

糖鎖テクノロジー

2019/4

三井物産戦略研究所

技術トレンド基礎調査センター 兼 技術・イノベーション情報部 デジタルイノベーション室

阿部 裕

Summary

- 21世紀における生命科学のフロンティア領域は、「脳科学」と「糖鎖」である。
- 糖鎖は、ブドウ糖などの「単糖」が鎖状につながった生体物質で、ほぼ全ての細胞に付着している。
- 糖鎖は、DNA、タンパク質に次ぐ「第3の生命鎖」と呼ばれ、生体内で幅広い役割を担っている。
- 糖鎖の研究は、1990年代以降に本格化し医療分野以外での産業利用が広がりつつある。
- 糖鎖の研究では、日本がトップランナーであり、研究蓄積により糖鎖の産業化では戦略的優位にある。
- 糖鎖テクノロジーにおける注目分野として、糖鎖医療、機能性食品、持続可能性素材を提示する。

糖鎖とは

ノーベル化学賞を受賞（2002年）した田中耕一（島津製作所）の論文¹が、2018年2月1日、英国の科学誌Natureオンライン版に掲載された。田中は、この論文において血液細胞の表面に付いている「糖鎖」の状態を研究することで、アルツハイマー病の発症を極めて早期に検出することができることを示した。血液1滴だけで診断できる、この画期的な研究成果を生み出した「糖鎖」とは、どのような物質だろうか。

糖鎖（Glycan）は、文字どおりブドウ糖などの「糖」が鎖状に連なった生体物質であり、DNA（第1の生命鎖²）、タンパク質（第2の生命鎖³）に次ぐ「第3の生命鎖」といわれている。糖鎖の「糖」は、三大栄養素⁴の一つである「炭水化物」と同じ意味である。例えば、お米に含まれる「デンプン」も炭水化物の一つであるが、このデンプンは「グルコース」という「糖」が長く鎖状につながったもので、消化されるとブドウ糖に分解され生物のエネルギー源となる。このグルコースは、糖鎖を構成する「単糖」と呼ばれる糖の最小構成物質の一つで、このほかにガラクトース、マンノース、キシロース、フコース、N-アセチルグルコサミン、N-アセチルガラクトサミン、N-アセチルノイラミン酸（シアル酸）などがある（図表1）。これら8つの単糖は、エネルギーや栄養源となる一方、糖鎖を構成する。

¹ High performance plasma amyloid- β biomarkers for Alzheimer's disease (Nature 2018, 554 p249-254)

² DNAは、ヌクレオチドという分子が、鎖状に長く連なり高分子化した2本のポリヌクレオチドにより「二重らせん構造」を形成している。4つの塩基（アデニン、グアニン、シトシン、チミン）の組み合わせで遺伝情報を格納。

