

## 糖脂質に着目した生体内恒常性維持・免疫制御機能の分子基盤解明

深瀬浩一、井ノ口仁一、國澤 純、下山敦史、樺山一哉、真鍋良幸、狩野裕考、稲森啓一  
郎、河原正治、梶原 康宏

医薬健康研・理学研究科協働 免疫制御プロジェクト

グラム陰性菌細胞外膜を構成するリポ多糖（LPS）は代表的な活性化因子の一つであり、リポド A と呼ばれる糖脂質部分と多糖部分が結合した構造をとっている。活性中心リポド A が TLR4-MD2 受容体に認識されることで、免疫活性化が惹き起こされる。代表的な大腸菌 LPS は、強力な免疫増強作用を有する一方で致死毒性を示し、ワクチンアジュバントへの展開は困難である。そこで、共生菌は共存関係構築のため、免疫調節因子を低毒化していると考え、腸管関連リンパ組織パイエル板に共生する *Alcaligenes faecalis* に着目した。これまでに *A. faecalis* リポド A の化学合成を達成し、活性中心構造を同定した<sup>1)</sup>。またマウスを用いた *in vivo* 試験により、*A. faecalis* リポド A は無毒でありながら、抗原特異的な IgA、IgG 産生増強作用を示した<sup>2,3,4)</sup>。腸管粘膜における免疫制御組織に共生する細菌に着目することで、粘膜免疫を安全に制御できる有望な経鼻ワクチンアジュバント候補を見出している。本年度は、有用なアジュバント活性の分子基盤解明のため構造活性相関研究を展開し、*A. faecalis* リポド A の二次脂肪酸に含まれるヒドロキシ基が機能発現に重要であることを見いだした。また糖脂質のセラミド部分の生合成に関与する脂質代謝酵素ジヒドロセラミドデサチュラーゼの阻害剤 4-HPR(フェンレチニド)の処理による細胞膜流動性の低下が、COVID-19 感染における細胞融合を阻害することをイメージング解析により実証した。さらに、以前検証されていたスフィンゴ糖脂質 GM3 と LPS の協奏的な免疫活性化において、新たなシグナル経路も見出しており、現在論文を作成中である。

参考文献：

- 1) A. Shimoyama, F. Di Lorenzo H. Yamaura, A. Molinaro, K. Fukase et al., *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **2021**, 60(18), 10023-31.
- 2) Y. Wang, K. Hosomi, A. Shimoyama, H. Kiyono, K. Fukase, J. Kunisawa et al., *Vaccines* **2020**, 20; 8(3): E395.
- 3) K. Yoshii, K. Hosomi, A. Shimoyama, H. Kiyono, K. Fukase, J. Kunisawa et al., *Microorganisms* **2020**, 8(8), 1102.
- 4) Z. Liu, K. Hosomi, A. Shimoyama, K. Fukase, J. Kunisawa et al., *Frontiers in Pharmacology* **2021**, 12, 763657.
- 5) Hayashi Y., Huang X., Tanikawa T., Tanigawa K., Yamamoto M., Gohda J., Inoue J-i, Fukase K., and Kabayama K., *J. Biochem.* **2023**, in press

## 研究業績リスト

### I 査読論文

Astatine-211-Labeled Gold Nanoparticles for Targeted Alpha-Particle Therapy via Intravenous Injection

X. Huang, K. Kaneda-Nakashima, Y. Kadonaga, K. Kabayama, A. Shimoyama, K. Ooe, H. Kato, A. Toyoshima, A. Shinohara, H. Haba, Y. Wang and K. Fukase

Pharmaceutics, 14 (2022), 2705.

DOI: 10.3390/pharmaceutics14122705.

Development of Adjuvants Based on Parasitic and Symbiotic Bacterial Lipid A

A. Shimoyama

TIGG, 34 (2022), E101-E105.

DOI: 10.4052/tigg.2223.2E.

Limonoids with anti-inflammatory activity: A review

E. Hilmayanti, Nurlelasari, U. Supratman, K. Kabayama, A. Shimoyama, K. Fukase

Phytochemistry, 204 (2022), 113469.

DOI: 10.1016/j.phytochem.2022.113469.

Substrate Study for Dihydroxyboryl Astatine Substitution Reaction with Fibroblast Activation Protein Inhibitor (FAPI)

A. Aso, K. Kaneda-Nakashima, H. Nabetani, Y. Kadonaga, Y. Shirakami, T. Watabe, T. Yoshiya, M. Mochizuki, Y. Koshino, K. Ooe, A. Kawakami, N. Jinno, A. Toyoshima, H. Haba, Y. Wang, J. Cardinale, F. L. Giesel, A. Shimoyama, K. Fukase

Chem. Lett., 51 (2022), 1091-1094.

DOI: 10.1246/cl.220391.

Revisiting Glycosylations Using Glycosyl Fluoride by  $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ : Activation of Disarmed Glycosyl Fluorides with High Catalytic Turnover

Y. Manabe, T. Matsumoto, Y. Ikinaga, Y. Tsutsui, S. Sasaya, Y. Kadonaga, A. Konishi, M. Yasuda, T. Uto, C. Dai, K. Yano, A. Shimoyama, A. Matsuda, K. Fukase

Organic Letters, 24 (2022), 6-10.

