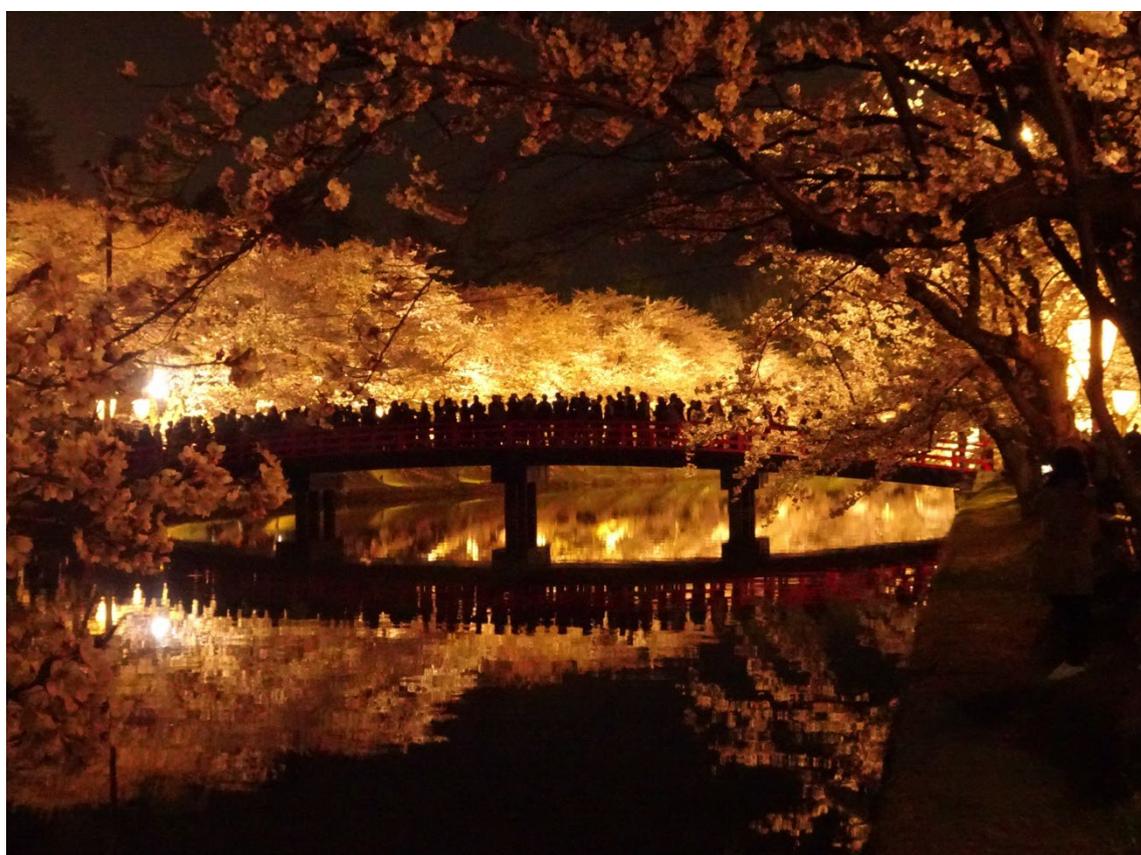


第1回
L-Glucose 研究会
「L-Glucose が紐解く生命連関」

プログラム／抄録集



会期：2024年4月13日 [土]

会場：国立大学法人 弘前大学 医学研究科 基礎第一講義室

当番世話人：山田 勝也 弘前大学 大学院医学研究科 分子輸送学講座 特任教授

ごあいさつ

L-Glucose 研究会 代表世話人 石沢 武彰

大阪公立大学 肝胆膵外科

2022年に、共通の知人を介して初めて山田勝也先生とお会いしたときの衝撃は今でも忘れられません。恥を忍んで告白すると、そもそも私は「ふつうのブドウ糖」がD体のみであることを知らない、ダメな外科医でした……。そして、天然には存在しないとされているブドウ糖の光学異性体「L-glucose」が一部の腫瘍細胞に取り込まれ、生体内における癌幹細胞的な挙動と関連してそうなこと、この機序を利用した全く新しい制癌治療が成立する可能性に興奮しました。さらに、もしかするとこれは、今の地球上で「ふつうでない」環境に置かれている生物、あるいはL-glucoseが「ふつう」に存在した原始地球の生命体に共通する現象かもしれない——時空を超えた考察に鳥肌が立ったことを覚えています。

