

理研ニュース

No. 192 June 1997

理化学研究所

2 ● 研究最前線

・ 生体の機能を司る糖鎖の謎に挑戦

6 ● SPOT NEWS

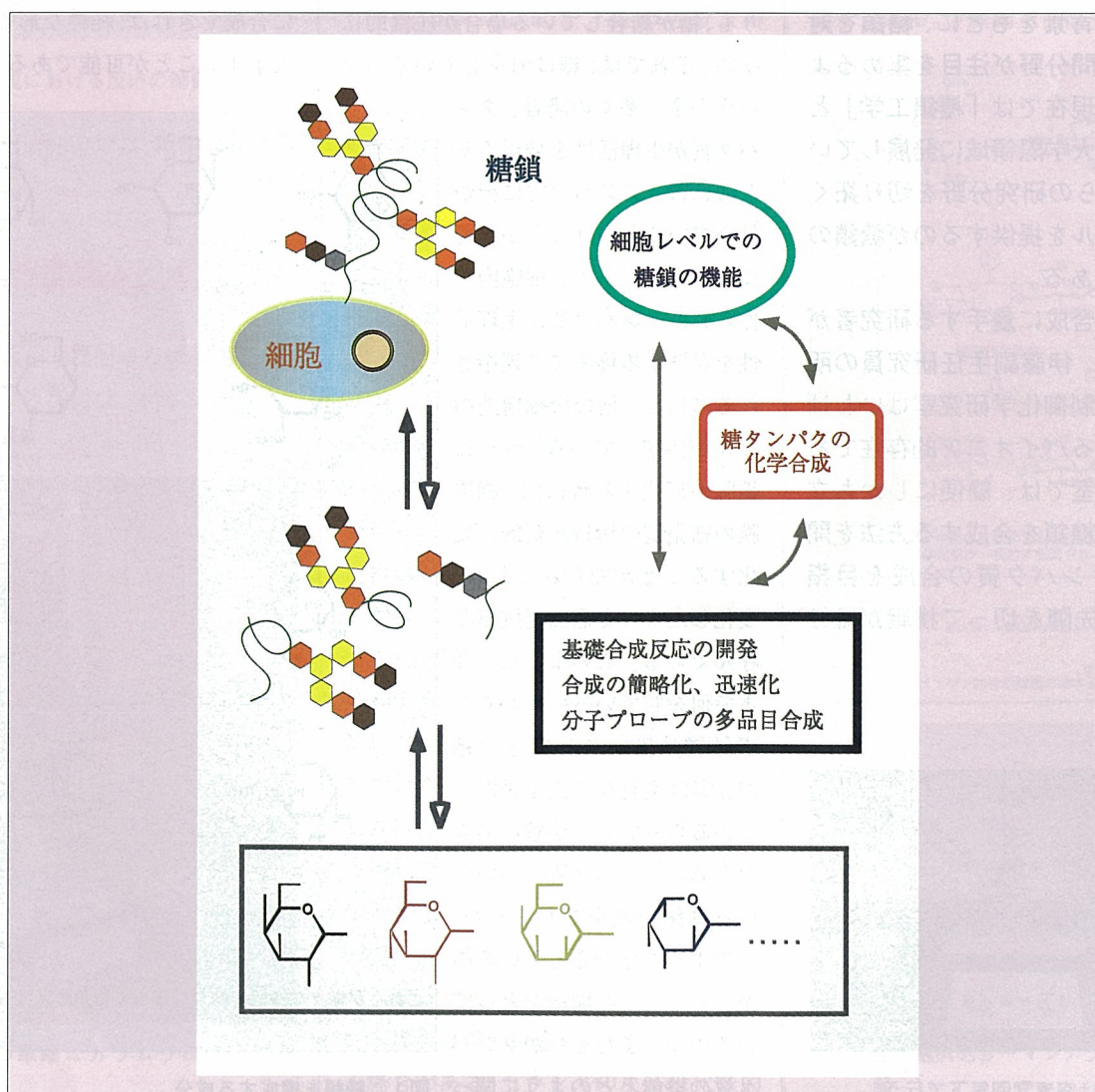
・ 人間と計算機の死闘
—カスパロフ vs Deep Blue—

7 ● TOPICS

・ 新主任研究員紹介
・ 研究開発センター開館記念式典を開催
—バイオ・ミメティックコントロール研究センター—
・ 研究職員の受賞のおしらせ

8 ● 原酒

・ 科学で新幹線に乗れますか？

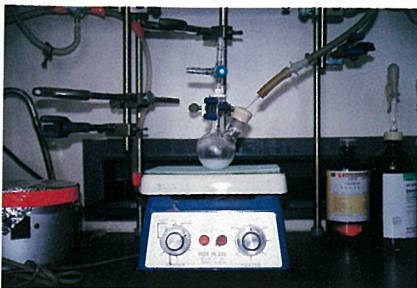


生体の機能を司る糖鎖の謎に挑戦

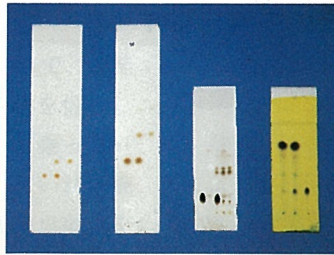
生体成分の中で、糖に大きな関心が払われるようになったのは、比較的最近のことである。タンパク質や脂質に、糖はまるで飾りもののように付いているものと思われていて、何をしているのか良く知られていなかった。ところが、タンパク質の生理的条件下での安定性や細胞内外への輸送、酵素活性の発現及び調節、更には細胞間の認識におけるいわば「細胞の顔」としての働き等、様々の重要な役割を担っていることが明らかにされてきた。

このような背景をもとに、糖鎖を対象とする学問分野が注目を集めるようになり、現在では「糖鎖工学」と呼ばれる一大学際領域に発展している。これからの研究分野を切り拓くためのツールを提供するのが糖鎖の化学合成である。

糖鎖の化学合成に着手する研究者が少ない中で、伊藤副主任研究員の所属する細胞制御化学研究室はいわば国内におけるパイオニア的存在である。同研究室では、簡便にしかも立体選択的に糖鎖を合成する方法を開発し、糖タンパク質の合成を目指し、世界の先陣を切って挑戦が続けられている。



