

研究活動

京都大学「物質-細胞統合システム拠点」の 単独サテライト研究機関としての役割 ～糖鎖の機能の化学的解明と応用を目指す～

Ando Hiromune
安藤 弘宗

応用生物科学部 准教授

生命現象は、
味わい深い文章のようなもの。

古代から、「ものをものたらしめている根源は何であるか」という問いに、洋の東西を問わずたくさんの人々が挑戦してきました。哲学の祖であるギリシャのタレスが「万物の根源は水である」と予見してから3,000年が経過した現代では、その答えは「素粒子・原子・分子」ということで落ち着いて、生命の謎が分子を文字として解読されようとしています。

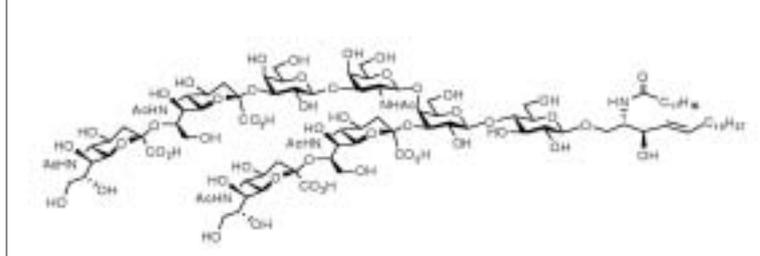
生命現象には多種多様な分子が携わっています。分子を文字として例えるならば、「生命」という本は漢字・ひらがな・カタカナを駆使する日本語で書かれていると言えるかもしれません。核酸・タンパク質などの複雑な構造を持つ分子は漢字で、単純な構造の分子はひらがなやカタカナといったところでしょう。漢字が偏（へん）や旁（つくり）の組み合わせで異なる意味を形成するように、複雑な分子同士の組み合わせの違いが多様な生命現象の意味を産み出します。「恋」と「忍」は同じ「心」を持ちますが、意味が全く違いますよね。前者を「過去」、後者を「現在」と感じる人がいるかもしれません。また、文字の配列・組み合わせも重要です、ひらがなの働きも重要です。「あなたの声は綺麗ですね。」は相手に喜ばれるでしょうが、「あなた、声は綺麗ですね。」はその後が心配です。このように生命現象も、大きな分子と小さな分子の絶妙な綾で記述されている味わい深い文章のようなものなのです。

我々が開発した 糖鎖合成技術は世界屈指。

我々、木曾眞教授をリーダーとする応用生物科学部生理活性物質学研究室では、生命現象に重要な分子である糖鎖について研究しています。

タンパク質がアミノ酸を構成単位とする大分子であるように、糖鎖は、ブドウ糖やその仲間の「単糖」と呼ばれる構造の単位となる分子が、文字通り鎖のように連なった分子です。大きな区切りでは「砂糖」や「でんぷん」の仲間です。しかし、糖鎖は砂糖やでんぷんのような栄養源ではなく、その多くは細胞の外表面を覆うように存在して、細胞の個性づけ、細胞と外界の存在(他の細胞、体内に侵入してきた細菌・ウイルスなど)とのやりとりの仲介に関わっています。例えば、インフルエンザウイルスは、我々の体内に侵入した後、細胞外表面の特定の糖鎖を感知して細胞内への侵入を始めます。また、受精での精子と卵子の結合(先体反応)、白血球の損傷組織への集合も糖鎖の仲立ちがなければ上手くいきません。この

図1 世界初の合成に成功したガングリオシドGQ1bの分子構造



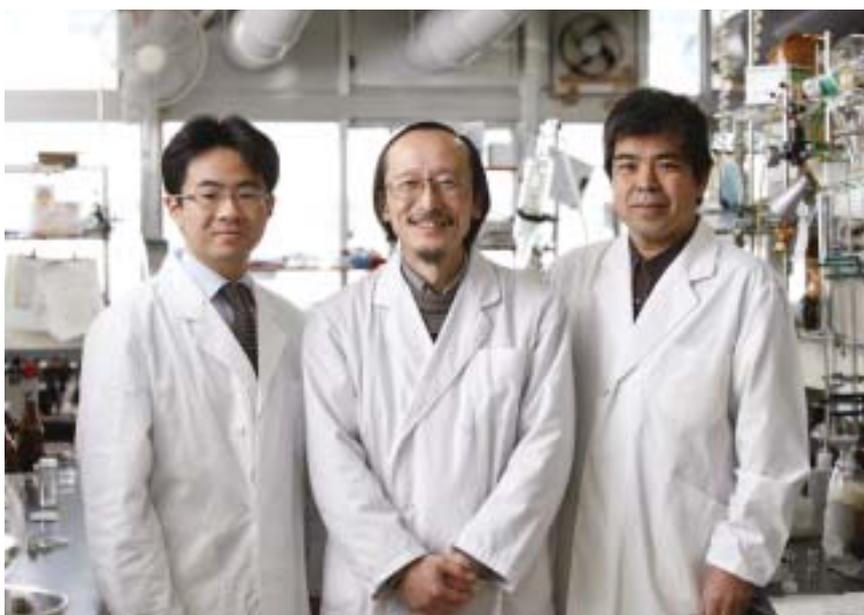
ように糖鎖も核酸・タンパク質と同様に、「生命」という本の中では漢字の役割を果たす大切な意味を持つ分子なのです。ただ、その機能を分子レベルで理解するには、研究対象となる糖鎖を生物から大量に取り出す必要がありますが、糖鎖自身は生体では非常に微量な成分であるため、研究に十分量の確保は困難です。

