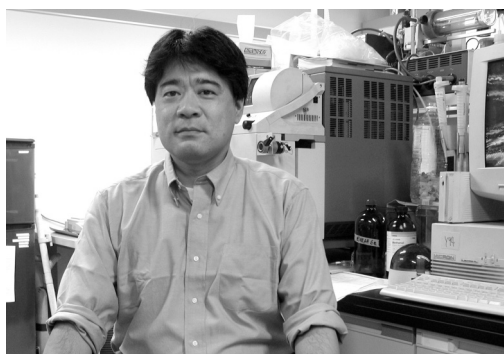




## 糖鎖の新たな可能性を探る

### 湯浅 英哉 研究室 ~ 分子生命科学専攻



湯浅 英哉 助教授

糖鎖という言葉をご存知だろうか。その名の通り種々の糖分子が連なったもので、生体にとっては必須の物質だ。しかしながらこの糖鎖の働くメカニズムについては謎が多く、現在生物科学の中でも最も盛んな研究分野の1つである。

糖鎖は構造こそシンプルだが、その種類は無数にあり、未知の様々な機能をも期待されている。湯浅先生は有機合成化学の手法を駆使し、糖の能力を引き出した新しい糖鎖マテリアルの開発研究を行っている。今回はその中でも最先端をゆくナノ機械製作と製薬に関する研究を紹介しよう。



## 分子機械への第一歩

人は昔から色々なモノに憧れを抱き、その憧れを具現化しようと努力してきた。かつて人は、鳥の飛行能力に憧れ、鳥のように空を飛びたいと考えた。初めは鳥を真似て鳥の羽を使って飛ぼうとしたが、上手くはいかなかった。その後試行錯誤を重ねた結果、鳥の真似ではなく、布や金属を用いて、原理から根本的に異なった飛行機を作りだし、また更に飛行能力に加えて一度に大量に物を運ぶという新たな利点まで手に入れたのである。このように本来の構成物とは違う物質から目指すモノを作り上げるといふ事は、人類の歴史の中で頻繁に行われてきた事である。

今、同じような事が生物学の分野でも行われている。ナノバイオテクノロジーという分野である。これはある分子を観察、解析し、更には合成する事で天然にある分子、そして天然にはない新たな分子をも作り出す事を研究する分野だ。

ナノバイオテクノロジーの研究対象は多岐に渡る。湯浅研究室ではその中でも糖分子が鎖状に長く連なった、糖鎖という多糖を対象としている。糖鎖には非常に豊かな構造多様性がある。そのため、同じ物質を材料としても様々な種類の化合物

を作る事が可能であり、その数に応じた多様な性質も期待出来るのだ。先生はこの糖鎖を用いて天然にはない新たな物質を作り出そうとしている。

先生は研究テーマの1つとして、分子機械を作る事を目指している。分子機械とは、分子で構成された、ナノという非常に小さな世界で働く機械の事だ。このサイズの物は、顕微鏡等で直接見る事は出来ず、望み通りの構造を作る事は難しい。そのため、人類はナノサイズの機械の開発に未だ成功していない。しかし、天然には既に存在している。生体内で働くタンパク質が挙げられる。タンパク質は生体反応に非常に密接に関わっており、その働き方はモーターのような機械に良く似ている。そのためナノバイオテクノロジーにおいて、これらタンパク質は分子機械と見なされ、その機能は“憧れ”とされているのだ。

タンパク質が“憧れ”とされるのは、その構造多様性にも理由がある。タンパク質は生物器官の構成物質として一役買うなど、構造多様性が非常に豊富である。だが、タンパク質を上回る多様性を持つものがある。それが糖鎖なのだ。

