



ガレクチンの構造解析と機能解析

医学部 医学科 分子細胞機能学 教授 中村 隆 範

研究シーズの概要

ガレクチンとは、ガラクトース (β -ガラクトシド構造) を認識し結合あるいは糖鎖同士を架橋する蛋白質の総称のことで、発生、分化、形態形成、腫瘍転移、アポトーシス (細胞死) といった生命現象に関与することが明らかになっています (表 1)。ガレクチンは全ての脊椎動物の体液や組織中にみられ、哺乳類においては 3 つのサブタイプに分類される 15 種類が見つかっています (図 1)。ガレクチンによる糖鎖認識とその機能との関連については多くの未解明な問題がありますが、構造解析により作用メカニズムを解明することで、医薬品などへの応用が期待できます。

中村研究室では、特に免疫 (自然免疫・獲得免疫) や発生分化などに関わるガレクチンファミリーとその標的分子となる糖鎖の構造・機能について研究を進めています。研究対象は、ヒトのほかに発生系のモデル生物としても有名なアフリカツメガエル (図 2) で、創薬も視野に入れて両種のガレクチンを比較し解析しています。今後は、ゲノム情報が解読された同属のネッタイツメガエルも研究対象に加え、ゲノムレベルでのガレクチンの機能についても探求したいと考えています。

この他、リポタンパク質 (脂質と結合した蛋白質) について、細胞増殖における機能に関する研究も進めており、新たな細胞培養用の培養補助剤の開発を目指しています。一般に細胞培養液の開発においては、多くの細胞種に対して高い増殖活性を示すことに着目しますが、本研究室では他の要因 (細胞の接着、他のタンパク質・脂質の存在、毒性の有無) にも着目しています。特にブタ血清には強い細胞増殖抑制活性があることがわかり、その因子の解明を急いでいます。この因子は発ガン・腫瘍の増殖抑制に寄与している可能性があるほか、増殖抑制因子の抗体を作製し、創傷治癒の促進への臨床適用することも期待できます。本件については、他の研究機関と連携したいと考えています。

【利用が見込まれる分野】 創薬関連産業、医療産業



図 1 哺乳類ガレクチンファミリー (15 種) の模式構造

Gal-1,9	T 細胞の分化・アポトーシスを誘導する
Gal-3	自然免疫細胞 (好中球、好酸球、マクロファージ) と直接結合して活性化させる
Gal-8	好中球に対して細胞接着誘導および活性酸素の生産を促進させる

表 1 免疫系の細胞に対するガレクチンの役割 (例)



図 2 アフリカツメガエル *Xenopus laevis*

研究者プロフィール

中村 隆 範 / ナカムラ タカノリ



メールアドレス tnaka@med.kagawa-u.ac.jp
 所属学部等 医学部
 所属専攻等 医学科 分子細胞機能学
 職 位 教授
 学 位 理学博士
 研究キーワード ガレクチン、免疫機構、構造解析、機能解析、リポタンパク質、細胞増殖

問い合わせ番号：ME-11-001

本研究に関するお問い合わせは、香川大学産学連携・知的財産センターまで

直通電話番号：087-832-1672

メールアドレス：ccip@eng.kagawa-u.ac.jp

技術の内容 ～哺乳類のガレクチン～

ガレクチンの立体構造を解明することで、その性質と機能がある程度推定できるため、創薬への応用可能性が高まります。本来、ガレクチンは生物体内では液体中に存在することから、溶液中での構造や動態を明らかにするために、ガレクチンの糖認識部位のNMR解析を行うとともに、アミノ酸置換を導入した各種変異体を調製し、その物性や構造解析に関する研究を展開しています。その際、ガレクチンの可溶性を高めるように、かつ、大きく構造を変えないようにデザインすることが要求されます。すなわち、すぐに不溶化するようなデザインでは新たな抗原性や毒性が表れてしまい、かといって大きく構造を変えると本来備わっていた生理活性が失われてしまうため、いずれにしても試薬や医薬品としての利用が困難になります。これまでに本研究室では、既知の立体構造データの情報をもとに効果的な突然変異の挿入箇所を検討し、優れた変異体を作り出しています。

技術の内容 ～ツメガエルのガレクチン～

哺乳類のガレクチンの他に、アフリカツメガエル *Xenopus laevis* のガレクチンも研究対象にしています。アフリカツメガエルから 12 種類のガレクチンファミリーの遺伝子をクローニングし、これらの遺伝子・蛋白質の発現、組織内分布について初期胚発生の過程で解析しました。その結果、受精後すでに卵に蓄積しているもの、受精後胞胚後期に出現するもの、神経胚期以降に出現するものの 3 パターンに分類でき、いずれも初期胚発生と密接に関連していることがわかりました。さらに一部のガレクチンについては、その標的分子（別のタイプのレクチン）を同定すると共に、このガレクチンが認識する糖鎖を初めて精製し、その構造についても明らかにしました。従来、アフリカツメガエルは初期発生系のモデル動物として利用されてきた経緯があることから、免疫系とともに個体発生におけるガレクチンの役割の解明が期待できます。

現在は、免疫臓器のひとつである消化管で特異的に見られるガレクチン（哺乳類でも共通の機能を持つと予想されるガレクチン（表 2））の機能解析を行っており、潰瘍性大腸炎などの病気に対する臨床応用が期待できます。一方で、2010 年度に同属のネッタイツメガエル *X. tropicalis* のゲノムが解読されたことから、本種も研究の対象に加えて、ゲノムレベルでガレクチンの新規機能を探索したいとも考えています。

アフリカツメガエル	哺乳類	アミノ酸同一性
xgalectin-Ia xgalectin-Ib	Gal-1	49%
xgalectin-IIIa xgalectin-IIIb	Gal-9	42%
xgalectin-IVa	不明	-
xgalectin-VIa	不明	-
xgalectin-VIIa	Gal-3	42%
xgalectin-VIIIa	Gal-8	52%

表 2 哺乳類とアフリカツメガエルのガレクチンファミリーの相同関係（一部抜粋）