

## 第79回 公開講演会

### 演題 「糖鎖のはなし・レクチンのはなし」

(独)産業技術総合研究所 幹細胞工学研究センター

糖鎖レクチン工学研究チーム 首席研究員

理学博士 平林 淳 先生



私は筑波にあります独立行政法人の産業技術総合研究所 幹細胞工学研究センター、すごく難しい名前ですが、要するに、糖鎖の研究をしています。

今日のタイトルの「糖鎖のはなし」というのは、杉山産研のご協力で皆さんのお手元にお配りした、私が6年前に著した「糖鎖のはなし」という本のタイトルそのものです。そこに、さらに「レクチン」と言うのを付けたのは、今日も何名かいらしておられますが、J-オイルミルズ(元豊年製油)はレクチン研究の老舗でして、J-オイルミルズと長い間共同研究をさせて頂いております。私自身は糖鎖の研究者と言うよりは、実はレクチン屋です。糖鎖とレクチンが、どういう関係にあるのかを簡単に言いますと、夫婦みたいなものです。片方だけでは成立しなくて、今日は主に糖鎖とは何なのかということをお話しますが、多分時間一杯になって、後半のレクチンの話は、あまりご紹介できないかも知れません。実際、このレクチンはすごく役立っており、これから爆発的に色んな所で、産業化とか、臨床とかで役立つ可能性が見えて来ました。その一つとして幹細胞(要するに受精卵のこと)、iPS細胞があります。

今日のお話、「糖鎖のはなし」と「レクチンのはなし」ですが、糖鎖という言葉も、あまり聞いたことがないかも知れません。お砂糖と似ていますが、ちょっと違います。お砂糖というのは、ブドウ糖が少し繋がったものです。厳密に言うと、ブドウ糖と果糖が繋がっている2個の塊ですが、糖鎖と言うとそれをもっとたくさん並んでいます、10個とか。そうやって来ますと、もう甘くありません。あと、枝分かれと言うのがありまして、これは他の生命、生体分子と一番違う点になりますが、これは洒落ではなく、甘くない糖鎖なのです。難しい糖鎖、それが色んな暗号になっています。貴方なの、私なの。それから、昨日なの、今日なの、と言うことを知らせるためのメッセージを作るものが、糖鎖、情報分子だという風に捉えて頂いても良いかも知れません。

遺伝子は流石にどなたもご存じだと思いますが、遺伝子が同じでも糖鎖が違うことによって、与えるメッセージや役割が変わって来ることがあります。例えば、今日は結構天気が良いので、皆さんは軽い服装でお出でですが、もし天気が悪くて雨が降ったり雪が降ったりすると、コートを着たりレインコートを着たりと、出で立ちは違いますよね。この服装に相当するものが、糖鎖と思って頂ければ良いのです。中身は同じなのですが、何をするのか、今日はどういう状況なのかによって、戦闘服だったり、お洒落な服だったり、色々変わりますが、その外側の部分が実は糖鎖なのです。人間も生物も同じですが、その外側に何を着ているかで、この人の役割は何なのだというのを大体判断しますよね。これを難しい言葉で言うと、細胞間相互作用と言います。この人はこういうことをやっている人だから、この人に挨拶をしようとか、ここはやばそうな人なので避けようとか、大体皆さんも身なりで判断すると思います。完全にはそうではありませんが、それに相当する部分が糖鎖だという風に、大体そういうイメージを持って頂いて間違いないと思います。

冒頭で、幾つか日本が強い部分であるとか、産業化が進んでいるとか、再生医療に貢献するという

風にご紹介頂きましたが、糖鎖がブレークスルーしそうな感じですが、とは言え、十年ぐらいそう言い続けていますが、一番説得力のあるブレークスルーのエビデンスは何だと思われますか。これはアメリカなのです。まあ、悔しい部分もありますが、アメリカは糖鎖の研究にNIHという機関がファンディングをしていて、大きなグラントを4つ同時に走らせています。3億円、5億円というのを3年間、5年間にわたって、今公募しています。

これはどういうことかと言いますと、糖鎖の研究者は、アメリカの研究者の数より日本の研究者の方が2倍以上多いのです。日本は糖鎖先進国なのです。面白いことに、何で日本が糖鎖に強かったのかと言いますと、先ず手先が器用だからです。糖鎖はすごく扱いが難しいのです。しかし、難しいものを日本人の技術力でもって、いろんな酵素、いろんな技術、いろんなケミストリーを発見してきました。元々の興味はどちらかと言いますと、大事だからやるのではなく、面白いから始めたのではないかと私は思っています。これは30年前の話ですが、私たちの先達、先輩たちがそういう糖鎖の技術を蓄積して行ったのは、いわゆるマニアックとかオタクの精神があったからであり、日本から始まったアニメーションであるとか漫画とか、昔の浮世絵、他に携帯電話の技術もそうだとされています。LEDもそうかも知れませんが。最初は全然大事ではないと思われていたものが、突き詰めるその技術力が何時しか世界のスタンダードになっています。パチンコもカラオケもそうですかね。そういうものが日本には一杯あって、最初は全く評価されておらず、欧米も糖鎖が大事だなんて誰も思っていませんでした。ところが、日本が技術を持って調べて来ますと、ガンの診断に抗体を使います。

例えば、前立腺ガンであるPSAや肝細胞ガンの診断を行います。結局、それはほとんど糖鎖を測っているのです。ガン細胞に対する抗体が結合する部位を調べてみると大体が糖鎖なのです。ガンマーカーの半分以上、8割以上ぐらいが糖鎖だったと思います。このようなことが段々と分かって来ましたが、まだまだ理解が遅れています。何故なら、糖鎖を学んだ人が余りいないのです。私も糖鎖を大学時代に学んだ記憶がありません。だから、自分で教科書を作るしかないのです。ここに教科書の不足と書きましたが、教科書についてはやっぱりアメリカに先を越されてしまいました。1992年にすごく立派な教科書が書かれて、その8年後にセカンドエディション、第2版が出され、ページ数がもう倍近くに上がってしまいました。さらに、アメリカが凄いところはここです。この教科書は千ページぐらいありますが、全部タダでダウンロードできるのです。これは、アメリカはやっぱり懐が深いというか、そういうところがあることを物語っています。ケチケチしていません。つまり、取ると決めたら全部取るという姿勢、これは残念ながら、マニアックで文化を創るところまではできる日本人と一番違うところかも知れません。ですが、糖鎖に関してはまだ日本は負けた訳ではないので、これから勝負どころではないかと思っています。

## **第1部：糖鎖のはなし**

### **1-1. なぜ糖鎖を研究するか**

そこで、糖鎖とは何かと言うことですが、現象から見ると、受精からおぎゃーと生まれるまでを発生分化と言いますが、卵割によって卵が分かれて複雑になって、最初はこういう魚みみたいな形になって、手が生えてというのをよく見ますよね。この過程に物すごく糖鎖というのは関わっています。それからガンとも関係していて、感染、それから今話題になっているバイオシミラーと言うのを聞きになったことがありますか。ジェネリックはご存知ですよ。アスピリンとかそういうお薬は全部、特許が切れています。ですから、安く皆さんも求められます。これは非常に良いことですが、一方で、もう一つ全く別の

薬がありまして、これは私たちの身体の中に元々あるもの、ホルモンとか、アルブミンとか、あと抗体とかです。今一番、国際間の競争、まあ戦争と言っても良いのですが、その競争が激しくなっているのが抗体医薬なのです。この市場は何十兆円もあって、その抗体医薬品も、2015年をピークにして特許が切れます。抗体、それから造血ホルモンのエリスロポエチンなどのバイオ医薬品は、例外なく糖鎖が付いているタンパクです。糖タンパクはその糖鎖の部分が変わると、例えば効き目が変わったりします。特許が切れたバイオシミラーと言うバイオ医薬品は、それ故に安くなるのですが、この後発品であるバイオシミラーを、シミラーと言うのは類似しているという意味なのですが、完全に同一にはできないのです。ジェネリックは化合物なので、完全に同じものを作れます。しかし、抗体医薬とかエリスロポエチンのような糖鎖が付いている医薬品は絶対に同じものは作れません。だから、バイオシミラーと言う何かぼやっとした言い方で誤魔化しているのですが、そこで一番問題になるのが糖鎖の解析法であったり、どのような糖鎖だったら良いのかという議論がまだ尽くされていないのです。臨床的に、産業的にまだテクノロジーがそこまで追い付いていない重要な局面をここ一年で迎えるという状況にあり、それでアメリカは全部取りに来ているのです。