³ タンパク質は、複雑な3次元構造をしているが、基本構造は20種類のアミノ酸がひも状に長く鎖状に連なった生体物質。

⁴ 三大栄養素は、人間の身体に必要な栄養素のうち、特に重要な「タンパク質、脂質、炭水化物」のこと。

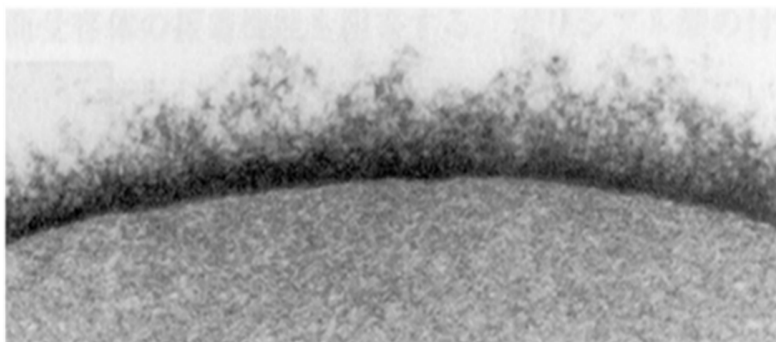
図表1 糖鎖を構成する主な単糖

単糖	糖質栄養素を含む食品 (単糖の機能)	補給方法
グルコース (Glc)	ほとんどの植物や穀物 (エネルギー源、免疫)	食事を通して 補える糖
ガラクトース (Gal)	乳製品・ツバメの巣など (免疫、がん予防、腸内細菌維持、カルシウム吸収支援)	
マンノース (Man)	サボテン類 (アロエ)・ツバメの巣など (免疫、抗炎症、細菌感染防止)	普通の食事だけでは 補うのが難しい糖
キシロース (Xy)	穀物や植物の皮 (殺菌作用、アレルギー反応の抑制)	
フコース (Fuc)	藻類 (メカブやひじき)・キノコ類・ツバメの巣など (免疫、がんの成長・転移抑制)	
N-アセチルグルコサミン (GlcNAc)	カニなどの甲羅類・ツバメの巣など (がん細胞抑制、関節機能支援、変性関節症治療)	
N-アセチルガラクトサミン (GalNAc)	牛乳・ツバメの巣など (がんの成長・転移抑制)	
N-アセチルノイラミン酸 [シアル酸] (NANA)	母乳・ツバメの巣など (免疫、脳神経形成、粘膜の粘度調整)	

出所：ライラック社ウェブサイト (<http://tousa-jp.com/tosa/>) を基に三井物産戦略研究所一部追記

糖鎖は、生物のほぼ全ての細胞やタンパク質、脂質などの表面を覆っている。図表2のように糖鎖は、アンテナのように周りに張り出して、周囲の生体分子を識別したり、周りの細胞とのコミュニケーションを仲介したりするなど、本来の細胞やタンパク質、脂質にはない生体機能を付加する働きをしている。

図表2 赤血球表面を覆う「糖鎖」

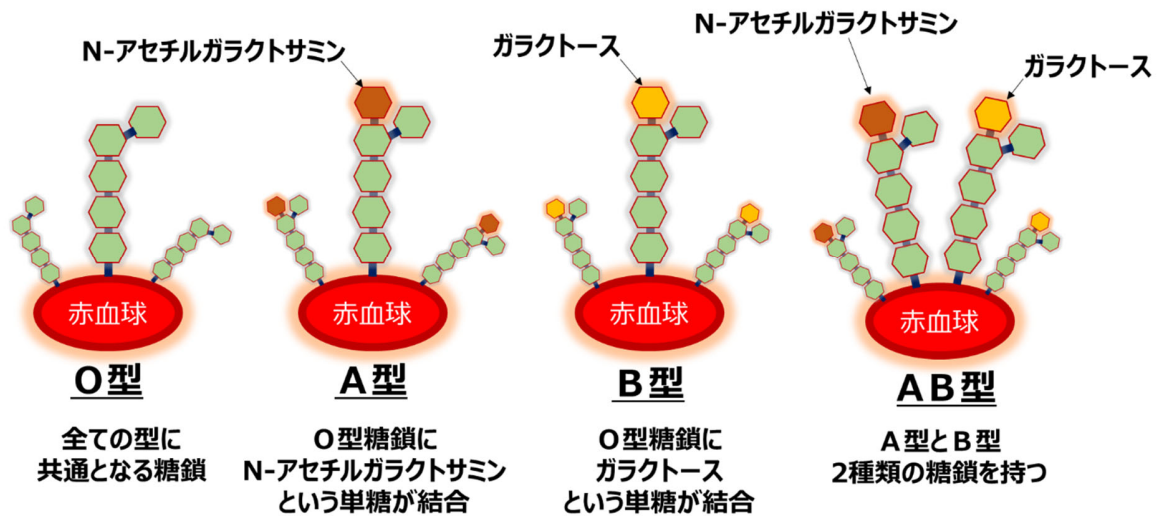


出所：化学同人刊「糖鎖生物学入門」（第六章 糖脂質と膜タンパク質のグリコシル化（83ページ））

糖鎖は、このほかにも、細胞の分化、代謝、老化、免疫応答、がんの転移、ウィルス感染、炎症、受精、脳神経情報の伝達などに関与しており、これほど多彩な生命現象に関与する生体物質は、糖鎖以外にはないといわれている。

