

*vitro* のモデル系として使用できないだろうか、と考えた。図3に示すように、IRES-ZsGreen1ベクターを発現したFBD-102b細胞に分化誘導処理を施すと、誘導前と比較し、分化形態を示す細胞の割合（細胞体からのびる突起の数と長さ、および第二、第三分岐数で判定）が増加した。ここに、IRES上流に*plp1*遺伝子を挿入したものを導入すると、PLP1を過剰発現した細胞で、強い分化阻害作用が観察された（図3A, B）。したがって、PLP1によるミエリン形成不全の原因の一つとしてオリゴデンドロサイトの分化阻害が考えられた。

そこで、我々は先述の「Cdk5経路を細胞内で抑制すると、オリゴデンドロサイトの分化が促進される」結果から、逆に「Cdk5経路を活性化させると、PLP1による分化阻害作用が抑制されるのではないかと考えた。実際に、野生型のCdk5をPLP1と共にFBD-102b細胞に発現させたところ、部分的ではあるが、PLP1による分化阻害作用が解除されることが判明した（図3A, B）。このことからCdk5経路の活性制御によってミエリン形成不全を改善する可能性が示唆された。

我々はこれまでに、末梢神経系のグリア細胞であるシュワン細胞と神経細胞の共培養系の樹立に成功している。この技術を応用し、単離精製した海馬や大脳皮質の神経細胞と中枢ミエリン形成グリア細胞であるオリゴデンドロサイトとの共培養系の確立を目指し、現在改良を重ねている。この系が確立されれば、末梢のみならず、中枢神経系のミエリン形成過程をより詳細に解析することができ、また*in vivo*に近い条件下でミエリン形成不全を修復・促進する薬物のスクリーニングを実施できると期待している。将来的には、有効と判定された化合物の動物実験、さらには臨床試験へと応用を図りたい。

#### 4. おわりに

これまで、Cdk5は神経特異的に機能すると考えられてきたが、グリア細胞においてもシグナル伝達経路のメインキナーゼとして遊走や分化など様々な局面で働いていることが分かった。さらに、我々の結果から、Cdk5やその経路上にある分子は、稀少疾病に属し特異的根治法の存在しないPMDの治療標的分子になる可能性が浮上した。この点において今後、*in vivo*実験も含め慎重に検討していくつもりである。

#### 謝辞

この研究の多くは、国立成育医療研究センター研究所で

行われたもので、名取道也所長、斉藤博久副所長、薬剤治療研究部部長田上昭人先生の温かい御指導のもと達成されました。また、Cdk5研究に関して御指導を頂いている首都大学東京教授久永眞市先生、FBD-102b細胞を樹立され、供与頂いた東京理科大学教授友岡康弘先生に深く感謝致します。さらに、神経研究全般に御指導頂いている京都大学准教授加藤裕教先生に心より感謝申し上げます。

- 1) Lee, J.C., Mayer-Proschel, M., & Rao, M.S. (2000) *Glia*, 30, 105-121.
- 2) Barres, B.A. & Raff, M.C. (1999) *J. Cell Biol.*, 147, 1123-1128.
- 3) Miyamoto, Y., Yamauchi, J., & Tanoue, A. (2008) *J. Neurosci.*, 28, 8326-8337.
- 4) Miyamoto, Y., Yamauchi, J., Chan, J.R., Okada, A., Tomooka, Y., Hisanaga, S., & Tanoue, A. (2007) *J. Cell Sci.*, 120, 4355-4366.
- 5) Ohshima, T., Ward, J.M., Huh, C.G., Longenecker, G., Veeranna, Pant, H.C., Brady, R.O., Martin, L.J., & Kulkarni, A.B. (1996) *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 93, 11173-11178.
- 6) Patrick, G.N., Zukerberg, L., Nikolic, M., de la Monte, S., Dikkes, P., & Tsai, L. (1999) *Nature*, 402, 615-622.
- 7) Nguyen, M.D., Lariviere, R.C., & Julien, J.P. (2001) *Neuron*, 30, 135-147.
- 8) Noble, M., Murray, K., Stroobant, P., Waterfield, M.D., & Riddle, P. (1998) *Nature*, 333, 560-562.
- 9) Richardson, W.D., Pringe, N., Mosley, M.J., Westermarck, B., & Dubois-Dalcq, M. (1998) *Cell*, 53, 309-319.
- 10) Garbern, J., Cambi, F., Shy, M., & Kamholz, J. (1999) *Arch. Neurol.*, 56, 1210-1214.
- 11) Garbern, J. Y. (2007) *Mol. Life Sci.*, 64, 50-65.

