

国立研究開発法人 理化学研究所・主任研究員 伊藤 幸成氏
Yukishige Ito



（業績）「複合糖質の機能解明をめざす高選択的・高効率合成法の開発」

伊藤幸成氏は糖鎖を構築する方法論の開発を行い、それを基盤に様々な複合糖質を合成し、それらを用いて生体内現象の解析へと研究を展開してきた。以下、その代表的な業績について述べる。

1. 新規な糖鎖構築法の開発

伊藤氏はチオグリコシドを用いるグリコシル化反応の可能性に着目し、数々の新規な活性化法を見出し、複雑な構造のガングリオシド（シアル酸を含む糖脂質）やルイス系糖脂質の合成に発展させた。また、25 個の糖残基からなる巨大糖鎖の合成にも鍵反応として用いられている。この成果は、当時における糖鎖合成化学の頂点を極めたものであった。その後、チオグリコシドと糖フルオリドを組み合わせるオルトゴナルグリコシル化法へと発展させると共に、高分子担体を用いる迅速合成への展開を行った。更に、ポリラクトサミン型糖鎖の固相合成、糖鎖合成の進行をリアルタイムでモニターする手法、正しく伸長された糖鎖のみを釣り上げる方法を開発した。これらの成果は、当時指摘されていた高分子担体を用いる糖鎖合成の弱点を克服するものであり、糖転移酵素阻害物質やシアル酸含有糖鎖の系統的合成に展開し、その有用性を実証している。

2. 立体選択的グリコシル化反応の開発と複合糖質糖鎖の合成への応用

グリコシル化を鍵反応とする糖鎖の合成において、最も大きな問題は立体化学の制御である。従来、選択的な構築が困難とされてきたものにシアル酸の α グリコシドおよびマンノースの β グリコシドがある。伊藤氏はこれらを完全選択的に合成する手法を確立した。前者については新規なシアル酸供与体を開発することで高選択的 α グリコシル化を実現し、シアル酸が複数結合したジシアロガングリオシドの世界初の化学合成に結び付けた。一方、後者については C-2 位に導入した置換基を足掛かりとする分子内アグリコン転位反応を開発し、アスパラギン結合型糖タンパク質糖鎖の系統的合成に発展した。更に、この概念が様々な 1,2-cis グリコシドを選択的に合成する一般的な方法になることを示し、生物活性複合糖質の合成に応用した。

また、環状保護基の導入による糖のコンフォメーション制御を利用した立体選択的グリコシル化の手法を見出

した。これらに加えグリコシル化反応の選択性を迅速に評価する系を開発し、反応条件が及ぼす影響を系統的に調べ、混合溶媒中で高選択的糖鎖構築を実現した。

3. 生物機能解明をめざす糖タンパク質糖鎖の合成研究

糖タンパク質の多くが有するアスパラギン結合型糖鎖は、生体内で多様な機能を担っている。特に、タンパク質の正しい折り畳みの促進において、高マンノース型糖鎖と呼ばれる構造が重要な役割を果たしていることが徐々に明らかとなっている。伊藤氏はその詳細解明のために、独自に開発した合成手法を駆使して、これらの糖鎖を系統的、網羅的に合成する手法を確立した。更に、合成した糖鎖やそれらを含む人工糖タンパク質を用いて、上記過程の精密解析を行ってきた。それにより、これに関与する様々な酵素やレクチンの特異性を初めて明らかにした。

これ以外にも、種々の新規な糖タンパク質構造の合成を行っている。例えば、C-結合型マンノシルトリプトファンと呼ばれるユニークな糖タンパク質構造単位の合成をいち早く達成している。また、新規な構造を持つ糖脂質に着目し、その合成を行った。これらの成果は、未知の生物機能解明をめざす研究に大きく発展している。

4. 糖鎖結合能をもつ小分子の分子認識機構

Pradimicin A (PRM-A) とその類縁体は放線菌由来の抗生物質群であり、 Ca^{2+} 存在下で Man を含む糖鎖に高い特異性で結合する。伊藤氏は合成的なプローブ作成と固体 NMR を用いた新しい解析戦略により、一次結合部位の特定に成功した。今後は、結合様式の詳細な解析を進めることにより、より強い結合能を持つ小分子人工レクチンの開発につながると思われる。

以上のように伊藤幸成氏は高効率的・高選択的な合成手法の開発をもとに糖質合成化学の分野で広範な研究を進め、糖鎖生物学との境界領域に研究を進展させて国内外から高い評価を受けている。このことから同氏の業績は有機合成化学会賞に相応しいものと認める。

〔略歴〕 昭和 57 年 東京大学大学院薬学系研究科
博士課程修了
現在 理化学研究所 主任研究員