

糖脂質に着目した免疫機能の分子基盤解明とワクチンアジュバント開発への展開

下山敦史、深瀬浩一、國澤 純、井ノ口仁一、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

分野横断プロジェクト研究部門 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、リピド 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。活性中心リピド 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* リピド A の化学合成を達成し、活性中心構造を同定した。またマウスを用いた *in vivo* 試験により、*A. faecalis* リピド 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。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、*A. faecalis* リピド A の機能解析をさらに進め、*A. faecalis* リピド A が舌下投与した場合も効率的な粘膜免疫活性化を誘導できることを見出し、現在、論文投稿中である。また、*A. faecalis* リピド A よりも高い化学安定性を有することが示唆された酢酸菌 *Acetobacter pasteurianus* 由来のリピド A の合成と機能評価も実施した¹⁾。発酵黒酢は、宿主免疫機能の向上、アレルギー症状の改善など様々な効果が報告されている日本の伝統的な発酵食品である。以前、鹿児島大の橋本らと共同で我々は、発酵黒酢に含まれる酢酸製造菌である *A. pasteurianus* 由来の LPS が温和な免疫刺激活性を有し、黒酢の免疫賦活成分の候補物質であることを報告し、*A. pasteurianus* リピド A が四糖骨格と複数の脂質から成る合成例が皆無のユニークな化学構造を有し、脂質部位の構造が異なる三種類のリピド A を含むことも明らかにしていた。三種類の *A. pasteurianus* リピド A を系統的に合成し、温和な免疫活性化能と高い化学安定性を有する *A. pasteurianus* LPS の活性中心構造を同定した他、*A. pasteurianus* リピド A に特徴的なグルクロン酸部位に着目した構造活性相関研究を展開し、グルクロン酸部位が活性発現と耐酸性に寄与していることを見いだした¹⁾。

参考文献：

- [1] H. Yamaura, A. Shimoyama*, K. Hosomi, K. Kabayama, J. Kunisawa, K. Fukase*, Chemical Synthesis of *Acetobacter pasteurianus* Lipid A with a Unique Tetrasaccharide Backbone and Evaluation of Its Immunological Functions, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2024**, e202402922. DOI: 10.1002/anie.202402922.

研究業績リスト

I 査読論文

Chemical Synthesis of *Acetobacter pasteurianus* Lipid A with a Unique Tetrasaccharide Backbone and Evaluation of Its Immunological Functions

Yamaura, H.; Shimoyama, A.*; Hosomi, K.; Kabayama, K.; Kunisawa, J.; Fukase, K.*

Angew. Chem. Int. Ed. 2024, e202402922. DOI: 10.1002/anie.202402922.

DOI: 10.1002/anie.202402922.

Development of LAT1-Selective Nuclear Medicine Therapeutics Using Astatine-211.

Kaneda-Nakashima K.; Shirakami, Y.; Hisada, K.; Feng, S.; Kadonaga, Y.; Ooe, K.;

Watabe, T.; Manabe, Y.; Shimoyama, A.; Murakami, M.; Toyoshima, A.; Haba, H.; Kanai,

Y.; Fukase, K

Int. J. Mol. Sci., 2024, 25. 12386.

DOI: 10.3390/ijms252212386.

Cage-Shaped Borate Catalysts Bearing Precisely Controlled Lewis Acidity and Its Application to Glycosylations.

Manabe, Y.; Tsutsui, Y.; Tanaka, Y.; Yokoyama, Y.; Ikinaga, Y.; Nishitani, T.;

Yano, K.; Miyagawa, R.; Fukase, K.; Konishi, A.; Yasuda, M

J. Org. Chem. 2024, 89. 15630–15635.

DOI: 10.1021/acs.joc.4c01706.

Development of a FUT8 Inhibitor with Cellular Inhibitory Properties.

Manabe, Y.; Takebe, T.; Kasahara, S.; Hizume, K.; Kabayama, K.; Kamada, Y.; Asakura,

A.; Shinzaki, S.; Takamatsu, S.; Miyoshi, E.; García-García, A.; Vakhrushev, S.

Y.; Hurtado-Guerrero, R.; Fukase, K

Angew. Chem. Int. Ed. 2024, 63. e202414682.

DOI: 10.1002/anie.202414682.

De Novo Glycan Display on Cell Surfaces Using HaloTag: Visualizing the Effect of the Galectin Lattice on the Lateral Diffusion and Extracellular Vesicle Loading of Glycosylated Membrane Proteins.

Miura, A.; Manabe Y.; Suzuki, K. G. N.; Shomura, H.; Okamura, S.; Shirakawa, A.;

Yano, K.; Miyake, S.; Mayusumi, K.; Lin, C-C.; Morimoto, K.; Ishitobi, J.; Nakase,

I.; Arai, K.; Kobayashi, S.; Ishikawa, S.; Kanoh, H.; Miyoshi, E.; Yamaji, T.; Kabayama, K.; Fukase, K.

