臨床医と病理医を中心とした意見交換を行い、研究開発の出口から、新規マーカー開発の道筋を確認致した。また、臨床側では、倫理委員会などの必要な手続きを実施し、集中研へのサンプル提供の体制整備をほぼ終了し、研究サイドへの試料供給が実施された。

抗体作製の抗原や糖鎖チップの材料としての糖鎖化合物については供給体制の整備を終わり、供給出来る糖鎖については、リソース一覧としてプロジェクト内で利用出来る体制を築いた。また、糖鎖マーカーのプローブとなる抗体については、抗体レポートリーや、発現系の改良など基盤整備を終了し、抗原の供給を受けて作成が可能な状態となった。一方、ノックアウトマウスを用いた抗体作製も実験基盤の整備を進め、順次抗体作製の試験を開始した。

個別の疾患については、スキルス性胃がん・卵巣明細胞がん抗体では候補となるいくつかの陽性クローンを得た。また、腎癌では、ノックアウトマウスを用いて腎癌プローブの作製を進めている。

(実施体制:産総研糖鎖医工学研究センター、バイオテクノロジー開発技術研究組合)

加えて、18年度グリコサミノグリカン糖鎖腫瘍マーカー認識プローブの研究開発については、これまでに既存の抗マウス単クローン抗体、ヒト型フェージディスプレイ抗体およびマウス Lewis 肺癌細胞、マウス骨肉腫細胞を用いて抗体評価系を作製した。その結果に基づき、E二糖単位の重要性が示唆されたので、E含量が高いCS-Hでマウスを免疫し、複数種類のハイブリドーマを作製し、その特異性と高転移性マウス肺癌細胞に対する増殖阻害活性を検討している。

(実施体制:北海道大学)

(4) 研究開発項目④「糖鎖の大量合成技術の開発」

糖鎖ライブラリーを作製するための設計図の作成を目的として糖鎖プライマー7種類と培養細胞株17種類を組み合わせて糖鎖伸長実験を行い、得られた糖鎖の構造を決定した。これまでの研究により約80種類の糖鎖を合成するための設計図を作成した(目標達成)。生産効率については、N-アセチルマンノサミンを培養液中に添加したところ、B16

細胞において GM3 型の糖鎖合成が約 50% 向上した。平成 18 年度に 3 種類の糖鎖を 10 mg 生産することに関しては、GM3 型が合成完了し、ラクトサミンとグロボ三糖が合成中で 3 月に完了予定。

複雑な構造の糖鎖を製造するための糖鎖の修飾に関しては、細胞法にて調整されるアジド基含有糖鎖を糖鎖自動合成装置(Golgi™)にて再修飾することを目的として、Golgi™ の仕様を調整し、同時に糖鎖プライマーの化学変換研究を進め、さらに適当なリンカーを設計・調製した。アジド基含有グルコサミン誘導体に対し「化学的還元反応後、ペプチドリナーを介して水溶性高分子体に導入し、3 種の糖を順次伸長させた後、酵素反応にて切り出す」という方法でシアリルルイス X 4 糖体の mg スケールでの合成に成功した。またグルコサミン転移酵素の大量調製と固定化、フコース転移酵素の調製に成功した。

糖鎖の大量合成に適するチオグリコシドプライマーの開発については、ドデシルチオラクトシドと B16 細胞によって、シアリル化された生成物が 50% 以上の高収率で得られることを見出した。Vero 細胞においても、Gb3 型糖鎖の生産において同様に収率向上が確認された。

ハムスター法による糖鎖の大量合成法の開発に関しては、4 種類の細胞を選抜し、2 種類の糖鎖プライマーを用いて合成可能な糖鎖構造の決定を行った。また、ハムスター法で調製した細胞を用いて 10L スケールでの糖鎖伸長反応を行い約 10mg の糖鎖を得た。

中空糸膜法による糖鎖の大量合成法の開発に関しては、中空糸膜の基材による細胞の接着性・増殖性を検討し種々な知見を得、市販の中空糸膜培養器具を用いて B16 細胞の培養を行ったところ培養の進行が観察された。

糖鎖の分離精製技術の開発に関しては、合成系吸着剤を用いることにより安価かつ簡便に糖鎖を濃縮できることや、糖鎖伸長生成物を溶媒抽出法により分離精製する方法を見出した。

フルオラスプライマーの導入に関しては、4 種類のフルオラスプライマーを合成し、B16 細胞の培溶液中に添加し、フッ素含有量と、細胞内への取り込まれ性および糖鎖伸長反応性との関係を見出した。

糖鎖高分子の合成に関しては、側鎖に GM3 型糖鎖を有するポリマーを合成した。また、糖鎖と長鎖アルキル基、リン脂質をそれぞれ含むモノマー 3 種を共重合することによって得られる糖鎖ポリマーが細胞膜を通過して細胞内の特定部位に運ばれることを見出した。糖鎖デンドリマーの合成に関しては、糖鎖を担持するためのデンドリマー骨格の設計と合成を行い、カルボシランデンドリマーを調製した。

病原体・毒素除去装置の開発に関しては、フィルターペーパーに糖鎖ポリマーを共有結合で固定化したところベロ毒素を選択的に吸着した。また、中空糸にグラフト重合によりグロボ三糖を固定化したところ、ベロ毒素を特異的に捕捉していることが確認され、固定化の最適化を検討中。

(実施体制：(財)化学技術戦略推進機構、産業技術総合研究所・北海道センター)

(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ため、24 の研究機関・病院との共同研究を推進、研究開発進捗状況の検討・調整を行う研究開発委員会研究推進委員会を年 3 回、分科会 2 回を開催した。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た。また、糖鎖構造解析、糖鎖合成、糖鎖関連酵素、等の分野の専門家から技術指導を受けた。

(実施体制：バイオテクノロジー開発技術研究組合)

B. 研究項目④及び②の一部

総合調査研究委員会を 3 回開催(予定を含む)し、3 回目には外部有識者委員も出

席し、大所高所からの技術指導を受ける。

(実施体制：(財)化学技術戦略推進機構)

4. 2 実績推移

	18年度	19年度	20年度	21年度	22年度
実績額推移					
一般会計(百万円)	1,190				
特許出願件数(件)	8				
論文発表数(報)	22				
フォーラム等(件)	—				

5. 事業内容

(1) 平成19年度事業内容

研究項目①～③を担当する実施先では、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・成松 久氏のプロジェクトリーダーのもと、25の共研先等と連携協力して以下の研究開発を実施する。さらに研究項目④及び②の一部を担当する実施先については、東京大学・畑中 研一教授のプロジェクトリーダーのもと、6カ所の共研先等と連携協力して以下の研究開発を実施する。

実施体制については、別紙を参照のこと。

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」

疾患の臨床診断や再生医療技術開発を実施する上で、臨床検体等生体試料中に微量に含まれる糖鎖マーカーを高効率に分画・精製し、必要に応じて同定するために、以下の技術開発を行う。

まずは、生体試料から特異的糖鎖を高効率に分画・精製する技術を開発する。すなわち、生体試料中の微量の糖鎖マーカーを糖鎖特異的手法・非特異的手法で濃縮(エンリッチメント)する方法を確立し、濃縮精製した糖鎖・糖タンパク質を(2)の糖鎖同定および③-(2)の糖鎖認識プローブ作製用抗原として用いる。また、特異的プローブを用いた、既知の糖鎖マーカーを有する糖蛋白質の精製・同定法を開発し、糖鎖マーカーをキャリアする蛋白質を同定する。さらに、疾患/細胞分化特異的な未知の糖鎖マーカーを発見するため、ディファレンシャル糖鎖・糖蛋白質プロファイリング法を開発する。また、個別のターゲットについては、特異的糖鎖同定技術の開発をおこなう。すなわち、糖鎖エンジニアリングプロジェクトで開発したレクチンアレイ、質量分析装置等を用いて有用な疾患関連糖鎖マーカーの構造解析を可能にする糖鎖マーカー探索システムを開発する。また、糖鎖関連遺伝子転写量解析による糖鎖構造予測システムを開発する。

このように、方法論の確立に向けて研究を進め、整備してきた生体試料の濃縮・分析のプロトコールに沿って、臨床現場より送られた疾患実試料の解析をすすめることにより、作製してきた濃縮解析プロトコールに対してフィードバック行う。

以下具体的に、質量分析では、バイオマーカー候補の構造同定までを目標とし、実サンプルの解析結果に基づき、新規マーカーを項目②の機能、項目③のプローブ開発グループへ候補として供給する事を旨とし、臨床でのバリデーションは抗体などの特異的プローブによる免疫学的手法を別途開発して行なう。

レクチンアレイ解析においては、H18年度に確立した上記ストラテジー(レクチン・抗体によるエンリッチ→プロテオーム解析法による候補糖タンパク質の選定→抗体オーバーレイ・レクチンマイクロアレイによる糖鎖構造の比較プロファイリング・差分解析→マーカー糖タンパク質の決定)は臨床現場で最終的に求められる血清を対象にした解析系ではなく、これらが有効な血清マーカーになるためには、がんなどの病変部から糖タンパク質が分解などを受け血中に分泌されることが必要となる。このことを考慮し、

H19 年度には2つのアプローチから血清マーカーの開発を目指す。第1に、上記ストラテジー（細胞、組織、・腹腔洗浄液）で見つかった候補糖タンパク質が血中に分泌されているかどうかを、抗体を用いて検証する。第2に、血清中に分泌されている糖タンパク質（断片）を、一定のエンリッチ処理後にレクチンアレイを用いて比較プロファイリングする。後者については、あらたに消化器系がん（食道がん、胃がん、大腸がん）を対象に北里大学との共同研究を展開する。抗体の使用が可能なものについては、100検体を目途にレクチンアレイによる検証を目指す（本格的な検証はH20年度を想定）。臨床研究者との連携をこれまで以上に密に行うとともに、コアメンバー会議などを通しまだ接点の無いグループに呼びかけ、解析範囲を広げる。そのための産総研内における分析系グループの強化を適宜行いシステムティックな解析体制を築き上げる。

IgA腎症の分野では前年度までに検出システムを構築してきた。これら構築したシステムを用いて、多検体サンプルについて相互比較することを予定している。また、MS解析ではN-glycan糖鎖構造解析およびヒンジ部糖ペプチドについて解析してきたが、今後はO-glycan糖鎖構造についても解析を行う予定でいる。レクチン、MS解析を行うと同時に異常IgA（患者特異的）を分離し、それに対する抗体作製を行う計画をしている。

糖鎖関連遺伝子転写量解析に基づく疾患糖鎖解析については、前年度に整備した解析システムを用いて、ソフト開発を進め、その実用性を検証する。

（実施体制：産総研糖鎖医工学研究センター、バイオテクノロジー開発技術研究組合）

2) 研究開発項目②「糖鎖の機能解析・検証技術の開発」

A. 「ノックアウトマウス関連研究開発」

まずは、糖鎖改変による糖鎖の生物学的機能解析を実施する。すなわち、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・細胞株を多数樹立し、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。また、これらの細胞機能、タンパク質や抗体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。さらには、ヒト型糖鎖ライブラリーを用いた機能解析を実施する。すなわち、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ことにより、有用な糖鎖および糖鎖機能を見出す。

以下具体的に、ノックアウトマウスの作製はコンディショナルで行っている。まず完全ノックアウトを行い、致死性を示すものは各種発現組織での特異的ノックアウトを計画している。できたマウスから糖鎖機能解析を進める予定である。ノックアウトマウスを用いた糖鎖機能解析、抗糖鎖プローブ作製は共に現方針で継続して推し進める予定である。また、ノックアウトマウス分科会は19年度からは糖鎖の機能ごとに分科会を立ち上げ、糖鎖機能分科会に移行する計画である。またマウス解析によるアウトプットについては、糖鎖マーカーの候補として、項目③の糖鎖抗原作製候補とする。さらには、これらの情報は、前年度より継続して開発するデータベースに収納する。

糖鎖アレイチップについては引き続き糖鎖アレイ化に最適なハイドロゲル作製条件の検討および検定方法の開発を進めるとともに、検討中の3次元的固定化による糖鎖アレイの性能を見極め、糖鎖機能解析に利用すべく応用のための研究計画を立てる。具体的には、アレイ化する糖鎖のライブラリデザインを行ない、その合成に着手する。GAGオリゴ糖については、ライブラリー調製を引き続き進めるとともに、マイクロアレイへの固定化について検討を進める。

再生医療については、19年度、種々のヒト臓器より国立成育医療センターで樹立した再生医療用ヒト間葉系細胞を用い、採取臓器・分化度等による細胞表面糖鎖マーカーについて18年度と同様の解析を行い、レクチンによるヒト間葉系幹細胞の分別を目指す。また、各細胞での糖転移酵素遺伝子の発現を産総研で立ち上げている網羅的糖転移酵素遺伝子real-time PCR発現解析システムで解析し、細胞ごとにどのような糖鎖が発現している可能性があるか予測する。上記レクチン解析の結果と比較照合して、ヒト間

葉系幹細胞と他の細胞を分別できる糖鎖マーカーの開発を試みる。

生殖関連では、上記糖転移酵素様遺伝子の K0 マウスにおける精巣／精子の変化についてより詳細な組織学的・生化学的解析を行い、このタンパク質の精子形成／生殖における機能について明らかにする。また、ヒト男性不妊症患者の遺伝子解析を行い、この遺伝子が男性不妊症の原因遺伝子である可能性について調べる。

(実施体制:産総研糖鎖医工学研究センター、バイオテクノロジー開発技術研究組合)

B. 「病原体・毒素と糖鎖の相互作用の解明」

ヒトの感染症と糖鎖との相互作用を明らかにし、糖鎖を用いる感染症病原体の新しい検出、診断、治療の技術を開発する。

病原体・毒素と糖鎖の相互作用の解明に関しては、ウイルス、クロストリジウム神経毒素などの精製を行ない、糖鎖との相互作用のスクリーニングを進めていく。

糖鎖利用診断システムの開発に関しては、前年度の検討で得られた固定化反応条件を用いて、局在表面プラズモン共鳴用のデバイスの試作に着手する。また、糖鎖の固定化状態とタンパク質認識における反応性との関係や金基板表面の修飾法を検討する。

(実施体制:(財)化学技術戦略推進機構、産業技術総合研究所・北海道センター)

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、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を行う。

まずは、プローブ作製用糖鎖・糖蛋白質の精製／合成技術の開発を行う。すなわち、バイオマーカーである糖鎖を認識するプローブの作製を可能にするため、プローブ作製の抗原あるいはスクリーニング試薬として必要になる、サブmgレベルの糖鎖・糖ペプチドを精製する、あるいは、合成する技術開発を行う。さらには、糖鎖認識プローブの作製と臨床検体を用いた検証をおこなう。すなわち、精製／合成したバイオマーカー糖鎖・糖ペプチドを用いて糖鎖／糖蛋白質認識プローブを作製する。実験動物に免疫して抗体を作製する従来法、免疫せずランダムに抗体を作製してスクリーニングする方法、*in vitro*の抗体・ランダムペプチド作製法等、必要であれば可能な限りの方法でプローブ作製を試みる。臨床検体等を用いて作製した糖鎖／糖蛋白質認識プローブを評価し、有用なプローブを選別する。

以下具体的には、臨床検体のライブラリー構築を行うなどを通じて、バイオインフォや、グライコプロテオームによるマーカー開発の支援を行う。また、バイオマーカーを必要とする疾患および病態リストアップすることで、医療において必要とされるバイオマーカー開発計画を整備する。

糖鎖・糖ペプチドの調製については、ひきつづき各種標準糖鎖／糖ペプチドを合成して糖鎖チップアレイ等に供給すると共に、前年度に得られたいくつかの糖鎖マーカー候補について、抗原を作製、プローブ候補の作製を進める。研究項目①の解析結果や、研究項目②のノックアウトマウス解析結果より挙げられた、糖鎖抗原候補よりいくつか選択して、抗原作製、プローブ候補作製を進め、性能の検証を進める。ノックアウトマウスを利用した抗体作製は、前年度に整備した基本プロトコールに従って継続して抗体の取得を進める。このようにして得られた候補プローブは、標準サンプルを用いて基本性能を評価し、良いモノについてはさらに前年度作製したプローブ評価プロトコールに従って臨床サンプルを用いて評価する。

(実施体制:産総研糖鎖医工学研究センター、バイオテクノロジー開発技術研究組合)

加えて、19年度グリコサミノグリカン糖鎖腫瘍マーカー認識プローブの研究開発については、マウスの癌細胞以外に各種のヒト癌細胞株を用いた抗体の評価系を作製して、上記マウス抗体の特異性と高転移性マウス肺癌細胞に対する増殖阻害活性を評価に用いる。一方、マウス肺癌細胞の合成する GAG に対する抗体の作成も試みる。

(実施体制：北海道大学)

4) 研究開発項目④「糖鎖の大量合成技術の開発」

新たな動物細胞の開発や合成した糖鎖の糖鎖自動合成装置を用いる修飾を行うことにより多種のヒト型糖鎖を合成する。また、新たな糖鎖プライマーの開発、パイロットプラントや中空糸膜での培養法、分離精製技術などの開発により糖鎖の大量生産技術を開発する。

産業上有用な新規材料を開発するために、糖鎖ポリマーや糖鎖デンドリマーなど機能的糖鎖クラスターを創製するとともに、病原体・毒素の除去装置の開発を行う。

3種類の糖鎖プライマーと20種類以上の細胞を用いて、約100種類のヒト型糖鎖が合成できる設計図を作成する。また、昨年度は3種類の糖鎖を各10mg合成したが、今年度は新たな糖鎖7種類を各10mg合成する。

糖鎖自動合成装置(Golgi™)による糖鎖再修飾に関しては、効率的にGolgi™での糖鎖修飾を可能にすべく水溶性高分子体の改良、簡便なペプチドリンカー合成法の確立、フコース転移酵素の高活性化などに取り組む。

チオグリコシドプライマーに関しては、数種類を効率的で安価な合成法を開発するとともに、種々の細胞による糖鎖伸長反応を検討し、チオグリコシド型の糖鎖生産(10mg)を行う。

ハムスター法に関しては、細胞をハムスター法で調製し、パイロットプラントにて糖鎖伸長反応を行ない、スケールアップにおける糖鎖合成・精製方法の問題点などを検討する。

中空糸膜法に関しては、中空糸膜の最適化を行い、目標である10種類、10mg以上の糖鎖を生産するとともに、糖鎖生産性の向上技術を開発する。

糖鎖精製法に関しては、生産される糖鎖が多種である場合、より高度な分離技術が必要となるため、CPCシステムやHPLCによる分離方法を確立する。

フルオラスプライマーの導入による糖鎖伸長反応および分離・精製技術の開発に関しては、細胞培養液からの効率的なフルオラスカラム等を用いた分離方法を開発する。

糖鎖高分子の合成では、水溶性の糖鎖高分子の作製法やアジド基の直接利用による簡便な糖鎖高分子作成法を検討する。また、糖鎖デンドリマーの合成に関しては、ラクトース由来のアジド化長鎖アルキルグリコシドの合成条件やカルボシランデンドリマーの調製とその末端の誘導体化条件を検討する。

病原体・毒素除去装置の開発では、糖鎖を固定化した浄化用モジュールの最適化を行い、試料中のベロ毒素濃度を実用レベルまで低下させることができるモジュールの作製を行う。

(実施体制：(財)化学技術戦略推進機構、産業技術総合研究所・北海道センター)

5) 総合調査研究

(1) 研究項目①～③

本プロジェクトを効率的に推進するため、共同研究の実施及び再委託の推進、研究開発進捗状況の検討・調整を行う研究開発委員会及び分科会(エンリッチ・分析分科会、IgA腎症分科会、ノックアウトマウス組換え細胞関連分科会、再生医療・生殖分科会糖鎖チップ・アレイ・感染症分科会、腫瘍マーカー関連分科会、プローブ関連分科会)の開催、内外の最新技術調査、開発情報収集の実施、成果報告書作成、外部発表等を実施する。特に、国内の第一線の研究者と合同して該研究分野の最新の情報収集を図るとともに、糖鎖構造解析、糖鎖合成、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適宜受ける。

(実施体制：バイオテクノロジー開発技術研究組合)

(2) 研究項目④及び②の一部

総合調査研究委員会を2回開催し、外部有識者委員からの大所高所からの技術指導を受ける。また、関連する外部の研究開発状況などを把握し、適切な研究推進を図る。

(実施体制：(財)化学技術戦略推進機構)

(2) 平成19年度予算規模

一般会計 1120百万円(継続)

(注) 事業規模については、多少の変動があり得る。

5. その他重要事項

(1) 運営・管理

プロジェクトリーダー、各研究開発に係わるチームリーダー、関連研究分野の有識者等を委員とした研究開発委員会を年1～2回程度開催する。

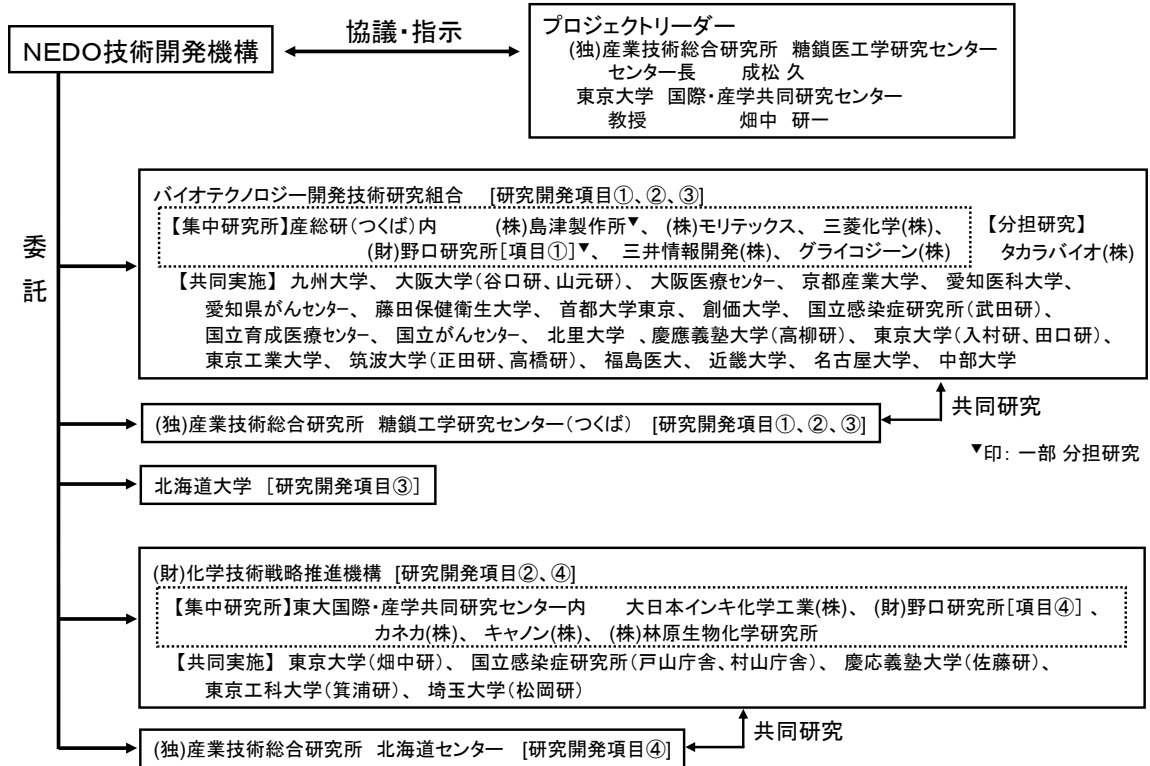
6. スケジュール

(1) 本年度スケジュール：

平成19年9月(予定)・・・研究開発委員会開催

平成20年2月(予定)・・・研究開発委員会開催

「糖鎖機能活用技術開発」実施体制図



平成 2 0 年度実施方針

バイオテクノロジー・医療技術開発部

1. 件名：(プログラム名) 健康安心プログラム
(大項目) 糖鎖機能活用技術開発

2. 根拠法

独立行政法人新エネルギー・産業技術総合開発機構法第 1 5 条第 1 項第二号

3. 背景及び目的・目標

(1) 背景及び目的

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 1 7 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、日本が優位性を有する、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的要素技術を活用することにより、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ことを目的とする。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、特異的抗糖鎖プローブの開発により、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、新規な医用材料を開発することを目的とする。

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) 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。

研究開発項目①「糖鎖マーカ―の高効率な分画・精製・同定技術の開発」

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―を開発する。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、またはデバイスを少なくとも1種類開発する。

研究開発項目②「糖鎖の機能解析・検証技術の開発」

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。

糖鎖と感染症病原体の相互作用を検討し、感染症病原体の検出、診断、除去に関する画期的な技術を開発する。

研究開発項目③「糖鎖認識プローブの作製技術の開発」

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。

研究開発項目④「糖鎖の大量合成技術の開発」

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、2種類以上の医用材料等を開発する。

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―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。

産業上有用な機能を有する糖鎖マーカ―(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)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。これらの中から、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、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、また20種類以上のヒト型糖鎖をグラムオーダーで合成する技術を開発する。また、これらを用いた2種類以上の医用材料等を開発する。

研究開発項目①「糖鎖マーカ―の高効率な分画・精製・同定技術の開発」

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」

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」

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」

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。

4. 実施内容及び進捗（達成）状況

研究開発項目①～③については、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 成松久氏を、研究開発項目②及び④については東京大学・国際・産学共同研究センター教授 畑中研一氏をプロジェクトリーダーとし、以下の研究開発を実施した。

4. 1 平成19年度までの進捗状況

(1) 研究開発項目①「糖鎖マーカ―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、レクチンアレイを基盤とする分析に抗体利用の手法も加味し、疾患関連糖鎖バイオマーカ―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た。糖鎖をキャリアーするタンパク質に着目し、これらをバイオインフォーマテックス技術にて絞り込み、抗体を用いて糖タンパク質を選択的に取得、レクチンアレイ、質量分析及び従来法に用いて、疾患糖鎖を精度感度よく検出する測定系の構築を進めた。以下個別の項目について述べる。

① 生体試料の前処理システムの確立

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試料に対応する前処理法開発を進めた。

② 抗体を用いるエンリッチメント

マーカ―糖鎖をキャリアーするタンパク質を、バイオインフォーマテックス技術による絞り込み、対応する抗体を利用したエンリッチメントシステムシステム構築を進めた。

③ 硫酸化糖タンパク質のエンリッチメント

硫酸化糖ペプチドの濃縮システム構築を行った。

- ④ キャピラリー電気泳動
マーカー探索のための糖ペプチド解析手法の検討を行った。
- ⑤ レクチンアレイ
抗体オーバーレイ・レクチンアレイ技術等の、レクチンアレイ改良技術開発を実施した。さらに従来法を用いて、腹腔洗浄液、I g Aヒンジ糖鎖、肝内胆管癌等、研究項目③より提供される試料につき、糖鎖プロファイリングを実施した。
- ⑥ 糖鎖の質量分析
完全メチル化、抗体利用等による感度向上を検討したほか、研究項目②および③より提供される未知糖鎖構造決定を行った。
- ⑦ 糖タンパク質の質量分析
これまで、線虫、マウスで進めてきた、糖タンパク質糖鎖付加位置検証をヒト糖タンパク質にて実施すべく、その基盤整備を進めた。また、糖鎖付加率解析法を検討した。
糖転移酵素発現量解析による糖鎖構造予測
臨床検体の糖転移酵素発現量を核酸レベルで解析することによる、糖鎖疾患マーカー検出技術の基盤整備を終了した。
(実施体制：産総研糖鎖医工学研究センター、バイオテクノロジー開発技術研究組合)

(2) 研究開発項目②「糖鎖の機能解析・検証技術の開発」

A. 「ノックアウトマウス (KO) 関連研究開発」

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・細胞株を多数樹立し、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した。さらに、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した。

- ① ノックアウトマウス関連研究開発
糖鎖構造と生物学的機能との関係が示唆されるものを対象に糖転移酵素ノックアウトマウスを前年度に引き続きその作成・養育を実施した。ノックアウトを実施した、10の遺伝子のうち、5遺伝子が作製を終了し、系統保持と解析を実施した。残る5遺伝子のうち、3遺伝子については作製終了に近く、残る2遺伝子について注力中。解析の結果、免疫関連で異常の観察されたKOマウスについて、各種免疫検出系に展開中である。
- ② 糖鎖アレイチップ
糖鎖アレイチップについては、高感度化を目指したマトリックスゲルチップの開発から、GAGオリゴマーを含む各種糖鎖の調製→糖鎖固定化→チップ作製→検出法全体の調整を進めた。検出については、SPRを用いる方法と、エバネッセント波を用いる方法について検討した。

(実施体制：産総研糖鎖医工学研究センター、バイオテクノロジー開発技術研究組合)

B. 「病原体・毒素と糖鎖の相互作用の解明」

クロストリジウム神経毒素である破傷風毒素およびボツリヌス毒素と糖鎖との相互作用を市販の糖鎖アレイおよび表面プラズモン共鳴法により検討し、これらがGT1bなど5種類の糖鎖と結合する可能性が見いだされた。また、C型肝炎ウイルスではE1, E2持続産生細胞株を樹立、エンベロップ蛋白を精製した。B型肝炎ウイルスに関しては持続産生細胞株の作成を実施した。エイズウイルスはエンベロップ蛋白および全ゲノムの産生細胞系を作成した。また、アジド基を有するGM3型糖鎖をクリック反応を利用してフィルターペーパーに固定化し、インフルエンザウイルスとの相互作用を検討した。糖鎖利用診断システムに関してはチオールを介して糖鎖を金基板に固定化し、局在

表面プラズモン共鳴デバイス（LSPRデバイス）を作成し、レクチンとの特異的結合を確認した。

（実施体制：（財）化学技術戦略推進機構、産業技術総合研究所・北海道センター）

（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、下記A及びBの技術開発を行った。

A. 疾患糖鎖マーカー認識プローブの開発

B. 糖鎖関連疾患の診断技術開発

A. 疾患糖鎖マーカー認識プローブの開発

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した。

① フェージライブラリ法による糖鎖認識プローブ開発

癌関連糖鎖やIgA関連糖鎖など、キーとなるいくつかの抗原標品を集中研より供給し、それらについてスクリーニングを実施。さらに、シャペロン分子を利用した新規ライブラリを作製して、スクリーニングを実施した。

② 糖鎖合成酵素ノックアウトマウスを利用した抗糖鎖抗体分子の開発

糖脂質系とN-型糖鎖糖転移酵素KOマウスを用いた癌糖鎖抗原認識プローブの作製を継続して実施した。

③ B1細胞を利用した抗糖鎖抗体の開発

B1細胞のライブラリを作製し、いくつかのガン細胞を抗原とする糖鎖認識抗体のスクリーニングを実施した。

④ ①～③に必要な糖鎖／糖ペプチド／糖タンパク質の作製、供給した。

B. 糖鎖関連疾患の診断技術開発

癌マーカー開発を中心とし、その他にも糖鎖関連疾患として、IgA腎症、アルツハイマー病、ノロウイルス、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た。具体的には下記の項目について開発を進めた。

① 各種腫瘍

・ 複数の候補糖ペプチドの選定を達成

子宮体部腫瘍について腫瘍血清から候補糖ペプチドを選定した。

・ 医学的検出系が進展した腫瘍

卵巣腫瘍ではステージIaの粘液性がん、明細胞がんを検出できる系を作製した。肺腺癌では組織アレイによる解析を行い、肺腺癌の予後不良が予測可能。内分泌系腫瘍では不定愁訴の原因となるカルチノイドや、褐色細胞腫、ラ氏島腫瘍等、甲状腺髄癌、を検出

・ 候補分子の選定を達成

胃癌の腹腔内進展についてレクチンアレイによる候補分子の選定を達成
肝臓癌、大腸癌および前立腺については複数の候補分子選定を達成

・ 候補分子の選定を実施中

胆道系腫瘍について候補分子選定を実施中

② その他の疾患等の診断他

・ IgA腎症

IgA腎症患者由来のヒンジペプチド調製と糖鎖分析法の統一的処理基準を確立した。

・ アルツハイマー病、正常圧水頭症

アルツハイマー病と正常圧水頭症の分別可能な糖鎖関連マーカーの開発

を実施

- ・ 子宮内膜症

卵巣癌との差別化可能なマーカーについて知見を得た。

- ・ ノロウイルス

18株のウイルス様中空粒子 (VLP) と4種類の合成糖鎖のSPRによる親和性解析により、ノロウイルスは血液型抗原のタイプ間の違いを認識していることが明らかとなった。

- ・ 間葉系細胞を利用した再生医療

間葉系幹細胞の規格化について、まずマウスでの規格化を終了し、ヒト細胞の規格化に着手した。

- ・ 糖鎖を利用した遺伝子治療

レトロウイルス産生細胞に6種の糖鎖遺伝子発現ベクターをそれぞれに導入し、感染力価と、ビトロネクチン親和性測定を実施した。

(実施体制:産総研糖鎖医工学研究センター、バイオテクノロジー開発技術研究組合)

加えて、抗コンドロイチン硫酸 (CS) 抗体のエピトープが卵巣癌患者血清中で高いことを示し、エピトープの八糖構造を決定した。CS-E認識抗CSファージ抗体がE二糖単位 [GlcUA1-3GalNAc(4,6-O-sulfate)] およびiE二糖単位 [IdoUA1-3GalNAc(4,6-O-sulfate)] を認識し、マウスルイス肺癌細胞株やヒト卵巣癌細胞を認識することを見いだした。肺癌細胞株由来のグリコサミノグリカン標品に対する抗体産生ハイブリドーマを作成し、また、CS-EとCS-H標品 (iEを含む) に反応する抗体を産生するハイブリドーマを作成した。

(実施体制:北海道大学)

(4) 研究開発項目④「糖鎖の大量合成技術の開発」

糖鎖の種類を増やす技術開発はこれまで用いた細胞に加え乳腺細胞および神経細胞などを用いることにより90種類のヒト型糖鎖を同定した。また細胞により生産された糖鎖を自動合成装置(Golgi™)で再修飾する方法を検討し、シクロデキストリンによる水溶性の向上や水溶性ポリマーサポート法の応用などを確立した。ヒト型糖鎖の大量合成技術の開発は4種類の方法を使用して検討しているが、マイクロキャリア法では細胞別に培養条件を検討し、10mg以上の糖鎖生産に成功した。ハムスター法ではハムスターで増殖したヒト細胞を用いて糖鎖生産方法を確立した。チオグリコシド法はチオグリコシドプライマーを用いて効率的に糖鎖を合成する方法で収率50%増を達成した。中空糸法は細胞培養に適する素材を細胞別に選択し、血清培地とプライマーの繰り返し投与により、6ヶ月以上の細胞培養に成功し、連続した糖鎖生産に用いている。また、阻害剤の添加で天然糖鎖合成を阻害することにより、プライマーを原料としたヒト型糖鎖生産量が増加されることも判った。

糖鎖の効率的精製に関しては、安価なポリスチレン系吸着剤を用いて、大量の培地より生産糖鎖を効率的に濃縮する方法を確立した。また液液分配クロマトグラフィーを用いて個々の糖鎖の精製法も確立した。フルオラスタグを有する糖鎖プライマーを種々合成し、細胞による糖鎖生産に用いることによって、フルオラスシリカによる分離精製を検討した。糖鎖高分子および糖鎖 dendrimer 作成技術の開発では、細胞により生産したアジドアルキル化糖鎖を用いて、a.糖鎖高分子を合成した。b.クリック反応を用いて種々の官能基を導入可能となった。c.材料表面への直接固定化を実施できた。また、アミド結合型糖鎖 dendrimer の合成にも成功した。

病原体・毒素除去装置の開発では電子線グラフト重合法、アミノ基含有糖鎖を利用した2段階固定化法など中空糸に糖鎖を固定化する技術が確立出来た。また、Gb3を固定化した中空糸モジュールを試作し、ペロ毒素を実用化レベルまで除去出来ることを見出した。さらに、性能評価手法の開発にも取り組み、バッチ法、循環法を確立した。

4. 2 実績推移

	18年度	19年度	20年度	21年度	22年度
実績額推移 一般会計(百万円)	1,190	1,117			
特許出願件数(件)	14	12			
論文発表数(報)	51	64			
フォーラム等(件)	—	1			

5. 事業内容

研究開発項目①～③については、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 成松久氏を、研究開発項目②及び④については東京大学・国際・産学共同研究センター 教授 畑中研一氏をプロジェクトリーダーとし、以下の研究開発を実施する。実施体制については、別紙を参照のこと。

5. 1 平成20年度事業内容

(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」

疾患の臨床診断や再生医療技術開発を実施する上で、臨床検体等生体試料中に微量に含まれる糖鎖マーカーを高効率に分画・精製し、必要に応じて同定するために、以下の技術開発を行う。

- ① 生体試料の前処理システムの確立
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、前年度までに開発してきた生体試料前処理システムを確立する。すなわち組織切片、血液細胞、腹腔洗浄液等の具体的な生体試料にたいして、個々に前処理法を確立する。
- ② 抗体を用いるエンリッチメント
継続してマーカー糖鎖をキャリアするタンパク質を、バイオインフォーマテックス技術による絞り込み、対応する抗体を利用したエンリッチメントシステム、測定システムの整備を進める。
- ③ 硫酸化糖タンパク質のエンリッチメント
引き続き硫酸化糖ペプチドの濃縮技術を進展させ、システムを確立する。
- ④ キャピラリー電気泳動
マーカー探索のための糖ペプチド解析手法の改良をすすめ、研究項目②および③より提供される試料から各種疾患マーカー候補を探索する。
- ⑤ レクチンアレイ
継続して、抗体を用いたレクチンアレイ改良技術の開発をすすめる。さらに、前年度に引き続き、従来法にて、研究項目③にて開発される各種腫瘍マーカー等を従来のレクチンアレイシステムを用いて探索評価の支援を継続する。
- ⑥ 糖鎖の質量分析
質量分析を用いた硫酸化糖鎖の分析技術を進めるほか、研究項目②および③より提供される未知糖鎖の構造決定を実施する。
- ⑦ 糖タンパク質の質量分析
これまで、線虫、マウスで進めてきた、糖タンパク質糖鎖付加位置検証をヒト糖タンパク質にて実施し、疾患糖鎖マーカー開発の支援をする。
- ⑧ 発現解析による糖鎖構造予測
臨床検体の糖転移酵素発現を核酸レベルで解析することによる糖鎖疾患マーカー検出技術の構築を継続する。

(実施体制：産総研糖鎖医工学研究センター、バイオテクノロジー開発技術研究組合)

(2) 研究開発項目②「糖鎖の機能解析・検証技術の開発」

A. 「ノックアウトマウス関連研究開発」

糖鎖改変による糖鎖の生物学的機能解析を実施する。すなわち、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・細胞株を多数樹立し、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。さらに、ヒト型糖鎖ライブラリーを用いた機能解析を実施する。すなわち、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ことにより、有用な糖鎖および糖鎖機能を見出す。

① ノックアウトマウス関連研究開発

前年度に引き続き、疾患関連糖鎖合成にかかわる糖転移酵素のノックアウトマウスについて、その作成・養育を実施し、発現型の解析を継続する。中でも免疫に関連する酵素のKOマウスについては特に解析範囲を拡大して実施する。

② 糖鎖アレイチップ

糖鎖アレイチップについては、感度を重視した方向で、システムを統合して開発を進める。さらにノロウイルスを中心とするウイルスタイプの解析による診断技術開発については、研究項目③において実施する。

(実施体制：産総研糖鎖医工学研究センター、バイオテクノロジー開発技術研究組合)

B. 「病原体・毒素と糖鎖の相互作用の解明」

これまで、検出デバイス開発のため、市販の糖鎖アレイを用いた解析系について検討を重ね、破傷風毒素とボツリヌス A 型 12S 毒素と相互作用する糖鎖のスクリーニングを行った。今後、プロジェクト内で細胞を用いて合成した糖鎖を用いて、破傷風毒素、ボツリヌス A 型 12S 毒素および他の細菌や毒素との相互作用を解析する。糖鎖利用診断システムの開発については、局在 (LSPR) デバイスの金基板表面への修飾法の検討を重点的に実施し、プロジェクト内で合成した Gb3 をチオール法で固定化し、ペロ毒素 B サブユニットの特異的結合を測定した。今後、金コロイド表面にリポゾーム法で糖鎖を固定化する手法を検討し、Gb3/ペロ毒素 B サブユニット系で局在表面プラズモン共鳴法 (LSPR) センサデバイスの有用性を評価する。また、プロジェクト内で細胞により合成された糖鎖も順次評価していく。

(実施体制：(財)化学技術戦略推進機構、産業技術総合研究所・北海道センター)

(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、以下の技術開発を行う。

A. 疾患糖鎖マーカー認識プローブの開発

B. 糖鎖関連疾患の診断技術開発

A. 疾患糖鎖マーカー認識プローブの開発

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継続する。また、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継続実施する。

① フェージライブラリー法による糖鎖認識プローブ開発

集中研より供給した抗原標品を用いて、改良スクリーニング方による糖鎖プローブ作製を継続して実施する。

② 糖鎖合成酵素ノックアウトマウスを利用した抗糖鎖抗体分子の開発

複数の癌種について癌細胞を認識する抗体の開発を継続して実施する。

③ B1細胞を利用した抗糖鎖抗体の開発

複数の癌種について癌細胞を認識する抗体の開発を継続して実施する。

④糖鎖、糖ペプチドの合成

①～③に必要な糖鎖／糖ペプチド／糖タンパク質の作製、供給を継続して実施する。

B. 糖鎖関連疾患の診断技術開発

癌マーカー開発を中心とし、その他にも糖鎖関連疾患として、IgA腎症、アルツハイマー病、ノロウイルス、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んで、糖鎖関連診断技術の開発を本項目で進める。具体的には下記の項目について開発を進め、開発の進んだ項目については順次評価に供する。

①各種腫瘍

・子宮体部腫瘍

子宮体部腫瘍血清から、複数の候補糖ペプチドの選定を達成したので、その絞り込みと有効性の検証に着手する。

・卵巣腫瘍

ステージIaの粘液性がん、明細胞がんを検出できる系を作製したことから、例数を増やして有効性の検証に着手する。

・肺腺癌

組織アレイによる解析を行い、肺腺癌の予後不良が予測可能となったので、例数を増やして検討する。

・内分泌系腫瘍

不定愁訴の原因となるカルチノイドや、褐色細胞腫、ラ氏島腫瘍等、甲状腺髄癌、検出を継続して実施する。

・胃癌の腹腔内進展

レクチンアレイによる候補分子の選定を達成したので、その有効性検証に着手する。

・肝臓癌、大腸癌および前立腺癌

複数の候補分子選定を達成したことから、その絞り込みを進める。

・胆道系腫瘍

候補分子選定を継続する。

②その他の疾患等の診断他

・ IgA腎症

IgA腎症患者由来のヒンジペプチド調製と糖鎖分析法の統一的処理基準を確立したことから、患者に特徴的な糖鎖としての候補分子の選定を継続して実施する。

・アルツハイマー病、正常圧水頭症

アルツハイマー病と正常圧水頭症の分別可能な糖鎖関連マーカーの開発を継続する。

・子宮内膜症

卵巣癌との差別化可能なマーカーについて知見を得たことから、候補分子の絞り込みを進める。

・ノロウイルス

糖鎖アレイチップを用い、ウイルスの血液型抗原認識のタイプ間の相関検証を進める。

・間葉系細胞を利用した再生医療

間葉系幹細胞の規格化について、ヒト細胞の規格化を継続して実施する。

・糖鎖を利用した遺伝子治療

糖鎖を変化させたレトロウイルス産生細胞につき、感染力価と、ビトロネクチン親和性測定を継続して実施する。

(実施体制：産総研糖鎖医工学研究センター、バイオテクノロジー開発技術研究組合)

加えて抗CS抗体やファージ抗体エピトープの種々のヒト培養癌細胞での発現の有無、エピトープ発現癌細胞の増殖、浸潤などに対する阻害効果を評価する。新たに作成したマウス肺癌細胞株由来グリコサミノグリカン(GAG)標品に対する抗体とCS-E/CS-H抗体の特異性や癌細胞に対する反応性を解析する。マウス骨肉腫細胞由来GAGに対するマウス単クローン抗体の作成を継続する。ファージディスプレイ抗体をスクリーニングし、抗GAG抗体が得られれば、その特異性を解析する。

(実施体制：北海道大学)

(4) 研究開発項目④「糖鎖の大量合成技術の開発」

糖鎖の種類を増やす技術開発では細胞とプライマーの種類を検討することにより90種類以上のヒト型糖鎖を同定したが、今後、これまでの知見および糖鎖自動合成装置での糖鎖の再修飾法の確立、加水分解酵素、糖転移酵素の応用による糖鎖の再修飾、遺伝子導入による酵素生産や細胞改変などにより10種類以上の糖鎖を同定する。糖鎖の大量合成技術の開発は4種類の方法を使用して検討しているが、マイクロキャリア法、ハムスター法、チオグリコシド法、中空糸培養法の4種類を検討中。それらの方法の利点を生かし、有用と考えられる20種類の糖鎖のスケールアップ検討(10mgスケール)を実施予定。また、特に効果のある糖鎖の大量合成検討(1gスケール)を試みる。

糖鎖の効率的精製検討ではカラムクロマト、イオン交換クロマトなどの分離技術の確立を行うと同時に高速液体クロマトグラフィ(HPLC)での分離分析技術の確立を目指す。また、フルオラスタグを有する糖鎖プライマーを合成し、細胞を用いたバイオコンビナトリアル合成により得られた糖鎖生成物のフルオラスシリカによる分離法を検討する。糖鎖高分子や糖鎖 dendriマーの合成検討は、細胞を用いて生産したアジドアルキル化糖鎖のクリック反応やアジド基をアミノ基に変換してからの縮合反応を用いて糖鎖ポリマー・糖鎖 dendriマーを合成し、その機能を解析する。

病原体・毒素除去装置の開発では電子線グラフト重合法、アミノ基含有糖鎖を利用した2段階固定化法など中空糸に糖鎖を固定化する技術が確立でき、ベロ毒素を実用化レベルまで除去出来ることがわかったので今後、金型を用いて中空糸モジュールを作製し、Gb3などの糖鎖の固定化を実施し、性能評価を行うと共に生物学的安全性試験の実施、動物を用いた有効性の評価を行う。

(実施体制：(財)化学技術戦略推進機構、産業技術総合研究所・北海道センター)

(5) 総合調査研究

(1) 研究項目①～③

本プロジェクトを効率的に推進するため、共同研究の実施・推進、研究開発進捗状況の検討・調整を行う研究開発委員会及び分科会(エンリッチ・分析分科会、IgA腎症分科会、ノックアウトマウス関連分科会、再生医療・生殖分科会、糖鎖チップ・アレイ・感染症分科会、プローブ関連分科会、腫瘍マーカー関連分科会)の開催、内外の最新技術調査、開発情報収集の実施、成果報告書作成、外部発表等を実施する。特に、糖鎖科学コンソーシアムシンポジウムや糖質学会などの学会を通じて国内の第一線の研究者と合同して該研究分野の最新の情報収集を図るとともに、糖鎖構造解析、糖鎖合成、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適宜受ける。

(実施体制：バイオテクノロジー開発技術研究組合)

(2) 研究項目④及び②の一部

総合調査研究委員会を2回開催し、外部有識者委員から技術指導を受ける。また、関連する外部の研究開発状況などを把握し、適切な研究推進を図る。

(実施体制：(財)化学技術戦略推進機構)

5. 2 平成20年度予算規模

一般会計 950百万円(継続・委託事業)
事業規模については、変動があり得る。

6. その他重要事項

(1) 評価

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、成果の技術的意義並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、事後評価を平成23年度に実施する。

(2) 運営・管理

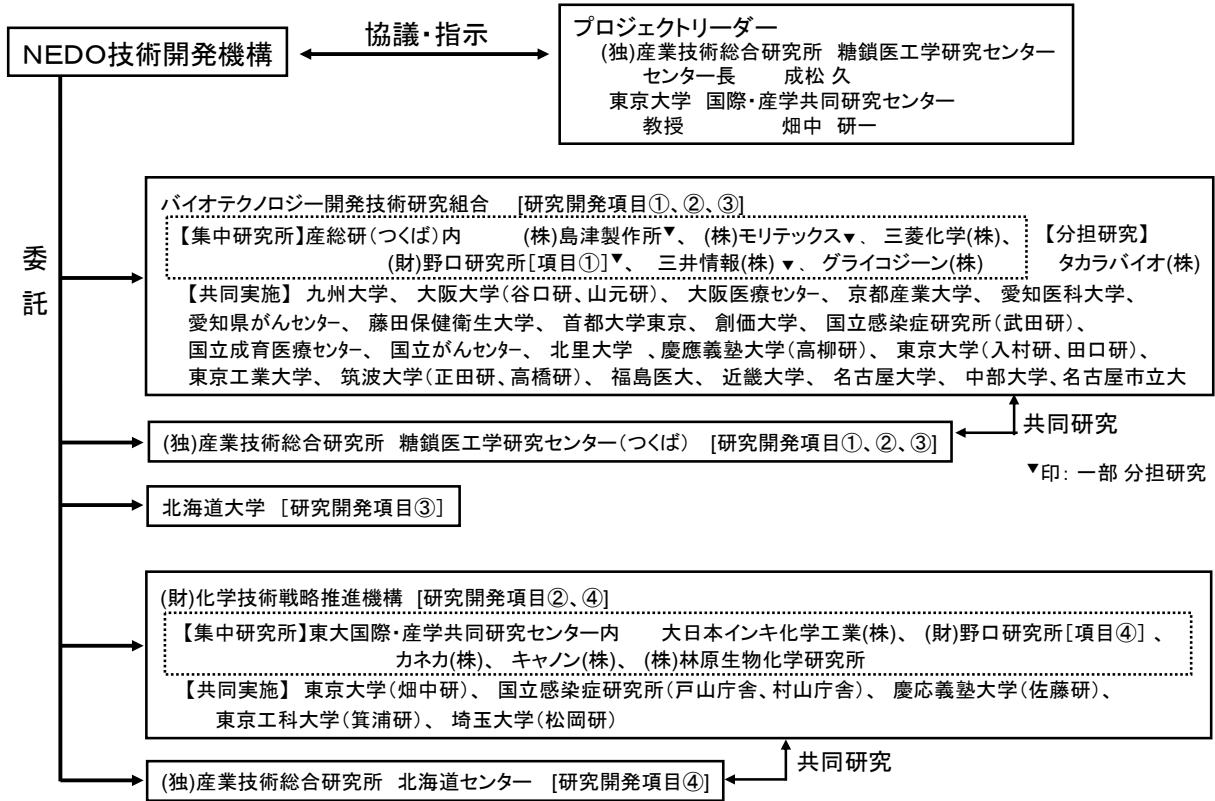
①当該プロジェクトの実施にあたっては、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」(平成13年度文部科学省・厚生労働省・経済産業省告示第1号)を厳守し研究開発を推進する。また、本研究開発成果の事業化においては、「経済産業分野のうち個人情報を用いた事業分野における個人情報保護ガイドライン」(平成16・12・24製局第1号)を厳守する。

②委託先において、プロジェクトリーダー、各研究開発項目に係わるチームリーダー、関連研究分野の有識者等を委員とした研究開発委員会を年2回以上開催する。

6. スケジュール

平成20年 7月： 中間評価
12月： 研究開発推進委員会

「糖鎖機能活用技術開発」実施体制図



平成 2 1 年度実施方針

バイオテクノロジー・医療技術開発部

1. 件名：(プログラム名) 健康安心イノベーションプログラム
(大項目) 糖鎖機能活用技術開発

2. 根拠法

独立行政法人新エネルギー・産業技術総合開発機構法第 1 5 条第 1 項第二号

3. 背景及び目的・目標

3. 1 背景及び目的

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 1 7 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、日本が優位性を有する、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的要素技術を活用することにより、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ことを目的とする。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、特異的抗糖鎖プローブの開発により、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、新規な医用材料を開発することを目的とする。

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。

3. 2 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。

研究開発項目①「糖鎖マーカ―の高効率な分画・精製・同定技術の開発」

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―を開発する。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、またはデバイスを少なくとも 1 種類開発する。

研究開発項目②「糖鎖の機能解析・検証技術の開発」

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。

糖鎖と感染症病原体の相互作用を検討し、感染症病原体の検出、診断、除去に関する画期的な技術を開発する。

研究開発項目③「糖鎖認識プローブの作製技術の開発」

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。

研究開発項目④「糖鎖の大量合成技術の開発」

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、2 種類以上の医用材料等を開発する。

(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―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つける。

産業上有用な機能を有する糖鎖マーカ―(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)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。これらの中から、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、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、また20種類以上のヒト型糖鎖をグラムオーダーで合成する技術を開発する。また、これらを用いた2種類以上の医用材料等を開発する。

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」

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」

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」

5種類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、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」

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つける。

4. 実施内容及び進捗（達成）状況

研究開発項目①～③については、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 成松久氏を、研究開発項目②及び④については東京大学・生産技術研究所 教授 畑中研一氏をプロジェクトリーダーとし、以下の研究開発を実施した。

4. 1 平成20年度までの事業内容

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」

生体試料からの分析法として、質量分析と、レクチンアレイを基盤とする分析に抗体利用の手法も加味し、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・再現性に基いた技術の絞り込みを進めた。糖鎖をキャリアするタンパク質に着目し、これらをバイオインフォーマテックス技術にて絞り込み、抗体を用いて糖タンパク質を選択的に取得、レクチンアレイ、質量分析及び従来法に用いて、疾患糖鎖を精度感度よく検出する測定系の構築を進めた。これまでに本項目にて、糖タンパク10種以上の基本的な分画・精製・同定技術を確立し、中間目標を達成した。以下個別の項目について述べる。

(1) 生体試料の前処理システムの確立

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試料に対応する前処理法を最適化し実践に供した。また、上記最適化した条件をもとに自動エンリッチシステムの仕様を決定した（試作機はモリテックスが開発）。

(2) 抗体を用いるエンリッチメント

マーカー糖鎖をキャリアするタンパク質を、B I O - I Tによる絞り込み、対応する抗体を利用したエンリッチメントシステムシステム構築を最適化し実用研究に適用した。

(3) 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、酸性糖タンパク質（ムチン）の分離・検出システム（SMME法）の開発を行った。

(4) キャピラリー電気泳動

マーカー探索糖ペプチド解析手法の検討、および、がん細胞由来 O-結合型糖鎖ライブラリーの構築を行った。

(5) レクチンアレイ

抗体オーバーレイ・レクチンアレイ技術等の、レクチンアレイ改良技術開発を実施した。さらに従来法を用いて、腹腔洗浄液、I g A ヒンジ糖鎖、肝内胆管癌等、研究開発項目③より提供される試料につき、糖鎖プロファイリングを実施した。

(6) 糖鎖の質量分析

完全メチル化、抗体利用等による感度向上を達成し、研究開発項目②および③より提供される数種の生体試料に由来する糖タンパク質糖鎖の糖鎖構造を解析した。

(7) 糖タンパク質の質量分析

これまで、線虫、マウスで進めてきた、糖タンパク質糖鎖付加位置検証を、培養細胞を中心にヒト糖タンパク質にて実施し、マーカー候補糖タンパク質の同定と N-結合型糖鎖の付加位置を網羅的に同定した。

(8) 糖転移酵素発現量解析による糖鎖構造予測

臨床検体の糖転移酵素発現量を核酸レベルで解析することによる、糖鎖疾患マーカー検出技術の基盤整備を終了し、各種ヒト培養細胞に応用した。

(実施体制：産総研糖鎖医工学研究センター、バイオテクノロジー開発技術研究組合)

研究開発項目②「糖鎖の機能解析・検証技術の開発」

(1) 「ノックアウトマウス (KO) 関連研究開発」

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・細胞株を多数樹立し、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した。これにより、遺伝子改変動物 20、遺伝子改変細胞株 50、50 程度のヒト型糖鎖、糖鎖機能 10 種の間目標を達成。さらに、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した。

(ア) ノックアウトマウス関連研究開発その他

糖鎖遺伝子プロジェクトで新規に発見した糖転移酵素の中から、ヒトの疾患との関連が示唆される遺伝子のノックアウトマウスを作製し、それらを用いて *in vivo* での糖鎖機能解析を行った。これまでに、筑波大学との共同で 11 遺伝子のノックアウトを行っており、ノックアウトマウス作製はほぼ終了し、それぞれのマウスで表現型の探索を行った。胎生致死の表現型を示したものは、発現組織をリアルタイム PCR と免疫組織染色により明らかにし、*cre-loxP* システムを用いた組織特異的なノックアウトマウスを作製した。また、ノックアウトマウスに化学的に疾患を導入するなど、糖鎖不全とヒトの疾患の関連を解析する試みも行っている。また、再生医療については、ヒト胚性幹(ES)細胞および間葉系細胞について、未分化・分化状態におけるマーカー指標を得た。

(イ) 糖鎖アレイチップ

アレイ・チップなど固定化用糖鎖ライブラリーの構築として、簡便にバリエーションを増やすことが可能な糖転移酵素を利用した糖鎖合成をおこなっている。平成 20 年度の成果として、高スループット性・高感度検出を目的としたアレイ作製用糖鎖ライブラリー、硫酸化の量と位置が異なる各種 GAG 糖鎖、そして、感染症研との共同で進めているノロウイルスの糖鎖認識特異性解析に関する血液型糖鎖抗原を有するビオチン化糖鎖ライブラリーなど 50 種類の糖鎖合成を行った。また、エバネッセント波励起蛍光検出系糖鎖アレイの試作・検証の基礎検討として、モノバレント糖鎖での固相化検討およびマルチバレント誘導体化・固定化・検出についても基礎検討を行った。

糖鎖アレイ・チップの応用として、ノロウイルスの糖鎖認識特異性に関して、糖鎖ライブラリーを用いた BIAcore 解析により血液型抗原に対する特異性の違いを明らかにした。三菱化学との共同で作製した GAG 固定化モノリスカラムを用いて、モデル GAG 結合性生理活性分子による吸着・溶離試験を行い、質量分析による解析を行った。(実施体制:産総研糖鎖医工学研究センター、バイオテクノロジー開発技術研究組合)

