

医学博士山川民夫君の「糖脂質の生化学的研究」

に対する授賞審査要旨

糖脂質とは糖と脂質が一つの分子の中に含まれる化合物であり、その歴史は神経化学の父と仰がれる Thudichum が脳よりガラクトセレブロシドを得た一九世紀末に始まるが、一九三七—四〇年に Klenk により先天性代謝異常症の一種 Tay-Sachs 症の患者脳に蓄積したガングリオシドと呼ばれるノイラミン酸を含む複雑な糖脂質が見出された。しかし、このような物質は存在することが知られているのみで、意味は不明で人々の関心は殆んど惹かれていなかった。

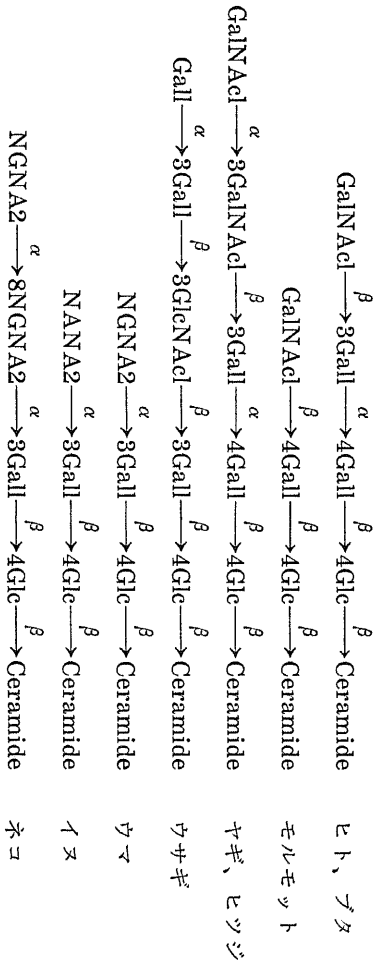
山川民夫君の研究は以上のような脳物質の研究の流れとは全く別の角度から始められ、結果的には神経、非神経を問わず、生細胞の膜構成物質としての糖脂質の基本的化学構造の理解への貢献と共に細胞を他の細胞と識別するという糖脂質の機能の最初の発見を行ったという点で、糖脂質の研究が隆盛を極めるようになった現在からみて、特筆に値すると思われる。その研究は便宜上五つに区分することが出来る。

一、赤血球の糖脂質

一九五〇年、山川君は東大伝染病研究所にて種特異性血球凝集反応において、特異性を支配する抗原は膜上にある何らかの物質が、動物種属によって異なるからではないかと考え、抗毒素血清製造の際に廃棄される大量のウマの血

餅に着目し、その膜の構成成分の研究を開始した。まもなく前述のガングリオシドに類似する新しい糖脂質が大量に存在することを発見し「ハマトシド」と名付けた。やや遅れて Klenk がその結果を追試承認し、ヒトの赤血球の糖脂質は「ハマトシド」とやや異なるのではないかと報告した。山川君は一九五一年には大量のヒト赤血球膜よりグロボシドと名付ける新糖脂質を分離し、これはノイラミン酸を含まずガラクトサミンを持つことを指摘した。最初に期待した種属による物質的相異がヒトとウマの血球糖脂質に見出されたので、山川君は「ブタ、モルモット、ヤギ、ヒツジ、ウサギ、ウシ、イヌ、ネコなどの赤血球の糖脂質を調べ、糖部分の組成が夫々の動物種属に固有であることを見出した。

第1表 哺乳動物赤血球の主要糖脂質の化学構造



一九六二〜五年に亘る研究で、それらの糖部分の単糖の種類や単糖相互の結合すなわち化学構造が次々に決定され

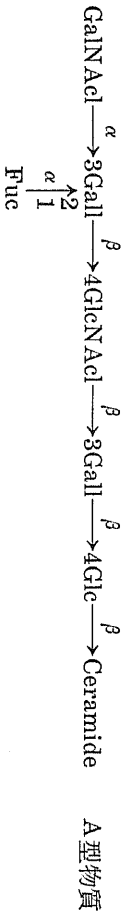
た。(第一表)

これらの物質の構造研究に当って山川君は新しく發展して来た分析技術を駆使し、殊に微量の物質のメチル化、ガスクロマトグラフィーによる同定の技術を用いて成功を取めたが、これらは当時としては世界にさきがけた研究例であったが、今日では日常の方法となっている。

