

総 説

レクチン, ガレクチンとガレクチン3の生物学的特性

Hekmat Osman, Abdel Aziz, 野本一博, 高野康雄

富山医科薬科大学医学部 第1病理学講座

はじめに

2003年4月に, 人間の全遺伝情報(ヒトゲノム)の解読完了が宣言された。ゲノム解読の次に来る重要な研究テーマと考えられているのが, タンパク質と糖鎖の機能解明である。糖鎖研究はグライコミクスと呼ばれ, 現在そして今後重要で注目される研究領域であると考えられる。この糖鎖を特異的に認識して結合, 架橋形成するタンパク質と定義されるのがレクチンである。本総説では, レクチン, S型レクチンであるガレクチン, ガレクチンと悪性腫瘍との関連, そして我々が現在, 注目研究しているガレクチン3について解説をする。

I. レクチン

1. 定義と分類

lectinという用語はpick, choose, selectの意味を有するラテン語のlectusに由来している。レクチンはタンパク質であり, 特異的にある抗原にのみ結合するという点では抗体と同様であるが, 抗原との反応によってもレクチンが産生されないという点で抗体とは異なっている^[1]。そしてレクチンは, 免疫グロブリン(認識した糖に対して酵素活性を示さない)とは別の糖鎖結合タンパク質である。レクチンはウイルスから細菌, そして植物から動物まですべての生物で見出されている。糖鎖認識は他の多くの物質でも起こっている。レクチンはまた, 特定のオリゴサッカライド構造やリガンドを認識する糖鎖結合タンパク質としても知られている。サッカライドリガンドを有している糖タンパク質や糖脂質はカウンターレセプターと呼ばれている。脊椎動物において, 2種類の大きなレクチンファミリーが同定されてきた。C型レクチンはセレクチンやペントラキシンなどを含み, 糖鎖結合にカルシウムを必要とする。S型レクチンはガレクチンとして知られているが, カルシウム非依存性で, c.elegansからヒトまで, 広い種で見出されている。さらに, 多くの動物レクチンはまた, タンパク質タンパク質間, タンパク質脂質間, タンパク質核酸間の相互作用の際に, 糖鎖と

は別の構造にも結合する^[2]。ガレクチン, C型, I型, P型レクチンのような動物レクチンに加えて, 糖鎖を認識する多くのタンパク質があり, レクチンの定義のもとで分類されている(Table 1, 2)。他の多くの動物のタンパク質, 例えばTNF α のような新しいサイトカインもレクチン活性を有していると報告されているが, 今までに複合体の結晶構造は同定されていない。

Table 1
Classification of Lectins

| |
|--|
| Animal lectins |
| C-type lectins |
| Calnexin-calreticulin |
| Chitin-binding protein |
| Fuclectin |
| I-type lectin |
| L-type lectin (ERGIC, VIP) |
| P-type lectin |
| Pentraxin |
| S-type lectin (Galectin) |
| Chickin galectin |
| Congerin-1 |
| Congerin-2 |
| Galectin-1 |
| Galectin-10 (charcot-leyden crystal protein) |
| Galectin-2 |
| Galectin-3 |
| Galectin-7 |
| Spider toxin |
| Tachylectin |
| TIM-lectin |
| Bacterial lectins |
| Plant lectins |
| Virus lectins |

Table 2
Structural families of animal lectins.

| |
|---------------------------------------|
| Structural families of animal lectins |
| C-type |
| S-type (galectins) |
| I type (siglecs and others) |
| P-type (phosphomannosyl receptors) |
| Pentraxins |
| (Trout) egg lectins |
| Calreticulin and calnexin |
| ERGIC-53 and VIP-36 |
| Discoidins |
| Eel agglutinins (fuclectins) |
| Annexin lectins |
| Ficolins |
| Tachlectins 5A& 5B |
| Limas flavus agglutinin |

2. 動物レクチンの歴史と種類

ここでは、動物レクチンの歴史とレクチンのいくつかの種類について述べる。

(1) 動物レクチンの発見 (Table 3)