(2) 「病原体・毒素と糖鎖の相互作用の解明」

産業上有用な毒素・病原体と糖鎖の相互作用解明や病原性ウイルス等の精製法を確立した成果は、診断システムや血液浄化装置開発に役立った。また、糖鎖固定化条件の最適化、糖鎖を固定した局在表面プラズモン共鳴 (LSPR) デバイスの作製により糖鎖利用診断システムの開発に目処をつけた。

(ア) 病原体・毒素と糖鎖の相互作用の解明

クロストリジウム神経毒素である破傷風毒素やボツリヌス A 型 12S 毒素と糖鎖の相互作用を市販の糖鎖アレイおよび表面プラズモン共鳴装置 (SPR) により解析し、破傷風毒素において新たに 2 つの毒素-糖鎖結合を同定した。HCV のエンペロープ蛋白を精製すると共に HCV 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 のエンペロープ蛋白、感染性粒子の産生細胞株を作製し、エンペロープ蛋白を取得した。

(イ) 糖鎖利用診断システムの開発

(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製技術を確立した。さらに、確立した技術に基づき、(モデル) 糖鎖を固定した局在表面プラズモン共鳴 (LSPR) デバイスを作製し、レクチンとの特異的結合を確認した。

(実施体制: (財) 化学技術戦略推進機構、産業技術総合研究所・北海道センター)

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、下記 (1) 及び (2) の技術開発を行った。これらの検討の中で、数個の実用化可能なマーカーを見いだして、検証を進めており、中間目標を達成している。

(1) 疾患糖鎖マーカー認識プローブの開発

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した。

(ア) フェージライブラリー法による糖鎖認識プローブ開発

がん関連糖鎖や I g A 関連糖鎖など、キーとなるいくつかの糖鎖・糖タンパク質抗原標品を集中研より供給し、それらについてスクリーニングを昨年引き続き実施した。さらに、得られた一本鎖抗体遺伝子を IgG 型に変換して発現させ、特異性を評価した。

(イ) 糖鎖合成酵素ノックアウトマウスを利用した抗糖鎖抗体分子の開発

糖脂質系と N-型糖鎖糖転移酵素 KO マウスを用いた癌糖鎖抗原認識プローブの作製を継続して実施した。得られた抗体の認識エピトープ解析を行った。

(ウ) B 1 細胞を利用した抗糖鎖抗体の開発

B 1 細胞由来のモノクローナル抗体パネルを作製し、いくつかのがん細胞を抗原とする糖鎖認識抗体のスクリーニングを実施した。さらに糖鎖アレイを用いて抗体エピトープの解析を行った。

(エ) 上記の (ア)~ (ウ) に必要な糖鎖/糖ペプチド/糖タンパク質の作製、供給し

た。

(2) 上記を基盤とする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として、I g A腎症、アルツハイマー病、ノロウイルス、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た。具体的には下記の項目について開発を進めた。

(ア) 各種腫瘍

i) 子宮体部腫瘍

これまでに得られたマーカー候補分子について検証を行ない、Stage IIにある子宮体癌患者の発見に有用である事を見いだした。

ii) 卵巣腫瘍

臨床検体を系統的に解析する事で、Stage I期の卵巣癌患者の検出に有用である事を見いだした。

iii) 肺腺癌

肺がん60症例を解析する事で、見いだしていたバイオマーカーが肺腺癌を検出できる有用なマーカーである可能性が明白となった。

iv) 内分泌系腫瘍

甲状腺腫瘍 (papillary carcinoma) で、発現が上昇する糖タンパクを同定した。

v) 胃癌の腹腔内進展

見いだした候補分子における解析をすすめ、糖鎖の果たす役割を明らかにし、治療標的となる分子の可能性も見いだした。

vi) 肝臓癌、大腸癌および前立腺癌

複数の候補分子選定を達成したことから、その絞り込みを進めた。とくに、繊維化の進展を評価することで、肝炎から癌に至るステージを階層化できる血清バイオマーカーシステムを構築した。

vii) 胆道系腫瘍

候補分子選定を継続して行い、グライコプロテオミクスを実施し、胆道系腫瘍マーカー候補分子を多数、同定することができた。これらのうちから、腫瘍の発生と進展に相関する分子を見いだしつつある。

(イ) その他の疾患等の診断他

i) I g A腎症

I g A腎症患者由来のヒンジペプチド調製と糖鎖分析法の統一的処理を行い解析を実施した。

ii) アルツハイマー病、正常圧水頭症

アルツハイマー病と正常圧水頭症の分別可能な糖鎖関連マーカー候補について解析した。

iii) 糖鎖を利用した遺伝子治療

レトロウイルス産生細胞に6種の糖鎖遺伝子発現ベクターをそれぞれに導入した細胞につき、感染力価と、ビトロネクチン親和性測定し、糖鎖修飾による効果を確認した。

(実施体制：産総研糖鎖医工学研究センター、バイオテクノロジー開発技術研究組合)

加えて、コンドロイチン硫酸を認識する抗体につき患者の疾患部位染色性を確認した。
(実施体制：北海道大学)

研究開発項目④「糖鎖の大量合成技術の開発」

糖鎖の種類を増やすための細胞の探索、複雑な構造の糖鎖を製造するための糖鎖の修

飾、ヒト型糖鎖の大量合成に適する新規プライマーの開発、糖鎖の大量合成方法の開発の成果により、中間目標であるヒト型糖鎖の大量合成技術の開発に目処をつけた。また、糖鎖の固定化技術の開発および糖鎖ポリマーを固定した毒素除去用の中空糸を開発したことで、中間目標である産業上有用な新規糖鎖材料の開発に目処をつけた。

(1) 糖鎖の種類を増やすための細胞の探索

これまで用いた細胞に加え乳腺細胞および神経細胞などを用いることにより 94 種類のヒト型糖鎖を同定した。

(2) 複雑な構造の糖鎖を製造するための糖鎖の修飾

細胞法で用いられる糖鎖プライマーは脂溶性脂質部を有しているため、糖鎖自動合成装置(Golgi™)の基本システムである糖転移酵素法を用いて大量合成展開する際に化合物の溶解性が問題となるが、シクロデキストリン(CD)を添加することによって解決できることを発見した。この新たな手法により、細胞法によって調製される 10mg 以上のスケールのアジドアルキルグリコシド体が糖鎖自動合成装置(Golgi™)において利用することが可能となった。さらに、糖転移酵素を大量に調製し、実際に細胞が生産した糖鎖に作用させることによって糖鎖再修飾を施し、数種類の新しい糖鎖を得た。

(3) ヒト型糖鎖の大量合成に適する新規プライマーの開発

プライマーとしてチオグリコシドを用いる方法により、6 種類の細胞に関して糖鎖伸長物の収率を 50%増加できることを実証した。また、新規プライマーを利用した 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。

(4) 糖鎖の大量合成方法の開発

ハムスター法では、ハムスターで増殖したヒト浮遊細胞を用いて 100L スケールで糖鎖の大量合成を実施し、46mg の糖鎖伸長生成物を得た。

中空糸膜法では、半年以上の連続細胞培養の達成に加えて、マイクロキャリアとの組み合わせにより細胞増殖を高める方法を開発し、糖鎖の安定供給が可能となった。

また、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、糖鎖生産は細胞懸濁液でも可能であることを見いだした。10mg 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。

(5) 糖鎖伸長生成物の効率的分離精製技術の開発

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する方法、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分離・精製法を確立した。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。またフルオラス固層抽出による糖鎖伸長生成物の精製を行った。

(6) 糖鎖高分子、糖鎖 dendrimer 作成技術の開発

細胞が生産した糖鎖を用いて糖鎖高分子を合成すると共に、MPC (リン脂質を含むモノマー)との共重合体を合成し、これが細胞内のゴルジ体に運ばれることを発見した。さらに細胞で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、材料表面へ直接固定化する技術を開発した。また、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。

(7) 糖鎖機能分子利用病原体・毒素除去装置の開発

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。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、除去目標を達成した。

(実施体制：(財)化学技術戦略推進機構、産業技術総合研究所・北海道センター)

	18年度	19年度	20年度	21年度	22年度
実績額推移 一般勘定（百万円）	1,190	1,117	948		
特許出願件数（件）	14	12	17		
論文発表数（報）	51	64	33		
フォーラム等（件）	—	1	5		

5. 事業内容

研究開発項目①～③については、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 成松久氏のプロジェクトリーダーのもと、体制を見直し、当面30の共研先、2カ所の研究協力先と連携協力して以下の研究開発を実施し、さらに実用化に向けて体制を検討する。また、研究開発項目②及び④については東京大学・生産技術研究所 教授 畑中研一氏をプロジェクトリーダーとし、以下の研究開発を実施する。糖鎖の専門家以外の医学生物学・臨床等の専門家から成果の実応用に向けて必要となる情報を収集するとともに、必要に応じて適任者を体制に取り込むことも検討する。実施体制については、別紙を参照のこと。

5. 1 平成21年度事業内容

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」

疾患の臨床診断や再生医療技術開発を実施する上で、臨床検体等生体試料中に微量に含まれる糖鎖マーカーを高効率に分画・精製し、必要に応じて同定するために、以下の技術開発を行う。

(1) 生体試料の前処理システムの確立

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、平成20年度までに最適化、仕様決定し試作機を作製したエンリッチ自動化装置を、実践に供することでシステムの検証作業を行い、適宜改良を行う。

(2) 抗体を用いるエンリッチメント

各種疾患におけるマーカー候補の同定に引き続き、抗体によるエンリッチを実践する。適宜、上記自動エンリッチシステムへの適用を検討し、試作機の性能が十分と判断される場合は、中規模（n>100）検証実験に導入し、高効率エンリッチメントシステムとしてのプロトコル確立を急ぐ

(3) 硫酸化糖タンパク質のエンリッチメント

平成20年度に開発した SMME 法の生体試料への応用実験を推し進め、手法の実証性を高めるとともに、スケールアップや各試料に対する最適化を含め系の応用範囲を検討する。

(4) キャピラリー電気泳動

マーカー探索のための糖ペプチド解析手法の改良を推し進めるとともに、腫瘍マーカーとなる可能性のある O-結合型糖鎖ライブラリーを整備拡張する。

(5) レクチンアレイ

確立した抗体を用いたレクチンアレイ改良技術（抗体、およびレクチンオーバーレイ法）を実践適用することでマーカー候補糖タンパク質の確認、絞り込みを行う。適宜(1)の自動エンリッチメント装置との適合性を図る。

(6) 糖鎖の質量分析

質量分析を用いた硫酸化糖鎖の分析技術を進めるほか、研究開発項目②および③より提供される未知糖鎖の構造決定を実施する。

(7) 糖タンパク質の質量分析

糖タンパク質糖鎖付加位置の検証を、ヒト培養細胞（がん細胞）糖タンパク質に実践

適用する。また、研究開発項目②および③との連携をより密に行うことで、がんマーカー候補の網羅的同定を加速度的に推し進める。

(8) 発現解析による糖鎖構造予測

臨床検体の糖転移酵素発現を核酸レベルで解析することによる糖鎖疾患マーカーの糖鎖構造生成の理論的サポートを強固にするとともに、発現レベルから予測しうる糖鎖マーカーの開発を継続検討する。

(実施体制：産総研糖鎖医工学研究センター、バイオテクノロジー開発技術研究組合)

研究開発項目②「糖鎖の機能解析・検証技術の開発」

(1) 「ノックアウトマウス関連研究開発」

糖鎖改変による糖鎖の生物学的機能解析を実施する。すなわち、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・細胞株を多数樹立し、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。さらに、ヒト型糖鎖ライブラリーを用いた機能解析を実施する。すなわち、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ことにより、有用な糖鎖および糖鎖機能を見いだす。

(ア) ノックアウトマウス関連研究開発その他

平成20年度に引き続き、疾患関連糖鎖合成にかかわる糖転移酵素のノックアウトマウスについて、その作製・飼育・維持を実施し、発現型の解析を継続する。作製した糖鎖遺伝子ノックアウトマウスはレクチンや質量分析装置を用いて糖鎖構造変化を検出する。表現型の現れたものは、ヒトの疾患病態との関連のもと、その責任分子を生化学的手法・グライコプロテオミクス的手法を用いて同定し、糖鎖の生体機能を分子レベルで解明する。表現型の見られないものは、生物的・化学的介入を積極的に行い、特に疾患に関わる糖鎖機能解析を行う。再生医療については、引き続きヒト幹細胞における検討を進める。

(イ) 糖鎖アレイチップ

合成糖鎖を用いたアレイのプロトタイプを作製し、試作糖鎖アレイの応用として、抗糖鎖抗体のエピトープ決定、ノロウイルスの特異性解析などへの有用性を検証する。また、さらに複雑な硫酸基修飾 GAG 糖鎖を含む固定化用糖鎖構造のバリエーションについても拡充する。

(実施体制：産総研糖鎖医工学研究センター、バイオテクノロジー開発技術研究組合)

(2) 「病原体・毒素と糖鎖の相互作用の解明」

産業上有用な毒素・病原体と糖鎖との相互作用のスクリーニング及び、毒素やウイルスを精製し、表面プラズモン共鳴装置(SPR)等を用いた詳細な解析を実施する。糖鎖利用診断システムの開発は、糖鎖を固定した LSPR センサデバイスを作製してターゲットとなる病原体・毒素と糖鎖の相互作用を評価し、競合品(糖鎖を利用しない既存品も含めて)と診断精度や経済性を比較検討も併行実施し、必要な場合は、研究開発方針の転換も検討する。

(ア) 病原体・毒素と糖鎖の相互作用の解明

これまで、診断システム、血液浄化装置開発のため、市販の糖鎖アレイおよび表面プラズモン共鳴装置(SPR)を用いて、破傷風毒素とボツリヌスA型12S毒素と相互作用する糖鎖のスクリーニングを行った。今後、糖鎖と破傷風毒素、ボツリヌスB型16S毒素、および他の病原体(ヒトポリオーマウイルス、呼吸器系感染関連の毒素・細菌など)との相互作用を市販の糖鎖アレイを用いてスクリーニングする。そして、病原体・毒素と糖鎖の詳細な相互作用については、肝炎ウイルス、クロストリジウム神経毒素などの精製を行い、SPR等を用いて解析する。

(イ) 糖鎖利用診断システムの開発

国立感染症研究所との連携を強化し、細胞培養法により調製した種々の糖鎖を固定化したLSPRセンサデバイスの作製と、ターゲットとする病原体・毒素の結合評価を進める。ウイルスやトキシンの臨床検査については、本開発技術（LSPR法）が実用上、競合品よりも優れている点を示し、これを実証する。並行して、既存品（糖鎖を利用しない既存品）と診断精度や経済性等を比較し、糖鎖利用診断のポジショニングを明確にする。

（実施体制：（財）化学技術戦略推進機構、東京大学、慶應義塾大学、東京工科大学、産業技術総合研究所・北海道センター）

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、以下（１）及び（２）の技術開発を行う。

（１）疾患糖鎖マーカー認識プローブの開発

疾患糖鎖マーカー認識プローブ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継続する。また、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継続実施する。

（ア）フェージライブラリ法による糖鎖認識プローブ開発

作製した一本鎖抗体の発現系の検討、認識エピトープの解析など、抗体の評価を行う。また、引き続き集中研より供給した抗原標品を用いて、スクリーニングを実施する。

（イ）糖鎖合成酵素ノックアウトマウスを利用した抗糖鎖抗体分子の開発

複数の癌種について癌細胞を認識する抗体の開発を継続して実施する。がん組織切片を用いて免疫組織染色を行い、得られた抗体の評価を実施する。

（ウ）B1細胞を利用した抗糖鎖抗体の開発

得られた抗体の評価を免疫組織染色、糖鎖アレイなどで実施する。

（エ）既存バイオマーカーの改良

性能アップが期待される既存プローブの改良を、新規に専門の機関を体制に加えることにより従来に加速して実施する。

（オ）抗グリコサミノグリカン抗体の開発

いくつかの抗グリコサミノグリカン抗体を開発し、疾患組織との反応性を検討する。

（カ）糖鎖、糖ペプチドの合成

（ア）～（オ）に必要な糖鎖／糖ペプチド／糖タンパク質の作製、供給を継続して実施する。

（２）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として、アルツハイマー、正常圧水頭症、輸血副作用の診断を含んで、糖鎖関連診断技術の開発を対象疾患の重点化しつつ本項目で進める。具体的には下記の項目について開発を進め、開発の進んだ項目については順次評価に供する。その際には平成21年より変更される臨床研究に関する倫理指針に対応した、バイオマーカーのバリデーションを実施できる体制を構築し実施する。

（ア）各種腫瘍

i) 子宮体部腫瘍

子宮体部腫瘍血清から、複数の候補糖ペプチドの選定を達成したので、その絞り込みと有効性の検証に着手する。

ii) 卵巣腫瘍

ステージIaの粘液性がん、明細胞がんを検出できる系を作製したことから、例数を増やして有効性の検証に着手する。

iii) 肺腺癌

組織アレイによる解析を行い、肺腺癌の予後不良が予測可能となったので、例数を増やして検討し、さらに臨床サンプルの解析機器を整備して加速する。

iv) 肺小細胞癌

高感度解析系を整備し、選抜したマーカー候補の有用性検討を加速する。

v) 内分泌系腫瘍

不定愁訴の原因となるカルチノイドや、褐色細胞腫、ラ氏島腫瘍等、甲状腺髄癌、検出を継続して実施する。

vi) 胃癌の腹腔内進展

レクチンアレイによる候補分子の選定を達成したので、その有効性検証に着手する。

vii) 肝臓癌、大腸癌および前立腺癌

複数の候補分子選定を達成したことから、その絞り込みを進める。さらに、この絞り込みを効率的に実施すべく、検査専門機関を新たに体制内に加え、有効性の実証までを加速して進める。特に前立腺癌については、臨床サンプルの解析機器を整備し、マーカー開発を加速する。

viii) 胆道系腫瘍

候補分子選定を継続する。

(イ) その他の疾患等の診断他

i) アルツハイマー病、正常圧水頭症

アルツハイマー病と正常圧水頭症の分別可能な糖鎖関連マーカーの開発の症例数を増やして継続する。

ii) 輸血副作用

輸血副作用の原因究明と防止のための抗原マイクロアレイの開発を実施する。

iii) 腎疾患

臨床サンプルの解析機器を整備し、マーカー開発を加速する。

(実施体制:産総研糖鎖医工学研究センター、バイオテクノロジー開発技術研究組合)

研究開発項目④「糖鎖の大量合成技術の開発」

細胞培養して得られた糖鎖や修飾された糖鎖の中から有用な糖鎖の見極めや絞込みを行い、スケールアップ培養、精製を検討する。少なくとも1種類はグラム単位的大量生産が可能な大量製造スキームを産業化の観点から示す。病原体・毒素除去装置の開発については、Gb3固定化モジュールを用いたベロ毒素除去の実用性、安全性試験を実施する。また有用性の高いメディカル資材等への応用を検討する。

(1) 糖鎖の種類を増やすための細胞の探索

これまでに細胞とプライマーの種類を検討することにより90種類以上のヒト型糖鎖を同定したが、今後、これらの中から既に着手している糖鎖とウイルス・毒素との相互作用の研究を進め、糖鎖の専門家以外の医学生物学・臨床等専門家からの意見も参考にして有用となる糖鎖の見極めや絞込みを行い、有用糖鎖の合成効率を高めるための細胞培養条件を確立する。

(2) 複雑な構造の糖鎖を製造するための糖鎖の修飾

非天然型有用糖鎖をはじめとした細胞法によってカバーしきれない種類の有用糖脂質に関しては、酵素反応や糖鎖自動合成装置(Golgi™)を用いて糖鎖再修飾を行い、合成する。

(3) ヒト型糖鎖の大量合成に適する新規プライマーの開発

新規プライマーを利用した有用性の高いメディカル資材等への応用を検討する。

(4) 糖鎖の大量合成方法の開発

有用と考えられる 20 種類の糖鎖のスケールアップ検討 (10mg スケール) の実施を予定する。ターゲットとしては相互作用する可能性が高いガングリオシド等の酸性糖脂質を大量に合成する。また、ヒト細胞を培養して得られる有用糖鎖の少なくとも 1 種類の糖鎖について、グラム単位の大量生産が可能な大量製造スキームを、産業化の観点から示す。

(5) 糖鎖伸長生成物の効率的精製検討

構築した安価な合成吸着剤による大量の培地中からの糖鎖の効率的濃縮、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分離・精製、さらに、酸性糖鎖画分のみを容易に分離するイオン交換樹脂による分離技術やフルオラス固相抽出による精製法を大量生産される糖鎖化合物の精製に応用すると同時に、多種の糖鎖に対応できる精製方法を確立する。

(6) 糖鎖高分子および糖鎖 dendrimer 作成技術の開発

新規糖鎖高分子および糖鎖 dendrimer を合成し、バックボーンの形状などの違いによる機能性の差異 (毒素との相互作用など) を検討する。

(7) 糖鎖機能分子利用病原体・毒素除去装置の開発

電子線グラフト重合法による Gb3 固定化条件の最適化を図り、Gb3 固定化モジュールを用いたベロ毒素除去の実用性、安全性試験を実施する。また、その他の毒素やウイルスの除去対象についても除去検討を行う。糖鎖を利用した病原体及び毒素除去カラムは現在競合品がないことから、新たな市場開拓に向けて実証試験を進める。一方、既存品 (糖鎖を利用しない既存品) と診断精度、経済性の既存品との比較検討も併行実施し、必要な場合は、研究開発方針の転換も検討する。

(実施体制：(財) 化学技術戦略推進機構、東京大学、慶應義塾大学、埼玉大学、産業技術総合研究所・北海道センター)

研究開発項目⑤ 総合調査研究

(1) 研究開発項目①～③

本プロジェクトを効率的に推進するため、共同研究の実施・推進、研究開発進捗状況の検討・調整を行う研究開発委員会及び分科会 (エンリッチ・分析分科会、ノックアウトマウス関連分科会、再生医療・生殖分科会、糖鎖チップ・アレイ・感染症分科会、プローブ関連分科会、腫瘍マーカー関連分科会) の開催、内外の最新技術調査、開発情報調査収集の実施により、迅速な研究進捗と効率的な知財整備に貢献する。さらに、成果報告書作成、外部発表等を実施する。特に、糖鎖科学コンソーシアムシンポジウムや糖質学会などの学会を通じて国内の第一線の研究者と合同して該研究分野の最新の情報収集を図るとともに、糖鎖構造解析、糖鎖合成、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適宜受ける。

(実施体制：バイオテクノロジー開発技術研究組合)

(2) 研究開発項目④及び②の一部

総合調査研究委員会を 2 回実施し、外部有識者委員から技術指導を受ける。また、関連する外部の研究開発状況などを把握し、適切な研究推進を図る。パテントマップを見直して、特許戦略を再構築すると共に、糖鎖の産業利用について、大量生産可能な糖鎖の新規産業利用の情報発信・獲得を目的としたシンポジウムの開催 (学会内開催を含む) 等を企画する。

(実施体制：(財) 化学技術戦略推進機構)

5. 2 平成 21 年度事業規模

委託事業

一般勘定

981 百万円 (継続)

事業規模については、変動があり得る。

6. その他重要事項

(1) 運営・管理

(ア) 当該プロジェクトの実施にあたっては、「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)を厳守し研究開発を推進する。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)を厳守する。

(イ) 委託先において、プロジェクトリーダー、各研究開発項目に係わるチームリーダー、関連研究分野の有識者等を委員とした研究開発委員会を年2回以上開催する。

(2) 複数年度契約の実施

平成21～22年度の複数年度契約を行う。(但し、(財)化学技術戦略推進機構、東京大学、慶應義塾大学、東京工科大学、埼玉大学及び産業技術総合研究所・北海道センターに対しては、平成21年度のみ単年度契約とする。)

7. スケジュール

本年度のスケジュール：平成21年12月・・・研究開発推進委員会

8. 実施方針の改定履歴

- (1) 3月5日、制定。
- (2) 6月9日、分担研究先の事業譲渡により改訂(実施体制)。
- (3) 8月25日、委託先選定(追加)により改訂(実施体制)。
- (4) 12月21日、加速予算の追加に伴う変更。

「糖鎖機能活用技術開発」実施体制図



平成 2 2 年度実施方針

バイオテクノロジー・医療技術開発部

1. 件名：(プログラム名) 健康安心イノベーションプログラム
(大項目) 糖鎖機能活用技術開発

2. 根拠法

独立行政法人新エネルギー・産業技術総合開発機構法第 1 5 条第 1 項第 2 号

3. 背景及び目的・目標

3. 1 背景及び目的

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と言える。

糖鎖研究は、平成 1 7 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、日本が優位性を有する、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的要素技術を活用することにより、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ことを目的とする。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、特異的抗糖鎖プローブの開発により、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、新規な医用材料を開発することを目的とする。

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。

3. 2 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。

研究開発項目①「糖鎖マーカ―の高効率な分画・精製・同定技術の開発」

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―を開発する。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、またはデバイスを少なくとも 1 種類開発する。

研究開発項目②「糖鎖の機能解析・検証技術の開発」

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。

糖鎖と感染症病原体の相互作用を検討し、感染症病原体の検出、診断、除去に関する画期的な技術を開発する。

研究開発項目③「糖鎖認識プローブの作製技術の開発」

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。

研究開発項目④「糖鎖の大量合成技術の開発」

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、2 種類以上の医用材料等を開発する。

(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―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つける。

産業上有用な機能を有する糖鎖マーカ―(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)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。これらの中から、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、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、また20種類以上のヒト型糖鎖をグラムオーダーで合成する技術を開発する。また、これらを用いた2種類以上の医用材料等を開発する。

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」

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」

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」

5種類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、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」

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つける。

4. 実施内容及び進捗（達成）状況

研究開発項目①～③については、（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 成松久氏を、研究開発項目②及び④については東京大学・生産技術研究所 教授 畑中研一氏をプロジェクトリーダーとし、以下の研究開発を実施した。

4. 1 平成21年度事業内容

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」

疾患の臨床診断や再生医療技術開発を実施する上で、臨床検体等生体試料中に微量に含まれる糖鎖マーカーを高効率に分画・精製し、必要に応じて同定するために、以下の技術開発を行った。

（1）生体試料の前処理システムの確立

複雑な組成を有する血清等の生体試料をレクチンアレイや質量分析などの糖鎖解析技術に供するため、平成20年度までに作製したGPバイオサイエンス社製を用い、さまざまな角度からの検証を行うとともに改良を施し、実用レベルに耐えるプロトコール開発を行った。

（2）抗体を用いるエンリッチメント

各種疾患におけるマーカー候補の同定に引き続き、抗体によるエンリッチを実践した。上記自動エンリッチシステムを用いて抗体ビーズを用いたエンリッチメントの有効性をほぼ達成することができた。カラム法についてもトライし問題点を洗い出した。

（3）硫酸化糖タンパク質・ムチンの解析手法の開発

平成20年度に開発したSMME法の生体試料への応用実験をさらに推し進め、ムチンや硫酸化糖鎖について手法の効力を確認するとともに、実試料を用いた応用研究に積極的に着手し、本手法の有効性について確認した。

（4）キャピラリー電気泳動

各種癌細胞やノックアウトマウス由来の細胞を解析するとともに、O-結合型糖鎖ライブラリーの拡大を進めた。また、最小糖鎖単位である Tn (GalNAc α) をも回収し定量解析ができるシステムを確立した。

(5) レクチンアレイ

各種マーカー候補糖タンパク質の前検証段階において、エンリッチメントデバイスの性能評価と、抗体オーバーレイ法によるレクチンアレイ技術のブラッシュアップ、さらにレクチンマイクロアレイと類似の形態を持つ ELISA 法への落とし込みを、マーカー開発の進展度に応じ適宜実行した。

(6) 糖鎖の質量分析

質量分析を用いた硫酸化糖鎖の分析技術として新規エンリッチメント法 (SE 法) の開発に成功した。さらに、研究開発項目②および③より提供される未知糖鎖の構造決定への応用を図った。

(7) 糖タンパク質の質量分析

糖タンパク質糖鎖付加位置の検証を、ヒト培養細胞 (がん細胞) 糖タンパク質に実践適用した。本研究課題は腫瘍マーカー開発特命班として、癌マーカーの開発 (後述の研究課題) に重点をシフトし、より臨床研究の場面でがんマーカー候補の網羅的同定を加速度的に推し進めた。

(8) 発現解析による糖鎖構造予測

臨床検体の糖転移酵素発現を定量 RT-PCR によって網羅的に解析することによる糖鎖疾患マーカーの糖鎖構造生成の理論的サポートを強固にした。発現レベルから予測しうる糖鎖マーカーの開発を継続検討した。

(実施体制：産総研糖鎖医工学研究センター、バイオテクノロジー開発技術研究組合)

研究開発項目②「糖鎖の機能解析・検証技術の開発」

(1) 「ノックアウトマウス関連研究開発」

主として糖転移酵素のノックアウトマウスの解析を実施し、その表現型の変化により、糖鎖機能の解析を実施した。さらに、ノロウイルスの糖鎖認識特異性を中心に、ヒト型糖鎖の合成、糖鎖及び生体の相互作用解析システムの構築を進めた。

(ア) ノックアウトマウス関連研究開発その他

ノックアウトマウス作製をほぼ終了し、それぞれのマウスで表現型の探索を進めた。胎生致死の表現型を示したものは、Cre-loxPシステムを用いた組織特異的なノックアウトマウスを作製してヒトの疾患様表現型を見いだした。FTノックアウトマウスは化学的大腸がん誘導実験で、発がん頻度が顕著に上昇することがわかった。また、PL(B3gnt)ノックアウトマウスは細胞表面の共刺激タンパク質の糖鎖がなくなることにより、免疫細胞が恒常的に活性化することが明らかとなった。その他にも糖鎖欠損による組織構築異常、生活習慣病様病態表現型が見いだされた。また、再生医療については、平成20年度よりの未分化・分化状態におけるヒト胚性幹(ES)細胞および間葉系細胞のマーカー指標について、さらに精細に検討した。

(イ) 糖鎖アレイチップ

高スループット性・高感度検出を目的としたアレイ作製用糖鎖ライブラリーのさらなる拡充、また各種GAG糖鎖を含む固相化用多硫酸化糖鎖ライブラリー化のための硫酸化糖転移酵素の改良、有用性の確認を行った。糖鎖アレイ・チップの応用として、ノロウイルスの糖鎖認識特異性に関して、糖鎖ライブラリーを用いてノロウイルスVLPのX線結晶構造解析を行った。

(実施体制：産総研糖鎖医工学研究センター、バイオテクノロジー開発技術研究組合)

(2) 「病原体・毒素と糖鎖の相互作用の解明」

産業上有用な毒素・病原体と糖鎖との相互作用のスクリーニング及び、毒素やウイルスを精製し、表面プラズモン共鳴装置(SPR)等を用いた詳細な解析を実施した。糖鎖利用診断システムの開発は、糖鎖を固定した LSPR センサデバイスを作製してターゲットとなる病原体・毒素と糖鎖の相互作用を評価し、競合品(糖鎖を利用しない既存品も含めて)と診断精度や経済性の比較検討も併行実施している。

(ア) 病原体・毒素と糖鎖の相互作用の解明

ヒトポリオマウイルスと糖鎖との相互作用解析を行い、進行性多巣性白質脳症の原因ウイルスである JCV と強い結合を示す糖鎖を 9 種類、腎炎の原因となる BKV と強い結合を示す糖鎖を 7 種類見出した。また、皮膚がんから同定された MCV と結合する 2 種類の糖鎖を明らかにした。HBV 及び HCV については相互作用する糖鎖の探索を継続する。破傷風毒素は、これまで知られている GD1b、GT1b、GQ1b に加え、弱いながら相互作用するその他 2 種類の糖鎖を見出した。またボツリヌス B 型 16S 毒素については、ラクトースとの相互作用を確認した。

(イ) 糖鎖利用診断システムの開発

糖鎖アミノアルキル化合物 7 種類程度を 96 ウェルマイクロプレート型 LSPR センサデバイスに搭載した「LSPR 糖鎖アレイチップ」を作製し、C 型肝炎ウイルス及びボツリヌス B 型 16S 毒素との相互作用解析を実施した。その際の各ウェルあたりの糖鎖化合物使用量の低減化により、実用化が図れる価格になる可能性を示した。

また、研究用キットとしての実用化に向けて、競合品である Biacore-SPR との性能比較を実施した。流路型である Biacore-SPR に対し、本開発品の LSPR センサデバイスは 96 ウェルマイクロプレート型であるため、簡便性、スループット性で優位、また糖鎖とターゲット物質の相互作用解析では、Biacore-SPR とほぼ同等の結合・解離定数、結合・解離速度定数が得られることがわかった。

更に、Biacore-SPR では必須な洗浄工程を省いても良好な信号が得られることがわかり、「簡便性」における本開発品の優位性が示された。

(実施体制：(財)化学技術戦略推進機構、東京大学、慶應義塾大学、東京工科大学、産業技術総合研究所・北海道センター)

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、下記(1)及び(2)の技術開発を行った。これらの検討の中で、実用化可能なマーカーを見だし、それらの検証を進めた。

(1) 疾患糖鎖マーカー認識プローブの開発

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継続して実施している。

(ア) フェージライブラリ法による糖鎖認識プローブ開発

これまでのマーカー探索において、見いだされてきた腫瘍や疾患に関連する糖鎖を中心として、是を認識するプローブを、集中研より供給された糖鎖抗原をもとに、フェージライブラリ法を用いて開発し、多数の候補を取得し、その絞り込みを実施した。得られた一本鎖抗体遺伝子を IgG 型へ変換して特異性を評価するとともに、IgG 型抗体発現のための発現系を検討した。

(イ) 糖鎖合成酵素ノックアウトマウスを利用した抗糖鎖抗体分子の開発

糖脂質系糖転移酵素ノックアウトマウスを用いた癌糖鎖抗原認識プローブの作製

を継続して実施した。得られた抗体の認識エピトープ解析を行い、さらに各種がん組織標本を用いて免疫組織染色を行った。

(ウ) B1 細胞を利用した抗糖鎖抗体の開発

平成20年度まで得られた、がん細胞を抗原とする B1 細胞由来のモノクローナル抗体につき、糖鎖アレイを用いて抗体エピトープの解析を継続して進めた。さらにその特性を解析するとともに、いくつかの抗体は免疫組織染色などのアプリケーションを検討した。

(エ) 既存バイオマーカーの改良

性能アップが期待される既存プローブの改良を、専門の機関を新規に体制に加え、加速して実施した。

(オ) 抗グリコサミノグリカン抗体の開発

いくつかの抗グリコサミノグリカン抗体につき、疾患組織との反応性を検討した。

(カ) 上記の (ア) ~ (オ) に必要な糖鎖/糖ペプチド/糖タンパク質を作製し、供給した。

(2) 上記を基盤とする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として、腎疾患、輸血副作用、正常圧水頭症の診断等、における糖鎖関連診断技術の開発を本項目で進めた。具体的には下記の項目について開発を進めた。

(ア) 各種腫瘍

i) 子宮体部腫瘍、卵巣腫瘍

子宮体部腫瘍と卵巣腫瘍は発生母地を同じくするものがあるので、これまでに得られたマーカー候補分子は、同腫瘍の検出や、子宮内膜症との鑑別診断に有用である。平成21年度は、卵巣腫瘍の検出のみならず、子宮内膜症と卵巣腫瘍を鑑別できるマーカー候補を見いだした。さらに、有用性の検証を行うための、洗浄液を用いた診断検出系を構築した。

ii) 肺がん

肺に生じる小細胞がん、腺がんを検出できるマーカー候補分子を見いだした。それぞれの分子に付いて、検出系を構築すると共に、患者血清からの検出を試みた。また、臨床サンプルの解析機器を整備して、解析を加速した。

iii) 内分泌系腫瘍

甲状腺の腫瘍発生に関連した新しい糖鎖構造の変化を見いだした。これに並行して、糖鎖構造変化を検出できるプローブの特性解析を実施した。

iv) 胃癌の腹腔内進展

レクチンアレイによる糖鎖変化を検出するレクチンの選抜を終了し、IGOTによるグライコプロテオミクス解析法を実施するための準備を行った。

v) 肝疾患

肝炎から癌に至るステージを階層化できる血清バイオマーカーシステムを構築した。また、開発した線維化マーカーを用いる事で、効果的に線維化の進展を評価できる事を明らかにすると共に、臨床現場で使用されている検査検出系機器に適合させるための実用化開発を開始した。肝細胞がんについては、マーカー候補分子の絞り込みを継続して進めた。

vi) 大腸癌および前立腺癌

これらの疾患について、予後予測および治療反応予測を可能とするマーカー候補分子の同定をすすめ、前立腺癌においてその候補分子を複数個同定し、さらに候補分子選定加速のため高感度解析機器を整備した。

vii) 胆道系腫瘍

肝内胆管がんの存在を検出できる検査系の構築に成功し、その臨床的有用性の検

討を開始した。

(イ) その他の疾患等の診断他

i) 腎疾患

IgA腎症患者および健常者について、ELISA、レクチンアレイ、質量分析装置による糖鎖構造比較解析を実施した。また、臨床サンプルの解析機器を整備して、解析を加速した。

ii) アルツハイマー病、正常圧水頭症

アルツハイマー病と正常圧水頭症の分別可能な糖鎖関連マーカーについて、糖鎖プロファイリング、質量分析を利用して解析をすすめた。

iii) 輸血副作用

輸血副作用の原因究明と防止のための抗原マイクロアレイの開発を開始した。

(実施体制：産総研糖鎖医工学研究センター、バイオテクノロジー開発技術研究組合)

研究開発項目④「糖鎖の大量合成技術の開発」

細胞培養して得られた糖鎖や修飾された糖鎖の中から有用な糖鎖の見極めや絞込みを行い、スケールアップ培養、精製を検討した。そのうち1種類についてはグラム単位の大量生産が可能な大量製造スキームを産業化の観点から示した。病原体・毒素除去装置の開発については、Gb3 固定化モジュールを用いたベロ毒素除去装置の安全性、有効性を評価した。またフルオラス糖鎖プライマーを固定化した有用性の高い糖鎖フィルターを開発した。

(1) 糖鎖の種類を増やすための細胞の探索

これまで得られた90種類以上の糖鎖の中から、ウイルスや毒素と相互作用の見られた有用糖鎖について、合成効率を高めるための細胞培養条件を検討した。接着細胞であるCOS7細胞によるガングリオ系列の糖鎖合成効率の向上には、培地へのN-アセチルマンノサミンの添加が有効、また浮遊細胞であるHL60細胞より得られるネオラクト系列の糖鎖の合成効率の向上には、培地へのN-アセチルグルコサミンの添加が有効であることを示した。

(2) 複雑な構造の糖鎖を製造するための糖鎖の修飾

ウイルスや毒素との結合活性試験に使用することを目的に、平成20年度までに進めた糖鎖合成の細胞法と酵素法を融合させる基盤研究を元に、非天然型有用糖鎖をはじめ細胞法によってカバーしきれない有用糖脂質候補化合物の合成を酵素法で行った。

(3) ヒト型糖鎖の大量合成に適する新規プライマーの開発

細胞により生産されたフルオラスプライマー含有糖鎖のメディカル資材への応用として、感染症病原体や毒素の除去用フルオラスフィルターを開発している。平成21年度は、ドットプロット法でフルオラス糖鎖をフィルター上へ固定化する方法により、PEG鎖を有するフルオラス糖鎖プライマーを固定化したフルオラスフィルターが糖鎖認識能を有し、糖鎖フィルターとして機能する可能性を示した。

プライマーおよび糖鎖伸長生成物が細胞の酵素で分解され難いドデシルチオラクトシドを用い、糖鎖の効率的な大量合成を行った。GM3型糖鎖に関しては生理活性評価に必要な10mgオーダーの生産方法が確立できたため、本検討は平成21年度で終了する。

(4) 糖鎖の大量合成方法の開発

有用と考えられる20種類の糖鎖のスケールアップ合成検討(10mgオーダー)を実施した。ターゲットとしては相互作用する可能性が高いガングリオシド等の酸性糖脂質を

合成した。用いる細胞の種類により培養の最適法が異なるが、多くの接着細胞では中空糸培養法が有効であることを見出した。また、複雑な構造のガングリオシドを多種産生する細胞と比較的単純な構造のガングリオシドを収率よく産生する系を見出した。特にGM3合成系ではグラムスケールの生産法を示した。さらに、グリコリルシアル酸を含むガングリオシド生産に適する細胞を示した。また、ハムスター法で培養した細胞を用いてパイロットプラントスケールの糖鎖合成反応を行い、有用糖脂質の1種類の糖鎖について、グラム単位の大量生産が可能な大量製造スキームを、産業化の観点から示した。

(5) 糖鎖伸長生成物の効率的精製検討

フルオラス糖鎖プライマーによるバイオコンビナトリアル合成で得られる複数種類の糖鎖をフルオラスシリカゲルで容易に分離精製できる手法を確立することができたので、本検討は平成21年度で終了する。

ガングリオシド型の糖脂質に関しては、逆相クロマトグラフィー、イオン交換クロマトグラフィー、遠心液々分配クロマトグラフィー、HPLCなどが有効であるが、安価な合成樹脂吸着剤を用いた吸着・溶出と再結晶法との組み合わせがさらに有効であることを見出し、実用的な糖鎖の精製技術確立に大きく前進した。

(6) 糖鎖高分子および糖鎖 dendrimer 作成技術の開発

クリック反応による糖鎖の導入法を確立した。その際、mg スケールにも対応できる条件を確立した。

糖鎖のポリマーへの導入に関しては、クリック反応による導入および活性エステルを用いたアミド化による導入を検討した。

(7) 糖鎖機能分子利用病原体・毒素除去装置の開発

Gb3 固定化法の最適化(電子線照射2段階法)を図り、ペロ毒素除去装置としての安全性、有効性を評価した。Gb3 固定化中空糸の血液適合性は、各評価項目で変動はみられず安全性が確認された。毒素除去性能は、緩衝液中において1型、2型毒素とも99%以上を示した。2型毒素ではヒト血漿中で除去能の低下がみられ、毒素とGb3の相互作用を阻害する因子の存在が示された。

ボツリヌスB型16S毒素においては、ラクトース固定化中空糸を用いることで90%以上の除去性能を示すことが確認された。

また、病原体除去については、Gb3 固定化中空糸によって、HIV が吸着、除去されることを見出した。

(実施体制：(財)化学技術戦略推進機構、東京大学、慶應義塾大学、埼玉大学、産業技術総合研究所・北海道センター)

4. 2 実績推移

	18年度	19年度	20年度	21年度	22年度
実績額推移 一般勘定(百万円)	1,190	1,117	939	989	
特許出願件数(件)	14	12	17	11	
論文発表数(報)	51	64	33	49	
フォーラム等(件)	—	1	5	2	

5. 事業内容

研究開発項目①～③については、(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 成松久氏のプロジェクトリーダーのもと、体制を見直し、当面30の共同実施先、2カ所の研究協力先と連携協力して以下の研究開発を実施し、さらに実用化に向けて体制を検討する。また、研究開発項目②及び④については東京大学・生産技術研究所 教授 畑中研一氏をプロジェクトリーダーとし、以下の研究開発を実施する。糖鎖の専門家以外の医学生物学・臨床等の専門家から成果の実応用に向けて必要となる情報を収集するとともに、必要に応じて適任者を体制に取り込むことも検討する。実施体制については、別紙を参照のこと。

5. 1 平成22年度事業内容

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」

疾患の臨床診断や再生医療技術開発を実施する上で、臨床検体等生体試料中に微量に含まれる糖鎖マーカーを高効率に分画・精製し、必要に応じて同定するために、以下の技術開発を行う。

(1) 生体試料の前処理システムの確立

主としてレクチンアレイ解析に供するためのエンリッチメントデバイス(現在プロトタイプ)をさらに改良し、カラム対応のエンリッチメント手法をハード、プロトコール両面で完成させる。臨床試料の解析を可能な限り実行しエンリッチメントデバイスシステムの検証作業を終了させる。

(2) 抗体を用いるエンリッチメント

上記エンリッチメントデバイスを用いて、臨床実試料を可能な限り多く解析するが、エンリッチメント操作におけるプロトコールは、被検体(がん種)ごとに最適化する必要があるため、各種疾患におけるマーカー候補の同定に引き続き、各種抗体によるエンリッチプロトコールの最適化を完成させる。

(3) ムチン型糖タンパク質のエンリッチメントと構造解析

SMME法の生体試料への応用実験をさらに推し進め、本手法のムチン解析法としてのプロトコールを完成させる。また、がん細胞などが分泌するムチンを本手法でエンリッチ後質量分析に供し、構造解析への実用性を確立する。

(4) キャピラリー電気泳動

腫瘍細胞、KOマウス由来細胞から糖鎖マーカーとなる可能性のあるO-結合型糖鎖ライブラリーをさらに整備拡張するとともに、各種がん細胞からAuto Glyco CutterによってO-結合型糖鎖の切り出し、構造解析へと結びつける解析プロトコールを完成させる。

(5) レクチンアレイ

抗体、およびレクチンオーバーレイ法を基盤とした先端技術を、各種マーカー探索か

ら得られた成果をもとに、汎用性の高い ELISA 系などへの落とし込みをシスメックス社との連携のもとで行うとともに、自動エンリッチメント装置との適合性を図ることでマーカー検出の実用化システムを完成させる。

(6) 硫酸化糖鎖の質量分析

硫酸基に着目した SE 法の解析プロトコールを、研究開発項目②および③より提供される未知糖鎖の構造決定生体試料へと応用し、エンリッチメントと質量分析を組み合わせた構造解析技術を完成させる。

(実施体制：産総研糖鎖医工学研究センター、バイオテクノロジー開発技術研究組合)

研究開発項目②「糖鎖の機能解析・検証技術の開発」

(1) 「ノックアウトマウス関連研究開発」

主として糖転移酵素のノックアウトマウスの解析を継続して実施する。さらに、ノロウイルスの糖鎖認識特異性解析をさらに進めるとともに、糖鎖及び生体の相互作用解析システムの構築を終了させる。

(ア) ノックアウトマウス関連研究開発その他

糖鎖改変ノックアウトマウスについては、その作製及び表現型の解析を完了させる。疾患モデルマウスは知財化・論文化を進め、そのたの知見と併せて最終的にデータベースとして整理する。再生医療については、引き続き得られたマーカー指標によるヒト幹細胞での検証を進め、糖鎖バリデーションの構築を終了させる。

(イ) 糖鎖アレイチップ

合成糖鎖を用いたアレイのプロトタイプ作製を完了させる。さらに、ノロウイルスと糖鎖の相互作用については立体構造含めての特異性解析を完了させる。また、さらに複雑な硫酸基修飾 GAG 糖鎖を含む固定化用糖鎖構造の一連のバリエーションを確立する。

(実施体制：産総研糖鎖医工学研究センター、バイオテクノロジー開発技術研究組合)

(2) 「病原体・毒素と糖鎖の相互作用の解明」

細胞により生産した糖鎖とウイルス・毒素との相互作用の知見を集積するとともに、実用化に向けた「LSPR 糖鎖アレイチップ」のプロトモデルを提案し、新規なウイルス、毒素との相互作用解析における有用性を実証する。

(ア) 病原体・毒素と糖鎖の相互作用の解明

平成 21 年度までに見出されたウイルス・毒素と糖鎖の相互作用を、開発中の LSPR 装置を用いて検証する。また他の病原体（インフルエンザウイルス、呼吸器系感染関連の毒素・細菌など）との相互作用解析も行ない、さらに知見を集積するとともに、検出装置、除去装置の開発に繋げる。

(イ) 糖鎖利用診断システムの開発

LSPR センサデバイスへの再現性の高い糖鎖固定方法、非特異吸着の防止技術を確立する。更に、使用糖鎖量の低減、及び洗浄工程不要条件下でのデータ信頼性向上を図ることにより、性能・コスト両面から実用化に向けた「LSPR 糖鎖アレイチップ」のプロトモデルを提案し、新規なウイルス、毒素との相互作用解析における有用性を実証する。

(実施体制：(財) 化学技術戦略推進機構、東京大学、慶應義塾大学、東京工科大学、産業技術総合研究所・北海道センター)

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、以下 (1) 及び (2) の技術開発を行う。

(1) 疾患糖鎖マーカー認識プローブの開発

疾患糖鎖マーカー認識プローブの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完了させる。

以下に具体的項目を示す。

(ア) ファージライブラリ法による糖鎖認識プローブ開発

作製した一本鎖抗体の各種発現系の検討、認識エピトープの解析など通じて、得られたプローブ候補を絞り込み、評価し、本法によるプローブ作成法を完成させる。

(イ) 糖鎖合成酵素ノックアウトマウスを利用した抗糖鎖抗体分子の開発

本法により得られた抗体の評価通じて、本法による作製技術を確立させる。

(ウ) B 1 細胞を利用した抗糖鎖抗体の開発

B 1 細胞をより得られた抗糖鎖抗体を評価し、本法を確立させる。

(エ) 既存バイオマーカーの改良

既存プローブの改良を、昨年度体制に加わった専門の機関を含めて、従来に加速して実施することにより、肝疾患プローブをはじめとして年度末までに終了させる。

(オ) 抗グリコサミノグリカン抗体の開発

抗グリコサミノグリカン抗体評価を継続してすすめ、疾患組織対する特異性検討を完了させる。

(カ) 糖鎖、糖ペプチドの合成

(ア) ～ (オ) に必要な糖鎖／糖ペプチド／糖タンパク質の作製、供給を継続して実施する。

(2) 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として、アルツハイマー、正常圧水頭症、腎疾患、輸血副作用の診断を含んで、糖鎖関連診断技術の開発を完了させる。具体的には下記の項目について開発を進め、開発の進んだ項目については順次評価に供し、それぞれを完了させる。

(ア) 各種腫瘍

i) 子宮体部腫瘍

子宮体部内膜腫瘍のマーカー開発を展開して、子宮内膜症に合併する診断マーカーの構築と、実用化を行う。

ii) 卵巣腫瘍

洗浄液を用いた卵巣がん診断の検出系の構築に成功したことから、その有効性の検証に着手する。

iii) 肺腺癌

グライコプロテオミクス解析によって得られた候補分子について、検出系を構築すると共に、患者血清からの検出と病理組織学的検討を行う事によって、その絞り込みを終了させる。

iv) 肺小細胞癌

グライコプロテオミクス解析によって得られた候補分子について、高感度解析系を整備し、選抜したマーカー候補の有用性検討を加速してすすめ、終了させる。

v) 内分泌系腫瘍

不定愁訴の原因となるカルチノイドや、褐色細胞腫、ラ氏島腫瘍等、甲状腺髄癌、検出を実施し、終了させる。

vi) 胃癌の腹腔内進展

レクチンアレイによる糖鎖変化を検出するレクチンの選抜を終了したので、IGOTによるグライコプロテオミクス解析法を実施して完了させる。

vii) 肝臓癌、大腸癌および前立腺癌

複数の候補分子選定を達成したことから、その絞り込みを進める。この絞り込み

を効率的に実施すべく、新たに体制内に加えた検査専門機関を含め、海外の試料をも含めて有効性の実証までを加速して進める。特に前立腺癌については、予後予測、治療反応予測を可能とするマーカー候補分子の同定を達成したことから、収集を進めた臨床サンプルを対象として、整備した高感度解析機器を用い、マーカー開発を加速し、終了させる。肝疾患マーカーについては、糖鎖構造を決定してマーカーとしての検証を強化するとともに、中国で検査可能性を実証する。

viii) 胆道系腫瘍

候補分子選定を実施し、完了させる。

(イ) その他の疾患等の診断他

i) アルツハイマー病、正常圧水頭症

アルツハイマー病と正常圧水頭症の分別可能な糖鎖関連マーカーの開発につき、症例数を増やして実施し、候補分子の選定を完了させる。

ii) 輸血副作用

輸血副作用の原因究明と防止のための抗原マイクロアレイの開発を完了させる。

iii) 腎疾患

臨床サンプルの解析機器を整備してマーカー開発を加速し、候補分子の取得を終了させる。

(実施体制：産総研糖鎖医工学研究センター、バイオテクノロジー開発技術研究組合)

研究開発項目④「糖鎖の大量合成技術の開発」

これまでに得られた糖鎖の中からウイルス・毒素との相互作用が見られた糖鎖について構造解析を詳細に行うとともに、酵素による糖鎖の修飾により有用な糖鎖への変換を行う。また、簡便で実用的な糖鎖精製技術を完成させて主要糖鎖をグラムオーダーで合成できる製造技術を実証する。さらに、機能性分子や機能性材料への変換を基盤として、ウイルス・毒素の除去装置を開発する。

(1) 糖鎖の種類を増やすための細胞の探索

これまでに細胞とプライマーの種類を検討することにより得られた90種類以上のヒト型糖鎖の中から、ウイルス・毒素との相互作用が見られた糖鎖について詳細な構造決定を行う。

(2) 複雑な構造の糖鎖を製造するための糖鎖の修飾

引き続き、有用糖鎖の探索をすすめる。特に本年度は活性の鍵となるフコースやシアル酸の結合様式による活性相違に着目し、ウイルスや毒素における糖鎖必要部位を解明する。

(3) 糖鎖の大量合成方法の開発

スケールアップ反応や、パイロットプラント反応を重ねて行い、ガングリオシド型ネオラクトシド型などの糖脂質を供給し、産業上有用な糖鎖材料の生産技術に目処をつける。また、有用糖鎖の合成効率を高めるための細胞培養条件や効率的精製法を大量合成に適応し、主要糖鎖をグラムオーダーで合成できる製造技術を実証する。

(4) 糖鎖伸長生成物の効率的精製検討

ガングリオシド型糖脂質および中性糖脂質について、安価な合成吸着剤を用いた吸着・溶出と再結晶法の組み合わせによる簡便で実用的な精製技術を完成させる。さらに、精製した糖鎖の品質管理（不純物の同定）を実施する。

(5) 糖鎖高分子および糖鎖 dendrimer 作成技術の開発

細胞法により調製される糖鎖のクリック反応による dendrimer 化、また、ポリペプ

チドや多糖をポリマー骨格とし、クリック反応とアミド化による糖鎖ポリマーの合成を実施し、糖鎖アレイ、除去装置開発に材料提供する。

(6) 糖鎖機能分子利用病原体・毒素除去装置の開発

電子線照射による糖鎖固定化（2段階法）技術と dendroliマー作製技術を活用してウイルス吸着用中空糸材料の開発を進める。両技術を利用して HIV の高捕捉能を有する糖鎖固定化材料を開発し、産業上有用な HIV 除去装置を開発する。さらに HBV、HCV への展開を図り、有効性を検証する。

また、有用性の高いメディカル資材等への応用として、細胞で生産された糖鎖を固定化して、感染症病原体を除去する糖鎖フィルター作成技術を確立する。

（実施体制：（財）化学技術戦略推進機構、東京大学、慶應義塾大学、埼玉大学、産業技術総合研究所・北海道センター）

研究開発項目⑤「総合調査研究」

(1) 研究開発項目①～③

本プロジェクトを効率的に推進するため、共同研究の実施・推進、研究開発進捗状況の検討・調整を行う研究開発委員会及び分科会（エンリッチ・分析分科会、ノックアウトマウス関連分科会、再生医療・細胞糖鎖マーカー分科会、糖鎖チップ・アレイ・感染症分科会、プローブ関連分科会、腫瘍マーカー関連分科会）の開催、内外の最新技術調査、開発情報調査収集の実施により、迅速な研究進捗と効率的な知財整備に貢献する。さらに、成果報告書作成、外部発表等を実施する。特に、糖鎖科学コンソーシアムシンポジウムや糖質学会等の学会を通じて国内の第一線の研究者と合同して該研究分野の最新の情報収集を図るとともに、糖鎖構造解析、糖鎖合成、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適宜受ける。

（実施体制：バイオテクノロジー開発技術研究組合）

(2) 研究開発項目④及び②の一部

総合調査研究委員会を2回実施し、外部有識者委員から技術指導及び評価を受ける。また、関連する外部の研究開発状況などを把握し、実用化に向けた適切な研究推進を図る。また、糖鎖の産業利用について、大量生産可能な糖鎖の新規産業利用の情報発信・獲得を目的とした成果発表を国際シンポジウム等で行うことを企画する。

（実施体制：（財）化学技術戦略推進機構）

5. 2 平成22年度事業規模

委託事業

一般勘定 **919** 百万円（継続）

事業規模については、変動があり得る。

6. その他重要事項

(1) 評価の方法

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」という。）は、技術的および政策的観点から、研究開発の意義、目標達成度、成果の技術的意義並びに将来への波及効果等について、外部有識者による研究開発の事後評価を平成23年度に実施する。