J. Am. Chem. Soc. 2024, 146(32), 22193–22207.

DOI: 10.1021/jacs.4c02040.

Immunomodulatory of sesquiterpenoids and sesquiterpenoid dimers-based toll-like receptor 4 (TLR4) from *Dysoxylum parasiticum* stem bark.

Naini, A. A.; Mayanti, T.; Hilmayanti, E.; Huang, X.; Kabayama, K.; Shimoyama, A.; Manabe, Y.; Fukase, K.; Supratman, U.

Sci. Rep. 2024, 14, 15597.

DOI: 10.1038/s41598-024-65829-0.

Synthesis and immunological evaluation of TLR1/2 ligand-conjugated RBDs as self-
adjuvanting vaccine candidates against SARS-CoV-2.

Manabe, Y.; Gárate-Reyes, B.; Ito, K.; Hurtado-Guerrero, R.; Kabayama, K.; Fukase, K. *

Chem. Commun. 2024, 60, 3946–3949.

DOI: 10.1039/d4cc00462k

Paraxylines A–G: Highly oxygenated preurianin-type limonoids with immunomodulatory
TLR4 and cytotoxic activities from the stem bark of *Dysoxylum parasiticum*.

Naini, A. A.; Mayanti, T.; Maharani, R.; Harneti, D.; Nurlelasari; Farabi, K.;
Fajriah, S.; Hilmayanti, E.; Kabayama, K.; Shimoyama, A.; Manabe, Y.; Fukase, K.;
Jungsuttiwong, S.; Prescott, T. A. K.; Supratman, U.

Phytochemistry 2024, 220, 114009.

DOI: 10.1016/j.phytochem.2024.114009.

Validation and Application of an Innovative Protective Group Concept: Enhancing
Substrate Reactivity in Glycosylations by Disrupting Intermolecular Interactions.

Yano, K.; Yoshimoto, T.; Tsutsui, M.; Manabe, Y.; Fukase, K.

Synlett 2024, 35, 1253–1258.

DOI: 10.1055/a-2269-7680

Chemical Synthesis of Lipid A and Its Development as a Vaccine Adjuvant

Shimoyama, A. *

J. Syn. Org. Chem. JPN. 2024, 82 (5), 522–534.

DOI : 10.5059/yukigoseikyokaishi.82.522.

II 国際会議等における発表

Introduction of GRAMS and the development of LNP vaccines using microfluidic devices

Koichi Fukase

BrainLink X-Lab Day, 2024, Development of flow chemistry-based technology for customized synthetic and biopharmaceutical drugs

2024. 11. 21–11. 23

Busan, Korea

Synthesis and Functions of Acetic Acid Bacteria *Acetobacter pasteurianus* Lipid A

Atsushi Shimoyama

International Endotoxin and Innate Immunity Society (IEIIS) day in 2024 Meeting of the Society for Leukocyte Biology (SLB)

2024. 10. 21–10. 25

Michigan State University, Lansing, USA

Synthesis and Functions of Bacterial Lipid A for Safe Vaccine Adjuvant Development

Atsushi Shimoyama

ICPAC MONGOLIA 2024

2024. 07. 14–07. 19

Ulaanbaatar, Mongolia

Chemical synthesis and functions of symbiotic bacterial lipid A for safe vaccine adjuvant development

A. Shimoyama, H. Yamaura, F. Di Lorenzo, K. Hosomi, S. Martín Santamaría, J. Kunisawa, A. Molinaro, K. Fukase

31st International Carbohydrate Symposium (ICS2024)

2024. 07. 15–07. 19

Shanghai, China

Glycans in Immunity: Elucidation from Synthetic Chemistry

Koichi Fukase

31st International Carbohydrate Symposium (ICS2024)

2024. 07.15–07.19

Shanghai, China

Synthesis and Functions of Symbiotic Bacterial Lipid A for Safe Vaccine Adjuvant Development

Atsushi Shimoyama

2024 GRC/AS– Osaka U Bilateral Symposium

2024. 06. 24

Osaka, Japan

Investigation of Innate Immune Mechanism Using Synthetic Glycoconjugates and Their Application in Vaccine Development

Koichi Fukase

The 4th National Conference on Glyco-Drugs Industry & International Conference on Glycosaminoglycans

2024. 06. 18–06. 19

Shanghai, China

A Novel Cancer Immunotherapy: Leveraging Antigen Glycans for Antibody Recruiting Strategy

Yoshiyuki Manabe, Koichi Fukase

The 3rd International Symposium on Biofunctional Chemistry (ISBC2024)

2024. 04. 24–04. 26

Nagoya University, Aichi, Japan

Synthesis and Functions of Symbiotic Bacterial Lipid A for Safe Vaccine Adjuvant Development

