

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 28 年 5 月 23 日現在

機関番号：13901

研究種目：新学術領域研究（研究領域提案型）

研究期間：2011～2015

課題番号：23110001

研究課題名（和文）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

研究課題名（英文）Deciphering sugar chain-based signals regulating integrative neuronal functions

研究代表者

門松 健治（Kadomatsu, Kenji）

名古屋大学・医学（系）研究科（研究院）・教授

研究者番号：80204519

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 45,400,000円

研究成果の概要（和文）：本新学術領域の研究目的は、神経機能を制御する「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能の解明である。さらに、糖鎖研究と神経研究の融合・連携により、「神経糖鎖生物学」という新たな学問領域の創生を目指すことを目的とした。我々は、糖鎖研究・神経科学両分野から参集した多彩な研究者間で有機的・相互補完的な連携が進むように活動を行ってきた。1. 融合研究進展の状況、2. 国際化の推進、3. 若手研究者育成の評価、4. アウトリーチ活動などの観点から総合的に評価すると、この我々の活動は、新しい学術の創生を大きく前進させたといえる。

研究成果の概要（英文）：This “innovative area” program was aimed at elucidating regulatory mechanisms of the cascade which consists of functional domains in glycans, receptors, downstream molecular events, and integrative neural functions. Furthermore, we aimed to develop a new research area “glyco-neuroscience” through integration and collaboration between glycobiology and neurobiology. We promoted tight and complementary collaborations within a variety of scientists from glycobiology and neurobiology. Based on (1) research collaboration (2) international activities (3) promotion of young scientists and (4) outreach activities, we could conclude that our activities promoted and contributed to the establishment of a new research area “glyco-neuroscience”.

研究分野：神経糖鎖生物学

キーワード：糖鎖 神経可塑性 受容体 軸索再生 記憶・学習

1. 研究開始当初の背景

ポストゲノム時代を迎え、核酸、タンパク質と並ぶ第三の生命鎖として糖鎖が生命活動を制御することが分かってきた。しかし、その機構のほとんどがブラックボックスとなっている現状がある。これまで日本は世界の糖鎖研究を牽引し、非常に複雑な構造やその生合成機構の解明がほぼ完了した。糖鎖生物学は今、生命科学への大展開の時代を迎えている。私たちは糖鎖による生命活動の制御機構を解くのに、糖鎖機能ドメインの概念が使えるというヒントを得た。糖鎖機能ドメインは微細な構造の違いで明確に区別される。それを機能に反映できる生命現象を見出せたのは、神経であった。多様な細胞間認識や可塑性などを特徴とする神経系の複雑性と正確性は、糖鎖の持つ構造的多様性と対応して制御される可能性が示されつつある。以上から、神経の生命現象に絞り込んだ融合研究こそが、糖鎖による生命活動の制御機構解明の突破口になると考えた。

これまでに個別の研究者による散発的な共同研究はあったものの、複数の糖鎖科学研究者と神経科学研究者とが多重的・多層的にタグを組んで行う共同研究は世界的にみても存在しなかった。総括班が中心となって共同研究を促進し、さらに共通プラットフォーム上での議論を促進させることにより、両分野のトップ研究者を中心として神経糖鎖生物学を創成し、世界に向かって発信して行く。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、両者の融合研究を丁寧に支える様々な仕組みを工夫した。

2. 研究の目的

本新学術領域「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」の研究目的は、神経機能を制御する「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能の解明である。さらには、糖鎖研究と神経研究の融合・連携により、「神経糖鎖生物学」という新たな学問領域の創生を目指すことを目的とした。

具体的には、次の2つを「研究の対象」としてあげてきた。

(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。

3. 研究の方法

以下の4つを柱とした活動を行う。

(1) 連携：私たちの取り組みで最も重要なのは領域内での融合研究である。その促進のために、共同研究事例の状況を定期的に把握し、評価し、多重的・多層的共同研究を推進する。これを支えるために、領域内外の技術・リソースのまとめ、データベース活用の

ためのまとめを行い、提供する。連絡会、研究発表会、若手の会を通して、領域内の会話を促進する。さらに、国際シンポジウム、若手優秀研究者の海外派遣などにより、会話を海外に広げる。