(2) 運営・管理

（ア）当該プロジェクトの実施にあたっては、「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）を厳守し

研究開発を推進する。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）を厳守する。

(イ) 委託先において、プロジェクトリーダー、各研究開発項目に係わるチームリーダー、関連研究分野の有識者等を委員とした研究開発委員会を年2回以上開催する。

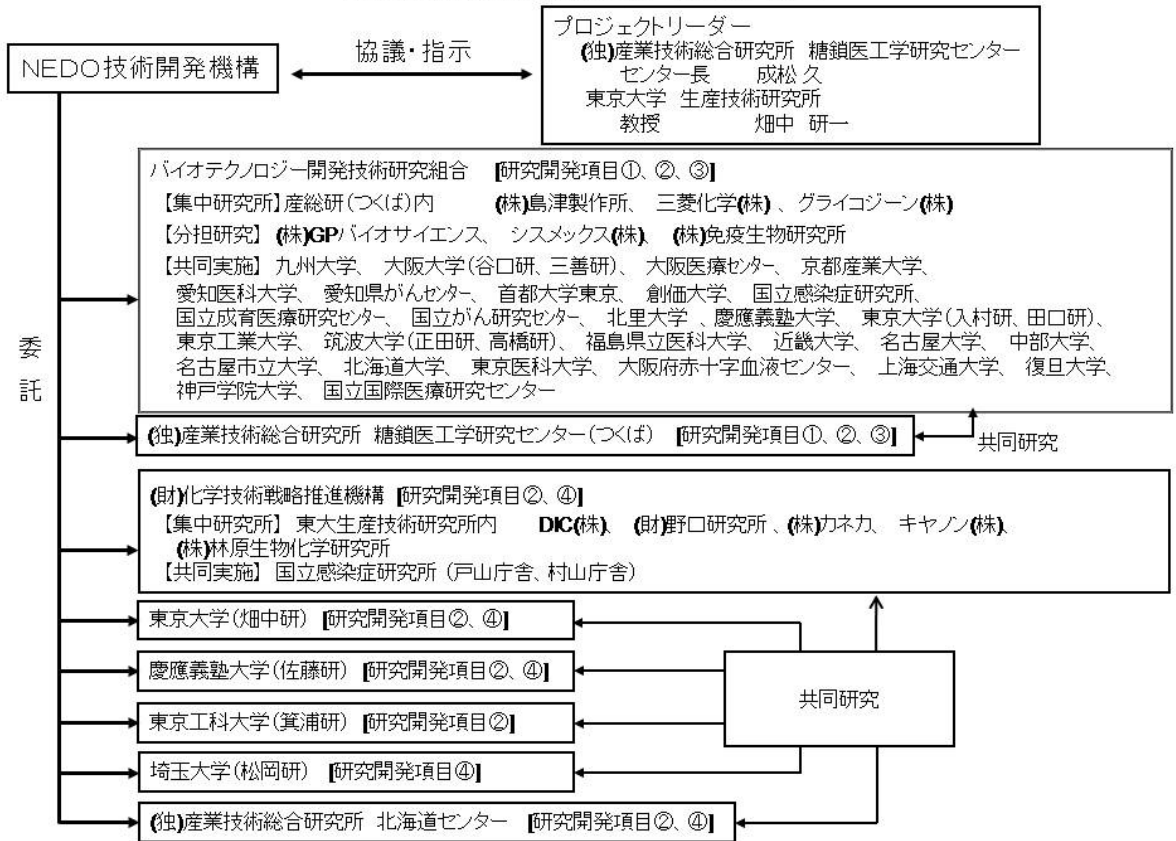
7. スケジュール

本年度のスケジュール：平成22年12月・・・研究開発推進委員会

8. 実施方針の改定履歴

- (1) 平成22年3月9日、制定。
- (2) 平成22年5月31日、実施体制変更。
- (3) 平成22年6月1日、加速予算の追加に伴う変更。
- (4) 平成22年8月31日、資産解体撤去に伴う変更。

「糖鎖機能活用技術開発」実施体制図



添付資料

特許論文リスト（成松G）

1. まとめ

特許

国内特許・・・ 36件（出願済：35件、登録：1件）

外国特許・・・ 11件（出願済：11件、登録：0件）

論文等・・・ 226件（査読付：205件、その他：21件）

内訳

年度毎の特許、論文、外部発表等の件数作成フォーマット

特許、論文、外部発表等の件数（内訳）

区分 年度	特許出願			論文		その他外部発表 （プレス発表等）
	国内	外国	PCT※出 願	査読付き	その他	
H18FY	1件	0件	0件	44件	8件	92件（0件）
H19FY	8件	0件	0件	24件	1件	19件（5件）
H20FY	10件	0件	3件	29件	4件	97件（3件）
H21FY	6件	0件	4件	45件	5件	154件（4件）
H22FY	11件	0件	4件	63件	3件	153件（1件）
合計	36件	0件	11件	205件	21件	515件（13件）

2. 詳細

1) [知的財産権]

番号	出願人	出願番号	国内 国際	出願日	名称	発明者
1	九州大学	特願2006-145648	国内	18. 05. 25	新規エンドグリコセラミダーゼ	伊東信、石橋洋平、沖野望、大森彬、一ノ瀬幸代
2	九州大学、タカラバイオ	特願2007-172247	国内	19. 06. 29	エンドグリコセラミダーゼI遺伝子	伊東信、小林宇太郎、石橋洋平、沖野望
3	産総研	特願2007-181465	国内	19. 07. 10	抗癌剤抵抗性の抑制剤	成松久、大倉隆司、安藤
4	東京工業大学	特願2007-219046	国内	19. 08. 24	婦人科癌の検出方法	山下克子、瀬古玲、青木大輔、坂本優
5	産総研	特願2007-285877	国内	19. 11. 02	糖鎖アレイ基板とそれを用いた糖鎖結合分子検出	平林淳、館野浩章、内山昇、森敦史
6	産総研	特願2007-339887	国内	19. 12. 28	生体成分を化学修飾する方法	亀山昭彦、豊田雅哲、成松久
7	東京工業大学	特願2008-063641	国内	20. 03. 13	婦人科癌の検出方法	山下克子、瀬古玲、青木大輔、坂本優
8	産総研、島津製作所	特願2008-081289	国内	20. 03. 26	糖化合物の質量分析方法	亀山昭彦、成松久、谷修
9	産総研	特願2008-283318	国内	20. 03. 26	疎水性ポリマー膜を有する電気泳動用支持体及びそれを用いた泳動分離方法	亀山昭彦、松野裕樹、成松久
10	北海道大学	特願2008-118237	国内	20. 04. 30	モノクローナル抗体、ハイブリドーマ、免疫原の製造方法	菅原一幸、山田修平
11	野口研	特願2008-187955	国内	20. 07. 18	α-アミラーゼアイソザイムの識別法	天野純子、小山理恵子
12	産総研	特願2008-192883	国内	20. 07. 25	炎症性疾患モデル動物	成松久、梅谷内晶、池原讓、佐藤隆、新聞陽一
13	九州大学、タカラバイオ	PCT/2008/061565	P C T	20. 08. 22	エンドグリコセラミダーゼI遺伝子	伊東信、小林宇太郎、石橋洋平、沖野望
14	東京工業大学	PCT/2008/065014	P C T	20. 08. 22	婦人科癌の検出方法	山下克子、瀬古玲、青木大輔、坂本優
15	産総研	特願2008-257803	国内	20. 10. 02	ヒト肺癌細胞株	野村将春、成松久
16	産総研	PCT/2008/069895	P C T	20. 10. 31	糖鎖アレイ基板とそれを用いた糖鎖結合分子検出	平林淳、館野浩章、内山昇、森敦史
17	産総研、理研、GPバイオ	特願2008-293940	国内	20. 11. 17	糖鎖バイオマーカーによる特発性正常圧水頭症の診断方法	橋本康弘、星京香、遠山ゆり子、二川了次、奈良清光、今牧理恵、北爪しのぶ、萩原良明、木下憲明、新井一、宮嶋雅一、湯浅龍彦、久野敦、平林淳、伊藤浩美、成松久、
18	産総研	特願2008-330861	国内	20. 12. 25	硫酸化糖鎖を有する糖ペプチドを濃縮する方法及びそのためのキット	亀山昭彦、豊田雅哲、成松久
19	東京工業大学、三菱化学、GPバイオ	特願2009-023597	国内	21. 02. 04	PSAの分析方法、及び前記分析方法を用いた前立腺癌と前立腺肥大との識別	山下克子、福島慶子、馬場志郎、佐藤威文
20	産総研	特願2009-051935	国内	21. 03. 05	肝内胆管がんの検出・判別方法	久野敦、平林淳、松田厚志、成松久、池原讓、正田純一、川本徹
21	産総研	PCT/2009/056939	P C T	21. 04. 03	疎水性ポリマー膜を有する電気泳動用支持体及びそれを用いた泳動分離方法	亀山昭彦、松野裕樹、成松久
22	産総研	特願2009-097749 2010-088769	国内	21. 04. 14	生体高分子の泳動分離・検出方法、および該方法に用いる電気泳動用支持	亀山昭彦、松野裕樹、成松久
23	産総研、GPバイオ、成育医療	特願2009-114877	国内	21. 05. 11	細胞の状態を判別する方法	梅澤明弘、豊田雅士、平林淳、久野敦、板倉陽子、山田雅雄、小川智

24	産総研、日本赤十字	特願2009-134590	国内	21.06.04	シングレック14遺伝子の多型に基づく対立遺伝子の検出用試薬	成松久、梅谷内晶、池原譲、佐藤隆、新聞陽一
25	三菱化学	特願2009-153921	国内	21.06.29	チップの製造方法、チップ並びにそれを用いた検出方法及び「検出装置	和田康裕、阿須間夕紀、金森芳和、新田茂輝、田中裕之
26	産総研	PCT/2009/062572	PCT	21.07.10	シングレック14遺伝子の多型に基づく対立遺伝子の検出用試薬	成松久、梅谷内晶、池原譲、佐藤隆、新聞陽一
27	産総研	特願2009-165795	国内	21.07.14	肝疾患病態指標糖鎖マーカー	成松久、平林淳、池原譲、安形高志、梶裕之、久野敦、大倉隆司、鹿内俊秀、曾我部万紀、梅谷内晶、雄長誠、田中靖
28	産総研	特願2009-168622	国内	21.07.17	電気泳動用支持体およびそれを用いた生体成分の分析法	亀山昭彦、松野裕樹、池原譲
29	産総研、東京医大、愛知県	特願2009-188106	国内	21.08.14	特定の糖鎖構造を有する糖タンパク質を検出することにより癌を検出する	尾崎秀徳、池原譲、成松久、安藤秀信、中西速夫、野口雅之、野村将春
30	シスメックス	特願2009-287243	国内	21.12.18		
31	東京工業大学、三菱化学、GPバイオ	PCT/2010/051622	PCT	22.02.04	PSAの分析方法、及び前記分析方法を用いた前立腺癌と前立腺肥大との識別方法	山下克子、福島慶子、馬場志郎、佐藤威文
32	産総研、筑波大	PCT/2010/001203	PCT	22.02.23	肝内胆管がんの検出・判別方法	久野敦、平林淳、松田厚志、成松久、池原譲、正田純一、川本徹
33	産総研、GPバイオ、成育医療	PCT/2010/057938	PCT	22.05.11	細胞の状態を判別する方法	梅澤明弘、豊田雅士、平林淳、久野敦、板倉陽子、山田雅雄、小川智央、横田京子
34	東京工業大学、北里大	特願2010-113043	国内	22.05.17		
35	東京工業大学、山口大	特願2010-125766	国内	22.06.01		
36	産総研、名古屋市大、国際医療センター	PCT/2010/061791	PCT	22.07.12		
37	産総研、名古屋市大、国際医療センター、シスメックス	PCT/2010/061891	PCT	22.07.14		
38	産総研	PCT/2010/062039	PCT	22.07.16		
39	GPバイオ、名古屋市大	特願2010-197639	国内	22.09.03		
40	産総研、東京医大	特願2010-209932	国内	22.09.17		
41	産総研	特願2010-271754	国内	22.12.06		
42	産総研、福島県立医大	特願2010-280753	国内	22.12.16		
43	産総研、愛知県	特願2011-005199	国内	23.01.13		
44	産総研、愛知県、京都産業大	特願2011-016236	国内	23.01.28		
45	愛知医大	特願2011-018629	国内	23.01.31		
46	産総研、創価大	特願2011-042967	国内	23.02.28		
47	産総研	特願2011-059434	国内	23.03.04		

2) [論文・文献発表]

次ページ以下に年度別に記述

平成18年度

番号	発表者	タイトル	発表誌名等	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, Narimatsu H	Apical Golgi localization of <i>N</i> , <i>N'</i> -diacetylactosediimine 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 <i>Agaricus bisporus</i> 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	Miyana, 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., K 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 Kameyama, 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	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
8	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 α 1,3-fucosyltransferase IX demonstrate disappearance of Lewis x structure in brain and increased anxiety-like behaviors.	Glycobiology Vol17,1-9	有	2007
9	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
10	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
11	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
12	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 Characterization of b-1,3-glycosyltransferase family with a b3GT motifs	TIGG (Trends in Glycoscience and Glycotechnology), in press	有	2007
13	成松 久	ポストゲノム世代のグライコミクス	第2回Organ Microcirculation Forum 慶應義塾大学	無	2006
14	Kouichi Tachibana, Satoshi Ogasawara, Norihito Hayatsu, Yuzuru Ikehara, Hisashi Narimatsu	Molecular cloning & characterization of a novel pp-GalNAc-T like gene	20 th IUBMB	無	2006
15	Takashi Ohkura, Kouichi Tachibana, Hisashi Narimatsu	Modification of O-glycan biosynthesis in human T cell line, Jurkat cell, transfected with glycosyltransferase genes.	20 th IUBMB	無	2006

16	Kozono, Y., A. Togayachi, T. Ohkura, H. Ishida, N. Sato, N. Suzuki, and H. Narimatsu.	The study of β 1,3 N-Acetylglucosaminyl transferase 2 deficient mice II: Polylactosamine carbohydrate chain regulates immune reaction.	20 th IUBMB International Congress of Biochemistry and Molecular Biology and 11 th FAOBMB Congress. Kyoto, Japan.	無	2006
17	Togayachi, A., H. Ishida, Y. Kozono, S. Abe, N. Suzuki, N. Sato, T. Iwai, T. Kudo, and H. Narimatsu.	Macrophages of β 1,3 N-Acetylglucosaminyl transferase 2 deficient mice exhibit hyperresponsiveness to endotoxin.	20 th IUBMB International Congress of Biochemistry and Molecular Biology and 11 th FAOBMB Congress. Kyoto, Japan.	無	2006
18	Takashi Sato, Maiko Sato, Katsue Kiyohara, Maki Sogabe, Toshihide Shikanai, Norihiro Kikuchi, Hiromi Ito, Akihiko Kameyama, Masanori Gotoh and Hisashi Narimatsu	Molecular Cloning and Characterization of a Novel Human β 1,3-Glucosyltransferase, β 3Glc-T, Which Glucosylates O-linked Fucosylglycan on Thrombospondin Type 1 Domain at Endoplasmic Reticulum	第20回国際生化学・分子生物学会議	無	2006
19	Takashi. Ohkura, Kouichi. Tachibana and Hisashi. Narimatsu	Modification of O-glycan biosynthesis in human T cell line, Jurkat cell, transfected with glycosyltransferase genes.	第20回国際生化学・分子生物学会議	無	2006
20	Takashi Sato, Maiko Sato, Katsue Kiyohara, Maki Sogabe, Toshihide Shikanai, Norihiro Kikuchi, Akira Togayachi, Hiroyasu Ishida, Hiromi Ito, Akihiko Kameyama, Masanori Gotoh and Hisashi Narimatsu	Molecular cloning and characterization of a novel human β 1,3-glycosyltransferase, β 3Glc-T, Which is localized at the endoplasmic reticulum and glucosylates O-linked fucosylglycan on thrombospondin type 1 repeat domain	Glyco-T 2006	無	2006
21	Takashi. Ohkura, Kouichi. Tachibana and Hisashi. Narimatsu	Modification of O-glycan biosynthesis in human T cell line, Jurkat cell, transfected with glycosyltransferase genes.	5th International Symposium on Glycosyltransferases	無	2006
22	Togayachi, A., H. Ishida, Y. Kozono, S. Abe, N. Suzuki, N. Sato, T. Ohkura, T. Sato, K. Tachibana, and H. Narimatsu.	Analysis of mice lacking β 1,3 N-Acetylglucosaminyl transferase 2 which synthesizes polylactosamine chain.	5 th International Symposium on Glycosyltransferases. Tsukuba, Japan.	無	2006
23	成松久	網羅的糖鎖遺伝子の解析とそれを利用した糖鎖合成、糖鎖構造解析.	第7回腎とバイオリジー研究会・招待講演、東海大学校友会館	無	2006
24	成松久	バイオマーカーとしての糖鎖、その生合成機構と構造解析技術の開発	平成18年度筑波研究学園都市交流事業. つくば国際会議場	無	2006
25	榎谷内、小園、石田、阿部、鈴木、佐藤、大倉、佐藤、工藤、亀山、立花、成松	β 1, 3N-アセチルグルコサミン転移酵素2 遺伝子ノックアウトマウスの解析.	第26回日本糖質学会、仙台 8/23-25.	無	2006
26	Hisashi Narimatsu	In vivo function of polylactosamine chain.	<i>Function in Glycomics: Bioinformatics and Biomarkers in Disease.</i>	無	2006
27	Hisashi Narimatsu	Enzymatic synthesis and high throughput structural analysis of glycan using glycome library and spectrometry.	Glycosciences in cancer Workshop 2006. NIH, USA	無	2006
28	佐藤隆	TSRドメイン上のO-Fuc特異的グルコース転移酵素遺伝子のクローニングと機能解析.	病態糖鎖研究会	無	2006
29	Hisashi Narimatsu, Akihiko Kameyama, Jun Hirabayashi	Novel strategies for Glycomics Bionaker Researcher	HUPO 5th. Long Beach, USA	無	2006
30	Hisashi Narimatsu,	NEDO project Five Years: Glycome, Structural Glycomics, and medical Glycoproteomics projects.	HUPO 5th. Long Beach, USA	無	2006
31	Hisashi Narimatsu,	HUPO HGPI Human Disease Glycomics/Proteome initiative Workshop-Summary and Closing Remarks	HUPO 5th. Long Beach, USA	無	2006

32	Takashi Sato, Maiko Sato, Katsue Kiyohara, Maki Sogabe, Toshihide Shikanai, Norihiro Kikuchi, Hiromi Ito, Akihiko Kameyama, Masanori Gotoh and Hisashi Narimats	Molecular Cloning and Characterization of a Novel Human β 1,3-Glucosyltransferase, β 3Glc-T, Which Glucosylates O-linked Fucosylglycan on Thrombospondin Type 1 Domain at Endoplasmic Reticulum	Glycobiology Meeting 2006	無	2006
33	成松久	糖鎖機能活用技術開発	第24回バイオテクノロジーシンポジウム	無	2006
34	亀山昭彦 伊藤浩美	質量分析計による糖鎖バイオマーカーの探索	バイオテクノロジーシンポジウム (ポスター)	無	2006
35	成松久	グライコプロテオミクス研究開発に向けて-ヒト糖転移酵素の網羅的発見、酵素によるヒト型糖鎖の合成そして糖鎖構造解析技術の開発	第19回Okayama Nephro-Talk	無	2006
36	成松久	糖鎖疾患バイオマーカーの網羅的探索に向けて	第3回東京生体防御研究会	無	2007
37	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	無	2006
38	立花宏一、榎谷内 晶、権娟大、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、289~293	無	2006
39	久野しおり、久野敦、内山昇、平林淳	エバネッセント波励起法によるレクチンマイクロアレイシステム	Medical Science Digest	無	2006
40	Uchiyama, N., Kuno, A., Koseki-Kuno, S., Ebe, Y., Horio, K., Yamada, M., and Hirabayashi, J.	Development of a lectin microarray based on an evanescent-field fluorescence principle,	Methods in Enzymology, 415, 341-351	有	2006
41	Nakamura-Tsuruta, S., Uchiyama, N., and Hirabayashi, J.	High-throughput analysis of lectin-oligosaccharide interactions by automated frontal affinity chromatography,	Methods in Enzymology, 415, 311-325	有	2006
42	Togayachi A, Sato T, Narimatsu H	Comprehensive enzymatic characterization of glycosyltransferases with a beta3GT or beta4GT motif	Methods in Enzymology, 416, 91-102	有	2006
43	江部洋史、堀尾浩司、平林淳	レクチンマイクロアレイの開発『エバネッセント波励起型蛍光スキャナーによるハイスループット生体分子相互作用分析システム	バイオニクス、in press	無	2007
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 secretion of hepatic glycoproteins into bile ducts.	<i>J. Biol. Chem.</i> 281 (40), 29797-29806.	有	2006
45	Kaji, H. and Isobe, T.	"Large-scale Analysis of Glycoproteins by LC-MS Method	Trends in Glycoscience and Glycotechnology, 18(103), 313-322	有	2006
46	Shoda, J., Osuga, T.:	Molecular pathogenesis of hepatolithiasis – A type of low phospholipid-associated cholelithiasis.	Frontiers in Bioscience 11:669-675, 2006.	有	2006
47	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.	<i>J Proteome Res.</i> 2006 5(1), 88-97.	有	2006
48	Matsuno YK, Nakamura H, Kakehi K.	Comparative studies on the analysis of urinary trypsin inhibitor (ulinastatin) preparations.	<i>Electrophoresis.</i> 2006 27(12), 2486-2494.	有	2006
49	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.	<i>Anal Biochem.</i> 2007 362(2), 245-257.	有	2007
50	Shin Kamiyama, Norihiko Sasaki, Emi Goda, Kumiko Ui-Tei, Kaoru Saigo, Hisashi Narimatsu, Yoshihumi Jigami, Reiji Kannagi, Tatsuro Irimura, Shoko Nishihara	Molecular cloning and characterization of a novel 3'-phosphoadenosine 5'-phosphosulfate transporter, PAPST2	<i>J. Biol. Chem.</i> , 281 : 10945-10953	有	2006
51	K. Nakagawa, S. Kitazume, R. Oka, K. Maruyama, T. C. Saido, Y. Sato, T. Endo, Y. Hashimoto:	Sialylation enhances the secretion of neurotoxic amyloid-beta peptides.	<i>J. Neurochem.</i> , 96, 924-933, 2006	有	2006

52	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.	<i>Glycoconjugate J.</i> , 23, 437-441, 2006	有	2006
53	C. Hattori, M. Asai, H. Onishi, N. Sasagawa, Y. Hashimoto, T. Saido, K. Maruyama and S. Ishiura,	"BACE1 interacts with lipid raft proteins,"	<i>J. Neurosci. Res.</i> , 84, 912-917, 2006	有	2006
54	M. Asai, C. Hattori, N. Sasagawa, T. Kobayashi, K. Maruyama, Y. Kiso, S. Ishiura, Y. Hashimoto, T.C. Saido:	A novel beta-secretase inhibitor KMI-429 reduces amyloid beta-peptide (A β) production in amyloid precursor protein (APP) transgenic and wild-type mice.	<i>J. Neurochem.</i> , 96, 533-540, 2006	有	2006
55	S. Kitazume, S. Takashima, and Y. Hashimoto:	Processing of sialyltransferases by Alzheimer's beta-secretase, BACE1.	<i>Glycoscience Lab Manual</i> , in press	有	2007
56	N. Nagai H. Habuchi, S. Kitazume, H. Toyoda, Y. Hashimoto, and K.	Processing of sialyltransferases by beta-secretase activity.	<i>J. Biol. Chem.</i> , in press	有	2007
57	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	無	2006
58	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
59	T. Minamisawa, K. Suzuki, H. Maeda, S. Shimokata, N. Sugiura, K. Kimata.	Characterization of isomeric unsulfated glycosaminoglycan oligosaccharides by mass spectrometry/mass spectrometry.	<i>J. Mass Spectrom. Soc. Jpn.</i> 2007; 55: 1-6.	有	2007
60	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.	<i>J Biol Chem</i> 2006;282:4102-4161.	有	2006
61	K. Matumoto, N. Kamiya, K. Suwan, F. Atumi, K. Shimizu, T. Shinomura, Y. Yamada, K. Kimata, H. Watanabe.	Versican/PG-M aggregates in cartilage: identification and characterization.	<i>J Biol Chem</i> 2006;281: 18257-18263.	有	2006
62	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.	<i>J Biol Chem</i> 2006;281: 2390-400.	有	2006
63	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.	<i>J Cell Biology</i> 2006;174: 773-778.	有	2006
64	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.	<i>THE LUNG perspectives</i> 2007; 15:75-81.	有	2007
65	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. <i>J Aichi Med Univ Assoc</i>	愛知医科大学医学雑誌 2006;34:in press.	無	2006
66	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.	<i>Pancreas</i> , 33(2):142-147, 2006	有	2006
67	Ota H, Nagano H, Doki Y, Sekimoto M, Kondo M, Wada H, Nakamura M, Noda T, Dandinsuren 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.	<i>Oncol Rep</i> 16(2): 249-255, 2006	有	2006
68	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.	<i>Clin Cancer Res</i> , 12: 6043-6048, 2006	有	2006
69	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.	<i>Clin Cancer Res</i> , 12: 6043-6048, 2006.	有	2006
70	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.	<i>Ann Surg Oncol</i> . 14 (2) :862-868, 2007.	有	2007

71	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
72	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.	膵癌化学療法発表等学療法における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.	無	2007
73	Eiji Miyoshi,	Molecular mechanisms of fucosylated alpha-fetoprotein (AFP-L3) in hepatocellular carcinoma: A possible implication for secretion system of fucosylated glycoproteins in the liver	第56回日本電気泳動学会(JES)国際シンポジウム 東京	無	2006
74	Eiji Miyoshi	Fucosylated haptoglobin is a novel marker for pancreatic cancer: A detailed analysis of the oligosaccharide structure and a possible mechanism for fucosylation.	Frontiers in Glycomics; Bioinformatics and Biomarkers in Disease, in NIH workshop, Bethesda September 11-13, 2006	無	2006
75	Eiji Miyoshi	Molecular mechanisms for production of fucosylated AFP in HCC.	HBE Princeton Workshop: "Readiness of New HCC Biomarkers" in Princeton, NJ October 25-26, 2006	無	2006
76	中の三弥子、奥山紀子、井出義人、中川勉、森脇健太、村田幸平、谷口直之、三善英知	新しい膵癌の腫瘍マーカー：質量分析によるハプトグロビンの糖鎖構造の解析	第4回JHUPO&第2回JSCP合同学会 東京	無	2006
77	森脇健太、野田勝久、魚住尚史、中川孝俊、近藤昭宏、谷口直之、三善英知	肝臓におけるGDP-fucose transporter によるフコシル化制御について	第26回日本糖質学会 平成18年8月23～25日	無	2006
78	中川勉、魚住尚史、中の三弥子、水野洋子、谷口直之、三善英知	AFP-L3分画の産生機序としてのフコシル化選別輸送の可能性	第65回日本癌学会総会 平成18年9月28～30日	無	2006
79	Tatsuro Irimura:	Use of mutated plant lectin arrays to characterize serum glycoprotein glycoforms	Frontiers in glycomics: Bioinformatics and biomarkers I disease, Bethesda, USA September 11-13, 2006,	無	2006
80	前沼圭佐他	Maackia amurensis hemagglutininを鋳型とした改変レクチンの作製と細胞分類への応用	第26回日本分子腫瘍マーカー研究会、横浜	無	2006
81	Katrin Ishii-Schrade 他	Muc21-a novel mucin expressed in the thymic medulla in an Aire-independent manner	日本免疫学会総会第36回総会、大阪 2006年12月11日-13日	無	2006
82	Yuri Yi, 他	Isolation and characterization of Muc21/epiglycanin gene in mice	日本薬学会第127年会、富山	無	2007
83	江守志帆他	マウス胸腺上皮細胞に発現するUEA-1結合分子の同定	日本薬学会第127年会、富山	無	2007
84	梶裕之、佐々木明子、山内芳雄、新川高志、磯辺俊明	N型糖タンパク質の大規模同定と変動解析法の開発	第6回日本蛋白質科学会年会、(京都)	無	2006
85	梶裕之、磯辺俊明	糖タンパク質の大規模解析	第21回日本薬物動態学会年会 (東京)	無	2006
86	尾野雅哉	RECOGNITION OF GLYCOSYLATION BY A NEW PROTEOME PLATFORM	Glycobiology and Sphingobiology 2007 - Hakomori Commemorative Forum-	無	2007

87	Takahashi K, Hiki Y, Shimozato K, Odani H, Iwase H, Usuda N, Sugiyama S.	Identification of IgA1 Hinge glycopeptides Using SELDI-TOF-MS Lectin Assay. .	2006 Annual Meeting of Am. Soc. Nephrol. (San Diego)	無	2006
88	高橋和男、比企能之、小谷博子、下郷紗智子、松本育美 岩瀬仁勇、臼田信光、杉山敏	SELDI-TOFMSを用いたIgA1ヒンジ部糖鎖の細胞外マトリックス接合性の検討	第30回IgA腎症研究会、東京	無	2007
89	小谷博子、比企能之、岩瀬仁勇、高橋和男、下郷紗智子、松本育美、杉山敏	IgAヒンジ部糖ペプチドと細胞外基質中の接着活性を持つ合成ペプチドとの非共有結合複合体の形成について（主として質量分析法を用いた検討）	第30回IgA腎症研究会、東京	無	2007
90	正田純一、川本 徹、木口 薫	『胆道癌の早期診断と治療法の選択』ErbB2遺伝子操作マウス胆嚢癌における腫瘍生物因子の探索と分子標的治療への応用	第92回日本消化器病学会総会（小	無	2006
91	川本 徹、正田純一、田淵崇文.	胆道癌におけるHER-2/neu遺伝子およびその蛋白発現に関する解析	第42回日本胆道学会学術集会（仙台）	無	2006
92	Miyahara N, Ishida H, Shoda J, Irimura T, Kawamoto T, DiGiovanni J, Kiguchi K.	Interaction of Muc4 and ErbB2 in a Transgenic Mouse Model of Gallbladder Carcinoma	17th APASL Conference, Kyoto, Japan.	無	2007
93	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
94	Yu-ki Matsuno, Keita Yamada, Ayumi Tanabe, Satomi Hyodo, Mitsuhiro Kinoshita, Kazuaki Kakehi	High-speed releasing of O-linked glycans using a newly developed apparatus, AutoGlycoCutter.	20th IUBMB Kyoto	無	2006
95	松野裕樹、田辺亜弓、木下充弘、掛樋一晃	“AutoGlycoCutter”を利用するプロテオグリカン糖鎖の高速解析	第26回日本糖質学会年会 仙台	無	2006
96	山田佳太、兵頭里美、木下充弘、掛樋一晃、米沢 傑、中田 博	癌細胞のムチン型糖鎖の解析	第127年会日本薬学会、富山（ポスター）	無	2007
97	兵頭里美、山田佳太、木下充弘、掛樋一晃	O結合型糖鎖のハイスループット解析を可能にする基盤技術の開発	第127年会日本薬学会、富山（ポスター）	無	2007
98	橋本有樹、石塚 文、木下充弘、掛樋一晃、片岡和夫	ヒト脳組織中糖鎖の網羅解析	第127年会日本薬学会	無	2007
99	田中寿和、木下充弘、掛樋一晃	ヒト培養癌細胞のグライコプロテオーム解析	第127年会日本薬学会	無	2007
100	山田佳太、木下充弘、掛樋一晃、米沢 傑	MUC2上皮性癌発現細胞中のムチン型糖鎖の比較構造解析	第127年会日本薬学会	無	2007
101	S. Kamiyama, N. Sasaki, E. Goda, K. Ui-Tei, K. Saigo, H. Narimatsu, Y. Jigami, R. Kannagi, T. Irimura, R. Ueda, S. Nishihara	Identification and characterization of 3'-phosphoadenosine 5'-phosphosulfate transporter genes	International Symposium on Extracellular Glycomatrix in Health and Disease（ポスター）兵庫 2006年6月19日	無	2006
102	S. Kamiyama, N. Sasaki, E. Goda, K. Ui-Tei, K. Saigo, H. Narimatsu, Y. Jigami, R. Kannagi, T. Irimura, S. Nishihara	Molecular cloning and characterization of a novel 3'-phosphoadenosine 5'-phosphosulfate (PAPS) transporter	20th IUBMB International Congress of Biochemistry and Molecular Biology and 11th FAOBMB Congress (IUBMB 2006) 京都（ポスター）	無	2006
103	S. Kamiyama, N. Sasaki, E. Goda, K. Ui-Tei, K. Saigo, H. Narimatsu, Y. Jigami, R. Kannagi, T. Irimura, S. Nishihara	Molecular cloning and characterization of a novel 3'-phosphoadenosine 5'-phosphosulfate transporter, PAPST2	Annual Conference of the Society for Glycobiology, 2006米 国ロサンゼルス（ポスター）	無	2006
104	神山 伸、佐々木 紀彦、合田 絵美、程久美子、西郷 薫、成松 久、地神 芳文、神奈木 玲児、入村 達郎、西原祥子	大腸に発現する新規PAPS輸送体遺伝子、PAPST2の同定と機能解析（Identification and characterization of a novel PAPS transporter gene PAPST2）	第26回日本糖質学会年会、仙台	無	2006

105	Shou Takashima, Shinobu Kitazume, Motoaki Mitsuki, Yuriko Tachida, Ritsuko Oka, Kazuko Ogawa and Yasuhiro Hashimoto:	Characterization of mouse BACE1 and 2 genes. 20 th IUBMB	International Congress of Biochemistry and Molecular Biology and 11 th FAOBMB Congress, Kyoto, Japan	無	2006
106	R. Oka, S. Kitazume, K. Ogawa, Y. Hagiwara, N. Kinoshita, H. Takikawa and Yasuhiro Hashimoto:	Quantification of plasma ST6Gal I in rat hepatitis model.	20 th IUBMB International Congress of Biochemistry and Molecular Biology and 11 th FAOBMB	無	2006
107	Shinobu Kitazume, Naomasa Yamamoto, Ritsuko Oka, Yuriko Tachida, Kazuko Ogawa, Jamey Marth and Yasuhiro Hashimoto:	ST6Gal I regulates the cellular level of PECAM.	20 th IUBMB International Congress of Biochemistry and Molecular Biology and 11 th FAOBMB Congress, Kyoto,	無	2006
108	Shinobu Kitazume: Ritsuko Oka, Kazuko Ogawa, Yosiaki Hagiwara, Noriaki Kinoshita, Hajime Takikawa and Yasuhiro Hashimoto:	Plasma sialyltransferase: its formation mechanism and application to hepatitis diagnosis.	5 th International Symposium on Glycosyltransferases, Tsukuba, Japan	無	2006
109	Kazuhiro Nakagawa, Shinobu Kitazume, Kei Maruyama, Takaomi C. Saïdo and Yasuhiro Hashimoto:	Sialylation enhances the secretion of neurotoxic amyloid-beta peptide:	Regulatory role of BACE1 for APP sialylation. ICAD, Madrid, Spain,	無	2006
110	Shinobu Kitazume, Shou Takashima, Satoshi Futakawa, Yuriko Tachida, Kazuko Ogawa and Yasuhiro Hashimoto:	Plasma ST6Gal I as a marker of hepatic disease. Frontiers in Glycomics:	Bioinformatics and Biomarkers in Disease (National Institutes of Health). Bethesda, MD, U.S.A)	無	2006
111	Shinobu Kitazume:	Plasma sialyltransferase: Its formation mechanism and application for hepatitis diagnosis.	RIKEN Frontier Symposium, Saitama, Japan	無	2006
112	中川和博、北爪しのぶ、岡律子、西道隆臣、佐藤雄治、遠藤玉夫、橋本康弘:	アミロイド前駆体タンパク質のシアル酸化による神経毒性ペプチドAβの産生促進	第26回日本糖質学会年会、仙台、	無	2006
113	橋本康弘	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とその病理学的意義	第4回糖鎖科学コンソーシアムシンポジウム、東京	無	2006
114	高島晶、北爪しのぶ、橋本康弘:	BACEによるシアル酸転移酵素のプロセッシング.	難治疾患研究所免疫学教室セミナー	無	2006
115	橋本康弘	糖鎖と疾患.	福島県立医科大学・病態生化学特別講義	無	2007
116	高島晶、北爪しのぶ、橋本康弘:	BACE-KOマウスの作製.	福島県立医科大学・生体情報伝達研究所	無	2007
117	北爪しのぶ、橋本康弘:	BACE-KOシアル酸転移酵素のプロセッシング.	福島県立医科大学・生体情報伝達研究所	無	2007
118	橋本康弘:	アルツハイマー病と糖鎖.	福島県立医科大学・	無	2007
119	後藤嘉子、鈴木喜義、宮浦修一、金永植、木全弘治、京ヶ島守、神奈木玲児.	がん細胞表層における新規ヘパラン硫酸(アカラン硫酸様)糖鎖の出現.	第65回日本癌学会学術総会. 横浜,	無	2006
120	小山洋、磯貝善蔵、藤森実、天野純、神奈木玲児、木全弘治、谷口俊一郎、板野直樹.	乳癌発症モデルマウスを用いたヒアルロン酸細胞外マトリックスによる腫瘍内血管新生促進作用の解明.	第65回日本癌学会学術総会. 横浜,	無	2006
121	南澤俊和、鈴木喜義、前田浩、下方郷嗣、芦刈-羽田智子、杉浦信夫、木全弘治、平林淳.	グリコサミノグリカン・オリゴ糖鎖のMSフラグメンテーション挙動.	第26回日本糖質学会年会. 仙台.,	無	2006
122	小山洋、神奈木玲児、木全弘治、谷口俊一郎、板野直樹.	ヒアルロン酸糖鎖合成異常が引き起こすがん発症の分子機構.	第26回日本糖質学会年会. 仙台,	無	2006
123	芦刈-羽田智子、羽瀧弘子、菅谷典子、木全弘治	2-O-硫酸化ヘパラン硫酸8糖によるFGF2活性の特異的阻害.	第26回日本糖質学会年会. 仙台,	無	2006
124	K. Sakai, K. Kimata, T. Sato, M. Gotoh, H. Narimatsu, K. Shinomiya, H. Watanabe.	Chondroitin sulfate N-acetylglucosaminyltransferase-1 plays a critical role in chondroitin sulfate synthesis in cartilage.	5th International Symposium on Glycosyltransferases. Tsukuba,	無	2006

125	A.Murakawa, N. Itano, K. Kimata, R.Kannagi, T.Mori, Y.Okahata.	Effect of phospholipid for stabilization of haluronan synthase 2 expressed by baculovirus-infected insect cells.	20 th IUBMB International Congress of Biochemistry and Molecular Biology and 11th FAOBMB Congress in conjunction with 79th Annual Meeting of the Japanese Biochemical Society and 29th Annual Meeting of the Molecular Biology Society of Japan "Life: Molecular Integration & Biological Diversity" 京都	無	2006
126	H.Koyama, Z.Isogai, M.Yoneda, M.Fujimori, J.Amano, R.Kannagi, K.Kimata,	Hyaluronan accelerates tumor angiogenesis through stromal cell recruitment.	20 th IUBMB International Congress of Biochemistry and Molecular Biology and 11th FAOBMB Congress, 京都	無	2006
127	T. Kobayashi, H. Habuchi, K. Tamura, H. Ide, K. Kimata.	Chick limb buds development requires appropriate 0-sulfation patterns of heparan sulfate.	20 th IUBMB International Congress of Biochemistry and Molecular Biology and 11th FAOBMB Congress 京都	無	2006
128	S.Hatano, K.Kimata, N.Hiraiwa, M.Kusakabe, E.Adachi, Z.Isogai, T.Shinomura, H.Watanabe.	VERSICAN/PG-M is essential for mic cardiovascular and dermal development.	20 th IUBMB International Congress of Biochemistry and Molecular Biology and 11th FAOBMB Congress 京都	無	2006
129	A. Murakawa, N. Itano, K. Kimata, R.Kannagi, T.Mori, Y.Okahata.	Preparation of hyaluronan synthase 2 by baculovirus-infected insect cells expression system.	Satellite Symposium of IUBMB 2006 Extracellular Glycomatrix in Health and Disease. The Hyogo Prefectural Awaji Yumebutai International Conference Center,	無	2006
130	K.Kamimura, T.Koyama, H.Habuchi, R.Ueda, M.Masu, K.Kimata, H.Nakato.	Specific and flexible roles of heparan sulfate modifications in drosophila FGF signaling.	Satellite Symposium of IUBMB 2006 Extracellular Glycomatrix in Health and Disease. 兵庫	無	2006
131	T. Kobayashi, H. Habuchi, K. Tamura, H. Ide, K. Kimata.	Essential role of heparan sulfate 0-sulfotransferases in chick limb bud patterning and development.	Satellite Symposium of IUBMB 2006 Extracellular Glycomatrix in Health and Disease. 兵庫	無	2006
132	N. Sugaya, H.Habuchi, S.Ashikari-hada, N.Nagai, K. Kimata.	Different regulation of FGFs signaling in fibroblast producing little-6-0-sulfated heparan sulfate(HS).	Satellite Symposium of IUBMB 2006 Extracellular Glycomatrix in Health and Disease. 兵庫	無	2006
133	N.Masukane, Y.Yamaguchi, H.Yagi, N.Sugiura, K.Kimata, K.Kato.	NMR and HPLC analyses of substrate recognition by K4 chondroitin polymerase.	Satellite Symposium of IUBMB 2006 Extracellular Glycomatrix in Health and Disease. 兵庫	無	2006

134	N.Nagai, S.Kitazume, H.Toyoda, Y.hashimoto, H.Habuchi, K.Kimata.	Regulation of 6-Osulfation of heparan sulfate by β_2 -secretase activity and HS6ST3.	Satellite Symposium of IUBMB 2006 Extracellular Glycomatrix in Health and Disease. 兵庫	無	2006
135	S. Ohtake, K. Kimata, O. Habuchi.	Sulfation of a highly sulfated nonreducing terminal sequence in chondroitin sulfate.	Satellite Symposium of IUBMB 2006 Extracellular Glycomatrix in Health and Disease. 兵庫	無	2006
136	柿崎育子, 板野直樹, 木全弘治, 花田勝美, 今淳, 山口真範, 高橋照, 高垣啓一.	Up-regulation of hyaluronan synthase genes in cultured human epidermal keratinocytes by UVB irradiation.	第38回日本結合組織学会学術大会. 前橋.	無	2006
137	板野直樹, 小山洋, 磯貝善蔵, 米田雅彦, 藤森実, 神奈木玲児, 木全弘治, 谷口俊一郎	Overexpression of hyaluronan synthase-2 enhances angiogenesis and stroma reaction in neu-induced mammary tumors.	第38回日本結合組織学会学術大会. 前橋.	無	2006
138	中森正二、中平 伸、柏崎正樹、武田 裕、池永雅一、宮崎道彦、平尾基宏、藤谷和正、三嶋秀行、辻仲利政、門田守人.	ヒト膀胱癌細胞株におけるGemcitabine代謝関連分子発現性と薬剤感受性の検討	第37回日本膀胱学会大会	無	2006
139	中森正二、柏崎正樹、安井昌義、池永雅一、宮崎道彦、平尾基宏、藤谷和正、三嶋秀行、辻仲利政	膀胱癌における糖転移酵素GalNacT3の発現の意義	第65回日本癌学会学術総会	無	2006
140	中森正二、中平 伸、柏崎正樹、安井昌義、池永雅一、宮崎道彦、平尾基宏、藤谷和正、三嶋秀行、辻仲利政、門田守人	膀胱癌におけるGemcitabineの治療効果予測の試み.	第44回日本癌治療学会総会	無	2006
141	正田純一	コランギオサイトの粘液, 糖鎖プロフィール, コランギオサイトの細胞生物学	肝胆膵 53: 1073-1083	無	2006
142	坂井顕一郎, 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-	無	2007
143	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.	有	2006
144	H. Habuchi, O.Habuchi, K.Uchimura, K.Kimata, T.Muramatsu.	Determination of substrate specificity of sulfotransferases and glycosyltransferases(proteoglycans).	Methods in enzymology. Glycomics. Academic Press, 2006:225-242. vol 416)	有	2006

20	兵頭里美、山田佳太、木下充弘、掛樋一晃	糖鎖自動切断装置 (AGC) とMSスポットー連結によるO型糖鎖の迅速分析	第27回日本糖質学会年会	無	2007
21	山田、渡辺、兵頭、木下、中田米沢、掛樋	ヒト培養癌細胞中のO結合型糖鎖解析	ファーマ・バイオフィォーラム2007	無	2007
22	兵頭里美、山田佳太、木下充弘、掛樋一晃	ムチン型糖鎖のハイスループット解析技術の開発	BMB2007	無	2007
23	山田、兵頭、木下、中田、米沢、掛樋	ヒト培養癌細胞中のムチン型糖鎖の比較解析	BMB2007	無	2007
24	掛樋一晃	糖鎖生物学に果たす質量分析法の貢献	第30回日本質量分析学会TMS研究部会講演会	無	2007
25	Ichiro Sugimoto, Satoshi Futakawa, Ritsuko Oka, Kazuko Ogawa, Jamey D. Marth, Eiji Miyoshi, Naoyuki Taniguchi, and Yasuhiro Hashimoto	Beta-Galactoside alpha 2,6-sialyltransferase 1 Cleavage by BACE1 Enhances the sialylation of soluble glycoproteins -a Novel Regulatory mechanism for alpha 2,6-sialylation	<i>J. Biol. Chem</i> , in press	有	2008
26	Shinobu Kitazume, Shou Takashima and Yasuhiro Hashimoto	Processing of glycosyltransferases as Alzheimer Beta secretase(BACE1)'	<i>Glycoscience Lab Manual</i> in press	有	2008
27	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	<i>J. Virology</i> , in press	有	2008
28	Yuriko Tachida, Kazuhiko Nakagawa, Takashi Saito, Takaomi C. Saido, Gaku Sakaguchi, Akira Kato, Shinobu Kitazume, and Yasuhiro Hashimoto	Interleukin-1beta upregulates TACE to enhance alpha-cleavage of APP in neurons: Resulting decrease of Abeta producton.	<i>J. Neurochem</i> , 104(5): 1387-1393	有	2008
29	Naoko Nagai, Hiroko Habuchi, Shinobu Kitazume, Hidenao Toyoda, Yasuhiro Hashimoto and Koji Kimata	Regulation of heparan sulfate 6-O- sulfation by beta-secretase activity	<i>J. Biol. Chem</i> , 282: 14942 - 14951	有	2007
30	Y. Naito, H. Takematsu, S.Koyama, S. Miyake, H. Yamamoto, R. Fujinawa, M. Sugai, Y. Okuno, G. Tsujimoto, T. Yamaji, Y. Hashimoto, S. Itoharu, T. Kawasaki, A. Suzuki, Y. Kozutsumi	Germinal Center Marker GL7 Probes Activation-Dependent Repression of N-Glycolylneuraminic Acid, a Sialic Acid Species Involved in the Negative Modulation of B-Cell Activation	<i>Molecular and Cellular Biology</i> , 27(8), 3008-3022	有	2007
31	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
32	北爪しのぶ, 杉本一路, 岡律子, 二川了次, 小川加寿子, 三善英知, 谷口直之, 橋本康弘	BACE1によるST6Gal 1切断が細胞内のシアリル化に及ぼす影響	第27回日本糖質学会年会, 福岡	無	2007
33	二川了次, 北爪しのぶ, 岡律子, 小川加寿子, 萩原良明, 木下憲明, 橋本康弘	ヒト・マウス・ラットにおける血漿中のST6Gal 1の定量: サンドイッチELISAの開発	第80回日本生化学会大会, 横浜	無	2007
34	杉本一路, 二川了次, 岡律子, 小川加寿子, Marth D.Jamey, 三善英知, 谷口直之, 橋本康弘, 北爪しのぶ	BACE1によるST6Gal 1切断が細胞内のシアリル化に及ぼす影響	第80回日本生化学会大会, 横浜	無	2007
35	森努, 星京香, 遠山ゆり子, 奈良清光, 橋本康弘	ユビキチンリガーゼNIRFによる細胞周期制御機構	第80回日本生化学会大会, 横浜	無	2007
36	二川了次, 北爪しのぶ, 岡律子, 小川加寿子, 萩原良明, 木下憲明, 橋本康弘	ヒト・マウス・ラットにおける血漿中のST6Gal 1の定量: サンドイッチELISAの開発	第1回東北糖鎖研究会, 仙台	無	2007
37	橋本康弘, 北爪しのぶ	アルツハイマー病βセクレターゼ(BACE1)による糖鎖発現の調節: 可溶性α2,6シアル酸転移酵素による糖鎖の生合成	第1回東北糖鎖研究会, 仙台	無	2007
38	橋本康弘	疾患との戦い: インフルエンザ感染を例にして	福島成蹊高校(講演), 福島	無	2008
39	板倉陽子, 久野敦, 豊田雅士, 高橋順子, 梅澤明弘, 平林淳	レクチンマイクロアレイを用いたマウス由来幹細胞の分化判別技術開発	BMB2007	無	2007
40	梅澤明弘	医療における糖鎖の有用性と産業応用	第1回糖鎖産業技術フォーラム	無	2008
41	Miyamoto, K., Takada, K., Furukawa, K., Furukawa, K., Kusunoki, S	Roles of complex gangliosides in the development of experimental autoimmune encephalomyelitis	<i>Glycobiology</i> in press	有	2008

20	兵頭里美、山田佳太、木下充弘、掛樋一晃	糖鎖自動切断装置 (AGC) とMSスポットー連結によるO型糖鎖の迅速分析	第27回日本糖質学会年会	無	2007
21	山田、渡辺、兵頭、木下、中田米沢、掛樋	ヒト培養癌細胞中のO結合型糖鎖解析	ファーマ・バイオフォーラム2007	無	2007
22	兵頭里美、山田佳太、木下充弘、掛樋一晃	ムチン型糖鎖のハイスループット解析技術の開発	BMB2007	無	2007
23	山田、兵頭、木下、中田、米沢、掛樋	ヒト培養癌細胞中のムチン型糖鎖の比較解析	BMB2007	無	2007
24	掛樋一晃	糖鎖生物学に果たす質量分析法の貢献	第30回日本質量分析学会TMS研究部会講演会	無	2007
25	Ichiro Sugimoto, Satoshi Futakawa, Ritsuko Oka, Kazuko Ogawa, Jamey D. Marth, Eiji Miyoshi, Naoyuki Taniguchi, and 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	<i>J. Biol. Chem</i> , in press	有	2008
26	Shinobu Kitazume, Shou Takashima and Yasuhiro Hashimoto	Processing of glycosyltransferases as Alzheimer Beta secretase(BACE1)"	<i>Glycoscience Lab Manual</i> in press	有	2008
27	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	<i>J. Virology</i> , in press	有	2008
28	Yuriko Tachida, Kazuhiko Nakagawa, Takashi Saito, Takaomi C. Saido, Gaku Sakaguchi, Akira Kato, Shinobu Kitazume, and Yasuhiro Hashimoto	Interleukin-1beta upregulates TACE to enhance alpha-cleavage of APP in neurons: Resulting decrease of Abeta producton.	<i>J. Neurochem</i> , 104(5): 1387-1393	有	2008
29	Naoko Nagai, Hiroko Habuchi, Shinobu Kitazume, Hidenao Toyoda, Yasuhiro Hashimoto and Koji Kimata	Regulation of heparan sulfate 6-O- sulfation by beta-secretase activity	<i>J. Biol. Chem</i> , 282: 14942 - 14951	有	2007
30	Y. Naito, H. Takematsu, S.Koyama, S. Miyake, H. Yamamoto, R. Fujinawa, M. Sugai, Y. Okuno, G. Tsujimoto, T. Yamaji, Y. Hashimoto, S. Itoharu, T. Kawasaki, A. Suzuki, Y. Kozutsumi	Germinal Center Marker GL7 Probes Activation-Dependent Repression of N-Glycolylneuraminic Acid, a Sialic Acid Species Involved in the Negative Modulation of B-Cell Activation	<i>Molecular and Cellular Biology</i> , 27(8), 3008-3022	有	2007
31	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
32	北爪しのぶ, 杉本一路, 岡律子, 二川了次, 小川加寿子, 三善英知, 谷口直之, 橋本康弘	BACE1によるST6Gal I切断が細胞内のシアリル化に及ぼす影響	第27回日本糖質学会年会、福岡	無	2007
33	二川了次, 北爪しのぶ, 岡律子, 小川加寿子, 萩原良明, 木下憲明, 橋本康弘	ヒト・マウス・ラットにおける血漿中のST6Gal Iの定量: サンドイッチELISAの開発	第80回日本生化学会大会、横浜	無	2007
34	杉本一路, 二川了次, 岡律子, 小川加寿子, Marth D.Jamey, 三善英知, 谷口直之, 橋本康弘, 北爪しのぶ	BACE1によるST6Gal I切断が細胞内のシアリル化に及ぼす影響	第80回日本生化学会大会、横浜	無	2007
35	森努、星京香、遠山ゆり子、奈良清光、橋本康弘	コピキチンリガーゼNIRFによる細胞周期制御機構	第80回日本生化学会大会、横浜	無	2007
36	二川了次, 北爪しのぶ, 岡律子, 小川加寿子, 萩原良明, 木下憲明, 橋本康弘	ヒト・マウス・ラットにおける血漿中のST6Gal Iの定量: サンドイッチELISAの開発	第1回東北糖鎖研究会、仙台	無	2007
37	橋本康弘, 北爪しのぶ	アルツハイマー病βセクレターゼ(BACE1)による糖鎖発現の調節: 可溶性α2,6シアリル酸転移酵素による糖鎖の生合成	第1回東北糖鎖研究会、仙台	無	2007
38	橋本康弘	疾患との戦い: インフルエンザ感染を例にして	福島成蹊高校(講演)、福島	無	2008
39	板倉陽子、久野敦、豊田雅士、高橋順子、梅澤明弘、平林淳	レクチンマイクロアレイを用いたマウス由来幹細胞の分化判別技術開発	BMB2007	無	2007
40	梅澤明弘	医療における糖鎖の有用性と産業応用	第1回糖鎖産業技術フォーラム	無	2008
41	Miyamoto, K., Takada, K., Furukawa, K., Furukawa, K., Kusunoki, S	Roles of complex gangliosides in the development of experimental autoimmune encephalomyelitis	<i>Glycobiology</i> in press	有	2008

42	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	<i>J. Neurochem.</i> in press	有	2008
43	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	<i>Biochim. Biophys. Acta</i> , 1780(3), 513-519	有	2008
44	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	<i>Glia</i> 55, 746-757	有	2007

平成20年度

番号	発表者	タイトル	発表誌名等	査読	発表年
1	松田、久野、石田、川本、正田、平林	Development of an all-in-one technology for glycan profiling targeting formalin-embedded tissue sections.	Biochem Biophys Res Commun. 370, 259-63 (2008)	有	2008
2	内山、久野、舘野、久保、水野、野口、平林	Optimization of evanescent-field fluorescence-assisted lectin microarray for high-sensitivity detection of monovalent oligosaccharides and glycoproteins.	Proteomics. 8, 3042-50 ((2008))	有	2008
3	舘野、森、内山、矢部、岩城、鹿内、安形、成松、平林	Glycoconjugate microarray based on an evanescent-field fluorescence-assisted detection principle for investigation of glycan-binding proteins.	Glycobiology.18, 789-98 (2008)	有	2008
4	久野、加藤、松田、金子、伊藤、天野、千葉、成松、平林	Focused differential glycan analysis with the platform antibody-assisted lectin profiling (ALP) for glycan-related biomarker	Mol Cell Proteomics. 8, 99-108 (2009)	有	2009
5	伊藤、久野、澤木、曾我部、尾崎、田中、溝上、正田、安形、佐藤、平林、池原、成松	Strategy for Glycoproteomics:Identification of Glyco-Alteration using multiple glycan profiling tools (dagger).	J Proteome Res. (2009)	有	2009
6	亀山	糖鎖MSnスペクトルデータベースの現状と展望	第56回質量分析総合討論会	無	2008
7	成松	癌糖鎖マーカーの網羅的探索	第8回日本蛋白質科学会年会	無	2008
8	成松	日本糖鎖科学統合DBの取り組みについて	ゲノムテクノロジー第164委員会第27回研究会	無	2008
9	成松	臨床上有用な糖鎖バイオマーカー開発に向けて	日本ヒトプロテオーム機構第6回大会	無	2008
10	梶、磯部、成松	腫瘍バイオマーカー探索のためのグライコプロテオーム解析法	第6回日本ヒトプロテオーム機構年会	無	2008
11	池原	糖鎖構造の同定技術の発展と糖鎖バイオマーカーの探索	第28回日本糖質学会年会シンポジウム	無	2008
12	久野	レクチンアレイによる比較糖鎖プロファイリングとその応用展開	第60回日本生物工学会大会	無	2008
13	成松	ゲノム・プロテオーム時代の次に来るもの	2008分析展JAIMAフォーラム	無	2008
14	平林	糖鎖プロファイラー「レクチンチップ」の開発と産業応用	2008分析展JAIMAフォーラム	無	2008
15	成松	Discovery of Glyco-biomakers using Glycomics Technologies.	The International Investigative Dermatology	無	2008
16	成松	Functional glycosylation of podopannin;structure,function and synthesis.	GlycoT2008	無	2008
17	成松	Development of advanced technology and its application to discovery of cancer glyco-biomarker.	第2回中国糖鎖生物学会	無	2008
18	伊藤、成松	Glycan structural analysis of glycoproteins using O-linked glycan libraries	HGPI	無	2008
19	成松	Discovery of glyco-biomakers and their biological function using novel glycomics technologies	17 th Meeting of Methods in Protein Structure Analysis	無	2008
20	久野、松田、石田、川本、正田、成松、平林	Glycan profiling targeting formalin-embedded one-dot tissue sections by means of lectin microarray.	GlycoT2008	無	2008
21	榎谷内、小園、石田、安部、鈴木、角田、萩原、久野、大倉、佐藤、佐藤、平林、池原、立花、成松	POLYLACTOSAMINE ON GLYCOPROTEINS INFLUENCES BASAL LEVELS OF IMMUNOCYTES	GlycoT2008	無	2008
22	谷、成松、亀山	Derivatization of N-linked Glycans for Sensitive Detection by MALDI-TOF MS toward Glyco-Biomarker Discovery	ASMS	無	2008

