

## 暗記しないで簡単に理解できる単糖から糖鎖までの(生)化学

多比良和誠\*<sup>1</sup>・二村泰弘\*<sup>2</sup>・加藤 卓\*<sup>2</sup>・黒崎隆之\*<sup>3</sup>・内丸忠文\*<sup>4</sup>\*1 東京福祉大学 心理学部(王子キャンパス)  
〒114-0004 東京都北区堀船2-1-11\*2 東京福祉大学 教育学部(池袋キャンパス)  
〒171-0022 東京都豊島区南池袋2-47-8\*3 (株)林原 研究開発本部  
〒702-8002 岡山市中区桑野525-3\*4 産業技術総合研究所 機能化学研究部門  
〒305-8565 茨城県つくば市東1-1-1

(2016年11月9日受付、2016年12月8日受理)

**抄録:** 血液中の糖(血糖)のほとんどを占めるグルコース(ブドウ糖)は、その置換基(-OH基)が全て、立体障害の少ないエクアトリアル位を占めているので、構造的に最も安定な“6員環・単糖”といえる。血中の余分なグルコースは、肝臓で重合されてグリコーゲンとなり、哺乳類にとって重要なエネルギー源として蓄えられる(陸上植物ではグルコースはデンプンとして貯蔵される)。グリコーゲンやデンプンの分解や重合を容易にするために、そのグルコース・ユニットはアルファ( $\alpha$ -)結合されている。 $\alpha$ -結合の場合、非共有電子対(:)の位置が“常に”電気陰性度の高い原子・脱離基・求核種に対して180°の位置(*app*)になるからである。他方、同じグルコース・ユニットから構成される細胞壁や木材のセルロースは、分解や重合を繰り返す必要がないので、ベータ( $\beta$ -)結合を利用している。構造的に最も安定な2糖はトレハロースであり、2個のグルコースが $\alpha, \alpha$ -1,1-結合してできている。椎茸などのキノコ中に乾燥重量当たり10~25%も含まれており、別名“マッシュルーム糖”ともいわれる。高い保水力があり、食品や化粧品に使われたり、研究室でのタンパクの安定化に用いられたりしているが、その保水メカニズムについては不明な点が多い。つい最近、グルコース・トランスポーター(GLUT8)を介したトレハロースの細胞内取り込みが明らかになった。また、トレハロースによるオートファジー誘導で細胞内の老廃物が除去できるので、アルツハイマー病などの予防薬としても注目されている。トレハロースのアルファ( $\alpha$ -)結合の特徴からその謎に迫る。(別刷請求先: 多比良和誠)

**キーワード:** グルコース、グリコーゲン、セルロース、 $\alpha$ -結合と $\beta$ -結合、*app*効果、トレハロース

## 緒言

核酸の塩基(Base)は、本シリーズ②「核酸の構造:RNAがUを使いDNAがTを使う理由は？」の“ポイント3”と“ポイント6”で述べたように、グリコシド結合で糖(リボース)と結合している(二村・多比良, 2016)。リボースは5炭糖、つまり、5個の炭素で構成されている糖で、環状化すると5員環になり、その1番目の炭素に塩基が結合して遺伝情報を提供する(図1)。5員環の方が、本稿で詳述する6員環のグルコースよりも“ブレ(構造変化)が少ない”ので、遺伝子の固定には5員環のリボースが適している。しかし、全く“ブレがない”わけではなくて、図1に示した型の違いのために(誇張して描いてはいるが)、RNAと

DNAでは、二重らせんの構造が違っている。なお、核酸の5'炭素がある端(図1の上側)を5'末端、反対側(図1の下側)を3'末端と呼んで両末端を区別する。さらに、5'側を上流、3'側を下流と呼ぶ。

一方、6員環のグルコースなどは、“ブレ(構造変化)が激しく”て、どの方向に“ブレるか”で、環内酸素の非共有電子対(:)の向きが大きく変わる。その結果、「非共有電子対(:)の向き」が、6員環・単糖の性質のみならず、その重合体(グリコーゲンやセルロースなど)の性質を大きく変える。この非常に重要な「非共有電子対(:)の向き」に主眼を置いた、グリコーゲンやセルロースの安定性に関する解説書が(筆者らが調べた限り)存在しないので、ここに基礎からまとめてみる。

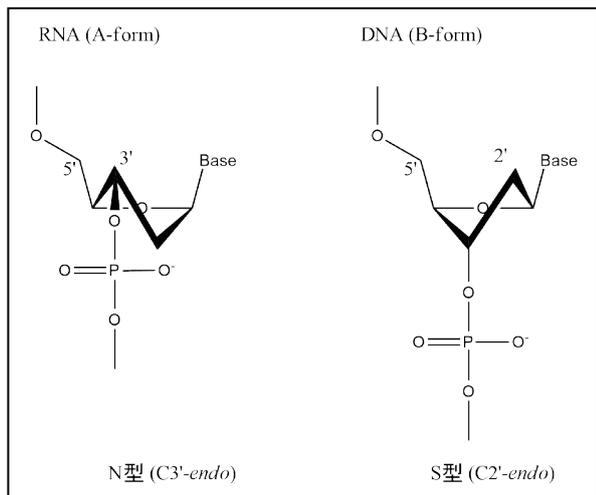


図1. RNAとDNAの5員環糖構造

### 1. 糖の構造に慣れ、糖質(グルコース)を燃焼(酸化)してATPを合成する過程の反応を“暗記せずに理解する”準備

“グルコース”あるいは“ブドウ糖(血糖)”は、最も基本的な糖で、人間を含む、動物や植物が活動するためのエネルギー源となる。食事から摂取された炭水化物は、小腸で“グルコース”に分解されて、大量のグルコースが体内に吸収される。炭水化物とは、胃で分解された米やパンなどで、化学式が $(C \cdot H_2O)_n$ となり、炭素(C)と水( $H_2O$ )で表されるので、“炭水化物”と呼ばれている。体内のグルコースは、エネルギー源として重要である反面、高濃度のグルコースは生体に有害なので、インスリンなどによりその濃度(血糖値)が常に一定範囲に保たれている(ホメオスタシス)。糖尿病の検査では血液中のブドウ糖(=グルコース)の濃度が調べられる。糖尿病の場合はもちろん、膵炎・甲状腺疾患・胃切除後のダンピング症候群でも血糖値が高くなる。

高校や大学では、この生体で非常に重要な「グルコース」を燃焼(酸化)させて、“ATPをエネルギー源として取り出す”「解糖反応」を丸暗記させられることが多い。ここでは、解糖の化学を理解すると、暗記しなくても、一連の反応が導けることを示す。自然界は“理にかなった”反応しか触媒しないからである。

このセクションでは、6員環グルコース構造の特徴について、自然界にある $\alpha$ -結合と $\beta$ -結合に主眼を置いてまとめる。

#### (a) グルコース構造に慣れる

ポイント1: 6炭糖グルコースの化学構造を描くに当たり、より酸化しているアルデヒド末端(炭素1)と6位のアル

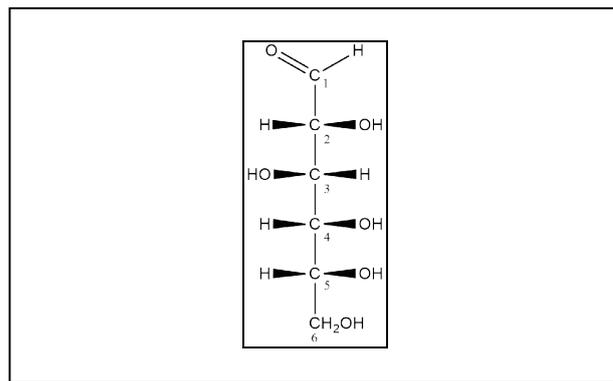


図2. 直鎖グルコース

コール末端があることに注目し、より酸化しているアルデヒド末端を上に置く(図2)。

ポイント2: 中央の(2位から5位までの)ほとんど全ての水酸基は右側に位置しているが、例外的に真ん中(3位)の水酸基のみ左側にくる。この位置については、後述する立体構造を吟味すると暗記する必要はなくなるが、とりあえず、“グルコースの「ぐ」の「曲がり角(左中央の3位)に水酸基がある”と暗記する。

ポイント3: 直鎖状のグルコースは環状構造(6員環)と平衡状態にあり、5位の水酸基が1位のアルデヒドを上から攻撃するか、下から攻撃するかによって、2種類の“環状”アノマー(アルファーかベータ)ができる(図3)。

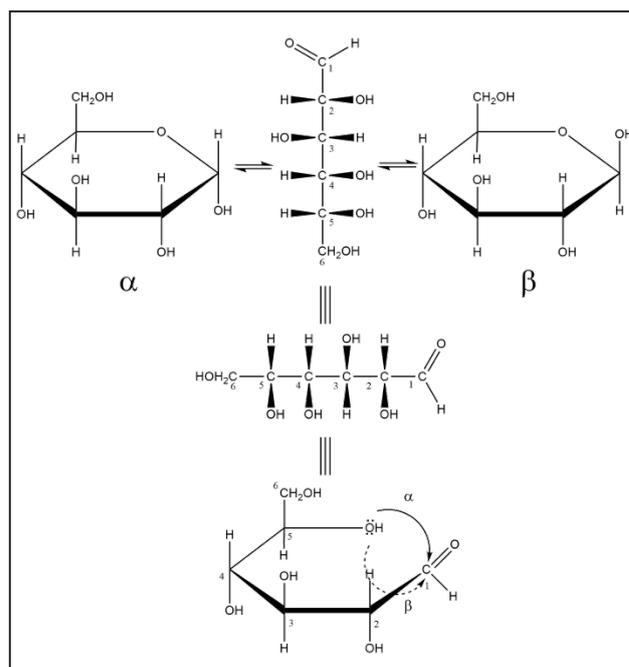


図3. グルコースの開環平衡反応



他方、ベータ ( $\beta$ )-6員環の場合は、1位の水酸基が横を向いているので横に重合して硬いシートを形成する (図6)。これが、構造体である木材のセルロースや植物・生物の細胞壁であり、硬いシート構造では、必ず、ベータ位の (横に手を伸ばせる) 水酸基が“つなぎ手”になっている。もちろん、水素結合も構造の安定化に寄与している。

この平面状に重なったシート構造 (図6) は鉄筋コンクリートのように頑丈であり、鋼鉄の5分の1の軽さで、強度は5倍以上ある。近年、セルロース由来の新素材「セルロースナノファイバー(CNF)」が注目されており、自動車の軽量化・燃費向上を目指した研究開発が進められている。

最後に、環状グルコースは、水溶液中で開環できるので、3種類の構造が一定の割合で存在する平衡状態になってい

ることを、“チェアフォーム (椅子型)” で図示しておく (図3と図7)。

## 2. 解糖系の反応を理解する

グルコースの基本構造が理解できたので、このセクションでは、グルコースを燃焼 (酸化) させて、“ATPをつくり出す” 解糖反応の理解に努める。高校の生物や大学の生化学の授業で、解糖系 (グルコースを分解して38個のATPをエネルギー源として得る反応) を丸暗記させられるが、丸暗記は学問としてほとんど意味がない。暗記しなくても全反応を導ける手法をここに紹介する。

