

マンノース結合レクチン (MBL) と疾患

遠 藤 守 人

目 次

1. はじめに
2. 生体防御レクチン～マンノース結合レクチン
3. レクチン経路を介した補体活性化
4. レクチン濃度と易感染性
5. レクチン経路補体活性化と疾患
6. おわりに

1. はじめに

糖鎖を認識して結合する構造を有する蛋白質であるレクチンは、哺乳類を含めた動物において、広く生体防御に関与していることが明らかにされて来ている。特に近年、補体第3の活性化経路として“レクチン経路”が見出されるに至ってその作用機序や疾患との関連が注目されており、ある種の疾患では新たな治療戦略として臨床への利用が検討されている。本稿においては、ヒトに存在する主要な血清レクチンであるマンノース結合レクチン (mannose-binding lectin/mannan-binding lectin; MBL) を中心に、補体活性化のメカニズムから関与する疾患・治療応用について概説し、生体におけるその重要性を総括する。

2. 生体防御レクチン～マンノース結合レクチン

レクチンは当初、赤血球を凝集する物質として植物から見出されたものであるが、動物にも同様の性質を有する蛋白質が存在することが示されてきた。その中で糖との結合にカルシウムイオンを必要とするものはC型レクチンとし

て分類されている¹⁾。MBLは1978年にKawasakiらによってウサギ肝臓から酵母マンナンに結合するC型レクチンとして発見されたが、その後、ヒトを含めた哺乳類やニトリなどからタイプの異なる血清レクチンが単離されてきた^{2,3)}。ヒト血清MBLは分子量32 kDaのサブユニットからなるホモポリマーで、サブユニットは構造上の特徴として、1) NH₂末側のシステインに富むドメイン、2) コラーゲン様ドメイン、3) COOH末側のカルシウム依存性の糖鎖認識ドメイン (CRD) の三つのドメインより構成されている (図1.A)。このサブユニット3分子が、NH₂末側のシステインを介したジスルフィド結合で繋がって一つの構造単位を形成し、さらにポリマーとなって存在する⁴⁾。後述するMBL欠損においては、MBL遺伝子の点変異がコラーゲン様ドメイン内に存在するためホモポリマーが正常に形成されないものと考えられている。

糖特異性からみると、MBLではマンノースやN-アセチルグルコサミンと高い親和性を示し、これらの糖鎖を持つ微生物と結合することで、食細胞による貪食機能を亢進させるオプソニンとして作用する。MBLとの結合が知られている微生物は、真菌ではカンジダやクリプト

