総合論文**ホスト-ゲスト相互作用に基づく光機能性分子システムの新展開**

久保 由 治

埼玉大学 工学部 応用化学科 (〒338-8570 埼玉県浦和市下大久保 255)

有機合成手法の最近の進歩により、精密分子システムの構築が活発におこなわれている。それは、生命現象の微視的レベルにおける理解と生体機能をヒントにした材料の開拓に対する要請に基づく。そのシステムの設計にあたり、ホスト-ゲスト相互作用に基づく情報リレーは特に重要である。本稿では、主にホスト-ゲスト相互作用と光学機能の連携によって特徴づけられる光機能性分子システムにおける、最近のわれわれの取り組みについてまとめる。まず、ナフタレン-チオウロニウム誘導体からなる単純蛍光センサーについて記述する。電子欠損性チオウロニウム基におけるアニオン認識情報は光誘起電子移動過程の変化を介してナフタレン蛍光部位に伝達される。第二に、分子性フォトリックシステムに適用可能な新規色素置換型カリックス [4] クラウンを合成した。当該分子は金属イオンの入力によって、効果的な“off-on-off”のシグナル発信をおこなう。最後に、大環状クラウンエーテルに基づく非線形光学活性レセプターを提案する。ハイパーレーザ散乱法による物性評価の結果、二次非線形性を示す分子超分極率 (β) はそのシステムのクラウンエーテル空孔におけるゲスト認識に連携して制御された。ホスト-ゲスト化学の観点から色素化分子システムの新しい趨勢が議論される。

(連絡者: 久保由治) Vol.1, No.6, 617 (2001)

総合論文**糖脂質を用いた生命工学**

佐藤 智 典

慶應義塾大学 理工学部 (〒223-8522 横浜市港北区日吉 3 丁目 14-1)

動物細胞の表層に存在するスフィンゴ糖脂質は毒素やウイルスに対する受容体としての機能を有している。生体膜モデルとして脂質単分子膜を用いた研究は、糖脂質の受容体機能の膜環境による影響、糖鎖認識性ペプチドのライブラリからのセレクションおよびインフルエンザウイルス感染阻害剤の評価に有用である事を示した。さらに、オリゴ糖鎖のライブラリーを構築するための方法としては、糖鎖プライマーを用いたバイオコンビナトリアル合成法が有用であることを示した。

(連絡者: 佐藤智典) Vol.1, No.6, 627 (2001)

糖脂質を用いた生命工学

Glycolipid Bioengineering

佐藤智典

慶應義塾大学 理工学部

〒223-8522

横浜市港北区日吉3丁目14-1

Toshinori SATO

Department of Applied Chemistry,

Keio University

3-14-1, Hiyoshi, Kouhoku-ku, Yokohama 223-8522

Abstract: Glycosphingolipids present on animal cell surface have several functions such as receptors for toxins and viruses. The research using a monolayer as a biomembrane was found to be useful for the evaluation of receptor function of glycosphingolipid, the selection of a sugar-binding peptide from peptide library and the evaluation of an inhibitor for influenza virus infection, and etc. Furthermore, bio-combinatorial syntheses of oligosaccharides using saccharide primers were indicated to be useful for the construction of saccharide library.

Key words: Glycosphingolipid, Lipid Monolayer, Carbohydrate Recognition, Saccharide Library, Phage-Displayed Method

1 はじめに

糖鎖は、受精、着床、細胞の分化、増殖、組織形成、免疫、血液型、あるいは毒素やウイルスの受容体など非常に多岐にわたる生命現象に関与している事が知られている。そのような糖鎖は単糖、オリゴ糖、多糖、糖脂質、糖タンパク質、あるいはプロテオグリカンなど様々な形態で存在している。核酸やアミノ酸のダイマーの配列を決めるときには結合様式は1種類であるのに対して、糖のダイマーの結合様式はガラクトースのような一般的な糖で15通りも存在する。糖鎖のこのような構造の多様性は幅広い糖鎖の機能に関係しているが、その一方で理解の難しさにもつながる。化学の分野において澱粉やセルロース等の多糖体の研究は古くから行われてきたが、オリゴ糖の研究は期待されるほどには活発ではない。対照的に、核酸やタンパク質(ペプチド)の研究は、シーケンサー、自動合成機、大腸菌での生産など最新の技術に支えられている。しかし糖鎖にはそのような高性能な装置には今のところ縁がない。また、生命情報は遺伝子→タンパク質の流れが中心であるとCrickが述べて以来¹⁾、サイエンスの世界での糖鎖の立場は脇役と思われがちである。生体機能関連化学の分野でも糖鎖の