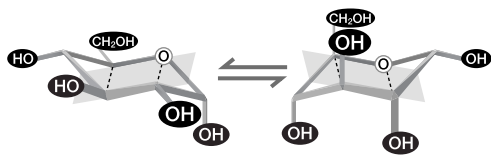
糖鎖の数ある可能性の1つに、糖鎖の持つ一風

変わった性質が挙げられる。普段は構造的に安定して固い性質を持っているのだが、一定範囲の力を加えると突如構造が変化してヤング率(歪みと応力の比)が小さくなる。この時糖鎖ではリングフリップという、糖の環構造が裏返る現象が起きている(図1)。先生はこの変化に着目し、金属イオンの添加によってリングフリップを起こさせた際に、<sup>ちようつがい</sup>蝶番のような動きをする糖を合成し、蝶番糖と命名した。そして、蝶番糖を軸として蝶番状の開閉動作をする分子を分子蝶番と名付け、これをもとにして金属センサー等の分子デバイスの開発を行い、更には分子機械へも応用しようと考えたのである。

分子機械への第一歩として先生は分子筋肉を作る事を試みている。分子筋肉とは伸縮する分子の事である。この分子を製作する上で先生は、いかにして伸縮させるかという事を特に重視した。

糖鎖がリングフリップを起こし、形状が変化する事により全長が変化する。これを利用し、先生は多数の蝶番糖を直線状につなぎ、アコーディオン状に伸縮する分子を作ろうと考えた。

### 糖分子のリングフリップ



通常は、より安定な左側の構造の分子が多く存在する。分子を引っ張ったり金属イオンを加えたりすることで、平衡を右側に傾けることができる。

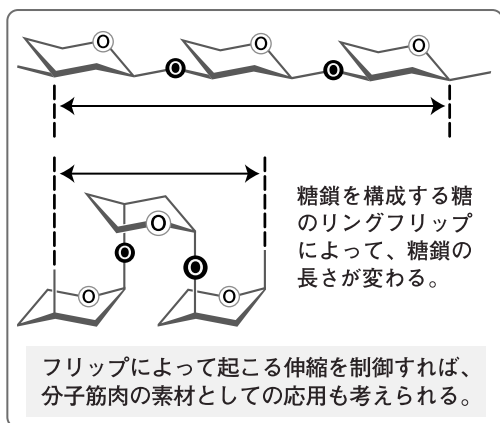


図1 糖のリングフリップと分子筋肉

実際にこのような分子筋肉を作成した際、構成する糖分子全てがリングフリップを起こすというわけではない。ある程度の割合の糖が起こすのだ。そして、その割合が側鎖の種類や状態によって大きく変わると考えられている。

ここで大きな問題があった。分子筋肉は糖分子を鎖状に直線的につないでいるために、1つ1つを見ると、糖は両端に大きな分子を付けているのと同じ状態になっている。大きな分子は空間の占有体積が大きいため、リングフリップを起こす時に両端の分子同士が衝突してしまう可能性があるのだ。これではリングフリップが起きにくくなり十分に伸縮できず、分子筋肉としては機能しないものになってしまう。

そこで、先生は実際に糖鎖がリングフリップを起こす割合の変化を調べた。蝶番糖のみの単糖の状態、片側に糖が付いた二糖の状態、両側に糖の付いた三糖の3つの状態についてリングフリップを起こす糖の割合を調べてみた(図2)。

二糖において、ガラクトースを付けた時には、37%もの糖がリングフリップを起こしたものの、マンノースを結合させた時には、リングフリップを起こす割合が単糖よりも減っていた。

三糖では、マンノースとガラクトースを付けた状態で実験してみると、25%とやや減少してしまった。これだけ見ると、側鎖に大きな分子がある時には、リングフリップが起きにくくなると考えられる。ところが両側にマンノースを用いると、この予測を大きく覆す結果が出た。蝶番糖とマンノースを2位で結合させると、なんと70%以上の糖がリングフリップを起こすという結果が得られたのだ。

この実験から、付ける糖鎖や結合位を十分に選択すれば、分子蝶番は多数つながった状態においてもかなりの割合の分子がリングフリップを起こす可能性がある、という事が示せたのである。糖鎖を材料とした分子筋肉の可能性が見えたのだ。

