

東 恭平 研究室

薬学部 薬学科 准教授

ひがし きょうへい
東 恭平 先生



研究室の学生たちと



糖鎖分析から、炎症疾患の原因を探る

私たちの体内には単糖が直鎖状につながった「糖鎖」という多糖類がたくさんある。その中でも、グリコサミノグリカンと呼ばれる酸性の糖鎖には、コンドロイチン硫酸やヒアルロン酸などがあり、アンチエイジング効果が期待されるなど、私たちの日常生活の中で比較的気軽に利用されるようになってきた。これらグリコサミノグリカンは、軟骨や皮膚、脳組織などに多く含まれ、コラーゲンと共に保湿や潤滑剤としての役割を果たしているものだ。しかし、それが炎症や癌などで分解されると重症化への引き金になったり、その後の重症化に影響を与え続けたりする。

東恭平先生の研究は分析化学という手法をもってその現象を分析し、疾患に関わる遺伝子を探し、医療の基礎に役立てようとするものだ。

脳梗塞における糖鎖の関わりを分析する

「私たちは今、脳梗塞における糖鎖の研究に力を入れています。脳の血管内腔にはグリコサミノグリカンを主成分とする糖衣が存在し、免疫細胞などの接着を妨げるバリアのような役割を持っています。しかし、脳梗塞の発症によって生じた酸化ストレスが糖衣を分解し、免疫細胞の浸潤を許すと炎症が大きくなる、というデータが出てきたのです。モデル動物を作製して梗塞巣を摘出し、抽出した糖鎖を分析すると糖鎖の分解が観察されるため、その分解が抑えられれば治療に役立つのではないか、と信じてこの研究を続けています」と話す。

人が脳梗塞に陥ると、急性期には脳の血管が閉塞することで「虚血」状態になり、続いて起こる炎症によ

り、病状がさらに悪化する。これは免疫細胞が脳組織内に侵入することで始まり、そのきっかけは、酸化ストレスによって糖衣が分解されてしまうことにあると考えているのである。

「今回の研究では、ヘパラン硫酸分解酵素であるヘパラーゼとヒアルロン酸／コンドロイチン硫酸分解酵素であるヒアルロニダーゼ1が脳梗塞急性期に生じた酸化ストレスによって発現誘導を受け、結果として糖衣の主成分であるヘパラン硫酸とコンドロイチン硫酸が分解されること、およびその分解が炎症増悪に関与することをモデルマウスを用いて明らかにしました【図】。また、ヒト不死化脳血管内皮細胞を用いて酸化ストレスによる糖鎖の分解機構を調べ、いくつかの現象を確認することもできました。脳梗塞は死因の第4位、寝たきりの原因の第1位の疾患で、極めて予後の悪い疾患です。脳梗塞急性期に血管内腔の糖衣分解を抑えることができれば炎症の重症化を軽減し、より効果的に治療効果が得られるのではないかと予想を立てています」。

「糖鎖」と「分析」という研究

糖鎖は水に溶けやすく、コラーゲンやヒアルロン酸などと共に、軟骨成分として骨と骨の間の衝撃を和らげるクッションの役割を果たしたり、肌のハリを作る役割を持っている。だが、これらが分解されると老化や炎症につながっていくのだという。

コンドロイチン硫酸やヒアルロン酸は、健康食品や化粧品の機能性成分として利用されているが、東先生の興味は、糖鎖が生体内でいかに分解されないよう

にするか、その分解を防ぐにはどうすればいいか、という方向に向いている。研究の中心はあくまでも『分析』であり、生体試料や様々な天然物から糖鎖を抽出してその構造と生物学的活性を調べるのが核になる。例えば、海産物のホタテの中腸腺は、「うろ」と呼ばれ食用時には廃棄されるものだが、抽出した糖鎖が神経細胞から伸びる手のような「軸索」の伸長を促進する効果があることを見出し、それを神経の再生治療などに活用する可能性についても研究している。

「病気の時には糖鎖構造が変化するため、その分析に基づいた研究が病態の解明につながる。だとすれば、糖鎖構造から医薬品開発の『種』を探していることになるでしょう」とこの研究の意味について語る。

