

領域略称名：神経糖鎖生物学
領域番号：3301

平成28年度科学研究費補助金「新学術領域研究
(研究領域提案型)」に係る事後評価報告書

「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28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	8-9
2. 研究領域の設定目的の達成度	10-12
3. 研究領域の研究推進時の問題点と当時の対応状況	13
4. 審査結果の所見及び中間評価の所見等で指摘を受けた事項への対応状況	14
5. 主な研究成果（発明及び特許を含む）	15-17
6. 研究成果の取りまとめ及び公表の状況（主な論文等一覧、ホームページ、公開発表等）	18-22
7. 研究組織（公募研究を含む。）と各研究項目の連携状況	23-24
8. 研究経費の使用状況（設備の有効活用、研究費の効果的使用を含む）	25-28
9. 当該学問分野及び関連学問分野への貢献度	29
10. 研究計画に参画した若手研究者の成長の状況	30
11. 総括班評価者による評価	31-32

研究組織 (総括：総括班, 計画：総括班以外の計画研究, 公募：公募研究)

研究項目	課題番号 研究課題名	研究期間	代表者氏名	所属機関 部局 職	構成員数
X00 総括	23110001 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	平成 23 年度 ～ 平成 27 年度	門松 健治	名古屋大学大学院・医学系研究科・教授	12
A01 計画	23110002 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	平成 23 年度 ～ 平成 27 年度	門松 健治	名古屋大学大学院・医学系研究科・教授	1
A01 計画	23110003 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	平成 23 年度 ～ 平成 27 年度	北川 裕之	神戸薬科大学・薬学部・教授	8
A01 計画	23110004 ペリニューロナル・ネットによる視覚野可塑性の制御	平成 23 年度 ～ 平成 27 年度	小松 由紀夫	生理学研究所・生体情報研究系・特別協力研究員	1
A01 計画	23110005 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	平成 23 年度 ～ 平成 27 年度	戸島 拓郎	理化学研究所・脳科学総合研究センター・研究員	3
A02 計画	23110006 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	平成 23 年度 ～ 平成 27 年度	岡 昌吾	京都大学・医学研究科・教授	3
A02 計画	23110007 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	平成 23 年度 ～ 平成 27 年度	吉田 秀郎	兵庫県立大学・生命理学研究科・教授	3
A02 計画	23110008 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	平成 23 年度 ～ 平成 27 年度	古川 鋼一	中部大学・生命健康科学部生命健康科学研究所・教授	2
A02 計画	23110009 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	平成 23 年度 ～ 平成 27 年度	柚崎 通介	慶應義塾大学・医学部・教授	3

A02 計画	23110010 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	平成 23 年度 ～ 平成 27 年度	高宮 考悟	宮崎大学・医学部・教授	3
計画研究 計 10 件					
A01 公募	24110502 へ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	平成 24 年度 ～ 平成 25 年度	榊 和子	筑波大学・医学医療系・講師	2
A01 公募	24110503 コンドロイチン・へ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－	平成 24 年度 ～ 平成 25 年度	武内 恒成	愛知医科大学・医学部・教授	3
A01 公募	24110506 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	平成 24 年度 ～ 平成 25 年度	佐藤 ちひろ	名古屋大学・学内共同利用施設等・准教授	4
A01 公募	24110507 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	平成 24 年度 ～ 平成 25 年度	岡島 徹也	名古屋大学・医学（系）研究科（研究院）・准教授	2
A01 公募	24110509 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神経機能解析	平成 24 年度 ～ 平成 25 年度	大橋 俊孝	岡山大学・医歯（薬）学総合研究科・准教授	4
A01 公募	24110510 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	平成 24 年度 ～ 平成 25 年度	神野 尚三	九州大学・医学（系）研究科（研究院）・教授	3
A01 公募	24110511 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	平成 24 年度 ～ 平成 25 年度	橋本 康弘	福島県立医科大学・医学部・教授	1

A01 公募	24110518 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	平成 24 年度 ～ 平成 25 年度	楠 進	近畿大学・医学部・教授	4
A01 公募	24110521 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	平成 24 年度 ～ 平成 25 年度	神村 圭亮	公益財団法人東京都医学総合研究所・脳発達神経再生研究分野・主席研究員	1
A01 公募	26110703 コンドロイチン・ヘパラン硫酸合成酵素発現ネットワーク - 神経再生・発生・機能相関 -	平成 26 年度 ～ 平成 27 年度	武内 恒成	愛知医科大学・医学部・教授	2
A01 公募	PV 陽性 GABA 細胞ーグリア tripartite synapse 細胞外糖鎖の役割	平成 26 年度 ～ 平成 27 年度	福田 敦夫	浜松医科大学・医学部・教授	6
A01 公募	26110708 精神疾患に関与するポリシアル酸転移酵素の機能解析	平成 26 年度 ～ 平成 27 年度	佐藤 ちひろ	名古屋大学・学内共同利用施設等・准教授	5
A01 公募	26110713 プロテオグリカンによるシナプス伝達調節の分子メカニズム：Bral2 欠損マウス解析	平成 26 年度 ～ 平成 27 年度	大橋 俊孝	岡山大学・医歯(薬)学総合研究科・教授	4
A01 公募	26110714 中枢神経系におけるペリニューロナルネットのヘテロジニアスな発現様式と機能	平成 26 年度 ～ 平成 27 年度	神野 尚三	九州大学・医学(系)研究科(研究院)・教授	3
A01 公募	26110715 糖鎖による軸索ガイダンス分子 draxin の機能制御機構の解明	平成 26 年度 ～ 平成 27 年度	新明 洋平	金沢大学・医学系・准教授	1
A01 公募	26110719 脳におけるコンドロイチン硫酸およびヒアルロン酸の代謝分解機構	平成 26 年度 ～ 平成 27 年度	山田 修平	名城大学・薬学部・教授	2

	の解明				
A01 公募	26110721 プロテオグリカンの糖鎖に焦点をあてた神経難病の病態解明と治療戦略の構築	平成 26 年度 ～ 平成 27 年度	楠 進	近畿大学・医学部・教授	4
A01 公募	26110722 コンドロイチン硫酸プロテオグリカンによる神経可塑性の制御	平成 26 年度 ～ 平成 27 年度	藤川 顕寛	基礎生物学研究所・統合神経生物学研究部門・研究員	1
A01 公募	26110726 神経活動依存的に変化するヘパラン硫酸プロテオグリカンの機能解析	平成 26 年度 ～ 平成 27 年度	神村 圭亮	公益財団法人東京都医学総合研究所・脳発達神経再生研究分野・主席研究員	1
A02 公募	24110501 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	平成 24 年度 ～ 平成 25 年度	菅原 一幸	北海道大学・先端生命科学研究科(研究院)・学術研究員	1
A02 公募	24110505 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	平成 24 年度 ～ 平成 25 年度	安藤 弘宗	岐阜大学・応用生物科学部・准教授	2
A02 公募	24110508 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	平成 24 年度 ～ 平成 25 年度	金川 基	神戸大学・医学(系)研究科(研究院)・講師	3
A02 公募	24110512 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	平成 24 年度 ～ 平成 25 年度	矢木 宏和	名古屋市立大学・薬学研究科(研究院)・講師	3
A02 公募	24110513 コアフコースの機能と神経疾患との関連性について	平成 24 年度 ～ 平成 25 年度	顧 建国	東北薬科大学・薬学部・教授	4
A02 公募	24110514 シアリダーゼによる神	平成 24 年度 ～	宮城 妙子	東北薬科大学・分生研・教授	2

	経機能の制御	平成 25 年度			
A02 公募	24110515 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	平成 24 年度 ～ 平成 25 年度	西原 祥子	創価大学・理工学部・教授	6
A02 公募	24110516 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	平成 24 年度 ～ 平成 25 年度	中山 喜明	京都産業大学・総合生命科学部・助教	6
A02 公募	24110517 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	平成 24 年度 ～ 平成 25 年度	川寄 敏祐	立命館大学・総合科学技術研究機構・上席研究員	3
A02 公募	24110519 新規グルコース化脂質分子による神経ガイダンス制御	平成 24 年度 ～ 平成 25 年度	平林 義雄	独立行政法人理化学研究所・その他部局等・研究員	1
A02 公募	24110520 P S Tによる神経細胞因子N C A Mのポリシアル化機構の解明	平成 24 年度 ～ 平成 25 年度	長江 雅倫	国立研究開発法人理化学研究所・その他部局等・研究員	1
A02 公募	24110523 脳発生過程におけるオーマンノース型糖鎖の機能解析	平成 24 年度 ～ 平成 25 年度	萬谷 博	地方独立行政法人東京都健康長寿医療センター（東京都健康長寿医療センター研究所）・東京都健康長寿医療センター研究所・研究副部長	1
A02 公募	26110704 神経細胞膜ラフト可視化のためのガングリオシドプローブの開発	平成 26 年度 ～ 平成 27 年度	安藤 弘宗	岐阜大学・応用生物科学部・准教授	2
A02 公募	26110709 小胞体 GlcNAc 修飾の神経組織での役割	平成 26 年度 ～ 平成 27 年度	岡島 徹也	名古屋大学・医学（系）研究科（研究院）・教授	3
A02 公募	26110710 α 1,3 フコース転移酵素 Fut10 による幹細胞の未分化性維持機構の解明	平成 26 年度 ～ 平成 27 年度	等 誠司	滋賀医科大学・医学部・教授	1

A02 公募	26110712 脳形成・神経機能に関わる新しい機能ドメイン“ポストリン酸糖鎖”の確立	平成 26 年度 ～ 平成 27 年度	金川 基	神戸大学・医学（系）研究科（研究院）・講師	3
A02 公募	26110716 ジストログリカン糖鎖を形成する酵素複合体の同定とその作動メカニズムの解明	平成 26 年度 ～ 平成 27 年度	矢木 宏和	名古屋市立大学・薬学研究科（研究院）・講師	3
A02 公募	26110717 聴覚におけるガングリオシドの機能解明	平成 26 年度 ～ 平成 27 年度	井ノ口 仁一	東北医科薬科大学・薬学部・教授	3
A02 公募	26110718 個体脳において N 型糖鎖が樹状突起形成の時の制御に果たす役割の解明	平成 26 年度 ～ 平成 27 年度	川内 健史	先端医療センター研究所・医薬品開発研究グループ・上席研究員	1
A02 公募	26110720 糖鎖によるシナプス前終末の機能修飾	平成 26 年度 ～ 平成 27 年度	坂場 武史	同志社大学大学院・脳科学研究科・教授	1
A02 公募	26110723 神経系の糖鎖発現を規定するエピゲノム因子の探索	平成 26 年度 ～ 平成 27 年度	木塚 康彦	国立研究開発法人理化学研究所・その他部局等・研究員	1
A02 公募	26110724 髄液内における N-GlcNAc 型糖鎖生成機構の解明	平成 26 年度 ～ 平成 27 年度	長江 雅倫	国立研究開発法人理化学研究所・その他部局等・研究員	1
A02 公募	26110725 細胞質 Ngly1 (PNGase) の中枢神経系における機能の解析	平成 26 年度 ～ 平成 27 年度	鈴木 匡	国立研究開発法人理化学研究所・その他部局等・その他	4
A02 公募	26110727 脳発生過程における O-マンノース型糖鎖の機能解析	平成 26 年度 ～ 平成 27 年度	萬谷 博	地方独立行政法人東京都健康長寿医療センター（東京都健康長寿医療センター研究所）・東京都健康長寿医療センター研究所・研究副部長	1
公募研究 計 43 件					

1. 研究領域の目的及び概要（2ページ以内）

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、応募時までの研究成果を進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。

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つて

図1 生命と糖鎖

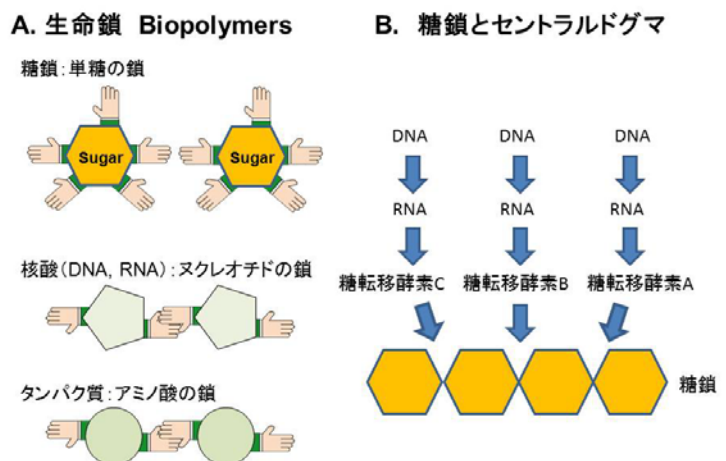
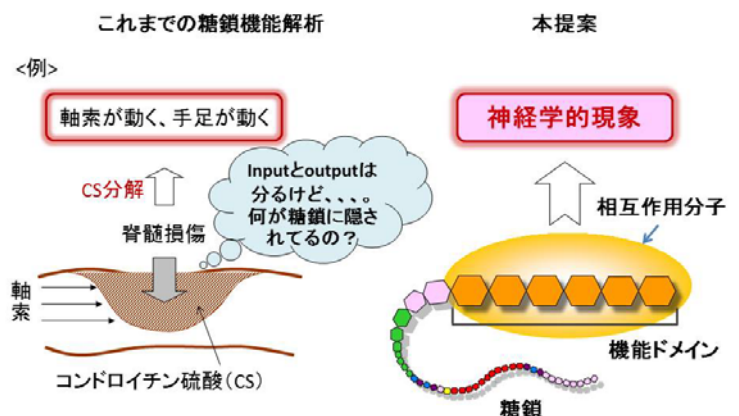