「それなら、化学的に糖鎖分子を人工合成してみよう。」これが、我々の糖鎖研究の原点となる発想です。その実現を目指した20年以上にわたる研究の結果、これまで化学合成が不可能だった糖鎖とその複合体(脂質やアミノ酸との化合物)の合成を可能とする技術を確立するに至りました。

例えば[図1]に示すガングリオシド

GQ1bは、世界の合成競争の中で、我々が最初に合成を達成した糖脂質(糖鎖と脂質の複合体)です。この化学合成には、約60段階というとても長い長さの化学反応が必要でした。そのほか、これまでに合成された糖鎖たちもまさに研究室のメンバーの汗と涙の結晶で、その数は優に600種を超えています。

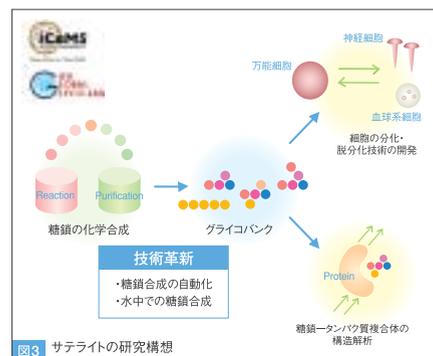
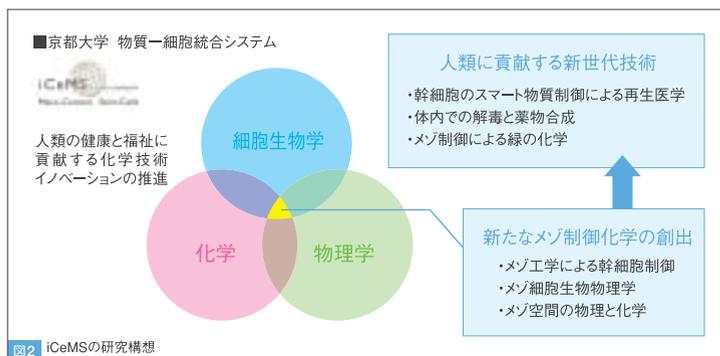
我々は、このように化学の力を駆使して糖鎖をつくり、化学的な戦略によって細胞での糖鎖の働きを明らかにすることを「化学的アプローチ」と呼んでいます。この研究手法は独自の「糖鎖づくり」ができる研究室だけが可能であり、我々が開発した糖鎖合成技術は世界でも屈指であることを自負しています。



岐阜大学応用生物科学部教授

木曾 眞
Kiso Makoto

1947(昭和22)年生まれ。京都市出身。京都大学大学院農学研究科で農学博士を取得。75年に岐阜大学農学部助手となり、主に糖鎖工学の研究に打ち込む。90年に同教授。この分野では世界でも先駆者として評価が高く、2002年には地方大学では受賞が難しいとされる日本農芸化学会賞にも輝いた。



世界で活躍できる 若手研究者育成のためにも。

糖鎖研究での先駆性が認められ、昨年の10月1日より、京都大学が採択を受けた世界トップレベル国際拠点形成促進プログラム(世界トップ拠点)である「物質-細胞統合システム拠点」(英語略称: iCeMS=Institute for Integrated Cell-Material Sciences)の単独サテライト研究機関として我々が参画することになりました。世界トップ拠点プログラムは、高い水準の研究者を中核とした世界トップレベルの研究拠点の形成を目指す構想に対して文部科学省が集中的な支援を行い、世界中のトップランナーが集まる研究の場の確立を目指すものです。

我々が参画する京都大学でのプログ

ラムは、物質科学と細胞科学を有機的に結びつけて新しい学問領域を創出しようとするもので、言い換えれば、分子という文字で読み解いた生命の謎に関する知識を実際に細胞レベルの研究に応用しようとする試みです[図2]。

この新しい研究の向かうところは医療から環境まで幅広く、万能細胞(ES細胞とiPS細胞)を用いる再生医療、超分子科学によるメゾ空間(5-100nm規模の空間)制御の体内薬物合成および有害物質の解毒化技術への応用などを主なものとして挙げることができます。我々はこの中で、糖鎖合成技術をさらに磨きあげ、細胞研究に利用可能な多様な合成糖鎖分子の巨大な集合体(グリコバンク)を構築することを第一の目的としています。その糖鎖分子の出力先とし

ては、例えば、化学的万能細胞化技術(化学物質による万能細胞への誘導)および万能細胞の分化誘導技術(万能細胞の神経・心臓などの特定の細胞への分化)の確立への応用があります[図3]。昨今マスコミで取り上げられている、iPS細胞の確立に世界で初めて成功した京都大学の山中教授もiCeMSの主要メンバーの一人ですので、今後の共同研究の展開が楽しみでもあります。

また、世界トップ拠点には、世界で活躍できる若手研究者の育成という重要な責務があるため、我々のiCeMSサテライト機関においても、岐阜大学連合大学院と連携して世界から広く研究者の卵や博士研究員を募り、世界的な教育研究拠点としての役割を果たしたいと考えています。