

# **糖鎖科学研究拠点・コンソーシアム 構想**

**2002年5月13日**

**日本糖質学会**

日本糖質学会会長：長谷純宏  
副会長：谷口直之  
理事：鈴木康夫、山下克子、入村達郎、鈴木明身  
小林一清、木曾 真、橋本弘信、山形達也  
監事：楠本正一、川寄敏祐

本提案の原案作製には次の方々が参加された。  
西村紳一郎（北海道大学） 成松 久（産業総合研究所）  
鈴木明身（理化学研究所） 蟹江 治（三菱化学生命科学研究所）  
柳下政樹（東京医科歯科大学） 村松 喬（名古屋大学）  
古川鋼一（名古屋大学） 川寄敏祐（京都大学）  
谷口直之（大阪大学） 長谷純宏（大阪大学）

# 糖鎖科学研究拠点・コンソーシアム構想

## 目次

1. 糖鎖科学の位置づけ、必要性	4
2. 国内外の状況	7
3. 重点化すべき研究プロジェクト	17
4. 研究体制整備の提案	17

## 付帯資料

1. 糖鎖工学の応用分野、波及効果	21
2. 糖鎖生物学分野における我が国研究者の 特筆すべき業績	23
3. 糖鎖関連遺伝子研究における我が国の貢献	27
4. 我が国においてクローニングされた、 あるいは研究されている糖鎖遺伝子	28
5. 我が国の糖鎖科学における国際的な活動	31
6. 我が国の糖鎖研究の主な拠点研究機関	33
7. 我が国の糖鎖研究者分布	34

# 1. 糖鎖科学の位置づけ、必要性

## ポストゲノム時代

ヒトゲノム配列の解読がほぼ終了した現在、ライフサイエンスの最重要課題は遺伝子およびその産物の機能解析に向けられ、ポストゲノム時代が到来したといわれている。ヒトゲノム解析の結果、ヒトゲノム上にコードされている遺伝子の数が約3万であると推定されたが、この数はショウジョウバエ(15,000)のわずか2倍、細菌(4,000)に比べても7~8倍にすぎず、予想を遙かに下回るものである。この事実は、高等生物の精緻な生体形成、巧妙な生命活動が単に3万の遺伝子産物によって行われるのではなく、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ることを明確にしている。

## 糖鎖による翻訳後修飾の重要性

特に、ポストゲノム時代、プロテオーム時代が進行し、次に問題にされるのはタンパク質の翻訳後修飾、タンパク質が酵素として作り出す代謝産物の機能である。翻訳後修飾は様々な形で行われるが、タンパク質が必要な場所で必要な時に正しい機能を発揮するのを制御しているのは、翻訳後修飾である。翻訳後修飾は遺伝子に直接コードされている情報ではなく、酵素により行われる遺伝情報からは二次的な修飾であるために、修飾の状況が直接解析されなければならない。タンパク質の翻訳後修飾の代表例としてリン酸化と糖鎖付加をあげることが出来るが、**糖鎖の付加**は動物細胞で合成されるタンパク質の約50%で起きていると推定されており、最終産物であるタンパク質の生体内での機能を考える上で極めて重要である。糖鎖の長さはタンパク質の10%程度のものから、何10倍にも及ぶものまであり、これら糖鎖の構造はきわめて多様である。組織や細胞が異なれば同一のポリペプチド上に異なる糖鎖が結合することも珍しくない。近年、これらの糖鎖はそれ自体が生体内シグナルとして働き、あるいはまたその担体となるタンパク質の機能を調節する役割を持つことが次々と明らかにされて来ている。

## 第三生命鎖としての糖鎖

糖鎖はグルコース、ガラクトース、マンノースなどの単糖を構成要素として構築される鎖状生体物質である。核酸が4種類の塩基、タンパク質が20種類のアミノ酸を構成要素とする鎖状生体物質であるのと対比できる。核酸は遺伝情報、タンパク質は機能分子として、生体に不可欠の生命鎖であることが確立されている。では、糖鎖はど

のように位置づけられるのか。糖鎖は上記二生命鎖がより効果的な機能を発揮できるようにする**機能高度化生命鎖**、そして生命の多様化を支える**多様化生命鎖**と位置づけられる。核酸の構成要素としての糖の機能も見逃せない。DNA はデオキシリボースという糖を RNA はリボースという糖を骨格として選択している。DNA は酵素と複合体を形成して相同遺伝子組換えを起こし、遺伝情報が変化しない方向性を取ったが、RNA は一過性の情報分子として処理される機能分担が確立された。核酸を構成する要素・単糖の水酸基一個の違いが生命機能分化のために選択され、生物の長い進化の中で生き続けてきている。タンパク質の機能高度化、機能維持に糖鎖の修飾がなされているのは、多くの例で示されている。

### 糖鎖の特殊性

なぜ糖鎖がポストプロテオーム研究の一つとして強調されなければならないのか。理由の第一は翻訳後修飾の一つとして十分研究の対象となっていないこと、第二に糖鎖の**構造特性**が上げられる。核酸、タンパク質は構成要素の配列が明らかにされれば、遺伝子、タンパク質の同定ができ、研究の基盤が確保できる。糖鎖は、単糖の配列に加えて、**結合の立体異性、位置異性、分岐**、があり、それらがカバーされなければ糖鎖構造の同定はできない。生物はこれらの微細な糖鎖構造の違いを厳密に見分けて、認識分子として利用するとともに、その物理化学的性質の違いも巧みに利用している。さらに、同じ糖タンパク質でも糖鎖修飾を受けるアミノ酸に常に同じ糖鎖が結合しているとは限らない。脂質に糖鎖が結合した糖脂質の場合には、脂質部分の構造に違いがあり、脂質部分の構造が同定されなければならない。これらの構造の違いが明らかにされ、分子の構造が同定されない限り、糖鎖の真の意味での構造・機能関係は明らかにできないと考えられる。糖タンパク質のアミノ酸配列が同じでも糖鎖が異なる場合、糖鎖が同じでも脂質部分が異なる場合、これらの糖タンパク質、糖脂質は異なる分子として機能していることは確実で、異なる分子として研究の対象とされなければならない。この点にこそ、限られた遺伝子で、精緻な生体形成、巧妙な生命活動を確保する鍵が隠されている。糖鎖は遺伝子産物に多様性をもたらす最も大きな原因となる。

### 糖鎖の生合成と存在の制御

上記の糖鎖の多様性はどのように決定されるのか。糖鎖の構造は一義的にはその合成に関与する酵素である糖転移酵素の特異性により決定されている。したがって、糖転移酵素の研究は、翻訳後糖鎖が付加される糖タンパク質の機能を解明する上で、非常に重要な位置を占めている。糖転移酵素は全体では約 200 種類程度の遺伝子によりコードされていると推定されているが、これまでにクローニングされた糖転移酵素遺

伝子約 100 個のうち 50%強が我が国の研究者により成し遂げられたものである。欧米追従型の多いライフサイエンスの中で、この国際的な貢献度、先進性は特筆すべきものである。この成果は、我が国の糖質科学は国際的競争力の強い分野としての伝統があり、外国の追従でなく独自性をもって時代の先端を創造して行くという研究者達の強い使命感により達成されたものである。

糖転移酵素の基質特異性が糖鎖の多様性をもたらす最終的な原因であるが、糖転移酵素間の競合、糖供与体の供給系、糖転移酵素の細胞小器官への分布を制御する因子、などが多様性のパターンに影響を与えうる第二の因子群である。さらには、糖転移酵素を膜結合型から可溶型へ変換する膜結合型プロテアーゼ群、糖鎖の分解を行う水解酵素群が、膜上での糖タンパク質、糖脂質の存在状態を制御する第三のグループである。

### 今なぜ糖鎖科学か

では、今なぜ、糖鎖科学を特に推進する必要があると結論されるのか。それは、これまで困難とされてきた生体内の糖鎖の働きを分子レベルで解明する手段が整ったこと、それにより、これまでタンパク質や核酸の研究では見えてこなかった新しい生命の調節の仕組みが明らかにされ始めたこと、および、その研究成果をもとに、新たな産業基盤を構築できる可能性が見えてきたことによる。この状況は 2001 年 2 月号の Science 誌の特集「Carbohydrates and Glycobiology」にも詳しく紹介されている通りである。既に獲得した糖鎖関連遺伝子を活用して糖鎖の生体内での働きを分子レベルで明らかにする研究は機能グリコミクス(Functional Glycomics)と呼ばれており、これからの数年間に最も発展が期待される領域である。糖鎖が器官形成、老化、感染、炎症、生体防御、癌化、癌転移、組織変性、再生、細胞死など様々な生命現象に関与していることはこれまでの研究により疑いの無いところであるが、現在、まさにその詳細な機構の解明が具体的なターゲットとなってきている。これからは、どのような構造をもつ糖鎖がどのような機構により、特定の生体機能分子として働きを示すのか分子レベルで解明することが可能となる。これまで積み上げられてきた糖鎖科学研究の成果は、抗インフルエンザウイルス薬、抗血液凝固薬、関節炎治療薬など既に優れた医薬品として結実している。また、エリスロポエチンをはじめとする遺伝子組換え医薬品の *in vivo* での作用に糖鎖が重要な役割を持つことは良く知られている。さらに、糖鎖認識機構を利用した薬物のターゲティング (DDS)、糖鎖認識機構を利用した抗炎症薬の開発、糖鎖遺伝子の改変により異種動物臓器移植を可能とする技術などの面でも成果が期待出来る段階にあり注目されている。このような糖鎖科学の医療面への応用は、今後の Functional Glycomics の発展に伴い飛躍的に進展すると考えられる。

このように世界的に国家的戦略性が認められている糖鎖科学に関して、我が国の

対策が遅れているように見えるのは誠に残念なことである。このまま放置すればこれまでに築き上げてきた国際的優位性が失われることは明白で、これは単に糖質科学研究者にとってばかりでなく、科学立国として知的集積産業の育成を目指す我が国にとっても大きな損失となるものと危惧される。総合科学技術会議においても、このような糖鎖科学の戦略的重要性に漸く気づき、平成 13 年 9 月 21 日に決定した分野別推進戦略の重点領域における研究開発の目標の一つとして、タンパク質・機能解析との関連において「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にする」と明記している。さらに平成 14 年 1 月 30 日に開催された第 14 回総合科学技術会議の月例科学技術報告において、最近の科学技術の動向についての報告のなかで、ライフサイエンス分野の最新動向として、「ポストゲノムでにわかに注目される糖鎖研究」が報告され、糖鎖研究の重要性、我が国の糖鎖研究の取り組みと貢献、米国が糖鎖研究への取り組みを強化している事実、さらに今後の糖鎖に関する研究開発のポイントなどが報告された。