糖鎖合成反応は窒素雰囲気下で行う



薄膜クロマトグラフィーによる反応モニター

糖鎖の合成を始めよう

生体内には多数の生理活性タンパク質があり、我々の生体機能を司っているが、タンパク質は単独で存在する場合よりも、糖が結合している場合が圧倒的に多い。それでは、糖は何をしているのだろうか？ 多くの場合、タンパク質が生理活性を発現するためには、タンパク質に糖が付いているということが重要なのである。また、細胞内で作られたタンパク質が生理活性を発揮する場所まで運搬される時にも、糖の微細構造の存在が活躍している。さらに細胞が癌化する時には、細胞膜の糖脂質の構造が劇的に変化することが知られており、変化したものを癌関連抗原と呼んでいる。このように、今まで何をしているのかわからず付属品扱いされてきた糖が、実は重要な役割を果たしているらしいことが解ってきたため、タンパク質についている糖鎖の種類であるとか、どのような結合をしているのか、どのような構造をとっているのか、またそれがタンパク質の機能とどのように関わ

ているのかといった疑問が、新たな研究課題として浮上してきた。これらの問いに答えるためには、まず始めに糖タンパク質や糖脂質を純粋な形で取り出すことが必要である。しかし、生体から純粋な形で取り出すことは非常に難しく、もし、取り出すことができて、研究に十分な量を確保することは、これまた、非常に難しい。

糖化学の研究は、生体機能を解明していく上で重要であるにも関わらず、研究材料となる“物”そのものを入手すること自体が困難なのである。もし、化学的に合成できれば、純粋な形でしかも大量入手することが可能である。こうして、

