

「糖鎖の生物機能の解明と利用技術」

平成14年度採択研究代表者

木曾 真

(岐阜大学農学部 教授)

「感染と共生を制御する糖鎖医薬品の基盤研究」

1. 研究実施の概要

ウィルスや病原性細菌の感染及び細菌毒素の侵入は、多くの場合、宿主細胞が持つ糖鎖への付着により開始される。また有用な腸内細菌が体内に止まるための足場も糖鎖複合体である。本研究では、これら糖鎖を介した相互作用の制御を目的として、糖鎖の構造と機能情報に基づいて、化学合成法と酵素合成法を駆使することにより、天然型や非天然型の様々な糖鎖複合体の創製を行う。さらに感染症の抑制あるいは有益な共生の促進効果を持つ糖鎖医薬品の開発を目指す。

本研究は平成14年11月から開始された。平成14年度は計3回の打ち合わせ会とメールによる研究情報交換を行い、研究計画の立ち上げ、研究の遂行に必要なスタッフの雇用、機器の選定、購入作業、研究計画の妥当性の検討などを行った。また農芸化学会2003年度大会において、特別シンポジウムを開催すると同時に、研究推進に向けたディスカッションを行った。

糖鎖創薬を目指す上で、重要な技術の1つが、構造解析技術の革新である。従来よりN-結合型糖鎖の構造解析に広く用いられている、ヒドラジンによる糖鎖の切り出しとピリジルアミノ化法を、O-結合型糖鎖にも適用し、ムチン型糖鎖の構造解析法の条件検討を行った。その結果、還元末端のピーリング率とシアル酸の脱離率は10%以内にあり、研究計画の妥当性を確認した。また本法でフェツイン、ウシの顎下腺ムチン、ブタ胃ムチンの分析を行い、良好な結果を得た。さらに構造未知のサンプルとしてヒト唾液中のムチン型糖鎖の構造解析へと展開している。この方法は、ボツリヌス毒素が結合する腸管ムチン糖鎖（シアロ糖鎖）の分析にも有効であると考えられ、細菌毒素の細胞内吸収機構の解明やドラッグデリバリーシステムへの応用について検討に入っている。この研究には、各種の合成シアロ糖鎖が必要とされ、標的分子の選定と供給体制の構築が進行している。

一方、シアロ糖鎖は、インフルエンザヘマグルチニンと特異的に結合し、ウィルス感染の成立に大きな役割を演じている。最近卵から発見された新規ガングリオシドはシアリル α (2,6)結合とシアリル α (2,3)結合を合わせ持つ分子と予想され、インフルエンザウィルスに対して極めて高い結合力を有している。このガングリオシドも合成標的分子として計画中であり、これをリードした類縁体合成も同時に進行している。

またエンド- β -N-アセチルグルコサミニダーゼやエンド- α -N-アセチルガラクトサミニダーゼの持つ高い糖転移活性を活用して、N-結合型糖鎖やO-結合型糖鎖をミミックした新規な糖鎖複合体の合成に成功しており、病原性細菌の感染や乳酸菌との共生のレセプターとして働く機能性糖鎖複合体の創製を目指している。

機器については紫外可視分光解析システム、UVサンプル撮影装置、糖鎖構造解析装置・高速液体クロマトグラフ、溶媒回収システムなどを購入した。

2. 研究実施体制

(1) 糖鎖構造 研究グループ

- ①研究分担グループ長：長束俊治（京都工芸繊維大学繊維学部、助教授）
- ②研究項目：ムチン型糖鎖の構造解析技術の革新

(2) 細菌毒素 研究グループ

- ①研究分担グループ長：西河 淳（東京農工大学農学部、助教授）
- ②研究項目：細菌毒素と糖鎖の相互作用解析

(3) 糖鎖化学合成 研究グループ

- ①研究分担グループ長：木曾 真（岐阜大学農学部、教授）
- ②研究項目：化学合成による機能性糖鎖分子の創製

(4) 糖鎖酵素合成 研究グループ

- ①研究分担グループ長：山本憲二（京都大学大学院生命科学研究科、教授）
- ②研究項目：酵素法による機能性糖鎖複合体の合成及び腸内細菌と糖鎖の相互作用解析