それから、アメリカの凄いところは、ここに書いてある糖鎖だけではなく、別の糖鎖もまだ一杯持っていることです。例えば、これも糖鎖なのです。これは木材ですが、セルロースとか、キシラン、これもブドウ糖とか、それに似ているキシロースと言う糖が繋がった糖鎖です。これは食えない糖鎖です。先ほど、私が言ったのは甘くない糖鎖、それから最後はもちろん甘い糖鎖です。これもセルロースですから、元を正せばブドウ糖なのです。ブドウ糖にしてやると甘くなるので、カロリーになります。そこで、皆さんご存知のように、例えばアマゾンの森林を伐採して、そこからバイオエタノールという話ですが、エタノールと言うのはブドウ糖が分解してできます。それを、発酵でやるからお酒ができるのですが、それも実は糖鎖の問題です。つまり、医学、それから材料、食えないセルロース、材料科学そしてエネルギー、これら全部が実は糖鎖の問題ですが、残念ながら日本人は近視眼で物を見がちなので、全部を束ねるという視点に立つことが中々難しいのです。そこはやっぱり大国のアメリカはそういう施策をちゃんと位置付けて、大型グラントを一度に4つ走らせるという暴挙と言うと怒られますが、本当はかの国ではなくて、やっぱりちゃんと戦う相手というのは大国であるアメリカだと私は思います。そういう意味では、アジアはすごく大事なパートナーだと思います。それで、今言ったことは、ここに書いてあります。

それから、遺伝子であるDNAとかタンパク質、実際の役割を果たすのはタンパク質であることが多いです。それを色々制御、モディファイし、場合によっては真逆の結果になることもありますが、このタンパク質に糖鎖が付くことで効果や毒性を変えてしまうマジックを起こすのが糖鎖なのです。

糖鎖が凄いぞということを、ちょっと幾つかお見せします。これは白血球で、この黒く染まっているのは糖鎖です。このことは白血球だけという訳ではなく、皆さんの身体を作っている細胞すべてがこのような構造になっています。全ての生き物は細胞からできており、人の場合は何兆という細胞からなっていますが、この原理はバクテリアからゾウリムシから植物からカビから人、全部同じです。必ず細胞からできています。その細胞表面は、必ずこのように物すごくビッシリとジャングルのような糖鎖で覆われ

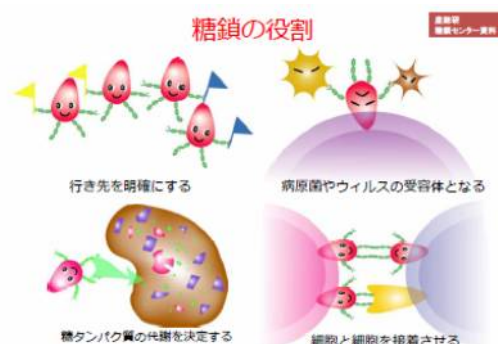
## 「糖鎖」とは(再掲)

- 発生、分化、癌、感染など幅広く生命現象に関与、抗体医薬やEPO(造血ホルモン)などの薬効にも重要
- 構造が複雑なため自動合成やシーケンサーなどの解析装置がない
- タンパク質や核酸(DNA, RNA)に比べ研究が遅れているため理解が乏しい
- 米国のNSAが糖鎖の本格的な支援研究を開始(2012年)

ています。それはグルコースだけではなく、色んな煌びやかな単糖が一杯繋がった糖鎖でできています。その上、この糖鎖は白血球と赤血球で違います。人とマウスで違います。大人と子供で違います。ガンになったら違います。つまり、糖鎖は目印なのです。目印、これをマーカーと言います。だから、ガンマーカーが糖鎖であるというのは、これを見ると、まあ当たり前に見えなくもないと思います。このように糖鎖がビッシリと覆っています。そして、これが単なるマーカーというだけではないという科学的な証拠も出ていまして、細胞間の相互作用という機能です。また、それが悪用されることもあります。

それからもう一つは、例えば先ほどのバイオ医薬品の場合ですが、タンパク質だけでは色々と限界がある場合があります。しかし、糖鎖というのは水に溶け易い性質ですから、タンパク質に糖鎖が付くと水溶性が高まります。その結果、タンパク質が取り得る多様性ももっと増えます。タンパク質は普通にありますから、当たり前のように思われるかも知れませんが、タンパク質が溶ける状態になるのはすごい制約をクリアしている訳です。しかし、その制約をクリアするために、糖鎖が付いて大いにヘルプすることによって、タンパク質の水溶性の範囲をもっと広げられます。糖鎖がヘルプすることで、タンパク質の機能や安定性が高まります。その他にも色々とまだまだ機能があります。最初に服装や上着に例えました糖鎖ですが、それを色々と変えることによって、物すごく複雑な細胞社会のご近所問題の解消や高度な情報制御にこの糖鎖が絡んでいます。

漫画にすると、こんな感じです。これはタンパク質で、これが糖鎖だと思ってください。それで、この糖鎖が何か違って来ると、行き先が変わって来ます。つまり、これは標的特性という機能を作ります。それから、糖鎖の構造の違いによってタンパク質の寿命が変わります。これは寿命制御と言う機能を行います。それから右に行きまして、これは細胞間相互作用です。この細胞が別の細胞あるいは同じ細胞でも良いのですが、この糖鎖



鎖を介して結合が起こると、相手をこのように探します。ですから、細胞が凝集したりする時には、細胞表面のこういう糖鎖を利用します。それから最後に、これは悪用される場合です。病原菌、例えばインフルエンザウイルスは、この細胞表面にある糖タンパクの糖鎖に取り付きます。この糖鎖を狙って来る訳です。インフルエンザウイルスは毒を持っていますが、この糖鎖がないと細胞内に入るのが容易ではないのです。ですから、これは入場券ですよと嘘をつけて、本来この糖鎖は仲間を呼ぶという別の目的のために必要なものですが、その糖鎖にウイルスあるいは病原菌が取り付いて中に入ってしまう。今、世の中はエボラー色になっていますが、もう直ぐインフルエンザの季節が到来します。インフルエンザは100年に一度とか、そういう周期で大流行、いわゆるパンデミックを起こします。それを起こす原因となっているのは、糖鎖に対する特異性が変わることなのです。元々、インフルエンザというのは水鳥が起源だと言われていて、鳥が持っているのですが、シアル酸という末端の糖の結合様式が2,3型というのを、主に鳥が持っています。もう一つの結合型に2,6型というのがありまして、これは人が持っています。ですから、元々、鳥のインフルエンザは人には滅多に感染しません。ところが、インフルエンザが鳥の中だけで大人しく収まっていれば良いのですが、周りに別の獣、豚とかがいますと、豚は中間宿主みたいな感じで2,3型と2,6型両方を持っています。その内、変異によって豚により適したようにウイルスの遺伝子が変わってしまい、2,6型にも結合できるものが、ある一定の割合でできてし



まいます。これは放っておいてもいずれできてしまいます。その2,6型に親和性を持ったヘマグルチニン、インフルエンザの場合にはHの何番、Nの何番という言い方をしますが、H5N1とか言うのが高病原性だったりしますが、Hというのはレクチンと同じ意味です。ヘマグルチニンとは、赤血球凝集素という意味ですが、それが2,6型にシフトして、たまたま人にうつります。鳥インフルエンザは人には非常にうつり難いのですが、たまたまうつって、人の中でまた変異をすると、これが一番怖いのです。それが、人から人へ感染する。これがかつて実際に起こったスペイン風邪では、全世界で何千万人もが亡くなりました。このような事態が起こることを何とか水際で食い止めようとしている訳です。ですが、幸いにしてインフルエンザに関しては、リレンザ、タミフルという特効薬が今はあります。このリレンザ、タミフルというのは、さっき話しましたシアル酸という糖の関連物質です。私は糖鎖研究者なのに、恥ずかしいことに2年連続でインフルエンザに罹ってしまいました。「あなた、ワクチンをちゃんと打ちなさい。」と言われてまして、今年は打とうかと思っています。何で2年連続して罹ったのかと言いますと、私に免疫がない訳ではなくて、先ずA型に罹って、次にB型に罹ったのです。だから、これらは遺伝型が相当違うので、抗体ができて、型が違ふとあまり防御には役立ちません。両方の型が混ざったワクチンをちゃんと打てば良いので、今年は接種しなければと思っています。皆さんも是非予防してください。

