

令和3年7月28日
石川県公立大学法人 石川県立大学
国立研究開発法人 医薬基盤・健康・栄養研究所
Noster 株式会社

乳酸菌の酵素を用いて、粘膜ワクチンの効果を高める多糖の合成に成功

プロバイオティクス乳酸菌^{※1}由来の酵素を用いて、粘膜ワクチン^{※2}の効果を高めるアジュバント^{※3}活性をもつ多糖の合成に成功しました。さらに、アジュバント活性に重要な多糖の構造を明らかにしました。

概要

石川県立大学の研究グループ（松崎千秋 講師（研究責任者）、中島由香里 研究員、東村泰希 准教授）と、医薬基盤・健康・栄養研究所ワクチン・アジュバント研究センターの研究グループ（國澤純 センター長、細見晃司 研究員）、Noster 株式会社 久景子 研究員は、和歌山大学 山本憲二 客員教授、滋賀大学 糸乗前 教授、東海大学 苫米地祐輔 講師と共同で、プロバイオティクス乳酸菌が産生する多糖合成酵素 Gtf2 を用いて、粘膜ワクチン効果を増強するアジュバントとしての機能性を有する、多糖の合成に成功しました。本研究成果は、7月22日に国際科学雑誌「Gut Microbes」にオンライン掲載されました（DOI: 10.1080/19490976.2021.1949097）。

従来の注射によるワクチン接種では、感染した後の病気の重篤化を防ぐことはできませんが、感染自体を防御するのは困難です。それに対し、「吸う・飲む」といった経粘膜的に抗原を投与する粘膜ワクチンは、注射によるワクチンと同様に全身での免疫応答を誘導できるのみならず、様々な病原体の侵入部位である粘膜面においても免疫応答を誘導することが出来るため、すぐれた感染防御効果が期待できるワクチンです。この粘膜ワクチンの効果を十分に発揮させるためには、免疫増強成分（アジュバント）との併用が必要です。

これまでに上記研究チームは、プロバイオティクス乳酸菌 *Leuconostoc mesenteroides* NTM048 株（図 A）の産生する菌体外多糖^{※4}には、粘膜ワクチンのアジュバントとしての活性があることを明らかにしてきましたが、多糖中の活性成分の詳細、それを合成するための酵素は不明でした。

本研究では、この乳酸菌の菌体外多糖を合成する3種類の酵素を作製しました。それらの酵素を用いて合成した多糖の免疫増強効果を検証したところ、3種類の酵素のうち Gtf2 酵素（図 B）によって合成された多糖（図 C）について、高い免疫増強活性があることが明らかになりました。そこで Gtf2 によって合成した多糖の構造を決定し（図 D）、さらに、この多糖を用いて、マウスの粘膜上に抗原特異的な抗体^{※5}を誘導できることを示し、アジュバントとしての効果を明らかにしました（図 E）。

