

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	2-2. 天然有機化合物とそのモデル化合物の化学合成
小項目	2-2-1. 糖質関連化合物の合成と生物機能に関する研究

**概要**

細胞表面の糖鎖は器官形成、老化、感染、炎症、生体防御、癌など様々な生命現象に関与している。糖鎖合成は化学的に均一な糖鎖を供給できるので、糖鎖の機能解析研究に有用である。実際に自然免疫の分野において、糖鎖合成は細菌複合糖質の活性本体の解明や自然免疫受容体の特定に大きく貢献した。マイクロアレイや陽電子断層撮影などの新たな分析技術と糖鎖合成が融合することで、糖鎖機能の解明と医療などへの応用が促進される。

自然免疫を活性化する細菌複合糖質の合成と活性発現機構の解明

細菌複合糖質の合成研究  
活性本体の解明、受容体の同定

免疫増強活性  
抗腫瘍活性  
敗血症誘導

活性本体

ペプチドグリカン

最小活性単位

大腸菌の細胞表面

MDP

γ-D-Gln- meso-DAP

細胞内受容体NOD2

細胞内受容体NOD1

インターロイキン類、腫瘍壊死因子  
インターフェロンを生成

免疫系活性化  
抗体産生増強  
抗バクテリア  
抗ウイルス

**現状と最前線**

細胞表面の糖鎖は器官形成、老化、感染、炎症、生体防御、癌など様々な生命現象に関与していることが明らかにされてきた。現在は、糖鎖構造と生体機能の関連ならびに機能発現機構を分子レベルで解明することが具体的な研究対象となっている。すでに、抗インフルエンザウイルス薬、抗血液凝固薬、関節炎治療薬などが糖鎖関連医薬として開発されるなど、糖鎖科学は実用面での成果もあがっている。上市される生物製剤の数は急速に増加しているが、エリスロポエチンのように *in vivo* での作用には糖鎖が重要であり、糖鎖機能とその利用が注目されている。さらに、糖鎖認識機構を利用した薬物のターゲティング (DDS) や抗炎症薬の開発、自然免疫機構を利用した敗血症治療薬や免疫増強剤の開発などの面でも成果が期待される。しかしながら糖鎖の機能は未解明の点が多く、分子レベルでの相互作用に基づいた機能解析研究の重要性は増している。

生物学的に重要な糖鎖の多くは不均一であり、天然からは微量しか得られないことも多い。そこで糖鎖合成は化学的に均一な糖鎖を十分量供給できるので、今後は機能解析研究に大きく貢献することが期待される。そこで効率的な糖鎖合成法を目指した研究が盛んに行われ、その基盤となる保護基とグリコシド結合形成法についても大きな進展を遂げた。困難であるとされてきた  $\alpha$ -シアリル化や  $\beta$ -マンノシル化も高選択的かつ高収率で行うことが可能になり、固相法をはじめとする糖鎖合成技術も多大な発展を遂げ、糖タンパク質糖鎖などの相当に複雑な

糖鎖でも合成が可能となった。伊藤らの合成研究が糖タンパク質の品質管理における糖鎖機能の解明に貢献したように、糖鎖生物学への貢献も増えてきた。我々を含めた多くの糖質合成化学者によって、今後もより効率的な糖鎖合成法の開発は続けられ、糖鎖マイクロアレイを利用した糖鎖診断などへの応用も発展するものと期待される。最近、我々は“超高速アザ電子環状反応”を用いた生体分子アミノ基への高速標識化法を開発し、これを用いた短寿命ポジトロン放出核種標識ペプチドの作成と陽電子断層撮影(PET)による生体内イメージングに成功した。この手法を適用して糖鎖のイメージングを行い、集積挙動の糖鎖構造依存性を調べることで糖鎖の新機能を見出すとともに、糖鎖の関与する新現象の探索に繋げることを計画している。これらのように糖鎖合成と新たな分析技術が融合することで、糖鎖の生物機能の解明が進められ、さらには医療などへの応用に道が拓かれるものと期待される。

糖鎖合成化学の大きな成果として、大阪大学大学院理学研究科天然物有機化学研究室における細菌複合糖質に関する研究を紹介する。細菌複合糖質の免疫増強作用は古くから知られており、芝、楠本らはムラミルジペプチドやリポドAの化学合成が行われ、それらがそれぞれ細菌細胞壁ペプチドグリカンとリポ多糖の活性本体であることを確定するなど世界をリードする研究を行ってきた。微生物由来分子による免疫増強は動物が普遍的に持つ自然免疫の働きによるものである。自然免疫は生体防御に必須であり、獲得免疫の活性化にも重要で、アレルギーや自己免疫疾患などにも深く関連していることから、その機構の解明は重要性を増している。自然免疫系は、Toll様受容体(TLR)ファミリーやNod様受容体ファミリーが病原体に特有の構成成分を特異的に認識し、活性化されることが明らかにされてきた。我々は細菌複合糖質の新しい合成法に取り組み、リポドAの効率合成法を確立し、多くのリポドA類縁体を合成したばかりでなく、それまで不可能であった放射性標識体や天然の細菌細胞を構成するRe型リポ多糖の合成に成功した。医学者・生物学者と協力してリポ多糖受容体TLR4/MD-2との相互作用の解明に至り、受容体機能の制御にも向かっている。ペプチドグリカン部分構造についても、他に例のない糖鎖合成の成果と受容体Nod1, Nod2の特定が達成された。今後は、合成化学のみならず立体構造解析や生物学的研究も含めた幅広い研究戦略により、生物活性発現機構が分子の相互作用として解明されるものと期待される。

#### 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  
 活性糖鎖の合成ライブラリーの構築とそれを用いた糖鎖機能の解明  
 合成糖関連化合物を用いたインフルエンザウイルスなどのウイルス感染阻害剤の開発
- ・ 10年後までに解決・実現が望まれる課題  
 合成糖関連化合物による免疫系の制御とアレルギーや自己免疫疾患の克服  
 糖鎖関連癌ワクチンや癌ターゲティングなど高度な細胞認識を利用した癌療法の確立

#### キーワード

糖鎖科学、自然免疫、糖鎖合成、糖鎖ライブラリー

(執筆者： 深瀬 浩一 )