

理化学研究所 ニュース

Aug. 1984

No. 77

新しい農薬の創製研究

— 糖と生物認識 —

糖化学の歴史は、今から200余年前、18世紀中頃、ドイツ人MarggrafによるSucroseの単離に始まると言えよう。それ以後現在に至る糖化学の発展の結果、糖と生物の関りに対する理解も非常に深まってきた。最近、糖化学の研究は益々盛んになってきているが、それは医、農薬上重要なアミノグリコシド類にみられるような生理活性含糖系化合物（いわゆる天然物）の発見にもよるが、もう一つの因子として、単糖類がアミノ酸やヌクレオシドと同様に生命現象の分子言語とでも言えるマーカーとして機能しているという認識に基づいている。私の研究室はこのような観点から従来の知見を整理し、異種生物間の相互認識現象の分子機構の理解に基づいて、新しい農薬の創製研究を始めているので、その現状を紹介する次第です。

さて、最も古くまた我々になじみ深い生物認識と糖の関係は、1900年にLandsteinerらによって提起され、1953年にMorganとWatkinsによりその分子機構が明らかにされた血液型A B Oのシステムである。A型は α -D-GalNAc, B型は α -D-Galが非還元末端に存在してその決定基にな

っており、O型ではこれらの糖残基がない。また赤血球表面のシアル酸残基がインフルエンザウイルスの認識部位であることも古くから知られている。その他にも循環系液体中の糖タンパクや細胞の寿命の決定基がそれらの表面糖鎖構造の変化によって表現されること、リソゾームへの糖タンパク性酵素の取り込み信号として糖鎖が機能していること、微生物や植物起源のタンパク性毒素の受容体として細胞表層の糖鎖が機能していること、哺乳動物、原生動物、藻類、粘菌、真菌類などの受精機構、微生物の動物細胞への接着機構における糖認識、等々、生命現象における基本的な認識の分子機構に糖鎖構造がマーカーとして機能していることが判明している。

さて、ここで農業生産と密接に関係している生物認識の例をいくつか挙げてみる。まず植物病原菌と宿主植物との相互関係である。1976年にAlbersheimらはPhytophthora megasperma var. sojae (Pms) (綿エキ病菌)の培養濾液中に存在する β 1 \rightarrow 3グルコマンナンが、大豆実生のファイトアレキシン(グリセオリン)の生合成系の引き

金になることを発見した。この $\beta 1 \rightarrow 3$ グルコマンナンは分枝構造であり、Pmsの菌系細胞壁の多糖構造によく似ている点も指摘されている。また同年に、Whatelyらは、Agrobacterium tumefaciens（根頭癌腫病菌）のリポ多糖を宿主植物の傷口に処理した後、同菌を傷口に接種しても病状は発現しないことを報告している。これは同菌の細胞表層のLPSが宿主植物細胞のレセプターに結合することが感染の第一段階であることを示している。

Hadwigerらは1980年にエンドウ豆とFusarium solani（サツマイモ潰瘍病菌）の相互作用において、この菌の細胞壁を構成しているキトサンが、ファイトアレキシンの生合成系の引金になることを報告した。1980年にWhatelyらは、タバコとPseudomonas solanacearum（トマト青枯病菌）との相互作用として、このグラム陰性菌のLPSが、タバコのレクチンと結合することにより、宿主植物に防御反応であるHyper sensitive Response (HR)を引き起こすことを報告した。またAlbersheimらは1980年に、大豆の幹やタバコ、イチジク、小麦の培養細胞の細胞壁の構成多糖の成分が、やはりファイトアレキシンの生合成系の引金になることを見い出して“endogenous elicitor”として他のelicitorと区別している。この観察は1981年になってLeeらによるRhizopus stolonifer（サツマイモ軟腐病菌）から単離された、ポリガラクトクロナーゼ活性を有する糖タンパクがやはりファイトアレキシンの生合成を促進することから支持された。すなわちこの酵素は宿主植物の細胞壁構造を加水分解することによりendogenous elicitorを生成させると考えられる。

Ryanらは1978年に、トマトやポテトなどは、植物組織の昆虫または機械的な損傷により、植物細胞中にPIIF (Proteinase Inhibitor Inducing Factor)を生成し、プロテイナーゼ阻害物質(タンパク質)の生合成を誘起して防御反応を行うことを報告した。このPIIFの化学的特性はAlbersheimらとの協同研究により細胞壁多糖成分であるラムノガラクトクロナン-Iであることが判明している。

