

領域略称名：神経糖鎖生物学
領域番号：3301

平成25年度科学研究費補助金「新学術領域研究
(研究領域提案型)」に係る中間評価報告書

「統合的神経機能の制御を標的とした糖鎖の作動原理解明」

(領域設定期間)

平成23年度～平成27年度

平成25年6月

領域代表者 (名古屋大学大学院・医学系研究科・教授・門松健治)

目 次

1. 研究領域の目的及び概要	3
2. 研究組織（公募研究を含む）と各研究項目の連携状況	5
3. 研究の進展状況	8
4. 若手研究者の育成に関する取組状況	11
5. 研究費の使用状況（設備の有効活用、研究費の効果的使用を含む）	12
6. 総括班評価者による評価	13
7. 主な研究成果（発明及び特許を含む）	15
8. 研究成果の公表の状況（主な論文等一覧、ホームページ、公開發表等）	18
9. 今後の研究領域の推進方策	23
10. 組織変更等の大幅な計画変更がある場合は当該計画	24

1. 研究領域の目的及び概要（2 ページ程度）

研究領域の研究目的及び全体構想について、応募時に記述した内容を簡潔に記述してください。どのような点が「我が国の学術水準の向上・強化につながる研究領域」であるか、研究の学術的背景（応募領域の着想に至った経緯、これまでの研究成果を発展させる場合にはその内容等）を中心に記述してください。

【概要】糖鎖は核酸、タンパク質に並ぶ第三の生命鎖として、さまざまな生理的・病的過程に関与することが明らかになっている。しかしその機能と構造の多様性ゆえに、糖鎖の作用機序解明の実現性に対しては高い障壁があった。この障壁を克服して糖鎖の普遍的な作動原理を解明する重要な手がかりとして、私たちは、糖鎖の特定配列中に神経機能を制御するドメインが内包されていることを見いだした。一方、糖鎖がシナプス可塑性や神経回路再編を介して記憶・学習などの高次脳機能を制御することが明らかになりつつあり、糖鎖に着目した統合的神経研究が待望されている。本領域では、これまでに我が国において蓄積された世界に誇る糖鎖の知見と新しい解析法を最先端の神経研究に融合させる。これにより、糖鎖機能ドメインから受容体、下流の分子動態、統合的な神経機能に至る制御機構を解明し、新しい生命科学の起点となる学術領域、神経糖鎖生物学を創成する。

図1 生命と糖鎖

1. 背景

【挑戦の時代背景】

あのフェルマーの最終定理を解いたアンドリュー・ワイルズでさえ、1994 年までの 3 世紀半の間に発見・証明された数多くの新しい定理の助けなしには証明はできなかった。科学の新しい展開の裏には常に時代の後押しがある。私たちは今、糖鎖生物学の大きな転換期を迎えていると考えている。

かつて単糖から糖の鎖ができることが分かった時代から研究者たちは核酸、タンパク質と並ぶ**第三の生命鎖**として糖鎖を捕らえ、その生物学的機能を期待してきた。しかし、糖鎖の構造は難しい。結合様式が一通りではなく（図 1A）、個別の酵素が鎖を長くする（図 1B）。従って構造は多様であり、セントラルドグマと距離を置く制御を受け、より環境の影響をセンシティブに受ける。

研究者たちはまず、一体糖鎖はどのような構造を有し、どのような仕組みで作られるのかを知る必要があった。因みにこの過程での日本人の貢献はとても大きい。糖鎖を作る合成酵素遺伝子の発見も約 6 割は日本人の手で遂行され、現在も糖鎖生物学は我が国が世界をリードしている。そしてこのような仕組みが分かってくると糖鎖合成酵素の遺伝子ノックアウト (KO) やトランスジェニック (Tg) マウスあるいは糖鎖分解酵素によって糖鎖を改変し、糖鎖と生命活動を直接関連づけることが可能となった

（図 2 左）。すなわち、「糖鎖が生命活動を制御する」という概念が定理として提出されたといってもよい

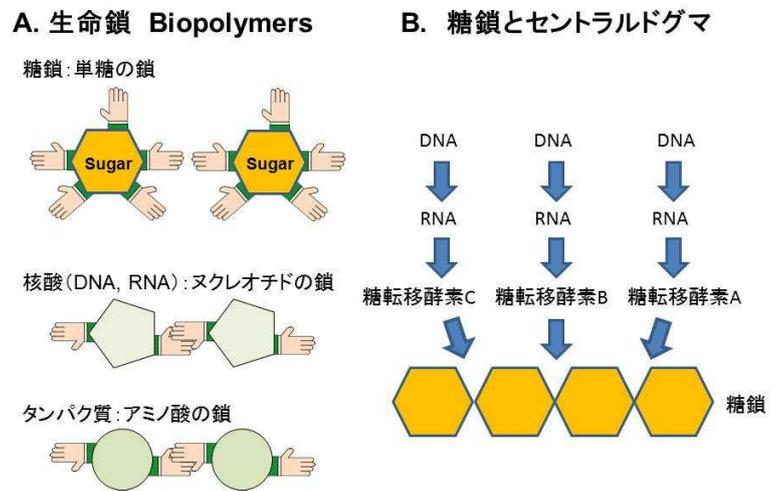
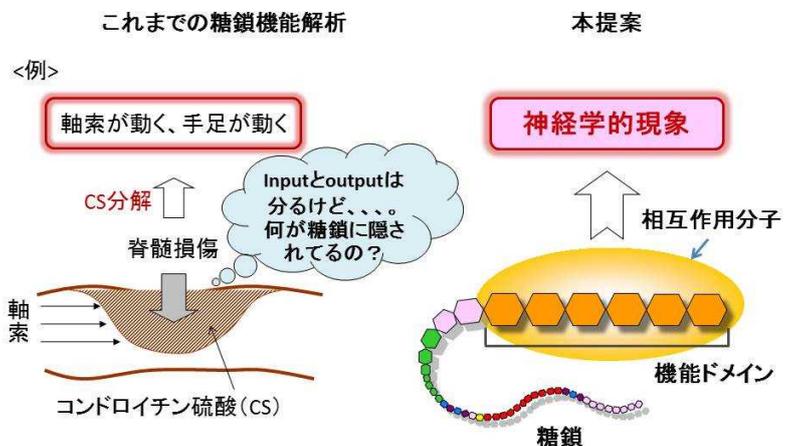


図2 糖鎖による生命活動の制御



（図 2 左）。すなわち、「糖鎖が生命活動を制御する」という概念が定理として提出されたといってもよい

ろう。しかしながらこの定理の証明は未だ成されていない。何故ならその機構の大部分が解明されていないからである。

幸い、神経分野の中でも重要課題の1つであるシナプス活動制御、神経回路形成・再編制御について糖鎖の重要性の理解が近年急速に深まった。さらに糖鎖解析・合成あるいは一分子イメージングなどの技術が進歩した。今こそ糖鎖による生命活動の制御機構に踏み込める時代である。しかし、そのためには実現性の高い戦略が必要である。私たちは生命現象を神経に絞り込んだ融合研究こそが突破口になると考えている。

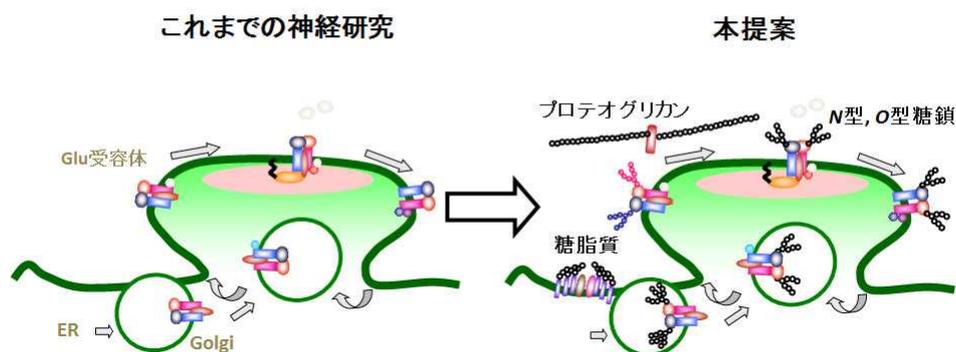
私たちは、糖鎖の特定配列中に神経機能を制御するドメインが内包されていることを見いだした。つまり、糖鎖の特定配列の分子構造の違いを神経細胞が読み取って神経活動が差別化される。従って、糖鎖機能ドメインとその受容体の先に生命現象が現れると考えることができる(図2右)。

【神経と糖鎖】

図3 糖鎖による神経活動の制御

神経機能の制御機構の解明は主に神経伝達物質や成長因子などタンパク質性の制御分子とその細胞内シグナリングを中心に長足の発展を遂げた。例えば記憶・学習は神経活動に基づくグルタミン酸受容体のシナプス部へのトラフィッキングと、続いて起こるシナプスの形態的变化によって担われ、その細胞内シグナリング機構が詳しく研究されてきた(図3左)。

しかしグルタミン酸受容体の移動にはコンドロイチン硫酸などの細胞外マトリックス糖鎖との相互作用が重要である。また、ほとんどの細胞表面および分泌タンパク質は糖鎖修飾され(図3右)、グルタミン酸受容体自体の糖鎖修飾はトラフィッキングに重要な機能を持つ。さらに細胞外マトリックス糖鎖はシナプスの形態的变化や神経回路形成・再編においても重要な役割を担うことも判明してきた。このように神経機能の統合的理解のために糖鎖の観点からの研究が待望されている。



2. 「研究の対象」と取り組み

本領域研究は糖鎖と神経の「異なる分野の連携により発展を目指すもの」であり、新しい学術領域、神経糖鎖生物学を創成する。特に糖鎖による制御機構が明らかになれば、神経以外の「他の研究分野での新しい展開」がさらに期待できる。取り組みの要諦は、生命現象を絞り込んで二分野の研究者が議論をぶつけ、新しいコンセプトを生み出すことである。そのために糖鎖と神経からほぼ同数の先進の研究者を配し、両者の融合研究なしには領域の進展が望めない仕組みを作った(後述、図4参照)。さらに公募班員も含めた連携の仕組み、領域全体のための研究支援班、若手育成のための若手の会を作り、領域の研究の推進を図る。

3. どのように学術水準の向上・発展につながるか

本領域は神経における糖鎖の作動原理と生物学的意味について単独研究では辿り着くことのなかった新しいコンセプトの確立をもたらす。一方、糖鎖はこれまで重症筋ジストロフィー、がんなど広範な疾病の発生進展に関わることが知られ、インフルエンザのタミフルや抗体医薬品の活性増強など医療の現場に応用されている。従って本領域は広範な疾病の分子基盤の理解と治療法開発に多大な影響を与える。

2. 研究組織（公募研究を含む）と各研究項目の連携状況（2 ページ程度）

領域内の計画研究及び公募研究を含んだ研究組織と領域において設定している各研究項目との関係を記述し、研究組織間の連携状況について図表などを用いて具体的かつ明確に記述してください。

1. 研究組織、研究項目

本領域は1つの総括班、9つの計画班と21の公募班、総計31班から成る（表1）。融合研究が効果的に活かされる組織とするためにA01細胞外糖鎖による神経機能制御、A02細胞内・細胞表面糖鎖による神経機能制御の2つの研究項目を設定した（図4左）。これには、糖鎖の局在によって機能の違いが予想されることからこの2つの研究項目内の連携を重視しつつ、研究項目間の連携によって共通のプラットフォームを形成しようとするねらいがあった。

