

免疫応答関連ニトロ化不飽和脂肪酸を含有する 糖脂質の合成と機能解析

2025 年度

末 吉 耕 大

報告番号	㊦ 乙 第	号	氏 名	末吉 耕大
主 論 文 題 名 : 免疫応答関連ニトロ化不飽和脂肪酸を含有する糖脂質の合成と機能解析				
(内容の要旨) 免疫機構は生体防御の基盤であり、様々な外因性あるいは内因性の分子が自然免疫受容体リガンドあるいは抗原として作用し免疫応答を誘導する。特に、複合脂質は、脂質抗原として免疫機構調節に重要な役割を果たすとともに、自然免疫受容体の機能調節に関わる構造が知られている。一方、細胞内の複合脂質については、生体内でシグナル伝達分子として働く一酸化窒素 (NO) の反応によってニトロ化が起こることで生成する脂肪酸が炎症反応の抑制等に関与することが知られていたが、ニトロ化脂肪酸含有複合脂質についての機能は未解明であった。本研究では、ニトロ化脂肪酸を部分構造として含む糖脂質を網羅的に合成するとともに機能解析を行い、新たな免疫調節機能を見出した。 第一章では、序論として自然免疫応答における脂質抗原の機能や関連する自然免疫受容体の概要について述べるとともに、ニトロ化脂肪酸およびニトロ化脂肪酸含有複合脂質の生体内における生成と既知の役割について概要を述べた。 第二章では、ニトロ化脂肪酸およびニトロ化脂肪酸含有型糖脂質誘導体の合成について述べた。特にニトロ化不飽和脂肪酸骨格合成の新規手法開発により効率的かつ選択的なニトロ化不飽和脂肪酸合成を行い、糖脂質合成に展開した。 第三章では、ニトロ化不飽和脂肪酸含有型の糖脂質誘導体について、脂質抗原提示分子である CD1d に依存した活性評価および結合部位の解析を行った。特に、各糖脂質リガンドの CD1d に対する結合親和性と CD1d-NKT 細胞系を介した免疫応答についての解析により、ニトロ化修飾により結合親和性の大きな向上と、糖構造依存的に選択的なサイトカイン誘導を介した免疫応答を誘導することを明らかとした。また、自然免疫活性化の解析により見出した特徴的な免疫応答誘導について述べた。 第四章では、分子動力学解析等の計算的手法により、CD1d 抗原認識ポケットにおける特定の残基との間の水素結合および共有結合生成の可能性を示す結果を得るとともに、特異な免疫応答と分子間相互作用の相関について解析した。 第五章では、以上に述べた、新規ニトロ化脂肪酸含有型糖脂質誘導体の合成と自然免疫調節機構解明の分子基盤についての成果を総括した。 以上、本研究により、新規ニトロ化脂肪酸含有型糖脂質誘導体およびニトロ化脂肪酸の新規合成法の開発に成功し、関連するニトロ化複合脂質へ展開可能な手法を確立した。また、自然免疫における複合脂質のニトロ化修飾の役割や機能について重要な知見を得ることにより、免疫調節機構の更なる理解の基盤となる成果を得た。				

Thesis Abstract

No. _____

Registration Number	☒ “KOU” ☐ “OTSU” No. _____ *Office use only	Name	Kodai SUEYOSHI
Thesis Title Synthesis and biofunctional analysis of glycolipids containing nitrated unsaturated fatty acids related to immune responses			
Thesis Summary The immune system is the basis of biological defense, and various exogenous or endogenous molecules act as innate immune receptor ligands or antigens to induce immune responses. In particular, complex lipids play a crucial role in modulating immune responses. It is known that certain complex lipids such as phospholipids can be nitrated through reactions with nitric oxide (NO) and the produced molecules affect processes of inflammatory responses. However, the functions of complex lipids containing nitrated fatty acids as the lipid antigens remain unexplored. In this thesis, glycolipids containing nitrated fatty acids were synthesized in a comprehensive manner, and their biofunctional analyses were conducted to uncover novel immunoregulatory functions of these glycolipid derivatives. In Chapter 1, an introductory summary of the functions of lipid antigens and related innate immune receptor ligands in innate immune responses was described, as well as an overview of the formation and recognized functions of nitrated fatty acids and nitrated fatty acid-containing complex lipids. Chapter 2 describes the synthesis of nitrated fatty acids and nitrated fatty acid-containing glycolipid derivatives. In particular, a novel method for synthesizing nitrated fatty acids was developed, enabling their efficient and selective synthesis. In Chapter 3, the biological functions evaluation of the nitrated fatty acid-containing glycolipids were evaluated, especially focusing on the lipid-antigen presenting molecule CD1d. Through the analysis of the binding affinity toward CD1d and the immune responses mediated by the CD1d-NKT cell system, it was revealed that the modification of glycolipids with nitrated fatty acids enhanced the binding affinity and induced immune responses via modulated cytokine induction. In addition, the characteristic immune responses induced by the novel glycolipids were discussed. In Chapter 4, computational methods, including molecular dynamics analysis, were employed to demonstrate the potential for hydrogen bonding and other interactions involving specific residues in the CD1d antigen recognition pocket. The correlation between distinct immune responses and these molecular interactions was also discussed. Chapter 5 summarizes the results of this research, to discuss the findings that contribute to a deeper understanding of immune regulatory mechanisms. In conclusion, this thesis establishes a novel synthetic method for nitrated fatty acid-containing glycolipid derivatives and nitrated fatty acids, which is also applicable to related nitrated complex lipids. The insights gained into the role and function of nitration modifications of complex lipids in innate immunity provide a foundational contribution to advancing the understanding of immune modulatory mechanisms.			