またAlbersheimらは1977年頃より、大豆実生

とPhytophthoraとの相互作用の研究を行い、適合性の菌による発病が、非適合性の菌が菌体外に産生する糖タンパク性酵素の糖鎖部分を実生に処理することにより防御可能であることを実験的に示している。

更に、窒素固定菌であるグラム陰性菌リゾビウムの細胞表面および細胞外酸性多糖が、リゾビウムが宿主植物に侵入する際の認識の特異性を制御している事実がBauerらの実験により示された。すなわちリゾビウムが産生する酸性多糖は植物の特異な根毛の成育を促進するのに必須であり、この根毛によりリゾビウムは初めて植物に侵入できるということである。

以上述べてきたように、植物と病原菌の種々の相互認識が、細胞表層の糖鎖構造を生物情報マーカーとしていることが次々と明らかになりつつある。

生物生産を分子レベルで化学的に制御する手段として、現在まで種々の生理活性天然物、(例えば、ピレトリン、オーキシン、ネライストキシン、フィズスチグミン、昆虫幼若ホルモンなど)をPro-pesticideモデルとして、NRDC, 2,4-D, カルタップ、カーバメート系殺虫剤、メトプレンなどの農薬が創製開発されたことは周知の事実である。また、同様のアプローチが現在でも盛んに研究されており、そこから新しい農薬活性物質が発見される可能性は高いと思われる。

一方、上述のような糖鎖構造の生物情報マーカーとしての機能が明らかになりつつある現状では、従来全く顧みられていないこれら糖鎖構造もpro-pesticideモデルとして重要であろうと考え、その合成化学的研究を開始した。すなわち、病原菌や植物の細胞壁多糖、表層多糖、菌体外多糖などの部分構造やくり返し単位をモデルとして、合成標的をデザインし、生物間相互作用の分子機構の解明に接近すると共に、合成した糖鎖構造により生物間相互作用を分子レベルで化学的に制御する可能性を追求するものである。現在研究対象となっている合成標的構造を図-1に示した。

N-グリコシド結合型糖タンパク糖鎖¹および²、酸性グリセロ糖脂質³、スフィンゴ糖脂質⁴、イモチ菌のグルコマンナン⁵などである。これら

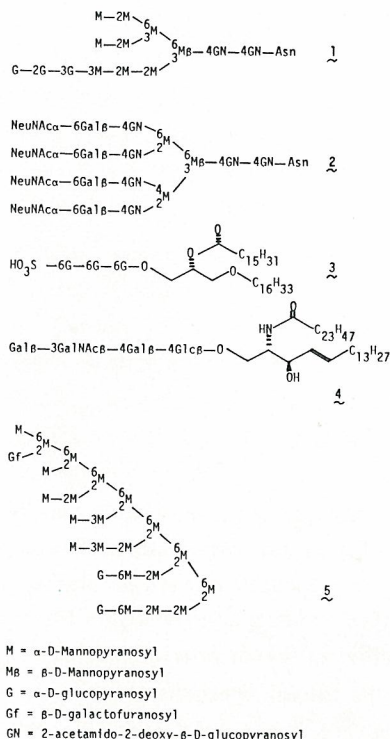


図 - 1

のうち大部分は合成研究が世界各国で進行中であり，その有機化学的な側面に関しては別の機会に詳述するが，現在までに糖鎖の分枝部分の位置化学の制御およびグリコシド化反応の立体制御などに世界に先駆けて成功している。

以上，私達の最近行っている合成研究の考え方を紹介したが，このような合成研究の結果，得られる合成糖鎖の生物認識マーカー機能を利用する新しい生物制御剤としての農薬開発へのアプローチが重要であることを御理解願えれば幸いである。

このような合成研究の過程では，合成中間体の化学構造を正確に決定することが必要不可欠である。この点 400 MHz NMR データの測定に関しては鶴沢博士，千々松氏に，また有機微量分析に関しては，本間博士と分析室の皆様にご協力いただいたことを付記させていただきます。

農薬化学第 1 研究室

主任研究員 小川 智也

Synthesis と Analysis



プラトンと
アリストテレス
(ラファエロより)

