

免疫賦活化能を有する古細菌脂質を発見

—古細菌脂質は Mincle 受容体に認識される—

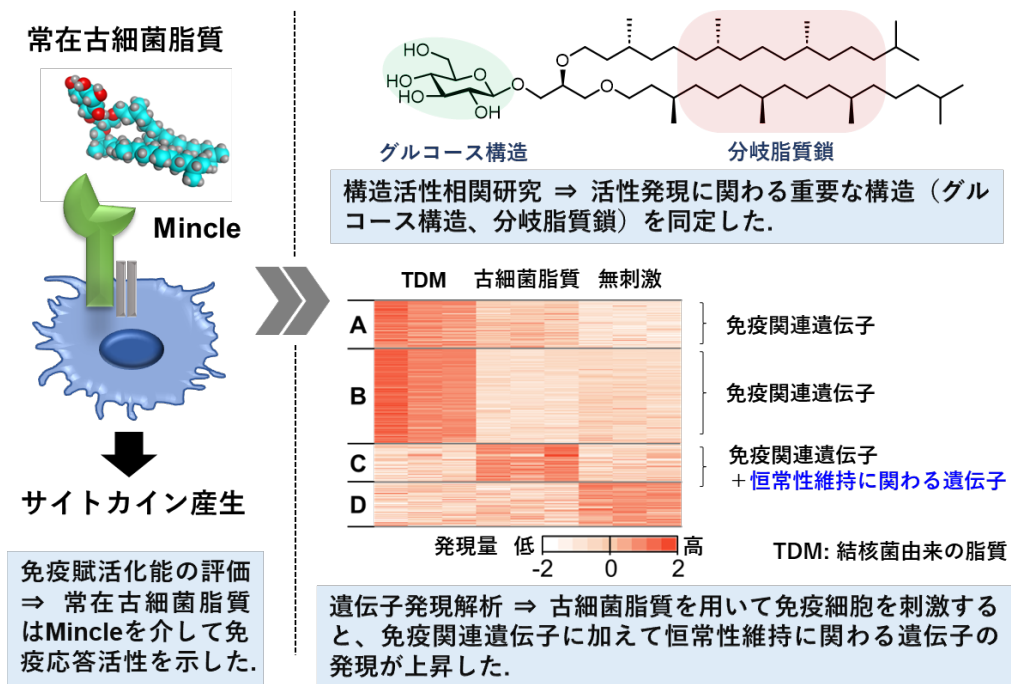
概要

古細菌は、一般的に極限環境に生息する微生物と認識されていますが、ヒトを含めた哺乳類の腸管や皮膚などにも常在する身近な微生物です。しかしながら、常在古細菌が宿主の健康や疾病にどのように関わっているかについては、解析がほとんど進んでいません。

井貫晋輔 京都大学大学院薬学研究科 准教授、大野浩章 同教授、岡詩織 同博士課程学生、山崎晶 大阪大学微生物病研究所 教授らの研究グループは、精密有機合成による化合物供給と様々な免疫活性評価によって、古細菌が有する特徴的な脂質(グルコシルジアシルグリセロール)が自然免疫^{*1}受容体 Mincle^{*2}に作用して、炎症性サイトカインの産生などの自然免疫応答を活性化することを明らかにしました。

古細菌は、細菌や真核生物とは異なるドメイン^{*3}の生物であり、特異な分子を数多く有します。本研究が発端となり、宿主の免疫機能を制御する分子群の探索が進めば、新たな標的・作用機序の発見、新規創薬シーズの創出などに繋がることが期待されます。

本成果は、2023年8月9日に国際学術誌「*Journal of the American Chemical Society*」にオンライン掲載されました。



1. 背景

古細菌（アーキア）は、細菌（バクテリア）、真核生物（ユーカリア）とは異なる第三の系統の生物です。古細菌は、一般に極限環境に生息すると考えられていますが、ヒトを含めた哺乳類の腸管・皮膚などにも常在しています。

腸管や皮膚など外界に接する組織には多くの微生物が常在し、宿主との共生関係を築いています。これらの常在微生物⁴は、その構成成分や代謝物などを介して、免疫系に作用し宿主の健康と疾病に影響を与えます。近年、常在“細菌”が関係する宿主との相互応答について精力的に解析が進められ、常在“細菌”由来の様々な化合物が宿主の健康、病態形成に関わることが明らかになってきました。しかしながら、常在“古細菌”と宿主との関わりについては、解析が進んでおらず、古細菌-宿主間における相互応答の鍵となる分子はほとんど報告されていませんでした。

私たちは、これまで微生物由来の脂質や糖質などに着目し、生物有機化学⁵的な切り口によって、その機能解析に携わってきました。その中で、微生物由来の特有の分子構造が宿主の自然免疫受容体による分子認識の鍵となっていることを多数経験してきました。このような背景のもと、私たちは、ヒトに常在する古細菌由来の分子も自然免疫受容体を介して宿主に作用するのではないかと考えました。そこで、古細菌特有の脂質であるグルコシルジアアルキルグリセロールに着目し、その合成と活性評価に取り組みました。特に、標的とする免疫受容体として、糖脂質を認識するC型レクチン受容体 Mincle を選定し、一連の評価を行うことにしました。