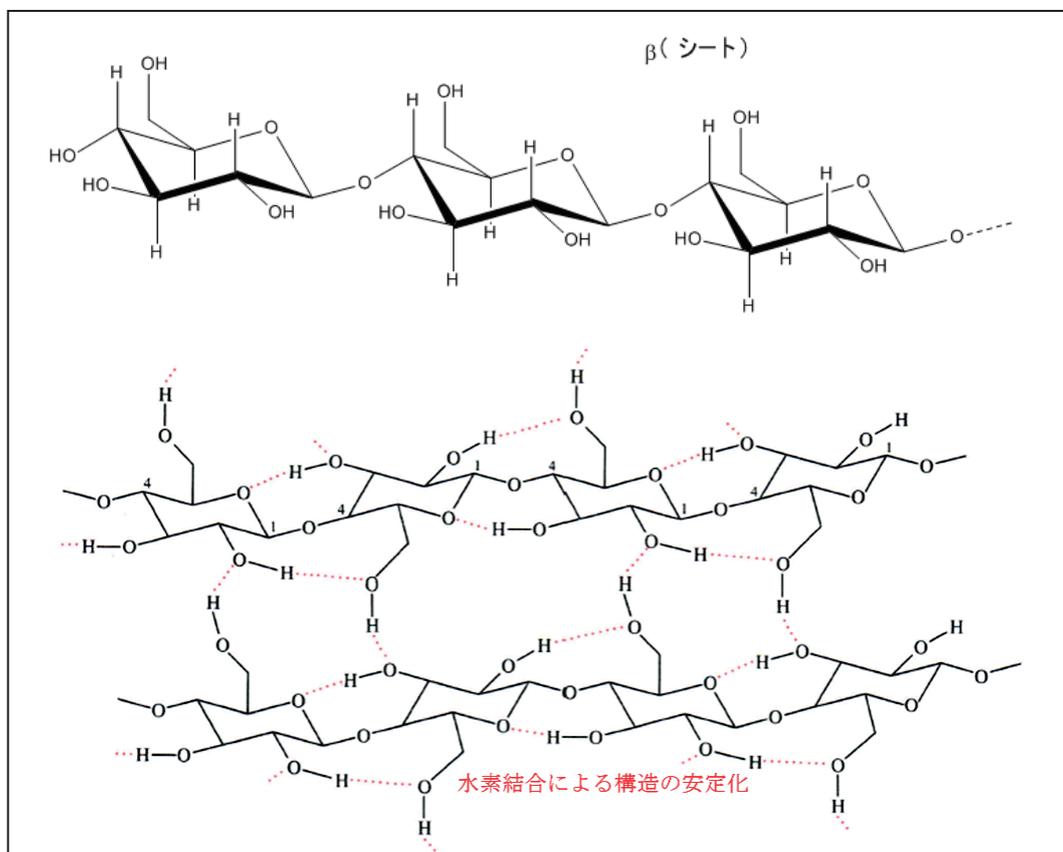


図6.  $\beta$ -結合とセルロースの構造

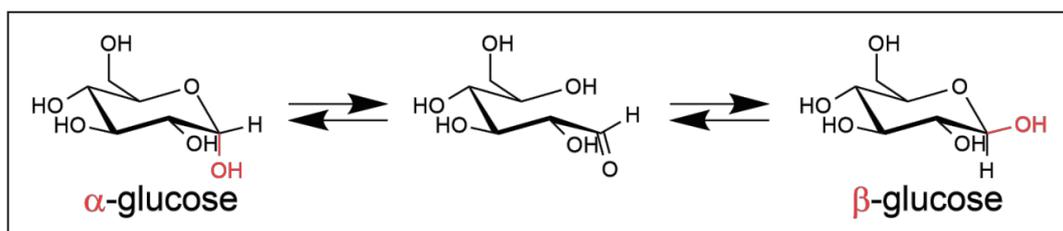


図7. 椅子型で表示したグルコースの開環平衡反応

ポイント1: 解糖系においては、C6(グルコース)が2個のC3(ピルビン酸)に分解され、さらに、生成した2個のC3(ピルビン酸)は、最終的には、6個のCO<sub>2</sub>となる。その結果、グルコースの燃焼により、38個にもおよぶATPが合成される。

ポイント2: グルコースが体内に吸収された(細胞内へ取り込まれた)後、獲得した餌(グルコース)が細胞外に逃げ出さないようにするために、まず、リン酸化される必要がある(-->グルコース 6-リン酸)。リン酸化されると、負の電荷が付与されるので、餌(グルコース 6-リン酸)は疎水性の細胞膜を通過できなくなり、細胞内に留まるからである(図8)。構造的に、グルコースの1位はアルデヒドなのでリン酸化できず、6位が反応性の最も高い1級アルコールであることに注目すると、どこ(6位)がリン酸化されるか、判断できる。

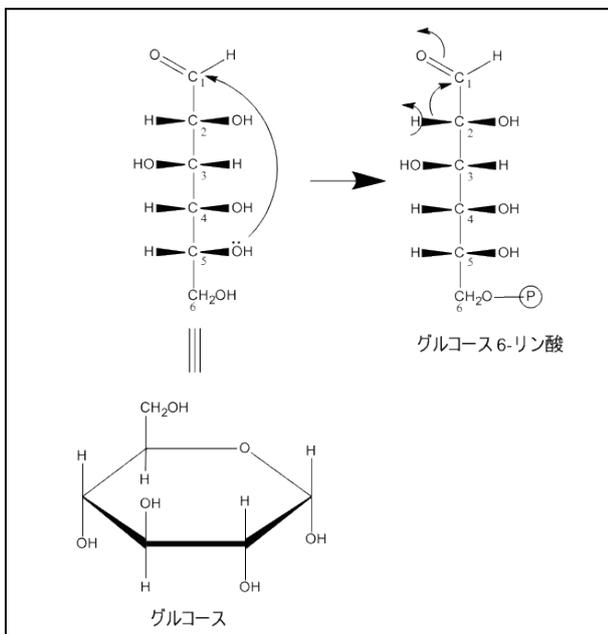


図8. グルコースを細胞内に留めるためのリン酸化

ポイント3: 2個のC3にするために、カルボニル基(C=O)の移動(イソメラーゼによる異性化)が必要になる。ここで、化学反応でいう“アルドール縮合”の逆反応が起こるのだが、カルボニル基(C=O)の隣の炭素とその隣の炭素間でしか切断できないので、C=Oの位置を1位から2位に移す(異性化の)必要がある(有機化学が苦手の方には分かり難いかもかもしれないが)。異性化により、グルコース 6-リン酸がフルクトース 6-リン酸に変換され、その結果、2個のC3にするために必要な、3位(カルボニル基(C=O)の隣の炭素)と4位(C=Oの“隣の隣の”炭素)の間での切断が可能になる(図9と図10)。

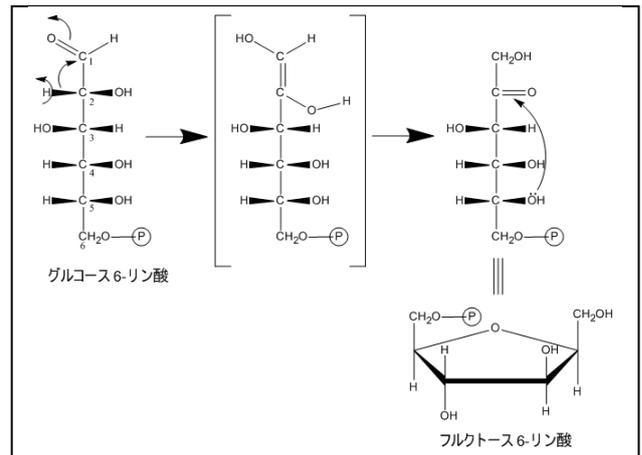


図9. 2個のC3に切断するために必要な異性化

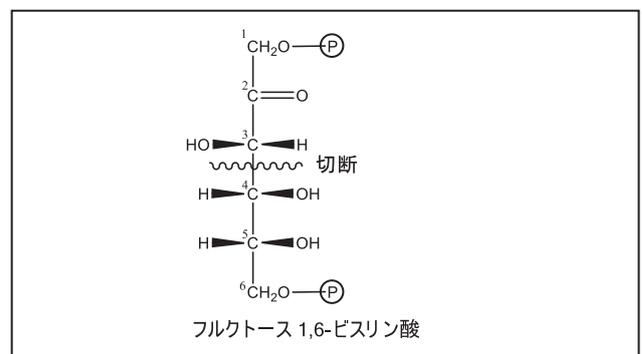


図10. 両方のC3断片を細胞内に留めるための1位のリン酸化

ポイント4: この段階で2個のC3に切断することが可能だが、そのまま切断すると、電荷をもたない1位末端側のC3(図9・縦型フルクトース6-リン酸の上半分)が細胞から逃げ出す。そこで、両方のC3断片を細胞内に留めるために、切断する前に、1位のリン酸化が必要になる。グルコースの1位はアルデヒドなのでリン酸化できなかったが(図9左)、異性化したフルクトースでは1位が1級アルコールに変換されているので(図9右)、“リン酸化できるようになった”ことにも注目してほしい。

ポイント5: 続く切断反応は、アルドール反応の逆反応で、2個の異なるC3(「ジヒドロキシアセトンリン酸」と「グリセルアルデヒド3-リン酸」)ができる(図11)。次いで、以後の反応の効率化のために(2種類の異なるC3を別々に処理すると効率が悪いので)、ジヒドロキシアセトンリン酸はイソメラーゼの作用で、グリセルアルデヒド3-リン酸に異性化されて、統一化されたC3になる(図11)。

最後に、全体の反応をもう一度まとめておく(図12)。解糖が“理にかなった”反応であることを理解してもらえたと思う。以前の丸暗記ではなく、理屈を考えながら、全体の反応を自分で描いてみてほしい。

