

「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)」
事後評価報告書（案）概要

目 次

分科会委員名簿	1
プロジェクト概要	2
評価概要（案）	1 1
評点結果	2 0

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：①東京大学大学院薬学系研究科、東京大学大学院医学系研究科 ②大阪大学 産業科学研究所、大阪大学大学院医学系研究科）「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。

プロジェクト概要

		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 (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	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	<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						→	
	糖鎖認識プローブの作製技術の開発						→	
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() 共同研究(負担率()))	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

	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
開発体制	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) 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>

<p>中間評価結果への対応</p>	<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えて実施中である。 ● 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、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。 ● 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。 ● 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。 ● 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。 ● 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>評価に関する事項</p>	<p>中間評価</p>	<p>平成 20 年度 中間評価実施</p>
	<p>事後評価</p>	<p>平成 23 年度 事後評価実施</p>

<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</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ーを見出し、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、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。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ー開発を実施した。具体的には、肝線維化のマーカー、肝臓癌、その他の癌種からマーカー候補分子を多数得るとともに、中でも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。</p>
------------------------	---

III. 研究開発成果について	<p>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、ヒト疾患と関係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。 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。</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B1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異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

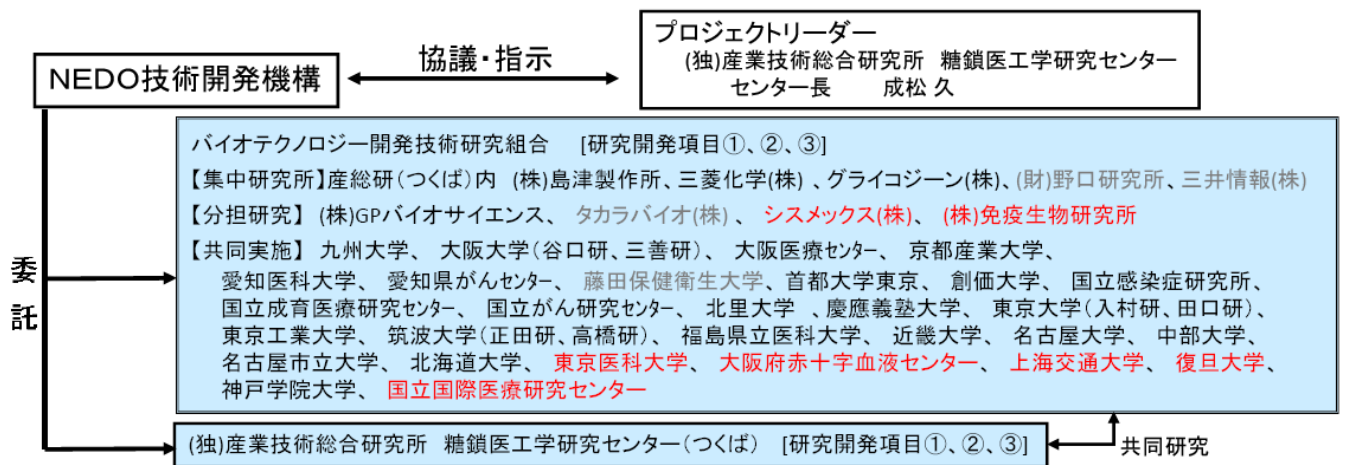
<p>IV. 実用化の見通しについて</p>	<p>研究開発項目①「糖鎖の高効率な分画・精製・同定技術の開発」(成松G)</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) 癌その他の糖鎖マーカーを認識するプローブを開発、これを用いた高感度な簡便な検出・診断システムを開発する。その結果、癌その他の疾患の簡便なキット化、複数のマーカー分子を一枚のチップで同時に検出などが期待できる簡便で、同時多種の検査が早期診断、鑑別診断につながる。特に肝疾患マーカーについては、下記のように、既存の装置と組み合わせて、肝病期診断のシステムを構築した。 2) 血清や組織の生体試料を診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>

「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)」

研究開発実施体制

実施体制



「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)」(事後評価)

評価概要 (案)