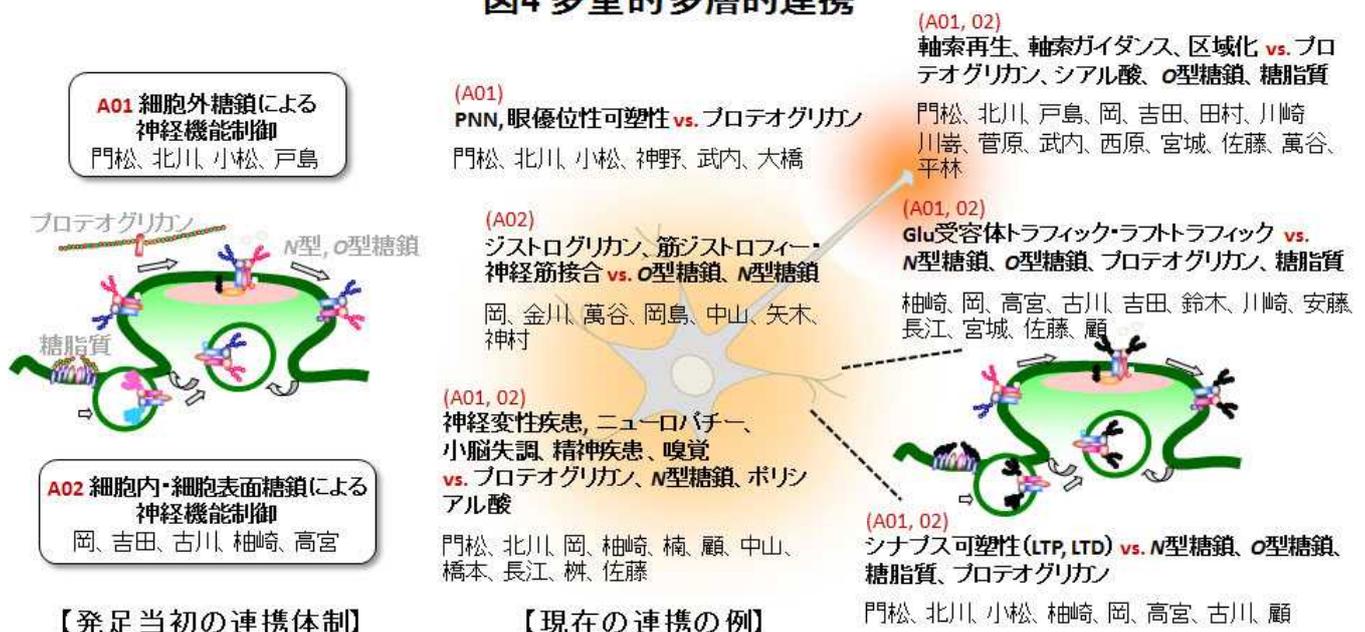
2. 融合研究の考え方

この半世紀の間に、我が国の多くの生物学研究は欧米と比肩できるほどに成長し

表1 「神経糖鎖生物学」の研究組織

総括班	門松健治 統合的神経機能の制御を標的とした糖鎖の作動原理解明
計画研究A01	門松健治 経験依存的神経可塑性におけるプロテオグリカンの認識機構 北川裕之 コンドロイチン硫酸を中心とした糖鎖による神経活動の制御機構 小松由紀夫 ペリニューロナル・ネットによる視覚野可塑性の制御 戸島拓郎 神経成長円錐の応答性を指標とした糖鎖機能ドメインの解析
計画研究A02	岡昌吾 神経活動制御におけるHNK-1を中心としたN型糖鎖機能の解析 吉田秀郎 ゴルジ体ストレス応答における糖鎖修飾の役割と神経機能への貢献 古川鋼一 スフィンゴ糖脂質糖鎖による神経機能の健全性維持の分子機構 袖崎通介 小脳をモデルとした糖鎖シグナルによる機能的・形態的シナプス可塑性制御 高宮考悟 高次脳神経機能におけるシナプス可塑性の神経細胞外微小環境による制御機構の解明
公募研究A01	榊和子 ヘパラン硫酸エンドスルファターゼがつくる硫酸化ドメイン構造と脳機能 武内恒成 コンドロイチン・ヘパラン硫酸合成酵素の発現制御・脊髄損傷再生・発生・神経機能 佐藤ちひろ 細胞表面酸性多糖が織りなす微小糖鎖空間による神経機能調節機構の解明 岡島徹也 神経組織の機能発現に関与する新規ドメイン特異糖鎖の解析 大橋俊孝 糖鎖拡散型ペリニューロナルネット障害マウスモデルによる糖鎖機能解析 神野尚三 脳機能制御基盤としての海馬広域神経回路網におけるペリニューロナルネットの存在 橋本康弘 神経細胞の糖鎖認識による髄液糖タンパク質の直接取り込み機構の解析 楠進 難治性神経疾患の病態におけるプロテオグリカンの意義の解明と臨床応用の検討 神村圭亮 糖鎖遺伝学を用いたシナプス形成・可塑性におけるヘパラン硫酸微細構造の機能解析
公募班A02	菅原一幸 プロテオグリカンとコンドロイチン硫酸結合性タンパク質に関する統合的神経糖鎖生物学 安藤弘宗 神経系ガングリオシドのイメージング用プローブの創製 金川基 ジストログリカンに見出されたユニークな機能ドメインの作動原理と神経生物学的な役割 矢木宏和 神経系におけるキシロース含有N型糖鎖の高次機能およびその分子基盤の解明 顧建国 コアフォースの機能と神経疾患との関連性について 宮城妙子 シアリダーゼによる神経機能の制御 西原祥子 神経近位部特異的に局在する糖鎖の構造と軸索区画化における機能の解明 中山喜明 神経回路形成におけるムチン型糖鎖による新たな膜輸送制御システムの解析 川崎敏祐 脳神経系に特徴的に発現するケラタン硫酸の構造と機能 平林義雄 新規グルコース化脂質分子による神経ガイダンス制御 長江雅倫 PSTIによる神経細胞因子NCAMのポリシアル化機構の解明 萬谷博 脳発生過程におけるO-マンノース型糖鎖の機能解析

図4 多重的多層的連携



てきたが、世界を圧倒するものが少ないのも事実である。世界に先駆ける学術領域を作ってこなかったことがその一因であることは明白である。我が国の強い2つの領域の融合を行うことで、新たな学問に発展させたい。神経糖鎖領域の確立、これが本領域の目標であり、融合研究こそがそれを叶える唯一の手段である。

3. 融合研究の状況

(1) Before-After : 共通のプラットフォームの形成

領域が始まって実質2年の歳月を経て、領域内の連携は多重的・多層的な融合研究に発展してきた(図4右)。神経学的現象を横糸とすれば標的とする糖鎖を縦糸に、多くのプロジェクトが多重的・多層的に重なり合ってきた。

例えば、神経軸索再生について当初、**門松**、**北川**、**戸島**を核に A01 内でプロテオグリカンを中心とした制御機構にフォーカスした共同研究を開始したが、A02 の**岡**、**吉田**はそれぞれ、多くの糖鎖に共通する糖鎖構造あるいは糖鎖合成過程でのゴルジ体ストレスの観点からこの機構解析に寄与し、総括班分担研究者の**田村**、**川崎**が解析のための糖鎖ツールと糖鎖解析を支援している(図4右)。さらに公募班から多数がこの分野に参入し、領域では「軸索再生クラブ」と名付けた研究会を発足させた(「9. 今後の研究領域の推進方策」も参照)。

	以前からの共同研究	本領域ができたこと によって本格化した 共同研究	計
領域内	2	71	73
領域外	25	44	69
計	27	115	142

もうひとつ例を挙げれば、A02 内で N 型糖鎖とグルタミン酸 (Glu) 受容体トランスポール、シナプス可塑性の共同研究を**柚崎**、**岡**、**高宮**を核に開始した。**古川**、**吉田**は脂質ラフトおよびゴルジ体ストレスの観点からここに参入した。さらにこれに総括班分担研究者の**鈴木**と公募班**安藤**が一分子

領域内	16
領域外	19
総件数	35
延べ人数	47

領域内	5
領域外	14
総件数	19
延べ人数	947

領域内	35
領域外	36
総件数	71

領域内	61
領域外	41
総件数	102

イメージングで大きな貢献をしている。また、プロテオグリカンはペリニューロナルネット (PNN) を規定する分子であるが、同時にシナプス可塑性に重要な役割を果たすことを A01 **門松**、**北川**、**小松**は見出した。この分野にも複数の公募班員が参入した(図4右)。融合研究はこれらに留まらず、その具体例は次項「研究の進展状況」で述べる。

こうして、多くの接点が見出され、爆発的に連携が進んだ(表2)。すなわち、本領域には糖鎖、神経研究の代表的なメンバーが集まっているのだが、本領域発足前の共同研究が27件だったのに対して、発足後は実に115件にまで増えた(表2)。このことは本領域が両分野の融合研究のプラットフォームとして機能していることを示している。

(2) 技術連携の状況

融合研究進展の実態は技術連携に裏付けられている。これらの技術連携は融合研究のみならず若手育成の推進にも繋がる。いずれの技術連携も領域内のみならず領域外に広がり、新しい学術領域の創成のための一助となっている。

①**技術習得**: 解析技術習得は35件におよび、47名の若い研究者が他の研究室に出向いて新たな技術を習得した(表3)。

②**講習会の提供**：領域内外に対して 19 件の糖鎖、神経の技術講習を行った（表 4）。

③**解析支援**：特殊な解析を受託するケースも多く、71 件に及ぶ（表 5）。

④**リソースの提供**：動物・細胞・抗体・合成糖鎖などのリソース提供が盛んである。これまでに 102 件の提供があった（表 6）。

3. 研究の進展状況【設定目的に照らし、研究項目又は計画研究毎に整理する】（3ページ程度）

研究期間内に何をどこまで明らかにしようとし、現在どこまで研究が進展しているのか記述してください。また、応募時に研究領域として設定した研究の対象に照らして、どのように発展したかについて研究項目又は計画研究毎に記述してください。

1. 何をどこまで明らかにするか

糖鎖構造は複雑であるだけでなく、ダイナミックに変化する。そうすると、タンパク質同士のように相互作用分子とのおよそ1対1の対応も見いだせない。こうして、糖鎖の構造と機能の多様性のみがクローズアップされ、機構解明の障壁となってきた。一方、これまでほとんど未開拓であった神経における糖鎖研究によって、これまでに見えなかった神経機能制御機構の解明が期待される。そこで、本領域では糖鎖の内包する機能ドメインを機能単位として、糖鎖の作動原理とそれによる神経機能制御機構を解きたいと考えた（図2,3）。

2. 設定した研究の対象

本領域は次の2つを設定目的とした。

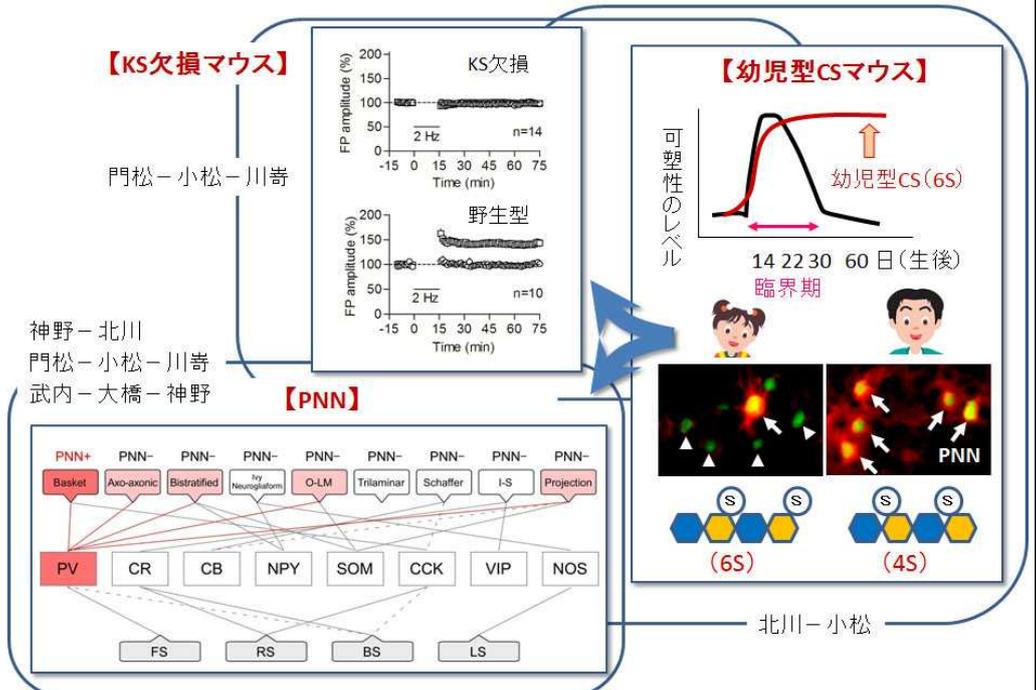
- (1) 異なる学問分野の研究者が連携して行う共同研究等の推進により、当該研究領域の発展を目指すもの。
- (2) 当該領域の研究の発展が他の研究領域の研究の発展に大きな波及効果をもたらすもの。

(1) に関しては、まさに連携の実現であり、領域内で如何に融合研究が進展してきたかについて下に記述したい。(2) については、例えば、がん、免疫、発生、再生など神経糖鎖以外の領域への波及をめざすものであり、本領域のゴールである糖鎖作動原理の解明および神経活動制御機構の解明によって普遍化できるコンセプトがもたらす効果を指している。その成果を下に記す。

