

総 説

真菌多糖の免疫系による認識とその活性化作用

安 達 禎 之 大 野 尚 仁

東京薬科大学薬学部免疫学教室

要 旨

*Candida albicans*などの真菌の細胞壁には (1→3)- β -D-glucan が含まれている。樹状細胞やマクロファージに発現する C-type レクチンに属する Dectin-1 は β -glucan に結合する膜タンパク質として菌体の認識に関わっている。しかし、真菌感染あるいは真菌に対応する免疫機構が関連する疾患において Dectin-1 がどのような役割を演じているかは明確ではなく、これらを明らかにすることは感染防御や炎症性疾患の発症と対策を考慮するために重要であると考えられる。Dectin-1 の β -glucan 認識能と細胞活性化能を解析するために、Dectin-1 変異体および Dectin-1 モノクローナル抗体を作製し、結合活性に関するアミノ酸残基を他の C-type レクチンと比較した。その結果、Dectin-1 は DC-SIGN などの mannose 結合性 C-type レクチンとは全く異なるアミノ酸残基を用いて、 Ca^{2+} 非依存的に β -glucan を認識することが示された。Dectin-1 による細胞の活性化機構の解析には従来、 β -glucan を主成分とする酵母 *Saccharomyces cerevisiae* 由来の zymosan が汎用されている。zymosan は、TLR2 発現細胞に作用し NF- κ B の活性化を引き起こす。Dectin-1 は TLR2 発現細胞において zymosan の NF- κ B 活性化能を促進した。この促進作用は β -glucan 非結合性 Dectin-1 変異体では起こらないことから、 β -glucan の認識が重要であった。一方、zymosan のクロロホルム-メタノール処理物は Dectin-1 結合性を保持しているにも関わらず TLR2 との共発現でも NF- κ B を活性化できなかった。*Candida* 由来の精製 β -glucan も同様に共発現細胞でも全く NF- κ B の活性化を示さないことから、Dectin-1 による β -glucan 結合シグナルのみでは NF- κ B を活性化するには不十分で、Dectin-1 以外の受容体からの NF- κ B 活性化シグナル誘導も重要であることが示唆された。

Key words: デクチン-1 (dectin-1), 自然免疫 (innate immunity), β -グルカン (beta-glucans), *Candida albicans*, マクロファージ (macrophage)

序 文

真菌の細胞壁には普遍的にマンナンや β -グルカンが含有されており¹⁾, 免疫系はこれら細胞壁多糖を特異的に認識する様々な受容体分子を使って真菌に対する防御反応に関与するとされている。(Fig. 1) マンナンの非還元末端のマンノース残基は真菌細胞壁の最外層を形成し¹⁾, 白血球表面の C-type lectin に属する様々なマンノース受容体とマンナン分子が相互作用する²⁾。その認識には、C-type lectin の糖鎖認識ドメイン (CRD) 内の特徴的なアミノ酸配列、グルタミン酸-プロリン-アスパラギンからなる連続したアミノ酸残基 (EPN 配列) が関与する。すなわち EPN 配列は Ca^{2+} を介してマンノースの C-3, C-4 位の水酸基と相互作用することでマンナン分子を認識する³⁾ (Fig. 2)。一方、細胞壁の約 50% を占める (1→3)- β -D-グルカンの場合、マンナンのような高度に分岐した糖鎖構造を持たず、主鎖グルコース残基の C-3 位の水酸基はグリコシル結合のため存在し

ないのでマンノース受容体には認識されない (Fig. 3)。従って、マンノース受容体とは全く異なる受容体が (1→3)- β -D-グルカンとの相互作用に関係することが推測される。近年、酵母細胞壁成分 zymosan に結合することが明らかにされた膜タンパク質 Dectin-1 は、C-type lectin に特徴的な糖鎖認識ドメイン構造を有し、(1→3)- β -D-グルカンに特異的に結合することが Gordon らによって明らかにされた⁴⁾ (Fig. 4)。そのアミノ酸配列に EPN 配列は存在せず⁵⁾, マンノース受容体とは異なる認識機構を有していることが予測された (Fig. 5)。そこで、(1→3)- β -D-グルカンとの相互作用およびその後の細胞内シグナル伝達に関わる Dectin-1 の構造的特徴について解析したので報告する。

材料及び方法

マウスマクロファージ細胞株 RAW264 細胞から RNA を分画し、RT-PCR により Dectin-1 の cDNA を単離した。Dectin-1 の cDNA を FLAG-tag と連結した発現ベクターに挿入し、ヒト胎児腎臓上皮細胞 HEK293 細胞に導入し、Dectin-1 発現 293 トランスフェクタントを作製した。(1→3)- β -D-グルカン結合に関わる Dectin-1 のアミ

別刷請求先: 大野 尚仁

〒192-0392 東京都八王子市堀之内 1432-1
東京薬科大学薬学部免疫学教室

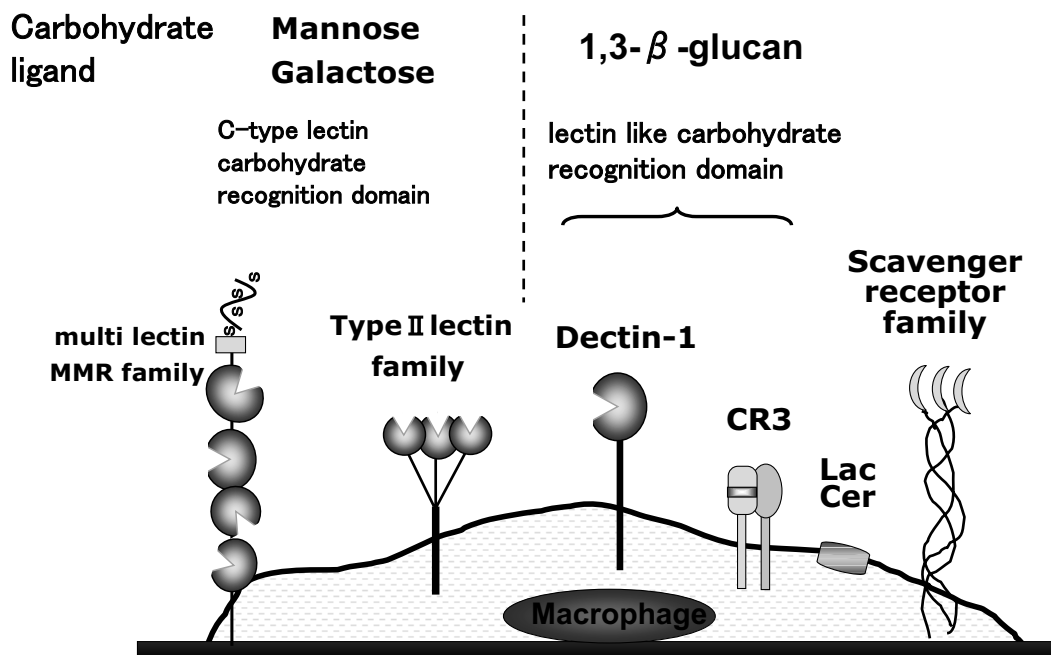


Fig. 1. Phagocytes pattern recognition receptors for fungal carbohydrates.