## 2. 国内外の状況

国内外で糖鎖科学がどのような状況にあるのかを概観し、この分野での日本の位置を考察する。

最近の 10 年間に、分子生物学と細胞生物学の著しい発展を背景にして、糖鎖機能の解析が世界的に急速に進展した。我が国においては、平成 2 年 7 月 26 日に航空・電子等技術審議会から出された「糖鎖工学の基盤形成に関する総合的な研究開発の推進方策について」に対する答申により、国家プロジェクトとして糖鎖工学の重点的な推進が企画された。当時、世界的には英国オックスフォード大学に設立された Glyco Systems、米国ジョージア大学に付置された Complex Carbohydrate Research Center (CCRC) が既に活動を開始していた。この答申がなされるまで、日本の糖鎖関連の研究は大学の講座により構造研究が中心に行われ、世界的にも十分認知されていた。その実績を基盤に、上記の答申がなされた経緯がある。

本答申により、文部省、科技庁、通産省、農水省、厚生省による糖鎖研究の支援が開始された。主なものに、科技庁による科学技術振興調整費「糖鎖の構造・機能解析のための共通基盤技術の開発に関する研究」、理化学研究所国際フロンティア・プログラムに設置された「糖鎖機能研究」、通産省による企業を含めた「複合糖質生産利用」、がある。さらに、日本の研究者が横断的に組織された、文部省の重点領域研究、特定領域研究として「ガングリオシド糖鎖情報の解読と細胞機能の制御」(永井克孝代表、平成 2 年-4 年)、「動的天然物化学・第 2 班 糖質の精密構造認識と機能発現」(後藤俊

夫・小倉協三代表、楠本正一班長、平成 2-4 年)、「糖鎖遺伝子とその生物機能」(斎藤政樹代表、平成 5-8 年)、「天然超分子の化学・第 4 班 糖質の関与する超分子形成と機能」(楠本正一代表、平成 6-8 年)、「スーパーバイオシステムの高次認識糖鎖分子による構築」(瓜生敏之代表、平成 9-11 年)「糖鎖リモデリングと細胞コミュニケーション」(谷口直之代表、平成 10-12 年)があり、糖鎖合成酵素、修飾酵素の遺伝子の解析が精力的に行われ、糖鎖遺伝子クローニングの国際競争に米国と競合し、世界をリードする位置を占めると同時に、糖鎖遺伝子を使った細胞生物学、個体生物学に成果が生かされていった。即ち、糖鎖遺伝子のクローニングの継続と一層の発展と同時に、細胞や個体レベルでの糖鎖リモデリング研究が推進され、新規の糖鎖機能をよりの確に示すなど、我が国の研究者が世界のリーダー的立場で研究を先導し多大な役割を果たし、と総括することができる。付帯資料 4 に示すように 2001 年 4 月現在で、1986 年に世界ではじめて b1,4 ガラクトース転移酵素遺伝子が成松らにより単離されて以来、続々と糖転移酵素遺伝子のクローニングが成功し、約 120 種が報告されているが、発見された糖鎖遺伝子の数は、日本が世界の半数を占めている。この成果は、上記の推進体制の成果である。現在進行中のプロジェクト研究には経産省「グリコクラスター生体分子合成」(北大・西村紳一郎代表)、「糖鎖合成関連遺伝子ライブラリー」(産総研・成松久代表)、文科省「生体超分子システム研究」(理研フロンティア・鈴木明身代表)、「スフィンゴ脂質による生体膜ドメイン形成と多機能シグナリング」(北大。五十嵐靖之代表)がある。

上記のように、研究成果は十分評価されるが、一方で新たな推進体制が必要であることが痛感され始めた。糖鎖遺伝子発見への我が国の貢献はきわめて大きいですが、糖鎖遺伝子の機能研究、即ち、糖鎖遺伝子によって作り出される糖転移酵素、糖輸送体、作り出される糖鎖、糖鎖により翻訳後修飾を受ける機能タンパク質、の機能を糖鎖の構造に基盤を置いて解析する必要性が認識され始めたためである。現時点で、糖鎖遺伝子の機能解析、特に個体における機能研究は、これまでの優勢に支えられて、何とか米国、欧州と肩を並べているが、近いうちに、日本の貢献を十分生かしきれずに、米国に機動力の点で追い越される可能性が指摘され始めた。重要な点は、個々の力をどのように結集して、大きな力とするかの点にある。

米国は 1999 年に NIGMS がバイオ医学研究において各研究機関を横断的に結ぶプロジェクト型研究の必要性から、Glue Grant というファンドを創設した。NIGMS は 3 つのプロジェクトを計画している。その第 2 弾として Scripps 研究所の J. C. Paulson をリーダーとする「Consortium for Functional Glycomics」が 2001 年 9 月より 5 ヶ年計画でスタートした。本 Consortium は米国内の主要な糖鎖科学研究グループ 40 以上を糾合する大型研究組織であるがセミクローズドの形態をとっている。年間約 10 億円の予算が予定されている。糖の機能を解明するための戦略として、糖タンパク質性および糖脂

質性の糖鎖リガンドを認識するヒトおよびマウスの糖鎖結合タンパク質（動物レクチン）の網羅的解析、糖鎖遺伝子欠損マウスの作成およびそれらの糖鎖構造解析とデータベース化、機能解析、組織の糖鎖構造解析（プロファイリング）、100~150の活性糖鎖の合成ライブラリーの構築、糖鎖結合タンパク質との *affinity*、*specificity* の測定、を分担して遂行する。人件費、研究費は基本的には参加者の個人負担である。新しい戦略性の高い研究目標をもつ新しい研究体制づくりである。世界の糖鎖科学の力関係に大きく影響を及ぼす可能性の高いプロジェクトとして注目する必要がある。ドイツでは、科学技術庁と製薬会社がサポートした *Glycobiotechnology* が大規模で行われた。これは企業・大学共同研究であった。その他に、DFG 主導のプロジェクトがボン（*Glycoconjugates and contact structures at the cell surface*）やハンブルグ（*Glycostructures in biosystems*）にある。EU では *Glycotrain* があり構造解析や合成方法等の糖鎖研究支援を行っている。

上記のように、米国は昨年9月報告書を発表し、その中で日本の糖鎖研究の先進性を指摘するとともに、糖鎖研究をポストゲノム研究の中心分野の一つとして位置づけ、研究開発の促進を提言した。既に、J.C.Paulson を中心とする「Functional Glycomics」として Consortium を形成して、集中的な糖鎖の機能的解明を統合的に展開する体制を整えている。この様な状況から、日本の糖鎖関連の研究者を組織化し、関連諸分野の研究者との連携のもとに、一丸となって糖鎖機能解明を推進するための、将来を担う若手研究者の育成も念頭に置いた研究支援体制の構築が焦眉の課題となってきた。

各研究分野ごとに、日本の現状を概観する。

## 1) 糖転移酵素の多様性

1986年に成松らによって世界で初めて単離された**b1.4** ガラクトース転移酵素遺伝子 (**b-1.4-GalT I**)は、その後、この遺伝子のホモログが単離されなかったことから、生体内には一つしか存在せず、それが糖タンパク質糖鎖に見られる全ての**b-1.4** 結合したガラクトースの転移を担っていると考えられてきた。ところが、**b-1.4-GalT I** 遺伝子欠損マウスを作成してみると、その組織や血清糖タンパク質中に、糖鎖末端に**b-1.4**結合したガラクトース残基が見出された。さらに組織ホモジェネート中に**b-1.4-GalT** 活性が残存することから、生体には別の**b-1.4-GalT** が存在することが示唆された。この発見を契機に新規の**b-1.4-GalT** 遺伝子が次々に見いだされた。このように糖鎖構造と糖転移酵素との関係は、当初「一反応一酵素」の原則が想定されていたが、実際には、より多くの精密な糖鎖構造特異性を示す糖転移酵素群の存在が明らかになってきた。今後は遺

伝子レベルの研究と同時に更に詳細な基質特異性の研究などにより、糖鎖合成の生理的調節の機構が明らかにされ、機能研究が進展される必要がある。この現象は、単にb-1,4-ガラクトース転移酵素に限らず、総ての糖転移酵素に見られる特徴である。本酵素のクローニング、欠損マウスの作成、酵素の機能研究の重要な部分は日本の研究者による研究成果である。さらに、細胞特異的な糖転移酵素の発現制御メカニズムが進行中である。同一の翻訳領域を持つにも拘わらず、複数の細胞特異的転写制御領域による制御のメカニズムも明らかになってきている。

## 2) 糖転移酵素とガンの増殖および転移

これまでガン化やガンの転移に特徴的な糖鎖が構造研究からあきらかにされてきたが、その背景にある糖転移酵素の役割や、どのような標的タンパク質に糖鎖が付加されるのかは不明であった。1987年に入村らは、特定の糖鎖の発現と臨床的に示される癌の転移性及患者の予後とに相関があることを世界で初めて示した。大腸癌や膵臓癌では、CA-19-9 (Sialyl Lewis a) が増加するため、臨床では、腫瘍マーカーとして頻用されている。このCA-19-9を合成する酵素としていくつかの酵素が考えられていたが、成松らは、b3GalT5を見だし、本酵素が特異的に大腸癌細胞でCA-19-9を合成することを明らかにした。また、胃ガン、乳ガンなどでは sTn 抗原とよばれる糖鎖抗原が出現し、予後決定因子としての腫瘍マーカーであることが確認されている。また、この抗原を合成する ST6GalNAcIが同定されている。

ガンの転移と深くかかわっているb1-6GalNAc糖鎖を合成する糖転移酵素GnT-Vの分離精製と遺伝子のクローニングは、米国のグループとは独立に、谷口らがほぼ同時に成功した。最近になって、この遺伝子の標的タンパク質として、ガンの浸潤や転移にかかわるプロテアーゼであるマトリプターゼが同定された。すなわち、転移性の強い癌細胞では、転写制御因子であるEts-1が発現し、この因子により、GnT-Vの発現が制御されること。さらにGnT-Vが発現すると、マトリプターゼにb1-6GalNAc鎖が付加されるため、通常ならすぐ自ら分解されていくマトリプターゼが分解されず、安定化して、活性化することが明らかになった。さらにGnT-Vには糖転移酵素とは別の機能として、FGF-2などの増殖因子を遊離させる作用を持ち、結果として血管新生因子として働くことが明らかになってきている。上記の研究は、ガンの転移にかかわる特定の糖転移酵素が特定の糖タンパク質を標的タンパク質とすることを初めて明らかにしたものである。