3. 研究の進展状況

A01とA02の各々の研究項目の中で糖鎖と神経の融合研究が進んでいる。一方、A01とA02は例えばAMPA受容体のトラフィックなど神経活動の重要分子の動きを考えるとまさに切っても切り離せない関係にある。以下に述べる研究の進展状況は代表的な融合研究のうちのいくつかに過ぎない。また、これらはA01, A02の研究項目をきっかけに始動しつつも、場合によっては研究項目をまたいだ融合研究に進展したものを含む（図4右も参照されたい）。

図5 【成果1】PNNと眼優位性神経可塑性とシナプス可塑性



融合研究は数が増えるだけでは無意味であり、上質の成果を残してこそ価値がある。本領域でそのような融合研究が生まれていることを読み取っていただきたい。

A01 細胞外糖鎖による神経機能制御

【PNN、眼優位性神経可塑性、シナプス可塑性】北川（A01計画）と小松（A01計画）はコンドロイチン硫酸（CS）の硫酸化パターンが可塑性制御に決定的役割を果たすことを見出した（2012年Nat Neurosci）。すなわち、幼児期CSは6Sと呼ばれる硫酸化が多く、この場合、ペリニューロナルネット（PNN）の形成低下が起り、眼優位性可塑性が起こることを証明した（図5【幼児型CSマウス】）。糖鎖の微細構造の変化が劇的な神経現象を引き起こす代表的な例として歴史に残る発見である。また、PNN形成に4Sを含むCSの機能ドメインが必須であ

ることを示したものであり、神経以外の領域にも応用可能な糖鎖の作用機構を提示できる可能性がある。PNN に関しては**神野 (A01公募)**が海馬の長軸に沿った機能分化 (背側部の神経回路 = 認知; 腹側部の神経回路 = 情動)とPNN形成 (背側部で生後大幅に上昇)に強い相関を見出し、認知と情動を担う神経回路は、PNNによる異なる制御を受けている可能性を示唆する成果を得た。**神野**はまた、PNNがPV含有GABAニューロンの中で特定のサブクラスのみを発現していることを見出している (図5【PNN】)。さらに**武内 (A01公募)**はヘパラン硫酸 (HS)、CSの両方の合成に影響を及ぼすKOマウスにPNN低形成を見出し、**大橋 (A01公募)**と共同でその機構を追っている。**門松 (A01計画)**と**小松**は、ケラタン硫酸 (KS) 欠損は臨界期に眼優位性可塑性の異常を呈すること (非遮蔽眼の反応上昇が起こらない)を見出し、それがシナプス長期増強 (LTP)にも反映されることを示した (図5【KS欠損マウス】)。このことと、PNNに対する分布の差異 (**川寄 (A02公募)**の開発した抗KS抗体を用いた)から

KSとCSは独立に眼優位性可塑性に関わることが示唆された。

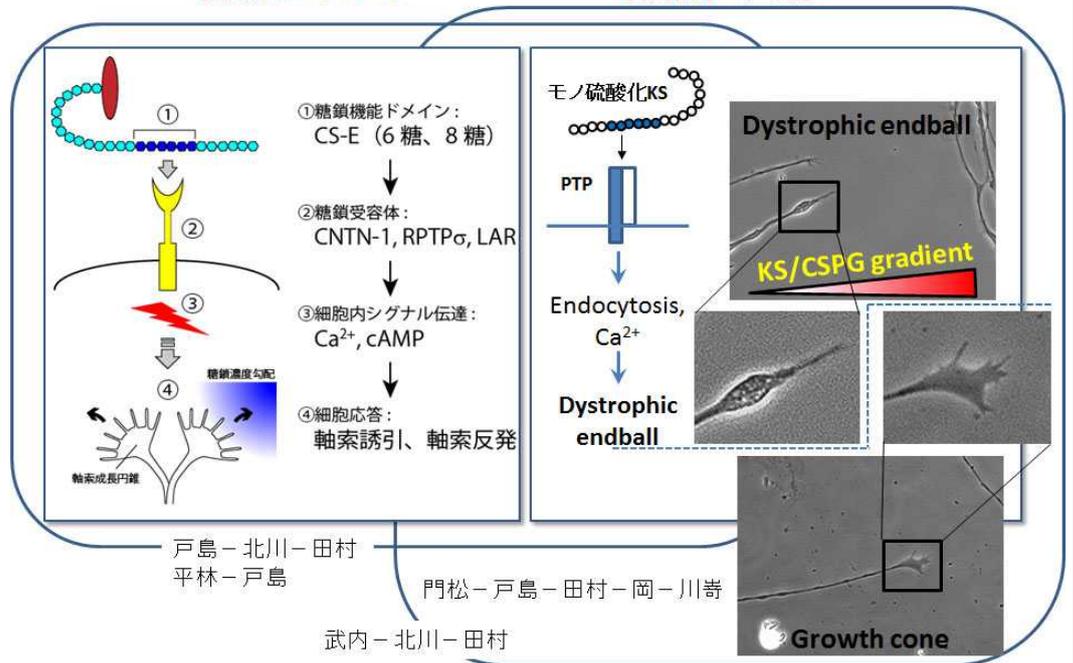
【軸索ガイダンス・再生】

戸島 (A01 計画)は**北川 (A01 計画)**、**田村 (総括班・北川班分担: CS オリゴ糖化学合成)**と共同で、CS鎖内に存在する糖鎖機能ドメインとその受容体候補を絞り込むことに成功し、さらに受容体下流で軸索成長円錐の運動性を調節する細胞内シグナル伝達クロストークについても多くの知見を得た (図6【軸索ガイダンス】)。

図6【成果2】軸索ガイダンス・再生

【軸索ガイダンス】

【軸索再生阻害】



すなわち、高硫酸化CSサブタイプの一つであるCS-Eによる軸索ガイダンスを媒介する受容体としてCNTN-1、RPTPσ、LARを同定し、受容体下流の細胞内シグナル分子としてCa²⁺とcAMPの関与を示した。興味深いことに、軸索の誘引時と反発時では、必要な最短CS-E鎖長、活性化される受容体の組み合わせ、さらには開口するCa²⁺チャネルの種類が全く異なることが明らかになってきた。同一のCS鎖が両方向性のリガンドとして働くための糖鎖機能ドメイン受容機構とシグナル伝達機構が明らかになりつつあることは特筆に値する。「糖鎖がリガンドとして受容体を活性化する」というコンセプトの証明という観点から、他の研究領域への影響の大きい発見となった。**門松 (A01 計画)**はKSが脊髄損傷後の軸索再生阻害・神経機能回復阻害に決定的な役割を担うことを見出し (2011年 J Neurosci)、**戸島**、**田村**と共同でdystrophic endballの形成にKSが読まれることを新たにみつけた (図6【軸索再生阻害】)。Dystrophic endballは成体神経損傷の際の軸索断端の形状であり、これがプロテオグリカンの濃度勾配を感知する。今回、モノ硫酸化KSがPTPに読まれることが分かり、またモノ硫酸化KSを担うプロテオグリカンとPTPの同定にも至った。後者に関しては**岡 (A02 計画)**、**川寄 (A02 公募)**との共同で達成できた。これらの発見が、これまで見過ごされてきたgrowth cone collapseとdystrophic endballとの差別化、in vivoでの意義、そこへのCS、KSの関与といった観点をクローズアップした意義は大きい。また、**武内 (A01 公募)**は**北川**、**田村**と共同でHS、CSの両方の合成に影響を及ぼすKOマウスが損傷後軸索再生促進の表現型を示すことを見出した。

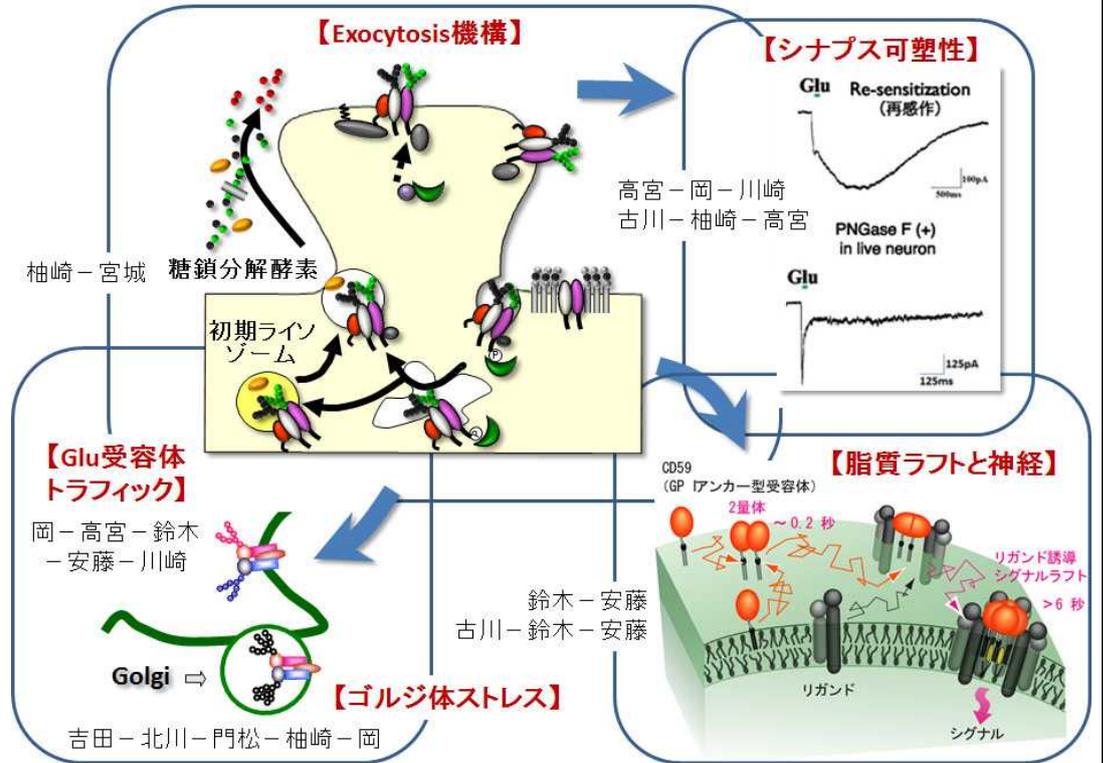
A02 細胞内・細胞表面糖鎖による神経機能制御

【Glu 受容体トラフィック、シナプス可塑性】 柚崎 (A02 計画) は記憶・学習の基礎過程と考えられている LTP 時に、AMPA 受容体がライソゾーム様細胞内プールから表面輸送されることを見出した。これにより AMPA 受容体そのものの糖鎖に変化が生じるとともに、LTP 刺激時にそのプールから糖鎖分解酵素が分泌され細胞外糖鎖に変化をもたらすという興味深い可能性が示唆された (図 7 **【Exocytosis 機構】**)。これはグルタミン酸受容体トラフィック機構に新たなコンセプトを与える重要な発見である。シアル酸分解酵素の専門家である宮城 (A02 公募) と共同で解析を進めている。

岡 (A02 計画) は AMPA 受容体 GluA1 および GluA2 を精製し、それぞれの糖鎖付加部位ごとの糖鎖構造を川崎 (総括班・岡班分担: 糖鎖構造解析) と共同で決定した。次に各々の糖鎖付加部位ごとの変異を導入したところ、特定の糖鎖付加部位変異体で細胞表面発現量が大きく減少していることをみつけた (図 7 **【シナプス可塑性】**)。さらに鈴木 (総括班・古川班分担: 一分子イメージング) と共同で 1 分子イメージング法を用いて AMPA 受容体の細胞表面上での動きを解析し、受容体会合についてこれまでの常識を覆す新しい知見を得た (図 7 **【Glu 受容体トラフィック】**)。また、高宮 (A02 計画) と岡、さらに川崎 (総括班分担)、鈴木 (総括班分担)、長江 (A02 公募) は糖鎖除去および GluA1 糖鎖付加部位変異体によるチャンネル活性の大きな変化など、グルタミン酸受容体の糖鎖付加の生物学的意義をハイライトする重要な成果を得た (図 7 **【シナプス可塑性】**)。