分子筋肉はそれ単体で出来る事は限られている。だが今後二世紀、三世紀という長い期間を経て、生物の体の実存するくらいの大きさや豊富な機能を備えた分子機械が開発されるかもしれない。そうした機械を作る研究の礎として、自分の作ったものを活かす事ができれば、と先生は分子筋肉を作るため日々奮闘している。

	側鎖 A	側鎖 B	割合(%)
単糖	H	Me	33
二糖	H	2Man	4
	H	6Man	30
三糖	Gal	Me	37
	Gal	6Man	21
	Gal	2Man	23
	Man	2Man	75

Man, Gal, Me はそれぞれマンノース、ガラクトース、メチル基を表す。“2Man”は2位で結合するマンノースを意味する。

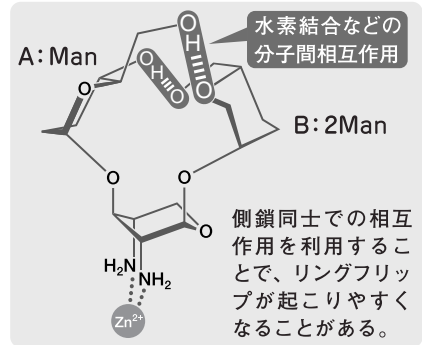
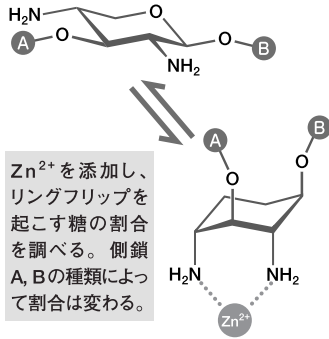


図2 フリップの起こりやすさに対する側鎖の立体障害・相互作用の影響



## 糖鎖からの創薬への道

糖鎖を主原料とした医薬品を見た事があるだろうか。おそらく殆どの人は見た事がないだろう。一般で処方される薬には、アセチルサリチル酸のような化合物からたんぱく質に至るまで実に様々な物質が使われている。だが、現在販売されている薬には糖鎖の機能を利用している物は稀なのだ。そう、糖鎖を原料とする医薬品はまだ殆ど開発されていない。しかしながら、糖鎖はタンパク質の生合成や免疫系においてシグナル伝達物質として働くために、医薬品としても期待が寄せられている。では、糖鎖医薬品にはどのような事が期待出来るのだろうか。

体内において糖鎖はその構造の多様性を利用して、タンパク質や細胞の表面に付いて性能を表示するバーコードのような役割を持っている。一方、これを認識するバーコードリーダーとして、

糖鎖レセプターというタンパク質が存在する。レセプターに糖鎖が認識されると、それに応答して生体内変化が誘発される仕組みも数多く存在している。ここに医薬品としての糖鎖を加えると、これらの生体内変化を意のままに操作する事が可能となるのである。一番わかりやすい例は、病原菌やウイルスに対する効果であろう。これらの中には細胞表面の糖鎖を認識して特定の細胞に感染する物がある。これに対し、糖鎖医薬品は自分の持つ糖鎖を細胞の代わりに認識させる事で感染をブロックするのである(図3)。

こうした糖鎖とレセプターの関係を利用すれば、糖鎖医薬品には様々な効果を期待する事ができる。人為的に、必要な物を身体に合成させたり、反対に抑制する事も出来るのだ。しかしながら、糖鎖自体の合成に非常に時間がかかるた



図3 糖鎖医薬品による病原菌の阻害

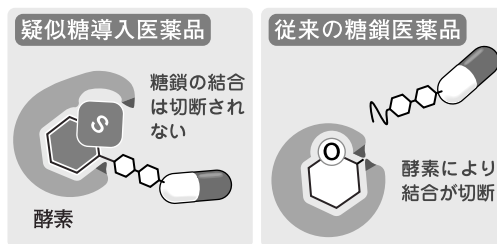
め、現在のところ医薬品としては不向きであると  
考えられている。例えばオリゴ糖と呼ばれる少糖  
を医薬品にしようと開発を行う場合、1種類のオリ  
ゴ糖を新たに合成するのに2、3年程も時間がか  
かる場合もあり非常に効率が悪いためである。糖  
鎖医薬品を開発するためには、このような合成に  
かかる時間を短縮させる事が重要となってくる。

