

天然物有機化学研究室

教授： 深瀬浩一， 准教授： 藤本ゆかり， 助教： 田中克典

URL: <http://www.chem.sci.osaka-u.ac.jp/lab/fukase/index.html>

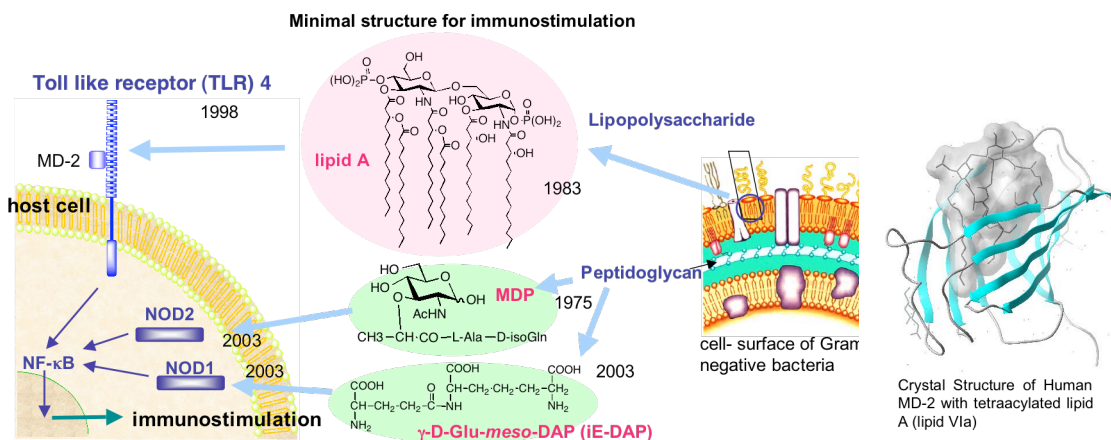
E-mail: koichi@chem.sci.osaka-u.ac.jp



自然免疫系に対する細菌複合糖質の生物機能

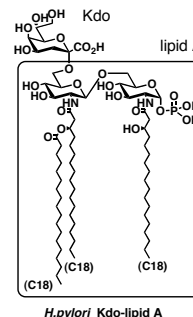
細胞壁ペプチドグリカンやリポ多糖などの細菌複合糖質の免疫増強作用は古くから知られていたが、近年それらの作用は自然免疫と呼ばれる防御機構によることが明らかになり、アレルギー、癌、自己免疫疾患、動物と微生物の共生などの生命現象に関わることが示され注目を集めている。天然物有機化学研究室においては、ペプチドグリカンやリポ多糖の部分構造であるムラミルジペプチド (MDP) やリポド A がそれぞれ当該活性の本体であることが明らかにされた。

リポ多糖はグラム陰性菌の細胞表層を形成する複合糖質であり細菌内毒素として広く知られている。我々はリポ多糖の活性発現機構や実際の生体防御におけるリポ多糖の免疫増強作用の役割を生物学者と協力して明らかにしてきた。効率的なリポド A の合成法を確立し、様々な類縁体やリポド A に酸性糖である Kdo が結合した部分構造の合成を行ってきた。これらを用いることにより広範な分子レベルの生物学的研究が可能になり、リポド A が Toll 様受容体 4 (TLR4) とその結合タンパク質である MD-2 との複合体を介してシグナルを伝達することが証明された。また合成した放射性標識体を用いて受容体との相互作用の直接解析にも成功した。最近 MD-2 とリポド A の共結晶の X 線結晶構造解析が行われ、リポド A の MD-2 への結合様式が解明された。



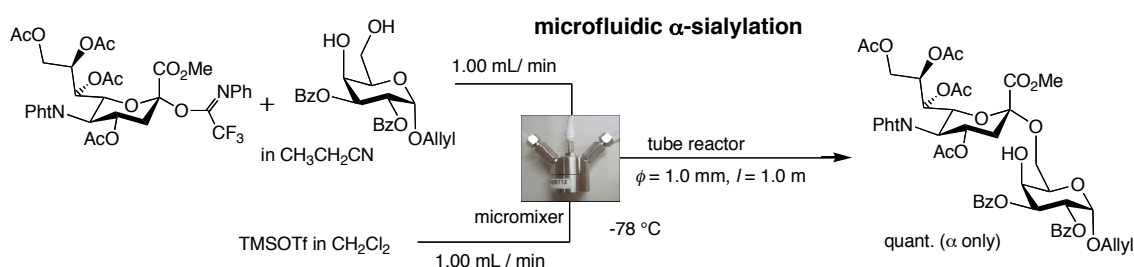
ヘリコバクターピロリ菌は慢性胃炎や胃潰瘍の患者の胃にしばしば見られ、胃癌の原因ともなる。この寄生菌のリポ多糖は常在菌である大腸菌リポ多糖よりも免疫刺激能が低い。我々はピロリ菌リポ多糖部分構造を合成し、Kdo-リポド A とリポド A がともにアンタゴニストとして作用することを見出した。これは寄生菌のリポ多糖が自然免疫系を活性化せず、その作用を抑制することを示しており、その特徴的なリポ多糖の構造が病原性に関連することを示唆している。

