

Title	C型レクチン受容体Mincleの表面に作用する複合脂質天然物の合成と分子認識機構の解明
Sub Title	Natural glycolipid as the ligand of C-type lectin receptor Mincle : synthesis and elucidation of the molecular recognition
Author	松丸, 尊紀(Matsumaru, Takanori)
Publisher	慶應義塾大学
Publication year	2019
Jtitle	学事振興資金研究成果実績報告書 (2018.)
JaLC DOI	
Abstract	<p>C型レクチン受容体 (CLRs)の一種であるMincle (Clec4e, Clecsf9)は、主にマクロファージ表面に発現する受容体である。Mincleは結核菌の細胞壁構成成分である糖脂質トレハロースジミコール酸 (TDM)を初めとして、細菌由来の糖脂質・グリセロ脂質などを認識し、アダプター分子であるFcRgを介したSyk経路によって強力に自然免疫を活性化することから、Mincleのリガンドは新規アジュバントとして期待されている。これまでにトレハロース誘導体など様々な糖脂質構造がMincleのリガンドとして報告されている一方で、申請者は小麦等の植物に見出されるシンプルな長鎖アシル鎖を有するグリセロ脂質が、炭素鎖長依存的な構造活性相関を示すことを明らかとしている。さらなる高活性リガンドの創出に向けてMincleとリガンドの分子認識機構の解明は重要な課題であるが、Mincleと長鎖アシル鎖を有するリガンドの相互作用の詳細は現在までに報告例がなく、Mincleの詳細なリガンド認識機構は不明である。</p> <p>本申請研究ではMincleのアゴニスト (作動薬)として最近報告された天然糖脂質に着目した。本化合物はTDMと同様に強力なMincleを介したシグナル活性を示す。しかしながら、類縁体などの報告はなく、構造活性相関およびリガンドの分子認識に必要な構造的特徴は不明である。そこで本申請研究において、標的化合物の基本骨格の合成法を確立し、誘導体の合成および、得られた化合物のMincleを介したシグナル活性評価を行った。また、Mincle-脂質の分子動力学 (MD)計算を行い、リガンドとMincle表層の結合モードを予測した。構造活性相関およびMD計算の結果より、Mincleの分子認識に関する知見を得ることに成功した。</p> <p>One of the CLRs, Mincle (also called Clec4e and Clecsf9) is expressed in activated phagocytes. Mincle has been known to recognize trehalose dimycolate (TDM), is one of the glycolipids in the cell wall of <i>Mycobacterium tuberculosis</i>. The recognition of ligands which are TDM and other microbial glycolipids leads to the activation of NF-κB via SYK signaling pathway through ITAM-containing adaptor molecule FcRg. To date, several Mincle ligands have been reported. We have elucidated glycerolipids possessing simple acyl chains harbor the relationships of the signaling activity with acyl chain length. To develop of more effective Mincle ligand, the elucidation of the molecular recognition of Mincle-glycolipids with long acyl chain is an important issue, but the binding mode with ligand is still unclear.</p> <p>In this study, we focused on the natural glycolipid which indicated potent Mincle-mediated signaling activity. We established the synthetic strategy of core structure of the natural product, and we synthesized its derivatives and evaluated their the signaling activity. The binding modes of Mincle-ligands were simulated with molecular dynamics calculation. We gained new insights from the structure-activity relationships and the molecular dynamics calculation.</p>
Notes	
Genre	Research Paper
URL	https://koara.lib.keio.ac.jp/xoonips/modules/xoonips/detail.php?koara_id=2018000005-20180258

慶應義塾大学学術情報リポジトリ(KOARA)に掲載されているコンテンツの著作権は、それぞれの著作者、学会または出版社/発行者に帰属し、その権利は著作権法によって保護されています。引用にあたっては、著作権法を遵守してご利用ください。

The copyrights of content available on the Keio Associated Repository of Academic resources (KOARA) belong to the respective authors, academic societies, or publishers/issuers, and these rights are protected by the Japanese Copyright Act. When quoting the content, please follow the Japanese copyright act.

