



Title	Campylobacter jejuni由来リピドA群の系統的合成と機能解析
Author(s)	中川, 翔
Citation	大阪大学, 2019, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/72655
rights	
Note	やむを得ない事由があると学位審査研究科が承認したため、全文に代えてその内容の要約を公開しています。全文のご利用をご希望の場合は、大阪大学の博士論文についてをご参照ください。

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

<https://ir.library.osaka-u.ac.jp/>

The University of Osaka

論文内容の要旨

氏 名 (中川 翔)

論文題名

*Campylobacter jejuni*由来リピドA群の系統的合成と機能解析

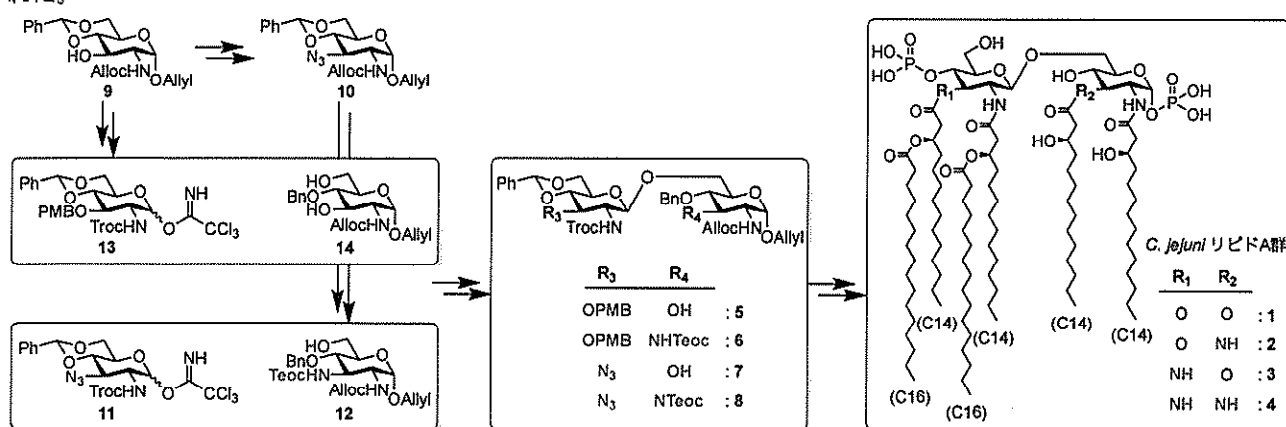
論文内容の要旨

グラム陰性菌*Campylobacter jejuni* (*C. jejuni*) の細胞外膜成分であるリポオリゴ糖 (LOS) は、オリゴ糖の末端に糖脂質リピドAが結合した構造からなっており、自然免疫受容体であるTLR4-MD2受容体に認識されて自然免疫を調節する¹⁾。*C. jejuni*由来のオリゴ糖はヒトの神経組織に含まれるガングリオシドと分子相同性があるため、ヒトの体内に入ると一定の確率で免疫交差反応を誘発し、自己免疫疾患を惹起させると考えられている²⁾。しかし、*C. jejuni*と同様の分子相同性を有する*Helicobacter pylori*などは免疫交差反応を誘発しないことから³⁾、我々はオリゴ糖部分の分子相同性以外の要因としてLOSによる免疫亢進作用に着目し、活性中心と考えられるリピドAの合成研究に着手した。

一般的にリピドAはグルコサミン骨格 (GlcN) のみで構成されるが、*C. jejuni*リピドAは特殊な2,3-ジアミノグルコース骨格 (GlcN3N) を含むなど、糖骨格自体に構造多様性を有している (図1)⁴⁾。しかし、これまでにGlcN3N骨格を含むリピドAの合成例はないため、本研究では新規合成戦略により*C. jejuni*リピドA 群1-4を系統的に合成し、糖骨格の多様性に基づく構造活性相関研究を行った。具体的には、GlcN3N骨格を含むリピドA群2-4に対して、新規二糖中間体群6-8を経由する合成戦略を展開した。

