

AMCoR

Asahikawa Medical College Repository <http://amcor.asahikawa-med.ac.jp/>

Surgery Frontier (2001.09) 8巻3号:301～305.

感染症学における新分子
Collectin Family

大谷克城, 若宮伸隆

Collectin Family

はじめに

コレクチンは植物レクチンに対応する動物レクチンとして 1980 年に京都大学の川寄らによって初めて報告された¹⁾。その後 1989 年イギリスにおいて、幼児における易感染性がこのタンパク質の欠損と関係があることが発表され²⁾、細菌やウイルスなどの微生物に対する先天性免疫の一因子として認識されるに至った。

コレクチンの構造

コレクチンという名称は、内部にCa²⁺要求性の糖認識領域とコラーゲン様構造を持つことに由来し³⁾、ファミリーには主に血中に存在するマンノース結合レクチン (MBL)¹⁾、肺サーファクタントに存在する肺サーファクタント蛋白A (SP-A)⁴⁾ や肺サーファクタント蛋白D (SP-D)⁵⁾ があり、またSP-Dの関連遺伝子でウシのみに存在するコングルチニン⁶⁾ やCL-43⁷⁾、さらに近年我々が見出した新規コレクチン CL-L1 (collectin liver 1)⁸⁾、CL-K1 (collectin kidney 1) (投稿準備中)、CL-P1 (collectin placenta 1)⁹⁾ などがある (図1)。これらコレクチンは基本的にはN末端側から高システイン領域、コラーゲン様領域、ネック領域、糖認識領域の4つのドメインから構成されている。コレクチンは生合成過程でネック領域の疎水性アミノ酸と隣接するコラーゲン領域においてヘリックス構造をとり安定な構造単位 (3量体のサブユニット) を形成する¹⁰⁾。構造単位はさらにジスルフィド結合によりサブユニットが2〜6量体のオリゴマーを形成する¹¹⁾。

コレクチンの機能

コレクチンの生物学的機能として、微生物に対する基礎免疫に関与していることが示唆されているが、実際どのような機序で生体の防御がなされているか詳細については不明な点が多い。これまでコレクチンにはオプソニンとしての役割と凝集活性が示されている (図2)。つまり細菌などでは直接結合することでオプソニンとして働き、白血球などの食細胞に取り込まれ排除されたり、多量体構造による多価の結合手を利用して凝集塊を形成し物理的に排除するらしい。さらに近年、補体のカスケードである古典的経路、第二経路に並行してコレクチンを介して補体系を活性化する経路が発見され、レクチン経路と命名されている¹²⁾ (図3)。糖鎖-レクチン複合体を形成後、セリンプロテアーゼである MASP (MBL-associated serine protease) による補体系の活性化が起こること、また本経路がホヤなどの原生動物にも保存されていることが明ら

かになり、コレクチンの先天性免疫における役割が注目されている¹³⁾。

新規膜型コレクチン CL-P1 の発見

我々は近年独自のアプローチで、3種の新規コレクチンCL-L1、CL-K1、CL-P1を発見した。特にCL-P1は他のコレクチンとは構造が異なりII型膜1回貫通型蛋白質で3量体として存在することが予想される。構造上類似しているスカベンジャー受容体のSR-AI¹⁴⁾とはC末端ドメインが糖認識領域で置き換わったものになっており、組織では主に血管内皮に発現していることが明らかとなっている(図4)。CL-P1の生物学的機能としてはスカベンジャー受容体と類似した、酸化LDLやAGE (advanced glycation end products)と結合するばかりでなく、大腸菌、黄色ブドウ球菌、酵母などの微生物への結合やエンドサイトーシスを認めている。

まとめ

従来コレクチンファミリーは、分泌されて生体を循環することにより外界から侵入する微生物の排除や運搬に働き、先天性免疫の担い手として考えられてきた。しかし、新規コレクチン CL-P1 は生体にとっての異物全般を血管内腔で捉え排除したり調節する、より広義の生体防御機能をもつと推測している(図5)。