宮本 幸, 山内 淳司

(国立成育医療研究センター研究所 薬剤治療研究部)

The new role of Cdk5 in oligodendrocyte development and dysmyelinating disorders of the central nervous system  
Yuki Miyamoto and Jiyunji Yamauchi (Department of Pharmacology, National Research Institute of Child Health and Development, 2-10-1 Okura, Setagaya, Tokyo 157-8535, Japan)

### トランスポーターの機能解明と疾患治療への応用

#### 1. はじめに

トランスポーターは全身の細胞に発現し、薬物や内因性物質などの様々な物質を能動的に輸送して、生物の恒常性

を維持する大切な役割を担っている。近年、分子生物学の進歩とともに多くのトランスポーターの遺伝子や生体内での局在、機能が明らかとなってきたが、トランスポーターを利用した治療薬で実用化されているものは、未だに多くはない。

腎臓においてもトランスポーターは重要な働きをしている。腎臓は一般には血液を濾過する臓器というイメージがあるが、糸球体で濾過された原尿の99%は尿細管を通過する過程で再吸収され、体に必要な物質が取捨選択される。この尿細管における物質の輸送にもトランスポーターは関わり、物質の体内への再吸収、あるいは尿中への排泄を行っている(図1)。

我々は2004年に腎臓特異的に発現する有機アニオントランスポーターSLCO4C1遺伝子を同定し、SLCO4C1が腎臓の近位尿細管の血管側に存在し、ジゴキシンなどの薬物や甲状腺ホルモンなどの内因性物質を尿中に排泄する役割を担うことを報告した<sup>1)</sup>。さらに、SLCO4C1の臨床応用を目指して研究を行い、SLCO4C1が新たな腎不全の治療ターゲットとなりうることを解明した<sup>2)</sup>。このように、ようやくトランスポーターを標的とした新たな治療が開発されつつある。ここではSLCO4C1を中心に、腎臓のトランスポーターの機能解明と臨床応用について概説したい。