この糖鎖が果たす機能の分かりやすい事例としては、血液型がある。ヒトのABO式血液型の場合、赤血球の表面にある糖鎖の違いによって、A型、B型、O型、AB型という4種類の血液型に分類される。ABO式血液型はO型が基本で、O型の糖鎖にN-アセチルガラクトサミンが付くとA型となり、O型の糖鎖にガラクトースが付くとB型となる。AB型は、N-アセチルガラクトサミンとガラクトース両方が付いたものである（図表3）。

図表 3 ABO式血液型と糖鎖



出所：独立行政法人 新エネルギー・産業技術総合開発機構（NEDO）

セントラルドグマと糖鎖

1958年、J. ワトソンとF. クリックにより「セントラルドグマ」（Central Dogma）が提唱された。セントラルドグマとは、生物の遺伝情報は「DNA→メッセンジャーRNA（mRNA）→タンパク質」の順に伝達されるという概念である。このセントラルドグマの探求によりDNAの構造と機能が解明された結果、新しい「分子生物学」という学問領域が生まれ、爆発的な発展を遂げた。そして2003年4月、ついにヒトDNAの塩基配列の全てが解明されるに至った。

分子生物学は、主に生物を構成する分子として、特に重要なDNA、タンパク質、脂質、糖の機能と構造を研究する学問であるが、他の生命物質と比較して「糖」に関する研究は遅れている。特に糖鎖については、1990年代に入ってからようやく研究が本格化している。なぜか。

それは、糖鎖の構造と機能が、恐ろしく複雑なためである。米ルイジアナ州立大学のR. レーンによれば、糖鎖のバリエーションは1兆（1,000,000,000,000=10¹²）通りあるとしている。また糖鎖には、200種類の酵素⁵などさまざまな生体物質が関係し、さらに生体内の環境変化を受け、ダイナミックに構造を変化させるため機能解明は極めて難しい状況にあった。しかし、徐々に研究は進展している。冒頭に述べた田中耕一のノーベル化学賞受賞の理由は、質量分析と呼ばれる技術に革新をもたらしたことにある。従来の分析手法ではタンパク質や糖鎖などの生体物質を精密に分析することが困難だったが、これを克服したことが評価された。

田中の技術革新前の1990年代は、細胞の表面に産毛のような物質が観測できるだけであったが、2000年代以降、1兆分の1という微細なレベルまで分析が可能になったことから、産毛のようなものが「糖鎖」で

⁵ 酵素は、生体内で起こる生化学反応の触媒となるタンパク質のこと。触媒とは、自分自身を変化させることなく、ある特定の生化学反応を促進したり、抑制したりする物質を意味する。

あることが初めて分かるようになった。このように研究者の努力により糖鎖の機能解明が徐々に進められ、現在では、タンパク質と糖鎖の関係の深さと重要性が理解されるようになっている。

