

はじめに

「おしゃべりな糖」とは、情報をにう糖のことです。つまり、賢い糖、インテリジェントな糖です。この物質の面白さ、大切さを広く知ってもらいたいと思って、この本を書きました。日本では初めての本のはずです。

糖とは命を支えるエネルギー源であり、またからだをつくる大事な材料だということは誰でも知っています。でも糖がおしゃべりな物質、賢い物質だなんて初耳だ、という人も少なくないでしょう。でも、かれらがその賢さを発揮してはたらくから、私たちは毎日、健やかにすごせるのです。

私たち一人ひとりのからだの中では、数十兆個ものいろいろな細胞が、個体を生かすという共通の目的のために、協力しあって一生懸命にはたらくしています。それを実現するために、この膨大な数の細胞たちの間で、絶え間ない対話が維持されています。国際平和を維持するために、世界中の国の首脳が連絡を絶やさず、必要あれば国際会議を開かねばなりません。そうした首脳外交活動は、しっかりサポートする事務方なくして成功はおほつきません。おしゃべりな糖の役目はそれに似ています。あまり目立たないのですが、かれらの手助けがあ

ってこそ、細胞たちの対話が成功し、私たちの命が守られるのです。

主に裏方として、大事だけれどいささか地味な仕事を担当しているので、タンパク質や核酸のように、昔から情報をになう物質として知られてきたものにくらべると、注目されるのがかなり遅れました。でも研究が進むにつれて、物質としてのユニークさ、仕事の想定外の重要さが見えてきました。わかればわかるほど、生命の奥深さに感嘆するばかりです。

おしゃべりな糖には、食べたら頭が良くなる、病気が治るなど、ただちに実用に直結するような効き目はありません。でも、おしゃべりな糖のはたらきがとどこおれば、生きることのそここに悪影響が出ます。病原菌などの外敵との戦いにも、おしゃべりな糖がいろいろな形で関係しています。そうしたところから、遅ればせながら、注目度も上がり始め、より広く深い研究が必要だと考えられるようになりました。とはいえ、まだまだわからないことが山積みなのです。

研究の大きな後押しになるのは、理解者の多さです。でもこの分野は後発で発展途上なので、世間的にはほとんど知られていません。おしゃべりな糖がどんなに大事なかを、もっとたくさんの人に知ってもらう必要があります。できれば現代人の一般常識の1つとなって欲しい。そして研究のサポーターになってもらえれば、人類の明るい未来につながるでしょう。若い人にもどんどん研究に参入してもらいたいです。

読み始めて最初のうちは、この本は遊園地の迷路みたいだと思われるかもしれませんが、先

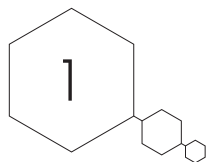
がどうなっているのか見通しにくいでしょうが、難しそう、としり込みしないでください。角を曲がるたびに、新しい、面白い発見があります。高校の生物と化学の予備知識くらいで道をたどれるように書きました。さあ、おしゃべりな糖の面白さを楽しんでください。

目次

はじめに

1	おしゃべりな糖が命を支える	1
2	糖鎖はどこで何をする？	17
3	糖コードを読みとる——浮気なレクチンの秘密	39
4	ミルクのオリゴ糖がきた道	59
5	糖鎖をつくる、糖鎖をこわす	73
6	糖コードと健康	93
	おわりに	115

イラスト(マンガで糖鎖劇場) || ウチダヒロコ



おしゃべりな糖が命を支える

おしゃべりする糖とは

おしゃべりな糖？ いったい何のこと？

誰もが首をかしげそうですが、そんな糖が私たちの命を支えています。

糖とよばれる物質には、小さいものから大きいものまであります。小さいものとしては、グルコース（ブドウ糖）や砂糖（ショ糖）は誰でもおなじみでしょう。これらはエネルギー源として大切ですが、おしゃべりではありません。大きい方でよく知られているものだと、たとえばセルロース、でんぷん、キチンなどがあります。セルロースは植物のからだの材料、でんぷんは植物の貯蔵エネルギー、キチンはエビやカニの甲羅の素材です。やはり大切な物質ですが、おしゃべりではなく、黙々と与えられた地味な役割を果たしています。

おしゃべりな糖は、この対極にあります。からだの中を動き回り、細胞たちと活発におしゃべりしています。大きいものも小さいものもありますが、主流は中間的な大きさです。残