図2 糖鎖による生命活動の制御



もよいだろう。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】

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。

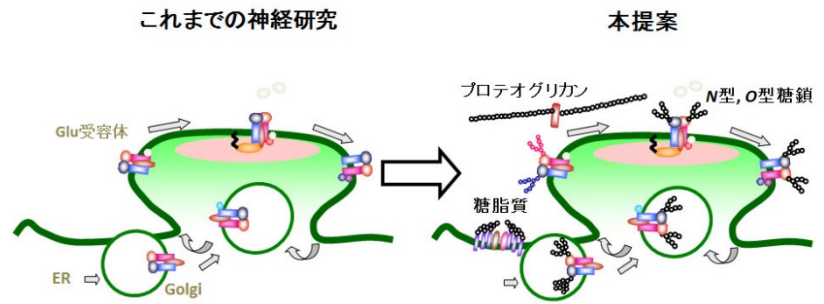
2. 「研究の対象」と取り組み

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。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。

図3 糖鎖による神経活動の制御



2. 研究領域の設定目的の達成度（3ページ以内）

研究期間内に何をどこまで明らかにしようとし、どの程度達成できたか、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の達成度合いについて、具体的に記述してください。必要に応じ、公募研究を含めた研究項目ごとの状況も記述してください。

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. 研究の達成状況

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、という2つの研究項目で研究を推進した。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。

神経という生命科学分野に焦点を絞ら込んだ、神経と糖鎖の融合研究が本領域の最も注力した活動であり、世界に誇れる学術的な成果を生むことができた。換言すると、世界をリードしうる神経糖鎖生物学という新しい学術領域の創成が叶ったと思われる。以下にいくつかの例を挙げて達成状況を具体的に述べたい。

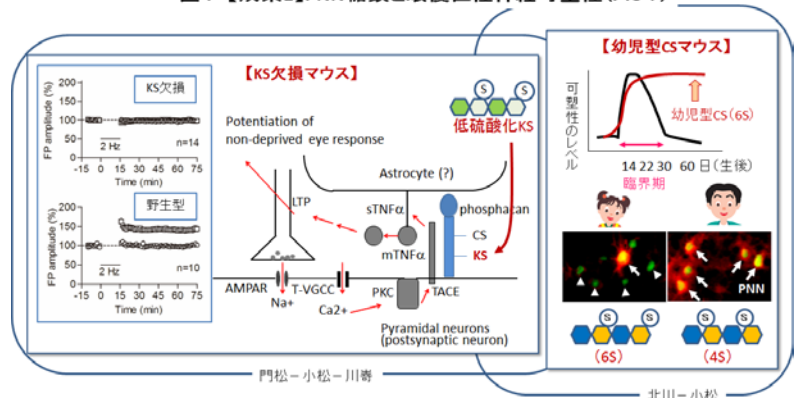
A01 細胞外糖鎖による神経機能制御

【PNNと眼優位性神経可塑性】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（Nat Neurosci, 2012）。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）の形成低下が起こり、眼優位性可塑性が起こることを証

明した（図4【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。

図4 【成果1】PNN糖鎖と眼優位性神経可塑性(A01)



門松 (A01計画)、小松 (A01計画)、川崎 (A02公募) は、共同で、低硫酸化ケラタン硫酸 (KS) が眼優位性可塑性の一部を正に制御することを見出した (2015年Exp Neurol) (図4【KS欠損マウス】)。すなわち、KSはフォスファカンに担われており、T型カルシウムチャンネルを介するカルシウム流入によって活性化されたTACEによってTNF α が切断に重要であることが示唆された。これによって活性型のsTNF α が産生され、結果として非遮蔽眼からの入力によるLTPが引き起こされる。KS欠損マウスではこのLTPが起きなかった。この解析には川崎の開発した抗KS抗体が用いられ、KSがシナプス後部に局在することも示された。

さらに、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。また、PNNは、PV含有GABAニューロンの中で特定のサブクラスのみに発現していた (J Comp Neurol, 2015) (図9)。

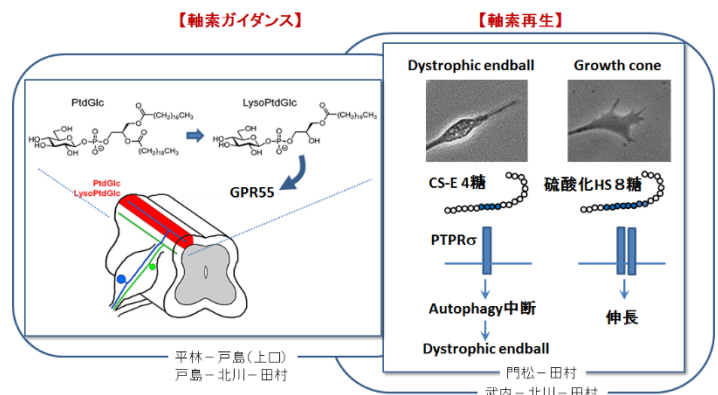
【軸索ガイダンス・軸索再生】 門松 (A01計画) はKSが脊髄損傷後の軸索再生阻害・神経機能回復阻害に決定的な役割を担うことを見出した (2011年J Neurosci)。門松 (A01計画)、田村 (総括班分担) は、軸索再生阻害に際して軸索先端が球状に変化するdystrophic endball形成機構を解明した (投稿中) (図5【軸索再生】)。まず、糖鎖機能ドメインとしてCSではCS-Eと呼ばれる硫酸化CSが必要であり、天然には短い長さ (せいぜい4糖) でしか存在しないことを見出した。従って、その受容体PTPR σ の単量体化が起きる。これによってPTPR σ のフォスファターゼ活性はONとなり、結果としてautophagosomeとlysosomeの融合が阻害され、autophagosomeが蓄積し、dystrophic endballができることが明らかとなった (図12)。他方、軸索伸長を誘導するヘパラン硫酸 (HS) の場合、硫酸化されたHSが必要であり、天然には長い機能ドメインを作ることを見出した (図5【軸索再生】、図12)。これによりPTPR σ のフォスファターゼ活性はOFFとなり、軸索伸長は阻害されることがない。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、HS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)、北川 (A02計画)、田村 (総括班分担) 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、著明な軸索再生促進の表現型を示すことを見出した (Nat Commun, 2013)。このKOマウスは、阻害分子であるCSができにくくなっているだけでなく、促進分子であるHSの合成が亢進しているため、軸索再生が著明になることが示唆された。

また、戸島 (A01計画)、北川 (A01計画)、田村 (総括班分担) は共同で、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 (投稿準備中)。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、PTPR σ 、LARを選定し、受容体下流の細胞内シグナル分子としてCa $^{2+}$ 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Ca $^{2+}$ チャンネルの種類が全く異なることが明らかになってきた。

平林 (A02公募)、上口 (A01計画戸島の連携) は共同で、糖脂質であるリゾホスファチジルグルコシド (LysoPtdGlc) は脊髄内の固有感覚の神経突起が通る特定の部位にのみ存在し、痛覚の神経突起を反

図5【成果2】軸索ガイダンス・軸索再生 (A01)



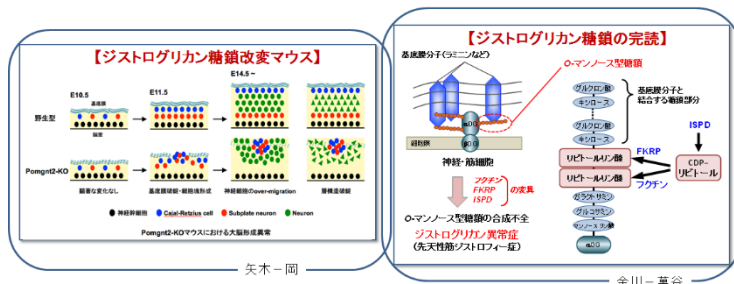
発することで、両方の神経突起は混ざり合うことなく別の目的地へ投射することを明らかにした (Science, 2015) (図5【軸索ガイダンス】)。そしてLysoPtdGlcの受容体としてGPR55 (GPCRの1種) を同定した。これまで未知だったガイダンス分子が糖脂質であるという事実は驚きをもって迎えられた。

A02 細胞内・細胞表面糖鎖による神経機能制御

【ジストログリカン】 α-ジストログリカンに修飾される糖鎖は、基底膜やシナプス分子との結合を介し、脳の形成や神経機能に重要な役割を担い、また、その形成障害は脳奇形や精神発達遅滞、筋ジストロフィーなどの疾患の原因となる。金川 (A02)、萬谷 (A02) は、リガンドの結合に重要な糖鎖機能ドメインの構造を決定し (哺乳類で初めて同定したリビトールリン酸のタンデム構造を含む)、その修飾に関わる酵素活性を同定することで、修飾メカニズム、機能ドメインの生理的意義、疾患機序を明らかにした。得られた成果に基づいて疾患治療薬の開発が期待される (Cell Reports, 2016) (図6【ジストログリカン糖鎖の完読】)。

図6【成果3】ジストログリカン糖鎖 (A02)

また、筋ジストロフィーの脳皮質形成異常の初期過程については不明な点が多かった。矢木 (A02 公募)、岡 (A02 計画) は、原因遺伝子の一つである AGO61 (POMGNT2) 遺伝子欠損マウスを作成し解析を行うことにより、基底膜破綻はカハ



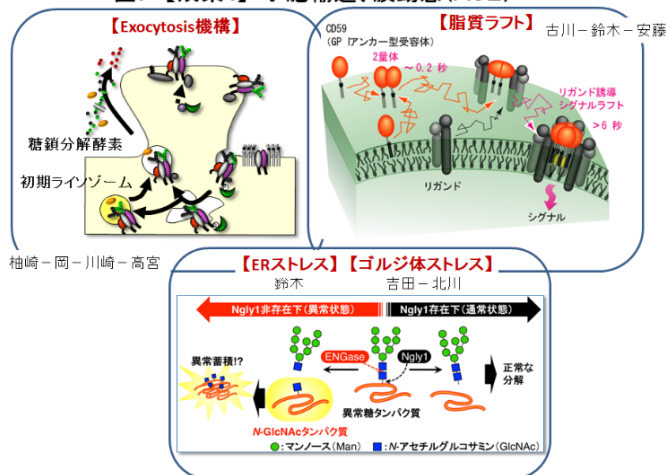
ール・レチウス細胞、サブプレート細胞による凝集塊の形成によって引き起こされ、さらに異常な形態を示す神経細胞が無秩序に移動した結果、クモ膜下腔への遊出および神経細胞の層形成不全が生じることを示す結果を得た (Sci Reports, 2013; Sci Reports, 2015) (図6【ジストログリカン糖鎖改変マウス】)。

【小胞輸送、膜動態】 柚崎 (A02 計画)、岡、川崎 (総括班分担)、高宮は記憶・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】) (投稿準備中)。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。

図7【成果4】小胞輸送、膜動態 (A02)

鈴木 (総括班分担)、安藤 (A02 公募)、古川 (A02 計画) は、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した。GM1 など各々のガングリオシ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 (Nat Chem Biol, 2012) (図7【脂質ラフト】)。

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。



酵素と基質は究極の分子間相互作用の一例である。鈴木 (A02 公募) は ER ストレスに伴って細胞質プロテアゾームで分解される N 型糖鎖が Ngly1 によって最初に切られ、その欠損は重篤な神経症状を示す遺伝子病を引き起こすことをはじめて明らかにした (PNAS, 2015) (図7【ER ストレス】)。

3. 研究領域の研究推進時の問題点と当時の対応状況（1 ページ以内）

研究推進時に問題が生じた場合には、その問題点とそれを解決するために講じた対応策等について具体的に記述してください。また、組織変更を行った場合は、変更による効果についても記述してください。

領域内連携、若手育成、研究成果、海外への波及、と本領域で大切にしてきた目標は、順調に達成できたと思われる。問題とは言い難いが、運営の途中で、連携相手の照会が多数あり、一部の班員に連携が集中する危険性が生じた。この点に関しては、領域外の専門家を紹介し、順調に共同研究が進んだ。組織変更は行わなかった。

図8 本領域のロゴマーク



なお、本領域での学術的成果の acknowledgements にグラントの情報を書き入れることを班員に要請した。また、本領域独自のロゴマークを作成した（図8）。これは、左にある六角形が神経細胞を、右の塗りつぶした六角形が糖鎖を表しており、両者の融合研究を象徴している。班員にはこのロゴを学術集会での発表で使うように要請した。このロゴは、班員にこの領域が融合研究を推進することを繰り返し刷り込み、大きなグラントの支えで研究が行われることを自覚させる点で、思った以上の効果があった。

4. 審査結果の所見及び中間評価の所見等で指摘を受けた事項への対応状況（2ページ以内）

審査結果の所見及び中間評価において指摘を受けた事項があった場合には、当該コメント及びそれへの対応策等を記述してください。

<審査結果の所見において指摘を受けた事項への対応状況>

【審査結果の所見】本領域研究を進めるに当たっては、糖鎖機能ドメイン決定のための新しい探索アプローチの必要性や、シグナル伝達を熟知したメンバーを公募研究で補強することが望ましいとする意見もあった。

