硫酸化多糖の化学修飾

硫酸化や脱硫酸化は多糖の機能にどのように関わるか？

高野 良, 吉川秀一*

硫酸化多糖には特筆すべき様々な特性や生物学的機能がある。これらの性質のカギを握っているものは硫酸基であるから、硫酸基の関与した多糖の化学変換法は、これらの多糖の物性・機能の変換や、物性・機能と構造との関連の研究に有効であろう。本稿では多糖の硫酸化法・脱硫酸化法の簡単な紹介とともに、これらの化学変換により何が変わり、何が明らかになるかを最近の知見をも含めて解説する。

硫酸化多糖は、様々な動物組織内のプロテオグリカン構成するタンパク質と結合したグリコサミノグリカンの形で、また種々の海藻の細胞間マトリックスのヘミセルロース様の多糖などとして、生物界に幅広く存在している。これらの硫酸化多糖には多様な生物活性や物性が認められるところから、抗血液凝固剤などの医薬品をはじめ、ゲル化剤・ゼリー化剤などの食品添加物、糊料など様々な産業的な目的で利用されており、我々の日常生活において意外に広い範囲で見かけることができる。また、これらの硫酸化多糖には通常の用途以外にも、その

特性から、様々な目的の医薬品などとしての潜在的な利用価値が期待されている。

硫酸化多糖には様々なものがあるが、表1には一部の代表的な硫酸化多糖の原料、分布、構造、特性、利用目的、潜在的な利用価値を要約した。これらの硫酸化多糖の特性は、多糖鎖に結合した硫酸基が大きな役割を演じている。したがって、糖鎖へ硫酸基を導入（硫酸化）したり、糖鎖から硫酸基を脱離（脱硫酸化）したりするなどの化学変換は、硫酸化多糖の機能の変換や、これらの構造と機能の関連を研究する上で重要な方法の一つである。本稿では、硫酸化多糖のこのような化学変換法、およびこの化学変換が硫酸化多糖に与える特性への影響について概観する。

硫酸化多糖の化学変換法

中性多糖を硫酸化多糖に変換したり、天然の硫酸化多糖に新たに硫酸基を導入して機能を変換するための方法として、多糖を低温の濃硫酸中で直接エステル化（硫酸は硫酸化試薬、脱水剤および溶剤の作用を兼ねる）する方法、クロルスルホン酸を硫酸化試薬として用いる方法などがある^(1,2)。しかし、副反応などが起こることによ

Sulfation and Desulfation of Polysaccharides: Effect of the Modification on their Properties

* Ryo TAKANO, Shuichi YOSHIKAWA, 京都工芸繊維大学工芸学部

表 1 ■ 天然に存在する硫酸化多糖

	所在	主な構造	主な機能	実用例または期待される利用法(主なもの)
コンドロイチン硫酸	動物組織	[$\rightarrow 4$) β -D-GlcA(1 $\rightarrow 3$) β -D-GalNAc-4-SO ₃ ⁻ (1 $\rightarrow$) または [$\rightarrow 4$) β -D-GlcA(1 $\rightarrow 3$) β -D-GalNAc-6-SO ₃ ⁻ (1 $\rightarrow$)	細胞組織の発生・ 分化の制御	食品添加物(増粘剤), 抗炎症剤
デルマタン硫酸	動物組織	[$\rightarrow 4$) α -L-IdoA(1 $\rightarrow 3$) β -D-GalNAc-4-SO ₃ ⁻ (1 $\rightarrow$)	細胞組織の発生・ 分化の制御	抗血液凝固剤
ヘパリン	動物組織	[$\rightarrow 4$) α -L-IdoA-2-SO ₃ ⁻ (1 $\rightarrow 4$) α -D-GalN- <i>N</i> ,6-SO ₃ ⁻ (1 $\rightarrow$)	血液凝固系の制御	抗血液凝固剤
フノラン	紅藻	[$\rightarrow 3$) β -D-Gal-6-SO ₃ ⁻ (1 $\rightarrow 4$)3,6-anhydro- α -L-Gal(1 $\rightarrow$)	細胞間マトリックス	糊料, 抗ガン剤
κ -カラギーナン	紅藻	[$\rightarrow 3$) β -D-Gal-4-SO ₃ ⁻ (1 $\rightarrow 4$)3,6-anhydro- α -D-Gal(1 $\rightarrow$)	細胞間マトリックス	食品添加物(ゲル化剤)
ι -カラギーナン	紅藻	[$\rightarrow 3$) β -D-Gal-4-SO ₃ ⁻ (1 $\rightarrow 4$)3,6-anhydro- α -D-Gal-2-SO ₃ ⁻ (1 $\rightarrow$)	細胞間マトリックス	食品添加物(ゲル化剤)
λ -カラギーナン	紅藻	[$\rightarrow 3$) β -D-Gal-2-SO ₃ ⁻ (1 $\rightarrow 4$) α -D-Gal-2,6-SO ₃ ⁻ (1 $\rightarrow$)	細胞間マトリックス	食品添加物(増粘剤)
ポルフィラン	紅藻	[$\rightarrow 3$) β -D-Gal(1 $\rightarrow 4$) α -L-Gal-6-SO ₃ ⁻ (1 $\rightarrow$)	細胞間マトリックス	免疫賦活剤
フコイダン	褐藻	[$\rightarrow 2$) α -L-Fuc-4-SO ₃ ⁻ (1 $\rightarrow$)	細胞間マトリックス	抗血液凝固剤, 避妊薬