念ながらまだ知る人ぞ知るといふ程度の知名度ですが、実はたいへん賢い分子で、私たちが情報面で支えるという、大事な任務もっています。

生物にとって情報が大事だと言われても、ぴんと来ないかもしれません。そこで生物とコンピュータを比較してみましょう。かなり共通点があります。

まず、ハードウェアにあたるからだ(細胞、臓器、骨など)があります。それを作動させるにはエネルギーを注入せねばなりません。しかし究極の要素はソフトウェア、つまり形をもたないいろいろな情報です。生命活動の手順(プログラム)、分子の構造や組織の設計図、危機管理マニュアルなど、膨大なソフトウェアが必要です。コンピュータは、ソフトがなければただの箱。そこにさまざまなソフトウェアがインストールされて、世界をすっかり変えるほどの能力を見せつけます。コンピュータに命を吹き込むのは、形をもたない抽象的な情報なのです。生命でも同じです。複雑な生命のいとなみは、膨大な情報によって支えられているのです。

生命をたくみにあやつる、驚くべきソフトウェアの全貌。ぜひとも知りたいところですが、あまりにも難題で、まだごく一部しかわかっていません。なにしろコンピュータのソフトウェアとは違って、人が頭脳を獲得するはるか以前に、自然がつくってしまったものですか。そんなものを人の頭で解ける保証すらないのですが、人類のよりよい未来のために、たくさんの方が挑戦しています。

生命のソフトウェア関係を担当するのが、おしゃべりな分子たちです。生物がつくりだす分子の種類は膨大ですが、おしゃべりな分子とは、その中でも特に賢いものたちで、情報を保有していて、それを他の分子や細胞に伝えることができます。おしゃべりというのはもちろん比喩で、伝えたいことは構造を使って表現されます。つまりその分子の構造が、文字や信号やアイコンなど、いわゆるコード(暗号、記号。「バーコード」のコードです)の役割を果たすのです。

核酸、タンパク質、そして糖鎖

情報を担当する分子として、誰でも知っているのは核酸(DNAとRNA)でしょう。生物のいちばん土台になる遺伝情報、つまり第一の生命暗号を大切に保管しています。次はタンパク質で、私たちのからだの中には、メッセージを発信するもの、受け取るものがひしめきあって活動しています。このように核酸とタンパク質は、情報分子としてはスター格です。どちらも大きな分子(高分子)で、コードをつくる能力が高いので、情報担当にふさわしいのです。

そこに近年、第三の情報担当分子として、おしゃべりな糖、すなわち情報を担う糖鎖が注目され始めました(以下、本書では「おしゃべりな糖」・「おしゃべりな糖鎖」・「情報糖鎖」をほぼ同義としてあつかいます)。糖鎖というのは、小さな単糖がいくつもつながってできた分子です。

セルロースやでんぷんなども糖鎖の仲間ですが、大きいわりには、構造は単純で無口です。おしゃべりな糖鎖はこれとは大いにタイプが違い、複雑な構造をしており、その一部がコードになります。このコードを、本書では「糖コード」とよびましょう(英語の「glycode」にあたります)。こうした糖コードが、動きまわり、自己顕示し、他の分子や細胞と活発につき合います。1970年代頃から、こうしたいわば新人類の情報糖鎖が続々と見つかるようになり、その役割や存在意義がわからなければ、生命の本質もわからない、と考えられるようになりました。

どんな糖鎖がおしゃべりなのか、誰でも知っている例を、とりあえず1つだけ挙げておきましょう。日本人が大好きな血液型です。A型の人の赤血球の表面には、A型の糖コードがたくさん生えています。B型の人ならB型の糖コードがたくさん生えています。そしてたとえばA型の糖コードなら、「私の主人は人類の中のA型グループの一員だ」と吹聴しているわけです。

生命暗号、それぞれのちがい

核酸とタンパク質、そしておしゃべりな糖の3つの生命暗号は、何が違うのでしょうか。そして、なぜ使い分けられるようになったのでしょうか。

まず、これらの生命暗号は、はたらく場所が違います。核酸は、細胞の中にとどまってい

ます。一方、タンパク質は、細胞内・細胞外の両方で活動します。ところが、糖鎖がはたらくのはもっぱら細胞の外です。また単細胞生物と多細胞生物とを比較すると、おしゃべりな糖鎖は多細胞生物には必要不可欠ですが、単細胞生物では必要性がかなり低くなります。

はたらく場所の違いは、役目の違いにも密接にかかわっています。核酸は遺伝情報の担当ですから、基本的に細胞の中で活動します。一方、細胞の中・外ではたらくタンパク質や、細胞外ではたらく情報糖鎖は、主に細胞間のコミュニケーションを担っています。