【対応状況】公募要領 H24-25および26-H27で、「本領域では、下記の研究項目について、「計画研究」により、糖鎖科学研究者と神経科学研究者が多重的・多層的に協力し、共通のプラットフォームの上で議論を進め、糖鎖機能ドメインを軸に、糖鎖による神経機能制御機構を解くことを目指す。この取組を推進するため、従来の糖鎖、神経の研究に加えて、細胞内シグナル、構造、バイオインフォーマティクスなどを含めた多角的なアプローチによってコンセプト作りに貢献する研究が必要である。さらに糖鎖・神経研究に貢献する技術開発研究も重要である。」と明記し、探索、シグナル伝達を含めた多角的アプローチの必要性を説いた。また、公募説明会も開催し、同様の説明を行った。その結果、化学合成学、構造学、シグナリングなど多様な人材を公募班から得ることができた。

<中間評価の所見等で指摘を受けた事項への対応状況>

【中間評価の所見】「神経系をモデルとして明らかとなった糖鎖による生命活動制御機構は、がんや免疫系、発生など他の生命現象においても共通の原理が存在する可能性が高く、他分野への波及効果は高い。シンポジウムの開催や若手研究者への支援活動についても積極的に推進されており、評価できる。」として中間評価はA評価を得た。

一方、今後の研究領域の推進方策として、「糖鎖研究と神経研究の融合・連携による研究成果は順調にあがりつつある。一方で、糖鎖機能ドメインの抽出は十分になされていないと思われるので、今後の発展に期待したい。若手研究者育成も積極的に推進されており、今後も継続的に発展させることを期待したい。なお、海外の研究者を招聘してシンポジウムの開催が行われているが、今後は「神経糖鎖生物学」をテーマとして海外でシンポジウムを開催するなど、海外に向けたより積極的な活動が望まれる。」とのコメントをもらった。

【対応状況】糖鎖機能ドメインの抽出により注力し、その相互作用分子・受容体の同定、機能や作用機構の解明に全力を注いだ。その結果、「2. 研究領域の設定目的の達成度」に記したように、世界をリードする研究成果を得ると同時に、その多くが領域内の共同研究であるという新学術の目的に合致する成果を得ることができた。また、海外でのシンポジウム開催、国際誌特集号企画などを積極的に行い、後述するように、「神経糖鎖生物学」の取組みが世界的に浸透する状況を作ることに成功した。

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

（3 ページ以内）

本研究課題（公募研究を含む）により得られた研究成果（発明及び特許を含む）について、新しいものから順に発表年次をさかのぼり、図表などを用いて研究項目ごとに計画研究・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。記述に当たっては、本研究課題により得られたものに厳に限ることとします。

A01 細胞外糖鎖による神経機能制御：計画研究

戸島・北川・田村（総括班分担）は、コンドロイチン硫酸（CS）硫酸化サブタイプの一つであるCS-Eが異なる組み合わせの受容体を使って、cAMP・カルシウム依存的に成長円錐を誘引・反発する両方向性のガイダンス因子として働くことを明らかにした（投稿準備中）。戸島・門松は、高硫酸化ケラタン硫酸（KS）も両方向性ガイダンス因子として働くことを明らかにした（投稿準備中）。門松・田村はCSとHSの鎖の中にある糖鎖機能ドメインを同定し、これが受容体型チロシンフォスファターゼのクラスター化を真逆に制御し、細胞内ではオートファジー流の中断→軸索再生阻害の軸を動かすことを証明した（図12）（投稿中）。

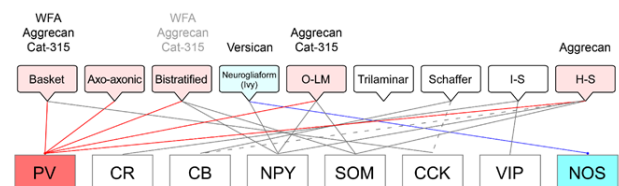
北川は6位硫酸化CSがアグリカンの安定化を介してペリニューロナルネット（PNN）の機能を制御することを見出した（Neural Plasticity, 2016）。門松・小松はケラタン硫酸（KS）による眼優位性可塑性の制御機構を証明した（Exp Neurol, 2015）。門松・神野（A01公募）、門松・楠木（A01公募）は、筋萎縮性側索硬化症でのミクログリアとKSの関係、多発性硬化症病態進行へのKSの関与を明らかにした（Eur J Neurosci, 2015; Cell Death Dis, 2013）。戸島は、軸索先端のgrowth coneの動向はexocytosisとendocytosisのバランスで決まることを証明した（J Neurosci, 2014）。門松はまたKSが筋萎縮性側索硬化症の早期病態を抑える役割を担うことを明らかにした（PLoS One, 2013）。北川・小松はCSの硫酸化構造が臨界期前後で劇的に変化することを見出し、さらにこの微細構造が眼優位性可塑性を制御することを証明した（Nat Neurosci, 2012）。田村（総括班分担）・北川は、化学合成した様々なCS4糖とMidkineの親和性の差異を示した（Bioorg Med Chem Lett, 2012）。

公募研究

岡島は、EOGTによるNotch受容体のO-GlcNAc修飾が、脳血管内皮細胞のDll4を介してN-cadherin発現を制御し、脳血管のバリアー機能に重要であることを明らかにした（投稿中）。梶はヘパラン硫酸エンドスルファターゼSulf1が嗅覚神経回路と情動・報酬に関連する脳部位に強く発現し、Sulf1ノックアウトマウスが嗅覚記憶異常を呈する示した（投稿準備中）。福田は母体の拘束ストレスが、生後のPV陽性GABA細胞・PNNの内側前頭皮質での減少を導くことを見出した（投稿準備中）。山田は、脳におけるヒアルロニダーゼHyal2の時期特異的な発現を見いだした（投稿準備中）。

橋本は、パーキンソン病および多系統萎縮の一部に髄液中トランスフェリンTf-2（糖鎖の違いで1と2を区別）の比率が高値を示すサブグループを見出した（J Biochem, 2016）。岡島は、アダムズ・オリバー症候群の患者で同定されたEOGT変異がNotch受容体のO-GlcNAc修飾を消失させることを示した（J Biol Chem, 2015）。新明は、大脳皮質神経細胞から分泌されるDraxinが視床皮質投射を制御することを見出した（Nat Commun, 2015）。神野は、PNNのうち、レクチンWFA陽性PNNは、basket型PV陽性ニューロンと、一部のbistratified型PVニューロンに選択的であることを明らかにした（図9）（J Comp Neurol, 2015）。

図9 サブクラス特異的なPNN形成



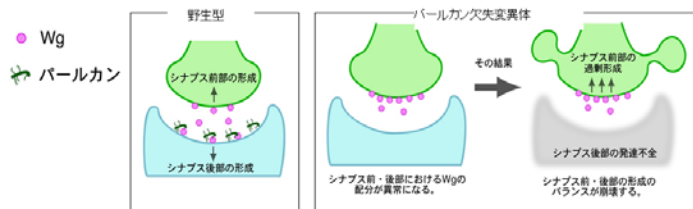
楠・岡（A02計画）IgMパラプロテイン血症を伴うニューロパチーでは、HNK-1陽性phosphacanとMAGの抗体活性比が高い症例が、症状の増悪傾向が強いことを示した（Neurosci Res, 2015）。また、藤川は、脱髄神経細胞ではCS糖鎖結合性pleiotrophinとオリゴデンドロサイト前駆細胞

上の PTPRZ との結合が、髄鞘回復に寄与することを見出した (J Neurosci, 2015)。佐藤・宮城 (A02 公募) は、そのマイクログリア上のポリシアル酸が BDNF を結合しており、活性化に伴い放出されるエクソソーム上のシアリダーゼ Neu1 によって、BDNF 分泌が起こることを明らかにした (J Biol Chem, 2015)。武内・北川 (A01 計画) は CS 硫酸転移酵素である CSGalNAcT1 および T2 のノックアウトマウスを作成し、これまで示されてきたいかなる脊髄損傷モデルマウスよりも、損傷後に劇的な回復を示すこと、それはこの酵素発現阻害を行うことでグリコサミノグリカン発現バランスにも影響を与えることが原因であることを見出した (Nat Commun, 2013)。

神村は、ショウジョウバエの神経筋接合部の形成において分泌型ヘパラン硫酸プロテオグリカンの一つであるパールカンが、Wnt ホモログ Wingless (Wg) の分布を調節することで、シナ

プス前・後細胞における Wg シグナルのバランスを調節することを見出した (図 10) (J Cell Biol, 2013)。大橋は、ランビエ絞輪の Na チャンネル集積に、NF186 を介した①プロテオグリカンが主成分の ECM との結合②軸索側細胞内骨格分子との結合③ paranode 接合部による領域化、以上 3 つの安定化機序が協同することを明らかにした (Neuron, 2013)。

図10 パールカンによるWntの調節



A02 細胞内・細胞表面糖鎖による神経機能制御：計画研究

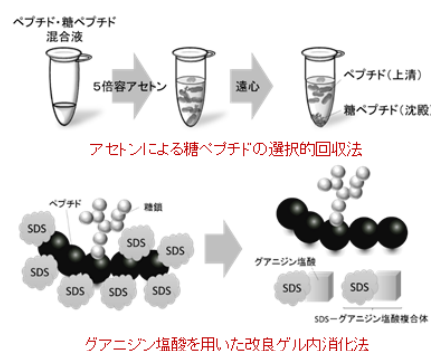
柚崎・岡・川崎 (総括班分担) ・高宮は記憶・学習の基礎過程と考えられている LTD 時に、AMPA 受容体はシナプス後部にて選択的にエンドサイトーシスされライソゾーム経路に入り、一方、LTP 時には AMPA 受容体が糖鎖分解酵素を含むライソゾーム様細胞内プールから表面輸送されることを見出した (投稿準備中)。また、高宮・岡は AMPA 型グルタミン酸受容体のある特定の N 型糖鎖修飾が、シナプス上の脂質ラフトへの局在を決定することにより、シナプス伝達を果たすことを明らかにした (投稿準備中)。

柚崎は小脳登上線維から分泌される C1ql1 が登上線維—プルキンエ細胞間のシナプス形成を制御することを見出した (Neuron, 2015)。岡・北川 (A01 計画) ・木塚 (A02 公募) ・川崎 (総括班分担) は、PNN に存在する HNK-1 抗原がアグリカンの橋渡し 4 糖構造に硫酸が付加させたものであり、これによりコンドロイチン硫酸鎖の伸長を制御する可能性を示した (PLoS One, 2015)。また、岡・矢木 (A02 公募) は、筋ジストロフィー原因遺伝子の一つである AGO61 (POMGNT2) 遺伝子欠損マウスの基底膜破綻は

カハール・レチウス細胞、サブプレート細胞による凝集塊の形成によって引き起こされ、神経細胞の層形成不全が生じることを示した (図 6) (Scientific Reports, 2015)。

古川はガングリオシド欠損マウスにおいて脳組織での補体系活性化により激しい炎症が起きることを見出した (Neuroinflamm, 2014)。川崎 (総括班分担、A02 計画岡の分担) は、神経細胞や神経組織に発現する糖タンパク質を網羅的に解析する方法として、アセトンに対する糖ペプチドとペプチドの溶解性の差異に基づく簡便で迅速な糖ペプチドの選択的回収法を確立した (図 11) (J Proteomics, 2014)。また、グアニジン塩酸

図11 MSIによる糖鎖解析法改良



を用いた改良ゲル内消化法によって電気泳動で分離可能な生体内微量糖タンパク質の糖鎖構造を結合部位ごとに解析することを可能にした (図 11) (Proteomics, 2014)。一方、吉田・北川 (A01 計画) は、哺乳類のゴルジ体ストレス応答の 4 つの応答経路 (TFE3 経路、proteoglycan 経路、mucin 経路、glycosphingolipid 経路) を発見するとともに、TFE3 経路を制御する転写因子 TFE3 と転写制御配列 GASE を同定した (Cell Struc Funct, 2013)。柚崎は小脳顆粒細胞から分泌される Cbln1 が顆粒細胞軸索 (平行線維) からの突起形成を強力に誘導することを見出した (Neuron, 2012)。

