



病原性真菌から新しいアジュバントを発見

概要

九州大学生体防御医学研究所の山崎晶教授、大学院薬学研究院の宮本智文准教授らを中心とする共同研究グループは、真菌から新しいアジュバント（免疫賦活化物質：免疫力を活性化する物質）を発見しました。今回発見した新しい病原体成分は、これまで知られていなかった新しい構造のアジュバントであり、今後、新たなインフルエンザワクチン、その他の感染症ワクチン、がんワクチンの開発につながることを期待されます。

本研究結果は、2013年4月17日正午（米国東部時間）に米国科学雑誌『Cell Host & Microbe』オンライン版に掲載されます。

背景

真菌は私たちの周りに常に存在しています。本来、健康な私たちの体には真菌を認識し、免疫系を活性化して排除している仕組みが備わっていると考えられています。しかし、その詳しいメカニズムはよく分かっていませんでした。

研究グループは、2009年に、Mincle と呼ばれる C 型レクチン受容体（※1）がマラセチアと呼ばれる病原性真菌（※2）を認識し、免疫系を活性化することを見出していました。ところが、Mincle がどのような成分を認識しているかは不明のままでした。

内容

そこで研究グループは、マラセチア真菌に含まれる活性成分の精製を試みた結果、Mincle を介して免疫を活性化させる成分が脂溶性であることを見出しました。同時に、Dectin-2 と呼ばれる類似の受容体もマラセチア真菌を認識して免疫系を活性化させること、その活性は反対に水溶性であることを発見しました。すなわち、マラセチア真菌は、それぞれ「脂」と「水」に溶ける 2 種類のアジュバントを持っていることが明らかとなりました。

さらに脂溶性成分の精製を進めた結果、研究グループは 44-1、44-2 と名付けられた全く新しい化合物を発見することに成功しました（図 1）。とりわけ 44-2 については、これまで自然界で見つかったことがない全く新しい複雑な構造をしており、今後のアジュバント開発に大きな方向性を示したと言えます。

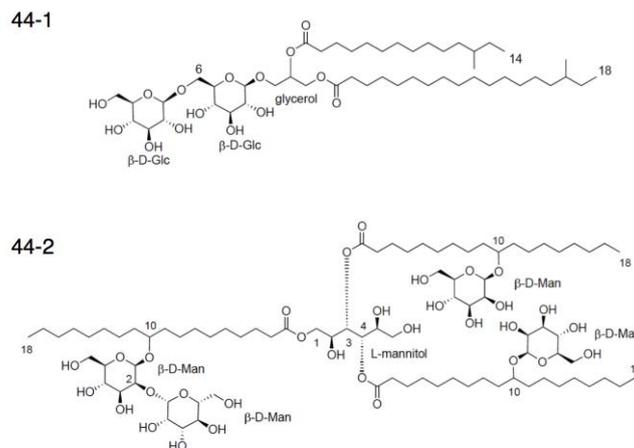


図 1 新しく発見されたアジュバントの構造

一方、Dectin-2 に認識される水溶性の分子は、タンパク質にマンノースと呼ばれる糖が 2 個ずつ結合した"くし"形構造を持つ糖タンパクであることも判明しました（図 2 糖タンパクアジュバント）。

Mincleを持たないマウス、Dectin-2を持たないマウスを用いてマラセチア真菌による刺激を行うと、どちらのマウスでもマラセチアによる炎症応答が弱まったことから、これらの2種類の受容体が協力して、真菌に対する免疫応答を高めていることが分かりました (図2)。