- 1) Kozutsumi Y, Kawasaki T, Yamashina I : Isolation and characterization of a mannan-binding protein from rabbit serum. *Biochem.Biophys. Res.Commun.* 95(2) : 658-664, 1980
- 2) Super M, Thiel S, Lu J, et al: Association of low levels of mannan-binding protein with a common defect of opsonisation. *Lancet ii* : 1236-1239, 1989
- 3) Malhotra R, Haurum J, Thiel S, et al : Interaction of C1q receptor with lung surfactant protein A. *Eur. J. Immunol* : 22(6) : 1437-1445, 1992
- 4) White RT, Damm D, Miller J, et al : Isolation and characterization of the human pulmonary surfactant apoprotein gene. *Nature* : 317(6035) : 361-363, 1985
- 5) Persson A, Chang D, Rust K, et al: Purification and biochemical characterization of CP4 (SP-D), a collagenous surfactant-associated protein. *Biochemistry* : 28(15) : 6361-6367, 1989
- 6) Davis AE 3rd, Lachmann PJ. : Bovine conglutinin is a collagen-like protein. *Biochemistry* : 23(10) : 2139-44, 1984
- 7) Holmskov U, Teisner B, Willis AC, et al : Purification and characterization of a bovine serum lectin (CL-43) with structural homology to conglutinin and SP-D and carbohydrate specificity similar to mannan-binding protein. *J. Biol. Chem.* 268(14) : 10120-10125, 1993
- 8) Ohtani K, Suzuki Y, Eda S, et al : Molecular cloning of a novel human collectin from liver (CL-L1). *J Biol Chem.* 274(19) : 13681-13689, 1999
- 9) 若宮 伸隆、鈴木 定彦 : 新規膜型コレクチンは血管内皮に存在し、スカベンジャー様機能をもつ *生化学* 73(3) : 205-208, 2001
- 1 0) Sheriff S, Chang CY, Ezekowitz RA : Human mannose-binding protein carbohydrate recognition domain trimerizes through a triple alpha-helical coiled-coil. *Nat. Struct. Biol.* 1(11) : 789-794, 1994
- 1 1) Holmskov U, Malhotra R, Sim RB, et al : Collectins: collagenous C-type lectins of the innate immune defense system. *Immunol Today* 15(2) : 67-74, 1994
- 1 2) Matsushita M, Endo Y, Nonaka M, et al : Complement-related serine proteases in tunicates and vertebrates. *Curr Opin Immunol.* 10(1) : 29-35, 1998
- 1 3) Ji X, Azumi K, Sasaki M, et al : Ancient origin of the complement lectin pathway revealed by molecular cloning of mannan binding protein-associated serine protease from a urochordate, the Japanese ascidian, *Halocynthia roretzi*. *Proc. Natl. Acad. Sci. U S A* 94(12) : 6340-6345, 1997

1 4) Kodama T, Freeman M, Rohrer L, et al : Type I macrophage scavenger receptor contains alpha-helical and collagen-like coiled coils. Nature 343(6258) : 531-535, 1990
Collectin Family

