

研究成果報告書

(国立情報学研究所の民間助成研究成果概要データベース・登録原稿)

研究テーマ (和文) AB		超分子化学アプローチによる糖鎖の生物機能基盤の解明			
研究テーマ (欧文) AZ		Elucidation of the biofunctional basis of oligosaccharides by applying supramolecular chemistry techniques			
研究氏 代表名 者	カタカナ CC	姓)ヤマグチ	名)タクミ	研究期間 B	2016～ 2017 年
	漢字 CB	山口	拓実	報告年度 YR	2017 年
	ローマ字 CZ	YAMAGUCHI	TAKUMI	研究機関名	北陸先端科学技術大学院大学
研究代表者 CD 所属機関・職名		北陸先端科学技術大学院大学 先端科学技術研究科・准教授			
概要 EA (600 字～800 字程度にまとめてください。)					
<p>糖鎖は、細胞間コミュニケーションをはじめとする様々な生命現象において、動的な分子認識を通して重要な役割を果たしている。しかし、その生物学的重要性にも関わらず、糖鎖機能の物理化学的基盤の解明は十分に進んでいない。本研究は、有機化学・超分子化学と構造生物学の手技を組み合わせることで、糖鎖が発現する特異な分子認識機構の解明を目指した。</p> <p>神経細胞の分化に関わるルイス X 糖鎖を人工分子骨格とハイブリッドしたサイボーグ超分子を合成し、これを用いて糖鎖-糖鎖間相互作用メカニズムの構造基盤解明を行った。ルイス X 糖鎖は、神経細胞においては分化前細胞に特異的に発現しており、その幹細胞性の維持を担っている。機能発現のためのグライコトープとしてルイス X を含む糖鎖構造を化学合成した後、これを有機多座配位子と連結した。合成した配位子分子の錯形成反応により自己組織化球状錯体を調製した。これにより、直径およそ 40 Å の一義構造をもった球状超分子表面に、ルイス X グライコトープを集積することに成功した。合成したルイス X クラスターのマクロ挙動を、NMR および動的光散乱法によって観測したところ、このサイボーグ超分子はカルシウムイオン依存的な糖鎖間相互作用によって、水中でより大きな会合体を形成することがわかった。さらに、常磁性 NMR 法を用いたマイクロ計測によって、糖鎖-カルシウムイオン結合の構造基盤情報を収集した。その結果、超分子間会合を誘起するために必要なルイス X とカルシウムイオンとの相互作用には、糖鎖の化学構造のみならず、その集積形態が重要であることが示唆された。</p> <p>さらに、人工設計に基づく機能性糖脂質の開発を行った。ルイス X 糖鎖にエフェクター部位を連結したネオ糖脂質を合成し、その生理活性評価を行った。水中でミセルを形成したネオ糖脂質クラスターと細胞との相互作用を評価した結果、ルイス X 含有人工糖脂質が神経幹細胞に対して特異的に細胞死を誘導することを見出した。以上のように、生体分子と人工分子の融合による機能分子科学を展開し、糖鎖クラスターの動的な相互作用機構に関する構造基盤を明らかにするとともに、糖鎖を応用した細胞機能の制御に関して分子設計指針を与えることができた。</p>					
キーワード FA	糖鎖	自己組織化	糖鎖間相互作用	NMR	

(以下は記入しないでください。)

助成財団コード TA					研究課題番号 AA								
研究機関番号 AC					シート番号								

発表文献（この研究を発表した雑誌・図書について記入してください。）									
雑誌	論文標題 <sup>GB</sup>	Synthetic approach to biomolecular science by cyborg supramolecular chemistry							
	著者名 <sup>GA</sup>	K. Kurihara, et al.	雑誌名 <sup>GC</sup>	BBA - General Subjects					
	ページ <sup>GF</sup>	358~364	発行年 <sup>GE</sup>	2	0	1	8	巻号 <sup>GD</sup>	1862
雑誌	論文標題 <sup>GB</sup>	Lewis X-carrying neoglycolipids evoke selective apoptosis in neural stem cells							
	著者名 <sup>GA</sup>	H. Yagi, et al.	雑誌名 <sup>GC</sup>	Neurochem. Res.					
	ページ <sup>GF</sup>	212~218	発行年 <sup>GE</sup>	2	0	1	8	巻号 <sup>GD</sup>	43
雑誌	論文標題 <sup>GB</sup>	Hyper-assembly of self-assembled glycoclusters mediated by specific carbohydrate-carbohydrate interactions							
	著者名 <sup>GA</sup>	G. Yan, et al.	雑誌名 <sup>GC</sup>	Chem. Asian J.					
	ページ <sup>GF</sup>	968~972	発行年 <sup>GE</sup>	2	0	1	7	巻号 <sup>GD</sup>	12
図書	著者名 <sup>HA</sup>								
	書名 <sup>HC</sup>								
	出版者 <sup>HB</sup>		発行年 <sup>HD</sup>					総ページ <sup>HE</sup>	
図書	著者名 <sup>HA</sup>								
	書名 <sup>HC</sup>								
	出版者 <sup>HB</sup>		発行年 <sup>HD</sup>					総ページ <sup>HE</sup>	

欧文概要<sup>EZ</sup>

Oligosaccharides are involved in a variety of biological processes exemplified by cellular communications and play crucial roles through carbohydrate-protein and carbohydrate-carbohydrate interactions. However, the physicochemical studies toward elucidation of the functional mechanisms of oligosaccharides have been precluded.

In this study, hybridization of a self-assembled spherical complex with Lewis X oligosaccharide, which is displayed on various cell surfaces as a functional determinant including for maintaining the stemness of neural stem cells and the mediation of cell-cell interactions, was achieved to create a molecular cyborg with potential functionality through multivalent carbohydrate-carbohydrate interactions. A glycosylated organic bidentate ligand was converted to glycoclusters displaying the Lewis X sugar moieties on its spherical scaffold through forming the metal-organic complex. The self-assembled glycocluster exhibited hyper-assembly through homophilic carbohydrate-carbohydrate interactions upon addition of Ca<sup>2+</sup> ion. Moreover, the well-defined Lewis X clusters enabled detailed NMR characterization of their interactions mediated by the oligosaccharide moieties. The NMR data revealed that the specific carbohydrate structure as well as their clustering form are prerequisite for the Ca<sup>2+</sup>-mediated carbohydrate-carbohydrate interaction.

Lewis X-carrying neoglycolipids, in which the functional oligosaccharide derivatives were combined to effector units, were also created. It was demonstrated that the Lewis X-carrying neoglycolipid evoked selective apoptosis in undifferentiated neural stem cells, whereas differentiated neuronal cells remained unaffected.

The neo-glycoclusters by hybridizing biomolecules and artificial molecules were successfully created, giving useful tools for probing carbohydrate-carbohydrate dynamical interactions. These finding may also offer a new strategy for controlling cellular functions using artificial glycoclusters.