

がちりつかんで離さない

佐藤 智美

従来、レクチンの定義は『非免疫起源の糖結合性のタンパク質もしくは糖タンパク質で、細胞もしくは複合糖質を凝集沈降させるもの』とされており、糖鎖認識抗体や糖加水分解酵素・糖転移酵素とは区別されてきた。ところが最近では、この定義の範疇では説明できないものも続々と見いだされており、『分子内に糖結合ドメインをもつタンパク質で、抗体を除くもの』を総称してレクチンとする広義の概念が広がりつつあり¹⁾。この新たな定義は、漠然としすぎているきらいがあり、ただ読んだだけではレクチンがどのような働きをするのかなかなかピンとこないことも多いと思うが、つまりは、糖鎖を認識して特異的に結合するタンパク質がレクチンである。レクチンは、生体においては発生、免疫、ガン細胞の転移、感染などの重要な生命現象に関わる糖鎖のパートナーであり、応用面では糖鎖を研究するためのきわめて有用なツールといえる。

レクチンはウイルスからヒトに至る広範囲の生物種に存在し、糖鎖および細胞の識別、生体膜との結合によるシグナル伝達などを介して多様な生物機能を示す。これらの機能は、レクチンの応用特性でもあり、種々の分野ですでに利用されているものも多い。

レクチン研究の歴史は古く、17世紀にマメ科植物から見出されたことに始まる。以降、さまざまな生物種でレクチンの存在が明らかにされ、その性状が調べられている。そのうち藻類由来のレクチンは、他生物由来のものとは異なる性質をもつものが多く、新規レクチン群として最近とみに注目を集めている。特にその糖結合特異性はユニークで、『ある特定の糖鎖構造に対して高選択的で厳密に認識し、高い結合定数を示す』ことを特徴とする²⁾。そのため糖鎖を標的とする種々の生物活性など応用分野での活用が期待されている。

藻類レクチンは、糖タンパク質との結合性に基づいて、①高マンノース型糖鎖に特異的なもの、②複合型糖鎖に特異的なもの、③両型の糖鎖に結合するものの三つにグ

ループ分けされる。本稿では、その中でも①のものを中心に話を進めたい。

高マンノース型糖鎖に特異的な藻類レクチンは、分岐オリゴマンノシドの認識部位と一次構造の違いに基づいて、四つのタイプに分類される(図1)。タイプIは、高マンノース型糖鎖中、D2アームの非還元末端に α 1-3マンノース残基をもつものに強く結合し、同残基に α 1-2マンノースが付加すると活性が著しく低下する。一方、タイプIIは非還元末端に α 1-2マンノース残基をもつものとしか結合しない。さらにD1~D3アームの非還元末端に位置する α 1-2マンノース残基が増すに従い結合活性が高くなる。タイプIIIは、単糖結合性を持たないタイプI, II, IVのレクチンと異なり、遊離のマンノースやオリゴマンノースにも結合し、分岐糖鎖部分の構造の違いを識別せずに高マンノース型糖鎖に結合する。タイプIVは、D3アームの非還元末端に α 1-2マンノース残基を有する高マンノース型糖鎖とのみ結合し、きわめて高い選択性を示す。

高マンノース型糖鎖特異的な藻類レクチンには、インフルエンザウイルス、C型肝炎ウイルスなどのエンベロープウイルスへの抗ウイルス活性も見いだされている。また米国の国立ガン研究所でもエイズ治療薬・予防薬の開発中に強力な抗HIV活性を有する高マンノース型糖鎖特異的な藻類レクチンを発見している³⁾。

藻類レクチンには単糖やオリゴ糖を認識せず、特定の糖鎖構造を認識するものが多いことから、深いポケットのような糖鎖結合部位をもつと推測されている。このポケットに入り込んだ特定の糖鎖をがちりりとつかむことにより、藻類レクチンの高選択的で厳密な糖結合特異性を実現していると思われる。たとえば藍藻*Oscillatoria agardhii*から単離された藻類レクチンOAAは、HIVに感染したMT-4細胞中のHIVの複製を阻害するとともに、HIVのエンベロープ糖タンパク質gp120ときわめて強く結合($K_a = \text{約} 10^{11} \text{ M}^{-1}$)する⁴⁾。

このような藻類レクチンの特性は、糖鎖研究のツールとしてだけでなく、医薬および健康食品の素材として活用できることを示している。今後、藻類レクチンの研究がさらなる発展を遂げ、人々の役に立つことを期待している。

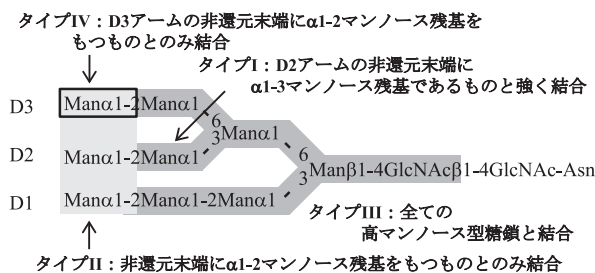


図1. 高マンノース型糖鎖特異的な藻類レクチンの糖鎖認識²⁾

- 1) Sharon, N. & Lis, H. (eds.): Lectins 2nd ed. Kluwer Academic Publishers, Netherlands (2003).
- 2) 堀: バイオサイエンスとインダストリー, **71**, 129 (2013).
- 3) 奥ら: 化学と生物, **45**, 312 (2007).
- 4) Sato, Y. et al.: *J. Biol. Chem.*, **282**, 11021 (2007).