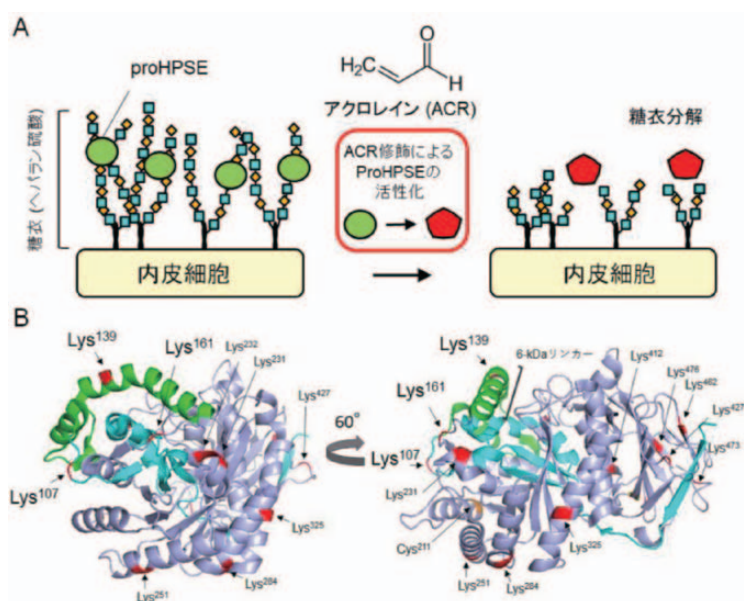
「糖鎖を生体試料から抽出し、分析する技術はそれほど難しいものではありませんが、高い専門性があり、一定のノウハウが必要です。また、糖鎖の研究には分析化学だけでなく、生化学の知識も必要で、それができていることがこの研究室の強みになっています。私は、分析化学と生化学を融合させた独自の糖鎖研究を発展させることで、本学の学生から薬学研究者を育成したいと考えています。

近年、動物細胞により産生した抗体医薬品がたくさん開発されていますが、抗体薬作りで一番大切なのがこれらの品質管理です。抗体に結合した糖鎖構造が抗体の力価に直結するのですが、動物細胞の状態によって抗体の糖鎖構造が変化することが問題となっています。品質（糖鎖構造）のモニタリングには糖鎖の知識と高度な分析技術を必要とします。当研究室の学生は、基本的な糖鎖抽出と分析法を習得しますので、将来、抗体医薬品開発の現場でも活かせるのではないかと期待しています」。

自分だけの「Something new」を探せ

本研究室は薬学部薬学科にあるが、6年制で薬剤師の育成を基盤とする「薬学科」と、4年制で先端の創薬科学を担う人材育成を目指す「生命創薬科学科」の両方から学生を受け入れている。そのため、大学院在学中に薬局実習を行う学生もいる。

薬学科6年の星谷美桜さんは、「私は脳梗塞を研究テーマにしています。東先生が進めてきた急性期の研究に加えて、私は慢性期にも視点を置きました。別の



【図】脳梗塞急性期における糖衣損傷機構
糖衣（ヘパラン硫酸）のヘパラーゼ前駆体であるProHPSEが酸化ストレスの本体であるアクロレイン（ACR）により活性化し、タンパク質の立体構造が変化して糖衣が分解されていく。

方の論文で、『慢性期には脳の中にできた瘡蓋に糖鎖がたくさん蓄積される』とあったのですが、私の分析では少し結果が違ってきたため、測り方の指標が異なったためなのかなど、現在調べているところです。脳梗塞は多くの方が大変な思いをしているので、少しでも役立つ成果があげられれば嬉しいです」。

同6年の杉浦優斗さんは、「分析化学と生化学と両面から見られるところに魅力を感じました。私の研究は品質評価の指標になるような糖鎖を見つけること。さらに糖鎖の含有量がどれだけあれば高品質であるという基準を定められるか、というところまで研究したいです。私は生薬を使っている研究ですが、この分野は複数の相互作用を考えることが主流です。しかし、分析化学を使い、一つの成分に着目して研究してみるのも面白いと思うのです」と話してくれた。

東先生は「研究の大きなテーマは私が出しますが、個々の研究は一人一人が自分で進めます。まずは自分だけの「Something new」を見つけて、論文作成まで進めてほしいと思っています。個人的には物事の一つ一つに白黒をつけて進むのが私の流儀です。研究で行き詰ったら、自分で考えた可能性を一つずつ全部やってみて、白黒をつけ、それを全部潰していく。白黒判別がつかない結果を得た場合は、あらゆる角度から柔軟に粘り強く検証して明確にする。最後に残ったのが正しい答えなのだと考えてやってきました」と話してくれた。

太田 正人（ジェイクリエイト）