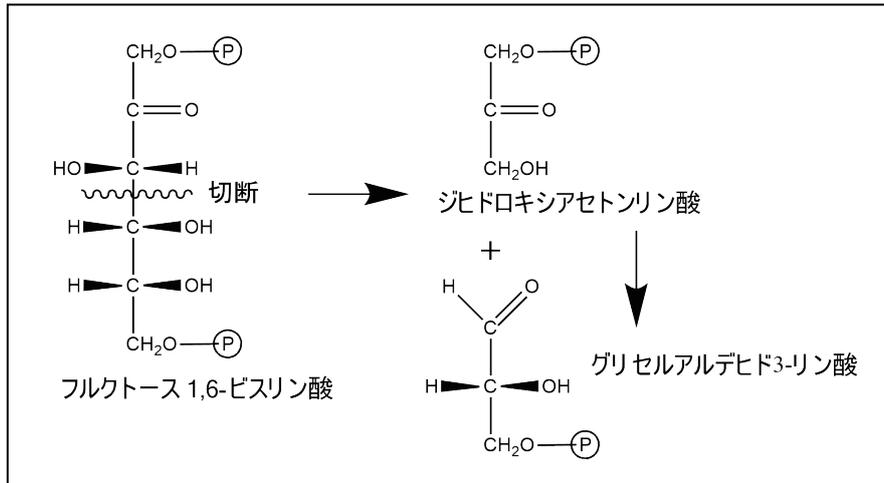


図11. 2個の異なるC3への切断

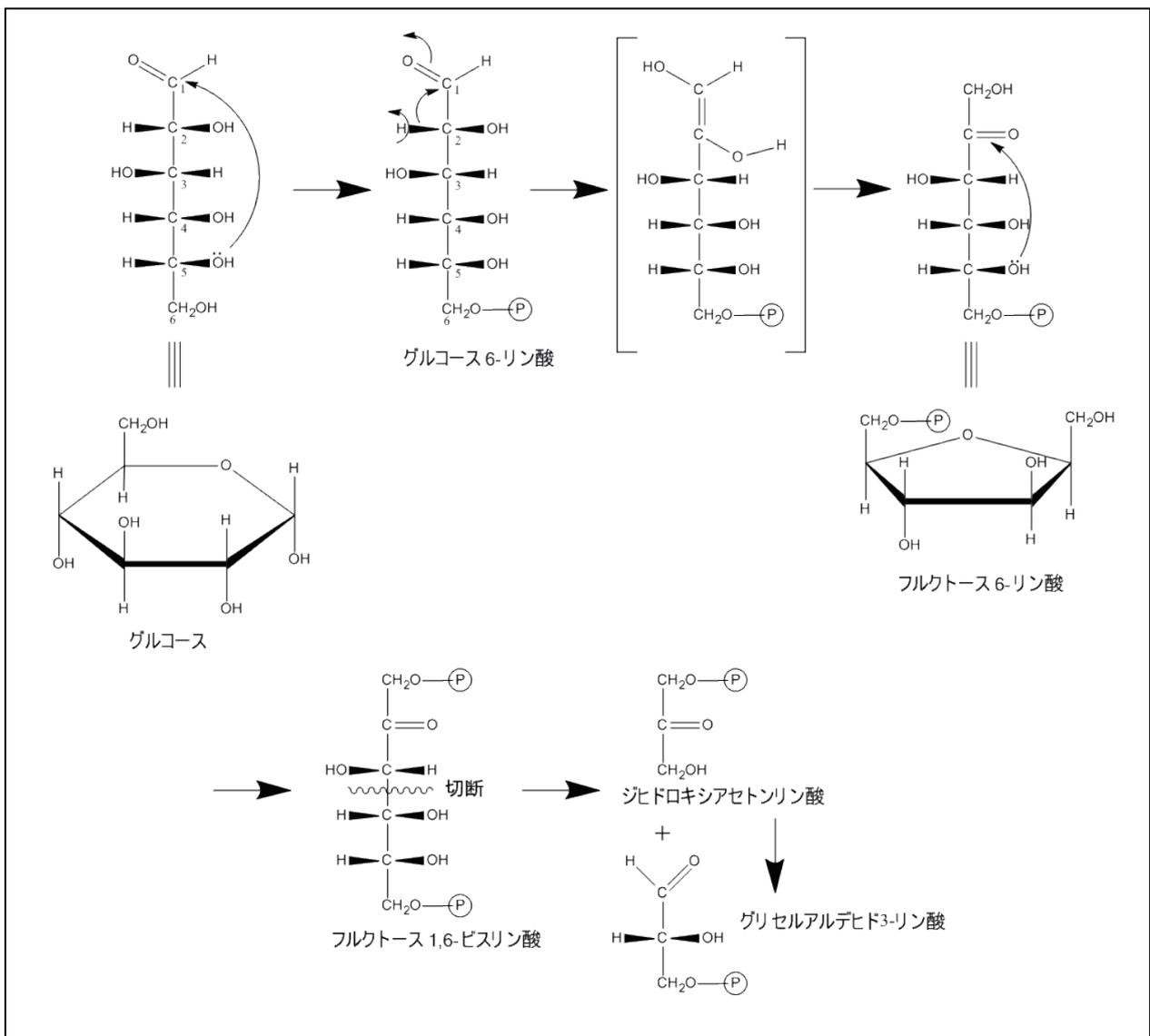


図12. 解糖反応

### 3. $\alpha$ -結合と $\beta$ -結合について詳しく：軌道を眺める

ここまでの説明で、高校や大学で学んだ「解糖」についての基礎的な理解が深まったと思う。これから少し化学“オタク”と思われるような説明をするが、初歩的な量子化学(分子軌道法)を導入することにより、糖の立体構造がより良く理解でき、同じ糖(グルコース)を構成成分とするグリコーゲン( $\alpha$ -結合)とセルロース( $\beta$ -結合)の特性の違いが分かるようになる。

#### (a) アノマー効果(anomeric effect)

まず、60年ほど前に糖化学分野で観察された「アノマー効果(anomeric effect)」について概説する。図4で説明したように、6員環の置換基がエクアトリアル(横)の位置にあると、アキシャル(縦)の位置での立体障害が避けられるので、エネルギー的(構造的)に安定になる。だから、「グルコース(図4)が単糖の中で、一番安定な糖」であることを強調した。

炭水化物は、化学式が $(C \cdot H_2O)_n$ となることを冒頭に説明した。6員環の単糖の場合は $(C \cdot H_2O)_6$ となるので、-OH基が縦(アキシャル位)に付いたり横(エクアトリアル)に付いたりして、数多くの異性体ができる。原始地球では、無数の異性体が偶然、合成されたことだろう。しかし、ほとんどが淘汰されて、「グルコース(=ブドウ糖)が生命体にとって“最も基本となる糖”として選ばれた。その理由は、グルコースの置換基が全てエクアトリアル(横)位にあるので、自然界で最もエネルギー的(構造的)に安定な単糖だから」に違いない。

図13上図のシクロヘキサンにおいても、置換基(-OMe)が“エクアトリアル位に付いた方(左)が、アキシャル位の構造(右)よりも安定”であることが理解できる。図13上図で、左向き“より長い”矢印( $\leftarrow$ )は、「平衡が左に傾いている」こと、つまり「左の構造が“右の構造”より安定である」ことを表している。

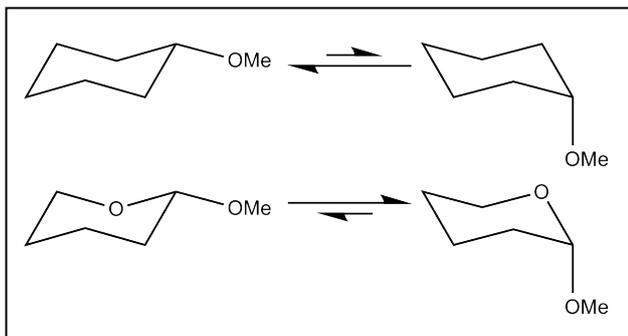


図13.  $\alpha$ -アノマー(右)と $\beta$ -アノマー(左)の安定性

ところが、環が(糖のように)酸素原子を含んでいると、「環内酸素に隣接する炭素の『“電気陰性度の高い(酸素のように電子を引き寄せる傾向がある)”置換基』はアキシャル位(図13右下)を好む」ことが60年ほど前に分かった。つまり、電気陰性度の高い置換基の場合は、 $\alpha$ -アノマー(置換基が下を向いている、図13右下の構造)の方が $\beta$ -アノマー(置換基が横を向いている、図13左下の構造)よりも安定なのである。これがアノマー効果である。

#### (b) 分子軌道法(Molecular Orbital Theory:MO法)

“立体障害があるアキシャル位( $\alpha$ -位)を好む”上記の現象(アノマー効果)を理解するために、分子の電子状態を取り扱う量子化学の理論的方法の一つである「分子軌道法(Molecular Orbital Theory:MO法)」を導入する。2つの原子が近づくと、原子軌道同士が相互作用して、新たな形をもった分子軌道ができる(図14)。

例として、C原子とO原子が近づき、それぞれのp軌道が相互作用をして、 $\sigma$ 結合を形成する過程を眺めてみる(図14下図)。ここで、p軌道にプラス(+ )とマイナス(-)

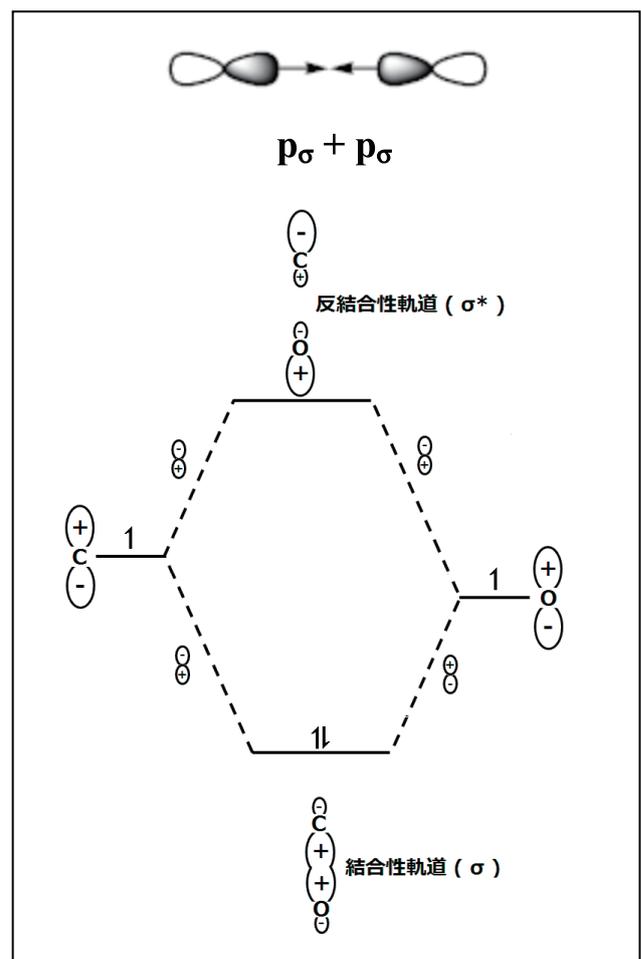


図14. 結合性軌道と反結合性軌道

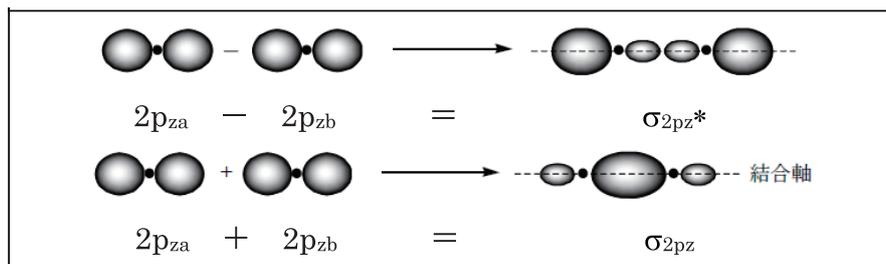


図15. 結合性軌道(下)と反結合性軌道(上)

が付いているが、これは電荷を表すものではなく、量子化学の計算(シュレーディンガー方程式)に出てくる“式の符号”である。だから、プラス(+)/同士が近づくとうまく重なって「結合性軌道( $\sigma$ )」になり、逆に、プラス(+)/とマイナス(-)が近づくと、お互いに相殺されて「反結合性軌道( $\sigma^*$ )」ができる。後者の軌道はそれぞれの原子を結合とは逆向きに引き離し、結合を破壊する性質を持つので「反結合性軌道」と呼ばれている(図14)。

反結合性軌道のエネルギーは、結合性軌道のエネルギーの低下分だけ上昇するので(正確には低下分より若干大きく上昇するので:図14)、この軌道が使われると、その結合は弱くなり結合が破壊する。