Atsushi Shimoyama

4th Japan–Thailand Chemistry Mini–Symposium

2024. 02. 02

Osaka, Japan

Synthesis and functions of symbiotic bacterial lipid A for safe vaccine adjuvant

development

Atsushi Shimoyama, Haruki Yamaura, Koji Hosomi, Flaviana Di Lorenzo, Sonsoles Martín Santamaría, Jun Kunisawa, Antonio Molinaro, Koichi Fukase

The 1st AMED–SCARDA Joint Symposium on Japan Initiative for World-leading Vaccine Research and Development Center

2024. 01. 31–02. 02

Kyoto, Japan

Studies of targeted alpha therapy in Osaka University: development of At-211 labeled radiotherapeutics

Koichi Fukase

11th Takeda Science Foundation Symposium on PharmaSciences

2024. 01. 26–27

Osaka, Japan

Synthesis and Evaluation of Astatine-211-Labeled Fibroblast Activation Protein Inhibitor (FAPI) for Targeted Alpha Therapy

Atsushi Shimoyama, Ayaka Aso, Yuichiro Kadonaga, Yoshifumi Shirakami, Tadashi Watabe, Taku Yoshiya, Masayoshi Mochizuki, Kazuhiro Ooe, Atsuko Kawakami, Naoya Jinno, Atsushi Toyoshima, Hiromitsu Haba, Yang Wang, Jens Cardinale, Frederik L. Giesel, Kazuko Kaneda-Nakashima, Koichi Fukase

11th Takeda Science Foundation Symposium on PharmaSciences

2024. 01. 26–27

Osaka, Japan

Ⅲ 国内会議等における発表

リピド A アジュバント開発と評価

下山敦史

AMED SCARDA 革新的アジュバント・ワクチンキャリアの開発と技術支援ならびにデータベースの構築：第2回 班会議

2024. 12. 25–26

日本橋ライフサイエンスハブ

アスタチンの製造～標識、阪大での開発状況と医師主導治験～

深瀬浩一

第 2 回短寿命 RI 利用研究シンポジウム

2024. 12. 13-14

グランフロント大阪

膜タンパク質の糖鎖修飾の意義に迫る合成化学的アプローチ

真鍋良幸, 三浦彩音, 鈴木健一, 矢野君晟, 白川明日香, 初村洋紀, 岡村壮一郎, 樺山一哉,

深瀬浩一

第 66 回天然有機化合物討論会

2024. 09. 04-06

同志社大学室町キャンパス寒梅館

細菌由来糖脂質リピド A の化学合成とワクチンアジュバント開発への展開

下山敦史、深瀬浩一

第 43 回日本糖質学会年会

2024. 09. 11-14

慶應義塾大学日吉キャンパス

酢酸菌リピド A の化学合成と免疫機能

下山敦史、山浦遼生、深瀬浩一

日本ケミカルバイオロジー学会第 18 回年会

2024. 05. 27-29

星薬科大学

新規アルファ線核医学治療薬剤開発を目指した ^{211}At -FAPI の合成と機能評価分析

高松正之、下山敦史、麻生彩佳、戸田武努、角永悠一郎、白神宜史、渡部直史、吉矢拓、望月雅允、大江一弘、豊嶋厚史、羽場宏光、王洋、Jens Cardinale、Frederik Lars Giesel、兼田加珠子、深瀬浩一

日本ケミカルバイオロジー学会第 18 回年会

2024. 05. 27-29

星薬科大学

複合糖鎖を用いた自然免疫の機構解析と制御

深瀬浩一

日本化学会 第 104 春季年会

2024. 03. 18-03. 21

日本大学理工学部 船橋キャンパス

リピド A の化学合成が拓く次世代ワクチンアジュバント開発

下山敦史

第 2 回近未来ワクチンフォーラム

2024. 01. 23

オンライン

IV 著書

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

下山敦史、深瀬浩一

化学 2024 年 10 月号, 化学同人, 2024, Vol. 79, No. 10, 39-43.

寄生・共生菌リピド A の化学合成と ワクチンアジュバント開発への展開

下山敦史

エンドトキシン・自然免疫研究 25, 高村祥子他 監修, 一般社団法人 日本エンドトキシン・自然免疫研究会, 2024, 25, 1-4.

ワクチンアジュバント開発を指向した共生菌由来リピド A の化学合成

山浦遼生, 下山敦史, 溝手啓介, 深瀬浩一

エンドトキシン・自然免疫研究 25, 高村祥子他 監修, 一般社団法人 日本エンドトキシン・自然免疫研究会, 2024, 25, 14-18.

Synthetic study of bio-functional glycans

K. Fukase, A. Shimoyama, Y. Manabe

Modern Natural Product Synthesis, M. Nakada (Editor), K. Tanino (Editor), K. Nagasawa (Editor), S. Yokoshima (Editor), Springer, **2024**, Chapter 21, 461-478.

V 受賞と知的財産

特になし

VI その他研究業績、発表文献

特になし