り, 工業的な用途以外ではあまり用いられていない。現在広く用いられているのは, ピリジン, トリメチルアミンやジメチルホルムアミド (DMF) などと三酸化イオウとの複合体を硫酸化試薬とするものである⁽²⁾。しかし, これらの方法では, 試薬が反応性に富み過ぎたり, 有毒であることにより取り扱いが不便であったり, あるいは反応条件をコントロールすることが困難であったりするという欠点がある。また, 副反応により糖鎖の切断が起こったりする。

筆者らは最近, DMF 中で硫酸を硫酸化試薬, ジシクロヘキシルカルボジイミド (DCC) を縮合剤とした反応を単糖や多糖に応用し, これが多糖の硫酸化に有効な方法であることを見いだした^(3,4)。この反応では, 硫酸基は多糖鎖の 6 位に優先的に導入され, また糖鎖の切断などの副反応が起こらない。硫酸化多糖の特性, 特に生物学的活性には硫酸基が糖鎖のどの位置に結合しているかということが大きな要因となるので, 多糖を化学変換する上で, 反応の位置選択性は重要なポイントである。この意味で, DCC と硫酸を用いた硫酸化法は位置選択性を有しているので, 実験室的に便利で優れた方法であると言える。

硫酸化多糖の脱硫酸化法としては, 古典的には塩化水素を溶かしたメタノール中に硫酸化多糖を懸濁し, 酸触媒の作用により硫酸基をメタノリシス的に脱離させるものがあるが⁽⁵⁾, この方法では酸の作用による糖鎖の切断が著しく, 現在ではほとんど用いられていない。現在最も普通に用いられているのは, 硫酸化多糖のピリジニウム塩を含水ジメチルスルホキシド中で加熱する, ソルボリシスによる脱硫酸化法である⁽⁶⁾。この反応は, 三酸化イオウ-ピリジン複合体による硫酸化の逆反応であると考えられたこともあるが, 温和な酸性条件下でのエステル加水分解が溶媒効果により促進されるものと考えるのが妥当であろう。このソルボリシスによる脱硫酸化反応

では, 反応条件をうまくコントロールすることによりヘパリン中の *N*-硫酸基 (スルホアミノ基) だけを選択的に脱離できるという長所がある⁽⁷⁾。

先に述べた反応の位置選択性という観点から, 筆者らは従来の脱硫酸化法に加えて, トリメチルシリル化試薬を用いた方法を開発した^(8,9)。この反応は, 硫酸化多糖のピリジニウム塩をピリジン中でトリメチルシリル化試薬とともに加熱するもので, 反応中に多糖の水酸基に結合した硫酸基は脱離し, 同時に水酸基のトリメチルシリル化が起こる。この水酸基にいったん導入されたトリメチルシリル基は, 生成物の精製段階である透析中に水の作用により容易に脱離する。この脱硫酸化の反応機構は未だ解明されていないが, トリメチルシリル化試薬をうまく選択することにより, たとえば *N,O*-ビストリメチルシリルアセトアミドや *N*-メチル-*N*-トリメチルシリルトリフルオロアセトアミドを用いれば 6 位の *O*-硫酸基を選択的に脱離させることができる。また, たとえば 4-トリメチルシリルオキシ-3-ペンテン-2-オンなどを用いれば, 非特異的に様々な位置の硫酸基を脱離させることもできる。

