

Glycobiology — Structure and Function 糖鎖の構造生物学と機能



プロジェクトリーダー 楠 本 正 一
大阪大学 大学院理学研究科 教授



1. 研究の目的

糖を含む分子が生体内でさまざまな役割を果たしていることが分かってきました。独立した個々の糖分子そのものは普通は特別な機能を示しませんが、いくつかの糖が決まった順序に結合した糖鎖構造になると、特有のはたらきを示すものが現れます。私たちの血液型が赤血球細胞の表面に分布する糖鎖構造によって決まっているのが、その代表的な例です。しかし多くの場合、機能をもつ糖鎖はごく微量にしか存在しなかったり、蛋白質や脂質などの他の成分に結合していたりするため、未知の新しい糖鎖を見つけ出し、その構造やはたらきを調べることは容易ではありません。

このプロジェクトでは糖鎖を含むような分子の構造と機能を研究します。蛍光を発して目印となる分子を、糖鎖に結合させる方法をすでに開発していますので、その方法を活用して微量の糖鎖を検出し、生物体から効率よく取りだしてその構造を明らかにします。量的に得ることが難しい糖鎖については、化学反応や酵素を利用して人工的に合成し、その糖鎖分子の三次元的なかたちを正確に明らかにするとともに、それらの分子がレセプターなどの生体側の成分によってどのような様に認識されて機能を表しているかについても解明します。また、糖に脂肪酸やリン酸、硫酸などが結合した、より複雑な複合糖質分子についても同様の研究を進めます。生体内では糖鎖は多くの酵素の秩序ある働きによってつくられています。それらの酵素の遺伝子配列を調べ、遺伝子レベルからの制御によって、糖鎖が細胞レベルや多細胞の生体レベルでどのように機能しているかについても明らかにすることを目指します。



2. 研究の内容

さまざまな糖鎖が生体内で果たしている多彩な機能を、その構造と関連させて明らかにするために以下のような研究を展開しています。

(1) 新しいオリゴ糖鎖の分離と機能

糖鎖の蛍光標識法として本グループの長谷が考案したピリジリアミノ(PA)化法は、糖鎖の高感度検出と精製のための標準的手法の一つとして、国際的にも高く評価されています。すでに糖蛋白質や糖脂質から切り出した糖鎖PA化による構造解析に多くの成果を上げていますが、本プロジェクトでは、これまでほとんど研究が進んでいない細胞質内の遊離糖鎖の分離と構造決定、さらにそれらの代謝にかかわる酵素や結合蛋白質の解析を通じて、細胞内オリゴ糖鎖の生理的意義を明らかにします。

(2) 糖鎖の効率的な構築と標識化

天然源から十分な量入手することが難しい糖鎖の機能を詳しく研究するには、合成に頼らなければなりません。その際にはよく似たたくさんの糖鎖構造の中から、目的のものだけを正確につくる必要があります。糖鎖の化学合成は最近大きく進んでいますが、結合位置の異なる混合物が生じないようにするための優れた保護基の開発や、糖分子同士を順次効率よく結合させるための最適の反応条件を探索することなど、重要な課題を引き続き検討して、より一般的な手法の完成を目指しています。さらにペプチドや核酸について成功している固相合成法を糖鎖にも適用して、さまざまな糖鎖を自由に合成することも目標です。また化学合成とは全く異なる視点で、加水分解酵素を利用し、最少の保護基を用いる簡便な糖鎖合成についても検討しています。

(3) 生物活性複合糖質の構造と機能

生体内の糖鎖はしばしば脂肪酸やリン酸、硫酸などが結合した複合糖質としても存在します。バクテリア細胞表面のリポ多糖はそのような生物活性複合糖質の代表例で、外敵であるバクテリアの侵入を防ぐ高等動物の防御機構を始動する作用を示します。複雑な複合糖質では、どの構造部分が活性に重要であるか、どのようにその作用が発現しているかを知るために、精密な構造研究と組みあわせた化学合成や三次元的な分子の形の解析が必須です。リポ多糖についてはすでにリビドAと呼ばれる活性部位の構造が解明できていますので、今後は放射性標識体による動物細胞側のレセプター探索や、 ^{13}C 標識体による立体構造の解析を進めます。リポ多糖をもたない連鎖球菌などからも、よく似た働き別の複合糖質をすでに見つけていますので、それについても同じように研究を進めます。このほか、血液中のヘパリンを始めとする酸性糖鎖についてもその部分構造と結合蛋白質との相互作用を分子レベル、細胞レベルで解析します。

(4) 遺伝子的、酵素的制御による糖鎖の機能研究

細胞表面の糖鎖構造が細胞の相互認識や接着などに重要な役割を果たしていることが明らかになっていますが、さまざまな機能が複雑にからみあった細胞レベル、多細胞生体レベルにおける個々の糖鎖の役割を明確に示すのは容易ではありません。本グループの斎藤らは、生体内で糖鎖の生合成に与っている酵素の遺伝子からその糖鎖の役割を調べるといふ、真正面からの取り組みを行っています。そして細胞表面の主要な糖脂質であるGM3の糖鎖合成酵素の遺伝子クローニングに最近世界で初めて成功しました。今後はこれに基づいて、その酵素の構造と機能、発現調節による糖鎖の機能の研究を発展させる予定です。

3. 研究の体制

期 間：1997年7月～2002年3月

構 成：プロジェクトリーダーのほか、コアメンバー2名、研究協力者11名を中心に、多くの大学院生の協力によって研究を進めています。

実施場所：大阪大学大学院理学研究科・天然物化学研究室、生物有機化学研究室ならびに国立がんセンター研究所ウィルス部