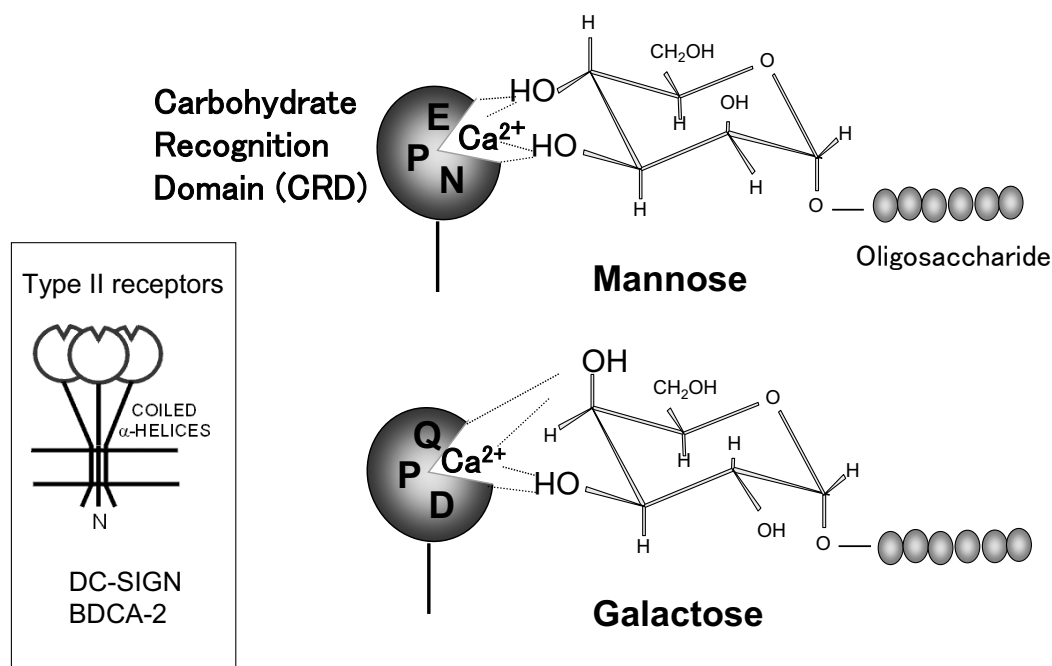


Fig. 2. Recognition of Man/Gal sugar residues by Type II C-type lectins.

ノ酸残基の解析を目的として, mutation primer を用いて変異型 Dectin-1 発現ベクターを作製し, 同様に 293 細胞に点変異型 Dectin-1 タンパク質を発現させた。

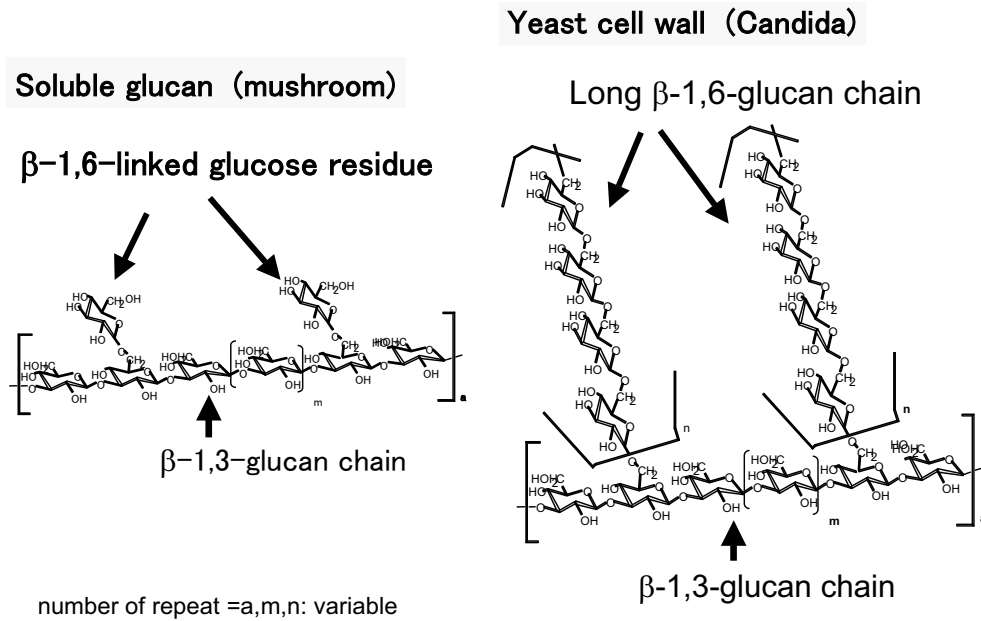
Dectin-1 モノクローナル抗体の作製

Dectin-1 の CRD 部分を含む発現ベクターを CHO 細胞に導入し, その上清から可溶性 Dectin-1 (sDectin-1) を精製した。sDectin-1 をラットに免疫し, 得られたリンパ球とマウスミエローマとの融合により sDectin-1 反応

性モノクローナル抗体産生ハイブリドーマクローン 4B2 を得た。4B2 は sDectin-1 と可溶性 (1→3)-β-D-グルカンである sonifilan (SPG) との結合を阻害する中和抗体であった。

(1→3)-β-D-グルカン結合活性の検討

Dectin-1 発現 293 トランスフェクタントに対し, ビオチン標識 SPG, FITC 標識 zymosan 或いは 4B2 の結合性をフローサイトメーター解析 (FACS) により検討し

Fig. 3. Basic structure of β -glucans.

