

Save The Earth by Global Conservation

 News Letter vol. 13
2010年12月31日発行

化学の力で、生命現象に挑む

糖鎖が織りなす生命現象

生体内における糖鎖の働きは実に多様です。細胞の表面には様々な糖鎖があり、細胞同士の接着やコミュニケーション、またウイルスなどの感染における受容器官としての役割も担っています。また、微生物由来の糖鎖には、高等生物が異物として認識することで自らの免疫系を活性化する、つまり免疫増強物質としての機能も知られています。このように、多様な働きを担っているにも関わらず、「構造」と「動きや機能」の相関を明らかにするような研究はあまりなされてきませんでした。

我々のグループでは、細菌由来の免疫増強複合糖質に注目し、活性本体とその受容体を明らかにするべく挑戦を続けてきました。先々代の芝哲夫先生が楠本正一先生とこの研究を始められて、もう40年近くこれらの研究に取り組んできたこととなります。芝哲夫先生と楠本正一先生は、ペプチドグリカンの構成成分であるmuramyl dipeptide (MDP)、そしてlipid Aが自然免疫を活性化する本体であることを明らかにしました。さらに、我々のグループが合成した化合物を用いた共同研究から、新たな活性本体とそれらの受容体が明らかにされてきました。そういった流れを受け、現在でも引き続き微生物由来の免疫増強物質としての糖鎖に着目し、新たな活性本体とその受容体の解明に向けて研究を続けています。

一方で、我々ヒトの細胞が持つ、自己の糖鎖についても解析を行っています。例えば、細胞は癌化とともに表層の糖鎖構造が変化することや、癌マーカーとして糖タンパク質が放出されることが知られています。しかし、それらの役割や生理学的な意義はまだ明らかにされていないのです。こういった疑問に対して、構造と活性の相関や、その活性発現機構を明らかにするため、化学をベースに生命科学の領域に新たな提案をしています。

イメージングで新たなステージへ

癌化した細胞で糖鎖構造が変わる理由として3つの可能性を考えています。1つ目は、結果としてたまたま変化した可能性。癌化した細胞では、生合成経路が攪乱されて細胞表層の糖鎖構造が偶然変わる可能性は十分考えられるのです。2つ目に、ガン細胞が生体内で生き残るため、免疫系をかいくぐるために、戦略的に糖鎖構造を変えている可能性も考え



物質変換環境化学グループ

深瀬 浩一 FUKASE KOICHI

理学研究科化学専攻・教授

糖質化合物の合成

られるでしょう。そして3つ目が、異常が起こった場合に細胞表面の糖鎖構造が変わるように元々プログラミングされている可能性です。癌化が始まり、糖鎖が変化し始めた細胞を免疫系が効率よく標的にできるようにするためです。

これら3つの可能性を検討するため、新たにPET (positron emission tomography:陽電子断層撮影) イメージング技術を導入しました。生体分子のアミノ基を放射ラベルし、その生体内での動きを追うことで、糖鎖の違いによる糖タンパク質の挙動の変化を解析するのです。

もともと、シアル酸の有無が、糖タンパク質の安定性に関わっていることが知られていました。そこで、癌マーカーとして利用されることもある糖タンパク質orosomuroidを対象にPETイメージングを行いました(図1)。天然型のorosomuroidは、シアル酸(▲)を多く含みます。これを人工的に除いた改変型をつくり出し、天然型と比較することでorosomuroidの挙動の相関を調査しました。その結果、シアル酸が結合した天然型は安定して血中に存在し、特に肝臓に蓄積していましたが、シアル酸を除いた改変型は肝臓から胆嚢と腸管へ移動しており、速やかに体外へ排出されていくことがわかりました。つまり、シアル酸が血中での安定性を支配していたのです(図2)。

さらに、ある癌マーカータンパク質では、癌マーカータンパク質の糖鎖構造と癌の悪性度に相関があること、その糖鎖構造が免疫系に作用している可能性を見出すことにも成功しました。

PETイメージングによって、糖鎖構造依存的なタンパク質の挙動の変化を解析し、これまで知られていなかった糖鎖機能を見出す系をつくり上げることができたのです。

必要なのは、トップであり続けること

有機化合物の機能や存在意義について、分子構造をもとに理解していくことを目指して研究を進めてきました。そのなかで、糖鎖は「認識因子」として働いていて、構造の違いがタンパク質の働きに影響を与えることが見えてきました。これは、有機合成を専門とする我々だから提案でき、明らかにできたのではないのでしょうか。つまり、化学から生命科学に貢献できることがわかってきたのです。