吉田 (A02 計画) は北川 (A01 計画)、門松 (A01 計画)、柚崎、岡などと共同して、ゴルジ体での糖鎖修飾が関与する恒常性維持機構を見出した (図 7 **【ゴルジ体ストレス】**)。グリア細胞分化に伴って転写因子 TFE3 を介してゴルジ体ストレス応答が活性化される。また、シアル酸トランスポーターの発現抑制などによってゴルジ体内での糖鎖修飾能力不全となると、ゴルジ体ストレス応答が活性化される。吉田は小胞体ストレスの分子機構に大きな足跡を残したが、彼の提唱するゴルジ体ストレスは新たなコンセプトとして広く生命科学に影響を与える。古川 (A02 計画) は、GM2/GD2 合成酵素遺伝子のトランスジェニックマウス、欠損マウスの記憶・学習異常、LTP 異常を見出し、これまでほとんど研究のない糖脂質のシナプス機能における役割に関して大きな一歩を印した。また、鈴木 (総括班・古川班分担: 一分子イメージング)、古川、安藤 (A02 公募: 糖鎖化学合成) によって、天然のものと同じように振舞う蛍光プローブを作成することに成功。GM1 などの各々のガングリオンドは同じ糖脂質同士がダイマー化してクラスターを形成することを見出し、糖鎖の特異性およびクラスター形成を初めて可視化した (図 7 **【脂質ラフトと神経】**)。この成果は神経機能での新発見に繋がるだけでなく、論争の続く脂質ラフトの構造・機能の解明の意味で、広く他の研究領域にも影響を及ぼす。

図7 【成果3】 Glu受容体トラフィック、シナプス可塑性



4. 若手研究者の育成に係る取組状況（1 ページ程度）

領域内の若手研究者の育成に係る取組状況について記述してください。

1. 若手研究者の登用 総計 31 班に対して若手研究者は計 200 名を超える。特に博士号取得済みの若手研究者を 93 名と多く投入していることは特徴の一つで、各班員の本気度が見て取れる。また、女性研究者の比率が高いことも特徴と言える（表 7）。

表7 領域の若手研究者、男女比

2. 班会議

（1）十分なディスカッションの時間

枠：班会議は年 2 回のペースで行っている。特に発表時間と同等のディスカッションの時間枠を設けてきた。本領域の文化として根付き、ディスカッションの発言者が大きく若年層に変化した（今や発言者の過半数が若手である）。

	PI		若手研究者			
	男	女	博士号取得者		博士号未取得者	
男			女	男	女	男
計	28	5	63	30	65	62
比率(%)	85%	15%	68%	32%	51%	49%
総計	33(うち分担者3名)		93		127	

（2）テーブルディスカッション、若手主催セッション（技術、トピックス交換）：「若手ー若手間での連携がはかれるような場の開催によって、神経科学研究技術（神経細胞の形態や機能測定）、また、糖鎖や糖タンパク質の同定に関する技術支援など、垣根が低く、協力を願いやすい体制を」という若手の声を受け、若手研究者だけのテーブルディスカッション、若手主催の技術・情報交換会を行っている。若手同士の顔が見え、やがて同じ研究を志す同志としての連帯感が生まれているのを感じる。

（3）教育講演：いきなりの異分野融合はあり得ない。興味を持つ互いの分野の基礎的知識・先端研究の戦略は知っておく必要がある。教育講演は大変好評であり、今後も継承する。

（4）ポスター、ポスター賞：ポスターはシニアとの会話の機会でもある。毎回深夜に及ぶポスターセッションの盛り上がりである。1 名の最優秀と 2 名の優秀発表者を表彰し、優れた研究を後押ししている。

3. 技術支援

技術支援は融合研究だけでなく、むしろ若手のスキルアップに繋がる若手支援の要素が強い。特に技術習得に関しては総数 47 名の若手研究者が「ニワトリ脊髄後根神経節細胞の培養法と成長円錐の Turning assay」「大脳視覚野における VEP の測定技術」「子宮内エレクトロポレーション法による抑制性神経細胞への siRNA の導入」「ヒアルロニダーゼおよびヘパリチナーゼによる厳密な切断技術」など 35 件の技術習得のために派遣された（表 3）。

4. 学会発表など

国内外の学会、研究会、班会議等に、若手研究者を積極的に派遣し、発表の機会、情報交換の場をできるだけ多く提供してきた。例えば、Gordon Research カンファレンス、米国糖質学会、米国神経科学会、Naito Memorial 国際シンポジウムなどに多くの若手研究者を派遣してきた。

5. 国際化

上記の国際会議・学会への参加に加え、本領域としてあるいは班員独自に外国人研究者の研究室への招請、短期留学、国際シンポジウムの企画などを行い、外国研究者との交流の機会を多く作ってきた。領域が取り組んだ国内シンポジウムは平成 24 年度 包括脳ネットワーク合同シンポジウムなど 4 件、国際シンポジウム・会議は平成 24 年度 Axon Regeneration Club など 4 件であり、若手の育成に寄与してきた。

5. 研究費の使用状況（設備の有効活用、研究費の効果的使用を含む）（1 ページ程度）

領域研究を行う上で設備等（研究領域内で共有する設備・装置の購入・開発・運用・実験資料・資材の提供など）の活用状況や研究費の効果的使用について総括班研究課題の活動状況と併せて記述してください。

1. 設備等

有効な融合研究を実質化するには若手を中心とした on site での技術習得や、電話・テレビ会議・班会議や学会などの機会を利用した情報の交換が有用であると考えられる。従って、本来、研究機器などを総括班で所有するのではなく班員のもとで有効に使用すべきと思われる。この考え方をもとに総括班の機器の購入はない。班員はグルタミン酸受容体の細胞表面発現量の解析のための共焦点レーザー走査型顕微鏡、胎児脳内遺伝子導入のためのスーパーエレクトロポレーター、糖鎖分析のための HPLC 装置、培養神経細胞観察のための全反射蛍光顕微鏡用レーザー、高感度 CCD カメラ、電気生理学的解析のためのパッチクランプ解析装置、細胞外フィールド電位測定装置、試料保存のための超低温フリーザー、プラスミド作製のための DNA シークエンサーなどの研究機器を購入し、自らの研究に活用するとともに、領域内の on site での技術提供、解析の支援に利用している。

2. 領域運営（総括班）

門松、柚崎、岡、北川の総括班代表者および分担者によるコア会議はほぼ 2 カ月ごとに開催される。領域発足当初こそ集合して会議を行ったが、Skype、Google Hangout の会議システムを利用することで旅費などの経費を削減するとともに高い頻度で細やかな領域運営ができるようになった。総括班の研究費は主に班会議、ニュースレター、ホームページ、人件費、融合研究促進、領域独自の研究会（軸索再生クラブ、糖鎖新技術クラブ）に有効に使用されている。より具体的に以下に記す。

（1）領域内連携：このために①領域内外の技術・リソース、データベース活用のための情報、連携状況のまとめ、②班会議を行っている。領域内連携の状況把握と領域の戦略策定のためのコア会議を頻繁に行い細かな領域運営を行う。総括班（計画班員＋研究支援のための分担研究者＋評価者＋班友）と公募班員による評価と助言のための領域会議を班会議ごとに行っている。これらのために一部、旅費を使用している。また、外国人研究者を招いた領域主催のシンポジウム・研究会の開催に際して、旅費の一部を使用している。（2）研究支援活動：技術・リソース支援は表 3~6 で既に述べたように予想を超える多数にのぼり、限られた総括班の費用ではそのごく一部しか財政的には支援できない。但し、班会議やホームページではリソースや提供できる技術については毎回更新し、この情報がここまで爆発的な融合研究進展に繋がったと考えている。（3）広報：総括班の活動の結果・成果や領域の研究成果発信のためのホームページおよびサーキュラーを作成し、発信する。

（4）若手の会：その自主的活動を支援する。この活動は既に前項でも触れたが領域の今後を左右する重要性を帯びてきた。尤も、限られた総括班の費用ではそのごく一部しか財政的には支援できないため、会議は Google Hangout の会議システムを利用しており、領域運営への提言は毎回、班会議で発表してもらっている。

3. 人件費、旅費

表 7 で述べたように本領域では博士号取得済みの若手研究者が多く研究に携わっていることが特徴の一つである。その一部は各班員の研究費によって雇用された人材であり、領域の前進に寄与している。また、班会議、国際会議などの出席のための旅費にも有効に活用している。

4. 消耗品、その他の費用

神経細胞初代培養、急性脳スライス、電気生理学的解析、遺伝子改変マウスの作成・維持、記憶学習解析、オリゴ糖化学合成、胎児遺伝子導入、神経損傷モデルの作成と神経機能解析、モノクローナル抗体作成・精製、糖鎖構造決定、糖鎖付加部位決定、コアタンパク質決定など、本領域の研究に関する実験の幅は広く、各々の班員のもとで消耗品費は有効に使用されている。また、論文投稿費・掲載費、英文校正などその他の項目についても有効に利用されている。

6. 総括班評価者による評価（2ページ程度）

総括班評価者による評価体制や研究領域に対する評価コメントを記述してください。

評価体制

木全弘治（愛知医科大学先端医学医療研究拠点・拠点長）と山下俊英（大阪大学医学系研究科・教授）の2名に評価者をお願いしている。両名はそれぞれ誰もが知る糖鎖生物学、神経科学のリーダーである。本領域は異分野融合と他分野への波及の2つを設置目的としており、これらについて俯瞰的客観的に評価と助言をもらうに最もふさわしい人物として両名に評価者を依頼したところ、本領域の趣旨に賛同し就任を快諾していただいた。2名の評価者は年2回の班会議、領域主催のシンポジウムには必ず出席し、助言するほか、学会等の機会にも領域代表を含め多くの班員と接する機会があり、領域の運営のみならず学術的成果についても把握している。両人にはこの報告書も一読の上、コメントをいただいたので下に掲載する。

木全弘治

私はプロテオグリカンを主なテーマとして研究をしてきた。その経験を見込まれて領域代表から評価者の大任を引き受けるよう要請があった。糖鎖研究は生化学、化学に立脚して発展した歴史的な経緯があり、生物学としては極めて多彩な現象を扱うことになる。学問としての展開を図ると、ここに大きな壁があることを感じてきた。本領域「神経糖鎖生物学」は神経に生物学を集中し、糖鎖の意義と作動原理をここから深掘りしようとする。この戦略を実質的に動かすことは決してたやすくはない挑戦であるが、もし成功したら糖鎖生物学の今後の展開を考える上でモデルとなるものであり、ほかの分野への影響を与え得るものであると思われた。以上の背景からこの評価者の任を引き受けることにした。以下、本領域について気づいたことを述べたい。

1. 学術成果の意義

神経糖鎖生物学という学術領域はどのようにして成り立つものであろう。そのような興味からこれまで本領域の活動を見てきた。融合研究の進展には目を瞠るものがあり、糖鎖の観点から学術的に優れた成果が出ている。

プロテオグリカンの長い糖鎖は2糖の繰り返し構造で硫酸化されているのが特徴の一つである。硫酸化パターンで決められる短い糖鎖のドメインが特異的な受容体に認識され各々に特徴的な神経系の表現型を出す、というコンセプトを本領域のいくつかのデータが示している。細胞内シグナルを伴う受容体と糖鎖機能ドメインの1対1の関係は糖鎖分野で初めてのコンセプトであり、他の研究領域への極めて波及効果も大きいと思われる。そのデータ的具体例を示すと、6糖あるいは8糖と長さの異なるCS-E（4S, 6S 硫酸化）がマトリックスの違いによって異なる受容体複合体に認識され、軸索ガイダンスの反発あるいは誘引という全く相反する表現型を出すことが示された。また、低硫酸化KSは受容体型チロシンフォスファターゼを介してdystrophic endball形成に必須となることが示された。さらに、4S硫酸化CSがペリニューロナルネット（PNN）形成に必要で、PNNの構成成分であるプロテオグリカン同士の会合にこの糖鎖機能ドメインが重要であることが示された。

この他にもAMPA型グルタミン酸受容体上のN型糖鎖がこの受容体のトラフィックを制御すること、AMPA型グルタミン酸受容体のexocytosisにリゾゾームの糖鎖分解酵素分泌を伴うこと、神経分化に際して糖鎖合成を制御するゴルジ体ストレスが関わること、脂質ラフトのガングリオシドがLTPに関係すること、新しい糖鎖付加様式であるO-ManとO-GlcNAcが両方ともジストログリカン糖鎖を作り、神経発生に決定的に働くことなど、糖鎖生物の観点から特筆すべき成果が出ている。