私が今日一番言いたいことは、これでほぼ終わったと言っても良いかも知れません。何で糖鎖が大事かということで、ちょっと逆説的になりますが、糖鎖が存在している理由は、大事だから存在するというのは当たり前の考えですが、それを逆に考えてみますと、もっともっと面白いと言いますか、そっちの方が真実に近いのではないかということに私自身が偶然気付きました。要するに、ここの部分ですが、糖鎖は大事だから存在していると考えよりは、昔からあったと考えています。生命の歴史は38億年と言われており、最初はバクテリア、それから細胞内共生によって真核細胞ができて、それが多細胞になったと考えられていますが、そもそもその生命の起源の時に、どのようであったのかという話になります。生命の起源以前から糖はあったと考えるのが、ナチュラルだと私は思っています。なので、糖鎖というのはすごく利用価値があり、その利用価値がすごく高かったので、結果的に生命にとって、もう糖鎖なしでは生きられないというようになったのではないですかね。大事だからあるのではなくて、あったから大事になった。これは多分、哲学的には全然違うと思います。

もう一つ比喻ですが、ステファン・ジェイ・グールド(Stephen Jay Gould)という方で、十数年前に亡くなりましたが、恐竜の研究ですごく有名な方です。博物館の教授もやっておられ、学術的には断続平衡進化説という説を唱えて有名で、いろんな著書があります。彼の進化論の本は素人にも非常に分かり易く書いてあるものが多いので、私も愛読者の一人で、若い時に彼のファンだった訳です。それで、彼がたまたま京都に来るといふので、その時私は大学生でしたが、大学をサボって行った訳です。

その時に、彼が紹介した話がすごく振るってまして、ステファンがある日恐竜を見に来ている男の子に質問します。男の子は恐竜が大好きだと言うので、「何で君は恐竜が好きなんだい？」と訊きます。「*Why do you like dinosaur?*」と英語で訊くのですが、そうしたらこの男の子は、「だって、大きくて、強くて、今居ないでしょ。」と答えたそうです。男の子は大きいものに憧れます。そのうえ、強い。男の子だから強いものが好きです。ここの*extinct*。この意味、分かりますか、*extinguisher*というのは消火器という意味ですが、*extinct*の意味は絶滅している、もう居ないのです。居たら好きではない。居ないから好きなのです。これは、もしかしたら糖鎖の研究に通じるのではないかなあと思いました。糖鎖はすごく

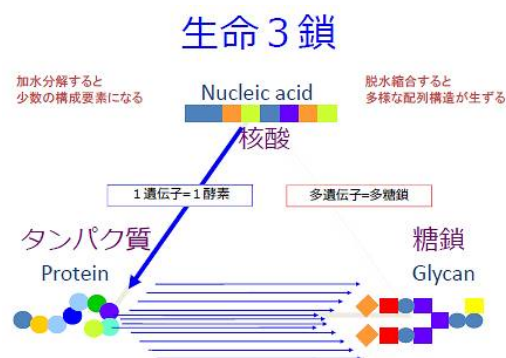
重要で、古くて、それで難しい訳です。だからこそ、この少年とジェイ・グールドの会話の中には、糖鎖はやっぱり科学がやるべきことだと何か代弁していたような気がしています。今言ってしまいましたが、何で糖鎖を研究するかと言いますと、私自身の原理では、それは古くて、重要で、難しいからです。

生命3鎖という言葉がありまして、これは核酸という言い方をします。要するに、一番重要な遺伝情報である遺伝子です。実態はDNAです。ウィルスの一部はRNAを遺伝子にしていますが、核酸が繋がったものです。タンパク質は機能の本体で、非常に器用な触媒機能であるとか、身体そのものを作っているものがタンパク質です。人間の身体の中では、コラーゲンというのが一番多い訳ですが、もう

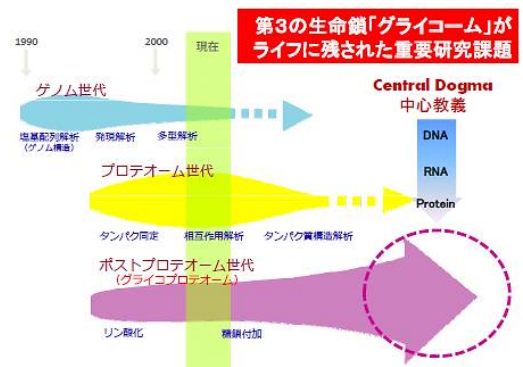
一つ多いのが糖鎖です。こここここの関係、これは明確です。遺伝子分かるとタンパク質の、完全には分かりませんが、かなりのことが分かります。遺伝子が揃えば、タンパク質を大腸菌で発現させることもできます。だから、研究もとても進んでいます。ところが、この糖鎖はどうやってできるかと言いますと、核酸が作っているのではなくて、タンパク質の一部が、一部と言っても人の場合には200種類ぐらいありますが、人の遺伝子の約1%が糖鎖を合成する遺伝子をコードしています。それら200の遺伝子産物のチームプレーとしていろんな形の糖鎖を作っています。ですから、糖鎖の合成デザインというのは、もちろん核酸、ゲノムの中にあるのですが、どんな糖鎖ができるのかということ簡単には予測できないのです。このことが非常に難しいのです。しかし、たくさんの遺伝子がたくさんの糖鎖をコード、指令しています。左側は1個の遺伝子が1個のタンパク質、酵素をコードしています。分かりやすいサイエンスと、とても分かり難いサイエンス、この両極からなっています。今のサイエンスは大体、この核酸からタンパク質止まりになっています。その先の部分分からないので、これは糖鎖暗号というような言い方もされます。

ただ、この3つには違いもありますが、とても大事な共通点があります。それは、いずれも分解するとたかだか10種類、20種類のエレメント、構成成分になります。その1個1個は、これは丸、これは四角と色々ですが、これを結び付けている原理は、ちょっと専門的な言い方になりますが、すべて脱水縮合です。脱水縮合というのは、オレンジと黄色が結合を作る時に、この場合にはフォスフォジエステル結合と言いますが、水が抜けながら新しいポンドを作ります。こちらはグリコシド結合で、水が抜けながら作られます。これはペプチド結合、つまり酸アミド結合で、これも水が抜けながら作られます。水をどうするかということで、生命の物質というのは、必ず共通して作られています。それで、少ないエレメント、核酸の場合には4種類、タンパク質の場合にはアミノ酸20種類、それから糖鎖の場合には成分によって違いますが、大体10種類で作られています。エレメントは比較的少ないのです。しかし、それを繋げて行くと物凄い数になります。糖鎖の場合には、6つの糖を並べたら何種類になるかということ、10年ぐらい前に計算した人がいます。1兆通りになります。6つの糖が並んだだけで1兆通りです。べら棒な数ができます。

人の場合には2,000年前後に遺伝子分かって、タンパク質の機能を調べましようと言う研究が始まり、今は全盛から少し蔭りを帯びている段階かも知れません。というのは、いくら遺伝子からプロテオーム、タンパク質の全体が分かっても、それで人が理解できる、それで生命が理解できるという、そんな



生易しいものではなかったのです。このような反省から、このタンパク質の本当の姿はポストプロテオームとかグライコプロテオームという言い方をして、実際には糖鎖が付いているのです。人の場合には、半分以上のタンパク質に糖鎖が付いています。それから、細胞から分泌されるようなバイオ医薬品はすべて分泌タンパクです。バイオ医薬品になるようなタンパク質には基本的に全部糖鎖が付いているので、そこまで含めて研究しないと、この実態というのは中々分かりません。この糖鎖が分からないと、生命も理解できません。これは教科書でよく言われるセントラルドグマ(Central Dogma)というもので、遺伝子があって、RNAを介してタンパク質が作られます。しかし、これは決して裸のタンパク質ではありません。タンパク質にちゃんと糖鎖が付いたものを調べないと駄目だということで、結局、一番大事なもの、一番難しいものが残ってしまったと思います。では、これをどうやって解決して行ったら良いのか、その一つの解答が私の信じるレクチンですが、それはまた後半でお話します。

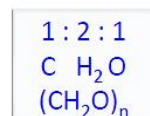


## 1-2. 糖の誕生と歴史を推測する

小学校の時に献立表とかで、血や肉になるもの、エネルギーになるものというような分け方をしている、そのエネルギーになるものが炭水化物です。これは、炭水・化物という風にここで区切って読んでいませんでしたか。私も実際そうでしたが、この読み方は実はちょっと正しくなくて、これは炭素(C)に、さっきの脱水縮合の水が化合したものであるという意味なのです。これは英語で Carbohydrate ですが、炭・水化物です。炭素に水が付いているのです。炭水・化物ではなくて、炭・水化物なのです。それで、これも面白いのですが、炭素と水、すなわち $H_2O$ 、酸素1つと水素が2つです。1:2:1とこのように綺麗な比になっていますが、これが糖の基本式です。この括弧の中は同じで、nが1、2、3、4と増えて行きますが、これは全部糖です。例外がちょっと出てきますが、それは省略します。

