


ディビジョン番号	8
ディビジョン名	生体機能関連化学・バイオテクノロジー

大項目	1. 生体機能関連化学
中項目	1-17. 糖質化学・糖鎖工学
小項目	1-17-3. コンビナトリアル合成

<p>概要（200字以内）</p> <p>糖鎖ライブラリーは、酵素法、有機合成法、化学酵素法、動物細胞の培養法、鶏卵や動物乳などからの単離精製により調製されている。これらの糖鎖ライブラリーを用いることにより糖鎖構造に基づいた機能解明研究が進展し、Functional Glycomics の発展に大きく寄与するものと予想される。Functional Glycomics の発展に伴い、医療面への応用についても、飛躍的に進展すると期待される。</p>	
<p>糖鎖精密合成法</p> <p>生物活性糖鎖ならびに類縁体 糖鎖ライブラリー 糖鎖マイクロアレイ 標識プローブ 自然免疫調節化合物 抗感染薬としてのリード化合物の供給</p>	<p>糖鎖生物学・医療</p> <p>糖鎖機能解明 生体防御機構の解明 受容体、リガンドの解析 生理活性化合物の臨床応用 PET(生体内) イメージング</p> 
<p>現状と最前線</p> <p>細胞表面は糖鎖によって覆われており、糖鎖は細胞と細胞外分子、細胞間の相互作用に関わる働きを持ち、発生、免疫、ガン化、細菌やウイルスの感染、宿主による細菌の認識などの重要な生命現象に重要な役割を果たしていることが次々に明らかにされてきた。糖鎖機能の解明は、新しい原理に基づく医薬品や食品の開発、医療への貢献など、幅広い応用が期待され、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ている。</p> <p>糖鎖は、その構造の複雑さや多様性により、核酸やタンパク質に比べ研究の推進が遅れていたが、近年の糖鎖科学の進展は著しく、構造研究、機能研究、合成研究などの分野が相互連携しながら邁進している。現在までにヒトにおいては180種以上の糖鎖生合成関連遺伝子が決定されているが、その相当数が我国において決定された。合成研究も世界での最先端の実績を誇っており、この分野では我国は世界をリードしている。微量糖鎖の構造決定法の確立は、糖鎖と病態との関連を解明するために急務であり、機能研究や医療分野への応用研究を促進するために、糖鎖ライブラリーの構築が求められている。糖鎖ライブラリーは、糖鎖生合成酵素等を利用した酵素法、有機合成法、化学酵素法、糖鎖プライマーを用いて動物細胞に糖鎖を作らせる手法、鶏卵や動物乳などの天然素材からの単離精製などにより調製されている。</p> <p>近年糖鎖の有機合成法は大きな発展を遂げ、立体選択的の合成が困難であったβ-マンノシドや</p>	

α -シアロシドもほぼ完全な立体制御が可能となり、オリゴ(2-8)シアル酸や(2-9)シアル酸の合成も達成された。糖鎖の固相合成法も実用的なものと成りつつあり、20 残基程度の糖鎖であれば、近い内に化学合成によって様々な糖鎖ライブラリーを構築できるようになるであろう。これらの糖鎖ライブラリーを用いることにより糖鎖構造に基づいた機能解明研究が進展し、Functional Glycomics の発展に大きく寄与するものと予想される。その貢献例を以下にあげる。木曾らのシアル酸含有糖鎖の合成研究は、白血球の炎症部位への集積に関わるセレクトインや免疫細胞における免疫応答を制御するシグレックなどの、シアル酸含有糖鎖を認識するタンパク質群の機能解析に貢献した。糖タンパク質の品質管理機構は、小胞体、ゴルジ体から細胞質でのフォールディング、輸送、分解の過程を制御するもので、高マンノース型糖鎖が重要な役割を果たしている。伊藤らは高マンノース型糖鎖の網羅的合成を行い、この機構を司る「グルコシダーゼ II」や分子シャペロン「カルネキシン/カルレティキュリン」の糖鎖認識構造を明らかにし、機能解明に成功した。我々は細菌細胞壁ペプチドグリカン部分構造のライブラリーを構築し、それらを用いて自然免疫受容体 Nod1, Nod2 とその認識構造が特定され、ペプチドグリカン認識タンパク質(PGRP)と呼ばれるタンパク質群の機能解明に貢献した。

インフルエンザをはじめとするウイルスの感染や細菌のタンパク性毒素を効率的に阻害する化合物の探索も急務である。近年問題となっている新興・再興感染症に対応するためにも糖鎖ライブラリーを用いて宿主と病原体間相互作用の分子基盤を明らかにするとともに自然免疫系の感染防御における役割を明らかにすることにより、感染機構の解明と感染症の克服が期待される。糖鎖ライブラリーをチップ上に結合させた糖鎖マイクロアレイは、糖鎖機能の解明や様々な疾病の診断に有望視されている。陽電子断層撮影や核磁気共鳴イメージングなど標識糖鎖を利用した疾患部位のイメージングも将来的には可能となるだろう。一方、浜地らが人工糖脂質ライブラリーから生体分子反応に利用できるハイドロゲルを見出したように、生体適合性材料の開発も有望である。これからも糖鎖ライブラリーを利用した Functional Glycomics の発展に伴い、その他の医療面への応用についても、飛躍的に進展すると考えられる。

Ref: 糖鎖化学の最先端技術、小林一清、正田晋一郎監修、シーエムシー出版、2005 年

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
 様々な手法を利用したケミカルリソースとしての糖鎖ライブラリーの構築
 ウイルスや細菌の感染機構の解明、生体適合材料の開発（幹細胞培養など）
- ・ 10 年後までに解決・実現が望まれる課題
 糖鎖ライブラリーを利用した Functional Glycomics の発展（糖鎖遺伝子の異常による疾患の解明など） Functional Glycomics を利用した新医療への展開（癌ワクチン、抗アレルギー）

キーワード

コンビナトリアルケミストリー、糖鎖ライブラリー、糖鎖科学、糖鎖マイクロアレイ、Functional Glycomics

(執筆者：深瀬 浩一)