この壮大なテーマにチャレンジするために、医学薬学だけでなく、生物学、有機地質学、工学系などの研究者に広くお声掛けし、「L-glucoseが呼び起こす興奮」を共有できる素晴らしいメンバーと今回の研究チームを結成することができました。皆様のご協力に、この場をお借りして厚く御礼申し上げます。今回、満開の桜の下、専門領域を越えた意見交換が行われることで、まだ誰も知らない生命の扉が日本から開かれることを期待しています。世界がL-glucoseという「鍵」に気づく前に。

第1回 L-Glucose 研究会 当番世話人 山田 勝也

弘前大学 大学院医学研究科 分子輸送学講座 特任教授

炭素骨格をもつ地球上生命にとって、糖は最も基本的な炭素源であり、中でもデンプンを構成するなど自然界に多量に存在するD-グルコースは王様とされる。一方、L-グルコースは、ドイツの有機化学者 Emil Fischer による糖の定義以来、D-グルコースの鏡像異性体として生命科学分野では長く陰性対照として使用され、特性も種々報告されてきたが、その生理学的な役割や自然界における存在自体、未知の部分が圧倒的に多い分子である。太陽系の初期の情報を保存すると言われる小惑星 Ryugu の地下成分に関し、昨年 Science 誌に発表された分析結果は、DL アミノ酸の存在比がほぼ 1:1 であることを明らかにし、この研究に携わった癸生川陽子先生によるとグルコースについても D 体と L 体の比はほぼ 1:1 であろうと予想されている。であれば、いったい L-グルコースはどこにあるのだろうか？

実は D-グルコースについても、その細胞内への輸送機構や細胞内利用の実態については、不明の部分は少なくない。これは体内で最も多くグルコースを消費する臓器の一つである脳のグルコース利用に関する長年の激しい議論や、放射性フッ素で標識した D-グルコースを多量に取り込むがん患者組織においてグルコーストランスポーター GLUT の発現量が増えていないという報告にも見られるように、生物が体内や体外の環境に併せてどのような様式で細胞内にグルコースを取り込み利用しているのか、不明の部分が少なくない。

こうした状況はグルコースの放射性標識物を使用する方法論だけではなかなか打開されなかったため、一つの方法として蛍光物質による標識、もう一つは関連蛋白の変化を可視化するアプローチがなされ、特に前者は 1985 年の L. Speizer らによる 6-NBDG、1996 年の松岡英明東京農工大学教授による 2-NBDG の合成以来、四半世紀を超える歴史をもつ。L-グルコースの医療応用の可能性に関する知見は、2-NBDG の陰性対照化合物の必要性から、L-グルコースの蛍光標識物を 2007-2008 年にかけて開発し、その後、取り込みに関する統計学的な処理を行うために利用した培養がん細胞の解析から、偶然に偶然が重なって 2010 年に最初に得られた。

筑波大学の中村顕教授はほぼ同時期に L-グルコースそのものを資化(代謝)する土壌菌を発見され、その代謝システムを明らかにし、その後も続々と新しい知見が積み上げられている。中村先生から遅れること 10 年、コロラド州立大学の Claudia Boot 博士らも L-グルコースの資化菌を見出したと述べている。また、最近北海道大学の奥山正幸教授は、インドデカン高原にある現在までよく保存された地球上で唯一の玄武岩上の隕石衝突クレーターに生息する菌から L-グルコシダーゼを発見されその構造を明らかにされた。天然に見いだしにくい L-グルコースは希少糖とも呼ばれ、希少糖は香川大学の何森 健 特任教授らが 30 年以上にわたり精力的に研究を進めてこられた分野でもあるが、L-グルコースは不思議なことに希少糖研究の中心的テーマとはなっていない。

今、L-グルコースの研究は、それぞれの先生方が専門技術と特徴を活かして取り組まれば新しい知見が次々と得られ、それらが有機的につながれば空間的にも時間的にも広がりのある、あるいは思いもかけないサイエンスに今後発展していく可能性を秘めているものと期待している。第一回研究会は、コロナ下でオンラインミーティングしかできなかった各分野で国内外に名を馳せる忙しい先生方が、桜の季節、実際に一堂に会し、豊富に設定した隙間時間を使って日頃できない個別の突っ込んだお話会いをされる機会をぜひ作りたい、分野の発展に役立てたいという願いを石沢教授と共有して生まれた。

なお、Preliminary なデータを発表しやすいようにお互い顔のわかった少人数の限定メンバーで closed の会としたのはこのような意図で、それぞれ科学者としての良心に則って、他の先生方の未発表データには十分なお配慮を。この研究会の試みは、WHO の International Agency for Research on Cancer (IARC)、米国 NIH の National Cancer Institute (NCI)、フランスで最も古くからある国立がんセンターの一つ Cancer Research Centre of Lyon、及び仏大使館からも注目され、支援が得られている。皆様にとってぜひ実りある会となりますよう。