まず、既知のGlcN 9に対して2度のS_N2反転を施して立体保持アジド化を行い、2-アミノ-3-アジドグルコース10を合成した。得られた10を共通中間体としてグリコシルドナー11およびアクセプター12へと分岐させ、それらを既知のGlcNフラグメント13、14と組み合わせてグリコシル化させることで二糖中間体群5-8を構築した。これらに対してアシル鎖とリン酸基を順次導入し、最終脱保護を経て、世界初となる*C. jejuni*リピドA 群1-4の系統的合成を達成した。

合成したリピドA 群1-4をHEK-Blue™ TLR4細胞に作用させてNF-κB活性化能を測定したところ、1 (GlcN-GlcN型) および2 (GlcN-GlcN3N型) はアゴニスト活性を示した一方で、3 (GlcN3N-GlcN型) および4 (GlcN3N-GlcN3N型) は活性を示さなかった。この際、一般的なGlcN骨格のみで構成される1よりも特殊なGlcN3N骨格を含む2の方が強い免疫活性化能を示すことを確認し、糖骨格のわずかな差異がリピドAの免疫調節作用に大きく影響を及ぼすことを初めて明示するとともに、*C. jejuni* LOSの活性中心と思われる分子種を同定することができた。また、3、4はアンタゴニスト活性も示さなかったことから、TLR4-MD2受容体に認識されない構造体を形成している可能性が示唆された。

図1. *C. jejuni* リピドA群1-4の系統的合成経路1) N. Yuki, *Lancet Infectious Diseases*, **2001**, 1, 29. 2) C. W. Ang et al., *Infect. Immun.*, **2002**, 70, 1202.3) D. A. Sack et al., *J. Clin. Microbiol.*, **1998**, 36, 2043. 4) A. P. Moran et al., *Eur. J. Biochem.*, **1991**, 198, 459.

論文審査の結果の要旨及び担当者

氏 名 (中川 翔)			
論文審査担当者	(職)		氏 名
	主 査	教授	深瀬 浩一
	副 査	教授	村田 道雄
	副 査	教授	笹井 宏明

論文審査の結果の要旨

グラム陰性菌 *Campylobacter jejuni* の細胞外膜成分であるリポオリゴ糖(LOS)は、オリゴ糖の末端に糖脂質リピド A が結合した構造からなっている。*C. jejuni* 由来のオリゴ糖はヒトの神経組織に含まれるガングリオシドと分子相同性があるため、一定の確率で免疫交差反応を誘発し、自己免疫疾患を惹起する。中川翔は、*C. jejuni* LOS の免疫亢進作用がほとんど研究されていないことから、活性中心と考えられるリピド A の合成を開始した。

一般的にリピド A はグルコサミン骨格のみで構成されるが、*C. jejuni* リピド A は、2,3-ジアミノグルコース (GlcN3N) 2 残基からなる骨格、グルコサミン (GlcN) と GlcN3N からなる骨格 (2 種)、GlcN 二糖骨格、計 4 種類を基本骨格として有している。

しかし、これまでに GlcN3N 骨格を含むリピド A の合成例はないため、本研究では新規合成戦略により 4 種類の *C. jejuni* リピド A 群を系統的に合成し、糖骨格の多様性に基づく構造活性相関研究を行った。

GlcN3N の合成においては、グルコサミン塩酸塩に対して 2 度の S_N2 反転を施して立体保持アジド化を達成し、2,3-ジアミノグルコースを合成した。そこから、鍵二糖中間体を構築した。これに対して脂肪鎖とリン酸基を順次導入し、最終脱保護を経て、世界初となる GlcN3N 二糖からなる *C. jejuni* リピド A の合成を達成した。さらに GlcN3N と GlcN から成る 2 種類の *C. jejuni* リピド A の合成にも成功した。共同研究者の合成した GlcN 二糖骨格からなるリピド A を合わせ、Toll 様受容体 4 (TLR4) を介した免疫活性化作用を調べたところ、GlcN-GlcN 型および GlcN-GlcN3N 型は免疫増強活性を示した一方で、GlcN3N-GlcN 型および GlcN3N-GlcN3N 型は活性を示さなかった。このように糖骨格の差異がリピド A の免疫調節作用に大きく影響を及ぼすことを初めて明示するとともに、*C. jejuni* LOS の活性中心となる分子種を同定した。

以上のように、本研究は *C. jejuni* 由来 LOS の免疫活性化について、初めて分子基盤を明らかにしたものである。よって、本論文は博士 (理学) の学位論文として十分価値あるものと認める。