硫酸化多糖の化学修飾による物性の変換

多糖に硫酸基が導入されると, その水溶液の粘度は上昇する傾向がある。一般に, 硫酸基が多数導入されているほど粘度は高く, たとえば食品の増粘剤などとして使われている λ -カラギーナンのように, 硫酸基含量の高い多糖の水溶液の粘度は非常に高い (これは一般論であって, たとえばヘパリンなどは硫酸基含量が非常に高いがその水溶液の粘度は低い, といった例外もある)。フノランと呼ばれる多糖は, 糊料として使われている「ふのり」に含まれている主な多糖である。その構造は, アガロース (寒天の主多糖で, そのゲル化能力の本体であり,

1,3 位で結合する β -D-ガラクトース残基と1,4 位で結合する 3,6-アンヒドロ- α -L-ガラクトース残基が交互に反復した構造である) のうちの1,3 位で結合するD-ガラクトース残基の6 位が硫酸化されたものを主要な骨格としている^(10, 11)。筆者らはアガロースを先に述べたDCC-硫酸法で硫酸化し、6-硫酸化アガロースを単離した⁽⁴⁾。このものは粘度の高い水溶液を与え、もはやゲル化する性質を示さなかった。すなわち、硫酸化によりアガロースを人工的なフノランに変換することができた。

κ -カラギーナンや ι -カラギーナンなどの硫酸化多糖は、水溶液にするとゲル化する性質があり、このため食品のゲル化剤やゼリー化剤に用いられている。また、厳密な意味では硫酸化多糖ではないが、寒天(主要な成分は中性多糖であるアガロース)もまた代表的なゲル化剤である。ポルフィランは、食用のノリに用いられる紅藻の一種から得られる硫酸化多糖であり、表1のように1,4 位で結合する α -L-ガラクトース-6-硫酸残基を含んでいる。この残基は3,6-アンヒドロガラクトース残基の生物学的な前駆体であると考えられているが⁽¹²⁾、人為的にアルカリで処理するとO-3がアルコキシドとなり、このものがC-6を親核的に攻撃して硫酸基を脱離し、同時に3,6-アンヒドロ環を形成して3,6-アンヒドロガラクトース残基を与える⁽¹³⁾。その結果、ポルフィランはアガロースに変換され、熱可逆的な強固なゲルを形成するようになる。同様の反応は寒天の製造に工業的に利用されている。また筆者らは、先に述べた6-硫酸化アガロースであるフノランをトリメチルシリル化試薬で脱硫酸化し、アガロースと同一のNMR スペクトルを与える多糖を得た⁽⁹⁾。このものの水溶液は、アガロースには及ばないが熱可逆的な弱いゲルを与えた。この“人工アガロース”と天然のアガロースの物性の違いはおそらく分子量や分子の規則性の違いによるものと考えられる。

硫酸化多糖の化学変換による生物学的作用の変換

硫酸化多糖には様々な生物活性があり、このため医薬として用いられていると同時に、様々な薬効をもちうる化合物としても注目されている。以下、硫酸化多糖の化学変換によりその機能がいかになるかを、2,3の生物活性について考察してみたい。

1. 抗血液凝固作用

血液凝固の機構は非常に複雑であり、様々な因子や反応経路が関与している。その最終段階では、フィブリノーゲンというタンパク質がトロンビンというタンパク質

図1 ■ 血液凝固系の最終段階の概念図

AT III：アンチトロンビンIII

分解酵素の作用により限定分解を受けてフィブリンに変換され、このものが架橋してフィブリン塊を形成することによって血液が凝固する⁽¹⁴⁾(図1)。このうちのトロンビンは、プロトロンビンという前駆体が血液凝固第Xa因子というタンパク質分解酵素により限定分解されて生成する。トロンビンや第Xa因子の作用は、アンチトロンビンIII(AT III)というタンパク質性のインヒビターにより阻害されるが、単独ではその活性は低く、硫酸化多糖の一つであるヘパリンと特異的に結合することにより、コンホメーションの変化を受けて阻害活性を増強する。以上のようにして、ヘパリンは抗凝固活性を発現する。