公募研究

等は、神経幹細胞の未分化性維持に働く Fut10 の基質は、単に分岐型Nグリカンよりもさらに高い特異性を要求することを見出した（投稿準備中）。

金川・萬谷は、脳奇形や精神発達遅滞、筋ジストロフィーなどの疾患の原因となるジストログリカン糖鎖の、基底膜やシナプス分子との結合に重要な糖鎖機能ドメインの構造を決定し（哺乳類で初めて同定したリビトールリン酸のタンデム構造を含む）、その修飾に関わる酵素活性を同定することで、修飾メカニズム、機能ドメインの生理的意義、疾患機序を明らかにした（図 6）（Cell Reports, 2016）。安藤・鈴木健一（総括班分担）・古川（A02 計画）は、天然のものと同様に振る舞うスフィンゴ糖脂質、ガングリオシド 4 種の蛍光プローブを合成した。これらのプローブを 1 分子観察することにより、世界で初めて細胞膜上のラフト形成機構を解明することができた（Nat Chem Biol, 2016）。木塚は、バイセクト糖鎖を欠損するマウスでは、アミロイドを産生する BACE1 酵素がリソソームへ移行してアルツハイマー病態が改善することを明らかにした（Biochem J, 2016）。長江・木塚はバイセクト型糖鎖とレクチンとの構造解析を行い、バイセクト型糖鎖に特徴的なコンフォメーションを明らかにした（Sci Rep, 2016）。平林・上口（A01 計画戸島の連携）は、ホスファチジルグルコシド（PtdGlc）の代謝産物リゾ体糖脂質（LysoPtdGlc）が神経回路の構築を制御する生理活性脂質であり、GPCR の GPR55 を受容体として同定した（Science, 2015）。坂場は、シナプス前終末機能を直接解析する技術として、哺乳類中枢シナプス前終末から直接パッチクランプ記録をおこなう方法（Neuron, 2015）、全反射蛍光顕微鏡を用いてシナプス小胞を可視化する方法（Neuron, 2015）を確立した。鈴木匡は、ENGase が特に Ngly1 が機能不全の状況で糖タンパク質に直接作用し、N-GlcNAc タンパク質を生成し NGLY1 欠損症の病態発現に関わる可能性を示した（図 7）（PNAS, 2015）。顧・岡（A02 計画）は、コアフコース欠損が海馬 LTP を阻害することを見出した（J Biol Chem, 2015）。井ノ口は、ヒト GM3 合成酵素欠損症ではマウス蝸牛の聴覚機能不全が起こることを明らかにした（Hum Mol Genet, 2015）。菅原は、スマフォリン 3A が CS-E との結合を介して PNN に局在することを見出した（J Biol Chem, 2014）。西原は、ショウジョウバエの中枢神経特異的な BP102 抗原が軸索の近位部に自立的に局在することを示した（Microsc Microanal, 2014）。川内は、クラスリン依存性のエンドサイトーシスに関わる Rab5 は、発生期移動中の神経細胞の先導突起の根元にある特殊な機能ドメインの形成に必要であることを明らかにした（Development 2014）。矢木・岡（A02 計画）は、ジストログリカンの特定の位置に結合したマンノース残基への GlcNAc 修飾を AGO61（POMGNT2）が担っていることを見出した（Sci Rep, 2013）。川寄は、作成したモノクローナル抗体 R-10G が低硫酸化 KS を認識することを見出した（Glycobiology, 2013）。宮城・佐藤（A01 公募）は、神経組織の主要成分であるガングリオシドを良い基質とするシアリダーゼ NEU3 及び NEU4 が神経突起形成をそれぞれ促進、抑制することを見出した（J Biol Chem, 2012）。中山は、Wbscr17 が作るムチン型糖鎖が、マクロピノサイトーシスを通して細胞内栄養状態の維持に関与することを示した（J Biol Chem, 2012）。

6. 研究成果の取りまとめ及び公表の状況（主な論文等一覧、ホームページ、公開発表等）（5ページ以内）

本研究課題（公募研究を含む）により得られた研究成果の公表の状況（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。記述に当たっては、本研究課題により得られたものに厳に限ることとします。

- 論文の場合、新しいものから順に発表年次をさかのぼり、研究項目ごとに計画研究・公募研究の順に記載し、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。
- 別添の「(2) 発表論文」の融合研究論文として整理した論文については、冒頭に◎を付してください。
- 補助条件に定められたとおり、本研究課題に係り交付を受けて行った研究の成果であることを表示したものの（論文等の場合は謝辞に課題番号を含め記載したもの）について記載したものについては、冒頭に▲を付してください（前項と重複する場合は、「◎▲・・・」と記載してください）。
- 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

A01 計画班

門松 健治 (計画A01) (他26報)

- ◎ ▲T.Ohgomori,(他3名), K.Kadomatsu and *S.Jinno. (2016) Comparative morphometric analysis of microglia in the spinal cord of SOD1G93A transgenic mouse model of amyotrophic lateral sclerosis. *Eur J Neurosci*, in press.
- ◎ ▲Y.Takeda-Uchimura, (他4名), Y.Komatsu and *K.Kadomatsu (2015) Requirement of keratan sulfate proteoglycan phosphacan with a specific sulfation pattern for critical period plasticity in the visual cortex. *Experimental Neurology*. 274, 145-155.
- ◎ ▲H.Matsui,(他3名), S.Kusunoki (他2名), *K.Kadomatsu (2013) Keratan sulfate expression in microglia is diminished in the spinal cord in experimental autoimmune neuritis. *Cell Death Dis.* 4, e946.
- ▲K.Hirano,(他14名), *K.Kadomatsu (2013) Ablation of keratan sulfate accelerates early phase pathogenesis of ALS. *PLoS One*. 8(6), e66969.
- ▲S.Imagama,(他14名), *K.Kadomatsu (2011) Keratan sulfate restricts neural plasticity after spinal cord injury. *J. Neurosci.* 31, 17091-102.

北川 裕之 (計画A01) (他24報)

- ▲S.Miyata, and *H.Kitagawa (2016) Chondroitin 6-sulfation regulates perineuronal net formation by controlling the stability of aggrecan. *Neural Plasticity* 2016, Article ID 1305801, 13 pages.
- ◎ ▲S.Nadanaka,(他2名), J.Tamura, and *H.Kitagawa (2014) Heparan Sulfate Containing Unsubstituted Glucosamine Residues: Biosynthesis and Heparanase Inhibitory Activity. *J. Biol. Chem.* 289, 15231-15243.
- ▲T.Koike, (他1名), B.Sato, and *H.Kitagawa (2014) Identification of phosphatase that dephosphorylates xylose in the glycosaminoglycan-protein linkage region of proteoglycans. *J. Biol. Chem.* 289, 6695-6708.
- ◎ ▲T.Izumikawa,(他3名), S.Kusunoki, and *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-General Subjects*. 1830, 4806-4812.
- ◎ ▲S.Miyata, Y.Komatsu,(他2名), *H.Kitagawa (2012) Persistent cortical plasticity by upregulation of chondroitin 6-sulfation. *Nature Neurosci.* 15, 414-422.

小松 由紀夫 (計画A01)

- ◎ ▲Y.Takeda-Uchimura,(他4名), *Y.Komatsu and *K.Kadomatsu (2015) Requirement of keratan sulfate proteoglycan phosphacan with a specific sulfation pattern for critical period plasticity in the visual cortex. *Experimental Neurology*. 274, 145-155.
- ▲T.Sugimura,(他1名), *Y.Komatsu (2015) TNF α is required for the production of T-type Ca²⁺ channel-dependent long-term potentiation in visual cortex. *Neurosci. Res.* 96, 37-44

- ▲A.Wendy Ishikawa, Y.Komatsu and *Y.Yoshimura (2014) Experience-dependent emergence of fine-scale networks in visual cortex. *J. Neurosci.* 34, 12576-12586.
- ▲S.Horibe,(他1名), Y.Komatsu and *Y.Yoshimura (2014) Ni²⁺-sensitive T-type Ca²⁺ channel currents are regulated in parallel with synaptic and visual response plasticity in visual cortex. *Neurosci. Res.* 87, 33-39.
- ◎ ▲S.Miyata, Y.Komatsu,(他2名), *H.Kitagawa (2012) Persistent cortical plasticity by upregulation of chondroitin 6-sulfation. *Nature Neurosci.* 15, 414-422.

戸島 拓郎 (計画A01)

- ◎AT. Guy,(他11名), *Y.Hirabayashi, *H.Kamiguchi (2015) Glycerophospholipid regulation of modality-specific sensory axon guidance in the spinal cord. *Science*. 349, 974-977.
- ▲T.Tojima,(他1名), *H.Kamiguchi. (2014) Steering neuronal growth cones by shifting the imbalance between exocytosis and endocytosis. *J Neurosci.* 34, 7165-7178.
- T.Tojima,(他2名), and *H.Kamiguchi (2011) Second messengers and membrane trafficking direct and organize growth cone steering. *Nature Reviews Neuroscience*. 12, 191-203.
- ▲T.Kuboyama,(他3名), T.Tojima, (他3名), *H.Kamiguchi (2013) Paxillin phosphorylation counteracts proteoglycan-mediated inhibition of axon regeneration. *Exp Neurol*. 248, 157-169.
- ▲*T.Tojima, H.Kamiguchi. (2015) Exocytic and endocytic membrane trafficking in axon development. *Development, Growth & Differentiation*. 57, 291-304.

A01 公募班

榊 和子 (公募A01) (他3報)

- S.Nagamine,(他10名), M.Masu, and K.Keino-Masu (2012) Organ-Specific Sulfation Patterns of Heparan Sulfate Generated by Extracellular Sulfatases Sulf1 and Sulf2 in Mice. *J. Biol. Chem.* 287, 9579-9590.

武内 恒成 (公募A01) (他7報)

- ◎ ▲K.Takeuchi,(他3名), S.Miyata,(他12名), H.Kitagawa,(他1名) (2013) Chondroitin sulphate N-acetylgalactosaminyl-transferase-1 inhibits recovery from neural injury. *Nat Commun.* 4:2740. doi: 10.1038/ncomms3740.
- ▲M.Okamoto,(他5名), K.Takeuchi,(他14名), *T.Miyata (2013) TAG-1-assisted progenitor elongation streamlines nuclear migration to optimize subapical crowding. *Nat Neurosci.* 11,1556-1566.

佐藤 ちひろ (公募A01) (他20報)

- ▲*Sato, C. (他1名), K.Kitajima (2016) Relationship between ST8SIA2, polysialic acid and its binding molecules, and psychiatric disorders. *Biochim Biophys Acta*. 2016: S0304-4165(16)30120-9. doi: 10.1016/j.bbagen.2016.04.015.
- ◎ ▲M.Sumida,(他5名), T.Miyagi,(他2名), *K.Kitajima, *C.Sato. (2015) Rapid Trimming of Cell Surface Polysialic Acid (PolySia) by Exovesicular Sialidase Triggers Release of Preexisting Surface Neurotrophin. *J. Biol. Chem.* 290, 13202-

13214. (doi: 10.1074/jbc.M115.638759).

岡島 徹也 (公募A01) (他5報)

1. ◎ ▲M.Ogawa,(他4名), H.Yagi,(他1名), K.Furukawa and *T.Okajima. (2015) Impaired O-linked N-acetylglucosaminylation in the endoplasmic reticulum by mutated EGF domain-specific O-linked N-acetylglucosamine transferase found in Adams-Oliver syndrome. *J. Biol. Chem.* 290(4), 2137-2149.
2. ◎ ▲M.Ogawa,(他1名), K.Furukawa, *T.Okajima (2015) N-acetylglucosamine modification in the lumen of the endoplasmic reticulum. *BBA-General Subjects.* 1850, 1319-1324.
3. ▲M.Ogawa,(他2名), *T.Okajima (2015) Intracellular and extracellular O-linked N-acetylglucosamine in the nervous system. *Exp. Neurol.* 274, 166-174.
4. ◎ ▲M.Ogawa, N.Nakamura,(他2名), H.Manya, M.Kanagawa,(他2名), K.Furukawa, and *T.Okajima.(2013) GTDC2 modifies O-mannosylated α -dystroglycan in the endoplasmic reticulum to generate N-acetyl-glucosamine epitopes reactive with CTD110.6 antibody. *Biochem Biophys Res Commun.* 440, 88-93.

大橋 俊孝 (公募A01) (他2報)

1. ▲*T.Oohashi,(他3名) (2015) The hyaluronan and proteoglycan link proteins: Organizers of the brain extracellular matrix and key molecules for neuronal function and plasticity. *Exp Neurol.* 274 (Pt B),134-144.
2. ▲K.Susuki,(他10名), T.Oohashi, Elior Peles, *M.N. Rasband (2013) Three Mechanisms Assemble Central Nervous System Nodes of Ranvier. *Neuron.* 78, 469-482.

神野 尚三 (公募A01) (他11報)

1. ◎ ▲T.Ohgomori,(他2名), K.Kadomatsu, *Shozo Jinno. (2016) Comparative morphometric analysis of microglia in the spinal cord of SOD1G93A transgenic mouse model of amyotrophic lateral sclerosis. *Eur J Neurosci.* 2016 Mar 5 [Epub ahead of print].
2. ▲J.Yamada, *S.Jinno (2015) Subclass-specific formation of perineuronal nets around parvalbumin-expressing GABAergic neurons in the Ammon's horn of the mouse hippocampus. *J Comp Neurol.* 523, 790-804.
3. ◎ ▲H.Fujimoto,(他3名), K.Kadomatsu, *S.Jinno (2015). Time-dependent localization of high- and low-sulfated keratan sulfates in the song nuclei of developing zebra finches. *Eur J Neurosci.* 42, 2716-2725.

橋本 康弘 (公募A01) (他8報)

1. ▲A.Yoshihara,(他2名), H.Ito,(他12名), *Y.Hashimoto (2016) Subgroup differences in "brain-type" transferrin and alpha-synuclein in Parkinson's disease and multiple system atrophy. *Journal of Biochemistry*, published online March 11, 2016, 1-5.
2. ◎ ▲Y.Matsumoto,(他2名), H.Ito, Y.Kariya, M.Nagae,(他3名), T.Honda and *Y.Hashimoto (2014) *In situ* visualization of a glycoform of transferrin: Localization of α 2,6-sialylated transferrin in the liver. *J Biochem.* 157(4), 211-216.

楠 進 (公募A01) (他6報)

1. ◎ ▲K.Saigoh,(他8名), H.Kitagawa,(他1名), *S.Kusunoki. Chondroitin sulfate β -1,4-N-acetylgalactosaminyltransferase-1 (ChGN-1) polymorphism; association with progression of multiple sclerosis. *Neurosci Res*, in press.
2. ◎ ▲Y.Hamada,(他3名), S.Oka, *S.Kusunoki. (2015) Binding specificity of anti-HNK-1 IgM M-protein in anti-MAG neuropathy: Possible clinical relevance. *Neurosci Res.* 91, 63-68.
3. ◎ ▲R.Ueno, *K.Miyamoto,(他2名), K.Kadomatsu, S.Kusunoki. (2015) Keratan sulfate exacerbates experimental autoimmune encephalomyelitis. *J Neurosci Res.* 93, 1874-1880.
4. ◎ ▲*K.Miyamoto,(他3名), K.Kadomatsu, H.Kitagawa, S.Kusunoki (2014) Chondroitin 6-O-sulfate ameliorates

experimental autoimmune encephalomyelitis. *Glycobiology.* 24(5), 469-475.

