Glycomics, Coming of Age !

グリコームの時代が来た !

Hirabayashi, Jun ; and Kasai, Ken-ichi

Department of Biological Chemistry, Faculty of Pharmaceutical Sciences, Teikyo University
Sagamiko, Kanagawa, 199-0195, Japan
Fax: 81-426-85-3742, E-mail: j-hira@pharm.teikyo-u.ac.jp**Key Words :** *C. elegans*, frontal affinity chromatography, glyco-catch method, glycome

A. Genome Science Has Come

Really these are the times of genomics. The word genome, originally meaning "an entire set of genes contained in one set of chromosomes", has not only displayed the majestic power of creating a number of new words prefixed by genome, e.g., genomics, genome science, genome organism, but has also pioneered the new area of proteomics¹⁾, as a flag-bearer of the post-genome sciences.

There seem to be two points as regards this popularity of the genome and proteome. One point is that so-called genome organisms²⁾ have actually appeared. As a result, we are forced to face a considerable number of genes, the functions of which are totally unknown. They could have previously been termed "novel genes". The other point is, needless to say, the technical innovations that have made genome and proteome analyses possible and successful. As revealed by a recent announcement by Celera, even the human genome is a quite possible target, if the project is supported by advanced technologies for DNA sequencing. On the other hand, the rise of proteomics has apparently been supported by 2-D electrophoresis developed by O'Farrell and by MS-assisted highly sensitive protein sequencing. Microarray and SNP (single nucleotide polymorphism) analyses, now attracting public attention, were also beyond our imagination before these projects became realized. Along with such situations, "order-made medicine" has become realistic. Notably, in SNP analysis, the critical matter is not the gene sequences themselves (not a subject of patent), but rather statistical data as regards which mutations (mostly single nucleotide substitutions) found at the individual level can be correlated with sickness or disorder.

A. ゲノムサイエンス本格到来

まさにゲノム時代である。「1セットの染色体に含まれる全ての遺伝子」を意味する造語として使われ始めたこの言葉の生命力はすさまじく、ゲノミクス、ゲノムサイエンス、ゲノム生物など多くの新語を生み出したばかりでなく、最近ではポストゲノム解析の旗手としての「プロテオーム¹⁾」という新分野まで開拓した。

このゲノム・プロテオーム流行のポイントは二つあるのではない。一つは、ゲノム生物²⁾と呼ばれる生物が現実に登場したことである。このことによって、我々は自ずと機能不明の膨大な数の遺伝子と直面することになった。従来は新規遺伝子として特別扱いされていた遺伝子である。もう一つは、ゲノム・プロテオーム解析を可能にする技術的革新が事前にあったということである。最近世間を驚かせた Celera 社のヒトゲノム計画は、最新型シーケンサーを大量導入すればヒトのように複雑な生物でも十分ゲノム解析の標的になりうることを如実に物語っている。一方、プロテオーム研究の台頭は、O'Farrell の開発した二次元電気泳動法と質量分析による超微量構造解析に支えられている。最近注目されるマイクロアレイや SNP 解析などの技術にしても、ゲノム解析具体化前には思いも及ばなかった。その結果、個々人の病気や疾患に対応した「オーダーメイド医療」なるものが現実味を帯びてきた。SNP 解析で興味を持たれているのは、病気の原因となるような遺伝子配列そのもの(特許の対象ではない)ではなく、どのような場所にどのような変異(多くは一塩基置換)が見つかるか、という統計的データだとい

¹⁾ A word proposed by V.C. Wasinger in 1995, meaning an entire set of proteins produced by one organism. Protein and proteome are analogous to gene and genome, respectively.

²⁾ Organisms, the genome projects of which have already been finished, as well as those in progress. The former consist of 27 prokaryotes (e.g., *E. coli*), 8 archaeobacteria, 1 fungus (yeast), and 1 metazoan (*C. elegans*), whereas the latter includes many multicellular organisms, such as human, mouse, zebrafish, *Drosophila*, rice, and *Arabidopsis*.

¹⁾ 1995年にV.C. Wasingerらによって提唱された造語。一生物種が作り出すタンパク質一揃いの意。gene→genomeに対し、protein→proteomeが対応する。

²⁾ *E. coli*、酵母、*C. elegans*など、全ゲノム構造の解明された生物、およびその解析が進行中の生物を指す。現時点で前核生物 27 種、古細菌 8 種、真菌 1 種、多細胞動物 1 種ですでにゲノム解析が完了。さらに、ヒト、マウス、ゼブラフィッシュ、ショウジョウバエ、イネ、シロイヌナズナ等の多細胞生物でも進行中。

ders. However, doesn't such a feature remind us of glycans, such as blood group glycotopes?