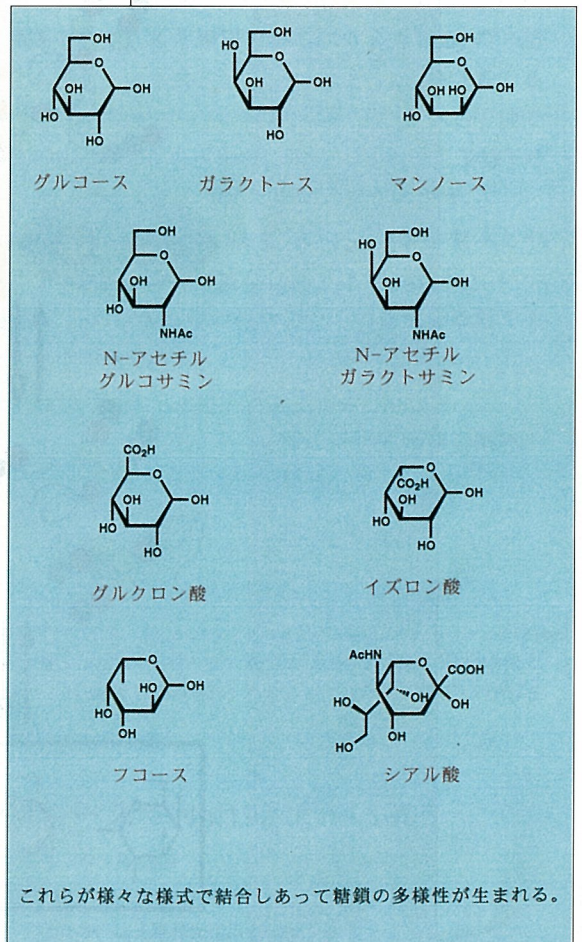


図1 糖鎖を構成する成分

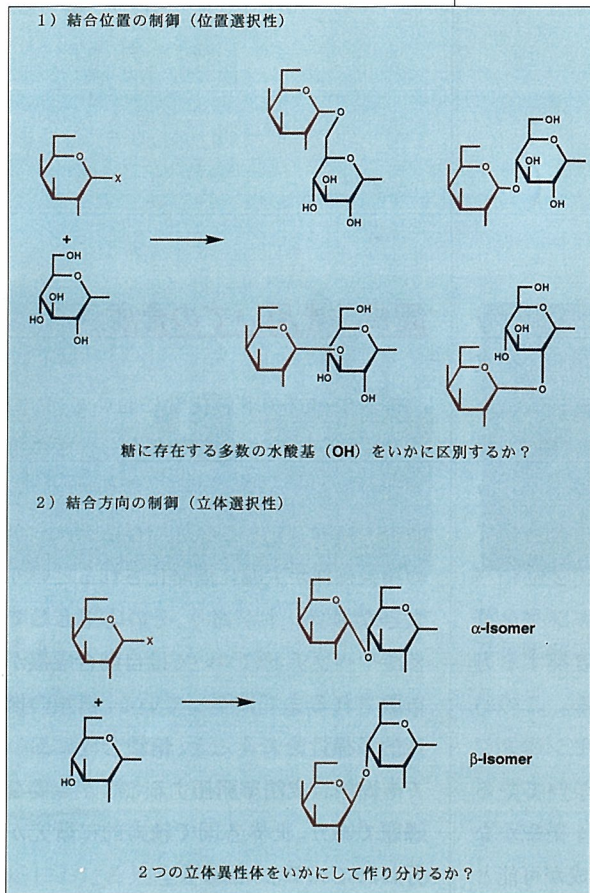
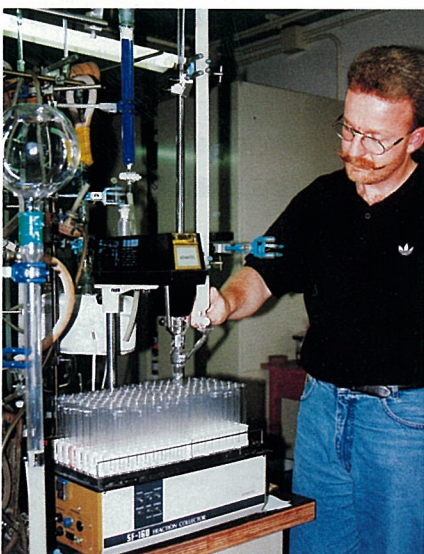


図2 糖鎖合成における反応の制御

細胞制御化学研究室では、糖鎖の化学合成の研究が始まった。

立体選択的合成法の確立

糖鎖の化学合成は簡単なのだろうか。糖鎖を構成する糖には、グルコース、グ



糖鎖生成物の単離はカラムクロマトグラフィーで行う

ルコサミン、マンノース、ガラクトース、ガラクトサミン、シアル酸など約10種類ある。これらが互いに結合し、いわば鎖のように連なって糖鎖ができるわけである。(図1)

結合部位は、糖部分についている水酸基 (-OH) であるが4箇所ある。それに加え、やっかいなのが立体異性体とよばれるものである。これは、結合する方向に α 位と β 位があるために、同じ種類の糖を同じ位置で結合しても、2種類の

立体的に異なる結合様式ができてしまう。実際の糖の結合はこれらの組み合わせとなるから、その種類は天文学的な数字になる。DNAは4つの塩基の繰り返しであるが、それでも、人間の遺伝子には30億の塩基対からなる無数に近いバリエーションがあるといわれている。このことから糖鎖の多様性が伺えるであろう。さらに、糖は直鎖ではなく、複雑な枝わかれをしている場合が多い。このため、糖鎖の合成は容易ではないということは、想像に難くない。そこで糖鎖を構成する複数の糖を選択的かつ効率よく結合することがまず重要な課題となる。糖鎖の化学合成の上で重要なことは、位置選択性と立体選択性である。(図2) 位置選択性は、結合させたい位置以外の水酸基が反応しないように保護しておくことにより可能となる。最も制御の難しいのが、立体選択性だ。糖の1位と2位の水酸基が逆向き(トランス)についている場合と同じ向き(シス)についている場合がある。トランスの反応は比較的



