

【基盤研究(S)】
大区分E



研究課題名 合成糖鎖と糖鎖再構築モデルによる糖鎖機能の解析と免疫制御

大阪大学・大学院理学研究科・教授

ふかせ こういち
深瀬 浩一

研究課題番号： 20H05675 研究者番号：80192722

キーワード： 糖鎖、複合糖質、化学合成、自然免疫、炎症、がん、アジュバント、ワクチン

【研究の背景・目的】

糖鎖は自然免疫と獲得免疫の両方において、自己と非自己の認識の鍵物質として機能している。我々は、細菌由来自然免疫刺激糖鎖の構造と合成研究を行い、合成糖鎖を用いて糖鎖による免疫活性化と炎症惹起機構を明らかにしてきた。本研究では、化学的手法と生物学的手法を統合した合成生物学手法により、新たな糖鎖認識分子を明らかにし、炎症や免疫応答における糖鎖の新機能を解明する。さらに基礎研究の成果をワクチン開発やがん免疫療法、さらに α 線核医学治療などの放射線療法と併用したがんや免疫疾患の治療法を開発することを目的とする。

【研究の方法】

糖鎖は構造上の多様性や不均一性を特徴とし、しばしば複数の活性ユニットを含むため、分子レベルで構造に基づいた生物機能解析は容易ではない。

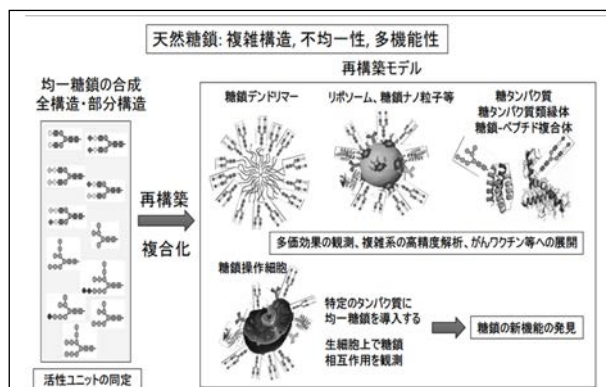


図1 糖鎖機能解明の戦略

本研究は、均一な糖鎖を化学合成し、それらを生物活性試験に供することにより、認識に関与する糖鎖構造(活性ユニット)を明らかにし、さらには糖鎖認識タンパク質との相互作用解析を行うという戦略と、活性ユニットを複合化した再構築モデルを用いることで、細菌由来複合糖質ならびに自己由来糖鎖について、免疫機能を解析するとともに、糖鎖を利用した免疫制御法の開発を目指す。

糖タンパク質糖鎖については、その効率的化学合成法を検討して、種々の糖鎖ライブラリーを構築し、それらを用いた化学的手法と合成糖鎖を導入した生細胞を用いる合成生物学手法により、コアフコース認識分子の探索とその他の糖鎖認識レクチンとの相互作用解析を行う。

宿主免疫を制御する細菌由来のリポ多糖やその活性中心リポドAの合成研究を行い、それらの免疫機能を解析するとともに、その他の免疫調節糖鎖とあわせ、抗原や抗体等との複合体を合成し、新規免疫療法に展開可能な自己アジュバント化ワクチンや、複合抗体を創製する。

【期待される成果と意義】

炎症や免疫応答における糖鎖機能が解明されるとともに、糖鎖機能を利用した免疫アジュバントの開発、免疫アジュバントと抗原の複合体からなるがんワクチン、炎症性疾患の制御分子としての糖鎖生合成阻害剤、新規ながん免疫療法等の開発が期待される。さらに α 線核医学治療などの放射線療法と併用することにより、炎症性腸疾患や膵臓がんなどの難治性疾患の治療法の開発に結びつける。

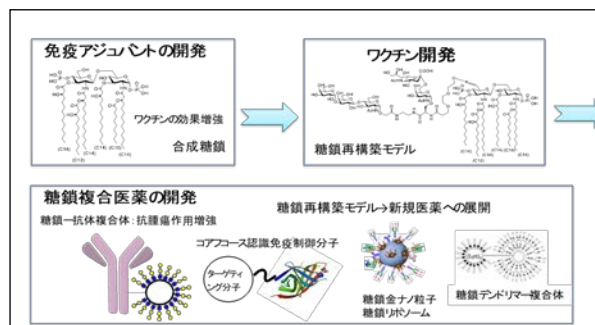


図2 新規免疫療法開発の戦略

【当該研究課題と関連の深い論文・著書】

- Manabe, Y.; Marchetti, R.; Kabayama, K.; Fukase, K.; Molinaro, A. *et al.*, The Core Fucose on an IgG Antibody is an Endogenous Ligand of Dectin-1. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2019**, *58*, 18697-18702.
- Chang, T.-C.; Manabe, Y.; Kabayama, K.; Lin, C.-C.; Fukase, K. *et al.*, Syntheses and immunological evaluation of self-adjuvanting clustered *N*-acetyl and *N*-propionyl sialyl-Tn combined with a T-helper cell epitope as antitumor vaccine candidates. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2018**, *57*, 8219-8224.

【研究期間と研究経費】

令和2年度-6年度 154,300千円

【ホームページ等】

<http://www.chem.sci.osaka-u.ac.jp/lab/fukase/koichi@chem.sci.osaka-u.ac.jp>