

第5回グリーン・サステイナブル ケミストリー賞  
経済産業大臣賞

西村紳一郎氏  
北海道大学大学院理学研究科  
産業技術総合研究所糖鎖工学研究センター

塩野義製薬株式会社  
東洋紡績株式会社  
株式会社日立ハイテクノロジーズ

「人工ゴルジ装置による複合糖質の自動合成法」

遺伝子、タンパク質に続く第3の生体高分子として広く認知されるに至った糖鎖およびこれらを含む複雑な分子である複合糖質の多様な構造が受精、細胞分化、老化、さらに免疫などの基本的な生命現象に加えて癌や感染症をはじめアレルギー症、リウマチ、糖尿病などの生活習慣病を含む多くの疾患に深くかかわる重要な「情報伝達・制御因子」であるということが明らかとなってきた。複合糖質の機能解明のための基礎研究はもとより医薬品開発や疾患の早期診断等の新技術開発にとって「効率的で汎用性に富む糖鎖合成法を確立すること」は広くポストゲノム研究分野における共通の緊急課題の一つとなっている。しかし、複雑な糖鎖や糖ペプチド、糖脂質などの複合糖質関連物質の合成研究は有機合成化学的なアプローチが主流であり、一般的な天然物合成などの場合と同様に煩雑な保護・脱保護の工程に加えて多段階の分離・精製プロセスが必要となっている。これらの工程には毒性の高い有機・金属試薬と爆発や引火などの危険性を伴う大容量の有機溶剤によるクロマト操作が必要なため、大量合成プロセスを実現する際のグリーンケミストリーを考慮すると速やかに改善されなければならない深刻な問題が数多く包含されている。

本研究では生合成の仕組みに学ぶ試験管内での安全で効果的な糖鎖合成反応を基本とする「糖鎖自動合成の新手法」を確立し、産学連携研究によってこの原理を発展させた糖鎖自動合成装置「Golgi™」を完成させることで医療産業分野への波及効果の期待できる新技術開発に展開している。この方法論においては細胞内で実際に糖鎖がタンパク質に導入されて順次伸長されるプロセスで最も重要な2つの事実、すなわち糖鎖はランダムコイル型のフォールディングしていないポリペプチド鎖（タンパク質前駆体）に導入されること、糖転移酵素群は細胞内小器官であるゴルジ膜表面に高密度で分布していることに着目しており、この現象をもとにして設計・デザインされた磁性体ビーズに固定化した安定なリコンビナント糖転移酵素とタンパク質前駆体を模倣した受容体基質、すなわちランダムコイル型ポリマータイプのプライマー分子を用いることにより試験管内での効果的な糖鎖合成反応が実現した。糖鎖自動合成装置「Golgi™」を活用して既に複雑なオリゴ糖鎖誘導體や免疫学的に重要な糖脂質ガングリオシド類などの迅速合成が達成されている。また、本技術は癌関連糖ペプチド抗原として知られる MUC1 糖ペプチドライブラリー

の構築とそれらを用いるバイオマーカー分子探索研究にも応用され、新規な癌ワクチン療法の開発研究をはじめ次世代バイオ医薬品として期待されている糖タンパク質製剤の開発などにおいても波及効果の大きい鍵技術へと発展することが予想されている。

無理・無駄の小さい自然界で営まれている生合成システムに学ぶ連続的酵素反応を基本とする複合糖質の合成法は保護基を使わずに位置及び立体選択的なグリコシド結合の形成を実現できる点が大きな利点であると同時に有機溶媒や危険な試薬を必要としない環境適応型の新たなグリーンケミストリープロセス構築という観点からも極めて大きな意義がある。