神村 圭亮 (公募A01)

1. ▲ K.Kamimura,(他4名), *N.Maeda (2013) Perlecan regulates bidirectional Wnt signaling at the *Drosophila* neuromuscular junction. *J Cell Biol.* 200(2), 219-233.

福田 敦夫 (公募A01) (他11報)

1. ▲M.Watanabe and *A.Fukuda (2015) Development and regulation of chloride homeostasis in the central nervous system. *Front. Cell. Neurosci.* 9, 371.

新明 洋平 (公募A01) (他2報)

1. ▲ Y.Shinmyo,(他8名) (2015) Draxin from neocortical neurons controls the guidance of thalamocortical projections into the neocortex. *Nature commun.* 6, 10232.

山田 修平 (公募A01) (他1報)

1. ◎ ▲S.Mizumoto, S.Yamada, and *K.Sugahara (2015) Molecular interactions between chondroitin-dermatan sulfate and growth factors/receptors/matrix proteins. *Curr. Opin. Struct. Biol.* 34, 35-42.

藤川 顕寛 (公募A01) (他3報)

1. ▲K.Kuboyama, A.Fujikawa,(他1名), *M.Noda (2015) Inactivation of protein tyrosine phosphatase receptor type Z by pleiotrophin promotes remyelination through activation of differentiation of oligodendrocyte precursor cells. *J Neurosci.* 35, 12162-12171.

A02 計画班

岡 昌吾 (計画A02) (他11報)

1. ◎ ▲K.Yabuno,(他1名), Y.Kizuka,(他1名), N.Kawasaki,(他3名), H.Kitagawa, H.Takematsu, and S.Oka* (2015) A Sulfated Glycosaminoglycan Linkage Region Is a Novel Type of Human Natural Killer-1 (HNK-1) Epitope Expressed on Aggrecan in Perineuronal Nets. *PLoS One.* 10(12), e0144560.
2. ▲Y.Takeuchi,(他2名), H.Takematsu, and S.Oka* (2015) Role of site-specific N-Glycans Expressed on GluA2 in the Regulation of Cell Surface Expression of AMPA-Type Glutamate Receptors. *PLoS One.* 10(8), e0135644.
3. ◎ ▲N.Nakagawa, H.Yagi,(他1名), H.Takematsu, and S.Oka* (2015) Ectopic clustering of Cajal-Retzius and subplate cells is an initial pathological feature in Pomgnt2-knockout mice, a model of dystroglycanopathy. *Scientific Reports.* 5, 11163.
4. ◎ ▲H.Yagi,(他7名), S.Oka* and K.Kato*. (*co-corresponding author) (2013) AGO61-dependent GlcNAc modification primes the formation of functional glycans on α -dystroglycan. *Scientific Reports.* 3, 3288.
5. ◎ ▲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(36), 30823-30832.

吉田 秀郎 (計画A02) (他1報)

1. ◎ ▲M.Taniguchi,(他13名), S.Wakabayashi, H.Kitagawa and H.Yoshida (2015) TFE3 is a bHLH-ZIP-type transcription factor that regulates the mammalian Golgi stress response. *Cell Struct. Funct.* 40, 13-30.
2. ▲K.Sasaki and H.Yoshida (2015) Organelle autoregulation-stress responses in the ER, Golgi, mitochondria and lysosome. *J. Biochem.* 157, 185-195.
3. ▲M.Taniguchi and H.Yoshida (2015) Endoplasmic reticulum stress in kidney function and disease. *Curr Opin Nephrol Hypertens.* 24, 345-350.
4. ▲S.Wakabayashi and H.Yoshida (2013) The essential biology of the endoplasmic reticulum stress response for structural and computational biologists. *Computational and Structural Biotechnology Journal.* e20130310.
5. ▲A.Uemura,(他2名), M.Taniguchi, S.Wakabayashi and H.Yoshida (2013) UBC9 regulates stability of XBPI, a key transcription factor controlling the ER stress response. *Cell Struct. Funct.* 38, 67-79.

古川 鋼一 (計画A02) (他32報)

1. © ▲Komura N, Suzuki KG, Ando H, (他8名), Furukawa K, (他4名), *Kiso M (2016) Raft-based interactions of gangliosides with a GPI-anchored receptor. *Nat Chem Biol*. 12, 402-410.
2. ▲J.Shuting, (他 6 名), *K.Furukawa (2015) b-series gangliosides regulate leptin secretion from adipocytes in lipid rafts. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 459, 189-195.
3. ▲Y.Ohkawa, (他11名), *Furukawa K (2015) Ganglioside GD3 enhances invasiveness via Yes activation by forming a complex of GD3/PDGFR α /Yes in gliomas. *J. Biol. Chem.* 290, 16043-16058.
4. ▲Y.Ohmi, (他4名), *K.Furukawa (2014) Ganglioside deficiency causes inflammation and neurodegeneration via the activation of complement system in the spinal cord. *Journal of Neuroinflammation*. 11, 61. doi: 10.1186/1742-2094-11-61.
5. ▲D.Yao, (他10名), K.Furukawa, (他1名), *HJ. Willison (2014) Neuronal expression of GalNAc transferase is sufficient to prevent the age-related neurodegenerative phenotype of complex ganglioside deficient mice. *J. Neurosci.* 34, 880-891.

柚崎 通介 (計画 A02) (他 7 報)

1. ▲W.Kakegawa, (他 3 名), K.Matsuda, (他 9 名), *M.Yuzaki (2015) Anterograde C1q11 signaling is required in order to determine and maintain a single-winner climbing fiber in the mouse cerebellum. *Neuron*. 85, 316-329.
2. ▲YH. Takeo, (他 2 名), *M.Yuzaki (2015). ROR α regulates aspects of dendrite development in cerebellar Purkinje cells *in vivo*. *JNeurosci*. 35, 12518-12534.
3. ▲A.Ito-Ishida, (他 4 名), *M.Yuzaki and *S.Okabe (2012) Presynaptically released Cbln1 induces dynamic axonal structural changes by interacting with GluD2 during cerebellar synapse formation. *Neuron*. 76, 549-564.
4. ▲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, 2867-2876.
5. ▲T.Nomura, (他1名), S.Matsuda, (他3名), *M.Yuzaki (2012) Cerebellar long-term depression requires dephosphorylation of TARP in Purkinje cells. *Eur. J. Neurosci*. 35, 402-410.

高宮 考悟 (計画 A02) (他 19 報)

1. © ▲S.Sha, (他 2 名), K.Takamiya, (他 1 名), K.Furukawa, (他 2 名), (2014) Deficits in cognitive behavior and hippocampal plasticity in GM2/GD2 synthase knockout mice. *Hippocampus*. 24, 369-382.
2. ▲J.Tsutajima, T.Kunitake, Y.Wakazono, *K.Takamiya (2013) A selective injection system into hippocampus CA1 via monitored theta oscillation. *PLoS One*. 8, e83129.
3. ▲R.Naono-Nakayama, (他 3 名), K.Takamiya, (他 1 名) (2013) An amino-terminal fragment of Hemokinin-1 has an inhibitory effect on pruritic processing in rats. *Neuroscience*. 259, 172-183.

A02 公募班

菅原 一幸 (公募 A02) (他 10 報)

1. © ▲*S.Mizumoto, S.Yamada, *K.Sugahara (2014) Human genetic disorders and knockout mice deficient in glycosaminoglycan. *BioMed Res. Int.* 2014, Article ID 495764.
2. ▲G.Dick, (他 5 名), K.Sugahara, (他 4 名), *JC. F. Kwok (2013) Semaphorin 3A binds to the perineuronal nets via chondroitin sulfate type e motifs in rodent brains. *J. Biol. Chem.* 288, 27384-27395.

安藤 弘宗 (公募 A02) (他 9 報)

1. © ▲N.Komura, K.G.N.Suzuki, H.Ando, (他 8 名), K.Furukawa, (他 3 名), *A.Kusumi, *M.Kiso (2016) Raft-based interactions of gangliosides with a GPI-anchored receptor. *Nat. Chem. Biol*, in press. doi: 10.1038/nchembio.2059.
2. ▲M.Yamagishi, (他5名), *T.Yabe, *H.Ando, (他1名) (2015) Structure-activity relationship study of the neuritogenic

potential of the glycan of starfish ganglioside LLG-3. *Mar. Drugs*. 13, 7250-7274.

金川 基 (公募 A02) (他 9 報)

1. © ▲M.Kanagawa, (他 2 名), H.Manya, (他 6 名), *Y.Wada, *T.Endo, *T.Toda. (2016) Identification of a post-translational modification with ribitol-phosphate and its defect in muscular dystrophy. *Cell Rep*. 14, 2209-2223.
2. ▲Y.Ohtsuka, M.Kanagawa, (他 6 名), *T.Toda. (2015) Fukutin is prerequisite to ameliorate muscular dystrophic phenotype by myofiber-selective LARGE expression. *Sci. Rep.* 5, 8316.
3. ▲M.Kanagawa, (他 5 名), A.Kuga, (他 11 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.* 22, 3003-3015.
4. © ▲M.Ogawa, (他 3 名), H.Manya, M.Kanagawa, (他 1 名), K.Furukawa, *T.Okajima (2013) GTDC2 modifies O-mannosylated α -dystroglycan in the endoplasmic reticulum to generate N-acetyl-glucosamine epitopes reactive with CTD110.6 antibody. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 440, 88-93.

矢木 宏和 (公募 A02) (他 3 報)

1. © ▲N.Nakagawa, H.Yagi, K.Kato, (他 1 名), *S.Oka (2015) Ectopic clustering of Cajal-Retzius and subplate cells is an initial pathological feature in Pomgn2-knockout mice, a model of dystroglycanopathy. *Sci. Rep.* 5, Article number: 11163.
2. © ▲M.Ogawa, (他 4 名), H.Yagi, K.Kato, K.Furukawa and *T.Okajima (2015) Impaired O-linked N-Acetylglucosaminylation in the Endoplasmic Reticulum by Mutated EGF domain-specific O-linked N-acetylglucosamine transferase (Found in) Adams-Oliver Syndrome. *J. Biol. Chem.* 290(4), 2137-2149.
3. © ▲H.Yagi, (他 7 名), *S.Oka, and *K.Kato (2013) AGO61-dependent GlcNAc modification primes the formation of functional glycans on α -dystroglycan. *Scientific Reports*. 3: Article No.3288, doi: 10.1038/srep03288.
4. ▲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, 24356-24364.

顧 建国 (公募 A02) (他 4 報)

1. © ▲Gu, W., (他 10 名), Oka, S. and *Gu, J. (2015) Loss of α 1,6-fucosyltransferase decreased hippocampal long-term potentiation: implications for core fucosylation in the regulation of AMPA receptor heteromerization and cellular signaling. *J. Biol. Chem.* 290, 17566-17575.

宮城 妙子 (公募 A02) (他 25 報)

1. © ▲M.Sumida, (他 5 名), T.Miyagi, (他 3 名), C.Sato (2015) Rapid Trimming of Cell Surface Polysialic Acid (PolySia) by Exovesicular Sialidase Triggers Release of Preexisting Surface Neurotrophin. *J. Biol. Chem.* 290, 13202-13214.
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, 14816-14826.

西原 祥子 (公募 A02) (他 4 報)

1. ▲Kinoshita, T., (他 14 名), *Nishihara, S., *Sato, C (2014) Immuno-electron microscopy of primary cell cultures from genetically modified animals in liquid by atmospheric scanning electron microscopy. *Microsc Microanal.* 20, 470-484.

中山 喜明 (公募 A02) (他 7 報)

1. ▲Y.Nakayama, N.Nakamura, (他1名), M.Wakabayashi, (他2名), N.Itoh and *A.Kurosaka (2012) A putative polypeptide N-acetylgalactosaminyltransferase/Williams-Beuren syndrome chromosome region 17 (WBSR17) regulates lamellipodium formation and macropinocytosis. *J. Biol.*

Chem. 287, 32222-32235.

川崎 敏祐 (公募 A02) (他 3 報)

1. ◎ ▲ Y.Takeda-Uchimura,(他 3 名), T.Kawasaki, Y.Komatsu, *K.Kadomatsu (2015) Requirement of keratan sulfate proteoglycan phosphacan with a specific sulfation pattern for critical period plasticity in the visual cortex. *Exp. Neurol.* 145-155.
2. ◎ ▲ K.Kawabe,(他 2 名), N.Kawasaki,(他 11 名), *T.Kawasaki. (2013) A novel antibody for human induced pluripotent stem (hiPS) cells and embryonic stem (ES) cells recognizes a type of keratan sulfate lacking oversulfated structures. *Glycobiology*, 23(3), 322-336.

平林 義雄 (公募 A02)

1. ◎ AT.Guy,(他 11 名), Y.Hirabayashi, *H.Kamiguchi (2015) NEURONAL DEVELOPMENT. Glycerophospholipid regulation of modality-specific sensory axon guidance in the spinal cord. *Science*. 349(6251), 974-977.