### 炭水化物

- 「炭水・化物」って読んでませんか？
- 「炭素(C)に水( $H_2O$ )が化合したものの」の意
- 英語では “carbohydrate”



nが1の時、繰り返しが一回の時には、ホルムアルデヒドと言って、これはあまり歓迎されない物質です。ここに $C=O$ の2重結合があって、それに水素が2つ付いています。これを酸化すると、ギ酸という、蟻の酸という漢字を書きますが、普通はギ酸と書きます。nが3になりますと、グリセロアルデヒドとジヒドロキシアセトンという2種類の化合物ができて、少し複雑になります。左側のCHOと書いてあるのがアルデヒドで、右側の真ん中に $C=O$ の2重結合があるのがケトンです。ここに特徴があります。ですが、どちらも炭素の数、水素の数、酸素の数は同じです。nが6になりますと、これは皆さんがよく知っているブドウ糖です。ブドウ糖というのは、六員環を形成しています。

ここに、最多にして最強の糖と書いたのはどういうことかと言いますと、炭素の数、水素の数、酸素の数が同じ組成式でも色々な糖がありますが、その中でこのグルコースがほぼ一人勝ちをしています。色々他にも可能性はありますが、何故か天然にはありません。教科書には色々な糖が書かれていて、それぞれ名前もあります。しかし、これらの名前は誰も知らないですよ。アロースとかアルトロースとかタロースとかイドースとかグロース、聞いたことがありますか。これらは古典的な教科書には出て



きますが、ほとんど接する機会がありません。

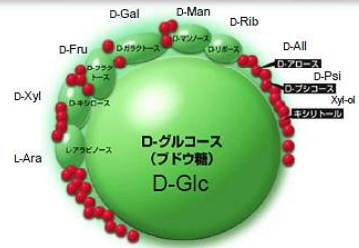
グルコースはもちろんブドウ糖だということをご存知だと思いますが、それ以外にもマンノースとガラクトースは聞いているかも知れません。因みに、マンノースというのは神様がユダヤの民が放浪している時に、元気付けるために与えたもの、マンナに由来しています。ガラクトースは、ミルクのことです。ガラクトースはギャラクシーに由来し、ギャラクシーには宇宙とかの意味もありますが、要するに天の川のことです。天の川は、西洋ではミルクウェイです。だから、ミルクなのです。ミルクの中に含まれている糖なのでガラクトースです。実際、牛乳の中にはガラクトースとブドウ糖が結合した2糖のラクトースが入っていますが、ラクトースもミルクの糖、ガラクトースもミルクの糖なので、実は同じなのです。表現はちょっと変わりますが、原意は全く同じです。

この代謝系を見てもらうと分かるのですが、グルコースがど真ん中であって、それから他の糖が作られています。グルコースさえ押さえれば、あとは何とか作ることができます。これは生命の知恵なのです。こういう代謝を使って、例えばここにガラクトースがあって、ここにマンノースがありますが、発注が行くと、全部グルコースから色んな他の糖が作られる仕組みになっている訳です。これはレアシュガーのホームページにあったものです。

昨日、私は香川大学から帰って来たのですが、希少糖という言葉や、朝の番組であるとかサイエンスゼロとかで最近よく耳にするのではないのでしょうか。希少糖というのは、この図で言いますと、こちら辺になります。現在、レアシュガースイートとして売られているのは、このプシコースが入っています。これは、実は砂糖の分解物です。このプシコースは天然には存在しないのですが、フルクトースを転化して作られています。何が言いたいのかと言いますと、こういう糖は自然にはほとんどありません。これを見て頂ければ分かりますが、糖の存在量のほとんどがグルコースなのです。何でこのような偏りがあるのかと言うと、これは糖の歴史の話にすごく関係しているので、そのことを是非お伝えしたいと思います。

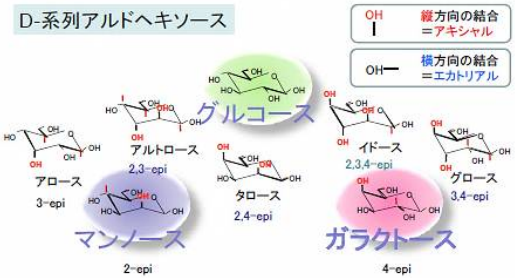
モノポリーというのは、一人勝ちという意味です。何でブドウ糖が一人勝ちしているのか、例えばこれは六員環で書いた時のグロースという糖で、名前はグルコースに似ていますが、天然には存在しない糖です。この配座は椅子型と言いますが、椅子型で書いた時に、このグロースの水酸基が一杯ごちゃごちゃと出ていますが、上向きと下向きが多いのです。上向きと下向きが多くなると、ここのOHと一つ飛ばしたここのHの部分で、ご近所問題が出てしまいます。「お

なぜ糖の存在比には大きな偏りがあるの？  
＜グルコース一人勝ちの理由＞



from HP of Kagawa Univ. Rare Sugar Research Center  
http://www.kagawa-u.ac.jp/rsrsc/5.html

自然界に存在する単糖はごく少数の限られたものと言う事実



ブドウ糖はなぜ多量に存在するのか？

安定なものほど多量に生成



糖	アルデヒド型 (%)	対グルコース
ヘキソース		
グルコース	0.024	1
マンノース	0.064	2.7
ガラクトース	0.082	3.4
アラビノース	1.38	58
キシロース	0.17	7.0
アラビノース	0.28	11
リキソース	0.40	17
リボース	8.5	354

環状構造が安定であればアルデヒド型（直鎖型）の比率は小さい

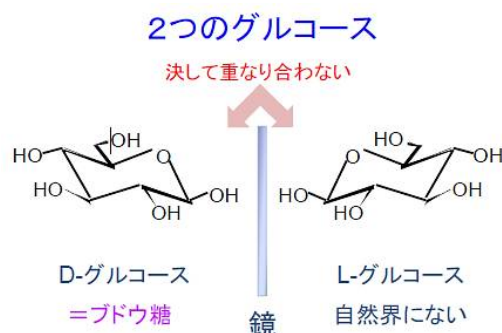


前、ゴミ捨てただろう。」そのような問題が出てしまいます。こちらのOHでも出てしまうのです。実際、ここはすごく近いので喧嘩が起こって、この構造が安定化せず、不安定化してしまいます。ここここがぶつかります。ここもぶつかります。これはグルースの場合です。では、ブドウ糖の場合はどうかと言いますと、これは軸方向の上下の置換基が一個もありません。だから、喧嘩が起こらないように上手に、この水酸基やヒドロキシメチル基が水平方向に逃げています。そういう構造を完璧に作れるのが、このブドウ糖だけなのです。この構造は安定なので、だからブドウ糖がたくさんあるのです。この構造の中に上下方向に水酸基があると、それだけ不安定になります。このように考えても、どうやら良さそうです。

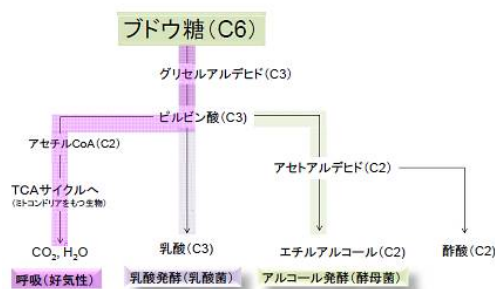
本当にそうでしょうか。これは科学データになって恐縮ですが、マンノースとかガラクトースとか、あるいは天然に存在しない希少糖のアロースとかでは、椅子型構造ではなくて、本当は取りたくない不安定なアルデヒド型という構造が増加します。アルデヒド型の構造は取りたくないのに、マンノースやガラクトースではグルコースの3倍ぐらいに増えてしまいます。これはどういうことかと言いますと、椅子型の構造が不安定なので、平衡状態にあるアルデヒド型の方に逃げてしまうという風に解釈できます。やっぱりグルコースというのは大事で強かったのだということが、これは科学データになりますが、教科書に書いてあります。安定なものほど多量に生成する。つまり、グルコースは生命が誕生する前に物すごく蓄積していたのではないかというのが、私の考えなのです。そうしますと、グルコースを利用する機会が一番高いのです。ガラクトースやマンノースがあったとしても、少ししかなかったら、中々手に入らないので使えません。たくさんあるということはすごく大事なことで、それを材料にして生命は、代謝を発展させます。要するに、代謝というのは生き続け、細胞が活動するために必要なエネルギーですから、そのエネルギー源としてグルコースを使うということが成立して行ったのではないのかと思います。