一九六二年山川君は同様の手法を用い、脳白質に存在する硫酸をもつ糖脂質サルファチドが、従来、硫酸基がガラクトセレブロシドのガラクトースの六位にあるとされてきたのを三位であると訂正し、現在の生化学の教科書には、その構造式が書かれている。

二、血液型活性糖脂質の発見

山川君は一九五三年、ヒト赤血球糖脂質画分がA B O式血液型活性をもつことを発見した。従来、血液型抗原物質は分泌液中の型物質の研究から高分子の糖蛋白質と考えられていたが、真の抗原である赤血球膜上の型物質は糖脂質であるという山川君の見解は画期的なものとされ、反論もあったが、現在では学界一般から認められている。山川君と協力者が最近、新しい技術を用いて精製した型活性糖脂質はヒト赤血球の全糖脂質の1%にすぎないが、極めて強い活性をもつ。それらの化学構造は次のように決定している。

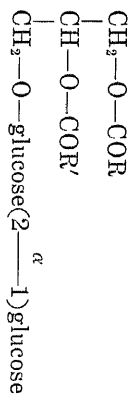


た。

本物質は精子の他には脳に極めて微量検出されるに過ぎず、受精現象にも関連のある物質と推定されるが、代謝の研究も活発に進められた。

四、微生物の糖脂質

微生物の細胞膜の糖脂質は動物におけるスフィンゴ糖脂質とは異なり殆んどグリセロ糖脂質であり、細菌の種類によって糖部分の構造が多彩であることが一九六〇年代に各国の研究者によって明らかにされた。山川君のグループも肺炎球菌や連鎖球菌の糖脂質の研究を行ったが、連鎖球菌よりコジビオンルジグリセリド



をはじめいくつかの新しいグリセロ糖脂質を得て構造をきめた。

一方七〇〜七五度Cという高温にのみ生育する高度好温菌 *Thermus thermophilus* H-B-8 の菌体に新しい糖脂質を見出した。本物質は末端にガラクトフラノーズを含む四個の単糖と長鎖枝鎖脂肪酸三個よりなる極めて珍しい化学構造をもつことを発見した。この特異な糖脂質と好温性との関連が興味を惹いている。

しての精神から、糖脂質の長い研究の実績を实地医学的関連の面にも応用して、尙未知である難病の研究に取組まんとす。

1' 主要な論文目録

1. T. Yamakawa, S. Suzuki: The chemistry of posthemolytic residue or stroma of erythrocytes. I. Concerning the ether-insoluble lipids of lyophilized horse blood stroma. *J. Biochem.* 38, 199 (1951).
2. T. Yamakawa, S. Suzuki: II. On the structure of hemataminic acid. *J. Biochem.* 39, 175 (1952).
3. T. Yamakawa, S. Suzuki: III. Globoside, the sugar-containing lipid of human blood stroma. *J. Biochem.* 39, 393 (1952).
4. T. Yamakawa, S. Suzuki: IV. Distribution of lipid-hexosamine and lipid-hemataminic acid in the red blood cells of various species of animals. *J. Biochem.* 40, 7 (1953).
5. T. Yamakawa, S. Suzuki, T. Hattori: V. Glycolipid of erythrocyte stroma and ganglioside. *J. Biochem.* 40, 611 (1953).
6. T. Yamakawa, T. Iida: Immunochemical study on the red blood cells. I. Globoside as the agglutigen of the ABO system on erythrocytes. *Japan. J. Exp. Med.* 23, 327 (1953).
7. T. Yamakawa, M. Matsumoto, S. Suzuki, T. Iida: VI. Sphingolipids of erythrocytes with respect to blood group activities. *J. Biochem.* 43, 441 (1955).
8. T. Yamakawa, M. Matsumoto, S. Suzuki: VIII. The nature of hexosamine and fatty acid of blood cells sphingolipids. *J. Biochem.* 43, 63 (1956).
9. T. Yamakawa, R. Irie, M. Iwanaga: IX. Silicic acid chromatography of mammalian stroma glycolipids. *J. Biochem.* 48, 490 (1960).