## 3) 硫酸基識別と硫酸化

2001年までに複合糖質に硫酸を転移する硫酸転移酵素は20を越える分子種がcDNA

クローニングされている。この中で国内の研究者は 50%以上の分子種のクローニングを行っている。これらの硫酸転移酵素は構造が類似するファミリーを形成していて、その最初のメンバーがタンパク構造に基づきクローニングされると、それとのホモロジーを利用して、他の硫酸転移酵素がクローニングされた。このファミリーのプロトタイプになるクローニングは、ほとんどが我が国の研究者によって独自に行われたものである。すなわちコンドロイチン 6-硫酸転移酵素、ガラクトース-3-硫酸転移酵素 1、ヘパラン硫酸 6-硫酸転移酵素、HNK 硫酸転移酵素などである。

国内でヘパラン硫酸 2-硫酸転移酵素と 6-硫酸転移酵素の cDNA がクローニングされ、これらを用いて、増殖因子が結合するヘパラン硫酸の構造が解明された。Beddington らはヘパラン硫酸 2-硫酸転移酵素の欠失は腎臓の不形成をきたすことを見出している。N-アセチルグルコサミン 6-硫酸転移酵素 1 の cDNA が国内でクローニングされ、これを用いて L-セレクチンリガンドの再構成に成功している。米国バーマン研究所では N-アセチルグルコサミン 6-硫酸転移酵素 5 の遺伝子異常が、遺伝的眼疾患である斑状角膜異常症の原因であることを発見し、ノースウエスタン大学ではヘルペスウイルス感染時に働くウイルス受容体の一つがヘパラン硫酸で、イズロン酸の 3-硫酸化が鍵を握ることを見出している。

糖鎖の硫酸による修飾は立体構造特異的に認識分子により識別され、臓器形成、形態形成に関与することが明らかで、日本の研究が突出している分野の一つである。

#### 4) 糖鎖と個体発生、形態形成、受精

糖鎖が個体発生や形態形成に非常に重要であることを示した例は上述の硫酸化糖鎖以外にも多い。糖タンパク質の N-型糖鎖は細胞内で高マンノース型から複合型へとプロセスされる。このプロセシングの初期に働く重要な酵素の一つが N-アセチルグルコサミン転移酵素 I (GnT-I) である。GnT-I 遺伝子欠損マウスでは複合型糖鎖が出来なくなり、神経系形成不全等によって、胎生 10.5 日齢で致死となることがトロント大、アインシュタイン医科大の研究者によって明らかにされた。マウス初期胚には時期特異的に発現される抗原として良く知られている *stage specific embryonic antigen-1* (SSEA-1) が発現している。これはルイス X 構造を持つ糖鎖抗原であり、それを合成する  $\alpha$ 1-3 フコース転移酵素 (FucT9) が成松らにより 1998 年にクローニングされ、さらにノックアウトマウスが作成された。また、糖脂質糖鎖に関してはグルコシルセラミド合成酵素の遺伝子欠損マウスが有名である。グルコシルセラミドは生体に存在する様々な糖脂質の前駆体であり、セラミドにグルコースが結合したものである。この反応を触媒するのがグルコシルセラミド合成酵素である。本酵素は日本でクローニングされた。本酵素の欠損により、多くの糖脂質の合成が停止する。本酵素遺伝子欠損マウスは N<sup>II</sup> で作成され、胎性 9.5 日齢で致死となることが分かった。グリコサミノグリカン鎖に関して

は、ヘパラン硫酸の合成酵素であり、またヒト多発性外骨腫の関連遺伝子としても知られている EXT1 遺伝子欠損マウスもまた原腸中胚葉の形成不全などにより胎性致死となる。またヘパラン硫酸鎖のイズロン酸を硫酸化するヘパラン硫酸硫酸転移酵素遺伝子の欠損マウスでは腎臓の欠損が観察され、生後すぐに死亡することが明らかとなった。さらに、フリンジと呼ばれるタンパク質は、発生や分化に重要なノッチシグナルに深く関与する分子であり、発見当初、その構造を見る限りにおいて糖転移酵素であることが予想されたが、長くその糖転移活性を検出できなかった。しかし最近、ノッチ分子に存在する新規な糖鎖構造の発見により、フリンジが N-アセチルグルコサミン転移酵素であることが明らかとなり、初期発生シグナル伝達における糖鎖の重要性が注目されている。

受精にも糖鎖識別が重要であるが、ヒトデ卵ジェリー層に存在する多糖が精子に対して尖体反応を引き起こす。この多糖は一次構造のみならず高次構造も解明されてきており、糖鎖がオリゴマーを形成し、糖鎖の硫酸基とカルシウムイオンの結合が複合体を作ることが明らかにされてきている。

発生、分化、生殖は生命現象の基本の一つであるが、上記のように、糖タンパク質、糖脂質、プロテオグリカンなどに発現する糖鎖が個体発生や形態に決定的な役割を果たすことが示され、関与する分子メカニズムに関心が絞られてきている。これらの糖鎖識別が関与する分子メカニズムと発生、分化、生殖の関連を詳細に明らかにして行くことは、応用面でも重要であると同時に、21 世紀の生命科学の重要な目標である細胞の組織化や臓器再構成に大きく貢献できる可能性がある。

## 5) 糖鎖と疾病

糖鎖が特定の疾患に関係する事は多数報告されはじめてきた。サアルファチド合成硫酸転移酵素遺伝子やガングリオシド GM 2GD2 合成酵素である b-1,4-N-アセチルガラクトサミン転移酵素遺伝子の欠損マウスでは、神経変性と精子形成異常の起こることが日本の研究者により報告されている。糖鎖の末端に存在するシアル酸を分解する酵素であるシアリダーゼ遺伝子のトランスジェニックマウスの解析により、形質膜シアリダーゼがインスリン抵抗性糖尿病と深くかかわっていることが明らかにされた。また、GPI (Glycosylphosphatidylinositol)アンカー型タンパク質の合成酵素遺伝子の遺伝子欠損マウスは、夜間血色素尿症などの疾患との関連が明らかにされている。

この他にも疾病との関連に関してはヒトで既に知られていた病気を探る過程において、その原因遺伝子が実は糖鎖関連遺伝子であることが明らかにされた例は多い。たとえば CDG (Congenital Disorders of Glycosylation)とよばれる一群の先天性疾患は N-型糖鎖合成経路の酵素変異に起因することが明らかにされている。また Ehlers-Danlos 症候群の早老型患者において同定されたグリコサミノグリカン糖鎖合成酵素の変異、免

疫異常患者に検出されたフコース転移酵素の変異など、糖鎖およびその修飾酵素遺伝子の異常に基づくヒトの疾患・病態の存在が続々と明らかになってきている。また、ごく最近、筋肉細胞に見られるジストログリカンの糖鎖異常（O-マンノース型糖鎖糖鎖合成不全）が筋ジストロフィーの原因の一つであることが明らかにされている。

糖鎖のヒトにおける個体差は ABO 式血液型抗原の違い、抗原を作る糖転移酵素の差異、酵素遺伝子の塩基配列変異であることが明らかにされている。最近、ルイス式抗原の個体差の原因となる糖転移酵素遺伝子の変異が明らかにされ、変異と肺ガンの発生、予後に相関のあることが示されてきている。

## 6) 糖鎖と免疫

動物体内に含まれる糖認識タンパク質は動物レクチンと呼ばれる。動物レクチンは生体防御において様々な役割を持つことが明らかにされており、このことは同時に、糖鎖が免疫において重要な役割を持つことを示している。まず、血清中に含まれ、マンノース、N-アセチルグルコサミン、フコースと結合する C-型レクチンである *Mannan Binding Protein (MBP)* は、レクチン経路と呼ばれる新しい補体経路を活性化し、補体依存的殺菌作用を示すなど先天性免疫の重要な構成成分である。また、同じく C-型レクチンである P-レクチン、E-レクチン、L-レクチンはシアリルルイス X、6-スルホシアリルルイス X などの血液型関連糖鎖と特異的に結合することにより、炎症、浸潤における血管内皮細胞への好中球の接着（ローリング現象）や、リンパ球のホーミング現象などに関与するという、興味深い知見が蓄積されている。自然免疫と獲得免疫の橋渡しをしている樹状細胞やマクロファージの表面では多様な C-型レクチンがこれらの細胞による認識と交通の制御を行なっている。また、ラクトース結合レクチンであるガレクチンはリンパ球をはじめとする免疫系細胞のアポトーシスや細胞間相互作用に重要な役割を果たすが明らかにされてきている。さらに、シアル酸認識レクチン、シグレックは抗体の産生など獲得性免疫の制御に関与することが示されている。

NKT 細胞はナチュラルキラー細胞と T リンパ球の両方の性質を持つ、ガン細胞を殺す免疫細胞である。この細胞は *Gala1-ceramide* の構造を特異的に認識する受容体を持ち、この受容体へのリガンドの結合により細胞の増殖がおこる。このリガンドの発見、リガンド刺激によるガン細胞の増殖抑制の研究は日本の研究者による成果である。ガン治療への応用が期待されている。

## 7) 糖鎖と感染

微生物の感染においても、糖鎖は極めて重要な位置にある。インフルエンザウイルス感染における受容体シアロ糖鎖の同定、ウイルスの変異における受容体糖鎖の役割については日本の研究者が大きく貢献している。鈴木康夫らのグループは、1985 年、世界に先駆けてヒトおよびその他の宿主動物におけるインフルエンザウイルスの精密な

受容体シアロ糖鎖構造を明らかにした。さらに、インフルエンザウイルスのヒトと動物宿主間伝播、宿主域の変異がウイルスの受容体糖鎖認識やウイルスが持つ受容体破壊酵素（シアリダーゼ）の特性により制御されることも分子・遺伝子のレベルで解明した。

呼吸器系のウイルスであるパラインフルエンザウイルス、小児に下痢を起こすロタウイルスの糖鎖受容体、さらに、腸内細菌の腸管への接着に関わる糖鎖、大腸菌 O-157 が産生するベロ毒素の糖鎖受容体の解析など、感染成立、微生物の病原性発現と糖鎖との相互作用は我が国の研究者により解明されてきた。これらのポテンシャルは、画期的な次世代の抗ウイルス薬、ワクチン、抗感染症薬の開発を実現化させる機動力となっている。近年、変異ウイルス、薬剤耐性バクテリア、免疫監視機構をすり抜ける原虫などの新興、再興による感染症の拡大は、世界規模で起こりつつある。多様な糖鎖が微生物の感染と深く関わることから、感染を標的とする糖鎖研究は今後の重要な領域である。