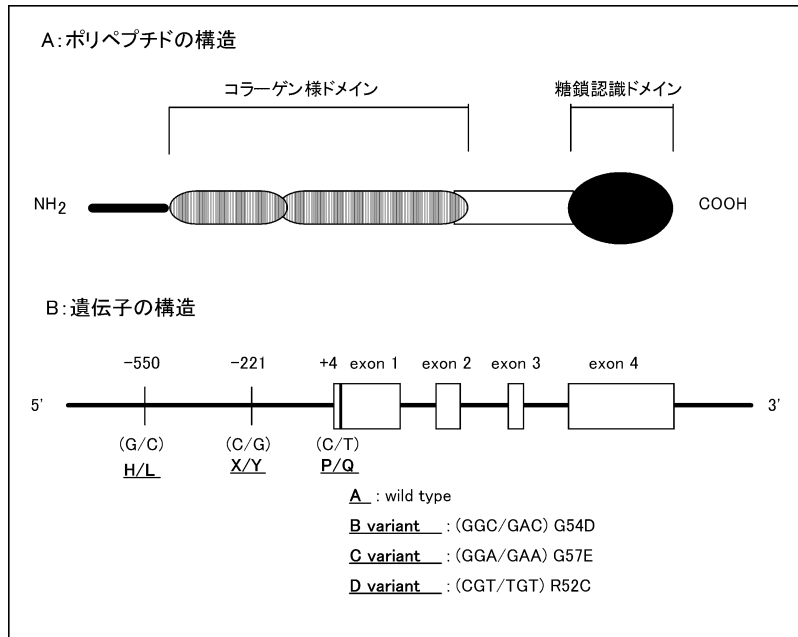


図1 マンノース結合レクチン (MBL) の構造
 A: MBL ポリペプチドの構造。N 末領域, コラーゲン様領域, ネック領域, 糖鎖認識領域 (CRD) から構成される。B: *MBL* 遺伝子の構造。血清レクチン濃度に影響する major variant として, コラーゲン様ドメインのアミノ酸変異により A (wild type), B (Gly 54 → Asp), C (Gly 57 → Glu), および D (Arg 52 → Cys) が知られており, これらの点変異とプロモーター領域の多型 (H/L, X/Y, P/Q) の組み合わせにより MBL 濃度は決定されている。

コッカス, アスペルギルスなど, 細菌ではサルモネラ菌, 大腸菌, 髄膜炎菌, インフルエンザ菌, ナイセリア菌, リステリア菌, 抗酸菌など, ウィルスではヒト免疫不全ウィルス, インフルエンザウィルスなど極めて多岐にわたる⁴⁻⁷⁾。結合によって異物と認識し排除機構が働くことから, MBL は生体防御レクチンとして位置づけられる。

3. レクチン経路を介した補体活性化

補体系は, 異物排除という生体防御の上で重要な役割を果たすものであるが, 補体活性化反応を開始するメカニズムとして, 主に免疫複合体への補体成分 C1q の結合により誘導される古典的経路 (Classical pathway), および補体制御因子の作用を受けない細菌壁等で直接補体

成分 C3 の活性化が誘導される第二経路 (Alternative pathway) が従来知られていた。近年, 新たに第 3 の機序としてレクチン経路 (Lectin pathway) の存在が発見されるに至った。血清中の MBL は, C1r, C1s と構造上類似性を持つセリンプロテアーゼ, MASP (MBL-associated serine protease; MASP-1, MASP-2, および MASP-3, sMAP/MAP19) と複合体を形成しており, 糖鎖リガンドへの結合によりこれら MASPs を未活性型から活性型へと転換して C4, C2 を分解 (MASP-2 の作用), あるいは C3 を直接分解 (MASP-1 の作用) して一連の補体活性化反応へと導く⁸⁻¹⁰⁾ (図 2)。抗体を介さない, 糖鎖という単純なパターン認識に基づいた, 最も primitive な活性化経路としてレクチン経路をとらえることができる。MBL は, 糖鎖への結合で直接的なオプソニン活性に加えて補体活

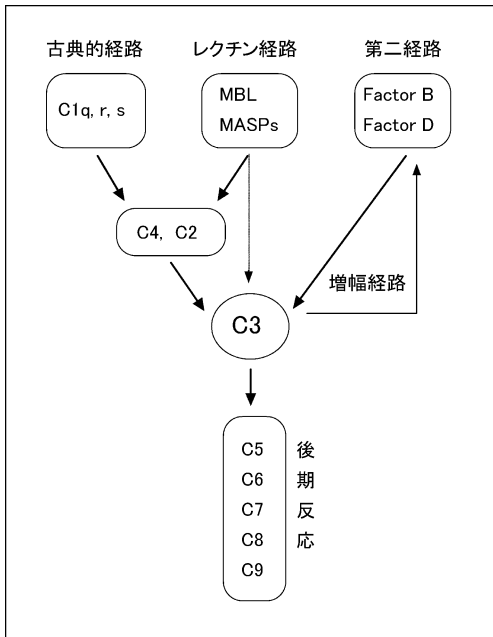


図2 補体活性化経路の概略
古典的経路は免疫複合体，レクチン経路は糖鎖の認識により，第二経路はC3の非特異的結合により開始される。
MBL：マンノース結合レクチン
MASP：MBL結合セリンプロテアーゼ

