令和 8 年 11 月 11 日

報道関係者各位

学校法人　東北医科薬科大学
大学共同利用機関法人自然科学研究機構　生命創成探究センター
国立大学法人　大阪大学
国立大学法人東海国立大学機構　名古屋大学

病原真菌を感知する免疫受容体の「選別」と「協同」の仕組みを解明

– 糖鎖の長さを「ものさし」として 3 分子が協力して認識 –

【発表のポイント】

- **免疫受容体 Dectin-1 は、病原真菌の細胞壁の糖鎖（β-グルカン）を認識して免疫応答を開始するが、その精密な認識メカニズムはこれまで不明だった。**
- **β-グルカンの一種であるラミナリンは長さが異なる糖鎖の「混合物」であるが、Dectin-1 は糖が 25～36 個つながった特定の長さの鎖を好んで取り込むことが初めて示された。**
- **Dectin-1 は単独では弱い結合力しか持たないが、3 分子が協同して糖鎖 3 本に結合することで互いを安定化し、強力な免疫センサーとして機能することが明らかになった。**

【概要】

東北医科薬科大学 分子生体膜研究所の真鍋 法義 講師と山口 芳樹 所長・教授らの研究グループは、生命創成探究センターの加藤 晃一 教授、大阪大学大学院工学研究科の内山 進 教授（生命創成探究センター 客員教授）、名古屋大学の内橋 貴之 教授（生命創成探究センター 客員教授）らと共同で、自然免疫受容体 Dectin-1 による病原真菌の認識機構を解明しました。

真菌の細胞壁に豊富に存在する β-グルカンは、長さの異なる糖鎖が混ざり合った不均一な混合物です。今回、安定同位体（^{13}C）で標識した Dectin-1 を用いたネイティブ質量分析、流動誘起分散（FIDA）法、高速原子間力顕微鏡（高速 AFM）および

架橋実験を組み合わせることで、「Dectin-1 が 3 分子 1 組で β-グルカン 3 本に結合すること」「不均一な糖鎖の混合物から特定の鎖長（重合度 25~36）の糖鎖を好んで取り込むこと」「3 分子が互いに結合を安定化する協同的な仕組みで機能すること」を実験的に証明しました。

ヒトの自然免疫は、真菌感染に即座に応答するために、混合物の中から特定の構造を瞬時に選び取る必要があります。今回明らかになった「糖鎖の長さをものさしにして 3 分子が協同して認識する」という機能は、免疫受容体が不均一な生体分子の中から必要な情報を抽出する方法として重要な仕組みであると考えられます。

この研究成果は、2026 年 11 月 10 日、学術出版社 Springer Nature が発行する科学雑誌 Communications Chemistry に掲載されました。本研究は生命創成探究センター（ExCELLS）および分子科学研究所（IMS）の共同利用研究（22EXC351、25EXC337、26EXC322、24IMS1205）、科研費 （JP22K06562、JP19H03362）、ならびに文部科学省 共同利用・共同研究システム形成事業「学際領域展開ハブ形成プログラム（CURE）」 （JPMXP1323015482）の支援を受けて行われました。

【研究背景】

私たちの体には、細菌・真菌・ウイルスなどの病原体が侵入すると、それを素早く感知して排除する「自然免疫 [1]」という生体防御システムが備わっています。この自然免疫の最前線で働く分子の一つがレクチン [2] と呼ばれるタンパク質です。レクチンは、病原体の表面を覆う糖鎖（単糖のつながった鎖）を認識することで病原体の侵入を感知します。Dectin-1 は、カンジダやアスペルギルスなど病原真菌の細胞壁に特有の糖鎖「β-グルカン [3]」を認識する代表的なレクチン受容体です。Dectin-1 が真菌を認識すると、免疫細胞が活性化され、真菌を排除する免疫応答が始まります。