DOI: 10.1021/acs.orglett.1c03233.

## Ⅱ 国際会議等における発表

2022. 11. 22-25

the 4th Australasian Glycoscience Symposium and 9th Warren Workshop for Glycoanalytics

Sea World Resort, Gold Coast

Quantitative Analysis of Galectin-dependent Glycoprotein Dynamics in Synthetic Glycan Chemical Knockin Cells

Ayane Miura, Syuto Miyake, Kazuya Kabayama, Yoshiyuki Manabe, Asuka Shirakawa, Hiroki Syomura, Toshiyuki Yamaji, Kenichi G.N. Suzuki, Koichi Fukase

Short Talk & Poster

2022. 11. 22-25

the 4th Australasian Glycoscience Symposium and 9th Warren Workshop for Glycoanalytics

Sea World Resort, Gold Coast

Analysis of the interaction between ganglioside GM3 and transmembrane peptide of insulin receptor

Kazuya Kabayama, Yuka Nimura, Yuya Asahina, Shinya Hanashima, Hironobu Hojo, Koichi Fukase

Short Talk & Poster

Chemical synthesis of *Alcaligenes faecalis* monophosphoryl lipid As and their immunological functions

D. Kenneth, H. Yamaura, A. Shimoyama, and K. Fukase,

30th International Carbohydrate Symposium (ICS2022),

2022 年 7 月 10 日 - 14 日

Online

## Ⅲ 国内会議等における発表

複合糖質の化学合成が拓く細菌 - 宿主間ケミカルエコロジー

下山敦史

第 14 回 ABC-InFO

2022 年 12 月 22 日

## オンライン

2022. 11. 30-12. 02

第 45 回日本分子生物学会年会、幕張メッセ

合成糖鎖を生やした細胞で観る膜分子の動態

三浦彩音、樺山一哉、真鍋良幸、三宅秀斗、白川明日香、初村洋紀、山地俊之、鈴木健一、深瀬浩一

招待講演

2022. 11. 30-12. 02

第 45 回日本分子生物学会年会、幕張メッセ

$\alpha$ 線放出核種を用いた放射線療法における腫瘍特異的な免疫活性化メカニズムの解明

黛功樹、樺山一哉、黄栩昊、兼田加珠子、豊嶋厚史、深瀬浩一

ポスター（サイエンスピッチ優秀賞受賞）

2022. 11. 30-12. 02

第 45 回日本分子生物学会年会、幕張メッセ

FRAP 法を用いたフェンレチニドによる膜流動性変化の解析

黄栩昊、樺山一哉、林康宏、深瀬浩一

ポスター

2022. 11. 30-12. 02

第 45 回日本分子生物学会年会、幕張メッセ

薬物の核内輸送を実現する抗体-薬物複合体の開発

飯塚結貴、樺山一哉、真鍋良幸、深瀬浩一

ポスター

2022. 11. 26-27

第 26 回日本ワクチン学会学術集会、香川県県民ホール（レクザムホール）

抗原-自然免疫リガンド共集積化リポソームワクチンの調製と機能評価

伊藤啓太、真鍋良幸、大島志乃、亀谷美恵、真栄城正寿、渡慶次学、樺山一哉、深瀬浩一  
口頭

2022. 11. 25-11. 26

第 27 回日本エンドトキシン・自然免疫研究会、広島大学

短寿命 $\alpha$ 線放出核種を用いた腫瘍特異的な免疫活性化機構の解明

黛功樹、樺山一哉、黄栩昊、兼田加珠子、豊嶋厚史、深瀬浩一

口頭

細菌特有糖に着目したコアオリゴ糖部分構造の化学合成と機能評価

松田彩那、宇戸智哉、下山敦史、深瀬浩一

第27回日本エンドトキシン・自然免疫研究会

2022年11月25, 26日

広島大学病院

2022. 10. 26-28

第59回ペプチド討論会、トークネットホール仙台

DEVELOPMENT OF HIGH-RESOLUTION ANTIBODY-DRUG CONJUGATE STRATEGY: SELECTIVE DRUG-DELIVERY TO NUCLEUS OF TARGET CELLS

飯塚結貴、樺山一哉、真鍋良幸、深瀬浩一

ポスター

2022. 10. 26-28

第59回ペプチド討論会、トークネットホール仙台

PREPARATION AND IMMUNOLOGICAL EVALUATION OF LIPID NANOPARTICLE-BASED CANCER PEPTIDE VACCINE

伊藤啓太、真鍋良幸、樺山一哉、大島志乃、亀谷美恵、真栄城正寿、渡慶次学、深瀬浩一

口頭

2022. 10. 19-21