23	亀山、谷、成松	A Study for Quantitative Analysis of Glycans by MALDI-TOF MS without Using Stable	ASMS	無	2008
24	豊田、伊藤、松野、成松、亀山	Quantitative Derivatization of α 2,3- and α 2,6-Sialoglycans for the Detection Glyco-biomarkers by MALDI-TOF MS	ASMS	無	2008
25	松野、橘、成松、亀山	A facile strategy for characterization of mucins using a novel membrane electrophoresis and MALDI-TOF MS	ASMS	無	2008
26	天野、千葉、笠原、加藤、金子、久野、伊藤、小林、平林、地神、成松	糖鎖改変酵母でのムチン型糖タンパク質の生産と解析	日本糖質学会	無	2008
27	岩城、南澤、舘野、小南、鈴木、西、中村、平林	脱硫酸化ガラクトサミノグリカンはガレクチンリガンドとして機能する	日本糖質学会	無	2008
28	松野、小笠原、成松、亀山	分子マトリックスを担体とする新規電気泳動法の開発—ムチングライコミクスへの応用	日本糖質学会	無	2008
29	尾崎、池原	胃がん腹腔洗浄液におけるシアリルTn抗原キャリアタンパク質の同定	日本糖質学会	無	2008
30	梶、大倉、曾我部、久野、平林、成松	糖タンパク質バイオマーカー探索のためのグライコプロテオミクス	日本糖質学会	無	2008
31	舘野、森、内山、矢部、岩城、平林	糖鎖複合体アレイシステムを用いた新規レクチン探索ストラテジーの構築	日本糖質学会	無	2008
32	谷、成松、亀山	質量分析計による糖鎖バイオマーカー探索を指向したN-結合型糖鎖の新規誘導体	日本糖質学会	無	2008
33	内山、舘野、平林	レクチンマイクロアレイ基板の改良と技術応用	日本糖質学会	無	2008
34	澤木、成松	定量PCR法によるヒト糖鎖遺伝子発現プロファイリング	日本糖質学会	無	2008
35	富岡、成松、亀山	メチルエステル化シアロ糖鎖の多段階タンデム質量分析	日本糖質学会	無	2008
36	豊田、伊藤、松野、成松、亀山	糖鎖バイオマーカー探索のためのシアロ糖鎖修飾法の開発	日本糖質学会	無	2008
37	岩城、舘野、鶴田、内山、西、南澤、小南、中村、平林	Immune-modulator galectins exhibit multiple affinities for diverse oligosaccharides	2009CREST国際シンポジウム	無	2009
38	矢部、舘野、平林	Quantitative analysis of oligosaccharide-binding specificity of DC-SIGN-related lectins reveals their extended specificities to agalactosylated glycans	2009CREST国際シンポジウム	無	2009
39	Nakano M, Nakagawa T, Ito T, Kitada T, Hijioka T, Kasahara A, Tajiri M, Wada Y, Taniguchi N, Miyoshi E.	Site-specific analysis of N-glycans on haptoglobin in sera of patients with pancreatic cancer: A novel approach for the development of tumor markers.	<i>Int J Cancer</i> , 122(10), 2301-09.	有	2008
40	Narisada M, Kawamoto S, Kuwamoto K, Moriwaki K, Nakagawa T, Matsumoto H, Asahi M, Koyama N, Miyoshi E.	Identification of an inducible factor secreted by pancreatic cancer cell lines that stimulates the production of fucosylated haptoglobin in hepatoma cells	<i>Biochem Biophys Res Commun.</i> 377 (3), 792-796.	有	2008
41	Nakano M, Higo D, Arai E, Nakagawa T, Kakehi K, Taniguchi N, Kondo A.	Capillary electrophoresis -electrospray ionization mass spectrometry for rapid and sensitive N-glycan analysis of glycoproteins as 9-fluorenylmethyl derivatives	<i>Glycobiology</i> 19(2), 135-143.	有	2009
42	Misono Y, Shida K, Korekane H, Seki Y, Nomura S, Ohue M, Miyamoto Y.	Comprehensive clinico-glycomic study of 16 colorectal cancer specimens: elucidation of aberrant glycosylation and its mechanistic causes in colorectal cancer cells.	<i>J. Proteomic Res.</i> in press.	有	2009
43	Miyoshi E, Moriwaki K, Nakagawa T.	Biological Function of Fucosylation in Cancer Biology.	<i>Biochem.</i> 143(6), 725-729.	有	2008
44	Miyoshi E, Nakano M.	Fucosylated haptoglobin is a novel marker for pancreatic cancer: detailed analyses of oligosaccharide structures.	<i>Proteomics</i> 8(16), 3257-3262.	有	2008

45	Taniguchi N.	Toward Cancer Biomarker Discovery using the Glycomics Approach.	<i>Proteomics</i> 8(16), 3205-3208.	有	2008
46	Taniguchi N, Hancock W, Lubman D, Rudd P.	The Second Golden Age of Glycomics: From Functional Glycomics to Clinical Applications	<i>J. Proteomic Res.</i> 8(2), 425-426.	有	2009
47	Miyoshi E,	Fucosylation and Cancer	Experimental Glycoscience, Section XI Cancer, p.235-237	有	2008
48	三善英知 編集,	グライコミクスの世界	医学のあゆみ 225 (8) 5/24号	無	2008
49	森脇健太、三善英知	癌における糖鎖異常と臨床検査 —フコシル化を中心に	臨床検査52 (6) , 699-704,	無	2008
50	三善英知、谷口直之	糖鎖を標的にした新しい癌および消化器疾患の血清診断法の開発	遺伝子医学MOOK(11), p.142-147,臨床糖鎖バイオマーカーの開発 —糖鎖機能の解明とその応用—	無	2008
51	Moriwaki K, Noda K, Nakagawa T, Taniguchi N, Miyoshi E.	A high expression of GDP-fucose transporter in hepatocellular carcinoma is a key factor for increases in fucosylation.	AACR Annual Meeting, San Diego	無	2008
52	Moriwaki K, Sasaki N, Uozumi N, Takeishi S, Taniguchi N, Miyoshi E.	Oligosaccharide is a novel marker for the isolation of hepatic progenitor cells.	HGPI meeting, Fort Worth	無	2008
53	Takeishi S, Nakagawa T, Moriwaki K, Ogawa T, Fujita H, Taniguchi N, Yamada M, Miyoshi E.	Glycomic analysis of glycoproteins in bile and serum during rat hepatocarcinogenesis, using lectin microarray.	Annual Conference of the Society for Glycobiology, Fort Worth	無	2008
54	Nakagawa T, Takeishi T, Yoshioka T, Moriwaki K, Yamada M, Taniguchi N, Miyoshi E.	Glycomic analyses of glycoproteins in bile and serum during rat hepatocarcinogenesis	The 2 nd HGPI meeting in Ise-shima	無	2009
55	Miyoshi E.	Fucosylated haptoglobin is a promising marker for pancreatic cancer: Clinical applications and a possible mechanism of fucosylation	The 2 nd HGPI meeting in Ise-shima	無	2009
56	Korekane H, Matsumoto A, Hasegawa T, Miyoshi E, Taniguchi N.	Antibody-Lectin Enzyme Immunoassay for the Analysis of Fucosylation of a-Fetoprotein	The 2 nd HGPI meeting in Ise-shima	無	2009
57	成定 愛、伊藤敏文、三善英知	膵癌の新しいマーカーとしてのハプトグロビンの糖鎖解析と産生機序に関する検討	第39回日本膵臓学会大会 (横浜)	無	2008
58	三善英知、成定 愛、奥山紀子、桑本佳奈、森脇健太、中川 勉、松本 仁、中の三弥子、谷口直之、小山信人	新しい膵癌の腫瘍マーカー、フコシル化ハプトグロビンの産生機序と簡易アッセイの確立	第67回日本癌学会総会 (名古屋)	無	2008
59	中川 勉、津田沙織、桑本佳奈、森脇健太、中川 勉、松本 仁、谷口直之、三善英知	HepG2細胞において糖蛋白質のフコシル化は、微小胆管様構造内への分泌を制御する	第67回日本癌学会総会 (名古屋)	無	2008
60	津田沙織、中川 勉、森脇健太、増田智子、水野洋子、松本 仁、三善英知	大腸癌の進展過程におけるフコシル化の変化について	第67回日本癌学会総会 (名古屋)	無	2008
61	伊藤敏文、伊藤善基、三善英知	グライコミクスの手法による新しい膵疾患のマーカーとしてのフコシル化ハプトグロビンの可能性	第88回日本消化器病学会近畿支部会 大阪	無	2008
62	三善英知、中の三弥子、谷口直之、成定 愛、河本早百合、森脇健太、中川 勉、松本 仁、野田	ハプトグロビンの部位特異的糖鎖解析による新規腫瘍マーカーの開発と応用	日本ヒトプロテオーム機構第6回大会 大阪	無	2008
63	Irimura T.	A library of mutated <i>Maackia amurensis</i> hemagglutinin useful to profile mucin-like motifs and cell surfaces	GlycoT 2008 (; Emory Conference Center Hotel, Atlanta	無	2008
64	Ueno S, Izawa R, Jinbo F, Ohashi Y, Higashi N, Irimura T	Involvement of asialoglycoprotein receptor in liver metastasis of colon carcinomas	Metastasis Research Society(MRS) – the American Association for Cancer(AACR) Joint Conference on Metastasis, Cabnada	無	2008

65	Denda-Nagai K, Saba K, Sugiura D, Irimura T.	Efficient presentation of glycosylated antigens taken up through the macrophage galactose-type C-type lectin 2 on bone marrow-derived dendritic cells.	The 10th International Symposium on Dendritic Cells, Kobe	無	2008
66	Saba K, Denda-Nagai K, Irimura T.	A C-type lectin, MGL/CD301, is essential for commensal bacteria to play an anti-inflammatory role in the DSS-induced colitis model	The 10th International Symposium on Dendritic Cells, Kobe	無	2008
67	Moriyama S, Denda-Nagai K, Irimura T.	Macrophage galactose-type calcium-type lectin 1 expressed on antigen presenting cells modulate skin allograft rejection.	The 10th International Symposium on Dendritic Cells, Kobe	無	2008
68	Yi Y, Ishii-Schrade K, Denda-Nagai K, Kamata-Sakurai M, Toraya S, Itoh T, Mori M, Irimura T.	Characterization and functional expression of a novel transmembrane mucin Muc21/epiglycanin.	Annual Conference of the Society for Glycobiology, 第8回 HGPI国際会議, USA	無	2008
69	Saba K, Denda-Nagai K, Irimura T.	Protecting roles of a macrophage galactose-type C-type lectin 1 (MGL/CD301a) against experimental colitis	Annual Conference of the Society for Glycobiology, 第8回 HGPI国際会議	無	2008
70	Irimura T.	New technologies towards next generation therapeutic antibodies.	Annual Conference of American Association of Pharmaceutical Scientists, USA	無	2008
71	Irimura T.	MUC21/Epiglycanin: the oldest cancer-associated mucin rediscovered	The 2009 Glycobiology Gordon	無	2009
72	上野 傑、大橋愛美、東 伸昭、入村達郎	マウス大腸癌の肝転移形成におけるアシアロ糖蛋白質レセプター (ASGR1) の役割	第17回日本がん転移学会学術集会・総会	無	2008
73	入村達郎、伝田香里、櫻井実香、李ユリ、星野真由美、岡田恭子、厩屋聖子、森美穂、イシイ-シュラーデ カトリン、伊藤佑一、伊藤智子、後藤明輝、深山正久、小川利久	腫瘍ムチンとしてのエピグリカニン/MUC21の再発見	第28回日本糖質学会年会	無	2008
74	岡田恭子、伊藤佑一、櫻井実香、伝田香里、小川利久、入村達郎	Epiglycanin/MUC21の甲状腺がんにおける発現解析	第28回日本分子腫瘍マーカー研究会	無	2008
75	森山彩野、入村達郎	抗原提示細胞に発現するマクロファージガラクトース型C型レクチン1による皮膚アロ移植拒絶の制御	第38回日本免疫学会	無	2008
76	伝田香里、入村達郎	樹状細胞の糖鎖付加抗原の取り込みと提示に関わるマクロファージガラクトース型C型レクチン2	第38回日本免疫学会	無	2008
77	星野真由美、伊藤智子、伝田香里、石井-シュラーデカトリン、李ユリ、岡田恭子、厩屋聖子、櫻井実香、森美穂、入村達郎	マウスエピグリカニン/Muc21のグリコフォームに特異的なモノクローナル抗体の作製と利用	第31回日本分子生物学会年会・第81回日本生化学会大会 合同大会 (BMB2008)	無	2008
78	Saba K, Denda-Nagai K, Irimura T.	Regulation of Infection and Immunity by MGL/CD301.	JST戦略的創造研究推進事業「糖鎖の生物機能の解明と利用技術」CREST国際シンポジウム	無	2009
79	Irimura T, Higashi N, Ohashi Y, Ueno S, Fang JB	Lectins in Cancer metastasis.	Clinical and Translational Research on Cancer: Glycomics applications 2009.3.24-26	無	2009
80	尾崎秀徳、安藤秀信、佐藤隆、松崎秀樹、平林淳、中西速夫、池原譲、成松 久	胃癌培養細胞株および胃癌患者腹腔洗浄液におけるシアリルTnキャリア蛋白質の同定	第67回日本がん学会総会(示説)	無	2008
81	成松由規、池原譲、野々村ちづ、岩崎裕子、佐藤隆、中西速夫、成松 久	Cosmcに連携したCI GalTの細胞内ダイナミックスの検討	第67回日本がん学会総会(示説)	無	2008

82	中西速夫、池原譲	胃癌のバイオマーカー	遺伝子医学MOOK11 臨床糖鎖バイオマーカーの開発	無	2008
83	Kakehi, K. and Kinoshita, M.	Capillary lectin-affinity electrophoresis for glycan analysis.	Methods Mol. Biol.	有	2009
84	Kinoshita, M., Ohta, H., Higaki, K., Kojima, Y., Urashima, T., Nakajima, K., Suzuki, M., Kovacs, K.M., Lydersen, C., Hayakawa, T., Kakehi, K.	Structural characterization of multi-branched oligosaccharides from seal milk by combination of off-line HPLC-MALDI-TOF MS and sequential exoglycosidase digestion.	Anal Biochem.	有	2009
85	Yamada, K., Kinoshita, M., Hayakawa, T., Nakaya, S., Kakehi, K.	Comparative studies on the structural features of O-glycans between leukemia and epithelial cell lines.	J. Proteome Res. 8(2), 521-537.	有	2009
86	Matsuno, Y.K., Kakoi, N., Kinoshita, M., Matsuzaki, Y., Kumada, J., Kakehi, K.	Electrophoresis studies on the contaminating glycosaminoglycans in commercially available hyaluronic acid products.	Electrophoresis. 29(17), 3628-3635.	有	2008
87	Matsuno Y, Yamada K, Kakehi K	Rapid and sensitive analysis of O-linked glycans using an in-line flow glycan-releasing apparatus.	Trends in Glycoscience and Glycotechnology. 20(111), 29-50.	有	2008
88	Ishizuka, A., Hashimoto, Y., Naka, R., Kinoshita, M., Kakehi, K., Seino, J., Funakoshi, Y., Suzuki, T., Kameyama, A., Narimatsu, H.	Accumulation of free complex-type N-glycans in MKN7 and MKN45 stomach cancer cells.	Biochem J. 413(2), 227-237.	有	2008
89	木下充弘、梶直孝、劉人慈、山田佳太、早川堯夫、掛樋一晃	Ion-pair Chromatography/ESI-IT-TOF MSを用いるグリコサミングリカン類の構造解析	第28日本糖質学会年会	無	2008
90	山田佳太、木下充弘、米澤 傑、早川堯夫、掛樋一晃	キャピラリー電気泳動を用いるO-結合型糖鎖の高速プロファイリング	第28日本糖質学会年会	無	2008
91	山田佳太、渡部沙木絵、大西康太、山本晃祐、木下充弘、森嶋祥之、早川堯夫、掛樋一晃	ヒト血清糖タンパク質糖鎖の網羅解析-糖鎖バイオマーカーの可能性	第28日本糖質学会年会	無	2008
92	木下充弘、掛樋一晃	糖鎖の臨床分析への適用ー現状と展望	第48回日本臨床化学学会	無	2008
93	田中佑樹、木下充弘、掛樋一晃	ヒト組織球性リンパ腫細胞に発現する Poly lactosamine-Carrier Proteinのグライコプロテオーム解析	Biochemistry and Molecular Biology 2008	無	2008
94	山田佳太、渡部沙木絵、大西康太、山本晃祐、木下充弘、森嶋祥之、早川堯夫、掛樋一晃	ヒト血清糖タンパク質糖鎖の網羅解析：糖鎖バイオマーカーの可能性	Biochemistry and Molecular Biology 2008	無	2008
95	K Kakehi, K. Yamada, S. Hyodo, M. Kinoshita	A Hyphenation Technique of O-Glycan Releasing Reaction System with MALDI-TOF MS Measurement	International Carbohydrate Symposium (ICS)	無	2008
96	M. Kinoshita, H. Ohta, K. Higaki, Y. Kojima, T. Urashima, K. Nakajima, M. Suzuki, K.M. Kovacs, C. Lydersen, K. Kakehi	Structural Features of Free Oligosaccharides in Seal Milk: The Presence of Fucoylated Oligosaccharides Having Multi-branched Core Structure	International Carbohydrate Symposium (ICS)	無	2008
97	白土東子、熊谷安希子、伊藤浩美、佐藤 隆、亀山昭彦、成松 久、成松 幾世、脇田隆字、石井孝司、武田直和	ノロウイルスの結合する糖鎖構造	第12回 日本神経ウイルス研究会学術集会	無	2008
98	白土東子、熊谷安希子、伊藤浩美、佐藤 隆、亀山昭彦、成松 久、脇田隆字、石井孝司、武田直和	ノロウイルスによる血液型抗原タイプ1、2構造の識別	第28回 日本糖質学会年会	無	2008
99	白土東子、熊谷安希子、伊藤浩美、佐藤 隆、亀山昭彦、成松 久、脇田隆字、石井孝司、武田直和	ノロウイルスによる血液型抗原の識別	第56回 日本ウイルス学会学術集会	無	2008
100	Shirato H, Ogawa S, Ito H, Sato T, Kameyama A, Narimatsu H, Xiaofan Z, Miyamura T, Wakita T, Ishii K, Takeda N	Noroviruses Distinguish between Type 1 and Type 2 Histo-Blood Group Antigens for Binding	Journal of Virology;82:10756-10767	有	2008

101	白土東子、武田直和、石井孝司	ノロウイルスと血液型抗原との結合	遺伝子医学 MOOK 11 臨床糖鎖バイオマーカーの開発-糖鎖機能の解明とその応用	無	2008
102	Shizuka Ito, Nobuhito Ito, Akiko Tsuchida, Noriyo Tokuda, Hirokazu Yagi, Koichi Kato, Motoyuki Mitsuki, Toshiyuki Yamaji, Yasuhiro Hashimoto, Crocker Paul R. Koichi Furkawa	Binding specificity of siglec-7-Fc prepared from various animal cell lines	81 th Annual Meeting of Japanese Biochemical Society	無	2008
103	梅澤 明弘	パネルディスカッション「幹細胞利用新規ライフサイエンス創生へ向けて」	産総研シンポジウム「幹細胞の産業化に向けて」講演	無	2008
104	梅澤 明弘	「再生医療と幹細胞群の糖鎖プロファイリングによる品質管理」	2008分析展・JAIMAフォーラム 講演	無	2008
105	豊田 雅士、梅澤 明弘	再生医療におけるバイオマーカー	遺伝子医学MOOK11号 臨床糖鎖バイオマーカーの開発-糖鎖機能の解明とその応用 書籍 (Medical Do)	無	2008
106	Umezawa A, Toyoda M	Human Embryonic Stem (ES) cells and induced Pluripotent Stem (iPS) cells are defined by carbohydrate marker	Experimental Glyco-Science 書籍(Springer)	有	2008
107	Seko, A., and Yamashita, K	Activation of □1,3-N-Acetylglucosaminyltransferase-2 (□3Gn-T2) by □3Gn-T8: Possible involvement of □3Gn-T8 in Increasing Poly-N-Acetylglucosamine Chains in Differentiated HL-60	Cells. <i>J. Biol. Chem.</i> , 283 , 33094-33100.	有	2008
108	Seko, A., Kataoka, F., Aoki, D., Sakamoto, M., Nakamura, T., Hatae, M., Yonezawa, S., and Yamashita, K	N-acetylglucosamine 6-O-sulfotransferase-2 as a tumor marker for uterine cervical and corpus cancer.	<i>Glycoconjugate J.</i> , in press (PMID: 19156517)	有	2008
109	Seko, A., Kataoka, F., Aoki, D., Sakamoto, M., Nakamura, T., Hatae, M., Yonezawa, S., and Yamashita, K.	□1,3-Galactosyltransferases-4/5 are novel tumor markers for gynecological cancers.	<i>Tumor Biol.</i> , 30 , 43-50.	有	2008
110	Seko, A., and Yamashita K.	□1,3-N-acetylglucosaminyltransferase-8 (□3Gn-T8) activates □3Gn-T2: possible involvement of □3Gn-T8 in increasing poly-N-acetylglucosamine chains in differentiated HL-60 cells.	Sixth International GlycoT 2008 Conference, Atlanta	無	2008
111	Seko, A., Kataoka, F., Aoki, D., Sakamoto, M., Nakamura, T., Hatae, M., Yonezawa, S., and Yamashita, K	□1,3-Galactosyltransferase-4/5 As Novel Serological Tumor Markers for Gynecologic Cancers.	36th Congress of the International Society of Oncology and Biomarkers (ISOBM2008), Tokyo,	無	2008
112	Yamashita K, Fukushima, K., Seko, A., and Ideo, H	Development of tumor markers on the basis of altered glycans by tumorigenesis	Clinical and Translational Research on Cancer : Glycomics Applications, Mie,	無	2009
113	瀬古 玲、片岡史夫、青木大輔、坂本 優、中村俊昭、波多江 正紀、米澤 傑、山下克子	婦人科系癌血清マーカーとしての□1,3-ガラクトース転移酵素-4/5	第28回日本糖質学会 (つくば)	無	2008
114	瀬古 玲、片岡史夫、青木大輔、坂本 優、中村俊昭、波多江 正紀、米澤 傑、山下克子	子宮癌腫瘍マーカーとしての□3Gal-T4/T5及び□GlcNAc6ST2	第28回日本分子腫瘍マーカー研究会 (名古屋)	無	2008
115	Seko, A., Aoki, D., Sakamoto, M., Yonezawa, S., and Yamashita, K	□1,3-Galactosyltransferase-4/5 as a tumor marker for uterine body cancer	第67回日本癌学会 (名古屋)	無	2008
116	井手尾浩子、山下克子	細胞内ガレクチン-4のアポトーシス制御機構における機能解析	第28回日本糖質学会 (つくば)	無	2008
117	Ideo, H. and Yamashita, K.	Functional role of galectin-4 in regulatory mechanism of apoptosis of alimentary cancer cell.	第67回日本癌学会 (名古屋)	無	2008

118	井手尾浩子、山下克子	消化器系癌のシグナル制御分子としてのガレクチン-4	第81回日本生化学会大会 (神戸)	無	2008
119	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MOOK11、臨床糖鎖バイオマーカーの開発—糖鎖機能の解明とその応用 p. 222-225	無	2008
120	古川鋼一、安藤玲子、徳田典代、近藤裕史、土田明子、古川圭子	糖脂質合成酵素遺伝子欠損マウスによる糖鎖の機能解明と癌関連糖鎖の探索への	雑誌 遺伝子医学MOOK」	無	2008
121	Shinobu Kitazume, Kazuko Ogawa, Satoshi Futakawa, Yoshiaki Hagiwara, Hajime Takikawa, Michio Kato, Akinori Kasahara, Eiji Miyoshi, Naoyuki Taniguchi, Yasuhiro	Molecular insights into beta-galactoside α-2,6-sialyltransferase secretion in vivo	Glycobiology	有	
122	Yuriko Tachida, Kazuhiko Nakagawa, Takashi Saito, Takaomi C. Saido, Gaku Sakaguchi, Akira Kato, Shinobu Kitazume, and Yasuhiro Hashimoto	Interleukin-1beta upregulates TACE to enhance alpha-cleavage of APP in neurons: Resulting decrease of Abeta producton	J. Neurochem, 104(5):1387-1393	有	2008
123	Shinobu Kitazume, Shou Takashima and Yasuhiro Hashimoto	Processing of glycosyltransferases by Alzheimer's beta-secretase(BACE1)	Experimental Glycoscience 2008, 192-194	有	2008
124	Ken Sugimoto, Masashi Uema, Hiroshi Sagara, Michiko Tanaka, Tetsutaro Sata, Yasuhiro Hashimoto, and Yasushi Kawaguchi	Simultaneous Tracking of Capsid, Tegument and Envelope Protein Localization in Living Cells Infected with Triple Fluorescent Herpes Simplex Virus	Journal of Virology 82(11), 5198-5211	有	2008
125	北爪しのぶ、橋本康弘	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 53(12), 1456-1459	無	2008
126	北爪しのぶ、橋本康弘	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MOOK 11「臨床糖鎖バイオマーカーの開発—糖鎖機能の解明とその応用」	無	2008
127	Satoshi Futakawa, Kiyomitsu Nara, Kyoka Hoshi, Yuriko Tohyama, Ai Kametaka, Keiro Shirohani, Takashi Honda, Rie Imamaki, Shinobu Kitazume, Tatsuhiko Yuasa, Masakazu Miyajima, Hajime Arai, Masato Matsumoto, Hiromi Ito, Atsushi Kuno, Hisashi Narimatsu, and Yasuhiro Hashimoto	Aglycan marker in Cerebrospinal fluid for Idiopathic normal pressure hydrocephalus	Clinical and translational research on Cancer	無	2009
128	城谷圭朗、奈良清光、二川了次、橋本康弘	疾患の解明と治療・創薬のための糖鎖科学—1 (疾患と糖鎖)	財団法人神奈川科学技術アカデミー (KAST) 平成20年度教育講座「糖鎖科学・糖鎖工学への招待」	無	2009
129	城谷圭朗、奈良清光、二川了次、遠山ゆり子、星京香、亀高愛、北爪しのぶ、今牧理恵、立田由里子、岡律子、小川加寿子、西道隆臣、新井一、宮嶋雅一、荒井啓行、樋口真人、萩原良明、木下憲明、橋本康弘	ベータ・セクレターゼ活性をモニターするためのバイオマーカーの検索	文部科学省特定領域研究「統合脳」第5領域冬のシンポジウム	無	2008
130	橋本康弘、星京香、遠山ゆり子、亀高愛、二川了次、奈良清光、城谷圭朗、萩原良明、木下憲明、新井一、宮嶋雅一、湯浅龍彦、久野敦、平林淳、伊藤浩美、梶裕之、成松久	髄液中の糖タンパク質の糖鎖に注目したバイオマーカーの検索	第82回日本生化学会大会 シンポジウム	無	2008

平成21年度

番号	発表者	タイトル	発表誌名等	査読	発表年
1	Ito S, Hayama K, Hirabayashi	Enrichment strategies for glycopeptides.	Methods Mol Biol. 2009;534:1-10.	有	2009
2	伊藤、亀山、佐藤、成松	Preparation of a glycan library using a variety of glycosyltransferases.	Methods in Molecular Biology (2009 Apr) 534:283-91.	有	2009
3	光永、原田-板谷、鹿内、舘野、池原、平林、成松、安形	Human C21orf63 is a heparin binding protein	JOURNAL OF BIOCHEMISTRY 146 巻3号 (369-373)	有	2009
4	千葉、明星	Glycan engineering and production of 'humanized' glycoprotein in yeast cells.	BIOLOGICAL & PHARMACEUTICAL BULLETIN 32巻5号 (786-795)	有	2009
5	松野、齋藤、後藤、成松、亀山	Supported Molecular Matrix Electrophoresis: A New Tool for Characterization of Glycoproteins.	Anal Chem. 2009 May 15;81(10):3816-23.	有	2009
6	山中、加藤、安形、成松	Deletion polymorphism of SIGLEC14 and its functional implications.	GLYCOBIOLOGY 19 巻8号 (841-846)	有	2009
7	成松 久	総論：糖鎖遺伝子、糖鎖合成、糖鎖構造解析そして糖鎖機能解析へ	遺伝子医学MOOK 「臨床糖鎖バイオマーカーの開発-糖鎖機能の解明とその応用」 11号 (27-31)	無	2009
8	豊田、成松、亀山	Enrichment Method of Sulfated Glycopeptides by a Sulfate Emerging and Ion Exchange Chromatography.	Anal. Chem., 2009, 81 (15), pp 6140–6147.	有	2009
9	明星、笠原、辻、伊藤、桜庭、千葉、地神	Production of human beta-hexosaminidase A with highly phosphorylated N-glycans by the overexpression of the Ogataea minuta MNN4 gene.	Glycobiology. 2009 Sep;19(9):1002-9. Epub 2009 Jun 8.	有	2009
10	成松、澤木、久野、梶、伊藤、池原	A strategy for discovery of cancer glyco-biomarkers in serum using newly developed technologies for glycoproteomics.	FEBS JOURNAL. 2009 Nov 17	有	2009
11	Sasaki N, Moriwaki K, Uozumi N, Noda K, Taniguchi N, 亀山、成松、Takeishi S, Yamada M、Koyama N、Miyoshi E	High levels of E4-PHA-reactive oligosaccharides: potential as marker for cells with characteristics of hepatic progenitor cells.	GLYCOCONJUGATE JOURNAL	有	2009
12	千葉 靖典	総説：酵母によるヒト型糖鎖生産系の開発	化学工業 61巻3号 (40-47)	無	2010
13	成松 久	糖鎖研究のための基盤技術開発とそれを活用した糖鎖バイオマーカーの探索	愛知がんセンター腫瘍病理学部研究所特別招聘セミナー	無	2009
14	池原 譲	New treatment method for intra-abdominal metastasis, using carbohydrate recognition of macrophage	Department Seminar	無	2009
15	豊田 雅哲	MALDI-MSによる解析を目的とする硫酸化糖ペプチドの新規エンリッチメント方法	第57回質量分析総合討論会 2009 大阪	無	2009
16	谷 修	高感度検出を目的とした完全メチル化糖鎖のMALDIに関する研究	第57回質量分析総合討論会 2009 大阪	無	2009
17	松野 祐樹	分子マトリックス電気泳動 (SMME) と MALDI-TOF MSを用いる腭液中ムチンの解析法	第57回質量分析総合討論会 2009 大阪	無	2009
18	成松 久	糖鎖研究の急速な発展と糖鎖バイオマーカー探索への応用	癌治療開発&先端医療開発を旨とした最新線セミナー	無	2009
19	舘野 浩章	レクチンの構造・機能解析と糖鎖生物学への応用	日本農芸化学会関東支部 2009年度 第1回支部例会 受賞記念講演・シンポジウム	無	2009

20	千葉 靖典	ヒト糖転移酵素の生産系の開発とグライコミクスへの応用	日本プロテオーム機構 (JHUPO) 第7回大会	無	2009
21	久野 敦	レクチンマイクロアレイで疾患特異的糖鎖変化を捉える	日本プロテオーム機構 (JHUPO) 第7回大会	無	2009
22	千葉 靖典	ヒト由来タンパク質の生産性を向上させるための改良	酵母遺伝学フォーラム第42回研究報告会	無	2009
23	久野 敦	Application of lectin array-based multi-sandwich immunoassay system for glyco-biomarker discovery	21th IUBMB & 12th FAOBMB International Congress	無	2009
24	成松 久	Discovery of Cancer Glyco-biomarkers using newly developed technologies for Glycomics	21th IUBMB & 12th FAOBMB International Congress	無	2009
25	池原 譲	Expression of N,N'-Diacetyl lactosidamine Synthase, b4GalNAc-T3, is responsible for LacdiNAc expression on gastric mucosa	21th IUBMB & 12th FAOBMB International Congress of Biochemistry and Molecular Biology	無	2009
26	千葉 靖典	Expression system for human glycosyltransferases and its application	21th IUBMB & 12th FAOBMB International Congress of Biochemistry and Molecular Biology	無	2009
27	梶 裕之	Large-scale analysis of N-glycoproteins of mouse tissues by LC/MS-based glycoproteomics	21th IUBMB & 12th FAOBMB International Congress of Biochemistry and Molecular Biology	無	2009
28	松田 厚志	レクチンマイクロアレイシステムを用いた胆管癌新規糖タンパク質腫瘍マーカー開発	第29回日本糖質学会年会	無	2009
29	千葉 靖典	酵母によるヒト糖転移酵素の生産系の開発	第29回日本糖質学会年会	無	2009
30	板倉 陽子	細胞表面糖鎖を利用したレクチンマイクロアレイによる幹細胞分化判別技術開発	第29回日本糖質学会年会	無	2009
31	豊田 雅哲	糖鎖バイオマーカー探索におけるカルボン酸修飾の応用	第29回日本糖質学会年会	無	2009
32	松野 裕樹	分子マトリックス電気泳動 (SMME) を用いる生体試料中ムチンの分析	第29回日本糖質学会年会	無	2009
33	谷 修	微量な糖鎖のMS検出を目的としたマトリックス混合固体中での糖鎖ラベル化反応	第29回日本糖質学会年会	無	2009
34	千葉 靖典	ヒト糖転移酵素の生産系の開発と応用	第17回糖質関連酵素化学シンポジウム	無	2009
35	松野 祐樹	分子マトリックス電気泳動法—糖タンパク質解析の新規ツール	第60回日本電気泳動学会総会	無	2009
36	千葉 靖典	Engineering of mucin-type human glycoproteins in yeast cells	比較発生糖鎖生物学とその医工学への応用に関する日本・オーストリア二国間セミナー	無	2009
37	成松 久	Comprehensive finding of disease related glyco-biomarkers using newly developed-technologies.	3rd Japan (AIST) - India (DBT) Workshop Glycoscience, Bioinformatics & Cell	無	2009
38	成松 久	Strategy for Discovery of Cancer Glyco-biomarkers	HUPO2009 World Congress	無	2009
39	松田 厚志	新規肝内胆管癌糖タンパク質マーカーの開発	第28回日本分子腫瘍マーカー研究会	無	2009

40	久野 敦	Development of a robust method to verify disease-specific glyco-alteration using a lectin	第68回日本癌学会学術総会	無	2009
41	成松 久	糖鎖癌バイオマーカー開発の最先端 Development of glyco-cancer biomarkers using novel technologies	第68回日本癌学会学術総会	無	2009
42	松田 厚志	レクチンマイクロアレイを活用した新規糖タンパク質腫瘍マーカー開発	第82回日本生化学会大会	無	2009
43	千葉 靖典	出芽酵母におけるCMP-Neu5Acの生産	第82回日本生化学会大会	無	2009
44	松崎 英樹	糖鎖バイオマーカー探索に有効なレクチンアレイ解析に適した前処理方法の開発～アガロース電気泳動を用いたエンリッチ・分画技術～	第82回日本生化学会大会	無	2009
45	豊田 雅士	The cell surface carbohydrates using the lectin microarray technology discriminate stem cells	第82回日本生化学会大会	無	2009
46	平林 淳	マイクロアレイチップを用いる糖鎖分析機器の開発と分析・定量	第59回薬事エキスパート研修会	無	2009
47	松野 裕樹	Supported Molecular Matrix Electrophoresis: A New Tool for Characterization of Mucin-type Glycoproteins	3rd Japan (AIST) - India (DBT) Symposium on Glycoscience, Bioinformatics & Cell Engineering	無	2009
48	松田 厚志	Development of a high sensitive glycoprotein marker for detecting cholangiocarcinoma	3rd Japan (AIST) – India (DBT) Symposium on Glycoscience, Bioinformatics & Cell Engineering	無	2009
49	亀山 昭彦	Development of glycan structural analysis tools	3rd Japan (AIST) – India (DBT) Symposium on Glycoscience, Bioinformatics & Cell Engineering	無	2009
50	久保田 智巳	Structural biochemistry on substrate specificities of pp-GalNAc-Ts	3rd Japan (AIST) – India (DBT) Symposium on Glycoscience, Bioinformatics & Cell Engineering	無	2009
51	松田 厚志	Development of a novel lectin-antibody combination assay for detecting cholangiocarcinoma	The 1st ACGG Conference	無	2009
52	豊田 雅士	Defining stem cell by profiling of cell glycoproteins based lectin microarray	The 1st ACGG Conference	無	2009
53	杜 東寧	Production of Mucin-Type Human Glycoproteins Using Yeast Cells	The 1st ACGG Conference	無	2009
54	岩城 隼	A consensus rule of galectin-recognition: Comprehensive analysis by frontal affinity chromatography	The 1st ACGG Conference	無	2009
55	亀山 昭彦	A Glycan Analysis System Using MSn Spectral DB	The 1st ACGG Conference	無	2009
56	久野 敦	A Multiplex Lectin-Antibody Sandwich Immunoassay with an Ultrasensitive Glycan Profiler Lectin Microarray	The 1st ACGG Conference	無	2009
57	千葉 靖典	Engineering of Mucin-Type Glycoproteins in Yeast Cells	The 1st ACGG Conference	無	2009

58	梶 裕之	Large-Scale Identification of N-Glycoproteins of Mouse Tissues and Human Cancer Secretome by LC/MS-Based Glycoproteomics	The 1st ACGG Conference	無	2009
59	松田 厚志	レクチンマイクロアレイを活用した新規糖タンパク質腫瘍マーカー開発	The 1st ACGG Conference	無	2009
60	豊田 雅哲	Enrichment Method of Sulfated Glycopeptides for Biomarker Discovery	The 1st ACGG Conference	無	2009
61	松野 裕樹	Supported Molecular Matrix Electrophoresis: A New Tool for Characterization of Mucin-type Glycoproteins	The 1st ACGG Conference	無	2009
62	天貝 一花	酵母を活用したヒト型糖タンパク質生産と活用	第27回バイオテクノロジー シンポジウム	無	2009
63	久野 敦	レクチンマイクロアレイを基盤としたマルチサンドイッチアッセイシステム	第27回バイオテクノロジー シンポジウム	無	2009
64	久野 敦	新しい肝疾患バイオマーカーの探索とその実用化について	第27回バイオテクノロジー シンポジウム	無	2009
65	松田 厚志	糖鎖関連腫瘍マーカー探索へ向けたレクチンマイクロアレイ組織切片比較 糖鎖プロファイリング技術	第27回バイオテクノロジー シンポジウム	無	2009
66	成松 久	糖鎖癌バイオマーカー開発の最先端	第47回日本婦人科腫瘍学会学術講演会	無	2009
67	成松 久	Recent Development of Analytical Technologies for Glycomics and Its Application to Clinical Usefulness	The 8th JSH single topic conference“HBV Now in Asia”	無	2009
68	成松 久	Development of glyco-cancer biomarkers using novel technologies	20th International Symposium on Glycoconjugate (GLYCO XX)	無	2009
69	松田 厚志	レクチンマイクロアレイを活用した新規糖タンパク質腫瘍マーカー開発	第82回日本生化学会大会	無	2009
70	松田 厚志	Development of a high sensitive glycoprotein marker for detecting cholangiocarcinoma	3rd Japan (AIST) – India (DBT) Symposium on Glycoscience, Bioinformatics & Cell Engineering	無	2009
71	松田 厚志	Development of a novel lectin-antibody combination assay for detecting cholangiocarcinoma	The 1st ACGG Conference	無	2009
72	松田 厚志	レクチンマイクロアレイを活用した新規糖タンパク質腫瘍マーカー開発	The 1st ACGG Conference	無	2009
73	梶谷内 晶	Immunological disorder analysis of poly lactosamine synthase-deficient mice.	20th International Symposium on Glycoconjugate (GLYCO XX)	無	2009
74	松野 裕樹	A novel strategy for glycomic characterization of mucins using supported molecular matrix electrophoresis.	20th International Symposium on Glycoconjugate (GLYCO XX)	無	2009
75	梶 裕之	グライコプロテオーム解析技術とその応用 Glycoproteome analysis technology and its applications	第7回糖鎖科学コンソーシアムシンポジウム	無	2009
76	久野 敦	レクチンマイクロアレイ技術の肝疾患マーカー開発への活用	第7回糖鎖科学コンソーシアムシンポジウム	無	2009
77	千葉 靖典	糖転移酵素と酵母を活用した糖タンパク質合成	第7回糖鎖科学コンソーシアムシンポジウム	無	2009
78	成松 久	糖鎖研究に向けた基盤的ツールの開発とバイオ医療分野への応用.	特許庁先端技術研修講演会	無	2009

79	成松 久	疾患バイオマーカーとしての糖鎖（糖鎖をつかう-I）	KAST教育コース：糖鎖科学・糖鎖工学への招待	無	2009
80	成松 久	A strategy of glyco-biomarker discovery using novel glycomics technologies.	Seminar of Ministry of Health Gene Research Center of Shanghai Medical College, Fudan University.	無	2009
81	千葉 靖典	酵母を活用したヒト型糖タンパク質生産と活用	LS-BT合同研究発表会	無	2009
82	池原 譲	タンパク医薬と糖鎖工学ー最近の進歩および今後の展望	第18回「バイオリジカルズ（タンパク医薬）製造技術研究会」セミナー	無	2009
83	成松 久	糖鎖研究基盤技術の開発から糖鎖機能解析へ。	国立感染症研究所学友会セミナー	無	2009
84	松野 裕樹	A novel strategy for glycomic characterization of mucins using supported molecular matrix electrophoresis.	20th International Symposium on Glycoconjugate (GLYCO XX)	無	2009
85	Naoyuki Taniguchi	Role of glycans in diseases biomarker and treatment	The International Medical Conference for the 60 th Anniversary of Kyung Hee University, Seoul,	無	2009
86	Naoyuki Taniguchi	Role of Glycans in Disease: Biomarker Discovery and Therapeutics	FEBS Advanced Lecture Course Matrix Pathobiology, Signaling and Molecular Targets, Patras, Greece	無	2009
87	Naoyuki Taniguchi	Glycomics in disease biomarker discovery and treatment	Pre Conference of CNHUPO6, Shanghai, PRChina	無	2009
88	Naoyuki Taniguchi	Core fucose and bisecting GlcNAc, the direct modifiers of N-glycan core, their functions and target protein.	CNHUPO6, Taizhou, PRChina	無	2009
89	Naoyuki Taniguchi	Role of glycans in disease and therapeutics	21 st IUBMB & FAOBMB International Congress of Biochemistry and Molecular Biology, Shanghai, PRChina	無	2009
90	Naoyuki Taniguchi	Role of glycans in disease and therapeutics	Austria/Japan Seminar on Comparative Glycobiology and Developmental Biology, 湘南国際村	無	2009
91	Naoyuki Taniguchi	The Role of N-glycan branching and the glycan cycle in disease	CCRC, The University of Georgia Complex Carbohydrate	無	2009
92	Naoyuki Taniguchi	Glycomics approach for disease mechanism, biomarker discovery and therapeutics	HUPO 8 th Annual World Congress, The Westin Harbour Castle, Tronto, Canada	無	2009
93	Naoyuki Taniguchi	“Glycan cycle” and the role of branched N-glycan in cell surface signaling, biomarker discovery and therapeutics	20 th Joint Glycobiology Meeting, Cologne	無	2009
94	Naoyuki Taniguchi	Antibody-Lectin Enzyme Immunoassay for the Analysis of Fucosylation of α -Fetoprotein	20 th Joint Glycobiology Meeting, Cologne	無	2009

95	Hiroaki Korekane, Akio Matsumoto, Tomoko Hasegawa, Eiji Miyoshi, Naoyuki Taniguchi.	Antibody-Lectin Enzyme Immunoassay for the Analysis of Fucosylation of α -Fetoprotein.	20 th International Symposium on Glycoconjugates, Puerto Rico	無	2009
96	Naoyuki Taniguchi	The Role of Fut8 in the Pathogenesis of Chronic Obstructive Lung Disease (COPD)	Joint JAPAN-CCRC Symposium, GA, USA, CCRC, University of Georgia	無	2010
97	Kyoko Shida, Yoshiko Misonou, Hiroaki Korekane, Yosuke Seki, Shingo Noura, Masayuki Ohue, Koichi Honke, Yasuhide Miyamoto.	Unusual accumulation of sulfated glycosphingolipids in colon cancer cells.	<i>Glycobiology</i> Sep;19(9), 1018-1033, 2009.	有	2009
98	Wada Y, Dell A, Haslam SM, Tissot B, Canis K, Azadi P, Bäckström M., Costello CE, Hansson GC, Hiki Y, Ishihara M, Ito H, Kakehi K, Karlsson N, Kato K, Kawasaki N, Khoo KH, Kobayashi K, Kolarich D, Kondo A, Lebrilla C, Nakano, M, Narimatsu H, Novak J, Novotny MV, Ohno E, Packer NH, Renfrow MB, Tajiri M, Thomsson KA, Yagi H, Yu SY, Taniguchi N.	Comparison of Methods for Profiling O-glycosylation: HUPO Human Disease Glycomics/Proteome Initiative Multi-Institutional Study of IgA1.	Mol Cell Proteomics. in press	有	2010
99	Naoyuki Taniguchi	From the gamma-glutamyl cycle to the glycan cycle: a road with many turns and pleasant surprises.	<i>J Biol Chem</i> , 2009 Dec 11;284(50):34469-78	有	2009
100	J. Michael Pierce, Naoyuki Taniguchi	7th HUPO World Congress: the human disease glycomics/proteomics initiative (HGPI) session 17 August 2008, Amsterdam, The Netherlands	<i>Proteomics</i> , 2009 Apr;9(7):1738-41	有	2009
101	Matsuno K, Kishida N, Usami K, Igarashi M, Yoshida R, Nakayama E, Shimojima M, Feldmann H, Irimura T, Kawaoka Y, Takada A.	Different potential of C-type lectin-mediated entry between Marburg virus strains.	J Virol. 2010 Mar 10	有	2010
102	Upham JP, Pickett D, Irimura T, Anders EM,	Reading PC. macrophage receptors for influenza virus: role of the macrophage galactose-type lectin and mannose receptor in viral entry.	J Virol. 2010 Jan 27	有	2010
103	Kato K, Takeuchi H, Kanoh A, Miyahara N, Nemoto-Sasaki Y, Morimoto-Tomita M, Matsubara A, Ohashi Y, Waki M, Usami K, Mandel U, Clausen H, Higashi N, Irimura T.	Loss of UDP-GalNAc:polypeptide N-acetyl galactosaminyltransferase 3 and reduced O-glycosylation in colon carcinoma cells selected for hepatic metastasis.	Glycoconj J. 2010 Feb;27(2):267-276.	有	2010
104	Fang J, Izawa R, Gomez-Santos L, Ueno S, Sawaguchi T, Usami K, Nodera Y, Takeuchi H, Ohashi Y, Higashi N, Irimura T.	Potentiation of some but not all human colon carcinoma cell lines by immobilized.	Oncol Res. 2009;17(10):437-445.	有	2009
105	Kumamoto Y, Denda-Nagai K, Aida S, Higashi N, Irimura T.	MGL2+ dermal dendritic cells are sufficient to initiate contact hypersensitivity <i>in vivo</i> .	PLoS One. 2009;4(5):e5619. Epub	有	2009
106	Maenuma K, Yim M, Komatsu K, Hoshino M, Tachiki-Fujioka A, Takahashi K, Hiki Y, Bovin N, Irimura T.	A library of mutated <i>Maackia amurensis</i> hemagglutinin distinguishes putative glycoforms of immunoglobulin A1 from IgA nephropathy patients.	J Proteome Res. 2009 Jul;8(7):3617-3624.	有	2009
107	Sugiura D, Aida S, Denda-Nagai K, Kamata-Sakurai M, Takeda K, Yagita H, Irimura T.	Unique effector mechanisms induced by vaccination with MUC1 DNA in the rejection of colon carcinoma growth at orthotopic sites and metastases	2009 AACR Annual Meeting (Denver)	無	2009
108	Okada K, Kamata-Sakurai M, Itoh Y, Denda-Nagai K, Ogawa T, Irimura T.	Epiglycanin/MUC21 as a potential marker for thyroid carcinomas.	2009 AACR Annual Meetin (Denver)	無	2009
109	Denda-Nagai K, Kumamoto Y, Aida S, Higashi N, Irimura T	MGL2 ⁺ dermal dendritic cells are sufficient to initiate contact hypersensitivity <i>in vivo</i> .	17 th International Symposium on Molecular Cell Biology of MACROPHAGES 2009	無	2009

110	Denda-Nagai K, Saba K, Irimura T.	A C-TYPE LECTIN MGL1/CD301A PLAYS AN ANTI-INFLAMMATORY ROLE THROUGH THE RECOGNITION OF COMMENSAL BACTERIA IN MURINE EXPERIMENTAL COLITIS	The 9th World Congress on Inflammation	無	2009
111	Kurashina R, Denda-Nagai K, Saba K, Irimura T.	Roles of MGL/CD301 in inflammatory bowel diseases: recognition of glycoconjugates on commensal bacteria.	20 th European Joint Glycobiology Meeting (Germany)	無	2009
112	宇佐美克明、松野啓太、五十嵐学、伝田香里、高田礼人、入村達郎	MGL/CD301を介するエボラウイルス感染増強に関わる表層糖蛋白質の構造的特徴	第82回日本生化学会	無	2009
113	Sugiura D, Takeda K, Yagita H, Irimura T.	Antigen-specific regulatory T cells in MUC1 transgenic mice	第39回日本免疫学会	無	2009
114	Kurashina R, Denda-Nagai K, Irimura T	A Streptococcus cell surface component potentially involves with the suppression of inflammatory bowel disease through its recognition by MGL1/CD301a and induction of IL-10	第39回日本免疫学会	無	2009
115	尾崎秀徳、安藤秀信、佐藤隆、松崎英樹、平林淳、中西速夫、池原譲、成松久	胃がん細胞株および腹腔洗浄液からのシアルTnキャリアタンパク質の同定	第68回日本癌学会学術総会	無	2009
116	Ueno S, San YJ, Mazurek N, Byrd JC, Irimura T, Bresalier RS.	Galectin-3 polymorphisms and response of human breast and colon cancer cells to apoptotic stimuli.	8th Joint Conference of the AACR and JCA "Cancer Genomics, Epigenomics, and The Development of Novel Therapeutics. (Hawaii, USA)	無	2010
117	Murwanti R, Sugiura D, Denda-Nagai K, Kamata-Sakurai M, Irimura T	Effect of MUC1 plasmid DNA and BM-DCs vaccination in an experimental colon carcinogenesis in MUC1 transgenic mice	1. 8th Joint Conference of the AACR and JCA "Cancer Genomics, Epigenomics, and The Development of Novel Therapeutics. (Hawaii, USA) 2010/5/9	無	2010
118	入村達郎	糖鎖生命科学を通じた免疫と病態の解明 (Elucidation of Immunity and Pathogenesis through Glycosciences)	第130年会日本薬学会、岡山	無	
119	櫻井実香、入村達郎	硫酸化糖を認識する抗体の創生	第130年会日本薬学会、岡山	無	
120	田園、櫻井実香、伝田香里、入村達郎	ヒトMUC21細胞外ドメインに対するモノクローナル抗体の樹立	第130年会日本薬学会、岡山	無	
121	Denda-Nagai K.	Distribution and immunological implications of MGL2	18 th International Symposium on Molecular Cell Biology of Macrophages 2010、熊本	無	
122	Yamada K, Watanabe S, Kita S, Kinoshita M, Hayakawa T, Kakehi K.	Determination of Tn antigen released from cultured cancer cells by capillary electrophoresis.	Anal Biochem. , 396(1), 161-163.	有	2010
123	Yamada K, Kinoshita M, Hayakawa T, Nakaya S, Kakehi K.	Comparative studies on the structural features of O-glycans between leukemia and epithelial cell lines.	J Proteome Res. , 8(2), 521-537.	有	2009
124	Nakano M, Higo D, Arai E, Nakagawa T, Kakehi K, Taniguchi N, Kondo A.	Capillary electrophoresis-electrospray ionization mass spectrometry for rapid and sensitive N-glycan analysis of glycoproteins as 9-fluorenylmethyl derivatives.	Glycobiology. , 19(2), 135-143.	有	2009
125	山田佳太、渡辺沙木絵、木下充弘、中家修一、早川堯夫、掛樋一晁	培養癌細胞中のO結合型糖鎖の網羅解析	第29回日本糖質学会年会	無	2009

126	Sugiura N, Baba Y, Kawaguchi Y, Iwatani T, Suzuki K, Kusakabe T, Yamagishi K, Kimata K, Kakuta Y, Watanabe H.	The glucuronyl transferase activity of KfiC from <i>Escherichia coli</i> strain K5 requires association of KfiA; the essential enzymes for production of K5 polysaccharide, <i>N</i> -acetylheparosan.	<i>J. Biol. Chem.</i> 285 , 1597-1606	有	2010
127	Ashikari-Hada S, Habuchi H, Sugaya N, Kobayashi T, Kimata K.	Specific inhibition of FGF-2 signaling with 2-O-sulfated octasaccharides of heparan sulfate.	<i>Glycobiology</i> , 19 , 644-654	有	2009
128	Osawa T, Sugiura N, Shimada H, Hirooka R, Tsuji A, Shirakawa T, Fukuyama K, Kimura M, Kimata K, Kakuta Y.	Crystal structure of chondroitin polymerase from <i>Escherichia coli</i> K4	<i>Biochem. Biophys. Res. Commun.</i> 378 , 10-4	有	2009
129	望月秀雄、吉田圭一、柴田由仁子、前田浩、鈴木喜義、中村武彦、佐熊誠、木全弘治	ヘパラン硫酸の4硫酸化2糖構造	第82回日本生化学会大会	無	2009
130	永井尚子、羽瀧弘子、菅谷典子、渡辺秀人、木全弘治	ヘパラン硫酸6-O-硫酸基転移酵素Hs6st2ノックアウトマウスにおけるインスリン抵抗性	第82回日本生化学会大会	無	2009
131	羽瀧弘子、菅谷典子、羽瀧脩躬、Jeffrey Esko、木全弘治	培養マスト細胞におけるヘパリンの2-硫酸化と2-硫酸化ヘパリンの機能	第82回日本生化学会大会	無	2009
132	杉浦信夫、馬場裕一、鈴木喜義、山岸究、木全弘治、渡辺秀人、角田佳充	大腸菌K5株由来のN-アセチルヘパロサン合成酵素KfiCのGlcA転移活性発現には、GlcNAc転移酵素 KfiAの会合が必要である	第29回日本糖質学会年会	無	2009
133	杉浦信夫、塩入達政、佐藤千怜、下方郷嗣、千葉美恵、堤内要、木全弘治、渡辺秀人	組換え糖転移・硫酸転移酵素を用いた人工コンドロイチン硫酸ライブラリーの構築	第29回日本糖質学会年会	無	2009
134	左一八、渡邊一平、有原雅貴、加藤大介、杉浦信夫、木全弘治、長岡雅人、森田公一、鈴木隆	フラビンウイルス感染に関わる硫酸化糖鎖分子の構造と機能	第29回日本糖質学会年会	無	2009
135	渡邊一平、左一八、有原雅貴、加藤大介、杉浦信夫、木全弘治、森田公一、鈴木隆	グリコサミノグリカンによるフラビンウイルス感染阻害	第29回日本糖質学会年会	無	2009
136	熊谷安希子、久保田智巳、伊藤浩美、成松久、脇田隆字、石井孝司、染谷雄一、白土東子	X線結晶構造解析によるノロウイルスと血液型抗原の結合解析	第29回日本糖質学会年会	無	2009
137	熊谷安希子、久保田智巳、伊藤浩美、成松久、石井孝司、染谷雄一、脇田隆字、白土東子	X線結晶構造解析によるノロウイルスと血液型抗原の結合解析	第57回日本ウイルス学会学術集会	無	2009
138	梅澤明弘	糖鎖工学戦略による細胞医療	第3回GLIT	無	2009
139	豊田雅士	The cell surface carbohydrates using the lectin microarray technology discriminate stem cells.	ISSCR 7th Annual Meeting	無	2009
140	梅澤明弘	幹細胞医療における糖鎖の有用性と産業応用	第4回GLIT	無	2009
141	梅澤明弘	Defining Human Stem Cell by Glycomics.	第1回ACGG	無	2009
142	梅澤明弘	The cell surface carbohydrates using the lectin microarray technology discriminate stem cells.	第32回分子生物学会	無	2009
143	井手尾浩子、山下克子	癌細胞のシグナル伝達機構におけるガレクチン-4の機能解析	第29回日本糖質学会	無	2009
144	福島慶子、佐藤威史、馬場志郎、山下克子	PSA結合糖鎖の癌性変化を応用した前立腺診断法の改良	第29回日本分子腫瘍マーカー研究会	無	2009
145	福島慶子、佐藤威史、馬場志郎、山下克子	前立腺癌マーカーPSAの構造変化検出による新規診断法	第68回日本癌学会学術総会	無	2009
146	山下克子、福島慶子、佐藤威史、馬場志郎	Detection of α 1,2-fucosylated and α -N-acetylgalactosaminylated prostate specific antigen for discrimination of prostate cancer and benign prostate hypertrophy	20 th Joint Glycobiology Meeting	無	2009
147	I. Fukushima, K., Satoh, T., Baba, S., and Yamashita, K.	α 1,2-fucosylated and β -N-acetylgalactosaminylated prostate specific antigen as an efficient marker of prostatic cancer.	<i>Glycobiology</i> , 20 , 452-60,	有	2010
148	Seko, A., Kataoka, F., Aoki, D., Sakamoto, M., Nakamura, T., Hatae, M., Yonezawa, S., and Yamashita, K.	<i>N</i> -Acetylglucosamine 6- <i>O</i> -sulfotransferase-2 as a tumor marker for uterine cervical and corpus cancer.	<i>Glycoconjugate J.</i> , 23 , 453-60,	有	2009
149	Ideo, H., Fukushima, K., Gengyo-Ando, K., S. Mitani, S., Dejima K., Nomura, K., and Yamashita, K.	<i>C. elegans</i> glycosphingolipid-binding galectin functions in host defense against bacterial infection	<i>J. Biol. Chem.</i> , 284 , 26493-501	有	2009