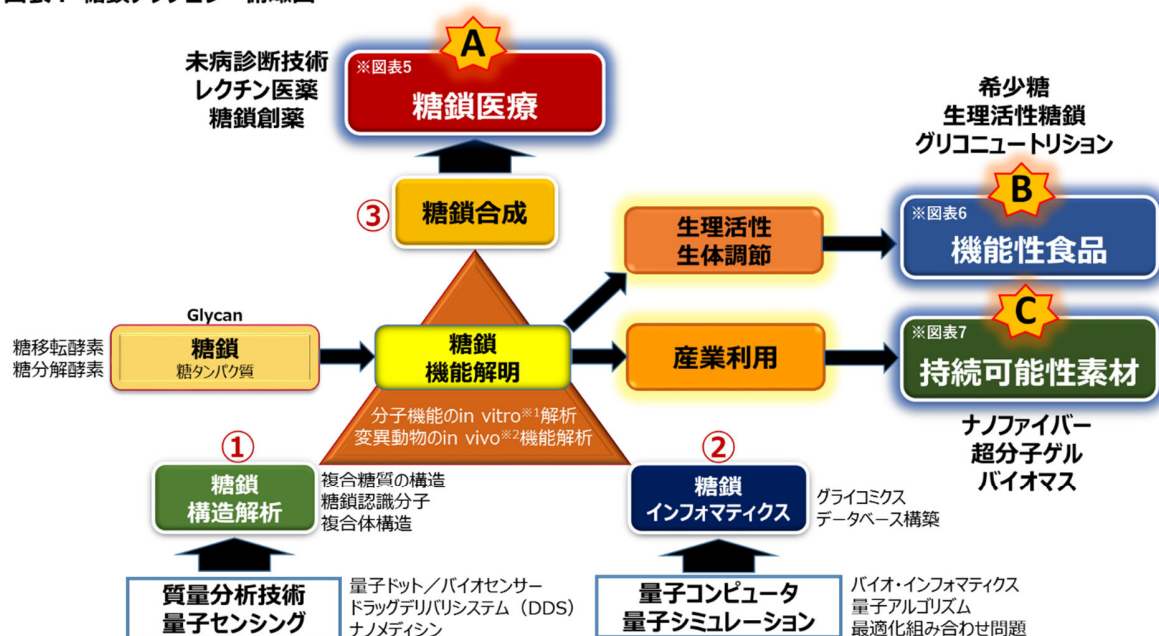
生まれたてのタンパク質は、細胞内においてさまざまな糖鎖を表面にまとうことにより、タンパク質の三次元構造が安定化し、多様な生体機能（生理活性化、情報収集と伝達、生体物質認識など）を備えることになる。これをタンパク質の「糖鎖修飾⁶」という。糖鎖修飾を受けたタンパク質は「糖タンパク質」と呼ばれ、成長著しいバイオ医薬品の主役である。

糖鎖テクノロジー (Glycotechnology)

前述のとおり、糖鎖は、多様な生命現象に関与している生体物質である。この糖鎖を、医療、食品、機能素材などの産業分野において活用する技術を、「糖鎖テクノロジー」(Glycotechnology)と呼ぶ。糖鎖テクノロジーは、糖鎖の機能解明を主に3つの領域で行う。

①糖鎖の構造解析、②糖鎖の情報分析（糖鎖インフォマティクス）、③糖鎖の合成（図表4）である。このうち、①糖鎖の構造解析や②糖鎖インフォマティクスは、質量分析技術や最近の量子コンピュータ、量子センシングなど量子ICT⁷の発展に伴い、精緻な構造解析や効率的な分析評価が行えるようになることから、糖鎖の研究が飛躍的に進展すると期待されている。

図表4 糖鎖テクノロジー俯瞰図



注：※1:in vitro (イン・ビトロ：ラテン語)とは、「試験管内で」という意味。試験管や培養器など体内と同じ環境を人工的に作り試験すること。

※2:in vivo (イン・ビボ：ラテン語)とは、「生体内で」という意味。マウスなどの実験動物を用いて行う試験のこと。

出所：各種情報を基に三井物産戦略研究所作成

⁶ 糖鎖修飾は、グリコシル化 (Glycosylation) ともいい、タンパク質や脂質に糖鎖が付くこと。

⁷ 三井物産戦略研究所「2018年に注目すべき技術」の「量子ICT」参照。

https://www.mitsui.com/mgssi/ja/report/detail/_icsFiles/afieldfile/2018/01/31/180131ptm.pdf

