



2020 年 11 月 16 日

報道関係者各位

慶應義塾大学

鳥類病原性大腸菌の抗原候補糖鎖を特定 ー化学合成を駆使したワクチン開発に期待ー

慶應義塾大学理工学部応用化学科の高橋大介准教授、戸嶋一敦教授らは、独自に開発してきた糖鎖合成反応を駆使することにより、病原性大腸菌 O1 に含まれる特異な糖鎖構造の化学合成に初めて成功しました。さらに、その糖鎖構造が、鳥類病原性大腸菌（※1）O1（以下、APEC O1 と省略）に対するワクチン開発に有望な抗原（※2）候補糖鎖であることを明らかにしました。

APEC O1 は、養鶏産業に多大な経済的損失をもたらす病原菌の 1 つであり、人獣共通感染症（※3）および多剤耐性菌の出現が懸念されていることから、ワクチン開発が急務です。しかし、従来のワクチン開発では、病原菌から抽出された糖鎖やタンパク質の混合物を直接利用する場合が多く、構造が不均一かつ、病原菌由来の毒性部分を含んでしまう可能性がありました。そのため、化学合成法を用いた安全性の高い複合糖質ワクチンの開発が注目を集めており、本研究で明らかにした APEC O1 の抗原候補糖鎖を利用することで、今後、安全性の高い複合糖質ワクチンの開発が期待されます。

本研究の成果は、2020 年 10 月 30 日に、ドイツ化学会誌「Angewandte Chemie International Edition（アンゲバンテ ヘミー インターナショナル エディション）」のオンライン版で公開されました。

1. 本研究のポイント

- ・独自に開発してきた糖鎖合成反応を駆使することにより、病原性大腸菌 O1 に含まれる特異な糖鎖構造の化学合成に初めて成功しました。
- ・鳥類病原性大腸菌 O1 に対するワクチン開発に有望な抗原候補糖鎖を特定しました。
- ・本研究は、化学合成を駆使したワクチン開発に貢献することが期待されます。

2. 研究背景

鳥類病原性大腸菌（APEC）は、養鶏産業に多大な経済損失をもたらす病原菌であり、様々な薬剤に耐性を示すことが報告されていることから、近年問題視されています^[1]。とりわけ、APEC の主要な血清種の一つである APEC O1 は、敗血症などで人の生命を脅かす病原性大腸菌とゲノムが酷似していることから、人獣共通感染症を引き起こすことが懸念されており、APEC O1 に対するワクチン開発が注目されています。

従来のワクチン開発では、弱毒化した病原菌やウイルス、もしくはその一部（抗原部位）を原料としているため、感染や副作用が懸念されています。そこで、病原菌やウイルスを用いることなく、化学合成で、抗原部位を供給する安全性の高いワクチン開発が注目されています。しかし、APEC O1 は、抗原性を示す詳細な構造が明らかになっておらず、化学合成法による安全性の高いワクチン開発が行えませんでした。

3. 研究内容・成果

今回、本研究グループは、APEC O1 の抗原候補構造として、病原性大腸菌 O1 より単離・構造決定された特異な繰返し五糖鎖構造（図1）に着目し、独自に開発してきた糖鎖合成反応^[2,3] を駆使することにより、病原性大腸菌 O1 の特異な五糖鎖誘導体の初の化学合成に成功しました。本合成の特長は、合成が困難であったβ-ラムノシド構造を完全な位置及び立体選択的（※4）に構築でき、非常に効率的である点にあります（図2）。また、五糖鎖の部分構造である三糖鎖及び二糖鎖を合成し、キャリアタンパク質（BSA）と複合化することで、抗原候補糖鎖を含む3種類の複合糖質（図3:5-7）の合成を達成しました。続いて、ニワトリに対し、APEC O1 を免疫することにより、APEC O1 に特異的に結合する抗体（抗 APEC O1 抗体）を作成し、各種複合糖質との結合を評価しました。その結果、抗 APEC O1 抗体は、三糖鎖複合体6及び二糖鎖複合体7にほとんど結合を示さないのに対し、五糖鎖複合体5には顕著に結合することを見出しました（図3）。以上の結果より、本研究で合成した五糖鎖は、APEC O1 に対するワクチン開発に有望な抗原候補糖鎖であることを明らかにしました。