哺乳動物を含む動物レクチンは、植物レクチンよりも以前から知られている。いくつかのレクチンは、糖鎖結合タンパク質として同定されるよりも以前に発見された。1853年にCharcotとRobinは組織中に奇妙なクリスタル様の構造物を観察した。1872年にはLydenによって喘息患者の喀痰中に同様の構造物が発見され、この構造物は好酸球に関連する炎症の時にしばしばみられ、Charcot-Lyden結晶として知られるようになった。このタンパク質は認識され、糖鎖と結合することが判明し、後にガレクチン10と命名された^[3]。初めて、動物のレクチン活性が観察されたのは、おそらく1902年のFlewnerとNouguchiによっての、ヘビにおいてであり、この発見はMitchellとReichertにより1886年に発見されたガラガラヘビの毒のlectin活性と関連している。このレクチンは、1980年にはthrombolectinとして単離された。

(2) 血液型レクチン

レクチンという言葉は、赤血球の型を区別する、非免疫グロブリン凝集素を記載するために創案された。ほとんどのレクチンは凝集素として考えられ、抗体あるいは抗体関連分子と広くみなされていた。後に、凝集素に対する生化学的研究がなされ、非免疫グロブリン的性質が明らかとなった^[4]。

(3) β ガラクシド結合レクチン

脊椎動物のレクチンの多くは、構造的に相同性があり、ガレクチンという言葉は現在、レクチンファミリーの一家系を示すものとして好んで用いられている。ガレクチンはその分子構造によりプロト型（1個の糖鎖認識ドメインを持つ）、タンデムリピート型（2個の相同性の糖鎖認識ドメインを持つ）、そしてキメラ型（1個のガレクチンドメインとそれとは無関係なドメインを持つ）に分類されている。哺乳類のガレクチンはアミノ酸配列に基づいて、14種類に分類されている^[5]。

(4) ペントラキシン

ペントラキシンという用語はCRP（C-reactive protein）、そしてその相同物の血清アミロイドPコンポーネントに適用される。関連した分子PTX 3は血球内に見出され、第3のヒトのペントラキシンと考えられ、特定の結合部位で、ガラクトサン、ガラクトースリン酸と結合することが見出されており、レクチンの性質を有している^[6]。

Table 3
Key discoveries in animal lectin history

| | |
|-----------|--|
| 1853 | First description of Charcot-Leyden crystals (by Charcot and Robin) |
| 1860-1886 | Weir Mitchell's studies on rattlesnake venom |
| 1902 | Horse shoe crab agglutinins first reported |
| 1906 | Conglutinin; first animal animal lectin to be associated with the immune system |
| 1935-1946 | Eel agglutinins and their application as blood typing agents |
| 1973-1975 | Discoidins and related lectins in cellular slime moulds |
| 1974 | Rabbit hepatic lectin (asialoglycoprotein receptors) reported |
| 1975 | Electrolectin and beginning of research into galectins |
| 1989 | Selectins identified as a new subfamily of C-type lectins after publication of primary sequence data from various adhesion molecules |
| 1989-1991 | Demonstration of the identity between mannan-binding lectin and the baker's yeast opsonin |

(5) コレクチン

コレクチン (Collectins, Collagen-like lectins) は分子内にコラーゲン様領域（グリシンが3つ目毎に繰り返されるトリプレット配列）と、C型（ Ca^{2+} 依存性）レクチンに共通に保存されている糖鎖認識ドメインをもつ一群の動物レクチンである。初めてのコレクチンは1906年に発見された。これは哺乳類で発見された初めてのレクチンで、その特徴的な活性はタンパク質と糖鎖との相互作用をもとに示された。一方、Charcot-Lyden結晶/ガレクチン10分子は構造物として発見され、生物活性は不明であった。ここ数年でコレクチン様構造を持つ2種類のタンパク質が人間の肝臓と胎盤よりクローンされた。後者のレクチン（CL-P1 or SRCL）は細菌や酵母と結合し、貪食作用を促進するという^[7]。