糖鎖の産業利用、特に糖鎖創薬において重要な領域が、③糖鎖の合成である。複雑で多様な機能を発揮する糖鎖を自由に合成する技術の多くは、いまだ開発中であるが、日本の糖鎖工学研究所と日本触媒は、合成した糖鎖をタンパク質の特定部位に付ける技術を世界に先駆けて確立した。これはバイオ医薬品に即応用可能であり、今後の技術開発に注目が集まっている。そして、糖鎖テクノロジーは学術機関による基礎研究の段階から、民間企業を主体とする「糖鎖の産業化」に力点が移りつつある。

次節以降において、糖鎖テクノロジーの中でも、産業化が最も期待され、また大きな事業機会を生み出す可能性の高い「A. 糖鎖医療」、「B. 機能性食品」、「C. 持続可能性素材」の3分野（図表4）を取り上げ概要の説明を行う。なお、この3分野は、後述する日本糖鎖科学コンソーシアム編の「未来を創るグライコサイエンス-我が国のロードマップ-」⁸をからピックアップした。

A. 糖鎖医療（未病診断技術、レクチン医薬、糖鎖創薬）

高齢化社会を迎えている日本など先進国においては、多くの高齢者が健康で長生きすることが、医療費など社会コスト低減のために重要であり、その観点からも糖鎖が注目されている。

糖鎖は、生体環境の変化に応じて、その構造を大きく変化させることが研究から判明している。例えば、ある細胞が「がん」などの病気になると細胞表面にある糖鎖の構造が、正常状態とは異なり特異的な変化を引き起こすことから、がんなどの疾患を捉えるバイオマーカーとして使われている。つまり、糖鎖の状態を日頃から観察し、特異的な変化を引き起こしている細胞を発見できれば、疾患の発症前に修復（未病治療）することが可能となる。また、特定の糖鎖と結合する性質を持つ一群のタンパク質をレクチン（Lectin）と総称するが、産業技術総合研究所と筑波大学は、がんの細胞表面に現れた特異的な糖鎖を認識するレクチンに抗がん薬を融合させた薬剤により、マウス腫瘍がんを治療することに成功した。レクチンは安価であることから、今後、高価な抗体治療薬に取って代わる可能性がある。また前述の糖タンパク質を主体とするバイオ医薬品市場も、今後大きく成長するといわれており、2022年には約3,249億ドルに達すると予測されている（図表5）。

図表5 糖鎖医療の概要とプレイヤー

分野	事業機会	概要	プレイヤー
糖鎖医療	未病診断技術	高齢化社会においては、病気にならないことが重要。糖鎖が、さまざまな疾患のバイオマーカーとなることは実証済みであり、糖鎖を利用して未病状態を検知し、その疾患の発症前に修復（未病治療）。	島津製作所 田中耕一記念質量分析研究所 （アルツハイマーアミロイドβ早期検知）
	レクチン医薬	難治がんの代表である「膵がん」の細胞表面に強く発現している糖鎖とレクチンを融合させた抗がん剤により、マウスの膵がん治療に成功。高価な抗体治療薬に取って代わる、安価なポスト抗体医薬としてレクチンが有力な薬剤キャリアーになる可能性あり。	産業技術総合研究所・糖鎖医工学研究センター 筑波大学 医学医療系 病理
	糖鎖創薬	個人差や疾患状態を見分けることができる糖鎖を利用した創薬。タンパク質に糖鎖が付いた「糖タンパク質」によるバイオ医薬品市場が拡大。既存のバイオ医薬品の特許失効が背景にある。バイオターの開発も進む。	糖鎖工学研究所、日本触媒 （ヒト型糖鎖付加ノモスタチン誘導体） Amgen社（腎臓解析用アラネスP）

