

人工複合糖質プローブの創製と高次生命機能の制御

木曾 真 (岐阜大学 応用生物科学部 教授)

【概要】

近年、糖鎖・複合糖質は、核酸(ゲノム)、タンパク質(プロテオーム)に続く第三の生命鎖(グライコーム)として位置づけられ、その多彩な分子構造と生命機能に大きな注目が集まっている。これらの分子は、ウイルスや細菌毒素、ホルモンなどの受容体機能の他に、細胞の認識や情報伝達、細胞の分化・増殖、がん化、免疫応答、血栓形成、炎症、脳神経機能などの基本的でかつ動的な生命現象に深く関わっており、ポスト・ゲノム研究の中心的研究課題となっている。本研究では、特にガングリオシドとプロテオグリカンに注目して研究を進め、その構造と機能について分子レベルでの理解を深めるとともに、それを創薬に応用する。ガングリオシド研究では、受容体タンパク質である白血球接着分子やシアル酸認識レクチンである Siglec、あるいは抗ガングリオシド抗体との相互作用に注目し、神経系や免疫系、ガン等におけるガングリオシドの生物学的機能を明らかにする。プロテオグリカンの研究では、従来曖昧だったヘパラン硫酸とコンドロイチン硫酸(CS)の構造を精査し、脳における HS と CS の機能を構造の視点から明らかにする。

【期待される成果】

糖鎖・複合糖質の構造と機能の解析を分子プローブの創製によって進めるところに本研究の特色があり、その基盤技術として、人工プローブの(1)分子設計、(2)化学的もしくは酵素的な方法による構築、(3)生物機能の評価技術の発展が期待される。さらには、生物機能評価の結果を再び分子設計にフィードバックさせることにより、創薬への応用が可能な人工プローブを創出することができ、それらを用いた免疫機能の制御(亢進及び抑制)、脳機能の活性化あるいは修復が期待される。

【関連の深い論文・著書】

1. Ikami, T., Ishida, H., and Kiso, M. : Synthesis and biological activity of glycolipids, with a focus on gangliosides and sulfatide analogs, in *Sphingolipid Metabolism and Cell Signaling Part A*, Merrill, J.A.H. and Hannun, Y.A., Eds., Academic Press: San Diego, London, *Methods in Enzymology*, Vol. 311, pp547-568, 2000.
2. Kiso, M., Ishida, H. and Ando, H. : Complex Carbohydrate Synthesis, in *Carbohydrate-based Drug Discovery*, Wong, C.-H., Editor. Wiley-VCH: Germany. pp37-54, 2003.

【研究期間】 平成 17 ~ 21 年度

【研究経費】 69,800,000 円

【ホームページ】 <http://www.gifu-u.ac.jp/~kassei/>