ヘパリンの主要な構造は表1に示した通りであるが、分子鎖全体からみると、ヘパリンは不規則で不均一な構造をとっている。たとえば、図2に示すように、ヘパリンがAT IIIを特異的に結合する部位の構造は非常に不規則で複雑である。この構造中では、ヘパリン分子中にまれにしか存在しない3-O-硫酸化されたグルコサミン残基(図中右から3番目)が含まれることが特徴である。

図 3 ■ヘパリン中のイズロン酸残基の2-O-硫酸基の特異的な脱離の反応式

この五糖単位は、ヘパリンがAT IIIを結合するのに必要最小限の構造であり、相互作用に必要な硫酸基が一つでも欠けるとAT IIIに対する親和性は大きく低下し、抗凝固活性は減弱する⁽¹⁵⁾。たとえば、先に述べたソルボリスによりN-硫酸基を選択的・段階的に脱硫酸化した場合、N-脱硫酸化率に応じてヘパリンがAT IIIの第Xa因子に対する阻害を増強する活性は次第に減少する⁽⁷⁾。

また、図3のようにヘパリン中のイズロン酸2-硫酸残基はアルカリにより脱離して2,3-エポキシド環を生ずる。これを適当な条件で開環すると、もとのイズロン酸と同じ配置のジオールが得られ、結果的にイズロン酸残基の2位の硫酸基が特異的に脱離することになる⁽¹⁶⁾。このようにして得られた2-O-脱硫酸化ヘパリンもまた、抗血液凝固活性を失う。ヘパリンを、先に述べたトリメチルシリル化試薬であるN,O-ビストリメチルシリルアセトアミドで処理すると、位置特異的に6-硫酸基の脱離のみが起こるが、半数以上の6-硫酸基はこの処理によって脱離しない。脱6-硫酸化が部分的であることを反映して、この処理を受けたヘパリンのAT IIIへの結合能力や抗血液凝固活性は減弱するが、完全には失われない(著者、未発表データ)。

化学変換により抗血液凝固作用が失われた例を述べてきたが、次に化学変換により多糖がこの作用を増加または獲得する例を述べてみよう。

ヘパリンのピリジニウム塩を減圧下で加熱すると、図

図 4 ■ヘパリンのグルコサミン残基中のN-硫酸基の減圧下での転移反応

4のようにグルコサミン残基のN-硫酸基が同残基の3位または隣接するイズロン酸残基の3位の水酸基に転移し、N-硫酸基は遊離のアミノ基に変化する⁽¹⁷⁾。この遊離のアミノ基を再び硫酸化して得られたヘパリン中には、もとのヘパリン中にはまれな構造単位である3-O-硫酸化されたグルコサミン残基の存在確率が増加することになる。前述したように、ヘパリンがAT IIIを結合するには、グルコサミン残基の3位が硫酸化されていることが必須であるが、先の処理を施したヘパリン中のこの構造の存在確率が増加したことを反映して、このヘパリンのAT IIIを結合する能力や抗血液凝固活性は大きく上昇していることが認められている。

別の例として、大腸菌のK-5という菌株は、ヘパリンの生化学的前駆体と考えられている多糖(ヘパロサン)と同一のグルクロン酸残基とN-アセチルグルコサミン残基が交互に反復した構造の硫酸基を含まない多糖を生産する。この多糖にはもちろん抗血液凝固活性は認められないが、この多糖をN-脱アセチル化し、さらに三酸化イオウ-DMF複合体を用いて高度に硫酸化したものには、ヘパリンに匹敵する程度のAT IIIを結合する能力と抗血液凝固活性が認められた⁽¹⁸⁾。この人工的なヘパリン類似多糖中には、図2の構造に類似した構造部分が存在していると考えられている。

これまでに述べた抗血液凝固活性はAT IIIが関与したものであったが、血液凝固系を不活性化する過程にはこれ以外のものもある。ここでは詳細は控えるが、デルマタン硫酸はヘパリンコファクターIIというタンパク質分解酵素阻害剤と相互作用して凝固系を不活性化させる作用がある。また、褐藻から得られる硫酸化多糖であるフコイダンはトロンビンに結合しこれを直接阻害することにより抗血液凝固活性を発現すると考えられている⁽¹⁹⁾。多くの硫酸化多糖に抗血液凝固活性が認められているが、多くの場合、この作用はトロンビンを直接阻害する作用に起因すると思われる。このような点から、人工的な抗血液凝固活性をもつ多糖が合成されている。中性多糖であるデキストラン(α-1,6-グルカン)は人工血漿として用いられているが、これを硫酸化した硫酸化デキストランは血液凝固を阻害する。