性化作用を有するものであり，リンパ球(T cell, B cell) および抗体が中心的に働く獲得免疫以前の，自然免疫 (innate immunity) における主要システムを構成していると考えられる。MBLの他に，このような補体活性化のイニシエーターとなるレクチンとしてヒトではフィコリン (L-ficolin, H-ficolin) が報告されている¹¹⁾。

4. レクチン濃度と易感染性

MBLの血中濃度は，平均値で見ると約1.0～1.5 $\mu\text{g/ml}$ で，感染時や外科的侵襲時には3倍以上に上昇することが確認されており，CRP (C-reactive protein) やSAA (serum amyloid A) 等と同様に急性期蛋白として理解することができる¹²⁾。Teraiらは健常日本人血清の検討で 1.72 ± 1.15 (mean \pm SD) $\mu\text{g/ml}$ と報告してい

るが¹³⁾，その他，国外の検討結果からみても血中MBL濃度は疾患を有しない状態，いわゆる健常時でも各個人で50 ng/ml以下から5 $\mu\text{g/ml}$ 以上まで極めて幅広く分布している。このことは，分子生物学的な解析からMBL遺伝子の多型 (ポリモルフィズム) に基づくものであることが示されている。第10染色体長腕に存在するMBL遺伝子のプロモーター領域 (-550, -221) および Exon 1 (+4, コドン 52, 54, 57) のポリモルフィズムが認識されており (図1.B)，これらの組み合わせによってMBL欠損を含めて血中のMBL濃度が決定されるものと考えられる^{5,6)}。日本人ではB variant, すなわちコドン54の点変異によるアミノ酸置換 (G \rightarrow D) が少なからず認められることが知られている¹⁴⁾。

MBLがオプソニン活性や補体活性化作用により生体防御因子としての重要性を有することは，多くの臨床研究から明らかにされて来た。1989年にSuperらによって，感染症を頻発する小児でMBL欠損がオプソニン活性欠如の要因として初めて報告され¹⁵⁾，その後，易感染性のある小児を対象に細菌感染，ウィルス感染におけるMBLの検討がMBLの遺伝子解析を含めて精力的に行われ，MBLと再発性感染症との間の強い関連性が示されている¹⁶⁻¹⁹⁾。さらに獲得免疫が未熟な幼児期だけでなく，成人においても免疫能が低下するような基礎疾患を有する病態では，MBLが多様な感染症に対してその防御の上で重要な役割を担っていることが判明している^{20,21)}。このように，欠損を含めた血清MBL低値は易感染傾向を示し免疫不全を呈するリスクファクターであることが明確化されるに至り，血漿由来MBL²²⁾ やリコンビナントMBL²³⁾ の臨床応用が試みられている。ただし，血中濃度の個体差が大きいものであり，至適投与量や安全性を含めてクリアすべき多くの課題が残されており，今後広くコンセンサスを得られる使用法の確立が望まれている。