研究者人口が増加しないのは、それらの理由によるものであろう。しかし、オリゴ糖鎖の生体における機能が明らかになるに従い、糖鎖は決して脇役ではなく、細胞間相互作用や細胞機能にとって中心的役割を果たしているという認識が高まり、研究対象としての糖鎖への興味は益々増大してきている。本総説においては、筆者らが取り組んでいる生体膜モデルを用いたオリゴ糖鎖の機能解析とオリゴ糖鎖のライブラリーの構築に関する取り組みについて紹介したい。

2 生体膜中での糖脂質

Singer-Nicolsonの流動モザイクモデル(Fig. 1A)では糖脂質と糖タンパク質は均一に混合した状態で存在しているとイメージされ、糖脂質は糖タンパク質の陰に隠れて機能していないと考えられていた。しかし、免疫電子顕微鏡の手法により、赤血球膜の糖脂質グロボシドはシアル酸含有糖タンパク質分子とは異なった場所に局在している事が示された(Fig. 1B)^{2,3)}。さらに、脂質膜成分を界面活性剤で抽出したときに得られる不溶画分には糖脂質の含有率が高いことが見いだされ、スフィンゴ糖脂質は細胞膜に存在するくほみ「カベオラ」⁴⁾あるいは「ラフト」⁵⁾として局在していると考えられるようになった。

Fig. 1 生体膜モデルによる糖脂質と糖タンパク質の分布の概念図

た。また、細胞膜に存在している糖脂質に対する抗体の結合が全く見られない例が報告されている⁶⁾。このように糖脂質の認識が“cryptic”になる現象のメカニズムとして、糖脂質の生体膜中での集合状態や脂質膜環境が影響している事が予想された。そのことを分子レベルで明らかにするためには、生体膜モデルを用いて糖脂質含有膜の構造や機能解析を行う必要がある。

3 生体膜モデル

糖脂質の受容体機能を解析するためにミセル、リポソーム、キャスト膜および単分子膜が生体膜モデルとして従来用いられてきた。

ミセル：大部分の糖脂質は水中で200から500個の分子が集合したミセルを形成する⁷⁾。しかし、混合脂質膜には適用できず、また生体膜に類似した膜構造を作ることができない。

リポソーム：ほとんどのスフィンゴ糖脂質は、それ単独ではリポソームを形成することができない。そこで、安定なリポソームを形成するホスファチジルコリンのリポソームに組み込んで用いることになる。糖脂質の認識は、リポソームの凝集や内水相からの蛍光プローブの漏出をモニターすることで定量することが出来る。しかし、糖脂質のリポソーム中でのモル分率を変えると構造多型を生じることが知られているので、膜組成を広く変えたいときには良好な生体膜モデルではない。

キャスト膜：固体基板にキャストするだけなので、調製は非常に簡便である。糖脂質に結合するタンパク質を酵素や蛍光で標識することで、キャスト膜中の糖鎖の認識を定量化する方法は一般的である。しかし、均一にキャストされているか、最表面の脂質がきれいに配列し

てるかななどの問題点がある。

単分子膜：気-液界面単分子膜がよく用いられる(Fig. 2A)。単分子膜の作製にはトラフなどの特別な装置が必要であり、ひとつのサンプルを作製するのに時間と手間がかかる。しかし、ミセルになる脂質とリポソームになる脂質などを混合した膜を作る場合や、スフィンゴ糖脂質の含有率を0~100%で変えた混合膜を作ることができる。また、表面圧-分子占有面積(π -A)等温線(Fig. 2B)を測定することで、相分離や脂質間のパッキング状態に関する情報が得られる。よって、脂質膜構造と糖脂質の受容体機能の関係を解析するには、非常に有力な手法である。そこで、筆者らは、スフィンゴ糖脂質の受容体機能を解析するために、脂質単分子膜を生体膜モデルとして用いている。