B. Genome, Proteome, and Glycome

So much for the digressions. There are two points, on which we must insist from the viewpoints of the current glycoscience and the so far described genome sciences. The first is that glycans do represent a third class of bio-informative macromolecules, next to nucleic acids and proteins. Actually, this view has long been sloganized by many glycoscientists, but the essence of it does not seem to be fully understood by genome scientists. In 1958, F. Crick referred to the "central dogma" as a universally acknowledged rule for the direction of genetic information, *i.e.*, DNA to mRNA, and mRNA to protein. However, the cascade of such genetic information does not terminate with protein, but with glycans. Namely, abundant and diverse glycans are produced by the action of a group of proteins, and the system is conserved through the genes involved in these mechanisms. Before discussing the second point, we should first expand upon this first one.

There are three reasons to insist that glycans be viewed as bio-informative macromolecules. *Firstly*, abundant and diverse glycans cover all the cells of all living organisms. This is a fact, and it is totally impossible to describe life systems without cells. Certainly, diverse glycan structures are significantly related to various biological phenomena, which do occur at the cell level, as many glycobiologists have reported.

Secondly, glycans have potential to exert structural diversity, whose complexity is far greater than that of nucleic acids or proteins [Laine, R. A. *Glycobiology* (1995) **4**, 759–767]. Having sufficient diversity is essential for any informative molecule. The extremely high complexity of glycans is apparently attributed to the occurrence of "linkage isomers" and "branching events", which can not be said of other bio-informative macromolecules. Owing to such structural diversity, the set of glycans expressed on a cell surface can function just as the "bar codes" that discriminate various goods during check-out in a supermarket.

Thirdly, though previously scarcely discussed, many intriguing aspects of glycans possibly reflect their biological and molecular evolutionary roles, *e.g.*, i) the matter of chirality; ii) high structural complexity compared with the simple atomic composition; iii) natural selection of a few stable component saccharides; iv) the formose reaction for a possible prebiotic synthesis of carbohydrates; v) identity of a reverse glycolysis reaction to the aldol condensation in the last step of the formose reaction, by which fructose is generated; vi) the Lobry-de-Bruyn rearrangement reflecting evolutionary kinship between fructose, glucose, and mannose, vii) conservative biosynthetic feature, where even complex saccharides, *e.g.*, sialic acids and deoxyhexoses, are produced from either glucose or mannose;

う点は注目される。なぜなら、この点は血液型糖鎖などの例に見る糖鎖構造の個人差と共通するからだ。

B. ゲノム・プロテオーム、そしてグリコーム

前置きが長くなったが、今述べた「ゲノムサイエンス」という視点から糖鎖科学という世界を眺めたとき、主張せずにはいられないことが二つある。第一点は、「糖鎖は核酸・タンパク質に次ぐ第三の生命情報高分子」という旧来の訴えで、これは糖鎖生物学者としての信念でもある。このことは重要でありながら、ゲノム科学者達の間に十分認識されてないのではない。1958年、F. Crick クリックは、DNA・mRNA・タンパク質間の遺伝情報の流れの普遍性を「中心教義」と表現した。しかし、生命情報の伝搬はタンパク質合成で終焉するわけではなく、一連のタンパク質のはたらきによって多種多様の糖鎖が大量に作られる。このシステムはゲノムを介して子孫に伝えられる。

糖鎖を生命情報分子と捉える根拠は三つある。第一に、すべての生命は細胞で構成され、その細胞は例外なく豊富、かつ多様な糖鎖で被われているということだ。まさにこの細胞を単位として生命は成り立っており、細胞を抜きにして生命は語れない。糖鎖の多様性と特異性が細胞単位で起こる諸々の生命現象とリンクしていることは多くの糖鎖生物学者が首肯するところである。

第二に、糖鎖は核酸・タンパク質を凌駕する潜在的構造的多様性をもつ、ということだ[Laine, R. A. *Glycobiology* (1995) **4**, 759–767]。これは情報分子として不可欠なことである。この核酸やタンパク質を遥かに凌ぐ多様性の源が糖鎖を特徴づける「結合様式」や「分岐」にあることは言うまでもない。構造的な多様性をもつことで、細胞表面糖鎖の「セット」はまるで多様な商品を整理するバーコードのように機能し、個々の細胞を識別することが可能になる。