## 8) 糖鎖と進化

第三の生命鎖である糖鎖と、第一・第二の生命鎖である核酸・タンパク質との間の大きな違いは、構造と機能の間に、核酸やタンパク質で見られる普遍性(unity)が成立しない点である。核酸・タンパク質は網羅的な研究により、飛躍的な発展をとげた。普遍性はその根本原理となっている。糖鎖は、植物、動物間は勿論だが、動物種間でも異なり、その基本要素である単糖のレベルでも異なる単糖が使われている。これらのことは、生物界において、核酸・タンパク質とは全く異なる多様性が糖鎖で確保されていることを示している。進化の過程でどの糖鎖を、どの基本要素の単糖を選択するかは決定が行われ、選ばれた糖鎖によってもたらされる種の存続にとっての利点と、選んだ糖鎖による欠点が、重要な役割を果たしてきたと考えることができる。同時に、今後も生存の圧力によって利点・欠点が問われると思われる。糖鎖を構成するシアル酸の一つ N-グリコシルノイラミン酸の発現を律速支配する水酸化酵素は、ヒトに進化して初めて遺伝子が不活性化されていることが我が国で明らかにされた。ヒト、旧世界霊長類で欠損する Gal1-3Gal 糖鎖も進化上で引き起こされた変異に由来する。生物の多様性を最もよく反映できる生物鎖は糖鎖であると考えることができ、進化の重要な一面が糖鎖により理解できる可能性がある。

## 9) 糖鎖合成科学

核酸、タンパク質が情報的にも構造的にも「固い構造」であるのに対し、糖鎖の構造は遺伝子によって厳密に規定されてなく、複雑な構造、多様性と柔軟性をもつ「柔らかい構造」が特徴で、生体機能の安定性、恒常性を実現するために不可欠の要素であると考えられる。これは糖鎖が、生命を維持する中で特異な機能を有している事を示唆している。また、遺伝子が直接関与していないことから、まったく新しい生物現象

の秩序が発見される可能性を秘めている。この未知の領域を開拓し、糖鎖の意義を明らかにするためには、核酸やタンパク質とは別のコンセプトや方法論が必要である。このため、糖鎖の分離・構造解析及び合成技術の開発が重要な位置を占める。糖鎖の構造解析および機能解析には特定の必要な糖鎖が十分供給される必要がある。同時に、診断や治療に有用な糖鎖が見いだされたとき、糖鎖誘導体の合成技術は不可欠のものとなる。

新しい糖鎖合成技術の開発と同時に、網羅的な糖鎖の合成技術が、酵素と化学合成を組み込んだコンビナトリアルケミストリーとして不可欠である。我が国では、既に糖鎖合成機が開発されており、今後の発展に期待される。

## 10) 糖鎖工学

上記の糖鎖科学の発展は新たな利用技術として、糖鎖工学分野の発展の基礎を築くことになる。糖鎖関連遺伝子マイクロチップは、国内研究グループによって既に実現化される段階にきており、糖鎖関連遺伝子の発現と他の遺伝子の発現との関連が明らかにされて行くと考えられる。ガンの診断にも応用の可能性が考えられる。糖鎖認識分子のマイクロチップ化もガンマーカーの検出、細菌感染の診断、細菌の瞬時の同定、などに利用され行く萌芽がでてきている。種々の合成糖鎖プローブの開発は、糖鎖認識分子の基礎的研究から、糖鎖ポリマーの合成、ガン転移の抑制、免疫細胞の活性化、抑制に応用される可能性は大きい。糖鎖リガンドと糖鎖認識分子の結合特異性は、DNAの相補性とは異なる性質の結合特性と考えることができ、認識デバイスとしての利用することができる可能性もある。

## 11) 糖鎖材料科学

生命現象における化学情報信号としての糖鎖の機能に着想を得て、新しい機能材料開発が材料化学との境界領域において発展している（名大、東工大）。糖鎖機能材料の分子設計におけるキーワードは、受容体タンパク質に対する糖鎖リガンドの多価効果である。複雑・精妙な糖鎖集合体をできるだけ単純化あるいはモデル化して、しかも、天然複合糖鎖の機能を越えて天然にはない新しい機能物質・機能材料を創成することへの期待が大きい。

一方では、多くの多糖は、太陽の恵みを受けて地球上で大量に生合成され、水になじみやすく、適当な環境で微生物により分解されやすいなど、21世紀の人類の生存にとって必要不可欠の特質を備えている。これらの「グライコマス」の材料特性をさらに向上させて、人類に役立つように活用していくこともまた、ぜひとも発展させなくてはならない分野である。

## 12) 糖鎖工学の企業化

既にグラクソから市販されている抗インフルエンザ薬の「リレンザ」はノイラミニダーゼの阻害剤で、インフルエンザウイルスの外殻を構成する糖タンパク質の糖鎖修飾に必要なノイラミニダーゼを阻害する。開発には、糖鎖生物学と糖鎖化学合成知見が動員された。エリスロポイエチンは40億円を越える市場とされているが、糖鎖による修飾がなければ、効果は発揮されず、糖鎖の解析が薬剤の品質管理に不可欠とされている（キリン、中外）。ヒアルロン酸は変形性膝関節症の治療に画期的変革をもたらした。ヒアルロン酸をステロイド剤と併用することにより、ステロイドの量を減らし、効果を持続させることが可能になったためである（生化学工業）。微生物を使った糖ヌクレオチドの大量生産も可能になり（協和発酵）、糖鎖合成をコンビナトリアル合成で、一部糖転移酵素を使って自動化されている（日立、東洋紡）。これらの薬剤の開発には日本の糖鎖科学研究の蓄積が大きな力になった。

上記以外にも、先天性酵素欠損症の治療として酵素補充療法があるが、酵素を必要な臓器の細胞にターゲットするためには酵素の糖鎖修飾が不可欠で、この応用も基礎的な研究の蓄積の上にはじめて可能になった。国内でも、酵母にヒト型の糖鎖を作らせ、大量の生理活性を持つ糖タンパク質を産生し、利用しようとするプロジェクトが総産研を中心に行われ、成功している。特に米国ではベンチャーを巻き込んだ糖鎖関連企業が、糖鎖の実用的な利用、治療薬としての開発に力を注いでいる。

健康食品、物質の保存、環境問題に糖鎖を利用する試みも多く、健康食品としてオリゴ糖が、保存にトレハロースが、水の浄化にキトサンが利用されている。トレハロース合成酵素は国内の企業がクローニングし、利用に先鞭をつけた。

今後、診断薬、治療薬、健康食品として企業化される糖鎖関連物質、あるいは糖鎖の修飾により効果を格段に高めることのできる薬剤が注目されてくる。

### 3. 重点化すべき研究プロジェクト

ゲノム、プロテオーム研究の蓄積、マウス、ショウジョウバエ、線虫の個体生物学、を融合、統合した糖鎖統合生命科学を目指す。一方で、糖鎖構造解析法、糖鎖合成法の革新的進歩により、糖鎖工学の確立を目指し、診断、治療、生物材料、再生医学、食品など、応用への突破口を探る。

- (1) 糖鎖によるタンパク質機能調節
- (2) 糖鎖認識分子の認識メカニズム・機能解析
- (3) シグナル伝達の糖鎖による調節
- (4) 個体における糖鎖機能の解明
- (5) 糖鎖構造解析法の超微量化と高精度化
- (6) 糖鎖合成法、標識法の開発と供給
- (7) 糖鎖の生体機能材料としての活用
- (8) 感染における糖鎖機能の解明と感染制御
- (9) 糖鎖機能に基づく創薬
- (10) 糖鎖のナノテクノロジーへの応用

### 4. 研究体制整備の提案

これまでに蓄積された我が国の糖鎖研究ポテンシャルを結集できる糖鎖科学研究拠点およびコンソーシアムを構築する。全国に 10 カ所程度の研究拠点を設置し、拠点をネットワークするコンソーシアム組織を整備する。この整備により今後 15~20 年間にわたり、糖鎖科学研究の中心として世界をリードする。コンソーシアムは国内の糖鎖科学の進展と次世代研究者の育成を目的に、個別研究・共同研究を支援する。

以下の項目につき指定研究拠点施設を決め、各省庁を超えた、連携体制（オープンラボの設置、共同研究の推進、大学院生・ポスドクの相互トレーニング、人材交流、オンライン・プロトコール集の作成、指定拠点研究施設間でのネットワーク）を強化する。

以下に緊急性を要する研究グループをあげる。

#### 1. 糖鎖機能解明グループ (Functional Glycomics)

糖鎖遺伝子（糖転移酵素、硫酸転移酵素、グリコシダーゼ、スルファタ

一ゼ、レクチンなど)の *in vivo* における標的タンパク質を2次元電気泳動、レクチンブロッティング、マススペクトロメトリーなどで、同定し、その本来もっている機能、増殖因子受容体、シグナル伝達分子、ホルモン、接着分子などの機能を解析し糖鎖改変による機能変化を明らかにする。また、新たな機能を明らかにする。糖脂質、プロテオグリカンの構造多様性と機能との関連を明らかにする。糖鎖認識分子の構造解析・機能解析を網羅的に行う。

## 2. 糖鎖生物学グループ

酵母、昆虫細胞、哺乳動物細胞、無細胞系、植物細胞を用いて、糖鎖遺伝子の大量発現系の確立、糖鎖の改変をおこない、生物製剤を中心とする治療薬の糖鎖付加による機能高度化を行い、工業生産、創薬生産に応用する。

## 3. 糖鎖医学生物学グループ

線虫、ショウジョウバエ、ウニ、ゼブラフィッシュ、マウス、ラット、ブタなどをもちいて糖鎖欠損動物、糖鎖改変動物を作製し、発生、分化、再生、神経疾患、ガン、感染症、糖尿病、その他生活習慣病などの病態解析、診断治療、糖鎖を利用した組織分化、発生などの再生医療臨床応用への基礎的データをえる。また、糖鎖による異種移植や臓器移植医療への応用を行う。

## 4. 糖鎖合成・ライブラリー構築グループ

自動合成装置、糖鎖合成酵素のパッケージをもちいた糖鎖合成方法の開発、糖鎖合成、細胞による生産、天然物からの分離を含めた広範な方法で糖鎖ライブラリーを構築し、糖鎖機能研究、糖鎖マイクロチップへの応用をはかる。

## 5. 超微量構造解析法グループ

糖タンパク質、糖脂質、プロテオグリカン、GPI アンカーなどの超微量構造解析技術、一分子解析、NMR 解析、X 線解析、ナノテクノロジーと糖鎖化学との融合と実用化、糖鎖自動分析装置の開発を目指す。