10. T. Yamakawa, R. Irie: On the mucolipid nature of ABO-group substance of erythrocytes. *J. Biochem.* **48**, 919 (1960).
11. R. Irie, M. Iwanaga, T. Yamakawa: X. Acetone-soluble lipids of human erythrocytes. *J. Biochem.* **50**, 122 (1961).
12. T. Yamakawa: Mucopolysaccharides of mammalian erythrocyte stroma. in "Biochemistry and Medicine of Mucopolysaccharides" Ed. by F. Egami and Y. Oshima, p. 136 (1962).
13. A. Makita, T. Yamakawa: Biochemistry of organ glycolipids. I. Ceramide oligohexosides of human, equine and bovine spleens. *J. Biochem.* **51**, 124 (1962).
14. T. Yamakawa, N. Kiso, S. Handa, A. Makita: On the structure of brain cerebroside sulfuric ester and ceramide dihexoside of erythrocytes. *J. Biochem.* **52**, 226 (1962).
15. T. Yamakawa, S. Yokoyama, N. Handa: XI. Structure of globoside, the main mucolipid of human erythrocytes. *J. Biochem.* **53**, 28 (1963).
16. T. Yamakawa, T. Taketomi: Immunochemical studies of lipids. I. Preparation and immunochemical properties of synthetic psychosine-protein antigens. *J. Biochem.* **54**, 444 (1963).
17. T. Yamakawa, A. Makita: The glycolipids of the brain of Tay-Sachs' disease. The chemical structure of globoside and main ganglioside. *Japan. J. Exp. Med.* **33**, 361 (1963).
18. T. Taketomi, T. Yamakawa: Further confirmation on the structure of brain cerebroside sulfuric ester. *J. Biochem.* **55**, 87 (1964).
19. A. Makita, M. Iwanaga, T. Yamakawa: The chemical structure of human kidney globoside. *J. Biochem.* **55**, 202 (1964).
20. A. Makita, T. Yamakawa: III. The structures of human kidney cerebroside sulfuric ester, ceramide dihexoside and ceramide trihexoside. *J. Biochem.* **55**, 365 (1964).

21. S. Yokoyama, T. Yamakawa: Separation of bovine brain glycolipids by gradient chromatography. *Japan. J. Exp. Med.* **34**, 29 (1964).
22. T. Yamakawa, N. Ueta: Gas-liquid chromatography of carbohydrates. *Japan. J. Exp. Med.* **34**, 37 (1964).
23. T. Yamakawa, N. Ueta, I. Ishizuka: Note on the gaschromatography of trimethylsilylated monosaccharides. *Japan J. Exp. Med.* **34**, 231 (1964).
24. S. Handa, T. Yamakawa: XII. Chemical structure and chromatographic behavior of hematosides obtained from equine and dog erythrocytes. *Japan. J. Exp. Med.* **34**, 293 (1964).
25. T. Yamakawa, A. Makita, T. Taketomi, S. Handa, S. Yokoyama: Structure and antigenic properties of glycolipids. VIth International Congress of Biochemistry, New York (1964).
26. T. Yamakawa, S. Nishimura, M. Kamimura: XIII. Further studies on human red cell glycolipids. *Japan. J. Exp. Med.* **35**, 201 (1965).
27. N. Handa, S. Handa: XIV. Chemical structure of cat erythrocyte stroma. *Japan. J. Exp. Med.* **35**, 331 (1965).
28. K. Nishimura, N. Ueta, T. Yamakawa: Incorporation of labeled hexose into brain cerebroside. *Japan. J. Exp. Med.* **36**, 91 (1966).
29. T. Yamakawa, S. Nishimura: Cerebroside composition in animal brain. *Japan. J. Exp. Med.* **36**, 101 (1966).
30. T. Taketomi, T. Yamakawa: Antigenic properties of a synthetic protein complex with glycolipids and related substances. *Lipids*, **1**, 31 (1966).
31. T. Yamakawa: Glycolipids of mammalian red cells. in "Lipide, 16. Colloquium der Gesellschaft für physiologischen Chemie". Springer-Verlag, p. 87 (1966).

