

【領域番号】 3301

【領域略称名】 神経糖鎖生物学

【領域代表者（所属）】 門松健治（名古屋大学大学院・医学系研究科・教授）

【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

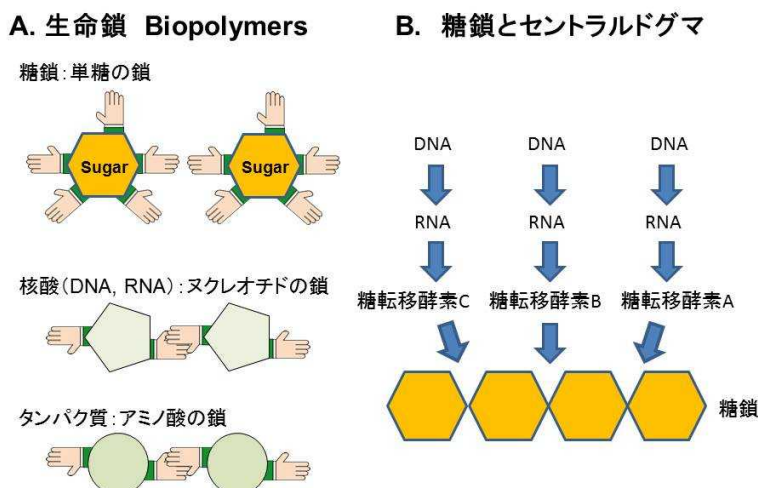
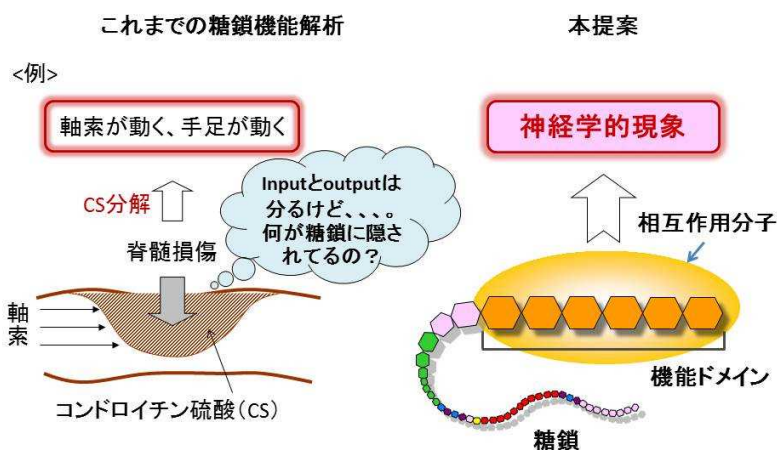


図2 糖鎖による生命活動の制御



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。

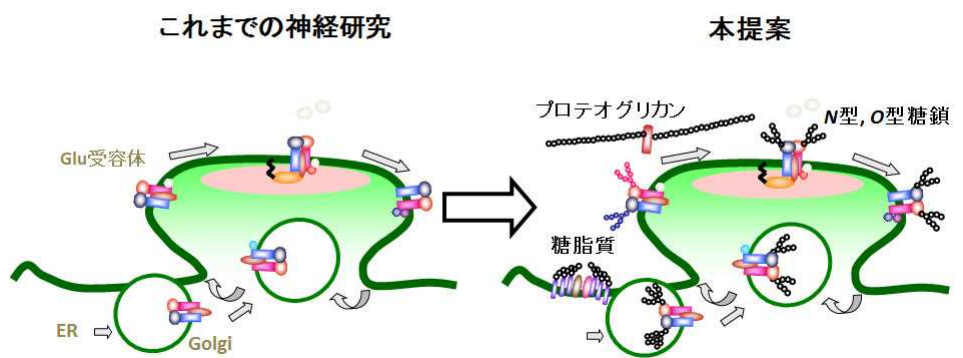
私たちは、糖鎖の特定配列中に神経機能を制御するドメインが内包されていることを見いだした。つまり、糖鎖の特定配列の分子構造の違いを神経細胞が読み取って神経活動が差別化される。従って、糖鎖機能ドメインとその受容体の先に生命現象が現れると考えることができる(図2右)。

### 図3 糖鎖による神経活動の制御

#### 【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(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進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。