第15回セラミド研究会学術集会・第16回スフィンゴセラピィ研究会 合同年会、北海道大学学術交流会館

FRAP法を用いたフェンレチニドによる膜流動性変化の解析

黄栩昊、樺山一哉、林康宏、深瀬浩一

口頭

2022. 10. 18-20

第12回CSJ化学フェスタ2022、タワーホール船堀

標的細胞の核選択的な薬剤送達を狙った次世代抗体-薬物複合体の開発

飯塚結貴、樺山一哉、真鍋良幸、深瀬浩一

ポスター（優秀発表賞受賞）

弱毒性アジュバントの創製を志向した共生菌・酢酸菌由来リピドAの合成と機能評価

山浦遼生、下山敦史、細見晃司、國澤純、深瀬浩一

第41回日本糖質学会年会

2022年9月29日～10月1日

大阪大学

2022.9.29-10.01

第81回日本癌学会学術総会、パシフィコ横浜

低侵襲治療を目指した短寿命アルファ線核医学治療薬の開発 (Development of short-lived alpha-emitting nuclear medicine aiming at minimally invasive cancer treatment)

兼田 加珠子、真鍋 良幸、下山 敦史、樺山 一哉、金井 好克、豊嶋 厚史、篠原 厚、深瀬 浩一

口頭

2022/9/9-11

第62回日本核医学会学術総会、国立京都国際会館

アスタチン標識金ナノ粒子の腹腔内投与における動態と生体への影響

加藤 弘樹、片山 大輔、大江 一弘、角永 悠一郎、黄 栩昊、下山 敦史、樺山 一哉、深瀬 浩一、畑澤 順

口頭

2022/9/9-11

第62回日本核医学会学術総会、国立京都国際会館

アスタチン標識金ナノ粒子の腹腔内投与による悪性腫瘍腹腔内播種の治療効果

加藤 弘樹、片山 大輔、大江 一弘、角永 悠一郎、黄 栩昊、下山 敦史、樺山 一哉、深瀬 浩一、畑澤 順

口頭

Campylobacter jejuni 由来リピドA群の化学合成とその機能解析

藤江駿成、中川翔、松浦良史、下山敦史、深瀬浩一

日本化学会第102春季年会

2022年3月23～26日

オンライン【PRCでの成果】

Synthesis and function of gut-associated lymphoid-tissue-resident *Alcaligenes faecalis* lipooligosaccharide partial structures

Tomoya Uto, Atsushi Shimoyama, Haruki Yamaura, Koji Hosomi, Jun Kunisawa, Koichi Fukase

日本化学会第 102 春季年会

2022 年 3 月 23～26 日

オンライン【PRC での成果】

Regulation of Bacterial Lipid A-Induced Innate Immune Activation by Endogenous Amphiphilic Molecules

Tran Duc Khiem, Atsushi Shimoyama, Takushi Ichinoo, Joan G Caldentey, Koichi Fukase

日本化学会第 102 春季年会

2022 年 3 月 23～26 日

オンライン【PRC での成果】

新規アルファ線核医学治療薬剤開発を目指した <sup>211</sup>At-FAPI の合成と評価

麻生彩佳、兼田加珠子、下山敦史、角永悠一郎、白神宜史、渡部直史、豊嶋厚史、羽場宏光、  
王 洋、篠原 厚、深瀬浩一

日本化学会第 102 春季年会

2022 年 3 月 23～26 日

オンライン【PRC での成果】

蛍光標識 TLR4 リガンドの合成研究、

田中大暉、Davie Kenneth、下山敦史、深瀬浩一

第 12 回 CSJ 化学フェスタ

2022 年 10 月 18～20 日

タワーホール船堀

細菌特有糖に着目したコアオリゴ糖部分構造の化学合成と機能評価

松田彩那、宇戸智哉、下山敦史、深瀬浩一

日本ケミカルバイオロジー学会第 16 回年会

2022 年 5 月 30 日-6 月 1 日

富山国際会議場

#### IV 著書

特になし

#### V 受賞と知的財産

受賞者：下山敦史

賞の名称：第 41 回有機合成化学奨励賞

業績：複合糖質の化学合成が拓く細菌 - 宿主間ケミカルエコロジー

日にち：2022 年 12 月

受賞者：下山敦史

賞の名称：大阪大学賞 若手教員部門

業績：リピド A の化学合成が拓く細菌 - 宿主間ケミカルエコロジーの研究

日にち：2022 年 11 月

特許名称：電解酸化反応による放射標識アリール化合物の製造方法

発明者：深瀬浩一、豊嶋厚史、篠原厚、白神宜史、兼田加珠子、下山敦史、角永悠一郎

出願人：国立大学法人大阪大学

出願番号：特願 2022-035169

出願日：2022 年 3 月 8 日【PRC での成果】

特許名称： $\alpha$  線放出抗体薬物複合体

発明者：樺山 一哉，深瀬 浩一，角永 悠一郎，兼田 加珠子，真鍋 良幸，下山 敦史，篠原 厚，水野 真盛，後藤 浩太郎，月村 亘，松田 昭生

国際出願番号：PCT/JP2022/035783

#### VI その他研究業績、発表文献

$\alpha$  線核医学治療の大阪大学における取り組み

樺山 一哉，白神 宜史，兼田 加珠子，渡部 直史，豊嶋 厚史

MEDCHEM NEWS 32(2) 93-98 2022 年 5 月 1 日