

山口 拓実

Takumi Yamaguchi

東京大学博士（工学）。自然科学研究機構 分子科学研究所 生命・錯体分子科学研究領域 助教を経て2015年より本学准教授。専門は、糖鎖科学、有機化学、生体機能関連化学、超分子化学。



研究室訪問

生命機能工学領域
山口研究室

糖鎖、分子認識

3

生命のコミュニケーションツール、糖鎖を「知る」、「つくる」から「使う」まで

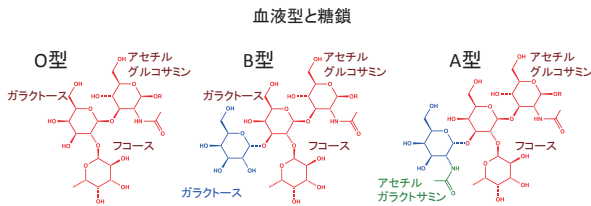
第3のバイオポリマー、糖鎖は細胞の「顔」

「糖」は、一般にグルコサミン、グルコース、オリゴ糖などの名がよく知られていますが、「糖鎖」は糖が鎖状に繋がった分子です。グルコース、ガラクトースなどの単糖が数個、なかには百個以上も枝分かれしながら連なったものもあり、単糖の種類、数、並び方、枝分かれの違いにより糖鎖は非常に多くの種類があります。

体内において生命活動に関わる重要な働きをしており、糖鎖は、タンパク質とDNAに並ぶ第3の生命鎖ともよばれています。例えば、ヒトの血液型のO、A、B、ABは、赤血球に生えている糖鎖の違いによって決まります。

生体内にある糖鎖の多くは細胞の表面に存在しており、細胞同士を接着したり細胞を認識させたりするなど、生体内でのコミュニケーションを担っています。また、タンパク質と結合して糖タンパク質になり、その溶解性や安定性などの性質を管理

しています。近年では、ウイルスや細菌の感染、がんやアルツハイマー型認知症の発現などに関与していることがわかってきました。インフルエンザの感染では、ウイルスは細胞表面に生えるシアル酸を標的に結合します。がんに関しては、細胞のがん化に伴ってその細胞に生える糖鎖が変化し、これががん発症のバイオマーカーとなります。アルツハイ



マー型認知症では、原因タンパク質が特定の糖鎖を認識して蓄積するという報告がなされています。

糖鎖へのアプローチを化学的手法で拓く

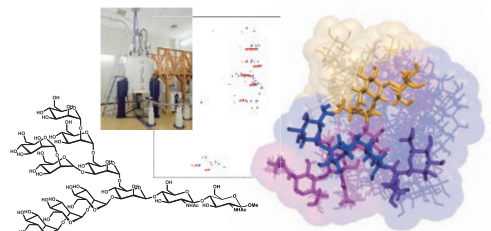
糖鎖は、その重要性が認識されてきたにもかかわらず、分子科学的な研究はタンパク質や核酸に比べて遅れています。例えばタンパク質の場合、遺伝子工学の発展によりDNAという設計図に基づいた合成が比較的容易になり、その立体構造は次々と明らかになっています。一方、糖鎖はゲノムに直接コードされていないため、その合成は酵素反応を基本的に化学反応を組み合わせますが、技術はまだまだ確立されていません。それは糖鎖が、細胞表面ごとに異なる複雑な分岐構造を示しているからです。このヘテロジニアスな構造は、生体の年齢や体調といった環境に依存して変化もします。しかも、糖鎖は絶えず揺らいでおり、この運動性の高さが結晶化を妨げています。

山口研究室では、このような未知の多い糖鎖に対し、化学や物理的方法論を基盤としてその解明に挑んでいます。

糖鎖を理解し、人工糖鎖の応用へ

これまでに、糖鎖に化学アプローチを導入することで核磁気共鳴分光

核磁気共鳴装置を使った糖鎖の描像



細胞内でタンパク質の品質を管理している糖鎖の化学構造と3次元構造

法（NMR）を用いた計測を可能にしています。その計測実験から得られた分子構造の情報とスーパーコンピュータによる分子シミュレーションとを組み合わせ、水中で揺らめく糖鎖の姿を描き出すことに成功しました。さらに、糖鎖の化学合成、そして人工的な糖鎖を結合させたモデル細胞の合成にも取り組んでいます。

ライフサイエンス全体において、糖鎖をいかに取り扱うかは今後の大きな課題となつていきます。化学と生物学の融合による糖鎖研究を推し進め、糖鎖の応用によって細胞機能の制御、疾患のメカニズムの解明、医薬品の開発、ナノマシンの開発に寄与したいと考えています。