

大腸菌やピロリ菌を効率的に捕捉する糖鎖固定化ビーズと濾紙の開発

育成研究：JSTイノベーションプラザ・サテライト新潟 平成18年度採択課題
「体を守る糖鎖を付加した生活用品・食品の開発」



代表研究者：長岡技術科学大学大学院・工学研究科・生物統合工学専攻 教授 古川 清

■ 研究概要

多くの病原菌は我々の細胞表面の糖鎖と結合し、感染する。マンノピオース（マンノース2個）やルイスb糖鎖を固定したビーズを作製し、水溶液中の大腸菌やピロリ菌に加えると、ビーズはハエ取り紙のようにこれらの細菌を捕捉し、体を守る生活用品や食品を開発するベースを確立した。

■ 研究内容、研究成果

我々の細胞の表面は、タンパク質や脂質に結合した糖鎖で覆われている。これらの糖鎖は細胞間の相互作用に必要であるが、同時に外来病原菌もこの糖鎖を利用して生体に侵入してくる。これらの特異的な構造をもつ糖鎖を生活用品や食品に含まれる植物多糖に結合させ（動物-植物ハイブリッド糖鎖）これらを用いることで体の内外で病原菌の感染を阻止したり、あるいは駆除することができる。大腸菌の多くは高マンノース型糖鎖と結合するが、簡単な構造をもつマンノピオースが大腸菌と結合すること、この糖鎖を固定したビーズや濾紙が効率的に生理食塩水に懸濁した大腸菌を捕捉することを見いだした（図1, 2）。一方、胃潰瘍や胃癌の成因となるピロリ菌は、ルイスb糖鎖と結合する。ルイスb糖鎖をビーズに固定し、ピロリ菌と混合すると、ハエ取り紙の様にビーズはピロリ菌を捕捉した（図3）。従って、糖鎖を固定したビーズを用いることで、飲料水に混入した大腸菌を除去し、あるいはすでに感染している胃内腔でピロリ菌を除去してくれる可能性が高く、胃潰瘍発症モデルマウスでその評価を行っている。ところで、これらの糖鎖固定化製品を調製するにあたり、大量の糖鎖が必要である。現在ではこれらの糖鎖の入手が困難で、糖鎖を合成することが必要である。マンノピオースをもつオリゴ糖は α -マンノシダーゼの逆酵素反応を用いて、またルイスb糖鎖は化学合成で部分的に、また糖分解酵素（逆酵素反応を利用）と組換え体フコース転移酵素を用いて合成することに成功した（図4）。しかし今回の手法では、合成糖鎖の収率が低くかつコストが高いため、実用化に向けて天然に存在する糖鎖を中間体とする簡便な合成法や、全化学合成法などの確立を目指したさらなる検討を進めている。

■ 今後の展開、将来の展望

マンピオースをもつビーズ1mgに約100万個の大腸菌が結合した。アジアやアフリカの開発途上国では水道水に1cc当り100個の大腸菌が混入し、住民の健康を損ねている地域が多い。本ビーズ1mgで10リットルの水を浄化できるので、本技術をベースに企業と浄水機を開発し、大腸菌による感染の危険に曝されている住民に安全な水を供給したい。このためには、マンノースを含む糖鎖の大量かつ安価な調製が課題である。ルイスb糖鎖を固定したビーズも効率的にピロリ菌と結合し、ビーズ1mgに約10万個のピロリ菌が結合した。ピロリ菌の移植による胃潰瘍発症モデルマウスにこのビーズを餌と混ぜ投与し、その効能を評価している。もしこのビーズで胃潰瘍の炎症の発症遅延や抑制効果が得られたら、難消化性のコンニャクヘルイスb糖鎖を結合させた食品を開発し、健康食品としての有用性をユニテックフーズ株式会社と評価する。いずれの場合も糖鎖の大量供給が必要で、糖鎖の化学合成、酵素合成、化学-酵素共合成、天然原料からの効率的な調製法を確立する必要がある。