2. 細胞増殖因子の活性制御

細胞が増殖したり分化したり、細胞どうしが接着する過程には非常に多くの生化学的な経路が関与しており、様々な要因を考えなければならない。この過程の研究により様々な新たな知見が次々と得られつつあり、現在非常にホットな分野の一つとなっている。これらの過程に

図 5 ■細胞表面の概念的な模式図

はほとんどの場合、硫酸化多糖が関与しているようである。しかし、現在までのところ、分子レベルでの解明にまで及んでいる研究例はわずかである。ここではその一例として、繊維芽細胞増殖因子 (FGF) と硫酸化多糖であるヘパリン・ヘパラン硫酸との相互作用について概説する。

図 5 に模式的に示したように、細胞表面には多数のヘパラン硫酸鎖がプロテオグリカンとして存在している。FGF はこのヘパラン硫酸鎖のうち、ヘパリンと構造の類似した部分に特異的に結合し、安定化されて細胞表面中に蓄えられている。何らかの要因で FGF を結合したヘパラン硫酸鎖が切り出されると、FGF は特定の FGF 受容体と相互作用を起こし、FGF 受容体の細胞内に貫入した部位での酵素活性が発現され、これがシグナルとなって細胞増殖や細胞分化が開始される。FGF はヘパリンやヘパラン硫酸と結合することができるが、ヘパリン・ヘパラン硫酸が FGF のうち FGF-2 (塩基性 FGF) を結合するのに必要な最小構造は、図 6 のような五糖構造であることが提案されている⁽²⁰⁾。

この構造ではグルコサミン残基の *N*-硫酸基とイズロン酸残基の 2 位の硫酸基が FGF を結合するのに必要で

図 6 ■ヘパリン・ヘパラン硫酸が塩基性繊維芽細胞増殖因子 (FGF-2) を結合するための最小単位の構造

カッコ内の硫酸基は結合に必ずしも必要とされない。

あるが、これに対しグルコサミン残基の 6 位は硫酸化されていてもいなくてもその親和性には影響がないとされている。事実、先に述べた脱硫酸化法によって *N*-硫酸基やイズロン酸の 2 位の硫酸基を脱離したヘパリンでは FGF への結合能力が認められない。6 位の硫酸基がヘパリンの FGF-2 に対する親和性、およびこれを活性化させる能力に及ぼす影響を調べるため、筆者らは、トリメチルシリル化試薬 *N*-メチル-*N*-トリメチルシリルトリフルオロアセトアミドを用いて、ヘパリンの 6 位特異的な脱硫酸化を行なった⁽²¹⁾。その結果、反応温度に応じて約 20 % から 90 % までの様々な脱 6-硫酸化率のヘパリンが得られた。通常、多糖とタンパク質との親和性を測定するにはアフィニティークロマトグラフィーが一般的でかつ便利な方法であるが、FGF は微量しか得られない試料であるため、この方法を適用することは困難である。そこで、以下に述べる方法を採用した。

前述したように、細胞表面には多数のヘパラン硫酸鎖が存在しているので、FGF-2 をコートしたプレート上でこのような細胞を培養してやると、細胞表面のヘパラン硫酸鎖はプレート上の FGF-2 と相互作用し、細胞はプレートに接着する。このような系に FGF-2 と親和性のあるヘパリンなどのような硫酸化多糖を共存させると、プレート上の FGF-2 と外部から添加した硫酸化多糖の相互作用のために細胞のプレートへの接着が阻害される。この阻害率を測定することにより、外部から添加した硫酸化多糖の FGF-2 に対する親和性を見積ることができる。そこで、このような実験をヘパリンおよび様々な脱 6-硫酸化率のヘパリンについて行なったところ、高度に脱 6-硫酸化 (約 90 %) されたヘパリンでもプレートへの細胞接着を阻害した。このことから、FGF-2 とヘパリンの相互作用には 6 位の硫酸基は関与していないことが示唆された。さらに、FGF-2 がヘパリンと相互作用することにより、活性化される機構を以下のように検討した。