もう一つの問題として、鏡の問題があります。鏡の問題では、グルコースが2種類あるのです。ここに鏡を置いたとしますと、左側のグルコースと右側のグルコースはどちらもグルコースですが、決して重なり合いません。皆さんの右手と左手の場合と同じです。左右は同じように見えて、お祈りをする時には重なりますが、このようにお辞儀をする時には、ぴったりとは重なりません。これを鏡像関係と言いますが、分子の中にも鏡に映った時のように、右利きと左利きというのが存在します。不思議なことに、アミノ酸は全部L-アミノ酸でできています。糖の場合には、基本時にD糖だけでできています。左側がD-グルコースで、右側はL-グルコースです。L-グルコースは天然にはありません。だから、希少糖と言います。因みに、ブドウ糖と言っているワインの原料になるものは、左側のものです。だから、発酵してワインを作れるのは左側のグルコースで、右側のグルコースでは作れません。不思議ですね。

ブドウ糖、D-グルコースですが、それができると、このようにいろんな経路があって、例えばエタノールができます。酢酸ができます。乳酸ができますという風に、いろんな皆さん



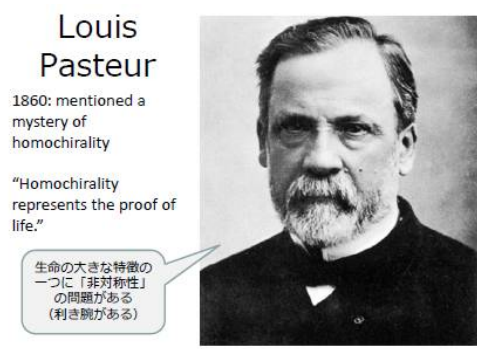
### ブドウ糖は物質代謝の中心物質



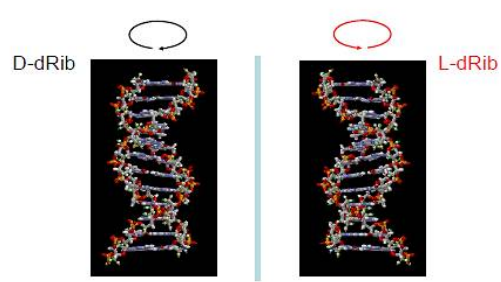
の生活に密接しているような物質がどんどんできます。このことは、最初にお示した代謝マップからも分かると思います。右側はアルコール発酵。真ん中は乳酸発酵。左側は好氣的な代謝です。ここでポイントになるのは次のことです。何でグルコースが一人勝ちしているのかと言うと、この構造がとても安定だからということです。

この方はパスツールと言うフランスの有名な研究者で、私もすごく尊敬する科学者ですが、彼が言ったことがすごく引っ掛かっています。ホモキラリティ(Homochirality)、要するに、これは右利きと左利きがあるということなのです。ホモキラリティというのは、生命の印だと言うのです。生き物というのは必ず利き腕があって、右利きと左利きを混ぜません。当たり前のことを言っているのですが、D体とL体を混ぜてしまうと、規則構造ができなくなってしまいます。アミノ酸が重なって、らせん構造の $\alpha$ ヘリックスとか、あるいは $\beta$ シートとなるには、全部のアミノ酸をDかLのどちらかで揃える必要があります。曲がってしまうと、そこでボキッと折れてしまいます。だから、DかLのどちらか一方で揃えることは必然なのです。それは、私にも分かります。しかし、私に分からないのは、何でアミノ酸がLなのかということです。量子力学、波動力学を使えば分かるというのが欧米人の考えですが、私は専門能力がないのでそれが分かりません。そういう0.0000001%ぐらいのエネルギー差がDとLの間にあって、それが地球環境の中に置かれると、Dの重なりかLの重なりしか許されないのので、その微小な差でも規則構造を作るには、結局は大きな差を作るのだという説明をしていました。私は残念ながら物理が分からないので、その内容についてはよく分かりませんが、そういう説があります。

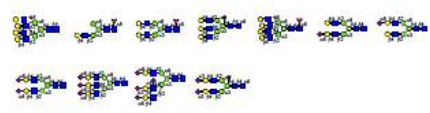
これはよく見かける核酸、DNAの2重らせんですが、右回りと左回りとで違うのです。どちらも同じように見えますが、上から見ますと、左のD-dRibは時計回りに回っています。分かるでしょうか。右のL-dRibは左回りに回っています。真ん中に鏡があるのと同じなのです。皆さんの身体の中、動物、植物、大腸菌も全部左側の時計回りです。右側の左巻きは一切ありません。このDNA2重らせんは、何か不思議な気がしますよね。しかし、2重らせんが右巻きになっている根本的な原因は何かと言いますと、この五単糖がD体だからなのです。何故かと言いますと、キラル炭素というのがありますが、炭素というのは4本手があって、その4本の手が付いているABCD、置換基が全部違う場合に、その立体構造というのは必ずD体とL体の2種類できます。そういう炭素を持っているのは、このリン酸ではなく、この核酸塩基でもなく、この番(つがい)になっていると言うか、繋ぎ役になっているリボースだけなのです。DNAの2重らせんの巻き方は糖が支配しています。糖が支配していて、それがD体だったら時計巻き、右巻き、L体だったら左巻きになって



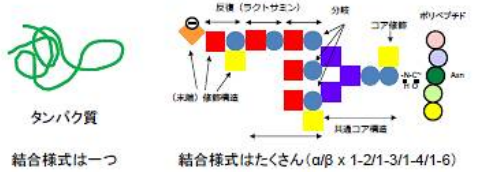
**DNA二重らせんは右巻き**  
その理由はデオキシリボース(dRib)がD体だから



**2. 糖鎖には不均一性が存在**



**3. 糖鎖は一筆書きでは書けない**



います。ここで疑問なのですが、何で糖はDだったのだろう。これは分かりません。このことについては、残念ながら、私もまだ仮説がありません。

ここからまた糖が難しい理由になりますが、一言で言いますと、一筆書きでは書けないというのが糖の一番難しい点です。核酸、タンパク質は全部一筆書きできます。このように、一直線にABCDEFと繋がっています。しかし、糖には分岐があります。分岐があるとどうして困るのかと言いますと、分岐があると自動合成ができません。自動配列決定ができません。機械化・装置化ができないのです。分岐すると、分かれる度にどっち、どっちという指示を装置システムとして組むことができないのです。分析もできません。合成もできません。タンパク質や核酸は、今はもう物すごく安くできます。昔は、100個ぐらいのヌクレオチドを繋げた人工の合成遺伝子を作るのに、それこそ何百万円も掛かりました。今は数万円でできてしまいます。今、研究者はお金がなくて色々困っていますが、ほとんどポケットマネーに近い感覚で、人工的な遺伝子を発注して入手することができます。昔は、何百万円だったのです。それは、自動合成機ができたからなのです。しかし、糖鎖では未だに自動合成機はできていません。理解も、アクセスも難しいということになります。

先ほど、糖が6つ繋がったら、どれだけの数ができるのか紹介しましたが、これは色々まとめてあります。核酸の場合には4,000、ペプチドの場合には20の6乗、計算しますと6,400万です。凄い数だなあと思うかも知れませんが、糖鎖は何と10の12乗、つまり日本の人口よりもはるかに多い数です。一兆のオーダーができてしまうのです。そのぐらいの分岐があります。それから、結合異性というのもありまして、そういう構造的な複雑さが決定的に違っているということです。

生体高分子というのは色々ありますが、この分岐があるという点は糖鎖だけの大きな特徴だと言えます。先ほど言いましたように、脱水縮合、つまり水が抜けながら色んな形、色んな機能を作っていくという機能が糖鎖にはあるということです。それゆえ、糖の本質は炭水・化物ではなくて、炭・水化物なのです。

どうやって糖ができたのか、これが本当は肝なのです。ただ、これはやっぱり化学を少しでも習ったことがないと、中々理解するのは難しいかも知れません。何でDNA2重らせんが右巻きになるのかということにも関係しますが、そこにご興味をお持ちのようでしたら、今日お配りした本の第2章をお読み頂ければと思います。第2章は、私が一番力を込めて書いたところです。産業分野についても書いてあって、読み易いのは第4章かも知れません。あるいは、第1章かも知れません。先ほど引用がありましたが、糖の起源に関する部分は第2章に書かれております。

