

金属錯体を用いた糖鎖-タンパク質あるいは糖鎖-糖鎖間相互作用の研究

佐々木富和

ワシントン大学化学科、準教授

以前は、ワシントン州シアトル市というと、ワシントンDCの近くの小さな町と思う人が多かったんですが、最近「大魔人」佐々木投手の活躍でだんだんと日本でも知られるようになりました。一般には雨の多い町という印象の強いシアトルですが、夏になると爽やかなカルフォルニア式の気候が数ヶ月間続きます。実は4-5年前から趣味と健康のためゴルフを始めました。車で10分ぐらいの所にあるコースが数ヶ所あって日本円で2千円程度でプレイ出来るので、日本から来た人に羨ましがられます。緯度の関係で夏は夜9時くらいまで外が明るいので、土曜日の夕方とか気分転換に2-3時間ほどテニス感覚でプレイ出来ます。

さて、本題のサイエンスです。スポーツには野球のようにグループで勝負するものと、ゴルフやテニスのように個人的にプレイするものがありますが、生体分子の関与する分子認識にも同様に1:1認識の他に、多数のユニットが共同して高い親和性と選択性を発揮する例があります。これは「Multivalent Interaction」と呼ばれていますが、最近とくに糖認識の分野で注目されています。たとえば、インフルエンザウイルスの表面にはヘマグルティニンと呼ばれるレセプターがあって細胞表面のシアル酸に結合することによりウイルス感染が開始すると考えられています。したがって、このステップを阻害すれば風邪薬が出来そうな気がするのですが、シアル酸そのものの解離定数はたかだか2 mMでまったく問題になりません。ところが、シアル酸を付けた水溶性ポリマーを使うとその効果は10万倍以上増強されます。これはなぜかということ、実はヘマグルティニンは三量体で細胞表面上の複数のシアル酸と同時に結合するからなのです。近年、糖鎖同士の認識にも同様の「Multivalent Interaction」が使われていることが分かってきました。スフィンゴ糖脂質は脂質二重膜上で会合してc-Src等のシグナル蛋白が局在したマイクロドメインを形成することが知られていますが、このドメイン同士が複数のスフィンゴ糖脂質を通じて相互認識することにより細胞接着や細胞形態の変化を誘導すると考えられています。

このように複数の結合単位をもつ糖鎖類似体の合成には、ポリアクリルアミドやROMPなどを用いた水溶性のポリマーの他に、リポソーム、 dendriマーがよく使われています。しかしこのような系では結合に関与している糖鎖の数や空間配置の特定が難しく、構造と親和性に関して得られる情報も限られたものになってしまいます。我々の研究室では、糖鎖の結合した2座あるいは3座配位子の金属錯体生成反応を利用して、複数の糖鎖分子を特定の空間配置にアレンジする研究を行っており興味深いデータが得られつつあります。N-acetylgalactosamine (GalNAc) を結合させたピピリジンや2-pyridine カルボン酸の鉄錯体あるいはコバルト錯体は、3量体GalNAc構造を持つ癌抗源のミミックとしてレクチンに選択的に結合します。さらに、鉄錯体のレクチン存在化での平衡定数の変化から、レクチンの糖結合部位の三次元構造に関する知見が得られます。



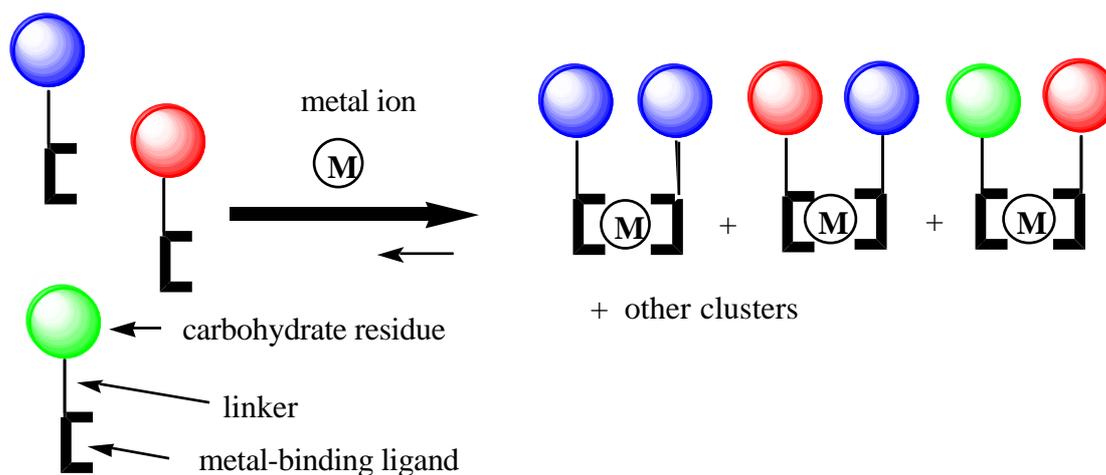


図1 Metal-assisted Assembly of Multivalent Carbohydrate Clusters

同様の手法を用いて、糖集合体同士の分子認識についての研究も最近行なっています。ガングリオシドの糖鎖間同士には、attractiveあるいはrepulsiveな相互作用のあることが抗体との反応や生化学的な実験から示唆されていますが、その詳細な機構はまだよく分かっていません。単量体の糖鎖間同士の結合エネルギーは水中では比較的弱いため直接平衡定数を決定することは難しいのですが、糖鎖をもつ金属配位子の鉄やニッケル錯体の錯形成反応の平衡定数の変化から糖鎖-糖鎖間の相互作用エネルギーを間接的に測定することができます。金属配位子の構造を変えることにより、金属錯体上の糖鎖の数や立体配置を自由に変えてその相互作用を調べることが出来るのが利点です。また、ルテニウムやコバルト錯体は置換不活性のため低濃度でも解離することなく、レクチンやスフィンゴ糖脂質のドメインさらには細胞に対する生理活性の測定も可能です。

集合体となって始めて効果を表わす分子認識、“赤信号、みんなで渡れば恐くない”的な現象ですが、今後、糖鎖認識以外にも重要になってくるコンセプトだと思います。「Multivalent Ligands」の合成への金属錯体を使ったアプローチについて会員の皆さんのコメントいただければ幸いです。

参考文献

- (1) Lee, Y. C.; Lee, R. T. 「Carbohydrate-Protein Interactions: Basis of Glycobiology」 *Acc. Chem. Res.* 1995, 28, 321-327.
- (2) Geyer, A.; Gege, C.; Schmidt, R. R. 「Carbohydrate-carbohydrate Recognition Between Lewisx Glycoconjugates」 *Angew. Chem. Int. Ed.* 1999, 38, 1466-1467.
- (3) Kojima, N.; Hakomori, S. 「Cell Adhesion, Spreading, and Motility of GM3-Expressing Cells Based on Glycolipid-glycolipid Interaction」 *J. Biol. Chem.* 1991, 266, 17552-17558.
- (4) Sakai, S.; Shigemasa, Y.; Sasaki, T. 「Iron(II)-Assisted Assembly of Trivalent GalNAc Clusters and Their Interactions with GalNAc-Specific Lectins」 *Bull. Chem. Soc. Jpn.* 1999, 72, 1313-1319.

(E-mail: sasaki@chem.washington.edu)