第三に、あまり議論されていないことだが、糖鎖は生命進化や分子進化の足跡を色濃く残している、という点だ[Hirabayashi, J., *Quart. Rev. Biol.* (1996) **71**, 365–380]。たとえば、i) 糖はキラリティーをもつこと、ii) 単純で規則的な組成からなるのに、潜在的な多様性がきわめて大きいこと、iii) 少数の単糖だけが生物で採用されていること、iv) 糖の前生物的合成としてホルモース反応が古くから知られていること、v) ホルモース反応によって最後にフルクトースが生成する機構は、解糖系の逆反応(アルドール縮合)であること、vi) フルクトースとグルコース・マンノース間にはLobry-de-Bruyn 転位で示される類似性が指摘できること、vii) シアル酸やデオキシ糖など一見複雑な糖も結局グルコースかマンノースのいずれかから生合成されている

viii) possible late appearance of galactose on the stage of molecular evolution. Finally, “the origin of ribose” is a question that has never been answered.

Assuming that glycans are indeed a third class of bio-informative macromolecules, what should we do then? “Glycomics” is our answer. This is our second point of insistence. Unless we adopt a global strategy involving the concept of “genome, proteome, and glycome”, we will never decipher the “glyco-code”, which is probably based on a completely different system from those governing nucleic acids and proteins. However, such an idea of glycomics has never been presented until now. If any, it would be neglected for its impracticality. In this context, the languages of both nucleic acids and proteins can be compared to the Western phonogram (alphabet); and that of glycans, to the Eastern ideogram (kanji). If we glycoscientists take no action in this current tide of genome sciences, glycoscience may fail to be integrated into the core of life science, and any young scientists will no longer become interested in glycoscience.

Upon publication of this “new millennium” issue, we propose a basic strategy for glycomics [Hirabayashi, J., and Kasai, K., *Glycoconjugate J.* (1999) **16**, S33; Hirabayashi, J., Arata, Y., and Kasai, K., *Electrophoresis*, submitted]. In our project, though still preliminary, *C. elegans* is chosen as a target genome organism. It should be mentioned that the proposed strategy is applicable to only glycoproteins; and, hence, another principle is necessary for other glycoconjugates, i.e., glycolipids and proteoglycans.

C. The Basic Strategy of the Glycome Project

The following three actions define the strategy:

- 1) The whole set of glycans in a single organism is collected.
- 2) Glycopeptides are targeted.
- 3) As attributes to specify glycopeptides, i) cosmid ID, ii) molecular weight (M_r), and iii) dissociation constants (K_d 's) for a set of lectins are adopted.

The first is none other than the concept of the glycome. The second point is absolutely necessary to link components of the glycome to a genome database to make maximal use of the various merits of genome organisms. On the other hand, if glycans are released from glycoproteins, no genome information is available³⁾. The third point will be a major issue that accom-

pany, viii) ガラクトース後生説を裏付けるいくつかの観察があること、等々。「リボースの起源」に至っては進化科学者誰一人答えていない難問である。

さて、もし糖鎖が本当に第三の生体情報高分子なら、私たちがなすべきことは糖鎖の全体像を明らかにすることではないだろうか。すなわち、第二の主張は「グリコム」解析の提案である。「ゲノム→プロテオーム→グリコム」という新たな生命情報の流れに立脚した総合戦略を立てなければ「糖鎖暗号」の謎は永遠に解けないだろう。なぜなら、それは核酸・タンパク質とはおそらく全く異なる言語で書かれているからだ。その結果、新しい生命原理の発見がもたらされるかも知れない。核酸・タンパク質が西洋の「アルファベットシステム」で記載されているのに対し、糖鎖は東洋の「漢字システム」と類似した構築様式で作られている、という比喻も成り立つ。しかし、今まで糖鎖研究者の間にはこのような発想は皆無であった。あったとしても、無謀で非現実的な空想と一笑されただろう。今、ゲノムサイエンスという大きな潮流の中で、私たち自身が立ち上がらないと、糖鎖科学は生命科学の本質から求心力を失い、「陳腐な学問」のレッテルを貼られかねない。糖鎖研究に魅力を感じる若手研究者も育たないだろう。