結論を言いますと、次のような化学進化の末に糖ができました。1+1は2、2+1は3、3+1は4というのは、小学校6年生まで上がるスタンダードですが、これは3+3で6という飛び級になっています。3と3は、先ほど見せましたグリセルアルデヒドとジヒドロキシアセトンですが、たして炭素の数が6のフルクトース、果糖ができます。フルクトースは一番甘い糖ですが、ここで大事なことは、グルコースができるのではなくて、一回フルクトースができてからグルコースができるということです。つまり、フルクトースができるとグルコースやマンノースが同時にできます。そして、そこからガラクトースとかリボースができます。こういう2段階というか3段階の化学進化と自然選択が起こりました。自然という言葉は、要するに生物が既に生まれているということなので、ここに生命誕生と書きました。生命誕生は38億年前で、この端は地球の誕生、太陽系の誕生なので、50億年以上前かも知れませんが、それぐらいのタイムス

## 本質的な疑問

- そもそも糖はどうやってできたのか
- 糖の起源
- Origin of saccharide



ケールで糖の化学進化は起こったということです。

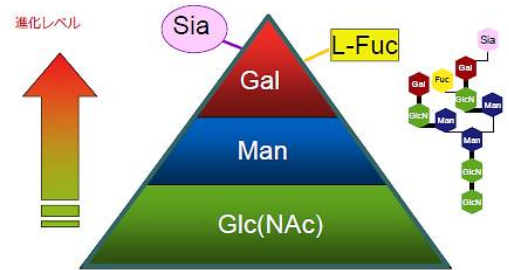
生命の知恵の面白いところは、グルコースが最初にできて、それからマンノースが同時に派生するというのが私の説で、ガラクトースは最初にはできないと考えています。ガラクトースは生命が誕生してからできたのではないかと考えています。要するに、順番で言うと、次のようになります。シアル酸とL-フコースは末端なので略しますが、グルコース、マンノース、

ガラクトースという順番で登場したのではないのかなと思っています。実際に、糖鎖の構造はこのようになっています。これはアスパラギン結合型糖鎖なので、根元に一番古いグルコース、実際にはグルクナック(GlcNAc)という派生形になっていますが、その後にマンノースが付いて、最後にガラクトースが付きます。これは要するに、新参者は後から入れと言う、生物学上では「終端付加の法則」と言いますが、そういうルールが糖鎖の構造の中に見事に凝縮されています。これは面白いなあと思い、気に入ったので、再三になりますが、私の本の表紙がこの図になっています。飽くまでも仮説ですが、この糖鎖の構造にはヒストリーがあるのではないのでしょうかというお話です。

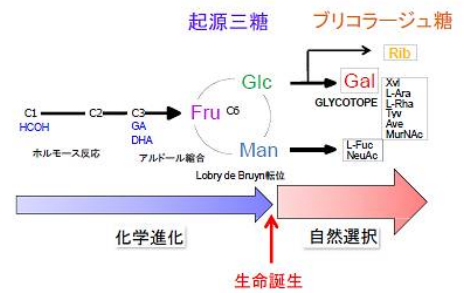
ガラクトースやリボースができる様は、ブリコラージュに例えられます。ブリコラージュという言葉をご存知の方はいらっしゃるでしょうか。これはフランス語です。ブリキのコラージュです。色々な物を繋ぎ合せて、しかも、在り来りの物を使うというところがすごく大事なのです。これは、鍋釜の類の鋳掛屋で、今は見掛けませんが、戦後には一杯いたそうです。今はもういませんが、このようなブリキ仕事やハンダ付けをして、色んな用途の物を作ってしまう人がいました。これをブリコラージュと言っていました。生命が色々な生体物質を作る様、あるいは遺伝子をコピーして違うものに作り変えて行く様は正にこれです。最初に一回発明があっただけで、後はもうその使い回しで、いくらでも色々な応用ができます。人の真似をしては良くないだろうという意見もありますが、やっぱりブリコラージュはすごい威力のある方法です。要するに、糖もそういうところがあるのではないかとということです。

糖の歴史は、最初に単糖ができて、これが繋がって多糖になって行きます。この部分はちょっと略してしまいましたが、最初は多糖と言っても単純なものだったのです。例えば、ブドウ糖が繋がってできる多糖の一番代表的なものにデンプンがあります。デンプンは、このようにらせんを巻いていて、涎の中に入っているアミラーゼという酵素で切ってくださいという構造をしています。デンプンの結合をアルファ結合と言いますが、この結合を切るとブドウ糖になりますから、エネルギーになれるようにすごく上手くできています。その代わりに、この支持体セルロースは滅多に切れません。だから、この支持体は丈夫ですし、非常に物理化学的に強くできています。これも不思議なことに、ブドウ糖が繋がったものです。この結合はベータ結合です。ベータ結合になりますと、水との接触を完全に拒否するような分子内水素結合によってガチガチに固まり、水がアクセスできないようになっています。これも生命の知恵なのでしょうが、こういうものを植物が作っています。動物の一部も同じような構造を持っています。

構成糖における階層性：  
ガラクトース=認識糖  
*A hierarchy found in elementary saccharides*



### 糖の進化プロセス(推定)





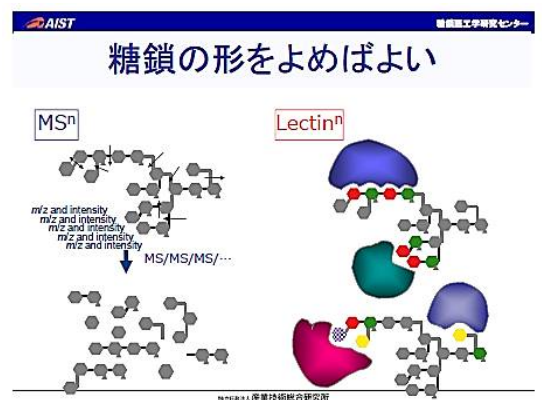
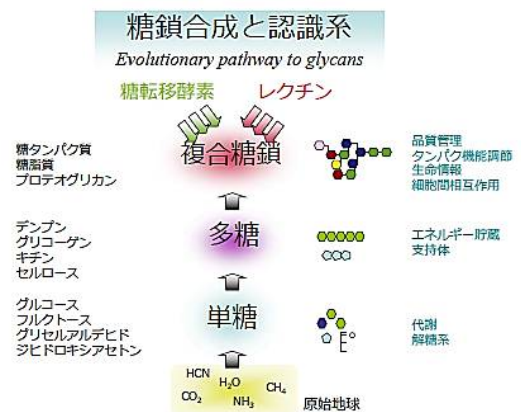
ホヤの外套(マントル)も、不思議なことにセルロースでできています。その他、バクテリアの膜構造は、実はセルロースと同じような構造です。ただし、その名前がペプチドグリカンと言うので、セルロースとは全然違うものだと思うかも知れませんが、実はエビやカニの類の甲羅を作っているキチンと同じ構造です。キチン、キトサンと言うのは、膝軟骨を修復すると謳ったサプリとして出回っていますが、ペプチドグリカンと言うのは、ペプチドはペプチドのことですが、グリカンにはセルロースにアセチル基が付いたような構造、要するにキチンと全く同じ構造です。ただし、1個置きに何故かバクテリアの目印として乳酸が付いています。乳酸が1個付いたN-アセチルグルコサミンのことをムラミン酸という別の言い方をします。これでは、名前からはキチンの誘導体だとは思わないですよ。そこが、糖のちょっと厄介なところですが、このような支持体としての多糖があります。このような構造がベースになっているかどうかまだ分からないところもありますが、複合糖鎖のここにグルクナックが2つあります。これは正にキチンと同じ構造なのです。だから、バクテリアのペプチドグリカンと同じものがここに残っているという風にも見ることができます。続いて、マンノースがあって、ガラクトースがあってシアル酸があります。このようなものを複合糖鎖、複合糖質と言いますが、段々と単純で小さい糖から大きくなって来た進化の過程がこうなのかなと思います。

## 第2部: レクチンのはなし

さて、この糖鎖はどういう構造なのかということを読み解く、識別するタンパク質の一部がレクチンなので、これを作って悪い筈はありません。こんな複雑な糖鎖ですが、やっぱり役立っていて意味があると考えますと、この複合糖鎖を識別しているものはレクチンというタンパク質なのだろうと考えます。

ここからガラッと話が違って、産業化の話をして少しだけ紹介します。このようなレクチンが、世の中には物すごくいっぱいあります。例えば、抗体というのは色んな病原菌に対しても反応できるように、物すごく多様性を持っているのですが、タンパク質としての分子骨格は、一筆書きで書いた時の一つの型という点で言いますと、抗体というのは1種類しかないのです。たった1種類を母体にして、いわゆるプリコラージュで、色んな何万種類もの抗原や病原菌に対して反応できるようになっていて、物すごくシステムティックなシステムなのですが、分子骨格としてはたった1種類しかないのです。しかも、進化の過程では、相当後になってから、脊椎動物になってからしか抗体はないのです。無脊椎動物にはないのです。