(2) 研究支援活動：領域推進に必要な技術について滞在型の講習会ならびに個別指導を行う。さらに、動物・細胞・化合物などのリソースの登録、供給を行う。

(3) 若手の会：20代30代の若手研究者を中心に自主的交流を主眼とする若手の会を設置する。自主的運営を任せ、総括班は物心両面でそれを支援する。この領域の将来を担う人材の発掘と育成の意図もここにはあり、したがって総括班に属するシニアメンバーとの会話はとても重要であると考えている。若手の会は研究の交流に主眼を置くが、これに留まらず、研究の独自性、キャリアパス、国際化などをキーワードに領域内連携、研究発表会、人材育成などについて積極的な提言を行い、総括班はそれを反映させる。

(4) 広報：ホームページやニュースレターを用いて研究成果を分かりやすく発信する。さらに、ニュースレターで、領域内の研究者の研究に資する文献や海外の会議レポートをコンスタントに提供する。

4. 研究成果

我々は、融合研究の促進と確立、他領域への波及効果を意図した活動の促進を目指した。融合研究の促進と確立のためには(1) 学術連携(2) 技術支援(3) 若手育成の3つの柱が必要だと考えた。一方、他領域への波及効果を意図した活動の促進のためには(4) 研究活動・成果の広報(5) 領域主催のシンポジウム・会議が重要である。そして、このすべてに関わる最も重要な事項は上質な研究成果を生み出す融合研究である。以下にこれまでの実績と進捗状況を述べる。

(1) 連携：融合研究の促進のために、総括班で心がけたのは異分野の研究者が議論できるプラットフォーム形成であった。そのために共同研究事例の状況を把握し、評価し、また、推奨に努めてきた。それを後押しするための日常業務として、領域内外の技術・リソースのまとめ、データベース活用のためのまとめを行い、提供してきた。班会議と若手の会を通して、領域内の会話を促進した。その結果、この領域開始以降の共同研究は飛躍的に増え、総括班の活動は実を結んでいると確信している。融合研究を概括すると、神経の現象・機能を横系に糖鎖を縦系にして連携はまさに多重的多層的に進化してきた。こうした融合研究はこれまでのコンセプトを書きかえるような重要な研究成果をもたらしている。一方で、融合研究の加速化に伴う研究支援活動のキャパシティオーバーが生じていた。そこで、総括班が、多くの班員に対して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た。また、

本領域の特徴ある活動として、融合研究の延長として領域主催の研究会を行ってきた。軸索再生クラブと糖鎖新技術クラブである。これから領域内のユニークなプラットフォームとして融合研究推進に貢献した。

(2) 研究支援活動：領域推進に必要な技術について先進技術、基盤技術を問わず講習会ならびに個別指導を行ってきた。さらに、班会議やホームページなどをとおして、動物・細胞・化合物などのリソースの登録と情報の提供を行ってきた。その結果、中間の時点でも技術習得 35 件、講習会 19 件、解析支援 71 件、リソース提供 102 件におよぶ実績となった。

(3) 若手の会：20 代 30 代の若手研究者を中心に自主的交流を主眼とする若手の会を設置した。30 代の若手ながら PI として計画班を持つ戸島 (A01 計画) をトップに、大籠 (門松班)、松田 (袖崎班)、竹松 (岡班)、三上 (北川班) の有能な若手研究者をコアメンバーとし、班会議でのテーブルディスカッションなどを運営し、その結果を班会議で発表し領域運営に反映させてきた。これにより若手研究者には顔見知りを超えて同志の感覚が備わり、研究技術や戦略について情報を交換するだけでなく、共同研究の種も作ってきた。班会議ではディスカッションの枠を十分に取り、議論を活性化させることにより、今では若手からの発言がシニアを凌駕するまでになった。また、上述の研究支援に加えて、国内外学会・シンポジウム参加、領域・班員による外国人研究者招へいは若手育成に大いに役立った。国内外のシンポジウムは後述するように多数にわたる。幸い、人材育成については、『神経糖鎖生物学』の活動で数多くの若手のプロモーション (名古屋大学教授、岡山大学教授、横浜市大教授、愛知医科大学教授、名城大学教授、電気通信大学准教授、九州大学助教、名古屋大学助教など多数) が叶った。

(4) 広報：領域のホームページでは領域のイベントやリソース、成果等に、人材募集なども加え、さらにメールマガジン登録により能動的に情報を提供するシステムも構築してきた (<http://shinkei-tosa.net/>)。また、ニュースレターを発行し、年間を通じた活動と成果をまとめてきた。またアウトリーチ活動を盛んにおこない、中間の時点で計 8 件、受講者の延べ人数：975 名に達している。領域が取り組んだ国内外のシンポジウムは「研究成果の発表状況」の項に述べるように多数にわたり、若手の参加はむしろのこと、時には若手自ら主催したものを含め、領域のプラットフォーム形成に寄与してきた。