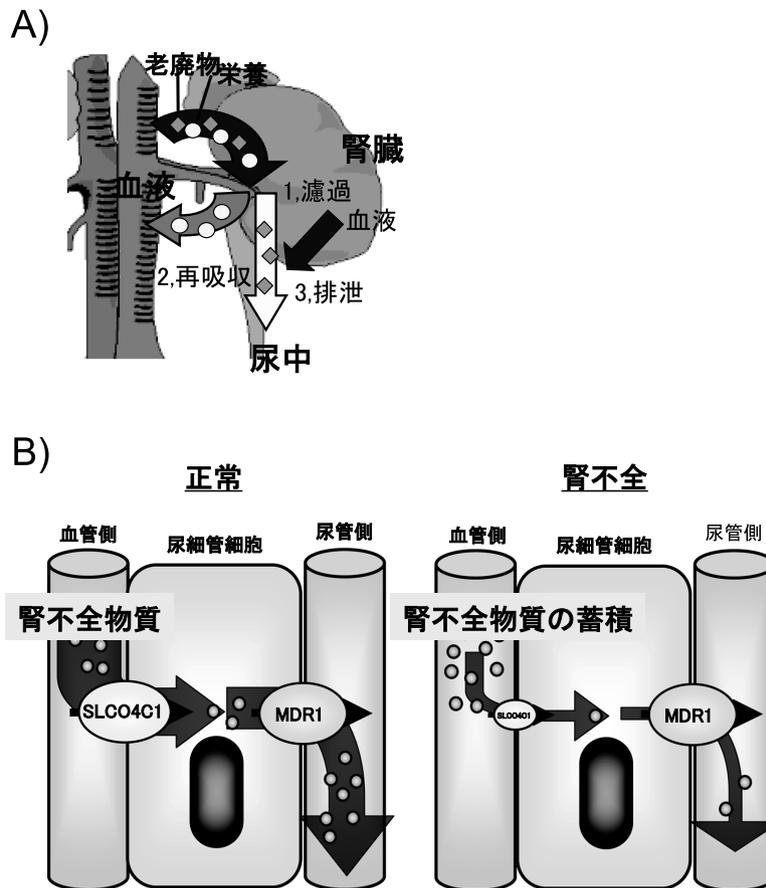


図1

A) 腎臓における物質輸送

糸球体で濾過された原尿の99%は再吸収される。一方で尿細管から排泄される物質も存在する。

B) SLCO4C1の尿細管における働きと腎不全時の発現低下

SLCO4C1は尿細管細胞の血管側に存在し、尿中に物質を排泄する役割を担っている。SLCO4C1は腎不全時に発現が低下することから、尿毒症物質の蓄積にSLCO4C1の機能低下が関与していると考えられた。

## 2. SLCO4C1の局在と機能解析

SLCO4C1はOATP: SLCO [SLC21]ファミリーに属する有機アニオントランスポーターで、腎臓に特異的に発現し、腎臓の中でも特に近位尿細管血管側に存在している。腎臓尿細管細胞であるMDCK細胞でのSLCO4C1強制発現系を用いた検討ではジゴキシン、内因性ジゴキシン様物質であるウアバイン、甲状腺ホルモン(T3)、抗がん剤のメトトレキセートや、腎不全時に蓄積すると言われているcAMPなどの物質を輸送する。このことからSLCO4C1は血中から尿細管細胞にこれらの物質を輸送し、尿細管を介した尿中への物質排泄に関わるタンパク質であると考えられてきた(図1)。

また、抗糸球体基底膜抗体、5/6腎摘によるラット腎不全モデルではSLCO4C1の発現は低下する。一方で尿細管細胞から尿中への出口側のトランスポーターであるMDR1は腎不全時においてもその発現が変化しないことから、我々は腎不全時に血中に様々な物質が蓄積する原因としてSLCO4C1の発現低下が関与しているのではないかと考えた(図1)。

## 3. SLCO4C1による腎不全物質の排泄

腎不全においては、これまでの報告だけでも生体内に110種類以上の腎不全物質が蓄積し、高血圧や心血管疾患の原因になると言われている<sup>3)</sup>。また一部の腎不全物質は高血圧や心血管障害を引き起こし、一度蓄積すると腎機能障害をさらに悪化させるという悪循環が存在すると言われている。しかし腎不全物質が蓄積するメカニズムは十分に解析されておらず、腎不全物質もこれまでに報告された物質以外に数多く存在するとされるが、詳細な検討は行われていなかった。

そこで我々はSLCO4C1に着目し、SLCO4C1が腎不全物質を排泄する重要なトランスポーターであり、腎不全の病態に関連することを明らかにしようと考えた。しかし、ヒトではSLCO4C1は腎臓において唯一のOATPファミリーであるが、ゲッ歯類においてはいくつかのoatpファミリーが存在するため、SLCO4C1単独の機能解析を行う場合、ゲッ歯類の研究結果をそのままヒトに応用することは適切でない。そこで我々は近位尿細管に特異的に発現するグルコーストランスポーターsglt2<sup>9)</sup>の5'上流領域を用いてラット腎臓近位尿細管にヒトSLCO4C1を発現させたトランスジェニックラット(TG(+))ラットを作製し、ヒト腎臓におけるSLCO4C1の機能をラット生体内で解析す

