ガングリオシドプローブを用いて糖鎖の多彩な機能を探る

木曾 眞, 石田秀治

糖鎖は、ウイルスや細菌その他に対する受容体機能をもち、それらの宿主への感染や増殖に関与している。免疫担当細胞である白血球やマクロファージは、様々な糖鎖結合性のタンパク質(レクチン)を使って細胞を認識し、標的細胞を捕捉したり、自らも炎症部位へ遊走する。“シングレック”と呼ばれるシアロ糖鎖に結合するレクチンは、免疫系と神経系にまたがって発現し、最近特に注目されている。本稿では、シアロ糖鎖(シアロ酸を含む糖鎖)に焦点をあて、その多彩な生体機能の一端を紹介する。

生体に存在する糖鎖の構造は多岐にわたっており、それらによって発現される機能や生理活性もまた多彩である。近年、糖鎖情報と生体機能に関する研究は、細胞の認識、接着、分化・増殖、老化、がん化、炎症と免疫応答、ウイルスや細菌の感染、血液の凝固や血栓形成、脳神経機能などの基本的でかつ動的な生命現象と深く関連し、遺伝子工学、タンパク質工学に続く糖鎖生物学(グリコバイオロジー)や糖鎖工学(グリコテクノロジー)分野の主要な研究対象となっている^(1~4)。

To Search a Variety of Biological Functions of Glyco-chains by Using Ganglioside Probes
Makoto KISO, Hideharu ISHIDA, 岐阜大学農学部生物資源利用学科

中でも、シアロ酸を含む糖鎖(シアロ糖鎖)は、糖脂質ガングリオシド^(4,5)や糖タンパク質糖鎖^(1~4)として細胞表層に存在し、様々なタンパク質分子との相互作用によって多彩な生体機能を発現する(図1)。しかし一般に、

図1 ■ 細胞表層糖鎖と様々な受容体タンパク質との相互作用

図 2 ■分子レベルにおけるシアル糖鎖情報の解析と応用研究の流れ

細胞表面にごく微量存在するガングリオシドやシアル糖タンパク質は分子が多様な物質であり、天然から純粋な単一化合物を得ることはきわめて難しい。このことが、構造と機能についての厳密な解明を阻んできた。筆者らは、この困難な問題を解決するために、天然型ガングリオシドはもとより、誘導体や類縁体の系統的合成法を確立し^{(1,6-10)*1}、得られた多彩な合成標品を糖鎖プローブ(さぐり針)として用いることで、多様な糖鎖の生物機能を分子レベルで解き明かし、広く医学・生物学への応用を目指している。

図 2 に、筆者らが取り組んでいる「分子レベルにおけるシアル糖鎖情報の解析と応用研究」の流れを示す。

本稿では、合成ガングリオシドプローブを用いて、インフルエンザウイルスが見分けるシアル糖鎖情報の解析と感染機構に関する研究、ならびに炎症、癌の転移、免疫応答および脳神経機能に深く関わる細胞接着分子セレクトリン (selectin) やシグレック (Siglecs) に関する最近のホットな話題を解説する。

ガングリオシドの構造

主なスフィンゴ糖脂質の基本糖鎖構造を表 1 に示す。これらの基本糖鎖の特定の位置に、シアル酸やフコースが導入されて、多様なガングリオシド分子種が構築される。多くのものは、還元末端側にラクトシルセラミド ($\text{Gal}\beta(1-4)\text{Glc}\beta(1-1)\text{Cer}$) を共通の構造として有しており、伸長する糖鎖の種類と結合の仕方により、ラクト系、ガングリオ系、グロボ系などに分類されている⁽⁶⁾。

シアル酸には、*N*-アセチル体 (NeuAc) と *N*-グリコリル体 (NeuGc) があり、中には特定の水酸基がアセチル化、メチル化、あるいは硫酸化されたものも存在する⁽¹¹⁾。シアル酸分子は、糖鎖中のガラクトース (Gal) の 3 または 6 位水酸基、あるいは *N*-アセチルグルコサミン (GlcNAc) や *N*-アセチルガラクトサミン (GalNAc) の 6 位水酸基に α -グリコシド結合している (図 3)。