(6) セレクチンと他の接着分子

接着分子として知られている多くのタンパク質は、現在レクチンとして知られている。それらは異なったファミリーに属し、CD11b/CD18 (integrin), CD22 (asiglec), CD31 (anon-siglec I-type lectin), CD44 (a hyalectin-related C-type lectin), スロンボスポンジンなどが含まれる^[8]。最も重要な接着分子はC-typeレクチンのセレクチンファミリーであり、Lセレクチン、Eセレクチン、Pセレクチン（CD63L, CD62E, CD62Pとも呼ばれている）として知られている。

3. 動物レクチンの構造

(1) 構造的ファミリー

1988年頃には動物レクチンは2つの構造上のファミリー, すなわちC-type (活性にはCa²⁺が必要) とS-type (スルフヒドリル基依存性, ベータガラクトシド結合性) のレクチンのどちらかに属すると考えられていた。2つのファミリーは約120アミノ酸残基の保存された領域を持ち, C-typeとS-typeの領域は互いにまったく関連はない。また稀な異種としてN-typeも知られていた。

最近になり, この分類は十分ではなくなった。その理由としては, C-typeの保存された領域を有していないCa²⁺依存性レクチンや, スルフヒドリル基依存性ではないS-typeが多く明らかとなってきたからである。加えて, 今までに知られているレクチンファミリーの構造に属さない多くのレクチンも明らかとなってきた。それらは, ORPHANレクチンと呼ばれ, すでに確立されたファミリーで, 糖質に結合しないメンバーに属していることが多い。

(2) 構造活性の相違

これは多くの動物レクチンは, 均一の分子ではないということの意味する。そして動物レクチンは, 種間では異なるグループのメンバーである。それらは異なった種の間では構造的に異なっているが, 性質に関しては, 広い意味で同様である。アミノ酸配列のとても小さな差は, 性質において大きな変化が導かれる。

(3) 立体構造の集中性

いくつかの動物レクチンは, 植物レクチンに形態上類似している。いくつかのガレクチン, ペンタキシンとTNFについてのX線構造解析の結果, あるマメ科レクチンと第3の溝の部分類似している。このことが構造の集中性と考えられている。なぜならば, 動物レクチンはアミノ酸レベルでは構造的には類似性はないのである。加えて, 哺乳類の細胞内レクチンはマメ科レクチン様の溝ばかりでなく, 実際にいくつかのマメ科レクチンと約20%ほどの同様のアミノ酸を有している。

(4) 非糖鎖と結合するレクチン

動物レクチンは, タンパク質タンパク質間, タンパク質脂質間, タンパク質核酸間の相互作用の際に, 糖鎖とは別の構造にも結合する能力を持っていることがわかっている。このことは糖鎖認識ドメインが, 他のドメインとともに結合している時にしばしばみられ, 動物レクチンは多機能分子として考えられる^[9]。

(5) 2つの以上のレクチンドメインを持つ分子

これは, 動物レクチンは多くのドメインを持つ可能

性を意味している。多くの動物レクチンにおいて, 糖鎖ドメインは糖鎖結合活性を有しない別のドメインとともに存在する。2つの別々の構造的に明らかなレクチンドメインを持つ分子ということで, 構造は多少複雑であるかもしれない。レクチンドメインの存在(構造的な配列により定義される)が, レクチン活性を必ず持っているということの意味しないことを, 十分に知らなければならない。