出所：各種情報を基に三井物産戦略研究所作成

⁸ 「未来を創るグライコサイエンス-我が国のロードマップ-」 <http://www.jcgg.jp/02/roadmap.html>

B. 機能性食品（希少糖、生理活性糖鎖）、グリコニュートリション

機能性食品の代表的はオリゴ糖や希少糖である。現在までは、糖鎖素材の栄養機能（一次機能）と食品特性（二次機能）が、研究や商品化において重きが置かれていたが、最近では、糖鎖の生体調節機能（三次機能）が注目され、さまざまな生体調節機能を持つ糖鎖関連商品が販売されつつある。希少糖は、名前のとおり自然界に極少量しか存在しない単糖で、機能性食品や医薬品として利用可能である。希少糖は、一般には、なじみが薄いですが、機能研究は着実に進んでおり、抗肥満作用や抗酸化作用を持つ希少糖が発見されている。特に糖尿病に効果のあるD-ブシコースが商品化されるなど、今後も希少糖関連製品が登場する。

グリコニュートリションは、糖鎖から捉えた栄養学である。図表1にあるようにグルコースとガラクトースは、食事から摂取可能だが、ほかの6つの単糖は、一般の食事からは摂取が難しい現状にある。これらの単糖が不足すると、免疫系や神経系、ホルモンなどに異常が発生し、関節リウマチ、糖尿病、喘息、甲状腺障害、花粉症などさまざまな疾患が発現する。また糖鎖は、がん、アルツハイマー病、アレルギー症、パーキンソン病などに深く関係していることが研究から明らかとなっている。この不足する単糖を積極的に補給し、糖鎖の正常性を保持するという観点から「グリコニュートリション」が、米国などで注目され始めている（図表6）。

図表6 機能性食品の概要とプレイヤー

分野	事業機会	概要	プレイヤー
機能性食品	希少糖	・希少糖：自然界に極少量しか存在しない単糖で、抗肥満作用や抗酸化作用を持つ希少糖が発見されている。特に糖尿病に効果のあるD-ブシコースは商品化。 ・オリゴ糖：糖鎖の生体調節機能が注目され、糖鎖関連商品が販売。また、ヒトの母乳には、250種類のミルクオリゴ糖が含まれており、腸内細菌増殖、病原性細菌の付着阻止、炎症性物質の分泌抑制など生体調整機能がある。	松谷化学工業(株)（希少糖生産） (株)希少糖生産技術研究所
	生理活性糖鎖	・植物糖鎖：植物による医療タンパク質生産は、動物ウイルスの混入の心配がなく、糖鎖によるタンパク質の修飾が可能のため国内外で研究が進められている。 ・昆虫糖鎖：植物や昆虫が産出するオリゴ糖鎖には、さまざまな免疫活性や細胞増殖制御活性がある。特に昆虫など動物由来のオリゴ糖鎖には、未知の生理機能があると期待。	大阪大学 生物工学国際交流センター 藤山研究室 シスメックス(株) （カイコ生産系によるタンパク質生産）
グリコニュートリション	糖鎖補助食品	グリコニュートリションは、糖鎖から捉えた栄養食品学。単糖が不足すると、糖鎖が仲介する細胞同士のコミュニケーションが難しくなり病気になる。不足する単糖を積極的に補給し、糖鎖の正常性を保持。	さまざまな糖鎖関連食品等が販売されている

出所：各種情報を基に三井物産戦略研究所作成

C. 持続可能性素材（ナノファイバー、超分子ゲル、バイオマス）

前掲の「未来を創るグライコサイエンス-我が国のロードマップ-」や米国National Academy of Sciences「Transforming glycoscience」⁹では、糖鎖に関連する持続可能性素材として「セルロースナノファイバー」と「キチンキトサンナノファイバー」を挙げている。糖鎖は、地球上最大のバイオマス（セルロース：1兆トンの蓄積、キチンキトサン：毎年1,000億トン生産）であり、この膨大な再生可能資源の利活用は、持続可能な社会の実現には必須であるとの観点から記載する。

セルロースナノファイバーは、植物細胞の骨格をなす物質で、軽量、強度など優れた物性を有しており、次世代の高機能繊維素材として注目されている。キチンキトサンナノファイバーは、大量の食品残渣（カ