ラクト系 (ラクト 1 型) やネオラクト系 (ラクト 2 型) のガングリオシドは、赤血球、白血球をはじめ、脾臓や

表 1 ■代表的なスフィンゴ糖脂質の基本糖鎖構造

$\text{Gal}\beta(1 \rightarrow 1)\text{Cer}$	ガラクトシルセラミド
$\text{Gal}\beta(1 \rightarrow 4)\text{Glc}\beta(1 \rightarrow 1)\text{Cer}$	ラクトシルセラミド
$\text{Gal}\beta(1 \rightarrow 3)\text{GlcNAc}\beta(1 \rightarrow 3)\text{Gal}\beta(1 \rightarrow 4)\text{Glc}\beta(1 \rightarrow 1)\text{Cer}$	ラクト系 (ラクト 1 型)
$\text{Gal}\beta(1 \rightarrow 4)\text{GlcNAc}\beta(1 \rightarrow 3)\text{Gal}\beta(1 \rightarrow 4)\text{Glc}\beta(1 \rightarrow 1)\text{Cer}$	ネオラクト系 (ラクト 2 型)
$\text{GalNAc}\beta(1 \rightarrow 4)\text{Gal}\beta(1 \rightarrow 4)\text{Glc}\beta(1 \rightarrow 1)\text{Cer}$	ガングリオ系
$\text{Gal}\beta(1 \rightarrow 3)\text{GalNAc}\beta(1 \rightarrow 4)\text{Gal}\beta(1 \rightarrow 4)\text{Glc}\beta(1 \rightarrow 1)\text{Cer}$	ガングリオ系
$\text{GalNAc}\beta(1 \rightarrow 3)\text{Gal}\alpha(1 \rightarrow 4)\text{Gal}\beta(1 \rightarrow 4)\text{Glc}\beta(1 \rightarrow 1)\text{Cer}$	グロボ系
$\text{GalNAc}\beta(1 \rightarrow 3)\text{Gal}\alpha(1 \rightarrow 3)\text{Gal}\beta(1 \rightarrow 4)\text{Glc}\beta(1 \rightarrow 1)\text{Cer}$	イソグロボ系

Gal: ガラクトース, Glc: グルコース, GlcNAc: *N*-アセチルグルコサミン, GalNAc: *N*-アセチルガラクトサミン, α , β はグリコシド結合を示す, Cer: セラミド

*1 シアル酸のメチルまたはフェニルチオグリコシドと、水酸基を部分的に保護したガラクトース (Gal) やラク トース (Lac) の 2-(トリメチルシリル)エチル (SE) グリコシドを、アセトニトリル/塩化メチレン混合溶媒中、ジメチルメチルチオスルホニウムトリフラート (DMTST) や *N*-ヨードコハク酸イミド (NIS) の存在下で縮合すると、位置ならびに α -立体選択的にシアルル- α -(2-3)/ α -(2-6)-Gal または Lac 誘導体を得る。これらを構築ブロックとしてさらに複雑なシアル糖鎖を合成する。最後に、アジドスフィンゴシンの導入、セラミドへの変換、脱保護、セファデックスによる精製を行なってガングリオシドが完成する。その際、シアル酸、構成糖、脂質部分それぞれの構造や結合位置、結合様式を変換すれば、様々な誘導体・類縁体が系統的に得られる。筆者らはこの方法を用いて、500 以上の化合物 (GSC-シリーズ) の合成に成功した。

図 3 ■ 代表的なシアル酸 NeuAc と NeuGc の構造

生体内では糖鎖中に α -グリコシド結合している。

図 4 ■ ガングリオ系（神経系）ガングリオシドの生合成経路

Sia：シアル酸

腎臓，ミルク，各種の癌細胞などにみられ，血液型や免疫応答，細胞の分化・増殖などと深く関係し，非神経系ガングリオシドとして多彩な分子群を形成しており，しばしば癌関連糖鎖抗原として検出される．一方，ガングリオ系ガングリオシドは，神経系の主要なガングリオシドで，ラクトース (Gal β (1-4)Glc) 部分の Gal の 3 位水酸基に結合するシアル酸 (Sia) の数によって， α -シリーズ，b-シリーズ，c-シリーズに分類され，さらに

GalNAc の 6 位に Sia が結合したものは， α -シリーズ，そしてそれらが混在するものはハイブリット型 (GT1a α や GQ1b α など) と呼ばれている (図 4)。

インフルエンザウイルスが見分ける糖鎖の顔を探る

ガングリオシドがインフルエンザウイルスや細菌毒素のレセプターとして機能していることはよく知られてい

る。インフルエンザウイルスの膜表面には、シアロ糖鎖を特異的に認識するヘマグルチニン (HA) とノイラミニダーゼ (NA) の 2 種類のスパイク糖タンパク質が存在しており、ウイルスの宿主への感染と出芽の過程で中心的な役割を果たしている⁽³⁾。これらのことについては本誌でも詳しく述べられている⁽¹²⁾ので、ここでは筆者らが合成したシアリルパラグロボシド類縁体(図 5)をプローブとして、ごく最近明らかになったトピックスを紹介