本「新ミレニアム号」の発刊に当たり、グリコム始動にはまだ不十分な土壌であることを承知で、本解析に対する一基本戦略を提案する [Hirabayashi, J., and Kasai, K., *Glycoconjugate J.* (1999) **16**, S33; Hirabayashi, J., Arata, Y., and Kasai, K., *Electrophoresis*, submitted]. 本プロジェクトでは、標的ゲノム生物として *C. elegans* を選ぶ。ただし、本解析は糖鎖情報を担う複合糖質のうち、糖タンパク質のみに標的を絞ったものであり、糖脂質、プロテオグリカンに関しては別の戦略を立てる必要があることを予め述べておく。

C. グリコムプロジェクトの基本戦略

基本戦略として以下3項目を定めた。

- 1) 一生物における全ての糖鎖を対象とする。
 - 2) 糖ペプチドを標的とする。
 - 3) 各糖ペプチドの記載に、i) コスミド識別番号(cosmid ID)、ii) 分子量(M_r)、iii) レクチンとの解離定数(K_d)を採用する。
- 1)は本グリコム解析の主旨に他ならない。2)はゲノムデータベースとのリンクを可能にするため不可欠である。これにより、ゲノム生物の利点を最大限引き出せる。もし、糖鎖をタンパク質から切り出してしまったら、コアタンパク質に関する一切の遺伝情報³⁾を失う。3)はどのゲノム生物を用いて解析を行う際にも最重要問題点である。理想的には全糖鎖構造を決定すべきであろうが、「糖鎖シーケンサー」の原理さえない現状では代替策を考える他ない。私たちは、個々の糖鎖構造を一連の

³⁾ In the *C. elegans* genome database, each gene is provided with a cosmid ID, and many pieces of valuable information, such as open-reading frames (exons and introns) predicted by GeneFinder, homologous proteins as a result of BLAST search, and EST clones. Further, useful information is also available on web sites for *C. elegans*, e.g., NEXTDB (Nematode Expression Pattern Data Base; URL=<http://watson.genes.nig.ac.jp/db/index.html>) lists the results of *in situ* hybridization. As a post-genome functional analysis, the *C. elegans* “knock-out project” is also in progress (URL=http://www.sanger.ac.uk/Projects/C_elegans/Knockout).

³⁾ *C. elegans* ゲノムデータベースでは各遺伝子はコスミド識別番号を付され、GeneFinderによる読み枠(エクソン・イントロン)予測、BLAST検索による相同性をもつ既知タンパク質やESTクローン等の情報が付与される。さらに *C. elegans* では各遺伝子の発現パターンを *in situ* hybridizationによって系統的に調べたNEXTDB (Nematode Expression Pattern Data Base; URL = <http://watson.genes.nig.ac.jp/db/index.html>) や系統的機能解析の一環として全遺伝子に対する「ノックアウトプロジェクト」が進行している (URL = http://www.sanger.ac.uk/Projects/C_elegans/Knockout/).

panies any glycome project. Though it is ideal to determine covalent structures of all glycans, it is obviously impractical with the lack of a “glycan sequencer”. Instead, we propose adoption of a set of K_d 's of lectins to define each glycan structure. Lectins have a long history as useful tools to study cells, discriminating differences in branching, linkage, and terminal modifications. These are the reasons they are supposed to be “decipherers of the glyco-code”. For the determination of K_d , frontal affinity chromatography is used as described later. Thus obtained K_d 's are particular values for individual sets of lectins and glycans. Information on molecular weight should contribute to the structural characterization, too. In the following section, the “glyco-catch” method is described as a core method of the proposed project.

D. Glyco-catch Method to Capture Glycopeptides

By lectin-affinity chromatography combined with the use of *Achromobacter* protease I (available from Wako, Tokyo, as Lysylendopeptidase), a group of glycopeptides are captured. The overall strategy is outlined as follows:

1) *Lectin-affinity chromatography-1: (isolation of glycoproteins)*. Various lectin columns can be used to isolate glycoproteins having different carbohydrate types. The purification procedures can be performed for different groups of glycoproteins by using different lectin-columns either separately or serially.

2) *Protease digestion*. Glycoproteins obtained above are subjected to *Achromobacter* protease I digestion to generate glycopeptides. Prior to digestion, the glycoproteins are completely denatured in 8 M urea, and digested in the presence of 4 M urea for at least 16 h. This enzyme is rigorously specific for lysine, with a satisfactory cleavage efficiency.