4 脂質単分子膜を用いた糖鎖認識の解析

脂質単分子膜に組み込んだスフィンゴ糖脂質へのタンパク質やウイルスの結合を定量的に検出するには、いくつかのアッセイ法が考えられる。まず、固体基板に脂質単分子膜を写し取り、つぎに、その脂質単分子膜に結合するタンパク質やウイルスを定量する。定量法としては、タンパク質やウイルスを酵素、蛍光プローブ、放射性同位体などで標識する方法、あるいはタンパク質やウイルスに結合する抗体を標識しておく方法が行われている。これに対して、最近、無標識で測定する方法が発展してきた。SPR(表面プラズモン共鳴)法とQCM(水晶振動子マイクロバランス)法がそれである。SPR法では屈折率の変化を、QCM法では振動数の変化を測定し、その変化量を重量変化に換算する。筆者らはQCM法を用いた測定システムにより、糖脂質の認識機能を定量化

(A) 単分子膜作製装置

(B) 表面圧-分子専有面積(p - A) 等温線

(C) 水晶発振子 (QCM)

Fig. 2 単分子膜の作製 (A), 表面圧-分子専有面積等温線 (B) および水晶発振子の装置の概念図 (C)

した (Fig. 2C)。水晶発振子に関しては他の総説⁸⁾を参照していただきたい。

これまでに得られた、スフィンゴ糖脂質含有膜の糖鎖認識性に関する結果を以下に簡単に紹介する⁹⁻¹⁴⁾。

5 糖脂質の受容体機能におけるマトリックス脂質の影響⁹⁻¹¹⁾

生体膜において糖脂質は必ずリン脂質など他の脂質と共存して機能している。単分子膜を生体膜モデルとして用いることで、糖脂質の認識能がマトリックス脂質の親水頭部の化学構造により大きく影響されることを明確に示すことができた。ここでは、糖脂質としてシアリルラクトシドの3糖構造を有したガングリオシド GM3 を用い、小麦胚芽レクチン (WGA) やインフルエンザウイルス (H1N1 型) との結合能を評価した。GM3 をマトリックス脂質としてグルコシルセラミド (GlcCer) などの中性糖脂質の膜中に 10 ~ 20 mol% 程度組み込むと、レクチンやウイルスとの結合能は非常に高かった。一方、ホスファチジルコリンを親水頭部に持つスフィンゴミエリン (SM) では糖鎖認識性は低かった (Fig. 3)。このように、ホスファチジルコリンの膜中で GM3 の認識が低い理由として、GM3-マトリックス脂質間の相互作用や親水性頭部の立体障害などが考えられる。細胞を

用いた研究において GlcCer の合成が阻害されると細胞膜中の GM3 と抗体との結合は消失することが知られており⁵⁾, GlcCer は GM3 の受容体としての機能の発現にとって重要な役割を果たしていることが明らかである。

GM3 の糖鎖認識が SM 膜中で低下するのはなぜだろうか? GlcCer に比べて SM の親水頭部であるホスファチジルコリン基は大きいので立体障害がおきていると予想される。GM3 の親水頭部は酸性糖鎖であるシアリ酸を含んでおり、GM3 の周りにホスファチジルコリンが存在することで、静電的な相互作用などにより GM3 のオリゴ糖鎖の構造変化が誘起される可能性がある。その仮説は、GM3 ラクトンの WGA に対する認識力は、SM 膜中でも GlcCer 膜中と同様に高いことから支持された¹¹⁾。GM3 ラクトンは、シアリ酸のカルボキシル基がガラクトースの2位もしくは4位の OH 基との間で分子内環化構造を形成しており、シアリルラクトースのコンホメーション変化が抑制されている。そこで、周辺にかさ高いマトリックス脂質が存在しても、コンホメーションが変化することなく、認識能が低下しないと考えることが出来る (Fig. 4)。

このように、糖脂質が脂質膜中で受容体として機能するには、脂質環境が非常に重要である事が示された。また糖鎖密度も重要なファクターである。結合するタンパ

分離構造の形成を飽和脂肪酸を有するジパルミトイルホスファチジルコリン (DPPC) および不飽和脂肪酸を有する ジオレイルホスファチジルコリン (DOPC) をマトリックスとして検討した。表面圧-分子専有面積等温線の解析により、DPPC 膜中では均一に分布するのに対して、DOPC 膜中では相分離構造を形成することが明らかになった。DOPC と LacCer は結晶性が異なることから相分離構造を形成するものと考えられる (Fig. 5)。LacCer だけではなく GM3 等の他のスフィンゴ糖脂質でも同様に DOPC 膜中では相分離することが示された¹⁵⁾。疎水基部分がセラミドの脂質は DOPC との相溶性が悪いようである。