ることとした。

このTG(+))ラットは定常状態では発育、継代も特に異常を認めず、生化学データも同腹子の非トランスジェニックラット(TG(-))ラット)と比べて差異を認めなかったが、5/6腎摘腎不全モデルを作成すると、TG(+))ラットではTG(-))ラット)に比べて、腎不全時の血圧上昇・心肥大・腎臓内炎症が軽減された。これらの結果からヒトSLCO4C1を腎臓で発現増強させることによって、なんらかの腎不全物質の排泄が促され、腎不全時における血圧上昇と心肥大の抑制、腎炎症反応の抑制効果が生じると考えた。

## 4. SLCO4C1により排泄される尿毒症物質の同定

TG(+))ラットの腎不全時における血圧上昇抑制作用の原因となる物質を解明するために、我々はキャピラリー電気泳動質量分析計(CE-MS)<sup>5)</sup>を用いてTG(+))ラット、TG(-))ラットの腎摘後3週の血漿中物質の網羅的解析を行った。この結果、腎摘後にADMA(asymmetric dimethylarginine)、GSA(guanidinosuccinate)とtrans-アコニット酸の3物質がTG(+))ラットで有意に低く、SLCO4C1を介して尿中に排泄されていると考えられた。

ADMAは腎不全物質として知られており、慢性腎臓病における高血圧、心肥大、心血管イベントの原因になると報告されている<sup>6)</sup>。またGSAも腎不全物質として知られ、血小板機能低下や貧血、免疫障害、心筋症の原因になると報告されており、フリーラジカルの産生や腎不全時の生存率の低下などにも関与することが指摘されている<sup>7-9)</sup>。

一方で三つ目のtrans-アコニット酸はTCAサイクル中でクエン酸をcis-アコニット酸を介してイソクエン酸に変換するアコニターゼの競合的拮抗物質であり、植物中に含まれる昆虫摂食阻害剤として知られるが<sup>10)</sup>、腎不全時に蓄積するという報告はこれまでになく、蓄積することによる影響に関しては詳しい報告はなかった。我々はtrans-アコニット酸をWistarラットに腹腔内投与した時にコントロール群に比べて血圧上昇が認められること、さらにヒト近位尿細管細胞系HK-2細胞にtrans-アコニット酸を添加することでフリーラジカルの産生が認められることを明らかとした。これらの結果からtrans-アコニット酸はフリーラジカルを産生すること、血圧上昇作用を持つ新たな腎不全物質であることが明らかとなった。

## 5. スタチンを用いたSLCO4C1の腎不全治療への応用

腎臓におけるヒトSLCO4C1の発現増強は腎不全物質の

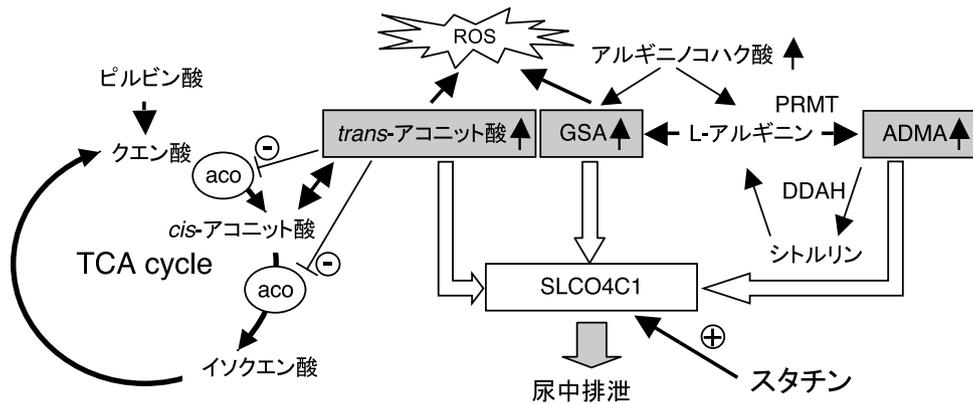


図2 SLCO4C1による腎不全物質排泄

腎不全時にはSLCO4C1の発現が低下し、GSA、ADMA、trans-アコニット酸が蓄積する。スタチンはSLCO4C1の発現と機能を増強し、血中腎不全物質の排泄を促して、高血圧、腎障害を軽減する。Aco, アコニターゼ