我々は、応用研究を目指しているわけではなく、あくまで応用に役立つ基礎的な事実を解明していきたいのです。例えば、癌マーカーの意義というのがわかってくれば、転移を抑制する、あるいは癌自体を抑制するような方法も見つかるかもしれない。我々の研究が応用研究の展開を大きく広げる可能性を秘めているんです。だからこそ、共同研究は欠かせません。重要なのは、その分野でトップの方たちとコラボレーションすることです。

しかし、糖鎖の合成という専門に甘んじていると、依頼された化合物を合成するだけの縁の下の力持ちになってしまいます。それはそれで重要だと思いますが、それだけではなく、むしろこちら側から新たな実験手法、概念を提案することができるよう、材料を持ち込み、ディスカッションすることが必要でしょう。だからこそ、我々もこの分野でトップであり続けなくてはならないのです。この研究拠点には、多くの優秀で興味深い概念を提唱できる研究者が揃っています。我々が持っている基本的な合成に関する情報をもっと使うことで、拠点全体の取り組みを大きく発展させることができると思うのです。

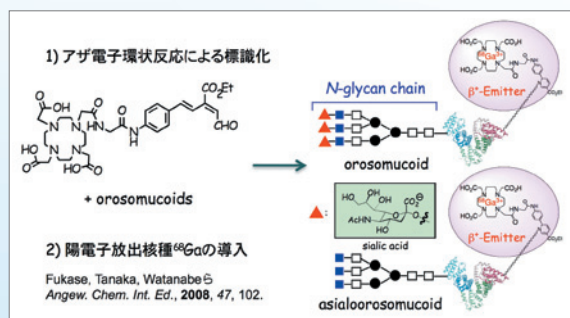


図1 電子環状化反応を用いた効率的な標識化

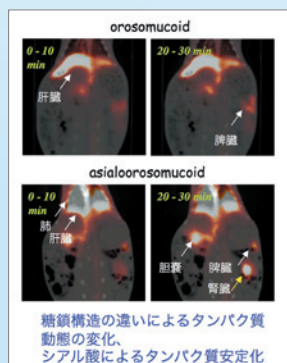


図2 糖タンパク質オロソムコイドのうさぎにおけるPETイメージング

物質変換環境化学国際シンポジウム報告

日時：2010年10月22日(金)～23日(土) 会場：大阪大学 中之島センター

物質変換環境化学国際シンポジウム世話人：真島和志

「International Symposium on Environmentally Benign Synthesis」が平成22年10月22日(金)から23日(土)の日程で、大阪大学中之島センター・佐治敬三メモリアルホールにおいて開催された。22日午前のセッションは、GCOE代表である福住教授の開会の挨拶に引き続き、Lavigne教授(LCC、フランス)によるアニオン部を含む安定カルベン-Ru錯体などのエレガントで合理的な錯体合成および触媒反応の講演からスタートした。工学研究科・村橋准教授のパラジウム多核錯体の講演、基礎工学研究科・剣講師のHfによるC-H結合活性化を伴う環化反応、2名の大学院生、長野君(Ir錯体触媒による不斉水素化反応)およびWangさん(細菌細胞壁由来の糖ペプチドの合成)の講演が行われたあと、昼食を挟んで、午後からは2時間にわたり大学院生による26件のポスター発表が行われた。海外から参加いただいた講師の先生からも積極的な質問を受け、大学院生は緊張の中にも英語によるコミュニケーションに触れ、国際化を体験できた貴重な機会となった様子であった。

午後からは、Yip教授(シンガポール国立大学)による白金および金錯体の発光挙動に関する発表があった。続いて理学研究科・金岡准教授によりリビングカチオン重合による最新の成果が発表された。その後大学院生の織田さん(リビングカチオン重合による官能基を有するブロック)および星型コポリマー合成、特にGCOEによるインターシップで黒田教授の元に留学したときの共同研究の成果

も含まれていた)の発表があった。休憩を挟んで、黒田教授(ミシガン大学、米国)による抗菌性材料開発の最新の展開について、動画を含めたビジュアルな講演があった。引き続き、奥田教授(アーヘン工科大学、ドイツ)によるシングルサイトSc錯体触媒によるラクチドのリビング重合の講演が行われた。

