

ヒューマン glycomics プロジェクト

① 計画の概要

核酸、タンパク質と糖鎖は生体内の三大ポリマーである。ゲノミクス（核酸）、プロテオミクス（タンパク質）という基盤に、グライコミクス（糖鎖）という新次元のオミクスを加えることで、初めて我々は統合的な解析ステージに立ち、真の生命理解が成し遂げられる。グライコミクス技術の進展により、この統合が可能となる時代を迎えようとしている。その実現のためには、例えば Human Genome Project のように、やがて国家のレガシーとして皆が利用できる科学を急速に発展させ社会の発展に資する設定が重要である。グライコミクスの多様性は例えばゲノミクスの SNPs のそれを凌駕し、他のオミクスの直接の影響を受けない（図 1）。すなわち独立したビッグデータとなる。

本マスタープランにより Human Glycome Project を始動する。プロジェクトを健康老化と認知症に集中することにより実現可能性を高め、急速に高齢化が進行する社会への還元を確実に。健康老化コホート、疾患レジストリに特徴的に蓄積されている臨床・画像・ゲノミクス等オミクスのデータとグライコミクスの組合せ解析により、病態の解明、診断・病態予測のためのマーカーの開発、治療法の開発への展開が可能となる。本プランでは同時に、糖鎖構造解析などの技術基盤の進展を目指す。DNA シークエンサーからゲノム医療への展開の先例が示すように、Human Glycome Project は技術基盤から新医療への展開を後押しする（図 1, 2）。

糖鎖科学は我が国が世界をリードして来た科学分野である。糖鎖関連遺伝子の 6 割を超える同定の実績、解析法開発など基盤研究の優位性は抜き出ており、国別の研究者人口も最も多く、多彩である。Human Glycome Project の動きは欧米でも始まりつつあるが、我が国が今、戦略的に組織的に開始すれば、後の欧米との連携を主導できる。

② 学術的な意義

タンパク質は糖鎖付加を受け、糖鎖結合タンパク質などを考えると糖鎖に関連しないタンパク質はむしろ少数派である。脂質も糖鎖付加を受ける。糖鎖はタンパク質や脂質に多様性と個性を与え、その結果細胞にも個性が付与される。糖鎖はセントラルドグマに拠らない制御を受け、病態等の表現型 (Phenome) を最も敏感に反映する（図 1）。

本マスタープランがもたらす糖鎖を含む統合的生命科学は、生体機構の理解を大幅に前進させる。社会的な関心の高い老化の過程や病態の解明に繋がる。波及効果は未解決の疾病の機構解明と治療法の開発で切り札となる。

また、ゲノミクスに匹敵あるいは凌駕するビッグデータとなるグライコミクスは、後述する国際糖鎖インフォマティクス活動である GlySpace を活性化し、インフォマティクスにも多大なインパクトを与える。

③ 国内外の動向と当該研究計画の位置づけ

米国では NIH によりがん、iPS 細胞等の糖鎖マーカー開発の国策が進行している。2012 年 NAS レポートが、国家的な糖鎖研究支援体制の構築を謳い、2015 年からさらなる大型研究費投資が始まった。また、2016 年 AMED と NIH との連携覚書でも、「NIH は、日本が世界に先駆けている糖鎖研究の分野での連携に強い関心を持っている」と報じられた。現在、Human Proteome Organization は Human Glycoproteomics Initiative を唱えている。EU、アジア諸国でも国家的な取組みが進められる。

現在世界で使用されている標準的な糖鎖解析法は日本発であり、また 60% 以上の糖鎖遺伝子のクローニングやその機能解析が我が国の研究者によってなされ、論文数・被引用数ともに米国に比肩する。糖鎖科学は我が国が世界をリードしてきた分野である。糖鎖インフォマティクスでは日米欧の GlySpace を運用し、国際連携が実質的に進んでいる。このように我が国が優位性を維持できる状況の下、Human Glycome Project の国際的推進を主導できる。

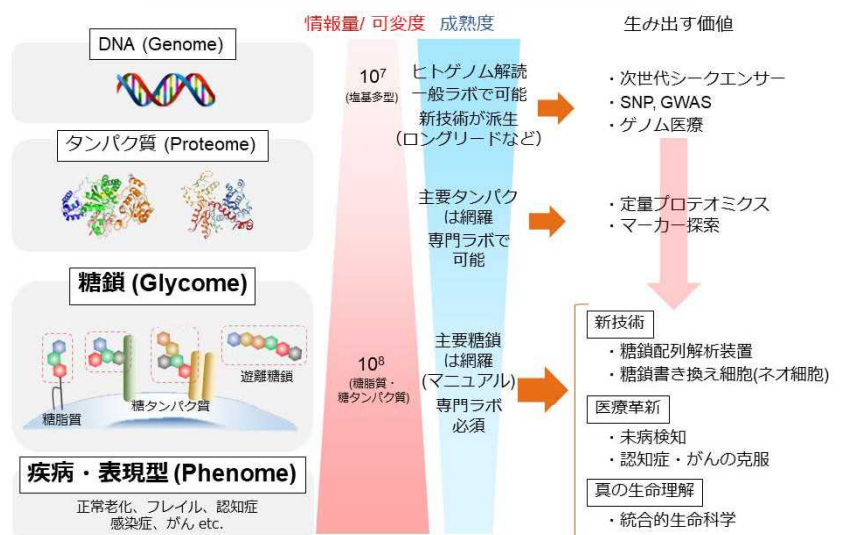
④ 実施機関と実施体制

【ヘッドクォーター】名古屋大学。総長を含む役員会で承認され、全面的なバックアップを行う機関としての正式な合意が得られている。なお、2020 年度に発足が期待されている「東海国立大学機構」の相手校である岐阜大学でも承認を得ており、機構はその直下に「糖鎖生命コア研究拠点」として新しい組織を置き、本マスタープランを支援することでも合意が得られている。

