

C 型レクチン受容体 Mincle リガンドおよび標識プローブとしての糖脂質：合成と機能解析

(慶大理工¹・阪大微研²・阪大 IFR³) ○松丸 尊紀¹・大久保 花菜¹・櫻谷 香澄¹・末吉 耕大¹・藤井 秀輔¹・高山 珠理¹・山崎 晶^{2,3}・藤本 ゆかり¹

Glycolipids as ligands and molecular probes for C-type lectin receptor Mincle; synthesis and biological functional analysis (¹*Faculty of Science and Technology, Keio University*, ²*Research Institute for Microbial Disease, Osaka University*, ³*Immunology Frontier Research Center (IFReC), Osaka University*) ○Takanori Matsumaru,¹ Kana Okubo,¹ Kasumi Sakuratani,¹ Kodai Sueyoshi,¹ Shusuke Fujii,¹ Juri Takayama,¹ Sho Yamasaki,^{2,3} Yukari Fujimoto¹

Mincle, a C-type lectin receptor (CLR), recognizes various glycolipids from microbes and dead host cells, leading to the activation of innate immune system. Recent studies revealed that the importance of lipid moieties of the glycolipid ligand for Mincle-mediated signaling activity, but the lipid structures–activity relationships are not fully understood. The intracellular behavior of Mincle and the ligands are also unexplored.

In order to understand these biological roles, we synthesized characteristic ligand structures, including fungal β -mannosyloxymannitol glycolipid “44-2”, trehalose diester with lipid-modification, and their analogues. The ligand structure–Mincle-mediated signaling activity relationships were then analyzed. Based on the established synthetic method, we also synthesized molecular probes and utilized them for observation of the intracellular behavior of Mincle and the ligand.

Keywords : Glycolipid; C-type lectin receptor; Mincle; Innate immunity

C 型レクチン受容体の一種である Mincle はマクロファージなど免疫細胞の表層に発現し、微生物由来の複合脂質や自己の損傷細胞由来の代謝物など、多様な構造を認識して自然免疫を制御する。これまでの研究から、活性発現においてリガンド脂質部位の重要性が明らかとなっているが、その構造活性相関の詳細は不明である。また Mincle の機能についても不明な点が多く、例えば、Mincle のリガンド認識における受容体やリガンド分子の細胞内挙動についての詳細は明らかになっていない。我々は特徴的な脂質構造を有し、強力な Mincle アゴニスト活性を示す天然物である β -mannosyloxymannitol glycolipid “44-2”¹⁾ およびその誘導体や、脂質部位に極性基を導入したトレハロースジエステル誘導体²⁾を合成し活性評価に展開することで、各構造活性相関を明らかにした。さらに確立したリガンド合成法を用いて分子プローブを合成し、生細胞イメージング解析へ展開することで、Mincle 依存的な細胞内挙動を観測したので報告する。

1) Matsumaru, T.; Sakuratani, K.; Yanaka, S.; Kato, K.; Yamasaki, S.; Fujimoto, Y. *Eur. J. Org. Chem.* **2022**, 20, e202200109.

2) Matsumaru, T.; Sueyoshi, K.; Okubo, K.; Fujii, S.; Sakuratani, K.; Saito, R.; Ueki, K.; Yamasaki, S.; Fujimoto, Y. *Bioorg. Med. Chem.* **2022**, 75, 117045.