ペプチドグリカンは細胞壁の主成分であり、ムラミン酸とグルコサミンが $\beta(1,4)$ 結合したグリカン鎖がペプチド鎖によって架橋された強固な構造をしている。我々は他に前例のない 4 糖あるいは 8 糖からなるペプチドグリカン部分構造の合成に成功し、これらを用いて細胞内の NOD2 と呼ばれるタンパク質がこれらの受容体として働き、最小認識構造が MDP であることを明らかにした。また NOD1 はグラム陰性菌のペプチドグリカンに存在するジペプチド構造 γ -D-グルタミルジアミノピメリン酸が (iE-DAP) を認識して免疫を活性化することも示し、さらに我々の開発した強力な NOD1 リガンドを用いて生体レベルにおける NOD1 の役割が明らかにされた。



糖鎖の効率合成に関する研究

糖鎖合成は糖脂質や糖タンパク質糖鎖の機能解明に重要な役割を果たしてきた。しかしながらその合成には多段階が必要で相当な労力を要していた。そこで我々は糖鎖の効率的合成法として、固相法ならびにケミカルタグを用いた手法に着目し、検討を行ってきた。糖タンパク質のアスパラギン結合型(N-結合型)糖鎖の機能はまだ未解明の部分が多いため、我々はその固相合成について研究を行ってきた。すでに従来困難であると言われてきた立体選択的β-マンノシル化を達成している。またマイクロリアクターを用いた反応制御法を活用して、立体選択的α-シアル化も確立した。固相上での効率的なグリコシル化法やラジカル的トリクロロエトキシカルボニル基 (Troc) 脱保護法を用いることにより、N-結合型糖タンパク質の固相合成の実現に向けた検討を行っている。



References (main papers in 2007)

- (1) Crystal Structures of Human MD-2 and Its Complex with Antiendotoxic Lipid IVa, Umeharu Ohto, Koichi Fukase, Kensuke Miyake, and Yoshinori Satow, *Science*, **316**, 1632-1634 (2007).
- (2) Synthesis of immunoregulatory *Helicobacter pylori* lipopolysaccharide partial structures, Yukari Fujimoto, Masato Iwata, Noriko Imakita, Atsushi Shimoyama, Yasuo Suda, Shoichi Kusumoto, and Koichi Fukase, *Tetrahedron Lett.*, **48**, 6577-6581 (2007).
- (3) Inhibition of lipid A-mediated type I interferon induction by bactericidal/permeability-increasing protein (BPI), Masahiro Azuma, Aya Matsuo, Yukari Fujimoto, Koichi Fukase, Kaoru Hazeki, Osamu Hazeki, Misako Matsumoto, Tsukasa Seya, *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, **354**, 574-578 (2007).
- (4) Chemical synthesis of peptidoglycan fragments for elucidation of the immunostimulating mechanism, Yukari Fujimoto, Seiichi Inamura, Akiko Kawasaki, Zenyu Shiokawa, Atsushi Shimoyama, Takashi Hashimoto, Shoichi Kusumoto, and Koichi Fukase, *J. Endotoxin Res.*, **13**, 189-196 (2007).
- (5) Nod1/RICK and TLR Signaling Regulate Chemokine and Antimicrobial Innate Immune Responses in Mesothelial Cells, Jong-Hwan Park, Yun-Gi Kim, Michael Shaw, Thirumala-Devi Kanneganti, Yukari Fujimoto, Koichi Fukase, Naohiro Inohara, and Gabriel Nunez, *J. Immunol.*, **179**, 514-521 (2007).
- (6) Various human epithelial cells express functional Toll-like receptors, NOD1 and NOD2 to produce anti-microbial peptides, but not proinflammatory cytokines, Akiko Uehara, Yukari Fujimoto, Koichi Fukase, Haruhiko Takada, *Mol. Immunol.*, **44**, 3100-3111 (2007).
- (7) A Role of Lipophilic Peptidoglycan-related Molecules in Induction of Nod1-mediated Immune Responses, Mizuho Hasegawa, Akiko Kawasaki, Kangkang Yang, Yukari Fujimoto, Junya Masumoto, Eefjan Breukink, Gabriel Nunez, Koichi Fukase, Naohiro Inohara, *J. Biol. Chem.*, **282**, 11757-11764 (2007).
- (8) Acceleration of Cu(I)-mediated Huisgen 1,3-dipolar cycloaddition by histidine derivatives, Katsunori Tanaka, Chika Kageyama, Koichi Fukase, *Tetrahedron Lett.*, **48**, 6475-6479 (2007).
- (9) Efficient procedure for reductive opening of sugar 4,6-O-benzylidene acetals in a microfluidic system. Katsunori Tanaka, Koichi Fukase, *Synlett*, **2007**, 164-166..
- (10) Large-Scale Synthesis of Immunoactivating Natural Product, Pristane, by Continuous Microfluidic Dehydration as the Key Step, Katsunori Tanaka, Shinya Motomatsu, Koichi Koyama, Shin-ichi Tanaka, Koichi Fukase, *Org. Lett.*, **9**, 299-302 (2007).

For other papers, see: : <http://www.chem.sci.osaka-u.ac.jp/lab/fukase/index.html>