長江 雅倫 (公募 A02) (他 3 報)

1. ◎ ▲ M.Nagae,(他 3 名), Y.Kizuka,(他 1 名), *Y.Yamaguchi (2016) Atomic visualization of a flippedback conformation of bisected glycans bound to specific lectins. *Scientific Reports*. Mar 14, 6, 22973.
2. ◎ ▲ M.Nagae,(他 5 名), Y.Hashimoto, and *Y.Yamaguchi (2014) Structural change of N-glycan exposes hydrophobic surface of human transferrin. *Glycobiology*. 24,693-702.
3. ◎ ▲ M.Nagae,(他 4 名), C.Sato, and *Y.Yamaguchi (2013) Crystal structure of anti-polysialic acid antibody single chain Fv fragment complexed with octasialic acid: Insight into the binding preference for polysialic acid. *The Journal of Biological Chemistry*. 288(47), 33784-33796.

萬谷 博 (公募A02) (他9報)

1. ◎ ▲ M.Kanagawa,(他 2 名), H.Manya,(他 7 名), *Y.Wada, *T.Endo, *T.Toda. (2016) Identification of a post-translational modification with ribitol-phosphate and its defect in muscular dystrophy. *Cell Rep*. 14, 2209-222.
2. ▲ M.Xu,(他 5 名), H.Manya,(他 6 名), *T.Endo, *RK. Koenekoop, *R.Chen (2016) Mutations in POMGNT1 cause non-syndromic retinitis pigmentosa. *Hum. Mol. Genet.* 25(8), 1479-1488.
3. ▲ M.Riemersma,(他 13 名), H.Manya,(他 3 名), *DJ. Lefeber (2015) Human ISPD is a cytidyltransferase required for dystroglycan O-mannosylation. *Chem. Biol.* 22(12), 1643-1652.
4. ◎ ▲ S.Yaji, H.Manya,(他 6 名), *S.Oka (2015) Major glycan structure underlying expression of the Lewis X epitope in the developing brain is O-mannose-linked glycans on phosphacan/RPTPβ. *Glycobiology*. 25(4), 376-385.
5. ◎ ▲ 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(36), 30823-30832.

等 誠司 (公募A02) (他5報)

1. ▲ M.Yamaguchi,(他 5 名), S.Hitoshi (2015) Neural stem cells and neuro/gliogenesis in the central nervous system: understanding the structural and functional plasticity of the developing, mature, and diseased brain. *J Physiol Sci*, in press.

井ノ口 仁一 (公募A02) (他15報)

1. ▲ Yoshikawa M,(他 8 名), Inokuchi J (2015) Ganglioside GM3 is essential for the structural integrity and function of cochlear hair cells. *Hum. Mol. Genet.* 24, 2796-2807.

川内 健史 (公募A02) (他5報)

1. ▲ YV. Nishimura,(他 7 名), T.Kawauchi (2014) Cdk5 and its substrates, Dcx and p27kip1, regulate cytoplasmic dilation formation and nuclear elongation in migrating neurons. *Development*. 141(18), 3540-3550.

坂場 武史 (公募A02) (他2報)

1. ▲ *S.Kawaguchi,* T.Sakaba (2015) Control of inhibitory synaptic outputs by low excitability of axon terminals revealed by direct recording. *Neuron*. 85, 1273-1288.
2. ▲ *M.Midorikawa,* T.Sakaba (2015) Imaging exocytosis of

single synaptic vesicles at a fast CNS presynaptic terminal. *Neuron*. 88, 492-498.

3. ▲ *M.Midorikawa,(他 1 名), *T.Sakaba (2014) Developmental changes in Ca²⁺ channel subtypes regulating endocytosis at the calyx of Held. *J Physiol*. 592, 3495-3510.

木塚 康彦 (公募A02) (他16報)

1. ▲ Y.Kizuka,(他 4 名), *N.Taniguchi (2016) Bisecting GlcNAc modification stabilizes BACE1 protein under oxidative stress conditions. *Biochem. J.* 473(1), 21-30.
2. ◎ M.Takahashi, Y.Kizuka,(他 1 名), J.Gu, *N.Taniguchi (2016) Disease-associated glycans on cell surface proteins. *Mol. Aspects of Med.*, doi: 10.1016/j.mam.2016.04.008.

鈴木 匡 (公募A02) (他23報)

1. ▲ C.Huang, Y.Harada,(他 1 名), Y.Masahara-Negishi,(他 5 名), T.Suzuki (2015) Endo-β-N-acetylglucosaminidase forms N-GlcNAc protein aggregates during ER-associated degradation in Ngly1-defective cells. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 112(5), 1398-1403.

総括班分担: 田村 純一 (他7報)

1. ▲ N.Takeda and *J. Tamura (2014) Synthesis of Biotinylated Keratan Sulfate Repeating Disaccharides. *Biosci. Biotech. Biochem.* 78 (9) 29-37.
2. ◎ ▲ S.Nadanaka,(他 2 名), J. Tamura and *H.Kitagawa (2014) Heparan Sulfate Containing Unsubstituted Glucosamine Residues: Biosynthesis and Heparanase-Inhibitory Activity. *J. Biol. Chem.* 289, 15232-15243.
3. ◎ ▲ *J. Tamura,(他 6 名), H.Kitagawa (2012) Synthesis and the interaction with midkine of biotinylated chondroitin sulfate tetrasaccharides. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 22, 1371-1374.

総括班分担: 鈴木 健一 (他11報)

1. ◎ ▲ N.Komura#, K.G.N.Suzuki#, H.Ando# (#equal contribution),(他 8 名), K.Furukawa,(他 5 名) (2016) Raft-based interactions of gangliosides with a GPI-anchored receptor. *Nature Chem. Biol.* 12, 402-410.
2. ▲ K.G.N.Suzuki,(他 7 名) (2012) Transient GPI-anchored protein homodimers are units for raft organization and function. *Nature Chem. Biol.* 8, 774-783. (Highlighted by News and Views in *Nature Chem. Biol.* 8, 743-744, 2012)

総括班分担: 川崎 ナナ (他5報)

1. ◎ ▲ K.Yabuno,(他 1 名), Y.Kizuka,(他 1 名), N.Kawasaki,(他 3 名), H.Kitagawa,(他 1 名), *S.Oka (2015) A Sulfated Glycosaminoglycan Linkage Region Is a Novel Type of Human Natural Killer-1 (HNK-1) Epitope Expressed on Aggrecan in Perineuronal Nets. *PLoS One*. 10(12), e0144560.
2. ▲ Takaura D,(他 2 名), *Kawasaki N (2014) Selective glycopeptide profiling by acetone enrichment and LC/MS. *J. Proteomics*. 101, 17-30.
3. ▲ D.Takakura,(他 1 名), *N.Kawasaki (2014) An improved in gel digestion method for identification of peptides and glycopeptides by using guanidine hydrochloride. *Proteomics*. 14(2-3), 196-201.
4. ◎ ▲ J.Morise,(他 4 名), N.Kawasaki, H.Manya,(他 5 名), *S.Oka (2014) Structural and biochemical characterization of O-mannose-linked HNK-1 glycan expressed on phosphacan in developing mouse brains. *Glycobiology*. 24(3), 314-324.

(2) 書籍

書籍の一部を例として挙げる。

1. K.Kadomatsu (2015) Glycosaminoglycans: Key Regulator for Recovery from Neuronal Injuries Glycoscience: Biology and Medicine (Taniguchi, N., Endo, T., Hart, G.W., Seeberger, P.H., Wong, C.-H.) Springer . 1569, 505-510.
2. K.Kamimura and *N.Maeda (2015) Heparan sulfate proteoglycans in *Drosophila melanogaster* Glycoscience: Biology and Medicine Naoyuki Taniguchi et al (Eds.), Springer, New York. 581-587.
3. 神村 圭亮・*前田 信明 (2015) シナプス形成におけるヘパラン硫酸プロテオグリカンの機能 -シ

ョウジョウバエ神経筋接合部を中心に - 生化学 87, 467-470.

4. **藤川顕寛**, 新谷隆史, *野田昌晴 (2015) 創薬標的としての受容体型プロテインチロシンホスファターゼ: その生理的役割とシグナリング機構 **生化学** 87, 539-546.
5. **矢木宏和**, **加藤晃一** (2015) 糖鎖の新機能開発・応用ハンドブック〜創薬・医療から食品開発まで〜 (秋吉一成, 津本浩平, 加藤晃一, 鷹羽武史, 深瀬浩一, 古川鋼一編) エヌ・ティー・エス, pp.243-249 HPLC マッピング法による糖鎖プロファイリング
6. **川崎敏祐**・川崎伸子・中尾広美・松本尚悟・古江一楠田美保・豊田英尚 (2013) 実験医学 増刊 Vol.31 No.10 第三の生命鎖 糖鎖の機能と疾患〜がん, 糖尿病, 筋ジストロフィー発症との関わりからマーカー・合成法の開発, 技術革新まで「新規 iPS/ES マーカー抗体とその応用」**羊土社**, 129-133.

(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た。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た。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がった。

(4) 主催シンポジウム

領域が主催したシンポジウムの代表的なものを以下に挙げる。

国内シンポジウム

平成 23 年度

11 月 24-25 日 第 9 回糖鎖科学コンソーシアムシンポジウム (名古屋大学豊田講堂)

9 月 21-24 日 第 84 回日本生化学会 (国立京都国際会館); 11 月 29-30 日 第一回軸索再生連絡会議 (理化学研究所 脳科学総合研究センター)

平成 24 年度

7 月 25-27 日 包括脳ネットワーク合同シンポジウム (仙台国際センター)

12 月 14-16 日 第 85 回日本生化学会 (福岡国際会議場・マリンメッセ福岡)

平成 25 年度

8 月 29 日-9 月 1 日 包括脳ネットワーク合同シンポジウム (名古屋国際会議場)

9 月 11-13 日 第 86 回日本生化学会 (パシフィコ横浜)

平成 26 年度

10 月 15-18 日 第 87 回日本生化学会大会 (国立京都国際会館・グランドプリンスホテル京都)

平成 27 年度

10 月 19-20 日 第 13 回糖質科学コンソーシアムシンポジウム (愛知県産業労働センター「ウインクあいち」)

7 月 28-31 日 第 38 回日本神経科学大会 (神戸国際会議場、神戸国際展示場)

7 月 31 日-8 月 2 日 第 34 回日本糖質学会 (東京大学安田講堂)

12 月 1-4 日 第 88 回日本生化学会 (神戸国際会議場、神戸国際展示場)

領域班会議: 各年 2 回 (2011 年~2015 年)

国際シンポジウム・会議

平成 23 年度

10 月 9-10 日 日蘭ジョイントセミナー (名古屋)

10 月 16-20 日 7th International Conference on Proteoglycans (豪州・シドニー)

平成 24 年度

9 月 18-21 日 第 35 回日本神経科学大会 (名古屋国際会議場)

11 月 17-18 日 第 2 回軸索再生会議 (京都大学 杉浦地域医療研究センター)

平成 25 年度

8 月 25-29 日 8th International Conference on Proteoglycans (独・フランクフルト)

1 月 9-11 日 第 1 回本領域国際シンポジウム (淡路夢舞台)

平成 26 年度

9 月 29 日-10 月 3 日 4th Annual Conference of COST Action ECMNET (トルコ・アンタルヤ)

11 月 16 日 Joint Meeting of the Society for Glycobiology and the Japanese Society of Carbohydrate Research Satellite Symposium II (米・ハワイ)

平成 27 年度

7 月 28-31 日 第 38 回日本神経科学大会 (神戸国際会議場、神戸国際展示場)

1 月 14-16 日 第 2 回本領域国際シンポジウム (淡路夢舞台)

(5) アウトリーチ活動

多くのアウトリーチ活動のうちの一部を例として挙げる。

平成 23 年度 門松健治・北川裕之: 脳の柔らかかさの話 平成 24 年 3 月 23 日 名古屋大学 一般入場者 40 名が参加

平成 24 年度 岡 昌吾 糖鎖って何 (出雲高校生に対して講義と実習) 平成 24 年 10 月 10 日 京都大学医学部 出雲高校 1 年生 80 名が参加

平成 25 年度 吉田秀郎 京都府立亀岡高校 1 年生研修 平成 25 年 4 月 9 日 京都府立亀岡高校 京都府立亀岡高校 1 年生 33 名が参加

平成 26 年度 柚崎 通介 スーパーサイエンスハイスクール「神経科学の紹介」平成 26 年 8 月 6 日 パシフィコ横浜 SSH 指定校 204 校、海外招へい校 23 校の代表生徒・教員及び一般入場者約 5000 名が参加

平成 27 年度 萬谷 博 サイエンスカフェ「夏休み研究体験〜集まれ! 未来の科学者たち」平成 27 年 8 月 7 日 東京都健康長寿医療センター 板橋区の小・中学生が参加

7. 研究組織（公募研究を含む。）と各研究項目の連携状況（2 ページ以内）

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、総括班研究課題の活動状況も含め、どのように研究組織間の連携や計画研究と公募研究の調和を図ってきたか、組織図や図表などを用いて具体的かつ明確に記述してください。