結合性軌道( $\sigma_{2pz}$ : 図15下)と反結合性軌道( $\sigma_{2pz}^*$ : 図15上)をもう一度描いておく。図14下図ではC原子とO原子を縦方向に近づけたが、図15の2つの原子は横方向に近づいているので、図15の反結合性軌道( $\sigma^*$ 軌道)では、空軌道が外側(横方向の“結合と反対側”)に広がっていることに注目してほしい。もちろん、図14の反結合性軌道( $\sigma^*$ )でも、空軌道は外側(縦方向の“結合と反対側”)に広がっている。

(c) アンチペリプラナー(antiperiplanar: *app*)配置の重要性

$\alpha$ -アノマーでは、環内の酸素原子上の非共有電子対(:)と環外のC-OMe結合の $\sigma^*$ 軌道(反結合性軌道)が重なるので、非共有電子対が広いスペースを飛び回れるようになり(超共役)、 $\alpha$ -アノマー特有の安定化相互作用が得られる(図16)。これがアノマー効果をもたらす。

つまり、「電子供与性の非共有電子対(:)が、環外のC-OMe結合と180°の位置関係(アンチペリプラナー: antiperiplanar: *app*)にあるときに、系の全エネルギーが低下し、より安定な構造になる(図16右下の超共役が可能になり安定化する)」。空軌道である $\sigma^*$ 軌道は、環外のC-OMe結合の反対側に広がっているので、*app*の場合のみ、非共有電子対(:)と同位相(隣同士)になり、超共役が可能になることに注目してほしい(非共有電子対の流れを図16では矢印で示してある)。

$\beta$ -アノマーの場合は(図16左下)、非共有電子対(:)と

$\sigma^*$ 軌道の位相が違う(お互いが重なり合うことがないので、超共役による安定化は期待できない)。

これで、「電気陰性度の高い置換基の場合は、 $\alpha$ -アノマーの方が $\beta$ -アノマーよりも安定」な理由が理解してもらえたいと思う。電気陰性度の高い置換基は、電子を引き寄せる傾向にあり、*app*の“余分な電子”をもつ非共有電子対(:)はその置換基の空軌道に電子を供給して、互いを利するのである(Kirby, 1983; Gorenstein and Taira, 1984)。つまり、電気陰性度の高い置換基は、*app*の位置で電子を引き寄せて、図16下の“共鳴構造”に寄与する。これがアノマー効果の起源である。

*app*の場合、超共役のために(非共有電子対が広いスペースを飛び回れるようになったので)、 $\alpha$ -アノマーはエネルギー的(構造的)に $\beta$ -アノマーより安定だが、環外のC-O結合に注目すると、超共役で反結合性軌道( $\sigma^*$ 軌道)が使われたので、環外のC-O結合は $\alpha$ -アノマーの方が切れ易くなっている。この $\alpha$ -アノマーでの環外C-O結合の切れ易さについては、次のセクションで詳しく説明する。

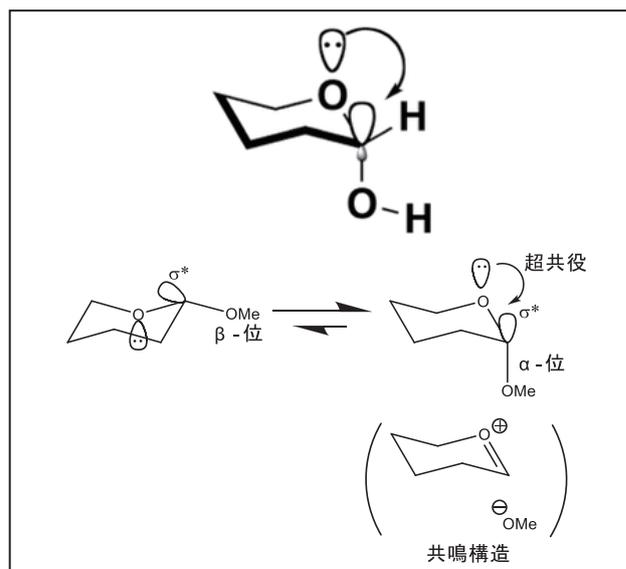


図16. 電子供与性の非共有電子対(:)が環外のC-OMe結合と180°の位置関係(アンチペリプラナー: antiperiplanar: *app*)にあるときに「超共役」が可能になり共鳴構造に寄与する

#### 4. $\alpha$ -結合と $\beta$ -結合の大きな違い

$\alpha$ -アノマーの方が $\beta$ -アノマーよりもエネルギー的に安定だが、環外のC-O結合に注目すると、実は、“安定な” $\alpha$ -アノマーのC-O結合の方が切れ易い。その理由は、 $\alpha$ -アノマーでは、C-OMe結合の反結合性軌道( $\sigma^*$ 軌道)が“安定化”に利用されているので(図16右下の超共役の寄与により)、このC-OMe結合を破壊する性質が出現するからである。 $\alpha$ -アノマー自体の全エネルギーは低下していて、系は安定だが、 $\alpha$ -アノマーのC-OMe結合は $\beta$ -位のC-OMe結合よりも切れやすいことになる。

この超共役を、20世紀最大の天才化学者と呼ばれるライナス・ポーリングの「共鳴構造」で描いたのが、図16右下・カッコ内の構造である。共鳴安定化に寄与するこの構造では、C-OMe結合が完全に切れている様子がかがえる。なお、 $\beta$ -位のC-OMeについてはこのような「共鳴構造」が描けず、共鳴安定化が無い。

このような“ $\alpha$ -結合と $\beta$ -結合の大きな違い”が認識されて、自然界では、頻繁に“切ったり”“つないだり”する結合には $\alpha$ -結合が利用されている。典型的な例の「糖類」は、体の中に入ると消化器官の酵素で分解され、グルコースなどの単糖となって小腸から吸収される。そして、肝臓へ送られて、グルコース以外の単糖は“最も安定な”グルコースに転換される。これは、図11で統一化されたC3(グリセルアルデヒド3-リン酸)に転換されたのと同様で、単一の“最も安定な”C6(グルコース)に統一化されるのである。

なお、グルコースは血液中に溶けて全身の細胞にエネルギー源として送られるが、余分なグルコースは「 $\alpha$ -結合」で重合して多糖類のグリコーゲンとして貯蔵される(図17)。この血液中のグルコースが血糖である。

##### (a) グリコーゲンについて

血糖は筋肉組織でエネルギーとして使われ、また筋肉内でも「 $\alpha$ -結合」で重合してグリコーゲンとして蓄えられる。筋肉組織や他の臓器ではタンパク質や脂肪もエネルギー源となるが、脳は血液・脳関門(blood-brain barrier, BBB)といわれる検問所で厳しいチェックを行い、エネルギー栄養素としては“最も安定な単糖”であるグルコース以外のものを通さない(BBBは必須内因性物質も取り込むので、トレハロースの取り込みについて後述する)。脳は大食いで、ヒトでは安静時に全身で消費するエネルギー量の約60%を消費する。この膨大なエネルギーを供給するグルコースは、まさに、脳の活動を維持するのに重要な唯一の栄養素なのである。また、グルコースには“集中力増強作用”があるので、甘いものを食べると疲れがとれ、元気になる。

自然界がエネルギー的(構造的)に最も安定な単糖(グルコース)を選択的に活用していることがよく分かる。

肝臓や筋肉内に蓄えられたグリコーゲンは(図17)、次の食事で新たにグルコースが補給されるまでの備蓄エネルギー源になり、必要に応じて $\alpha$ -結合を切断してグルコース単糖をつくり食事と食事の間に消費される。このように頻繁に“つないだり(多数の過剰の $\alpha$ -グルコースを重合させてグリコーゲンを作ったり)”、“切ったり(グリコーゲンの $\alpha$ -結合を切断してグルコースを放出したり)”するには、グルコースの $\alpha$ -アノマーが有効なのである。非共有電子対(:)と反結合性軌道( $\sigma^*$ 軌道)間での超共役のために(*app*)、 $\alpha$ -結合は“つながり易く”、また“切れ易く”なっているからである(図16右下の「共鳴構造」参照)。

##### (b) セルロースについて

$\beta$ -結合で重合してできたセルロース(cellulose)は、前述したようにシート状になっているので(図6)、構造物を作るのに適している。また、 $\beta$ -結合は「 $\alpha$ -結合より切れ難い」ので、頻繁に“つないだり”、“切ったり”する必要がない細胞膜や木材における“つなぎ目”として適している。セルロース(図6)は、グリコーゲン(図17)と同じく、グルコースが重合してできた分子式( $C_6H_{10}O_5$ )<sub>n</sub>で表される炭水化物(多糖類)だが、両者の物理的性質は全く異なっている。

植物細胞の細胞壁および繊維の主成分であるセルロースは、天然の植物質の1/3を占め、地球上で最も多く存在する炭水化物である。にもかかわらず、人間や動物が材木や落ち葉を食料に出来ないのは、セルロースを分解する酵素を持っていないからである。

他方、 $\beta$ -結合のセルロースを分解する植物食恐竜は太古の昔に生息し、困難な $\beta$ -結合を“じっくりと”分解するために、肉食恐竜と比べて、大きな胴体(“長い腸”による分解経路)を持っていた。近世の牛、羊、山羊などの反芻(はんすう)動物も、草を食べて体を大きくし、乳を生産することができる。反芻とは、一度飲み込んだ食べ物を再び口の中に戻して、再咀嚼(さいそしゃく)することである。反芻動物は、困難な $\beta$ -結合を“じっくりと”切断するために、4つの胃(第一胃、第二胃、第三胃、第四胃)を持つ(ヒトなど胃が1つしかない単胃動物とは大きく異なる)。第一胃はルーメンと呼ばれ、成牛で約200リットルもの膨大な容積をもち、そこには、細菌をはじめとする様々な微生物が多く生息している。 $\beta$ -結合のセルロースを分解する微生物もいるので紙や木くずを食べて栄養に(グルコースに変換)できるのである。

重要なことは、セルロースもグリコーゲンも図7の“実質的に”同じモノマーから構成されているので、セルロース



ピーがわずかに変異して母乳( $\alpha$ ラクトアルブミン)になり」、また、「受精卵のなかにあった“赤ちゃんの尿をためる袋”が胎盤となった」ことは広く知られている。リゾチーム遺伝子は「哺乳類」の誕生に大きく貢献したのである。重複してできたため、リゾチームと $\alpha$ ラクトアルブミンのX線構造は似ている(NHKスペシャル、2015)。

(a) リゾチームの活性部位の構造

リゾチームのX線解析で明らかになったことは、酵素の活性部位に、図18のNAMの6員環(左側)の部分、本来の“いす型”では入り込めないことだった。ゆがめて、折り曲げられた“半いす型”にすると(図19)、活性部位の割れ目にぴったりとおさまるようになった。

前述したように、 $\beta$ -結合の場合(図16下左)、“いす型”では、環内酸素上の非共有電子対(:)が環外のC-O結合(図20左下のC-X結合)に対して180°の位置(アンチペリプラナー: antiperiplanar: *app*)に“ない”ので、超共役(図16下右)が望