3) *Lectin-affinity chromatography-2 (isolation of glycopeptides)*. From the digest, target glycopeptides are captured on the same lectin-column as used in “1”.

4) *Purification of glycopeptides by HPLC*. Since several dozens of glycopeptides will be obtained by the procedure 3), 2-D HPLC is adopted for their more complete separation by a combination of different types of columns.

5) *Sequence analyses, MS, and K_d determination*. The above purified glycopeptides are subjected to sequencer analysis. If any 6 amino acid positions are fixed, empirically there is a hit of a unique gene in the *C. elegans* genome database. On the other hand, if M_r of each glycopeptide is determined by ESI-MS or TOF-MS, the mass of its glycan moiety can be obtained theoretically, because the peptide sequence is known from the genome database. Thus obtained, the cosmid ID, and M_r as well as K_d 's obtained by frontal affinity chromatography as described below, will constitute the glycome database, which will be accessible through the opened glycome web site.

レクチンとのアフィニティー解析によって記載する、という方法を提案する。レクチンは「糖鎖暗号の解読者」と示唆されるタンパク質であるが、結合様式や分岐数、末端修飾の差を良く見分け、細胞表面の糖鎖構造を調べる道具として用いられてきた実績をもつ。後述のフロンタルアフィニティークロマトグラフィーを用いていくつかの異なるタイプのレクチンに対する解離定数(K_d)を求めれば、糖鎖構造をかなり絞り込めるはずだ。この際、糖ペプチドの分子量情報(ペプチド部分の分子量はゲノム情報から付与、後述)も構造推定に大きく貢献する。ここで得られる K_d 値は一定温度下で、各レクチン・糖鎖間に固有な値なので、世界中の研究者間の共有情報としての価値を持つ。以上が基本戦略だが、その実行には実践的方法論を伴わなければならない。その中核をなすのが以下に述べる「Glyco-catch」法である。

D. 「Glyco-catch」法による糖ペプチドの収集

レクチンカラムを用いたアフィニティークロマトグラフィーと切断特異性の優れたプロテアーゼ *Achromobacter* protease I (和光純薬からリジレンドペプチダーゼとして市販)を用いて、ある共通構造をもった糖ペプチドの集団を捕獲する。

1)レクチン-アフィニティークロマトグラフィー-1(糖タンパク質の精製):性質の良く調べられているレクチンを固定した吸着体を用い、ある種の糖鎖構造を有する糖タンパク質の集団を得る。この操作を複数のレクチンカラムを使って別個、あるいは連続的に吸着操作を行い、群特異的な糖タンパク質のグループを調製する。

2)*Achromobacter* protease Iによるタンパク質の消化:消化に先立ち、8 M尿素によってタンパク質を完全に変性させる。消化は4 M尿素存在下で一晩以上行う。本酵素はリジン以外のアミノ酸残基には滅多に働かず、またリジンに対する切断率もかなり高い。

3)レクチン-アフィニティークロマトグラフィー-2(糖ペプチドの捕獲):1)と同じ吸着体を用い、2)の消化物から親和性糖鎖をもつ糖ペプチドだけを選別する。

4)HPLCによる糖ペプチドの相互分離:得られる糖ペプチドは *C. elegans* の場合でも数十種以上ある。分離に完全を期するため異なるカラムを用いた二次元 HPLCを採用する。

5)シーケンス解析・分子量解析・ K_d 解析:精製糖ペプチドのアミノ酸配列をシーケンサーによって解析する。*C. elegans*の場合、任意の6残基を決定できればゲノムデータベース中に目的遺伝子(コスミドIDとともに登録)を探し当てることができる。一方、ESI-MS, TOF-MS等によって糖ペプチドの分子量を測定すれば、ペプチド部分の理論分子量を引くことで糖鎖部分の分子量が算出される。さらに、下記フロンタル解析によって複数のレクチンに対する K_d を決定し、これらコスミドID、分子量(M_r)、解離定数(K_d)によってグリコームデータベースを構築する。データベースを Web 上に公開する。

E. Frontal Affinity Chromatography to Determine K_d

Frontal affinity chromatography is a quantitative method originally developed by Kasai *et al.* [Kasai, K., Oda, Y., Nishikawa, M., and Ishii, S., *J. Chromatogr.* (1986) **376**, 33–47]. The most distinguishing feature of this chromatography is the application of an excess volume of a sample (in the present case, fluorescently labeled glycopeptides) continuously to the lectin column at a constant concentration. Though the procedure is simple, the theory is clear, and K_d 's of lectins can be obtained with high reliability. Recently, coupling of this chromatography to an HPLC system has been achieved by a few laboratories including ours [Schriemer, D.C., Bundle, D.R., Li, L., and Hindsgaul, O., *Angew. Chem. Int. Ed.* (1998) **37**, 3383–3387]. In this regard, Schriemer *et al.* utilized ESI-MS for detection, whereas we use a fluorescence detector. The latter is simpler, and enables fast (20 min/cycle) and sensitive analysis (20 pmol PA-oligosaccharide/analysis). For application to glycopeptides in the project, labeling with NBD-F is under consideration.