23日は、新進気鋭のDoyle教授(プリンストン大学、米国)で始まり、不斉コバルト錯体触媒による不斉フッ素化反応による β -fluoroalcohol合成などの最新の研究が紹介された。今後の活躍を期待させる講演であった。2名の大学院生の発表として塚本君(Mgイオンで修飾したゼオライト触媒による光反応)および阿野君(C-H結合活性化によるアルキニル化反応)の講演があった。短い休憩を挟んで、工学研究科・国安准教授による白金錯体へのベンゾイルハライドの酸化的付加反応に関する講演に続きRovis教授(コロラド大学、米国)が、不斉環化付加反応による光学活性含窒素環状化合物の合成に関する最新の成果について講演を行った。

招待講演いただいた先生方の意見を伺った範囲では、本学大学院生の英語による発表は、明確に向上しているという強い印象を持った。このように、本シンポジウム開催は、大学院生の積極的な参加により大いに盛り上がった。最後に、本シンポジウムの円滑な開催が、GCOE事務局の西川さんと晴氣さんの周到な準備により実現したことを記して深謝します。



シンポジウム参加者



会議風景



Throughout history, Indo-Japanese relations have always been strong and pleasant *via* many cultural exchanges. Cultural exchanges between India and Japan emerged from the 6th century AD (538AD) when Buddhism was introduced to Japan. In recent years, India and Japan have many differences in their culture, tradition and lifestyle, though India and Japan are located in the same continent (Asian), but on two different geographical region of the globe. Nevertheless, both countries might have some similarities in certain aspects.

To discuss briefly about culture, Japan is a country of diverse customs and culture. The culture of Japan has evolved from the countries' prehistoric Jomon period to contemporary Japan. On the other hand; it is one of the most technologically advanced countries in the world. The combination of tradition and modernity makes it so unique, which provided Japan a wonderful position and appeals many tourists and people across the world. Many traditional cultural activities in Japan are highly interesting and truly amusing such as Japanese language, painting, sports, clothing and cuisines etc. Among them traditional Japanese dress Kimono has distinctive features and this dress worn by Japanese people in their traditional occasions such as in wedding, Japanese festivals, tea ceremony etc. India also has a vast tradition and culture, which dates back to the Indus valley civilization. The Indian culture has been evolved through ages and has been influenced by many other cultures resulting in amalgamation of cultures and that makes India as multicultural society. A common example between Japanese and Indian people can be outlined briefly: almost everyone is aware that



Japanese Tea Ceremony

the Japanese way of greeting is "bowing" and it is unique and integral part of Japanese etiquette. On the other side, "Namaste or Namaskar" is a common spoken greeting or salutation in the Indian subcontinent. Both Japanese bowing and Indian Namaste are very similar and are important expressions to show deep respect to the opposite person.

In research and education, Japan is one of the advanced countries for world class cutting-edge research and education system. The facilities and infrastructure in research, particularly in Osaka University is enormous. This provides an abundant capacity and advantages to run a research project efficiently; and at the same time it also provides an effective ground for learning instrumental techniques. For these bases, many Indian scholars prefer Japan and strive to get an opportunity to carry out their education and research. Many Indian Institutes such as IISc, IIT and IISER are recognized as top institute in India for research and education and they have strong communication with many Japanese Universities for research collaboration and exchange programs, this can also be said as one kind of culture. One unique difference can be pointed out that the Japanese research scholars are relatively hard worker, adequately trained and have more experiences in research than Indians. This is one of the rationales that the education system in Japan is so nicely and effectively organized that one student can start his/her research career from undergraduate level.

The society of Japan is highly organized and controlled; environment is quite green and safe that makes life in Japan easier and faster. However, Japan and India cannot be compared in any sense as they are entirely different in all aspects. One can come across differences in all walks of life. Although India and Japan are far apart, there are some similarities also. For example, both Indians and Japanese give much importance to their family.

● グローバルCOE短期招聘教授 セミナー開催のお知らせ

■ 講師：Prof. Pierre HARVEY (University of Sherbrooke, Canada)

吹田キャンパス

- 1/19(水) 16:00~18:00
工学研究科応用化学第1会議室
演題: "Bio-inspired antennas based on artificial special pairs"
- 1/20(木) 15:00~17:00
工学研究科応用化学第1会議室
演題: "Conjugated organometallic Pt-containing polymers for photonic applications"

豊中キャンパス

- 1/25(火) 15:00~17:00
基礎工学研究科G棟418(PBLセミナー室D)
演題: "Very low valent palladium clusters: from properties to reactivity"
- 1/27(木) 15:00~17:00
基礎工学研究科G棟418(PBLセミナー室D)
演題: "Upper-rim P-functionalized calix-4-arenes; syntheses and applications"