2. 研究手法・成果

本研究ではまず、常在古細菌が有するグルコシルジアアルキルグリセロールの合成を行いました。合成は容易に培養可能な高度好塩菌⁶から目的化合物の脂質部位（ジアアルキルグリセロール部位）を単離精製した後、グルコース部位を有機合成化学的に付加することで行いました。続いて、合成したグルコシルジアアルキルグリセロールを用いて免疫賦活化能の評価を行いました。各種評価の結果、古細菌由来脂質が Mincle に認識されて、免疫活性化作用を示すことを明らかにしました。また、本化合物の類似構造を持つ化合物を数種類合成し、構造活性相関研究⁷を行うことで、Mincle の認識に関わる重要な構造を同定することに成功しました。さらに、古細菌脂質を作用させた免疫細胞の遺伝子発現解析⁸を行った結果、これらの脂質が病原微生物由来の脂質と異なる遺伝子発現プロファイルを示し、特に宿主の免疫恒常性維持に関与することを明らかにしました。

3. 波及効果、今後の予定

これら一連の成果は、常在古細菌由来の小分子と宿主自然免疫の関わりを示した初めての例です。一方、本成果は、グルコシルジアアルキルグリセロールという古細菌由来の一部の分子についてのみ取り上げたものであり、古細菌と宿主間の相互応答のほんの一端を調査したにすぎません。古細菌は、細菌や真核生物とは異なるドメインの生物であり、特異な分子を数多く有します。今後、古細菌由来の様々な化合物の合成と機能評価を進めることで、古細菌-宿主間コミュニケーションの鍵分子の同定を進めていきたいと考えています。本研究が発端となり、宿主の免疫機能を制御する分子群の探索が進めば、新たな標的・作用機序の発見、新規創薬シーズの創出などに繋がるのが期待されます。

4. 研究プロジェクトについて

本研究は京都大学、大阪大学、九州大学との共同研究です。また、科研費（挑戦的研究（萌芽）：「常在アーキアと宿主間における化学コミュニケーション分子の実態解明」（代表 井貫晋輔）、基盤研究C：「T細胞応答

に関わる分子基盤の解明を目指したケミカルツールの創製研究」(代表 井貫晋輔)、新学術領域研究(化学コミュニケーションのフロンティア:「粘膜免疫における細胞間化学コミュニケーションの理解に向けた機能性分子の創製」(代表 井貫晋輔)、学術変革領域研究(A)(生体防御における自己認識の「功」と「罪」(自己指向性免疫学):「免疫センサーが認識する自己成分の戦略的同定と定量法の確立」(代表 山崎晶)など)、日本医療研究開発機構 生命科学・創薬研究支援基盤事業(BINDS)「精密合成技術に基づくハイブリッド型ニューモダリティ創製の創薬支援」(代表 竹本佳司)等の支援を受けて実施されました。

<用語解説>

- *1 自然免疫: 微生物や他の攻撃因子に抵抗するために、常に準備されている生体防御機構。
- *2 Mincle: 免疫細胞の表面に発現するタンパク質であり、主に病原体センサーとして働きます。様々な微生物由来の糖脂質を認識して免疫活性化を引き起こすことが知られています。
- *3 ドメイン: 全ての生物を3つのグループに分けて考えたときの分類名です。ドメインは生物の分類において最上位の分類です。3つのグループは「細菌ドメイン」、「古細菌ドメイン」、「真核生物ドメイン」と名付けられています。
- *4 常在微生物: ヒトの体の表面や管腔には、1000兆個を超える微生物が集団で生息しています。これらの微生物は、ヒトの健康や病気と深い関わりを持つことが分かってきています。
- *5 生物有機化学: 有機化学的手法を応用して生命現象を解明する事を目的とする学問領域。
- *6 高度好塩菌: 塩湖など高塩環境を好んで生育する生物で、古細菌の主要なグループの一つです。
- *7 構造活性相関研究: 構造の一部を変えたときに、どのように活性が変化するか、また、活性の違いが構造のどの部分(官能基)のどのような物理化学的性質の違いによるかを調べる研究。
- *8 遺伝子発現解析: 複数のサンプル間で複数の遺伝子の発現レベルを網羅的に比較する研究手法。サンプル間における遺伝子発現レベルを比較して、特異的に変動する遺伝子を同定することで、変化した機能を推定します。

<研究者のコメント>

古細菌は、脂質以外にもたくさんの特徴的な分子を有しています。このような分子の解析を進めることで、「なぜ、古細菌がヒトを含めた哺乳類に常在するのか?」、「常在古細菌は宿主の健康維持や病態形成にどのように関わるのか?」、「なぜ、常在古細菌が進化の過程でこのような特異な分子群を選択するに至ったか?」といった命題に取り組むための科学的基盤の構築に繋がればと考えています(井貫晋輔)。

<論文タイトルと著者>

タイトル: Archaeal Glycerolipids Are Recognized by C-type Lectin Receptor Mincle (古細菌由来のグリセロ脂質はC型レクチン受容体 Mincle に認識される)

著者: 岡詩織、渡邊美幸、伊東瑛美、武山亜美、松岡巧朗、高橋政友、和泉自泰、有地法人、大野浩章、山崎晶、井貫晋輔

掲載誌: *Journal of the American Chemical Society* DOI: 10.1021/jacs.3c05473