

PRESS RELEASE (2024/12/10)

## カニのナノ繊維の構造制御により、ヒト免疫細胞の直接活性化に成功

～安心・安全な天然多糖のナノファイバー化技術による医薬素材の新展開～

### ポイント

- ① ワクチンや免疫療法の効果は個人差が大きく、免疫賦活剤（以下、アジュバント）の併用が必要不可欠
- ② キチンナノファイバー（Chitin nanofiber: CtNF, ※1）が、ヒトの自然免疫受容体を介して、免疫細胞を直接活性化できることを発見
- ③ 天然由来ナノ多糖の構造制御により、アジュバントの効き目を高めるモダリティとして期待

### 概要

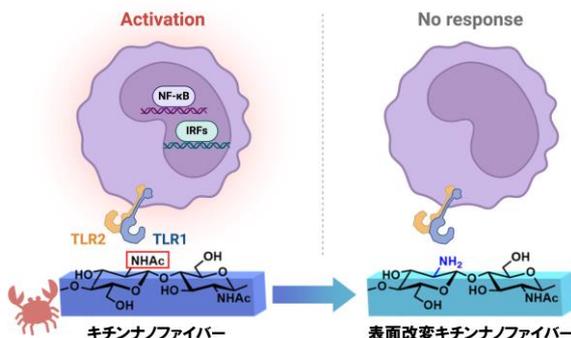
自然免疫を活性化するアジュバントは、ワクチンなどの効き目を高める効果があり、ヒトの個人差に起因する影響を緩和し、ワクチンに含まれる抗原の量や接種回数を減らせたり、免疫力の弱い新生児や高齢者への投薬効果を改善したりすることが期待されます。しかし、我が国で承認されているアジュバントは数少なく、アルミニウム塩やオイルエマルジョンなどにとどまっています。

今世紀の初頭、動物の細胞表面にある Toll 様受容体（Toll-like receptor: TLR）が、種々の病原体を感知して自然免疫を司ることが見出され、近年、その仕組みを活かした TLR 作動型のアジュバントに注目が集まっており、安心・安全な TLR 作動薬の開発に期待が高まっています。

国立大学法人九州大学大学院生物資源環境科学府の畑瀬莉沙氏（修士課程 2 年）、大学院農学研究院の李淇特任助教、畠山真由美助教および北岡卓也教授らの研究グループは、天然多糖のカニ由来のキチンナノファイバーを基材として、TLR2 発現型 HEK293 細胞やヒト単球を培養したところ、多糖ナノ固体が TLR2 受容体を直接活性化できる興味深い現象を発見しました。また、キチンナノファイバー表面を特異的に脱アセチル化処理することで、表面糖鎖構造の異なる多糖基材を作製し、基材表面の *N*-アセチルグルコサミン量に依存的なヒト免疫反応の応答制御機構も見出しました。

今回の発見は、安心・安全な天然多糖と免疫細胞との相互作用を TLR 作動機序とする、アジュバント開発に新たな一石を投じるものであり、新規医薬モダリティとしての展開に期待が持たれます。

本研究成果はエルゼビア社の学術雑誌「International Journal of Biological Macromolecules」に 2024 年 12 月 1 日（日）に掲載されました。



カニ由来のキチンナノファイバーの表面構造を改変することで、免疫細胞の活性化の程度を制御することに成功

### 研究者からひとこと：

本研究は、美味しいカニの食品廃棄物（甲羅）からとれるキチンナノファイバーが、ヒトの自然免疫系の受容体タンパク質を直接活性化できることを発見したものです。ありふれた天然多糖が、近い将来には医薬品として、私たちの健康や One Health に役立つかもしれないと、今後の研究展開にワクワクしています。（修士 2 年 畑瀬莉沙）

## 【研究の背景と経緯】

新型コロナウイルス感染症（COVID-19）のパンデミックを制圧することに成功した mRNA ワクチンや、今後の発展が期待されるガン免疫療法など、ヒトの自然免疫を利用する医療では、個人差（=感受性の違い）がしばしば問題となります。そのため、それ自体は薬ではないが、主剤の薬効を高める成分であるアジュバントが併用されています。**アジュバントを認識する受容体が樹状細胞に存在し、免疫応答に深く関与する発見**に対して、2011 年にノーベル医学生理学賞が授与されていますが、病原体由来の外因性アジュバント成分の研究では当該成分の構造が明確ではなく、固体のナノ物質と免疫細胞との相互作用は不明のままです。また、実用化されているアジュバントも、アルミニウム塩（通称アラム）やオイルエマルジョンなど、いくつかの製剤の上市にとどまっています。

## 【研究の内容と成果】

本研究では、カニの甲羅から単離された**構造明確なキチンナノファイバー**を用いることで、**ヒト免疫細胞表面にある Toll 様受容体（Toll-like receptor: TLR）を直接活性化できることを発見**しました。甲殻類由来のキチンナノファイバーを用いて細胞培養足場を作製し、ヒトで 10 種類発現している TLR のひとつである TLR2 を発現させたヒト胎児腎由来細胞株 HEK293 細胞やヒト単球 THP-1 細胞を培養したところ、**基材表面の CtNF 量依存的な免疫応答の活性化**を見出しました。また、CtNF 表面を特異的に脱アセチル化すると、その免疫応答が消失することや、**基材表面の *N*-アセチルグルコサミン量依存的に免疫応答を制御**できることも見出しました（図 1）。すなわち、ヒト免疫細胞の TLR2 がナノサイズの固体である CtNF をアゴニスト（※2）として直接認識していることが明らかとなりました。水産廃棄物を原料とする天然多糖の CtNF の表面構造を改変・制御することで、ワクチンアジュバントとして有望な TLR 作動薬の新規医薬モダリティとしての効果・効能に期待が持たれます。