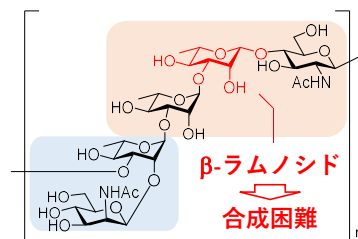


図1 病原性大腸菌O1の特異的な繰返し五糖鎖構造

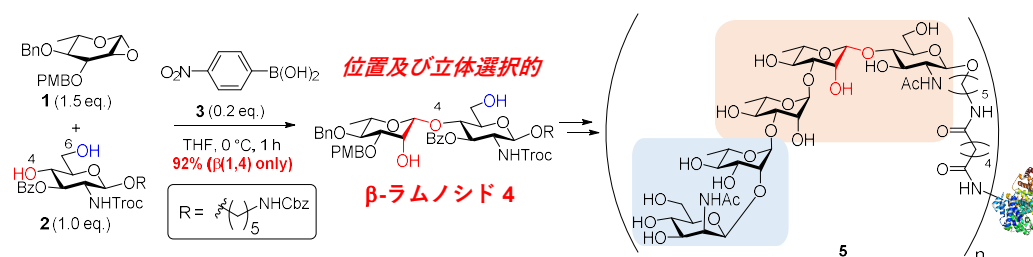


図2 病原性大腸菌O1の特異的な五糖鎖誘導体の合成

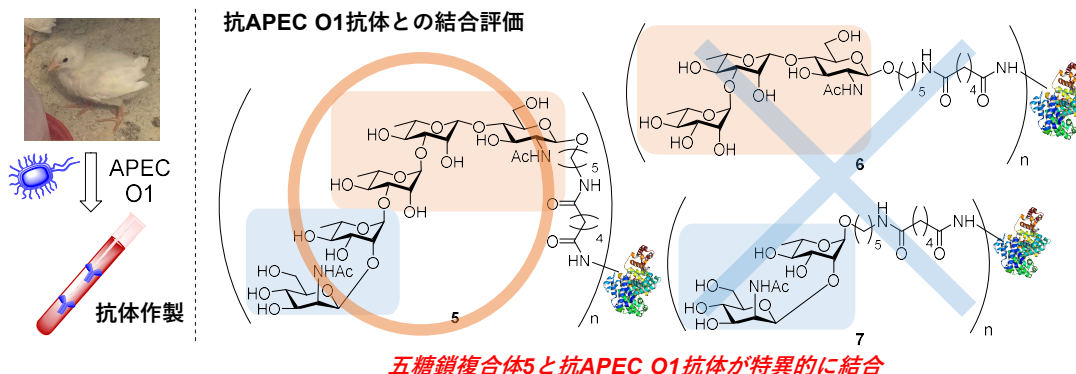


図3 鳥類病原性大腸菌O1の抗原候補糖鎖の解明

4. 今後の展開

独自に開発してきた糖鎖合成反応を駆使することにより、病原性大腸菌 O1 に含まれる特異な糖鎖構造の初の化学合成に成功しました。さらに、その糖鎖構造が、APEC O1 に対するワクチン開発に有望な抗原候補糖鎖であることを明らかにしました。今後、本合成法を駆使した APEC O1 に対する安全性の高いワクチン開発が期待されます。

<謝辞>

本研究の一部は、JSPS 科研費 JP20K21289、JP19H02724、JP19J13223、および公益財団法人 日本科学協会（笹川科学研究助成）の助成を受けて行われました。

<参考文献>

- [1] Review: Human and Avian Extraintestinal Pathogenic *Escherichia coli*: Infections, Zoonotic Risks, and Antibiotic Resistance Trends, Mellata, M. *Foodborne Pathog. Dis.* **2013**, *10*, 916-932., doi.org/10.1089/fpd.2013.1533.
- [2] Stereospecific β -L-Rhamnopyranosylation through an S_Ni -Type Mechanism by Using Organoboron Reagents, Nishi, N.; Sueoka, K.; Iijima, K.; Sawa, R.; Takahashi, D.; Toshima, K. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2018**, *57*, 13858-13862., doi.org/10.1002/anie.201808045.
- [3] 総説: ボロン酸触媒を活用した位置および 1,2-*cis*-立体選択的グリコシル化反応の開発と応用, 高橋大介, *有機合成化学協会誌*, **2020**, *78*, 223-231., doi: 10.5059/yukigoseikyokaishi.78.221.

<原論文情報>

タイトル: Synthesis of a pentasaccharide repeating unit of lipopolysaccharide derived from virulent *E. coli* O1 and identification of a glycotope candidate of avian pathogenic *E. coli* O1

著者: Nobuya Nishi, Katsunori Seki, Daisuke Takahashi and Kazunobu Toshima

雑誌名: Angewandte Chemie International Edition, doi: 10.1002/anie.202013729.

<用語説明>

※1 鳥類病原性大腸菌

ニワトリなどの鳥類に病原性を示す大腸菌。

※2 抗原

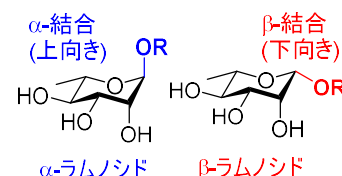
生体内に侵入した際、抗体産出をはじめとした免疫反応を引き起こし得る物質。糖鎖やタンパク質などで構成されるワクチンの主要成分。

※3 人獣共通感染症

脊椎動物から人間、または人間から脊椎動物に伝播しうる感染症。

※4 立体選択的

本研究を例に説明すると、ラムノースと他の糖が連結する際、その繋がりに方は α -結合（上向き）と β -結合（下向き）の2通りある。このとき、どちらか一方の立体異性体が優先して生成する反応を立体選択的であるという。



※ご取材の際には、事前に下記までご一報くださいますようお願い申し上げます。

※本リリースは文部科学記者会、科学記者会、各社科学部等に送信させていただいております。

・研究内容についてのお問い合わせ先

慶應義塾大学 理工学部 応用化学科 准教授 高橋 大介（たかはし だいすけ）

TEL : 045-566-1537 FAX : 045-566-1537 E-mail : dtak@applc.keio.ac.jp

慶應義塾大学 理工学部 応用化学科 教授 戸嶋 一敦（としま かずのぶ）

TEL : 045-566-1576 FAX : 045-566-1576 E-mail : toshima@applc.keio.ac.jp

・本リリースの配信元

慶應義塾広報室（澤野）

TEL : 03-5427-1541 FAX : 03-5441-7640

Email : m-pr@adst.keio.ac.jp <https://www.keio.ac.jp/>