

平成29年7月31日

報道機関 各位

## 自然免疫系を活性化するワクチン 増強剤の創薬シーズを発見

富山大学大学院医学薬学研究部(医学)免疫バイオ・創薬探索研究講座(富山県寄附講座)の岡本直樹研究員、長井良憲客員教授、高津聖志客員教授らの研究グループは、ワクチン作用の増強に重要な自然免疫受容体トール様受容体 4/MD-2 複合体を活性化する物質を新しく見出し、その作用を解明しました。本研究により、本物質を活用した新たなワクチン作用増強剤(アジュバント)の開発が期待されます。本研究成果は、2017年7月28日に米国科学誌「The Journal of Biological Chemistry」でオンライン公開されました。

つきましては、取材・報道方よろしくお願いたします。

### ■ 成果のポイント

- ・ 土壌菌の抽出物に含まれる抗生物質フニコロシンの還元物質(FNC-RED, テイカ製薬(株)より供与)に、マウスのトール様受容体 4/MD-2 複合体(TLR4/MD-2)を活性化する作用があることを見いだした。
- ・ FNC-RED を基にした化学合成を行い、ヒトのTLR4/MD-2 を活性化する作用を持つ物質を新たに創出することに成功した。
- ・ これらの物質は過剰な炎症をおこさないため、これらを基にした副作用の少ない新しいワクチン作用増強剤(アジュバント)の開発に繋がる可能性がある。

### ■ 研究の背景と経緯

病原体が我々の体に侵入すると、免疫細胞がその侵入を察知し、病原体に対する防御反応を発動します。病原体の侵入を察知するために、免疫細胞は病原体に共通のパターン構造を認識し、細胞の中に信号を伝達します。このパターン構造を認識するタンパク質をパターン認識受容体<sup>注1)</sup>と呼び、それによる免疫反応を自然免疫<sup>注2)</sup>

と言います。まず自然免疫が作動することで病原体を攻撃しますが、それが突破された場合に自然免疫により活性化されたリンパ球が抗体<sup>注3)</sup>を産生し、より強い免疫反応をひきおこします。すなわち、パターン認識受容体は病原体を攻撃する司令塔であり、この免疫反応がワクチン<sup>注4)</sup>の作用に応用されています。自然免疫に関する研究は、その発見の重要性と医学への応用性から2011年のノーベル生理学・医学賞の受賞対象となっています。

ワクチンは、インフルエンザなどの感染症の予防のために重要な医薬品です。一般的にワクチンには無毒化または弱毒化した病原体の物質が入っており、これを投与することで、感染症と類似の状況を作り病原体に対する抗体を作ることをリンパ球に促します。しかし、病原体の物質を投与するだけでは抗体を効率よく作ることができないため、アジュバント<sup>注5)</sup>と呼ばれるワクチン作用を強める物質と一緒に投与する必要があります。一方で、アジュバントには細菌の毒素由来の物質もあり、炎症やアレルギー反応などのワクチンの副作用の原因ではないかという指摘もあります。そこで、ワクチン作用を強めると共に、安全性の高いアジュバントの開発が求められています。

## ■ 研究内容

そこで本研究グループは、自然免疫を作動させる細菌毒素ではない新しい物質を探索するために、アジュバント作用を発揮するのに重要なパターン認識受容体TLR4/MD-2<sup>注6)</sup>を発現する細胞を用いて、約1,300個の化合物、天然薬物をスクリーニングしました(図1)。