会場アクセス

JR ご利用の方： JR 奥羽線弘前駅 (東北新幹線「新青森」で下車、奥羽線で約 40 分)

飛行機ご利用の方： 青森空港→JR 弘前駅 (リムジンバスで約 1 時間、1200 円)

弘前駅から弘前大学医学研究科 基礎棟まで

●**徒歩：**約 35 分

●**タクシーを利用：**約 10 分 (但し、桜まつり期間中のため、20 分かかる場合も)

行き先は 「弘前大学医学部の基礎棟玄関」

●**バスを利用：**約 20 分

JR 弘前駅(中央口)【6 番のりば】 「駒越線」に乗車、【大学病院前】で下車

【6 番のりば】 「西目谷線」に乗車、【大学病院前】で下車

【6 番のりば】 「枯木平線」に乗車、【大学病院前】で下車

【6 番のりば】 「弥生／葛原線」に乗車、【大学病院前】で下車

7 時 20 分台が 3 本、7 時 30 分台が 3 本、7 時 50 分台が 2 本

JR 弘前駅(中央口)【8 番のりば】 「金属団地／桜ヶ丘線」に乗車、【本町】で下車

7 時 20 分台が 2 本、7 時 30 分台が 1 本、7 時 50 分台が 1 本

タイムテーブル

4月13日(土)		
	第1講義室	第2講義室
8:00	医学部正面玄関開場	受付開始 8:00 ~ 8:30
8:30		
9:00	8:55 ~ 9:10 Introduction 石沢 武彰	
9:30	9:10 ~ 11:50 Session A 座長：山田 勝也 演者：A1 山田 勝也	
10:00	A2 田中 涼太	
10:30	A3 旦 慎吾	
11:00	A4 林 美樹夫	
11:30	A5 坪井 貴司	
12:00	Sessionサマリー全体討論	
12:30	11:50 ~ 12:50 Lunch Break	
13:00	12:50 ~ 14:20 Session B 座長：中村 顕 演者：B1 中村 顕	クローク 8:00 ~ 18:00
13:30	B2 成澤 才彦	
14:00	B3 佐倉 孝哉	
14:30	14:20 ~ 14:35 Coffee Break @ 第2講義室	
15:00	14:35 ~ 15:05 B4 金子 雅紀	
15:30	15:05 ~ 16:05 Session C 座長：奥山 正幸 演者：C1 奥山 正幸	
16:00	C2 難波 康祐	
16:30	16:05 ~ 16:20 Coffee Break @ 第2講義室	
17:00	16:20 ~ 18:05 Session C 演者：C3 宮脇 敦史	
17:30	C4 池田 幸樹	
18:00	C5 浅野 竜太郎	
18:30	Sessionサマリー全体討論	
19:00	18:05 ~ 18:16 Closing Remarks 石沢、各座長	
19:30		
20:00	18:30 ~ 19:45 弘前城内散策	
20:30		
21:00	20:00 ~ 22:00 懇親会	
21:30		
22:00		

プログラム

Introduction

8:55-9:10

蛍光ガイドがん手術の現状と LG 探索への期待

石沢 武彰 (大阪公立大学 肝胆膵外科)

Session A

9:10-11:50

LG 技術を用いたヒト・動物の病態生理解明と治療応用

座長 山田 勝也 (弘前大学 分子輸送学講座)

9:10-9:50

A1: L-glucose vs D-glucose、放射性標識、蛍光標識、歴史と現在

○山田 勝也, 小野 幸輝 (弘前大学 分子輸送学講座)

9:50-10:20

A2: 癌と共生菌の L-glucose 代謝に基づく外科的治療戦略の構築

○田中 涼太, 石沢 武彰, 木村 健二郎, 山田 勝也 (大阪公立大学 肝胆膵外科)

10:20-10:50

A3: がん細胞パネルを利用したがんの治療標的探索と LG 研究への応用

○且 慎吾, 明石 哲行 (がん研究会分子薬理部)

10:50-11:20

A4: がん幹細胞の LG 代謝解析と脳腫瘍への治療応用

○林 美樹夫 (関西医科大学 生理学講座), 埜中 正博 (同 脳神経外科学講座)

11:20-11:40

A5: 蛍光グルコースセンサーを用いた非腫瘍性疾患の病態解明(ビデオ)

○坪井 貴司, 植田 賢, 大須賀 佑里, 原田 一貴 (東京大学 分子細胞生理学)

11:40-11:50

Session サマリー全体討論

Lunch Break

11:50-12:50

Session B

12:50-15:05

生態系における LG および代謝酵素の分布と役割

座長 中村 颯 (筑波大学 生命環境系 応用微生物学)