Fig. 5 ラクトシルセラミド (LacCer) のリン脂質 (DPPC あるいは DOPC) 膜中での混合状態と糖鎖認識

さらに、糖鎖認識性について検討したところ LacCer の分散状態の違いはカプトムシレクチン (alloA) の結合性に影響を与えることがわかった。alloA は相分離している LacCer 膜に対して高い結合性を示すことが明らかになった。以上の結果は、細胞表層でのスフィンゴ糖

脂質のバッチ構造の形成には周辺のリン脂質との相溶性が関与しており、さらに、糖脂質の集合状態の違いは糖脂質の認識能に影響を与えていることを示している。よって、モデル膜での糖脂質の相分離形成に関する研究は、生体膜での糖脂質のバッチ構造の形成と機能の解析において非常に有用であると思われる。

生体膜を構成する脂質は主にスフィンゴ糖脂質とグリセロリン脂質である。リン脂質では不飽和を有する脂肪酸が主要成分である。脂質単分子膜を用いた実験により、生体膜で見られるラフトの構造は、スフィンゴ糖脂質の周辺に不飽和を有するグリセロリン脂質が存在していると予想することが出来る。スフィンゴ糖脂質の疎水部分はセラミドであり、グリセロリン脂質の疎水基はジアシルグリセロールである。このように疎水部分の構造が大きく異なる脂質が存在している意味について、正確に答えることの出来る人はいないであろう。しかし、脂質の集合構造や機能解析の研究からその意味が少し見えてきたかもしれない。

7 糖脂質単分子膜を認識するペプチドの探索¹⁶⁾

糖脂質の単分子膜は、生体膜の構造や認識機能の解析以外の利用法もある。その一例は、糖鎖認識分子の探索である。糖鎖の認識に直接関与するタンパク質中のアミノ酸は、X 線結晶構造解析や点変異タンパク質を用いて決定されている。筆者らは、ファージライブラリー法を用いて、糖鎖認識に関わるアミノ酸やペプチドの探索を行っている。実験の一例として、繊維状ファージ外殻タンパク質 pIII の N 端に 15 アミノ酸残基のランダムペプチドを提示させたライブラリーを用いて、コレラ毒素の

(A) ガングリオシド GM1 の構造

(B) GM1 を認識するペプチド

No1:DFRRLPGAFWQLRQP
No2:GWYKGRARPVSAVA
No3:VWRL LAPPF SNRLLP

Fig. 6 ガングリオシド GM1 (A) および GM1 を認識するペプチド (B)

受容体として知られるガングリオシド GM1 (Fig. 6A) に結合するペプチド配列の決定を行った。脂質膜としてはガングリオシド GM1 をキャスト膜や単分子膜として固体基板に固定化し、パニングを行った。キャスト膜では活性のある配列を得ることが出来なかった。一方、脂質分子の配向した単分子膜では3種類のペプチド配列 (Fig. 6B) が得られ、GM1 単分子膜に特異的に結合し、コレラ毒素の結合を $IC_{50}=1.0\mu M$ で阻害した。同様の手法を用いて、GM1 以外のガングリオシドに結合するペプチドのセレクションにも成功している¹⁷⁾。その結果各ガングリオシドに結合するモチーフは異なったが、Arg はシアル酸と静電的に相互作用し、Trp (あるいは Phe) はガラクトースなどの糖鎖の疎水面とスタッキングしていると考えられた (Fig. 7)。このような相互作用は天然のタンパク質でも見られており、糖鎖-アミノ酸間の分子認識の議論に役立つものと期待できる。

Fig. 7 アミノ酸-糖鎖間相互作用

8 糖脂質に対するインフルエンザウイルスの結合阻害剤

インフルエンザウイルスのヘマグルチニンは、宿主細胞の細胞膜の GM3 等の糖脂質を受容体としている。そこでヘマグルチニンに結合できる糖鎖誘導体は抗ウイルス薬としての利用が期待できる。母乳中に多く含まれているシアリルラクトースの阻害剤としての効果について定量的に評価した¹⁰⁾。GM3 含有単分子膜へのインフルエンザウイルスの結合は、シアリルラクトースを 2mM 共存させると抑制された。これに対し 2mM のラクトースを共存しても阻害が見られなかったことから、シアリルラクトースはウイルス感染の予防に役立つことが示唆された。