4. 動物レクチンの機能

この機能には大きく分けて, 非免疫系と免疫系の2つ機能があるが, 本総説では免疫系に関わる機能について概説する。

(1) 非免疫系の機能

(2) 免疫系に関わる機能

この機能は4つに分けられる

i) 直接防御

免疫機構内で, 抗体あるいは補体のような認識, traffickingの機能を有する。多くのレクチンは, 病原体と結合しそれを無毒化したり, 血球による微生物の貪食作用を修飾したりして, 生体防御の初期段階で働く自然抗体として作用し得る。

ii) 細胞認識とtrafficking

これは異物を認識し, それから適当なシグナルに反応して炎症部位に急速に血管外漏出する能力を示している。この機能はセレクチン, CD44, CD22のようなレクチン活性を有する多くの接着分子において観察される。CD31は, ガレクチン3のように炎症刺激に反応する好中球凝集に影響する。ガレクチン9は, 特異的に炎症組織において好酸球をリクルートし, 加えて胸腺における胸腺細胞と上皮細胞間との作用において一定の役割を果たす可能性がある。

iii) 免疫調節

レクチンは免疫を調節する性質を有している。例えば, ネズミガレクチン1はコラーゲン誘発関節炎を抑制し得る。IL-1, 2, 6, 12そしてTNF α のような多くのサイトカインはレクチン活性を持つ。これらのサイトカインの免疫調節機能はよく知られている。

iv) 自己免疫の防止

多くのレクチンは自己免疫性疾患において影響を及ぼすことが実験的に証明されている。同時に多くのヒトレクチンは自己抗原として知られている。

II. ガレクチン

1. 定義

ガレクチンは, 糖鎖認識ドメインにより β ガラクトシ

ドと結合するレクチンで、この糖鎖認識ドメインは、多くの保存されたアミノ酸一次配列を持つ^[3]。ガレクチンは構造的に同族のタンパク質であり、少なくとも1つの β ガラクトシドに親和性のある糖鎖ドメインを有する。 β ガラクトシドは糖タンパク質や糖脂質上のオリゴサッカライド構造である。糖鎖はあらゆる細胞表面や細胞外基質中に存在しており、ガレクチンと糖鎖との結合は細胞接着にとって、とても重要である^[10]。ガレクチンファミリーにとっての2つの重要な条件は、 β ガラクトシドと結合親和性を持つこと、糖鎖結合部位に保存されたアミノ酸一次配列を持つことである。今日までに、14種類のガレクチンが同定され、発見された順番に命名され、下等から高等な脊椎動物にわたり広く分布している。ガレクチンは脊椎動物のほか、無脊椎動物、微生物にも見出される。ガレクチンは細胞質、核内と同様に細胞表面、細胞外基質中にもみられる。基本的にはサイトソルタンパク質であり、サイトソルから核内や顆粒内、そしてその他のサイトソル以外の部位に移動する可能性が示唆されている^[11]。

すべてのガレクチンは細胞内小胞体に入るための伝達配列を欠いており、小胞体・ゴルジ装置経路を通過しないとされている。そのため、このタンパク質は通常のタンパク質分泌経路ではなく、未解明の経路で細胞外へ分泌されるらしい^[12]。ガレクチンは遊離リボソームで合成されることが見出されている。サイトソルのサブコンパートメント、細胞内小器官、細胞膜、細胞膜に結合している分泌顆粒などに、特定のガレクチンの選択的な細胞内標的があるらしい。

2. 構造

すべてのガレクチンは、約130のアミノ酸より成るコア配列を共有している。X線構造解析によると、いくつかの哺乳類のガレクチンのコア配列は同様に、5あるいは6個のベータ鎖より形成される β シートが2枚重なったサンドイッチ構造で、マメ科レクチン、ペントラキシンと似ているが、結合部位は異なり、有意なシーケンスの相同性はない^[13]。

3. ガレクチンの分類

糖鎖結合ドメインに基づき、ガレクチンは主要な3つの型に分類できる^[14]。

(1) プロト型。分子量は約15000。糖鎖結合ドメインを1個含む。通常は非共有結合による2量体を形成し、2価性の結合分子として働く。状況によっては単量体として働く可能性もある。(ガレクチン1, 2, 5, 7, 10, 11, 13, 14)

(2) タンデムリピート型。分子量は約3万。1本のポリペプチド内に、プロト型に似た配列が2回繰り返されている。2つの糖鎖認識ドメインの配列は若干異なり、結合特性にも差がある。不等価の2価性の結合分子として働く。(ガレクチン4, 6, 8, 9, 12)