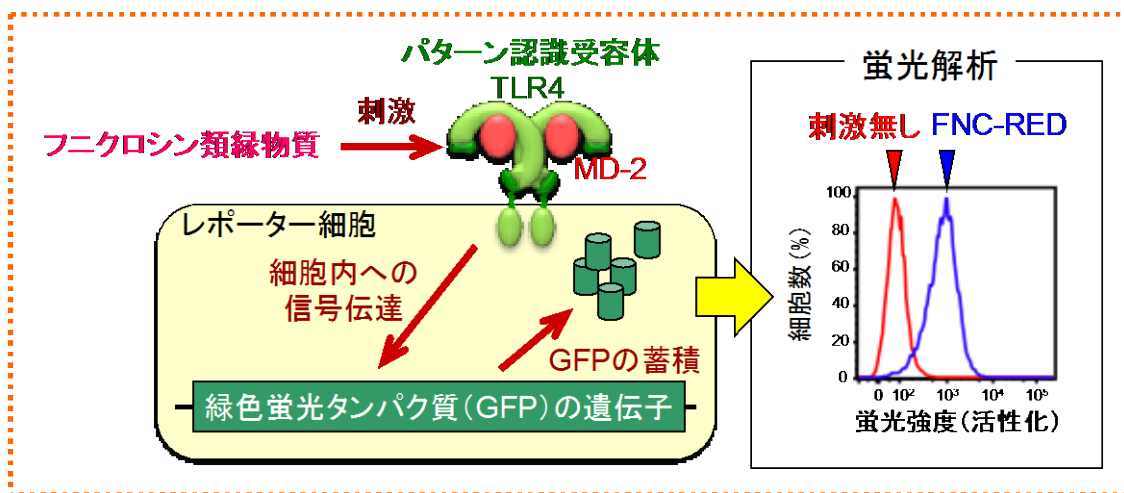


図1. 細胞を用いたTLR4/MD-2の活性化剤のスクリーニング系

この細胞を用いたシステムにより、簡便に且つ短時間で目的の物質をスクリーニングすることができます。また、スクリーニングした薬物は、市販の化合物および寄附講座支援製薬企業から供与頂いたものが含まれます。スクリーニングの結果、土壌菌の抽出物にマウスの TLR4/MD-2 を活性化する作用を見いだしました。抽出物の成分を詳しく解析した結果、抗生物質の1種であるフニコロシンの還元物質 FNC-RED がマウス TLR4/MD-2 を活性化する本体であることが分かりました。

一方、FNC-RED はヒトの TLR4/MD-2 を活性化しなかったことから、ヒトへの医療応用を目指し、FNC-RED を基にした類縁物質を化学合成しました。その結果、ヒトの TLR4/MD-2 を活性化することができる類縁物質 FNC-RED-P01 を合成することに成功しました。コンピュータを用いたシミュレーション解析の結果、この FNC-RED-P01 にはリン酸基の修飾があり、これによりヒトの TLR4/MD-2 に結合しやすくなったと考えられました。

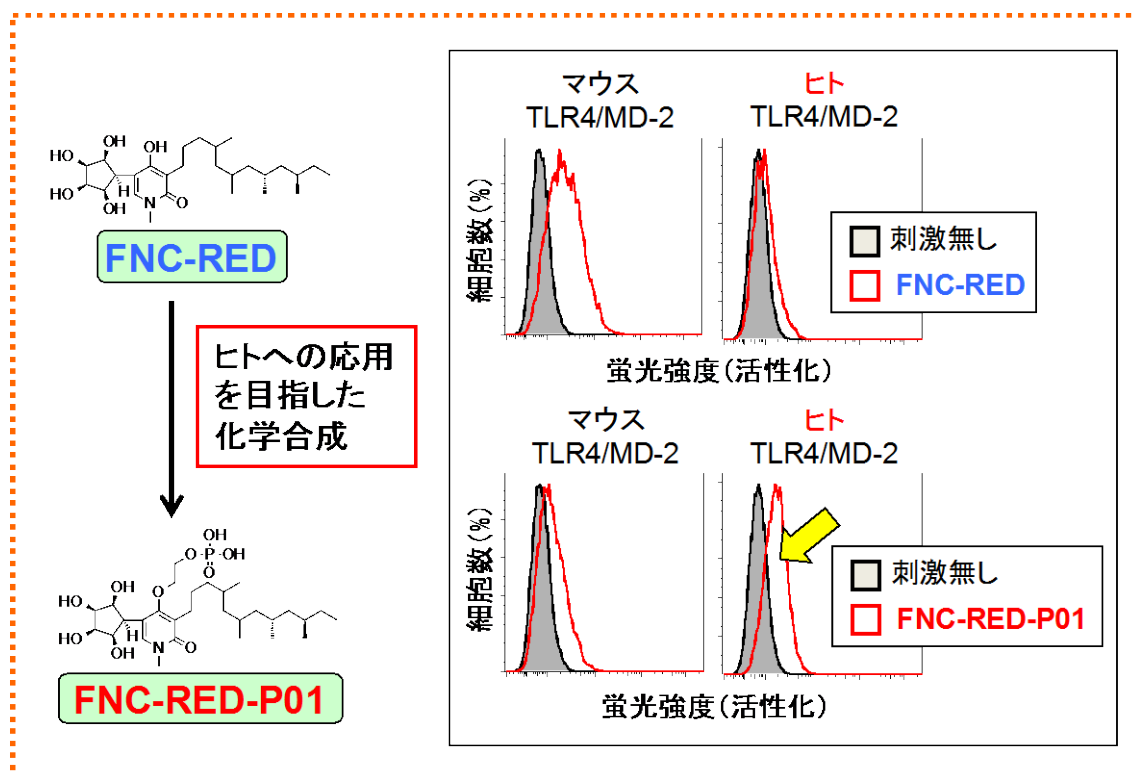


図2. 化学合成によるヒトTLR4/MD-2を活性化する物質の創出

## ■ 今後の展開

本研究により、抗生物質の1種フニコロシンの還元物質 FNC-RED に自然免疫を活性化する作用があることを見いだしました。また、本物質の類縁物質 FNC-RED-P01 を化学合成することで、ヒトの自然免疫を活性化できる物質を創出することができました。これらの物質は細菌毒素ではなく、また強い炎症反応をひきおこさないため、今後の研究開発により、これらを基にした副作用が少なく安全性が高いアジュバント開発につながることを期待されます。