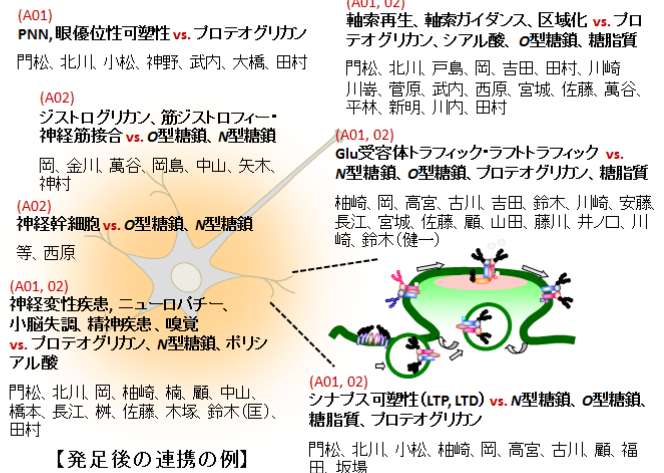
1. 研究組織、研究項目

本領域は1つの総括班、9つの計画班と21の公募班（H24-25）、22の公募班（H26-27）から成る。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



【発足当初の連携体制】

図13 多重的多層的連携



【発足後の連携の例】

した（図13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（図13中央～右）。

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と考えた。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最も重要な手段であると考えた。

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

連携は多重的・多層的な融合研究に発展した（図13中央～右）。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た。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。

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）受容体トラフィック、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イメージングで大きな貢献をした。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。

(2) 連携の成果

本領域から出た論文数は5年の間、右肩上がりであり、中でも融合研究の成果として発表された論文が年々多くなった(図14、論文発表)。それを裏打ちするように共同研究の数も年々増加し、そのうちの過半数が領域内研究であると考えられる(因みに中間評価時点での領域内共同研究は、全共同研究142件中73件であった)(図14、共同研究)。

図14 連携状況と組織としての成果

論文発表

	H23	H24	H25	H26	H27
国際雑誌論文	41	109	109	170	199
うち融合研究	8	21	28	30	52

共同研究

種別		H23	H24	H25	H26	H27
大学・研究機関・企業等	国内	6 (33)	24 (122)	23 (135)	36 (175)	50 (189)
	海外	1 (6)	4 (44)	4 (51)	7 (62)	6 (65)

() 契約のない共同研究

国際研究集会の開催

開催地	参加人数	H23		H24		H25		H26		H27	
		件数	人数	件数	人数	件数	人数	件数	人数	件数	人数
国内	国内から参加	7	190	11	270	10	356	10	460	15	429
	海外から参加		21		3		5		11		50
海外	国内から参加	0	0	0	0	0	0	2	191	1	30
	海外から参加		0		0		0		304		15

受賞等

種別	H23	H24	H25	H26	H27
国際的な賞	0	2	0	1	1
国内学会等	1	2	8	3	7
国内財団等	0	2	1	1	3
国際学会における招待講演	9	16	28	29	35
国際学会における基調講演	0	1	2	3	5

アウトリーチ

種別	H23	H24	H25	H26	H27
広報誌・パンフレット	10	15	6	6	7
一般向け講演会、授業、その他	15	24	21	21	33
プレスリリース	3	2	6	7	10

報道

新聞、雑誌、テレビ等	H23	H24	H25	H26	H27
国内	9	5	14	18	23
海外	0	0	0	2	15

こうした学術的成果を世界に広げるために積極的に国際研究集会を開催した(図14、国際研究集会の開催)。本領域あるいは班員が主催した集會も年々増加し、H27年度には16件に及んだ。中でも、H26には2つの重要な海外の学会においてシンポジウムを組むことができた。すなわち、ヨーロッパ COST Action ECMNET (トルコ・アンタルヤ) と、米国・日本糖質学会合同会議(米国・ハワイ)である。さらに、門松(領域代表)と北川(A02計画)はそれぞれに、軸索再生、ペリニューロナルネットをテーマにしたシンポジウムを2016年神経科学学会に

提案し、両方とも採択された。加えて、門松・上口(A01計画戸島の連携)は、2015年 Experimental Neurology の依頼を受けて”deciphering sugar chain-based signals regulating integrative neuronal functions”と、本領域の課題名を冠した特集号を編集した。執筆者は本領域の班員および関係の深い外国人研究者である。また、門松はBBAから依頼を受け、2018年刊行予定の特集号 Glyco-neuroscience を編集することが決まった。

以上の海外に向けた活動は、研究成果のお蔭で叶ったものであり、また、成果の広報にも役立ったと思われる。国際学会からの招待も年々増加し、国内外の受賞にも繋がった(図14、受賞等)。国内的にも「第三の生命鎖 糖鎖の機能と疾患」(実験医学増刊、2013年)と題して一般研究者向けの解説を行ったし、多くのシンポジウムやワークショップを主催した。

市民向けのアウトリーチも積極的に行った(図14、アウトリーチ)。また、研究成果の市民向けの発表も新聞、テレビなどを介して積極的に行った(図14、報道)。

(3) 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。中でも総括班分担研究者として鈴木健一(1分子イメージング)、川崎(質量分析)、田村(糖鎖化学合成)が加わり、本領域の技術的支援は充実した。計画班にも柚崎(電気生理)、小松(電気生理)、北川(グリコサミノグリカン2糖分析)、古川(糖脂質分析)、戸島(軸索ガイダンスアッセイ)などの特殊技能を有する研究者を備え、公募班からも安藤(糖鎖化学合成)、矢木(糖鎖 HPLC 分析)、長江(構造 NMR)、坂場(電気生理)などが加わった。これらを背景に、①技術習得、②講習会、③解析支援なども行った。

8. 研究経費の使用状況（設備の有効活用、研究費の効果的使用を含む。）（1ページ以内）

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記述してください（総括班における設備共用等への取組の状況を含む。）。

1. 設備等

有効な融合研究を実質化するには若手を中心にした 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。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考えた。従って、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きた。

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た。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節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）に有効に使用された。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班会議を行った。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った。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た。これらのために一部、旅費を使用した。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た。（2）研究支援活動：技術・リソース支援は既述の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の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ニュースレターを作成し、発信した。（4）若手の会：その自主的活動を支援した。この活動は既述のとおり、領域を支える原動力の一つとなった。

3. 人件費、旅費

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た。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た。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た。

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た。

・研究費の使用状況

(1) 主要な物品明細 (計画研究において購入した主要な物品 (設備・備品等。実績報告書の「主要な物品明細書」欄に記載したもの。) について、金額の大きい順に、枠内に収まる範囲で記載してください。)

年度	品名	仕様・性能等	数量	単価 (円)	金額 (円)	設置(使用)研究機関
23	共焦点レーザー走査型顕微鏡	オリンパス株式会社 (FV1000-D)	1	15,748,950	15,748,950	京都大学
	ジェネティックアナライザー	Applied Biosystems 社 3130	1	12,786,900	12,786,900	兵庫県立大学
	共焦点レーザー走査顕微鏡	オリンパス製・FV10i DOC タイプ FV10C-03 SET-J	1	11,550,000	11,550,000	名古屋大学
	共焦点レーザー顕微鏡システム	ニコン 顕微鏡用培養装置付	1	11,500,000	11,500,000	宮崎大学医学部
	HS オールインワン蛍光顕微鏡	キーエンス社製・BZ-9000 一式	1	10,667,475	10,667,475	名古屋大学
	全反射レーザーシステム	オリンパス株式会社 (CMR-LAR series; 445nm, 488nm, 561nm)	1	10,531,500	10,531,500	理化学研究所脳科学総合研究センター
	共焦点レーザー走査型顕微鏡	FV-1000-D	1	9,299,535	9,299,535	慶應義塾大学
	背面照射型 EM CCDカメラ	浜松ホトニクス株式会社 (ImagEM-1K)	1	7,269,150	7,269,150	理化学研究所脳科学総合研究センター
	共焦点スキャナボックス本体	CV1000-SP60-WO	1	6,483,750	6,483,750	神戸薬科大学
25	共焦点レーザー走査型顕微鏡用超高感度ディテクタ、電動XYステージ	FV-1000-HSD	1	6,985,650	6,985,650	慶應義塾大学
26	共焦点レーザー走査型顕微鏡	FV-1200-BXW I-SPDSP	1	12,439,548	12,439,548	慶應義塾大学
	Biacore X100	GE Healthcare	1	10,314,000	10,314,000	神戸薬科大学
27	QuantStudio 6 Flex 96 block	Life Technologies #448568	1	7,776,000	7,776,000	兵庫県立大学
	オールインワン蛍光顕微鏡一式	キーエンス, BZ-X700	1	6,329,340	6,329,340	神戸薬科大学

(2) 計画研究における支出のうち、旅費、人件費・謝金、その他の主要なものについて、年度ごと、費目別に、金額の大きい順に使途、金額、研究上必要な理由等を具体的に記述してください。

【平成23年度】

・旅費：合計 2,094,948 円（国外：2名，国内：24名）

主なもの

400,000 円 7th International Conference on Proteoglycans（オーストラリア・シドニー）
成果報告のため

413,479 円 領域班会議（名古屋）成果を発表し議論するため

279,240 円 領域班会議（淡路）成果を発表し議論するため など

・人件費・謝金：合計 3,606,087 円

主なもの

2,341,115 円 特任准教授 1名 雇用期間：10月～3月

568,972 円 研究員（非常勤）雇用期間：7月～3月 など

・その他：合計 5,395,937 円

主なもの

1,247,449 円 理科研・マイクロ鉗子反型 他 研究を進めていくために必要なため

803,670 円 友田大洋堂・AKTA Purifier 10 修理代 など

【平成24年度】

・旅費：合計 4,938,185 円（国外：3名，国内：44名）

主なもの

301,797 円 ENBO-EMBL Symposium（ドイツ・ハイデルベルク）成果報告のため

956,970 円 領域班会議（宮崎）成果を発表し議論するため

1,363,440 円 領域班会議（仙台）成果を発表し議論するため など

・人件費・謝金：合計 22,724,020 円

主なもの

7,803,084 円 特任准教授 1名、博士研究員 1名、技術補佐員 1名 雇用期間：4月～3月

4,200,000 円 研究員（常勤）1名 雇用期間：4月～3月 など

・その他：合計 9,877,439 円

主なもの

1,898,758 円 実験動物飼育施設利用料 研究を具体的に遂行させて、成果を見いだすため

1,202,068 円 理科研・プライマー 他 研究を進めていくために必要なため など

【平成25年度】

・旅費：合計 6,874,316 円（国外：8名，国内：82名）

主なもの

584,200 円 8th International Conference on Proteoglycans（ドイツ・フランクフルト）
成果報告のため

863,390 円 第1回本領域国際シンポジウム（淡路）成果を発表し議論するため

729,240 円 第86回日本生化学会大会（横浜）成果を発表し情報収集するため など

・人件費・謝金：合計 30,930,666 円

主なもの

5,782,499 円 研究員（非常勤）3名 雇用期間：8月～翌7月

5,189,916 円 特任准教授 1名 雇用期間：4月～3月 など

・その他：合計 13,187,038 円

主なもの

1,741,646 円 実験動物飼育施設利用料 研究を具体的に遂行させて成果を見いだすため

995,400 円 Agilent Expression Array 受託解析 研究を進めていくために必要なため など

【平成26年度】

- ・旅費：合計 7,257,638 円（国外：21 名，国内：35 名）

主なもの

3,835,245 円 SFG & JSCE2014 Joint Annual Meeting（米国）成果を発表し情報収集するため
1,375,590 円 領域班会議（掛川）成果を発表し議論するため など

- ・人件費・謝金：合計 25,722,339 円

主なもの

5,203,934 円 特任准教授 1 名 雇用期間：4 月～3 月
4,131,241 円 技術補佐員 2 名 雇用期間：4 月～3 月 など

- ・その他：合計 14,925,307 円

主なもの

5,131,500 円 実験動物飼育施設利用料 研究を具体的に遂行させて成果を見いだすため
1,717,424 円 理科研・プライマー 他 研究を進めていくために必要なため など

【平成27年度】

- ・旅費：合計 3,881,188 円（国外：2 名，国内：51 名）

主なもの

1,104,170 円 第2回本領域国際シンポジウム（淡路）成果を発表し議論するため
364,276 円 EMBO Conference（ギリシア・イラクリオン）成果報告のため など

- ・人件費・謝金：合計 32,074,570 円

主なもの

5,225,388 円 特任准教授 1 名 雇用期間：4 月～3 月
4,600,000 円 研究員（常勤）1 名 雇用期間：4 月～3 月 など

- ・その他：合計 11,957,325 円

主なもの

3,330,600 円 実験動物飼育施設利用料 研究を具体的に遂行させて成果を見いだすため
1,424,015 円 DNA シーケンス解析 研究を進めていくために必要なため
842,400 円 理科研（遺伝子解析） など

(3) 最終年度（平成27年度）の研究費の繰越しを行った計画研究がある場合は、その内容を記述してください。

小松 由紀夫（計画 A01）は、GlcNAc6ST1-K0(KS-K0)マウスを用いてシナプス可塑性実験を行う計画を立てていたが、その実験に使用するマウスの繁殖過程で、想定以上にこのマウスの妊娠率が悪かった。そのため、実験に必要な繁殖数を得るために当初計画より繁殖期間を4か月延長する必要性が生じ、200万円を繰り越した。

古川 鋼一（計画 A02）は、平成27年12月、アストロサイト特異的糖転移酵素遺伝子のトランスジェニックマウス作成用のベクター構築を終え、受精卵に注入して生まれた仔マウスの遺伝子スクリーニングによるトランスジェニックラインの選別を予定した。このマウスラインを樹立する過程で、対象とする遺伝子が特殊な性質を持つため、条件の設定が予想外に困難なことが判明した。その結果、条件検討を6ヶ月行った上、条件設定を再度行う必要性が生じた。