(3) キメラ型 (ガレクチン3)。分子量は約3万。C末端側半分はプロト型と似た1次構造で、1個の糖鎖認識ドメインをもつ。N末端側半分はガレクチンとは無関係な配列で、一部にコラーゲン様配列もある。状況によっては2量体となって働く可能性もある。X線構造解析より、ガレクチン1, 2, 3, 7, 10に由来する糖鎖認識ドメインの三次元立体構造は明らかとなってきた。これらの研究により、糖鎖認識ドメインは固く折りたたまれ、立体構造は β シートが2枚重なったサンドイッチ構造を伴っていることが判った。

ガレクチンの糖鎖認識ドメインとモノサッカライドリガンドのガラクトースとの相互作用は弱く、マイクロモル単位の解離定数を持っている。ヂサッカライドのラクトースとの結合は、ガラクトースよりも100倍高い親和性を持つ。いくつかの大きなオリゴサッカライドはラクトースよりも高い親和性を持ち、糖鎖結合部位はガラクトースの中心結合部位よりも広く存在していることが示唆されている。この広い結合部位のアミノ酸残基は中心結合部位のものよりも保たれておらず、ガレクチンにより親和性が異なり、長いオリゴサッカライドに対する特異性も異なる。

ガレクチンの発現に関する研究により、以下の3つの重要な事実が知られている。

- i) あらゆる生物には、通常いくつかのガレクチンファミリーが発現している。
- ii) 異なる細胞には、異なる種類のガレクチンが存在する。
- iii) ほとんどすべての細胞は、少なくとも1つのガレクチンを持つ。

4. ガレクチン関連タンパク質

最近、ある種のタンパク質が、ガレクチンファミリーのシーケンスに近いということが明らかとなってきた。ガラクトースとの結合活性は示されておらず、ガレクチンを定義するにあたり、2番目のクライテリアが必要になるかもしれない。ヒトにおける例は、ガレクチン10の一亜型、GRIFIN (galectin-related interfiber protein) である。

5. ガレクチン発現の調節

ガレクチンの発現には多くの調節機構が働いている。ガレクチン1や3は多くの組織、細胞に発現している。また、ガレクチン2や7は消化管や重層上皮のような特定の組織に発現している。ガレクチン3の発現は、マクロファージやシュワン細胞の活性化により引き起こされる。多くの癌でも特定のガレクチンの発現の変化がみられる^[15]。ガレクチンは、しばしば分化や腫瘍抗原として同定され、ガレクチン発現の変化は、癌の進展に直接的に寄与しているかもしれない。

Ⅲ. ガレクチンと悪性腫瘍

ガレクチン発現と腫瘍との間の関連を示す臨床的そして実験的な証拠が報告されてきた。ガレクチンの発現レベルは、多くの癌細胞において正常細胞に比較して様々である。

1. ガレクチンを消化器系腫瘍

ガレクチンは胃、肝臓、大腸癌などの消化器系腫瘍で、悪性化に関係する重要な因子と考えられてきた。胃癌、肝臓癌において、ガレクチン3は正常粘膜、肝細胞に比して高く、胃癌においてはガレクチン3の過剰発現は、同時に転移形成能にも関係していると報告された。大腸癌では、ガレクチン1、3が正常粘膜よりも高いとする研究もあるが、ガレクチン3レベルが、大腸癌が進行するにつれて減ずるという報告もある。最近になりガレクチン8は、ヒト大腸癌で重要な役割を果たしているとされ、細胞の遊走を有意に減じている可能性が報告された。

2. ガレクチンと甲状腺腫瘍

様々な腫瘍、非腫瘍組織におけるガレクチン1、3の発現についての研究で、様々な上皮性の甲状腺腫瘍において、発現が上昇していることが観察されてきた。最近になり、ガレクチン3は正常甲状腺組織には発現していないが、腫瘍細胞の細胞質に多く発現していることを日本の研究者が示した。