32. T. Taketomi, T. Yamakawa: Glycolipids of the brain in gargoylism. *Japan. J. Exp. Med.* 37, 11 (1967).
33. Y. Tamai, T. Taketomi, T. Yamakawa: New glycolipids in bovine brain. *Japan. J. Exp. Med.* 37, 97 (1967).
34. T. Taketomi, T. Yamakawa.: II. Antigenic properties of synthetic sphingosylphosphorylcholine-protein conjugate. *Japan. Exp. Med.* 37, 423 (1967).
35. T. Taketomi, T. Yamakawa: Sphingomyelin and glucocerebroside of spleen in case of Gaucher's and Niemann-Pick's disease. *Japan. J. Exp. Med.* 37, 505 (1967).
36. C. Tal, T. Taketomi, T. Yamakawa: Antiserum to ceramide lactoside hapten mixed with carrier protein. *Israel J. Med. Sci.* 3, 577 (1967).
37. I. Ishizuka, T. Yamakawa: Glycosyl glyceride from *Streptococcus hemolyticus* D-58. *J. Biochem.* 64, 13 (1968).
38. T. Eto, Y. Ichikawa, K. Nishimura, S. Ando, T. Yamakawa: XVII. Occurrence of ceramide pentasaccharide in the membrane of erythrocytes and reticulocytes of rabbit. *J. Biochem.* 64, 205 (1968).
39. Y. Seyama, T. Yamakawa, T. Komai: Application of the isotope dilution method to microanalytical determination of five classes of sphingolipids in tissues. I. Preparation and properties of tritium labeled sphingoglycolipids. *J. Biochem.* 64, 487 (1968).
40. T. Miyatake, S. Handa, T. Yamakawa: XV. Chemical structure of the main glycolipid of hog erythrocytes. *Japan. J. Exp. Med.* 38, 135 (1968).
41. Y. Tamai, T. Yamakawa: On the glucocerebroside in the brain of old patients. *Japan. J. Exp. Med.* 38, 143 (1968).
42. K. Nishimura, T. Yamakawa: Isolation of cerebroside containing glucose (glucosylceramide) and

- its possible significance in ganglioside synthesis. *Lipids*. **3**, 262 (1968).
43. Y. Tamai, T. Yamakawa: Study on glucocerebroside in Tay-Sachs brain. *Japan. J. Exp. Med.* **39**, 85 (1969).
44. S. Ando, T. Yamakawa: On the oligosaccharide of Forssman active sheep red cell glycolipid. *Chem. Phys. Lipids*. **5**, 91 (1970).
45. S. Ando, T. Yamakawa: Application of trifluoroacetyl derivatives to sugar and lipid chemistry. I. Gaschromatographic analysis of common constituents of glycolipids. *J. Biochem.* **70**, 335 (1971).
46. S. Handa, T. Ariga, T. Miyatake, T. Yamakawa: Presence of alpha anomeric glycosidic configuration in the glycolipids accumulated in kidney with Fabry's disease. *J. Biochem.* **69**, 625 (1971).
47. T. Abe, S. Handa, T. Yamakawa: Susceptibility of glycolipids to beta-N-acetylhexosaminidase from hog epididymis. *J. Biochem.* **70**, 1027 (1971).
48. S. Handa, T. Yamakawa: Biochemical studies in cat and human gangliosidosis. *J. Neurochem.* **18**, 1275 (1971).
49. I. Kanazawa, N. Ueta, T. Yamakawa: The incorporation of labelled acetate into cerebroside and other lipids of developing mouse brain. *J. Neurochem.* **19**, 1483 (1972).
50. M. Oshima, T. Yamakawa: Chemical structure of a novel glycolipid in extremely thermophilic bacteria. *Biochem. Biophys. Res. Comm.* **49**, 185 (1972).
51. I. Ishizuka, M. Suzuki, T. Yamakawa: Isolation and characterization of a novel sulfoglycolipid "Seminolipid" from testis and spermatozoa of boar. *J. Biochem.* **73**, 77 (1973).
52. S. Ando, T. Yamakawa: Separation of polar mucolipids from human red blood cells with special reference to blood group-A activity. *J. Biochem.* **73**, 387 (1973).
53. S. Ando, T. Ariga, T. Yamakawa: Application of trifluoroacetyl derivatives to sugar and lipid chem-