排泄促進、慢性腎臓病の症状改善につながると考えられた。そこで我々は遺伝子導入ではなくSLCO4C1の発現を増強する物質を探索し、新たな腎不全治療薬となりうる可能性について検討した。まず我々はヒトSLCO4C1のプロモーター領域の解析を行った。その結果、転写開始点上流のXRE (xenobiotic responsive element) のcore motifが直列に存在する部位がSLCO4C1の転写調節に関わる重要な部位であることが分かった。XREはAhR (aryl hydrocarbon receptor) とArnt (AhR nuclear translocator) のヘテロダイマーによって認識される塩基配列であることが知られており、AhRは環境汚染物質であるハロゲン化芳香族炭化水素(ダイオキシンや3-MC (3-methylcholanthrene) など)をいわゆる典型的リガンドとしている<sup>11)</sup>。一方で、AhRは様々な化合物をリガンドとすることが知られている(非典型的リガンド)<sup>12)</sup>。なかでもリガンドとなる化合物はイミダゾール基やインドール基を有するものが多いため、我々はヒトSLCO4C1の転写活性作用を有する物質をイミダゾール基やインドール基を有する化合物の中からスクリーニングした。その結果、我々はHMG-CoA reductase阻害薬(スタチン)であるプラバスタチンや、フルバスタチンが3-MCと同様にAhRとXREの結合を誘導し、AhR-XREシステムを介してヒトSLCO4C1の転写を促進することを明らかとした。

我々は*in vitro*においては、プラバスタチン、フルバスタチンがヒト腎細胞株ACHN細胞のSLCO4C1のmRNA発現を増強し、かつSLCO4C1の代表的なリガンドである甲状腺ホルモンT<sub>3</sub>の取り込みを増強することを明らかとした。さらに*in vivo*においてプラバスタチンを腎摘前後

でWistarラットに投与したところ、ラットslco4c1のmRNAはプラバスタチン投与群で有意に上昇し、ADMAとtrans-アコニット酸の腎クリアランスはプラバスタチン群で有意に上昇していた。これらの結果からスタチンは*in vivo*においてもslco4c1の発現と機能を増強すると考えられた。

以上の結果からSLCO4C1はtrans-アコニット酸、GSA、ADMAという尿毒症物質排泄を促進する機能を持つことが明らかとなった。腎不全時にはSLCO4C1の発現は低下してしまうが、スタチンを始めとするSLCO4C1増強薬はSLCO4C1の発現、機能を増強し、腎不全の治療に繋がると考えられた(図2)。

## 6. 腎臓トランスポーターを標的とした高尿酸血症治療

今回の我々の研究は、初めて腎臓のトランスポーターを利用した治療を提唱したものであるが、近年、腎臓においては尿酸排泄に関するトランスポーター研究も盛んに行われている。尿酸はプリン体の最終産物であり、抗酸化作用や神経保護作用といった生体に対して良い作用を有する一方で、血中濃度が上昇すると痛風や動脈硬化の原因となる。腎臓はその排泄の中心を担い、産生された尿酸の70%近くを排泄する。

腎臓における尿酸の排泄に関しては、様々なトランスポーターが関わっていることが明らかになりつつある。そのなかのURAT1 (SLC22A12)は尿細管細胞の尿管側に存在し、尿酸を再吸収している(図3)。URAT1は尿酸排泄薬として知られるプロベネシドによって阻害されることが報告され、またURAT1遺伝子に変異が存在すると特発性