2. 糖鎖新技術クラブの意義

糖鎖関連酵素の実に6割は日本人がクローニングし、日本は世界の糖鎖生物学をリードしている。この成果を発展させ、糖鎖研究が分子生物学のように一般の研究室レベルで利用できるようにするには、より簡便な解析法や進化した解析技術が求められる。本領域独自の研究会糖鎖新技術クラブは糖鎖技術開発に造詣の深い若い研究者の集まりであり、ここから次世代の糖鎖技術開発のロードマップのようなものが出てくることを期待したい。

3. 領域運営

この領域ができたことをきっかけに生まれてきた共同研究の勢いに正直、驚いている。上で述べたように学術的にも優れた成果が出ている。総括班が中心となって班会議、リソースリスト、専門家の紹介などの活動をしていることが功を奏していると思われる。領域代表門松がよくいうプラットフォームが機能していると言っている。特に班会議ではディスカッションを他の会と比べて長くとってあり、限られた時間をよく利用していると感じる。この冬には領域主催の国際シンポジウムが開かれるが、新しい学術領域の創成のためにも仲間を世界に作る努力が重要で、費用の許す限りこの国際化への取り組みも続けていただきたい。

山下俊英

プロテオグリカンが軸索再生の強力な阻害因子であることはよく知られており、私自身軸索再生阻害の分子機構の研究を長年続けているのでこのことに強い関心があった。領域代表の門松から領域の評価者就任の打診があったとき、上の事情から喜んで参加した。以下、本領域について思ったことを述べる。

1. 研究成果

神経研究はこれまでタンパク質を中心に進められてきた。ここに糖鎖の視点を置くことはとても重要で本領域によってそれが現実のものとなった。まず、予想されたこととはいえ、糖鎖がかくも多くの神経の分野で重要な役割を担っていることが明らかになり驚いている。それはシナプス可塑性、軸索ガイダンス・再生から経験依存的神経可塑性、小脳機能、ニューロパチー、筋ジストロフィー、神経変性疾患、精神疾患と広範である。

次に神経科学の観点から新しいコンセプトを与えるデータが出ている。例えば AMPA 型受容体上の N 型糖鎖が AMPA 型受容体のトラフィックと再感作を制御することが示された。また、AMPA 型受容体の細胞表面へのリクルートにリゾソームの糖鎖分解酵素の分泌を伴うことが示された。これらの知見はシナプス可塑性の成り立ちに糖鎖が直接関与することを示唆する。また、抑制性ニューロンを制御する細胞外マトリックスである perineuronal net の形成のためにその構成成分であるプロテオグリカン上の糖鎖 (4S-CS) が読まれることを示し、眼優位性可塑性という経験依存的可塑性の成立機構を掘り下げることに成功した。さらに軸索ガイダンス・再生に関して CS-E や低硫酸化 KS が特異的受容体に読まれ、反発・誘引や dystrophic endball 形成を引き起こすことを明確に示した。このほかの多くデータにも新しいコンセプトに繋がるものが出ており、神経糖鎖のこの枠組みが今後日本の学術発展の一つの拠点となりうることを感じている。

2. 若手育成

班会議のディスカッションでの発言者の半分以上が若手研究者となっている。この文化は初年度の計画班だけの班会議で時間制限なし、interruption ありの発表形式によって自由な議論を呼んだのを皮切りに、教育講演や若手の会によるテーブルディスカッションなどを通して育まれてきたものだと思う。テーブルディスカッションの結果は班会議の最終日に必ず皆の前で報告されるので若手の意向が領域の運営にうまく反映されている。教育講演、テーブルディスカッションの継続や技術支援への注力はその表れである。また、学術成果のインパクトほど若手育成に資するものはないと考えているが、上述のようにその点でも本領域の成果は高く評価できる。

3. 運営

若手育成で触れたように異分野が融合する仕組みが随所に施され、議論や情報の交換あるいは共同研究成立のための共通のプラットフォーム作りに成功している。また、特徴ある活動として行われている軸索再生クラブでは Jerry Silver、五嶋、貝淵、五十嵐、上口など当該分野の先端研究者との情報交換も盛んである。班会議や領域主催のシンポジウムに参加すると、領域代表をはじめ総括班のコアメンバーのリーダーシップが活かされており、班員および若手からは新しい分野で研究することの意気込みを感じることができる。総じて本領域の運営は順調であり、慢心することなくこれを継続していただきたい。

7. 主な研究成果（発明及び特許を含む）[研究項目毎に計画研究・公募研究の順に整理する]

（3 ページ程度）

現在実施している新学術領域研究（公募研究含む）の研究課題を元に発表した研究成果（発明及び特許を含む）について、図表などを用いて研究項目毎に計画研究・公募研究の順に整理し、具体的に記述してください。なお、領域内の共同研究等による研究成果についてはその旨を記述してください。

A01 細胞外糖鎖による神経機能制御：計画研究

門松健治 ケラタン硫酸（KS）が軸索再生の強力な阻害因子であり、*dystrophic endball* 形成を担うことを発見した（戸島、川寄との共同研究）。また、視覚野の可塑性を制御することを見出した（小松、田村、川寄との共同研究）。成果の一部は図5、6（7、8ページ）に紹介した。

北川裕之 コンドロイチン硫酸（CS）が、その硫酸化構造依存的に神経突起伸長、眼優位性可塑性、ペリニューロナルネット形成を制御することを見出した（小松、田村、戸島、武内との共同研究）。成果の一部は図5、6（7、8ページ）に紹介した。

小松由紀夫 コンドロイチン硫酸（CS）の硫酸化パターンの変化が眼優位可塑性の感受性期の終了を制御することを見出し（北川との共同研究）、ケラタン硫酸（KS）が視覚野の可塑性を制御することを見出した（門松との共同研究）。成果の一部は図5（7ページ）に紹介した。

戸島拓郎 軸索伸長・ガイダンスを研究対象として、CS鎖内に存在する糖鎖機能ドメインとその受容体候補を同定し、さらに受容体下流の細胞内シグナルについても多くの知見を得た（北川、田村との共同研究）。成果の一部は図6（8ページ）に紹介した。

公募研究

榭和子 ヘパラン硫酸の脱硫酸化を介して細胞間シグナルの調節に関わるスルファターゼ Sulf1 が嗅覚情報伝達と強く関連する可能性を見出した。

武内恒成 コンドロイチン・ヘパラン硫酸合成酵素 CSGalNAcT1/T2 ノックアウトによる劇的な脊髄損傷修復機構を見出した。さらに同ノックアウトマウスが PNN 形成不全となり、眼優位性可塑性が成体で見られることを見出し、その機構が明らかになりつつある（大橋、神野との共同研究）。

佐藤ちひろ ニューロトロフィンとニューロトロフィン受容体、増殖因子と増殖因子受容体とでは、ポリシアル酸からのリガンド放出のメカニズムが異なることを解明。また、クロルプロマジンなど統合失調症薬添加、ストレスホルモンとされるコルチゾール添加、低酸素状態などによりポリシアル酸合成が影響を受けることを見出した。

岡島徹也 細胞外の新しい糖鎖付加様式として O-GlcNAc 化を見出し、O-GlcNAc 転移酵素 EOGT およびそれに相同性を示す糖転移酵素 Eogt-like を発見した。Eogt-like は、神経組織に高発現し、その発現抑制は、ゼブラフィッシュにおける神経組織構築に異常をきたすデータを得た（中山との共同研究）。

大橋俊孝 中枢神経ランビエ絞輪のプロテオグリカンを主体とする ECM が他の軸索側分子や鞘の部分の分子が共同して、ランビエ絞輪のナトリウムチャンネルが集積する機序に関わっていることを明らかにした（*Neuron*, 2013）。また、リンクタンパク質 *Bral2* 欠損による PNN 変化の聴覚機能への効果を解析している。

神野尚三 海馬の PNN の発現強度には空間的・時間的差異が存在することを明らかにした。また、PNN は海馬の GABA ニューロンの形態学的サブクラス特異的に発現することを解明した。これらの成果の一部は図 5（8 ページ）に紹介した。

橋本康弘 脳内で髄液を産生する脈絡叢がユニークな糖鎖を持つ髄液型トランスフェリンを分泌していることを見いだした。また、髄液トランスフェリンを髄液中に投与すると、効率よく脳組織に取り込まれることを示し、髄液を介した新しい鉄供給システムの存在を示唆した。トランスフェリン糖鎖の機能的意義の解明のために長江（A02 公募）との共同研究で、髄液型トランスフェリンの X 線結晶構造解析を行っている。

楠進 IgM パラプロテイン血症を伴う末梢神経障害では MAG により強い抗体活性をもつ M 蛋白をもつ例は、症

状態の増悪が比較的軽度であることを明らかにした（岡との共同研究）。また、ミエリンの糖脂質であるガラクトセレブロシドに対する抗体陽性のギラン・バレー症候群は、脱髄型が多いことを示し、実験的自己免疫性脳脊髄炎について研究を進めている（門松、北川との共同研究）。

神村圭亮 ショウジョウバエで、ヘパラン硫酸プロテオグリカンのパールカンが神経筋接合部形成に際して Wg と相互作用し (*J Cell Biol*, 2013)、これにはヘパラン硫酸鎖の N-硫酸基が重要であることを見出した。さらにヘパラン硫酸 6-O 脱硫酸酵素の変異体により、ヘパラン硫酸の微細構造がシナプス形成を調節することを発見した。

A02 細胞内・細胞表面糖鎖による神経機能制御：計画研究

岡昌吾 HNK-1 糖鎖合成に関与する硫酸基転移酵素 HNK-1ST がコンドロイチン硫酸鎖やジストログリカン上の糖鎖の発現制御に関与することを明らかにした（北川、萬谷との共同研究）。また、GluA1 や GluA2 上の N 型糖鎖が細胞表面発現量、細胞表面での側方拡散、チャネル機能に重要な役割を担うことを明らかにした（高宮、鈴木、川崎との共同研究）。成果の一部は図 7（9 ページ）に紹介した。

吉田秀郎 ゴルジ体での糖鎖修飾異常がゴルジ体の恒常性維持機構であるゴルジ体ストレス応答の制御シグナルとなっていることを見出し、また、ゴルジ体ストレスがグリア細胞分化と関連することを見出した（門松、北川、柚崎、岡との共同研究）。成果の一部は図 7（9 ページ）に紹介した。

古川鋼一 糖脂質糖鎖と相互作用する分子の同定と意義の解析のため、EMARS 反応により脳発生初期（E13）の脳の主要糖脂質である GD3 の近傍分子として neogenin を同定し、GD3 との結合を実証した（鈴木、安藤との共同研究）。また中性糖脂質 Gb4 の、自然免疫において重要な TLR4-MD-2 との特異的結合と抑制作用を示した。成果の一部は図 7（9 ページ）に紹介した。

柚崎通介 記憶・学習の基礎過程と考えられている LTP 時に、AMPA 受容体が糖鎖分解酵素を含むライソゾーム様細胞内プールから表面輸送されることを見出し、岡、川崎、高宮と共同研究を進めた。成果の一部は図 7（9 ページ）に紹介した。

高宮考悟 培養神経細胞において細胞外マトリックスや N 型糖鎖を除去することにより、AMPA 型グルタミン酸受容体のチャンネル活性が大きく影響を受ける事を見出した。特に AMPA 型グルタミン酸受容体の N 型糖鎖修飾に関しては、その糖鎖構造と機能の関係が明らかとなりつつある（岡、川崎、鈴木、長江との共同研究）。成果の一部は図 7（9 ページ）に紹介した。

公募研究

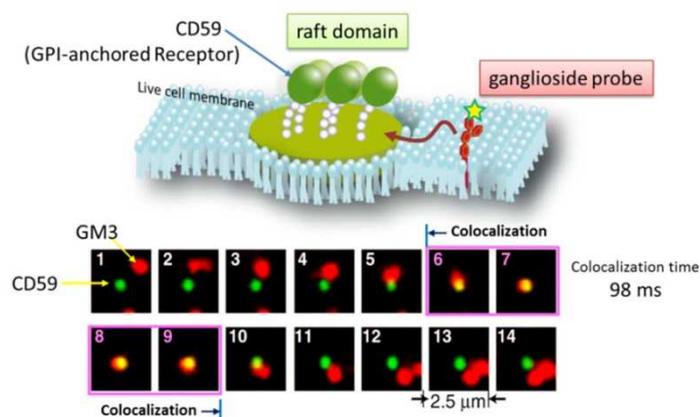
菅原一幸 神経突起伸長活性を有し、特定の硫酸化構造をもつ CS 鎖が、アルツハイマー病や炎症等様々な疾患に関与する RAGE と相互作用することを見出した (*J Biol Chem*, 2012)。また、CS と結合する脳由来タンパク質の網羅的解析により、神経栄養因子や増殖因子による CS を介した神経突起伸長のメカニズム解明を進めている。