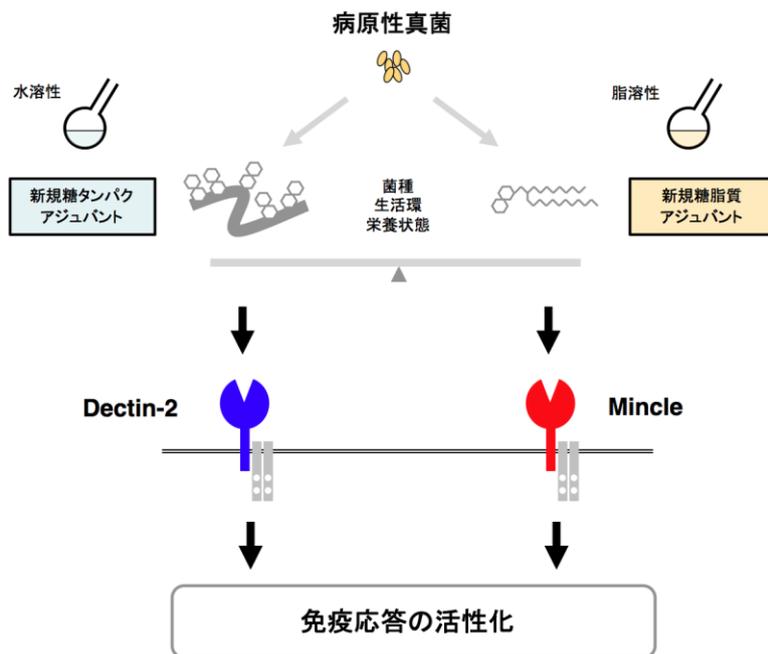


図2 真菌に対する2種類の防御機構とアジュバント

■効果

病原性真菌は、生活環や栄養状態、株の違いによって、その組成を様々に変化させて、宿主の防御機構から逃れていることが知られています。今回、マラセチア真菌が水溶性、脂溶性、2種類のアジュバントを持っており、これを2種類の宿主の受容体が認識していることが明らかとなりました。このように、1つの病原体成分に対して2つの受容体を用意しておくことで、真菌の変化に対応でき、より安定した生体防御応答を可能にしているものと考えられます。

一般に、病原体が感染すると、免疫応答が上がることで知られており、アジュバント効果と呼ばれています。この分子メカニズムが明らかになるにつれ、病原体そのものではなく、病原体の成分だけを使って免疫応答を上昇させ、病原体の排除やがんの治療に応用することが可能になってきました。今回発見した新しい病原体成分は、これまで知られていなかった新しい構造のアジュバントであり、今後、新たなインフルエンザワクチン、その他の感染症ワクチン、がんワクチンの開発につながることで期待されます。

■今後の展開

今回の発見により、新しい骨格のワクチンアジュバントの開発が期待されます。これらの新しい骨格のアジュバントが、実際に病原体やがんの排除をどの程度強く誘導できるのかを詳細に明らかにしていくことが今後の課題です。

また、今回見つかったアジュバントは非常に複雑な構造をしているため、アジュバント効果を維持したまま、より単純な構造に変換していくことも、汎用性のあるワクチンアジュバントとしての開発、応用を考えていく上で重要な課題となります。

【共同研究グループ】

九州大学 山崎晶教授、宮本智文准教授、千葉大学 西城忍准教授、理化学研究所 斉藤隆グループディレクター (兼大阪大学教授)、東北薬科大学 柴田信之教授

* 本研究は、「最先端・次世代研究開発支援プログラム (NEXT)」の研究成果です。

【用語解説】

※ 1 C型レクチン受容体

レクチンとは、糖結合活性を持つタンパク質の総称。下等生物から高等生物まで、あらゆる生物種において広く保存されているファミリーであり、数多くの分子種を有する。このうちカルシウム要求性を持つもの（カルシウム結合ドメインを有するもの）をC型レクチンと呼ぶ。

※ 2 病原性真菌

ヒトに病気を起こす可能性がある真菌。

【お問い合わせ】

九州大学 生体防御医学研究所 教授 山崎 晶（やまさき しょう）

電話：092-642-4614

FAX：092-642-4614

Mail：yamasaki@bioreg.kyushu-u.ac.jp