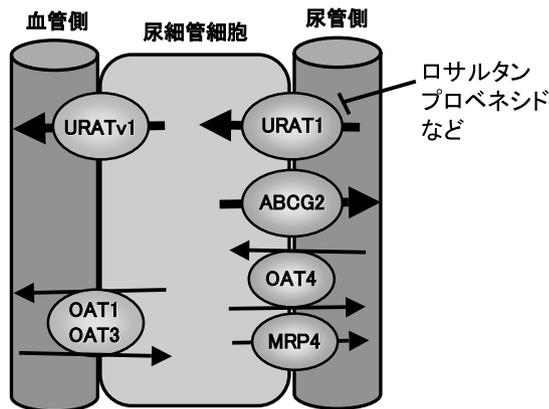


図3 腎臓近位尿管に存在する尿酸トランスポーター  
尿管細胞での尿酸の動態が徐々に明らかとなっている。アンジオテンシン受容体拮抗薬であるロサルタンはURAT1を阻害する。

腎性低尿酸血症を呈することが知られていることから、URAT1は尿酸を尿管より再吸収する重要な役割を担うと考えられている<sup>13)</sup>。さらに、URAT1による尿酸の取り込みはアンジオテンシン受容体拮抗薬であるロサルタンによっても阻害される。尿管での再吸収が阻害されることにより尿中への尿酸排泄が増加するとともに、血中尿酸値が低下することから、URAT1はトランスポーターが関与する薬物治療の一つのターゲットとなっている。

この他にも元々グルコーストランスポーターと考えられていたURATv1 (SLC2A9)が尿管細胞の血管側に存在し、尿酸の再吸収に関わるという報告<sup>14)</sup>や、最近では尿管細胞から尿中に尿酸を排泄すると考えられるABCG2 (ATP-binding cassette, subfamily G, 2)のSNP (single nucleotide polymorphisms)によって尿酸排泄が低下し、痛風の発症率が高くなるという報告がなされる等<sup>15)</sup>、尿酸トランスポーターの研究は臨床応用も含めて近年進歩を遂げている(図3)。

## 7. おわりに

トランスポーター研究はまだまだ始まったばかりであり、トランスポーターの局在や輸送基質といった基礎的な研究からようやく臨床応用の段階にこぎつけたところである。全身に広く存在するトランスポーターが多いことや、基質が幅広いことにより、臓器や疾患特異的な治療のターゲットになりにくいという問題点はあるが、基礎研究と臨床応用に向けた研究が一体となって、今後さらに有用な治療薬が生まれてくると確信している。

## 謝辞

本研究を遂行するにあたり、有益なご指導、ご助言を賜りました慶應義塾大学先端生命科学研究所 曾我朋義先生、岡山大学医歯薬学総合研究科 創薬生命科学専攻生体膜機能生化学教室 森山芳則先生はじめ多くの共同研究者の方々に厚く御礼申し上げます。