- **Clec7a** (C-type lectin domain family 7, member a)
- Synonyms: BGR (β glucan receptor), CLECSF12

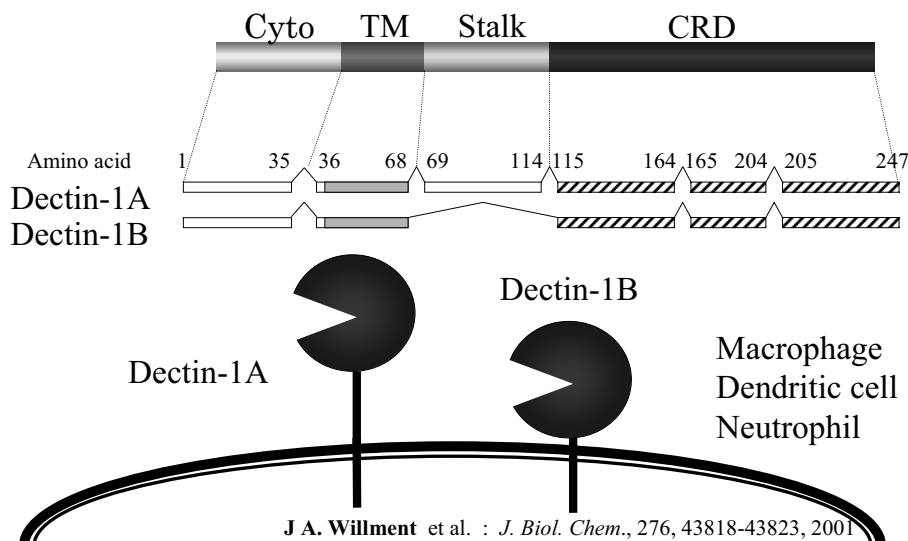


Fig. 4. Molecular characteristics of Dectin-1.

た. また, 変異型 Dectin-1 トランスフェクタントへの各種リガンド結合性も FACS により検討した.

Zymosan の分画

Zymosan A (Sigma) を注射用蒸留水で懸濁し, 遠心分離にて 3 回洗浄し, ZWIS とした. さらに ZWIS をクロロホルム/メタノール混合液で 3 回洗浄し, 残渣を CMIS とした. さらに β -グルカン含量を高めるために Zymosan A を 1M NaOH 存在下で次亜塩素酸処理し, 表層のマノプロテイン等の夾雑物を除去し, OX-ZY

とした.

TLR2 および Dectin-1 発現細胞における NF- κ B 活性化測定

HEK293 細胞にマウス TLR2 あるいは Dectin-1 の cDNA を含む発現ベクターおよび NF- κ B エンハンサー部位を上流に有する Luciferase 遺伝子を含むプラスミドベクターをリポフェクションにより導入し, 24 時間後に zymosan の分画物と 6 時間培養した. 培養後の細胞内 luciferase 活性を測定し, NF- κ B 活性化の指標とした.

Binding site of Dectin-1 ?

Mouse Dectin-1	PFWEDGSAFFPNSFQ-----VRNTVPQES-----L-LHNCVWIHGSE
homology	W+W DGS++ + + ++ ++ L ++C +++
mouse DC-SIGN	TWYWVDGSPLLTSLFMK-----YWSKGE EPNN -----LGEEDCAEFRDDG
human DC-SIGN	TWQWVDGSPLLPSFKQ-----YWNRC EPNN -----VGEEDCAEFSGNG
mouse IGF1R	EFVWSDGSPVGYG-----NWNPC EPNN -----GGQGEDCVMMRGSG
human DC-SIGNR	TWQWVDGSPLLSPSFQR-----YWNRC EPNN -----SGNEDCAEFSGSG
mouse SIGNR1	TWLWVDGSTLSSRFQK-----YWNRC EPNN -----IGEEDCVFAGDG
mouse SIGNR2	RWHWVDGSHLLFSFMK-----YWNRC EPNN -----EWEEDCAEFRGDG
mouse SIGNR3	TWHWVDGSPLLSPSFTR-----YWNRC EPNN -----VGDEDCAEFSGDG
mouse SIGNR4	EWYWLVDGSPLLSDSFEK-----YWKKG QPDN -----VGGQDCVFRDNG
mouse ASGPR-H1	PWKWVDGTDYETGFQ-----NWRPE QPDN WY-GHGLGGGEDCAHFTTDG
mouse ASGPR-H2	SWKWVDGTDYRSNYR-----NWAFT QPDN WQ-GHEQGGGEDCAEILSDG
mouse ASGPR-MF	PWRWVDGTDFEKGFK-----NWAFL QPDN WF-GHGLGGGEDCAHITTTG
mouse ASGPR-MF2	PWRWVDGTDGDKGFK-----NWRPL QPDN WH-GHMLGGGEDCAHFSYDG
mouse DCIMMUNO	QWQWVDQTPYEESIT-----FWHNG EPSSGN -----EKCATIIRW
mouse MINCLE	QWQWVDDTPFTESLS-----FWDAG EPNN -----IVLVEDCATIRDSS
mouse BDCA-2	KWQWIDDTFSPQNVR-----FWHPH EPNL -----PEERCVSIVYWN
mouse CLEC-6	QWQWVDKTPFNPHTV-----FWEKG ESNDFM -----EEDCVVLVHVH
mouse SCAVENGER	EWKWLDGSPVDYK-----NWKAG QPDN WGSGHGFP--GEDCAGLIYAG
mouse LANGERIN	DWYWVDQTSFNKEQSRR-----FWIPG EPNN -----AGNNEHCANIRVSA
mouse KUPFFER	IWRWVDGTPFNNAQSKG-----FWGKN QPDN NRH--RNGEREDCVHVRQQ-

Fig. 5. Amino acid sequence around EPN/QPD on Type II C-type lectins.

