

農学博士小川智也氏の「細胞表面の複合糖質と関連糖鎖に

関する合成研究」に対する授賞審査要旨

細胞表面の糖鎖は細胞の外側に配向しており、細胞と外部との情報交換、細胞間の認識、多くの分子種や他細胞との相互作用などに関与しつつ、生体内で重要な機能を果している。このような糖鎖の生理的機能を分子レベルで解明するためには、それらの再構築による機能の確認、さらには分子設計による機能の修飾と改変等が必須である。しかしながら、天然の糖鎖は枝分れしている場合が多く、また、それらの構成単位である約二十種の単糖間の結合には立体化学によるアノマーが存在するため、合成的手法による接近は、これまで極めて困難であった。このような状況にもかかわらず、小川氏は糖鎖の分枝およびアノマー構造構築にかかわる研究を広範に展開して、数多くの基礎的な新手法を開発するとともに、それらを応用して各種の糖鎖合成に成功し、この研究分野で先駆的な成果を挙げている。それらは大別して次の二テーマに分類することができる。

一 糖鎖伸長にかかわる新しい化学の開拓

それまで、分枝糖鎖の合成においては、分枝部分における選択的な化学構築が困難であったが、一九七〇年代後半、小川氏は有機スズを用いる新反応を発見して、糖鎖水酸基の位置選択的活性化と保護基の導入を可能にし、分枝糖鎖の化学的構築の基礎を確立した。この発見は、後に述べるところの糖タンパクの分枝糖鎖合成に関する画期的な成果

に連なっている。また同氏は、一九八五年、化学的環化グリコシル化反応に初めて成功して、約一世紀前に発見され、しかもそれまで化学合成が行なわれていなかったシクロデキストリン (α および β) の化学合成を達成することになった。同氏はさらに、この知見に基づいて、天然には存在しない環状糖鎖の高効率合成や新規な機能性糖脂質の合成にも成功している。また、糖鎖と親核性の低い脂質との縮合反応においては、ピヴァロイル基が O の補助基として有効であることを発見し、この事実を利用して複雑な糖脂質の全合成に道を拓いた。

そのほか小川氏は、安定な糖供与体として期待されるチオグリコシドを、銅試薬 (一九八六年) やセレン試薬 (一九八八年) により活性化する新反応を発見し、温和な条件下におけるグリコシル化反応の立体制御に新知見を導入した。また、それまで立体制御が困難であるとされていた隣接炭素デオキシ型のシアル酸によるグリコシル化反応について、硫黄などのヘテロ原子による隣接基効果を考慮に入れ、一九八八年、高立体選択的シアル酸供与体の分子設計とそれを利用する合成法の確立に成功した。この事実は、その後における複雑な分子構造のガングリオシド類及びび含シアル酸ムチン型糖ペプチドの化学合成に連なっている。

二 細胞表面複合糖質の全合成

(i) 小川氏は、糖鎖合成化学の領域で未踏の研究分野であったスフィンゴ糖脂質の合成研究を一九七〇年代後半から開始して、多くの先駆的成果を得た。特に一九八五年には、ガングリオシド GM_2 の合成に世界に先駆けて成功し、一九八八年には、それらの神経細胞に対する成長伸展活性が、非天然型構造でも発現することを発見した。引き続き、分化誘導能を示す糖脂質やガン抗原として機能する糖脂質、受精卵の分化に伴って特異的に発現するグロボ系お

よびネオラクト系スフィンゴ糖脂質、細胞表面タンパクの細胞膜への錨(アンカー)として機能する GPI (Glycosyl Phosphatidyl Inositol)、さらに哺乳類の胎盤などに存在する多重分枝型糖脂質など、生理学的に重要な数多くの糖脂質の全合成にも世界で初めて成功した。

(ii) 小川氏はまた、一九七〇年代後半より糖タンパク糖鎖の合成研究を開始し、複雑な N 結合型分枝十一糖(一九八六年) およびグリコホリンのクラスター型糖ペプチド(一九九〇年)などの化学合成について、次々に成果を挙げた。これらの研究の結果は、動物の生殖生理に関与する糖タンパクホルモンの機能、マクロファージ表面のマンノース結合タンパクの結合特異性等の解明につらなり、さらに絨毛ガン特異的糖鎖抗原、ヒト転移性乳ガン、直腸ガンなどに発現する特異糖鎖等についても新知見を提供することとなった。