以下、各拠点については各機関の合意を取り、本プラン策定を一緒に行った。

【糖鎖解析拠点】糖鎖構造解析を行う。名古屋大学、岐阜大学、東京都健康長寿医療センター、全国指定研究施設（3 箇所程度

未開のビッグデータ The Human Glycome 図 1



を指定する)。

【情報学的解析拠点】得られた糖鎖構造を情報学的に解析する。名古屋大学、岐阜大学、東京都健康長寿医療センター、国立長寿医療研究センター、創価大学糖鎖生命システム融合センター（上述、糖鎖インフォマティクスの日本センター）。

【病態モデル解析拠点】オルガノイド等を含む老化、認知症に関する病態モデルを用いたグライコプロテオミクス解析を行う。全国指定研究施設（指定施設3箇所程度を指定する）。

【糖鎖構造解析技術開発拠点】糖鎖解析技術を開発する。名古屋大学、岐阜大学、生命創成探究センター（自然科学研究機構岡崎キャンパス）、全国指定研究施設（指定施設3箇所程度を指定する）。

【糖鎖合成制御機構解析技術、糖鎖合成・改変技術開発拠点】糖鎖合成制御機構の解析、糖鎖合成・改変技術の開発を行う。生命創成探究センター、全国指定研究施設（指定施設3箇所程度を指定する）。

⑤ 所要経費

1,300,000千円/年 x10年（予算内訳：人件費602,000千円、研究開発費594,000千円、運営費104,000千円）

2020年度初期投資（機器）：2,410,000千円 機器内訳：MALDI-TOF MS、LC-MS、糖鎖自動前処理装置、超解像顕微鏡

⑥ 年次計画

図2にロードマップを示す。

2020～2024年度、第1期。【ヘッドクォーター】では各拠点人事を行い、全国指定研究施設を指定する。また、糖鎖研究普及のためにOne stop コンサルテーション拠点10箇所を指定し、糖鎖解析・合成の助言、教育を行う。2024年を目処に各拠点の外部評価を行い、注力の方向性を決定する。【糖鎖解析拠点】では、グライコミクスデータを取得する。すなわち、血漿中の糖ペプチド、糖脂質、オリゴ糖の糖鎖のアサインに加え、未同定のものを含む血漿中糖鎖の構造のLCMSデータベースを作る。【情報学的解析拠点】では4拠点共同で病態、他オミクスとの組合せ解析により、正常老化、認知症などの特性を見出す。【病態モデル解析拠点】では認知症に関する病態モデルを用いたグライコミクス解析を行う。【糖鎖構造解析技術開発拠点】では微量分析技術、ハイスループット技術を開発する。【糖鎖合成制御機構解析技術、糖鎖合成・改変技術開発拠点】では糖鎖生成機構の解明（細胞糖鎖アトラス）、糖鎖改変技術を開発する。

2025～2029年度、第2期。【ヘッドクォーター】では最終年度に外部評価をプロジェクト全体と各拠点について行う。【糖鎖解析拠点】ではハイスループット技術により、老化、認知症以外の疾病コホートについても研究対象を決定しグライコミクス解析を行う。【情報学的解析拠点】では、GWASデータから全ゲノムデータとの組合せ解析にシフトする。また、公開ルールや世界の研究者とのデータシェアリングについて、GlySpaceと協議し国際的ルールを設定する。【病態モデル解析拠点】ではデータを基に有用モデルを作成、【糖鎖構造解析技術開発拠点】では分析技術の汎用化を目指す。【糖鎖合成制御機構解析技術、糖鎖合成・改変技術開発拠点】では、細胞糖鎖アトラスを完成し、糖鎖改変技術の応用（細胞治療、バイオ医薬品など）を目指す。

⑦ 社会的価値

健康老化コホート、疾患レジストリに特徴的に蓄積されている臨床・画像・ゲノミクス等のデータはグライコミクスとの組合せ解析により効果的に生かされる。すなわち、病態の解明、診断・病態予測のためのマーカーの開発、治療法の開発へと繋がる。これは、政府によるSDGsを推進するための実施指針の8分野の取り組みの一つに取り上げられている健康・長寿の達成に資するものである。

本マスタープランはさらに、医療、食品に深遠な革新をもたらす。iPS細胞等の細胞治療、抗体等のバイオ医薬品では、糖鎖が適切な規格化に決定的役割を担い、さらにバイオ医薬品の活性化に糖鎖は重要となる。加えて、DNAシーケンサーからゲノム医療への展開の先例が示すように、ハイスループット糖鎖技術は新医療へ直結する。機能性食品は糖鎖を含む統合的な生命科学の進展があつてはじめて安全で効果的なものに成長する。

⑧ 本計画に関する連絡先

門松 健治（名古屋大学大学院医学系研究科）