## 6. 糖鎖科学インフォーマティクス・データベース構築グループ

これまでの研究情報から生物種の各臓器あるいは各細胞株における糖鎖

**構造と糖鎖代謝酵素活性をデータベース化する。新たに得られる情報のデータベース化と統一原理の抽出をおこない、新たな糖鎖生物学の創出を目指す。**

## 糖鎖生命科学研究拠点・コンソーシアム構想

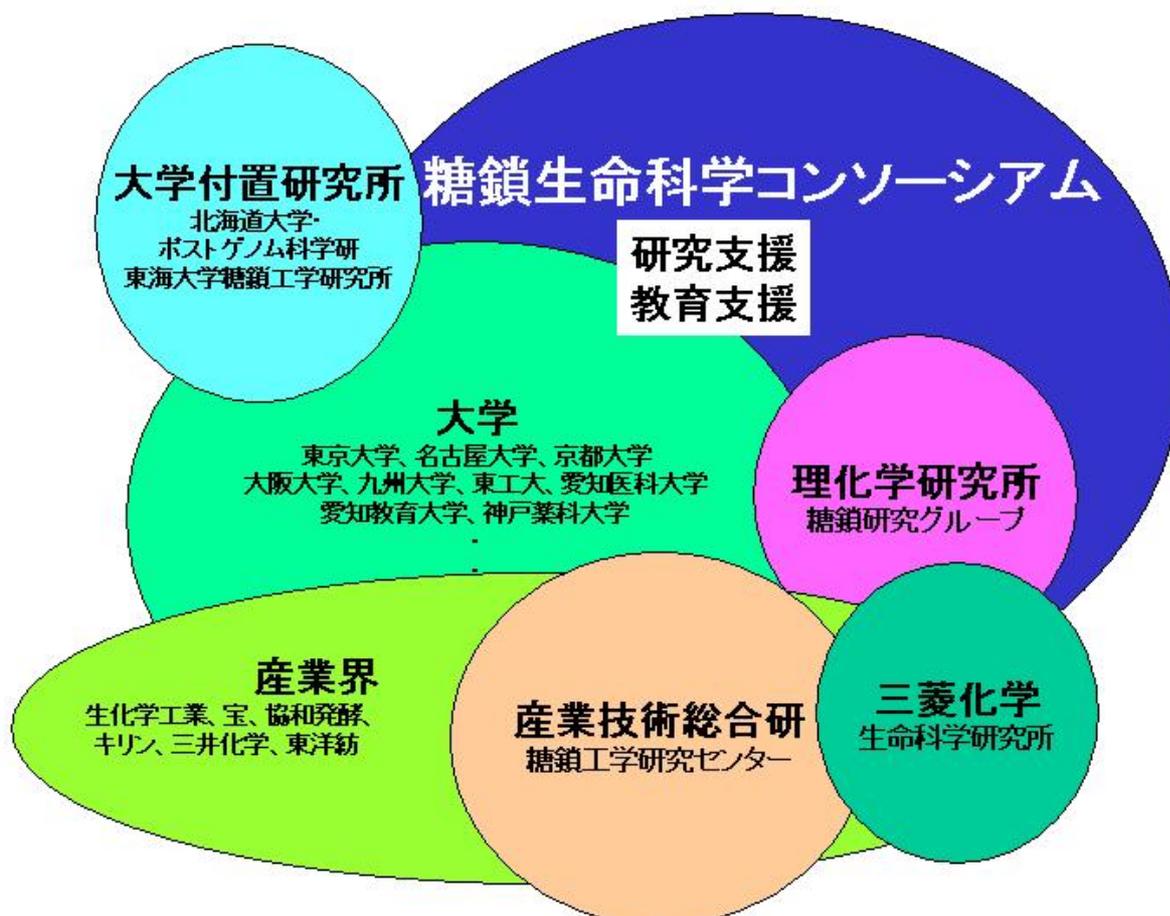
＊複数の糖鎖生命科学研究拠点を整備し、拠点をネットワーク化する  
コンソーシアムを形成する。

### 糖鎖生命科学研究拠点

- ＊複数の糖鎖生命科学研究拠点を設置する。拠点はコンソーシアムのサポート拠点として、共同研究・次世代の研究者の教育の役割をはたす。
- ＊糖鎖科学に集中した融合研究を促進する。  
糖鎖生物学研究と個体生物学の融合・糖鎖工学研究と治療薬、機能性物質の生産・微量構造解析・ナノテクノロジーの融合。

### コンソーシアム

- ＊拠点・大学を結ぶネットワーク
- ＊コンソーシアムは公募で研究テーマを募集し、糖鎖研究・次世代研究者の教育をサポートする。次世代の研究者の育成、交流の促進に配慮する。
- ＊複数の研究グループからなる共同研究を促進する。
- ＊共同研究を促進する研究を公募し、審査には国内外の研究者により構成される審査委員会があたる。



## 付帯資料 1 糖鎖工学の応用分野、波及効果

オリゴ糖	<ul style="list-style-type: none"> <li>①グリコサミノグリカンの機能性ドメインを構成するオリゴ糖の構造及び機能の解明に基づく新しい生物活性オリゴ糖の開発</li> <li>②植物の細胞壁から切り出されるオリゴ糖(オリゴサッカリン)の植物生体防御反応への関与の解明に基づく、新しいタイプの植物機能調節物質群及び植物防御技術の開発</li> <li>③オリゴ糖の構造と生物機能との関連に関するデータの蓄積、各種のオリゴ糖のアナログの開発等による糖鎖工学の効果的発展</li> <li>④病原微生物の糖鎖性受容体模倣オリゴ糖鎖アナログによる新しい抗ウイルス薬、感染症薬の開発</li> </ul>
糖タンパク質	<ul style="list-style-type: none"> <li>①糖鎖の関与する疾病(発生異常、発育・発達障害、自己免疫疾患、リウマチなど結合組織疾患等)の発症機構の解明とその予防、診断、治療技術の開発</li> <li>②神経系及び免疫系の発達と機能維持に関与する糖鎖の解明に基づく新しい医薬品の開発</li> <li>③ガンの浸潤・転移機構に関与する糖鎖の解明に基づく診断技術の高度化、浸潤・転移の予防または治療薬の開発</li> <li>④受精、着床機構に関与する糖鎖の解明に基づく新しいタイプの避妊薬の開発</li> <li>⑤組織特異的なタンパク質等の輸送機構に関与する糖鎖の解明に基づく薬物の生体内選択的標的技術の開発</li> <li>⑥組換え DNA 技術によって生産されるタンパク質を天然の形に変換するためのタンパク質への糖鎖導入技術の開発</li> <li>⑦微生物起源の糖鎖を含む複合分子を利用する医薬品等の開発</li> <li>⑧糖タンパク質糖鎖の糖脂質化による新しい生物活性物質の開発</li> </ul>
糖脂質	<ul style="list-style-type: none"> <li>①発生、分化、老化、ガン化の機構と糖脂質との関連及び糖脂質の生物活性制御法の研究に基づく糖鎖関連疾病の予防、診断、治療技術の開発</li> <li>②糖鎖特異的な単クローン抗体の作製に基づく神経疾患、自己免疫疾患、ガン等の診断及び治療技術の開発</li> <li>③糖脂質の先天性代謝異常障害に対する遺伝子治療の基盤の形成</li> <li>④タンパク質リン酸化酵素と糖脂質との関連の解析に基づく生体情報伝達機構の解明</li> <li>⑤組織、臓器特異的な糖鎖の解析に基づく医薬品の特定組織・臓器への選択的輸送技術の開発</li> <li>⑥微生物起源の糖鎖を含む複合分子を利用する医薬品等の開発</li> </ul>

<p>プロテオグリカン</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>①プロテオグリカンまたはグリコサミノグリカンを用いる人工細胞外マトリックスの創製に基づく人工血管、人工組織、人工臓器の開発</li> <li>②グリコサミノグリカンの機能性ドメイン構造の解明に基づく新しい医薬品の開発</li> <li>③血中及び尿中のプロテオグリカン代謝産物と生体機能との関連の解明に基づく臨床検査技術の開発</li> <li>④ガンの浸潤・転移機構におけるプロテオグリカンの機能の解明に基づくガンの浸潤・転移抑制技術の開発</li> <li>⑤グリコサミノグリカンを認識するリセプター及び核に出現するグリコサミノグリカンの由来、構造、機能の解析等に基づく新しい生体機能の解明</li> </ul>
<p>レクチン（糖鎖認識分子）</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>①レクチンライブラリーによる糖鎖の網羅的解析法の確立とその新しい診断法開発への応用</li> <li>②レクチンチップ、アレイを用いた細胞の分別同定法の開発と細胞治療再生医療への応用</li> <li>③レクチンを用いた高機能食品特に感染防御食品の及び抗感染医薬品の開発</li> <li>④レクチンを標的とする免疫系、病態系制御医薬品の開発</li> </ul>

## 付帯資料2 糖鎖生物学分野における我が国研究者の特筆すべき業績

- 1978 マウス初期発生過程における糖鎖構造の著しい変化の発見 (村松)
- 1978 マンノース・N-アセチルグルコサミンに特異的な動物レクチンマンナン結合タンパク質(MBP)の発見 (川寄)
- 1983 パラミクソウイルス (センダイウイルス、ニューカッスル病ウイルス) の受容体糖鎖の解明 (鈴木康)
- 1985 ヒトインフルエンザウイルスの受容体シアロ糖鎖構造の発見  
-86 (鈴木康)
- 1985 ガングリオシドによる血液細胞分化制御の発見 (斎藤)
- 1985 ラクトース置換ポリスチレン(PVLA)による肝細胞接着システムの開発  
(小林・赤池)
- 1986 糖転移酵素の最初の cDNA クローニングに成功 (b1-4-ガラクトース転移酵素 I)  
(成松)
- 1987 血清マンナン結合タンパク質(MBP)の補体系活性化作用を発見 (川寄)
- 1988 ヘパリン結合性の新規成長分化因子ミッドカインの発見 (村松)
- 1990 ガラクトース、N-アセチルガラクトサミンに特異的なマクロファージレクチンの cDNA クローニングに成功 (川寄)
- 1990 シアリルルイス X ガングリオシドの全合成に成功 (長谷川)
- 1991 アネキシン型レクチンの発見 (松本)
- 1991 ガングリオシド生合成に関わる糖転移酵素の最初の cDNA クローニングに  
-92 成功 (b1,4N-アセチルガラクトサミン転移酵素) (古川)
- 1992 酵母の糖外鎖生合成の鍵酵素遺伝子のクローニング (OCH1 遺伝子) (地神)
- 1992 N-アセチルグルコサミン転移酵素 III (GnT-III)の精製、遺伝子クローニング  
-93 (谷口)
- 1992 bFGF の結合に必要なヘパラン硫酸最小構造 (2-O 硫酸化 6 糖) の同定に成功 (木全)
- 1992 ヒトおよび動物インフルエンザウイルスに共通の受容体シアロ糖鎖の発見  
(鈴木康夫)
- 1993 先天性グリコシル化異常症タイプ I に N-型糖鎖転移不全が起こっていることを明らかにした。(山下、谷口)
- 1993 N-アセチルグルコサミン転移酵素 V (GnT-V)の精製、遺伝子クローニング  
(谷口)
- 1993 GPIアンカー糖鎖生合成酵素遺伝子のクローニングに成功 (木下)  
-94
- 1994 ルイス式血液型を決定する SNP の発見 (成松・西原)