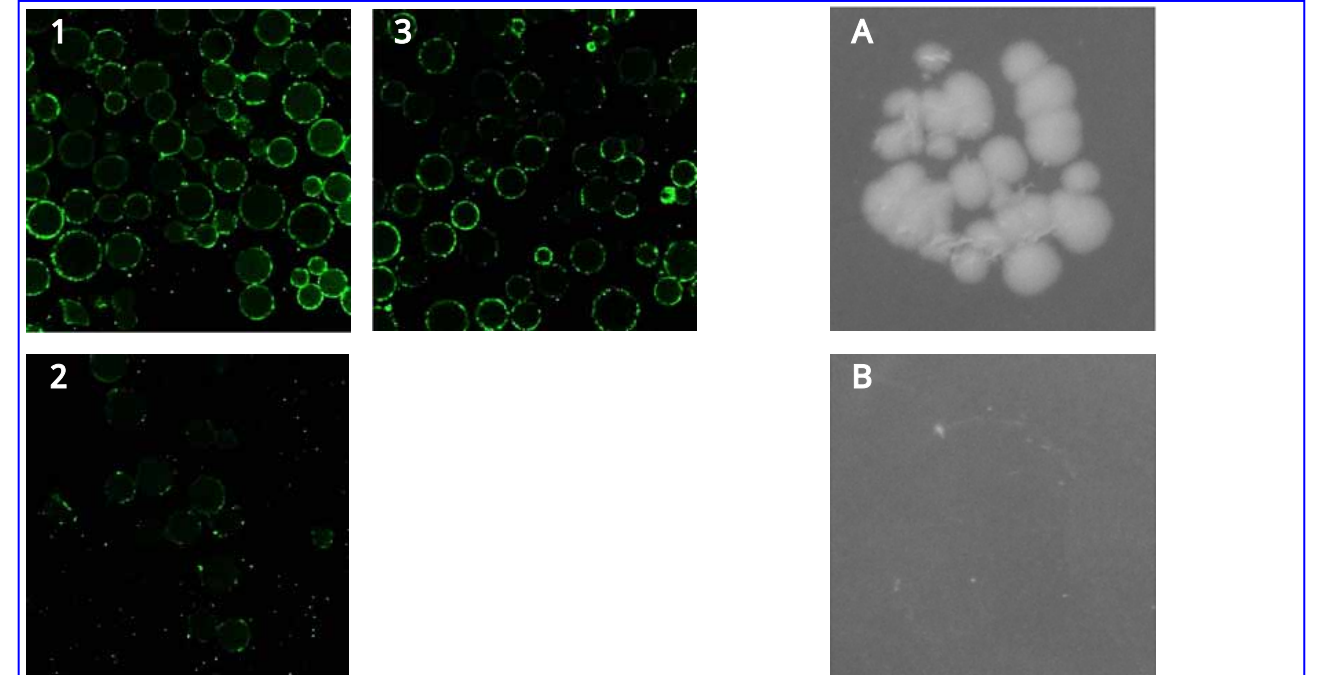


図1 (1)高マンノース型,(2)マンノース,(3)マンノピオースを固定したビーズによる大腸菌(蛍光標識)の捕捉.

図2 高マンノース型糖鎖を固定した濾紙(A)による大腸菌の捕捉.濾紙を軟寒天培地に付着させ、コロニーを形成.B:対照.

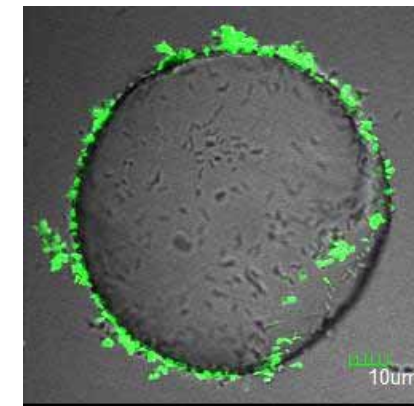


図3 ルイスb糖鎖を固定したビーズによるピロリ菌(蛍光標識)の捕捉.

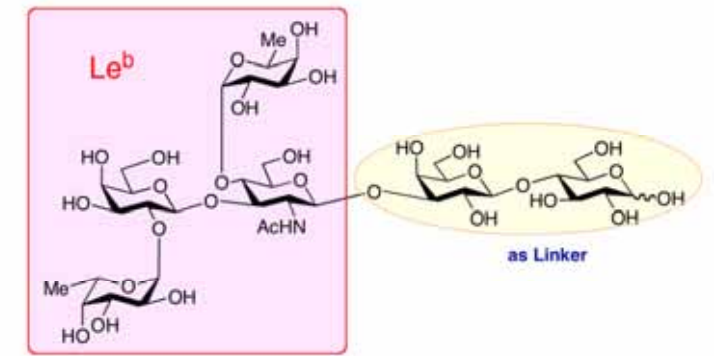


図4 糖分解酵素(逆反応)、糖転移酵素を用いて合成したルイスb構造をもつ糖鎖.

■ 研究体制

- ◆ 代表研究者
長岡技術科学大学大学院工学研究科・生物統合工学 教授 古川 清
- ◆ 研究者
佐藤武史 長岡技術科学大学
鯨坂勝美、宮崎達雄 新潟薬科大学
塩谷敏明、鳥羽映一 ユニテックフーズ(株)
田所友美、佐藤まゆみ、ナスリン・アクター JSTイノベーションサテライト新潟
- ◆ 共同研究機関
長岡技術科学大学、新潟薬科大学、ユニテックフーズ株式会社

■ 研究期間

平成19年4月 ~ 平成22年3月