われわれが今日，科学用語として使っている言葉（英語）の多くは，さかのぼると，高級文章用印度語といわれているサンスクリット語に達するという。それは印度から発し，ヘブライ語を経てギリシャ語に入る。ここで，プラトン，アリストテレスをまわって，ほぼ完全な，そして現代につながる概念規定ができ上り，それがラテン語に翻訳された。このラテン語訳は，ケケロに負う所大である。そのあと，ルネッサンスの波及とともに，

イタリアからふた手に分かれる。一方はドイツ（ゲルマン）語，他方はフランス語を経由して，終点イギリスで合流，フランシス・ベーコンによって現代科学用語の素地がつけられた。

この言語の流れと，その間の概念の推移とを辿ると，その意味がより正確になるだけでなく，新しい発想や着想さえ提供してくれることがある。そのなかでも，とくに含蓄の深いと思う語を挙げるといわれれば，即座に，“synthesis”と“analysis”と答える。いうまでもなく対語である。“synthesis” — 以下英語で示す — の語は，dialectic, mathematic, system, theory, irony など — と一緒に，プラトンの著作に多くみられ，より正確な表現で概念規定がなされているという。一方，“analysis”, “analytic” は，アリストテレスの力作の一つ“論理学”のなかで，最重要語として主役を演じている。勿論，彼の造語に成る。

余談だが，かつてアリストテレスは，プラトン

の“アカデメ^{キカ}ィア”では師弟の関係にあった。それが何の切っ掛けか、原因か、両者はたもとを分ち、このあと一時期アリストテレスはアレキサンダー大王の家庭教師をつとめる。synthesisとanalysisとが、全く反対の方向の思惟行為であることを思うと、両者の哲学の目指したものの相違、ひいてはその訣別も分かるような気がするのである。因みにもう一つ例を挙げる。qualityのギリシャ語源poiotesはプラトンの造語。アリストテレスはこれから類推— analogyもプラトンの定義—して、どれほど多いか how-muchnessに相当するギリシャ語posotesを案出したという。この辺、両者がたがい“似て異なる”というところか？

もとにもどって、あえて念のためこの語の意味を追う。Websterより出でてWebsterを越えた解釈を示した“Process Synthesis”の著者らのそれを示すと、synthesisは、“the combining of often diverse conceptions into a coherent whole”。analysisは、“an examination of a complex, its elements, and their relations”とある。ここまでだったら、とくにどうってことないじゃないかという人もいようが、これに続く一文が大切。エンジニアとしての著者らは、このあとこう敷衍している。“Synthesis deals with the creation of artificial things that have desired properties; analysis deals with the understanding of how things are and how they work”。

ここでも、プラトン、アリストテレス両哲学のかけを感じるが、それはさておき。わが研究所でも、“基礎と応用”論議が、“鶏・卵”論争よろしく、消えそうで消えずに続いている。しかも、いまだに首根っこを抑えるような結論は、出ていない。出るはずがないのである。その根源は、問題の立て方自体がおかしいからである。われわれはすでに“研究所”といういわば部分集合の一元、

要素として存在する。集合論的表現を続けて使わせて貰えば、部分集合Aという場で、あの問題の解答が要求されているのである。全体集合 Ω —すなわち部分集合Aも補集合 A^c も含めた全元、要素として、あの問題を論じても答は出せっこない。われわれは、“研究所”という場であの問題を論ずるとすれば、“基礎か応用か”ではなく、“synthesisかanalysisか”の問題として、各自がその姿勢を決めればいいのではなからうか。

だからといって、各自勝手にその研究の方向をいずれかに選んでいいということにはならない。前掲書の著者らは、いみじくもこうつけ加えている。

“It became apparent that a careful interlacing of synthesis and analysis is the proper way to approach process development. Each synthesis step sets an analysis problem — the solution of which provides the data required for the further synthesis steps”。

このことをゆめゆめ忘れまじく。なお、大学から独立した機関、研究所としての、全体としての姿勢は、synthesis優先、あるいはそれにアクセントを置かざるをえない。それは当然とも、宿命ともいえよう。ただし、それは、analysisを否定するものではない。研究者にとって、synthesisかanalysisかは、研究進行上の過渡の状態、時間軸上での起伏の波のようなものでしかない。とはいえ、そのendingはdas sollen当為として、synthesisでなければならぬ。少なくとも、それが研究所の研究者の精神規定でなくてはならない。

“基礎か応用か”の議論ではなく、もう一つdevelopしたハイアラーキ、“synthesis”, “analysis”いずれの段階にあるかの自己同定の問題、だと思ふのだが……。さて、諸氏は如何考える。

(山口賢治)