12:50-13:20

B1: L-glucose 資化微生物と代謝経路の多様性

谷内田 優史¹, 濱 彰人¹, 白鳥 祐樹¹, 清水 哲¹, 土肥 裕希^{1,2}, ○中村 顕^{1,2} (筑波大学 生命環境系²筑波大学 微生物サステナビリティ研究センター (MiCS))

13:20-13:50

B2: LG 代謝から解明するエンドファイト-細菌-植物共生ネットワーク

○成澤 才彦, 坂上 伸生, 野口 愛 (茨城大学 農学部 食生命科学科微生物生態学)

13:50-14:20

B3: 寄生虫と細菌の生活環および極地生態系における LG 代謝・合成の可能性と役割の検討

○佐倉 孝哉, 稲岡 健ダニエル (長崎大学大学院 熱帯医学研究所 分子感染ダイナミックス解析分野)

Coffee Break

14:20-14:35

14:35-15:05

B4: 地下生命圏における LG 代謝微生物の探索

○金子 雅紀, 眞弓 大介 (産業技術総合研究所 地圏微生物研究グループ)

LG の探索と応用に資する基盤技術の開発

座長 奥山 正幸 (北海道大学 大学院農学研究院 分子酵素学研究室)

15:05-15:35

C1: L-glucoside 代謝関連酵素の探索, 機能構造解析

○奥山 正幸, 田上 貴祥 (北海道大学 大学院農学研究院 分子酵素学研究室)

15:35-16:05

C2: 構築有機化学的手法に基づいた未知の LG 輸送体の同定と治療応用

○難波 康祐, 近藤 優奈, 中村 天太 (徳島大学 有機合成薬学分野)

Coffee Break

16:05-16:20

16:20-16:50

C3: LG プローブの振る舞いを蛍光・発光イメージングで評価する研究

○宮脇 敦史, 阪上-沢野 朝子 (理化学研究所・脳神経科学研究センター)
岩野 智 (宮崎大学 テニユアトラック推進室)

16:50-17:20

C4: *In silico* 解析技術の提供による LG 研究の加速

○池田 幸樹 (京都大学 高等研究院 物質-細胞統合システム拠点)

17:20-17:50

C5: L-グルコース脱水素酵素を用いた微小センシングシステムの開発

池袋 一典, ○浅野 竜太郎, 津川 若子, 田畑 美幸 (東京農工大学 大学院工学研究
院)

17:50-18:05

Session サマリー全体討論

Closing Remarks

18:05-18:16

LG 研究、各セッション本日の振り返りと今後の展望 (各セッション座長より総括)

18:05-18:08 Session A 山田 勝也, 石沢 武彰

18:08-18:11 Session B 中村 顕

18:11-18:14 Session C 奥山 正幸

18:15-18:16 当番世話人よりご挨拶 山田 勝也

抄録

A1: L-glucose vs D-glucose、放射性標識、蛍光標識、歴史と現在

○山田 勝也, 小野 幸輝
弘前大学 分子輸送学講座

蛍光標識 L-グルコース誘導体の特徴や挙動については既にご案内の通りですが、L-グルコースそのものや、その放射性標識類縁体の挙動に関する研究の歴史については、ご紹介する機会がほとんどありませんでした。また、L-グルコースの挙動を蛍光基を結合して推測しようとするアプローチの基盤には、放射性標識法でわからない D-グルコースの挙動を蛍光標識により推測しようとする 40 年近い研究の歴史があり、その根底には D-グルコースの輸送に関し現在も続く激論があります。蛍光標識 D-グルコースの研究は、蛍光標識あるいは非標識 L-グルコースの細胞内への取り込みを、DL-グルコースを区別しない膜輸送機構が媒介するのではないかという作業仮説にも情報を与えると考えます。これらも含め L-グルコースと D-グルコースの輸送に関する研究の歴史と現況をピックアップし、ディスカッションに供したいと思います。

参考文献: Ono, K., Takigawa, S., and Yamada, K., *Cancers* 12: 850 (2020).