1. 総論

1) 総合評価

我が国の糖鎖研究は、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、高い能力を持った糖鎖の研究者が集まって行われた本プロジェクトは明確に実用化、それも臨床に結び付く研究というコンセプトを持って行われた。その結果、世界最高水準といえる成果が得られており、投入された予算に見合った成果が得られていると考える。

特に、積極的に診断マーカーへの実用化を目指して多岐の疾患の糖鎖変異と検出法について検討を加え、肝線維化マーカー検査システムの実用化の目途をつけたことは高く評価出来る。またアルツハイマー病との診断が難しい特発性正常圧水頭症のマーカーなど、様々な糖鎖疾患マーカーあるいはその候補が見出され、医薬品のターゲットとなる糖鎖関連分子も新たに見出された。レクチンマイクロアレイを用いた幹細胞のプロファイリングにも成功し、再生医療分野への展開も可能にした。

このように最高研究水準の成果を挙げることができたことはプロジェクトリーダーのマネジメント能力に負うところが大きく、研究体制、研究マネジメントは妥当であったと考えられる。知財プロデューサーの起用や基盤技術の確立した検査システムへの技術移転など、実用化へ向けた機動的な取り組みは高く評価できる。今後の実用化プロジェクトのひとつの見本にもなるであろう。

2) 今後に対する提言

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、今後も引き続き研究支援が必要と考えられる。今後は見出されたバイオマーカー候補分子のバリデーションを行って実用化に導くとともに、レクチンマイクロアレイの再生医療分野における利用についても実用化を目指した検討が必要である。さらには糖鎖に関わる疾患関連遺伝子の探索やそれらをターゲットにした糖鎖関連疾患に対する治療法の開発、糖鎖関連分子をターゲットにした癌や疾患の

イメージングならびにドラッグデリバリー、新規な抗がん剤の開発など医療分野や医薬品開発における今後の展開が待たれる。

また、糖鎖データベースは国際的にも十分整備された状況ではない。本プロジェクトで得られたデータベースを国際標準化に組み込めるような活動が引き続きほしい。

2. 各論

1) 事業の位置付け・必要性について

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、実用化を指向する NEDO が関与したナショナルプロジェクトとして実施された事業である意義は大きい。その研究目的もヒトの健康に関係した創薬、疾患の診断、再生医療など、臨床医療に関わる重要な課題に集中したことは妥当であり、それらの目的を達成するための技術開発が産総研を統合拠点とした高い研究能力を有した研究者によって行われたことは非常に評価できるところである。

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。

2) 研究開発マネジメントについて

国内外の糖鎖研究に関する技術及び市場動向等を捉えた戦略的な目標と研究実施計画が適切に立案され、産総研を統合拠点とした実施体制は妥当であり、管理運営がうまく成されている。特に医療研究機関との連携が密接に行われる体制となっている。加速財源の投入や研究費の集中配分、追加公募による研究体制の強化など、研究の進捗状況に適切に対応した運営や管理がなされており、プロジェクトリーダーの卓越したマネジメント能力を伺い知ることができる。特に、知財プロデューサーを配置して知財マネジメントした点は、研究成果の権利化と事業化を強く意識した対応であり、高く評価できる。

また、糖鎖疾患マーカー探索のための優れた戦略が設計され、中でも信頼度の高い臨床サンプルを用いるための腫瘍マーカー分科会を作るなど、的確なマネジメントが行われた。そして、事業の途中で肝線維化マーカーの開発に集中し、その有効性の検証にまで至った点は大きな成果であり、今後実施されるプロジェクトの運営面での良い手本になるであろう。

3) 研究開発成果について

これまで継続してきた糖鎖検出技術と本プロジェクトによって得られたいくつかの科学的新事実とのコンビネーションにより、数多くの新たな産業化・技術基盤につながる成果を上げた。肝線維化マーカーや肝がんマーカーなどの糖鎖疾患マーカーを開発し、開発したレクチンマイクロアレイを再生医療に展開するなど幾つかの成果は世界初あるいは世界最高水準にあり、投入された予算に見合った成果が得られた。糖鎖研究分野は日本が国際的に比較的強い分野であったが、それをさらに強固にした感がある。