⁹ この報告書は「変貌するグライコサイエンス-未来へのロードマップ-」として日本糖鎖科学コンソーシアムが翻訳。

ニ殻など）から抽出される機能材料で、食品の物性改良、ダイエット、腸管炎症緩和、成人病予防、アンチエイジング、保湿効果、植物の生長促進など多様な生理機能を有している。

デンプンから生成されるオリゴ糖の一種であるシクロデキストリン（Cyclodextrin）は、医薬品やダイエット食品などで利用されている。最近では、**超分子ゲル**材料にシクロデキストリンを添加すると高靱性を有する性質を利用した人工筋肉の開発や、ロボットのアクチュエーターなどへの応用が考えられている（図表7）。

図表7 持続可能性素材の概要とプレイヤー

分野	事業機会	概要	プレイヤー
持続可能性 素材	ナノファイバー	・セルロースナノファイバーは、植物細胞の骨格をなす物質で、軽量、強度など優れた物性を有しており、次世代の高機能繊維素材。 ・キチンキトサンナノファイバーは、食品残渣（カニ殻など）から抽出される機能材料。食品の物性改良、ダイエット、腸管炎症緩和、成人病予防、アンチエイジング、植物生理活性化を促す。	(株)マリンナノファイバー (キチンナノファイバー) 大村塗料(株)、シャープ化学工業(株) (キチンナノファイバー低コスト化)
	超分子ゲル	デンプンから生成されるオリゴ糖であるシクロデキストリンを、超分子ゲル材料に添加すると高靱性を有する。人工筋肉やロボットのアクチュエーターなどへの応用。	山形大学 工学部 機械システム工学科 古川研究室、ディライトマター(株)
	バイオマス	植物細胞壁は、ほぼ糖鎖で構成され地球上最大のバイオマス（セルロース、キチンキトサン）。植物細胞壁は、地球上で毎年1,200億トンから1,700億トンが作られておりバイオ燃料などでの利活用に期待。	さまざまな取り組みが世界でなされている

出所：各種情報を基に三井物産戦略研究所作成

今後の展望

糖鎖の研究は、日本の研究者が地道に研究活動を続け、成果を上げてきた分野で、世界トップレベルにある。その人材の厚さと学術研究資産、および知的財産、ノウハウなどを戦略的に統合することによって、糖鎖テクノロジーの覇権を握れる可能性がある。しかし、2014年、米国National Academy of Scienceが「Transforming glycoscience」という報告書をまとめ、糖鎖の生物学、化学、分析学、インフォマティクスなどの総合的かつ戦略的な推進を提言し、現在、国策として糖鎖の研究開発を推進している。EUや中国なども米国に追随し、糖鎖の研究開発投資を増やしている。日本も、米国などの戦略的な動きを受け、2018年5月『未来を創るグライコサイエンス-我が国のロードマップ-』（日本糖鎖科学コンソーシアム編）を発表。糖鎖医療、化学、薬学、情報など、関連分野の研究者、産業界、政府機関の総力を結集する「統合的生命科学研究推進プラットフォーム」構想を掲げ具体化に動き出した。

いまだ謎の多い糖鎖ではあるが、人類が知り得ていないであろう豊穡なる生命現象に係っていることには間違いがなく、その機能の多様性からくる幅広い効果・効用は、さまざまな産業に応用可能である。また糖鎖は、日本の学術資産と人材を生かせる稀有な分野であることに注目するべきである。そして、今まさに糖鎖の産業化を具現化する糖鎖テクノロジーの時代が到来している。

当レポートに掲載されているあらゆる内容は無断転載・複製を禁じます。当レポートは信頼できると思われる情報ソースから入手した情報・データに基づき作成していますが、当社はその正確性、完全性、信頼性等を保証するものではありません。当レポートは執筆者の見解に基づき作成されたものであり、当社及び三井物産グループの統一した見解を示すものではありません。また、当レポートのご利用により、直接的あるいは間接的な不利益・損害が発生したとしても、当社及び三井物産グループは一切責任を負いません。レポートに掲載された内容は予告なしに変更することがあります。