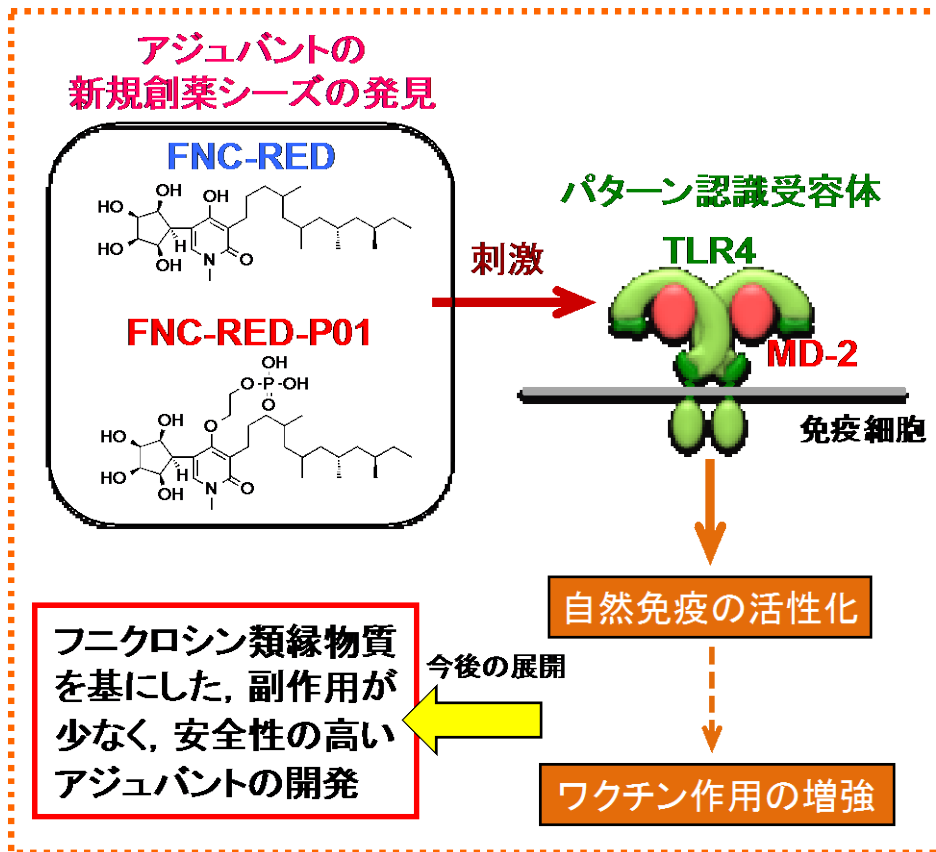


図3. 本研究のまとめと今後の展開

【用語解説】

注1) パターン認識受容体

細胞の表面や中に存在するタンパク質で、病原体に共通のパターン構造（例：リポ多糖、ウイルスのRNAなど）を認識して病原体の侵入を察知する。パターン構造が受容体に結合すると、その情報を細胞の中に伝達し、防御反応をひきおこす。

注2) 自然免疫



病原体の侵入を素早く察知し、それを排除する免疫システムのこと。病原体の構造に共通のパターンを認識するパターン認識受容体により病原体を認識し、細胞の中に信号を伝え、防御反応をひきおこす。また、よりリンパ球による強力な免疫反応をひきおこすのに重要である。

### 注3) 抗体

Bリンパ球が作り出すタンパク質で、免疫グロブリンとも呼ばれる。特定の抗原を認識して結合し、その作用を弱めたり、病原体を排除したりする。

### 注4) ワクチン

感染症などの予防に重要な医薬品である。無毒化または弱毒化した病原体を投与することで、感染症と似た状況を作り出し、病原体に対する抗体の生成を促す。

### 注5) アジュバント

ラテン語の「adjuvare (助ける)」に由来する言葉で、ワクチンの作用を増強するために、ワクチンと共に投与される物質である。ワクチンを長時間留まらせたり、免疫応答を強めたりする。