150	Seko, A., Kataoka, F., Aoki, D., Sakamoto, M., Nakamura, T., Hatae, M., Yonezawa, S., and Yamashita, K.	□1,3-galactosyltransferases-4/5 are novel tumor markers for gynecological cancers	<i>Tumor Biol.</i> , 30, 43-50	有	2009
151	Okauchi Y, Nammo T, Iwahashi H, Kizu T, Hayashi I, Okita K, Yamagata K, Uno S, Katsube F, Matsuhisa M, Kato K, Aozasa K, Kim T, Osuga K, Nakamori S, Tamaki Y, Funahashi T, Miyagawa J, Shimomura I	Glucagonoma diagnosed by arterial stimulation and venous sampling (ASVS).	<i>Intern Med.</i> 2009;48(12):1025-30.	有	2009
152	Ono M, Matsubara J, Honda K, Sakuma T, Hashiguchi T, Nose H, Nakamori S, Okusaka T, Kosuge T, Sata N, Nagai H, Ioka T, Tanaka S, Tsuchida A, Aoki T, Shimahara M, Yasunami Y, Itoi T, Moriyasu F, Negishi A, Kuwabara H, Shoji A, Hirohashi S, Yamada T.	Prolyl 4-hydroxylation of alpha-fibrinogen: a novel protein modification revealed by plasma proteomics.	<i>J Biol Chem.</i> 2009 Oct 16;284(42):29041-9.	有	2009
153	Akita H, Zheng Z, Takeda Y, Kim C, Kittaka N, Kobayashi S, Marubashi S, Takemasa I, Nagano H, Dono K, Nakamori S, Monden M, Mori M, Doki Y, Bepler G.	Significance of RRM1 and ERCC1 expression in resectable pancreatic adenocarcinoma.	<i>Oncogene.</i> 2009 Aug 13;28(32):2903-9.	有	2009
154	Osumi D, Takahashi M, Miyoshi E, Yokoe S, Lee SH, Noda K, Nakamori S, Gu J, Ikeda Y, Kuroki Y, Sengoku K, Ishikawa M, Taniguchi N.	Core fucosylation of E-cadherin enhances cell-cell adhesion in human colon carcinoma WiDr cells.	<i>Cancer Sci.</i> 2009 May;100(5):888-95.	有	2009
155	中森正二、黒川幸典	肝細胞癌転移形質遺伝子異常	日本臨床 2009, 67; 増刊号3: 186-191	無	2009
156	武田裕、中森正二、北川透、小林吾吾、丸橋繁、宮本敦史、江口英利、種村匡弘、永野浩昭、堂野恵三、梅下浩司、門田守人、森正樹、土岐祐一郎	膵癌に対する術前・術後補助療法。消化器病学の進歩—原点から未来への情報発信—	日本消化器病学会編、2009、61; 5: 300-305.	無	2009
157	S. Kitazume, R. Imamaki, K. Ogawa, Y. Komi, S. Futakawa, S. Kojima, Y. Hashimoto, J. D. Marth, J. C. Paulson, and N. Taniguchi	<alpha>2,6-Sialic acid on Platelet Endothelial Cell Adhesion Molecule (PECAM) regulates its homophilic interactions and downstream antiapoptotic signaling	<i>J. Biol. Chem</i>	有	
158	J. Seino, K. Ishii, T. Nakano, N. Ishida, M. Tsujimoto, Y. Hashimoto, and S. Takashima	Characterization of Rice Nucleotide Sugar Transporters Capable of Transporting UDP-Galactose and UDP-Glucose	<i>J. Biochem</i>	有	
159	S. Takashima, J. Seino, T. Nakano, K. Fujiyama, M. Tsujimoto, N. Ishida, and Y. Hashimoto	Analysis of CMP-sialic acid transporter-like proteins in plants	<i>Phytochemistry</i> , 70, 1973-1981	有	2009
160	S. Kitazume, K. Ogawa, S. Futakawa, Y. Hagiwara, H. Takikawa, M. Kato, A. Kasahara, E. Miyoshi, N. Taniguchi, Y. Hashimoto	Molecular insights into b-galactoside <alpha>2,6-sialyltransferase secretion in vivo	<i>Glycobiology</i> , 19(5):479-487	有	2009
161	S. Futakawa; S. Kitazume; R. Oka; K. Ogawa; Y. Hagiwara; A. Kinoshita, and K. Miyashita, and Y. Hashimoto	Development of sandwich enzyme-linked immunosorbent assay systems for plasma b-galactoside <alpha>2,6-sialyltransferase, a possible hepatic disease biomarker	<i>Analytica Chimica Acta</i> , 631,116-120	無	2009
162	橋本康弘、奈良清光	がん糖鎖によるシグレック-7を介した免疫細胞死の誘導	第5回臨床糖鎖研究会(弘前市) 特別講演	無	2010
163	城谷圭朗、橋本康弘	糖鎖と疾患：神経疾患とガンを例にして	第7回日本糖鎖科学コンソーシアムシンポジウム(豊中市)	無	2009
164	Y. Hashimoto, S. Futakawa, K. Nara, K. Hoshi, Y. Tohyama, A. Kametaka, K. Shirota, T. Honda, R. Imamaki, S. Kitazume, T. Yuasa, M. Miyajima, H. Arai, M. Matsumoto, H. Ito, A. Kuno, J. Hirabayashi and H. Narimatsu	Aglycan marker in Cerebrospinal fluid for Idiopathic normal pressure hydrocephalus	1st ACGG Conference (Tsukuba)	無	2009
165	橋本康弘	iNPHの新しいバイオマーカー	福島iNPHセミナー 招待講演(福島市)	無	2009

166	橋本康弘	がん認知症の糖鎖バイオマーカーに関する最新の知見	第15回東北老年医療シンポジウム(仙台市) 特別講演	無	2009
167	二川了次、奈良清光、星京香、遠山ゆり子、亀高愛、城谷圭朗、本多たかし、今牧理恵、北爪しのぶ、湯浅龍彦、宮嶋雅一、新井一、古川勝敏、荒井啓行、伊藤浩美、久野敦、成松久、橋本康弘	特発性正常圧水頭症の髄液中の糖鎖マーカー	日本ヒトプロテオーム機構(JHUPO) 第7回大会(東京)	無	2009
168	橋本康弘	脳脊髄液中の糖タンパク質糖鎖をマーカーとする正常圧水頭症の診断方法	鎌ヶ谷シンポジウム「認知症研究の最前線」(鎌ヶ谷市)	無	2009
169	橋本康弘	糖鎖をマーカーとする認知症の診断	福島県立医科大学医師会・第4回臨床基礎研究交流会「アルツハイマー病：臨床から基礎へ」(福島市)	無	2009
170	Wang XC, Fukuda T, Li W, Gao CX, Kondo A, Matsumoto A, Miyoshi E , Taniguchi N, Gu J.	Requirement of Fut8 for the expression of vascular endothelial growth factor receptor-2: a new mechanism for the emphysema-like changes observed in Fut8-deficient mice.	<i>J. Biochemistry</i> 145(5) , 643-651.	有	2009
171	Moriwaki K, Noda K, Furukawa Y, Oshima K, Uchiyama A, Nakagawa T, Taniguchi N, Daigo Y, Nakamura Y, Hayashi N, Miyoshi E .	Deficiency of GMD leads to escape from NK cell-mediated tumor surveillance through modulation of TRAIL signaling	<i>Gastroenterology</i> 137(1) , 188-198.	有	2009
172	Sasaki N, Moriwaki K, Uozumi N, Noda K, Taiguchi N, Kameyama A, Narimatsu H, Takeishi S, Yamada M, Koyama N, Miyoshi E .	E ₄ -PHA-reactive oligosaccharides are a novel marker for hepatic progenitor cells.	<i>Glycoconjugate J.</i> 26(9) , 1213-1223.	有	2009
173	Matsumoto H, Shinzaki S, Narisada M, Kawamoto S, Kuwamoto K, Moriwaki K, kanke F, Satomura S, Kumada T, Miyoshi E .	Clinical application of a lectin-antibody ELISA to measure fucosylated haptoglobin in sera of patients with pancreatic cancer.	<i>Clin Chem and Labo Med.</i> in press.	有	2010
174	Moriwaki K, Noda K, Nakagawa T, Taniguchi N, Daigo Y, Furukawa Y, Nakamura Y, Hayashi N, Miyoshi E .	Deficiency of GMD leads to escape from NK cell-mediated tumor surveillance through modulation of TRAIL signaling	AACR annual meeting	無	2009
175	Honma R, Kinoshita I, Miyoshi E, Matsuno Y, Kaga K, Taniguchi N, Akita HD.	Decreased expression of α 1,6-fucosyltransferase (α 1,6-FT) is associated with squamous histology in non-small cell lung cancers (NSCLC)	AACR annual meeting	無	2009
176	Moriwaki K, Noda K, Furukawa Y, Miyoshi E .	Deficiency of GMD leads to escape from NK cell-mediated tumor surveillance through modulation of TRAIL signaling	21 th Glycobiology joint Meeting, (Germany)	無	2009
177	Miyoshi E , Moriwaki K, Tsuda S, Furukawa Y.	Fucosylation is a promising target for cancer diagnosis and therapy	21 th Glycobiology joint Meeting, (Germany)	無	2009
178	三善英知	癌とフコシル化：診断マーカーから治療の標的へ	日本ヒトプロテオーム機構 第7回大会	無	2009
179	三善英知、高橋 剛、森脇健太	膜受容体の糖鎖異常とがん化に関する研究	第29回 日本糖質学会年会	無	2009
180	三善英知	疾患関連糖鎖マーカーの開発から糖鎖治療へ	大阪大学蛋白質研究所セミナー「蛋白質修飾：新たな癌の診断、治療の標的」	無	2009
181	中川 勉、増田智美、吉岡智子、森脇健太、松本 仁、三善英知	肝細胞における糖タンパク質の極性輸送機構の解明から疾患マーカーの開発へ	第10回関西グライコサイエンスフォーラム	無	2009
182	成定 愛、河本早由利、中川 勉、森脇健太、松本 仁、三善英知	新しい腫瘍マーカー、フコシル化ハプトグロビンの産生機序に関する検討	第45回日本肝臓学会総会	無	2009
183	三善英知、中川 勉、増田智美、吉岡智子、魚住尚史、森脇健太、松本 仁、林 紀夫	糖鎖の選別輸送に基づく肝癌のAFP-L3の産生機構の解明	第45回日本肝臓学会総会	無	2009
184	成定 愛、河本早由利、中川 勉、森脇健太、松本 仁、三善英知	膵がんの新しい腫瘍マーカー、フコシル化ハプトグロビンの産生機序に関する検討	第56回 日本臨床検査医学会	無	2009
185	増田智美、中川勉、吉岡智子、寺尾尚子、魚住尚史、三善英知	肝癌の腫瘍マーカーAFP-L3はどのような機序で産生されるのか	第56回 日本臨床検査医学会	無	2009

186	黒木絵莉、新崎信一郎、竜中法佳、飯島英樹、林 紀夫、三善英知	炎症性腸疾患におけるIgG糖鎖異常一血清学的マーカーとしての有用性に関する	第56回 日本臨床検査医学会	無	2009
187	河本早由利、成定 愛、中川勉、森脇健太、三善英知	フコシル化ハプトグロビンの産生機序解明とレクチンELISAシステムの構築	第29回日本分子腫瘍マーカー研究会	無	2009
188	中川 勉、増田智美、寺尾尚子、森脇健太、宮本泰豪、谷口直之、三善英知	HepG2細胞において微小胆管構造内へ分泌された糖タンパク質の糖鎖構造解析	第68回日本癌学会	無	2009
189	森脇健太、野田勝久、古川洋一、中川 勉、谷口直之、醍醐弥太郎、中村祐輔、林 紀夫、三善英知	脱フコシル化により大腸癌細胞はNK細胞を介した腫瘍免疫を回避する	第68回日本癌学会	無	2009
190	武田百合、松本明郎、是金宏昭、中嶋和紀、松本 仁、谷口直之、三善英知	単糖によるAFPのフコシル化の制御	第68回日本癌学会	無	2009
191	中川 勉、寺尾尚子、吉岡智子、増田智美、新崎信一郎、三善英知	胆汁特異的な糖鎖の機能解析	第82回 日本生化学会	無	2009
192	梶直孝、山田佳太、田中佑樹、岩本竜昇、木下充弘、森脇健太、三善英知、早川堯夫、掛樋一晃	フコシル化を回復させたHCT116細胞上に観察される糖タンパク質糖鎖	第82回 日本生化学会	無	2009
193	森脇健太、野田勝久、古川洋一、三善英知	大腸癌細胞は、脱フコシル化により、TRAIL誘導性アポトーシスを介した腫瘍免疫を回避する	第82回 日本生化学会	無	2009
194	三善英知、新崎信一郎	膵癌の新規腫瘍マーカー：フコシル化ハプトグロビン～その発見から臨床応用まで	医学のあゆみ232(3), 211-212	無	2009
195	ten Dam, G. B., Yamada, S., Kobayashi, F., Purushothaman, A., van de Westerlo, E. M. A., Bulten, J., Malmström, A., Sugahara, K., Massuger, L. F., and van Kuppevelt, T. H	Dermatan sulfate domains defined by the novel antibody GD3A12, in normal tissues and ovarian adenocarcinomas.	Histochem. Cell Biol. , 132 (1), 117-127.	有	2009
196	Basappa, Murugan, S., Sugahara, K. N., Lee, C. M., ten Dam, G. B., van Kuppevelt, T. H., Miyasaka, M., Yamada, S., and Sugahara, K.	Involvement of chondroitin sulfate E in the liver tumor focal formation of murine osteosarcoma cells.	Glycobiology , 19 (7), 735-742.	有	2009
197	Basappa, Ananda Kumar, C. S., Nanjunda Swamy, S., Sugahara, K., and Rangappa, K. S.	Anti-tumor and anti-angiogenic activity of novel hydantoin derivatives: Inhibition of VEGF secretion in liver metastatic osteosarcoma cells.	Bioorg. Med. Chem. , 17 (14), 4928-4934.	有	2009
198	橋口太志、Sengottuvelan Murugan、山田修平、水本秀二、小栗佳代子、岡山 實、菅原一幸	癌の転移における高硫酸化コンドロイチン硫酸の機能の解析	日本薬学会北海道支部第132回例会	無	2009
199	小林芙美、Gerdy B. ten Dam、山田修平、Anurag Purushothaman、菅原一幸、Els M.A. van de Westerlo、Johan Bulten、Anders Malmström、Leon F. Massuger、Toin H. van Kuppevelt	デルマトン硫酸に特異的な新規のファージディスプレイ抗体GD3A12	シオノギイノベーション2009	無	2009
200	菅原一幸、山田修平、Fuchuan Li、Basappa, Sengottuvelan Murugan、橋口太志、水本秀二、小栗佳代子、岡山 實、菅原一樹、Chun Man Lee、宮坂昌之、Gerdy B. ten Dam、Toin H. van Kuppevelt	マウス癌細胞株の肺および肝臓への転移にはコンドロイチン硫酸E様構造が関与する	第29回日本糖質学会年会	無	2009
201	小林芙美、Gerdy B. ten Dam、山田修平、Anurag Purushothaman、菅原一幸、Els M.A. van de Westerlo、Johan Bulten、Anders Malmström、Leon F. Massuger、Toin H. van Kuppevelt	デルマトン硫酸特異的な新規ファージディスプレイ抗体GD3A12	第29回日本糖質学会年会	無	2009
202	K. Sugahara, S. Yamada, S. Murugan, F. Li, Basappa, T. Hashiguchi, S. Mizumoto, K. Oguri, M. Okayama, K. N. Sugahara, C. M. Lee, M. Miyasaka, G. B. ten Dam, T. H. van Kuppevelt	Cell surface chondroitin sulfate E type structure of mouse tumor cell lines is involved in the experimental metastasis to the lung and liver.	6th international Conference on Proteoglycan	無	2009

203	小林芙美、Gerdy B. ten Dam、山田修平、Anurag Purushothaman、菅原一幸、Els M.A. van de Westerlo、Johan Bulten、Anders Malmström、Leon F. Massuger、Toin H. van Kuppevelt	デルマタン硫酸に特異的な新規のフェージディスプレイ抗体GD3A1	第82回日本生化学会大会	無	2009
204	Basappa, Sengottuvelan Murugan, Kazuki N. Sugahara, Chun Man Lee, Gerdy B. ten Dam, Toin H. van Kuppevelt, Masayuki Miyasaka, Shuhei Yamada, and Kazuyuki Sugahara	Role of chondroitin sulfate E in the liver tumor focal formation of murine osteosarcoma cells.	International Conference on Current Trends in Chemistry and Biochemistry	無	2009

平成22年度

番号	発表者	タイトル	発表誌名等	査読	発表年
1	Inoue T, Sugiyama Y, Takiue K, Morinaga H, Kitagawa M, Maeshima Y, Fukushima K, Nishizaki K, Akagi H, Narimatsu Y, Narimatsu H, Makino H.	Differential expression of glycogenes in tonsillar B lymphocytes in association with proteinuria and renal dysfunction in IgA nephropathy	<i>Clin Immunol.</i> 136:447-55.	有	2010
2	Kaneko S, Usui J, Narimatsu Y, Ito H, Narimatsu H, Hagiwara M, Tsuruoka S, Nagata M, Yamagata K.	Renal involvement of monoclonal immunoglobulin deposition disease associated with an unusual monoclonal immunoglobulin A glycan profile.	<i>Clin Exp Nephrol.</i> 14:389-95.	有	2010
3	Togayachi A, Kozono Y, Ikehara Y, Ito H, Suzuki N, Tsunoda Y, Abe S, Sato T, Nakamura K, Suzuki M, Goda HM, Ito M, Kudo T, Takahashi S, Narimatsu H.	Lack of lacto/neolacto-glycolipids enhances the formation of glycolipid-enriched microdomains, facilitating B cell activation.	<i>Proc Natl Acad Sci U S A.</i> 107(26):11900-5.	有	2010
4	Peng C, Togayachi A, Kwon YD, Xie C, Wu G, Zou X, Sato T, Ito H, Tachibana K, Kubota T, Noce T, Narimatsu H, Zhang Y.	Identification of a novel human UDP-GalNAc transferase with unique catalytic activity and expression profile.	<i>Biochem Biophys Res Commun.</i> 402(4):680-6.	有	2010
5	Kamiyama S, Ichimiya T, Ikehara Y, Takase T, Fujimoto I, Suda T, Nakamori S, Nakamura M, Nakayama F, Irimura T, Nakanishi H, Watanabe M, Narimatsu H, Nishihara S	Expression and role of 3'-phosphoadenosine 5'-phosphosulfate transporters in human colorectal carcinoma	<i>Glycobiology.</i> 21(2):235-46	有	2011
6	Liu TW, Ito H, Chiba Y, Kubota T, Sato T, Narimatsu H.	A high-yield, functional expression of <i>Bacteroides fragilis</i> enzyme synthesizing nucleotide sugar from acquired monosaccharide in <i>Saccharomyces cerevisiae</i> .	<i>Glycobiology.</i>	有	2011
7	Narimatsu Y, Kubota T, Furukawa S, Shimojima M, Iwasaki H, Tozawa Y, Tachibana K, Narimatsu H.	Co-translational function of Cosmc, core 1 synthase specific molecular chaperone, revealed by a cell-free translation system	<i>FEBS Lett.</i>	有	2011
8	Silsirivanit A, Araki N, Wongkham C, Pairojkul C, Narimatsu Y, Kuwahara K, Narimatsu H, Wongkham S.	A Novel serum carbohydrate marker on mucin 5AC: Values for diagnostic and prognostic indicators for cholangiocarcinoma	<i>Cancer</i>	有	2011
9	Yamane J, Ohnishi H, Sasaki H, Narimatsu H, Ohgushi H, Tachibana K.	Formation of microvilli and phosphorylation of ERM family proteins by CD43, a potent inhibitor for cell adhesion: Cell detachment is a potential cue for ERM phosphorylation and organization of cell morphology	<i>Cell Adh Migr.</i> 5(2), in press	有	2011
10	Togayachi A, Kozono Y, Kuno A, Ohkura T, Sato T, Hirabayashi J, Ikehara Y, Narimatsu H.	β 3GnT2 (B3GNT2), a Major Polylactosamine Synthase: Analysis of B3gnt2-Deficient Mice.	<i>Methods Enzymol.</i> , Springer. 479C: 185-204.	有	2010
11	Ito H, Chiba Y, Kameyama A, Sato T, Narimatsu H.	In vitro and in vivo enzymatic syntheses and mass spectrometric database for N-glycans and o-glycans.	<i>Methods Enzymol.</i> Springer. 478:127-49.	有	2010
12	Narimatsu H.	the Human Disease Glycomics/Proteomics Initiative (HGPI)	<i>Proteomics.</i> 10(10):1899-902. Review.	有	2010
13	Hisashi Narimatsu.	Discovery of glyco-biomarkers using novel glyco-technologies	<i>The Korean Human Proteome Organization(KHUPO)</i> . Seoul, Korea.	無	2010
14	Hisashi Narimatsu	Development of glycol-biomarkers for liver fibrosis, and liver cancers and others using newly developed technologies for Glycomics.	<i>National Conference on Bio-Mass Spectrometry and Proteomic Data Processing</i> . Lijiang, China	無	2010

15	Hisashi Narimatsu	Recent progress of glycoproteomics and its application to biological research	1st Asia Pacific Workshop on Neurovirology Seoul 2010. Seoul, Korea	無	2010
16	Hisashi Narimatsu	Development of glycol-biomarkers for liver fibrosis, and liver cancers and others using newly developed technologies for glycomics.	The 28 th Naito conference. Shonan, Kanagawa.	無	2010
17	Hisashi Narimatsu	Recent progresses of the current pilot study of Human Disease Glycomics/Proteomics Initiative(HGPI)	HUPO2010. Sydney, Australia	無	2010
18	Shikanai T, Hisashi Narimatsu	Consortium for Glycobiology and Glycotechnology DataBase---Future collaborative work between China and Japan and construction of glyco-database.	糖生物学研究会. Fudan Univ, China	無	2010
19	Hisashi Narimatsu	Organization and Recent Progress of Glycoscience Research in Japan	the 2 nd ACGG conference. Taipei, Taiwan	無	2010
20	Hisashi Narimatsu	Discovery of clinically useful Glyco-biomarkers for liver fibrosis and cancer	2010 Annual Conference of the Society for Glycobiology. Florida, USA	無	2010
21	Hisashi Narimatsu	Analytical Tools for Mucin Glycosylation and Development of Cancer Glyco-Biomarkers Using the Technology	The Novo Nordisk Prize Symposium 2010 Copenhagen. Copenhagen, Denmark	無	2010
22	Akira Togayachi	Biological function of polylectosamine chains in immune system., Asian Communication of Glycobiology and Glycotechnology (ACGG2)	Academia Sinica (Taipei, Taiwan)	無	2010
23	A. Togayachi, Y. Ikehara, Y. Kozono, H. Ito, A. Kuno, T. Sato, T. Kudo, S. Takahashi, J. Hirabayashi, H. Narimatsu.	Immunological disfunction of polylectosamine synthase-deficient mice	28 th. Naito Conference, Shonan Village, Hayama-machi Miura-gun, Kanagawa	無	2010
24	Narimatsu Y, Kubota T, Furukawa S, Morii H, Narimatsu H, Yamasaki K.	NMR studies on structural changes of IgA1-hinge peptide upon glycosylation.	28 th. Naito Conference, Shonan Village, Hayama-machi Miura-gun, Kanagawa	無	2010
25	Kubota T, Narimatsu Y, Furukawa S, Morii H, Yamasaki K, Narimatsu H,	O-Glycans Reduce cis-Conformation of Proline in IgA Hinge Peptide	GlycoT2010, Tokyo	無	2010
26	Chiba Y, Takahashi Y, Watanabe A, Ito H, Jigami Y, Narimatsu H.	Expression of human glycosyltransferases in yeast cells	GlycoT2010, Tokyo	無	2010
27	成松久	量的変化より質的变化を捉える糖鎖バイオマーカーの探索と開発	日本ヒトプロテオーム機構第8回大会 (JHUPO) .東京	無	2010
28	成松久	新技術を駆使した糖鎖腫瘍マーカーの開発	第30回日本分子腫瘍マーカー研究会. 大阪	無	2010
29	成松久	グライコプロテオミクスに基づくがんマーカー開発戦略	第5回糖鎖産業技術フォーラムin BioJapan2010. 横浜	無	2010
30	成松久	グライコプロテオミクスにに基づくがんマーカー開発戦略	産業技術総合研究所オープンラボ. つくば	無	2010
31	成松久	糖鎖研究のための基盤技術開発とバイオ研究への応用-ウイルスと糖鎖研究への応用	名古屋ウイルス研究会. 名古屋	無	2010
32	成松久	グライコプロテーム研究の技術開発とそれを応用したバイオマーカー開発	第四回学術フロンティアシンポジウム. 仙台	無	2010

33	成松久	10年にわたる糖鎖基盤研究の開発と肝疾患バイオマーカーへの応用	第24回肝臓洞壁細胞研究会学術集会,福島	無	2010
34	成松久	疾患バイオマーカーとしての糖鎖(糖鎖をつかう)	KAST教育コース:糖鎖科学・糖鎖工学への招待,神奈川	無	2011
35	佐藤 隆	コンドロイチン硫酸合成酵素の欠損による骨格異常	第24回日本軟骨代謝学会,福岡	無	2011
36	佐藤 隆	軟骨におけるコンドロイチン硫酸合成酵素の機能	第17回プロテオグラフィカンフォーラム	無	2011
37	榎谷内晶	糖脂質ポリラクトサミン合成酵素遺伝子欠損マウスにおける免疫機能解析	第8回糖鎖科学コンソーシアムシンポジウム,品川	無	2011
38	佐藤 隆	軟骨内骨化におけるコンドロイチン硫酸の機能	第8回糖鎖科学コンソーシアムシンポジウム,品川	無	2011
39	白土東子,伊藤浩美,久保田智巳	糖鎖ライブラリーとそれを利用したノロウイルスの糖鎖認識機構の解析	第8回糖鎖科学コンソーシアムシンポジウム,品川	無	2011
40	榎谷内晶	疾患糖鎖バイオマーカーの探索と開発	第5回糖鎖科学産業技術フォーラム,横	無	2010
41	千葉 靖典	酵母と糖転移酵素を利用した糖タンパク質合成	JAIMAカンファレンス,東京	無	2010
42	榎谷内,小園,池原,伊藤,鈴木,角田,阿部,佐藤,中村,鈴木,合田,伊藤,工藤,高橋,成松	糖脂質ポリラクトサミン合成酵素(B3gnt5)遺伝子ノックアウトマウスを用いた糖鎖機能解析	BMB2010(第33回日本分子生物学会年会・第83回日本生化学会大会 合同大会),神戸	無	2010
43	佐藤,工藤,池原,小川,平野,清原,萩原,榎谷内,依馬,高橋,木全,渡辺,成松	コンドロイチン硫酸は正常な軟骨内骨化に必要である	BMB2010,神戸	無	2010
44	雄長,曾我部,榎谷内,梶,久野,大倉,野崎,尾崎,田中,池原,溝上,成松	グライコプロテオーム戦略に基づく肝細胞がん糖鎖バイオマーカー探索の検証	BMB2010,神戸	無	2010
45	岩城,松崎,平尾,安部,榎谷内,久野,大倉,梶,野村,野口,池原,成松	肺癌糖鎖バイオマーカー開発に向けた候補分子の同定および発現の比較解析	BMB2010,神戸	無	2010
46	等誠司, Jasmine Salma, Kumar Akhilesh, 吉村武, 榎谷内, 成松, 池中	Functional analysis of a unique LewisX-synthesizing α 1,3-fucosyltransferase gene in stem cell populations	BMB2010,神戸	無	2010
47	久保田,熊谷,古川,伊藤,成松,石井,染谷,脇田,白土	ノロウイルスによるフコース認識の分子基盤	BMB2010,神戸	無	2010
48	成松,久保田,成松,森井,山崎,成松	O-glycan付加によるIgAヒンジペプチドの構造変化	BMB2010,神戸	無	2010
49	Sato T, Kudo T, Ikehara Y, Ogawa H, Hirano T, Kiyohara K, Hagiwara K, Togayachi A, Ema M, Takahashi S, Kimata K, Watanabe H, Narimatsu H.	Chondroitin Sulfate N-acetylgalactosaminyltransferase 1 Deficient Mice Display Dwarfism with Growth Plate Abnormalities	Asian Communication of Glycobiology and Glycotechnology (ACGG2), Taiwan	無	2010
50	Narimatsu Y, Kubota T, Furukawa S, Morii H, Narimatsu H, Yamasaki K.	NMR studies on structural changes of IgA1-hinge peptide upon glycosylation.	ACGG2, Taiwan	無	2010
51	Y. Hirao, S. Ogasawara, A. Togayachi, M. Ocho, H. Sawaki, Y. Matsuno, S. Nakamori, Y. Ikehara, and H. Narimatsu	Glycosyltransferases expressed in ovarian cancer cells as a biomarker	第69回日本癌学会学術総会,大阪	無	2010
52	T. Kubota, M. Sogabe, H. i Sawaki, H. Nozaki, H. Nakanishi, T. Nakanishi, A. Togayachi, Y. Ikehara, and H. Narimatsu	Glycosyltransferases expressed in ovarian cancer cells as a biomarker	第69回日本癌学会学術総会,大阪	無	2010

53	H. Nozaki, T. Ohkura, A. Kuno, M. Sogabe, T. Kubota, H. Kaji, H. Nakanishi, T. Nakanishi, A. Togayachi, Y. Ikehara, and H.	Glycoproteomic approach for glyco-biomarkers of ovarian clear cell carcinoma from peritoneal lavage fluids	第69回日本癌学会学術総会、大阪	無	2010
54	H. Matsuzaki, J. Iwaki, Y. Hirao, M. Abe, A. Togayachi, A. Kuno, T. Ohkura, H. Kaji, M. Nomura, M. Noguchi, Y. Ikehara, H. Narimatsu	Identification of glyco-biomarker candidates for lung cancer using novel glyco-technologies	第69回日本癌学会学術総会、大阪	無	2010
55	H. Ozaki, H. Kaji, T. Ohkura, A. Kuno, N. Mitsuishi, M. Ocho, A. Togayachi, J. Hirabayashi, Y. Ikehara, J. Shoda, H. Narimatsu	Glycoproteomic approach for cholangiocellular carcinoma (CCC) marker search	第69回日本癌学会学術総会、大阪	無	2010
56	M. Sogabe, M. Ocho, A. Togayachi, H. Kaji, A. Kuno, T. Ohkura, H. Nozaki, H. Ozaki, J. Hirabayashi, Y. Tanaka, Y. Ikehara, M. Mizokami, and H. Narimatsu	Investigation of novel HCC biomarker based on glycosylation, using glycoproteomics technology	第69回日本癌学会学術総会、大阪	無	2010
57	M. Ocho, M. Sogabe, A. Togayachi, H. Kaji, A. Kuno, T. Ohkura, H. Nozaki, H. Ozaki, Y. Tanaka, Y. Ikehara, M. Mizokami, & H. Narimatsu	Verification of Candidates of serum Glyco-Biomarker for Hepatocellular Carcinoma with Small-Scale Samples	第69回日本癌学会学術総会、大阪	無	2010
58	H. Kaji, T. Ohkura, A. Kuno, A. Togayachi, M. Sogabe, Y. Tanaka, Y. Ikehara, M. Mizokami, & H. Narimatsu	Glycoproteomic approach for serobiomarker discovery of hepatocellular carcinoma (HCC)	第69回日本癌学会学術総会、大阪	無	2010
59	平尾, 小笠原, 榎谷内, 雄長, 澤木, 松野, 中森, 池原, 成松	膵臓がんにおけるCA19-9キャリアタンパク質の同定	第30回日本分子腫瘍マーカー研究会	無	2010
60	久保田, 曾我部, 澤木, 野崎, 中西, 中西, 榎谷内, 池原, 成松	卵巣がんバイオマーカーとしての糖転移酵素	第30回日本分子腫瘍マーカー研究会	無	2010
61	野崎, 大倉, 久野, 曾我, 久保田, 梶, 中西, 中西, 榎谷内, 池原, 成松	腹腔洗浄液を用いたグライコプロテオミクス解析による明細胞性卵巣癌マーカーの探索	第30回日本分子腫瘍マーカー研究会	無	2010
62	松崎, 岩城, 平尾, 安部, 榎谷内, 久野, 大倉, 梶, 野村, 野口, 池原, 成松	先端糖鎖解析技術を駆使した肺癌糖鎖バイオマーカーの探索と検証	第30回日本分子腫瘍マーカー研究会	無	2010
63	雄長, 曾我部, 榎谷内, 梶, 久野, 大倉, 野崎, 尾崎, 田中, 池原, 溝上, 平林, 成松	肝細胞がんの糖鎖バイオマーカーの検証試験	第30回日本分子腫瘍マーカー研究会	無	2010
64	A. Togayachi, Y. Kozono, Y. Ikehara, H. Ito, T. Sato, K. Nakamura, M. Suzuki, H. M. Goda, M. Ito, T. Kudo, S. Takahashi, and H. Narimatsu	Immunological disfunction analysis of Lc3Cer synthase (<i>B3gnt5</i>)-deficient mice	GlycoT 2010 Tokyo	無	2010
65	Sato T, Kudo T, Ikehara Y, Ogawa H, Hirano T, Kiyohara K, Hagiwara K, Togayachi A, Ema M, Takahashi S, Kimata K, Watanabe H, Narimatsu H	Chondroitin Sulfate N-acetylgalactosaminyltransferase 1 Deficient Mice Display Dwarfism with Growth Plate Abnormalities	GlycoT 2010 Tokyo	無	2010
66	榎谷内晶, 成松久	ポリラクタミン合成酵素遺伝子ノックアウトマウスを用いた糖鎖機能解析	平成22年度生理学研究所研究会 糖鎖機能研究会	無	2010
67	山崎 和彦, 成松 由規, 古川 早苗, 森井 尚之, 成松 久, 久保田 智巳	IgA1 ヒンジ領域のPro残基シス/トランス異性化平衡への糖鎖付加の影響とその構造的要因	第49回NMR討論会, 東京	無	2010
68	千葉 靖典, 高橋 佳江, 渡辺 明子, 伊藤 浩美, 地神 芳文, 成松 久	Glycan synthesis by human glycosyltransferases expressed in yeast cells	International Carbohydrate Symposium 2010, 東京	無	2010
69	千葉 靖典, 高橋 佳江, 渡辺 明子, 伊藤 浩美, 地神 芳文, 成松 久	Modification of glycans and glycopeptides by human glycosyltransferases expressed by a methylophilic yeast <i>Ogataea minuta</i>	ACGG2010, 台北	無	2010

70	千葉 靖典、高橋 佳江、渡辺 明子、伊藤 浩美、地神 芳文、成松 久	Glycan synthesis and modification of glycopeptides by human glycosyltransferases expressed in yeast cell	PacificChem2010, ハワイ	無	2010
71	社 東寧、伊藤 浩美、地神 芳文、成松 久、千葉 靖典	ムチン型糖鎖酵母株を用いたムチン様配列の生産と解析	BMB2010, 神戸	無	2010
72	千葉 靖典、高橋 佳江、成松 久	多分岐型糖鎖に対するST6Gal-Iの反応解析	日本農芸化学会年会、京都	無	2011
73	Nishimura K, Sano M, Ohtaka M, Furuta B, Umemura Y, Nakajima Y, Ikehara Y, Kobayashi T, Segawa H, Takayasu S, Sato H, Motomura K, Uchida E, anayasu-Toyoda T, Asashima M, Nakauchi H, Yamaguchi T, Nakanishi M.	Development of defective and persistent sendai virus vector: a unique gene delivery/expression system ideal for cell reprogramming	J Biol Chem.	有	2010
74	Togayachi A, Kozono Y, Ikehara Y, Ito H, Suzuki N, Tsunoda Y, Abe S, Sato T, Nakamura K, Suzuki M, Goda HM, Ito M, Kudo T, Takahashi S, Narimatsu H	Lack of lacto/neolacto-glycolipids enhances the formation of glycolipid-enriched microdomains, facilitating B cell activation	Proc Natl Acad Sci U S A.	有	2010
75	Matsui M, Shimizu Y, Koderia Y, Kondo E, Ikehara Y, Nakanishi H.	Targeted delivery of oligomannose-coated liposome to the omental micrometastasis by peritoneal macrophages from patients with gastric cancer.	Cancer Sci..	有	2010
76	Hajime Sakakita and Yuzuru Ikehara	Irradiation experiments on a mouse using a mild-plasma generator for medical applications.	Plasma and Fusion Research, 2010 In press	有	2010
77	Takashi Yamaguchi, Masahiro Yamanaka, Sanae Ikehara, Katsuya Kida, Noritaka Kuboki, Daisuke Mizuno, Naoaki Yokoyama, Hisashi Narimatsu, Yuzuru Ikehara	Generation of IFN- γ -producing cells that recognize the major piroplasm surface protein in Theileria orientalis-infected bovines	Veterinary Parasitology, 2010 In press	有	2010
78	Zhang H, Nishikawa Y, Yamagishi J, Zhou J, Ikehara Y, Kojima N, Yokoyama N, Xuan X.	Neospora caninum: Application of apical membrane antigen 1 encapsulated in the oligomannose-coated liposomes for reduction of offspring mortality from infection in BALB/c mice.	Exp Parasitol.	有	2011
79	Togayachi A, Kozono Y, Kuno A, Ohkura T, Sato T, Hirabayashi J, Ikehara Y., Narimatsu H.	(B3GNT2), a major polylactosamine synthase: analysis of B3GNT2-deficient mice.	Methods Enzymol. 2010;479:185-204.	有	2010
80	梶裕之、池原 譲、久野敦、澤木 弘道、伊藤浩美、成松 久:	グライコプロテオミクスによるがんの血清バイオマーカー探索	創薬・タンパク質研究のためのプロテオミクス解析, 実験医学別冊 p 112-118, 2010.	無	2010
81	池原 譲	組織細胞化学イメージングの基礎と最前線: 生体内分子局在と機能を探る	組織細胞化学,(日本組織細胞化学会編集)糖鎖・糖タンパク質の生物機能解明と医療応用 197-204	無	2010
82	池原 譲	疾患糖鎖マーカーによる診断治療の革新	「血液検査で肝炎の進行度がわかる」浜松市	無	2010
83	池原 譲	糖鎖研究の進展に基づく病態の検出技術の発展と治療戦略」-糖鎖研究による医療のパラダイムシフトをめざして-	かがわ糖質バイオフォーラム第3回シンポジウム	無	2010
84	池原 譲、成松 久	糖鎖バイオマーカー開発がもたらす臨床検査のパラダイムシフト	糖鎖科学コンソーシアムシンポジウム JCGG、品川	無	2010
85	池原 譲	組織細胞化学イメージングの基礎と最前線; 生体内分子局在と機能を探る「糖鎖・糖蛋白質の生物機能解明と医療応	第35回 組織細胞化学講習会、甲府市	無	2010

86	池原 譲	創薬・高度医療支援領域 ii (糖鎖医工学) : 糖タンパク質分析技術に基づく疾患バイオマーカーの開発と検査創薬のパラダイムシフト~肝繊維化バイオマーカーの意味するもの	産総研ライフサイエンス分野シンポジウム、東京	無	2010
87	Narimatsu H, Sawaki H, Kuno A, Kaji H, Ito H, Ikehara Y.:	A strategy for discovery of cancer glyco-biomarkers in serum using newly developed technologies for glycoproteomics.	<i>FEBS J.</i> 277 , 95-105	有	2010
88	Kuno A, Matsuda A, Ikehara Y, Narimatsu H, Hirabayashi J.	Differential glycan profiling by lectin microarray targeting tissue specimens.	<i>Methods Enzymol.</i> Springer. 478 :165-79.	有	2010
89	Toyoda M, amazaki-Inoue M, Itakura Y, Kuno A, Ogawa T, Yamada M, Akutsu H, Takahashi Y, Kanzaki S, Narimatsu H, Hirabayashi J, and Umezawa A.	Lectin microarray analysis of pluripotent and multipotent stem cells.	<i>Genes to Cells</i> 16 , 1-11	有	2011
90	Kuno A, Ikehara Y, Tanaka Y, Angata T, Unno S, Sogabe M, Ozaki H, Ito K, Hirabayashi J, Mizokami M and Narimatsu H.	Multi-lectin assay for detecting fibrosis-specific glyco-alteration by means of lectin microarray	<i>Clin. Chem.</i> 57 , 48-56	有	2011
91	Narimatsu Y, Kubota T, Furukawa S, Morii H, Narimatsu H, Yamasaki K,	Effect of glycosylation on cis/trans isomerization of prolines in IgA1-hinge peptide.	<i>J Am Chem Soc.</i> 132 , 5548-5549	有	2010
92	Y.Matsuno, W. Dong, S. Yokoyama, S. Yonezawa, H. Narimatsu, A. Kameyama	Characterization of mucins by using SMME and composition-based arrangement of mass spectral data	ACGG 2 nd conference, Academia Sinica, Taipei	無	2010
93	Y. Matsuno, W. Dong, S. Yokoyama, S. Yonezawa, T. Saito, M. Gotoh, H. Narimatsu, and A. Kameyama	Immunostaining for characterization of mucins using supported molecular matrix electrophoresis	ACGG 2 nd conference, Academia Sinica, Taipei	無	2010
94	H. Ito, M. Sukegawa, A. Tomioka, C. Nonomura, T. Sato, A. Kameyama, H. Narimatsu	In vitro enzymatic synthesis of O-linked glycans and their application	ACGG 2 nd conference, Academia Sinica, Taipei	無	2010
95	Y. Matsuno, W. Dong, S. Yokoyama, S. Yonezawa, H. Narimatsu, A. Kameyama	A novel strategy for characterization of mucins toward biomarker discovery: composition-based arrangement of mass spectral data	58th ASMS Conference on Mass Spectrometry and Allied Topics, Salt Lake City, Utah	無	2010
96	M. Toyoda, H. Kaji, H. Sawaki, H. Narimatsu, A. Kameyama	Enrichment and Identification of Sulfated Glycoproteins for Biomarker Discovery	58th ASMS Conference on Mass Spectrometry and Allied Topics, Salt Lake City, Utah	無	2010
97	M. Toyoda, H. Kaji, H. Sawaki, H. Narimatsu, A. Kameyama	Discovery and Characterization of Sulfated Glycoproteins from a Human Lung Carcinoma Cell Line	The25 International Carbohydrate Symposium (ICS2010), 千葉	無	2010
98	Y. Matsuno, W. Dong, S. Yokoyama, S. Yonezawa, H. Narimatsu, A. Kameyama	A novel strategy for characterization of mucins: composition-based arrangement of mass spectral data	7th International Symposium on Glycosyl-transferases, 東京	無	2010
99	M. Toyoda, H. Kaji, H. Sawaki, H. Narimatsu, A. Kameyama	Discovery of Sulfated Glycoproteins from Human Small Cell Lung Carcinoma Cell	7th International Symposium on Glycosyl-transferases, 東京	無	2010
100	亀山昭彦	化学修飾を活用した糖タンパク質分析の新展開	第8回日本糖鎖科学コンソーシアムシンポジウム、東京	無	2010
101	H. Ito, M. Sukegawa, A. Tomioka, C. Nonomura, T. Sato, A. Kameyama, H. Narimatsu,	In vitro enzymatic synthesis of glycans and their application	7th International Symposium on Glycosyltransferases, 東京	無	2010

102	亀山昭彦	この技術、バイオ医薬品開発に役立ちますか? ~新しい分析関連技術について~	分析展2010 JAIMA コンファレンス GLITセミナー、千葉	無	2010
103	松野裕樹、董偉傑、横山勢也、米澤 傑、成松 久、亀山昭彦	分子マトリクス電気泳動法を利用するバイオマーカー探索ストラテジーの構築	第61回日本電気泳動学会総会、札幌	無	2010
104	松野裕樹、董偉傑、成松久、亀山昭彦	分子マトリクス電気泳動法による親和電気泳動へのアプローチ	第61回日本電気泳動学会総会、札幌	無	2010
105	豊田雅哲、梶裕之、澤木弘道、成松久、亀山昭彦	見逃されてきた分子「硫酸化糖タンパク質」の解析	第58回日本質量分析総合討論会、つくば市	無	2010
106	Matsuno YK. et al.	Development of an immunostaining method for the characterization of mucins using supported molecular matrix electrophoresis.	<i>Electrophoresis</i> .	有	2011
107	Kaji H. & Isobe T	Stable isotope labeling of N-glycosylated peptides by enzymatic deglycosylation for mass spectrometry-based glycoproteomics	In: Mass Spectrometry of Glycoproteins (Kohler J.J. & Patrie S. eds, Humana Press), in press.	有	2011
108	梶 裕之、池原 譲、久野 敦、澤木 弘道、伊藤 浩美、成松 久	グライコプロテオミクスによるがんの血清バイオマーカー探索	創薬研究のためのタンパク質・プロテオミクス解析 (小田、長野編) (羊土社)	無	2010
109	梶 裕之、池原 譲、久野 敦、榎谷内 晶、澤木 弘道、伊藤 浩美、成松 久	統合オミクスアプローチによる腫瘍糖タンパク質バイオマーカーの開発	第23回バイオメディカル分析科学シンポジウム (宮城)	無	2010
110	梶 裕之	グライコプロテオミクスによる腫瘍糖鎖バイオマーカーの探索	日本ヒトプロテオーム機構第8回大会、第6回日本臨床プロテオーム研究会・連合大会 (千葉)	無	2010
111	梶 裕之、大倉隆司、池原 譲、久野 敦、榎谷内 晶、曾我部万紀、雄長 誠、田中 靖人、溝上 雅史、成松 久	グライコプロテオミクスプラットフォームによるHCC糖鎖バイオマーカーの探索	第30回日本分子腫瘍マーカー研究会 (大阪)	無	2010
112	梶 裕之、大倉隆司、久野 敦、榎谷内 晶、曾我部万紀、田中 靖人、池原 譲、溝上 雅史、成松 久	グライコプロテオミクスによる各種がん血清バイオマーカーの探索	第69回日本癌学会学術総会 (大阪)	無	2010
113	梶 裕之	グライコプロテオミクス戦略に基づく腫瘍糖鎖マーカーの探索	第28回バイオテクノロジーシンポジウム (横浜)	無	2010
114	Nakagawa T, Takeishi S, Kameyama A, Yagi H, Yoshioka T, Moriwaki K, Masuda T, Matsumoto H, Kato K, Narimatsu H, Taniguchi N, Miyoshi E	Glycomic analyses of glycoproteins in bile and serum during rat hepatocarcinogenesis	<i>J. Proteome Res.</i> 9(10):4888-4896, 2010	有	2010
115	Korekane H, Matsumoto A, Ota F, Hasegawa T, Misonou Y, Shida K, Miyamoto Y, Taniguchi N	Involvement of ST6 Gal I in the biosynthesis of a unique human coloncancer biomarker candidate, alpha2,6-sialylated blood group type 2H (ST2H) antigen	<i>J. Biochem.</i> 148(3): 359-370, 2010	有	2010
116	Taniguchi N	Why is Sweet Science Important.	The 29 th Annual Barnett Lectureship. (Invited) Boston, U.S.A.	無	2010
117	Taniguchi N	Roles of N-Glycan Branchings in Disease.	The 28 th Naito Conference "Glycan Expression and Regulation [I]: Functions and disease mechanisms. Kanagawa, Japan	無	2010

118	Taniguchi N	Significance of Nucleotide Sugar Metabolism for Understanding Functional Glycomics by Using Ion-Pair Reversed-Phase HPLC and LC-ESI-MS	HUPO 2010 World Congress. (Invited) Sydney, Australia	無	2010
119	Taniguchi N	Roles of N-Glycan Branchings in Diseases	BBRC Symposium. (Invited) Singapore	無	2010
120	Taniguchi N	Glyco-redox research: A link between redox research and glycobiology	FCRM 2011. (Invited) Kyoto	無	2011
121	Taniguchi N	Role of "glycan cycles" for understanding the role of glycan in disease	IXth International Symposium on "Biochemical Roles of Eukaryotic Cell Surface Macromolecules". (Invited) Trivandrum, Kerala, India	無	2011
122	Korekane H, Matsumoto A, Hasegawa T, Miyoshi E, Taniguchi N	Antibody-Lectin Enzyme Immunoassay for the Analysis of Fucosylation of α -Fetoprotein.	GlycoT2010, 7 th International Symposium on Glycosyltransferases, Ryogoku, Tokyo, (Poster: no.10)	無	2010
123	是金宏昭, 松本明郎, 長谷川朋子, 三善英知, 谷口直之	Antibody-Lectin Enzyme Immunoassay for the Analysis of Fucosylated α -Fetoprotein	第83回日本生化学会・第33回日本分子生物学会年会・合同大会(BMB2010), 神戸	無	2010
124	Denda-Nagai K, Murakami R, Irimura T.	Distribution and function of macrophage galactose-type C-type lectin 2(MGL2/CD301b)	11 th International Symposium on Dendritic Cells in Fundamental and Clinical Immunology. (Switzerland)	無	2010
125	Usami K, Fujihira H, Denda-Nagai K, Yamada K, Matsuno K, Takada A, Kakehi K, Irimura T.	Strain-Dependent Glycosylation of Ebola Viral Envelope Glycoproteins Determines their Infectivity.	2010 Annual Conference of the Society for Glycobiology, USA	無	2010
126	Denda-Nagai K, Irimura T.	Roles of Macrophage Galactose-Type C-Type Lectin 2 in Efficient Uptake and Presentation of Antigens Having Galnac Residues by Dendritic Cells	2010 Annual Conference of the Society for Glycobiology, USA	無	2010
127	入村達郎	疾患を解き明かす糖鎖：樹状細胞の機能とレクチン	第11回 Pharmacology Hematology Symposium, 東京	無	2010
128	村上龍一、隈本洋介、伝田香里、入村達郎	接触過敏症におけるMGL1およびMGL2の位置づけ	第11回 Pharmacology Hematology Symposium, 東京	無	2010
129	Irimura T	Galactose/Calcium-Type Lectins in Inflammation and Immunity	第28回内藤コンファレンス、神奈川	無	2010
130	Tian Y, Kamata-Sakurai M, Denda-Nagai K, Ogawa T, Irimura T	Detection of MUC21/Human-Epiglycanin by Monoclonal Antibody	第28回内藤コンファレンス、神奈川	無	2010
131	Zhao J, Kamata-Sakurai M, Yi Y, Denda-Nagai K, Irimura T.	Muc21/epiglycanin Modulates Cancer Cell Survival	GlycoT 2010 / 7 th International Symposium on Glycosyltransferases, Tokyo	無	2010
132	Irimura T, Denda-Nagai K, Tian Y	Mucin21/epiglycanin in malignant behavior of cancer cells	第69回日本癌学会学術総会、大阪	無	2010

133	Tian Y, Kamata-Sakurai M, Denda-Nagai K, Irimura T	.Detection of MUC21 in sera and ascitic fluid from mice bearing human tumors	第69回日本癌学会学術総会、大阪	無	2010
134	Kato K, Takeuchi H, Kanoh A, Miyahara N, Nemoto-Sasaki Y, Morimoto-Tomita M, Matsubara A, Ohashi Y, Waki M, Usami K, Mandel U, Clausen H, Higashi N, Irimura T.	Loss of UDP-GalNAc:Polypeptide <i>N</i> -acetylglucosaminyltransferase3 and reduced <i>O</i> -glycosylation in colon carcinoma cells selected for hepatic metastasis.	Glycoconj J, 27:267-276	有	2010
135	Denda-Nagai K, Aida S, Saba K, Suzuki K, Moriyama S, Oo-puthinan S, Tsujii M, Morikawa A, Kumamoto Y, Sugiura D, Kudo A, Akimoto Y, Kawakami H, Bovin NV, Irimura T	Distribution and function of macrophage galactose-type C-type lectin 2 (MGL2/CD301b): efficient uptake and presentation of glycosylated antigens by dendritic cells.	J Biol Chem, 285(25): 19193-19204	有	2010
136	Yi Y, Kamata-Sakurai M, Denda-Nagai K, Itoh T, Okada K, Ishii-Schrade K, Iguchi A, Sugiura D, Irimura T.	Mucin 21/epiglycanin modulates cell adhesion.	J Biol Chem, 285(28): 21233-21240	有	2010
137	Sugiura D, Denda-Nagai K, Takeda K, Irimura T.	Organ microenvironment plays significant roles through Fas ligand in vaccine-induced CD4 T cell dependent suppression of tumor growth at the orthotopic site	Cancer Sci, 101(9): 1965-1969,	有	2010
138	Matsuda A, Kuno A, Kawamoto T, Matsuzaki H, Irimura T, Ikehara Y, Zen Y, Nakanuma Y, Yamamoto M, Ohkohchi N, Shoda J, Hirabayashi J, Narimatsu H.	Wisteria floribunda agglutinin-positive mucin 1 is a sensitive biliary marker for human cholangiocarcinoma.	Hepatology, 52(1): 174-182	有	2010
139	Matsuno K, Kishida N, Usami K, Igarashi M, Yoshida R, Nakayama E, Shimojima M, Feldmann H, Irimura T, Kawaoka Y, Takada A.	Different potential of C-type lectin-mediated entry between Marburg virus strains.	J Virol, 84(10): 5140-5147	有	2010
140	Upham JP, Pickett D, Irimura T, Anders EM, Reading PC.	Macrophage receptors for influenza A virus: role of the macrophage galactose-type lectin and mannose receptor in viral entry.	J Virol, 84(8): 3730-3737	有	2010
141	Matsuno K, Nakayama E, Noyori O, Marzi A, Ebihara H, Irimura T, Feldmann H, Takada A.	C-type lectins do not act as functional receptors for filovirus entry into cells.	Biochem Biophys Res Comm, 403(1): 144-148	有	2010
142	I. Usami K, Matsuno K, Igarashi M, Denda-Nagai K, Takada A, Irimura T.	Involvement of viral envelope GP2 in Ebola virus entry into cells expressing the macrophage galactose-type C-type lectin.	Biochem Biophys Res Comm, published online,	有	2011
143	坂口圭史、田村具博、田中 勲、沖野 望、伊東 信	<i>Rhodococcus erythropolis</i> を宿主としたエンドグリコセラミダーゼII およびその活性化タンパク質の発現と機能の解析	第52回 日本脂質生化学会 群馬県 伊香保温泉	無	2010
144	石橋 洋平、沖野 望、池田 和貴、田口 良、伊東 信	真菌の GlcCer 代謝を担う真菌特異的グルコシルセラミダーゼ EGCrP	第52回 日本脂質生化学会 群馬県 伊香保温泉	無	2010
145	Y. Ishibashi, N. Okino, M. Ito	Endoglycoceramidase-related Protein (EGCrP) is a Novel Glucosylceramidase that Participates in Glucosylceramide Metabolism in Pathogenic Fungi	25th International Carbohydrate Symposium; ICS2010, Tokyo (Chiba)	無	2010
146	伊藤友治、石橋洋平、合田初美、沖野 望、池田和貴、田口 良、伊東 信	病原性真菌 <i>Cryptococcus neoformans</i> の新規グルコセレブロンダーゼの解析	2010 年度日本農芸化学会・西日本支部大会	無	2010
147	伊藤 友治、石橋 洋平、合田 初美、沖野 望、池田 和貴、田口 良、伊東 信	病原性真菌 <i>Cryptococcus neoformans</i> の新規グルコシルセラミド分解酵素EGCrP2	BMB2010 神戸	無	2010
148	Yamada K, Hyodo S, Kinoshita M, Hayakawa T, Kakehi K.	Hyphenated technique for releasing and MALDI MS analysis of O-glycans in mucin-type glycoprotein samples	Anal Chem. 2010 82(17):7436-7443.	有	2010

149	Wada Y, Dell A, Haslam SM, Tissot B, Canis K, Azadi P, Bäckström M, Costello CE, Hansson GC, Hiki Y, Ishihara M, Ito H, Kakehi K, Karlsson N, Hayes CE, Kato K, Taniguchi N., et.al	Comparison of methods for profiling O-glycosylation: Human Proteome Organisation Human Disease Glycomics/Proteome Initiative multi-institutional study of IgA1.	Mol Cell Proteomics. 9(4):719-27.	有	2010
150	Y. Mitsui, Y. Tanaka, K. Yamada, S. Hara, M. Kinoshita, T. Hayakawa, K. Kakehi	Targeted glycoproteomics of poly lactosamine-carrier proteins expressed on human histocytic lymphoma cells	The 25th International Carbohydrate Symposium、幕張メッセ(千葉)	無	2010
151	K. Yamada, K. Kamisue, S. Watanabe, M. Kinoshita, T. Hayakawa, K. Kakehi	A considerable amount of free glycans derived from glycoproteins are present in sera	The 25th International Carbohydrate Symposium、幕張メッセ(千葉)	無	2010
152	A. Nakanishi, M. Sato, M. Kinoshita, K. Kakehi, T. Hayakawa	Analysis of Characteristics of Cells using Glycans as Marker Molecules	The 25th International Carbohydrate Symposium、幕張メッセ(千葉)	無	2010
153	仲西暁良、佐藤葵、木下充弘、早川堯夫、掛樋一晃	糖鎖を指標とする細胞の個性解析	第33回日本分子生物学会年会・第83回日本生化学会大会合同大会、(兵庫)	無	2010
154	三ツ井洋輔、山田佳太、梶直孝、田中佑樹、木下充弘、早川堯夫、掛樋一晃	グライコプロテオミクスによるポリラクトサミン型糖鎖キャリアータンパク質の解析	第33回日本分子生物学会年会・第83回日本生化学会大会合同大会、(兵庫)	無	2010
155	三ツ井、山田、田中、梶直、木下、早川、掛樋	癌特異的糖タンパク質のグライコプロテオーム解析	日本薬学会 第131年会、ツインメッセ静岡(静岡)	無	2011
156	三ツ井洋輔、原沙弥香、山田佳太、木下充弘、早川堯夫、掛樋一晃	ヒト胃癌細胞中の高フコシル化糖タンパク質の探索	日本薬学会 第131年会、ツインメッセ静岡(静岡)	無	2011
157	神末和哉、渡部沙木絵、大河原周平、木下充弘、早川堯夫、掛樋一晃	ヒト胃癌細胞中に見出される遊離糖鎖の細胞外への排出	日本薬学会 第131年回、ツインメッセ静岡(静岡)	無	2011
158	K. Akita ^{1*} , S. Yoshida ^{1*} , Y. Ikehara ^{2*} , S. Shirakawa ² , M. Toda ¹ , M. Inoue ¹ , J. Kitawaki ³ , H. Nakanishi ⁴ , H. Narimatsu ² and H. Nakada ¹	Clinical Evaluation of Sialyl-Tn Antigen Level on CA125 Core Protein in Patients with Endometriosis and Ovarian Cancer	International Journal of Cancer	有	
159	Kamiyama S, Ichimiya T, Ikehara Y, Takase T, Fujimoto I, Suda T, Nakamori S, Nakamura M, Nakayama F, Irimura T, Nakanishi H, Watanabe M, Narimatsu H, Nishihara S.	Expression and the role of 3'-phosphoadenosine 5'-phosphosulfate transporters in human colorectal carcinoma.	Glycobiology, 21(2), 235-46.	有	2011
160	Sato T, Kudo T, Ikehara Y, Ogawa H, Hirano T, Kiyohara K, Hagiwara K, Togayachi A, Ema M, Takahashi S, Kimata K, Watanabe H, Narimatsu H.	Chondroitin sulfate N-acetylgalactosaminyltransferase 1 is necessary for normal endochondral ossification and aggrecan metabolism.	J Biol Chem. 286(7):5803-12.	有	2011
161	Kato D, Era S, Watanabe I, Arihara M, Sugiura N, Kimata K, Suzuki Y, Morita K, Hidari KI, Suzuki T	Antiviral activity of chondroitin sulphate E targeting dengue virus envelope protein	Antiviral Res. 88(2):236-43	有	2010
162	Li S, Shimono C, Norioka N, Nakano I, Okubo T, Yagi Y, Hayashi M, Sato Y, Fujisaki H, Hattori S, Sugiura N, Kimata K, Sekiguchi K.	Activin A binds to perlecan through its pro-region that has heparin/heparan sulfate-binding activity.	J Biol Chem. 285(47):36645-55.	有	2010
163	Habuchi H, Kimata K.	Mice deficient in heparan sulfate 6-O-sulfotransferase-1	Prog Mol Biol Transl Sci. 93:79-111.	有	2010