安藤弘宗 中枢神経系に高発現する高次シアロ化ガングリオシド (GD3、GD2、GD1b、GT1b、GQ1b)

の 1 分子追跡用プローブを化学合成した。その結果、ガングリオシドとタンパク質受容体との相互作用の 1 分子イメージングに成功した（鈴木、古川らとの共同研究：図 8）。

金川基 Fukutin-cKO マウス脳において、基底膜の破綻、大脳縦裂の融合や異所性の細胞浸潤など、皮質構造の異常が観察され、fukutin が関与するジストログリカンのポストリン酸糖鎖修飾は、神経細胞移動の足場になる細胞の機能/局在の維持に重要であることをしめした。また、アデノ随伴ウイルスベクターを用いた in vivo でのフクチン遺伝子導入は、病態発症後の介入であっても病態軽症化につながる事が明らかとなり、今後の脳病態治療

図8 ガングリオシドの一分子イメージング



法の構築にむけて有効な情報が得られた (*Hum Mol Genet*, 2013)。

矢木宏和 キシロース含有 N 型糖鎖の生合成にかかわる候補遺伝子 (AGO61) の解析によりこの糖鎖が Wnt-catenin 経路に関わり、ラミニン結合性を介して脳の層形成に重要な役割を担うことを明らかにした。また、安藤との共同研究で、糖鎖化学合成と多価化することにより、糖鎖認識タンパク質の探索を行っている。

顧建国 糖転移酵素 Fut8 の欠損マウスは統合失調症様の行動異常を呈し、海馬の NMDA 依存性 LTP が減弱することからコアフコースの神経機能への重要な関わりを初めて明らかにした (総括班より紹介の東北大八尾寛教授との共同研究)。実際、コアフコースの発現は細胞表面に発現する受容体の複合体形成や神経分化に大事であることを示した (*FASEB J*, in press)。

宮城妙子 ニューロンでは NEU4 がポリシアル酸の分解に関与し、ミクログリアでは NEU1 もその分解に与っていることを見出した (佐藤との共同研究)。特に NEU4 による神経突起抑制機構のひとつが NCAM ポリシアル酸の分解を介していることは重要な発見である。

西原祥子 BP102 抗体は軸索の近位部を特異的に染色し、その抗原が O-結合糖鎖を含むことや、同抗原が複数のタンパク質上に存在することを明らかにした。さらに、本抗原糖鎖を合成する糖転移酵素も同定しており、変異体を用いた解析に道筋をつけた。以上から糖鎖の軸索区画化に関与する機構を明らかにすべく研究を進めている。

中山喜明 精神症状を伴う先天性遺伝子疾患候補遺伝子であるムチン型糖鎖合成開始酵素 Wbscr17 が細胞外環境中の栄養状態に反応し、マクロピノサイトシスの制御を通じて細胞外栄養の取り込みに関与していることを明らかにし、ムチン型糖鎖が細胞内膜輸送を制御していることを示唆した。また、ゼブラフィッシュを用いて、Wbscr17 が初期神経発生、特に後脳神経発生において、必須の役割を果たしていることを明らかにした。

川寄敏祐 ケラタン硫酸特異的抗体 R-10G を作成した。ラット脳組織で、5D4 および BCD-4 と R-10G は対照的な染色像を示し、これまで見落とされていた場所に新たにケラタン硫酸の存在が明らかにされた。また、R-10G エピトープを担うコアタンパク質としてテネイシン-R、PTP ζ (ホスファカン) の 2 種のタンパク質が同定された。

平林義雄 胎児神経組織においてラジアルグリア細胞膜表面に新しい糖脂質、ホスファチジルグルコシド (PG) が存在し、そのリゾ体 (水に可溶) 糖脂質は DRG ニューロン (TrkA 陽性) に特異的かつ強力な軸索反発因子活性を有していることを見出していた。そして、PG の合成酵素と考えられるグルコース転移酵素の特性と遺伝子同定、リゾ体に特異的な GPCR 型受容体遺伝子の同定と特性を明らかにした。

長江雅倫 基幹技術の X 線結晶構造解析をもちいて、細胞外マトリックスの一種であるポリシアル酸の生合成や物性について研究している。また、髄液型トランスフェリンおよび抗ポリシアル酸抗体の構造を、X 線結晶構造解析を用いて明らかにしつつある (橋本および佐藤との共同研究)。

萬谷博 新しい糖鎖付加型である O-マンノース型糖鎖の合成酵素を同定してきた。POMGnT1、POMT1、POMT2 について KO マウスやノックダウンゼブラフィッシュを作成し、O-マンノース型糖鎖合成の全容を明らかにした。これらのモデル動物の神経細胞の層構築と基底膜の異常およびその差別化から脳発生における O-マンノース型糖鎖の機能解明に繋がることを期待される。

8. 研究成果の公表の状況（主な論文等一覧、ホームページ、公開發表等）（5 ページ程度）

現在実施している新学術領域研究（公募研究含む）の研究課題を元に発表した研究成果（主な論文、書籍、ホームページ、主催シンポジウム等の状況）について具体的に記述してください。論文の場合、計画研究・公募研究毎に順に記載し、研究代表者には二重下線、研究分担者には一重下線、連携研究者には点線の下線を付し、corresponding author には左に*印を付してください。また、一般向けのアウトリーチ活動を行った場合はその内容についても記述してください。

（1）原著論文

計画班

門松 健治（計画A01）（他 16報）

1. K.Hirano,(他14名),*K.Kadomatsu (2013) Ablation of keratan sulfate accelerates early phase pathogenesis of ALS. *PLoS One*, In press.
2. K.Kobayashi,(他9名),*K.Kadomatsu (2013) Minocycline selectively inhibits M1 polarization of microglia. *Cell Death Dis.* 4 e525.
3. K.Sakai, (他10名),K.Kadomatsu,(他1名)*M. Ueda (2012) Human dental pulp-derived stem cells promote locomotor recovery after complete transection of the rat spinal cord by multiple neuro-regenerative mechanisms. *J. Clin. Invest.* 122, 80-90.
4. R.Tauchi,(他7名),*K.Kadomatsu (2012) The endogenous proteoglycan-degrading enzyme ADAMTS-4 promotes functional recovery after spinal cord injury. *J Neuroinflamm.* 9, 53.
5. S.Imagama,(他14名),*K.Kadomatsu (2011) Keratan sulfate restricts neural plasticity after spinal cord injury. *J. Neurosci.* 31, 17091-102. (*J. Neurosci.* 2012, 32 4331-3. (Journal Club) でハイライトされた)

北川 裕之（計画A01）（他 9 報）

1. T.Mikami,(他 2 名),*H.Kitagawa (2012) Chondroitin sulfate is a critical determinant for skeletal muscle development/regeneration and improvement of muscular dystrophy. *J. Biol. Chem.* 287, 38531-42.
2. T.Koike,(他 1 名),J.Tamura,*H.Kitagawa (2012) Chondroitin sulfate-E fine-tunes osteoblast differentiation via ERK1/2, Smad3 and Smad1/5/8 signaling by binding to N-cadherin and cadherin-11. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 420, 523-9. (北川班と田村班の共同研究)
3. S.Miyata,Y.Komatsu,(他 2 名),*H.Kitagawa (2012) Persistent cortical plasticity by upregulation of chondroitin 6-sulfation. *Nat. Neurosci.* 15, 414-22. (北川班と小松班の共同研究)
4. S.Nadanaka,(他 3 名),K.Sugahara,(他 2 名),*H.Kitagawa (2013) EXTL2, a member of EXT family of tumor suppressors, controls glycosaminoglycan biosynthesis in a xylose kinase-dependent manner. *J. Biol. Chem.* 288, 9321-33. (北川班と菅原班の共同研究)
5. T.Izumikawa,(他 3 名),S.Kusunoki,*H.Kitagawa (2013) A chondroitin synthase-1 (ChSy-1) missense mutation in a patient with neuropathy impairs the elongation of chondroitin sulfate chains initiated by chondroitin N-acetylgalactosaminyltransferase-1. *Biochim. Biophys. Acta.* in press. (北川班と楠班の共同研究)

小松 由紀夫（計画A01）

1. R.Funahashi,(他2名),*Y.Komatsu (2013) Silent synapses persist into adulthood in layer 2/3 pyramidal neurons of visual cortex in dark-reared mice. *J Neurophysiol.* 109, 2064-76.
2. S.Miyata,Y.Komatsu,(他 2 名),*H.Kitagawa (2012) Persistent cortical plasticity by upregulation of chondroitin 6-sulfation. *Nat. Neurosci.* 15, 414-22. (北川班と小松班の共同研究)

戸島 拓郎（計画A01）

1. T.Kuboyama,(他3名),T.Tojima,(他3名),*H.Kamiguchi Paxillin phosphorylation counteracts proteoglycan-mediated inhibition of axon regeneration. *Exp Neurol*, In press.
2. *T.Tojima (2012) Intracellular signaling and membrane trafficking control bidirectional growth cone guidance. *Neurosci. Res.* 73, 269-74.
3. *T.Tojima,(他2名),H.Kamiguchi (2011) Second messengers and membrane trafficking direct and organize growth cone steering. *Nature Rev. Neurosci.* 12, 191-203.
4. *T.Tojima,H.Kamiguchi (2011) The driving machinery for growth cone navigation. *Cytoskeleton of the Nervous System, Advances in Neurobiology (Springer, New York), R.A. Nixon, A. Yuan (eds.)*, 3, 447-54.

岡 昌吾（計画A02）（他 3 報）

1. N.Nakagawa,(他1名),*S.Oka (2013) HNK-1 sulfotransferase-dependent sulfation regulating laminin-binding glycans occurs in the post-phosphoryl moiety on α -dystroglycan. *Glycobiology*, In press.
2. N.Nakagawa,H.Manya,(他 2 名),*S.Oka (2012) Human natural killer-1 sulfotransferase (HNK-1ST)-induced sulfate-transfer regulates laminin-binding glycans on α -dystroglycan. *J. Biol. Chem.* 287, 30823-32. (岡班と萬谷班の共同研究)
3. Y.Kizuka,*S.Oka (2012) Regulated expression and neural functions of human natural killer-1 (HNK-1) carbohydrate. *Cell Mol. Life Sci.* 69, 4135-47.
4. N.Nakagawa,(他1名),H.Kitagawa,*S.Oka (2011) Sulfation of glucuronic acid in the linkage tetrasaccharide by HNK-1 sulfotransferase is an inhibitory signal for the expression of a chondroitin sulfate chain on thrombomodulin. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 415, 109-13. (岡班と北川班の共同研究)
5. T.Kouno,(他4名),*S.Oka (2011) Specific enzyme complex of beta-1, 4-galactosyltransferase-II and GlcAT-P facilitates

biosynthesis of N-linked HNK-1 carbohydrate. *J. Biol. Chem.* 286, 31337-46.

吉田 秀郎 (計画A02)

1. A.Uemura,(他4名),*H.Yoshida (2013) UBC9 regulates stability of XBP1, a key transcription factor controlling the ER stress response. *Cell Struct. Funct.* 38, 67-79.
2. R.Komori,(他6名),*H.Yoshida (2012) Ultraviolet A induces endoplasmic reticulum stress response in human dermal fibroblasts. *Cell Struct. Funct.* 36, 1-12.
3. M.Taniguchi,*H.Yoshida (2011) Unfolded protein response. *Comprehensive Biotechnology (Second Edition)* 1, 525-37.