精製困難なサンプルはHPLCによって分離する

容易であるとされている。難しいのはシスの反応である。中でも難しい反応のひとつとして、マンノースの β グリコシド結合がある。伊藤副主任研究員はこの難

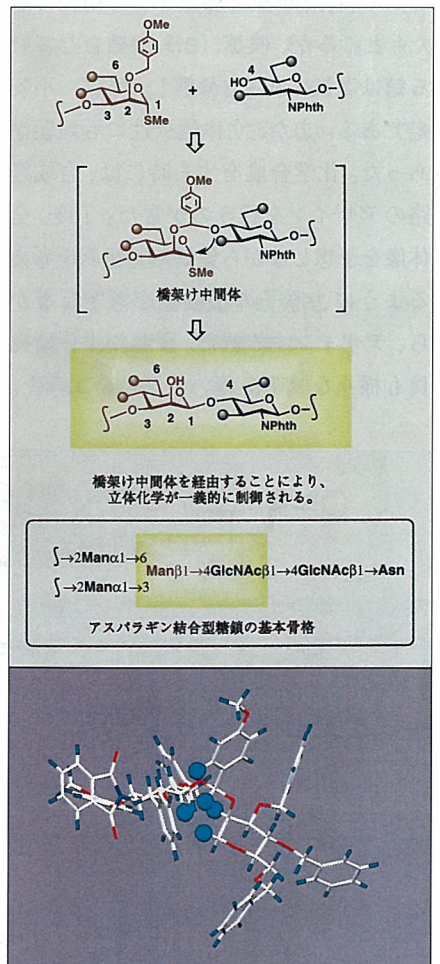


図3 立体選択的 β -マンノシル化反応の開発

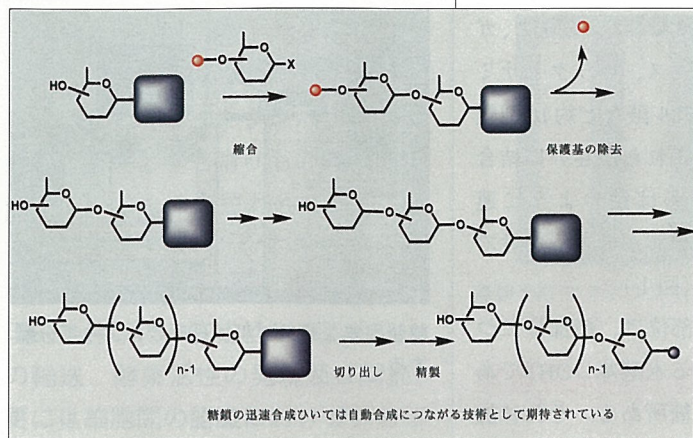


図4 糖鎖の固相合成

しい反応に挑戦した。(図3) 従来の方法では、1位に臭素 (Br) を結合させておいて、特殊な銀を触媒として用いていた。ところが、臭素 (Br) が結合している糖は湿気に弱く、分解しやすく、不安定である。また、立体選択性にも問題があった。化学合成をする時には、合成経路のデザインを行うのが常だ。丁度、全体像を予想しながら建築の骨組みを考えるように、原子の反応性を考慮しながら、デザインする訳だ。伊藤副主任研究員も様々な試薬を用いることを試みた。

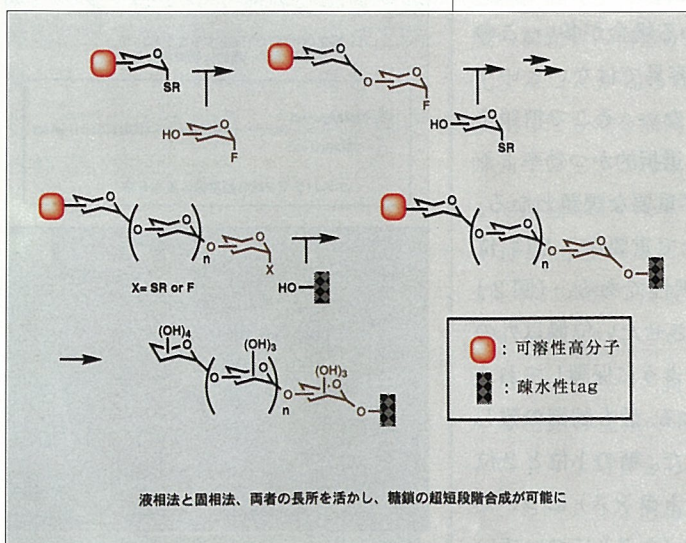


図5 可溶性高分子担体を利用する糖鎖合成

こうして、試行錯誤のうえ、完成した合成法は、1位に臭素 (Br) の代わりにチオグリコシドを結合させておいて、2位にパラメトキシベンジル基を置換する方法である。このパラメトキシベンジル基がついている

