



岐阜大学機関リポジトリ

Gifu University Institutional Repository

糖鎖細胞接着の分子機構に関する研究

メタデータ	言語: Japanese 出版者: 公開日: 2008-03-12 キーワード (Ja): キーワード (En): 作成者: 木曾, 真 メールアドレス: 所属:
URL	http://hdl.handle.net/20.500.12099/234

予

我々は、画期的なシアロ糖鎖構築法を世界で初めて開発し、これまでに300種に及ぶ天然ならびに人工ガングリオシドの系統合成を行い、分子種レベルでの機能研究を可能にした。特に、世界で初めて全合成に成功したシアリル・ルイスXガングリオシドとその類縁体を用いて、白血球接着分子（セレクトイン・ファミリー）の糖鎖リガンド構造を分子レベルで解明した先駆的研究は、分子レベルからさらに官能基レベルへと発展している。本研究は、これらの独創的研究成果に基づき、シアロ糖鎖の構造に新たな化学修飾を加え、セレクトイン・ファミリーならびにI型レクチンファミリーを介する細胞接着の分子機構を合成化学的アプローチにより解明しようとしたものである。また、糖鎖の鎖長やコア構造にも変化を加えることにより、レセプターの認識特異性を追究すると同時に、合成硫酸化ルイスXやスルファチド関連化合物を用いて、E-, P-, L-各セレクトインの結合活性ならびにカルシウム依存性について比較検討した。本研究は、動物レクチンを介する細胞接着の分子機構にとどまらず、炎症や免疫疾患の発症機構の解明にも大いに寄与するものと期待されている。

研究業績の概要

白血球の血管内皮細胞上でのローリング現象や炎症部位への遊走、リンパ節内高内皮細静脈上での認識現象、血小板の凝集、がんの血行性転移など、免疫系を介する様々な生命現象や病態に深く関与するセレクトイン・ファミリー（C-型レクチン）を標的として、糖鎖細胞接着の分子機構を明らかにした。即ち、(1) E-, P-, L-セレクトインに共通する糖鎖リガンドであるシアリル・ルイスX構造中のシアル酸、ガラクトース、フコース、及びグルコサミンを系統的に構造修飾し、シアル酸の

カルボキシル基、ガラクトースの4,6位水酸基、フコースの2,3,4位水酸基がE-セレクチンの認識に必須であること、フコースの水酸基がCa²⁺依存性に直接関与すること、(2) スルファチドとの比較から、カルボキシル基と硫酸基の役割、及びそのカウンターパートとしての塩基性アミノ酸の存在を分子、官能基レベルで解明した。(3) さらに、本年度の大きな成果として、六糖性シアリル・ルイスXのガラクトースかグルコサミンの6位水酸基、又はその両方に硫酸基を導入して、いわゆるキャッピングによるレセプター特異性の制御について新しい知見を得た。すなわち、3a)グルコサミンの6位水酸基が硫酸化を受けると、ヒトL-セレクチンの認識特異性が大きく増強されること、3b)ガラクトースの6位水酸基の硫酸化によって、E-セレクチンへの結合親和性が消失することを世界で初めて明らかにした。従って、セレクチン・ファミリーと糖鎖との接着機構には、フコースを含むカルシウム依存的機構とスルファチドの様なカルシウム非依存的機構、シアリル・ルイスXとスルホシアリル・ルイスXに見られるコア糖鎖の硫酸化によるキャッピングを介するレセプター特異性の制御が、分子及び官能基レベルで行われていることを合成糖鎖を用いて解明することができた。(4) 一方、シアロアドヘシン・ファミリー (I-型レクチン) の糖鎖認識特異性を解明する研究の一環として、コリン作動性ニューロンに特異なポリシアロガングリオシドGQ1b α が、ミエリン関連糖タンパク質 (MAG) に対して極めて高い結合親和力を有することを世界で初めて明らかにした。以下にその詳細について論述する。(英文)