しかし、Dectin-1 が認識する β-グルカンは決して均一な化合物ではありません。自然界の β-グルカンは、長さや枝分かれの異なる多様な分子の混合物として存在しています。しかも、Dectin-1 を含めたレクチン一般は、糖鎖 1 本と 1:1 で結合する力は非常に弱いことが知られています。それにもかかわらず、ヒトの免疫系は病原真菌の感染を即座に感知できます。「不均一な糖鎖の混合物の中から、どのように特定の糖鎖を選び取り、弱い結合をどのように強化しているのか」――この根本的な問いに答えることが、本研究の出発点でした。

【研究内容】

研究グループはまず、ネイティブ質量分析 [4] によってラミナリン（β-グルカンの一種）の鎖長分布を精密に測定しました。その結果、ラミナリンは糖が 22 個から 44 個つながった糖鎖の混合物であることが示されました。このように不均一な混合物の中で、Dectin-1 がどの長さの糖鎖に結合するかを解明することが本研究の核心でした。

次に、「複合体中に Dectin-1 が何分子含まれるか」を直接調べるために、炭素の安定同位体（^{13}C）で均一に標識した Dectin-1 を作製する、安定同位体標識法 [5] を採用し

ました。^{13}C 標識によって Dectin-1 の分子量が約 994 増加するため、複合体の質量の増え方を計測することにより、含まれる Dectin-1 の分子数を直接数えることができます。実験の結果、複合体の質量は 3 分子分に相当する約 3,000 だけ増加しており、「3 分子の Dectin-1 が 3 本のラミナリン鎖と複合体を形成する（3:3 の結合比）」ことが初めて明確に示されました。

さらに重要な発見として、複合体の中に取り込まれたラミナリン鎖を解析したところ、糖が 25~36 個つながった鎖（長さにして 7.3~10.4 nm、重合度[6] 25-36）が特に多く含まれていることが明らかになりました（図 1）。22 個から 44 個まで幅広い鎖長が存在する混合物の中から、Dectin-1 は特定の長さの糖鎖を「選り好み」して複合体に取り込むことが示されたのです。この結果は、Dectin-1 が「ものさし」のように糖鎖の長さを選別する仕組みをもつことを意味します。