### 注6) TLR4/MD-2

タンパク質であるTLR4とMD-2の複合体である。パターン認識分子の1つであり、両者が1体となって細菌の毒素リポドAを認識し、自然免疫を活性化する。リポドAの類縁物質1リン酸リポドAがアジュバントとして医療応用されている。

### ■ 付記

本研究は、富山県および県内外の13社の製薬企業による寄附金、文部科学省地域イノベーション戦略支援プログラム（ほくりく健康創造クラスター、北陸ライフサイエンスクラスター）、科学技術振興機構（JST）戦略的創造研究推進事業（さきがけ）、日本学術振興会科学研究費などによる支援を受けて実施された研究の成果である。また、テイカ製薬株式会社、富山県薬事研究所、慶応義塾大学理工学部、大阪大学大学院理学研究科、東京大学医科学研究所、東京大学大学院薬学系研究科、愛知医科大学、産業技術総合研究所、筑波大学との共同研究の成果である。

### ■ 雑誌名 : The Journal of Biological Chemistry (ザ・ジャーナル・オブ・バイ



オロジカル・ケミストリー)

■ 論文名 : Funiculosin variants and phosphorylated derivatives promote innate immune responses via the toll-like receptor 4/myeloid differentiation factor-2 complex

■ 論文情報

著者 : 岡本直樹 (Naoki Okamoto)<sup>1,2</sup>, 溝手啓介 (Keisuke Mizote)<sup>3</sup>, 本田裕恵 (Hiroe Honda)<sup>1,4</sup>, 佐伯昭典 (Akinori Saeki)<sup>3</sup>, 渡邊康春 (Yasuharu Watanabe)<sup>1</sup>, 宮本朋美 (Tomomi Yamaguchi-Miyamoto)<sup>4</sup>, 福井竜太郎 (Ryutaro Fukui)<sup>5</sup>, 谷村奈津子 (Natsuko Tanimura)<sup>5</sup>, 本井佑二 (Yuji Motoi)<sup>5</sup>, 高村 (赤司) 祥子 (Sachiko Takamura-Akashi)<sup>6</sup>, 加藤達久 (Tatsuhisa Kato)<sup>2</sup>, 藤下繁人 (Shigeto Fujishita)<sup>2</sup>, 木村隆仁 (Takahito Kimura)<sup>2</sup>, 大戸梅治 (Umeharu Ohto)<sup>7</sup>, 清水敏之 (Toshiyuki Shimizu)<sup>7</sup>, 広川貴次 (Takatsugu Hirokawa)<sup>8,9</sup>, 三宅健介 (Kensuke Miyake)<sup>5,10</sup>, 深瀬浩一 (Koichi Fukase)<sup>3</sup>, 藤本ゆかり (Yukari Fujimoto)<sup>11</sup>, 長井良憲 (Yoshinori Nagai)<sup>1,12</sup>, 高津聖志 (Kiyoshi Takatsu)<sup>1,4</sup>

所属 : <sup>1</sup>富山大学大学院医学薬学研究部 (医学)・免疫バイオ・創薬探索研究講座  
<sup>2</sup>テイカ製薬株式会社  
<sup>3</sup>大阪大学大学院理学研究科・天然物有機化学研究室  
<sup>4</sup>富山県薬事研究所  
<sup>5</sup>東京大学医科学研究所・感染・免疫部門・感染遺伝学分野  
<sup>6</sup>愛知医科大学・医学部・感染・免疫学講座  
<sup>7</sup>東京大学大学院薬学系研究科・蛋白構造生物学研究室  
<sup>8</sup>国立研究開発法人産業技術総合研究所・創薬分子プロファイリング研究センター・分子シミュレーションチーム  
<sup>9</sup>筑波大学大学院人間総合科学研究科・医学系専攻  
<sup>10</sup>東京大学医科学研究所・システム疾患モデル研究センター・自然免疫研究分野  
<sup>11</sup>慶應義塾大学・理工学部化学科・生体分子化学研究室  
<sup>12</sup>国立研究開発法人科学技術振興機構 (JST) 戦略的創造研究推進事業 (さき

# News Release



【発信】国立大学法人  
富山大学総務部広報課  
(TEL) 076-445-6028  
(FAX) 076-445-6063

がけ)

■ 取材対応：下記の問い合わせ先に電話またはメールでご連絡下さい。

**【本件に関する問い合わせ先】**

富山大学大学院医学薬学研究部（医学）

免疫バイオ・創薬探索研究講座

客員教授：長井 良憲

TEL：076-434-7673

E-mail: ynagai@med.u-toyama.ac.jp