では、レクチンとは何かと言うと、この脊椎動物よりも前から、先天免疫と言いますが、生体防御の観点で色々と役立っていたタンパクの総称です。そのようなレクチンには何種類の分子骨格があるかと言いますと、良くは分かりませんが、私の知人が調べたところでは少なくとも48種

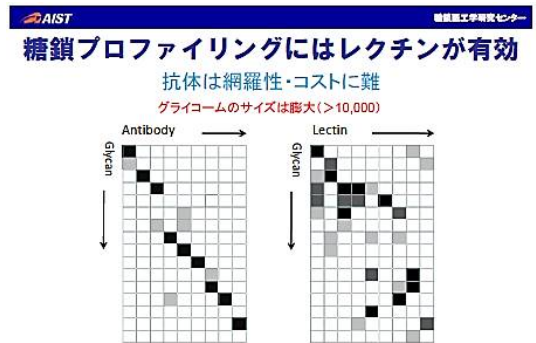


類のスーパーファミリーと言われる家系があります。48種類は文献に載っていて、ちゃんとしたエビデンスがあるものだけで48種類もあります。ということは、真逆のことを考えても可笑しくはないでしょう。要するに、どのタンパク質のスキヤフォールド、分子骨格もレクチンになれるのではないのかという考えを私は持っています。どこからでもレクチンを発動することができるような生命システムではないのかな、と考えた方が真実に近いのではないのかと思っています。

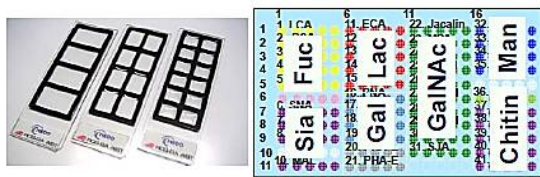
兎も角、いろんなレクチンがあります。

いろんなスキヤフォールドがあります。いろんな特異性があります。これはレクチンのラインアップで、左は比較のための抗体ですが、抗体というのは、ご存知のように非常に特異性が高いので、色んな糖鎖に対応するそれぞれの抗体はバチッバチッと当たります。しかし、糖鎖の数はここに書いた程度の数ではありません。糖が6つ並んだだけでもマックスで1兆通りもあるので、それを検出するのに抗体を1兆通りも作るというのは有りえない話です。そこで、レクチンですが、幸か不幸かレクチンの特異性は一般的に甘いです。悪い言い方をすると甘いのですが、良い言い方をするとカバレッジが広いのです。包容力があります。だから、大した数のレクチンではないのに、この糖鎖のバリエーションに対して完全にフォローできるのです。例えば、このレクチンはここに強く結合しますが、ここにも弱く結合します。だから、この横のラインはバーコードだと思ってください。たった10種類ぐらいのレクチンで、この糖鎖に至る反応性をバーコードに例えてみると、バーコードは皆それぞれに違います。すごく少ない種類のレクチンでもって、多様な糖鎖構造を見分けています。おそらく、それが生体の中でも起こっているのだらうと思います。私たちの身体の中には、

質量分析器もLCのようなマシンはありません。ウェットの分子で対応するしかなく、それがレクチンだらうという風に考えられています。ですから、レクチンは糖鎖暗号の解読者、デサイファラーという風に呼ばれています。皆さん、覚えておられますかね。田中耕一さんがノーベル賞を取られたのは、2002年の秋でしたでしょうか。その時に、水面下で進行していた経済産業省のプロジェクトで、私は田中耕一さんといっしょの秘密会議に出ていました。彼は質量分析器の担当で、そのあとノーベル賞を取られたので、全部降る訳ですが、質量分析器が物すごく注目されました。私は、このレクチンの知恵をうまく利用したこんな分析方法もありますと言うことで、駄目元で提案して採択された方法だったのですが、結局、この方法がすごく役立つことが分かりました。特殊な光学原理を使っていますので、普通は洗浄操作をしなくてはいけないのですが、レクチンをガラス基盤に並べて、その上に糖鎖を垂らしますが、糖鎖とレクチンの結合は普通非常に弱いのです。そのため、普通行っているような洗浄操作をしてしまうと、糖鎖が剥がれてしまいます。しかし、このエバネッセントという光を使いますと、結合している周辺の100nmないし200nmまでの非常に限られた範囲にしか照射されません。例えば、水深1mのプールがあったとしますと、プールの底から0.1mmのところまでだけに、この励起光がパッと当たります。残りの9,999の分は真っ暗なのです。結合していない糖鎖は9,999のここに大体存在しますので、このレクチンに近づいて実際に結合しているものだけが、洗浄操作をしなくても検出できるという、このような光学原理を採用しました。こんな話を聞くと、私は光学系に明るいと思うかも知れませんが、逆でして、このような原理があるということをお人から聞きましたので、簡単にできるとしてしま



## レクチンアレイ

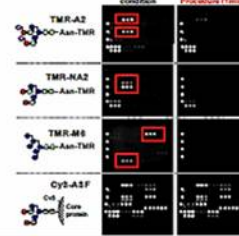


分析対象となる糖鎖と40種強のレクチンとの相互作用を一斉解析するための技術。

Kuno et al. (2005) Nature Methods

## 現レクチンマイクロアレイシステムの性能

弱い相互作用は一回の洗浄操作で消失



- FACで特異性精査された43レクチンを固定
- エバネッセント波励起検出系の利点  
洗浄操作不要(高い再現性)  
リアルタイム・液相観察  
弱い相互作用も逃さず検出
- 高い検出感度(LOD)  
100 pg/ml 糖タンパク質  
100 pM 糖鎖  
10<sup>4</sup> 個 細胞
- 粗抽出液にも適用可能  
高い汎用性と応用性

Uchiyama, N. (2008) Proteomics, 8: 3042-50

糖鎖工学研究センター

ったのです。これが実はポイントでした。このようにバックグラウンドがどうのこうのと、均質にエバネッセントを照射するのは難しいと言って、実際に専門家には反対されました。しかし、絵を書いて通ってしまったからには、やらなくてははいけません。幸いにも部下に恵まれて、このようなちゃんと機能する装置ができてしまいました。これはレクチンを貼り付けたスライドです。本当に弱い結合の糖鎖は洗うとなくなってしまいます。しかし、エバネッセント光を使えば、洗わないままでも非常に高い感度で検出できるということです。

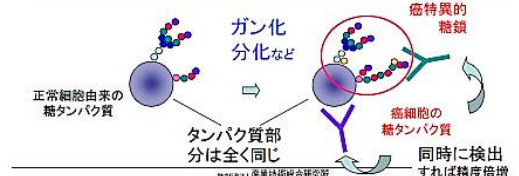
もう終わったプロジェクトですが、これでガンのマーカーを探そうということが行われました。実際に我々が一番注力したのが肝疾患です。つまり肝臓ガンです。お隣の国、中国では肝疾患の潜在的な患者がすごく多くて、この肝臓ガン、正式に言いますと肝細胞ガンになりますが、C型肝炎やB型肝炎が原因で発症します。厄介なのは、線維化して肝臓が硬くなり、機能が失われてしまうことです。線維化が20年間も続きます。20年ぐらい掛けてゆっくり、ゆっくり進行して、最後でぐっーと悪化してガンになります。ですから、健康診断をずっとやるのも一つの手ですが、確定診断する方法がすごく危ない方法なのです。針生検と言って、身体に細い針を刺しますので、入院もしなくてはいけません。さらに、時々危ないことも起こりますので、できたら注射で血液を採って、ガンのマーカーを探したら良いのではないかとということになります。肝の線維化がどのくらい進んでいるかということ診断するシステムとして、シスメックスさんと言う神戸にある企業と組みまして、肝線維化マーカーの検出システムを開発しました。間もなく保険収載されると思いますので、私もそれで肝線維化の診断ができるかなと思っています。これには非常に難しいポイントがありますので、簡単に説明します。今までの方法と何が違うのかと言いますと、今までは糖タンパクを測る時に、このタンパクに対する抗体だけで測っていました。しかし、このタンパクは正常な組織からも出ています。正常な組織でなく、ガン細胞だけから出ているターゲットであれば、それでも良いのですが、たまたまラッキーにそうなのがPSAぐらいだけです。それ以外は大体、良性疾患と区別が付きません。

肝細胞ガンもその典型例で、ガンになれば必ずα-フェトプロテインという炎症マーカーが出ますが、これは肝硬変のような疾患でも出てしまいます。ですから、この糖鎖構造がある特定の構造に変化し