する。

シアリルパラグロボシド (Sia α 2-3Gal β 1-4GlcNAc β 1-3Gal β 1-4Glc β 1- $\square$ リピド; 表 1 のラクト 2 型糖鎖の末端にシアル酸が α 2-3 グリコシド結合したもので、図 5 の 2 に相当) およびその α 2-6 グリコシド異性体(図 5 の 1) が、A および B 型インフルエンザウイルスの HA タンパク質と強く結合することが、鈴木康夫、河岡義裕らとの共同研究によって見いだされた⁽¹³⁾。そしてこれらの

図 5 ■ シアリルパラグロボシド類縁体の構造

図 6 ■ インフルエンザウイルスの宿主域とシアロ糖鎖の関係

合成標品を用いて最近約10年間のウイルスの結合特異性の変化を追究したところ、それが①末端シアル酸の結合様式が Sia α 2-6Gal か Sia α 2-3Gal か、および②シアル酸の分子種が NeuAc か NeuGc かに強く依存していることが明らかになった。さらにこの結合特異性と宿主側の感染細胞(上気道粘膜細胞または腸管粘膜細胞)に発現されるシアロ糖鎖構造とが奇しくも一致していることがわかってきたのである⁽¹³⁻¹⁶⁾。

図6に示すように、ヒト型とトリ型のインフルエンザウイルスでは、互いにレセプター特異性が異なり、前者は Sia α 2-6Gal を、後者は Sia α 2-3Gal を優先的に認識している。そのため、ヒトとトリの間では、本来、ウイルスの交差感染は起こらない。しかし、Sia α 2-6Gal と Sia α 2-3Gal の両方を上気道粘膜細胞に発現しているブタでは、ヒトからもトリからもウイルスを受け入れ、ブタの体内で増殖とウイルス遺伝子の交雑が起こり、新型ウイルスとして再びヒトに感染、増殖する。シアル酸(Sia)の種類は、ヒトやチキンでは NeuAc、カモやブタでは NeuGc と NeuAc、ウマでは NeuGc が優先して発現している。そしてウイルス側の結合特異性もこれとよく相関している。このように今回、これらシアロ糖鎖の構造的要因がインフルエンザウイルスの宿主域を制限する重要な因子であることが、合成シアリルパラグロボシドプローブ(図5)を用いることで初めて“分子レベル”で明らかにされた⁽¹⁴⁻¹⁶⁾。今後、これらの基礎研究の成果がインフルエンザの予防や診断・治療に広く応用されることを祈っている。

セレクトインが見分ける糖鎖の顔を探る

1. セレクトインの糖鎖リガンド研究の流れ

免疫担当細胞である白血球(好酸球, 好塩基球, 好中球などの多形核白血球, 単球およびリンパ球)ならびに

図7 ■セレクトインファミリーの発現と細胞接着

血小板は、血管やリンパ管内を循環しながら、必要に応じて炎症部位へと誘導される。この過程には、糖鎖を認識する E-, P- および L-セレクトイン(selectin)^(3,17) と呼ばれる3種の細胞接着分子ファミリーが関与していることがわかっている。セレクトインと白血球の関係については、本誌でも詳しく紹介されている⁽¹⁸⁾ のでごく簡単に説明すると、E-セレクトインは、生体内の炎症部位でマクロファージから放出されるインターロイキン-1(IL-1)や腫瘍壊死因子(TNF)などの炎症性メディエーターの刺激によって血管の内皮細胞(endothelium)表面に発現する糖タンパク質で、血中を流れる白血球を認識・捕捉する。また P-セレクトインは、血小板(platelet)と内皮の双方に発現し、白血球と血小板または内皮細胞との接着を仲介する。一方、L-セレクトインは、前2者とは異なり、白血球(leukocyte)の表面にもともと存在する接着分子で、リンパ球の体内循環と回帰(ホーミング)に重要な役割を担っている(図7)。

さて、今からちょうど11年前(1990年)、糖鎖生物学上きわめてエキサイティングな発見が世界を駆け巡った。セレクトインが見分ける細胞の顔分子はタンパク質ではなく、実はシアリル Le^x と呼ばれる糖鎖だということである⁽¹⁹⁾。このシアリル Le^x というのは、前述したシアリルパラグロボシド(図5の2)の N-アセチルグルコサミンの3位水酸基にさらに L-フコースが結合した分岐構造を有しており、N-アセチルグルコサミン(A)、フコース(B)、ガラクトース(C)およびシアル酸(D)から成る4糖性の糖鎖である。これはシアリル Le^a と同様に癌関連糖鎖抗原としてもよく知られていた⁽²⁰⁾。当時筆者らは、折しもシアリル Le^x ガングリオシド(図8の3)の全合成⁽²¹⁾を世界で初めて完成したところであり、得られた合成標品を糖鎖プローブとして用いることで、セレクトインが見分ける糖鎖の真の顔を探り始めていた。その結果、E-, P-, および L-セレクトインの3者が、ともにシアリル Le^x を共通のリガンドとして認識することが“分子のレベル”で初めて明らかにされた⁽²²⁻²⁴⁾。