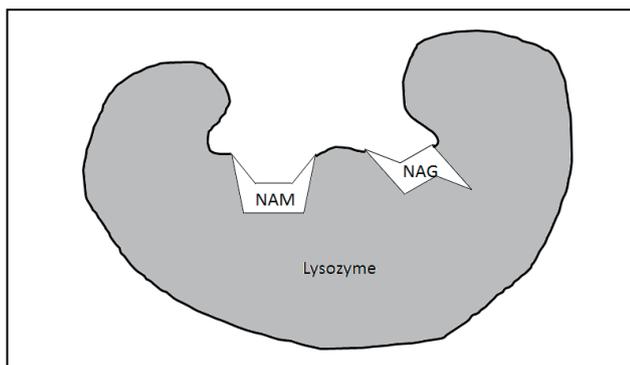


図19. リゾチーム活性部位の模式図

めない。しかし、6員環をゆがめて(C<sub>1</sub>や環内の酸素の位置を動かして)、“半いす型”にすると(図20下中央)、部分的な“超共役”が可能になる。6員環をさらにゆがめて(C<sub>1</sub>や酸素の位置をさらに動かして)、“ふね型”にすると(図20右下)、非共有電子対(:)は環外のC-X結合に対して180°の位置(*app*)になるので、超共役による安定化が期待できるようになる。

(b) “ふね型”にして $\beta$ -結合を“切れ易く”する

図20下図のX置換基の電気陰性度が高くなればなるほど、平衡は右に傾く。電気陰性度の高い置換基は、電子を引き寄せる能力が高いため、*app*の非共有電子対(:)からC-Xの $\sigma^*$ 空軌道に電子を供給してもらい、“超共役”を満喫する。その結果、“ふね型”では(部分的に“半いす型”でも)、非共有電子対(:)と反結合性軌道( $\sigma^*$ 軌道)間での超共役が起こり、 $\beta$ -結合が“切れ易く”、(また“つながり易く”)なるのである(図16右下)。切断後(または、遷移状態で)、カルボカチオン様の構造ができるが、非共有電子対(:)でそれを安定化できる(図21)。

“いす型”と“ふね型”を比較すると、もちろん“いす型”がエネルギー的に安定である。“ひずみ”をかけてまで、不安定な“ふね型”に変換する理由は、 $\beta$ -位のC-X結合が“より小さなエネルギー”で切れるよう(非共有電子対が*app*の位置にくるよう)にするためである。

リゾチームの活性部位(図19のNAMの結合部位)が、図20下図の平衡を右に傾けるような設計になっているのは、非共有電子対(:)を、切断される $\beta$ -結合に対して*app*の位置にもってくるため( $\beta$ -結合を切り易くするため)である。

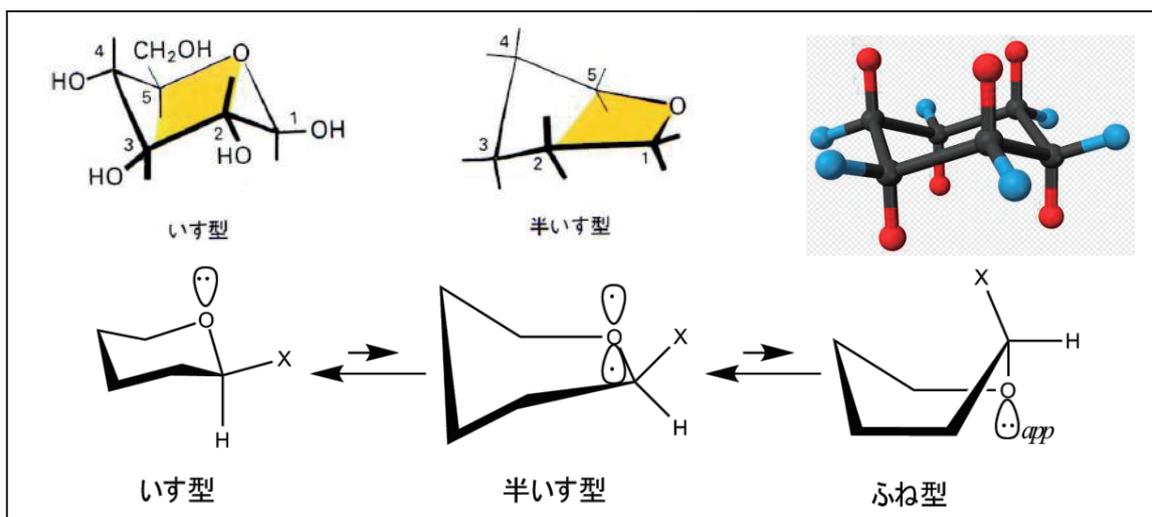


図20. 6員環のとり高次構造(右上は、ウィキペディアから転載した“いす型”のシクロヘキサン: アキシャル水素は赤、エクアトリアル水素は青く色付けしてある (http://ja.wikipedia.org/wiki/%E3%81%84%E3%81%99%E5%9E%8B、2015年4月13日検索)

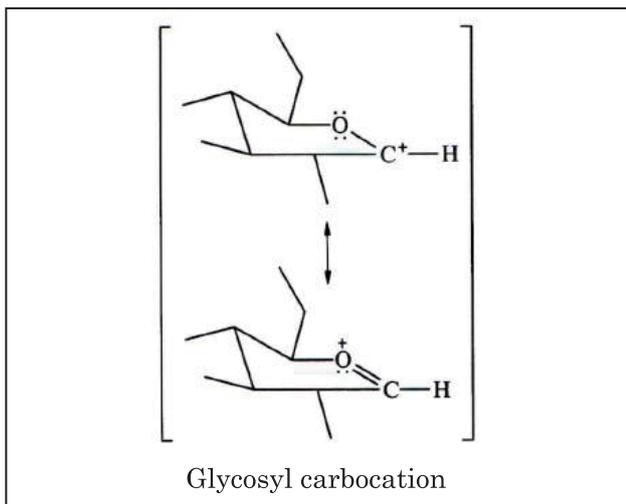


図21. 共鳴構造によるカルボカチオンの安定化

その結果、遷移状態が図21のような安定な型になり、酵素として「活性化エネルギーを小さくする」役割を果たすのである。

### 6. $\beta$ -結合を切断するキシラナーゼの詳細な反応機構

リゾチームと同様に $\beta$ -位のC-X結合を切断する「キシラナーゼ (Xylanase)」の詳細な反応機構をここで紹介する。この反応機構は、前節で説明したリゾチームの反応機構とも共通しており、糖鎖 $\beta$ -位のグリコシド結合がどのようにして切断されるかについてのより詳細な知見が得られる。

キシラナーゼは、植物の細胞壁の主要成分の1つであるキシランをキシロースに分解する酵素である。哺乳類は

キシラナーゼを作らないのに対して、植物を栄養源として繁殖する微生物にとって、キシラナーゼは主要な栄養製造装置となっている。シラカバなどから取れるキシランは、キシロースに分解され、還元されてキシリトールに変換される。キシリトールは食品添加物としても使われている。虫歯予防効果を期待して、ガムや歯磨き粉のCMには必ずと言っていいほど「キシリトール配合」という“うたい文句”がついているくらいである。

#### (a) キシラナーゼの全反応過程

このキシロースを生成する過程が詳細に解析された。「タンパク質工学」と「酵素機能に基づいたセレクション」を駆使した研究により、キシラナーゼの全反応過程のX線構造解析を行うことが可能になったからである (Suzuki *et al.*, 2009)。この研究で、①基質 (S:キシラン) が取り込まれる前のフリーの酵素 (E:キシラナーゼ) の構造、②基質が取り込まれた後の基質・酵素複合体 (E・S) の構造、③酵素の活性部位で $\beta$ -位のグリコシド結合が切断されてできた (Glycosylation)、酵素・中間体 (E-I) の構造、④酵素・中間体が生成物に変わる過程の構造など“すべて”が明らかになった (図22右)。

特筆すべきは、「リゾチーム活性部位 (図19)が、切断部位の糖 (NAM・6員環) に歪をかけて、NAM・6員環内の酸素・非共有電子対 (:) が、切断される $\beta$ -結合に対して *app* の位置になっていた (図20)」ように、「キシラナーゼの活性部位も、切断部位の糖 (図23の左下の“-1”位置の6員環) に歪をかけて、非共有電子対 (:) が切断される $\beta$ -結合 (図23の右のC<sub>1</sub>-O<sub>1</sub>結合) に対して *app* の位置になっている」ことである。

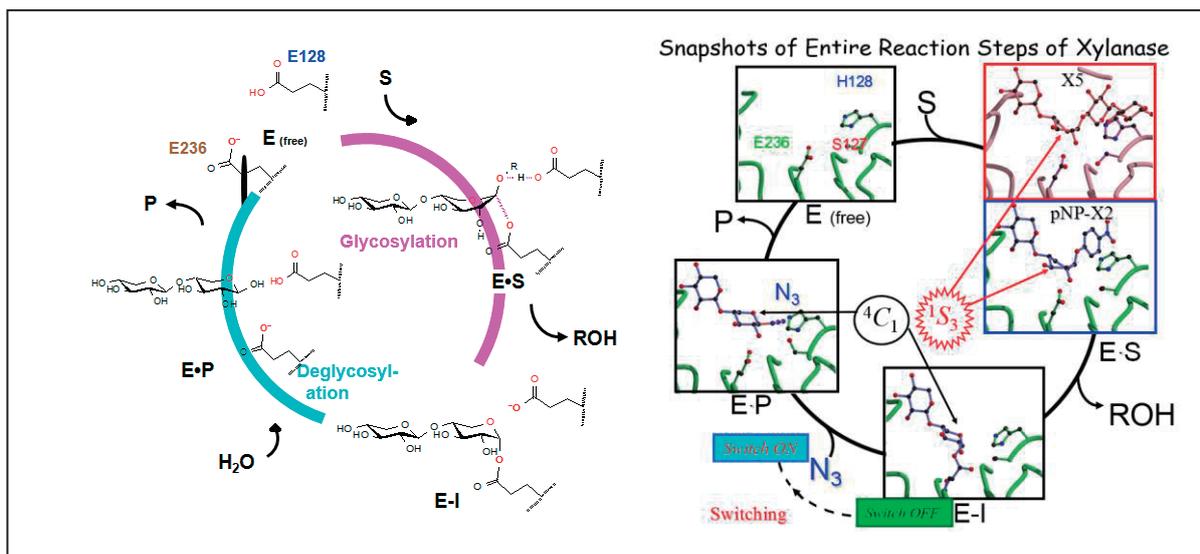


図22. キシラナーゼ活性部位における全反応(左)とX線解析構造(右) (詳細については、Suzuki *et al.*, 2009参照)

図23(右図)の“実際のX線構造”において、非共有電子対(:)の位置を“*app*”で示している。切断されるC<sub>1</sub>-O<sub>1</sub>結合(赤い矢印)に対して、非共有電子対(:)が180°(*app*)の位置にあることを確認してほしい。この配置が可能になった理由は、切断部位の糖が、酵素の活性部位で、“歪がかかった”ふね型(skew-boat conformation)に構造変化していったからである。

(b) 酵素の役割は基質の構造変化を促すこと

詳細な解析が行われ、「酵素反応の全ての過程で、切断部位(-1位置)の糖の酸素の向きを巧みに変えることにより、非共有電子対(:)の位置が“常に”脱離基や求核種に対して180°(*app*)の位置になるようにコントロールされている」ことがわかった(図24)。この*app*構造が最も安定な遷移状態なのである。