## 疾患バイオマーカー概念図

タンパク質の量的変化だけでは有効なバイオマーカーは発見できない

- ・血中に流れる糖タンパク質は肝臓を中心にその他多くの臓器由来。
- ・臓器が異なれば糖鎖構造は異なる。
- ・癌化すると糖鎖構造の変化した糖タンパク質が血中に分泌される。
- ・この癌由来糖タンパク質は他の臓器由来のものとは糖鎖構造が異なる。
- ・タンパク質構造と糖鎖構造を同時に検出することで精度が増。



糖鎖工学研究センター

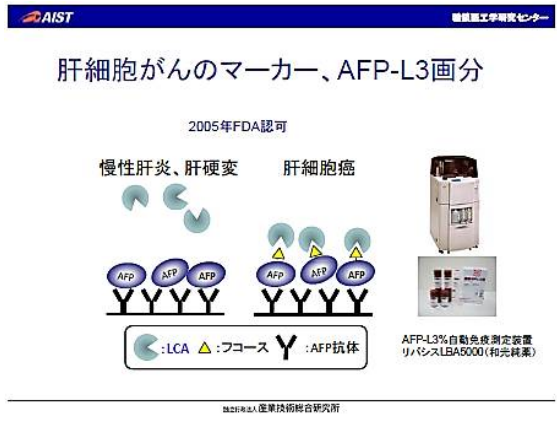


たものを、抗体あるいはレクチンを使って、抗体とレクチンのサンドイッチの系にしてやると、本当にガンだけをきちんと測ることができます。要するに、診断精度を上げられる方法が開発されていて、実はそれにはJ-オイルミルズさんのレンズ豆のレクチンが使われています。AFPのL3という言い方をしますが、L3のLはレンズ豆のLです。3と言うのは、コアフコースが付いているという電気泳動上のポジションからL3と言います。

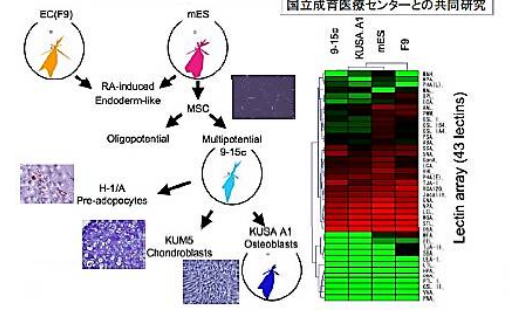
右図のようにAFPにフコースが付いていないと、肝細胞ガンであるとは言い切れなくて、フコースが付いていないAFPだけの測定をしますと、慢性肝炎や肝硬変と区別が付きません。これをアッセイするようなシステムも日本で開発されて、このシステムはFDAでも認可されています。

先日、iPS細胞の国内初めての臨床研究が行われましたが、iPS細胞に対する期待がちよっと強すぎるのが研究者の中では懸念されています。何が一番心配かと言うと、iPS細胞というのは多分化能を持っているので色んな細胞になれますが、マスコミは万能という言葉を使いたがることです。STAP細胞もそうですが、iPS細胞は万能ではありません。多分化能があるということなのです。万能なのは受精卵だけなのです。ES細胞も同じですが、iPS細胞は万能ではありません。ただし、未分化な細胞なので、増え続けられるのです。すなわち、色んな分化細胞になってしまいます。これは何かと言いますと、奇形腫、一種の腫瘍を作るということです。腫瘍イコール、ガンではありません。ですから、そこにもマスコミの誤解があります。奇形腫を作るということは、脊髄損傷部位に腫瘍ができてしまうと、やっぱり神経を圧迫してまずいですし、心筋梗塞部位にそれができてまずいでしょう。また、その腫瘍が大きくなれば、これはいつか、やっぱりガン化を起こす可能性があります。この間、網膜の手術が行われましたが、あの手術に使う細胞は10の4乗なのです。たったの一万なのです。一万というのは少ない数です。心筋梗塞の場合には、10の9乗も使います。つまり、どんなに技術が発達しても、iPS細胞のような未分化細胞から心筋細胞に分化したとしても、分化効率は99%が良いところでしょう。分化効率を99.9%にまで上げたとしても、1,000個に1個が未分化な腫瘍化の可能性がある細胞として残ります。しかし、10の9乗ということは10億です。10億の高々1000分の1だとしても、もうとんでもない数が残ってしまう訳です。十万とか百万という未分化な細胞が残ってしまったら、確実に腫瘍になります。だから、いくら分化効率を上げて、それだけでは足りません。分化細胞の品質評価が必要であり、そのために国家プロジェクトとして、このレクチンアレイと言うものを使ったシステムを開発しています。

我々には3つの武器があります。まず、その未分化細胞を特異的に検出するレクチンプローブを探しました。それから、このレクチンプローブを使って、細胞を壊さないで未分化細胞を測定する技術を開発しました。細胞に触れば、そのレクチンで未分化細胞が残っていることが分かりますが、不思議なことに、その未分化iPS細胞は、ある糖タンパク質を分泌します。分泌された糖タンパク質の構造を



**QC of stem cells used in regenerative medicine**



国立成育医療センターとの共同研究



レクチンによって調べることで、移植に使う貴重な細胞自身を使わなくても、未分化細胞がどのくらい残っているかということを検出することができます。これはつい最近、論文発表した2番目の武器です。これはまだ投稿中ですが、もう一つの武器として、抗ガン剤のような薬剤を使って、残った未分化細胞を特異的に殺傷する技術も開発しています。

まとめますと、分化効率をなるべく99.9%以上に上げる必要があります。しかし、分化iPS細胞の臨床研究を心筋にまで適用するには、十万、百万の未分化細胞が残ってしまいますので、それを検出し、分離し、最後に叩く必要があります。その上で、その分化iPS細胞を移植してやれば、安心安全な再生医療ができるようになるのも夢ではないと思っておりますが、これにはまだまだ研究レベルの検証が必要ですし、臨床への橋渡しが、これからの課題となりますので、今後このような研究開発をやって行きたいと計画しております。

いずれにしても、糖の起源の話に始まって、そのパートナーであるレクチンがこのように実応用のできるような時代になりつつあります。糖鎖という名前あるいはレクチンというフラッグシップの基に、日本が国際競争の中で頑張っていけます。再生医療にとっても非常に重要なことは、やっぱり健康長寿であるということです。身体の機能が失われたままですと、働きたくても働けません。それから、一番厄介な問題は、皆さんの身近にもあるかと思いますが、高齢化してきますと痴呆や介護の問題が起きてきます。これはすごく重い問題です。介護している人の方が辛くなってしまうというのが、もう現実的になっていて、そうするとやっぱり脳神経の再生医療ができることが非常に重要になってくると思います。ですから、呆けてしまっても、そこを再生医療によって直してやることができれば、脱介護ということも夢では無くなるのではと思っています。今、脚光を浴びているところだけではなく、再生医療は色々と道が開けてくるのではないのでしょうか。山中先生の画期的なiPS細胞の発明によって、日本が活力を取り戻す一つの契機になっていますので、文科省だけでなく、厚労省も、経産省も一緒になってやって行ければ良いと思っています。さらに、特に大事なことは市民の皆さんの理解だと思っています。そういう意味で、マスコミもきちんと正しい報道をしなくてはいけないと思いますが、こういう講演会の機会をちょっと利用させて頂きました。皆さんのご理解と興味を深める上で、少しでもお役に立つことができれば良いと思っています。どうも長い間ありがとうございました。

質問： 貴重なお話をありがとうございました。一つお伺いしますが、お話にありましたような複雑な糖鎖を作り、その人にとって今一番良いであろう状況を作るには、やはり脳からの指令があって行われるのでしょうか。それとも、その周りの細胞間で、これが適切だという何らかの判断をするのでしょうか。

回答： 将来の人類では脳が指令している可能性があるかも知れませんが、それ以上に原始的な脳すら持っていない生物にも糖鎖の合成系はありますので、先ずその土台の上により複雑な指揮系統を作るように積み上がっているのではないかと思います。糖の歴史をザッと荒っぽく書きましたが、その細胞間相互作用を非常に高度化するところに糖が必ず噛んでいまして、それを合成する糖転移酵素とか、硫酸化とか、物すごく緻密にメンバーが居並んでいます。それは、原始的なシステムから成り立っているのかも知れませんが、随意か不随意かは分かりませんが、将来の生物や人類の脳が指令して実行することは、システムとしてはあり得るのではないかと思います。今持っている情報からは、脳からの指令では無いと考えられます。