筆者らはさらに研究を進め、シアリル Le^x 分子内に種々の化学修飾をほどこすことによって、あたかも顔か

用語解説

ガングリオシド: シアル酸を含むスフィンゴ糖脂質の総称。脳より発見されたことからこの名がつけられた。シアル酸、糖鎖、セラミドに多様性があり、多彩な分子種が存在する。

セラミド: スフィンゴシン塩基のアミノ基に脂肪酸が酸アミド結合したもの。スフィンゴシンやセラミドは、細胞膜の脂質成分として重要な生理機能を担っている。

図 8 ■ シアリル Le^x および 6-スルホシアリル Le^x ガングリオシドの分子構造

3; R=H, 4; R=SO₃⁻. A: N-アセチルグルコサミン (GlcNAc), B: フコース (Fuc), C: ガラクトース (Gal), D: シアル酸 (N-アセチルノイラミン酸, NeuAc)

図 9 ■ 新しい抗炎症薬としてデザインされたセレクトインブロッカー GSC-150 の構造

らベールを剥ぐように、セレクトインが見分ける顔分子の特徴を細かく解析していった。その結果、Ca²⁺ 依存性の結合には、フコースの存在が必須の構造因子であること、またシアル酸部分を硫酸基 (SO₃⁻) に置き換えても E-セレクトインとの結合活性にはさほど大きな変化が生じないことをつきとめた⁽²⁵⁾。そればかりか、硫酸基の導入によって、P- や L-セレクトインとの結合活性がむしろ増強されることがわかったのである。この一連の研究は、後にセレクトインブロッカー (抗炎症薬) 開発の基本的な設計指針となり、数多くのシアリル Le^x ミミックが合成されている⁽²⁶⁾。筆者らが開発した GSC-150^(25,27,28) (図 9) は Ca²⁺ の存在下ですべてのセレクトインに対して天然型のシアリル Le^x よりも高い親和性を有しており、アトピー性皮膚炎症を有意に抑制することがわかった⁽²⁸⁾。

2. L-セレクトインが見分ける真の糖鎖リガンドの顔は何か？

すべてのセレクトインが認識する共通の糖鎖リガンドがシアリル Le^x であることは先に述べたが、その後の研究により、E-, P-, L-各セレクトインには、生体内にシアリ

ル Le^x 構造を包含したそれぞれ固有の生理学的リガンドが存在することが示唆されてきた。L-セレクトインに対する GlyCAM-1、P-セレクトインに対する PSGL-1、あるいは E-セレクトインに対する ESL-1 などが代表的なものとして知られている⁽²⁹⁾。L-および P-セレクトインは、以前から硫酸化糖鎖をよく認識することが知られており、筆者らも様々な角度から研究を行ってきた^(9b,30)。1996 年になって Rosen らにより示唆されていた 3 種類の硫酸化シアリル Le^x 構造を含むガングリオシドの合成に成功し⁽³¹⁾、これらの合成標品を糖鎖プローブとして用いることによって、L-セレクトインの真の高親和性リガンドが、実は N-アセチルグルコサミンの 6 位水酸基が硫酸化を受けた 6-スルホシアリル Le^x 構造 (図 8 の 4) であることが、Feizi らと神奈木らの共同研究により判明したのである⁽³²⁾。

さらに、この合成標品を抗原として新たに得られた 6-スルホシアリル Le^x に対する特異抗体 (G 152) が、ヒトのリンパ節にある高内皮細静脈 (high endothelial venule; HEV) と強く反応し、L-セレクトイン依存性の接着を強く抑制することが神奈木らとの共同研究によって明らかとなった^(33,34) ことから、L-セレクトインが見分ける真の糖鎖の顔は、N-アセチルグルコサミンの 6 位水酸基が位置特異的に硫酸化を受けたシアリル Le^x (4) であることが、初めて分子レベルで証明された。筆者らはさらにこのような現象が生合成的にも妥当なものであるかどうかを検証するために、3 種の硫酸化シアリルパラグロシド糖鎖を合成し、糖鎖プロセシングの鍵酵素とされるフコース転移酵素 (Fuc-TVII) との反応性を検討した。その結果、6-O-スルホ体のみが Fuc-TVII と高い親和性を示し、実際に 6-スルホシアリル Le^x を生成物として与えることが明らかとなった⁽³⁵⁾。