ことにより、中性条件下での、穏やかな酸化反応で橋架け中間体の合成が可能となる。その後結合先を活性化することによりプラスの電荷が生じ、酸素のマイナス電荷とが引き合い、結合が起きるわけである。結合と同時に、保護基に用いたパラメトキシベンジル基は外れ、目的としたマンノースのβグリコシド結合が完成した。これで、立体選択性の問題が解決された。

この方法はさらに鎖長を伸ばすために、糖を2つ3つ結合させたブロック同士を結合させるブロック合成という手法を行う際にも適した方法である。また、シアル酸は炭素9つの変った糖であり(図1)、やはり立体選択的な導入が困難とされてきたが、この問題点の解決にも独自の方法論で成功している。

固相法を用いての合成法

核酸やペプチドの化学においては、固相合成法が確立されたことから合成の迅速化が進んでいる。固相合成法には、樹脂の上に固定化した状態で反応を行うため精製操作が大幅に簡略化されるという大きなメリットがあり、その応用として核酸やペプチドについては自動合成機が市販されるまでに至っている。糖鎖の構造的多様性を考えると、糖鎖合成においても固相合成法を開拓することが重要な課題であり、世界各国で精力的に研究が行われている。(図4)

今までの方法は溶液の中で行われる液相法である。そもそもある程度の大きさの糖鎖が固相法で合成できるかどうかすらも疑問であったが、伊藤副主任研究員はこの問題も解決した。固相として用いるものは、ポリスチレン系の樹脂でなるべく立体選択性に問題のないものを選び、8つ程の糖からなる糖鎖の合成に成功している。

この方法だと、精製の手間がいらぬというメリットがある。反応性をチェックするために、固相から切り出しては、反応生成物をモニターするという方法を繰り返し、現在の合成系を作り上げた。現時点では、どんな種類の糖にも応用で

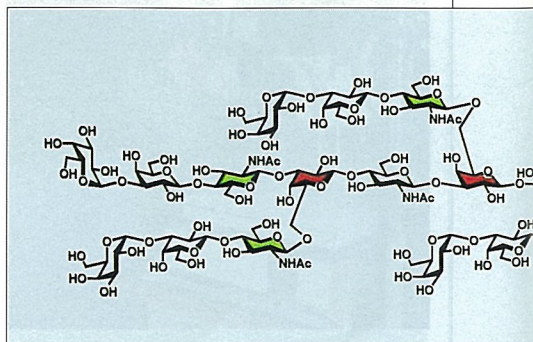


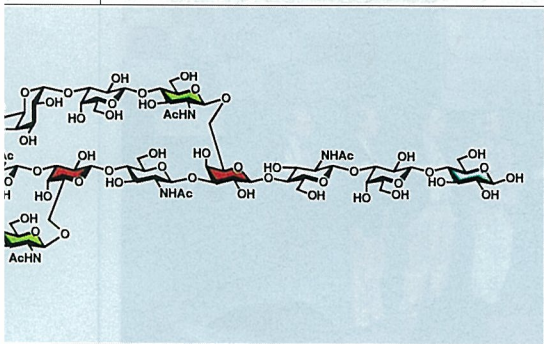
図6 化学的に合成された最大の糖鎖



核磁気共鳴スペクトルにより、構造が決定される

きるわけではないが、今後は立体選択性の問題を検討し、応用範囲を広げて行くべく研究が続けられている。さらに、反応における処理を簡単にするために、ある種の溶媒に溶ける可溶性高分子を固相に替えて用いることも検討している。(図5)

現段階では、工業ベースでの合成に直接つながるとは言えないが、数mg~10gのオーダーで合成することは十分に可能であろう。将来は自動合成機が完成すれば、様々な構造の糖鎖を用いた生物学的研究に弾みがつき、簡便な方法として、普及するであろう。タンパク質の合成は自動合成機で簡便にできるようになった。糖鎖の合成も時間はかかるがある程度できるようになってきた。現在、25糖までの合成に細胞制御化学研究室では成功しており、世界記録になっている。



固相担体に固定化した糖鎖合成中間体—右端は化学的に合成した糖脂質。

(図6) このような背景を基に糖タンパク質の化学合成が次なるチャレンジとして認識されるようになった。

糖鎖工学の将来

糖鎖工学の応用分野として、医薬品開発や、農業での利用をあげることができる。医薬品として期待できるものに、糖鎖からできているシリアルリスX(接着因子のひとつ)と呼ばれる物質がある。体の腫れや痛みの炎症反応は様々な病気に関連しており、抗炎症薬としてステロイドなどがよく知られている。炎症の初期には、白血球の膜に存在するシリアルリスXが血管内皮細胞のセレクチンと結合し、その後、次々に炎症反応が連鎖的に起こっていく。合成のシリアルリスXを投与することにより、白血球が血管内皮細胞に付着する過程が抑制され、炎症の初期を抑える可能性があり、有望な抗炎症薬となりうる。また、多くの腫瘍関連抗原が細胞表層の糖鎖であることから、糖鎖化合物が腫瘍マーカーの検出法の確立に役立つことも期待できる。

