

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

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

②中間目標（平成20年度末）

既知及び未知の糖鎖マーカーである糖タンパク質20種類以上に応じた分画・精製技術の確認に目途をつけ、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。

(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。