細胞を塩素酸ナトリウム存在下に培養すると、細胞内のアデニルシルホトランスフェラーゼという糖の硫酸化に関与する酵素が特異的に阻害され、硫酸化多糖が生合成されなくなる。このような細胞は表面にヘパラン硫酸鎖をもたないため、増殖能力を失ってしまう。このような系に外部より FGF-2 とヘパリンを加えて培養すると、細胞は再び増殖能力を回復するようになる。このような増殖能回復実験を、先の様々な脱 6-硫酸化率のヘパリンについて行なったところ、脱 6-硫酸化率約 66 % までのヘパリンでは処理前のヘパリンとほぼ同様の細胞増殖回復率を示したのに対し、脱 6-硫酸化率約 90 % と高

度に脱6-硫酸化されたヘパリンでは増殖回復の活性をほとんど示さなかった。このことより、FGF-2がヘパリンと結合し、さらにその活性を発現するためには、少量ながら6位の硫酸基が必要であることが示唆された。

FGF-2が活性を発現する過程については様々な機構が提案されているが、上に述べた2つの実験結果は、FGF-2が活性を発現する際、FGF-2・FGF-2受容体・ヘパリンの3者による複合体が形成されるというモデル⁽²²⁾に一致する。すなわち、FGF-2・ヘパリン相互作用には6位の硫酸基は関与しないが、FGF-2受容体・ヘパリン相互作用には6位の硫酸基が関与すると解釈される。

細胞のガン化には、FGFが関与すると言われている。ヘパリンはFGFをトラップすることにより、あるいはヘパラン硫酸分解酵素の阻害剤（疑似基質）となることにより、ガン化の抑制剤となることが期待される。しかし、その強力な抗血液凝固作用が副作用となるため、ヘパリンをこの目的に利用することは困難である。先に述べてきたような脱硫酸化はこのような副作用を低減し、かつ必要な活性を保持したヘパリンを合成しうる方法として期待される。また、各種のカラギーナン、硫酸化デキストラン、硫酸化ペントザンなどが各種の成長因子を結合しうるということが報告されており、これらの硫酸化多糖にもまた同様の応用が期待される。適当な位置へ硫酸基を導入することもまたこの方面への応用として期待がもてる。

3. ウイルスの細胞接着阻害

ウイルスに起因する疾病は多数存在するが、近年最も大きな問題となっているのはヒト免疫不全ウイルス(HIV)によるエイズであろう。カラギーナン、コンドロイチン硫酸、硫酸化デキストランなどの硫酸化多糖がインフルエンザウイルスや単純ヘルペスウイルスなど多数のウイルスの細胞への感染を阻害することは、エイズの出現以前の古くから知られていた^(23, 24)。比較的近年、カラギーナン様の硫酸化多糖が*in vitro*でHIVの逆転写酵素を阻害することが発見されて以来⁽²⁵⁾、硫酸化多糖の抗エイズ薬としての可能性がクローズアップされてきた。その後、硫酸化多糖が細胞内に取り込まれるという根拠は得られず、抗エイズ活性は当初考えられた逆転写酵素の阻害によるという仮説は否定されたが、多くの硫酸化多糖が抗エイズ活性を発現することがわかってきた。現在では、硫酸化多糖の抗エイズ活性は、HIV粒子表面のgp 120という宿主細胞の表面の硫酸化グリコサミノグリカン認識する糖タンパク質に硫酸化多糖が拮

抗的に結合し、HIV粒子の細胞内への侵入の前段階である細胞への接着を阻害することによるものであらうと考えられている。多数の硫酸化多糖が抗エイズ活性をもつにもかかわらず、抗エイズ薬として実用に至らなかったのは、大量に投与した際に硫酸基に起因する抗血液凝固活性が副作用として現われることも大きな理由の一つである。近年、硫酸基を含まない β -1,3-グルカンであるカードランをピペリジンスルホン酸を用いて硫酸化して得られた硫酸化カードランが細胞のHIVの感染を有効に阻害し、かつ低い抗血液凝固活性しか示さないことがわかり、有効な抗エイズ薬としての応用が期待されている⁽²⁶⁾。その他のウイルス性疾患などの場合も、硫酸基による抗血液凝固活性という問題を克服できれば、硫酸化などの多糖の化学変換は医薬の開発として有効な手段となるであらう。

*

以上、硫酸基の関与する多糖の化学変換が、その機能に及ぼす影響・効能などについて述べてきた。その機構の詳細な解明にまでは至っていないなどの理由で今回はとり上げなかったが、硫酸化多糖にはその他にも多くの生物学的活性・機能がある。これらの多糖の硫酸化や脱硫酸化は、その機能の改変や、ひいては分子レベルでの作用機構の解明に有効な手段となろう。特定の位置に硫酸基を導入することにより新たな特定の機能を多糖に付与したり、特定の位置から硫酸基を脱離することにより特定の機能を消去することができるとすれば、今後も新たな部位特異的な化学変換法が開発され、硫酸化多糖の化学・生化学が一層展開することが期待される。

