

研究 成 果 報 告 書

(国立情報学研究所の民間助成研究成果概要データベース・登録原稿)

研究テーマ (和文) AB		信号伝達物質としての細胞膜構成脂質および複合脂質の合成と機能解析			
研究テーマ (欧文) AZ		Synthesis and functional analysis of cellular membrane lipids and lipid-conjugates as signal transduction molecules			
研究氏 代 表 名 者	カタカナ CC	姓)フジモト	名)ユカリ	研究期間 B	2014 ~ 2015 年
	漢字 CB	藤本	ゆかり	報告年度 YR	2015 年
	ローマ字 CZ	Fujimoto	Yukari	研究機関名	慶應義塾大学
研究代表者 CD 所属機関・職名		慶應義塾大学理工学部 教授			
概要 EA (600字～800字程度にまとめてください。) 細胞の膜構造を構成する脂質あるいは複合脂質は、細胞膜構造の維持のみでなく、免疫系の調節、炎症誘起のほか、多様な生物活性を持つことが明らかになりつつあるが、これらの脂質分子自身の生物活性については、その構造と活性・機能の詳細については未解明な部分が多い。 そこで、本研究では、細胞表層の脂質あるいは複合脂質の中でも、まず、NKT細胞の活性化と獲得免疫系のバランスの制御を担う脂質抗原受容体CD1dについて、リガンドとなりうる構造を持つ脂質化合物を中心に、化学合成と機能解析を行った。まず、多様なイノシトールリン脂質の合成を可能とするため新規合成法を開発した。また、開発した合成手法を用い、内因性、特にヒトの乳がん細胞周辺で局在が観測されている脂質構造の分子を合成するとともに、外因性の分子として選択的なヘルパーT細胞活性化に関与することが報告されている原虫由来のイノシトールリン脂質についても糖鎖含有構造を含めた最初の全合成を達成した。これらの化合物については、CD1dへの結合解析およびNKT細胞活性化により誘導されるサイトカインの解析を行い、特に、内因性の化合物については、初めて、NKT細胞活性化する事を示すとともに、グリセロール部位の立体配置が活性発現に関わる事を見出した。一方、自然免疫受容体TLR2リガンドである細菌細胞膜由来のリポペプチドについて分子プローブ開発を行い、活性を保持した蛍光標識体を得るとともに、その共焦点(一光子)および二光子励起顕微鏡を用いたセル・イメージングを行う事に成功した。TLR2 リガンド認識に大きな影響を示す PGN の合成および解析をおこなうとともに、網羅的解析に向けて、カーボン基板上でのアレイ作成手法を確立した。以上、自然免疫受容体あるいは脂質抗原受容体に焦点をあて、生体防御の鍵となる信号伝達機構解析の基盤となる結果を得た。					
キーワード FA		複合脂質	リポペプチド	TLR2	CD1d

(以下は記入しないでください。)

助成財団コード TA					研究課題番号 AA								
研究機関番号 AC					シート番号								

発表文献（この研究を発表した雑誌・図書について記入してください。）										
雑誌	論文標題 ^{GB}	Synthesis and Biological Activity of Inositol Phospholipid as NKT Cell Modulator.								
	著者名 ^{GA}	Fujimoto, et al.	雑誌名 ^{GC}	Glycoconjugate J.						
	ページ ^{GF}	301	発行年 ^{GE}	2	0	1	5	巻号 ^{GD}	32	
雑誌	論文標題 ^{GB}	Visible-light-mediated decarboxylative benzoyloxylation of β -hydroxy amino acids and its application to synthesis of functional 1,2-amino alcohol derivatives.								
	著者名 ^{GA}	Fujimoto, et al.	雑誌名 ^{GC}	Tetrahedron Lett.						
	ページ ^{GF}	5787~5790	発行年 ^{GE}	2	0	1	5	巻号 ^{GD}	56	
雑誌	論文標題 ^{GB}	Peptidoglycan Microarray as A Novel Tool to Explore Protein-Ligand Recognition.								
	著者名 ^{GA}	Fujimoto, et al.	雑誌名 ^{GC}	Biopolymers.						
	ページ ^{GF}	<i>in press.</i>	発行年 ^{GE}	2	0	1	6	巻号 ^{GD}		
図書	著者名 ^{HA}									
	書名 ^{HC}									
	出版者 ^{HB}		発行年 ^{HD}					総ページ ^{HE}		
図書	著者名 ^{HA}									
	書名 ^{HC}									
	出版者 ^{HB}		発行年 ^{HD}					総ページ ^{HE}		

欧文概要^{EZ}

Lipids and lipid-conjugates of cell membrane often show various biological activities including immunomodulation. However, the functional analyses in the signal transduction of these molecules have not really done in the details. Therefore, We first developed new synthetic methods for these compounds to obtain pure compounds for further biological analysis, especially for CD1d and TLR2 ligands. Based on the newly established synthetic methods, we have succeeded in the synthesis of several lipid-conjugates including inositol phospholipids and lipopeptides. Using with the synthesized structure-determined lipid compounds, we have showed immunomodulatory activities of endogenous inositol phospholipids, and importance of the configuration of the glycerol moiety. We have also developed molecular probes for TLR2, and succeeded in the cell imaging. In this research project, we have showed the important roles of lipids and lipid-conjugates from cell surface for innate immune receptor (eg. TLR2) or lipid antigen receptor (eg. CD1d) using the precisely synthesized molecules.