

1S3-PM1 希少糖の定義および研究小史

○何森 健
(香川大・希少糖研究センター)

希少糖の定義、研究の特徴、希少糖研究小史等をまとめることによって、希少糖研究への導入とする。1)「希少糖」の定義

物質の定義は一般に、構造や性質によって定義されるのが科学では一般的である。希少糖はこのような一般的な定義に当てはまらない。「自然界にその存在量が少ない単糖とその誘導体」と国際希少糖学会では定義している。すなわち、希少糖は「質」による定義ではなく、自然界における存在「量」によって定義されている。よく考えてみると重要な意味を持っている。自然界の殆ど全ての有機物は生物によって生産されている。すなわち、(1) 希少糖は生物によって生産量の少ない糖であること。さらに、(2) 生物が生産しないことは希少糖は生物にとって意味の少ない、存在価値のない、すなわち生理活性のない単糖であるとも考えられる。また、(3) 希少糖を入手することが困難であり、試薬としても高価であるため、研究することが極めて難しい単糖だという位置づけになる。

2) 希少糖研究の特徴

特定の物質を生産する研究は、一般には用途は決まっている場合が殆どである。しかし、希少糖の研究においては、用途は分らないがその性質を明確にするために「作る」から始まる。これが希少糖研究の大きな特徴となって進んだ。最も特徴的なことは、既に構造が決まっており、その分子量も名前も全て既知のものを作り、性質を調べるのである。このような研究は他の研究素材には見られない、大きな特徴である。

3) 希少糖研究小史

希少糖に絞った研究小史を、個人的な観点で概要を整理した。まず微生物による代謝研究、有機合成による医薬品開発、大量生産へと進んだ。現在では、大量生産が可能となった希少糖を用いた総合的な生理活性の解明が急速に進んでいる。

(i) 生理活性に関連する研究

特筆すべき研究は、アメリカのウッド等の研究グループのペントースの微生物による代謝の研究である。この研究では、希少糖という概念はなく、非天然型単糖という位置づけでありモデル物質として 8 種のアルドペントースを用いた研究であった。微生物がこれまで接触したことのない、新しい物質を分解する能力を獲得するモデル研究とした研究である。

もう一つの研究の方向は、DNA、RNAとの類似構造を持つものが、何らかの新しい生理活性を持つ可能性があるという観点からの医薬品開発の研究があげられる。

(ii) 希少糖の大量生産

希少糖の大量生産に関する研究が始まったのは最近のことである。大量生産して利用した最初の希少糖研究は、フィンランドで成功したキシリトールである。日本における希少糖の研究の特徴は、安価な単糖を生物反応によって転換して目的とする希少糖を生産するという戦略が特徴である。この考え方によって全ての希少糖の生産戦略イズモリングが完成されたのが武器となっている。

(iii) 希少糖の生理活性の研究

香川地域における希少糖研究の進展は、高松地域知的クラスターに採択され、研究が活発行われたことにある。独自で希少糖を生産し、希少糖の用途開発を総合的に進めるというこれまでにない、特色ある研究が実施されている。そして、分子レベルから植物、動物、人間への全ての生物界での新しい生理活性が續々と発見されている。

(iv) 国際希少糖学会

現在の希少糖の研究は、学際的であるという特徴を持っている。香川大学に本部を置く国際希少糖学会は、希少糖研究の特徴を意識した学際的な活動を進めている。

このように、新たな糖生命科学創出への挑戦が、希少糖を「新たな素材」として進んでいる研究の流れを紹介する。

Definition of rare sugars and the brief history of the studies on rare sugars

○Ken IZUMORI
(Kagawa Univ., Rare Sugar Research Center)

Key words rare sugar, definition of rare sugars, history of rare sugar

1S3-PM2 酵素化学が生み出した新しい希少糖の生産地図

○高田 悟郎, POONPERM Wayoon, 岡田 宏美, 深井 善範,
森本 兼司, GRANSTROEM Tom Birger, 何森 健
(香川大・希少糖研究センター)

一般的な微生物および酵素による反応は、立体選択的かつ部位選択的にコントロールでき、常温・常圧の比較的温和な条件下で行われる。炭素数が同じ単糖同士の相互変換は、単糖から単糖への反応はアルドース-ケトース間の反応を触媒する異性化酵素により、単糖から糖アルコールあるいはその逆の反応は酸化還元酵素によって双方向の反応が触媒される。一方、炭素数の異なる単糖同士の相互変換は多段階の反応であるため困難である。我々はまったく新しい異性化酵素であるD-タガトース 3-エピメラーゼを新たに発見した。本酵素はケトースの炭素第3位をエピ化(水酸基を反転させる)し、すべてのケトース-ケトース間の反応を触媒することを明らかにした。また、単糖-糖アルコール間の反応は、光学活性を持たないアリトール・ガラクトクトール、リビトール・キシリトール、エリスリトールを中間物質とすることにより D-型と L-型単糖の相互変換をも可能にする重要な反応であることを明らかにした。

希少糖とは自然界にまったく存在しないかごくわずかにしか存在しない単糖あるいは糖アルコールであり、59 種類の単糖の大半は希少糖である。我々は、安価で大量に手に入る単糖あるいは糖アルコールを原料に酵素反応を用いて希少糖を大量生産する研究を進めており、先に述べた種々の酵素を用いて反応を進めすべての単糖および糖アルコールの生産経路を体系化した、イズモリングと呼ぶ希少糖の生産地図を考案した。イズモリングはヘキシースの場合、D-型およびL-型がアリトールおよびガラクトクトールを中心にして点対称に位置し、単糖全体がリング状に連結できることを示しており、希少糖の最適生産経路と必要な酵素を体系的に知ることができるようになった。我々は現在、イズモリングの生産地図をもとに安価なD-フルクトースからD-タガトース 3-エピメラーゼを用いて希少糖であるD-ブシコースを、L-ラムノースイソメラーゼを用いてD-ブシコースからD-アロースの大量生産も軌道に乗せている。また、8種類すべてのケトヘキシースの生産にも成功している。

さらなる希少糖の大量生産系を確立するためには、環境ストレス耐性(温度やpHなど)に優れ、効率の良い反応が求められる。我々は、希少糖生産に用いる異性化酵素であるD-キシロースイソメラーゼとL-ラムノースイソメラーゼはまったく同じ基質特異性を持ち、触媒活性だけが異なる、いわば同じ酵素であるということを明らかにした。同様にL-フコースイソメラーゼも同じ酵素であるが、イズモリング上では触媒活性でL-ラムノースイソメラーゼの対称側に位置する酵素ではないかと考えている。一方、我々が最近分離した耐熱性微生物 *Bacillus pallidus* は環境ストレス耐性に優れ、微生物反応では糖-糖アルコール-糖間あるいは糖アルコール-糖-糖間の多段階反応を触媒できることも明らかとなった。これらの最近の研究成果により、新しい希少糖の生産地図ができつつある。

これらはすべて香川大学希少糖研究センターで行われた研究であり、希少糖の研究に携わったすべての研究者による成果である。

A Proposed Scheme of Rare Sugar Production Developed by Enzymatic Chemistry

○Goro TAKATA, Wayoon POONPERM, Hiromi OKADA,
Yoshinori FUKAI, Kenji MORIMOTO, Tom Birger GRANSTROEM,
Ken IZUMORI
(Kagawa Univ., Rare Sugar Research Center)

Key words rare sugar, isomerase, oxidoreductase, psicose