文献

- 1) J.R. Turvey : *Adv. Carbohydr. Chem.*, **20**, 183 (1965).
- 2) R.L. Whistler, W.W. Spencer & J.E. BeMiller : "Methods in Carbohydrate Chemistry", Vol. II, Academic Press, 1963, p. 298.
- 3) R. Takano, T. Ueda, Y. Uejima, K. Kamei-Hayashi, S. Hara & S. Hirase : *Biosci. Biotech. Biochem.*, **56**, 1413 (1992).
- 4) R. Takano, S. Yoshikawa, T. Ueda, K. Hayashi, S. Hara & S. Hirase : *J. Carbohydr. Chem.*, **15**, 449 (1996).
- 5) T.G. Kantor & M. Schubert : *J. Am. Chem. Soc.*, **79**, 152 (1957).
- 6) K. Nagasawa & Y. Inoue : "Methods in Carbohydrate Chemistry", Vol. VIII, Academic Press, 1980, p. 287.
- 7) K. Nagasawa & Y. Inoue : "Methods in Carbohydrate Chemistry", Vol. VIII, Academic Press, 1980, p. 291.
- 8) R. Takano, M. Matsuo, K. Kamei-Hayashi, S. Hara & S. Hirase : *Biosci. Biotech. Biochem.*, **56**, 1577 (1992) ; R. Takano, T. Kanda, K. Hayashi, K. Yoshida & S. Hara : *J. Carbohydr. Chem.*, **14**, 885 (1995).

- 9) M. Matsuo, R. Takano, K. Kamei-Hayashi & S. Hara : *Carbohydr. Res.*, **241**, 209 (1993).
- 10) S. Hirase, C. Araki & T. Ito : *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **31**, 428 (1957).
- 11) R. Takano, K. Hayashi, S. Hara & S. Hirase : *Carbohydr. Polym.*, **27**, 305 (1995).
- 12) D.A. Rees : *Biochem. J.*, **81**, 347 (1961) ; D.A. Rees & E. Conway : *Biochem. J.*, **84**, 411 (1962).
- 13) D.A. Rees : *J. Chem. Soc.*, 5168 (1961).
- 14) B. Casu : *Adv. Carbohydr. Chem. Biochem.*, **43**, 51 (1983).
- 15) M. Petitou & C.A.A. Boeckel : *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **32**, 1671 (1993).
- 16) M. Jaseja, R.N. Rej, F. Sauriol & A.S. Perlin : *Can. J. Chem.*, **67**, 1449 (1989) ; R.N. Rej & A.S. Perlin : *Carbohydr. Res.*, **200**, 437 (1990).
- 17) H. Uchiyama & K. Nagasawa : *J. Biol. Chem.*, **266**, 6756 (1991).
- 18) B. Casu, G. Grazioli, N. Razi, G. Torri, P. Oreste, F. Trusi, G. Zoppelli & U. Lindahl : *Carbohydr. Res.*, **263**, 271 (1994) ; N. Razi, E. Feyzi, I. Bjork, A. Naggi, B. Casu & U. Lindahl : *Biochem. J.*, **309**, 465 (1995).
- 19) V. Grauffel, B. Kloareg, S. Mabeau, P. Durand & T. Jozefonvicz : *Biomaterials*, **10**, 363 (1989).
- 20) M. Maccarana, B. Casu & U. Lindahl : *J. Biol. Chem.*, **268**, 4684 (1993).
- 21) M. Ishihara, R. Takano, T. Kanda, K. Hayashi, S. Hara, H. Kikuchi & K. Yoshida : *J. Biochem.*, **118**, 1255 (1995).
- 22) S. Guimond, M. Maccarana, B.B. Olson, U. Lindahl & A. C. Rapraeger : *J. Biol. Chem.*, **268**, 23904 (1993).
- 23) P. Gerber, J. Dutcher, E.V. Adams & J.H. Sherman : *Presc. Soc. Exp. Biol. Med.*, **99**, 590 (1958).
- 24) H. Voss, K.H. Sensch & P. Panse : *Zbl. Bakt. Hyg. I. Abt. Orig. A*, **229**, 1 (1974).
- 25) N. Nakashima, Y. Kido, N. Kobayashi, Y. Motoki, M. Neushue & N. Yamamoto : *Antimicrob. Agents Chemother.*, **31**, 1524 (1987).
- 26) 金子有太郎, 瓜生敏之 : “化学増刊” 122, 化学同人, 1992, p. 169.