そして、これらの成果は今後、実用化を目ざす糖鎖分野の研究に重要な基盤技術、基礎的知見を与えることになるであろう。タンパク質などに比べて注目度の低い生体分子である糖鎖の微小な変異を腫瘍マーカーとしてスポットを浴びせた本プロジェクトの貢献は大きい。

一方で、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。

4) 実用化の見通しについて

以前のNEDOプロジェクトで開発していたレクチンマイクロアレイの実用化に取り組み、糖鎖疾患マーカーを発見する目的で細胞表層に発現した糖鎖の解析法を確立した。これは今後も様々な疾患マーカーの開発に用いることが可能である。またレクチンマイクロアレイを用いた間葉系幹細胞のプロファイリングにも成功した。これは再生医療において細胞表層の糖鎖解析を行うことで、細胞の選別を可能とするものである。幹細胞治療は今後拡大が予想されておりそのための必須となる技術である。

肝線維化マーカーや肝がん、肺がん、卵巣がん、前立腺がんの癌マーカー、正常圧水頭症マーカーなどの糖鎖疾患マーカーが開発された。特に肝線維化マーカーにおいては、徐々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にするもので、協働企業と連携して迅速全自動免疫測定装置に搭載可能な試薬の開発に成功した。糖鎖改変ノックアウトマウスを用いた解析により、人間の疾患と関連する遺伝子が見出されており、今後この方法により疾患の原因となる糖鎖の解明に道を拓くものである。

一方で、臨床研究が十分でなく、臨床応用への成果活用が望まれる。また、レクチンマイクロアレイなど汎用性の高い技術については、今後の研究においてコスト削減などの実用化に向けた検討が望まれる。

個別テーマに関する評価

	成果に関する評価	実用化の見通しに関する評価	今後に対する提言
糖鎖の効率的な分画・精製・同定技術の開発	<p>以前の糖鎖構造解析技術開発プロジェクトで得られた知見を基盤とし、生体試料から微量存在する特異的糖鎖を分画分離し、精製して、それを同定する技術の開発を進め、肝線維化マーカーや様々な腫瘍マーカーの発見に成功したことは高く評価できる。糖鎖のエンリッチメント技術、レクチンアレイ、質量分析計による糖鎖マーカーの構造解析のいずれも十分な達成度で世界最高水準の成果を挙げ、その結果として実用化ステージに進んでいる。ここでは生体サンプルから疾患関連糖鎖を探索するための一連の技術が確立され、これらの技術を基盤とし、糖鎖バイオマーカーの探索を行っているが、これらの技術は今後も様々な疾患マーカーの</p>	<p>成果の実用化イメージはしっかりしており、当初から世界で勝てる技術に絞って取り組んできた点評価できる。既に糖鎖の自動前処理装置とレクチンマイクロアレイについては実用化され、これらを駆使することによってある程度の糖鎖バイオマーカーの探索を行うことが可能である。これは幹細胞から各系統への分化状態をモニターするのに有用で、今後の需要が期待される。また、硫酸化糖鎖についても生体試料からの濃縮およびその分析技術が実用化の方向で進められており、展望は開かれている。</p> <p>糖鎖や糖タンパク質と疾患との相関が明らかにされれば、高感度質量分析による糖鎖構造解析、レクチンマイクロアレイを用い</p>	<p>糖鎖や糖タンパク質の分画、精製は生体内においてそれらが微量でしか存在しないために困難さを伴い、ボトルネックになっている。今後の普及と簡便評価という点から、前処理を含めて簡便な技術の開発および、各プロセスにおける試薬の価格を低減すること、品質を安定供給することが求められる。このことは、さらなる実用化と国際的なデファクト技術化につながる。</p> <p>また、N型糖鎖の解析と応用技術に比べて、O型糖鎖解析と糖脂質糖鎖解析の進展がやや物足りなさを感じた。こうした難度の高い分野でのブレイクスルーにも引き続き期待する。</p> <p>今後の応用がさらに期待できる技術とポテンシャルを有して</p>