164	Ogawa H, Shionyu M, Sugiura N, Hatano S, Nagai N, Kubota Y, Nishiwaki K, Sato T, Gotoh M, Narimatsu H, Shimizu K, Kimata K, Watanabe H.	Chondroitin sulfate synthase-2/chondroitin polymerizing factor has two variants with distinct function	J Biol Chem. 285(44):34255-67	有	2010
165	Sugiura N, Baba Y, Kawaguchi Y, Iwatani T, Suzuki K, Kusakabe T, Yamagishi K, Kimata K, Kakuta Y, Watanabe H.	The glucuronyl transferase activity of KfiC from <i>Escherichia coli</i> strain K5 requires association of KfiA; the essential enzymes for production of K5 polysaccharide, <i>N</i> -acetylheparosan	J Biol Chem. 285(3), 1597-1606	有	2011
166	Ando S, Sugiura N, Kimata K, Ichijo H.	Influences of retinal axons on the cultural substrate containing biotin-conjugated chondroitin sulfate in vitro	Anat Sci Int. 85(4):189-93	有	2010
167	Kobayashi T, Habuchi H, Nogami K, Ashikari-Hada S, Tamura K, Ide H, Kimata K.	Functional analysis of chick heparan sulfate 6-O-sulfotransferases in limb bud development	Dev Growth Differ. 52(2):146-56	有	2011
168	Stanford KI, Wang L, Castagnola J, Song D, Bishop JR, Brown JR, Lawrence R, Bai X, Habuchi H, Tanaka M, Cardoso WV, Kimata K,	Heparan sulfate 2-O-sulfotransferase is required for triglyceride-rich lipoprotein clearance	J Biol Chem. 285(1):286-94	有	2011
169	佐藤祐哉、下野知性、李紹良、中野伊津子、乗岡尚子、大窪哲郎、林麻利亜、杉浦信夫、木全弘治、山田雅司、関口清俊	ネフロネクチンはMAMドメインを介してヘパラン硫酸プロテオグリカンと結合する	第83回日本生化学会大会 1T3-12、4P-0068 神戸 神戸国際会議場	無	2010
170	Li S, Norioka N, Nakano I, Okubo T, Yagi Y, Shimono C, Hayashi M, Sato Y, Fujisaki H, Hattori S, Sugiura N, Kimata K, Sekiguchi K.	Activin A binds to perlecan through its pro-region that has heparin/heparan sulfate-binding activity.	American Society for Matrix Biology (ASMB 2010) Charleston, SC, USA,	無	2010
171	Sugiura N, Kawaguchi Y, Kakuta Y, Baba Y, Iwatan T, Kimata K, and Watanabe H.	Interaction of KfiA and KfiC, Cooperative Glycosyltransferases that Synthesize <i>N</i> -Acetylheparosan, a Capsular Polysaccharide from <i>E. coli</i> Strain K5.	25th International Carbohydrate Symposium (ICS 2010) Tyokyo, Japan,	無	2010
172	Fujiwara T, Kawakatsu T, Tayama S, Kobayashi Y, Sugiura N, Kimata K, Yakai Y	Hyaluronan-CD44 pathway regulates orientation of mitotic spindle in normal epithelial cells. International Society for Hyaluronan Sciences	8th International Conference (Hyaluronan 2010) Kyoto, Japan,	無	2010
173	Shirato H	Norovirus and Histo-blood Group Antigens (ノロウイルスによる血液型抗原の識別)	Japanese Journal of Infectious Diseases	有	2011
174	白土東子、熊谷安希子、伊藤浩美、古川早苗、成松久、石井孝司、染谷雄一、脇田隆宇、久保田智巳	X線結晶構造解析によるノロウイルスと血液型抗原の結合解析	第58回日本ウイルス学会学術集会、徳島	無	2010
175	久保田智巳、熊谷安希子、古川早苗、伊藤浩美、成松久、石井孝司、染谷雄一、脇田隆宇、白土東子	ノロウイルスによるフコース認識の分子基盤	第33回日本分子生物学会年会・第83回日本生化学会大会合同大会、兵庫	無	2010
176	白土東子	ノロウイルスによる血液型抗原の識別	第5回糖鎖産業技術フォーラム、横浜	無	2010
177	白土東子、伊藤浩美、久保田智巳	糖鎖ライブラリーとそれを利用したノロウイルスの糖鎖認識機構の解析	第8回糖鎖科学コンソーシアムシンポジウム、東京	無	2010
178	Haruko Shirato and Hisashi Narimatsu	Noroviruses distinguish type 1 and type 2 histo-blood group antigens for binding	1st Asia Pacific Workshop on Neurovirology Seoul 2010	無	2010
179	佐藤威史、福島慶子、山下克子、伊東一郎、佐藤絵里奈、田端健一、松本和将、岩村正嗣、馬場志	PSA結合糖鎖の癌性変化を応用した新規バイオマーカーの検討	日本泌尿器科学会総会	無	2010
180	井手尾浩子、山下克子	Galectin-4 functions as a modulator of intracellular signaling in association with tyrosine-phosphorylated proteins	第25 回国際糖質シンポジウム (ICS2010)	無	2010

181	福島慶子、佐藤威史、馬場志郎、山下克子	FUT1及びGALNT4発現に基づく前立腺癌産生PSA糖鎖のバイオマーカーへの応用	第30回日本分子腫瘍マーカー研究会	無	2010
182	福島慶子、佐藤威史、馬場志郎、山下克子	前立腺癌マーカーPSAの糖鎖構造変化検出による新規診断法	第69回日本癌学会学術総会	無	2010
183	Ideo H, Matsuzaka T, Nonaka T, Seko A, Yamashita K.	Galectin-8-N-domain recognition mechanism for sialylated and sulfated glycans.	<i>J Biol Chem.</i>	有	2011
184	Kondo Y, Tokuda N, Furukawa K ^a , Ando R, Furukawa K	Efficient generation of useful monoclonal antibodies reactive with globotriaosylceramide using knockout mice lacking Gb3/CD77 synthase	Glycoconj. J. submitted.	有	2011
185	S. Futakawa, K. Nara, M. Miyajima, A. Kuno, H. Ito, H. Kaji, K. Shiroani, T. Honda, Y. Tohyama, K. Hoshi, Y. Hanzawa, S. Kitazume, R. Imamaki, K. Furukawa, K. Tasaki, H. Arai, T. Yuasa, M. Abe, H. Arai, H. Narimatsu, Y. Hashimoto	A unique N-glycan on human transferrin in CSF: a possible biomarker for iNPH	<i>Neurobiology of Aging</i>	有	
186	M. Nakajima, M. Miyajima, I. Ogino, M. Watanabe, H. Miyata, K. O. L. Aragogzov, H. Arai, Y. Hagiwara, T. Segawa, K. Kobayashi, Y. Hashimoto	Leucine-rich α -2-glycoprotein is a marker for idiopathic normal pressure hydrocephalus	<i>Acta Neurochirurgica</i>	有	
187	Yasuhiro Hashimoto, et al.	A Unique N-glycan in cerebrospinal fluid: a Possible Biomarker for abnormal CSF metabolism: Idiopathic Normal Pressure Hydrocephalus	The 28 th Naito Conference, Kanagawa, Japan	無	2010
188	K. Shiroani, S. Futakawa, A. Kuno, H. Ito, H. Matsuzaki, J. Hirabayashi, H. Narimatsu, Y. Saito, T. Saito, M. Miyajima, H. Arai, K. Furukawa, H. Arai and Y. Hashimoto	Development of candidate biomarkers for dementia: cerebrospinal fluid-specific carbohydrate side chains	ICAD(international conference on Alzheimer's disease) 2010, Honolulu, Hawaii	無	2010
189	橋本康弘	髄液に特徴的な糖鎖マーカーの認知症における変化	第5回糖鎖産業技術フォーラム (GLIT) in Bio Japan 2010、横浜	無	2010
190	橋本康弘	髄液中の糖鎖バイオマーカーによる認知症の鑑別	第24回 老年期認知症研究会、東京	無	2010
191	橋本康弘	特発性正常圧水頭症：病因・病態解明に向けて (B) 髄液バイオマーカー	第51回日本神経学会総会、東京	無	2010
192	橋本康弘	疾患の解明と治療・創薬のための糖鎖科学—2 (疾患と糖鎖)	財団法人神奈川科学技術アカデミー (KAST) 平成21年度教育講座「糖鎖科学・糖鎖工学への招待」、川崎	無	2010
193	Nakajima K, Kitazume S, Angata T, Fujinawa R, Ohtsubo K, Miyoshi E, Taniguchi N.	Simultaneous determination of nucleotide sugars with ion-pair reversed-phase HPLC	<i>Glycobiology</i> 20(7), 865-871	有	2010
194	Kuwamoto K, Takeda Y, Shirai A, Nakagawa T, Takeishi S, Shinji I, Miyamoto Y, Shinzaki S, Ko JH, Miyoshi E.	Identification of various types of α 2-HS glycoprotein in sera of patients with pancreatic cancer: A possible implication for the resistance to protease treatment.	<i>Molecular Medicine Reports</i> , 3(4), 651-656.	有	2010
195	Nakagawa T, Takeishi S, Kameyama A, Yagi H, Yoshioka T, Moriwaki K, Masuda T, Matusmoto H, Kato K, Narimatsu H, Miyoshi E.	Glycomic analyses of glycoproteins in bile and serum during rat hepatocarcinogenesis.	<i>Journal of Proteome Research</i> 9(10), 4888-4896	有	2010
196	Moriwaki K, Narisada M, Imai T, Shinzaki S, Miyoshi E.	The effect of epigenetic regulation of fucosylation on TRAIL-induced apoptosis.	<i>Glycoconjugate J.</i> 27(7-9), 649-659.	有	2010
197	Uozumi N, Gao CX, Yoshioka T, Nakano M, Moriwaki K, Nakagawa T, Tanabe M, Miyoshi E	Identification of a novel type of CA19-9 carrier molecules in human bile and sera of cancer patients: An implication of the involvement in non-secretory exocytosis.	<i>Journal of Proteome Research</i> 9(12), 6345-6353	有	2010

198	Moriwaki K, Miyoshi E.	Fucosylation and gastrointestinal cancer.	<i>World Journal of Hepatology</i> 2(4), 151-161	有	2010
199	Miyoshi E, Shinzaki S, Moriwaki K, Matsumoto H.	identification of fucosylated haptoglobin as a novel tumor marker for pancreatic cancer and its possible application for clinical use.	<i>Methods in Enzymology</i> 478, 153-164	有	2010
200	森脇健太、三善英知	腫瘍免疫におけるフコシル化糖鎖の役割	<i>Trends in Glycoscience and Glycotechnology</i> ,	有	2010
201	Moriwaki K, Tsuda S, Furukawa Y, Shinzaki S, Miyoshi E.	Novel GMDS mutation and clinical estimation of fucosylation in several kinds of human cancer	101 st American Association Cancer Research annual meeting, Washington DC	無	2010
202	Korekane H, Matsumoto A, Hasegawa T, Miyoshi E , Taniguchi N	Antibody-lectin enzyme immunoassay for the analysis of fucosylation of alpha-fetoprotein.	7 th International Symposium on Gltcosyltransferases GlycoT, Tokyo, Japan	無	2010
203	Nakajima K, Kitazume S, Angata T, Fujinawa R, Ohtsubo K, Miyoshi E , Taniguchi N.	Simultaneous analysis of nucleotide sugars metabolism by ion-pair reversed-phase HPLC and LC-ESI-MS	7 th International Symposium on Gltcosyltransferases GlycoT, Tokyo, Japan	無	2010
204	河本早由利、新崎信一郎、森脇健太、金 よう国、根津理一郎、川野 潔、Anand Mehta、Timothy Block、三善英知	新しい肝がんの腫瘍マーカーGP73の臨床的有用性と産生機序に関する検討	第46回日本肝臓学会総会, 山形	無	2010
205	中嶋和紀、北爪しのぶ、安形高志、藤縄玲子、大坪和明、三善英知、谷口直之	Simultaneous analysis of nucleotide sugars metabolism by ion-pair reversed HPLC and LC-ESI-MS	第8回日本ヒトプロテオーム機構大会、東京	無	2010
206	増田智美、中川 勉、吉岡智子、森脇健太、三善英知	LECラットの肝発癌過程における胆汁と血清の糖タンパク質の解析	第57回臨床検査医学会、東京	無	2010
207	奥戸久美子、原口直紹、森脇健太、佐々木夢香、種村匡弘、森 正樹、三善英知	癌幹細胞特異的な糖鎖マーカーの探索	第69回日本癌学会、大阪	無	2010
208	森脇健太、成定 愛、今井 拓、新崎信一郎、三善英知	エピジェネティックなフコシル化の制御がTRAIL誘導性アポトーシスに与える影響について	第69回日本癌学会、大阪	無	2010
209	三善英知、中川 勉、新崎信一郎	糖鎖に関連した肝がんの腫瘍マーカーの開発と産生メカニズムの解析	2010JDDW、横浜	無	2010
210	Okudo K, Moriwaki K, Haraguchi M, Sasaki Y, Tanemura M, Mori M, Miyoshi E	The availability of Oligosaccharide on cell surface as possible markers for tumor-initiating cells.	BMB2010(日本生化学会、分子生物学会合同大会)、神戸	無	2010
211	Korekane H, Matsumoto A, Hasegawa T, Miyoshi E, Taniguchi N	Antibody-lectin enzyme immunoassay for the analysis of fucosylated alpha-fetoprotein.	BMB2010(日本生化学会、分子生物学会合同大会)、神戸	無	2010
212	K. Sugahara, F. Li, S. Murugan, B. Taishi H. Shuji M. S. Yamada, K. Oguri, M. Okayama, K. N. Sugahara, C. M. Lee, M. Miyasaka, G. B. ten Dam, T. H. van Kuppevelt	The E-type structure of chondroitin sulfate on tumor cell surfaces is involved in lung and liver metastases.	Asian Communications of Glycobiology and Glycotechnology (ACGG)	無	2010
213	北山和子、水本秀二、渡邊基夫、Gerdy B. ten Dam, Tambet Teesalu、山田修平、Toin H. van Kuppevelt、菅原一幸	ファージディスプレイ抗体GD3G7が認識するコンドロイチン硫酸E構造は様々な癌組織において高発現する	日本薬学会北海道支部第135回例会	無	2010
214	Kazuko Kitayama, Shuji Mizumoto, Motowo Watanabe, Gerdy B. ten Dam, Tambet Teesalu, Shuhei Yamada, Toin H. van Kuppevelt, and Kazuyuki Sugahara	Highly sulfated chondroitin sulfate E structure, defined by a phage display antibody GD3G7, is expressed in various cancerous tissues.	BMB2010 (第33回日本分子生物学会年会・第83回日本生化学会大会 合同大会)	無	2010

215	Kazuyuki Sugahara	Chondroitin sulfate E type structure at tumor cell surface is involved in the experimental metastasis of mouse tumor cell lines.	9th International Symposium on Biochemical Roles of Eukaryotic Cell Surface	無	2011
216	Motowo Watanabe, Shuji Mizumoto, Shuhei Yamada, and Kazuyuki Sugahara (ポスター発表)	Suppression of the metastasis of Lewis lung carcinoma cells by knockdown of a sulfotransferase involved in chondroitin sulfate biosynthesis.	International Fusion-Bioscience Symposium for young researchers	無	2011
217	渡邊 基夫、水本 秀二、山田 修平、菅原 一幸 (ポスター発表)	コンドロイチン硫酸E構造の発現調節によるルイス肺癌細胞の転移抑制	日本薬学会第131年会	無	2011
218	K. Sugahara, Fuchuan Li, S. Murugan, Basappa, T. Hashiguchi, S. Mizumoto, S. Yamada, K. Oguri, Mi. Okayama, K. N. Sugahara, C. M. Lee, M. Miyasaka, G. B. ten Dam, T. H. van Kuppevelt	The E-type structure of chondroitin sulfate on tumor cell surfaces is involved in lung and liver metastases.	Asian Communications of Glycobiology and Glycotechnology (ACGG)	無	2010
219	K. Kitayama, S. Mizumoto, M. Watanabe, G. B. ten Dam, T. Teesalu, S. i Yamada, Toin H. van Kuppevelt, K. Sugahara	Highly sulfated chondroitin sulfate E structure, defined by a phage display antibody GD3G7, is expressed in various cancerous tissues.	BMB2010 (第33回日本分子生物学会年会・第83回日本生化学会大会 合同大会)	無	2010

添付資料

特許論文リスト (畑中G)

1. まとめ

成果報告時の合計

特許

国内特許・・・ 30件 (出願済 : 30件、登録 : 0件、実施 : 0件)
 外国特許・・・ 1件 (出願済 : 1件、登録 : 0件、実施 : 0件)
 論文・・・・・・ 76件 (査読付き : 60件、その他 : 16件)
 その他外部発表 145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	12件	0件	17件	1件	26件
2009	4件	0件	9件	1件	24件
2010	4件	1件	8件	7件	45件
最終評価時の合計	30件 (出願済 : 30件) (登録 : 0件) (実施 : 0件)	1件 (出願済 : 1件) (登録 : 0件) (実施 : 0件)	60件	16件	145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, 粕谷マリアカルメリタ, 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	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
7	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
8	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
9	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
10	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
11	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
12	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
13	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
14	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

15	A. Miyagawa, M. C. Z. Kasuya, K. Hatanaka	Alternative methods of globotrioside production using Vero cells: a microcarrier system procedure	Chemistry Central Journal, 1:26	有	2007
16	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
17	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
18	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
19	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
20	Xingyu Zhu and Toshinori Sato	The distinction of underivatized monosaccharides using electrospray ionization ion trap mass spectrometry	Rapid Communications in Mass Spectrometry, 21, 191-198	有	2007
21	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
22	M. Matsubara, T. Sato	Identification of Oligosaccharide-Recognition Molecules by Phage-Display Technology	Trends In Glycoscience and Glycotechnology, 19, 133-145	有	2007
23	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
24	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
25	Toshinori Sato, Kenichi Hatanaka, Hironobu Hashimoto, Tatsuya Yamagata	Syntheses of oligosaccharides using cell function	Trends In Glycoscience and Glycotechnology, 19, 1-17	有	2007
26	Shimizu H., Matsushita T., Nishimura S.-I.	Microwave Chemistry for Glycosylation and Oligopeptide Synthesis	Koubunshi Ronbunshu, 64, 883-896	有	2007
27	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
28	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
29	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
30	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
31	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

32	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
33	Suzuki T, Ishii K, Aizaki H,	Hepatitis C viral life cycle.	Adv Drug Deliv Rev. 59: 1200 - 1212.	無	2007
34	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
35	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
36	A. Miyagawa, M. C. Z. Kasuya, K. Hatanaka	Elimination Filter Binding Covalently Glycoconjugate Polymer to Adsorb Verotoxins	Chem. Lett., 37, 438-439	有	2008
37	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., 4, 288-294	有	2008
38	T. Kato, M. C. Z. Kasuya, K. Hatanaka	Rapid Separation of Gangliosides Using Strong Anion Exchanger Cartridges	J. Oleo Sci., 57, 397-400	有	2008
39	T. Sato, M. Takashiba, R. Hayashi, X. Zhu, T. Yamagata	Glycosylation of dodecyl 2-acetamide-2-deoxy-b-D-glucopyranoside and dodecyl b-D-galactopyranosyl-(1-4)-2-acetamide-2-deoxy-b-D-glucopyranoside as saccharide primers in cells,	JCarbohydr. Res., 343, 831-838	有	2008
40	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
41	Jun-Ichi Sakamoto, Chiharu Takita, Tetsuo Teruyama, 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
42	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
43	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
44	Y. Haga, S. Hakomori, K. Hatanaka	Quantitative analysis of EGFR affinity to immobilized glycolipids by surface plasmon resonance	Carbohydrate Res., 343, 3034-3038	有	2008
45	T. Kato, M. C. Kasuya, K. Hatanaka	Inhibition of sphingolipid biosynthesis in cultured cells enhances the oligosaccharide production from exogenous artificial substrate	Am. J. Biochem. Biotech., 4, 288-294	有	2008
46	T. Kato, M. C. Kasuya, K. Hatanaka	Rapid separation of gangliosides using strong anion exchanger cartridges	J. Oleo Sci., 57, 397-400	有	2008
47	T. Kato, M. C. Kasuya, K. Hatanaka	Purification of gangliosides by liquid-liquid partition chromatography	J. Lipid Res., 49, 2474-2478	有	2008

48	T. Kato, R. Mitsumori, K. Hatanaka	Modification of artificial oligosaccharides in recombinant <i>Escherichia coli</i> cells	Am. J. Biochem. Biotech., 4, 371-374	有	2008
49	T. Kato, R. Mitsumori, K. Hatanaka	An Efficient Production of Oligosaccharides by a Reaction Using Whole Mammalian Cells as Biocatalysts	Am. J. Biochem. Biotech., 4, 385-392	有	2008
50	K. Tamura, N. Oya, K. Hatanaka, N. Yoshie	Topologically Linked Branch Polymers from Mono-amino-cyclodextrins and Polyethylene Glycol Dicarboxylic Acid	Polym. J., 40, 559-565	有	2008
51	畑中研一	細胞を用いる糖鎖生産	化学と生物, 46, 766-773	無	2008
52	K. Iijima, N. Soga, T. Matsubara and T. Sato	Observations of the distribution of GM3 in membrane microdomains by atomic force microscopy	J. Colloid Interface Sci., 337, 369-374	有	2009
53	T. Matsubara, M. Sumi, H. Kubota, T. Taki, Y. Okahata, T. Sato	Inhibition of influenza virus infections by sialylgalactose-binding peptides selected from a phage library	Journal of Medicinal Chemistry, 52, 4247-4256	有	2009
54	X. Zhu, K. Hatanaka, T. Yamagata, T. Sato	Structural analysis of glycosphingolipid analogues obtained by the saccharide primer method using capillary electrophoresis-electrospray ionization mass spectrometry	Electrophoresis, 30, 3519-3526	有	2009
55	H. Aoyama, S. Ogawa, and T. Sato	5a-Carbaglycopyranoside primers: potential building blocks for biocombinatorial synthesis of glycosphingolipid analogues	Carbohydr. Res., 344, 2088-2092	有	2009
56	Okada T., Makino T., Minoura	Fluorescence Emission and Polarization for Analyzing Binding of Ruthenium Metalloglycocluster to Lectin and Tetanus Toxin C-Fragment	Bioconjugate Chem., 20 (7), 1296 - 1298.	有	2009
57	Maria Carmelita Z. Kasuya, Mami Tojino, Shinya Nakano, Mamoru Mizuno, and Kenichi Hatanaka	Effect of Fluorous Tags on Glycosylation of Saccharide Primers in Animal Cells	Bull. Chem. Soc. Jpn., 82, 1409-1415	有	2009
58	清水弘樹、西村紳一郎	複合糖質の化学と最新応用技術、第1編 第6章 グリコシル化の改良	シーエムシー出版, 53-62pp	無	2009
59	R. Mitsumori, T. Kato, K. Hatanaka,	α -Cyclodextrin Increases Hydrolysis of Gangliosides by Sialidase from <i>Arthrobacter ureafaciens</i>	Int. J. Carbohydr. Chem., 2009, ID398284,	有	2009
60	T. Kato, A. Miyagawa, M. C. Kasuya, A. Ito, K. Hatanaka,	Development of Membrane Filter with Oligosaccharide Immobilized by Click Chemistry for Influenza Virus Adsorption	Open Chem. Biomed. Methods J., 2, 13-17,	有	2009
61	R. Kojima, M. C. Kasuya, K. Ishihara, and K. Hatanaka,	Synthesis of Amphiphilic Copolymers by Soap-free Interface-Mediated Polymerization,	Polym. J., 41, 370-373	有	2009
62	T. Kato, A. Kawaguchi, K. Nagata, K. Hatanaka	Development of Tetraphenylethylene-Based Fluorescent Oligosaccharide Probes for Detection of Influenza Virus	Biochem. Biophys. Res. Commun., 394, 200-204	有	2010
63	T. Kato, M. Muraoka, K. Hatanaka	Novel Method for Chase Analysis of Oligosaccharide Metabolic Error Caused by Xenobiotics	Analytical Biochem., 405, 103-108	有	2010

64	M. C. Z. Kasuya and K. Hatanaka	Easy Production of a Glycolipid Analogue Using Animal Cells in Culture	Chemistry & Biodiversity, 7, 440-446	有	2010
65	M. C. Z. Kasuya, M. Tojino, M. Mizuno, K. Hatanaka	Fluorous Tag Method for the Simultaneous Synthesis of Different Kinds of Glycolipids	J. Fluorine Chem., 131, 655-659	有	2010
66	畑中研一	細胞内糖鎖合成装置による糖脂質合成	酵素利用技術大系(エヌ・ティー・エス) 404-407	無	2010
67	佐藤 智典	糖鎖ライブラリーと糖鎖アレイ	化学フロンティア22「生命現象を理解する分子ツール」化学同人	無	2010
68	柴圭祐、古市悠、熊澤知祥、大隅賢二、水野真盛、佐藤智典	糖鎖プライマー法を用いた細胞に発現する糖鎖の構造解析と糖鎖ライブラリー利用技術の開発	FCCAセミナーFCCAグライコサイエンス若手フォーラム2010	無	2010
69	戸治野真美、森昌子、粕谷マリアカルメリタ、畑中研一、水野真盛	細胞により糖鎖伸長したフルオラス化合物の利用	フルオラス科学研究会第3回シンポジウム	無	2010
70	畑中研一、中野慎也、片山るり子、粕谷マリアカルメリタ、水野真盛、戸治野真美	フルオロアルキル基の疎水能の評価と生体膜への取り込み	フルオラス科学研究会第3回シンポジウム	無	2010
71	K. H. Shimizu, K. Hosoguchi, Y. Liu, N. Fujitani, T. Ohta, H. Hinou, T. Matsushita, H. Shimizu, T. Feizi, S. -I. Nishimura	Chemical synthesis, folding, and structural insights into O-fucosylated epidermal growth factor-like repeat 12 of mouse Notch-1 receptor	J. Am. Chem. Soc., 132, 14857-14865	有	2010
72	T. Matsushita, I. Nagashima, M. Fumoto, T. Ohta, K. Yamada, H. Shimizu, H. Hinou, K. Naruchi, T. Ito, H. Kondo, S. -I. Nishimura	Artificial Golgi apparatus: Globular protein-like dendrimer facilitates fully automated enzymatic glycan synthesis	J. Am. Chem. Soc., 132, 16651-16656	有	2010
73	M. C. Kasuya, S. Nakano, R. Katayama, K. Hatanaka	Evaluation of the hydrophobicity of perfluoroalkyl chains in amphiphilic compounds that are incorporated into cell membrane	J. Fluorine Chem., 132, in press	有	2011
74	M. Mori, M. C. Kasuya, M. Mizuno, K. Hatanaka	Thiolactosides: Scaffolds for the synthesis of glycolipids in animal cells	Int. J. Carbohydr. Chem., 2011, in press	有	2011
75	畑中研一、加藤智久	動物細胞を利用した糖鎖合成と機能性分子への展開	ファインケミカル40(5), 5-12	無	2011
76	清水弘樹	マイクロ波を利用した糖鎖合成	月刊ファインケミカル	無	2011

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	大藪巨樹（C.A. 西村紳一郎）	Construction of MUC1 related compound library	Glycobiology2006		2006
8	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
9	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
10	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
11	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
12	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
13	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	N T Sセミナー		2006
14	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
15	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
16	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
17	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
18	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
19	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
20	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
21	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
22	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
23	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
24	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

25	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
26	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
27	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
28	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
29	宮川淳, 畑中研一	ペロ細胞の糖脂質合成経路を利用したガラクトシルラクチドの生産	東京大学生命科学研究ネットワークシンポジウム	無	2007
30	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
31	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
32	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
33	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(NMR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
34	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
35	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
36	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
37	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
38	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
39	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
40	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
41	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
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
44	牧野太郎・望月友美子・岡田朋子・箕浦憲彦	Ru錯体を有する糖鎖ブロープ分子の合成と分子認識能評価	第3回バイオ関連化学合同シンポジウム		2008
45	林美香・和田岳明・岡田朋子・箕浦憲彦	人工コラーゲンペプチドを導入した新規糖鎖ブロープの開発	第3回バイオ関連化学合同シンポジウム		2008
46	坂本純一, 多喜田智春, 小山哲夫, 幡野健, 照沼太陽, 松岡浩司,	新規ノイラミダーゼ阻害剤の合成研究(VI): チオシアロシドの合成と精製法の確立	日本糖質学会第28回日本糖質学会年会(つくば)講演要旨集 P-146, p. 179 (2008. 8. 20)		2008
47	中野慎也, 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の細胞取り込みと糖鎖伸長反応	第28回日本糖質学会年会	無	2008
48	小嶋竜, 粕谷マリアカルメリタ, 石原一彦, 畑中研一	両親媒性ポリマーの新規合成法の開発とDDSへの応用	第28回日本糖質学会年会	無	2008

49	戸治野真美、粕谷マリアカルメリタ、畑中研一、水野真盛	フルオラスタグ法を用いる糖鎖ライブラリー合成	第28回日本糖質学会年会	無	2008
50	畑中研一、松山絢子、粕谷マリアカルメリタ	細胞によるオリゴ糖合成と糖鎖ポリマーの構築	平成20年度繊維学会年次大会	無	2008
51	畑中研一、芳賀淑美、箱守仙一郎	細胞によるオリゴ糖合成とEGFRリン酸化阻害剤への応用	平成20年度繊維学会年次大会	無	2008
52	畑中研一、粕谷マリアカルメリタ、中野慎也、戸治野真美、水野真盛	フルオラス化合物の細胞内導入と糖鎖伸長	フルオラス科学研究会第1回シンポジウム	無	2008
53	戸治野真美、粕谷マリアカルメリタ、畑中研一、水野真盛	フルオラスタグ法を用いる糖鎖ライブラリーの構築	フルオラス科学研究会第1回シンポジウム	無	2008
54	中野慎也、粕谷マリアカルメリタ、畑中研一	細胞を用いた糖鎖伸長反応におけるフルオラスタグの影響	フルオラス科学研究会第1回シンポジウム	無	2008
55	熊澤 知祥・大隅 賢二・水野真盛・佐藤 智典	細胞に作らせる糖鎖ライブラリー(45)キンローズを有した糖鎖プライマーによるプロテオグリカンの合成	日本化学会第89春季年会、2009年3月27日	無	2009
56	千葉頌子・松原輝彦・佐藤智典	インフルエンザウイルス感染阻害ペプチドの活性を向上する化学修飾	日本化学会第89春季年会、2009年3月27日	無	2009
57	曾我 典弘・松原 輝彦・小鷹 昌明・佐藤 智典	膜マイクロドメインでのガングリオシド複合体の分布と認識	日本化学会第89春季年会、2009年3月30日	無	2009
58	奥村 恵理子、朱 性宇、佐藤 智典	細胞に作らせた糖鎖ライブラリーの活用を目指した糖修飾ペプチドの合成法の開発	第19回バイオ・高分子シンポジウム、2009年07月29日	無	2009
59	松原輝彦、久保田博之、角真智子、佐藤智典	糖鎖結合性ペプチドによるインフルエンザウイルス感染阻害	第19回バイオ・高分子シンポジウム、2009年07月29日	無	2009
60	王 毅楠、佐藤 智典、王 麗、山形 貞子、山形 達也	転移性の異なる骨肉腫細胞における発現糖鎖の比較及びGD1aによるHGFの発現調節	第29回日本糖質学会、2009年9月10日	無	2009
61	佐藤 智典、熊澤 知祥、朱 性宇、王 毅楠、古市 悠、金子 智典、水野 真盛、山形 達也、大喜多 肇、片桐 洋子、清河 信敬、藤本 純一郎、	糖鎖プライマー法を用いた細胞内糖鎖伸長生成物の構造解析手法と糖鎖パネルの作成	第29回日本糖質学会、2009年9月9日	無	2009
62	牧野 太郎・岡田 朋子・箕浦 憲彦	蛍光偏光法によるRu含有糖鎖プローブ分子とレクチンの相互作用評価	日本化学会第89春季年会		2009
63	木村 亜理紗・岡田 朋子・箕浦 憲彦	糖転移酵素反応を利用した糖鎖合成とAu基板上への導入法の検討	グライコサイエンス若手フォーラム2009		2009
64	和田 岳明・岡田 朋子・箕浦 憲彦	自己集積化能を持つ糖ペプチドの創製	グライコサイエンス若手フォーラム2009		2009
65	戸治野真美、粕谷マリアカルメリタ、畑中研一、水野真盛	新規なPEG-フルオラス構造を有する糖鎖の固定化検討とその評価	第29回日本糖質学会年会	無	2009
66	粕谷マリアカルメリタ、戸治野真美、水野真盛、畑中研一	フルオラスタグを有する糖鎖プライマーを用いたオリゴ糖合成	第2回フルオラス科学研究会シンポジウム	無	2009
67	戸治野真美、粕谷マリアカルメリタ、畑中研一、水野真盛	テトラフルオロエチレンフィルター上への糖鎖固定化の検討	第2回フルオラス科学研究会シンポジウム	無	2009
68	長島生、清水弘樹、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 Part 2	日本農芸化学会2009年度(平成21年度)大会		2009
69	長島生、西村紳一郎、清水弘樹	ペプチドドリンカーとシクロデキストリンを活用した難溶性糖脂質の酵素反応研究	平成21年度第一回合同学術講演会		2009

70	清水弘樹、作田智美、松田麻未、鈴木哲朗、西村紳一郎	糖転移酵素を利用した非天然型糖鎖合成	第29回日本糖質学会年会		2009
71	長島生、清水弘樹、西村紳一郎	難溶性糖鎖を基質とした酵素反応におけるペプチドリンカーとシクロデキストリンの効果	第29回日本糖質学会年会		2009
72	清水弘樹、作田智美、八須匡和、長島生、西村紳一郎、松田麻未、鈴木哲朗	酵素を用いた新規糖鎖化合物合成とその生理活性研究	平成21年度第2回合同支部会		2009
73	畑中研一、中野慎也、片山るり子、粕谷マリアカルメリタ、水野真盛、戸治野真美	フルオロアルキル基の疎水能の評価と生体膜への取り込み	フルオラス科学研究会第3回シンポジウム	無	2010
74	戸治野真美、森昌子、粕谷マリアカルメリタ、畑中研一、水野真盛	細胞により糖鎖伸長したフルオラス化合物の利用	フルオラス科学研究会第3回シンポジウム	無	2010
75	片山るり子、粕谷マリアカルメリタ、畑中研一	ダンシル化されたフルオラス糖鎖化合物のリポソームへの取り込み	フルオラス科学研究会第3回シンポジウム	無	2010
76	加藤智久、宮川淳、粕谷マリアカルメリタ、畑中研一	インフルエンザウイルス除去のための糖鎖固定化フィルターの作製	平成22年度 日本化学会第90春季年会		2010
77	小木曾真佐代・小林淳子・今村剛士・伊東美紀・岡田朋子・箕浦憲彦・畑中研一	アミノアルキル糖鎖を利用したバイオセンサーの開発	日本化学会第90春季年会		2010
78	佐藤 智典・王 毅楠・古市悠・山形 達也	糖鎖プライマー法を用いた転移性の癌細胞での比較グライコミクス	第4回バイオ関連化学シンポジウム		2010
79	八須匡和、松下隆彦、清水弘樹、長島生、作田智美、畑中研一、西村紳一郎	化学・酵素法による複合糖質の自動合成	日本化学会第90春季年会		2010
80	清水弘樹、作田智美、長島生、八須匡和、西村紳一郎、畑中研一、松田麻未、鈴木哲朗	糖転移酵素を利用した非天然型糖鎖の合成研究	日本農芸化学会2010年度(平成22年度)大会		2010
81	清水弘樹	有機合成化学分野におけるマイクロ波の使い方ー効率加熱効果だけでない利用価値	新化学協会 先端化学技術部会第343回講演会		2010
82	木村亜理紗・岡田朋子・箕浦憲彦	ヒト免疫不全ウイルスのタンパク断片ペプチドと糖脂質との相互作用評価	日本化学会第91春季年会		2011
83	磯部知香・和田岳明・岡田朋子・箕浦憲彦	らせん構造を形成する糖ペプチドの創製と構造特性評価	日本化学会第91春季年会		2011

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	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
4	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
5	M. C. Z. Kasuya, A. Ito, K. Hatanaka	Convenient Synthesis of Fluorinated GM4 Analogue	XIX International Symposium on Glycoconjugates	有	2007
6	N. Kawakami, M. C. Z. Kasuya, K. Hatanaka	Production of Saccharides Using Mammalian Cells	XIX International Symposium on Glycoconjugates	有	2007
7	A. Matsuyama, M. C. Z. Kasuya, K. Hatanaka	Synthesis of Glycopolymers Using Modified Saccharide Primer	XIX International Symposium on Glycoconjugates	有	2007
8	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
9	M. Muraoka, K. Hatanaka	Analysis of Biosynthetic Oligosaccharides in Human Tumor Cell Lines by Lactoside Primer Method	XIX International Symposium on Glycoconjugates	有	2007
10	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
11	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
12	西村紳一郎	Conformational and biological characterization of synthetic mucin glycopeptides	MICC-3 meeting		2007
13	清水弘樹、西村紳一郎	Microwave Support for Glycosylations	Gordon Research Conferences (Carbohydrates)		2007
14	西村紳一郎	Glycoblotting-Based Clinical Glycomics	BENZON SYMPOSIUM No. 54		2007
15	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
16	S. Nakano, M. C. Kasuya, and K. Hatanaka	Cellular Uptake of Fluoroalkyl Glycoside and Saccharide-Chain Elongation	24th International Carbohydrate Symposium	有	2008
17	M. Tojino, M. C. Kasuya, K. Hatanaka, and M. Mizuno	Oligosaccharide Library Synthesis by Fluorous Mixture Method	24th International Carbohydrate Symposium	有	2008
18	T. Hirahashi, T. Matsuda, T. Nishiyama, H. Miura, and K. Hatanaka	Synthesis of Oligosaccharides Using Hollow Fiber Bioreactor System	24th International Carbohydrate Symposium	有	2008

19	Y. Haga, S. Hakomori, and K. Hatanaka	GM3 and Its Mimetics: Their Inhibitory Effect on EGF Receptor Kinase Activity and Quantitative Analysis of Affinity	24th International Carbohydrate Symposium	有	2008
20	M. C. Kasuya, A. Matsuyama, and K. Hatanaka	Glycopolymer with pendant Ganglioside GM3	24th International Carbohydrate Symposium	有	2008
21	T. Kato, A. Miyagawa, M. C. Kasuya, and K. Hatanaka	Purification by Centrifugal Partition Chromatography of Amphiphilic Compounds, Glycolipids and Pseudo-Glycolipids Synthesized by Using Cells	24th International Carbohydrate Symposium	有	2008
22	R. Kojima, M. C. Kasuya, and K. Hatanaka	Development of Novel Method for Polymer Composition Control for Intracellular Delivery of Amphiphilic Polymers	24th International Carbohydrate Symposium	有	2008
23	S. -I. Nishimura, T. Matsushita, H. Hinou, H. Shimizu, I. Nagashima, T. Sakuta	Fully Automated Carbohydrate Synthesis by Combined Chemical and Enzymatic Protocol	15th European Carbohydrate Symposium (Eurocarb 15)		2009
24	K. Hatanaka, M. C. Z. Kasuya, S. Nakano, M. Tojino, and M. Mizuno	Incorporation of Fluorous Glycoside in Cell and Oligosaccharide Production	International Symposium on Fluorous Technologies '09, p75,	有	2009
25	M. Tojino, M. C. Z. Kasuya, K. Hatanaka, and M. Mizuno,	Oligosaccharide Production From Fluorous Compound by Using Cells:	International Symposium on Fluorous Technologies '09, p93,	有	2009
26	M. C. Z. Kasuya, M. Tojino, S. Nakano, M. Mizuno, and K. Hatanaka,	Fluorous Tagged Saccharides: Scaffolds for the Biocombinatorial Synthesis of Glycolipids:	International Symposium on Fluorous Technologies '09, p93,	有	2009
27	M. C. Z. Kasuya, S. Nakano, M. Tojino, M. Mizuno, and K. Hatanaka	Effect of Fluorous Tags on Cellular Glycosylation of Saccharide Primers	15th European Carbohydrate Symposium, p259,	有	2009
28	R. Kojima, M. C. Z. Kasuya, K. Ishihara, and K. Hatanaka,	Delivery of Oligosaccharide-Containing Amphiphilic Copolymer to Specific Organelles	15th European Carbohydrate Symposium, p485,	有	2009
29	M. C. Z. Kasuya, M. Tojino, M. Mizuno and K. Hatanaka	Fluorous-tagged Saccharides for the Synthesis of Glycolipids	25th International Carbohydrate Symposium	有	2010
30	K. Ishita, M. C. Z. Kasuya, and K. Hatanaka	The Cytotoxicity of Alkylated Uridine Derivatives and their Potential as Glycosyltransferase Inhibitors	25th International Carbohydrate Symposium	有	2010
31	T. Kato, A. Kawaguchi, K. Nagata, and K. Hatanaka	Development of tetraphenylethylene-based fluorescent oligosaccharide probes for detection of influenza virus	25th International Carbohydrate Symposium	有	2010
32	Y. Shimura, M. C. Z. Kasuya, K. Matsuoka, T. Sato, and K. Hatanaka	Cellular glycosylation efficacy of lactoside primers decreases with increasing passage number	25th International Carbohydrate Symposium	有	2010
33	S. Adachi, T. Hirahashi, H. Miura, J. Suzuki, M. C. Z. Kasuya, and K. Hatanaka	Large-scale production of oligosaccharides using hollow fiber bioreactor system inoculated with B16 cells	25th International Carbohydrate Symposium	有	2010
34	J. Suzuki, Y. Shimura, K. Matsuoka, T. Sato and K. Hatanaka	Mass preparation of various oligosaccharides by COS-7 cells using saccharide primer	25th International Carbohydrate Symposium	有	2010

35	M. Mori, M. Mizuno, M. C. Z. Kasuya, and K. Hatanaka	Oligosaccharide Production with Cell using Thioglycoside as Substrate	25th International Carbohydrate Symposium	有	2010
36	M. Tojino, M. Mori, M. C. Kasuya, K. Hatanaka and M. Mizuno	Preparation of carbohydrate fluorous filter using fluorous oligosaccharide prepared by animal cell	25th International Carbohydrate Symposium	有	2010
37	T. Matsuda, T. Hirahashi, S. Fujieda, H. Miura and K. Hatanaka	Application of the hollow fibers to toxin adsorbers carrying glycoconjugate polymers	25th International Carbohydrate Symposium	有	2010
38	M. Hachisu, T. Sakuta, S.-I. Nishimura, S. Yamamoto, T. Mori, K. Hatanaka, K. Naruchi, and H. Shimizu	Syntheses of Non-natural Type Oligosaccharides Using Glycosyltransferases and Studies of Their Functions	25th International Carbohydrate Symposium	有	2010
39	I. Nagashima, S.-I. Nishimura, K. Hatanaka, and H. Shimizu	The Effect of Cyclodextrins on Glycosylations Employing Glycosyltransferases	25th International Carbohydrate Symposium	有	2010
40	M. Matsuda, T.-C. Li, H. Shimizu, H. Katano, T. Nakamura, K. Hatanaka, T. Wakita and T. Suzuki	Selective recognition of gangliosides by human polyomaviruses	25th International Carbohydrate Symposium	有	2010
41	M. Ogiso, J. Kobayashi, M. Itoh, T. Imamura, T. Okada, K. Matsuoka, H. Miura, T. Matsuda, T. Hirahashi, S. Fujieda, N. Minoura, and K. Hatanaka	Fabrication of Glycan Biosensor Based on Localized Surface Plasmon Resonance	25th International Carbohydrate Symposium	有	2010
42	K. Matsuoka, H. Yamaguchi, T. Koyama, S. Yamamoto, T. Mori, and K. Hatanaka	Trivalent-type substrate having Lex determinants available for determining the binding specificity of lectin	25th International Carbohydrate Symposium	有	2010
43	J. Kobayashi, M. Ogiso, M. Itoh, T. Imamura, T. Okada, K. Matsuoka, H. Miura, T. Matsuda, T. Hirahashi, S. Fujieda, S. Yamamoto, T. Mori, Y. Shimura, S. Adachi, J. Suzuki, N. Minoura and K. Hatanaka	Label-free Glycan Biosensor Based on Localized Surface Plasmon Resonance	25th International Carbohydrate Symposium	有	2010
44	M. C. Z. Kasuya, M. Tojino, M. Mizuno, K. Hatanaka	Fluorous-Tagged Saccharides for the Synthesis of Glycolipids	International Carbohydrate Symposium (IGS) 2010	無	2010
45	M. C. Z. Kasuya, S. Nakano, R. Katayama, M. Tojino, M. Mizuno, and K. Hatanaka	Incorporation of fluorous-tagged saccharides in animal cell and production of glycolipids	The 2010 International Chemical Congress of Pacific Basin Societies	有	2010
46	R. Katayama, S. Nakano, M. C. Z. Kasuya, and K. Hatanaka	Liposomal uptake of dansylated fluoroalkyl glycoside	The 2010 International Chemical Congress of Pacific Basin Societies	有	2010
47	T. Kato, A. Kawaguchi, K. Nagata, and K. Hatanaka	Development of tetraphenylethylene-based fluorescent oligosaccharide probes for detection of influenza virus	The 2010 International Chemical Congress of Pacific Basin Societies	有	2010
48	T. Matsuoka, M. C. Z. Kasuya, and K. Hatanaka	Synthesis of biofunctional amphiphilic dendrimers	The 2010 International Chemical Congress of Pacific Basin Societies	有	2010

49	K. Ishita, M. Kasuya, and K. Hatanaka	Latent ability of alkylated uridine derivatives as biofunctional agents	The 2010 International Chemical Congress of Pacific Basin Societies	有	2010
50	M. Tojino, M. Mori, M. C. Kasuya, K. Hatanaka, and M. Mizuno	Immobilization of fluoros oligosaccharide prepared by animal cell on polytetrafluoroethylene filter	The 2010 International Chemical Congress of Pacific Basin Societies	有	2010
51	M. Hachisu, T. Sakuta, I. Nagashima, S. Nishimura, S. Yamamoto, T. Mori, K. Hatanaka, K. Naruchi, and H. Shimizu	Enzymatic syntheses of novel oligosaccharides	The 2010 International Chemical Congress of Pacific Basin Societies	有	2010
52	I. Nagashima, S. Nishimura, K. Hatanaka, and H. Shimizu	Effect of cyclodextrins and peptide linkers for reactions of dodecyl glycosaminide substrates by galactosyltransferase	The 2010 International Chemical Congress of Pacific Basin Societies	有	2010
53	N. Katano, X. Zhu, I. Kashiwagi, M. Iwaki, T. Suzuki, T. Sato	Construction of an oligosaccharide library using cells (46) LC-MS/MS analysis of glycans related to infection by saccharide primer method and preparation of glycan chip	ICS2010, 2010.		2010
54	M. Hachisu; T. Sakuta; S. -I. Nishimura; S. Yamamoto; T. Mori; K. Hatanaka; K. Naruchi; H. Shimizu	Syntheses of non-natural Type Oligosaccharides Using Glycosyltransferases and Studies of Their Functions	25th International Carbohydrate Symposium, A-P5-129		2010
55	K. Matsuoka, Y. Yamaguchi, T. Koyama, S. Yamamoto, T. Mori, and K. Hatanaka	Trivalent-type Substrate having Lex Determinants Available for Determining the Binding Specificity of Lectin	25th International Carbohydrate Symposium (ICS 2010) (Makuhari, Japan), August 1-6, 2010, E-P5-022, Abstract p. 629	有	2010
56	I. Nagashima, S. -I. Nishimura, K. Hatanaka, H. Shimizu	The Effect of Cyclodextrins on Glycosylations Employing Galactosyltransferase	5th International Carbohydrate Symposium, Makuhari, Japan, A-P2-130		2010
57	M. Matsuda, T. -C. Li, H. Shimizu, H. Katano, T. Nakamura, K. Hatanaka, T. Wakita, T. Suzuki	Selective recognition of gangliosides by human polymaviruses	5th International Carbohydrate Symposium, Makuhari, Japan, B-P3-098		2010
58	Y. Wang, T. Sato ¹ , L. Wang, S. Yamagata, T. Yamagata	Studies on metastasis-related molecules regulated by GD1a in murine FBJ Osteosarcoma Cells and Analysis of Glycan Structures in FBJ Cells Revealed by the Saccharide Primer Method	Pacificchem 2010		2010
59	N. Katano, X. Zhu, I. Kashiwagi, M. Iwaki, T. Suzuki, T. Sato	Construction of an oligosaccharide library using cells (47) analyze of glycans related to infection by saccharide primer method and construction of glycan chip	Pacificchem 2010		2010
60	T. Kato, A. Kawaguchi, K. Nagata, K. Hatanaka	Development of tetraphenylethylene-based fluorescent oligosaccharide probes for detection of influenza virus	Pacificchem, 2010	有	2010

61	M. Hachisu, T. Sakuta, I. Nagashima, S. -I. Nishimura, S. Yamamoto, T. Mori, K. Hatanaka, K. Naruchi, H. Shimizu	Enzymatic syntheses of novel oligosaccharides	PACIFICHEM 2010, BI0195		2010
62	I. Nagashima, S. -I. Nishimura, K. Hatanaka, H. Shimizu	Effect of cyclodextrins and peptide linkers for reactions of dodecyl glycosaminide substrates by galactosyltransferase	PACIFICHEM 2010, BI0310		2010

2. 分科会における説明資料

次ページより、プロジェクト推進・実施者が、分科会においてプロジェクトを説明する際に使用した資料を示す。

「糖鎖機能活用技術開発」 (事後評価)分科会説明資料

(プロジェクト期間:平成18年4月～平成23年2月 4年11ヶ月)

プロジェクトの概要 (公開)

「事業の位置付け・必要性について」及び
「研究開発マネジメントについて」

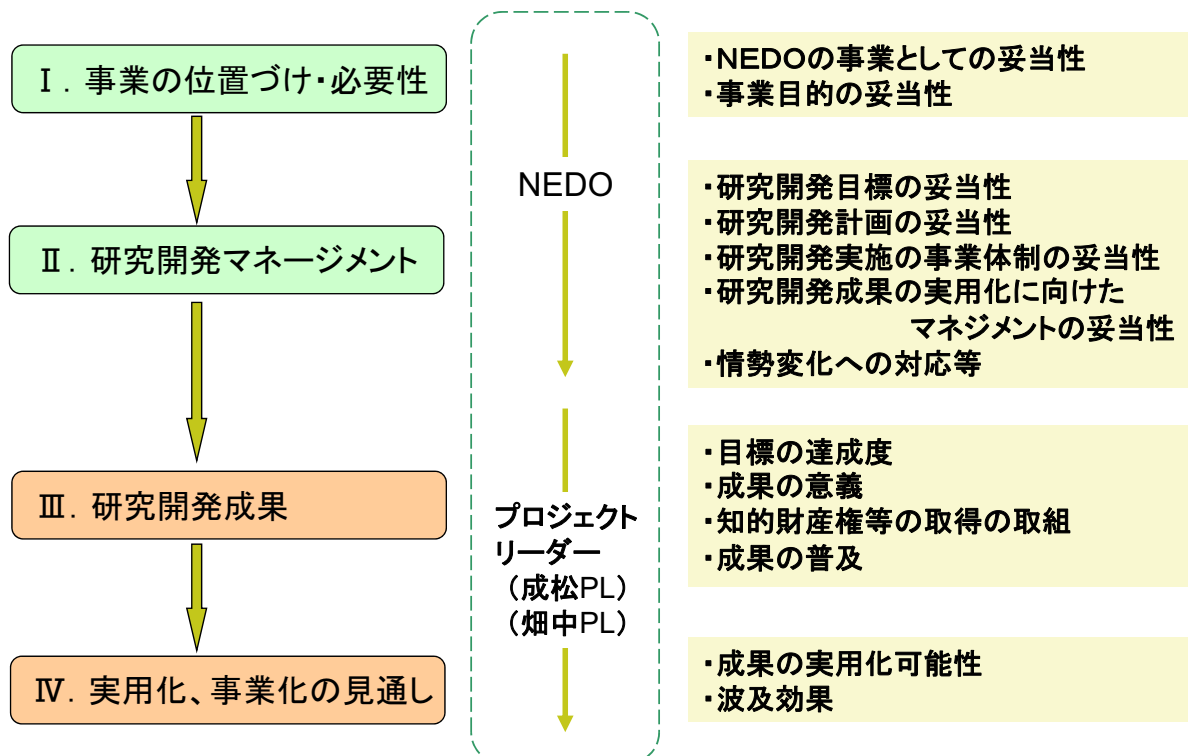
平成23年7月15日(金)

新エネルギー・産業技術総合開発機構(NEDO)
バイオテクノロジー・医療技術部

1/21

発表内容

公開



2/21

社会的背景

1. 社会的ニーズ

ポストゲノム研究の主要課題は、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は、半数以上が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、糖鎖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。糖鎖機能の活用により、癌、免疫、感染症、再生医療などの分野における早期診断法の開発・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ことが期待される。

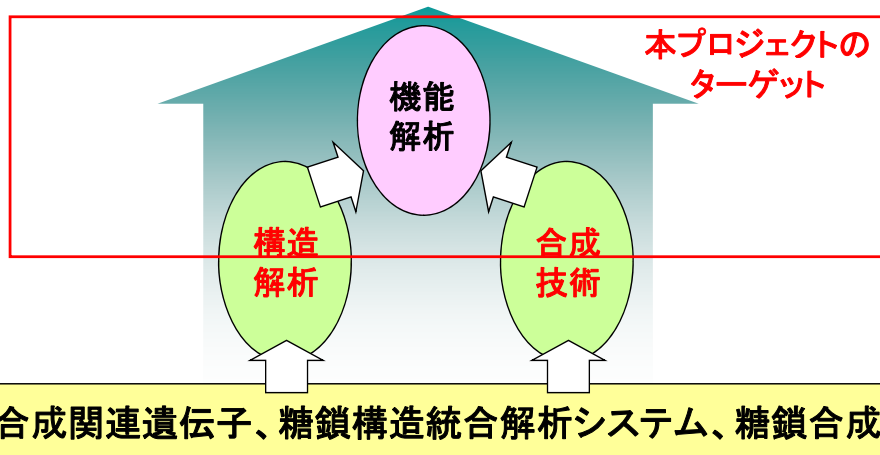
2. NEDOプロジェクトの優位性

前プロジェクト(「糖鎖合成関連遺伝子ライブラリーの構築」と「糖鎖構造解析技術開発」)により、世界に先んじて、ヒト糖鎖合成関連遺伝子を多数取得し、更に、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した。これにより、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。