プロフィール

桐山 修八 (Shuhachi Kiriya) 昭和5年5月17日生<略歴>1928年岐阜薬科大学製造薬学科卒業/1960年名古屋大学大学院農学研究科博士課程満期退学/同年国立栄養研究所厚生技官/1966年徳島大学医学部栄養学科助教授/1973年愛媛大学農学部農芸化学科教授/1982年北海道大学農学部農芸化学科教授/1994年同定年退職, 大妻女子大学家政学部食物学科教授, 現在にいたる<研究テーマと抱負>複合型食物センシの栄養機能およびタンパク質の栄養的機能を従来とやや視点を変えて調べてみたい<趣味>山野の草木を採集, 栽培し, 庭いじりをしています

今野浩太郎 (Kotaro Konno) 昭和39年12月23日生<略歴>昭和62年東京大学工学部計数工学科卒業/平成元年同大学農学部農業生物学科卒業/6年同大学大学院理学系研究科生物化学専攻博士課程単位取得退学/同年農林水産省蚕糸・昆虫農業技術研究所研究員, 現在にいたる<研究テーマと抱負>植物と昆虫の関係の生態・進化を化学的側面から明らかにしたい<趣味>昆虫飼育, 園芸, 自然観察, 比較文化・言語学, 音楽, 食べること

佐々木 誠 (Makoto Sasaki) 昭和35年11月18日生<略歴>昭和59年東京

大学理学部化学科卒業/平成元年同大学大学院理学系研究科博士課程修了/同年通商産業省工業技術院化学技術研究所(現物質研究所)研究員/3年東京大学理学部助手/5年同大学院理学系研究科助手, 現在にいたる<研究テーマと抱負>シガトキシンなどの梯子状ポリエーテル構造を有する超活性天然物および人工設計ポリエーテル分子の合成研究. 化学合成により膜タンパク質とポリエーテル化合物との相互認識機構を明らかにしたい<趣味>昔は山(沢)登り. 今は……おいしくお酒を飲むこと

境 雅夫 (Masao Sakai) Vol. 30, No. 5, p. 299 参照

塩見 徳夫 (Norio Shiomi) 昭和17年7月22日生<略歴>昭和42年北海道大学大学院農学研究科農芸化学専攻修士課程修了/同年同農学部助手/60年酪農学園大学助教授/平成元年同教授, 現在にいたる. この間, 平成元年~2年米国カリフォルニア大学バークレー校栄養化学科留学<研究テーマと抱負>フラクトースの分解・合成に関係する酵素, フラクトース重合体および関連糖の栄養特性<趣味>スキー, スケート, 音楽

田中 宏幸 (Hiroyuki Tanaka) 昭和42年8月17日生<略歴>平成5年東京

医科歯科大学医学部医学科卒業/同年東京大学大学院医学系研究科第二基礎医学専攻博士課程入学, 現在にいたる<研究テーマと抱負>分子生物学, 細胞周期<趣味>テニス

高野 良 (Ryo Takano) 昭和26年6月17日生<略歴>昭和50年京都工芸繊維大学工芸学部色染工芸学科卒業/52年同大学大学院工芸学研究科修士課程修了/同年同大学工芸学部教務職員, 現在にいたる<研究テーマと抱負>硫酸化多糖の構造研究と化学変換. 構造と機能の関連<趣味>レコード(CD, LD), ピアノ, 歌, 海岸の散歩

津田 正明 (Masaaki Tsuda) 昭和23年5月11日生<略歴>昭和48年東京大学理学部生物化学科卒業/53年同大学大学院薬学系研究科博士課程修了/同年米国カーネギー発生物学研究所留学/54年岡崎国立共同研究機構基礎生物学研究所助手/60年岡山大学薬学部微生物薬品化学講座助教授, 現在にいたる<研究テーマと抱負>遺伝子発現レベルから, 記憶・学習に関わる神経細胞の応答性を探りたい. また, 神経疾患発症のメカニズム解明も試みたい<趣味>野球, サッカー, 科学小説