	<p>開発に用いることが可能である。</p> <p>また、権利化すべき知財も確保されており、研究の成果は論文として公表されている。</p> <p>一方で、高分子ムチンの糖鎖など、O-結合糖鎖の分離分析の技術については十分な成果が挙げられていない。腫瘍マーカーとしてO-結合糖鎖は主要なターゲットでもあり、その分離と構造解析は重要で、早急な技術開発が求められる。また、研究開発に用いる臨床検体ライブラリーの構築についても多大な努力と苦勞をされているが、米国では、倫理審査を含め臨床検体の利用を速やかに行える体制が整備されており、競争の激しい臨床応用の分野で勝ち抜くためには我が国においても同様の整備が望まれる。</p>	<p>た糖鎖プロファイリング、糖鎖遺伝子発現の網羅的な定量解析法は、疾患の診断に用いられる可能性がある。</p> <p>一方で、実際の診断に用いるためには、コスト面での検討が必要である。レクチンアレイは魅力的であるが高価である。また事業化には用いるレクチンの安定的調達と特性管理が必須であるので、協働企業には十分に対応いただくことが望ましい。</p>	<p>いるので、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より一層の探索、糖鎖イメージングによる病巣部位の特定化や細胞表面受容体糖鎖の創薬標的化などの成果を期待する。</p>
--	--	---	---

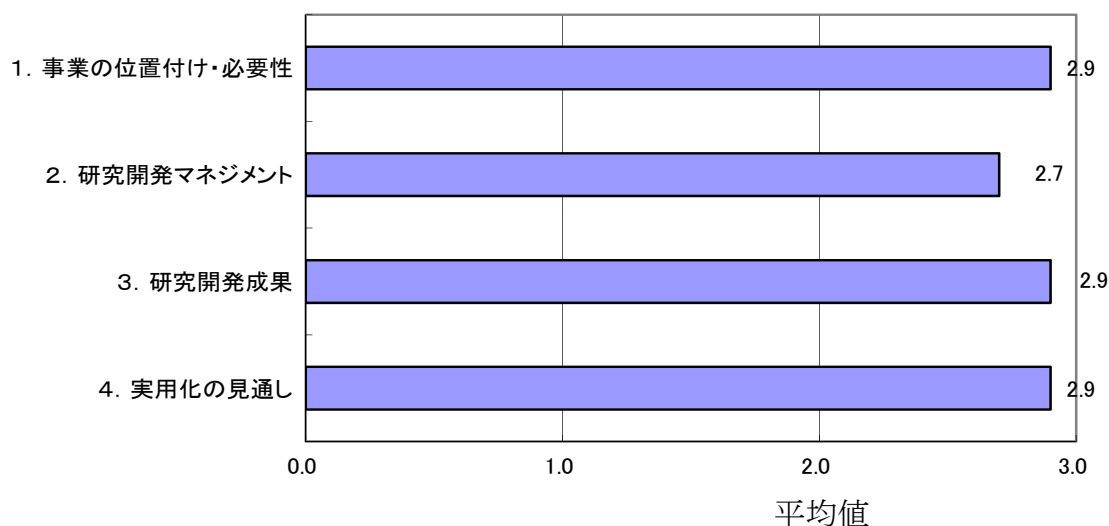
<p>糖鎖の機能解析・検証技術の開発</p>	<p>先の糖鎖合成関連遺伝子ライブラリーに関するプロジェクトの成果である多数の糖転移酵素遺伝子の取得を基盤に 12 種類の糖鎖遺伝子ノックアウトマウスの作製に成功し、ポリラクトサミンが免疫細胞の活性化に関与していることを見出すなどの成果は高く評価できる。さらに、ヒトの疾患に関連する糖鎖遺伝子も発見し、疾患モデルマウスの作製に道を拓いた。再生医療につながる成果として評価できるレクチンアレイを用いてヒト間葉系幹細胞の分化度を糖鎖プロファイリングによって評価し、細胞の選別をする技術開発に成功した。核酸やタンパク質の発現パターンの解析よりもより正確な選別が可能である点は興味深い。再生医療への応用が期待される成果である。</p> <p>血小板凝集能を有し、がんの転</p>	<p>作成された糖鎖合成関連酵素遺伝子のノックアウトマウスはヒト疾患のモデルマウスになる可能性は大きい。さらに糖鎖の構造や機能を分子レベルで明らかにすることができる材料になり得るので、その実用化は波及効果も期待できる。</p> <p>間葉系幹細胞の分化状況のプロファイリングにおけるレクチンマイクロアレイの利用は再生医療への応用が期待される成果であり、幹細胞 (ES, iPS) の品質管理に利用するのは実用化レベルにあらう。</p> <p>一方で、細胞糖鎖抗原の不均一性を考えれば、糖鎖を品質管理に用いる場合の「規格」の設定にはかなりの検討とデータの蓄積が必要である。また、ポドプラニンのがんの転移促進における糖鎖の役割の解明が、将来的にどのようながん転移の抑制につながる</p>	<p>ノックアウトマウスが何の異常もなく正常に発生したからといって、当該糖鎖が機能をもっていないという証明にはならない。少し時間がかかってもノックアウトマウスを多数作成し、網羅的に解析することによって糖鎖の機能を明確にすることができる可能性は大きい。抗インフルエンザ薬がウイルス糖鎖構造に関連して設計されたように、ウイルス感染における糖鎖の関与は、直接創薬につながる可能性がある。本プロジェクトではノロウイルスの感染に関する研究を展開されているが、他のウイルス感染にも応用を広げることも今後の展開の方向性であろう。糖鎖は局所における細胞間の相互作用にも大きく関与するので、今後はその評価系も構築し、局所と全身の機能や病態モデルにおける機能評価系などにも挑んでほしい。また、</p>
------------------------	---	---	--