オレフィン結合を有するシアル酸誘導体 (Neu5Ac2en) はシアリダーゼの阻害剤としての活性を有してお

り、Fig. 8 に示すような誘導体が合成されている。このようなシアル酸誘導体による H1 型のインフルエンザヘマグルチニン ($[HA]=67.4\text{ nM}$) の結合阻害活性を測定したところ、7F-Neu5Ac2en のみ $IC_{50}=12\text{ mM}$ で阻害活性を示し、100 mM でほぼ完全に阻害された。しかしながら、他の誘導体ではこの濃度で全く阻害が観察されなかった。また 7F-Neu5Ac2en は、H3 型のヘマグルチニンでは阻害効果が低かったことから、H1 型ヘマグルチニンでの阻害活性は特異的であることが示唆された¹⁸⁾。

Fig. 8 インフルエンザウイルスの結合阻害実験の用いたシアル酸誘導体

9 糖鎖ライブラリー¹⁹⁾

オリゴ糖鎖が生体で重要な機能を果たしていることが分かってきても、その配列のオリゴ糖を他の研究者が使えないと研究の進展は望めない。現在オリゴ糖鎖を手に入れる方法として、天然物からの抽出、有機化学的合成および糖転移酵素などを用いた酵素合成が挙げられる。どの手法にも長所と短所があり、化学合成では大量に合成できるが糖の位置選択的な導入が困難であること、酵素合成では位置選択性は達成できるが糖ドナーが必要であり、且つ入手できる酵素に限りがある。よって市販で手に入れることの出来るオリゴ糖鎖の構造は限られ、しかも高価である。そこで、従来の手法に加えて、我々は動物細胞を用いたオリゴ糖鎖の合成手法を提案している。動物細胞はその種類に応じて特徴的な糖鎖合成経路を有している。そのような糖鎖生合成経路を利用してオリゴ糖鎖を作ることが出来れば、酵素を単離する必要もない。糖鎖生合成経路の例としては、糖脂質糖鎖はラクトシルセラミド (LacCer) をプレカーサーとし、細胞の種類に応じていくつかの糖鎖系列に分かれて合成され

る (Fig. 9)。そこで LacCer の構造を模倣したラクトースやガラクトースに疎水鎖をつけたアナログ (これを糖鎖プライマーと呼ぶ) を細胞に取り込ませ、糖鎖を伸長させることでオリゴ糖鎖を合成させている (Fig. 10)。ラクトシド以外の糖鎖プライマーも利用することができ、糖鎖プライマーと細胞の組合せを変えることで、原理的には動物細胞が作り出すことの出来るすべてのオリゴ糖鎖を手に入れることが可能である。このような手法を我々は「バイオコンビナトリアル合成法」と呼んでいる。

糖鎖プライマーを細胞培養液に加えて1-2日間培養し、細胞画分と培地画分に存在する糖鎖プライマーへの糖鎖伸長物を薄層クロマトグラフィー (TLC) で検出してみると、大部分が培地画分に存在している事が見いだされた。これは、糖鎖プライマーが細胞に取り込まれ糖鎖伸長を受けた後、細胞外に分泌されたことを示している。このように細胞外に分泌される現象は、生成物を単離するのに非常に有利である。なぜなら、細胞画分には、内在性の糖脂質やタンパク質が存在するのでそれらと分離するのが難しいからである。TLC で検出されたオリゴ糖鎖の構造は、MALDI-TOF 質量分析計により糖鎖の配列を予想でき、さらに、酵素による消化や抗体など特異タンパク質との結合性により糖鎖構造を確認することが出来る。これまでに、ベロ毒素の受容体となる Gb3 糖鎖、インフルエンザウイルスの受容体となるシアリルガラクトースを有するオリゴ糖鎖、コレラ毒素の受容体となる GM1 型オリゴ糖鎖、細胞接着に関与する GD1a 型オリゴ糖鎖など、様々な機能性を有するオリゴ糖鎖を作り出すことが可能であった。今後、オリゴ糖鎖をより効率よく大量に作るための手法を確立することで、簡単にオリゴ糖鎖を手に入れることが可能になると期待される。本研究は生物系特定産業技術推進機構 (生研機構) のプロジェクト「細胞に作らせる糖鎖ライブラリーと機能性糖鎖高分子」として行われている。