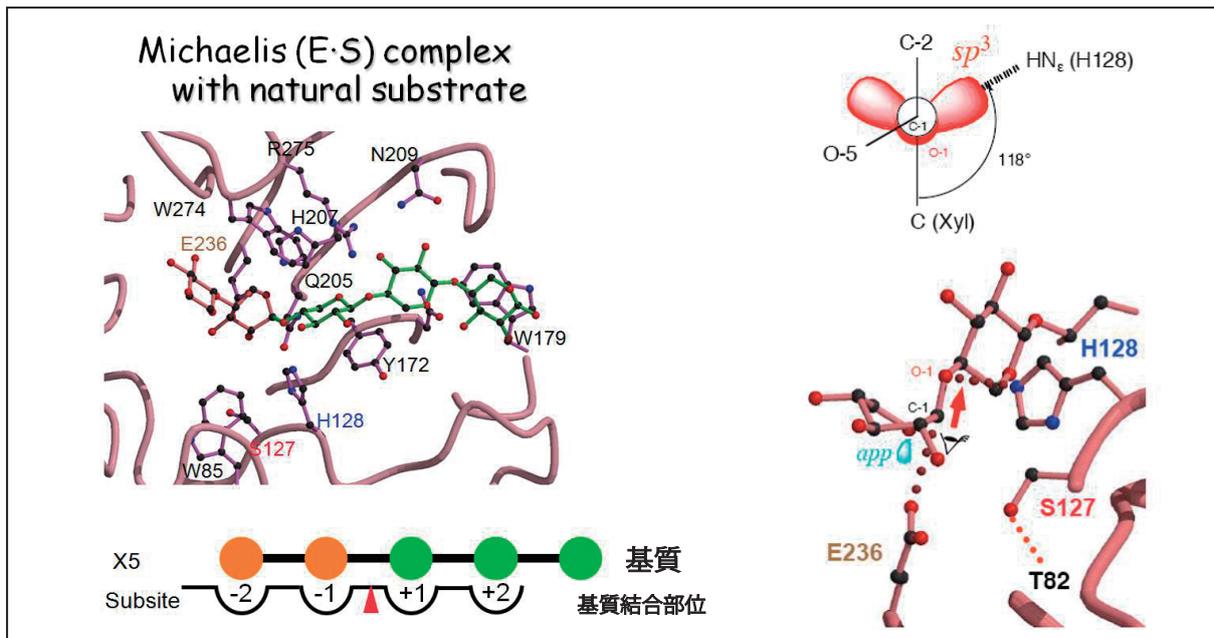


図23. 酵素・基質複合体(E·S)のX線構造(左)と、切断されるC<sub>1</sub>-O<sub>1</sub>結合(矢印)に対する非共有電子対の位置(右:*app*) (詳細については、Suzuki *et al.*, 2009 参照)

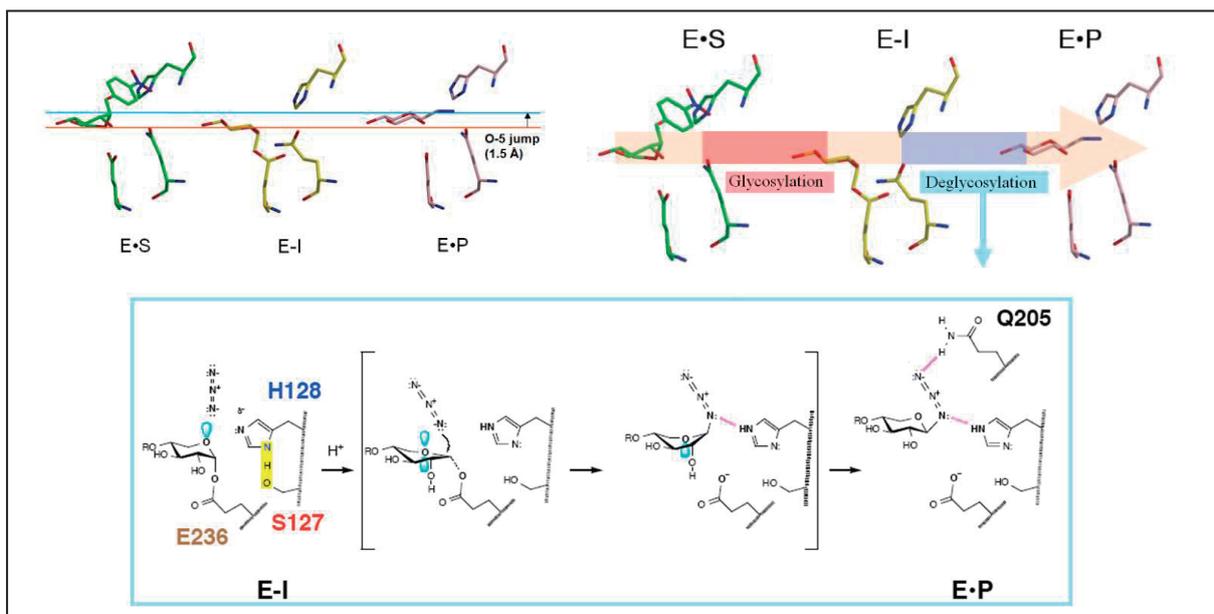


図24. 反応の全ての過程で非共有電子対(:)の位置が“常に”脱離基や求核種に対して180°(*app*)の位置になるようにコントロール(O<sub>5</sub>の1.5 Å移動)されている様子(詳細については、Suzuki *et al.*, 2009 参照)

酵素の役割は、“いす型”では切断に不向きな $\beta$ -位のグリコシド結合を、“歪がかかったふね型 (skew-boat conformation)”に構造変化させることによって、非共有電子対(:)が(“いす型”の $\alpha$ -結合のように)“常に”脱離基や求核種に対して $180^\circ$ (*app*)の位置にくるようにコントロールすることである。そのために、切断部位(-1位置)の糖の環内の酸素(O-5)が、切断反応の全過程で、 $1.5 \text{ \AA}$  (オングストローム)も動いて微調整していた(図24左上)。

これまでの説明で、 $\alpha$ -グリコシドと $\beta$ -グリコシドでは、構造の違い(図5~図6)だけでなく、“アノマーの安定性”や“グリコシド結合の切断のし易さ”(図13~図24)においても大きな違いがあることに気づいてもらえたと思う。自然界は、 $\alpha$ -グリコシドと $\beta$ -グリコシドの特徴を巧みに生かしながら、それぞれを最良の生体材料になるように進化させたのである。

## 7. 注目されている「自然界で最も安定な2糖 “トレハロース”」

単糖で最も安定な糖はグルコースであり、生体はこのグルコースを“洗練された糖”とみなして、この単糖に“特別な役割”を与えていることを学んだ。図4や図7に示してあるように、グルコースの置換基(-OH等)は“全てエクアトリアル位(横)にある”ので、グルコースが最も安定な単糖だった。また、図13で、6員環内に酸素がある場合は、アノマー効果のために、酸素に隣接する $C_1$ 位の-OH置換基は、 $\alpha$ -位を占めた方がエネルギー的に安定なことも学んだ。すると、最も安定な単糖である“グルコース”2個が、 $\alpha$ -結合で、互いの $C_1$ 位で連結されると、自然界で最も安定な2糖ができる。実は、自然界にはそのような2糖が存在しており、「トレハロース」と呼ばれている。

### (a) トレハロースの構造上の特徴

ウィキペディアの“対称性が良く美しい”トレハロース構造を示しておく(図25)。このトレハロースの特徴は、「自然界でエネルギー的に最も安定な2糖である」とともに、「構造が最も“堅い(安定な単一構造をもつ)”2糖である」ことだ。

グルコースは最も安定な単糖・6員環をつくるが、 $C_1$ 位の-OH基(図7の6員環グルコースの最も右に位置する“赤色”の-OH基)のプロトン( $H^+$ )がある頻度で抜けるので(還元末端なので)、その結果、環が開く(図7中央)。その様子が、図7の平衡で示されている。また、 $\beta$ -グリコシドの場合は、部分的な“アノマー効果”を出すために、図20の右下図のように“ふね型”とも平衡になっている。つまり、最も安定な単糖グルコースは、必ずしも“堅い”構造(安定した単一の構造)ではない。

しかし、トレハロースの場合は、還元末端がないので、①開環した構造との平衡はなく、また、両方の環で“アノマー効果”を満喫できる $\alpha$ -配置になっているので、②“ふね型”との平衡もない。つまり、図25に示してある、“自然界で最も安定な2糖構造”を“常に”保っているのである。この「グルコース以上に安定な構造」を有するトレハロースを、(グルコースが人体で特に重要視されているように)生命体が有効利用している可能性がある。実際、トレハロースは自然界に存在する糖であり、きのこ類に多く含まれている。“きのこ”の乾燥重量当たり20%以上にもおよぶ。

### (b) トレハロースによるメタボリックシンドロームの予防

トレハロースによる「メタボリックシンドロームの予防効果」が注目されているので紹介しておく。前述したように、トレハロースは自然界に存在する糖だが、天然に存在するトレハロースを単離する方法が難しく、かつては1キロあたり数万円していた高価な糖であった。それを日本独自の技術で(ウィキペディアでも紹介されている、(株)林原の

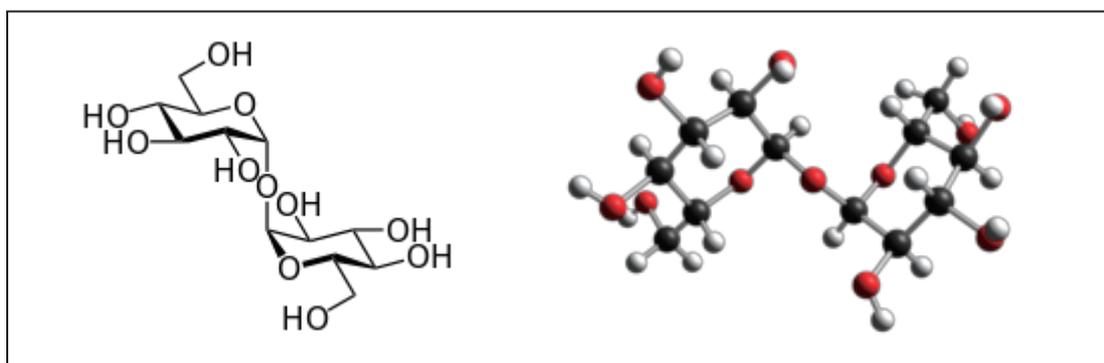


図25. トレハロースの構造

(ウィキペディア <http://ja.wikipedia.org/wiki/%E3%83%88%E3%83%AC%E3%83%8F%E3%83%AD%E3%83%BC%E3%82%B9>, 2015年4月13日検索)

研究開発により)、酵素反応を用いて、1キロあたり300円台でつくれるようになった (<http://www.tfm.co.jp/fr/index.php?itemid=69648&catid=485>, 検索2015年4月13日)。

また、その後の研究で、トレハロースの「インスリン抵抗性の予防および改善剤」としての機能が明らかになった(新井千加子 他, 2013)。

インスリン抵抗性とは、「血中にインスリンが存在していても、標的組織である肝・筋肉・脂肪組織などにおいて十分な作用が発現できない状態」と定義されている。インスリン抵抗性になると、インスリンが十分存在しているにも拘わらず、その作用が鈍くなり、その結果、血糖値が下がりにくくなる。近年、食生活の欧米化や運動不足などにより、肥満をきたし、インスリン抵抗性を惹起している患者が急増している。