	<p>移促進活性を持つポドプラニンの O-グリカン糖鎖の構造を明らかにするとともに、活性中心であることを示した。また、ポドプラニンのがんの転移促進における糖鎖の役割を明らかにした。これらは将来創薬に結び付くと思われる重要な成果である。また、ノロウイルスが血液型抗原を認識して付着することを明らかにした事実は今後、新しい感染症阻害薬の開発に繋がるものである。</p> <p>一方で、糖鎖遺伝子をノックアウトした場合、生体全体の糖鎖が変化するので、糖転移酵素の遺伝子をノックアウトするだけで引き起こされる表現形が全て糖鎖合成に関連した事柄であると断定することはできない。今後、糖鎖遺伝子ノックアウトマウスあるいはコンディショナルノックアウトマウスの作製をアカデミック中心に進めていくとよい。</p>	<p>のか明らかとすることを期待する。</p>	<p>幹細胞鑑別あるいは評価法へのレクチンプローブの導入は大きな意義がある。iPS 細胞の開発が進む中、細胞の品質管理、評価法の手段のひとつとなることを期待する。</p>
--	---	-------------------------	---

<p>糖鎖認識プローブの作製技術の開発</p>	<p>糖鎖バイオマーカーを同定し、認識するプローブを作成して実用化に持って行くことを目標にして、さまざまな腫瘍マーカー、疾患マーカーのプローブ作成技術の開発が試みられた。なかでも、肝がんマーカーについては肝線維化のステージを認識するマーカーが取得され、それをを用いた化学発光酵素免疫自動測定に搭載可能な試薬を開発して、迅速自動診断法を開発したことは大きな成果である。さらに、これを臨床にまで応用し、海外への研究成果の展開として中国における検証を行って良好な結果を得ていることは特筆に値する。</p> <p>その他の疾患マーカーとしては、アルツハイマー病との鑑別の難しい特発性正常圧水頭症について、糖鎖疾患マーカーを開発した。これも健康安全に貢献する成果である。</p>	<p>既に肝疾患の病態マーカーの検定については迅速全自動免疫測定装置に搭載可能な試薬の開発に成功し、実際に中国において臨床検体の検証も行われており、実用化は間近と考えられる。この検査方法が普及すれば、波及効果は非常に大きい。また、いくつかのがんマーカーもすでに実用化段階にあり、その他のがんマーカーについてもバリデーションの後、実用化される可能性は高い。そして、特発性正常圧水頭症の糖鎖疾患マーカーについては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の後に実用化される見込みである。</p> <p>一方で、対象とするマーカーが多くある割にはプローブの作成にまで発展した研究が少ない。絞り込みを行うことも必要である。特発性正常圧水頭症の研究では、臨床的有用性を示すにはデータ</p>	<p>肝線維化マーカーに対するプローブの他に、一つでも多くの実用的なプローブの作成を期待する。産業的に有用なものについては、今後も予算を確保して開発にあたるべきである。今後はバイオマーカー探索に加え、糖鎖抗原をターゲットにした抗体医薬など医療への応用や治療につながるような糖鎖プローブの開発が望まれる。がん等の疾患に関連した糖鎖遺伝子候補も本プロジェクトで見出されているので、それらをターゲットにした医薬品開発の展開も望まれる。</p> <p>また、既存の臨床検査システム(HISCL)に適用して製品化が加速されたという手法も早期の実用化のキーファクターであるので、積極的に踏襲すべきであろう。</p>
-------------------------	--	---	---