また，MBLの結合は正常のヒトの組織・細胞においては認められないが，腫瘍細胞やアポ

表1. マンノース結合レクチン (MBL) の関与が考えられる疾患・病態

| | |
|--------------------------------|--|
| A. MBL不全が発症・予後に関与 | |
| 細菌感染 | |
| 頻回再発性; 小児および成人 敗血症, 敗血症性ショック | |
| 髄膜炎菌感染, 肺炎球菌感染, 火傷後緑膿菌感染 | |
| 重症急性呼吸器症候群(SARS) | |
| 寄生虫感染 | |
| マラリア | |
| 慢性持続性肝炎 | |
| B型肝炎, C型肝炎 | |
| 免疫不全 | |
| HIV/AIDS | |
| 抗癌剤治療による好中球減少 | |
| 骨髄移植 肝臓移植 | |
| 慢性肉芽腫症, 無 γ グロブリン血症 | |
| その他 | |
| のう胞性線維症 (cystic fibrosis) | |
| 全身性エリテマトーデス (SLE) | |
| 慢性関節リウマチ (RA) | |
| 習慣性流産 | |
| 動脈硬化 (Chlamydia pneumoniae 感染) | |
| B. MBLを介した補体活性化が発症・予後に関与 | |
| 糸球体腎炎 | |
| IgA腎症 紫斑病性腎炎 | |
| 溶連菌感染後急性糸球体腎炎 | |
| HCV関連腎症 | |
| ループス腎炎 | |
| 慢性腎不全 透析療法 | |
| 糖尿病 (I型) 糖尿病性腎症 心血管疾患 | |
| 気管支喘息 | |
| 虚血再還流傷害 | |
| 大動脈瘤術後, 腎移植術後, 急性心筋梗塞 | |

トースに陥った細胞ではその表面の糖鎖に変化が生じることから MBL 結合が認められ²⁴⁾, レクチン経路を介した補体活性化が生じる。したがって, アポトース細胞の処理能不全がその病因に関連していると考えられる自己免疫疾患や腫瘍性疾患の発症において, MBL は異物排除の観点から生体にとって有利に作用することが期待される。実際, 自己免疫疾患の代表で

ある全身性エリテマトーデス (SLE) においては, MBL 不全 (MBL 欠損・MBL 異常低値) を示す遺伝子型が, 感染症や動脈血栓症などの合併症を併発するリスクファクターとなる^{25,26)}だけでなく, 疾患発症そのものの要因の一つとする報告²⁷⁾もなされている。表 1.A に MBL 不全が関与する疾患・病態をまとめた。

5. レクチン経路補体活性化と疾患

前述のように, 遺伝的多型による MBL 不全が感染症やその他疾患の素因として重要であることが認識されて来たが, 他方, MBL によるレクチン経路を介した補体活性化が, ある種の疾患を惹起する可能性も示されている。本来, 補体系は侵入異物を認識して排除するという生体防御に働く反応であるが, 過度にこの活性化反応が生じた場合には自己の組織を傷害することとなる²⁸⁾。

最初にレクチン経路による補体活性化の過剰反応と疾患との関連が指摘されたのは慢性関節リウマチ (RA) である²⁹⁾。RA 症例では糖鎖異常 (ガラクトース欠損) IgG が高頻度でその血清・関節液に認められるが, ガラクトース欠損によって N-アセチルグルコサミンが露出することで MBL が結合し, レクチン経路を介した補体活性化が開始されることが示され, その結果として RA の病態が形成されるものと推察されている。

われわれは, 従来から補体系がその組織傷害に重要な役割を果たすと考えられる腎疾患において, 最も頻度の高い糸球体腎炎である IgA 腎症およびその類似疾患である紫斑病性腎炎を対象とした検討結果から, 補体活性化機序として MBL を介したレクチン経路が関与することを報告した³⁰⁻³²⁾。これはレクチン経路による補体活性化が直接疾患で確認された世界で最初の報告である。さらに, 続けて溶連菌感染後急性糸球体腎炎や C 型肝炎関連腎症におけるレクチン経路の関与を示して来た³³⁻³⁵⁾ (図 3)。現在で

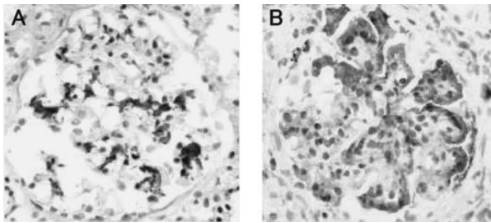


図3 腎生検組織におけるマンノース結合レクチン（MBL）の糸球体沈着
A：IgA腎症，メサンギウム領域への沈着を認める。
B：HCV関連腎症，メサンギウム領域および糸球体係蹄に沈着を認める。