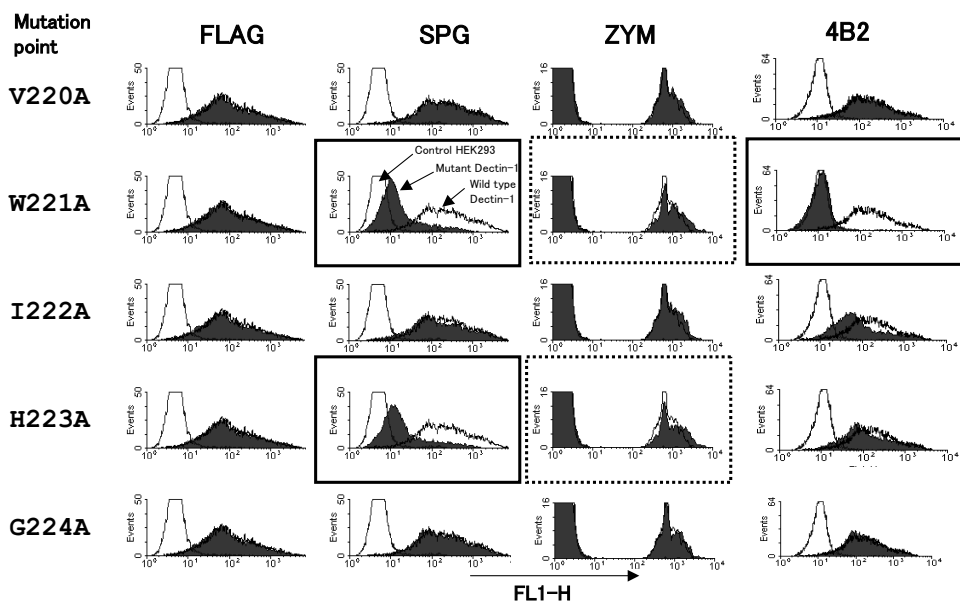


Fig. 6. Effect of Dectin-1 point mutation on binding to SPG-biotin, ZYM-FITC and 4B2.

結果と考察

Dectin-1 発現細胞に対する (1→3)-β-D-グルカン及び Dectin-1 抗体の結合

HEK293 細胞に Dectin-1 及びその点変異体を発現させた。Dectin-1 は 244 のアミノ酸残基からなる糖タンパク質であるが⁶⁾、まず、それらアミノ酸残基の点変異が細胞表面への発現量に影響するか検討した。Dectin-1 に付加した FLAG-タグ配列に対する抗体の反応性を FACS にて測定したところ、検討した 29 種類のアミノ酸一残

基変異体のうち C241A 変異体を除くいずれの変異体は野生型と同様に細胞表面に発現した。

さらに、これらの変異体発現細胞と可溶性 (1→3)-β-D-グルカンである SPG のビオチン標識物、FITC-標識 zymosan (ZYM) 或いはビオチン化 Dectin-1 抗体 (4B2) との結合性を FACS にて検討した。その結果、221 番目の Trp に Ala に変異した W221A は SPG との結合性が著しく低下した (Fig. 6)。また、223 番目の His の Ala 変異 H223A も SPG の結合量が低下していた。また、Dectin-1 抗体 4B2 の結合は W221A でのみ完全に消失

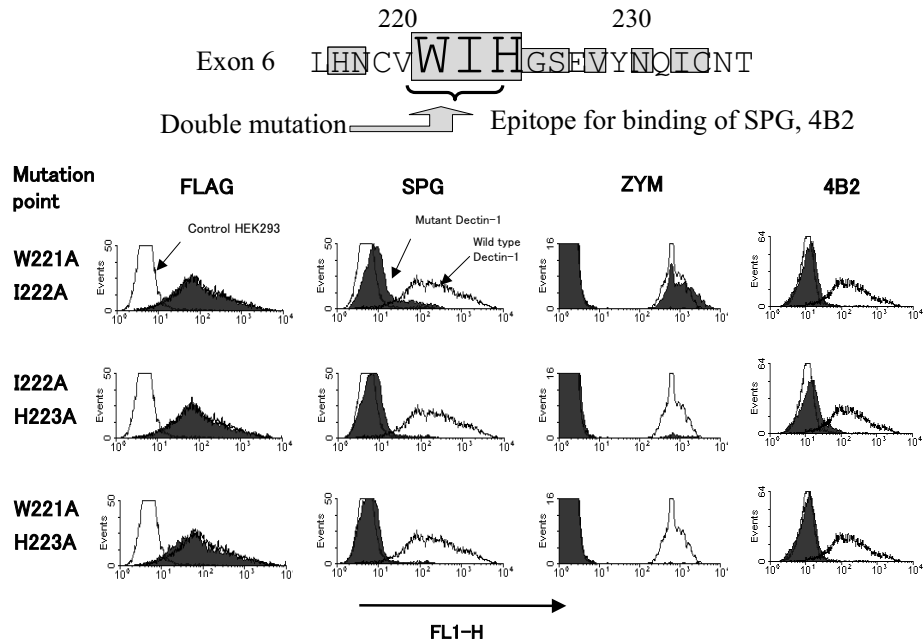


Fig. 7. Double points mutation alters binding ability of dectin-1 to SPG, ZYM, and neutralizing antibody 4B2.