	<p>その他にも酵母を用いた糖転移酵素の発現、ムチン型糖タンパク質の大量生産系を確立し、O-結合型糖鎖を有する糖タンパク質や糖鎖の酵母による生産が可能になった。疾患関連糖鎖を検出するプローブとしての抗体を作製することは、医療応用の観点から重要な課題であり、本プロジェクトでは有用な抗体の作製について、様々な手法が検討されており高く評価できる</p> <p>以上、成果は、世界初あるいは世界最高水準レベルである。知的財産権の取得、成果の普及ともに申し分なく達成している。</p>	<p>が不十分であり、臨床研究を充実させる必要がある。また、測定法の心臓部であるレクチンの安定供給、標準糖鎖の品質と安定供給にも十分な配慮が求められる。</p> <p>更に、具体的な研究成果の製品化に携わった研究者の経験は、そうでない研究者と比べて実用化の具体的なイメージと苦労を理解できるという点で極めて貴重であるので、その知識と経験が継承されるような記録や教育資料等もぜひ残していただきたい。</p>	
--	--	--	--

評点結果〔プロジェクト全体〕



評価項目	平均値	素点 (注)							
		A	A	A	A	A	B	A	
1. 事業の位置付け・必要性について	2.9	A	A	A	A	A	B	A	
2. 研究開発マネジメントについて	2.7	A	A	A	A	A	B	B	
3. 研究開発成果について	2.9	A	A	A	A	A	B	A	
4. 実用化の見通しについて	2.9	A	A	A	A	B	A	A	

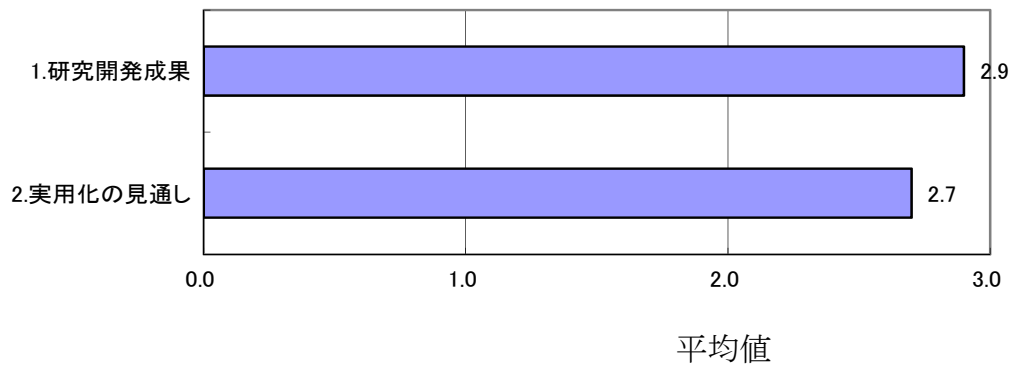
(注) A=3, B=2, C=1, D=0 として事務局が数値に換算し、平均値を算出。