他領域への波及効果、領域内連携の 2 つの意味で、シンポジウム・国際活動および国際出版には特に力を入れた。その成果を下記に示す。なかでも 4th Annual Conference of COST Action ECMNET (アンタルヤ、トルコ) 「Brain Extracellular Matrix in Health and

Disease」2014 年と、Joint Meeting of the Society for Glycobiology and the Japanese Society of Carbohydrate Research Satellite Symposium II (ハワイ) 「Glycans in Neuroscience」2014 年の 2 つについては、我々の活動が国際的に認められた証拠の一つとしてこれらのイベントの意味は大きい。また、門松健治、北川裕之はそれぞれ、軸索再生、神経可塑性に関して 2018 年 11 月の米国神経科学会 (SfN) シンポジウム 2 つを提案し両方とも採択された。これも、我々の活動が国際的に浸透して証左として挙げることができる。同様に Experimental Neurology の special issue として我々の領域名を冠した “Deciphering sugar chain-based signals regulating integrative neural functions” (2015 年) 刊行することができた。

(5) 【シンポジウム・国際活動】

国際シンポジウム：日蘭ジョイントセミナー (名古屋) 「Proteoglycans and neuronal network reconstruction」2011 年 10 月 9 日～10 日。7th international conference on proteoglycans (シドニー) 「Proteoglycans and neuronal network reconstruction」2011 年 10 月 16 日～20 日。第 35 回日本神経科学大会 (名古屋) 「糖鎖による神経可塑性の制御-糖鎖科学と神経科学の融合に向けて」2012 年 9 月 18 日～21 日。第 2 回軸索再生会議 (京都) 2012 年 11 月 17 日～18 日。8th International Conference on Proteoglycans (フランクフルト) 2013 年 8 月 25 日～29 日。第 1 回本領域国際シンポジウム (淡路) 2014 年 1 月 9 日～11 日。4th Annual Conference of COST Action ECMNET (アンタルヤ、トルコ) 「Brain Extracellular Matrix in Health and Disease」2014 年 9 月 29 日～10 月 3 日。Joint Meeting of the Society for Glycobiology and the Japanese Society of Carbohydrate Research Satellite Symposium II (ハワイ) 「Glycans in Neuroscience」2014 年 11 月 16 日。第 38 回日本神経科学大会 (神戸) 2015 年 7 月 28 日～31 日。第 2 回本領域国際シンポジウム (淡路) 2016 年 1 月 14 日～16 日。

国内シンポジウム：第 13 回糖質科学コンソーシアムシンポジウム「グライコサイエンスの統合的理解と疾患の解明をめざす先端的・国際研究拠点の形成に向けて 次世代生命科学における糖鎖研究」2015 年 10 月 19 日 (月)～20 日 (火) (予定) 第 88 回日本生化学会 2015 年 12 月 1 日 (火)～4 日 (金) (予定) など (2011 年 2 回、2012 年 1 回、2013 年 2 回、2014 年 4 回、2015 年 2 回)

領域班会議：各年 2 回 (2011 年～2015 年)

【国際出版】

Glycoscience: Biology and Medicine (Taniguchi, N., Endo, T., Hart, G.W.,

Seeberger, P.H., Wong, C-H.) Springer 2015年. 1569(505-510)

“Deciphering sugar chain-based signals regulating integrative neural functions” Experimental Neurology (special issue) 2015年.

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文](計42件)

Naoko Komura*, Kenichi G. N. Suzuki*, Hiromune Ando* (*equal contribution), Miku Konishi, Machi Koikeda, Akihiro Imamura, Rahul Chadda, Takahiro K. Fujiwara, Hisae Tsuboi, Ren Sheng, Wonhwa Cho, Koichi Furukawa, Keiko Furukawa, Yoshio Yamaguchi, Hideharu Ishida, Akihiro Kusumi, Makoto Kiso, Raft-based interactions of gangliosides with a GPI-anchored receptor, Nature Chem. Biol, 査読有, 2016, in press.