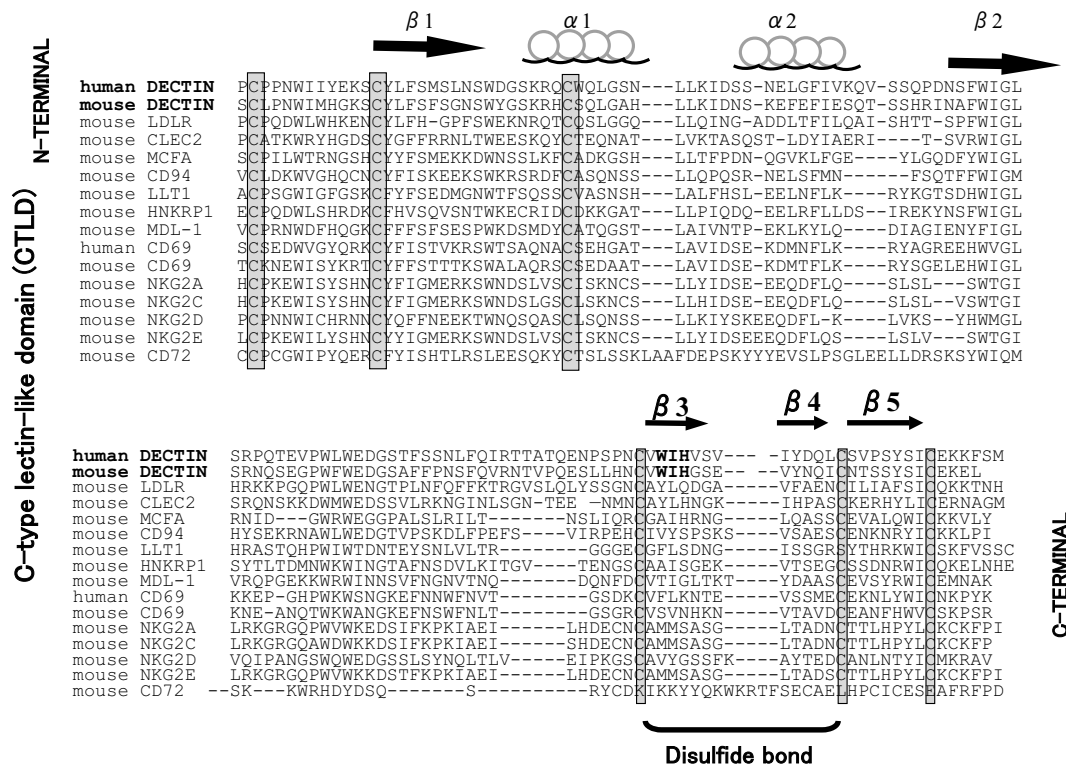


Fig. 8. Amino acid sequence of CRD of Dectin-1 and NK receptor family.

し, I222A や H223A では僅かに低下したにすぎなかった。一方, ZYM の結合は変異による影響はほとんどなかった。これらのことから可溶性 (1→3)-β-D-グルカンと酵母細胞壁 β-D-グルカンとは結合性が異なることが示唆された。

次に, アミノ酸二残基を同時に変異させた Dectin-1 変異体を作製し, 結合性を検討した。その結果, I221A/

H223A 及び W221A/H223A で ZYM との結合性は失われ, W221A/I222A では結合した (Fig. 7)。これらのことから ZYM と SPG では Dectin-1 との結合における分子機構が異なることが示唆された⁷⁾。また ZYM などの酵母細胞壁 (1→3)-β-D-グルカンは SPG とは異なり, 長鎖 (1→6)-β-D-グルコシル分岐を有することが知られており¹⁾。この分岐構造の差が Dectin-1 変異体との結合性に

影響した可能性も考えられる。

Dectin-1 による (1→3)-β-D-グルカン認識機構の考察

(1→3)-β-D-グルカンとの結合に変化が認められた変異部位が Dectin-1 のどのような構造的特徴を有しているか興味を持たれるが、残念ながら Dectin-1 の CRD の結晶構造解析はなされていない。しかし、Dectin-1 は NK 受容体ファミリーとアミノ酸配列が類似しており、CD69, Ly49i, CD94, 或いは NKG2D などの NK 受容体については立体構造が詳細に解析されている⁸⁾。Dectin-1 のアミノ酸配列には NK 受容体 C-type レクチンに特徴

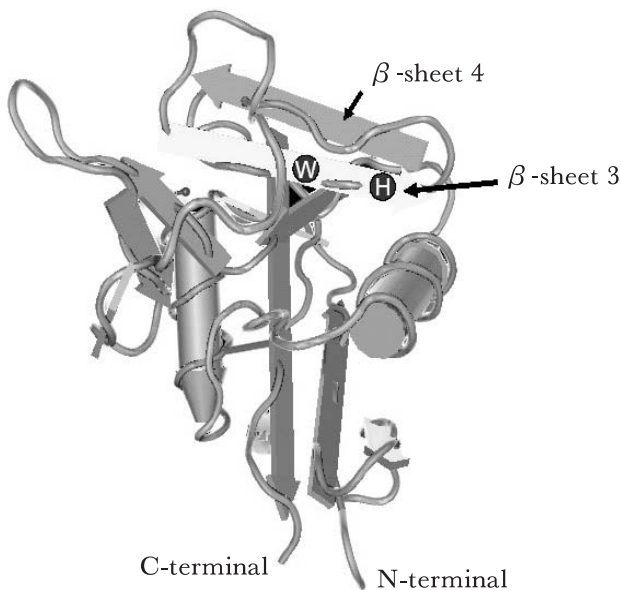


Fig. 9. Typical ultrastructure of C-type lectin receptor.

的なシステインが6残基あり、CRD 内の4番目と5番目のシステイン残基はジスルフィド結合を形成することが知られている。また、NK 受容体 C-type レクチンはβ-シート構造やα-ヘリックス構造の位置は互いに良く保存されている⁸⁾ (Fig. 8)。それらの構造的特徴に Dectin-1 の W221-H223 (W-I-H) の配列を外挿すると、これらは3番目のβ-シート構造上に相当した (Fig. 9)。立体構造上で考察すると W-I-H 配列のβシート構造は CRD の先端部位にあり、細胞外で細胞壁糖鎖を認識するには都合が良いように思われる。しかし、実際に W-I-H のアミノ酸残基が (1→3)-β-D-グルカンのグルコース残基と直接的に相互作用しているのかは不明であり、今後 Dectin-1 の立体構造が詳細に解析されることが期待される。

Zymosan との相互作用による自然免疫システムの活性化における Dectin-1 の関与

Zymosan は酵母細胞壁成分であり、その多くがβ-グルカンからなることが知られている⁹⁾。実際に、マクロファージによる zymosan 粒子の貪食は可溶性の (1→3)-β-D-グルカンとの前処理で抑制され、その後の TNF-α や活性酸素種の産生も低下することから、β-グルカン部分が自然免疫の活性化に重要であると考えられている^{10, 11)}。しかし、zymosan はあくまでも細胞壁成分であり、(1→3)-β-D-グルカン以外にもマンナン、タンパク質、或いは脂質なども含んでいることから⁹⁾、これらβ-グルカン以外の成分による自然免疫活性化への影響について明確であるとは言えない。

