

奨励賞

下山 敦史氏 (大阪大学大学院理学研究科・助教)



(業績)「複合糖質の化学合成が拓く細菌-宿主間ケミカルエコロジー」

下山氏は、複合糖質、特に、細菌外膜成分リポ多糖とその活性中心リポド A が関与する免疫機能について、有機合成化学を基盤としたケミカルバイオロジー研究を推進してきた。

リポド A は元来、致死性の敗血症を惹き起こす内毒素の活性本体として知られていたが、同氏は「宿主との共進化を遂げた寄生・共生菌成分は低毒性で宿主免疫を適度に調節するはず」と考えた。寄生・共生菌リポド A の合成戦略をマイクロフロー系反応なども利用したうえで確立し、機能解析を実施した。免疫制御および寄生・共生現象の分子基盤解明を進めるとともに、得られた免疫制御に関する知見を安全で有用なアジュバント(ワクチンの効果を最適化する免疫制御剤)開発に展開した。同氏は、細菌がリポド A 構造の差異により、宿主免疫応答を制御していることを見出し、リポド A を介した細菌-宿主間ケミカルエコロジーの存在を提案した。ケミカルエコロジー研究は、生物間の多様な生命現象を化合物を介した相互作用として捉え直し解析するもので、主に植物を対象として発展してきたが、同氏の研究はその新たな潮流として行われた独創性の高いものである。以下に代表的な業績の概要を示す。

1. 寄生菌リポド A の合成と機能

寄生・共生菌成分による宿主免疫調節については、低分子代謝産物を対象にした研究が主である。この免疫調節において、代表的免疫活性化因子であるリポ多糖・リポド A が第一義的な重要因子であることは明白だが、不均一かつ複雑構造の高・中分子であるため研究は発展途上であった。

リポ多糖は、糖脂質リポド A と多糖が酸性糖 Kdo を介して結合している。同氏は、多様なアシル基、リン酸基パターンを有する寄生菌 (*Helicobacter pylori*・*Porphyromonas gingivalis*) リポド A をはじめとする多様なリポド A 類の効率的かつ系統的合成のため、長鎖脂肪酸と糖類の効率的縮合法、アノマー位リン酸基の効率的構築法、マイクロフロー系による分子間反応促進効果を利用した α -選択的 Kdo グリコシル化法を確立するとともに、直交的な保護基パターンの二糖中間体を用いた多様性志向型の合成戦略を構築した。

寄生菌リポド A の機能解析により、リン酸基・アシル基構造の差異、Kdo の有無による免疫機能制御が可能であること、寄生菌リポド A は受容体機能を分子レベルで制御でき、炎症を抑制しつつ慢性炎症性疾患に関与する IL-18 を選択的に誘導することを明らかにした。これにより寄生菌が、炎症由来の殺菌作用を回避しつつ疾患を惹起していることが示唆された。

2. 共生菌リポ多糖の構造解析、リポド A の合成と機能

より低毒性な免疫制御因子を求め、腸管粘膜免疫の調節を担うバイエル板の共生菌 *Alcaligenes faecalis* に着目した。共生関係の鍵となる恒常性維持機能をリポド A が有すると考え、リポ多糖の精製・構造決定を実施し、多様なアシル基パターンを有する *A. faecalis* リポド A を系統的に合成し、活性中心構造を同定した。

A. faecalis リポド A は、無毒ながら有用なアジュバント作用(抗原特異的 IgA, IgG 産生増強作用)を示すこと、さらにはこれを用いたワクチンが細菌感染を顕著に防御することが確認された。特に、粘膜免疫の恒常性維持を担う IgA の産生誘導を制御できることから、*A. faecalis* リポド A が腸管免疫の要であることが示唆された。このように、腸管粘膜免疫調節組織の共生菌に着目することで、腸管免疫の鍵化合物を同定、さらには、粘膜免疫を安全に制御できる有望なアジュバントを見出した。本リポド A は、実用化例のない粘膜アジュバントとして利用できる可能性があり、試薬化もされた。

以上のように下山氏は、独自の始点と技術に基づく、有機合成化学を駆動力としたモノづくり研究により、免疫制御の分子基盤を精査するとともに、毒素として認知されてきたリポド A を免疫制御因子として活用する岐路を示し、重要なパラダイムシフトに貢献しアジュバント開発の新たなモダリティを開拓した。これらの成果は、関連研究領域に大きなインパクトを与え、国内外からも高い評価を得ている。よって同氏の業績を有機合成化学奨励賞に値するものと認め、ここに選定した次第である。

[略歴] 平成 22 年 大阪大学大学院理学研究科博士課程 修了

現在 大阪大学大学院理学研究科 助教