3. ガレクチンと子宮、卵巣腫瘍

免疫組織化学染色で、正常子宮体部粘膜に比し癌細胞において、ガレクチン1の発現の有意な上昇が観察された。反対に、正常子宮体部粘膜と比較して癌細胞において、ガレクチン3発現の有意な減少が観察された。ガレクチン3発現の有意な減少は、卵巣癌においても観察された。

4. ガレクチンと乳腺腫瘍

免疫組織化学的に、ガレクチン3の発現が正常乳管、小葉組織、浸潤癌、非浸潤癌において調べられ、ガレクチン3は癌において抑制されていることが見出された。乳癌は免疫組織化学的に、良性病変と比較して悪性病変において、ガレクチン8の発現が高い唯一の組織であるとの研究もある。

5. ガレクチンと前立腺、膀胱腫瘍

ヒトの前立腺癌の免疫組織化学的な研究で、ガレクチン1は正常組織、上皮内腫瘍、癌細胞にはみられないが、間質にみられ線維芽細胞に関係しているとされている。このことは、ガレクチン1は浸潤癌の発生に何らかの役割を果たしている可能性を示唆している。ガレクチン8に関しては、選択的に前立腺癌細胞に発現がみられ、正常の前立腺組織、良性の過形成の部分には発現していないとされている。膀胱でのガレクチン8の発現は、正常組織と移行上皮癌では有意な差は認められていない。

6. ガレクチンと頭頸部腫瘍

頭頸部の重層扁平上皮癌の研究では、ガレクチン3の発現は減じており、ガレクチン1の発現はより減じていると結論された。喉頭の重層扁平上皮癌におけるガレクチン8の発現は正常組織に比較して、有意に減じているとする報告もある。

7. ガレクチンと腎腫瘍

ガレクチンは、腎細胞癌の進行に重要な役割を果たす分子の代表とされている。ガレクチン1結合部位の低発現あるいはガレクチン3の高発現は、グレード2、3の腎細胞癌における予後不良因子とされている。ガレクチン8は、正常組織と腎癌において有意な差は認められないとの報告もある。

8. ガレクチンと非上皮性腫瘍

(1) リンパ組織

リンパ系疾患におけるガレクチンについての研究は少ない。ガレクチン3の発現は、Kontantinovにより1996年に様々なリンパ腫において評価された^[16]。ガレクチン3の発現は、未分化大細胞リンパ腫では、その他のリンパ腫、正常リンパ球から区別されることが見出された。

(2) 平滑筋

子宮の平滑筋腫、平滑筋肉腫におけるガレクチン1とガレクチン3の発現のレベルの研究から、ガレクチ

ン1の発現は平滑筋腫と平滑筋肉腫で同様だが、ガレクチン3の発現は悪性度とともに有意に修飾されるとされた。よってガレクチン3のレベルは診断的価値があるとされた。

(3) 骨格筋

ガレクチン3の高発現は骨格筋において観察され、平滑筋では低量である。しかし統計学的な有意差は、両方の筋組織における良悪性腫瘍間ではみられない。ガレクチン8は脂肪腫、脂肪肉腫で弱く発現しており、中皮腫では様々であった。

9. ガレクチンと神経系腫瘍

神経組織には、発達にとって重要であると信じられている糖が多く含まれている。ヒト中枢神経系の神経膠腫において、ガレクチン3とガレクチン3結合部位活性の発現は腫瘍の進行、進展に関連していることが示された。ガレクチン8の発現もまた、中枢型、末梢型の神経組織のさまざまな腫瘍において免疫組織化学的に評価されている。