Ozinsky らは zymosan がマクロファージの Toll-like receptor 2 (TLR2) を介して自然免疫の活性化、特に

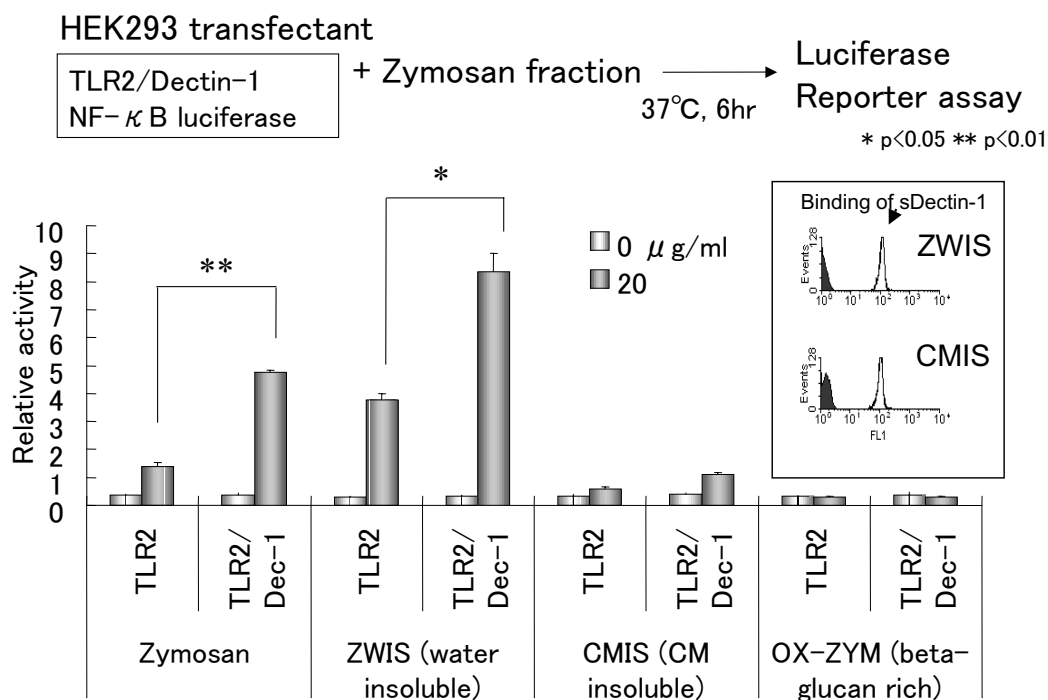


Fig. 10. Activation of NF-κB via TLR2/Dectin-1 by zymosan-derived fraction.

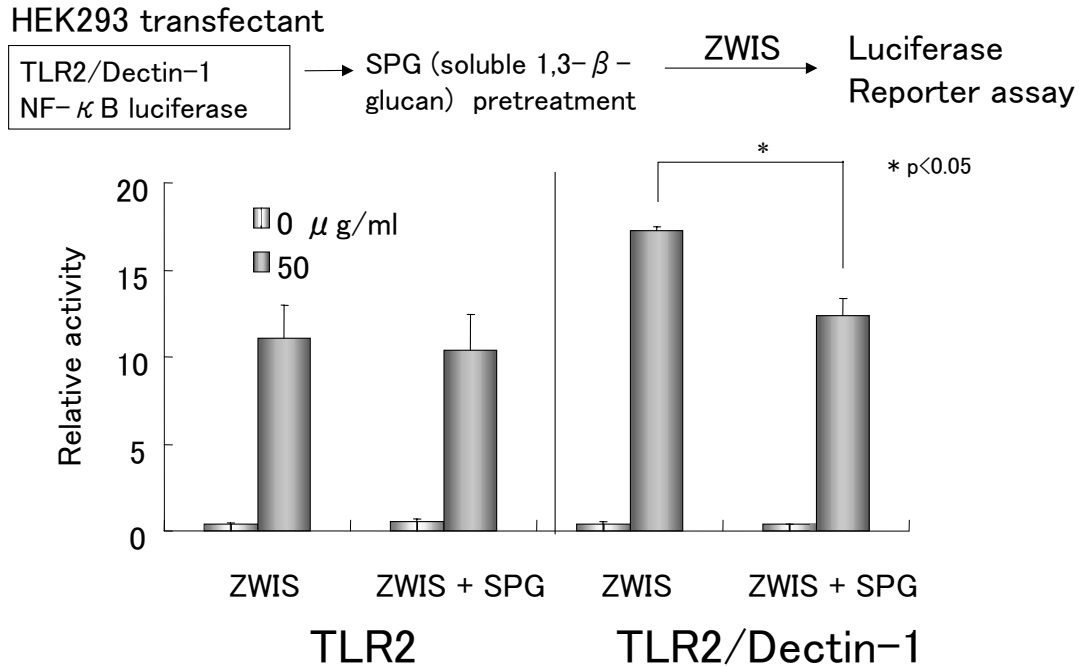


Fig. 11. Pretreatment with soluble 1,3- β -glucan reduced NF- κ B activation of TLR2/Dectin-1 transfectant by ZWIS.

NF- κ Bの活性化を誘導すること, また, GantnerらはTLR2とDectin-1の共発現はzymosanによるNF- κ Bの活性化を増強することを報告している¹³⁾. そこでTLR2やDectin-1に対してzymosanのどのような成分が作用してNF- κ Bを活性化しているのか検討することにした.

Zymosanの画分によるNF- κ B活性化

Zymosanから水溶性及び脂溶性画分更にはマンノブロテインなどを除去する目的で, 水洗, クロロホルム/メタノール処理, 及び次亜塩素酸処理により, それぞれZWIS, CMIS, 及びOX-ZYMを調製した^{14, 15)}. HEK293細胞にTLR2単独あるいはTLR2とDectin-1を共発現させ, 各zymosan画分と共に培養し誘導されたluciferase活性をNF- κ B活性化能として評価した. ZymosanおよびZWISはTLR2発現細胞で有意なNF- κ B活性化を示したが, CMISやOX-ZYMはほとんど活性化しなかった. また, TLR2/Dectin-1共発現細胞では, zymosanあるいはZWISはTLR2単独発現細胞に比べより高い活性化を示したが, CMISやOX-ZYMでは有意な活性上昇は認められなかった (Fig. 10). CMISが活性を示さない理由として, Dectin-1への反応性がzymosanやZWISに比べて低下していることが懸念されたため, リコンビナントsDectin-1と各zymosan各画分との結合性をFACSで検討したが, いずれも同等の結合性を維持していたので, TLR2あるいはTLR2/Dectin-1発現細胞におけるNF- κ Bの活性化はクロロホルム/メタノールにより除去されるような脂溶性成分が関係し, Dectin-1反応性を維持していても, 脂溶性成分除去によりTLR2/Dectin-1における活性上昇も著しく低下することが示唆

された.