糖鎖の合成の難しさは主に2つの理由が挙げら  
れる。1つは糖が持つ多くのOH基のうち特定の  
ものを反応させる必要があるという事、もう1つ  
は望み通りの立体配座になるようにOH基同士の  
結合を形成させなければならないという事だ。つ  
まり糖鎖の合成に時間がかかってしまう理由は糖  
鎖自体の構造多様性にあるのである。そこで先生  
は糖鎖の合成過程にかかる時間の短縮ではなく、  
医薬品の構造そのものを変える方法を考えた。

糖鎖レセプターに認識されているのは構成する  
糖全てというわけではない。その中の幾つかの糖  
のみが認識されているのである。そこで、医薬品  
を作るにあたって、今まで糖鎖のみで作ろうと  
していた構造の一部を、糖以外の物質で代用する  
事を考えた。つまり認識される箇所以外の物質は  
糖でなくともよいのではないだろうか、と先生は  
考えているのだ。この方法ならば、糖鎖原料の医  
薬品であっても時間を大幅に短縮できる。その考  
えの下、認識される糖鎖以外は、比較的合成が容  
易なペプチドを中心とした他の物質に置き換えた  
医薬品の開発を試みている。

糖鎖の医薬品への応用について、先生は別の側  
面からも研究を行っている。糖の環構造を構成す  
る原子を他の原子に置換することで、糖鎖の反応  
性を調節しようとしているのだ(図4)。このよう  
に原子を置換した糖を疑似糖という。糖鎖を含む  
タンパク質の特定の糖を酵素で疑似糖に変換する  
事により性質を変化させ、医薬品へ応用しようと  
考えているのである。

現在先生は環を構成する酸素原子を硫黄に置換  
する事で、糖鎖の性質がどのように変化するかと



OをSに置き換えた糖(疑似糖)を糖鎖の末端に導入  
することで、体内の酵素に分解されない薬剤ができる。

図4 疑似糖による薬剤の保護

いう事を研究している。これまでのところ、環酸  
素原子を硫黄原子に置換する事で、糖鎖の体内に  
おける反応性が低くなる事が分かっている。

この硫黄置換の疑似糖は造血ホルモン製剤の改  
良などに利用する事ができる。人工透析を受けて  
いる患者は貧血を防ぐため週に2日、ホルモン製  
剤であるエリスロポエチンを注射する必要がある。  
エリスロポエチンの糖鎖末端にはシアル酸とい  
う糖鎖が付いており、このシアル酸が血中の酵  
素によって分解されてしまうとエリスロポエチン  
は効能を失ってしまう。そこでこのシアル酸を酵  
素を使って疑似糖と置き換える事で、分解される  
までの時間を長くし、注射をする頻度を下げる事  
が出来ると考えられるのだ。先生の研究によっ  
て、疑似シアル酸を酵素で実際に導入できる段階  
まで進展した。

疑似糖は硫黄置換に限らず、多種多様な疑似糖  
が研究されている。これらの疑似糖により、この  
先糖尿病などの様々な病気に対しより効能、持続  
性の優れた薬剤が作りだされる事が期待できるの  
である。また、すでに販売されている疑似糖鎖医  
薬品としては、抗インフルエンザ薬であるタミフル  
がある。現段階では医薬品への糖鎖の応用は発  
展の初段階にある。だが、その発展は着実に医  
療、薬学に進展をもたらし始めている。糖鎖の研  
究が発展していく事、それは病という脅威に対す  
る大きな武器を生物に与える事なのである。

ナノという目には見えない世界を舞台に、先生  
は糖の研究をされています。糖に対して今まで抱  
いていたイメージとは異なる研究で、聞く事全て  
が新鮮で興味深いものばかりでした。

末筆となりましたが、お忙しい中三度もの取材  
に快く応じていただき、また原稿を完成させてい  
く上で幾度となく助言をしていただいた事に心よ  
り御礼申し上げます。(中山 智博)