- 1994 発作性夜間血色素尿症の原因である GPIアンカー糖鎖合成酵素遺伝子異常の同定 (木下)
- 1994 ガングリオシド GD3 合成酵素遺伝子のクローニングに3箇所です同時に成功 (古川ら)
- 1994 CM P-N-アセチルノイラミン酸水酸化酵素の精製と解析 (鈴木・小堤)
- 1995 Tn 抗原を認識するヒトマクロファージレクチン cDNA のクローニング(入村)
- 1995 マウス脳a2,8 シアル酸転移酵素遺伝子のクローニングに成功 (辻)
- 1995 ヒトデ卵の精子尖体反応誘起糖鎖 ARIS の構造解明 (星)
- 1995 ヘパラン硫酸 6 硫酸転移酵素の発見と単離に成功 (木全)
- 1995 コンドロイチン硫酸コア糖鎖の新規 N-アセチルガラクトサミン移酵素の発見 (菅原)
- 1995 コンドロイチン 6 硫酸転移酵素 cDNA のクローニングに成功 (羽淵、木全)
- 1995 GnT-III 遺伝子導入によるマウスメラノーマ細胞の肺転移抑制の発見 (谷口)
- 1995 b-1,4-N-アセチルガラクトサミン転移酵素遺伝子ノックアウトマウスの作成 (古川)
- 1995 CM P-N-アセチルノイラミン酸水酸化酵素の cDNA クローニング (鈴木・小堤)
- 1996 GnT-III 遺伝子導入によるウイルス増殖の抑制 (谷口)
- 1996 ヒアルロン酸合成酵素 cDNA のクローニング (木全)
- 1996 ヘパラン硫酸 2 硫酸転移酵素の発見と精製に成功 (木全)
- 1996 グルコシルセラミド合成酵素 cDNA のクローニング (平林)
- 1996 ケラタン硫酸 6 硫酸転移酵素 cDNA のクローニング (羽淵)
- 1996 a1-6 フコース転移酵素 cDNA の分離精製およびクローニング (谷口)
- 1997 インフルエンザウイルスの宿主受容体糖鎖によるウイルス変異の発見 (鈴木康)
- 1997 HNK-1 糖鎖の生合成に関するグルクロン酸転移酵素のクローニングおよび細胞形態変化活性の発見 (川寄)
- 1997 ガングリオシド合成開始の GM 3 合成酵素 cDNA クローニングに成功 (古川ら)
- 1997 ヘパラン硫酸 2 硫酸転移酵素の cDNA のクローニングに成功 (木全)
- 1997 ガングリオシド GM1 合成酵素の cDNA クローニングに成功 (古川)
- 1997 スルファチド合成硫酸転移酵素(CST)の精製とクローニングに成功 (本家)
- 1998 ヘパラン硫酸 6 硫酸転移酵素の cDNA のクローニングに成功 (木全)
- 1998 プロテオグリカンのグリコサミノグリカン起始部に働くグルクロン酸転移酵素 cDNA クローニングの成功 (菅原)
- 1998 N-アセチルグルコサミン 6-O-硫酸化酵素の cDNA クローニングに初めて成功 (村松)
- 1998 複合型ガングリオシドが男性ホルモン輸送に必須なことを発見 (古川)
- 1998 ヒトにおける CM P-N-アセチルノイラミン酸水酸化酵素遺伝子変異の発見 (鈴

木・

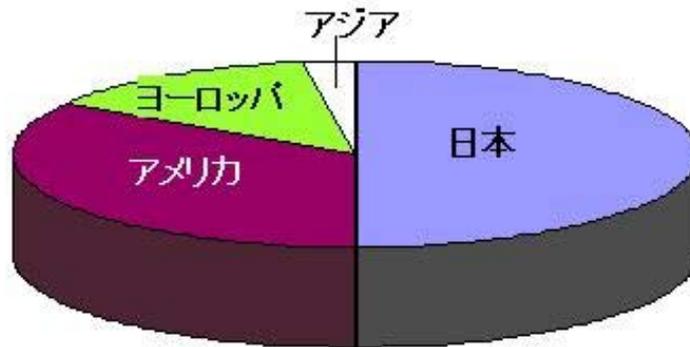
入江)

- 1998 初期胚 SSEA 1 抗原を合成する a1-3 フコース転移酵素 (Fut9) cDNA のクローニ  
ン  
グ (成松)
- 1999 癌抗原 CA -19-9 を合成する b1-3 ガラクトース転移酵素 (b3GalT5) のクローニ  
ング (成松)
- 1999 コンドロイチン 4 硫酸転移酵素 cDNA のクローニングに成功 (木全)
- 1999 形質膜関連シアリダーゼ遺伝子のクローニングに成功 (宮城)
- 1999 ガン抑制遺伝子 EXT-類似遺伝子、EXTL2 がヘパラン硫酸糖鎖の開始に働 G1cNAc  
転  
移酵素活性を有することを発見 (菅原)
- 1999 遺伝子治療実験による血清マンナン結合タンパク質(MBP)の抗腫瘍活性の発見 (川  
寄)
- 1999 ヘパリン結合性成長分化因子ミッドカインが受容体型プロテインフォスファターゼ  
PTPb RPTPEz に結合することを発見 (村松)
- 1999 胃ムチンの a1,4-N-アセチルグルコサミン転移酵素遺伝子のクローニングに成功  
(中山)
- 1999 細胞内レクチン VIP 36 の糖鎖認識を介した糖タンパク質の細胞内輸送機構を示  
した (山下)
- 1999 GPIアンカー生合成に必須のドリコールリン酸マンノース合成酵素が DPM 1、DPM -N2、  
DPM 3 の複合体であることを証明 (木下)
- 1999 L-セレクチンリガンドのシアリル 6-スルホシアリルルイス X が Fuc-TV II と新規  
G1cNAc b1,6 硫酸化酵素により形成されることを証明した (村松)
- 1999 線虫の陰門形成に関わる遺伝子のヒト相同遺伝子がプロテオグリカン糖鎖の形成に  
関  
-2000 わる Xgal-T1 であり、Ehlers-Danlos 症候群(早老型)の原因遺伝子であること  
を示した (古川)
- 2000 粘液産生性大腸癌で異所性発現する硫酸転移酵素の発見と同定 (G1cNAc6ST-2) (山下)
- 2000 ヘパラン硫酸 6 硫酸転移酵素の 3 種類のイソフォームの cDNA の単離に  
成功し、基質特異性が異なることを示した (木全)
- 2000 ヒアルロン酸合成酵素の 3 種類のイソフォームが異なる性質を持ち、長さの大きく異  
な  
るヒアルロン酸をつくることを示した (木全)
- 2000 スルファチド合成酵素(CST)の欠損マウスの神経失調と男性不妊症が判明 (本家)

- 2000 ヒト・ドリコールリン酸マンノース 合成酵素の3サブユニット構成が判明 (木下)
- 2000 ベロ毒素受容体 Gb3 合成に働く a1-4 ガラクトース転移酵素のクローニングに成功  
(古川)
- 2000 インフルエンザウイルスヘマグルチニン分子受容体糖鎖結合ポケット内の1アミノ酸  
置換による宿主域変異の発見 (鈴木康)
- 2000 糖脂質サイコシンによる細胞質分離の阻害と多核細胞の誘導 (小堤)
- 2001 パラインフルエンザウイルスの受容体シアロ糖鎖の発見 (鈴木康)
- 2001 ショウジョウバエのヘパラン硫酸 6-O-硫酸転移酵素のクローニング (一種類のみ)  
と  
幼虫における器官形成に必要な因子であることを示した (木全)
- 2001 新規ガラクトース 3-O-硫酸化酵素の遺伝子をクローニング (山下、本家、村松)
- 2001 ヒト癌抑制遺伝子 EXTL1 と EXTL3 がヘパラン硫酸合成の a1,4-GlcNAc 転移酵素を  
コードすることが判明 (菅原)
- 2001 ヒト角膜 GlcNAc 6-O-硫酸転移酵素のクローニングとその macular corneal dystrophy  
の原因遺伝子としての同定 (中山)
- 2001 ジストログリカンの O-マンノース型糖鎖合成に関わる POMGnT1 の遺伝子クローニ  
ングとその Muscle-eye-brain disease (MEB 病)の原因遺伝子としての同定 (遠藤)
- 2001 ヒトのコンドロイチン硫酸合成酵素遺伝子のクローニングに成功 (菅原)
- 2001 近位尿細管上皮細胞特異的糖鎖発現制御遺伝子の同定 (鈴木・関根)
- 2001 インターロイキン-2 の糖鎖認識が T-細胞増殖のトリガーであることを示した  
(山下)
- 2002 インフルエンザウイルスの宿主受容体へ結合と発芽の両者をブロックする新規シア  
ロ  
糖鎖分子の発見 (鈴木康夫)
- 2002 糖転移酵素がアルツハイマー病に関連するベーターセクレターゼの基質となることを  
発見 (橋本)
- 2002 HNK-1 糖鎖の 記憶・学習への関与をグルクロン酸転移酵素遺伝子欠損マウスを作  
成  
し示した (川寄)

