

複合糖鎖を用いた自然免疫の機構解析と制御

Elucidation of Mechanisms and Control in Innate Immunity Utilizing Synthetic Glycoconjugates



深瀬浩一氏は、免疫系における複合糖鎖の機能を分子構造に基づいて解明することに取り組んだ。同氏は効率的な糖鎖合成法の開発と様々な糖鎖の化学合成に取り組み、それらを用いて自然免疫における活性構造の決定に貢献した。一方、天然糖鎖の多くは、分子中に複数の活性構造が存在する複雑システムであり、相乗的相互作用などにより創発的に高次機能が生じ得る。同氏は、複合化を基盤とするアプローチにより、免疫制御複合糖鎖の創出にも成功した。以下に同氏の主な業績を紹介する。

1. 細菌-宿主間相互作用に基づく自然免疫制御分子の開発と新規アジュバントへの展開

グラム陰性菌のリポ多糖 (LPS) とその活性中心のリピド A は強力な免疫増強作用を有し、ワクチンの働きを高めるアジュバントとして注目されているが、内毒素としても知られ、炎症惹起作用に起因する致死毒性などの毒性も有する。深瀬氏は、安全でかつ効果的なアジュバントの開発を目指し、宿主と共進化を遂げた共生菌・寄生菌から、低毒性でかつ適度に自然免疫を活性化するリピド A を探索した。胃潰瘍の起炎菌 *Helicobacter pylori* や歯周病菌 *Porphyromonas gingivalis* などの寄生菌はモノリン酸構造を有する特徴的なリピド A を産生する。深瀬氏はリピド A ならびに酸性糖 Kdo を含有する LPS 部分構造の合成に成功し、それらが殺菌作用に関連する急性炎症を引き起こさず、慢性炎症シグナルを選択的に活性化することを見いだした。同氏は、腸管粘膜免疫組織パイエル板に共生する *Alcaligenes faecalis* のリポオリゴ糖 (LOS) ならびにリピド A の構造を決定し、リピド A の効率合成に成功した。A. faecalis リピド A は低炎症性で、ワクチンの効果を高めるアジュバントとして優れていることが示され、現在実用化に向けた検討が行われている。

2. N-グリカンの効率合成法の開拓とライブラリ構築への展開

アスパラギン結合型糖タンパク質糖鎖 (N-グリカン) は、多様な構造を持ち、免疫制御においても重要な役割を果たす。深瀬氏は、N-グリカンの新たな合成戦略としてジアセチルストラテジーを提唱した。N-グリカンを含め天然にはアミド基 (NHAc) を有する糖鎖が多数存在する。同氏は、NHAc を含有する保護糖鎖合成中間体が有機溶媒中で分子間水素結合を形成して、グリコシル化の反応性を大きく下げることを見だし、NHAc をイミド (NAC₂) 保護することで、反応性を大幅に向上させる手法を開発した。ジアセチルストラテジーと名付けたこの手法を利用して、完全シアリル化された四分岐 N-グリカンの化学合成に世界で初めて成功するなど、様々な N-グリカンを合成した。

3. N-グリカンの免疫調節機能の分子基盤解明

コアフコースは N-グリカンの主要な化学修飾であり、抗体医薬の抗体依存性細胞傷害の抑制などの免疫調節に関与する。しかし哺乳類において内因性のコアフコース認識分子は未発見であった。深瀬氏はβ-グルカン認識レクチンであるデクチン-1が、IgG 抗体のコアフコー

スとグリコシル化部位に隣接する芳香族アミノ酸を認識することを見だし、これを heterovalent (異価) 相互作用と名付けた。一方シグレック-2が、1つのN-グリカン上の2つのシアル酸と相互作用し、その集積を促していることを示した。以上の結果はN-グリカンやその複合体が、多点認識に基づき創発的に機能を発現していることを示している。

4. 新規がん免疫療法を開発を目指した糖鎖複合体の合成

多くの動物は抗原糖鎖であるα-galを有するが、ヒトはこの糖鎖を持たない。一方ヒトはこの糖鎖に対する自然抗体として、大量の抗Gal抗体を持つ。そのためα-galは激しい免疫反応を引き起こす。深瀬氏は、α-galと抗腫瘍抗体(抗CD20抗体)を複合化し、がん細胞に抗Gal抗体をリクルートすることで、腫瘍への細胞傷害活性(CDC)を大幅に向上させることに成功した。自然抗体を用いた手法の問題点は、糖鎖抗原を投与後すぐに抗原-抗体反応が起こることである。そこでケージド糖鎖抗原をがん細胞に導入し、光照射で遊離糖鎖とした後、免疫応答を惹起する手法を開発した。

5. セルフアジュバンティングワクチンの合成と機能評価

抗原とアジュバントを結合させたセルフアジュバンティングワクチンは、抗原特異的な免疫応答を効果的に惹起するワクチンとして注目されているが、糖鎖抗原を用いたものは未開拓であった。深瀬氏は、シアリル Tn (STn) ががん抗原を3量体としたTriSTn、TLR2アジュバントPam3CSK4、T細胞エピトープとの三者複合体ワクチンを開発し、これがTriSTnに対する抗体の産生を強く誘導し、産生した抗体ががん細胞を認識すること、複合化して初めて生物機能を発現することを示した。複合化を鍵とする本手法は、がん抗原Her2に由来するペプチド抗原CH401に対しても有効であり、普遍的な応用が可能である。

6. α線核医学治療研究

α線核医学治療(TAT)は、α線の高エネルギーのため強力ながん細胞殺傷効果を示し、飛程が短いため周囲の臓器への侵襲が少ない、半減期が7.2時間のアスタチン-211(²¹¹At)を用いることで、副作用を低く抑制できるなどの特徴を有する。深瀬氏は、2015年から大阪大学におけるTAT研究を主導し、加速器で製造した²¹¹Atの薬剤化と活性評価を行い、線維芽細胞活性化タンパク質阻害剤(FAPi)を用いたTAT薬など、多くの薬剤候補を創出した。TATは自然免疫や抗腫瘍免疫を活性化することを見いだしており、上記の免疫療法を併用した効果的ながんの治療法の開発が期待される。

以上のように、深瀬氏は複合糖鎖の合成と機能研究に取り組み、その機能解明に貢献するとともに、複合化による糖鎖の高次機能化に成功した。これらの成果は化学に留まらず、関連する生物学、医学など幅広い関連領域に影響を与えた。よって、同氏の業績は日本化学会賞に値するものと認められた。