古川 鋼一 (計画 A02) (他 22 報)

1. Y.Kondo,(他 12 名),*K.Furukawa (2013) TLR4-MD-2 complex is negatively regulated by an endogenous ligand, globotetraosylceramide in vascular endothelial cells. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 110, 4714-9.
2. Y.Ohmi,(他 4 名),*K.Furukawa (2012) Essential roles of gangliosides in the formation and maintenance of membrane microdomains in brain tissues. *Neurochem. Res.* 37, 1185-91.
3. N.Hashimoto,(他 5 名),*K.Furukawa (2012) Proteomic analysis of ganglioside-associated membrane molecules: Substantial basis for molecular clustering. *Proteomics* 12, 3154-63.
4. K.Ikarashi,(他 10 名),*K.Furukawa (2011) Impaired hippocampal LTP and failure of learning in β 1,4-N-acetylgalactosaminyltransferase gene transgenic mice. *Glycobiology* 21, 1373-81
5. Y.Sakaidani,(他 7 名),K.Furukawa,*T.Okajima (2011) O-GlcNAc on extracellular protein domains mediates cell adhesion to the extracellular matrix. *Nat. Commun.* 2, 583. **【Faculty of 1000 Biology】** (古川班と岡島班の共同研究)

柚崎 通介 (計画 A02) (他 6 報)

1. K.Kohda,(他 4 名),*M.Yuzaki (2013) The δ 2 glutamate receptor gates long-term depression by coordinating interactions between two AMPA receptor phosphorylation sites. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 110, E948-57.
2. A.Ito-Ishida,(他4名),*M.Yuzaki,*S. Okabe (2012) Presynaptically released Cbln1 induces dynamic axonal structural changes by interacting with GluD2 during cerebellar synapse formation. *Neuron* 76, 549-64. (*co-corresponding author). **【Faculty of 1000 Biology】** (Developmental CellのPreviewにて紹介された)
3. J.Nishiyama,(他4名),*M.Yuzaki (2012) Selective and regulated gene expression in murine Purkinje cells by in utero electroporation. *Eur. J. Neurosci.* 36, 2867-76.
4. T.Unoki,(他7名),*M.Yuzaki,*Y.Kanaho (2012) NMDA receptor-mediated PIP5K activation to produce PI(4,5)P2 is essential for AMPA receptor endocytosis during LTD. *Neuron* 73, 135-48. (*co-corresponding author) **【Faculty of 1000 Biology】**
5. W.Kakegawa,(他9名),*M.Yuzaki (2011) D-Serine regulates cerebellar LTD and motor coordination through the δ 2 glutamate receptor. *Nat. Neurosci.* 14, 603-11. **【Faculty of 1000 Biology】**

高宮 考悟 (計画 A02) (他 8 報)

1. R.Maiya,(他 5 名),K.Takamiya, (他 2 名), U.Heberlein (2012) DlgS97/SAP97, a neuronal isoform of discs large, regulates ethanol tolerance. *PLoS One* 7, e48967.
2. M.Miyamoto,(他 3 名),K.Takamiya, (他 8 名), *K.Iwata (2012) Involvement of AMPA receptor GluR2 and GluR3 trafficking in trigeminal spinal subnucleus caudalis and C1/C2 neurons in acute-facial inflammatory pain. *PLoS One* 7, e44055.
3. M. Schonewille, (他 7 名), K. Takamiya, (他 3 名), *C. I. D. Zeeuw (2011) Reevaluating the role of LTD in cerebellar motor learning. *Neuron* 70, 43-50.
4. L.Makuch,(他 7 名),K.Takamiya,*R.L.Huganir (2011) Regulation of AMPA receptor function by the human memory-associated gene KIBRA. *Neuron* 71, 1022-9.
5. Y.Makino,(他 2 名),K.Takamiya,*R.L.Huganir (2011) Enhanced synaptic plasticity in mice with phosphomimetic mutation of the GluA1 AMPA receptor. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 108, 8450-5.

総括班分担：田村 純一 (全 7 報)、鈴木 健一 (全 7 報)、川崎 ナナ (全 15 報)

公募班

榊 和子 (公募 A01) (他 1 報)

1. R.Wang,(他 2 名),K.Keino-Masu,(他 4 名),*H.Nawa (2013) ErbB2 dephosphorylation and anti-proliferative effects of neuregulin-1 in ErbB2-overexpressing cell lines; potential contribution of their low-affinity interaction. *Sci. Rep.* 3, 1402.
2. M.Masu,(他 2 名),K.Keino-Masu (2013) Studies on autotaxin signaling in endocytic vesicle biogenesis and embryonic development using whole embryo culture and electroporation, in *Lysophospholipid Receptors: Signaling and Biochemistry* (eds J. Chun, T. Hla, S. Spiegel and W. Moolenaar), John Wiley & Sons, Inc., Hoboken, NJ, USA. doi: 10.1002/9781118531426.ch7

武内 恒成 (公募 A01)

1. Y.Yamamoto,(他 4 名),K.Takeuchi,*S.Tsukita (2013) Claudin21 mediated the ion permeability of tight junctions. *Tissue barriers*, In press
2. T.Masuda,(他 6 名),K.Takeuchi,*T.Shiga (2012) Development of the dorsal ramus of the spinal nerve in the chick embryo: A close relationship between development and expression of guidance cues. *Brain Res.* 1480, 30-40.

佐藤 ちひろ (公募 A01) (他 9 報)

1. Y.Guérardell,(他 4 名),C.Sato,(他 2 名),*K.Kitajima (2012) Sialome analysis of the cephalochordate *Branchiostoma belcheri*, a key organism for vertebrate evolution. *Glycobiology* 22, 479-91.
2. M.Hane,(他 2 名),*C.Sato (2012) Structural and functional impairments of polySia-NCAM synthesized by a mutated polysialyltransferase of a schizophrenic patient. *Pure Appl. Chem.* 84, 1895-906.

岡島 徹也 (公募A01) (他 2 報)

1. S.Hino,(他 5 名),T.Okajima,(他 2 名),*T.Matsuda (2012) Discharge of solubilized and Dectin-1-reactive beta-glucan from macrophage cells phagocytizing insoluble beta-glucan particles: Involvement of reactive oxygen species (ROS)-driven degradation. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 421, 329-34
2. Y.Sakaidani,(他 7 名),K.Furukawa,*T.Okajima (2012) O-linked-N-acetylglucosamine modification of mammalian Notch receptors by an atypical O-GlcNAc transferase Eogt1. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 419, 14-9. (岡島班と古川班の共同研究)

大橋 俊孝 (公募A01) (他 3 報)

1. K.Susuki,(他10名),T.Oohashi,(他1名),*M.N.Rasband (2013) Three mechanisms assemble central nervous system nodes of ranvier. *Neuron* 78, 469-82.
2. Y.Bekku,(他7名),*T.Oohashi (2012) Bral2 is indispensable for the proper localization of brevican and the structural integrity of the perineuronal net in the brainstem and cerebellum. *J. Comp. Neurol.* 520, 1721-36.

神野 尚三 (公募A01) (他 1 報)

1. J.Yamada,*S.Jinno (2013) Novel objective classification of reactive microglia following hypoglossal axotomy using hierarchical cluster analysis. *J. Comp. Neurol.* 521, 1184-201.
2. J.Yamada,*S.Jinno (2012) Upregulation of calcium binding protein, S100A6, in activated astrocytes is linked to glutamate toxicity. *Neuroscience* 226, 119-29.

橋本 康弘 (公募A01) (他 4 報)

1. N.Kakuda,(他8名),Y.Hashimoto,(他6名),Y.Ihara (2012) Altered γ -secretase activity in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease. *EMBO Molecular Medicine* 4, 344-52.
2. S.Futakawa,(他19名),*Y.Hashimoto (2012) A unique N-glycan on human transferrin in CSF: a possible biomarker for iNPH. *Neurobiol. Aging*, 33, 1807-15.

楠 進 (公募A01) (他 5 報)

1. G.Ogawa,(他4名),*S.Kusunoki (2013) Antibody to the GM1/GalNAc-GD1a complex correlates with development of pure motor Guillain-Barré syndrome with reversible conduction failure. *J Neuroimmunol.* 254, 141-5.
2. M.Hirano,(他8名),*S.Kusunoki (2013) Mutations in the gene encoding p62 in Japanese patients with amyotrophic lateral sclerosis. *Neurology* 80, 458-63.

神村 圭亮 (公募A01)

1. *K.Kamimura (2013) Regulation of synaptic localization of the AMPA receptor by heparan sulfate proteoglycans. *Trends Glycosci. Glycotechnol.* 25, 83-5 (GLYCOTOPIC).
2. K.Kamimura,(他 4 名),*N.Maeda (2013) Perlecan regulates bidirectional Wnt signaling at the *Drosophila* neuromuscular junction. *J. Cell. Biol.* 200, 219-33. (“Spreading around a Wnt protein” In This Issue. *J. Cell. Biol.*, (2013) 200(2).でハイライトされた)

菅原 一幸 (公募 A02) (他 19 報)

1. S.Mizumoto,(他 1 名),*K.Sugahara (2013) Human genetic disorders caused by mutations in the genes encoding biosynthetic enzymes for sulfated glycosaminoglycans. *J. Biol. Chem.* 288, 10953-61. (Author profiles が掲載された)
2. W.Takada,(他 3 名),*K.Sugahara (2013) A sulfated glycosaminoglycan array for molecular interactions between glycosaminoglycans and growth factors or anti-glycosaminoglycan antibodies. *Anal. Biochem.* 435 (2), 123-30.

安藤 弘宗 (公募 A02) (他 2 報)

1. T.Kasai,(他 2 名),H.Ando,(他 1 名),*M.Miyata (2013) Role of binding in *Mycoplasma mobile* and *Mycoplasma pneumoniae* gliding analyzed through inhibition by synthesized sialylated compounds. *J. Bacteriol.* 195, 429-35.
2. H.Tamai,H.Ando,(他 1 名),*M.Kiso (2012) First synthesis of a pentasaccharide moiety of ganglioside GAA-7 containing unusually modified sialic acids through the use of N-Troc-sialic acid derivative as a key unit. *Org. Lett.* 14, 6342-5

金川 基 (公募 A02)

1. M.Kanagawa,(他 17 名),*T.Toda (2013) Impaired viability of muscle precursor cells in muscular dystrophy with glycosylation defects and amelioration of its severe phenotype by limited gene expression. *Hum. Mol. Genet.* doi: 10.1093/hmg/ddt157

矢木 宏和 (公募 A02) (他 2 報)

1. S.J.Yoon,(他 2 名),H.Yagi,(他 1 名),*S.Hakomori (2013) Self-recognition of high-mannose type glycans mediating adhesion of embryonal fibroblasts. *Glycoconj. J.* 30, 485-96.
2. H.Yagi,(他 3 名),*K.Kato (2012) Lewis X-carrying N-glycans regulate the proliferation of mouse embryonic neural stem cells via the Notch signaling pathway. *J. Biol. Chem.* 287, 24356-64.

顧 建国 (公募 A02) (他 6 報)

1. W.Gu,(他 4 名),*J.Gu (2013) α 1,6-Fucosylation regulates neurite formation via the activin/phospho-Smad2 pathway in PC12 cells: the implicated dual effects of Fut8 for TGF- β /activin-mediated signaling. *FASEB J. In press.*

2. P.Wei,(他 3 名),J.Gu,(他 2 名),*C.Yu (2012) Chitosan oligosaccharides suppress production of nitric oxide in lipopolysaccharide- induced N9 murine microglial cells in vitro. *Glycoconj. J.* 29, 285-95.

宮城 妙子 (公募 A02) (他 6 報)

1. K.Shiozaki,(他 6 名),*T.Miyagi (2013) Molecular cloning and biochemical characterization of two novel Neu3 sialidases, neu3a and neu3b, from medaka (*Oryzias latipes*). *Biochimie* 95, 280-9.

2. K.Takahashi,(他 3 名),C.Sato,(他 5 名),*T.Miyagi (2012) Sialidase NEU4 hydrolyzes polysialic acids of neural cell adhesion molecules and negatively regulates neurite formation by hippocampal neurons. *J Biol Chem.* 287, 14816-26.

(宮城班と佐藤班の共同研究)

西原 祥子 (公募 A02) (他 3 報)

1. K.Hirano,(他1名),*S.Nishihara (2012) The transition of mouse pluripotent stem cells from the naïve to the primed state requires Fas signaling through 3-O sulfated heparan sulfate structures recognized by the HS4C3 antibody. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 430, 1175-81.

2. K.Hirano,(他4名),*S.Nishihara (2012) 3-O-sulfated heparan sulfate recognized by the antibody HS4C3 contributes to the differentiation of mouse embryonic stem cells via Fas signaling. *PLoS One* 7, e43440.

中山 喜明 (公募A02) (他 2 報)

1. Y.Nakayama,(他6名),*A.Kurosaka (2012) A putative polypeptide N-acetylgalactosaminyltransferase/Williams-Beuren syndrome chromosome region 17 (WBSCR17) regulates lamellipodium formation and macropinocytosis. *J. Biol. Chem.* 287, 32222-35.