図 10 ■ ヒト L-セレクトチンの糖鎖リガンド(4)のプロセッシングによるシアル酸の構造変化と接着活性の変化

3. 失敗から学ぶ新奇糖鎖リガンドの発見

6-スルホシアリル Le^x ガングリオシド (4) の全合成によって、L-セレクトチンが見分ける糖鎖の顔が大分見えてきたが、すべてのペールが剥がされたわけではなかった。全合成の最終段階では、水酸基を保護していたすべてのアシル基をアルカリ条件下で除去し、シアル酸のカルボキシル基と硫酸基の双方をナトリウム塩として安定化する必要があった。実はこの過程で、2つの未知物質 (5 および 6) が副産物として生成していたのだが、あまりにも微量なためにうっかり見逃していた。実はこの失敗から、L-セレクトチンが見分ける糖鎖の顔にさらなる変装術があることを発見したのである^(32b,36) (図 10)。その1つは、シアル酸の5位アセトアミド基の脱N-アセチル化である。生じた6-スルホ-デ-N-アセチルシアリル Le^x (5) は、L-セレクトチンによってより優先的に認識されることから、脱N-アセチル化は、“リガンドの活性化”の過程と考えることができる^(34,37)。もう1つは、脱N-アセチル化を受けて生成した5の分子内環化反応である。より高い活性分子5が生理的役割を終えると、カ

ルボキシル基とアミノ基の間で分子内アミド結合 (ラクタム環) が形成され、接着活性のない6-スルホサイクリックシアリル Le^x (6) に変化する。この反応は、前者とは逆に“リガンドの不活性化”の過程と考えることができる。したがって、これらの新奇糖鎖リガンドとそのプロセッシングによって、白血球の行動パターンや免疫応答が調節されている可能性がある。今後の研究の展開が楽しみである。

シグレックが見分ける糖鎖の顔を探る

1. シグレックとはどんなもの?

シグレック (Siglecs; sialic acid binding Ig-like lectins)⁽³⁸⁾は、1998年以前にはシアロードヘシンファミリーとかI-型レクチンと呼ばれていたイムノグロブリン (Ig) スーパーファミリーに属する細胞接着分子で、シアロ糖鎖構造を認識する動物レクチン (sialoadhesin: Siglec 1), CD22 (Siglec 2), CD33 (Siglec 3), MAG (myelin-associated glycoprotein; Siglec 4a),

表 2 ■ 代表的なシグレック (Siglec 1~5) の分類と特徴

分類	別名	細胞, 組織分布	ドメイン構造	認識する糖鎖の最小構造
Siglec 1	シアロードヘシン	マクロファージ (脾, リンパ腺, 骨髄)	(V) ₁ -(C) ₂ ₁₆	NeuAcα2-3Galβ1-3GalNAc- NeuAcα2-3Galβ1-(4)GlcNAc-
Siglec 2	CD22	B リンパ球	(V) ₁ -(C) ₂ ₆	NeuAcα2-6Galβ1-4GlcNAc-
Siglec 3	CD33	骨髄性単球	(V) ₁ -(C) ₂ ₁	NeuAcα2-3Galβ1-3GalNAc- NeuAcα2-3Galβ1-3(4)GlcNAc-
Siglec 4a	MAG	ミエリン	(V) ₁ -(C) ₂ ₄	NeuAcα2-3Galβ1-3GalNAc-
Siglec 4b	SMP	Schwann 細胞	(V) ₁ -(C) ₂ ₄	NeuAcα2-3Gal-
Siglec 5		顆粒球, 単球	(V) ₁ -(C) ₂ ₃	NeuAcα2-3Gal-, NeuAcα2-6Gal-

SMP (Schwann cell myelin protein ; Siglec 4b) などが代表的なものとして挙げられるが(表 2), 最近 CD33 (Siglec 3) 関連シグレック (Siglec 5~9) が次々と報告されている^(39,40).