DOI: 10.1038/nchembio.2059

Yoshiko Takeda-Uchimura, Kenji Uchimura, Taketoshi Sugimura, Yuchio Yanagawa, Toshisuke Kawasaki, Yukio Komatsu and Kenji Kadomatsu, Requirement of keratan sulfate proteoglycan phosphacan with a specific sulfation pattern for critical period plasticity in the visual cortex, Experimental Neurology, 査読有, 274, 2015,145-155

DOI: 10.1016/j.expneurol.2015.08.005

Tomomi Izumikawa, Ban Sato, Tadahisa Mikami, Jun-ichi Tamura, Michihiro Igarashi, and Hiroshi Kitagawa, GlcUA β 1-3Gal β 1-3Gal β 1-4Xyl(2-O-phosphate) is the preferred substrate for chondroitin

N-acetylgalactosaminyltransferase-1, J. Biol. Chem, 査読有, 290, 2015, 5438-5448

DOI: 10.1074/jbc.M114.603266

Katsuichi Miyamoto, Noriko Tanaka, Kota Moriguchi, Rino Ueno, Kenji Kadomatsu, Hiroshi Kitagawa, Susumu Kusunoki, Chondroitin 6-O-sulfate ameliorates experimental autoimmune encephalomyelitis, Glycobiology, 査読有, 24(5), 2014, 469-475

DOI: 10.1093/glycob/cwu014

Jyoji Morise, Yasuhiko Kizuka, Keiko Yabuno, Yasuhiro Tonoyama, Noritaka Hashii, Nana Kawasaki, Hiroshi Many, Yuko Miyagoe-Suzuki, Shin'ichi Takeda, Tamao Endo, Nobuaki Maeda, Hiromu Takematsu, and Shogo Oka,

Structural and biochemical characterization of O-mannose-linked HNK-1 glycan expressed on phosphacan in developing mouse brains, Glycobiology, 査読有, 24(3), 2014, 314-324

DOI: 10.1093/glycob/cwt116

Sha Sha, Weijun Qu, Jun Yin, Kogo Takamiya, Keiko Furukawa, Koichi Furukawa, Masahiro Sokabe, Ling Chen, Deficits in cognitive behavior and hippocampal plasticity in GM2/GD2 synthase knockout mice, Hippocampus, 査読有,24(4), 2014,369-382

Hiroki Matsui, Tomohiro Ohgomori, Takamitsu Natori, Katsuichi Miyamoto, Susumu Kusunoki, Naoki Ishiguro, Shiro Imagama and Kenji Kadomatsu, Keratan sulfate expression in microglia is diminished in the spinal cord in experimental autoimmune neuritis, Cell Death Dis, 査読有, 4, 2013, e946

DOI: 10.1038/cddis.2013.479

Kosei Takeuchi, Nozomu Yoshioka, Susumu Higa Onaga, Yumi Watanabe, Shinji Miyata, Yoshino Wada, Chika Kudo, Masayasu Okada, Kentaro Ohko, Kanako Oda, Toshiya Sato, Minesuke Yokoyama, Natsuki Matsushita, Masaya Nakamura, Hideyuki Okano, Kenji Sakimura, Hitoshi Kawano, Hiroshi Kitagawa, and Michihiro Igarashi, Chondroitin sulphate

N-acetylgalactosaminyl-transferase-1 inhibits recovery from neural injury, Nature Commun, 査読有,4, 2013,2740

DOI:10.1038/ncomms3740.

Shinji Miyata, Yukio Komatsu, Yumiko Yoshimura, Choji Taya and Hiroshi Kitagawa, Persistent cortical plasticity by upregulation of chondroitin 6-sulfation, Nature Neurosci, 査読有, 15(3), 2012, 414-422

DOI: 10.1038/nn.3023

Yuta Sakaidani, Tomoko Nomura, Aiko Matsuura, Makiko Ito, Emiko Suzuki, Kosuke Murakami, Daita Nadano, Tsukasa Matsuda, Koichi Furukawa and Tetsuya Okajima, O-GlcNAc on extracellular protein domains mediates cell adhesion to the extracellular matrix, Nat. Commun, 査読有, 2, 2011, 583

DOI:10.1038/ncomms1591

[学会発表](計9件)

Kenji Kadomatsu, Sulfated glycans regulate autophagy and axon regeneration, The 3rd International symposium on Glyco-neuroscience, Jan

14-16, 2016, Awaji YUMEBUTAI (兵庫県淡路市)