A2: 癌と共生菌の L-glucose 代謝に基づく外科的治療戦略の構築

○田中 涼太, 石沢 武彰, 木村 健二郎, 山田 勝也
大阪公立大学 肝胆膵外科学

当科では、ICG を用いた生体蛍光イメージングを実際の手術に活用すると同時に、手術の安全性・有効性を高める新規蛍光プローブを開発している。また、患者がん組織を用いたラット PDX モデルを構築し、抗癌剤選択に応用する検討も行っている。

これらの知見を活用し、今回の LG 研究では①癌細胞の LG 輸送・代謝機構の解明と、手術ナビゲーション/薬物治療への応用、②腸内・腫瘍内の LG 資化菌の探索と、発癌・進展との関連性の検討、に取り組む計画である。①では、患者から採取したがん組織から organoid を構築、LG 蛍光体を取込むものを LG 最少培地で培養し、免疫不全ラットモデルに移植。増殖・転移の形態を評価し、LG 蛍光体投与によるナビゲーション手術や薬物治療が成立するか検証する。②では、患者の術前・術後・再発時の糞便を採取し、LG 資化菌を同定、発癌への関連や腫瘍内細菌とのクロスオーバーを調査する。

A3: がん細胞パネルを利用したがんの治療標的探索と LG 研究への応用

○旦 慎吾, 明石 哲行

公益財団法人がん研究会 がん化学療法センター分子薬理部

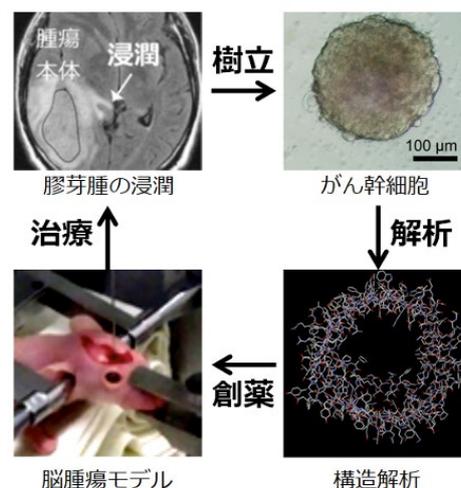
21 世紀に入り、がんの治療薬開発研究は、化学療法薬から分子標的薬、免疫チェックポイント阻害薬にシフトし、次世代シーケンス技術の普及も相まって、がんのゲノム異常を標的とした分子標的薬の開発は大きく進展した。一方、近年は治療標的が枯渇してきているにもかかわらず、有効な治療薬が開発されていないがんが多く残されており、ゲノム解析からの創薬アプローチだけでは不十分であることは明白である。当会では長年、数十種類のヒトがん由来の細胞株からなるパネル JFCR39 を利用して、抗がん剤スクリーニングを実施し、本邦発の抗がん剤開発を支援している。とりわけ、一部のがん細胞にのみ、著効を示し、その他のがん細胞には無効な新規化合物を見出し、当該化合物を起点としたがんの治療標的の探索や創薬へのアプローチを進めている。本研究会では、がん細胞パネルを研究基盤とした我々の創薬研究の試みを紹介するとともに、本基盤を用いた LG 研究への応用について議論したい。

A4: がん幹細胞の LG 代謝解析と脳腫瘍への治療応用

○林 美樹夫¹, 埜中 正博²

関西医科大学¹ 生理学講座² 脳神経外科学講座

がんの再発や転移の原因として、がん幹細胞の存在が注目されている。がん幹細胞は、自己複製能と通常のがん細胞への分化能を備え、治療に抵抗性を示す。我々は脳腫瘍の患者検体から、がん幹細胞様細胞を樹立している。さらに、xenograft 同所移植モデルを構築し、抗癌剤の候補化合物について薬効試験を実施している。以上の成果を踏まえて本研究は、①がん幹細胞様細胞を用いた LG 輸送・代謝機構を解明し、癌発育への影響を検討している。腫瘍細胞内への LG 輸送には Voltage-Dependent Anion Channel (VDAC) の関与が示唆されていることから、がん幹細胞様細胞の細胞膜における VDAC の局在を検証した。



今後は、②構造解析に基づく治療用 LG 誘導体の有効性評価と、③LG 代謝に基づく脳腫瘍の同定能の検証および治療応用を計画している。

A5: 蛍光グルコースセンサーを用いた非腫瘍性疾患の病態解明(ビデオ)

○坪井 貴司, 植田 賢, 大須賀 佑里, 原田 一貴
東京大学 分子細胞生理学

血中の D-グルコース (DG) 濃度が上昇すると、グルコース輸送体 (GLUT2) を介して膵 β 細胞内に取り込まれる。細胞内に取り込まれた DG は、ミトコンドリアで代謝され、ATP が産生される。この ATP は、細胞膜上の ATP 感受性 K^+ チャンネルを閉口し、膜を脱分極させ、インスリン分泌を引き起こす。