これらの分子は、互いに高い相同性のあるアミノ酸配列を有しており、N-末端にはシアロ糖鎖を認識して結合する V-型 Ig ドメインが共通して存在する。C-型 Ig ドメインの数には多様性があり、C-末端は膜を 1 回貫通して細胞内に入っている。表 2 に示すように、神経系 Siglec 4 (MAG, SMP) 以外の分子は、免疫担当細胞であるマクロファージや多様な白血球表面に発現しており、それぞれ特異的なシアロ糖鎖構造を認識することにより、細胞間のコミュニケーションが図られているものと考えられる⁽⁴¹⁾ (図 11)。

筆者らは、約 6 年前から Schnaar, Kelm らとの共同研究によって、MAG (Siglec 4a) を中心に、シグレックスが見分ける糖鎖の顔を探り始めた。

2. MAG が見分ける高親和性リガンドの発見

MAG は中枢および末梢神経系ミエリンの微量成分であって、ミエリンと軸索の相互作用に関与する接着分子 (図 11) と考えられている。特に興味をひくのは、MAG が神経の突起伸展を阻害していることである。筆者らは、コリン作動性ニューロンに特異的な Chol-1(α -シリーズ) ガングリオシド (図 12) に注目し、それらの系統的合成に成功した⁽⁴²⁾。GT1a α と GQ1b α は、a-または b-シリーズとのハイブリッド型 (図 4) である。いずれも糖鎖末端 Gal の 3 位と GalNAc の 6 位にシアル

図 11 ■シグレックとシアロ糖鎖リガンドを介した細胞接着

図 12 ■ MAG の高親和性リガンド Chol-1 (α -シリーズ) ガングリオシド GD1 α , GT1 α および GQ1b α の構造

図 13 ■新たに発見された MAG の超高親和性リガンド GSC-338 の構造

表 3 ■ 3 種類のシグレック (MAG, SMP およびシアロアドヘシン) に対するガングリオシドの親和性⁽⁴³⁾

ガングリオシド	50 %最大細胞接着数を与えるガングリオシドの濃度 (pmol/ウエル)		
	MAG (Siglec 4a)	SMP (Siglec 4b)	シアロアドヘシン (Siglec 1)
GSC-338 (図 13)	1.5	3.0	9.5
GQ1b α	6.0	8.5	21
GT1a α	17	30	22
GD1 α	19	22	23
GT1b	50	>100	47
GM1b	80	150	87

酸が 1 個ずつ結合し、さらに糖鎖内の Gal の 3 位にシアル酸が 0~2 個結合している (図 12)。これらの分子は MAG や SMP の高親和性リガンドで、特に GQ1b α が最も高い親和性を示した。MAG に対する親和性の順位は、GQ1b α >GT1a α , GD1 α >GT1b, GD1a>GM3, GM4 であり、GQ1b, GD1b, GM1a および GD3 (図 4 参照) は MAG には結合しない。このことから、糖鎖末端の NeuAc α 2-3 Gal 構造が MAG の認識に必須であり、さらに分子内の GalNAc および Gal に結合するシアル酸が MAG との親和性を大いに強める働きをしていることが明らかになった⁽⁴³⁾。

3. MAG の新しい超高親和性リガンドが見つかった

筆者らはさらに研究を進め、分子内シアル酸を硫酸基 (SO₃⁻) に変換した種々の類縁体を合成した。その結果、まったく新しい MAG の超高親和性リガンド (GSC-338; 図 13) を見いだした。この化合物は、これまでに見いだされているガングリオ系ガングリオシド GM1b (図 4 参照) に関連する新しい分子種であり、新たなガングリオシド発見の糸口になるかもしれない。表 3 に主な合成ガングリオシドの MAG, SMP およびシアロアドヘシンに対する親和性を示す。MAG に対する順位は、GSC-338>GQ1b α >GT1a α , GD1 α >GT1b, GM1b であり、糖鎖末端のシアル酸を欠く GM1a には結合活性がない。

まだまだ面白い糖鎖の顔がある

以上、筆者らが行ってきた研究の成果を中心に、糖鎖の多彩な顔とその生体機能について解説したが、日頃から糖鎖の顔を見慣れていない方にはちょっとわかりにくかったかもしれない。O-157 で有名になった病原性大腸菌のペロ毒素 (赤痢菌の毒素と同じ仲間) が、グロボ系 (表 1) の糖鎖に好んで結合するように、タンパク質性の細菌毒素は自分好みの糖鎖の顔を見分けることができる。また血液型糖鎖がそうであるように、いろいろな動物種や臓器にもそれぞれ特異的な糖鎖の顔があって、様々な生命現象の交通整理が行なわれている。言うなれば、糖鎖は生物情報のインターフェイスとして多彩な機能を担っているようである。これからもますます魅力的な顔をした糖鎖に出会えることを楽しみに、生体から分子の世界へ、小宇宙探訪の旅は続く。

