

免疫調節を担う複合糖質・脂質の合成・機能解明とその展開

Synthesis and functional analysis of glyco- and lipid-conjugates responsible for modulation of immune system

慶應義塾大学 藤本ゆかり

微生物に共通かつ特有の分子構造、特に細胞表層成分は、微生物由来の一種のマーカー分子として宿主に認識されることにより免疫刺激活性を持つものが多く、自然免疫、あるいは自然免疫と獲得免疫の連携に関わるシグナルを調節する化合物が多く知られている。我々は、種々の微生物由来成分の合成法開発およびそのフラグメント化合物のライブラリ構築を行うとともに、合成化合物の構造と免疫調節活性に関わる知見を基盤とした免疫制御機構の解明と免疫調節活性を持つ分子の開発を目指した研究を行っている。

本講演では、自然免疫と獲得免疫機構の連携を担う脂質抗原受容体リガンドについて、新規リガンドの合成法開発と受容体の機能解析を目指した研究を紹介する。原虫の一種である *Entamoeba histolytica* は、細胞膜上に、特有の長鎖脂肪酸構造を持つイノシトールリン脂質 (EhPIa および EhPIb) を疎水性の末端構造として有する糖脂質を持っている¹⁾。EhPIb は糖脂質受容体 CD1d への結合および引き続く NKT 細胞の刺激を介し、マウス細胞系における Th1 型の免疫応答を選択的に活性化して IFN- γ を誘導する。そこで EhPIa、-b およびその糖鎖結合構造の詳細な生物活性の解析のため、まずイノシトールリン脂質部位である EhPIa および EhPIb の合成法を確立するとともに、糖部分を有する EhPIa、-b の合成について検討した。すなわち、位置選択的リン酸化法の開発を行うとともに、Ni 触媒による炭素-炭素連結反応を用いた長鎖脂肪酸の合成²⁾、アリル系保護基を永続的保護基として用いる合成戦略を用いて EhPIa および EhPIb の全合成を達成した³⁾。また、EhPIa/EhPIb の合成で開発した手法を基盤とし、イノシトールリン脂質への糖鎖導入法の検討を行い、糖鎖含有型の EhPIa および EhPIb の合成を行った。また、本研究で確立した手法を応用することにより、ヒトにおいて見出されている高不飽和型脂肪酸を持つ GPI アンカー型イノシトールリン脂質構造の合成についても成功した。

得られた化合物について無細胞系での CD1d を介した NKT 細胞活性、およびヒトあるいはマウスの NKT 細胞刺激活性を解析し、その構造活性相関を明らかとした。特にグリセロール部位の立体配置が活性発現に影響することを示すとともに、生物種間において異なる活性の傾向を示すことを明らかとした。関連の免疫調節性分子の合成と機能解析についても紹介する。

- 1) Lotter, H., González-Roldán, N., Lindner, B., Winau, F., Isibasi, A., Moreno-Lafont, M., Ulmer, A. J., Holst, O., Tannich, E., Jacobs, T., *PLOS Pathogens*, **2009**, *5*, e1000434.
- 2) Iwasaki, T., Higashikawa, K., Reddy, V. P., Ho, W. W. S., Fujimoto, Y., Fukase, K., Terao, J., Kuniyasu, H., Kambe, N. *Chem. Eur. J.* **2013**, *19*, 2956-2960.
- 3) Aiba, T., Suehara, S., Bernin, H., Lotter, H., Inuki, S., Fukase, K., Fujimoto, Y. *Glycoconjugate J.* **2015**, *32*, 301.