近年、人工甘味料が 2 型糖尿病の発症リスクを高めること可能性が示唆されている。我々は、蛍光タンパク質型 D-グルコースセンサー (Glifons) を発現させたマウス膵 β 細胞株 MIN6 細胞に、人工甘味料を投与すると、細胞内 DG 濃度が上昇することを見出している。この反応は、細胞外に DG がいない条件では観察されず、人工甘味料が膵 β 細胞内へのグルコース取り込みを促進させ、細胞内恒常性を攪乱させる可能性を見出した。同様な現象は、消化管ホルモンを分泌する腸内分泌細胞でも見出している。今後は、Glifons や他の蛍光タンパク質型代謝センサーを用いて L-グルコース (LG) による膵 β 細胞や腸内分泌細胞の代謝機能への影響を解析するだけでなく、蛍光タンパク質型 LG センサーを新たに開発し、LG の細胞内への輸送や細胞内での動態についても解析する予定である。

B1: L-glucose 資化微生物と代謝経路の多様性

谷内田 優史¹、濱 彰人¹、白鳥 祐樹¹、清水 哲¹、土肥 裕希^{1,2}、○中村 颯^{1,2}
¹筑波大学 生命環境系,²筑波大学 微生物サステナビリティ研究センター (MiCS)

L-glucose 資化生物及びその代謝経路については、2012 年の *Paracoccus laeviglucoosivorans* 43P 株に関する報告以前は知られておらず、生物は L-glucose を資化できないものとされていた。我々はそれ以降も土壌を中心とした自然界からのスクリーニングを継続し、*Luteolibacter* sp. LG18 株を単離して、その代謝経路を明らかにした。43P 株と LG18 株は分類学上異なる門に属しており、代謝経路も第 3 段階以降は異なるものであった (図)。

我々は他にも 43P 株に近い分類群の L-glucose 資化菌を複数種単離しており、さらに L-glucose 最少培地での集積培養時の菌叢解析の結果から、両株とは門レベルで異なる細菌が L-glucose 資化能を持つことを示唆する結果を得ている。このことから、自然界には未分離の多様な L-glucose 資化菌が存在すると推察している。

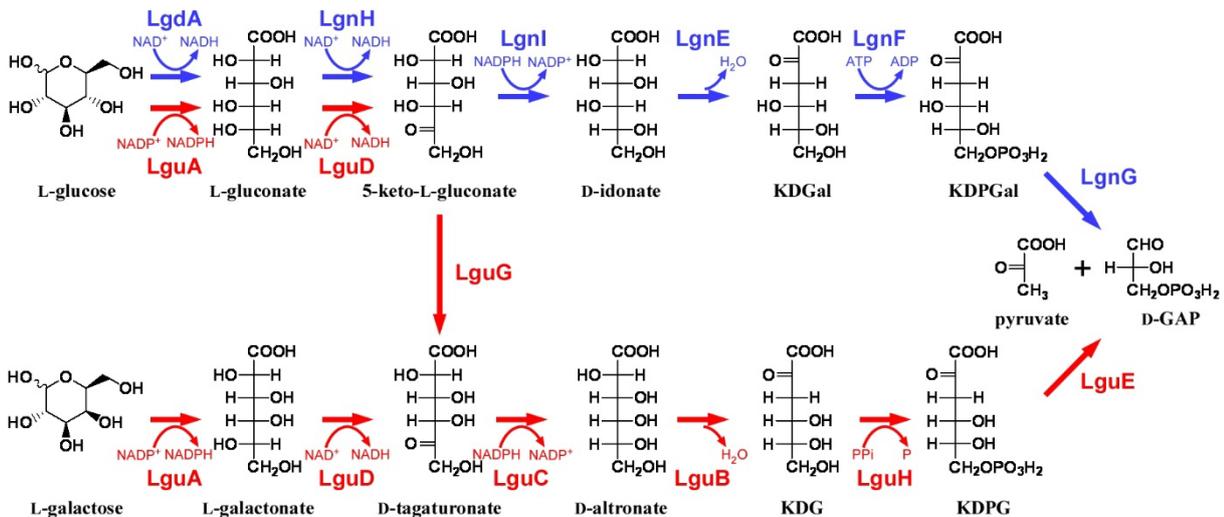


図 43P 株と LG18 株の L-glucose 代謝経路。青及び赤は、それぞれ 43P 株、LG18 株の代謝経路を示す。

B2: LG 代謝から解明するエンドファイト-細菌-植物共生ネットワーク

○成澤 才彦, 坂上 伸生, 野口 愛

茨城大学 農学部

生物間の共生関係は、今までに多くの生物種で見出され、互いの生存・繁殖に不可欠である。菌類と細菌も様々な影響を及ぼし合っており、菌類-細菌を複合系として捉え、その生理、生態を理解することは重要である。当研究グループでは、エンドファイトを含む菌類には普遍的に細菌が存在し、相互依存の関係にあるという仮説を提唱している。