### 付帯資料3 糖鎖関連遺伝子研究における我が国の貢献

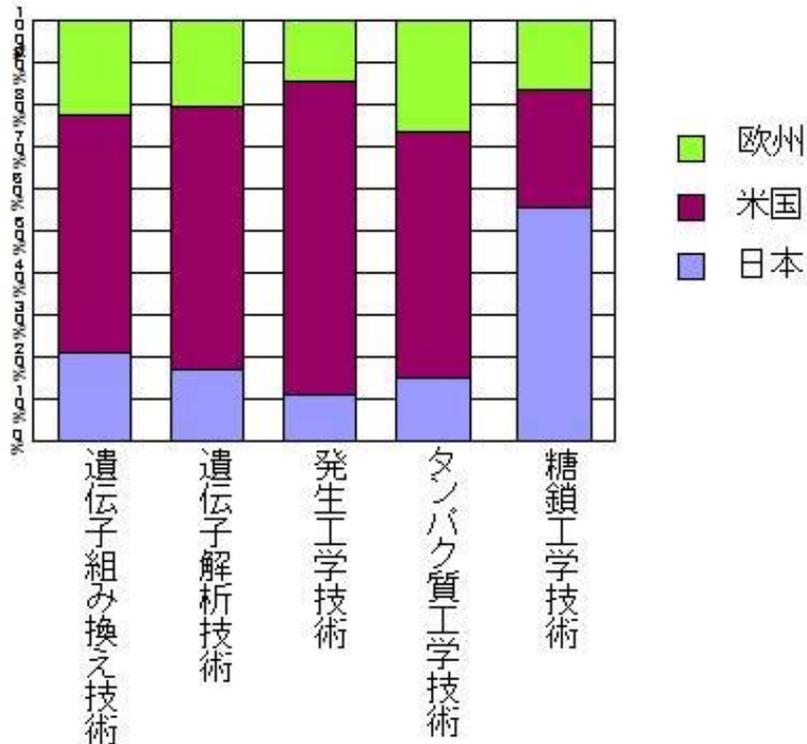
現在までに発見された糖転移酵素遺伝子の数



計110遺伝子(2001年4月現在)

### バイオテクノロジー基幹技術の 技術別出願人国籍別出願比較

(特許庁作成資料「バイオテクノロジー基幹技術に関する技術動向調査」より)



注: 世界各国に出願された全ての特許出願の内、日本、米国、欧州それぞれの出願人による出願を分析したもの。出願年が1990～1998年を対象に検索。

## 付帯資料4 我が国においてクローニングされた、あるいは研究されている糖鎖連遺伝子

### 1. Glycosyltransferases

#### N-Acetylglucosaminyltransferases

GnT-III	大阪大学医学部	谷口直之
GnT-IV	大阪大学医学部	谷口直之
GnT-V	大阪大学医学部	谷口直之
GnT-VI	大阪大学医学部	谷口直之
b-3Gn-T2	産総研	成松 久
b-3Gn-T3	産総研	成松 久
b-3Gn-T4	産総研	成松 久
b-3Gn-T5 (Lc3 synthase)	産総研	成松 久
b-3Gn-T6 (core 3 synthase)	産総研	成松 久
a-1, 4-N-acetylglucosaminyltransferase	信州大学医学部	中山 淳
0-mannose b-1, 2-N-acetylglucosaminyltransferase	都老人研	遠藤玉夫
a-1, 4-N-acetylglucosaminyltransferase-I (EXTL1, 3)	神戸薬科大学	菅原一幸
IGnT	産総研	成松 久
core2 GnT1	産総研	成松 久
	理研	鈴木明身
core2 GnT2	産総研	成松 久
core2 GnT3	産総研	成松 久

#### Sialyltransferases

ST6GalNAc I	お茶の水大学	辻 崇一、 産総研 成松 久
ST6GalNAc II	お茶の水大学	辻 崇一
ST6GalNAc IV	お茶の水大学	辻 崇一
ST6GalNAc VI	名古屋大学医学部	古川鋼一
ST6GalNAc V	産総研	成松 久
ST8Sia I	名古屋大学医学部	古川鋼一
ST8Sia III	お茶の水大学	辻 崇一
ST8Sia IV	お茶の水大学	辻 崇一
ST8Sia V	お茶の水大学	辻 崇一
ST3Gal V	明治薬科大学	斉藤政樹
ST3Gal I	産総研	成松 久
ST3Gal II	産総研	成松 久
ST3Gal III	産総研	成松 久
ST3GalVI	名古屋大学医学部	古川鋼一

#### Galactosyltransferases

b-1, 3-GalT-1 (B3GALT1)	産総研	成松 久
b-1, 3-GalT-2 (B3GALT2)	産総研	成松 久
b-1, 3-GalT-3 (→b-1, 3-GalNAcT: Globoside synthase)	産総研	成松 久、 名古屋大学医学部 古川鋼一
b-1, 3-GalT-4 (B3GALT4)	産総研	成松 久
b-1, 3-GalT-5 (B3GALT5)	産総研	成松 久
b-1, 3-GalT-6 (B3GALT6)	産総研	成松 久
b-1, 4-GalT-I	産総研	成松 久
b-1, 4-GalT-II	都老人研	古川 清
	産総研	成松 久
b-1, 4-GalT-III	都老人研	古川 清
b-1, 4-GalT-IV	都老人研	古川 清
b-1, 4-GalT-V	都老人研	古川 清
	産総研	成松 久
b-1, 4-GalT-VI	都老人研	古川 清
	産総研	成松 久
b-1, 4-GalT-VII	名古屋大学医学部	古川鋼一
core 1 b-1, 3-GalT	産総研	成松 久

<i>S. pombe</i> a-1,2-GalT (Gma12)	産総研	地神	芳文
<i>S. pombe</i> a-1,2-GalT (Gmh2)	産総研	地神	芳文
<i>S. pombe</i> a-1,2-GalT (Gmh3)	産総研	地神	芳文
<b>Fucosyltransferases</b>			
FUCT1	産総研	成松	久
FUCT2	産総研	成松	久
FUCT3	産総研	成松	久
FUCT4	産総研	成松	久
FUCT5	産総研	成松	久
FUCT6	産総研	成松	久
FUCT7	協和醗酵	西	達也
	産総研	成松	久
FUCT8	大阪大学医学部		谷口直之
FUCT9	産総研	成松	久
zebra fish a-1,3-FucT1	大阪大学理学部		長谷純宏
zebra fish a-1,3-FucT2	大阪大学理学部		長谷純宏
<b>Mannosyltransferases</b>			
yeast a-1,6-mannosyltransferase (OCH1)	産総研	地神	芳文
yeast mannosylphosphate transferase (MNN6)	産総研	地神	芳文
yeast positive regulator of MNN6 (MNN4)	産総研	地神	芳文
yeast a-1,2-mannosyltransferase (KRE2)	産総研	地神	芳文
yeast peptide: 0-mannosyltransferase (PMT1 <sup>6</sup> )	産総研	地神	芳文
<b>Glucuronyltransferases</b>			
GlcAT-P	京都大学薬学部		川寄敏祐
GlcAT-S	京都大学薬学部		川寄敏祐
GlcAT-I	神戸薬科大学		菅原一幸
hyaluronan synthase 1 (HAS1)	愛知医科大学		木全弘治
hyaluronan synthase 2 (HAS2)	愛知医科大学		木全弘治
<b>Peptide: N-acetylgalactosaminyltransferases</b>			
ppGalNAcT1	産総研	成松	久
ppGalNAcT2	産総研	成松	久
ppGalNAcT3	産総研	成松	久
ppGalNAcT4	産総研	成松	久
ppGalNAcT5	産総研	成松	久
ppGalNAcT6	産総研	成松	久
ppGalNAcT7	産総研	成松	久
ppGalNAcT8	産総研	成松	久
ppGalNAcT9	産総研	成松	久
<b>Others</b>			
glucosylceramide synthase	理研	平林義男	
CMP-NeuAc hydroxylase	京都大学生命科学		小堤保則
	理研	鈴木明身	
N-acetylgalactosaminyltransferase (GM2/GD2 synthase)	名古屋大学医学部		古川鋼一
<b>2. Sulfotransferases</b>			
HS2ST	愛知医科大学		木全弘治
HS6ST-1	愛知医科大学		木全弘治
HS6ST-2	愛知医科大学		木全弘治
HS6ST-3	愛知医科大学		木全弘治
C4ST	愛知教育大学		羽瀨脩躬
C6ST	愛知教育大学		羽瀨脩躬
CHST3	愛知教育大学		羽瀨脩躬
KSGal6ST	愛知教育大学		羽瀨脩躬
GalNAc4ST	愛知教育大学		羽瀨脩躬
CHST2	名古屋大学医学部		村松喬
GlcNAc-6ST	名古屋大学医学部		村松喬
Gal-3-O-sulfotransferase	名古屋大学医学部		村松喬
CST	大阪大学医学部		谷口直之



osteopontin  
basigin

北海道大学 上出利光  
名古屋大学医学部 村松 喬

## 付帯資料 5 我が国の糖鎖科学における国際的な活動

糖鎖科学の国際的な活動は、糖鎖生物学を中心に International Glycoconjugate Organization (IGO)、糖鎖化学を中心に International Carbohydrate Organization (ICO)によって行われてきている。両者は一年おきに開催され、すでに International Glycoconjugate Symposium が 16 回、International Carbohydrate Symposium が 20 回開催されている。日本では前者が 1981 年(山川民夫、東京)、1999 年(木幡陽、東京)に、後者が 1976 年(小野寺幸之進、京都)、1990 年(吉村寿次、横浜)に開催されている。

平成 8 年 11 月 11 - 12 日には日本学術振興会主催で谷口と Prof. Verbert が第 1 回日仏グライコテクノロジーミーティング (The 1<sup>st</sup> Japanese-French Glycotechnology Meeting, Glycosyltransferases and recombinant glycoproteins: Application for remodeling and oligosaccharide synthesis) を組織、大阪で開催し成功を収めた。更に翌年、第 2 回をフランスのリールで開催し、いずれも成功裡におえた。2001 年 5 月 12 日-16 日スイスで International Symposium on Protein Traffic, Glycosylation and Human Health が日本から川寄敏祐、谷口直之がオーガナイザーとして参加し、開催された。

平成 9 年 3 月 26 日 - 28 日には、文部省国際シンポジウム (International Symposium on Glycosyltransferases and Cellular Communications) を谷口が組織し、木下と Schachter が組織委員として加わり開催した。本会では海外から 50 名、我が国から 70 名の世界をリードする研究者が集い、「糖鎖遺伝子と細胞間コミュニケーション」の意義を論じた。ついで、第 2 回がカナダのトロントで開催され、参加者は 3 倍以上にふえた。また、第 3 回が本年 9 月、ストックホルムで開催される。

本年度中に日米癌研究協力事業 (学術振興会-NCI) の一環として Tumor-Associated Mucins and Related Glycoproteins in Metastasis, Tumor-Specific Immunity and Immunotherapy の開催が決定しており、日本側代表は入村達郎が努める。また、1990 年以来ほぼ隔年で開かれているワークショップ Mucins in Health and Diseases はムチンに関する研究のリーダーシップをとって来ましたが、入村は創設以来の中心的なメンバーである。