分子生物学的な解析や動物実験で、「トレハロースがインスリン抵抗性を効果的に予防・改善する作用をもつ」ことが示されたが(新井ら, 2013)、ここではヒトを被験者とした臨床実験の結果だけを紹介しておく(表1)。医師の診断により、体脂肪率30%以上の肥満と判定された被験者を無作為に2群(表1の「試験群」と「対照群」)に分け、「試験群」の被験者にのみ、毎日5~20グラムの範囲で6カ月に亘ってトレハロースを経口摂取してもらった結果である。

「試験群」の被験者は「対照群」の被験者と比べて、カロリー摂取量は(トレハロースの分)多かったにも拘わらず、表1の結果から明らかなように、トレハロースは、体重・体脂肪率・BMI・HOMA-IR、全ての値を下げていた。なお、インスリン抵抗性(感受性)を診るHOMA-IR値は、1.6未満が正常値で、2.5以上であればインスリン抵抗性がある(インスリンの効きが悪い)とされている。インスリン抵抗性が高い(インスリンの効きが悪い)ほど、HOMA-IR値は高値を示すので、HOMA-IR値が低くなるほど、インスリン抵抗性が改善されたことになる。

インスリン抵抗性が改善されると、メタボリックシンドローム・がん・アルツハイマーなどの疾患が改善されることが期待されることから、「“自然界でエネルギー的(構造的)に最も安定な”トレハロースは、糖尿病や肥満を予防できる大きな可能性を秘めた夢の安価な2糖類」と言っても過言ではないだろう。

トレハロースは、食品における冷解凍時のダメージを効果的に抑え、また、焼き菓子の油の変敗臭や保存中の風味劣化を抑制できるので、国内の食品業界で25,000トンも消費されている。国民一人当たり200グラム以上消費されていることになるので、読者も、知らず知らずのうちに、図25の美しい結晶を口にされていることだろう。

表1. トレハロースの効果

試験群	年齢 (試験開始時)	身長		体重		体脂肪率		BMI		HOMA-IR		トレハロース 摂取量 (g/日)
		試験 開始時	試験 終了時									
1	54	158	158	64.9	61.2	38.1	32.2	26.0	24.5	3.3	2.6	14.3
2	56	147	147	58.5	53.6	40.8	26.9	27.1	24.8	3.9	3.0	12.7
3	58	144	146	48.6	45.8	30.3	24.2	23.4	21.5	3.0	2.3	11.2
4	61	147	148	56.7	56.7	38.1	33.7	26.2	25.9	3.5	3.0	5.5
5	61	146	146	62.4	62.5	38.1	24.6	29.3	29.3	3.8	2.8	16.3
平均	58.0	148.4	149.0	58.2	56.0	37.1	28.3	26.4	25.2	3.5	2.7	12.0
標準偏差	3.1	5.5	5.1	6.3	6.7	4.0	4.4	2.1	2.8	0.4	0.3	4.1

対照群	年齢 (試験開始時)	身長		体重		体脂肪率		BMI		HOMA-IR		トレハロース 摂取量 (g/日)
		試験 開始時	試験 終了時									
1	55	154	154	58.7	58.4	30.6	30.5	24.8	24.6	2.9	3.3	0
2	55	152	152	55.1	52.7	31.4	30.3	23.8	22.8	3.4	3.5	0
3	56	152	152	64	61.7	38.0	37.5	27.7	26.7	3.7	3.7	0
4	58	151	150	67.2	67.2	39.8	39.3	29.5	29.9	3.8	3.9	0
5	59	151	150	56.3	57.4	31.7	35.4	24.7	25.5	3.4	3.7	0
平均	56.6	152.0	151.6	60.3	59.5	34.3	34.6	26.1	25.9	3.4	3.6	—
標準偏差	1.8	1.2	1.7	5.2	5.4	4.3	4.1	2.4	2.7	0.4	0.2	—

グルコースを取り込むためのゲート(トランスポーター)が腸の表面に存在しているが、トレハロースの各糖の構造は $\alpha$ -グルコースの構造と同じなので、トレハロースもグルコース・トランスポーターに“はまり込む”はずである(「本シリーズ①: 多比良他, 2016)参照)。すべての置換基がエクアトリアル位にあり、且つ、構造的に(アノマー効果のために)グルコースよりも安定なトレハロースの「糖尿病や肥満を予防する作用機構」はまだわかっていないが、自然界で最も安定な2糖“トレハロース”への期待は膨らみ続けている(校正時に追加したセクション9参照)。

### 8. タンパク質などを安定化するトレハロースの構造

トレハロースは自然界に存在する糖で、きのこ類や酵母類に多く(“きのこ”の乾燥重量当たり20%以上)含まれており、凍結・熱・乾燥などのストレスから生体を保護する作用がある。砂漠や水分の少ない厳しい環境に住む生物や植物の体内にも多く含まれていて、これらが生き続けられるのはトレハロースの“おかげ”とも言われている。トレハロースには、肌表面から体内の水分が蒸発してしまうのを防ぐという効果もあるので、スキンケアやサプリなどの化粧品・入浴用素材としても利用されている。

#### (a) 論文で引用される“非対称”なトレハロースの水和構造

トレハロースの構造に関する多くの論文が発表されており、その構造に基づいて、「トレハロースが何故タンパク質などを安定化するのか」が議論されてきた(Stevens *et al.*, 2010)。しかし、議論するときのトレハロースの構造は、「結晶構造」が用いられるか、または、結晶構造の座標を初期座標にして「分子軌道計算により最適化された構造」に基づいている。

これらの構造は、“非対称の構造”であり、水を掴むことができる2種類の異なった穴が注目されている。「片方の

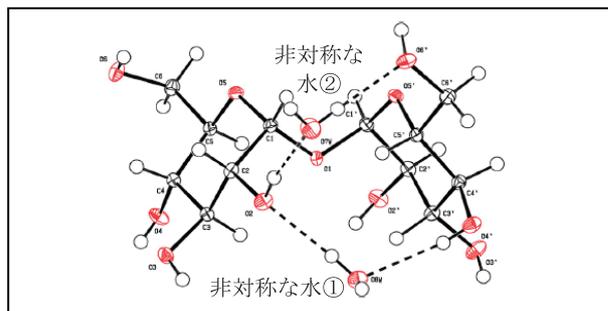


図26. トレハロースの“非対称”な結晶に取り込まれた2種類の水分子

水は他方よりも剥がれやすく、この性質はトレハロース水和物がタンパク質などに水を提供しやすくしている」という説明などがあるが、「では何故、タンパク質などを安定化しているのか?」に直接答えているようには思えない。

#### (b) 新規なトレハロース構造の提案

本稿でこれまで議論してきた *app* の概念に基づくと、図27左のような“対称”な構造が最安定構造であってもおかしくない。実際、スーパーコンピュータを用いて“最安定構造”を計算すると、図27中央と図27右に示している“対称”な構造が求まった(内丸、他、未発表データ)。

つまり、生体に存在するトレハロースは、“対称な構造”で2個の水分子を捉える。これらの等価な水分子は外を向いているので、外(タンパク質など)に対して“水素結合”を提供できる。つまり、水素結合でタンパク質を安定化している(タンパク質の機能を保っている)“普通の水”に代わって、「トレハロースに捕まって“蒸発しなくなった”水」がタンパク質などを安定化できるので、トレハロースを多く含む砂漠の植物などは生き残れることになる。

トレハロースを含む餅なども、「トレハロースに捕まって“蒸発しなくなった”水”を常駐させているので、パサパ

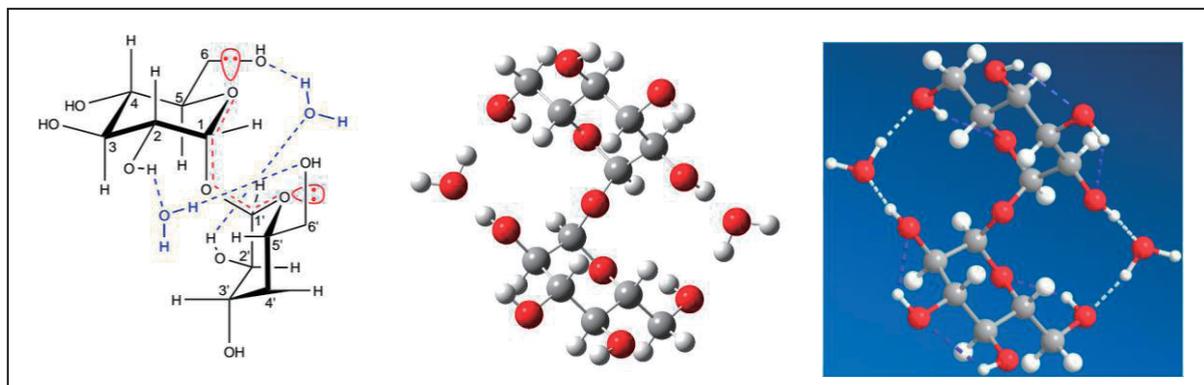


図27. 分子軌道計算により“最適化された”トレハロース・水和物の“対称”な最安定構造(等価な2つの水が外部と水素結合できることに注目)

せにならない(乾燥し難くなる)。多くの論文で引用されている“非対称の構造”は、結晶化に伴う格子エネルギーの最適化、つまり、水分子の充填(パッキング)の安定度を最適化した構造なので、必ずしも生体内のトレハロースの構造(“対称な構造”)を現していないことになる。

### 9. トレハロースでオートファジーを誘導して健康体に

7. (b)セクションの最後に(構造的な解析に基づいて)、トレハロースも「グルコース・トランスポーターに“はまり込む”はずである」と結論付けた。驚いたことに、本論文の掲載が決まった後に(2016年12月に)、筆者らの結論が正しいことが分かった(Mayer *et al.*, 2016)。

グルコース・トランスポーターは、SLC2AまたはGLUTの学術名で知られているが、SLC2A8(GLUT8)がグルコースだけでなく、トレハロースも細胞内に運び込むことが実験的に証明された(図28)。さらに、トレハロースは、2016年ノーベル医学生理学賞に導いた大隅良典・東工大教授のオートファジーを誘導して細胞内を綺麗にするので(細胞内で悪さをする変性タンパク質や脂肪などの老廃物を除去するので)、

アルツハイマー病や“肥満や糖尿病、高脂血症などで引き起こされる”脂肪肝などの予防薬になるであろうことが動物実験で示された(DeBosch *et al.*, 2016; Mardones *et al.*, 2016)。

昔から「腹八分に医者いらず」と言われているが、その科学的な根拠が示された感がある。図28の左側に示されているように、細胞内に十分量のグルコースが供給されると(満腹だと)、オートファジーのスイッチが入らない(老廃物が除去されない)。空腹感があってはじめてオートファジーのスイッチが入るので、“腹八分にして”はじめて細胞内の老廃物が除去されることになる。

重要なことは、「空腹感がオートファジーを誘導して老廃物を除去するのと同じように、(空腹でなくても)トレハロースを摂取すると、オートファジーを誘発させるシグナル伝達系がオンになって老廃物が除去され、肥満・脂肪肝やアルツハイマー病・ボケ防止になる(図28右)」ということである。空腹でなくてもトレハロースがオートファジーで細胞内の老廃物を取り除くことができるので、「トレハロース摂取で医者いらず」になりそうだ(表1の結果を説明できる)。