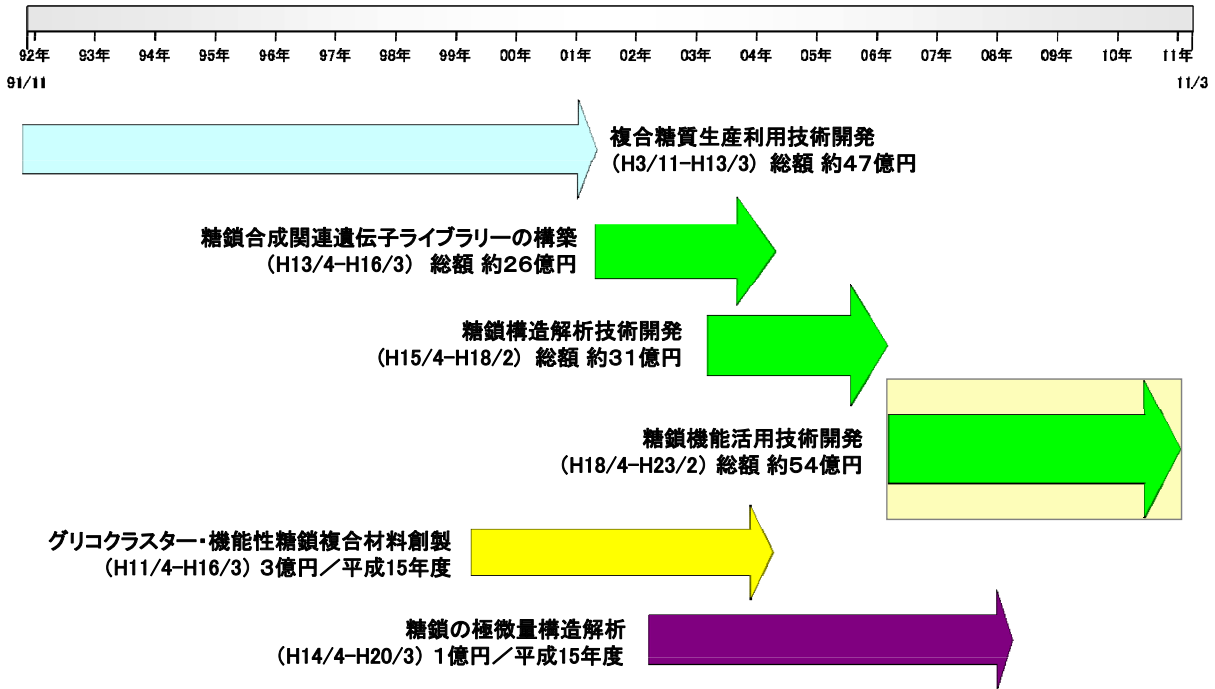
事業の目的: 糖タンパク質の機能を産業応用へ

生体サンプルから実際に機能を担う糖鎖や糖タンパク質の機能を解析し、産業応用へ繋げるため、これまでのプロジェクトで構築した技術やリソースを活用し、機能解析を進める。さらに、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。



事業の位置づけ: 経済産業省の糖鎖関連プロジェクト



事業の位置づけ: 健康安心イノベーションプログラムの一環

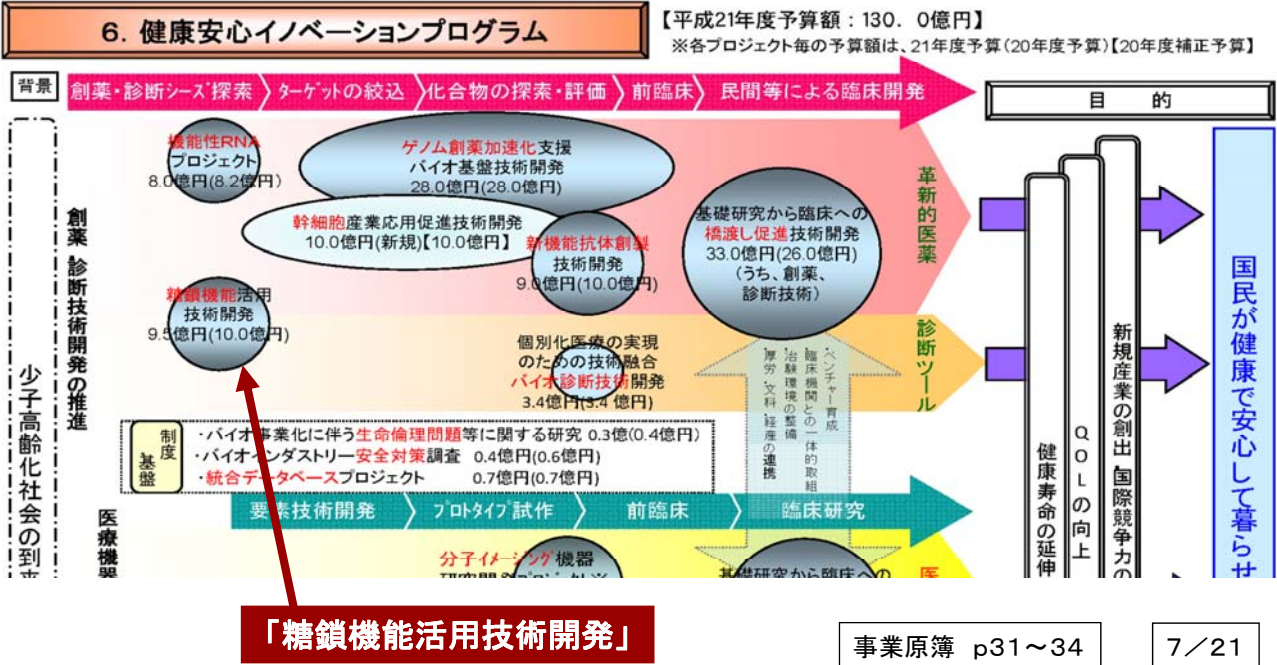
健康安心イノベーションプログラム

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、創業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。

「糖鎖機能活用技術開発」

事業の位置づけ:プログラム中の位置付け

「創薬・診断技術開発の推進」における「診断ツールと医薬品の創出」を目指すプロジェクトとして位置付けられている。



NEDOが関与する意義

- ① 糖鎖機能産業化に必要な技術を開発して提供するには医学・生物学的側面だけでなく、多量に糖鎖を合成する理工学的側面など幅広い技術を確立する必要がある。そのため、企業単独、あるいは企業連合のみで研究開発を進めることは非常に困難である。
- ② がんなどの疾患をもつ方々から同意を得て血液や組織のサンプルを提供いただく必要がある。大学病院、専門病院等との連携が不可欠である。
- ③ 米国では個別の複雑な手続きなしに臨床検体を無償で提供するなど国が推進し日本のリードが守りにくい状況にある。

産学の力を結集し、ナショナルプロジェクトとして実施することが必要

実施の効果 (費用対効果)

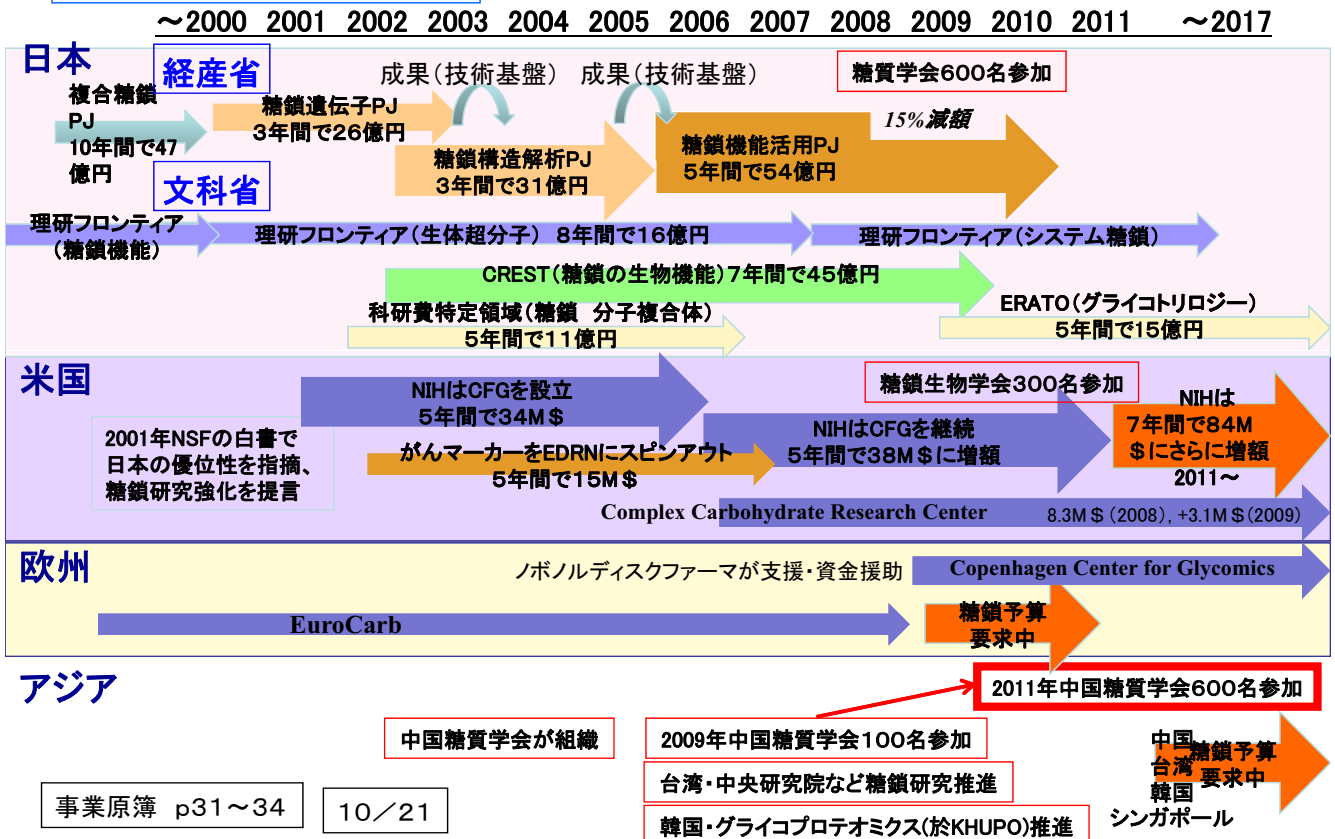
糖鎖は、感染症、免疫疾患、がん、再生医療などの分野で重要な役割を担っている。したがって、その機能解明から、診断システム・機器への応用、有用複合糖質の製造、疾病のリスク評価、治療・予防技術の開発や医薬品開発など、広い分野での産業応用に貢献が期待できる。

費用の総額 53.6億円

国内潜在需要規模

- 例: 糖鎖機能解析により開発される医薬品 5,000億円/年
- 例: 肝線維化マーカーの経済効果 (国内+中国) 数百億円/年
- 例: 糖鎖を利用した毒素・病原体の除去装置 30億円/年

糖鎖研究の国際動向





事業の目標 : 基本計画より

全体の目標

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。**

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」
- 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」

研究開発項目・研究内容・目標とその設定根拠

開発項目	研究開発内容	中間	最終	目標設定の理由
分画・精製・同定	<ul style="list-style-type: none"> ・高効率に分画・精製・同定する技術 ・未知の糖鎖マーカーの解析 ・既知の糖鎖マーカーの解析 ・糖鎖マーカーの同定 ・糖鎖マーカー精製・診断デバイス 	目処併せて10種 — —	確立50種 20種 30種 開発	糖鎖マーカーの開発のためには、微量の糖タンパク質を生体試料から分画・精製・同定する技術を確立し、その有効性を生体試料を用いて実証することが必要不可欠である。
機能解析・検証	<ul style="list-style-type: none"> ・特許出願可能な糖鎖機能の開発 ・糖転移酵素遺伝子改変動物 ・糖転移酵素遺伝子改変細胞 ・ヒト型糖鎖の作製 	10種 20種 50種 50種	30種 — — —	糖鎖の細胞生物学的意味を知ることにより、糖鎖マーカー等の臨床応用への広がりが増す。その手段としては、糖転移酵素遺伝子改変動物の樹立やヒト型糖鎖アレイの技術確立が重要な切り口となる。
プローブ作製	<ul style="list-style-type: none"> ・糖鎖マーカーに対する糖鎖認識プローブ 	5種(目処)	10種	糖鎖マーカーを臨床応用するためには、その糖鎖マーカーに対するプローブとそれを活用する診断系の開発が不可欠である。
大量合成	<ul style="list-style-type: none"> ・ヒト型糖鎖の10mgオーダー合成 ・ヒト型糖鎖の1gオーダー安価合成 ・産業上有用な新規糖鎖材料 	大量合成目処 目処	100種 20種 開発	糖鎖や糖タンパク質の機能を解明するには、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、糖鎖を工業材料として扱う場合は、大量の糖鎖が必要になる。

事業原簿 p36～37

13/21

開発予算

(単位:百万円)

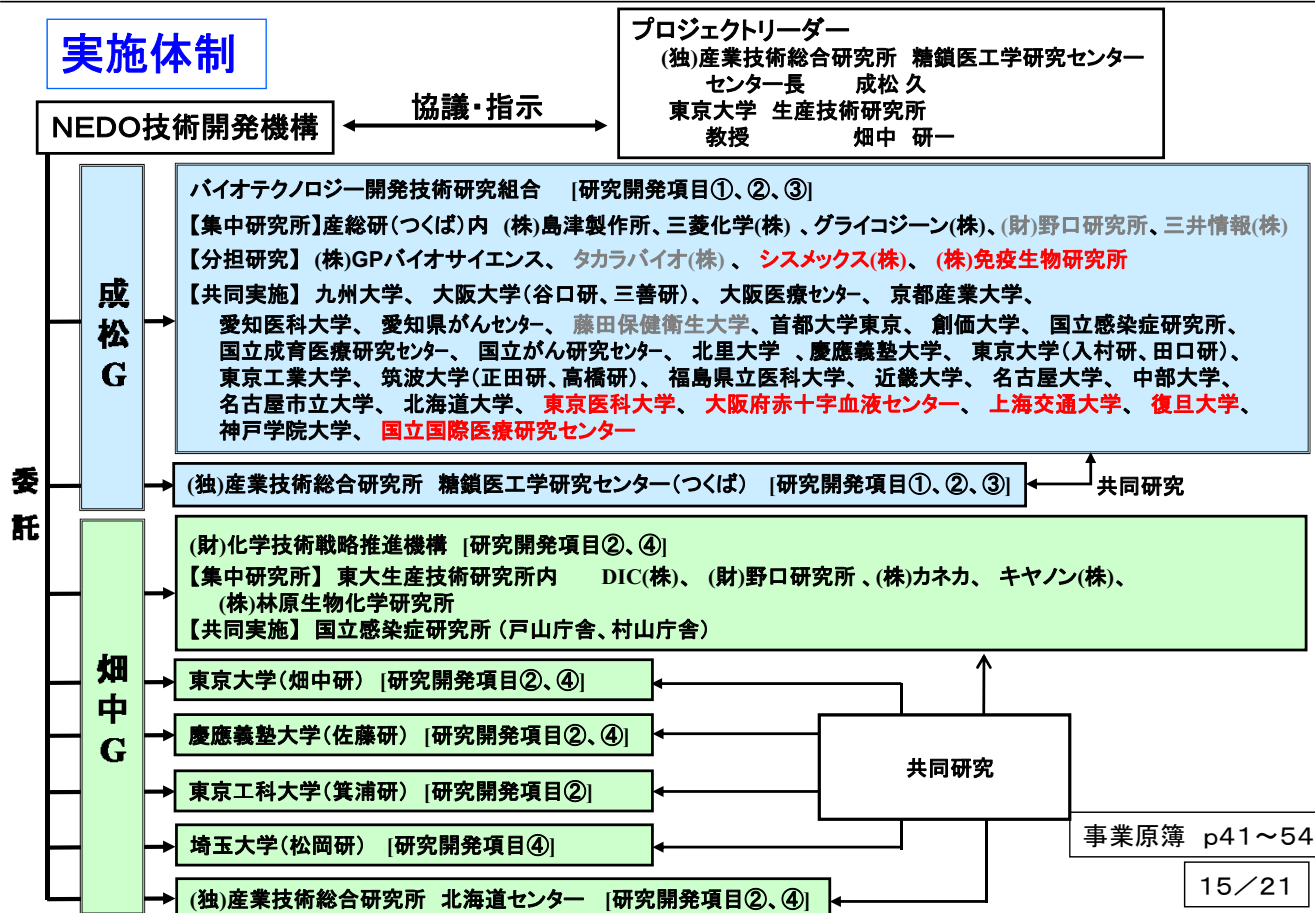
	H18	H19	H20	H21	H22	合計
成松G ①「糖鎖の高効率な分画・精製・同定技術の開発」 ②「糖鎖の機能解析・検証技術の開発」 ③「糖鎖認識プローブの作製技術の開発」	915	915	792	841 (78)	844 (223)	4,307 (301)
	77%	77%	79%	82%	88%	80%
畑中G ④「糖鎖の大量合成技術の開発」 ②「糖鎖の機能解析・検証技術の開発」の一部	275	275	208	187	111	1,056
	23%	23%	21%	18%	12%	20%
合計	1,190	1,190	1,000	1,028	955	5,363

赤字は配分比率 ()内は加速予算:内数

①～④の各研究開発項目とも、5年間に亘って、順次計画的に進めた。

事業原簿 p37～38

14/21



研究開発内容

- 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) 特異的糖鎖同定技術の開発
 - ② 糖鎖の機能解析・検証技術の開発
 - (1) 糖鎖改変による糖鎖の生物学的機能解析
 - (2) ヒト型糖鎖ライブラリーを用いた機能解析
 - ③ 糖鎖認識プローブの作成技術の開発
 - (1) プローブ作成用糖鎖・糖蛋白質の精製／合成技術の開発
 - (2) 糖鎖認識プローブの作製と臨床検体を用いた検証
 - 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
- 成松G
- 畑中G

研究開発の運営管理

マネージメント1: 加速財源の投入、研究費の集中的配分

- ・糖鎖疾患マーカー(特に肝線維化マーカー)の開発に加速財源の投入(詳細は後述)
- ・成果の実用化に向けた予算配分 成松G/畑中G H18年度 77/23 → H22年度 88/12

マネージメント2: 追加公募等による体制強化

- ・糖鎖疾患マーカーの有効性実証: 検査・診断薬メーカー、抗体作製メーカー
- ・糖鎖疾患マーカーの中国進出: 上海交通大学、復旦大学
- ・肝疾患の分野で、国の総合的施策を踏まえた有効性検証: (独)国立国際医療研究センター
- ・新規研究領域(血液関連)の追加: 大阪府赤十字血液センター

マネージメント3: 「知財アドバイザー」の派遣

- ・(独)工業所有権情報・研修館からPJ(成松G)へ「知財アドバイザー」の派遣(H21年度~)
- ・「知財プロデューサー」活動等を通じて、知財戦略の再構築、知財の事業化の推進
- ・積極的な特許出願 成松G: 国内35件、PCT10件 畑中G: 国内30件、PCT1件

マネージメント4: PLによる参画企業ラウンド

- ・最終年度に向けて参画企業の事業化計画を踏まえた開発テーマの推進(畑中G)

情勢変化等への対応

情勢	対応
肝線維化マーカーの開発が計画以上に進展した。	<p>①臨床有効性の実証と実用化を目的として、追加公募により実施体制を強化した。更に加速予算投入により、プロジェクト終了後短期間での事業化を目指した。</p> <p>②最大市場である中国への進出を目的として、実施体制を整備して、中国における有効性検証を行った。</p> <p>③肝線維化マーカーの成功によりマーカー開発技術の有効性が示されたことから、他の疾患マーカー開発にも加速予算を投入して一気に進めた。</p> <p>④「知財アドバイザー」を派遣して、牽制力の強い特許の構築を図った。</p>
米国における糖鎖を対象とする腫瘍マーカーの開発が、本プロジェクトで開発中のものに接近してきた。	腫瘍マーカー研究に関する国際シンポジウム「Clinical and Translational Research on Cancer: Glycomics Applications」を日米共催で開催し、米国における現状の詳細を入手した。

加速財源投入実績 (H21年度・H22年度)

件名	金額 (百万円)	目的	成果
肝線維化マーカーに 続く糖鎖マーカーの 探索とその検証 (H21年度)	78	肝線維化マーカーの成功を肺がんや前立腺がんなど他の疾患にも展開する。	特異的血清マーカーや組織鑑別マーカーを同定し、臨床有効性を示した。正診率向上への寄与が期待できる。
肝線維化・肝細胞がん糖鎖マーカーの実用化開発 (H22年度)	223	糖鎖修飾異性体の化学構造を決定し、物質として定義することで、競争力をさらに高める。 また、開発した検査法を中国の医療システムに組み入れるために、中国での有用性検証を行う。	糖鎖修飾異性体の化学構造の分析が進み、知財基盤がより強固になった。 また、中国に臨床検体の集積・測定拠点を形成し、中国のウイルス性肝炎患者のステージングが可能であることを検証した。

中間評価結果への対応

「成果は質的量的に設定目標基準を超え、更なる展開が期待される。」との評価。下記は、主な指摘事項に対する対応。

指摘	対応
1 2つのグループの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。	医学・生物学的アプローチを行うグループ(成松G)は糖タンパク質を、化学・理工学的アプローチを行うグループ(畑中G)は糖脂質を、研究対象にしている。そのため、直接の情報交換による非効率化を避け、NEDOが情報を整理して提供した。
2 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追加し展開していただきたい。	代表的な糖脂質糖鎖について、年間グラム単位の製造スキームの検証を、参画企業が担当して試みた。すなわち、「ハムスター法」により増殖させたヒト浮遊細胞をパイロットスケールで培養し、2種類の有用糖鎖について、製造スキームを示した。
3 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。	(独)国立国際医療研究センターを体制に組み入れて、我が国の総合的施策を踏まえた糖鎖マーカーの開発を推進した(肝疾患分野)。また、臨床上有効性が示唆された糖鎖疾患マーカーについて、「臨床現場において簡便に評価可能とする検証手法の開発」を行うために、検査・診断薬メーカーを実施体制に組み入れた。
4 特許については、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。	実用化に最も近く、かつ、米国との競合が熾烈である腫瘍マーカーを念頭に置き、特許庁管轄の(独)工業所有権情報・研修館から、成松Gに、「知財プロデューサー」を派遣いただき、研究成果の産業応用を推進した。

委員会議論等の運営管理への反映

成松G

- 「研究開発委員会」を開催(年2回)
- 「腫瘍マーカー分科会」等 6分科会を開催(各年2回)
 - ・バイオテクノロジー開発技術研究組合が主催
 - ・内部委員による議論を運営管理に反映
 - ・NEDO及びMETIのオブザーバー参加

畑中G

- 「総合調査委員会」を開催(年2回)
- 「研究会」を開催(年6回)
- 「糖鎖合成分科会」等 2分科会を開催(各年3-4回)
 - ・(財)化学技術戦略推進機構が主催
 - ・内部委員による議論を運営管理に反映
 - ・「総合調査委員会」は外部委員(3名)の意見も運営管理に反映
 - ・NEDO及びMETIのオブザーバー参加

事業原簿 p55~62

21/21



Research Center for Medical Glycoscience



「糖鎖機能活用技術開発」
(事後評価)第1回分科会
資料6-2

公開

糖鎖機能活用技術開発プロジェクト (Medical Glycomics / MG project)

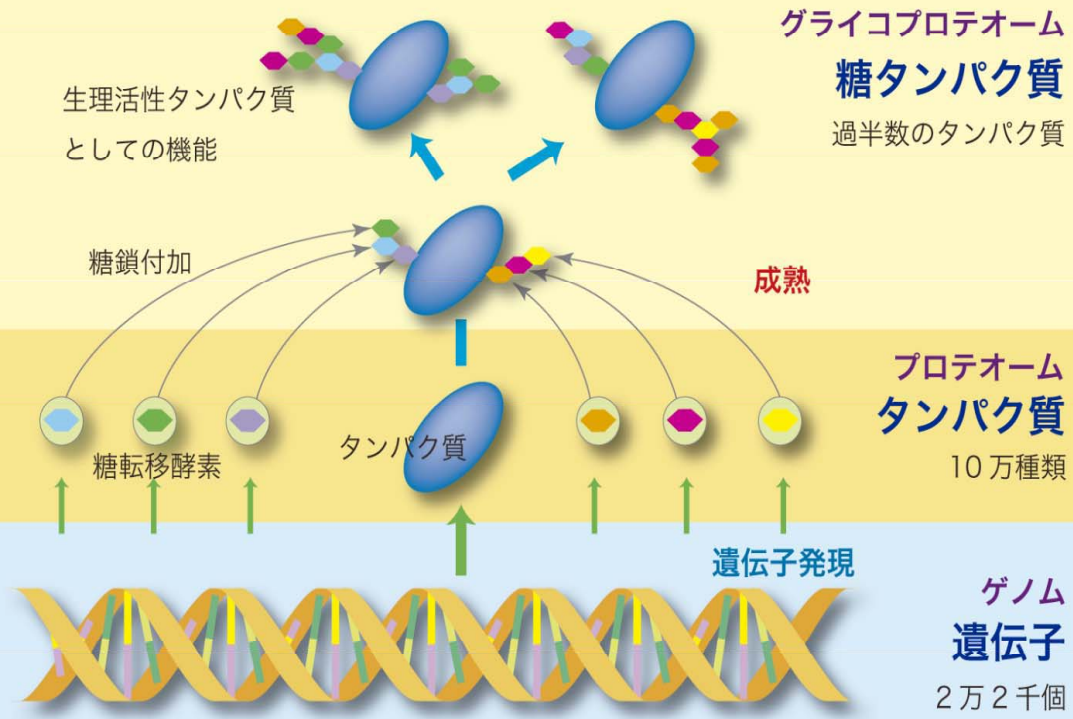
概要説明

プロジェクトリーダー

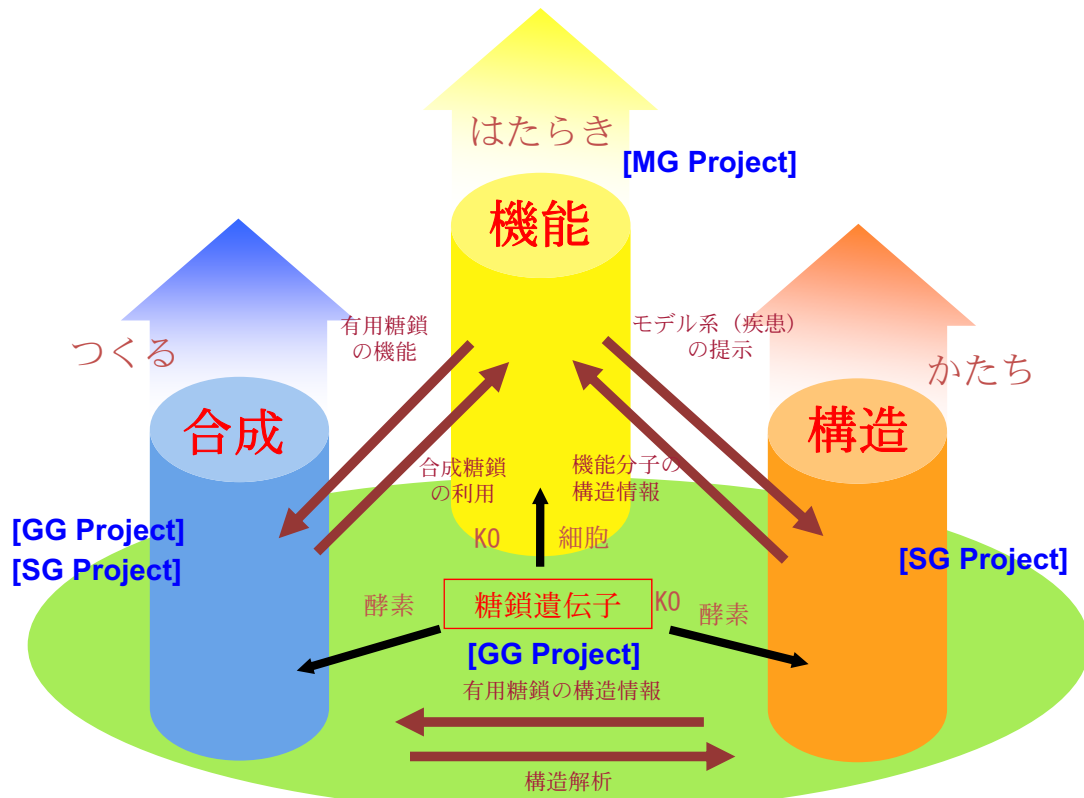
(独)産業技術総合研究所 糖鎖医工学研究センター

成松 久

グライコプロテオミクス



糖鎖研究の三本柱



公開

ヒト糖鎖合成関連遺伝子ライブラリーの構築 (Glycogene / GG project 2002-2005)

事業原簿 p.74

バイオインフォマティクスによるヒト糖鎖遺伝子の網羅的検索と機能解析

ホモロジー検索

ホモロジーが全体的に高いもの、
且に検索されているプログラムで十分に検索できる。

```

A YCD...SAPLPLK...CTMML...K...
B FGRGSGQ...P...L...Y...
C YCD...SAPLPLK...CTMML...K...
D YCD...SAPLPLK...CTMML...K...

```

全体的なホモロジーは高いが、モチーフが保存されているもの、
検索が困難な場合がある。

```

A ANPDA...R...S...
B EQ...R...S...
C ANPDA...R...S...
D CQTN...S...R...

```

ほとんどホモロジーなし、異質的にモチーフが配列があるもの、
このようなものを効率よく検索できるプログラムはなかった。

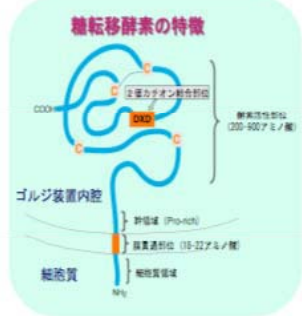
```

A ...CHTAD...R...
B ...R...S...
C ...L...T...S...
D ...P...E...

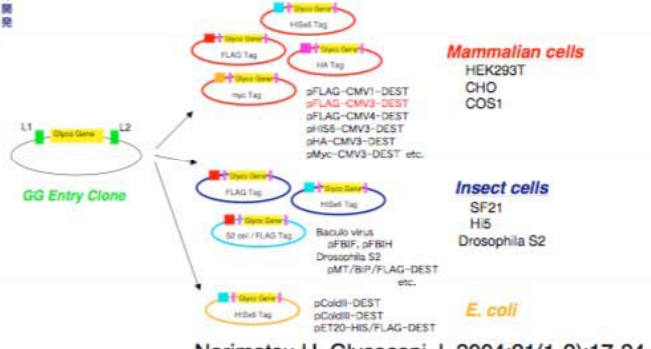
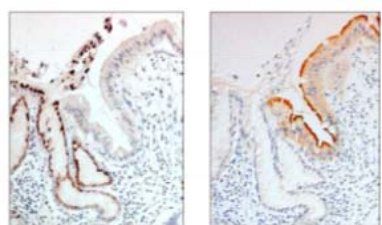
```

従来の欠点 (抜粋)
・既知のものも多くヒットする (サブファミリー、同一配列の多重登録など) ため、大量のデータを研究者が全て確認する必要があった。
・配列のデータ自体の精度の不足。

高効率検索システムの開発



胃におけるβ4GalNAc-T3の発現



Narimatsu H. Glycoconj J. 2004;21(1-2):17-24.

公開

糖鎖構造解析技術開発プロジェクト(2004-2007)

事業原簿 p.74

簡便・高感度 糖鎖構造同定を実現

タンパク質の糖鎖修飾は、他のタンパク質や生体分子との相互作用を介した生体機能に重要な役割を果たしていることが広く知られています。しかしながらその複雑な構造のため、糖鎖構造解析は熟練した専門的研究者がNMRや多次元-HPLCなどを用いてしか行えないのがこれまでの現状でした。
糖鎖微量迅速解析システムは、糖鎖を高感度で検出できるMALDI-QIT-TOFを利用し糖鎖構造同定を行います。このシステムには構造既知の糖鎖の実際MSⁿスペクトルで構成されたデータベースが収録されており、測定された未知試料のスペクトルとデータベースとをマッピングすることにより、高感度・高精度で簡便な糖鎖構造同定を可能にします。

MALDI-QIT-TOF MS

AXIMA Resonance[®] は、四重極イオントラップ(QIT)を採用した唯一のMALDI-TOF MSです。独自のイオン捕縛・捕集技術を用いたQITが高精度のMSⁿ測定を、TOF MSが高い質量精度と高感度測定を可能にします。
これらの独自技術によりAXIMA Resonance[®] は、糖鎖の構造解析に必要な高精度多段階MSⁿスペクトルを提供します。



容易な糖鎖構造同定を実現するインテリジェントな測定法

多段階MSⁿスペクトルを用い複雑な立体異性体の違いも判別

微量の糖鎖を数分で解析可能

生体試料由来の糖鎖の構造同定が可能

Open the door to Glycomics !

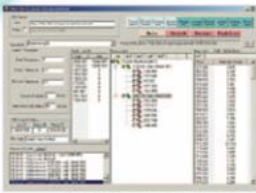
インターフェースソフトウェア

検索ソフトウェア/データベース

検索ソフトウェアのマッチングアルゴリズムが、データベースに収録された糖鎖のMSⁿスペクトルパターンと測定スペクトルを比較し、未知糖鎖構造の高精度同定を実現します。
検索ソフトウェアは三井情報株式会社の製品です。



検索ソフトウェア/データベース



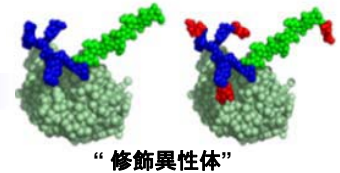
クライアント
AXIMA Resonance[®] の操作ソフトウェア"LaunchPad"に組み込まれたインターフェースソフトウェア"クライアント"は、糖鎖構造同定作業を直感的に表示し、複雑な分析・解析作業をサポートします。

Contents

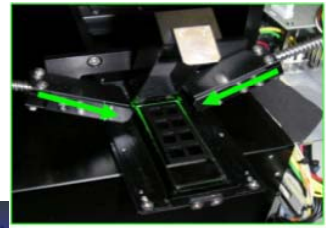
- 多段階タンパク質質量分析による糖鎖構造解析の流れ 2/4
- 糖鎖構造解析のための糖鎖構造同定 2/6
- 仕様 2/7
- 関連製品 2/8

質量分析による新規な糖鎖構造解析システム

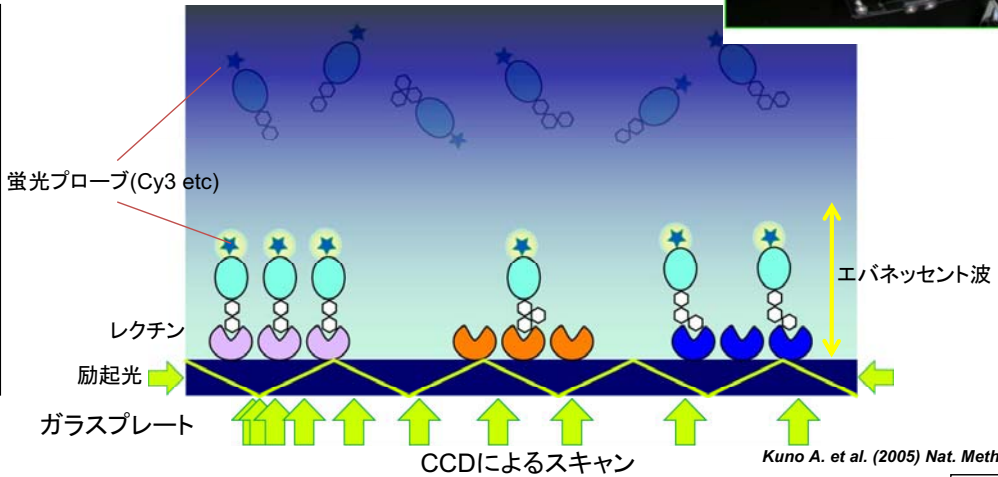
レクチンマイクロアレイ



糖鎖構造プロファイリング



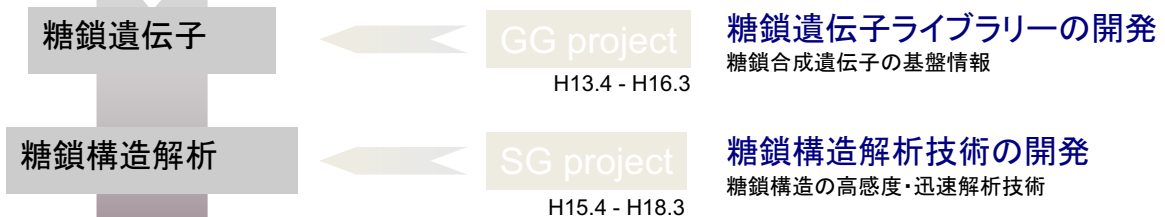
LTL	GSL-I	Jacalin
PSA	NPA	PNA
LCA	ConA	WFA
UEA-I	GNA	ACA
AOL	HHL	MPA
AAL		HPA
MAL		VVA
SNA	BPL	DBA
SSA	TJA-II	SBA
TJA-I	EEL	GSL-II
PHA(L)	ABA	PTL-I
ECA	LEL	MAH
RCA120	STL	WGA
PHA(E)	UDA	CSL-A4
DSA	PWM	RSI-IR4



Kuno A. et al. (2005) Nat. Methods

糖鎖機能活用技術開発(MG)プロジェクト

公開 糖鎖機能解析 = ポストゲノム・ポストプロテオームの次世代バイオ研究



健康に関わる糖鎖研究の主要4課題

癌 免疫 再生医療 感染症

糖鎖機能活用技術開発(MG)プロジェクト

糖鎖機能を解明し、国民の健康増進のため医療応用を図る。

診断

機器

創薬

研究実施体制

共同研究機関

参加企業

技術開発企業

島津製作所
野口研究所
GPサイエンス
シスメックス社
免疫生物学研究所

三井情報(株)
三菱化学(株)

タカラバイオ(株)
グライコジーン(株)

マーカー・機能開発企業

検体・臨床情報系研究機関

国立がんセンター	藤田保健衛生大学
大阪医療センター	筑波大学内科
北里大学外科	筑波大学病理
愛知県がんセンター	国立成育医療センター
名古屋市立大学	福生病院

産総研 (成松久)



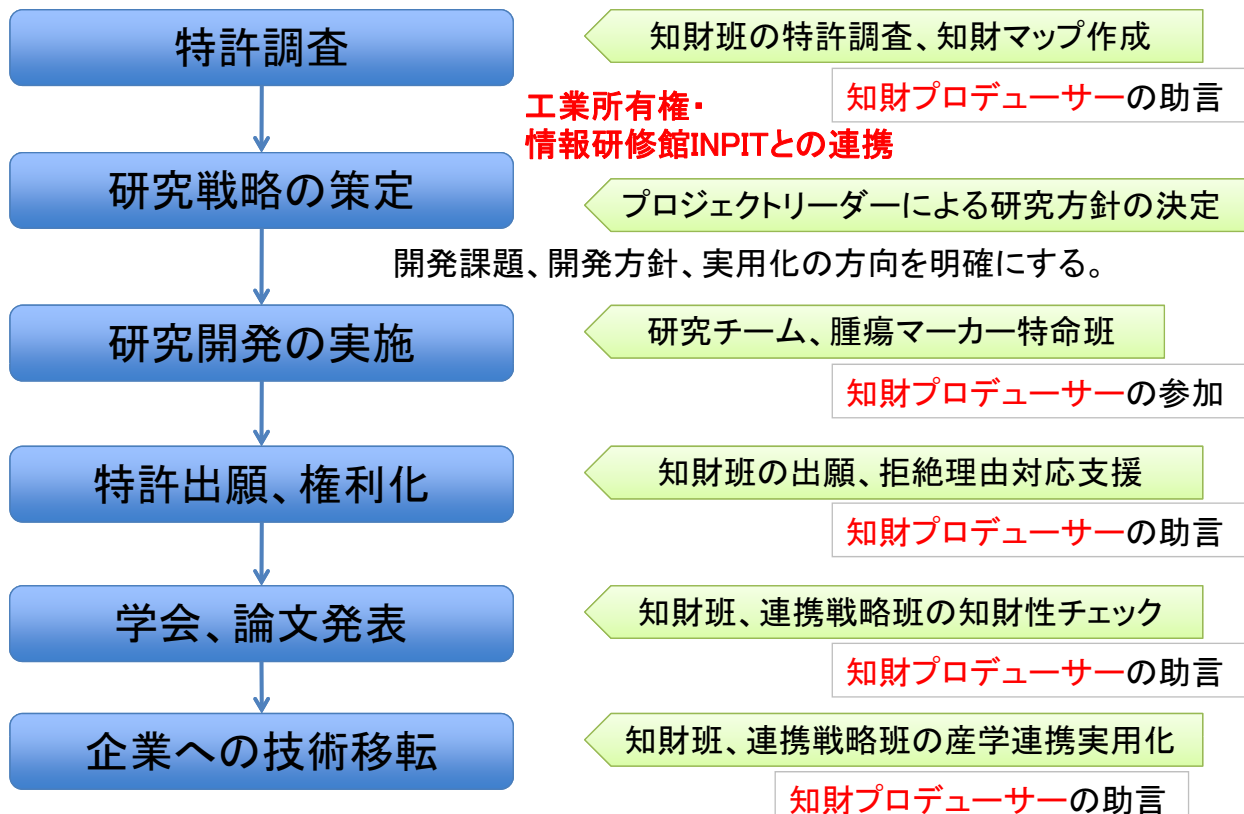
技術系研究機関

国立感染研究所	近畿大学
筑波大学動物資源センター	
首都大学東京	
慶応義塾大学	
大阪大学薬学部	
九州大学	

機能解析系研究機関

大阪大学	名古屋大学
東京大学	中部大学
京都産業大学	東大医
創価大学	理研
愛知医科大学	福島医科大学
東京工業大学	

MGプロジェクトにおける知財管理



本プロジェクトにおける研究開発項目

①糖鎖の高効率な分画・精製・同定技術の開発

- (1) 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) 特異的糖鎖同定技術の開発

②糖鎖の機能解析・検証技術の開発

- (1) 糖鎖改変による糖鎖の生物学的機能解析
- (2) ヒト型糖鎖ライブラリーを用いた機能解析

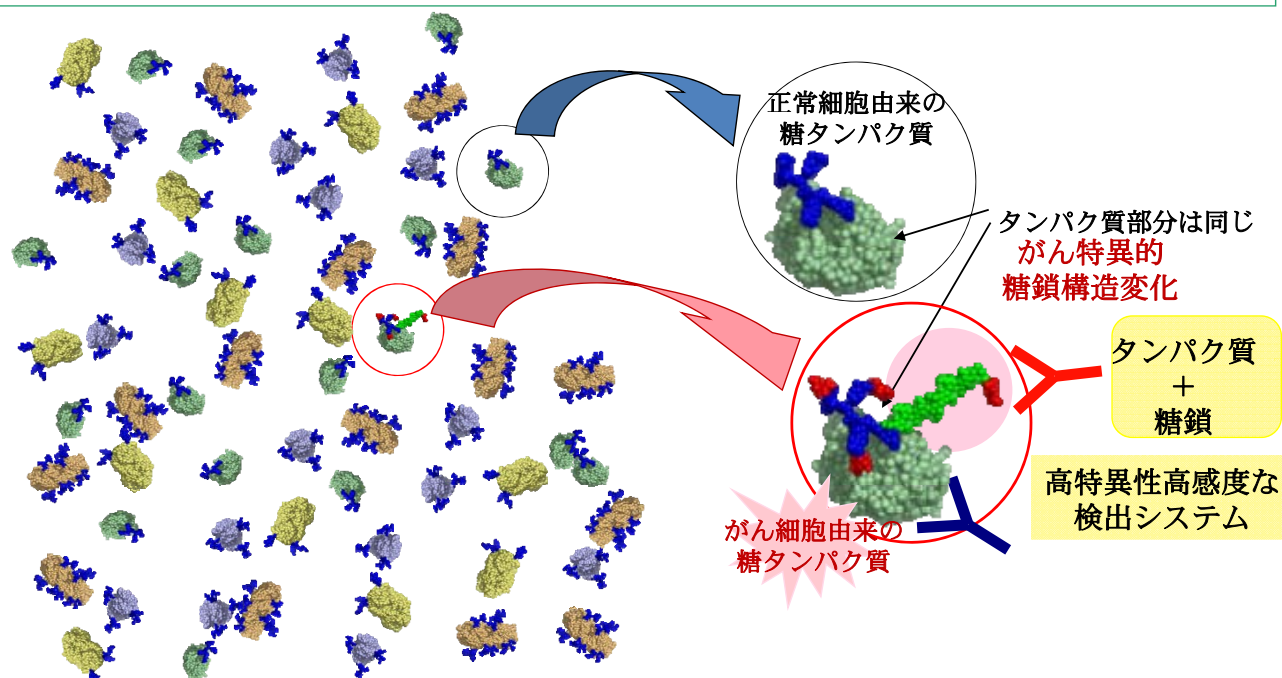
③糖鎖認識プローブの作成技術の開発

- (1) プローブ作成用糖鎖・糖蛋白質の精製／合成技術の開発
- (2) 糖鎖認識プローブの作製と臨床検体を用いた検証

糖タンパク質バイオマーカー開発の基本理念

“がん化により糖鎖構造は変化する”

正常細胞とがん細胞では分泌するタンパク質の種類は同じであっても糖鎖構造は異なっている



公開

がんに対する糖鎖バイオマーカーの開発方向

—現在の技術では十分に取得できなかった臨床上必要な情報を取得可能にする—

がんの発症と進展 (がんの自然史)

1次予防: がん発症の原因を除去

B型肝炎、C型肝炎、パピローマ、
ヘリコバクターピロリ、喫煙

リスクの評価、**進展の評価**

感染の予防、抗ウイルス治療、除菌、生活習慣改善
リスクの存在

進行度 (ハイリスク群の困いこみ: 肝臓の線維化)

2次予防: 疾患の早期発見 (対策型検診)

子宮がん検診 (頸部細胞診)
胃がん検診 (X線造影)
乳がん検診 (マンモグラフィ)

前がん病変、早期がんの検出

局所外科・内視鏡切除、放射線治療、ラジオ波凝固
確定診断へのフォロー

3次予防: 再発の予防

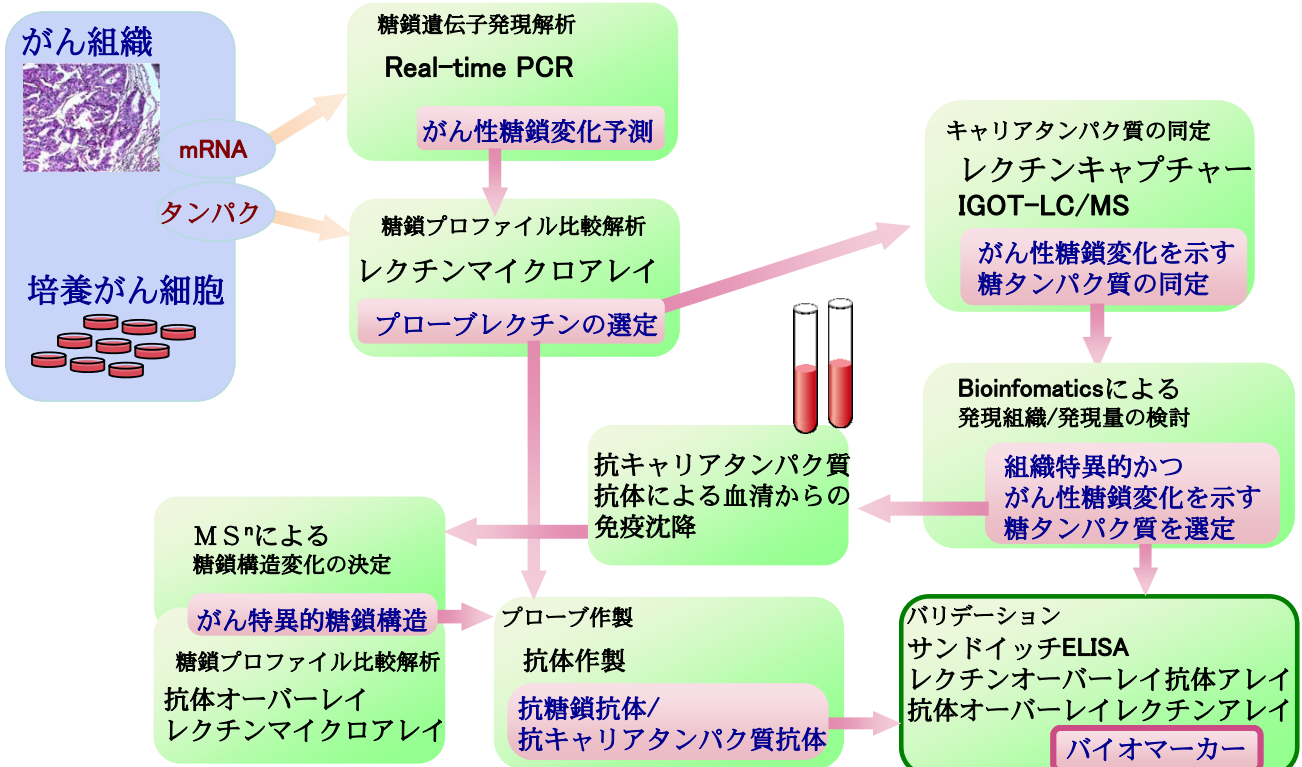
卵巣がん再発の早期発見
乳がん再発の早期発見
胃がん再発の早期発見

再発の早期発見、**再発高リスク群の予測 (前立腺がん)**

治療効果判定: 手術、放射線療法及び化学療法を効果的に組み合わせた集学的治療をサポートする。

公開

マーカー探索の戦略



研究開発に用いる臨床検体ライブラリーの構築

検体移動の
各種手続

← 収集 ←

倫理審査 ←

方針決定

ヒトゲノム・遺伝子解析倫理指針(平成13年4月1日)
発現解析は、これに準拠して審査される

腫瘍マーカー分科会

実用化イメージの明確化
臨床研究としてのコンプライアンス確保

各種手続の
統一

新たな倫理審査
新たな同意書
MTAによる試料提供
(返還手続の明文化)

臨床機関

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」

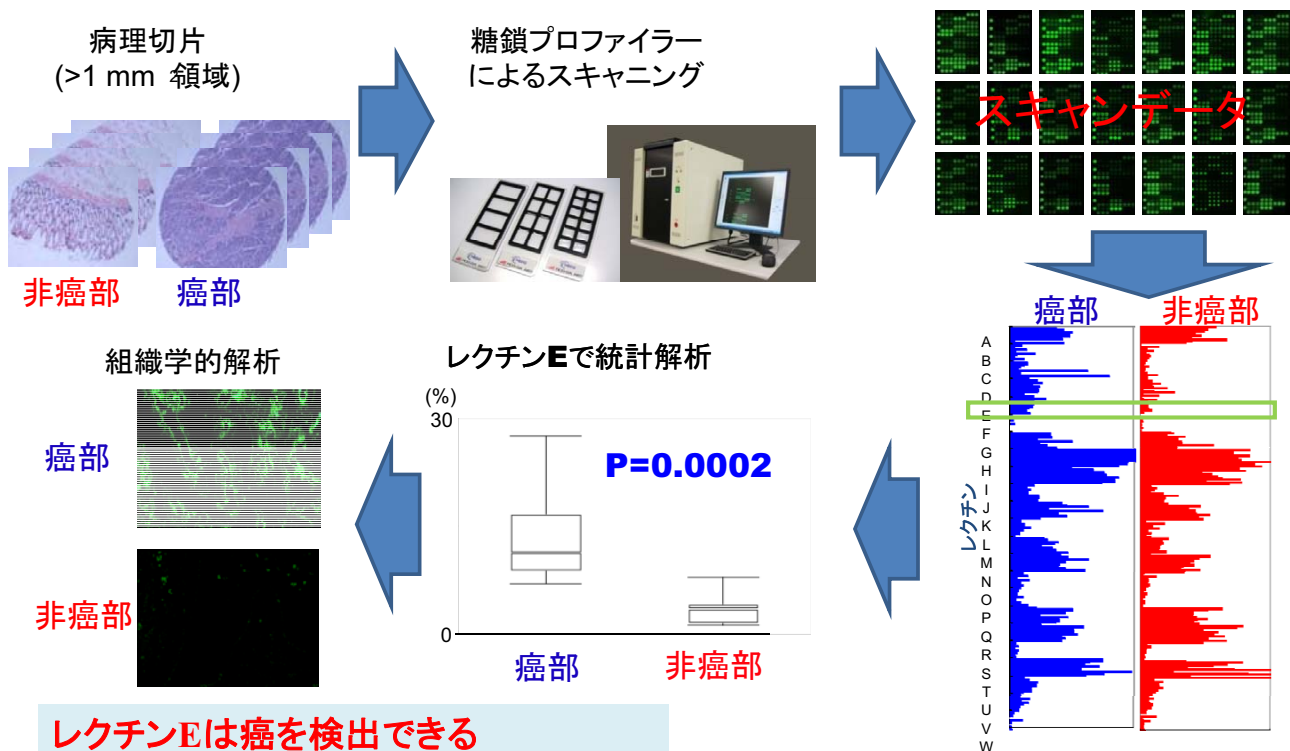
- (1) 生体試料から特異的糖鎖を高効率に分画・精製する技術の開発
- (2) 特異的糖鎖同定技術の開発

近畿大、九州大、GPバイオサイエンス、首都大東京、(財)野口研、産総研・糖鎖医セ

研究成果の概要 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) 生体試料の前処理濃縮装置の開発
 - ・生体試料からの特定糖鎖含有タンパク質のエンリッチ法の確立
- 2) レクチンアレイ解析
 - ・レクチンアレイによる疾患糖鎖の洗い出し
- 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
 - ・IGOT法による培養細胞由来分泌糖タンパク質の大規模解析とこれを用いたマーカー候補の絞り込み
- 4) 高分子ムチンの分離解析技術の解析
 - ・SMME法の開発と応用
- 5) O-グリカン分離分析法の開発
 - ・微生物由来O-グリカナーゼの基質特異性の決定
 - ・AGC(Auto Glyco-Cutter)の生体試料への応用
- 6) 疾患関連糖鎖遺伝子の発現量を網羅的に測定する方法の開発
 - ・糖鎖遺伝子リアルタイムPCRアレイ

 微小組織切片中糖タンパク質の比較糖鎖解析
 でエンリッチに有用なレクチンを絞り込む


研究開発項目②

「糖鎖の機能解析・検証技術の開発」

- (1) 糖転移酵素ノックアウトマウスの解析
- (2) ヒト型糖鎖ライブラリーを用いた機能解析

筑波大、東大(薬)、生育医療セ、大阪大、タカラバイオ、三菱化学、国立感染症研、愛知医大、大阪赤十字、産総研・糖鎖医セ

研究成果の概要 研究開発項目②

「糖鎖の機能解析・検証技術の開発」

- 1) 糖鎖遺伝子ノックアウトマウスの作製と糖鎖機能解析
 - ・12種類の糖鎖遺伝子ノックアウトマウスを作製した。
 - ・ポリラクトサミンが免疫細胞の活性化に関与していることを見出した。
- 2) 間葉系幹細胞のプロファイリング
 - ・細胞移植医療に必須となる、レクチンマイクロアレイを用いた細胞表面糖鎖解析による細胞選別技術の開発を行なった。
- 3) ポドプラニンのO-グリカンの糖鎖構造解析
 - ・PLAGドメインのdi-sialyl-T構造が活性に必須であり、内在性レクチンCLEC2がこの糖鎖を認識することがわかった。
- 4) ヒト型糖鎖ライブラリーの応用
 - ・ノロウイルスが結合する糖鎖構造を決定した。

公開

糖鎖遺伝子改変マウス作製・維持および糖鎖機能検証 — 個体レベルでの糖鎖機能の検証 —

事業原簿 p.83

成果のポイント

- 12種類の糖鎖合成関連遺伝子の遺伝子改変マウスを作製、維持。
- 各遺伝子改変マウスの表現型解析により、個体レベルでの糖鎖機能の検証を可能とする。
- 糖鎖修飾異常におけるキャリアタンパク質の機能解明の為の材料提供。

共同研究状況

産総研糖鎖医工学研究センター糖鎖遺伝子機能解析チーム・分子医用技術開発チーム・東京大学・愛知医科大学・信州大学等

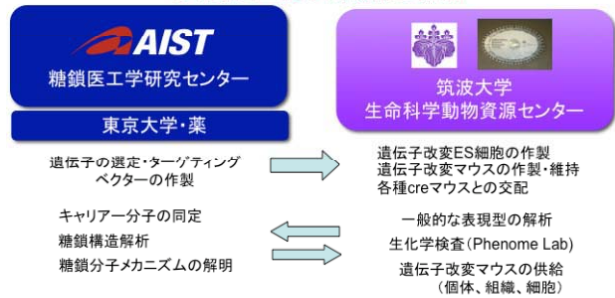
今後の展開

- 遺伝子改変マウスで見られた異常な表現型の原因について分子的異常を探索する。
- 糖鎖修飾変化に起因するヒト疾患モデル動物の開発をおこなう。

特記事項

- 日本生化学学会等、各種学会で発表。学術論文としてPNAS., JBCに掲載(AISTとの共同実験)。

糖鎖遺伝子ノックアウトマウス・トランスジェニックマウスの作製と生物学的機能の解析



糖鎖合成関連遺伝子の遺伝子改変マウスの表現型

- 1 *Fut9*(SSEA-1合成酵素) 情動異常、萎縮性胃炎
- 2 *B3gnt2*(ポリラクトサミン合成酵素) 免疫細胞の恒常的活性化
- 3 *B3gnt5*(ポリラクトサミン合成酵素) 糖脂質ラフト形成異常
- 4 *MG1KO*: 精子運動能不全
- 5 *MG2KO*: ウレタン誘導肺発がんの亢進
- 6 *MG3KO*: 胃腺窩上皮組織の恒常性維持に機能
- 7 *MG4KO*: 糖タンパク質ホルモンの代謝に機能
- 8 *MG5KO*: 骨形成異常による成長遅延
- 9 *MG6KO*: 免疫細胞の分化不全
- 10 *MG7KO*: 血小板異常 → コンディショナルKO
- 11 *MG8KO*: 血小板異常 → コンディショナルKO
- 12 *MG9KO*: 胎生致死 → コンディショナルKO
- 13 *MG10KO*: 胎生致死 → コンディショナルKO

