

2005年度 GSC賞 経済産業大臣賞

# 次世代バイオ医薬品開発の鍵技術として期待される人工ゴルジ装置による複合糖質の自動合成法

## Automated Glycoconjugate Synthesis by Artificial Golgi Apparatus

北海道大学大学院先端生命科学院  
産業技術総合研究所創薬シーズ探索研究ラボ

西村紳一郎

Graduate School of Advanced Life Science, Hokkaido University

Drug-Seeds Discovery Research Laboratory, National Institute of Advanced Industrial Science and Technology  
Shin-ichiro Nishimura

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「糖鎖自動合成の新技术」を  
発展させた自動合成装置「Golgi™」を活用して複雑なオリゴ糖鎖誘導体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さらには、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  
構築が実現しました。それらを用いるバイオマーカー分子探索研究も可能となり、新規な診断技術や癌ワクチ  
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期待されています。

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ました (図1)。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术開発にとって「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  
の一つとなっています。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、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ます。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ます。

私達のグループ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「糖鎖自動合成の新技术」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界への波及効果の期待できる新技术開発に展開して  
います。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①糖鎖はランダムコイル型のフォールディングしてない

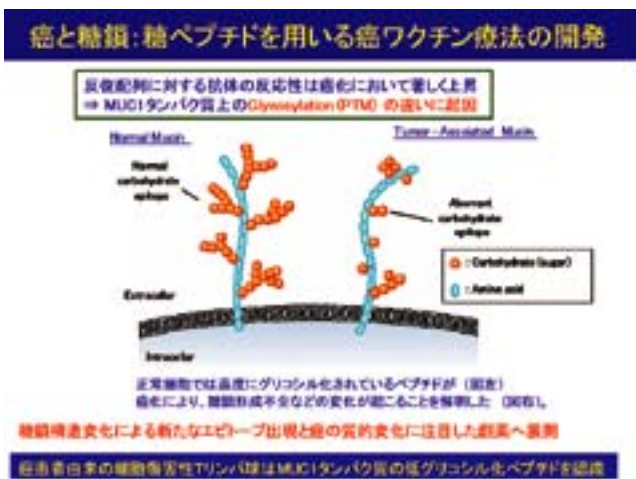


図1 癌と糖鎖

ポリペプチド鎖 (タンパク質前駆体) に導入されること、②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りコンビナント糖転移

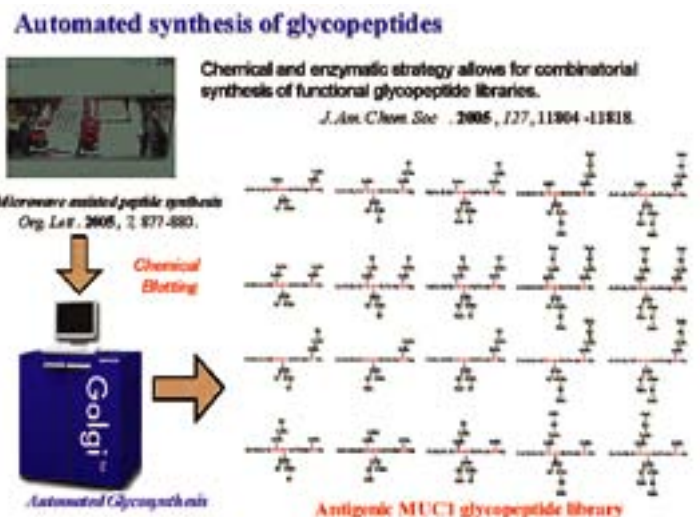


図2 糖ペプチド合成システムにより癌関連抗原化合物ライブラリーを製