- 1) Mikkaichi, T., Suzuki, T., Onogawa, T., Tanemoto, T., Mizutamari, H., Okada, M., Chaki, T., Masuda, S., Tokui, T., Eto, N., Abe, M., Satoh, F., Unno, M., Hishinuma, T., Inui, K., Ito, S., Goto, J., & Abe, T. (2004) *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 101, 3569-3574.
- 2) Toyohara, T., Suzuki, T., Morimoto, R., Akiyama, T., Souma, T., Shiwaku, H., Takeuchi, Y., Mishima, E., Abe, M., Tanemoto, M., Masuda, S., Kawano, M., Maemura, K., Nakayama, M., Sato, H., Mikkaichi, T., Yamaguchi, H., Fukui, S., Fukumoto, Y., Shimokawa, H., Inui, K., Terasaki, T., Goto, J., Ito, S., Hishinuma, T., Rubera, I., Tauc, M., Fujii-Kuriyama, H., Yabuuchi, H., Moriyama, Y., Soga, T., & Abe, T. (2009) *J. Am. Soc. Nephrol.*, 20, 2546-2555.
- 3) Toyohara, T., Akiyama, Y., Suzuki, T., Takeuchi, Y., Mishima, E., Tanemoto, M., Momose, A., Toki, N., Sato, H., Nakayama, M., Hozawa, A., Tsuji, I., Ito, S., Soga, T., & Abe, T. (2010) *Hypertens. Res.*, 33, 944-952.
- 4) Rubera, I., Pujeol, C., Bertin, G., Hasseline, L., Counillon, L., Poujeol, P., & Tauc, M. (2004) *J. Am. Soc. Nephrol.*, 15, 2050-2056.
- 5) Soga, T., Ohashi, Y., Ueno, Y., Naraoka, H., Tomita, M., & Nishioka, T. (2003) *J. Proteome Res.*, 2, 488-494.
- 6) Zoccali, C., Bode-Boger, S., Mallamaci, F., Benedetto, F., Tripepi, G., Malatino, L., Cataliotti, A., Bellanuova, I., Fermo, I., Frolich, J., & Boger, R. (2001) *Lancet*, 358, 2113-2117.
- 7) Cohen, B.D. (2003) *Mol. Cell. Biochem.*, 244, 31-36.
- 8) Mori, A., Kohno, M., Masumizu, Y., Noda, L., & Packer, L. (1996) *Biochem. Mol. Biol. Int.*, 40, 135-143.
- 9) Yokozawa, T., Mo, Z.L., & Oura, H. (1989) *Nephron*, 51, 388-392.
- 10) Watanabe, K., Katsuhara, M., Nakano, H., & Sato, M. (1997) *Curr. Microbiol.*, 35, 97-102.
- 11) Denison, M.S. & Nagy, S.R. (2003) *Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol.*, 43, 309-334.
- 12) Kawano, H. & Yano, K. (2006) *Circ. J.*, 70, 1116-1121.
- 13) Enomoto, A., Kimura, H., Chairoungdua, A., Shigeta, Y., Jutabha, P., Cha, S.H., Hosoyamada, M., Takeda, M., Sekine, T., Igarashi, T., Matsuo, H., Kikuchi, Y., Oda, T., Ichida, K., Hosoya, T., Shimokata, K., Niwa, T., Kanai, Y., & Endou, H. (2002) *Nature*, 417, 447-452.
- 14) Anzai, N., Ichida, K., Jutabha, P., Kimura, T., Babu, E., Jin, C. J., Srivastava, S., Kitamura, K., Hisatome, I., Endou, H., & Sakurai, H. (2008) *J. Biol. Chem.*, 283, 26834-26838.
- 15) Matsuo, H., Takada, T., Ichida, K., Nakamura, T., Nakayama, A., Ikebuchi, Y., Ito, K., Kusanagi, Y., Chiba, T., Tadokoro, S., Takada, Y., Oikawa, Y., Inoue, H., Suzuki, K., Okada, R., Nishiyama, J., Domoto, H., Watanabe, S., Fujita, M., Mori-

moto, Y., Naito, M., Nishio, K., Hishida, A., Wakai, K., Asai, Y., Niwa, K., Kamakura, K., Nonoyama, S., Sakurai, Y., Hoso-  
soya, T., Kanai, Y., Suzuki, H., Hamajima, N. & Shinomiya,  
N. (2009) *Sci. Transl. Med.*, 1, 5ra11

豊原 敬文<sup>1,2</sup>, 阿部 高明<sup>1,3,4</sup>

(<sup>1</sup>東北大学病院腎高血圧内分泌科,

<sup>2</sup>京都大学 iPS 細胞研究所,

<sup>3</sup>東北大学大学院医工学研究科分子病態医工学,

<sup>4</sup>東北大学医学系研究科病態液性制御学)

Analysis of transporter function and development to clinical application

Takafumi Toyohara<sup>1,2</sup> and Takaaki Abe<sup>1,3,4</sup> (<sup>1</sup>Division of Nephrology, Endocrinology, and Vascular Medicine, Department of Medicine Tohoku University Hospital, 1-1 Seiryochō, Aoba-ku, Sendai, Miyagi 980-8574, Japan, <sup>2</sup>Center for iPS Cell Research and Application, Kyoto University, <sup>3</sup>Division of Medical Science, Tohoku University Graduate School of Biomedical Engineering, <sup>4</sup>Department of Clinical Biology and Hormonal Regulation, Tohoku University Graduate School of Medicine)