は国内外の他施設からも同様の報告がなされており^{36~38}，未だ詳細が不明である糸球体腎炎の発症機転の解明に繋がることも期待されている。また，腎疾患に関連して最近，慢性血液透析症例における血清 MBL 値の上昇に注目し，MBL と感染症や心血管疾患の合併との関係から透析導入後の生命予後に影響している可能性があることをわれわれは報告している^{39,40}。

糖尿病の病態の中心となる血管傷害においても，レクチン経路を介した補体活性化が大きく関与していることが知られて来ている^{41~43}。特に I 型糖尿病では，インスリンの MBL 産生抑制作用に基づき，門脈インスリン濃度の低下が肝臓での MBL 産生を亢進させるために血中 MBL 濃度を上昇させ，結果として補体活性化により腎症，心血管疾患といった血管傷害を進展させることが示唆されている。低酸素ストレスが血管内皮細胞の糖鎖に変化を生じさせて MBL 結合を導くことが示され，虚血再還流モデルではレクチン経路を介した補体活性化が生じるといった興味深い動物実験の結果^{44~46}に対応して，虚血性心疾患，大動脈瘤術後，臓器移植後等の組織傷害にもレクチン経路が関わっていることが臨床的にも報告されている^{47~50}。その他，レクチン経路による補体反応が関連すると考えられる疾患を表 1.B に示した。これらの疾患では MBL 補充療法とは逆に，MBL の作用を抑制することが治療戦略として有効であ

るものと予想される。

6. おわりに

レクチン経路による補体活性化反応は，補体学の上では近年になって新しく認識されたものであるが，生物の進化の面からみると最も原始的なものであり，われわれヒトにおいても基本的な生体防御機構として重要な役割を担っていることは明らかである。MBL を含めた血清レクチンについての詳細な研究が着実に進められており，今後それらの成果によって，ある種の疾患の病態解明・新たな治療方法の開発に繋がることが期待される。

引用文献

- 1) Turner MW; Mannose-binding lectin: *Immunol Today* 17: 532, 1996.
- 2) Kozutsumi Y, Kawasaki T, Yamashina I; *Biochem Biophys Res Commun* 95: 658, 1980.
- 3) Kawasaki N, Kawasaki T, Yamashina I; *J Biochem (Tokyo)* 94: 937, 1983.
- 4) Neth O, Jack DL, Dodds AW, et al.; *Infect Immun* 68: 688, 2000.
- 5) Jack DL, Klein NJ, Turner MW; *Immunol Rev* 180: 86, 2001.
- 6) Kilpatrick DC; *Transf Med* 12: 335, 2002.
- 7) Gadjeva M, Takahashi K, Thiel S; *Mol Immunol* 41: 113, 2004.
- 8) Matsushita M; *Microbiol Immunol* 40: 887, 1996.
- 9) Walport MJ; *N Engl J Med* 344: 1058, 2001.
- 10) Fujita T; *Nature Rev Immunol* 2: 346, 2002.
- 11) Matsushita M, Endo Y, Fujita T; *J Immunol* 164: 2281, 2000.
- 12) Dean MM, Minchinton RM, Heatley S, et al.; *J Clin Immunol* 25: 346, 2005.