- istry. II. Gaschromatographic quantitation of methyl glucosides. *J. Biochem.* **73**, 663 (1973).
54. S. Ando, K. Kon, M. Isobe, T. Yamakawa: Structural study on tetraglycosyl ceramide and gangliosides isolated from human red blood cells. *J. Biochem.* **73**, 893 (1973).
 55. A. Suzuki, I. Ishizuka, N. Ueta, T. Yamakawa: Isolation and characterization of seminolipid (1-0-alkyl-2-0-acyl-3-(3'-sulfolgalactosyl) glycerol) from guinea pig testis and incorporation of ³⁵S-sulfate into seminolipid in sliced testis. *Japan. J. Exp. Med.* **43**, 435 (1973).
 56. M. Ohashi, T. Yamakawa: Gas-liquid chromatography of oligosaccharides released from red cell glycosphingolipids by ozonolysis. *J. Lipid Res.* **14**, 698 (1973).
 57. S. Handa, K. Yamato, I. Ishizuka, A. Suzuki, T. Yamakawa: Biosynthesis of seminolipid: Sulfation *in vivo* and *in vitro*. *J. Biochem.* **75**, 77 (1974).
 58. I. Kano, T. Yamakawa: Human kidney α -galactosidase. *J. Biochem.* **75**, 347 (1974).
 59. Y. Seyama, T. Yamakawa: Multiple components of β -N-acetylhexosaminidase from equine kidney. *J. Biochem.* **75**, 495 (1974).
 60. Y. Seyama, T. Yamakawa: Chemical structure of glycolipid of guinea pig red blood cell membrane. *J. Biochem.* **75**, 837 (1974).
 61. Y. Seyama, T. Yamakawa: Relationships among the multiple components of β -N-acetylhexosaminidase from equine kidney. *J. Biochem.* **75**, 947 (1974).
 62. K. Yamato, S. Handa, T. Yamakawa: Purification of arylsulfatase A from boar testis and its activities toward seminolipid and sulfatide. *J. Biochem.* **75**, 124 (1974).
 63. I. Ishizuka, T. Yamakawa: Absence of seminolipid in seminoma tissue with concomitant increase of sphingoglycolipids. *J. Biochem.* **76**, 221 (1974).
 64. K. Yamato, S. Handa, T. Yamakawa, T. Saïda, S. Ikeda: The urinary glycosaminoglycans in pachy-

- dermoperiostosis. *Japan. J. Exp. Med.* 44, 19 (1974).
65. I. Kanazawa, T. Yamakawa: Presence of glucosylceramide and lactosylceramide in human intracranial tumours. *Japan. J. Exp. Med.* 44, 379 (1974).
66. M. Oshima, T. Yamakawa: Chemical structure of a novel glycolipid from an extreme thermophile, *Flavobacterium thermophilum*. *Biochemistry*, 13, 1140 (1974).
67. T. Yamakawa: Glycolipids from erythrocyte membranes as cell antigens. *Cellular and Molecular Biology of Erythrocytes*, ed. by H. Yoshikawa, S. M. Rapoport, Univ. Tokyo Press p. 15 (1974).
68. I. Kano, T. Yamakawa: The properties of α -galactosidase remaining in kidney and liver of patients with Fabry's disease. *Chem. Phys. Lipid*, 13, 288 (1974).
69. S. Yamaguchi, K. Aoki, S. Handa, T. Yamakawa: Deficiency of seminolipid sulfatase activity in brain tissue of metachromatic leucodystrophy. *J. Neurochem.* 24, 1087-1089 (1975).
70. K. Ueno, I. Ishizuka, T. Yamakawa: Glycolipids of the fish testis. *J. Biochem.* 77, 1223-1232 (1975).
71. A. Suzuki, I. Ishizuka, T. Yamakawa: Isolation and characterization of a ganglioside containing fucose from boar testis. *J. Biochem.* 78, 947-954 (1975).
72. K. Yamato, S. Handa, T. Yamakawa: Blood group A activities of glycoprotein and glycolipid from human erythrocyte membranes. *J. Biochem.* 78, 1207-1214 (1975).

邦文による総説

- 一、山川民夫 赤血球礎質の脂質の化学的研究 生化学 二八一-三二九 (一九五六)
- 二、山川民夫 赤血球膜糖脂質の生化学 生化学 三七一-八二七 (一九六五)
- 三、山川民夫 赤血球膜の糖脂質 代謝 七-一六六 (一九七〇)
- 四、山川民夫 スフィンギ糖脂質概説 代謝 一-一-二二 (一九七四)

- 五、山川民夫 リピドーシスの生化学 神経学トピック 一―三(一九七二)
- 六、山川民夫 脂質代謝異常の生化学 共済医報 二三―二(一九七四)