文献

- 1) “特集：バイオシグナルとしての糖鎖”，現代化学，No. 248 (11 月号)，1991。
- 2) 木幡 陽，箱守仙一郎，永井克孝 (編)：“グリコバイオロジーシリーズ”，全 6 巻，講談社サイエンティフィク，1993。
- 3) “糖鎖と細胞—細胞認識と細胞交通を担う生体分子”，別冊日経サイエンス 111，入村達郎 編，日経サイエンス社，1994。
- 4) 岩瀬仁勇，大西正健，木曾 眞，平林義雄，山本憲二 (共著)：“糖鎖の科学入門”，培風館，1994。
- 5) 鈴木康夫，安藤 進 (編著)：“ガングリオシド研究法 I，II”，生物化学実験法 35，36，学会出版センター，1995。
- 6) 木曾 眞，長谷川 明：油化学，40，370 (1991)。
- 7) 長谷川 明，木曾 眞：有機合成化学協会誌，50 (2)，429 (1992)；長谷川 明：化学増刊，122，21 (1992)。
- 8) A. Hasegawa & M. Kiso: ‘Systematic synthesis of gangliosides toward the elucidation and biomedical application of their biological functions’, in ‘Carbohydrates—Synthetic Methods and Applications in Medicinal Chemistry’, ed. by H. Ogura, A. Hasegawa and T. Suami, KODANSHA/VCH, 1992, p. 243.
- 9) a) A. Hasegawa, M. Kiso & H. Ishida: *Methods Enzymol.*, 242, 158 (1994)；b) A. Hasegawa & M. Kiso: in ‘Carbohydrates in Drug Design’, ed. by Z.J. Witczak & K.A. Nieforth, Marcel Dekker, 1997, p. 137.