本研究会では、①エンドファイト DSE と親和性の高い LG 資化細菌の探索、さらには②DSE- LG 資化細菌共生系の動態解明と農業への利用法の開発に関する話題提供を行い、LG 代謝から解明するエンドファイト-細菌-植物共生ネットワークに関して議論したい。

B3: 寄生虫と細菌の生活環および極地生態系における LG 代謝・合成の可能性と役割の検討

○佐倉 孝哉, 稲岡 健ダニエル

長崎大学大学院 熱帯医学研究所 分子感染ダイナミクス解析分野

マラリアは Plasmodium 属の寄生原虫により引き起こされ、年間 61 万人の患者が犠牲となる、エイズと結核について三大感染症の一つである。マラリア原虫はハマダラ蚊により媒介され、生活環において臨床的に最も重要なステージは赤内期であり、最も糖代謝が進行しているとされている。マラリア原虫のミトコンドリア電子伝達経路は ATP 合成を主な機能とせず、ピリミジン生合成経路の律速段階酵素であるジヒドロオロト酸脱水素酵素 (DHODH、ユビキノン依存型) によりピリミジンを得るために必要である。ウシのバベシア症を引き起こすバベシア原虫 (マラリア原虫と同じく赤内期ステージを持っている) に寄生した赤血球では、非感染赤血球と比較し LG の取り込みが確認されていることから、マラリア原虫でも同じく LG が取り込まれているかを検討する。通常の培地には 10 mM の DG が含まれており、DG 培地で増殖したマラリア原虫をいきなり 10 mM LG を含む培地で培養を試みたら原虫が全滅したことから、徐々に LG 濃度を上げて DG 濃度を下げていく実験を行った。DG を 10 mM 含む培地から、DG:LG の割合が 10:0; 8:2; 6:4; 4:6; 2:8; 0:10 の培地 (終濃度が合わせて 10 mM) に移した場合、4:6 の培地までは原虫はいたって元気に育ったが、2:8 の条件では増えなかった。現在は 4:6 の条件で増殖した原虫を集めてさらにマイルドに DG 濃度を減らし LG 濃度を増やしていく実験を進めている。そこで今回は LG 濃

度が高くなっていくにつれて増えてきたマラリア原虫の LG 取り込みを LG プローブで確かめたい。

B4: 地下生命圏における LG 代謝微生物の探索

○金子 雅紀, 眞弓 大介

産業技術総合研究所 地圏微生物研究グループ

深部地下には地上に比べ代謝機能が未知の微生物に溢れた地下生命圏が広がっている。そのため、未知の LG 代謝微生物を発見できる可能性がある。ここでは、油層や炭層などの地下環境から採取した地層水を微生物摂取源に用いて、LG 培地にて培養を行い、LG 代謝微生物の集積および分離培養を目的とする。同位体標識 LG 培地による培養も行う。

得られた微生物試料に対してはメタオミクス解析（メタゲノム、メタトランスクリプトーム、メタボローム解析）や同位体標識 LG を用いたトレーサー実験などを行い、地下微生物による LG 代謝機構を解明する。ここで得られた知見をもとに、LG 代謝微生物のゲノム情報から地球上の LG 代謝微生物の分布や進化系統を明らかにする。

C1: L-glucoside 代謝関連酵素の探索, 機能構造解析

○奥山 正幸, 田上 貴祥

北海道大学 大学院農学研究院 分子酵素学研究室

私たちは、*Cecembia lonarensis*（バクテロイデス属細菌）のゲノムに α -L-グルコシダーゼがコードされていることを見出した。またこの酵素が加水分解だけでなく新たな α -L-グルコシド合成能を有していることも見出した。さらに基質特異性の再考の結果、 α -L-グルコシダーゼは α -L-グルコシドだけでなく、 α -L-キノボシドや α -L-キシロシドにも作用できることがわかった。自然界におけるこのような α -L-グルコシダーゼの存在は、天然 α -L-グリコシドの存在を示唆するものである。

これらを踏まえて、①多様な α -L-グリコシル化糖の合成、② α -L-グルコシダーゼの自然界における分布とそれら基質特異性の検証、構造機能相関、③ α -L-グルコシド合成酵素の探索、④天然 L-グルコースや L-グルコシドに特異的に結合するタンパク質の探索、に取り組む計画である。

C2: 構築有機化学的手法に基づいた未知の LG 輸送体の同定と治療応用

○難波 康祐, 近藤 優奈, 中村 天太
徳島大学 有機合成薬学分野

当分野では、最小の蛍光分子 1,3a,6a-triazapentalene (TAP) を独自に見出し、TAP を利用した様々な機能性分子を開発している。また、独自のトランスポーター標識法を開発し、植物の鉄イオントランスポーターの蛍光標識にも成功している。