私たち人間は、数十兆個もの細胞が集まってできた多細胞生物です。多細胞からなる個体が生きてゆけるのは、全身の細胞が見事に協力し合っているおかげです。それを成り立たせるためには、近い細胞の間でも、遠い細胞の間でも、緊密なコミュニケーションが欠かせません。また多細胞生物では、細胞の役割が細分化され、それぞれがひじょうに微妙で複雑な仕事を分担しています。それをミスなく遂行するためにも、それぞれの細胞ではたらく分子たちがお互いに連絡を取り合い協力することがことさら重要になりました。

こうした情報に関係する分子として、まず知られてきたのがタンパク質でした。細胞間の情報活動の中心は、なんとといってもタンパク質です。離れた細胞の間で正しく連携プレーでできるように、あちこちの細胞から、伝令役のタンパク質（ホルモンやサイトカイン）が血管に放出されます。たとえばインスリンは、膵臓すいぞうから分泌されて、いろいろな細胞に、「血液中のグルコースをどんどん取り込め」と要請します。このメッセージを受け取る細胞の表面には、

インスリン受容体というタンパク質があり、そこにうまくドッキングできれば、膵臓からの指示が伝わり、血液中のグルコース濃度(血糖値)が下がります。

一方の糖鎖は、長い間、こうした細胞外ではたらくタンパク質のほとんどについている、いわばアクセサリーのようなものとして知られてきました。アクセサリーあつかいだっただのは、試験管内では、タンパク質から糖鎖を取り除いてもちゃんとはたらいたからです。しかし研究が進むにつれて、じっさいのからだの中では、糖鎖がついていないタンパク質は役に立たないことがわかってきました。糖鎖はただのアクセサリーではなく、任務遂行に不可欠な装備だったのです。

糖鎖は、どちらかといえば裏方です。細胞の外では、何千種類ものタンパク質が、情報を活用しながらはたらいています。そうしたタンパク質は、外界の厳しい環境のなか、遠くの目的地までたどりついて、複雑で困難な任務を果たさねばなりません。それを陰に日向に助ける装備として、糖鎖が絶対に必要なのです。

ジェームズ・ボンドが遠い国へ工作員として出発するときには、いろいろと奇想天外な小道具をもってゆきます。それが何度も役に立って、最悪の危機もかわして任務に成功します。糖鎖の役割もどこか似ています。

また細胞に伝令タンパク質がきたときや、細胞がお互いに接触しあうときなどには、ガイドしたり、仲介したり、制御したりと、糖鎖たちはコミュニケーションが成功するようには

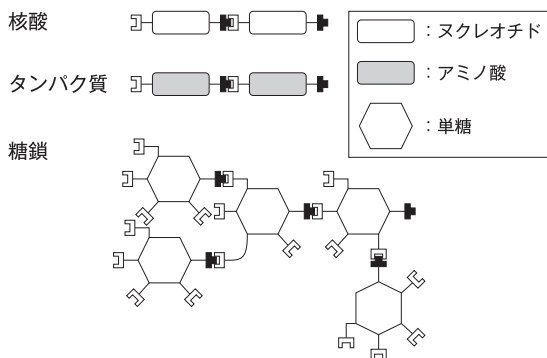


図1 三大生体高分子(核酸, タンパク質, 糖鎖)のブロックのつながり方。核酸とタンパク質は1本の線状につながるので1次元のバーコード, 糖鎖は枝分かれするのでQRコードのようになる

たらいっています。おしゃべりな糖鎖がマネージャーとして助けなければ、体の中の細胞たちはうまく協力しあえなくなり、多細胞生物は破綻してしまおうでしょう。裏方よりはむしろ、黒幕といった方がよさそうです。

糖コードはQRコード？

3種類の生命暗号である核酸・タンパク質そして情報糖鎖は、その構造も違います。特に糖鎖は、核酸やタンパク質とはまるで違うやり方で組み立てられています。

核酸やタンパク質は、構造が1次元のバーコード的です(図1)。ブロックが1本線としてつながっています。なぜかという、連結用なのでぱりとくぼみが、1つのブロックに1つずつしかないからです。こんなレゴブロックだったら、一列につなげるほかありません。

核酸をつくるためのブロック(ヌクレオチド)は4種類(略号でA、G、T、C)あります。核酸

の構造は、この4種類の文字が一行に並んだ、長い長い1次元のバーコードに相当します。今では誰でも知っているように、この暗号文書が、タンパク質のいわば設計図です。ヌクレオチド3個で1つのアミノ酸を表すので(3文字暗号。たとえばAGTならセリン、GTCならバリンなど)、簡単に翻訳でき、タンパク質のアミノ酸のつながり方を指示できます。