〈判定基準〉

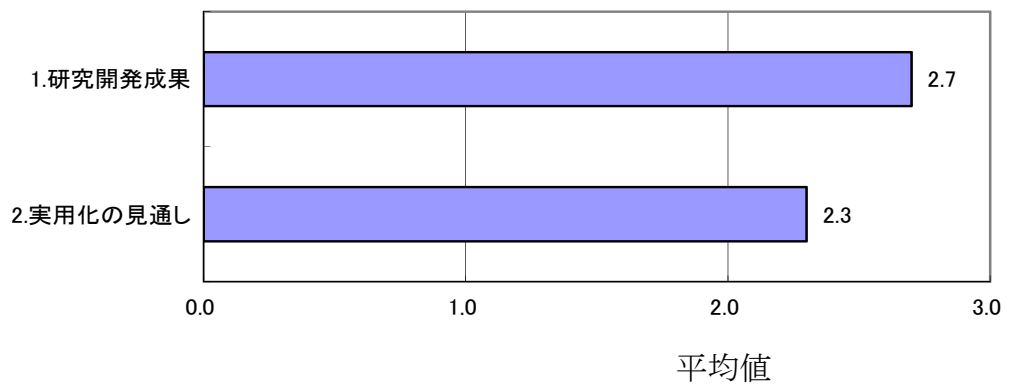
1. 事業の位置付け・必要性について	3. 研究開発成果について
・非常に重要 →A	・非常によい →A
・重要 →B	・よい →B
・概ね妥当 →C	・概ね妥当 →C
・妥当性がない、又は失われた →D	・妥当とはいえない →D
2. 研究開発マネジメントについて	4. 実用化の見通しについて
・非常によい →A	・明確 →A
・よい →B	・妥当 →B
・概ね適切 →C	・概ね妥当であるが、課題あり →C
・適切とはいえない →D	・見通しが不明 →D

評点結果〔個別テーマ〕

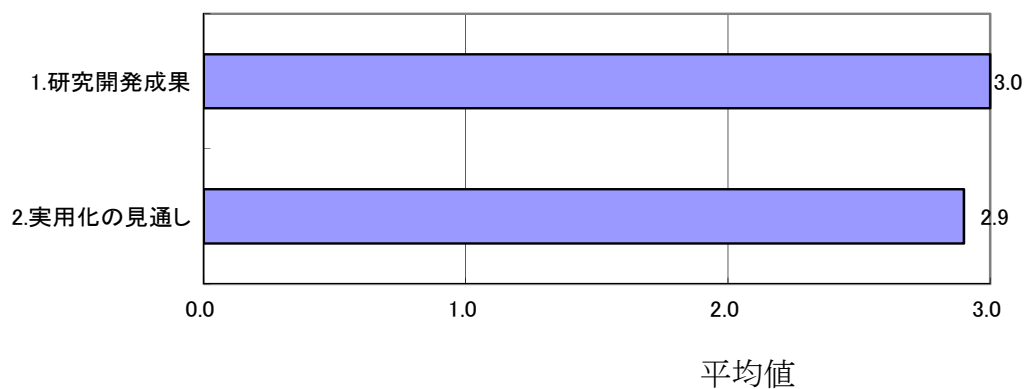
糖鎖の効率的な分画・精製・同定技術の開発



糖鎖の機能解析・検証技術の開発



糖鎖認識プローブの作製技術の開発



個別テーマ名と評価項目	平均値	素点（注）							
糖鎖の効率的な分画・精製・同定技術の開発									
1. 研究開発成果について	2.9	A	A	A	A	B	A	A	
2. 実用化の見通しについて	2.7	A	A	A	B	B	A	A	
微生物反応の多様化・高機能化技術の開発									
1. 研究開発成果について	2.7	A	A	A	A	B	A	B	
2. 実用化の見通しについて	2.3	A	A	B	B	B	B	B	
糖鎖認識プローブの作製技術の開発									
1. 研究開発成果について	3.0	A	A	A	A	A	A	A	
2. 実用化の見通しについて	2.9	A	A	A	B	A	A	A	

（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. 研究開発成果について

- ・非常によい
- ・よい
- ・概ね適切
- ・適切とはいえない

2. 実用化の見通しについて

- A ・明確
- B ・妥当
- C ・概ね妥当であるが、課題あり
- D ・見通しが不明