10 おわりに

生体機能関連化学の分野において、糖鎖の研究としてはオリゴ糖鎖や糖脂質などは研究対象になりにくかった。しかし、最近の「糖鎖生命科学」の進歩によりオリゴ糖鎖の重要な機能が次々に明らかになると、オリゴ糖鎖やその誘導体の作製およびオリゴ糖鎖修飾による材料の機能制御などの研究が益々盛んになると考えられる。また、糖脂質の細胞膜での集合構造や機能を分子レベルで理解することは生体関連化学の分野の得意とするところであろう。本総説において糖脂質を用いた生命工学に関する著者の研究の概要を紹介した。さらに糖脂

Fig. 9 スフィンゴ糖脂質の生合成経路と糖質プライマー

Fig. 10 糖質プライマーを用いてオリゴ糖鎖を細胞工学的に生産する特色と利点

質以外の糖質の研究においても糖鎖生命科学の成果を工学的に応用することで、「糖鎖生命工学」の分野が確立されるであろう。

最後になるが、糖鎖生命工学における最も重要な課題は、オリゴ糖鎖の生産技術の向上と機能解析手法の開発である。そのような基本技術の確立により、21世紀における糖鎖研究は、ゲノムおよびプロテオームの進歩に後れることなく発展することが出来るものと期待される。

文 献

- 1) Crick, F.H.C., (1958) *Symp. Soc. Exp. Biol.*, 12, 138
- 2) Tillack, T., Allietta, M., Moran, R.M.E. & Young, Jr. W.W., (1983) *Biochim. Biophys. Acta*, 733, 15
- 3) 箱守仙一郎, (1994) “別冊日経サイエンス 111 糖鎖と細胞”, 入村達郎編, 日経サイエンス社, p 20.
- 4) Parton, R.G. & Simons, K., (1995) *Science*, 269, 1398
- 5) Simons, K. & Ikonen, E., (1997) *Nature*, 387, 569
- 6) a) Hirabayashi, Y., Hamaoka, A., Matsumoto, M., Matsuura, T., Tagawa, M., Wakabayashi, S. & Taniguchi, M., (1985) *J. Biol. Chem.*, 260, 13328, b) Sakimiya, H., Takahashi, T., Hirabayashi, Y. & Taniguchi, M., (1987) *Cell Struc. Func.*, 12, 93, c) Inokuchi, J., Momosaki, K., Shimeno, H., Nagamatsu, H. & Radin, N.S., (1989) *J. Cell Physiol.*, 141, 573, d) Radin, N.S., (1992) *TIGG*, 4, 322
- 7) Paola, B. & Sandro, S., (1997) *TIGG*, 9, 433
- 8) a) 江原靖人, 岡畑恵雄, (1994) 油化学, 43, 796, b) Okahata, Y., Ebara, Y. & Sato, T., (1995) *MRS Bulletin*, 20, 52
- 9) Sato, T., Serizawa, T. & Okahata, Y., (1994) *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 204, 551
- 10) Sato, T., Serizawa, T. & Okahata, Y., (1996) *Biochim. Biophys. Acta*, 1285, 14
- 11) Sato, T., Serizawa, T., Ohtake, F., Nakamura, M., Terabayashi, T., Kawanishi, Y. & Okahata, Y., (1998) *Biochim. Biophys. Acta*, 1380, 82
- 12) Sato, T., Ishii, M., Terabayashi, T., Kawanishi, Y. & Okahata, Y., (1997) *Chem. Lett.*, 669
- 13) Sato, T., Ishii, M., Ohtake, F., Nagata, K., Terabayashi, T., Kawanishi, Y. & Okahata, Y., (1999) *Glycoconjugate J.*, 16, 223
- 14) Hashizume, M., Sato, T. & Okahata, Y., (1998) *Chem. Lett.*, 399
- 15) 小林雅樹, 佐藤智典, 岡畑恵雄, 山形達也, (1999) 第76回日本化学会春季年会講演要旨集II, p 760
- 16) Matsubara, T., Ishikawa, D., Taki, T., Okahata, Y. & Sato, T., (1999) *FEBS Letters*, 456, 253
- 17) 佐藤智典, 松原輝彦, 岡畑恵雄, (2000) 第21回日本糖質学会年会予稿集, p 68
- 18) Sato, T., Ohtake, F., Ohira, Y. & Okahata, Y., (1999) *Chem. Lett.*, 145
- 19) Kasuya, M.C.Z., Wang, L.X., Lee, Y.C., Mitsuki, M., Nakajima, H., Miura, Y., Sato, T., Hatanaka, K., Yamagata, S., Yamagata, T., (2000) *Carbohydr. Res.*, 329, 755