さらに、化学合成法の大きなメリットは、天然に存在しないものを合成できることである。これにより、天然型糖鎖を

上回る性質を持つ糖鎖を作りだせる可能性が考えられる。新しい研究領域だけに、糖鎖工学を研究している研究者は他の分野と比べて必ずしも多いとは言えない。国内における研究者の殆どは、生物学的な手法でアプローチしている。この分野における化学合成が担う役割は大きい。「生体分子の総合的な研究への発展を考えつつ、糖タンパクの化学合成に着目しています。」とは、伊藤副主任研究員。糖タンパクの完全化学合成が完成すれば、世界で初めてということになる。そして、それが、生体機能の解明に大きな一歩を踏み出すことは間違いのないことである。世界中で、繰り広げられている競争に先鞭をつけるのは一体誰であろうか？是非とも、世界初の糖タンパクの化学合成を完成させて欲しいものである。

文責：広報室

監修：細胞制御化学研究室

副主任研究員 伊藤幸成

取材・構成：東海林洋子



伊藤副主任研究員

人間と計算機の死闘 —カスパロフ vs Deep Blue—

チェスのワールドチャンピオン・ガリー・カスパロフ氏と IBM ワトソン研究所のグループが製作したチェス専用計算機 Deep Blue の対決を見てきた。

対戦はマンハッタンのど真ん中のビルの、防音装置を施された特別室で行われた。その様子はビルの地下の200人を超える観衆に生中継されていた。このゲームは数人のコメンテーターが状況を解説していたので、チェスを知らない私でさえその対戦は十分に楽しめた。私が見たのは一勝、一分、一敗の後の第四、第五戦である。詳しい攻防はわからなかったが、両者が一歩も譲らない死闘が繰り広げられていることだけはひしひしと感じられた。



写真1 対決会場にて一右が筆者、左は東京大学の成見哲君

結局、両ゲームとも引き分けに終わった。ここで、観衆の注目を集めたのが Deep Blue が従来の計算機とは違って、犠牲をものともしない戦略的な手を打ってきたことだった。また、一見凡手と思われた手が、後になって考えてみると引き分けに持ち込むに重要な妙手であったような気がする。このような人間くさい手を計算機が打ったことに、コメンテーターを含む会場の誰もが感心していた。計算機は疲れを知らないが、人間は次第に疲労感や飽きを伴う。カスパロフ氏は感情を持たない計算機の死闘に、うんざりしていたようにも見受けられた。私は第五戦後に帰国したが、第六戦を引き分けた後第七戦で、疲れきったカスパロフが試合

を投げ、Deep Blue の勝利が確定した。これは、計算機が人間のワールドチャンピオンに勝ったという意味で歴史的な出来事である。

Deep Blue は1秒間に約2億面ものチェスの駒の配置を解析することができる。解析のために専用のLSIが開発され、それを8個搭載したボード64枚がIBMの並列計算機SP2に接続されている。手を読むための専用ハードウェアを作るといふ力任せのアプローチと、あらゆる定石や対戦記録を記憶させた上に評価ルールを洗練化するというソフトウェアのアプローチとの結合が、世紀の天才カスパロフに「神の手」と言わしめた名手を第3戦において創り出した。

計算科学研究室では、歴史的勝利を勝ち取ったIBMワトソン研究所と共同研究を行い、分子動力学の専用計算機の開発を進めている。そして私たちは100万原子を含んだ系のシミュレーションを

1日以内で終了することができる計算機を、1999年までに製作する予定である。これにより、タンパク質などの生体高分子の水分子中のダイナミクスに関する研

究を飛躍的に発展させられるはずである。また、新薬の開発や新しい高機能材料の開発などにも大きく貢献するはずで、広範な産業応用が期待されている。

ワトソン研究所は、格子QCD専用計算機や、このDeep Blueなど、専用計算機の開発には大きな実績を持つが、このご時勢において、さしものワトソン研究所も商売にならないものに、これ以上の資金提供するのは難しいようである。しかし、分子動力学専用計算機は、新薬開発などの実用・応用に大きな貢献をする可能性がある。ワトソン研究所としては専用計算機といえども商売に結び付く実例として大きな期待をかけている。