図1 コレクチン遺伝子の構造とその多量体形成

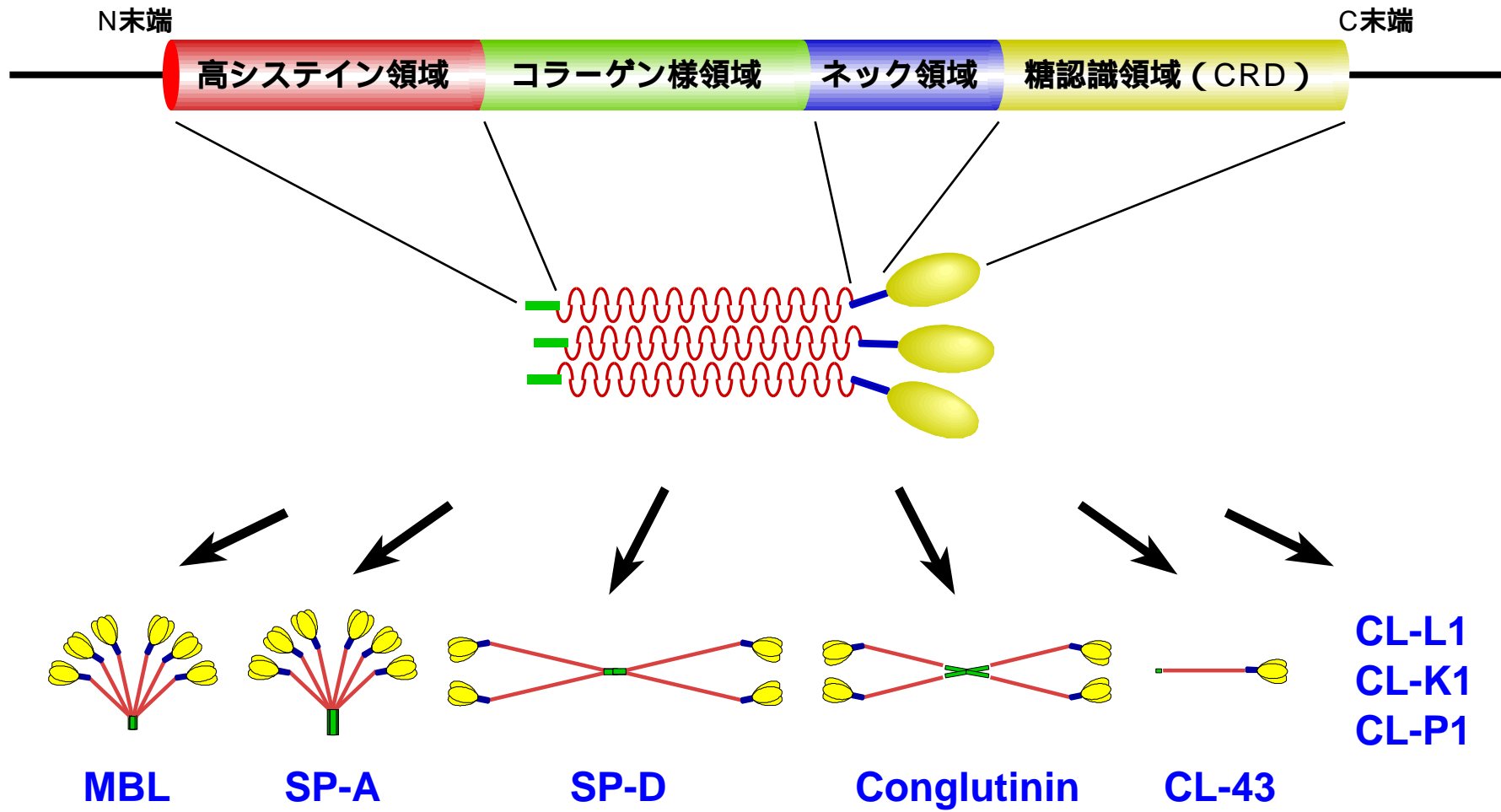
図2 コレクチンの抗微生物作用

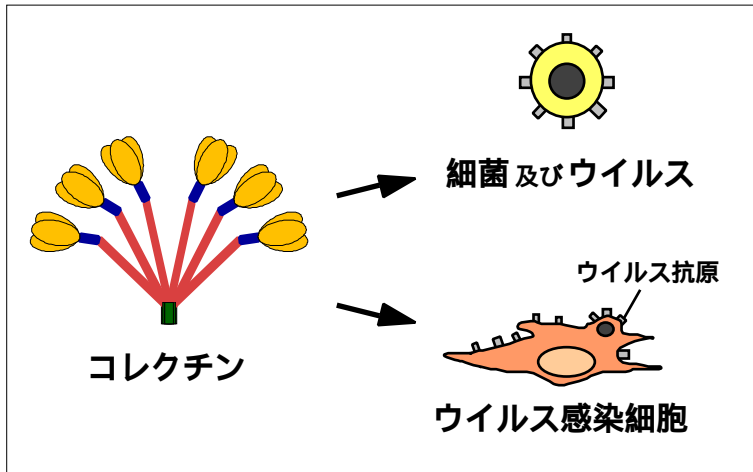
図3 補体活性化経路

レクチン経路におけるレクチンとしてはMBLおよびFicolinファミリーがある。
sMAPはsmall MBL associated protein、BおよびDはそれぞれB因子、D因子を意味する。