本研究成果により、プロバイオティクス乳酸菌の機能性食品への利用がさらに広がるとともに、粘膜ワクチンの効果を高めるアジュバント開発の進展が期待できます。

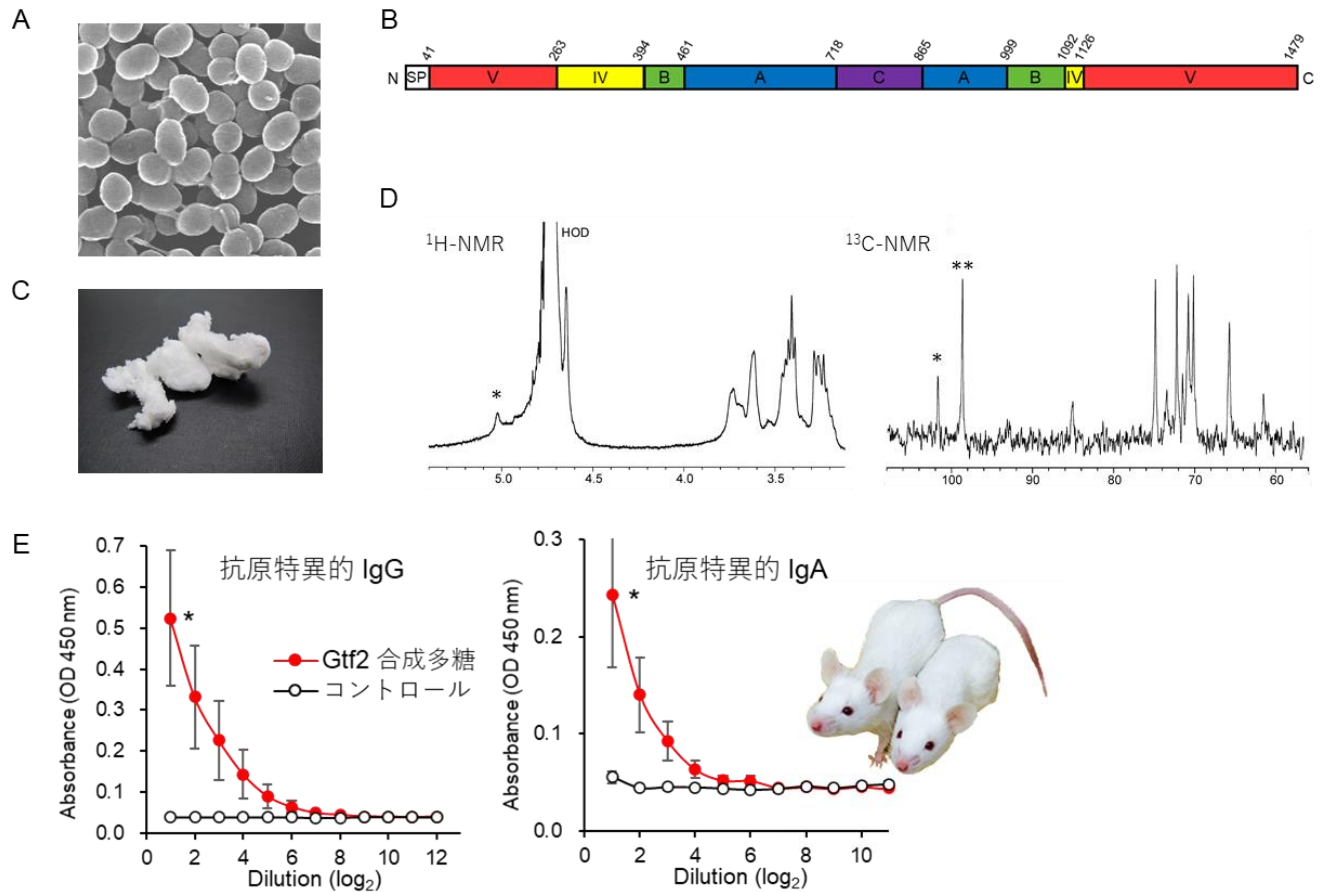


図 Gtf2 酵素によって合成した多糖の構造とアジュバント効果

- A) 乳酸菌 *Leuconostoc mesenteroides* NTM048 株の走査型電子顕微鏡写真 (石川県立大学 古賀博則 客員教授撮影)
- B) Gtf2 酵素のアミノ酸配列のドメイン予測。5つのドメイン (A, B, C, IV, V) 構造が予測された。
- C) Gtf2 酵素によって合成した多糖
- D) Gtf2 酵素によって合成した多糖の核磁気共鳴 (NMR) 法による構造解析
* α -1,3 結合グルコース由来のスペクトル ** α -1,6 結合グルコース由来のスペクトル
- E) Gtf2 酵素によって合成した多糖のアジュバント活性
抗原 (オボアルブミン) とともに Gtf2 で合成した多糖を鼻の粘膜に投与したマウス (●) では、下気道粘膜上に抗原特異的な抗体*⁵ (左; IgG、右; IgA) を誘導した。(○) は、抗原のみ投与したコントロールマウス。

論文タイトル

Enzymatically synthesized exopolysaccharide of a probiotic strain *Leuconostoc mesenteroides* NTM048 shows adjuvant activity to promote IgA antibody responses

著者

Chiaki Matsuzaki, Yukari Nakashima, Ikuto Endo, Yusuke Tomabechi, Yasuki Higashimura, Saki Itonori, Koji Hosomi, Jun Kunisawa, Kenji Yamamoto, Keiko Hisa

掲載雑誌

Gut Microbes, Volume 13, 2021 - Issue 1

問い合わせ先

石川県立大学 生物資源工学研究所

講師 松崎千秋 e-mail : chiaki@ishikawa-pu.ac.jp

用語説明

- ※1 **プロバイオティクス乳酸菌**：ヒトの腸内で働き、ヒトの健康に有益な影響を与える生きた乳酸菌。
- ※2 **粘膜ワクチン**：粘膜から投与して、粘膜上に抗原特異的な抗体を誘導するワクチン。鼻の粘膜に投与して、上気道の粘膜に抗体を誘導する経鼻ワクチンなどがある。
- ※3 **アジュバント**：免疫機能を高める作用をもつ物質。免疫増強剤とも呼ばれる。
- ※4 **菌体外多糖**：乳酸菌などの微生物が、菌体の外に産生する多糖体。様々な機能性があることが知られている。
- ※5 **抗原特異的な抗体**：抗原に対して強い結合力をもつ抗体。病原体や毒素などの抗原を、中和したり無毒化したりする効果がある。