ZymosanによるNF- κ Bの活性化増強におけるDectin-1の分子機構

TLR2/Dectin-1共発現細胞のNF- κ Bの活性増強にDectin-1がどのような分子機構で関与しているのかを検討するために, 共発現細胞を予め可溶性の(1 $\rightarrow$ 3)- β -D-グルカン (ソニフィラン: SPG) で処理したのち, ZWISを添加して, NF- κ B活性化能を測定した. その結果, SPG前処理はTLR2単独発現細胞と同等のNF- κ B活性化能しか示さず, Dectin-1による活性増強は(1 $\rightarrow$ 3)- β -D-グルカン認識に基づくことが示唆された (Fig. 11).

さらに, Dectin-1の関与を詳細に検討するために, Dectin-1のアミノ酸配列の特徴に着目して, 細胞内領域のITAM様配列(-YXXL-)の変異体¹¹⁾及びCRDの β -グルカン非結合性変異体(W-I-H変異体)をそれぞれTLR2と共に発現させ, ZWISで誘導されるNF- κ Bの活性を測定した. その結果, TLR2/Dectin-1野生型の発現細胞では有意な活性増強を示したのに対して, ITAM変異体及びW-I-H変異体ではその増強作用が完全に消失していた (Fig. 12). これらのことから, Dectin-1がTLR2介在性のNF- κ B活性増強を誘導する際, β -グルカン部分の特異的な認識のみならず, 細胞内領域のITAM様モチーフも重要であることが示唆された. 一般的にITAM様モチーフのチロシン残基はリン酸化を受けて活性化に関与することが知られているがTLR2とDectin-1との協調的なzymosanの認識後, どのようなメカニズムでリン酸化が引き起こされるのかは不明である. これらのメカニズムを解析することで, 真菌菌体の認識に伴う自然免疫の活性化や炎症反応の分子機構をさらに

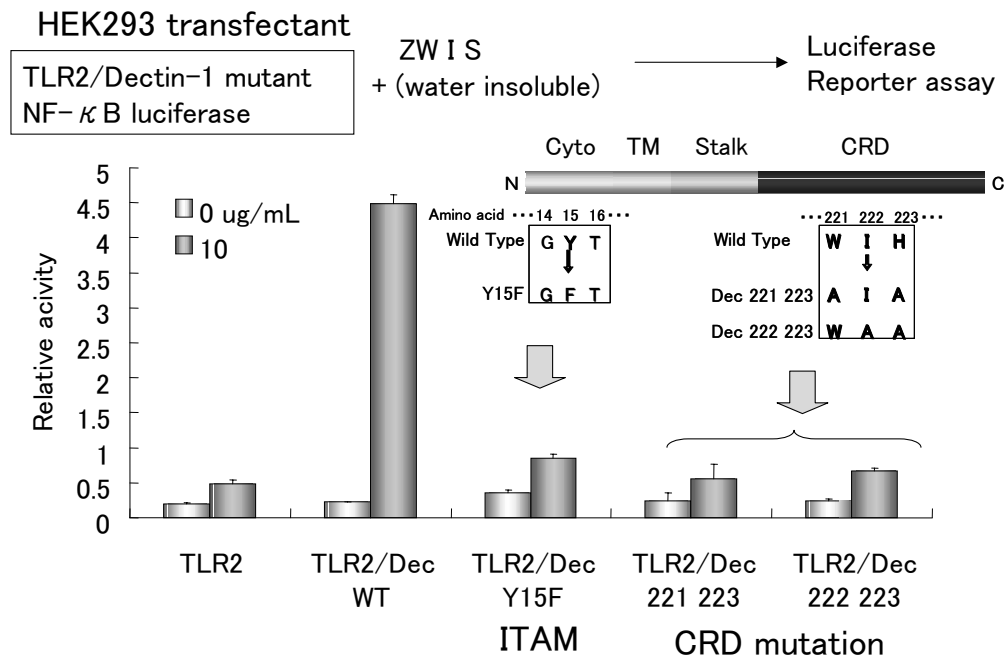


Fig. 12. Mutation of CRD and ITAM of Dectin-1 failed to enhance NF- κ B activation in TLR2/Dectin-1 transfectant.

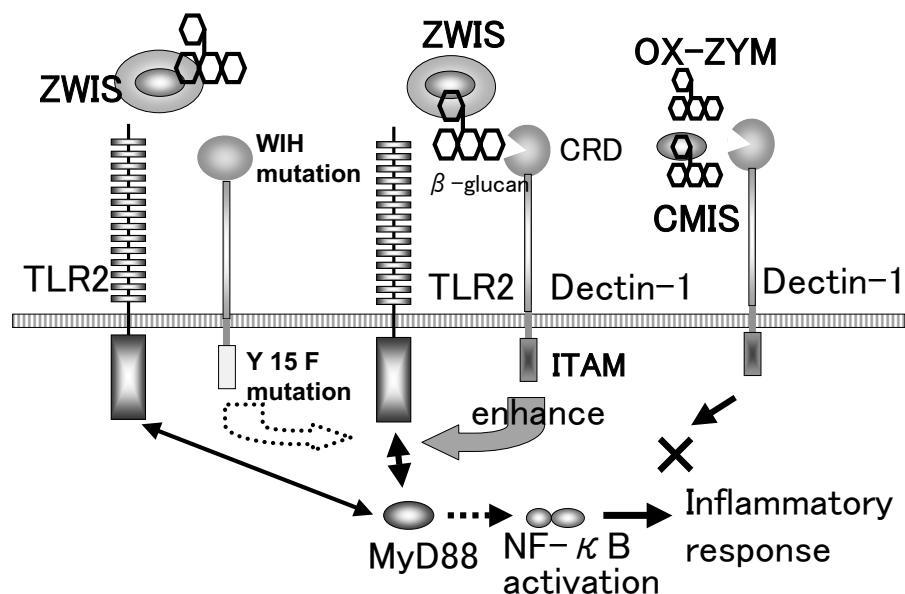


Fig. 13. Mutation mechanisms for enhanced NF- κ B activation in TLR2/Dectin-1 transfectant.