(iii) さらに小川氏は、植物および微生物細胞壁多糖断片の植物生理機能を化学的な立場から解析することにも成功した。すなわち同氏は、一九八〇年代後半、ヘキサβ-D-グルコシドおよび類縁体を合成して、大豆子葉を用いた検定系によりファイトアレキシンを惹起するための最小必要構造を明らかにした。また、植物細胞壁ペクチン断片の合成にも成功して、それがファイトアレキシニン惹起活性を示すことを証明し、さらに、植物細胞壁ヘミセロース断片であるザイログルカン九糖の合成にも成功して、それがオーキシニンによる植物細胞成長作用を阻害するのを見出した。

以上に述べたように、小川氏は細胞表面に存在する糖鎖の機能を分子レベルで解明すべく、合成化学的な手法を駆使して新知見を集積するとともに、生化学、生理学等との学際分野においても数多くの特筆すべき成果を挙げ、それ

を通じて糖鎖工学および糖鎖生物学という新しい学問分野の創成に不可欠な数々の貢献をしたもので、その功績は極めて高く評価されるべきである。同氏はこれらの研究業績によって、糖質分野における数々の賞を国内外で受賞している。

主要論文のリスト

新しい合成法と合成戦略の開拓

- 1 Tomoya Ogawa and Masano Matsui: "Regioselective enhancement of the nucleophilicity of hydroxyl groups through trialkylstannylation: a route to partial alkylation of polyhydroxy compounds", *Carbohydr. Res.*, **62**, C1-C4 (1978).
- 2 Yukishige Ito and Tomoya Ogawa: "Highly stereoselective glycosylation of N-acetylneuraminic acid aided by a phenylthio substituent as a stereocontrolling auxiliary", *Tetrahedron Lett.*, **29**, 3987-3990 (1988).
- 3 Susumu Sato, Shigeki Nunomura, Takahisa Nakano, Yukishige Ito and Tomoya Ogawa: "An efficient approach to stereoselective glycosylation of ceramide derivatives: use of pivaloyl group as a stereocontrolling auxiliary", *Tetrahedron Lett.*, **29**, 4097-4100 (1988).

植物の細胞壁多糖断片の合成

- 1 Yoshiaki Nakahara and Tomoya Ogawa: "A highly efficient, practical, and stereoselective approach to the synthesis of $\alpha 1 \rightarrow 4$ linked galactooligosaccharides", *Tetrahedron Lett.*, **28**, 2731-2734 (1987).
- 2 Keiichiro Sakai, Yoshiaki Nakahara and Tomoya Ogawa: "Total synthesis of nonasaccharide repeating

unit of plant cell wall xyloglucan: an endogenous hormone which regulates cell growth", *Tetrahedron Lett.*, **31**, 3035-3038 (1990).

3 Namgi Hong, Yoshiaki Nakahara and Tomoya Ogawa: "Stereocontrolled introduction of deuterium atoms into a phytoalexin elicitor-active β -D-glucohexaoside", *Proc. Japan Acad.*, **69**, Ser. B, 55-60 (1993).

環化トリロシル化と環状糖鎖の合成

1 Tomoya Ogawa and Yukio Takahashi: "Total synthesis of α -cyclodextrin", *Carbohydr. Res.*, **138**, C5-C9 (1985).

2 Masato Mori, Yukishige Ito and Tomoya Ogawa: "An approach to the regioselective introduction of functional groups on α -(1 \rightarrow 4) linked cyclomannohexaose: alkylation at O-2", *Tetrahedron Lett.*, **31**, 3029-3030 (1990).

3 Hiroki Kuyama, Tomoo Nukada, Yoshiaki Nakahara and Tomoya Ogawa: "Cyclo-Glycosylation of (1 \rightarrow 4)-linked glycohexaoses: Synthesis of cyclolactohexaose", *Tetrahedron Lett.*, **34**, 2171-2174 (1993).

糖脂質の合成

1 Mamoru Sugimoto and Tomoya Ogawa: "Synthesis of a hematoside (G_{M3}-ganglioside) and a stereoisomer", *Glycoconjugate J.*, **2**, 5-9 (1985).

2 Susumu Sato, Yukishige Ito and Tomoya Ogawa: "Total synthesis of a stage specific embryonic antigen-1 (SSEA-1), a glycoheptaosyl ceramide V³F^uchl₆Cer", *Tetrahedron Lett.*, **29**, 4759-4762 (1988).