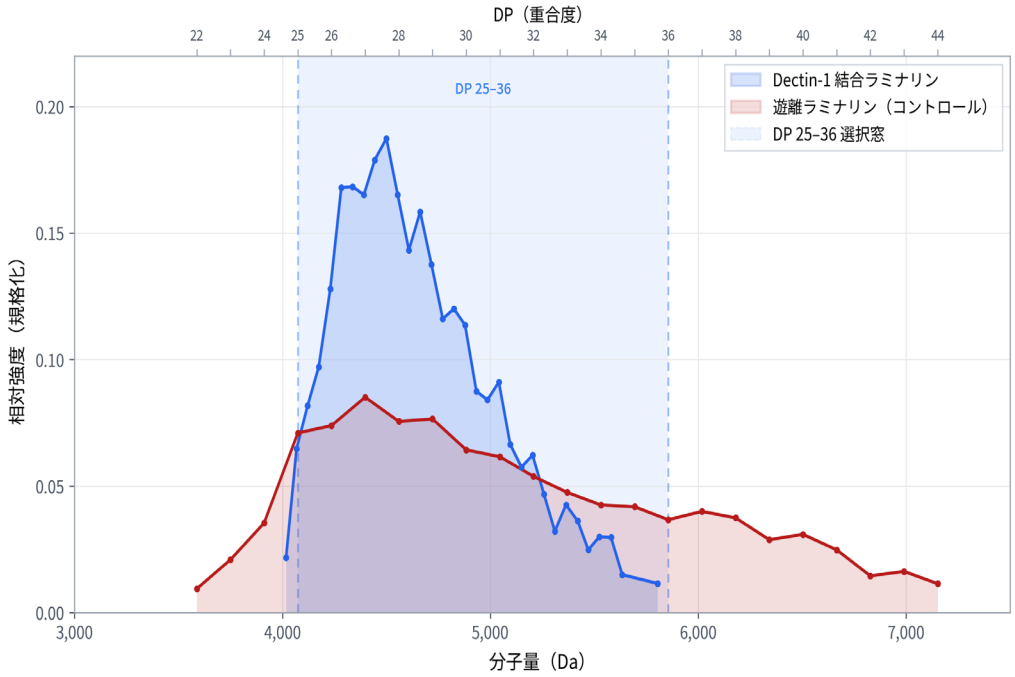


図 1　Dectin-1 は特定鎖長（DP（重合度）25-36）の β-グルカンを選り好む

ネイティブ質量分析によるラミナリンの分子量分布。赤：遊離ラミナリン（コントロール）、青：Dectin-1 結合ラミナリン、半透明の水色：DP 25-36 の選択窓。

一方、流動誘起分散（FIDA）法[7]による解析では、ラミナリン濃度を変化させながら Dectin-1 の分子サイズの変化を計測しました。その結果、Dectin-1 の結合はヒル係数[8]が 3.0 という強い正の協同性（1 分子が結合すると次の分子が結合しやすくなる性質）を示すことが明らかになりました。単純な 1 対 1 の結合とは異なり、「3 本の矢」のように 3 分子の Dectin-1 分子が β-グルカン鎖に順々に結合していく「協同的な仕組み」が存在することが示されました。

この協同的な仕組みを単一分子レベルで直接観察するために、高速 AFM[9]による可

視化実験を行いました。ラミナリンをマイカ基板上に固定して観察すると、長さ約 10 nm の棒状の構造として観察されました。ここに Dectin-1 を加えると、ラミナリン鎖の上で Dectin-1 が繰り返し結合・解離する動的な挙動がリアルタイムで観察されました。特筆すべきことに、同じラミナリン鎖上に複数の Dectin-1 が存在する場合、1 分子だけが孤立して結合している場合に比べて、Dectin-1 が鎖にとどまっている時間が約 10 倍も長くなっていました。これは、隣り合って結合した Dectin-1 分子同士が互いを安定化させることで、より強固に真菌糖鎖を捕捉する仕組みを、動画として直接目で見て確かめた初めての成果です。

さらに、より長い β-グルカンであるスクレログルカンを用いた高速 AFM 観察では、Dectin-1 が糖鎖上に局所的に集積する様子が観察され、長い糖鎖ほど多くの Dectin-1 分子を引き付けられることも示されました。化学架橋実験によっても、ラミナリンやスクレログルカンの存在下で Dectin-1 の 3 量体（3 分子複合体）が形成されることが生化学的にも確かめられました。

これらすべての実験結果は、Dectin-1 による β-グルカンの認識が「糖鎖の長さの選別」と「3 分子による協同的な複合体」という 2 つの原理によって制御されていることを示しています（図 2）。