最後に一言。水の他にはグルコースなどの非常に限られた、脳にとって重要なものしか通さない血液脳関門(blood-brain barrier, BBB)が、トレハロースを通すことが

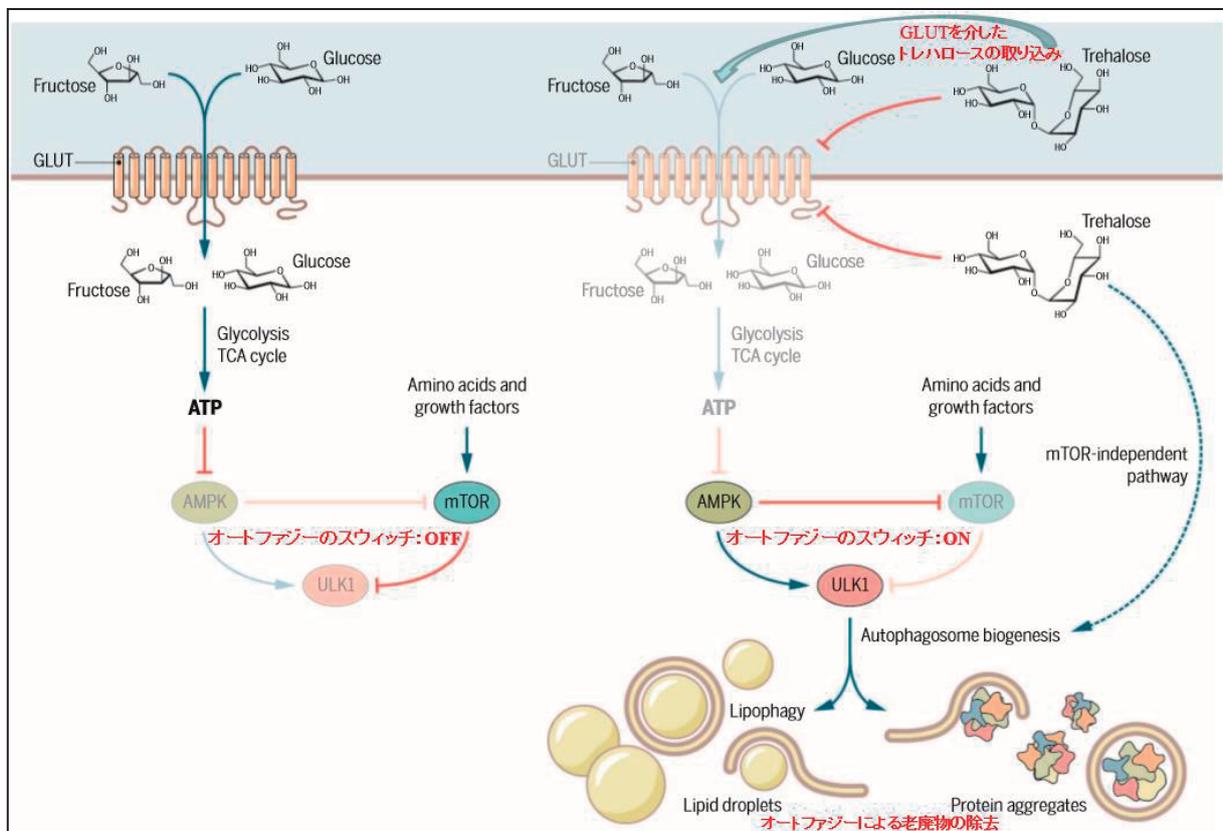


図28. グルコース・トランスポーター(SLC2A, GLUT)を介したトレハロースの“細胞内取り込み”とトレハロースによる“オートファジー誘導”による細胞内・老廃物の除去(Mardones *et al.*, 2016のFig. 1を改変)

分かった (Mardones *et al.*, 2016)。やはり自然界で最も安定な2糖・トレハロースは生体にとって特別な分子だと言える。脳内の細胞を綺麗にするトレハロースは、必須生理活性物質としてBBBに認識されて、{セクション4. (a)で触れたグルコースと同じように} 脳内に運び込まれるのだろう。健康維持の為に砂糖を少し控えめにして、砂糖の60%の甘味しかないトレハロースを代用することであろう。満腹でもオートファジーを誘導して、細胞内の老廃物を除去してくれるのだから(図28右)。

## 結論

本シリーズ②の表1(二村・多比良, 2016)で説明したように、最も安定な“リン酸ジエステル結合”が遺伝子をつないでおり、また、本稿で何度も強調したように、最も安定な単糖である“グルコース”が生命体の基盤となる糖として進化してきた。さらに、最も安定な2糖である“トレハロース”は、砂漠や水分の少ない厳しい環境に住む生物や植物の生命源となっている。また、オートファジーを誘導して、細胞の浄化にも貢献している。最も安定な構造を自然界は見逃さない。これらの糖の安定構造を牛耳っているのは、本稿で詳述した *app* {非共有電子対(:)の位置が“常に”電気陰性度の高い原子・脱離基・求核種に対して180°の位置になる}効果である。

## 謝辞

キシラナーゼに関する研究は産総研の久野敦・博士、鈴木龍一郎・博士らが中心となって行ってくれたものであり、ここに感謝の意を表したい。トレハロースの議論に参加して下さった長瀬産業・長瀬洋・会長、林原・森下治・社長、福田恵温・常務取締役、有安利夫・博士、岡本岩夫・博士、および北京大学の張礼和・教授、周徳敏・教授に感謝の念が絶えない。本稿で詳述した *app* 効果に基づく解析は、2015年にポーランド・ウッジで開催された国際シンポジウムで発表したものであり、共同研究者の惜しみない協力に感謝したい(Uchimaru *et al.*, 2015)。

## 文献

新井千加子・渋谷孝・福田恵温ら (2013): インスリン抵抗性の予防及び/又は改善剤. 公開特許公報, 特開2013-6773.  
DeBosch, B.J., Heitmeier, M.R, Mayer, A.L., *et al.* (2016): Trehalose inhibits solute carrier 2A (SLC2A) proteins

to induce autophagy and prevent hepatic steatosis. *Sci. Signal.* **9**, ra21.

二村泰弘・多比良和誠 (2016): 暗記しないで理解する生命科学シリーズ②:核酸の構造:RNAがUを使いDNAがTを使う理由は?東京福祉大学・大学院紀要 **7**, 57-67.

Gorenstein, D.G.. and Taira, K. (1984): Stereoelectronic control in peptide bond formation: Ab initio calculations and speculations on the mechanism of action of serine proteases. *Biophys. J.* **46**, 749-761.

Johnson, L.N. and Phillips, D.C. (1965): Structure of some crystalline lysozyme-inhibitor complexes determined by X-ray analysis at 6 Angstrom resolution. *Nature* **206**, 761-763.

Kirby, A.J. (1983): The anomeric effect and related stereo-electronic effects at oxygen. Springer-Verlag, New York.

Mardones, P., Rubinsztein, D.C, and Hetz, C. (2016): Mystery solved: Trehalose kickstarts autophagy by blocking glucose transport. *Sci. Signal.* **9**, fs2.

Mayer, A.L., Higgins, C.B., Heitmeier, M.R., *et al.* (2016): SLC2A8 (GLUT8) is a mammalian trehalose transporter required for trehalose- induced autophagy. *Sci. Rep.* **6**, DOI: 101038/srep38586.

NHKスペシャル: 生命大躍進 第2集「こうして“母の愛”が生まれた」; 2015年6月7日放送.

Stevens, E.D., Dowd, M.K., Johnson, G.P. *et al.* (2010): Experimental and theoretical electron density distribution of  $\alpha,\alpha$ -trehalose dihydrate. *Carbohydrate Res.* **345**, 1469-1481.

Suzuki, R., Fujimoto, Z., Ito, S., *et al.* (2009): Crystallographic snapshots of an entire reaction cycle for a retaining xylanase from *Streptomyces olivaceoviridis* E-86”. *J. Biochem. (Tokyo)* **146**, 61-70.

多比良和誠・二村泰弘・加藤 卓 (2016): 暗記しないで理解する生命科学シリーズ①:反応スキームを眺めて簡単に解ける酵素反応速度論. 東京福祉大学・大学院紀要 **7**, 47-56.

竹本喜一 (1969): 包接化合物の化学. 東京化学同人, 東京.  
Uchimaru, T., Kurosaki, T., Okamoto, I. *et al.* (2015):

Revisit of the most stable monosaccharide “Glucose” and the most stable disaccharide “Trehalose”. *Recent Advances in Nucleic Acid Therapeutics (Symposium Dedicated to Professor Wojciech J. Stec on the occasion of his 75 Birthday)*, Lodz, Oct. 15-16, PL7.

## Fundamental (Bio)Chemistry of Monosaccharide to Carbohydrate Chain

Kazunari TAIRA<sup>\*1</sup>, Yasuhiro FUTAMURA<sup>\*2</sup>, Takashi KATO<sup>\*2</sup>,  
Takayuki KUROSAKI<sup>\*3</sup> and Tadafumi UCHIMARU<sup>\*4</sup>

\*1 School of Psychology, Tokyo University of Social Welfare (Oji Campus),  
2-1-11 Horifune, Kita-ku, Tokyo 114-0004, Japan

\*2 School of Education, Tokyo University of Social Welfare (Ikebukuro Campus),  
2-47-8 Minami-ikebukuro, Toshima-ku, Tokyo 171-0022, Japan

\*3 Research and Development Division, Hayashibara Co. Ltd,  
525-3 Kuwano, Naka-ku, Okayama 702-8002, Japan

\*4 Research Institute for Sustainable Chemistry (ISC),  
National Institute of Industrial Science and Technology (AIST),  
1-1-1 Higashi, Tsukuba, Ibaraki 305-8565, Japan

**Abstract :** Glucose is the structurally most stable monosaccharide, having all substituents at equatorial positions upon its cyclization. Thus, glucose plays the major role in living organisms. Excess glucoses in blood can be converted to glycogen in liver that forms an energy reserve (In plants, glucoses are stored as starch). To meet a sudden need of glucose, glucose units in glycogen and starch are bonded by *alpha*-linkages, wherein ring oxygen's lone paired electrons are anti-periplanar (*app*) to the translating bonds. On the other hand, stable polymers such as cell walls and cellulose use *beta*-linkages when glucose units are connected, because bonds do not have to be cleaved. The most stable disaccharide is "trehalose" wherein two glucose units are linked by an *alpha, alpha*-1,1-bond. Trehalose constitutes 10~25% of the dry weight of mushrooms and it is well known as a protectant against frost and dehydration. It is also commonly used in the laboratory for the preservation of biomolecules, but proposed mechanisms of protection are controversial. More recently, it was demonstrated that (i) the glucose transporter, such as GLUT8, is a mammalian trehalose transporter required for trehalose-induced autophagy, and (ii) the trehalose-induced autophagy offers great promise for the clinical use of trehalose that favors the clearance of pathological protein aggregates and lipid stores in cells. Properties of trehalose will be discussed in details in terms of *app* effects.

(Reprint request should be sent to Kazunari Taira)

**Key words :** Glucose, Glycogen, Cellulose,  $\alpha$ -Linkage and  $\beta$ -Linkage, *app* effect, Trehalose