3 Shigeki Nunomura and Tomoya Ogawa: "A total synthesis of a stage specific embryonic antigen-3 (SSEA-3), globopentaosyl ceramide, IV³Gal₁Cer. Use of 2,4,6-trimethylbenzoyl group as a stereocontrolling au-

- iliary", *Tetrahedron Lett.*, **29**, 5681-5684 (1988).
- 4 Yukishige Ito, Masaki Numata, Mamoru Sugimoto and Tomoya Ogawa: "Highly stereoselective synthesis of ganglioside GD₃", *J. Am. Chem. Soc.*, **111**, 8508-8510 (1989).
 - 5 Takahisa Nakano, Yukishige Ito and Tomoya Ogawa: "Total synthesis of a sulfated glucuronyl glycosphingolipid, IV³GlcA (3-SO₃) nLcOse₄Cer, a carbohydrate epitope of neural cell adhesion molecules", *Tetrahedron Lett.*, **31**, 1597-1600 (1990).
 - 6 Chikira Murakata and Tomoya Ogawa: "A total synthesis of GPI anchor of *Trypanosoma brucei*", *Tetrahedron Lett.*, **32**, 671-674 (1991).
- 糖タンパク質の生合成
- 1 Tomoya Ogawa and Kikuo Sasajima: "Reconstruction of glycan chains of glycoprotein. Branching mannopentaoside and mannohexaoside", *Tetrahedron*, **37**, 2787-2792 (1981).
 - 2 Tomoya Ogawa, Mamoru Sugimoto, Tooru Kitajima, Khalid K. Sadozai and Tomoo Nukada: "Total synthesis of a undecasaccharide: a typical carbohydrate sequence for the complex type of glycan chains of a glycoprotein", *Tetrahedron Lett.*, **27**, 5739-5742 (1986).
 - 3 Yoshiaki Nakahara, Hiroyuki Iijima, Shohei Shibayama and Tomoya Ogawa: "A highly stereoselective synthesis of di- and trimeric sialosyl Tn epitope: A partial structure of glycophorin A", *Tetrahedron Lett.*, **31**, 6897-6900 (1990).
 - 4 Fumitaka Goto and Tomoya Ogawa: "Synthesis of sulfated glycohexaose of linkage region of chondroitin 4-sulfate: β -D-GlcA-(1 \rightarrow 3)[SO₃Na \rightarrow 4]- β -D-GalNAc-(1 \rightarrow 4)- β -D-GlcA-(1 \rightarrow 3)- β -D-Gal-(1 \rightarrow 3)- β -D-Gal-(1 \rightarrow 4)-D-Xyl", *Tetrahedron Lett.*, **33**, 6841-6844 (1992).

参考文献

- 1 Michael S. Cannella, Fred J. Roisen, Tomoya Ogawa, Mamoru Sugimoto and Robert W. Ledeen: "Comparison of epi-GM3 with GM3 and GM1 as stimulators of neurite outgrowth", *Development Brain Research*, **39**, 137-143 (1988).
- 2 M. G. Hahn, J. -J. Cheong W. Birberg, P. Fügedi, A. Pilotti, P. Garegg, N. Hong, Y. Nakahara and T. Ogawa: "Elicitation of phytoalexins by synthetic oligoglucosides, synthetic oligogalacturonides, and their derivatives", *NATO ASI Series H36*, 91-97 (1989).
- 3 Jong-Joo Cheong, Winnie Birberg, Peter Fügedi, Ake Pilotti, Per J. Garegg, Namgi Hong, Tomoya Ogawa and Michael G. Hahn: "Structure-Activity Relationships of Oligo- β -glucoside Elicitors of Phytoalexin Accumulation in Soybean", *The Plant Cell*, **3**, 127-136 (1991).
- 4 Christopher Augur, Lu Yu, Keiichiro Sakai, Tomoya Ogawa, Pierre Sinay, Alan G. Darvill and Peter Albersheim: "Further studies of the ability of xyloglucan oligosaccharides to inhibit auxin-stimulated growth", *Plant Phys*, **99**, 180-185 (1992).
- 5 B. Schmitz, M. Schachner, Y. Ito, T. Nakano and T. Ogawa: "Determination of structural elements of the L2/HNK-1 carbohydrate epitope required for its function", *Glycoconjugate J.*, **11**, 345-352 (1994).