10. ガレクチンとヒトのセルライン

様々の組織由来(脳、乳腺、大腸、腎、肺、皮膚、血液系、泌尿生殖器)の61腫瘍のセルラインにおける研究がある。この研究の目的は、現在判明しているすべてのガレクチンの発現パターンを検索することで、RT-PCRにてヒトガレクチン1, 2, 3, 4, 7, 8, 9のmRNAが検討された。この研究から、異なったヒト腫瘍では、複雑なガレクチン発現のパターンを示すことが判明した。Ochiegらは^[17]、細胞表面のガレクチン3は、癌細胞のエラスチンへの接着能を増加させ、肺のようなエラスチンが豊富な組織への微小転移が増加することを示した。また、腫瘍細胞のラミニン、フィブロネクチンへの結合は、一般的にガレクチンによる細胞、マトリックスの前処置により減じ、この作用はガレクチン3の方がガレクチン1よりも強いことを見出した。

IV. ガレクチン3

ガレクチン3(以前はMac-2, CBP, CBP35として知られていた)は30キロダルトンの哺乳類レクチンで、C末端に糖鎖認識ドメインを持ち、N末端ドメインにはグリシン、プロリン、チロシンに富む配列の複数の繰り返し構造が含まれる。構造的には、キメラ型ガレクチンに属する。このレクチンはベータガラクトシドを含む糖結合物質、特にポリラクトサミン構造を有するものに結合する^[18]。

1. 分布と機能

ガレクチン3は腹腔内マクロファージ、肺泡マクロファージなどの様々な細胞の細胞質にみられる。腹腔内の炎症マクロファージは、ガレクチン3を直接細胞質から分泌する。この分泌機構は未解明である。ガレクチン3はマクロファージと同様に好塩基球、マスト細胞、好酸球、好中球などの炎症性細胞で発現しているのが見出されている。加えて、ガレクチン3は様々な臓器の上皮細胞でも発現している^[19]。また細胞の細胞質や核と同様に、細胞表面や細胞外基質内にもみられる。多くの異なった細胞に分布し、細胞内のいろいろな部位に局在していることは、ガレクチン3が正常あるいは病的な状態において多くの異なった役割を持っていることを示している。実際にガレクチン3の発現パターンは、臓器発達の間に変化する。炎症性疾患と同様に乳腺、大腸、前立腺、甲状腺の癌においてもこのパターンが変化することが知られている。ガレクチン3は分裂、増殖においても、細胞内のpre mRNA splicingにおいても一定の役割を果たしていることが示唆されている。またガレクチン3は細胞表面では、細胞と細胞間または細胞と細胞外基質間の相互作用を、ラミニンやフィブロネクチンのような糖タンパクとの結合を通して仲立ちしている。この作用は転移の病態においてもっとも重要な役割を果たしている。別に、ガレクチン3はbcl-2と同様の配列を持つことが見出されており、アポトーシスに関連しているかもしれない^[20]。ガレクチン3の分布と機能について、Table 4, 5にまとめた。

Table 4
Distribution of galectin-3

| Tissue |
|--|
| Normal tissue distribution |
| Colonic epithelium (human) |
| Mammary epithelium (human) |
| Kidney epithelium |
| Endothelium (mouse, rat, bovine) |
| Monocytes and macrophages (human) |
| Pathological expression |
| Basophilic leukemia cells (rat) |
| Anaplastic large-cell lymphoma (human) |
| HTLV-infected T cells (human) |
| Breast carcinoma (human) |
| Thyroid carcinoma (human) |
| Colon carcinoma (human) |
| Melanoma (human) |
| Fibrosarcoma (murine) |
| Prostatic carcinoma (rat) |

Table 5
Functions of galectin-3

| Function |
|---|
| Adhesion |
| Mediates homotypic adhesion of tumor cells |
| Promotes adhesion of neutrophils to laminin |
| Inflammation |
| Participates in allergic response by binding IgE and Fc receptors |
| Potentiates interleukin-1 production by human monocytes |
| Activates human neutrophils and induces superoxide release |
| Other activities |
| Mediates pre-mRNA splicing |
| Protects against Fas and staurosporine-induced apoptosis |

おわりに

以上, レクチン, ガレクチン, ガレクチン3についての定義, 構造, 機能などについて概説した。当科では現在, ガレクチン3ノックアウトマウスを使い, ガレクチン3の発癌, 炎症における役割を研究中である。今後, レクチンについての研究が進み, いろいろな分野で役立つことを期待して, 本稿を終える。

