

ムール貝からギラン・バレー症候群関連糖鎖と結合する新種のレクチンを発見

横浜市立大学、長崎国際大学は、イタリアのトリエステ大学と国際共同研究を行い、日本各地の海で採れるムール貝の一種ムラサキインコガイから、抗腫瘍細胞活性をもつレクチン「セヴィル」(図1)を見つけ、その構造と性質を明らかにしました。セヴィルは R-型レクチン構造をもち、ヒトの自己免疫疾患であるギラン・バレー症候群の標的抗原のひとつである GM1b 糖鎖、ナチュラルキラー細胞のマーカーであるアシアロ GM1 糖鎖、iPS 細胞のマーカーのひとつである SSEA-4 糖鎖との結合性を有していました。



図1 セヴィルの形とはたらきの概要

研究の背景

レクチンは糖鎖と結合するタンパク質です。生物は多様な構造の糖鎖と結合するレクチンをもち、その結合を通じて生体防御、感染、細胞増殖調節などの機能をあらわします。海にすむ無脊椎動物は、動物の祖先に近い、すなわち進化の基盤となる遺伝子を持っており、それらのレクチンの構造や結合する糖鎖を明らかにすることは、生物におけるレクチンの役割の解明につながると考えられます。さらに、それらを治療や診断に利用する技術の開発も期待されます。このため、我々は様々な海棲無脊椎動物のレクチンを探索してきました。

研究概要と成果

神奈川県と長崎県で採取したムラサキインコガイから発見されたレクチンを「セヴィル」と名付け、その一次構造(アミノ酸配列)、糖鎖結合性、培養細胞への作用を明らかにしました。

た。セヴィルは、 β -トレフォイル(三つ葉)型の立体をつくることで知られる R-型レクチンファミリーに属する一次構造をもち、スフィンゴ糖脂質糖鎖の GM1b、アシアロ-GM1、SSEA-4 への顕著な結合性を有していました。GM1b は、細菌感染でできた自己抗体が原因でヒトの神経細胞が攻撃される「ギラン・バレー症候群」の標的糖鎖のひとつで、アシアロ-GM1 はがんの免疫に重要なナチュラルキラー細胞に存在する糖鎖、そして SSEA-4 は iPS 細胞に存在する特徴的な糖鎖として知られています。アシアロ-GM1 をもつ培養ヒトがん細胞にセヴィルを投与すると、細胞内の代謝が活性化され、細胞死を起こすはたらきのあることも認められました。

今後の展開

GM1b は 5 つの単糖がつながった糖鎖です。この長い鎖がセヴィルとどのように結合しているか、今後、結合体の立体構造を解明し、糖鎖結合から細胞増殖制御までの反応経路を解明していきます。セヴィルの抗腫瘍活性を解析して細胞に対する作用とそのしくみが理解されることで、レクチンの診断・治療への利用可能性が明らかになると考えられます。

また、ムール貝はレトロトランスポゾン様遺伝子が原因の白血病を起こし、その細胞は海を漂い他種の貝に伝染することが報告されています。貝の腫瘍細胞にセヴィルを投与して、どのような効果がみられるかを明らかにし、比較腫瘍学的な問いにも答えていきます。

発表論文

雑誌：The FEBS Journal

タイトル：A GM1b/asialo-GM1 oligosaccharide-binding R-type lectin from purplish bifurcate mussels *Mytilisepta virgata* and its effect on MAP kinases.

URL: <https://febs.onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/febs.15154>

日文新闻发布全文 https://www.yokohama-cu.ac.jp/news/2019/201911Ozeki_FEBS.html

文：JST 客观日本编辑部翻译整理