

ディビジョン番号	7
ディビジョン名	天然物化学・生命科学

大項目	2. 生物系天然物化学
中項目	2-1. 天然有機化合物の単離と構造決定
小項目	2-1-4. 糖鎖の構造解析とライブラリー化

概要

糖鎖は生命現象の様々な局面において重要な役割を演じている。我が国で開発された多次元 HPLC マップ法は、質量分析法と合わせて現在の糖鎖分析のスタンダードとなっている。また、糖鎖合成にかかわる酵素の遺伝子クローニングや糖鎖の合成化学においても我が国は世界をリードしている。構築された糖鎖ライブラリーは創薬などの分野において重要なツールとなる。今後は、糖鎖の分析・合成の自動化が進展することが期待される。

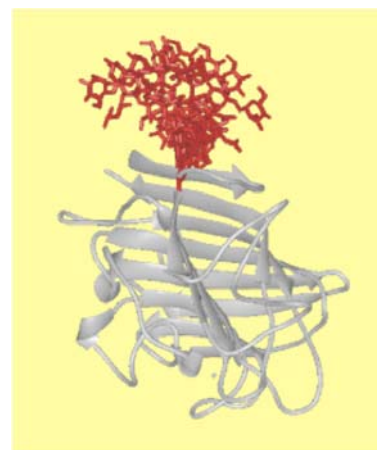


図1 タンパク質に結合している糖鎖（赤）

現状と最前線

生体を構成するタンパク質の多くは糖鎖による修飾を受けている。糖鎖はタンパク質の溶解性や安定性を決定するばかりでなく、機能部位の立体構造の構築やタンパク質の運命決定のプロセスをも規定している。さらに、糖脂質やプロテオグリカンなどを構成する糖鎖は細胞間のコミュニケーションを媒介する“言語”として、発生・分化・がん転移などの生命現象の様々な局面において重要な役割を演じている。

糖タンパク質から糖鎖を単離しその構造を解析するための技術の多くは、我が国で開発されている。とりわけ、糖タンパク質からヒドラジン分解法により切り出した糖鎖のトリチウム標識を利用した構造解析は、木幡らのグ

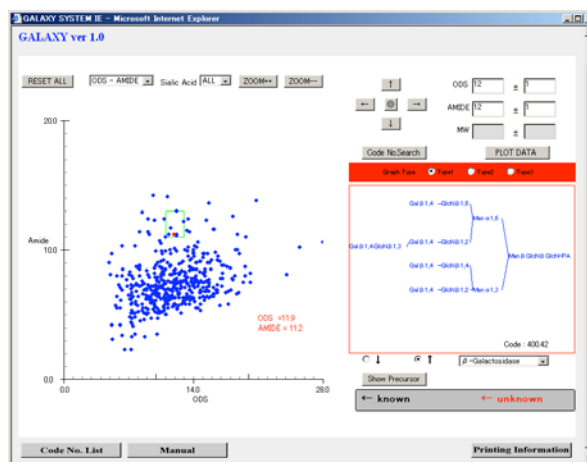


図2 糖鎖構造解析のためのウェブアプリケーション” GALAXY”
600種類を超える糖鎖のデータを格納している
(<http://www.glycoanalysis.info/>)

ループによって先駆的に行われており、糖鎖の構造解析の基礎を築いている¹⁾。さらに、高橋によって発見された glycoamidase A により糖鎖を酵素的に切り出し、長谷らによって開発された糖鎖の蛍光標識によって糖鎖を分析する“多次元 HPLC マップ法”は、近年進展の著しい質量分析法と合わせて、現在の糖鎖分析のスタンダードとなっている¹⁾。多次元 HPLC マップ法により構築されたデータベースは、ウェブアプリケーション“GALAXY”としてインターネット上に公開されている^{1,2)} (図2)。一方、核磁気共鳴 (NMR) 法は、非破壊分析という大きな利点をもっており、糖鎖の配列の情報のみならず、立体構造に関する情報をもたらす点で、糖鎖の構造解析手法の中でも重要な位置を占めている³⁾。超高分解能 NMR の導入によって複雑な糖鎖の構造解析が加速されることが期待される。

このような技術基盤に裏付けられて構造決定がなされた糖鎖のデータと糖鎖標品は基礎生命科学および創薬などの分野において重要な研究ツールになると考えられている。今後は、糖鎖ライブラリーの一層の拡充と汎用化が望まれている。我が国は、糖鎖合成に関連する遺伝子のクローニングにおいて世界をリードしており、その基盤を活かし糖鎖合成酵素を利用した糖鎖ライブラリーの拡充が期待されている。また、天然に由来する糖鎖のみならず、化学合成による非天然型糖鎖の合成、コンビナトリアル化学による系統的な糖鎖ライブラリーの構築も今後重要な基盤技術としての地位を占めると考えられる。

(参考文献)

- 1) 永井克孝監修、未来を拓く糖鎖科学 金芳堂 (2005)
- 2) 加藤晃一、高橋禮子、糖鎖構造解析を支援するためのウェブアプリケーション“GALAXY” バイオデータベース利用法 検索からバイオインフォマティクスへ (2005) pp.117-129
- 3) Y.Yamaguchi and K.Kato, Structural glycobioogy by stable-isotope-assisted NMR spectroscopy in *Modern Magnetic Resonance*, Springer, (2006) vol.1 pp.219-225

将来予測と方向性

・ 5年後までに解決・実現が望まれる課題

糖鎖の HPLC データと質量分析のデータベース統合により、糖鎖構造解析の自動化が可能となる。これにより様々な疾患に関する糖鎖のバイオマーカーが見出される。糖転移酵素を利用してテーラーメイドの糖鎖生産が可能となる。

・ 10年後までに解決・実現が望まれる課題

複雑な糖鎖の自動合成が可能となり、創薬を指向した人工糖鎖の創製が進展する。また、微生物を利用して有用糖タンパク質の組換え体の生産が実現する。

キーワード

糖鎖ライブラリー、多次元 HPLC マップ法、質量分析、NMR、バイオマーカー

(執筆者： 加藤 晃一)