研究代表者	所属	理工学部	職名	助教(有期)	補助額	500 (特B)千円
	氏名	松丸 尊紀	氏名 (英語)	Takanori Matsumaru		

研究課題 (日本語)

C型レクチン受容体 Mincle の表面に作用する複合脂質天然物の合成と分子認識機構の解明

研究課題 (英訳)

Natural glycolipid as the ligand of C-type lectin receptor Mincle: Synthesis and elucidation of the molecular recognition

1. 研究成果実績の概要

C型レクチン受容体 (CLRs)の一種である Mincle (Clec4e, Clecsf9)は、主にマクロファージ表面に発現する受容体である。Mincle は結核菌の細胞壁構成成分である糖脂質トレハロースジミコール酸 (TDM)を始めとして、細菌由来の糖脂質・グリセロ脂質などを認識し、アダプター分子である FcRg を介した Syk 経路によって強力に自然免疫を活性化することから、Mincle のリガンドは新規アジュバントとして期待されている。これまでにトレハロース誘導体など様々な糖脂質構造が Mincle のリガンドとして報告されている一方で、申請者は小麦等の植物に見出されるシンプルな長鎖アシル鎖を有するグリセロ脂質が、炭素鎖長依存的な構造活性相関を示すことを明らかとしている。さらなる高活性リガンドの創出に向けて Mincle とりがんの分子認識機構の解明は重要な課題であるが、Mincle と長鎖アシル鎖を有するリガンドの相互作用の詳細は現在までに報告例がなく、Mincle の詳細なりがん認識機構は不明である。本申請研究では Mincle のアゴニスト(作動薬)として最近報告された天然糖脂質に着目した。本化合物は TDM と同様に強力な Mincle を介したシグナル活性を示す。しかしながら、類縁体などの報告はなく、構造活性相関およびリガンドの分子認識に必要な構造的特徴は不明である。そこで本申請研究において、標的化合物の基本骨格の合成法を確立し、誘導体の合成および、得られた化合物の Mincle を介したシグナル活性評価を行った。また、Mincle-脂質の分子動力学 (MD) 計算を行い、リガンドと Mincle 表層の結合モードを予測した。構造活性相関および MD 計算の結果より、Mincle の分子認識に関する知見を得ることに成功した。

2. 研究成果実績の概要 (英訳)

One of the CLRs, Mincle (also called Clec4e and Clecsf9) is expressed in activated phagocytes. Mincle has been known to recognize trehalose dimycolate (TDM), is one of the glycolipids in the cell wall of *Mycobacterium tuberculosis*. The recognition of ligands which are TDM and other microbial glycolipids leads to the activation of NF- κ B via SYK signaling pathway through ITAM-containing adaptor molecule FcRg. To date, several Mincle ligands have been reported. We have elucidated glycerolipids possessing simple acyl chains harbor the relationships of the signaling activity with acyl chain length. To develop of more effective Mincle ligand, the elucidation of the molecular recognition of Mincle-glycolipids with long acyl chain is an important issue, but the binding mode with ligand is still unclear.

In this study, we focused on the natural glycolipid which indicated potent Mincle-mediated signaling activity. We established the synthetic strategy of core structure of the natural product, and we synthesized its derivatives and evaluated their the signaling activity. The binding modes of Mincle-ligands were simulated with molecular dynamics calculation. We gained new insights from the structure-activity relationships and the molecular dynamics calculation.

3. 本研究課題に関する発表

発表者氏名 (著者・講演者)	発表課題名 (著書名・演題)	発表学術誌名 (著書発行所・講演学会)	学術誌発行年月 (著書発行年月・講演年月)
Matsumaru, T.; Ikeno, R.; Shuchi, Y.; Iwamatsu, T.; Tadokoro, T.; Yamasaki, S.; Fujimoto, Y.; Furukawa, A.; Maenaka, K.	Synthesis of glycerolipids containing simple linear acyl chains or aromatic rings and evaluation of their Mincle signaling activity	Chemical Communication	2018年12月