「チェスの次は将棋に挑戦では……」という声をあちらこちらで聞く。Deep Blue 自身は8×8のチェスの盤面にチューニングされており直接応用は難しい。現在の技術で同様のものを将棋用に作り直せば、Deep Blue の1000倍の能力を持つものはできるはずだ。如何に将棋に打ち込みがあって、自由度が大きく手を読むのが困難であるといっても名人と良い勝負になる将棋専用計算機は十分開発可能である。問題は、数億円程度の開発費をどう捻出するのだろうか。

計算科学研究室

主任研究員 戎崎俊一



写真2 対戦終了後の講評—カスパロフ氏は中央、右の6人がDeep Blue チーム

新主任研究員紹介

分子腫瘍学研究室
主任研究員 佐藤 孝明

近年の分子生物学的アプローチによって“癌は遺伝子の病気”であり、癌の発生進展には複



数の癌遺伝子や癌抑制遺伝子が関与することが、明らかになってきました。また、病理学的に同じ分類をされた癌細胞でもその染色体の欠失や遺伝子増幅を調べてみると、人の顔や、形が違うのと同じように遺伝子レベルでも癌に個性があることが判明してきました。

このことは癌治療を考える上で大変重

要な発見で、今後は各々の癌の性質をよく調べた上で、各癌患者に対して Quality of life を含めた治療法を個別に考える必要があります。ではなぜ癌細胞は“細胞死(アポトーシス)”を誘導する多くの抗癌剤や放射線治療に耐性を持つのでしょうか。一つの考え方として細胞死を阻害する遺伝子の発現が考えられます。すなわち癌細胞が細胞死を回避する機構をもっているわけです。最近では、線虫やウイルスにもこの細胞死を阻害する遺伝子がコードされていることが明らかになり、この分野の研究は世界中で急速に進展しつつあります。更に欧米ではこれらの基礎研究から生じた知的資産を用いて多くのバイオベンチャーが設立されています。実際に新薬のほとんどが欧米のバイオベンチャーで発見されているのです。

しかしながら、一方で日本国内に目を向けてみますと、多くの医薬品関連メーカーは既に癌研究から撤退したり、安定株主を海外で求めたり治験を欧米で行うという大きな動きがあります。癌研究は日本においても国の政策課題であるにもかかわらず、このような日本と欧米との大きな差を見るのは、一研究者として大変考えさせられるものがあります。

理化学研究所では、臨床と基礎研究の間を橋渡しするような研究、“Translational Research”を行うと共に、これまでの様々な経験を生かして、癌細胞の細胞死回避のメカニズムを研究したいと考えています。更に、新しい癌の治療薬の開発に結び付くような基盤研究をバイオベンチャーの設立も念頭に置きながら、産学共同で推進していく所存です。

研究開発センター開館記念式典を開催

—バイオ・ミメティックコントロール研究センター—

去る5月23日、名古屋市の主催による「志段味ヒューマンサイエンスパーク研究開発センター」の開館記念式典が、300名近い出席者を得て当地で開催されました。同研究開発センターは、名古屋市が推進している「志段味ヒューマンサイエンスタウン構想」の中核施設として建設されたものです。

2月末に名古屋市内から移転を完了した当所バイオ・ミメティックコントロール研究センターを含め、名古屋産業科学研究所研究センター及びマイクロメカト

ロニクス研究センターの3研究機関が研究活動を展開することになっています。バイオ・ミメティックコントロール研究センターは、高度な自動工作技術などを有する名古屋地域の研究ポテンシャルを活かして、独創的な生体模倣技術を創出することを目指しており、この新しい研究施設の開館によって、更なる研究の進展が期待されます。式典終了後、理化学研究所棟、共同研究棟の研究施設が公開され、式典参加者は先端的な研究施設に深い関心を寄せていました。



理化学研究所棟



雨村副理事長の挨拶

研究職員の受賞のおしらせ

受賞名	受賞者	受賞業績	受賞日
中国大使館・優秀論文賞	凌 楓研究員 遺伝生化学研究室	科学技術における優秀な成績	平成8年12月30日
精密工学会論文賞	加瀬 研究員 研究基盤技術部極限環境技術室 森重功一元技術研究生 ラピッド・プロトタイプングシステム開発チーム	C-Spaceを用いた5軸制御加工のための工具経路生成法	平成9年3月26日
科学技術庁長官賞(研究功績者)	青柳克信主任研究員 半導体工学研究室	新しいレーザーイオンビームテクノロジーの開発に関する研究	平成9年4月16日
日本材料試験技術協会賞	池 浩先任研究員 素形材工学研究室	画像応用による微細表面形状の評価法	平成9年4月25日
日本希土類学会・奨励賞(足立賞)	候 召民先任研究員 有機金属化学研究室	有機合成反応に関連した低原子価希土類錯体の研究	平成9年5月22日