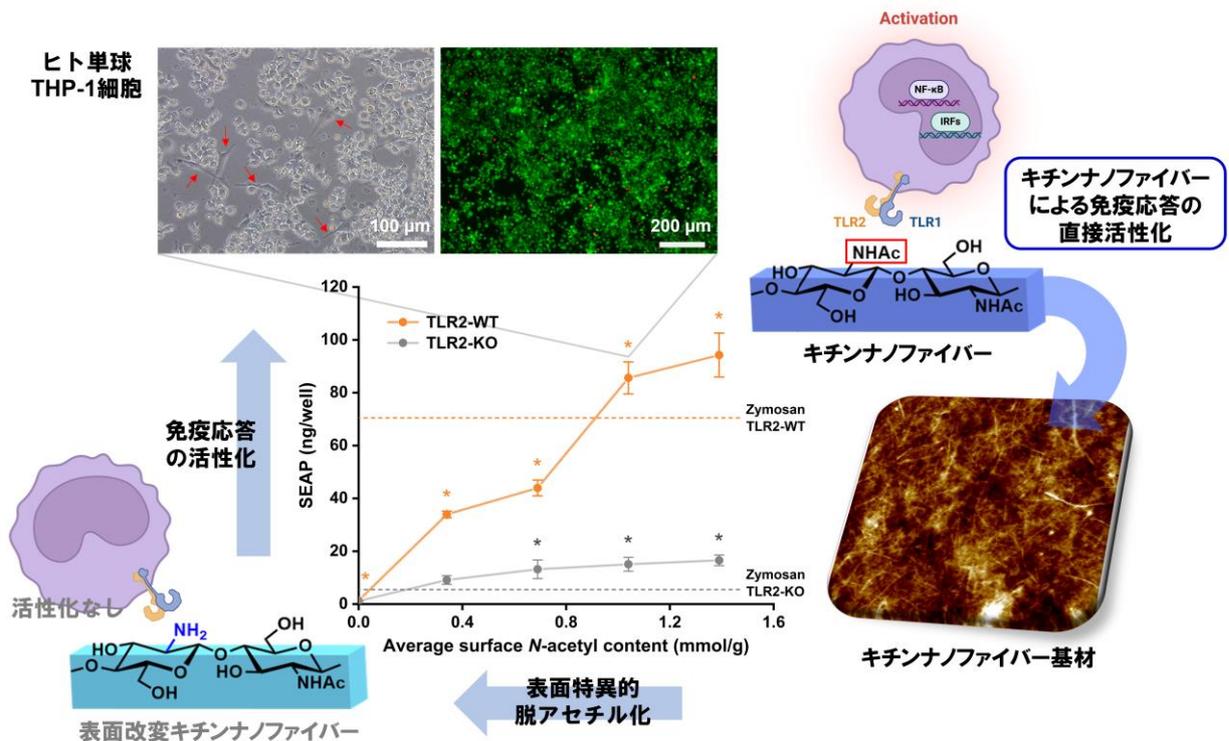


図 1 ヒト単球（THP-1 細胞）の受容体タンパク質（TLR2）がキチンナノファイバーの表面構造を認識して直接活性化される様子を示すイラスト

### 【今後の展開】

本研究では、**水産廃棄物由来の天然多糖ナノファイバーが、ヒトの自然免疫を活性化するアジュバントとして機能**する可能性を見出しました。今後は、CtNF の両親媒性を活かしたピッカリングエマルション (※3) の開発等により、ワクチンと併用できる形態の医薬モダリティの開発に期待が持たれます。

### 【用語解説】

#### (※1) キチンナノファイバー

カニやエビなどの甲殻類の主要な多糖類のキチンを、ナノ (1 ナノは 10 億分の 1) メートルサイズまで微細化した天然ナノ素材。N-アセチルグルコサミンからなるホモポリマー。

#### (※2) アゴニスト

細胞表面の受容体タンパク質に結合し、細胞内外の情報伝達 (例えば免疫応答) に関与する物質。

#### (※3) ピッカリングエマルション

石鹼などの分子状界面活性剤ではなく、ナノ固体を界面安定化剤として用いるエマルション (乳液)。

### 【謝辞】

本研究は JSPS 科研費 (JP23H00345, JP24K17941) の助成を受けたものです。

### 【論文情報】

掲載誌: International Journal of Biological Macromolecules

タイトル: Direct activation of Toll-like receptor 2 signaling stimulated by contact with the interfacial structures of chitin nanofibers

著者名: Risa Hatase, Qi Li, Mayumi Hatakeyama, Takuya Kitaoka

D O I : 10.1016/j.ijbiomac.2024.138092

### 【お問合せ先】

<研究に関すること>

九州大学 大学院農学研究院 教授 北岡 卓也 (キタオカ タクヤ)

TEL: 092-802-4665 FAX: 092-802-4665

Mail: tkitaoka@agr.kyushu-u.ac.jp

<報道に関すること>

九州大学 広報課

TEL: 092-802-2130 FAX: 092-802-2139

Mail: koho@jimu.kyushu-u.ac.jp