タンパク質は、20種類のアミノ酸が一行につながってできています。アミノ酸は英語名の頭文字を略号として使うので(いくつか例外がありますが)、20個のアルファベットを並べた1次元のバーコードになります。核酸のような法則性はありませんが、ところどころにメッセー지를帯びた配列が現れます。たとえばそのタンパク質の行き先、仕事の種類、誰がパートナーなのか、などがそこから読み取れます。「ここから後ろを切断せよ」とか、「ここに糖鎖を結合させよ」などと指令する配列もあります。そこここに意味のある単語(のようなもの)が埋め込まれているのです。

さて後発の糖鎖はというと、つくられるコードは2次元です。その理由は、ブロックの形にあります(図1)。糖鎖のブロックは単糖です。グルコース、ガラクトース、N-アセチルグルコサミンなど、十数種類あり、どれも六角形をした分子です(特に大事なものの構造式は付録に載せてあります)。それに「でっぱり」が1個ついています。ところが「くぼみ」の方は3〜4個あるので、1つのブロックに、最大で4個まで別のブロックをつなげられます。そのそれぞれに、さらに複数のブロックをつなげてゆけます。最大限につながることはまれ

ですが、こんなタコ足配線が繰り返されるので、一列のつながりにならず、コードが平面化してしまいます。糖鎖と言わずに、糖枝とか糖樹とかよんだ方がイメージしやすいくらいです。

つまり、1次元のバーコード的である核酸やタンパク質に対して、おしゃべりな糖鎖が掲げるコードは、いわばQRコードなのです。これは、生命暗号としての糖鎖のとびぬけた特徴の1つです。

なぜ糖鎖は一筋縄でないのか

糖鎖はなぜ、タコ足配線になるのでしょうか。前項の説明だけでは、科学の本としてはもの足りないので、ちょっとだけ化学を使った説明をしましょう。

グルコースは単糖の代表で、高校の化学の教科書にも構造式が出てくるので、これを使いましょう。この分子は炭素6個、水素12個、酸素6個で組み立てられており、六角形の環になっています(図2)。6個の炭素は、 C_1 から C_6 まで番号がついています。 C_1 から C_5 までの炭素と1個の酸素で六角形をつくり、 C_6 は環の外にはみ出しています。 C_5 以外の炭素には、水酸基(OH基)が1個ずつつきます。 C_2 、 C_3 、 C_4 についてのOH基は、下—上—下の方向を向きます。グルコース以外の単糖ではこの向きが変わります。

ここで、5個のOH基がブロックの連結に使われます。ただし C_1 につくOH基は特別で、

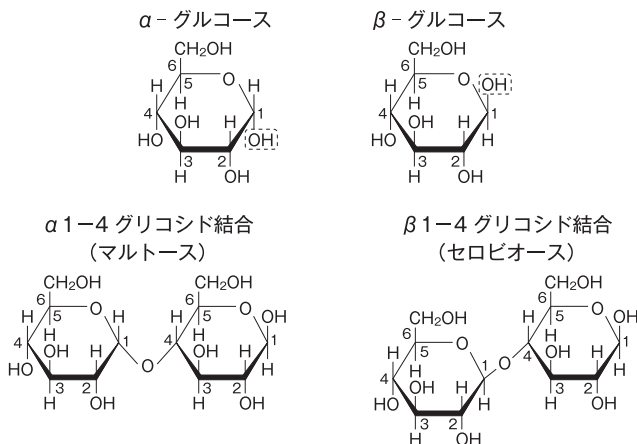


図2 グルコースを2個つなげてできる二糖の例。単糖の1位のOH基は反応性が高いので「でっぱり」になる。それ以外の2, 3, 4, 6位のOH基は「くぼみ」になる。「でっぱり」には下向き α 型と、上向き β 型があるので、つながるときに2種類のグリコシド結合ができる

ほかの4個よりも反応性が高いので、「でっぱり」の役をします。一方、残りの C_2 、 C_3 、 C_4 、 C_6 についてのOH基は受け身なので「くぼみ」役です。「くぼみ」と「でっぱり」がつながるときは、2つのOH基の間から水分子(H_2O)が1個取り去られて、C-O-Cという形の共有結合(グリコシド結合)ができます(この結合は水分子を戻してやることで、切ることができます(加水分解)。この性質のおかげで、大きな糖鎖を解体して、リサイクルすることができまゝ)。

「でっぱり」になる C_1 のOH基には、もう1つ特殊なことがあります。下向き(α 型)になったり、上向き(β 型)になったりと、切り替わるこ