科学で新幹線に乗れますか？



筆者近影

この表題は、われながら変な日本語だと思う。「科学を信頼して新幹線に乗ることができますか？」というつもりなのだけれども、これでも日本語としてまだどこかおかしい。このどこかおかしいと思うところが、実は、科学のはじまりであります。

わたしは、この狭い日本なんで飛行機かといって、新幹線をよく使います。けれども、どう考えても科学を信頼して新幹線に乗っているのではなく、技術を信頼して乗っているのです。ほとんど何のためらいもなく、疲れていれば眠り込んで、安心して乗っています。わたしはまた自動車を運転します。科学を永いことやってきた人間ですが、機械にはまるで素人です。数えれば何万点にもなる部品があるはずだけれども、車を製造している技術を信頼して、また整備工場の技術を信頼して、なんのためらいもなく高速道路を時速120kmで走ることもあります。(「スピード違反になる」ことへのためらいはありますが)

電車や車、飛行機の原理はわかっている(科学)というだけでは信頼できる交通機関をつくりだすこと(技術)はできません。科学と技術はまるで違うのです。科学と技術は水と油のようなものなのです。日常的な意味では、決して混じり合わない。最近では、「科学と技術」の間の「と」をはずして、科学技術と称してなにか新しい分野(discipline)の到来のごとくいう識者がでていますが、わたしはこれがかねてから苦々しく思っています。科学と技術の発展のためにならないからです。

科学技術庁というのではないかという方は、この庁の英語表記を思い出してください。ちゃんとandを用いて科学と技術の庁となっています。これが正しいのです。

科学はあぶない(あやしい?)ものなのです。だから面白い。科学は、わからないことが出てくれば、いっそう楽しいものです。ところが技術は、わからないことが出ては困ります。科学は未知を歓迎します。が、技術は未知を拒否します。わからないところがあるけれども「まあ、いや」といって、人を乗せて新幹線を走らせるわけにはいかないのです。ここに科学と技術の本質的な違いがあります。だから、あくまでも科学・技術、つまり科学と技術であって、科学技術であってはならないのです。

科学と技術は水と油のごとく、日常的な意味では、決して混じり合わない、といいました。ところが、物理的には境界領域があって、拡大してみると、ここでは水と油が混じり合っています。そして、このような境界領域こそ難しいけれども興味がある研究対象で、しばしば新しい発見につながります。そこからまた、新しい技術が生まれる。新しい技術は未来の科学を拓く。そしてまた、新しい技術が生まれる。科学と技術の間にはこのような関係がありますが、両者はまったく異なる発展過程をとることに注意しなければなりません。disciplineが違っているのです。

科学と技術の境界領域を重要視することは非常に大切です。しかし、科学と技術を混同してはならないのです。科学技術とひっくるめて表現する傾向は、このような混同を助長することであり、やがては科学と技術の双方に弊害をもたらします。安心して新幹線に乗れるために、科学と技術はしっかり分けておかなければなりません。

科学では最後までtrial and errorが許されます。技術においてはしかし、最初はtrial and errorではありますが、究極では無謬性が要求されます。

科学には、少々いい加減なところがあります。が、叱らないでください。これがないと、自由で大胆な発想ができなくなってしまいます。ここに創造性の源があるからです。技術においても、おそらく開発の最初は同じだろうと思います。

研究の先の先まで正確に見通せるようであったら、それは科学ではありません。寸分の無駄もないところでは科学は窒息してしまいます。ハンドルに遊びがなければ、車の運転がうまくできないのと同様です。科学に投資することは、いわば無駄(遊び)の効用に期待することです。朝永振一郎先生はかつて、理研OB会のOBはOld BabyのOBなので男女の別はないのだ、と当意即妙に答えられたそうです。これは見事に、科学研究のこころと理研のあるべき姿をBabyの一語で表現しているといえるのではないのでしょうか。科学者であることは、サン・テグジュペリ風にいえば、かつて子供であった大人の魂に「小さな王子様」(決して「星の王子様」ではない!)のこころを絶えず呼び戻すことなのです。

COE(Center of Excellence)とは、大いなる無駄を堂々とやる場所です。その場所は遊びにあります。理研が、いつまでも、遊びごころを失わない科学者たちの自由な楽園であることを念じてやみません。

加速器研究施設 囑託
稲村 卓

訂正

本誌5月号(No.191)8ページ、原酒記事中の写真家田淵幸夫となっていたものは田淵行男の誤りです。お詫びして訂正いたします。

理研ニュース No.192 June 1997

発行日:平成9年6月15日

編集発行:理化学研究所総務部広報室

〒351-01 埼玉県和光市広沢2番1号

電話(048)467-9272(ダイヤルイン) Fax(048)462-4715

ホームページ(<http://www.riken.go.jp>)

制作協力:株式会社 スリーアイ パブリケーション