

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、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過度な炎症作用に由来する致死毒性を示し、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いだした¹⁾。すなわち、*A. faecalis* リピド A をアジュバントとして、オボアルブミン（OVA）をモデル抗原として用いて舌下免疫したマウスでは、呼吸器および消化管の両方において、過度な炎症を引き起こすことなく、OVA 特異的 IgA の産生が顕著に増強された。加えて、肺炎球菌表面タンパク質 A（PspA）と *A. faecalis* リピド A を併用した系では、呼吸器および全身系の両方において、PspA 特異的 IgA および IgG 応答が誘導された。さらには肺炎球菌感染モデルにおいて、ワクチン投与群における顕著な生存率の上昇が確認され、ワクチンとしての有効性も検証できた。

参考文献：

- [1] K. Yoshii, Z. Liu, A. Shimoyama, Y. Hirayama, K. Iemitsu, E. Node, K. Hosomi, H. Kiyono, K. Fukase, J. Kunisawa*, *Alcaligenes* lipid A as a sublingual adjuvant to augment protective immune responses in the respiratory and gastrointestinal tracts, *International Immunology* **2025**, dxaf066.

研究業績リスト

I 査読論文

Modulation function of sphingomyelin molecular species in TLR4 signaling and cell death
X. Huang, H. Kanoh, J. Ueno, U. Ishikawa, T. Nitta, M. Takamatsu, A. Shimoyama, M. Taniguchi, S. Hanashima, K-i. Inamori, J-i. Inokuchi, K. Fukase, K. Kabayama
Cell Reports, 44 (2025), 116568.
DOI: 10.1016/j.celrep.2025.116568

Alcaligenes lipid A as a sublingual adjuvant to augment protective immune responses in the respiratory and gastrointestinal tracts
K. Yoshii, Z. Liu, A. Shimoyama, Y. Hirayama, K. Iemitsu, E. Node, K. Hosomi, H. Kiyono, K. Fukase, J. Kunisawa
International Immunology, (2025), dxaf066.
DOI: 10.1093/intimm/dxaf066

Solid-Phase Oligosaccharide Synthesis with Highly Complexed Peptidoglycan Fragments
Y. Kadonaga, N. Wang, A. Shimoyama, Y. Fujimoto, K. Fukase
Molecules, 30 (2025), 2787.
DOI: 10.3390/molecules30132787

Programmable Antigen-Specific Immunity via Self-Adjuvanting Nanovaccines Co-Delivering Immune Modulators.
Ito, K. ; Manabe, Y. ; Ohshima, S. ; Maeki, M. ; Tokeshi, M. ; Inaba, H. ; Matsuura, K. ; Kabayama, K. ; Kametani, Y. ; Fukase, K.
Angew. Chem. Int. Ed. (2025), e20474.
DOI: 10.1002/anie.202520474.

Novel immune therapy: antibody-recruiting strategy.
Manabe, Y. ; Fukase, K.
Chem. Lett. **2025**, 54, upaf035.
DOI: 10.1093/chemle/upaf035

II 国際会議等における発表

Chemical Synthesis and Function of Acetic Acid Bacterial Lipid A,

A. Shimoyama, H. Yamaura, K. Fukase

The 2025 International Chemical Congress of Pacific Basin Societies (Pacifichem 2025)

December 15–20, 2025

Hawaii Convention Center, Honolulu, USA

Chemical Synthesis and Immune Functions of Bacterial Lipid A for Safe Vaccine Adjuvant Development, Invited Lecture

A. Shimoyama,

Chemistry and Biology of Glycans One-day Symposium Organized by Department of Chemistry IITB,

November 24, 2025

Indian Institute of Technology Bombay, Mumbai, India

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

A. Shimoyama,

International Conference on Emerging Trends in Glycoscience and Glycotechnology (ETGG-2025)

November 21–23, 2025

Banaras Hindu University, Varanasi, India

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

A. Shimoyama

Pre-ISOR16

November 18–19, 2025

The University of Osaka, Osaka, Japan

Chemical Synthesis and Immune Functions of Bacterial Lipid A for Safe Vaccine Adjuvant Development, Invited Lecture

A. Shimoyama

Japan-Italy Workshop on Sustainable Chemistry (JIWSC) & VIII Workshop on Radical

and Electron Transfer Reactions (RETR-8)

September 11–12, 2025

Bologna University, Bologna, Italy

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

A. Shimoyama

7th NAPOSAKA meeting

September 15, 2025

The University of Naples Federico II, Napoli, Italy

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

A. Shimoyama

22th European Carbohydrate Symposium (EUROCARB 2025)

July 6–10, 2025

Polska Filharmonia Bałtycka, Gdansk, Poland

Chemical Synthesis and Function of Acetic Acid Bacterial Lipid A

A. Shimoyama, H. Yamaura, K. Fukase

The Second Asian Conference for “MONODUKURI” Strategy by Synthetic Organic
Chemistry (ACMS2025)

July 30–August 1, 2025

Okinawa Convention Center, Okinawa, Japan

Development of Proximity Labeling–Based Cell Surface Glycan Engineering and Its
Application for Cancer Immune Therapy

Yoshiyuki Manabe

Gordon Research Conference

2025年6月15日–20日

Holderness School, New Hampshire, United States

Development of Proximity Labeling–Based Cell Surface Glycan Engineering and Its
Application for Cancer Immune Therapy

Yoshiyuki Manabe

7th Symposium on Radical and Electron Transfer Reactions (RETR-7)

2025年6月6日-7日

Central Park Hotel Songdo, Incheon, South Korea Incheon, South Korea

Ⅲ 国内会議等における発表

合成を基盤とした糖鎖ケミカルバイオロジー(招待講演)

真鍋良幸

DDS 研究センター 2025 年度第 1 回シンポジウム

2025年6月13日

徳島大学薬学部

近接標識法による細胞表層糖鎖エンジニアリングの開発とがん免疫療法への応用(口頭)

真鍋良幸, 宮川稜平, 松本拓也, 佐藤伸一, 深瀬浩一

第 19 回バイオ関連化学シンポジウム

2025年9月3日-5日

京都大学, 船井記念講堂

革新的がん免疫療法を目指した糖鎖抗原を利用した抗体リクルート戦略の検討(口頭)

真鍋良幸, 深瀬浩一

第 44 回日本糖質学会

2025年10月2日-4日

弘前文化センター

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(招待講演)

真鍋良幸

第 48 回 日本分子生物学会年会

2025年12月3日-5日

パシフィコ横浜

Ⅳ 著書

Ⅴ 受賞と知的財産

Ⅵ その他研究業績、発表文献