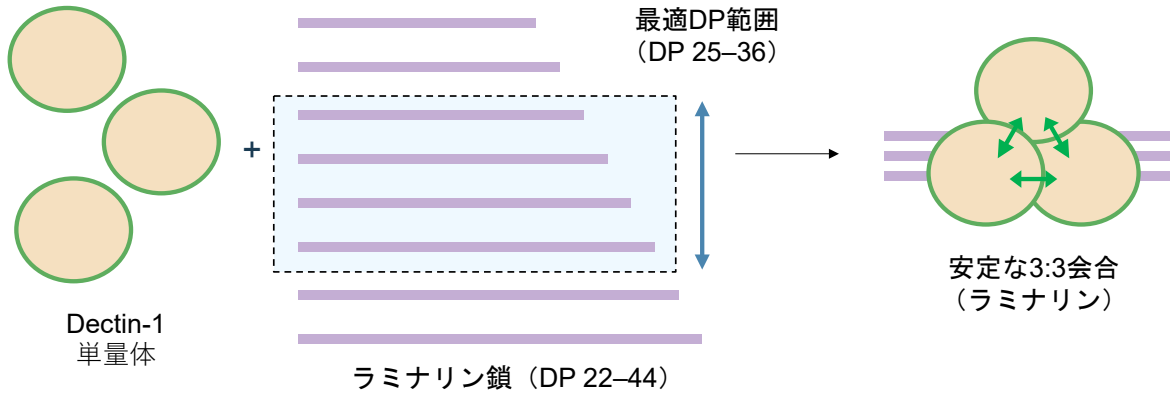


図 2　Dectin-1 は協同的に β-グルカンを認識する

Dectin-1 は 3 分子が「三本の矢」のように協力し合い、病原真菌の細胞壁構成成分である β-グルカンを効率的に認識している。

【今後の展望】

今回の研究では、Dectin-1 が「ものさし」として最適な長さの糖鎖を選び取り、3 分子が協力して強固な複合体を作るという認識の原理が明らかになりました。しかし、3 分子がどのような 3 次元構造をとって複合体を形成しているかは、原子レベルでは未解明です。今後は、複合体形成の詳細な分子機構を解明することを目指します。この仕組みの解明は、真菌感染症の新たな治療法や、免疫応答を制御する薬剤の開発につながることが期待されます。

【論文名】

タイトル：Chain-length-selective cooperative assembly underlies β-glucan recognition by Dectin-1

（日本語名）：Dectin-1 による β-グルカン認識を規定する鎖長選択性と協同的オリゴマー形成

掲載紙：Communications Chemistry

DOI：10.1038/s42004-026-02217-x

URL：https://www.nature.com/articles/s42004-026-02217-x

著者：Noriyoshi Manabe[1], Atsuji Kodama[2], Tokito Osaki[1], Hanako Chiba[1], Yuki Yamaguchi[3], Feng-Yueh Chan[4], Koichi Kato[2], Takayuki Uchihashi[2,4,5,6], Susumu Uchiyama[2,3], Yoshiki Yamaguchi[1]

著者所属：[1] 東北医科薬科大学・分子生体膜研究所、[2] 生命創成探究センター (ExCELLS)、[3] 大阪大学大学院工学研究科、[4] 名古屋大学大学院理学研究科、[5] 量子フロンティア産業創出拠点（Q－BReD）、[6] 糖鎖生命コア研究所（iGCORE）

【用語説明】

[1] 自然免疫：生まれつき備わっている生体防御システム。病原体に感染後、すみやかに応答する。

[2] レクチン：糖鎖に結合するタンパク質の総称。病原体の認識や細胞間の情報伝達などに関わる。

[3]β-グルカン：グルコース（ブドウ糖）が β 結合でつながった多糖類。真菌・細菌の細胞壁に豊富に含まれる。ヒトは β-グルカンを持っていない。

[4] ネイティブ質量分析：タンパク質や糖鎖を自然な折りたたみ構造を保ったまま、その分子の質量を精密に測定する手法。複合体の構成も解析できる。

[5] 安定同位体標識法：通常の水素（^{1}H）、炭素（^{12}C）や窒素（^{14}N）の代わりに、安定同位体（^{2}H や ^{13}C、^{15}N など）で試料を標識する手法。核磁気共鳴（NMR）法や質量分析での構造解析などで用いられる。本研究では ^{13}C で均一標識した Dectin-1 をネイティブ質量分析に適用し、複合体の質量増加量を測定することで複合体中の Dectin-1 の分子数を直接決定した。

[6] 重合度（DP）：糖鎖を構成する単糖の個数。DP 30 なら、グルコースが 30 個つながっていることを示す。

[7] 流動誘起分散（FIDA）法：細い管（毛細管）の中で溶液を流したときの試料の広がり方から、分子サイズや分子間相互作用を調べる手法。

[8] ヒル係数：複数の分子が協同して結合する際の「協同性の度合い」を示す指標。1 なら独立した結合、1 より大きい場合は正の協同性（1 つ結合すると 2 つ目が結合しや

すくなる）があることを意味する。

[9] 高速原子間力顕微鏡（高速 AFM）: 鋭い針で試料の表面を高速でなぞることで、溶液中の生体分子の動きをリアルタイムで動画として観察できる装置。