

シアル酸修飾 (Sialic acid modification)：シアル酸は炭素数9の酸性糖の総称であり、糖鎖の末端を占める。細胞表面が糖鎖で覆われていることと合わせ、シアル酸を含む糖鎖は細胞認識の標的となる。シアル酸は1位のカルボキシル基を共通に持つが、C-5位にN-アセチル、グリコリル、脱アミノなどの修飾が起こる。これとは独立してC-4, 7, 8, 9位の水酸基がアセチル化修飾されるなど、合計30種を超す多くの分子種をもつ。シアル酸分子自体の修飾とシアル酸が結合する内側の糖との結合様式の多様性から、シアル酸を含む糖鎖は非常に多様な構造をとり、これにより、シアル酸を介した細胞の認識機構を制御している。例えば、ウイルスからの宿主細胞の認識はシアル酸修飾の違いにより大きく異なり、これを変化させることで宿主が病原体から逃れるといった進化を経て、結果的に現在の多様性があるとも考えられる。

(竹松 弘 京都大学大学院生命科学研究所)

O-アセチル化シアル酸 (O-acetylated sialic acid)：シアル酸の分子種修飾であり、分子内の4つの水酸基がそれぞれアセチル化されたものが知られる。シアル酸のO-アセチル化は、O-アセチル転移酵素により、糖鎖末端に付加されたシアル酸に対してアセチル Co-A をドナーとして起こると考えられている。シアル酸脱アセチル化反応もリソソーム・細胞表面型の酵素の発現により制御されるほか、単糖レベルで作用すると考えられているサイトゾル型の酵素が知られている。糖鎖の発現制御は通常ゴルジ体での転移酵素反応で決定されるが、それ以外の場所で細胞認識決定基となるシアル酸修飾の変化を行えるという意味でO-アセチル化は特異な反応であると考えられる。O-アセチル化は、シアル酸を認識するレクチンであるCD22はシアル酸の9位のアセチル化によりリガンドとの結合が阻害されるなど、糖鎖認識機構の制御に関わる。

(竹松 弘 京都大学大学院生命科学研究所)



ケミカルスペース：遺伝子の総体をゲノムと呼ぶのに対し、化合物の総体をケミカルスペース（ケミカル空間）と総称する。進化の過程で淘汰されてきた遺伝子とは異なり、化合物は原子の無数の組合せで合成することが可能であること（分子量500以下の低分子化合物だけでも理論上では 10^{60} 種類を超える天文学的な数になると推定されている）から、そのバリエーションは無限とも言える。これら莫大な化合物の集合を包括的に表現するための言葉としてケミカルスペースと呼ばれる。例えば、医薬品の候補化合物や天然物化合物などを集めた化合物ライブラリーのバリエーションが多様であることを表現するために「ケミカルスペースが広い」などと言う場合もある。コンビナトリアルケミストリー、ケミカルバイオロジーなどの化学における網羅的研究において用いられる。

(奥野恭史 京都大学大学院薬学研究所)

Fragment-Based Drug Design (FBDD)：生物活性を示す小さな断片化合物（フラグメント）を標的タンパク質の活性部位ポケットを想定しながら、高活性化などの望ましい性質を示すように、化学構造を拡張的に設計していく創薬アプローチのこと。その特長として、(1)始点となるフラグメント化合物のスクリーニングが比較的容易なため、生物実験のコスト削減が図れること、(2)化合物設計の自由度が高く、物性・生物活性の状況に即して柔軟に設計指針を設定・変更できること、(3)フラグメントの組み合わせにより、より多様な化合物へと探索可能性が広がること、が挙げられる。結合様式を変えずにフラグメントを繋ぎ合わせるなど、大きな課題も残されているが、従来のリード探索手法の欠点を補う、新しい創薬アプローチとして期待されている。

(奥野恭史 京都大学大学院薬学研究所)