従来アメリカでのみ開催されてきた伝統のある Gordon Research Conferences の一つ Structure and Biological Function of Glycolipids and Sphingolipids が日本で初めて、しかも糖鎖生物学をテーマとして平成 8 年 9 月に永井克孝博士の主宰で開催された。このことは、我が国の研究者がこの領域において世界のリーダーとなっていることを如実に物語っている。さらに 2004 年には鈴木明身が Gordon Research Conferences (Sphingolipid and Glycolipid Biology) を理科学研究所・播磨研究所で開催する準備が進んでいる。この開催は、我が国で恒常的に GRC を開催できる可能性が検討されている点で大きな意味がある。

2004 年には、日本糖質学会とアメリカ糖鎖生物学会が合同でハワイで年会を開催することがきまっている。また、同年、糖鎖とウイルス学の境界領域をカバーする新しい領域、糖鎖ウイルス学 (Glycovirology) に関するシンポジウムがスウェーデンで開

催されることが決定され、鈴木康夫が日本側の代表組織委員に就任している。

## 付帯資料6 我が国の糖鎖研究の主な拠点研究機関

研究機関	研究内容
北海道大学	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 化学的酵素的糖鎖合成法による糖鎖自動合成機の開発。</li> <li>・ 糖鎖の高次構造の解析。</li> <li>・ 糖脂質マイクロドメインの解析。</li> </ul>
東北大学	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 分解酵素を使った糖鎖合成。</li> <li>・ 分解酵素遺伝子の解析と機能研究。</li> </ul>
東京大学	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ レクチン遺伝子の発見と機能解析。</li> <li>・ 糖鎖品質管理機能の解析。</li> <li>・ 糖タンパク質の NMR 解析。</li> </ul>
東京工業大学	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 糖転移酵素阻害剤の設計及び合成。</li> <li>・ 糖鎖の化学・酵素合成。</li> <li>・ 糖鎖とタンパク質結合の解析。</li> </ul>
静岡県立大学薬学部	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 感染における糖鎖機能の解明と感染制御。</li> <li>・ 糖鎖機能に基づく創薬。</li> </ul>
愛知医科大学	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 細胞外マトリックス中のタンパク質と糖鎖の複合体（プロテオグリカン）の解析。</li> </ul>
岐阜大学	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 糖脂質・ガングリオシド及び類縁体の化学合成。</li> <li>・ 合成物質の機能解析。</li> </ul>
名古屋大学	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 糖鎖構造解析及び合成。</li> <li>・ 糖脂質の合成に関わる遺伝子の解析。</li> <li>・ 糖鎖と増殖因子の解析。</li> <li>・ 生体機能糖鎖材料の開発。</li> </ul>
京都大学	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 糖鎖構造を認識して結合するタンパク質（レクチン）及び糖鎖関連遺伝子の解析。</li> <li>・ 糖鎖によるタンパク質の品質管理。</li> </ul>
大阪大学	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 糖タンパク質、糖脂質の合成に関与する遺伝子の発見と、その機能解析。</li> <li>・ 糖鎖構造の解析及び糖鎖の化学合成。</li> </ul>
東海大学	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 糖転移酵素遺伝子の解析。</li> <li>・ 糖鎖合成。</li> </ul>
産業技術総合研究所	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ ヒト糖転移酵素遺伝子の網羅的発見及び機能解析。</li> <li>・ 微生物によるヒト型糖鎖の生産。</li> </ul>
理化学研究所	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 糖鎖の化学合成。</li> <li>・ 糖脂質の機能解析。</li> <li>・ マイクロドメインの解析。</li> </ul>
都立老人研究所	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 糖鎖の合成に関与する遺伝子の解析。</li> <li>・ 糖鎖神経化学。</li> </ul>
三菱化学生命科学研究 所	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 糖脂質、ガングリオシドの機能解析。</li> <li>・ 糖鎖の化学合成。</li> </ul>

## 付帯資料 7 我が国の糖鎖研究者分布

### 北海道

北大院・理	西村紳一郎 (生物有機化学、糖鎖化学)
北大院・薬	五十嵐靖之 (糖鎖生物学、脂質生化学)
旭川医大	若宮伸隆 (生化学)
帯広畜産大	櫛 泰典 (糖鎖生物学)

### 青森県

弘前大・医	遠藤正彦 (糖鎖生物学)
弘前大・医	高垣啓一 (糖鎖生物学)

### 宮城県

東北大院・工	正田晋一郎 (機能高分子化学、糖鎖化学)
宮城県ガンセンター	宮城妙子 (糖鎖生物学)

### 茨城県

産業技術総合研究所	成松 久 (生化学、糖鎖生物学)
産業技術総合研究所	地神芳文 (糖鎖生物学)
高エネルギー加速研究機構	若槻 荘一 (構造生物学)

### 埼玉県

理化学研究所	小川智也 (有機化学、糖鎖工学)
理化学研究所	鈴木明身 (糖鎖生物学)
理化学研究所	橋本康弘 (糖鎖生物学)
理化学研究所	伊藤幸成 (有機化学、糖鎖化学)
理化学研究所	平林義雄 (神経生化学、糖鎖生物学)

### 東京都

東大院・薬	入村達郎 (生化学、腫瘍学)
東大院・薬	嶋田一夫 (糖鎖生物学、生物物理学)
東大・医科研	高崎誠一 (糖鎖生物学)
東大・生産技術研	畑中研一 (糖鎖工学)
東大・新領域創成	山本一夫 (糖鎖生物学、免疫学)
東工大院・生命理工	橋本弘信 (機能分子化学)
東工大院・生命理工	赤池敏宏 (糖鎖工学)
東工大院・理工	高橋孝志 (有機合成化学)
東京医歯大院・歯	柳下正樹 (生化学)

東京医歯大・材料工学研	秋吉一成 (生体材料)
慶応大・理工	星 元紀 (発生生物学、糖鎖生物学)
お茶大・理	松本勲武 (生物化学、分子生物学)
お茶大・理	小川温子 (糖鎖化学)
帝京大・薬	笠井献一 (生化学、分子生物学)
都臨床研	佐内 豊 (糖鎖生物学)
都臨床研	田井 直 (生化学)
三菱化学生命研	永井克孝 (糖脂質生化学)
三菱化学生命研	蟹江 治 (糖鎖化学、有機化学)
佐々木研	山下克子 (生化学)
都老人研	遠藤玉夫 (生化学、糖鎖生物学)
都老人研	古川 清 (糖鎖生物学)
明治薬大	齋藤政樹 (腫瘍生化学、血液学)
日本皮革研	山形達也 (糖鎖生物学、糖鎖工学)
野口研究所	稲津敏行 (有機化学、糖鎖化学)
工学院大・工	川喜田正夫 (生化学、糖鎖生物学)
星薬大・薬	辻 勉 (生化学、糖鎖生物学)
創価大・生命研	西原祥子 (生化学、分子生物学)
国際基督教大学	吉野輝雄 (糖鎖化学、生物有機化学)
明治大	渋谷直人 (植物・糖鎖生物学)

#### 神奈川県

東海大・糖鎖研	小島直也 (糖鎖工学、糖鎖生物学)
東海大・糖鎖研	西川義尚 (糖鎖工学、糖鎖生物学)
東海大・糖鎖研	中原義昭 (糖鎖化学)

#### 長野県

信州大院・医	中山 淳 (臨床検査医学、病理学)
--------	-------------------

#### 富山県

富山医科薬科大	畑中保丸 (糖鎖化学)
---------	-------------

#### 静岡県

静岡県大・薬	鈴木康夫 (糖鎖生物学、ウイルス学)
静岡県大・薬	齊藤恵實 (糖鎖生化学と病態)
静岡県大・薬	今井康之 (糖鎖免疫学)
静岡大・農	碓氷泰市 (糖質生化学、糖鎖科学)

#### 岐阜県

岐阜大・農 木曾 真 (生物有機化学)

## 愛知県

名大院・医 古川鋼一 (生化学、分子生物学)  
名大院・医 村松 喬 (生化学)  
名大院・工 小林一清 (生物機能工学)  
名大院・工 飯島信司 (糖鎖工学)  
名大院・生命農 近藤忠雄 (高分子化学)  
名大院・生命農 北島 健 (糖鎖生物学)  
名古屋市大・薬 加藤晃一 (生化学、生物物理学)  
愛知医大 木全弘治 (生物化学)  
愛知教育大・教育 羽渕脩躬 (生化学、糖鎖生物学)  
愛知ガンセンター 神奈木玲児 (腫瘍学、生化学)  
愛知コロニー研 大平敦彦 (糖鎖生物学)

## 石川県

金沢大院・医 浅野雅秀 (糖鎖生物学)

## 滋賀県

宝酒造バイオ研 加藤郁之進 (分子生物学)  
滋賀大・教育 杉田睦海 (生化学)

## 京都府

京大院・薬 川寄敏祐 (生化学、分子生物学)  
京大院・薬 **橋田 允** (糖鎖工学)  
京大院・薬 加藤 博章 (酵素学、構造生物学)  
京大院・生命科学 小堤保則 (生化学、分子生物学)  
京大院・生命科学 森 和俊 (細胞生物学)  
京大院・生命科学 山本憲二 (糖鎖生物学、糖鎖工学)  
**京大・木研 林 隆久** (糖鎖生物学、植物生理学)  
**京都工織・工芸 原 三郎** (生化学)  
京都産大・工 岡山 実 (生化学、腫瘍学)  
京都産大・工 中田 博 (生化学、細胞生物学)

## 大阪府

阪大院・理 楠本正一 (天然物有機化学、生物有機化学)  
阪大院・理 長谷純宏 (有機生物化学)  
阪大院・医 谷口直之 (生化学、糖鎖生物学)  
阪大院・医 宮坂昌之 (免疫学)  
阪大・微研 木下タロウ (免疫学)

大阪府大・農	山口春樹 (生化学、糖鎖工学)
大阪府立大・先端研	小川宏蔵 (糖鎖工学)
近畿大・理	岩森正男 (糖鎖生物学)
ペプチド研	豊島 正 (有機化学、糖鎖化学)

兵庫県

神戸薬大・薬	菅原一幸 (糖鎖生物学)
--------	--------------

香川県

香川大・農	竹川 薫 (応用微生物学、分子細胞生物学)
-------	-----------------------

鳥取県

鳥取大・農	山崎良平 (糖鎖工学、生物有機化学)
-------	--------------------

福岡県

九大院・生資環	伊東 信 (生化学、糖鎖生物学)
九大院・理	川畑俊一郎 (糖鎖生物学)