## C型レクチンによる「異常自己」と「非自己病原体」の認識と意義

### 1. はじめに

T細胞受容体, B細胞受容体に代表される獲得免疫受容体は, 受容体遺伝子そのものが再構成することによって多様性を獲得し, 自己を含むあらゆる抗原に対処できるようなセットを備えている. さらに, この多様な受容体一つ一つが, 複数の抗原の違いを見分けて異なった細胞応答を惹起できる多能的な受容体であることも知られている. この能力を付与するのが, 複数のチロシン残基からなる特有の活性化モチーフ, ITAM (immunoreceptor tyrosine-based activation motif) であると考えられている. リガンド認識に伴い ITAM はリン酸化され, 下流の分子をリクルートして多様な細胞応答が誘導される.

一方 Toll 様受容体 (TLR), RIG-I 様受容体 (RLR), Nod 様受容体 (NLR) に代表される自然免疫に関わる受容体は, 病原体が有する普遍的構造 PAMPs (pathogen-associated molecular pattern) を認識する性質を持ち, その認識普遍性と引き換えに受容体の種類はあまり多くない.

近年, C型レクチンレセプター (CLR) も, PAMPs を

認識する自然免疫受容体として有用であることが分かって来た. C型レクチンは  $\text{Ca}^{2+}$  依存的に糖鎖を認識するタンパク質として知られ, 脊椎動物でも極めて大きなファミリーを形成している. その多くは遺伝子上でクラスターを形成しており, 獲得免疫受容体に見られる「遺伝子再構成」以前の戦略として「遺伝子重複」によってそれなりの多様性を獲得してきたことがうかがえる. 近年, C型レクチンの中にも, ITAM を介してシグナルを伝える分子が多く発見され, 多様性と多能性を兼ね備えた新たな自然免疫受容体ファミリーとも考えられるが, その多くのリガンドや機能は未だに不明である. 本レビューでは, 筆者らが最近見出した C型レクチン Mincle のリガンドの詳細と認識機構, 及びそれに起因する生理的意義に関して概説したい.

### 2. ストレスに伴って誘導されるレクチン Mincle

いくつかの C型レクチンは, 様々なストレスに伴って発現が誘導されて来る. 有事にのみ動員されて働くという特殊な機能を担うのかも知れない. 我々は, ストレスに応答する遺伝子を調べる過程で, Mincle (macrophage inducible C-type lectin) に注目した. Mincle はその名の通りマクロファージに強く誘導される C型レクチンとして松本らによって報告され, C/EBP $\beta$  (nuclear factor of IL-6; NFIL6) による発現制御を受けることも判明していたが<sup>1)</sup>, その機能は 10 年以上不明のままであった. Mincle の細胞膜貫通領域に正電荷を有するアルギニンが保存されていたことから, 我々は, Mincle が負電荷を有する ITAM アダプターと会合するのではないかと考えた. 実際 Mincle は FcR $\gamma$  (Fc receptor  $\gamma$  chain) という ITAM 含有アダプターと会合することが判明した (図 1). モノクローナル抗体を作成してリガンドをミミックした抗体刺激を行うと, マクロファージから大量の炎症性サイトカインが産生されたが, この産生は FcR $\gamma$  欠損マクロファージでは消失した. すなわち, Mincle は, FcR $\gamma$  鎖をシグナルサブユニットとして用いる活性化レセプターであることが明らかとなった<sup>2)</sup>.

### 3. Mincle による損傷自己の認識

生理的リガンドを探索するために, 我々は次にリガンド認識を蛍光で検出できるインジケーター細胞の樹立を試みた. TLR の発現が低い T細胞株に, Mincle, FcR $\gamma$ , nuclear factor of activated T cells (NFAT)-GFP レポーターを導入したところ, リガンドをミミックする抗 Mincle 抗体刺激で顕著な GFP が検出されたことから, リガンド検出