明確にできるものと期待される。

結 論

Dectin-1 は真菌の (1 $\rightarrow$ 3)- β -D-グルカンに特異的に結合する C-type レクチンであるが、その結合において、マンナンの認識に関与するマクロファージマンノース受容体 (MMR) とは全く異なるアミノ酸残基が関わることを示唆された。また、酵母細胞壁の β -グルカンと直鎖状 (1 $\rightarrow$ 3)- β -D-グルカンとでは Dectin-1 への結合性も僅かに異なることが示唆されたが、今後の発現タンパク質の詳細な立体構造解析が期待される。

酵母の細胞壁成分 zymosan のマクロファージからの炎症性サイトカインの産生を誘導し、その誘導には TLR2 及び Dectin-1 を介した NF- κ B の活性化を必要とすることが示唆されている。その活性誘導における Dectin-1 の役割を解析したところ、Fig. 13 のように、Dectin-1 単独では (1 $\rightarrow$ 3)- β -D-グルカンに結合しても、NF- κ B の活性化を誘導できず、TLR2 のリガンドが β -グルカンと共存することが必要であった。Dectin-1 の CRD の β -グルカン結合部位あるいは細胞内領域の ITAM 様部位が強い NF- κ B の活性化に重要であることが、変異体を用いた解析で明らかとなった。Dectin-1 は

β -グルカンの認識を介して真菌に対する防御反応に関与するが、菌体の認識、細胞内への取り込みのみならず、Dectin-1 以外の自然免疫系受容体によるシグナル伝達を調節するような役割を演じていると考えられる。

謝 辞

本研究は東京薬科大学免疫学教室大学院生の石井崇司氏および池田義彦氏の研究成果に基づくものである。両氏の尽力に、また、免疫学教室員の協力に深謝する。

参考文献

- 1) Lipke PN, Ovalle R: Cell wall architecture in yeast: new structure and new challenges. *J Bacteriol* **180**: 3735-3740, 1998.
- 2) Marodi L, Schreiber S, Anderson DC, MacDermott RP, Korchak HM, Johnston RB Jr: Enhancement of macrophage candidacidal activity by interferon-gamma. Increased phagocytosis, killing, and calcium signal mediated by a decreased number of mannose receptors. *J Clin Invest* **91**: 2596-2601, 1993.
- 3) Drickamer K: Engineering galactose-binding activity into a C-type mannose-binding protein. *Nature* **360**: 183-186, 1992.
- 4) Brown GD, S Gordon: Immune recognition. A new receptor for β -glucans. *Nature* **413**: 36-37, 2001.
- 5) Willment JA, Gordon S, Brown GD: Characterization of the human β -glucan receptor and its alternatively spliced isoforms. *J Biol Chem* **276**: 43818-43823, 2001.
- 6) Ariizumi K, Shen GL, Shikano S, Xu S, Ritter R III, Kumamoto T, Edelbaum D, Morita A, Bergstresser PR, Takashima A: Identification of a novel, dendritic cell-associated molecule, dectin-1, by subtractive cDNA cloning. *J Biol Chem* **275**: 20157-20167, 2000.
- 7) Adachi Y, Ishii T, Hoshino A, Tamura H, Aketagawa J, Tanaka S, Ohno N: Characterization of β -glucan recognition site on C-type lectin, Dectin-1. *Infect Immun* **72**: 4159-4171, 2004.
- 8) Natarajan K, Dimasi N, Wang J, Mariuzza RA, Margulies DH: Structure and function of natural killer cell receptors: multiple molecular solutions to self, nonself discrimination. *Annu Rev Immunol* **20**: 853-885, 2002.
- 9) Di Carlo FJ, Fiore JV: On the composition of zymosan. *Science* **127**: 756-757, 1958.
- 10) Brown GD, Taylor PR, Reid DM, Willment JA, Williams DL, Martinez-Pomares L, Wong SY, Gordon S: Dectin-1 is a major β -glucan receptor on macrophages. *J Exp Med* **196**: 407-412, 2002.
- 11) Underhill DM, Rossnagle E, Lowell CA, Simmons RM: Dectin-1 activates Syk tyrosine kinase in a dynamic subset of macrophages for reactive oxygen production. *Blood* **106**: 2543-2550, 2005.
- 12) Ozinsky A, Underhill DM, Fontenot JD, Hajjar AM, Smith KD, Wilson CB, Schroeder L, Aderem A: The repertoire for pattern recognition of pathogens by the innate immune system is defined by cooperation between toll-like receptors. *Proc Natl Acad Sci USA* **97**: 13766-13771, 2000.
- 13) Gantner BN, Simmons RM, Canavera SJ, Akira S, Underhill DM: Collaborative induction of inflammatory responses by dectin-1 and Toll-like receptor 2. *J Exp Med* **197**: 1107-1117, 2003.
- 14) Ohno N, Uchiyama M, Tsuzuki A, Tokunaka K, Miura NN, Adachi Y, Aizawa MW, Tamura H, Tanaka S, Yadomae T: Solubilization of yeast cell-wall β -(1 $\rightarrow$ 3)-D-glucan by sodium hypochlorite oxidation and dimethyl sulfoxide extraction. *Carbohydr Res* **316**: 161-172, 1999.
- 15) Ikeda Y, Adachi Y, Ishibashi K, Miura N, Ohno N: Activation of toll-like receptor-mediated NF-kappaB by zymosan-derived water-soluble fraction: possible contribution of endotoxin-like substances. *Immunopharmacol Immunotoxicol* **27**: 285-298, 2005.

Contribution of Dectin-1 to the Recognition of Fungal Cell Wall Products and the Activation of Innate Immune Response

Yoshiyuki Adachi, Naohito Ohno

Laboratory for Immunopharmacology of Microbial Products, Tokyo University of Pharmacy and Life Science
1432-1 Horinouchi, Hachioji, Tokyo 192-0392, Japan

1,3- β -glucans is a major cell wall component in fungi. Receptor molecules relating to innate immunity may recognize such cell wall products, and affect host defense systems. A β -glucan receptor, dectin-1, is a C-type lectin and may contribute to the innate immune responses. To examine the role of dectin-1 in recognition of 1,3- β -glucans and subsequent activation of intracellular signaling, the molecular characteristics of a carbohydrate recognition domain (CRD) of dectin-1 were investigated. The binding ability to β -glucans was abolished by mutating two amino acid residues, Trp221 and His223, on the CRD. Dectin-1 increased TLR2-mediated NF- κ B activation in response to zymosan. However, dectin-1 alone could not affect the activation pathway for NF- κ B, nor did co-expression of dectin-1 mutant and TLR2 increase the NF- κ B activation. These results suggest that dectin-1 may have a co-stimulatory effect on leukocyte activation in response to fungal infection.

この論文は, 第49回日本医真菌学会総会の“シンポジウム4: 真菌感染と自然免疫”において発表されたものです.