F. Glycomics and Life Science of the 21st Century

Under the clear concept of “Carbohydrates coming of age”, FCCA was established 10 years ago, and has been publishing TIGG ever since. However, we wonder whether the times of carbohydrates have really come for people involved in other fields. It is true that a large number of glycogenes (e.g., glycosyltransferases) have successfully been cloned in the last decade, though such a situation was hardly imagined before. On the other hand, biological roles of glycans remain to be elusive. Such contrasting features rather impressed us with “a peculiar fellow” of glycans. Keeping tradition-based studies is of course necessary, but we glycobiologists are now standing at a critical turning point, aren't we? The authors believe that “glycomics” based on genome sciences should be the proper direction. In this article, we described the basic strategy for the *C. elegans* glycome project. Success or failure of the project is key to the next and much bigger target, i.e., the human glycome project. If differences in glycan structures can be clarified with respect to individuals, development, illness, disorders, etc., under the concept of glycome, functions of glycans and their *raison d'être* will be defined. This is the beginning of a new life science for the forthcoming new century. All kinds of participations in this project are welcome.

Dedicated to late Dr. Kichitaro Kawaguchi.

E. フロントアフィニティークロマトグラフィーによる K_d の決定

フロントアフィニティークロマトグラフィーは笠井らによって開発された定量的アフィニティークロマトグラフィーである [Kasai, K., Oda, Y., Nishikawa, M., and Ishii, S., *J. Chromatogr.* (1986) **376**, 33–47]。本法の最大の特徴は、親和性吸着体(ここではレクチンカラム)に一定濃度の糖鎖(ここでは蛍光標識糖ペプチド)をカラムに過剰量流し続ける点である。操作は簡便ながら、理論が明快で信頼性高く K_d 値を決定できる。最近、このシステムの高性能化が私たちを始めいくつかの研究室 [Schriemer, D.C., Bundle, D.R., Li, L., and Hindsgaul, O., *Angew. Chem. Int. Ed.* (1998) **37**, 3383–3387] で報告されている。Schriemerらは検出にESI-MSを用いているが、より簡便な方法として、私たちは蛍光検出によって高速(一分析 20 分)・高感度化(PA-糖鎖で一回20 pmol)を達成している。各糖ペプチドの蛍光標識にはNBD-Fの採用を検討している。

F. グリコームに託された21世紀の生命科学

「糖質の時代が来た」という明確な主張の下にFCCAが設立され、この TIGG が発刊されて既に 10 年が経つ。しかし、世間一般にとって本当に糖鎖の時代は来たのだろうか。一昔前には不可能に近かった糖転移酵素をはじめとする糖鎖遺伝子のクローニングが爆発的な勢いで展開される一方で、核酸・タンパク質と比べて糖鎖の「異質性」が改めて認識されたと感じているのは私達だけだろうか。糖鎖研究者は伝統に基づく旧来の研究姿勢を保持する一方で、研究視点の大きな転換を迫られているのかも知れない。ゲノムサイエンスに根ざした糖鎖の総合解析(= glycomics)がそのひとつと信じる。本稿では *C. elegans* を題材としたグリコーム解析の基本的戦略を述べた。このプロジェクトの成否は、より大きな次のステップ(ヒト・グリコームプロジェクト)への鍵を握っている。系統的グリコーム解析によって、糖鎖セットの種、個体レベルでの差、発生や発病による変化、各種病原菌感染に対する感受性の差などが明らかにされ、SNP・プロテオーム解析などと歩調を合わせれば、そのときはじめて、生命にとっての糖鎖の機能と存在意義が明確に定義されるだろう。それは来世紀における新たな生命科学の始まりでもある。本グリコーム解析へのあらゆるレベルでの参加を歓迎する。

本稿を故川口吉太郎博士に捧げる。