糖鎖遺伝子
ノックアウトマウス

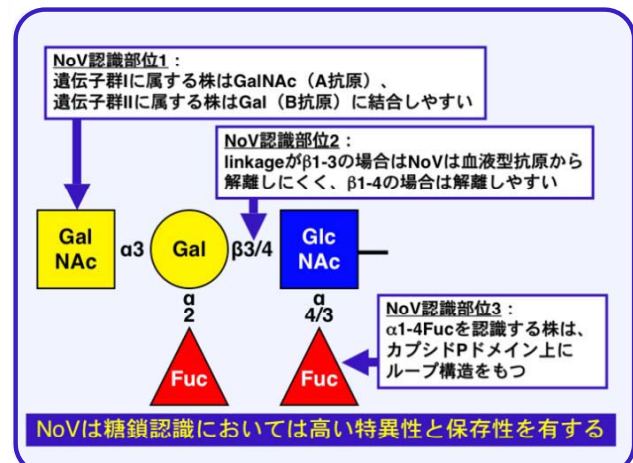
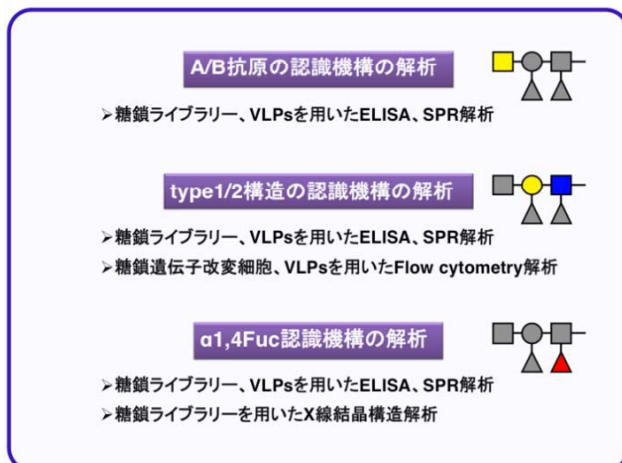
国立感染症研究所 白土東子

事業原簿 p.83

公開

ノロウイルスと血液型抗原との結合の解析

ノロウイルス (NoV) はウイルス性下痢症の主な原因ウイルスであり、糖鎖抗原の一種である血液型抗原に結合する。合成糖鎖ライブラリーを用いたELISA、Surface Plasmon Resonance (SPR)、X線結晶構造解析によって、ウイルス様中空粒子 (VLP) との結合を解析した結果、NoVが糖鎖末端残基のみでなく、糖鎖の内部構造も識別していることを明らかにした。NoVが認識する糖鎖エピトープの解明は、糖鎖発現を指標とした感染標的組織・細胞の同定に繋がるばかりでなく、NoV-糖鎖相互作用を利用した診断薬、新規治療薬の開発に繋がる可能性を秘める。



研究開発項目③

「糖鎖認識プローブの作製技術の開発」

- (1) プローブ作製用糖鎖・糖タンパク質の精製／合成技術の開発
- (2) 糖鎖認識プローブの作製と臨床検体を用いた検証

慶應大、大阪大(薬)、神戸学院大、名古屋大、中部大、東大、大阪大(産研)、北大、愛知県がんセ、京産大、東工大、筑波大、東京医大、名市大、国際医療セ、シスメックス、免疫生物研究所、上海交通大学、復旦大学、創価大、国立がんセ、藤田保健大、理研、福島医大、北里大、大阪医療セ、産総研・糖鎖医セ

研究成果の概要 研究開発項目③

「糖鎖認識プローブの作成技術の開発」

- 1) 酵母による糖タンパク質・糖ペプチドの大量発現
 - ・ヒト型糖鎖含有糖タンパク質・糖ペプチドの合成
- 2) 糖鎖認識プローブの作成方法の開発
 - ・ファージディスプレイ法、B1細胞、糖鎖遺伝子KOマウスの利用
- 3) 研究開発に用いる臨床検体ライブラリーの構築
 - ・各臨床機関との連携
- 4) 肝疾患マーカーの開発
 - ・肝炎ウイルス感染に伴う肝線維化マーカーの開発
- 5) 各種癌マーカーの開発
 - ・胆管がん、肺がん、卵巣がん、前立腺がんなどのマーカー開発
- 6) その他の疾患マーカーの開発
 - ・正常圧水頭症マーカー

公開

肝疾患病態指標マーカー開発

糖鎖医工学研究センター

事業原簿 p.83

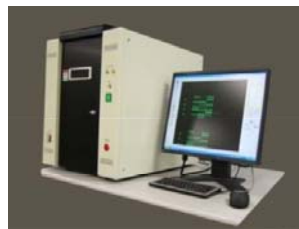
【研究成果の概要】

肝疾患の進展に特徴的な糖鎖修飾異性体を検出することで、生検等の侵襲性の高い生検検査に代替できる、**低侵襲検査マーカー分子**を開発してきた。現在のレクチンアレイを用いた検査システムは、18時間以上の測定時間を要するため、臨床で実用化するには、測定の迅速化、自動化によって多検体を処理できるシステムの確立が必要であった。

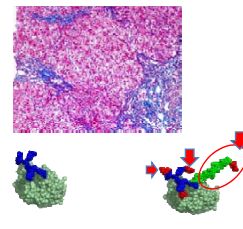
検定に必要な3項目のうち1項目の測定を17分で完了する検査システムを、シスメックス社と共同開発する事に成功した。シスメックス社の自動免疫反応測定装置HISCLで測定した場合、1時間に60症例の測定を完了できる。開発したシステムは、レクチンアレイ検査法と同等の感度・精度を達成し、緩徐に進行する線維化を検出し、肝硬変や肝がんに向かうリスク評価を可能とする。

【開発技術の用途】

- ・先端糖鎖解析技術により、既存マーカーが示す量的変化だけでなく質的变化も検出することに成功した。
- ・特異的・高感度、しかも迅速に自動測定する事が可能となったので、外来診療前検査として普及すると思われる。



50検体/1.5-day



糖鎖バイオマーカーの迅速検出測定に適したシステム



迅速全自動免疫測定装置 HISCL(シスメックス社)

公開

脳脊髄液中の糖鎖マーカーによる“治る”認知症の鑑別診断
— 神経系に特有の鉄代謝経路の発見と疾患マーカーへの応用 —

事業原簿 p.83

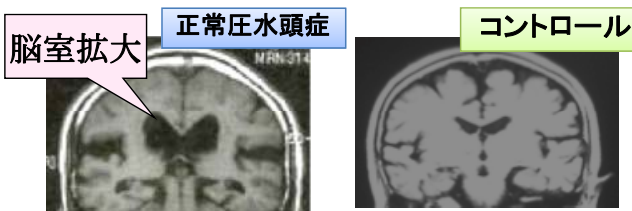
福島県立医科大学
橋本康弘

特発性正常圧水頭症はアルツハイマー病と誤って診断されている
→ 本疾患の患者数は30万人と見込まれているが、
根治手術を受けている患者数は年間1200人に過ぎない。

成果のポイント

- 脳脊髄液(髄液)中の鉄輸送タンパク質(トランスフェリン)は特徴的な糖鎖(髄液型糖鎖)を持つことを示した。
- 髄液型トランスフェリンは認知症を示す髄液代謝異常症(特発性正常圧水頭症)の診断マーカーであり、**アルツハイマー病との鑑別が可能であった。**

特発性正常圧水頭症とアルツハイマー病の症状は似ている。(脳室の拡大と認知症)



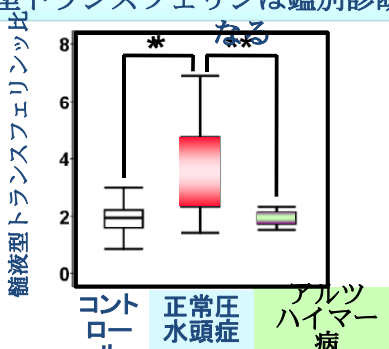
企業との連携状況

IBL社と髄液型トランスフェリンを検出するための抗体を作製した。診断薬製造企業とこの抗体を利用したハイスクリーンスクリーニング法を開発中である。(共同研究契約に基づく)

髄液型トランスフェリンは鑑別診断マーカーと

今後の展開

アルツハイマー病は根治療法がないが、特発性正常圧水頭症は小手術にて“治る”認知症であることから、新たな鑑別診断法が必要である。診断薬製造企業との共同研究により、スクリーニング法の開発と臨床治験を行う。



「糖鎖機能活用技術開発」(畑中G) (事後評価)分科会説明資料

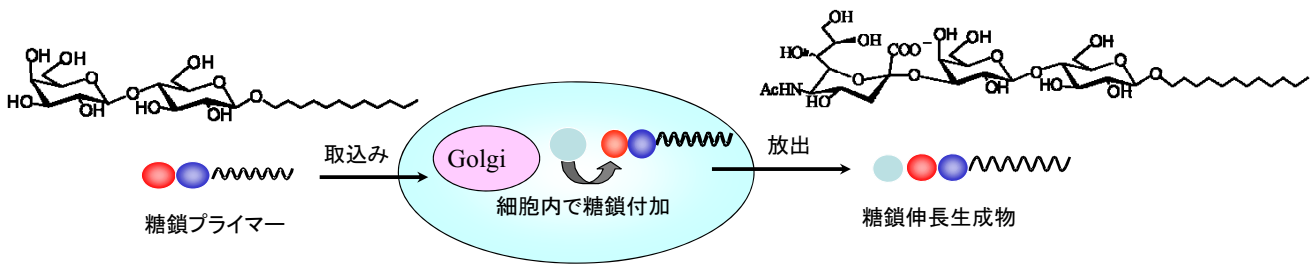
研究開発成果、実用化の見通し について (公開)

「④糖鎖の大量合成技術の開発」及び
「②糖鎖の機能解析・検証技術の開発の一部」

本研究の概要

公開

細胞を用いて糖鎖を生産する ⇒ 糖鎖機能を活用する



本研究における技術開発

- (1) 多種のヒト型糖鎖を生産
- (2) 大量のヒト型糖鎖を生産
- (3) 糖鎖の効率的精製

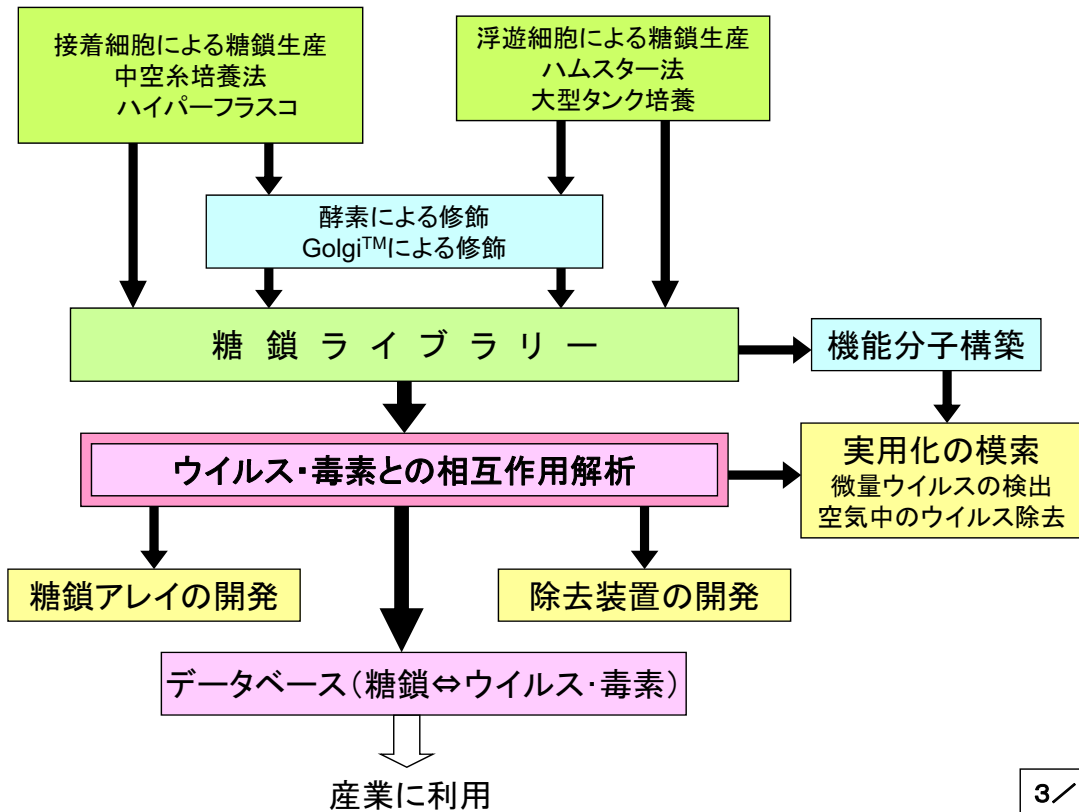
糖鎖を作る

- (4) 糖鎖への機能付加
- (5) 毒素・ウイルスとの相互作用を検討
- (6) 糖鎖の産業利用

糖鎖を使う

本研究の流れ

公開



3 / 16

3. 研究開発成果について (1)目標の達成度

公開

(1)個別研究開発項目の目標と達成状況

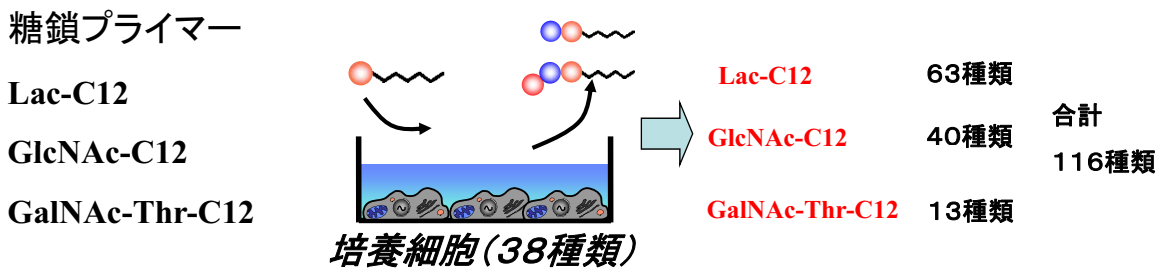
	目標	成果	達成度	今後の課題
1) 多種類のヒト型糖鎖を生産する技術開発	10 mg100種類の合成法を確立する	128種類を合成した(20種以上は10 mgを合成)	◎	微量な糖鎖の増産技術を開発する
2) 大量のヒト型糖鎖を生産する技術開発	有用糖鎖の少なくとも1種類についてグラムオーダーの製造スキームを示す	ハムスター法、中空系培養法により3種類の有用糖鎖について製造法を示した	◎	生産コストの低減
3) 糖鎖の効率的精製技術開発	糖鎖を効率的に精製する	PStを用いて安価に精製した	○	中性糖鎖の精製
4) 糖鎖高分子・糖鎖 dendrimer 作成技術開発	機能性分子を構築する	電子線重合、dendrimer 合成	○	糖鎖 dendrimer の固定化技術
5) 糖鎖機能分子利用病原体・毒素除去装置の開発	プロトタイプ作製と評価	ベロ毒素を除去、ポリオマウイルスの一種を除去	○~△	HIVや肝炎ウイルスの除去
6) 病原体・毒素と糖鎖の相互作用の解明	多数のデータベース構築	新規な相互作用の発見	○	HIVや肝炎ウイルスと糖の相互作用
7) 糖鎖利用診断システムの開発	糖鎖アレイの試作と評価	LSPR糖鎖アレイを試作し、基本性能を評価	○	糖鎖の種類を増やす

(2)各個別テーマの成果

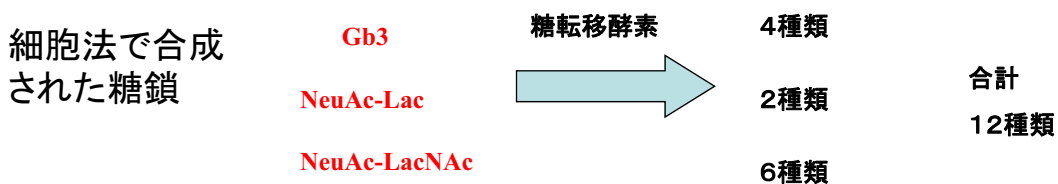
- 1) 多種類のヒト型糖鎖を生産する技術開発
 100種類以上の糖鎖合成について纏めた糖鎖生産の一覧表は、これまでの研究には見られない新規なデータベースであり、今後の糖鎖研究の基盤になる。
- 2) 3) 大量のヒト型糖鎖を生産する技術開発、糖鎖の効率的精製技術開発
 ヒト型糖鎖の多種・大量供給の道が拓け、糖鎖機能解明研究が一層進むものと考えられる。
- 4) 糖鎖高分子、糖鎖 dendrimer 作成技術開発
 糖鎖機能を利用した病原体・毒素除去装置や診断システムの開発において、電子線グラフト重合、水溶性の高い糖脂質高分子合成やアミド結合型糖鎖 dendrimer 合成技術等が有効に利用された。
- 5) 糖鎖機能分子利用病原体・毒素除去装置の開発
 糖鎖固定化中空糸によるペロ毒素やポリオマウイルス除去で得られた成果は、糖鎖を利用した毒素・ウイルス除去装置開発の実用化に向けた基盤技術となる。
- 6) 病原体・毒素と糖鎖の相互作用の解明
 病原体・毒素と糖鎖の相互作用の解明研究で得られた新知見は、除去装置や診断システム開発に活かされ、大きな意義をもつ。
- 7) 糖鎖利用診断システムの開発
 試作したLSPR糖鎖アレイセンサーは、簡便・ハイスループットにウイルス・毒素と糖鎖との相互作用を解析できることが実証され、実用化のための基盤技術を構築した。

1) 多種類のヒト型糖鎖を生産する技術開発

糖鎖プライマー法での糖鎖ライブラリーの作製



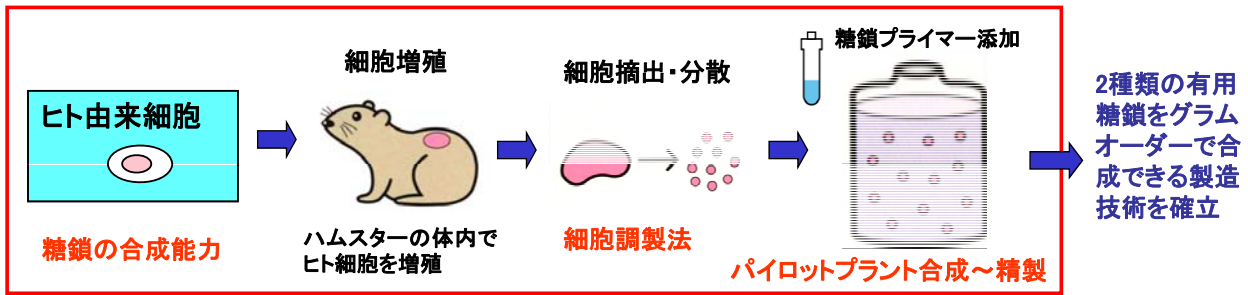
酵素反応による糖鎖の修飾



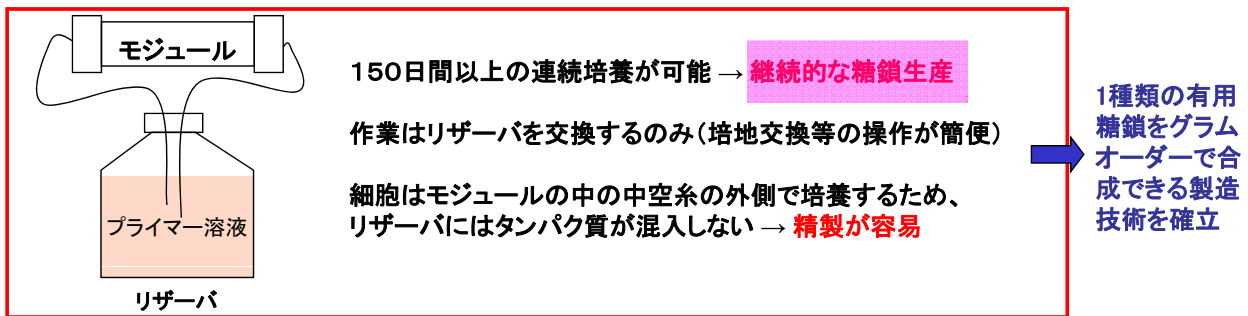
2) 大量のヒト型糖鎖を生産する技術開発

公開

ハムスター法による大量合成技術の開発(浮遊細胞)



中空系法による大量合成技術の開発(接着細胞)



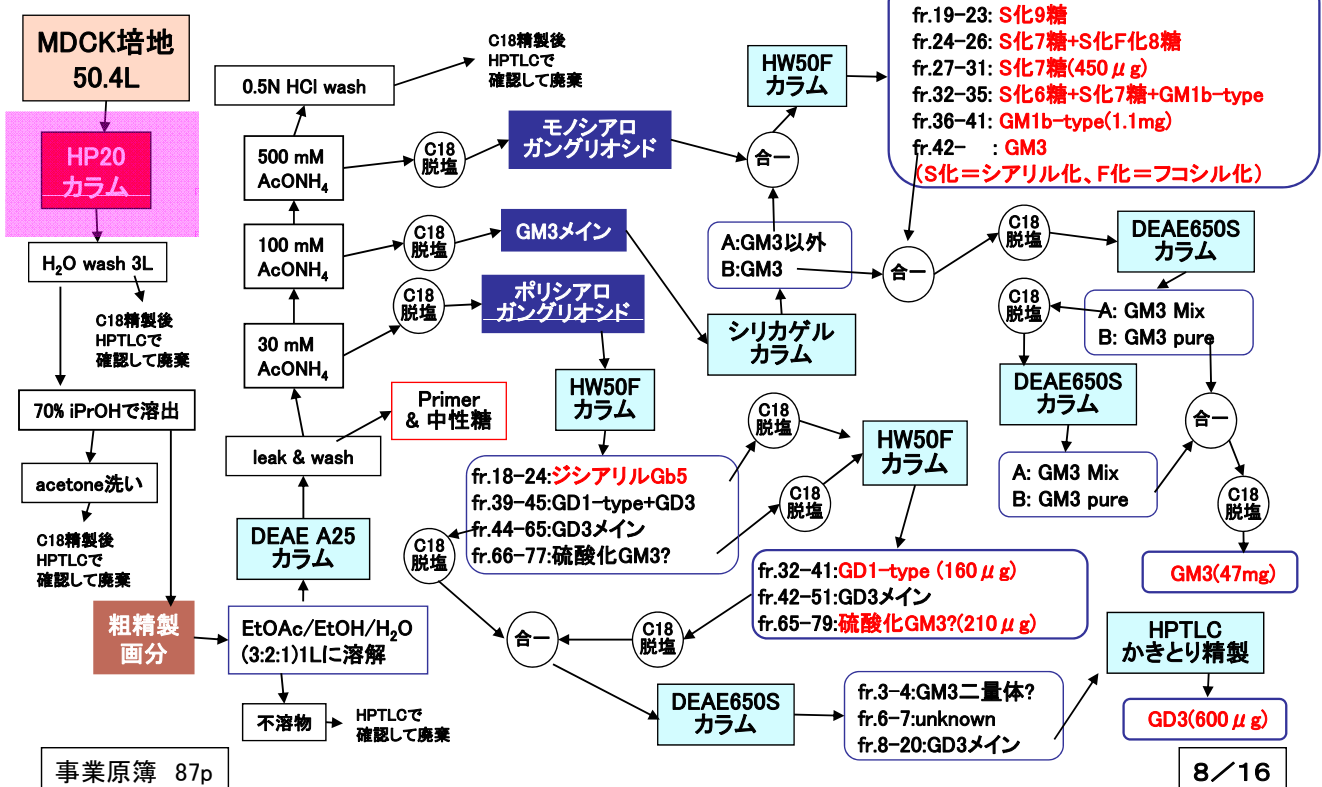
事業原簿 87p

7/16

3) 糖鎖の効率的精製技術開発

公開

MDCK培地(50.4L)の例



事業原簿 87p

8/16

動物細胞による糖鎖生産データベース(抜粋)

公開

糖鎖伸長生成物の種116種類(使用した細胞種38種類)について記載

DB No.	糖鎖プライマー	動物細胞種	生成糖鎖構造式	糖鎖略号	m/Z	培養法	生産スケール	単離精製	相互作用対象
1	Lac-C12	293,B16,BMEC,COS7,HL60,etc.	NeuAcα2-3Galβ1-4Glc-C12	GM3 (Ac)	800.4-800.9	中空系培養、マイクロキャリヤー等	41mg/B16細胞(中空系)	250mg	HIV,HBV,HCV,ポリオーマウイルス等
5	Lac-C12	COS7,HuH-7,293,RERF,etc.	Galβ1-3GalNAcβ1-4(NeuAcα2-3)Galβ1-4Glc-C12	GM1a (Ac)	1165.3-1165.9	単層培養、ハイパーラスコ	10mg/COS7細胞	1.7mg	HBV,HCV,ポリオーマウイルス等
7	Lac-C12	HMEC,HL60,MDC K,BMEC,etc.	NeuAcα2-8NeuAcα2-3Galβ1-4Glc-C12	GD3 (AcAc)	1091.5-1092.0	単層培養、ハイパーラスコ	10mg/MDCK細胞	2.0mg	ポリオーマウイルス等
9	Lac-C12	COS7,RERF,RAW 117-P,etc.	NeuAcα2-3Galβ1-3GalNAc-β1-4(NeuAcα2-3)Galβ1-3Glc-C12	GD1a (AcAc)	727.8-728.9	単層培養、ハイパーラスコ、中空系培養	10mg/COS7細胞	1.1mg	ポリオーマウイルス等
102	GlcNAc-C12N ₃	ECV304,HMEC,AM O-1,B16,etc.	NeuAcα2-3Galβ1-4GlcNAc-C12N ₃	sLacNAc: 3'-シアリルラクトサミン	841.5-841.9	フラスコ培養、タンク培養	314mg/パイロット	384mg	トリインフルエンザウイルス等
103	GlcNAc-C12N ₃	HL60,ECV304,BV173,NALM16,etc.	NeuAcα2-6Gal-GlcNAc-C12N ₃	sLacNAc: 6'-シアリルラクトサミン	841.9	フラスコ培養、タンク培養	64mg/パイロット	46.9mg	ヒトインフルエンザウイルス等
104	GlcNAc-C12N ₃	ECV304,BMEC,Bx PC-3,COLO201,etc.	Galβ1-4(Fucα1-3)GlcNAc-C12N ₃	Le ^x	732.3-734.4	フラスコ培養、タンク培養	340mg/パイロット	199mg	細胞接着因子等

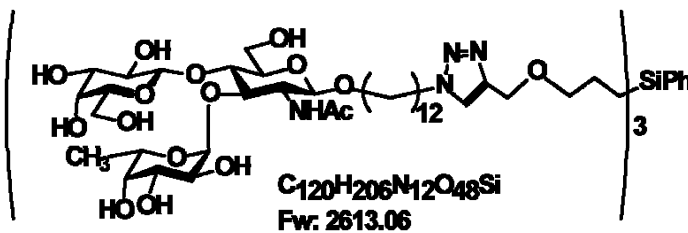
事業原簿 88p

9/16

4) 糖鎖高分子・糖鎖デンドリマー作成技術開発

公開

Fan型糖鎖デンドリマーの開発



Compounds	K_d (M^{-1})	relative potency
Fucose	1.4×10^4	1.1
Le ^x -C ₆ N ₃	1.3×10^4	1
Fan(0)3-Le ^x	1.2×10^6	92
GlcNAc-penteryl glycoside	-	-

LTAレクチンによる認識が約100倍(クラスター効果)高まることを確認

新規多価型糖鎖プローブの開発

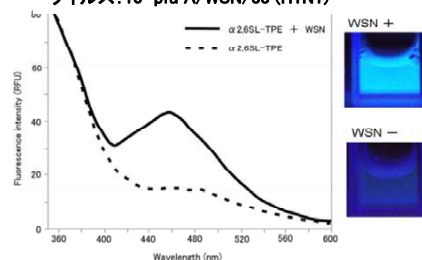
蛍光性糖鎖プローブ



事業原簿 87p

インフルエンザウイルスの検出と解析

糖鎖プローブ: α 2,6SL-TPE (5 μ M)
 検出: Ex. 319 nm
 ウイルス: 10^6 pfu A/WSN/33 (H1N1)



10/16

5) 糖鎖機能分子利用病原体・毒素除去装置の開発

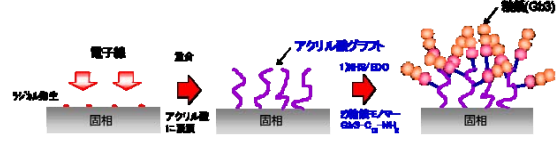
公開

糖鎖固定化中空糸による病原体・毒素除去装置の開発

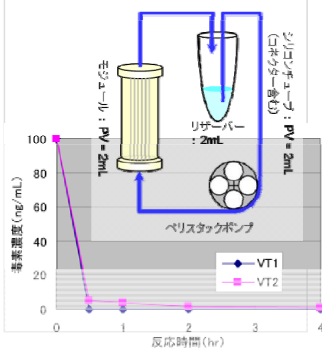
ペロ毒素を99%以上、ヒトポリオーマウイルスの一種を90%以上、吸着除去できることを確認した。

電子線グラフト重合法

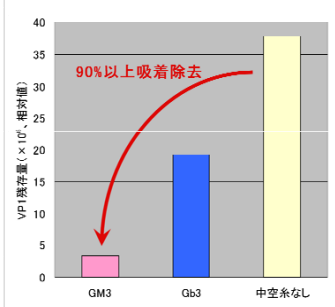
固相にラジカルを発生させ、アクリル酸などの官能基を有するモノマーをグラフト重合させる。次にグラフト層の官能基をNH₂化し、糖鎖(Gb3E/A)と結合反応させて固定化する。



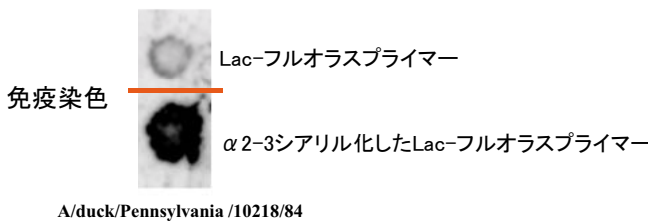
ペロ毒素吸着除去(循環法)



MCV様粒子の吸着除去



感染性病原体除去用糖鎖フィルターの開発



細胞法で合成されたシアルリ化されたLacフルオラスプライマーをフルオラスフィルター上へ固定化し、インフルエンザウイルスとの相互作用について検討を行ったところ、糖鎖特異的なウイルスとの相互作用を確認することができた。

6) 病原体・毒素と糖鎖の相互作用の解明

公開

病原体・毒素	主な知見	達成度
肝炎ウイルス	B型肝炎ウイルスと結合性を示す糖脂質糖鎖の構造の特徴を明らかにした。	○~△
エイズウイルス	Gb3、GM3との結合を確認した。一方、ウイルス除去装置開発には相互作用が弱いため、さらなる技術開発の必要性を示した。	△
ヒトポリオーマウイルス	関連疾患の異なるJCウイルス、BKウイルス、メルケル細胞ポリオーマウイルスの糖脂質結合の共通性、特異性を明らかにした。 糖鎖を活用したウイルス抗原診断技術開発の可能性を示した。	◎
破傷風毒素	ガングリオシド系列の新たな結合糖鎖を見出した。	○
ボツリヌス毒素	B型ボツリヌス16S毒素に関して、新たな結合糖鎖を見出した。また、ラクトースおよびGb3との結合を利用して、高効率の毒素除去装置開発の可能性を示した。	○

7) 糖鎖利用診断システムの開発

公開

LSPR糖鎖アレイチップ



検討項目	得られた知見、成果	達成度
LSPR糖鎖アレイチップ作製技術の確立	96穴マイクロプレート仕様LSPRセンサーチップに、本プロジェクトで開発した固定手法で各種糖鎖を固定することで 再現性安定性の高いLSPR糖鎖アレイチップ作製技術が確立 できた。 また、糖鎖使用量の低減により、 材料コストの観点では実用化が図れる価格 になる可能性を示した。	◎
基本性能評価、実証	基本性能としては、同等の目的で用いられる市販SPR装置(Biacore)と同程度の相互作用解析が可能であることを実証した。 更に、LSPRの特徴である「 洗浄操作なし 」の系でも 同等の相互作用解析が可能 であることが示され、 簡便性において実用上の優位性 を示すことができた。	○
実検体評価系の確立と実証	実検体評価の課題であった「 非特異吸着 」によるノイズを 低減する手法を確立 することで、本試作品により ポリオーマウイルス3種の識別が可能 となった他、 HIV(gp120)、ペロ毒素 についてもこれまで、或いは他手法と矛盾の無い 識別が可能 となった。 一方、 B型ボツリヌス毒素 の識別に関しては他手法と 一致しない結果 となった。	○~△

事業原簿 88p

13/16

国内外の現状と比較した際の本プロジェクトにおける顕著な成果

- (1) 116種類の糖鎖生産に関するデータベース
- (2) 中空糸培養法による糖鎖の継続的な生産
- (3) ポリスチレン系樹脂を用いた糖脂質の効率的な濃縮(大量処理)
- (4) 糖鎖固定化中空糸によるウイルス除去
- (5) ヒトポリオーマウイルスと特異的に結合する糖鎖を発見
- (6) 洗浄操作不要の糖鎖アレイチップを開発

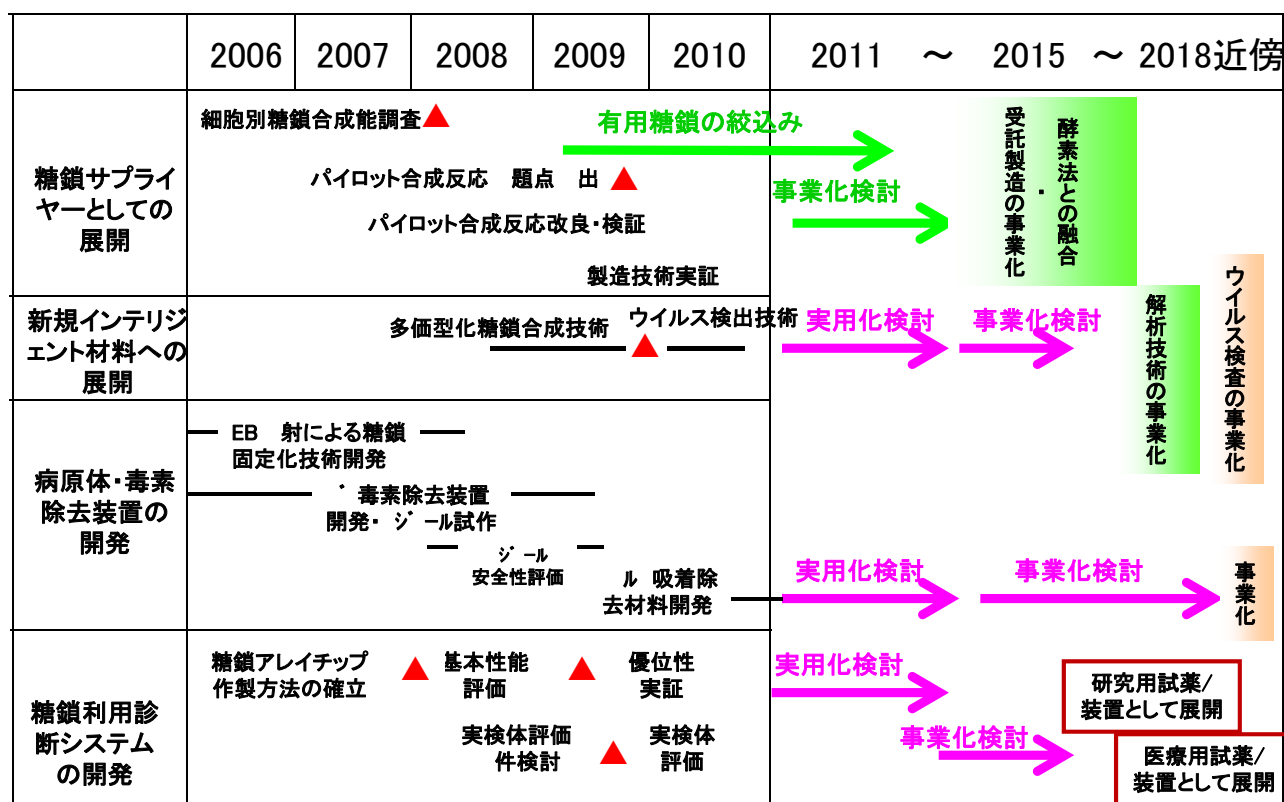
事業原簿 なし

14/16

(3) 知的財産権、成果の普及

	H18	H19	H20	H21	H22	計
特許出願(うち外国出願)	0	10	12	4	5(1)	31件
論文(査読付き)	8	18	17	9	8	60件
研究発表・講演	16	34	26	24	45	145件
新聞・雑誌等への掲載	3	4	1	1	7	16件

4. 実用化、事業化の見通しについて (2)事業化までのシナリオ



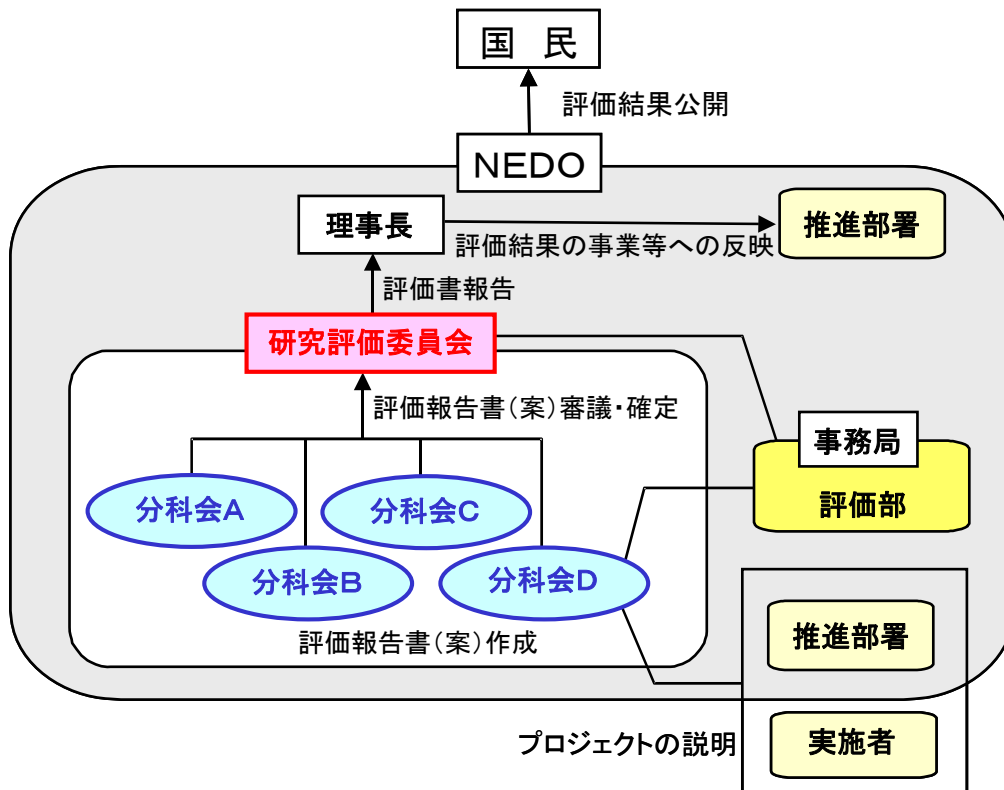
▲ : 基本原理確認 : 基本技術確立

参考資料 1 評価の実施方法

本評価は、「技術評価実施規程」（平成 15 年 10 月制定）に基づいて研究評価を実施する。

独立行政法人新エネルギー・産業技術総合開発機構（NEDO）における研究評価の手順は、以下のように被評価プロジェクトごとに分科会を設置し、同分科会にて研究評価を行い、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。

- 「NEDO 技術委員・技術委員会等規程」に基づき研究評価委員会を設置
- 研究評価委員会はその下に分科会を設置



1. 評価の目的

評価の目的は「技術評価実施規程」において。

- 業務の高度化等の自己改革を促進する
- 社会に対する説明責任を履行するとともに、
経済・社会ニーズを取り込む
- 評価結果を資源配分に反映させ、資源の重点化及び業務の効率化を
促進する

としている。

本評価においては、この趣旨を踏まえ、本事業の意義、研究開発目標・計画の妥当性、計画を比較した達成度、成果の意義、成果の実用化の可能性等について検討・評価した。

2. 評価者

技術評価実施規程に基づき、事業の目的や態様に即した外部の専門家、有識者からなる委員会方式により評価を行う。分科会委員選定に当たっては以下の事項に配慮して行う。

- 科学技術全般に知見のある専門家、有識者
- 当該研究開発の分野の知見を有する専門家
- 研究開発マネジメントの専門家、経済学、環境問題、その他社会的ニーズ関連の専門家、有識者
- 産業界の専門家、有識者
- ジャーナリスト

また、評価に対する中立性確保の観点から事業の推進側関係者を選任対象から除外し、また、事前評価の妥当性を判断するとの側面にかんがみ、事前評価に関与していない者を主体とする。

これらに基づき、分科会委員名簿にある7名を選任した。

なお、本分科会の事務局については、独立行政法人新エネルギー・産業技術総合開発機構評価部が担当した。

3. 評価対象

平成18年度に開始された「糖鎖機能活用技術開発」プロジェクトを評価対象とした。

なお、分科会においては、当該事業の推進部署から提出された事業原簿、プ

プロジェクトの内容、成果に関する資料をもって評価した。

4. 評価方法

分科会においては、当該事業の推進部署及び研究実施者からのヒアリングと、それを踏まえた分科会委員による評価コメント作成、評点法による評価及び実施者側等との議論等により評価作業を進めた。

なお、評価の透明性確保の観点から、知的財産保護の上で支障が生じると認められる場合等を除き、原則として分科会は公開とし、研究実施者と意見を交換する形で審議を行うこととした。

5. 評価項目・評価基準

分科会においては、次に掲げる「評価項目・評価基準」で評価を行った。これは、研究評価委員会による『各分科会における評価項目・評価基準は、被評価プロジェクトの性格、中間・事後評価の別等に応じて、各分科会において判断すべきものである。』との考え方に従い、第1回分科会において、事務局が、研究評価委員会により示された「標準的評価項目・評価基準」（参考資料1-7頁参照）をもとに改定案を提示し、承認されたものである。

プロジェクト全体に係わる評価においては、主に事業の目的、計画、運営、達成度、成果の意義や実用化への見通し等について評価した。各個別テーマに係る評価については、主にその目標に対する達成度等について評価した。

評価項目・評価基準

1. 事業の位置付け・必要性について

(1) NEDOの事業としての妥当性

- ・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。
- ・民間活動のみでは改善できないものであること、又は公共性が高いことにより、NEDOの関与が必要とされる事業か。
- ・当該事業を実施することによりもたらされる効果が、投じた予算との比較において十分であるか。

(2) 事業目的の妥当性

- ・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、国際貢献の可能性等から見て、事業の目的は妥当か。

2. 研究開発マネジメントについて

(1) 研究開発目標の妥当性

- ・内外の技術動向、市場動向等を踏まえて、戦略的な目標が設定されているか。
- ・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か。
- ・目標達成度を測定・判断するための適切な指標が設定されているか。

(2) 研究開発計画の妥当性

- ・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）となっているか。
- ・目標達成に必要な要素技術を取り上げているか。
- ・研究開発フローにおける要素技術間の関係、順序は適切か。
- ・継続プロジェクトや長期プロジェクトの場合、技術蓄積を、実用化の観点から絞り込んだうえで活用が図られているか。

(3) 研究開発実施の事業体制の妥当性

- ・適切な研究開発チーム構成での実施体制になっているか。
- ・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か。

- ・ 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等が選任され、十分に活躍できる環境が整備されているか。
 - ・ 目標達成及び効率的実施のために必要なグループ内の実施者間の連携が十分に行われる体制となっているか。
 - ・ 実用化シナリオに基づき、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、関与を求める体制を整えているか。
- (4) 研究開発成果の実用化に向けたマネジメントの妥当性
- ・ 成果の実用化につなげる戦略が明確になっているか。
 - ・ 成果の実用化につなげる知財マネジメントの方針が明確に示され、かつ妥当なものか。
- (5) 情勢変化への対応等
- ・ 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か。
 - ・ 計画見直しの方針は一貫しているか（中途半端な計画見直しが研究方針の揺らぎとなっていないか）。計画見直しを適切に実施しているか。

3. 研究開発成果について

(1) 目標の達成度

- ・ 成果は目標値をクリアしているか。
- ・ 全体としての目標達成はどの程度か。
- ・ 目標未達成の場合、目標達成までの課題を把握し、課題解決の方針が明確になっているか。

(2) 成果の意義

- ・ 成果は市場の拡大或いは市場の創造につながることが期待できるか。
- ・ 成果は、世界初あるいは世界最高水準か。
- ・ 成果は、新たな技術領域を開拓することが期待できるか。
- ・ 成果は汎用性があるか。
- ・ 投入された予算に見合った成果が得られているか。
- ・ 成果は、他の競合技術と比較して優位性があるか。

(3) 知的財産権等の取得の取組

- ・ 知的財産権等の取扱（特許や意匠登録出願、著作権や回路配置利用権の登録、品種登録出願、営業機密の管理等）は事業戦略、または実用化計画に沿って国内外に適切に行われているか。

(4)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か。
- ・ 成果の受取手（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ているか。また、普及の見通しは立っているか。
- ・ 一般に向けて広く情報発信をしているか。

4. 実用化の見通しについて

(1)成果の実用化可能性

- ・ 実用化イメージ・出口イメージが明確になっているか。
- ・ 実用化イメージ・出口イメージに基づき、開発の各段階でマイルストーンを明確にしているか。それを踏まえ、引き続き研究開発が行われる見通しは立っているか。

(2)波及効果

- ・ 成果は関連分野への波及効果（技術的・経済的・社会的）を期待できるものか。
- ・ 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か。

標準的評価項目・評価基準（事後評価）

2010. 3. 26

【事後評価 標準的評価項目・評価基準の位置付け（基本的考え方）】

標準的評価項目・評価基準は、第25回研究評価委員会（平成22年3月26日付）において以下のとおり定められている。（本文中の記載例による1…、2…、3…、4…が標準的評価項目、それぞれの項目中の(1)…、(2)…が標準的評価基準、それぞれの基準中の…が視点）

ただし、これらの標準的評価項目・評価基準は、研究開発プロジェクトの事後評価における標準的な評価の視点であり、各分科会における評価項目・評価基準は、被評価プロジェクトの性格等に応じて、各分科会において判断すべきものである。

1. 事業の位置付け・必要性について

(1) NEDOの事業としての妥当性

- ・ 特定の施策（プログラム）、制度の下で実施する事業の場合、当該施策・制度の目標達成のために寄与しているか。
- ・ 民間活動のみでは改善できないものであること、又は公共性が高いことにより、NEDOの関与が必要とされる事業か。
- ・ 当該事業を実施することによりもたらされる効果が、投じた予算との比較において十分であるか。

(2) 事業目的の妥当性

- ・ 内外の技術開発動向、国際競争力の状況、エネルギー需給動向、市場動向、政策動向、国際貢献の可能性等から見て、事業の目的は妥当か。

2. 研究開発マネジメントについて

(1) 研究開発目標の妥当性

- ・ 内外の技術動向、市場動向等を踏まえて、戦略的な目標が設定されているか。
- ・ 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か。
- ・ 目標達成度を測定・判断するための適切な指標が設定されているか。

(2)研究開発計画の妥当性

- ・ 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）となっているか。
- ・ 目標達成に必要な要素技術を取り上げているか。
- ・ 研究開発フローにおける要素技術間の関係、順序は適切か。
- ・ 継続プロジェクトや長期プロジェクトの場合、技術蓄積を、実用化の観点から絞り込んだうえで活用が図られているか。

(3)研究開発実施の事業体制の妥当性

- ・ 適切な研究開発チーム構成での実施体制になっているか。
- ・ 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か。
- ・ 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等が選任され、十分に活躍できる環境が整備されているか。
- ・ 目標達成及び効率的実施のために必要な実施者間の連携 and/or 競争が十分に行われる体制となっているか。
- ・ 実用化シナリオに基づき、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、関与を求める体制を整えているか。

(4) 研究開発成果の実用化、事業化に向けたマネジメントの妥当性

- ・ 成果の実用化、事業化につなげる戦略が明確になっているか。
- ・ 成果の実用化、事業化につなげる知財マネジメントの方針が明確に示され、かつ妥当なものか。

(5)情勢変化への対応等

- ・ 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か。
- ・ 計画見直しの方針は一貫しているか（中途半端な計画見直しが研究方針の揺らぎとなっていないか）。計画見直しを適切に実施しているか。

3. 研究開発成果について

(1)目標の達成度

- ・ 成果は目標値をクリアしているか。（※）

（※事後評価前倒し実施の場合は、「成果は目標値をクリアする見込みか。」）

- ・ 全体としての目標達成はどの程度か。
- ・ 目標未達成の場合、目標達成までの課題を把握し、課題解決の方針が明確になっているか。

(2)成果の意義

- ・ 成果は市場の拡大或いは市場の創造につながる事が期待できるか。
- ・ 成果は、世界初あるいは世界最高水準か。
- ・ 成果は、新たな技術領域を開拓する事が期待できるか。
- ・ 成果は汎用性があるか。
- ・ 投入された予算に見合った成果が得られているか。
- ・ 成果は、他の競合技術と比較して優位性があるか。

(3)知的財産権等の取得及び標準化の取組

- ・ 知的財産権等の取扱（特許や意匠登録出願、著作権や回路配置利用権の登録、品種登録出願、営業機密の管理等）は事業戦略、または実用化計画に沿って国内外に適切に行われているか。
- ・ 国際標準化に関する事項が計画されている場合、得られた研究開発の成果に基づく国際標準化に向けた提案等の取組が適切に行われているか。

(4)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か。
- ・ 成果の受取手（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ているか。また、普及の見通しは立っているか。
- ・ 一般に向けて広く情報発信をしているか。

4. 実用化、事業化の見通しについて

(1)成果の実用化可能性

- ・ 産業技術としての見極め（適用可能性の明確化）ができているか。
- ・ 実用化に向けて課題が明確になっているか。課題解決の方針が明確になっているか。
- ・ 国際標準化に関する事項が計画されている場合、国際規格化等、標準整備に向けた見通しが得られているか。

(2)事業化までのシナリオ

- ・ N E D O 後継プロジェクト、N E D O 実用化助成、企業内研究等、プロジェクト終了後の事業化までの道筋は明確か。
- ・ 市場の規模や成長性、コストダウン、競合技術との比較、導入普及、事業化までの期間、事業化とそれに伴う経済効果等の見通しは立っているか。

(3)波及効果

- ・ 成果は関連分野への波及効果（技術的・経済的・社会的）を期待できるものか。
- ・ 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か。

※基礎的・基盤的研究及び知的基盤・標準整備等の研究開発の場合は、以下の項目・基準による。

*基礎的・基盤的研究開発の場合

2. 研究開発マネジメントについて

(1)研究開発目標の妥当性

- ・内外の技術動向、市場動向等を踏まえて、戦略的な目標が設定されているか。
- ・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か。
- ・目標達成度を測定・判断するための適切な指標が設定されているか。

(2)研究開発計画の妥当性

- ・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）となっているか。
- ・目標達成に必要な要素技術を取り上げているか。
- ・研究開発フローにおける要素技術間の関係、順序は適切か。
- ・継続プロジェクトや長期プロジェクトの場合、技術蓄積を、実用化の観点から絞り込んだうえで活用が図られているか。

(3)研究開発実施の事業体制の妥当性

- ・適切な研究開発チーム構成での実施体制になっているか。
- ・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か。
- ・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等が選任され、十分に活躍できる環境が整備されているか。
- ・目標達成及び効率的実施のために必要な実施者間の連携 and/or 競争が十分に行われる体制となっているか。
- ・実用化シナリオに基づき、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、関与を求める体制を整えているか。

(4) 研究開発成果の実用化に向けたマネジメントの妥当性

- ・成果の実用化につなげる戦略が明確になっているか。
- ・成果の実用化につなげる知財マネジメントの方針が明確に示され、かつ妥当なものか。

(5)情勢変化への対応等

- ・ 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か。
- ・ 計画見直しの方針は一貫しているか（中途半端な計画見直しが研究方針の揺らぎとなっていないか）。計画見直しを適切に実施しているか。

3. 研究開発成果について

(1)目標の達成度

- ・ 成果は目標値をクリアしているか。（※）
（※事後評価前倒し実施の場合は、「成果は目標値をクリアする見込みか。」）
- ・ 全体としての目標達成はどの程度か。
- ・ 目標未達成の場合、目標達成までの課題を把握し、課題解決の方針が明確になっているか。

(2)成果の意義

- ・ 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できるか。
- ・ 成果は、世界初あるいは世界最高水準か。
- ・ 成果は、新たな技術領域を開拓することが期待できるか。
- ・ 成果は汎用性があるか。
- ・ 投入された予算に見合った成果が得られているか。
- ・ 成果は、他の競合技術と比較して優位性があるか。

(3)知的財産権等の取得及び標準化の取組

- ・ 知的財産権等の取扱（特許や意匠登録出願、著作権や回路配置利用権の登録、品種登録出願、営業機密の管理等）は事業戦略、または実用化計画に沿って国内外に適切に行われているか。
- ・ 国際標準化に関する事項が計画されている場合、得られた研究開発の成果に基づく国際標準化に向けた提案等の取組が適切に行われているか。

(4)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か。
- ・ 成果の受取手（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ているか。また、普及の見通しは立っているか。
- ・ 一般に向けて広く情報発信をしているか。

4. 実用化の見通しについて

(1)成果の実用化可能性

- ・ 実用化イメージ・出口イメージが明確になっているか。
- ・ 実用化イメージ・出口イメージに基づき、開発の各段階でマイルストーンを明確にしているか。それを踏まえ、引き続き研究開発が行われる見通しは立っているか。
- ・ 国際標準化に関する事項が計画されている場合、国際規格化等、標準整備に向けた見通しが得られているか。

(2)波及効果

- ・ 成果は関連分野への波及効果（技術的・経済的・社会的）を期待できるものか。
- ・ 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か。

* 知的基盤・標準整備等の研究開発の場合

2. 研究開発マネジメントについて

(1)研究開発目標の妥当性

- ・ 内外の技術動向、市場動向等を踏まえて、戦略的な目標が設定されているか。
- ・ 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か。
- ・ 目標達成度を測定・判断するための適切な指標が設定されているか。

(2)研究開発計画の妥当性

- ・ 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）となっているか。
- ・ 目標達成に必要な要素技術を取り上げているか。
- ・ 研究開発フローにおける要素技術間の関係、順序は適切か。
- ・ 継続プロジェクトや長期プロジェクトの場合、技術蓄積を、実用化の観点から絞り込んだうえで活用が図られているか。

(3)研究開発実施の事業体制の妥当性

- ・ 適切な研究開発チーム構成での実施体制になっているか。
- ・ 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か。
- ・ 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。

るか。

- ・ 全体を統括するプロジェクトリーダー等が選任され、十分に活躍できる環境が整備されているか。
- ・ 目標達成及び効率的実施のために必要な実施者間の連携 and/or 競争が十分に行われる体制となっているか。
- ・ 実用化シナリオに基づき、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、関与を求める体制を整えているか。

(4) 研究開発成果の実用化に向けたマネジメントの妥当性

- ・ 成果の実用化につなげる戦略が明確になっているか。
- ・ 成果の実用化につなげる知財マネジメントの方針が明確に示され、かつ妥当なものか。

(5) 情勢変化への対応等

- ・ 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か。
- ・ 計画見直しの方針は一貫しているか（中途半端な計画見直しが研究方針の揺らぎとなっていないか）。計画見直しを適切に実施しているか。

3. 研究開発成果について

(1) 目標の達成度

- ・ 成果は目標値をクリアしているか。（※）
（※事後評価前倒し実施の場合は、「成果は目標値をクリアする見込みか。」）
- ・ 全体としての目標達成はどの程度か。
- ・ 目標未達成の場合、目標達成までの課題を把握し、課題解決の方針が明確になっているか。

(2) 成果の意義

- ・ 成果は市場の拡大或いは市場の創造につながることが期待できるか。
- ・ 成果は、世界初あるいは世界最高水準か。
- ・ 成果は、新たな技術領域を開拓することが期待できるか。
- ・ 成果は汎用性があるか。
- ・ 投入された予算に見合った成果が得られているか。
- ・ 成果は公開性が確保されているか。

(3)知的財産権等の取得及び標準化の取組

- ・ 研究内容に新規性がある場合、知的財産権等の取扱（特許や意匠登録出願、著作権や回路配置利用権の登録、品種登録出願、営業機密の管理等）は事業戦略、または実用化計画に沿って国内外に適切に行われているか。
- ・ 国際標準化に関する事項が計画されている場合、得られた研究開発の成果に基づく国際標準化に向けた提案等の取組が適切に行われているか。

(4)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か。
- ・ 成果の受取手（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ているか。また、普及の見通しは立っているか。
- ・ 一般に向けて広く情報発信をしているか。

4. 実用化の見通しについて

(1)成果の実用化可能性

- ・ 整備した知的基盤についての利用は実際にあるか、その見通しが得られているか。
- ・ 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か、その見込みはあるか。
- ・ 国際標準化に関する事項が計画されている場合、国際規格化等、標準整備に向けた見通しが得られているか。
- ・ J I S 化、標準整備に向けた見通しが得られているか。注) 国内標準に限る
- ・ 一般向け広報は積極的になされているか。

(2)波及効果

- ・ 成果は関連分野への波及効果（技術的・経済的・社会的）を期待できるものか。
- ・ 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か。

参考資料 2 評価に係る被評価者意見

研究評価委員会（分科会）は、評価結果を確定するにあたり、あらかじめ当該実施者に対して評価結果を示し、その内容が、事実関係から正確性を欠くなどの意見がある場合に、補足説明、反論などの意見を求めた。研究評価委員会（分科会）では、意見があったものに対し、必要に応じて評価結果を修正の上、最終的な評価結果を確定した。

評価結果に対する被評価者意見は全て反映された。

本研究評価委員会報告は、独立行政法人新エネルギー・産業技術総合開発機構（NEDO）評価部が委員会の事務局として編集しています。

平成23年11月

NEDO 評価部

部長 竹下 満

主幹 三上 強

担当 橋山 富樹

* 研究評価委員会に関する情報は NEDO のホームページに掲載しています。

(http://www.nedo.go.jp/introducing/iinkai/kenkyuu_index.html)

〒212-8554 神奈川県川崎市幸区大宮町1310番地

ミュージア川崎セントラルタワー20F

TEL 044-520-5161 FAX 044-520-5162