Kenji Kadomatsu, Why should we care about glycans in the brain, Society for Glycobiology : Satellite Symposium II Glycans in Neuroscience, Nov 16-19, 2014, Honolulu, USA

Kenji Kadomatsu, Role of keratan sulfate and chondroitin sulfate in axon regeneration, 4th ECMNET Conference, Sep 30- Oct 2, 2014, Antalya, Turkey

Kenji Kadomatsu, The role of sugar chain in microglial polarity, 12th Meeting of the Asian-Pacific Society for Neurochemistry August 23-26, 2014 in Kaohsiung (Ta-Kao), Taiwan

Kenji Kadomatsu, Roles of sulfated glycans and autophagy in dystrophic endball formation in the axonal regeneration inhibition,

International symposium on Glyco-neuroscience, Jan 9-11, 2014, Awaji YUMEBUTAI (兵庫県淡路市)

Kenji Kadomatsu, Keratan sulfate and neuronal circuit reconstruction, Proteoglycans 2013, August 25-29, 2013, Frankfurt, Germany

Kenji Kadomatsu, Regulation of neural plasticity by sugar chains-towards integration of glyco-and neuro-biology. Neuroscience 2012, September 18, 2012, 名古屋国際会議場 (愛知県名古屋市)

Kenji Kadomatsu, Midkine: at the intersection of neurobiology and cancer, Excellence in midkine research conference, June 28-30, 2012, Istanbul, Turkey

Kenji Kadomatsu, Proteoglycans and neuronal network reconstruction, 7th international conference on proteoglycans, October 16-20, 2011, Sydney, Australia

[図書](計3件)

Kishida S and Kadomatsu K, The Involvement of Midkine, a Heparin-Binding Growth Factor, in Cancer Development. (T. Suzuki et al.(eds.), Sugar Chains, DOI 10.1007/978-4-431-55381-6_8) Springer 2015. 288(127-138)

Kadomatsu K, 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 2015. 1569(505-510) Yasuhiko Kizuka and Shogo Oka,

Beta-1,3- glucuronyltransferase 1 (glucuronosyltransferase P); beta-1,3- glucuronyltransferase 2 (glucuronosyltransferase S) (B3GAT1,2). Handbook of Glycosyltransferases and Related Genes, 2nd Ed (Taniguchi, N., Honke, K., Fukuda, M., Narimatsu, H., Yamaguchi, Y., and Angata, T. eds) Springer 2014. 1707(835-847.)

[その他]

ホームページ等

<http://shinkei-tosa.net>

6. 研究組織

(1) 研究代表者

門松 健治 (KADOMATSU, Kenji)
名古屋大学・大学院医学系研究科・教授
研究者番号：80204519

(2) 研究分担者

川崎 ナナ (KAWASAKI, Nana)
横浜市立大学・生命医科学研究科生命医科学専攻・教授
研究者番号：20186167

田村 純一 (TAMURA, Jun-ichi)
鳥取大学・地域学部・教授
研究者番号：30221401

北川 裕之 (KITAGAWA, Hiroshi)
神戸薬科大学・薬学部・教授
研究者番号：40221915

袖崎 通介 (YUZAKI, Michisuke)
慶應義塾大学・医学部・教授
研究者番号：40365226

鈴木 健一 (SUZUKI, Kenichi)
京都大学・物質 細胞統合システム拠点・特定拠点准教授
研究者番号：50423059

岡 昌吾 (OKA, Shogo)
京都大学・医学研究科・教授
研究者番号：60233300

(3) 連携研究者

小松 由紀夫 (KOMATSU, Yukio)
生理学研究所・視覚情報処理研究部門・研究員
研究者番号：90135343

戸島 拓郎 (TOJIMA, Takuro)
理化学研究所・脳科学総合研究センター・神経成長機構研究チーム研究員
研究者番号：00373332

吉田 秀郎 (YOSHIDA, Hiderou)
兵庫県立大学・大学院生命理学研究科・
教授
研究者番号：60378528

古川 鋼一 (FURUKAWA, Koichi)
中部大学・生命健康科学部生命健康科学
研究所・教授
研究者番号：80211530

高宮 考悟 (TAKAMIYA, Kogo)
宮崎大学・医学部・教授
研究者番号：40283767

(4) 研究協力者(評価者)

木全 弘治 (KIMATA, Koji)
愛知医科大学・先端医学医療研究拠点・
拠点長

山下 俊英 (YAMASHITA, Toshihide)
大阪大学・大学院 医学系研究科・教授