参考文献

- Hans-Joachim Gabius. Animal lectins and life: a guided tour into the realm of the sugar code. *Biochim Biophys Acta*. 2002; 1572(2-3):163-64.
- Kilpatrick DC. Animal lectins: a historical introduction and overview. *Biochim Biophys Acta*. 2002;1572(2-3):187-97.
- Barondes SH, Castronovo V, Cooper DN, Cummings RD, Drickamer K, Feizi T, Gitt MA, Hirabayashi J, Hughes C, Kasai K, et al. Galectins: a family of animal beta-galactoside-binding lectins. *Cell*. 1994;76(4):597-8.
- Honda S, Kashiwagi M, Miyamoto K, Takei Y, Hirose S. Multiplicity, structures, and endocrine and exocrine natures of eel fucose-binding lectins. *J Biol Chem*. 2000; 275(42):33151-7.
- Gabius HJ, Andre S, Kaltner H, Siebert HC. The sugar code: functional lectinomics. *Biochim Biophys Acta*. 2002;1572(2-3):165-77.
- Alles VV, Bottazzi B, Peri G, Golay J, Introna M, Mantovani A. Inducible expression of PTX3, a new member of the pentraxin family, in human mononuclear phagocytes. *Blood*. 1994;84(10):3483-93.
- Nakamura K, Funakoshi H, Miyamoto K, Tokunaga F, Nakamura T. Molecular cloning and functional characterization of a human scavenger receptor with C-type lectin (SRCL), a novel member of a scavenger receptor family. *Biochem Biophys Res Commun*. 2001;280(4):1028-35.
- Kilpatrick DC. *Handbook of animal lectins: properties and biomedical applications*, Wiley, Chichester, 2000.
- Barondes SH. Bifunctional properties of lectins: lectins redefined. *Trends Biochem Sci*. 1988;13(12):480-2.
- Zanetta JP, Badache A, Maschke S, Marschal P, Kuchler S. Carbohydrates and soluble lectins in the regulation of cell adhesion and proliferation. *Histol Histopathol*. 1994;9(2):385-412.
- Hughes RC. Galectins as modulators of cell adhesion. *Biochimie*. 2001;83(7):667-76.
- Cleves AE, Cooper DN, Barondes SH, Kelly RB. A new pathway for protein export in *Saccharomyces cerevisiae*. *J Cell Biol*. 1996; 133(5):1017-26.
- Rini JM. X-ray crystal structures of animal lectins. *Curr Opin Struct Biol*. 1995;5(5):617-21.
- Hirabayashi J. Recent topics on galectins. *Trends glycosci Glycotechnol*. 1997;9:1-180.
- Danguy A, Camby I, Kiss R. Galectins and cancer. *Biochim Biophys Acta*. 2002;1572(2-3):285-93.
- Konstantinov KN, Robbins BA, Liu FT. Galectin-3, a beta-galactoside-binding animal lectin, is a marker of anaplastic large-cell lymphoma. *Am J Pathol*. 1996;148(1):25-30.
- Ochieng J, Warfield P, Green-Jarvis B, Fentie I. Galectin-3 regulates the adhesive interaction between breast carcinoma cells

- and elastin. *J Cell Biochem.* 1999;75(3):505-14.
18. Lee CJ, Banks SD, Li JP. Virulence, immunity, and vaccine related to *Streptococcus pneumoniae*. *Crit Rev Microbiol.* 1991;18(2):89-114.
19. Winyard PJ, Bao Q, Hughes RC, Woolf AS. Epithelial galectin-3 during human nephrogenesis and childhood cystic diseases. *J Am Soc Nephrol.* 1997;8(11):1647-57.
20. Yang RY, Hsu DK, Liu FT. Expression of galectin-3 modulates T-cell growth and apoptosis. *Proc Natl Acad Sci USA.* 1996;93(13):6737-42.