これらの知見を活用し、今回の LG 研究では①LG の輸送・代謝経路に影響を及ぼさない LG 蛍光プローブの開発、②細菌、植物、がん細胞の LG 取り込み経路の同定、③LG 代謝に基づく治療応用プローブの設計・合成、に取り組む計画である。すなわち、独自の最小蛍光分子 TAP を LG の様々な部位に導入し、LG の輸送・代謝に影響を及ぼさない部位を探索する。ついで、その部位にトランスポーター標識プローブを導入してがん細胞の LG 輸送体を探索・同定すると共に、細胞毒性物質を導入してがん治療に応用可能な誘導体を探索する。

C3: LG プローブの振る舞いを蛍光・発行イメージングで評価する研究

○宮脇 敦史¹, 岩野 智², 阪上-沢野 朝子¹
¹理化学研究所・脳神経科学研究センター,²宮崎大学・テニユアトラック推進室

① バイオイメージング技術による、LG 蛍光標識体の細胞内輸送機序の解析

LG 蛍光標識体の細胞内取込みおよび細胞外排出を、様々な哺乳類細胞種を使って調べ、LG 標識体貯留が際立つ細胞種と条件を見出す。

② LG 蛍光標識体を取り込む細胞群の生物個体内追尾

Achilles/Akaluc 融合タンパク質を発現する LG 標識細胞群をネズミ個体に移植、生物発光の経時的追跡、還流固定透明化の後、蛍光の大規模 3D 高精細の再構築を行う。

③ LG の細胞内取込みを可視化する生物発光プローブの開発

LG と DG に D-luciferin を連結し、細胞の LG 選択的生物発光標識を試みる。

④ LG 添加による表現型変化の網羅的解析

様々な蛍光性機能プローブを使って LG 添加（注入）による影響を調べる。

C4: *In silico* 解析技術の提供による LG 研究の加速

○池田 幸樹

京都大学 高等研究院 物質-細胞統合システム拠点

私たちはこれまで創薬科学に特化した研究を続けており、年間 50~100 程度の Hit・リード化合物を様々な研究者と創り育てている。同時に、新しい創薬手法やツールについても構築を進めており、これらの技術基盤は LG 研究を加速させるために最適である。

本研究会では新規技術紹介として、独自に入手・構築を進めている 500 万種の中分子ペプチド mimetic ライブラリを使った *in silico* ハイスクリーンング(スクリーニングスピード: 500 万/4 hours), mM オーダーの分子間相互作用を検出・測定する技術と薬剤スクリーニングへの応用, ペプチド設計ソフトウェア”PeptiCraft”などを紹介し、これらの技術応用によって諸先生方との共同研究をブーストするよう努める。

C5:L-グルコース脱水素酵素を用いた微小センシングシステムの開発

池袋 一典, ○浅野 竜太郎, 津川 若子, 田畑 美幸

東京農工大学 大学院工学研究院

我々の研究グループは、抗体、酵素、核酸を自在に組み合わせたセンシング素子および微小センシングシステムの開発を進めている。本プロジェクトでは、様々な試料に含まれる LG の検出に貢献すべく、LG 脱水素酵素を用いた高感度で微小な LG センシングシステムの開発を目指す。酵素の改変技術と DG 脱水素酵素を用いた電気化学血糖値モニタリングシステムの検出原理に関する我々が有する豊富な知見とノウハウに基づいたセンシングシステムを開発し、さらに Ion sensitive field effect transistor (ISFET) との組み合わせによる微小化を提案する。本会では、我々が開発してきたがん治療を指向した組換え抗体や、抗体、酵素、核酸の組み合わせに基づく新規センシングシステムなども併せて、当研究グループの技術、および取り組みを幅広く紹介したい。

第 1 回 L-Glucose 研究会運営委員

- 委員長： 米山 徹 (弘前大学 大学院医学研究科 糖鎖工学講座)
- 副委員長： 葛西 秋宅 (弘前大学 大学院医学研究科 分子生体防御学講座)
- 会計： 今井 麻智子 (弘前大学 大学院医学研究科 分子輸送学講座)
- スタッフ： 下山 修司 (弘前大学 大学院医学研究科 脳神経生理学講座)
- ： 後藤 慎太郎 (弘前大学 大学院医学研究科 病理生命科学講座)
- ： 田名部 貴博 (弘前大学 大学院医学研究科 整形外科学講座)
- ： 佐々木 綾子 (弘前大学 大学院医学研究科 整形外科学講座)
- ： 小野 幸輝 (弘前大学 大学院医学研究科 分子輸送学講座)
- 当日補助： 田中 涼太 (大阪公立大学 肝胆膵外科学)