高宮 考悟（計画 A02）は、これまで得られた研究結果から、より重要な仮説が生じたため、電気生理学実験と共同研究による実験追加した。また遺伝子変異マウス作成において作成トラブルが生じ研究予定が遅延した。そのため以下実験、論文作成のために200万円を本年8月まで繰り越した。

9. 当該学問分野及び関連学問分野への貢献度（1ページ以内）

研究領域の研究成果が、当該学問分野や関連分野に与えたインパクトや波及効果などについて記述してください。

1. 学術的インパクト

本領域では、糖鎖機能ドメインの抽出から、受容体・相互作用分子の同定、細胞内シグナルの解明を注力すべき柱として掲げた。受容体と糖鎖機能ドメインの1対1の関係は糖鎖に関する初めてのコンセプトであり、糖鎖が重要機能を果たす他研究領域への波及効果は極めて大きいと思われる。例えば、門松・田村は、コンドロイチン硫酸（CS）、ヘパラン硫酸（HS）の長大な鎖の中に特殊な構造を持つ機能ドメインを発見した。天然CSの機能ドメインは短く、天然HSの機能ドメインは長かった。これこそが受容体クラスター化を制御する鍵であり、CS、HSの真逆の作用（軸索再生をCSは阻害、HSは促進）を生むことが分かった。さらに受容体のチロシンフォスファターゼ活性がオートファジー中断を導き、軸索再生阻害を招くことを証明した。

さらに、これまで予想されなかった糖鎖構造（機能ドメイン）の発見の意味も大きい。金川・萬谷によるジストログリカンの構造決定（哺乳類で始めてリビトールという糖が使われることが分かった）、平林・上口によるリゾフォスファチジルグリコシドの発見（軸索ガイダンス分子として働く）、岡島のO-GlcNAc修飾などの例を挙げることができる。

加えて、糖鎖が生理的、病的場面で重要な役割を担う事例を多く示すことができた。北川・小松、門松・小松・川寄は眼優位性可塑性に糖鎖が重要であることを示した。岡・矢木、金川・萬谷は筋ジストロフィーと糖鎖の関係をより明確にした。鈴木匡はNgly1欠損がヒトに重大な脳障害を起こすことを見出し、木塚はアルツハイマー病の発生でのBACE上の糖鎖の重要性を示した。その他、ニューロパチーや精神疾患と糖鎖の関係も示された。

もう一つ、基礎生物学として重要な発見は、ERストレスにおける細胞質でのタンパク質分解にNgly1を初めとする酵素によるN型糖鎖分解が必須であるという発見（鈴木匡）、Golgiストレス応答には転写因子を介した糖鎖合成酵素遺伝子発現制御が重要であるという発見（吉田・北川）、細胞外タンパク質のser/thrにGlcNAcという糖を付加する修飾によりNotch機能が制御されること（岡島）などを挙げることができる。

中間評価で「神経系をモデルとして明らかとなった糖鎖による生命活動制御機構は、がんや免疫系、発生など他の生命現象においても共通の原理が存在する可能性が高く、他分野への波及効果は高い。」という評価をいただいたが、それを裏切らない成果を得たと胸を張りたい。

2. 神経糖鎖生物学の創成

こうした学術的成果を世界に広げるために国際研究集会の開催（図9、国際研究集会の開催）、学術誌の特集号編集などを行った。中でも、H26には2つの重要な海外の学会においてシンポジウム〔ヨーロッパ COST Action ECMNET（トルコ・アンタルヤ）、米国・日本糖質学会合同会議（米国・ハワイ）〕を開催できた。例えば、米国・日本糖質学会合同会議での主催シンポジウム Glycans in neuroscience は最も盛況なセッションとなり、参加者が異口同音に「面白かった」と感想を述べたのは印象深い。また、門松（領域代表）と北川（A02計画）はそれぞれに、軸索再生、ペリニューロナルネットをテーマにしたシンポジウムを2016年神経科学学会に提案し、両方とも採択された。加えて、門松・上口（A01計画戸島の連携）は Experimental Neurology の依頼を受けて”deciphering sugar chain-based signals regulating integrative neuronal functions”と、本領域の課題名を冠した特集号を編集した。執筆者は本領域の班員および関係の深い外国人研究者である。門松は BBA から依頼を受け、2018年刊行予定の特集号 Glyco-neuroscience を編集することも決まった。

こうして、世界の学術的潮流を創ることができた。

10. 研究計画に参画した若手研究者の成長の状況（1 ページ以内）

研究領域内での若手研究者育成の取組及び参画した若手研究者（※）の研究終了後の動向等を記述してください。

※研究代表者・研究分担者・連携研究者・研究協力者として参画した若手研究者を指します。

1. ポスドク・RA 等・若手研究者の就職状況

表1. ポスドク・RA等・若手研究者の就職状況

表1に示すとおり、ポスドク・RA等・若手研究者がコンスタントに研究職（常勤）に就いていることは大変に喜ばしい。名古屋大学、岡山大学、京都大学、九州大学、創価大学などじっくり腰

種別	H23	H24	H25	H26	H27
研究職(常勤)	5	8	12	12	12
研究職(非常勤)	1	5	7	7	8
研究職以外	0	1	5	1	2

を落ち着けて研究できる環境に就職できた研究者が多い。また、掛川渉（柚崎班）文部科学大臣若手科学者賞、内村健治（門松班）生化学会奨励賞など 59 名の若手研究者が様々な賞を受賞した。松田信爾（柚崎班）は平成 23 年度に科学技術振興機構戦略的創造研究推進事業（さきがけ）に選出された。

2. 若手の会と神経糖鎖生物学のこれから

班会議でのディスカッションと発表、教育講演、技術支援による on site 訓練、国際シンポジウムなどの領域の活動は若手研究者に活力を与えた。特に、若手の会を通して、若手同士の会話が年々盛んになった。班会議でのディスカッションで若手の発言がシニアを凌駕した背景には、若手の会を通してこの領域の活動が彼らにとってホームグラウンドになっていった証左だと捕らえることができる。

加えて、若手の会は領域の活動外にも及んだ。すなわち、生化学会大会などの学会で若手が自発的に集まることが起こるようになった。これにより、神経糖鎖生物学というキーワードで繋がる一つのコミュニティが形成されていった。

このコミュニティは、当事者たちにとって掛け替えのない財産になるだけでなく、神経糖鎖生物学という新しい学術領域の今後を考える上でも大きい意味がある。図らずも、PI である班員の多くからもこの領域の活動の存続を願う声が多数届いた。実際に、糖鎖 x 神経の融合とその実効性を、年を重ねるに従って実感していった。融合がここまで達成するとは望外の喜びであるが、このような若手+PI で、これから神経糖鎖生物学の展開の時代を築き上げていくことができると思われる。

11. 総括班評価者による評価（2ページ以内）

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

木全弘治博士（愛知医科大学先端医学医療研究拠点・拠点長）と山下俊英博士（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きた。お二人には、本領域の2つの設置目的「異分野融合」と「他分野への波及」を理解いただいたうえで、我々の活動を俯瞰的に評価していただいた。お二人は年2回の班会議、領域主催のシンポジウムに出席し、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、本領域の活動を深く把握している。この報告書も一読の上、コメントをいただいた。

木全弘治（糖鎖生物学者。プロテオグリカンを専門とするが、糖鎖科学全般に造詣が深い。）

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。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」は生物学分野として神経に集中し、糖鎖の意義と作動原理をここから導きだそうとした。これを実質的に動かすことは挑戦ともいえる難関であるが、もし成功したらほかの分野への影響を与え得るものであると思われた。以上の背景を基に、本領域の5年間の活動を客観的に振り返り、評価してみたいと思う。

1. 学術成果の意義

新学術領域という名に相応しい新しい学術分野を創出したと評価できる。特に神経に分野を絞り、確実な融合研究を達成できたことが成功の理由に挙げられる。神経糖鎖生物学は、今後ますます発展する分野となるであろうと、予感させる。

私自身、プロテオグリカンの専門家であり、まず、その分野の成果が目をはいたので最初に述べたい。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。本領域が考えたのは、この長大な糖鎖の全長が機能するというのではなく、この鎖の中にはいくつかの特殊な構造からなる「糖鎖機能ドメイン」が暗号として隠されており、それを見出すことで初めて機構が分かるというものであった。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。例えば、門松・田村の共同研究では、軸索再生をコンドロイチン硫酸が阻害し、一方、ヘパラン硫酸は促進し、しかも両者は同じ受容体を共有するというジレンマを、「糖鎖機能ドメイン」を同定することによって見事に解き、受容体のクラスター制御から細胞内シグナルまでを明らかにした。同様に、戸島・北川・田村の実験系でもコンドロイチン硫酸による軸索ガイダンスの機構を「糖鎖機能ドメイン」とその受容体の組合せで解いた。

また、北川・小松のコンドロイチン硫酸化パターンによる眼優位性可塑性の制御は、糖鎖の微細構造が神経可塑性を制御することを見事に示した。門松・小松・川寄はケラタン硫酸（低硫酸化）も眼優位性可塑性の制御に関わることを証明した。

印象深いことの一つとして、いくつかの新しい機能性糖鎖の構造が発見されたことである。例えば、金川・萬谷によってジストログリカンの糖鎖の全構造が決定された。そこにはこれまで哺乳類では見出されていなかったリビトールと呼ばれる糖が使われることが判明し、フクチン、FKRPといった筋ジストロフィー原因遺伝子がコードする酵素がどの構造に働くかまでを明らかにできた。また、平林・上口は新しいガイダンス分子が糖脂質リゾホスファチジルグルコシドであることを証明した。その受容体GPR55も同定し、痛覚神経が固有感覚神経と混在せずに中枢に投射する仕組みを明らかにした。

2. 領域運営

この領域をきっかけに多数の共同研究が生れた。まさに目を瞠る。上述の学術的成果からも判断できるように、本領域の運営は成功したといえる。特に、総括班が中心となって班会議を活発に行った。夕食の後もポスター発表を行い、若手同士、若手とシニアの会話が盛り上がった。このような会話から生れた共同

研究は多い。班会議では若手の発言がシニアを上回ったのも印象深い。また、糖鎖、神経、それぞれの専門家による分かりやすい教育講演も領域運営の意図が伝わり、好評であった。領域代表門松がよくいうプラットフォームが機能したと云っている。

山下俊英（神経科学者。軸索ガイダンスから神経ネットワーク再構築まで広範で深い専門性を有する。）

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。また、ペリニューロナルネットと神経可塑性、グルタミン酸受容体のトラフィックと糖鎖、神経炎症と糖鎖など、本領域の包含する分野は興味深い課題が豊富であり、その深掘りに期待した。

1. 研究成果

糖鎖と神経の融合研究がここまで進展するとは、正直驚いている。神経糖鎖生物学が魅力ある学術領域として創成されたと云ってよく、世界をリードする領域になると期待してよい。

具体的には、柚崎・岡・川崎・高宮による AMPA 型グルタミン酸受容体の exocytosis にリゾソームの糖鎖分解酵素分泌を伴うことの発見、高宮・岡による 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の発見などは、シナプス可塑性の制御に糖鎖が重要な役割を担うことを明らかにした点で大変興味深い。また、鈴木・安藤によって脂質ラフトでのガングリオシドの動きが 1 分子イメージングで観測でき、ガングリオシドの会合の状況が明らかになった点は、今後のシナプス可塑性を含む神経可塑性の研究にとって貴重な視点を与えることになると思われる。

本領域は糖鎖機能ドメインの抽出という点が眼目の一つであった。門松・田村、戸島・北川・田村が示したコンドロイチン硫酸、ヘパラン硫酸といった長い糖鎖の中に見出せる特殊な構造を示す機能ドメインは、今後、糖鎖が神経のみならず様々な生命分野で担う機能を考えるとき、重要なヒントを与える。他分野への波及効果として、さらに、鈴木（匡）、吉田・北川の示した ER ストレスならびに Golgi ストレスと糖鎖の関連の新しい展開は、実に面白く、今後の生命科学のフロンティアとして様々な分野で重要視されるであろう。

医学的にも大きな貢献と示唆を与えた。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。

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であった。この文化の醸成はたやすいものではなく、領域代表の意思と工夫の賜物だと評価したい。教育講演や若手の会によって、神経と糖鎖の両分野の若手が顔を覚え、親しくなったことが背景にある。大変な驚きの一つは、若手の会は班会議の夜、深夜に及ぶだけでなく、生化学会などの学会でも自主的に集まり情報の交換が行われたことである。若者が生き生きと活動する集団は清々しいし、未来への力を感じさせる。

3. 運営

Jerry Silver, James Fawcett など世界の活躍する神経科学者・糖鎖科学者を招聘し、国際交流が実に積極的に行われた。中でもヨーロッパ COST Action ECMNET（トルコ・アンタルヤ）、米国・日本糖質学会合同会議（米国・ハワイ）でシンポジウムを開いた意義は大きい。さらに、門松、北川はそれぞれ、2016 年米国神経科学会で軸索再生、ペリニューロナルネットのシンポジウムを提案し採択されるなど、国際的認知度が高まった。加えて、2015 年に門松・上口は *Experimental Neurology* の特集号の依頼を受け、本領域の研究者によって執筆された。門松は 2018 年の BBA での特集号も依頼されている。

多くの班員との会話では折に触れてこの領域の重要性を聞き、継続を望む声が多いのも、あまり経験のない現象である。研究成果・若手育成も合わせて考えるに、本領域の運営は成功したと判断できる。