- 10) M. Kiso, H. Ishida & H. Ito : *in* "Carbohydrates in Chemistry and Biology Vol. 1", ed. by B. Ernst, G.W. Hart and P. Sinaý, Wiley-VCH, 2000, p. 345.
- 11) R. Schauer : 'Biochemistry of sialic acid diversity', *in* "Carbohydrates in Chemistry and Biology Vol. 3", ed. by B. Ernst, G.W. Hart and P. Sinaý, Wiley-VCH, 2000, p. 227.
- 12) 鈴木康夫, 鈴木 隆 : 化学と生物, **30**, 220 (1997).
- 13) 鈴木康夫 : ファルマシア, **34**, 678 (1998).
- 14) H. Masuda, T. Suzuki, Y. Sugiyama, G. Horiike, K. Murakami, H. Kida, M. Kiso, K. Fukunaga, M. Ohuchi, T. Toyoda, A. Ishihama, Y. Kawaoka & Y. Suzuki : *FEBS Lett.*, **469**, 71 (1999).
- 15) T. Ito, Y. Suzuki, T. Suzuki, A. Takada, T. Horimoto, K. Wells, H. Kida, K. Otsuki, M. Kiso, H. Ishida & Y. Kawaoka : *J. Virol.*, **74**, 9300 (2000).
- 16) Y. Suzuki, T. Ito, T. Suzuki, R.E. Holland, J.R.T.M. Chambers, M. Kiso, H. Ishida & Y. Kawaoka : *J. Virol.*, **74**, 11825 (2000).
- 17) R.D. Cummings & D.F. Smith : *BioEssays*, **14**, 849 (1992).
- 18) 西 達也 : 化学と生物, **33**, 83 (1995).
- 19) A. Varki : *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **91**, 7390 (1994).
- 20) 神奈木玲児, 隅元謙介, 丁 剛, 井澤峯子 : 最新医学, **55**, 47 (2000).
- 21) A. Kameyama, H. Ishida, M. Kiso & A. Hasegawa : *Carbohydr. Res.*, **209**, c1(1991) ; *J. Carbohydr. Chem.*, **10**, 549 (1991).
- 22) M.J. Polley, M.L. Phillips, E. Wayner, E. Nudelman, A. K. Singhal, S. Hakomori & J.C. Paulson : *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **88**, 6224 (1991).
- 23) D. Tyrrell, P. James, N. Rao, C. Foxall, S. Abbas, F. Dasgupta, M. Nashed, A. Hasegawa, M. Kiso, D. Asa, J. Kidd & B.K. Brandley : *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **88**, 10372 (1991).
- 24) C. Foxall, S.R. Watson, D. Dowbenko, C. Fennie, L.A. Lasky, M. Kiso, A. Hasegawa, D. Asa & B.K. Brandley : *J. Cell Biol.*, **117**, 895 (1992).
- 25) B.K. Brandley, M. Kiso, S. Abbas, P. Nikrad, O. Srivasatava, C. Foxall, Y. Oda & A. Hasegawa : *Glycobiology*, **3**, 633 (1993).
- 26) E.E. Simanek, G.J. McGarver, J.A. Jablonowski & C.-H. Wong : *Chem. Rev.*, **98**, 833 (1998).
- 27) 石田秀治 : 農化誌, **72**, 1325 (1998).
- 28) 木曾 眞(編著) : "生理活性糖鎖研究法", 生物化学実験法 42, 学会出版センター, 1999.
- 29) A. Varki, R. Cummings, J. Esko, H. Freeze, G. Hart & J. Marth (ed.) : 'Selectins', *in* "Essentials of Glycobiology", Cold Spring Harbor Laboratory Press, 1999, p. 391.
- 30) T. Ikami, H. Ishida & M. Kiso : *Methods Enzymol.*, **311**, 547 (2000).
- 31) S. Komba, H. Ishida, M. Kiso & A. Hasegawa : *Bioorg. Med. Chem.*, **4**, 1833 (1996).
- 32) a) C. Mitsuoka, N. Kawakami-Kimura, M. Kasugai-Sawada, N. Hiraiwa, K. Toda, H. Ishida, M. Kiso, A. Hasegawa & R. Kannagi : *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, **230**, 546 (1997) ; b) C. Galustian, A.M. Lawson, S. Komba, H. Ishida, M. Kiso & T. Feizi : *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, **240**, 748 (1997).
- 33) C. Mitsuoka, M. Sawada-Kasugai, K. Ando-Furui, M. Izawa, H. Nakanishi, S. Nakamura, H. Ishida, M. Kiso & R. Kannagi : *J. Biol. Chem.*, **273**, 11225 (1998).
- 34) 神奈木玲児, 先岡ちか子, 木村尚子, 金森審子 : "特集—糖鎖硫酸基のバイオシグナリング", 細胞工学, **18**, 347 (1999).
- 35) K. Fukunaga, K. Shinoda, H. Ishida & M. Kiso : *Carbohydr. Res.*, **328**, 85 (2000).
- 36) S. Komba, C. Galustian, H. Ishida, T. Feizi, R. Kannagi & M. Kiso : *Angew. Chem. Int. Ed.*, **38**, 1131 (1999).
- 37) C. Mitsuoka, K. Ohmori, N. Kimura, A. Kanamori, S. Komba, H. Ishida, M. Kiso & R. Kannagi : *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **96**, 1597 (1999).
- 38) A. Varki, R. Cummings, J. Esko, H. Freeze, G. Hart & J. Marth (ed.) : 'I-type lectins', *in* "Essentials of Glycobiology", Cold Spring Harbor Laboratory Press, 1999, p. 363.
- 39) J.Q. Zhang, G. Nicoll, C. Jones & P.R. Crocker : *J. Biol. Chem.*, **275**, 22121 (2000).
- 40) T. Angata & A. Varki : *J. Biol. Chem.*, **275**, 22127 (2000).
- 41) S. Kelm, A. Pelz, R. Schauer, M.T. Filbin, S. Tong, M.-E. de Bellard, R.L. Schnaar, J.A. Mahoney, A. Hartnell, P. Bradfield & P.R. Crocker : *Curr. Biol.*, **4**, 965 (1994).
- 42) H. Ishida & M. Kiso : *J. Synth. Org. Chem. Jpn.*, **58**, 1108 (2000).
- 43) B.E. Collins, H. Ito, N. Sawada, H. Ishida, M. Kiso & R. L. Schnaar : *J. Biol. Chem.*, **274**, 37637 (1999).

お知らせ

第15回 日本 IBM 科学賞

候補者資格 : ①国内の大学あるいは公的研究機関に所属し, その研究活動の分野が, (1)物理, (2)化学, (3)コンピューターサイエンス(バイオインフォマティクスを含む), (4)エレクトロニクス(バイオエレクトロニクスを含む)のような領域に該当する基礎研究者(国籍は問わない), ②平成13年8月15日現在, 満45歳以下であること

受賞件数 : 6件. 受賞は原則として1件1名とする

推薦方法 : 国内の大学あるいは公的研究機関などに所属されている方の推薦.

選考 : 審査委員会により決定する.

賞金 : 300万円 (1件)

発表 : 推薦者を通じて通知 (10月下旬予定)

応募締切 : 平成13年8月15日(水)の消印まで有効.

連絡先 : 〒106-8711 東京都港区六本木3-2-12

日本IBM「日本IBM科学賞」事務局 (HQ-YA4)

Tel : 03-5563-4835, E-mail : ibmkagaku@lbs.co.jp

インターネットによる応募も受けつけています.

<http://www.ibm.com/jp/company/society/science/index.html>