- 13) Terai I, Kobayashi K, Fujita T, et al. ; *Biochem Med Metab Biol* 50 : 111, 1993.
- 14) Takahashi R, Tsutsumi A, Ohtani K, et al. ; *Ann Rheum Dis* 64 : 311, 2005.
- 15) Super M, Thiel S, Lu J, et al. ; *Lancet* ii : 1236, 1989.
- 16) Smiya M, Super M, Tabona P, et al. ; *Lancet* 337 : 1569, 1991.
- 17) Summerfield JA, Sumiya M, Levin M, et al. ; *BJM* 314 : 1229, 1997.
- 18) Turner MW ; *Immunobiol* 199 : 327, 1998.
- 19) Koch A, Melbye M, Sorensen P, et al. ; *JAMA* 285 : 1316, 2001.
- 20) Summerfield JA, Ryder S, Sumiya M, et al. ; *Lancet* 345 : 886, 1995.
- 21) Peterslund NA, Koch C, Jensenius JC, et al. ; *Lancet* 358 : 637, 2001.
- 22) Valdmarrsson H, Stefansson M, Vikingsdottir T, et al. ; *Scand J Immunol* 48 : 116, 1998.
- 23) Vorup-Jensen T, Sotensen ES, Jensen UB, et al. ; *Int Immunopharmacol* 1 : 677, 2001.
- 24) Nauta AJ, Raaschou-Jensen N, Roos A, et al. ; *Eur J Immunol* 33 : 2853, 2003.
- 25) Garred P, Madsen HO, Halberg P, et al. ; *Arthritis Rheum* 42 : 2145, 1999.
- 26) Ohlenschlaeger T, Garred P, Madson HO, et al. ; *N Engl J Med* 351 : 260, 2004.
- 27) Lee YH, Witte T, Momot T, et al. ; *Arthritis Rheum* 52 : 3966, 2005.
- 28) 遠藤守人 ; 臨床からみた補体活性, 補体学への招待 pp. 81-87. 補体研究会. 2002.
- 29) Malhotra R, Wormald MR, Rudd PM, et al. ; *Nature Med* 1 : 237, 1995.
- 30) Endo M, Ohi H, Ohsawa I, et al. ; *Nephrol Dial Transpl* 13 : 1984, 1998.
- 31) Endo M, Ohi H, Ohsawa I, et al. ; *Am J Kidney Dis* 35 : 401, 2000.
- 32) Endo M, Ohi H, Satomura A, et al. ; *Clin Nephrol* 55 : 185, 2001.
- 33) Ohsawa I, Ohi H, Endo M, et al. ; *Kidney Int* 56 : 1158, 1999.
- 34) Endo M, Ohsawa I, Ohi H, et al. ; *Nephron* 87 : 374, 2001.
- 35) 遠藤守人 ; 臨床免疫 35 : 116, 2001.
- 36) Matsuda M, Shikata K, Wada J, et al. ; *Nephron* 80 : 408, 1998.
- 37) Lhotta K, Wurzuner R, Köning P ; *Nephrol Dial Transpl* 14 : 881, 1999.
- 38) Hisano S, Matsushita M, Fujita T, et al. ; *Am J Kidney Dis* 45 : 295, 2005.
- 39) Satomura A, Endo M, Ohi H, et al. ; *Nephron* 92 : 702-704, 2002.
- 40) Satomura A, Endo M, Fujita T, et al. ; *Nephron Clinical Practice* 102 : c93, 2006.
- 41) Hansen TK, Thiel S, Knudsen ST, et al. ; *J Clin Endocrinol Metab* 88 : 4857, 2003.
- 42) Hansen TK, Tarnow L, Thiel S, et al. ; *Diabetes* 53 : 1570, 2004.
- 43) Bouwman LH, Eerligh P, Terostra OT, et al. ; *Diabetes* 54 : 3002, 2005.
- 44) Collard CD, Vakeva A, Morrissey MA, et al. ; *Am J Pathol* 156 : 1549, 2000.
- 45) Jordan JE, Montalto MC, Stahl GL ; *Circulation* 104 : 1413, 2001.
- 46) Walsh MC, Bourcier T, Takahashi K, et al. ; *J Immunol* 175 : 541, 2005.
- 47) Madsen HO, Videm V, Svejgaard A, et al. ; *Lancet* 352 : 959, 1998.
- 48) Rugonfalvi-Kiss S, Endresz V, Madsen HO, et al. ; *Circulation* 106 : 1071, 2002.
- 49) Norwood MG, Sayers RD, Roscher S ; *Eur J Vasc Endovasc Surg* 31 : 239, 2005.
- 50) Berger SP, Roos A, Mallat MJ, et al. ; *Am J Transplant* 5 : 1361, 2005.