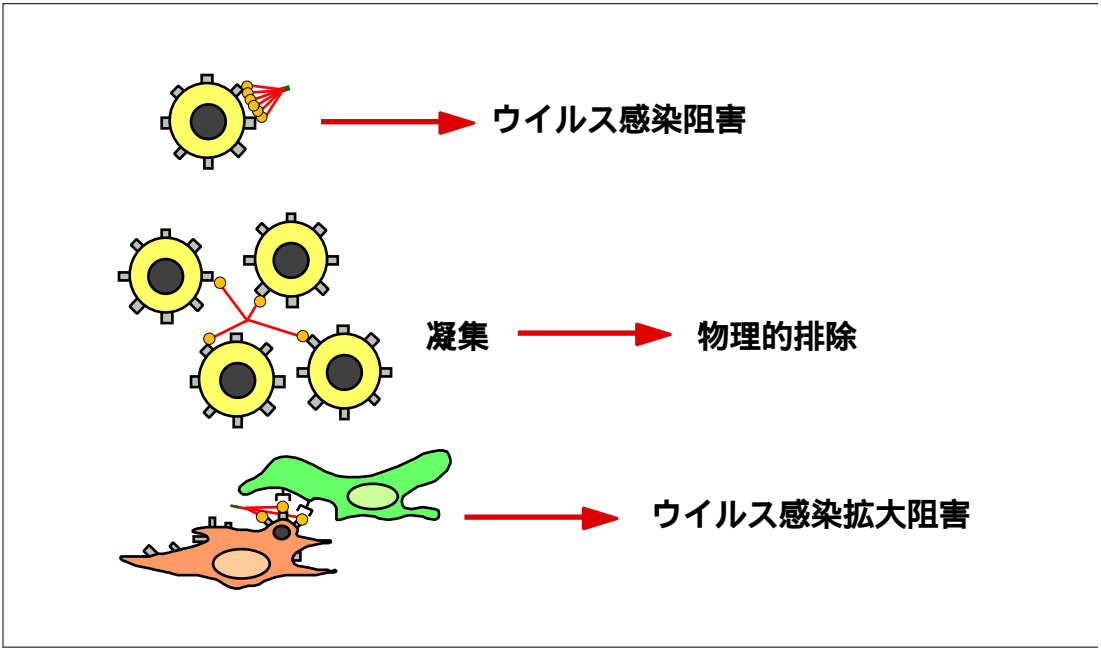
図4 コレクチンとスカベンジャー受容体の構造

図5 コレクチン機能の模式図

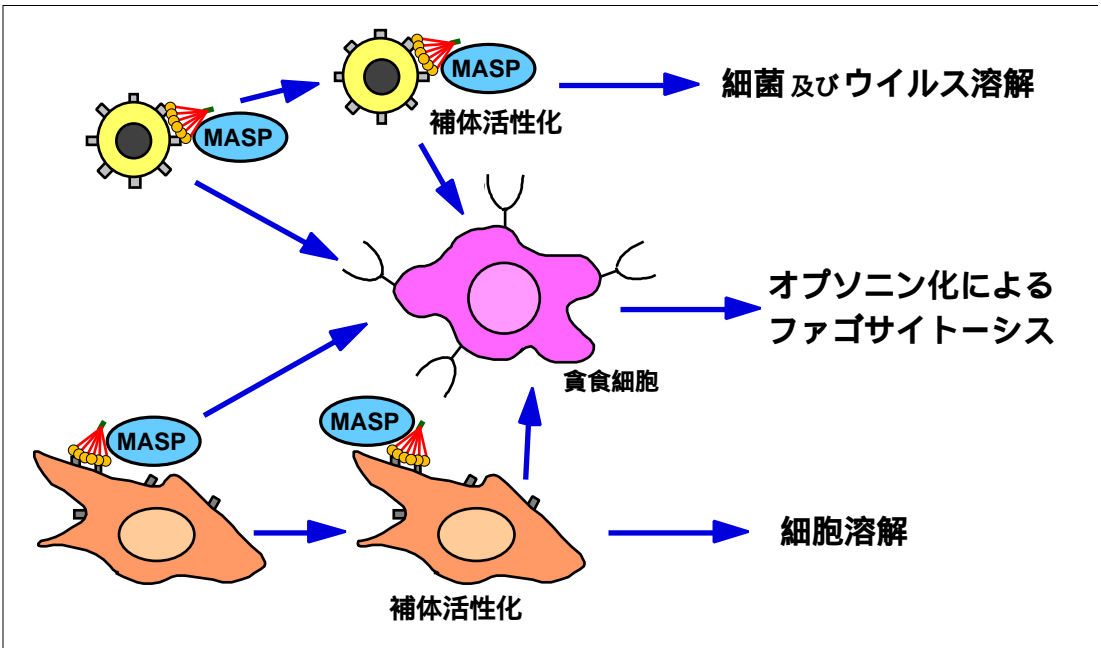
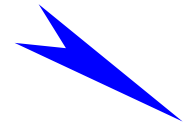




直接



間接



古典的経路

レクチン経路

第二経路