2. Y.Nakayama,(他3名),*A.Kurosaka (2012) Genetic diseases associated with protein glycosylation disorders in mammals. *Genetic Disorders*, doi:10.5772/54097.

川寄 敏祐 (公募 A02)

1. M.Hirano,(他 2 名),S.Oka,*T.Kawasaki (2012) Role of interaction of mannan-binding protein with meprins at the initial step of complement activation in ischemia/ reperfusion injury to mouse kidney. *Glycobiology*, 22, 84-95. (川寄班と岡班の共同研究)

2. K.Kawabe, (他 2 名),N.Kawasaki, (他 11 名),*T.Kawasaki (2012) A novel marker antibody of human induced pluripotent stem (iPS) cells recognizes a low sulfated-keratan sulfate. *Glycobiology*. 23, 322-36. (川寄班と川崎班の共同研究)

平林 義雄 (公募 A02) (他 6 報)

1. T.Mutoh,(他 1 名),Y.Hirabayashi,(他 7 名),*M.Masserini (2012) Abnormal cross-talk between mutant presenilin 1 (I143T, G384A) and glycosphingolipid biosynthesis. *FASEB J.* 26, 3065-74.

2. Y.J.Kim,(他 3 名),*Y.Hirabayashi (2012) GPRC5B Activates Obesity-Associated Inflammatory Signaling in Adipocytes. *Sci. Signal.* 5, 251:ra85. (日経プレスリリースで紹介された)

長江 雅倫 (公募 A02)

1. M.Nagae,(他4名),*J.Takagi (2012) Crystal structure of $\alpha 5\beta 1$ integrin ectodomain: Atomic details of the fibronectin receptor. *J.Cell Biol.* 197, 131-40.

2. M.Nagae,*Y.Yamaguchi (2012) Function and 3D structure of the N-glycans on glycoproteins. *Int. J. Mol. Sci.* 13, 8398-429.

萬谷 博 (公募A02) (他 2 報)

1. H.Jiao,H.Manva,(他9名),*H.Xiong (2013) Novel POMGnT1 mutations cause muscle-eye-brain disease in Chinese patients. *Mol. Genet. Genomics. In press.*

2. E.Avşar-Ban,(他2名),H.Manva,(他1名),*Y.Tamaru (2012) Functional and heterologous expression of human protein O-linked mannose β -1,2-N-acetylglucosaminyltransferase 1 in zebrafish. *J. Biosci. Bioengineer.* 114, 237-9.

(2) 書籍

実験医学増刊 Vol.31 No.10 (2013年6月刊)「第三の生命鎖 糖鎖の機能と疾患」は本領域の班員が中心となって編んだ特集号である。その他、多数の書籍の執筆に携わり、研究成果を紹介した。

(3) ホームページ

領域ホームページ <http://shinkei-tosa.net/> を開設し、研究成果、学術活動 (シンポジウム、国際会議、研究会、書籍など)、技術・リソース支援、アウトリーチ活動、人材募集などを公開している。これと連動してメンバー登録した研究者には新着情報・重要情報をメールマガジンで配信している。本ホームページの班員の項からは各研究者の独自のホームページへのリンクを張り、領域外との融合研究の促進に繋げている。

(4) 主催シンポジウム

以下に列挙した国内シンポジウム、国際シンポジウム・会議を本領域が中心となって開催した。これらの眼目

の第一は、異分野融合の本学術領域の認知度を上げることである。神経分野の学会・シンポジウムには糖鎖の重要性をアピールし、糖鎖分野の学会・シンポジウムでは神経との融合を説くことによって、国内のみならず国際的にも神経糖鎖生物学のうねりをより大きなものにするために活動してきた。幸い、双方の分野でこれらのシンポジウムは大変に好評であり、我々の活動に力を与えてくれた。

国内シンポジウム

平成 23 年度 第 9 回糖鎖科学コンソーシアムシンポジウム； 第 84 回日本生化学会

平成 24 年度 包括脳ネットワーク合同シンポジウム； 第 85 回日本生化学会

平成 25 年度 包括脳ネットワーク合同シンポジウム（9 月予定）； 第 86 回日本生化学会（9 月予定）

国際シンポジウム・会議

平成 23 年度 日蘭ジョイントセミナー2011； 7th International Conference on Proteoglycans（豪州・シドニー）

平成 24 年度 第 35 回日本神経科学会； 第 2 回 Axon Regeneration Club

平成 25 年度 8th International Conference on Proteoglycans（独・フランクフルト：8 月予定）； 神経糖鎖国際シンポジウム（平成 26 年 1 月予定）

（5）アウトリーチ活動

以下に本領域のメンバーが中心となって開催したアウトリーチ活動の代表的なものを記す。この活動の目標は当学術領域における研究の目的、内容、成果などを一般市民や中高生に向けて発信し、認知度を上げることである。各回では講義・実験後にアンケートを実施しているが、幸いにも多数の参加者と高い評価を受けており、我々の活動の後押しとなっている。当領域開始以降のアウトリーチ活動開催回数は全 18 件（うち計画班 8 件、総括班分担 5 件、公募班 5 件）であり、受講者の延べ人数：975 名となっている。

平成 23 年度（2 件）

門松健治・北川裕之（計画 A01）：脳の柔らかさの話（講義）、一般市民 40 名が参加

高宮考悟（計画 A02）：脳を知る、自分を知る ～天才脳・ギャンブル脳とふつうの脳～、養護教諭・一般教諭 300 名が参加

平成 24 年度（16 件）下記は、その一部の例。

岡 昌吾（計画 A02）：糖鎖って何（講義・実験）、出雲高校の高校 1 年生 80 名が参加

門松健治（計画 A01）：脳と糖鎖のはなし～糖鎖ってなんだろう～（講義）、一般市民 50 名が参加

平成 25 年度（1 件）

吉田秀郎（計画 A01）：京都府立亀岡高校 1 年生研修、同高校の高校 1 年生 33 名が参加

9. 今後の研究領域の推進方策（2ページ程度）

今後どのように領域研究を推進していく予定であるか、研究領域の推進方策について記述してください。また、領域研究を推進する上での問題点がある場合は、その問題点と今後の対応策についても記述してください。また、目標達成に向け、不足していると考えているスキルを有する研究者の公募班での重点的な補充や国内外の研究者との連携による組織の強化についても記述してください。

1. 強く上質の融合研究へ

年2回の班会議で本領域の若手育成の態度あるいは融合研究への本気度が浸透し、特有の文化となってきたことは特筆に値すると思う(図9;「4. 若手研究者の育成に係る取組状況」参照)。今後もこの文化を継承し成長させたい。また、融合研究の成果として領域独自の研究会(2つのクラブ)が誕生し、これも今後、特徴あるプラットフォームとして育てたい(図9)。

技術支援活動は融合研究と若手育成の推進に有効に寄与

している(図9)。これまで、1分子イメージング、2糖分析、糖鎖化学合成の支援班(総括班分担研究者)に加えて公募班にも糖鎖化学合成、新しい糖鎖結合タンパク質結合法開発などの研究者が参画した。第2期の公募班には糖鎖・神経研究新技術開発を意図した提案も積極的に取り入れ、本領域の研究の層を厚くしたい。

新しい学術領域として確立するには「教科書を塗り替えるような上質の研究成果」を求めるべきである。そのためにも多少の時間を要しても上質の融合研究を優先して支援する方針である。

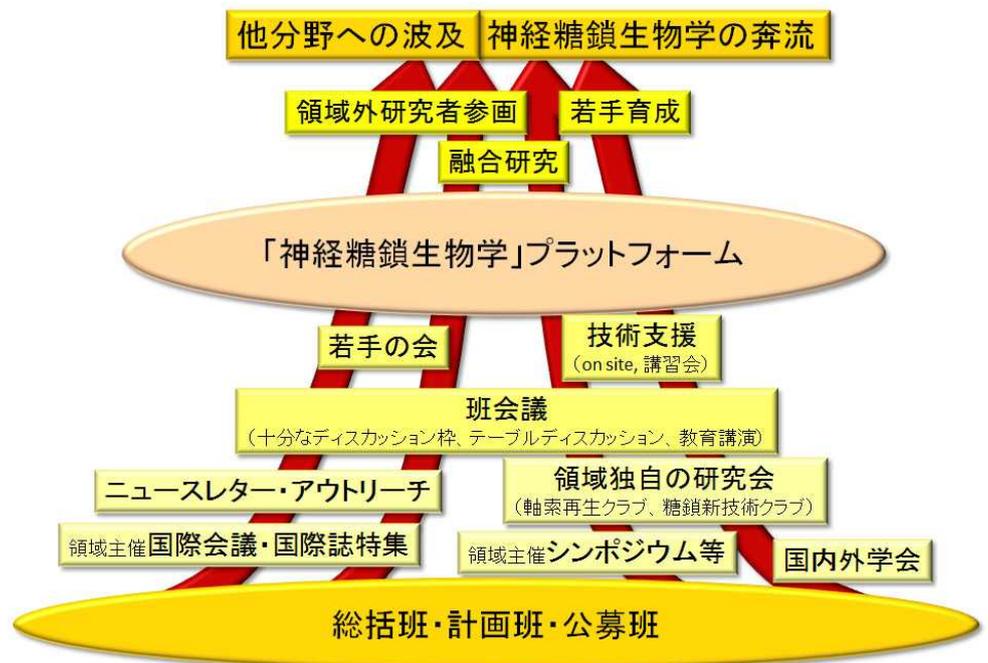
2. 問題点

以上の活動は、領域主催あるいは学会等主催のシンポジウムなどとともに領域の融合研究のためのプラットフォームとして有効に機能した。その結果、融合研究の爆発的加速化が起きた(表2)。しかし、一方で問題も生じている。すなわち、融合研究の加速化はそれに伴う研究支援活動の飽和度を急激に上昇させ、ほとんどの班員でキャパシティオーバーとなっている。これは異分野の融合という特殊性からは当然の帰結とあってよい。そこで現在は、総括班が、例えば大橋(A01公募)、顧(A02公募)など多くの班員に対して近隣の信頼できる研究者を紹介して共同研究を進めるなどの取り組みを始めており、今後も拡大する必要がある。また、総括班では各分野の著名な研究者、若手の優れた研究者、製薬企業役員など、合わせて8名を新たに班友として迎え、助言と協力を求めている。このような問題解決は領域の外へ共同研究を広げる力となっており、下記のアイデアの源泉ともなった。

3. 世界へ

「神経糖鎖生物学」がより大きな波となり、新しい学術領域としての地歩を固めるためには、上述のとおり連携の枠を領域の外に広げることが重要である。幸い、日本にも米国などにも糖質学会と神経科学学会がある。このような学会の中に神経糖鎖生物学の地歩を固める必要がある。と同時にこうした学会が後押しする日米間などの国際会議を企画することは海外の仲間・理解者を増やし、神経糖鎖生物学が新しい学術領域として認知され、さらには創薬などの社会還元につながるために重要である。今後このような活動に注力する。

図9 領域の目指すもの



10. 組織変更等の大幅な計画変更がある場合は当該計画（研究代表者の変更は真にやむを得ない場合に限る）（2～5ページ程度）【非公開】※本欄に記載の計画研究については、全て3年度目の審査の対象となります。

領域内の計画研究の研究代表者の交替や組織体制に大幅な変更がある場合（新しく計画研究を追加する場合や既存の計画研究を廃止する場合、領域全体の交付予定額の範囲内で各計画研究の研究経費を変更する場合（計画研究に係る経費を減額し、公募研究に係る経費を増額する場合等））には必ず記入してください。その際、以下の点を含めてください。

- ・ 計画研究を追加する場合は、追加の必要性、その計画研究が領域内で果たす役割、他の計画研究への影響等
- ・ 計画研究を廃止する場合は、廃止の理由、当該計画研究を廃止しても領域として支障がないことの説明等
- ・ 研究代表者の交替の場合は、交替の必要性、新旧の研究組織の異なる点（組織構成、領域内で果たす役割等）、新たに研究代表者になろうとする者が、旧研究代表者に替わって研究を実施できることの根拠、妥当性及びその者の研究業績等
- ・ 計画研究に係る経費と公募研究に係る経費の額の変更については、その必要性、1回目の公募研究の応募・採択状況等（公募研究に係る経費を減額して計画研究に係る経費を増額する変更は真にやむを得ない場合に限る。また、公募研究の規模に係る最低基準を下回らないこと。）
- ・ 以上の各変更に伴う他の計画研究の研究経費の変更及びその妥当性等

該当なし