

平成28年度 新学術領域研究（研究領域提案型）事後評価結果（所見）

領域番号	3301	領域略称名	神経糖鎖生物学
研究領域名	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		
研究期間	平成23年度～平成27年度		
領域代表者名 (所属等)	門松 健治 (名古屋大学・大学院医学系研究科・教授)		
領域代表者 からの報告	<p><u>(1) 研究領域の目的及び意義</u></p> <p>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。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。</p> <p><u>(2) 研究成果の概要</u></p> <p>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る。例えば、コンドロイチン硫酸、ヘパラン硫酸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。これにより、受容体クラスター制御と細胞内シグナルが判明し、軸索再生制御機構を解くことができた。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。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）、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）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。例えば、眼優位性可塑性、筋ジストロフィー、Ngly1欠損症、アルツハイマー病、ニューロパチー、精神疾患などと糖鎖の関係が示された。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N型糖鎖分解機構、Golgiストレス応答の根幹としての糖鎖合成酵素遺伝子発現制御、細胞外O-GlcNAc修飾などを挙げることができる。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。</p>		

<p>科学研究費補助金審査委員会における所見</p>	<p>A (研究領域の設定目的に照らして、期待どおりの成果があった)</p>
	<p>本研究領域の神経機能における糖鎖の役割に焦点を当てることにより、神経科学と糖鎖生物学の融合を目指すという設定目的に向けて、糖鎖の生物学的意義を、神経科学を糸口に見出そうと試み、糖鎖内の機能ドメインと受容体分子との関係性や、新たな機能をもつ糖鎖構造を同定するなど、重要な発見がなされた。また、蛍光プローブを作製してガングリオシドの脂質ラフトでの動きを一分子で可視化するなど、ケミカルなアプローチも有効に活用し成果を上げている。</p> <p>「糖鎖」と「神経」という2つの分野の融合は、研究領域内を中心とした共同研究の構築により、十分活発に行われ、当初の設定目標はほぼ達成することができたと考えられる。</p> <p>国際的に評価の高い学術誌への掲載のみならず、研究領域内の共同研究による論文も多数見られ、有機的な連携が実を結んでいると言える。</p> <p>また、若手研究者の育成や活躍の点において、本研究領域が果たした役割の重要性がうかがえる。特に、領域会議を基に「神経糖鎖生物学」をキーワードとした若手研究者の新たなコミュニティが形成されたことは評価に値する。さらに、「神経糖鎖生物学の創成」を掲げた国際会議や企画シンポジウムの開催や、学術誌に特集号を企画するなど、研究成果の普及に十分な努力が払われている。</p> <p>今後、神経科学のみならず他の生物学領域においても、同様のアプローチで糖鎖の重要性が紐解かれる可能性があり、波及効果を期待したい。</p>