基礎老化研究 46（1）; 3−9, 2022

【総説】

C 型レクチン受容体の多彩なリガンド認識機構の構造基盤

長江　雅倫、山﨑　晶
大阪大学微生物病研究所、免疫学フロンティア研究センター

要約

生物の細胞表面は種に固有の糖鎖修飾によって覆われており、我々の免疫細胞は外来異物に由来する糖鎖および糖脂質を特異的に認識し免疫応答を惹起する。さらに細胞の損傷などによって生じた自己由来の糖鎖および糖脂質も同様に我々の免疫細胞によって認識され、免疫応答を引き起こす。C 型レクチン受容体は樹状細胞やマクロファージなどの免疫細胞の表面に発現し、免疫系において病原体や損傷自己由来の特徴的な糖鎖および糖脂質を認識し、サイトカイン産生や貪食などの免疫応答を惹起する。C 型レクチン受容体は小さな C 型レクチンドメインを介して、糖鎖、糖脂質、脂質、蛋白質、結晶性物質などの多種多様なリガンドを特異的に認識する。

本稿は C 型レクチンドメインに関する多様なリガンド認識機構を構造生物学的な知見を踏まえて解説する。

キーワード：Innate immunity, Pattern Recognition Receptor, C-type lectin receptor, Ligand recognition

1．はじめに

私たちの体の中は、外敵からの侵略に絶えず晒されているのみならず、内部では絶えず恒常性の破綻の危機が生じている。これらの内憂外患に立ち向かうのが我々の免疫系である。パターン認識受容体（Pattern Recognition Receptor, PRR）はミエロイド細胞などに発現し、免疫応答の比較的初期に病原体認識分子パターンや損傷認識分子パターンを認識してサイトカインの産生やマクロファージによる貪食を促す。

PRR は、細胞表面および内腔で働く C 型レクチン受容体（C-type lectin receptor, CLR）と Toll 様受容体（Toll-Like Receptor, TLR）、細胞質で働く NOD 様受容体（NOD-like receptor, NLR）と RIG-I 様受容体（RIG-I-like receptor, RLR）の大きく 4 つのファミリーに分類される [1]。PRR のリガンド認識機構を明らかにすることは、病原体あるいは損傷自己に対する免疫応答の理解に重要であり、さらに免疫賦活化剤の開発などの応用的側面も期待される。PRR の免疫応答は加齢と共にダイナミックレンジが減少する傾向があり、こうした応答能力の低下が老化による感染症リスクの増大に関与する可能性がある [2]。

CLR の分子量は約 30kDa と四つの PRR の中で最小であり、同じ細胞表面で働く TLR（90 ～ 100kDa）と比べても圧倒的に小さい。しかし CLR は糖鎖から蛋白質、低分子結晶など多種多様なリガンドを認識し、免疫応答から生体内の恒常性の維持まで幅広く活躍する受容体群として重要な働きをしている [3]。本稿は CLR の巧みなリガンド認識機構について立体構造の観点から概説する。

2．C 型レクチン受容体のシグナル伝達機構

CLR は II 型膜蛋白質であり、N 末端側から細胞内の短いシグナルモチーフ、1 回膜貫通ヘリックス、細胞外のストーク領域を経て、C 末端側の C 型レクチンドメインへと繋がる（**図 1A**）。CLR が細胞外の C 型レクチンドメインを介してリガンドと結合すると、その情報は細胞内へと伝わり免疫応答が開始される。CLR の免疫応答は細胞内のシグナルモチーフによって規定されており、機能的に抑制性受容体と活性化受容体の 2 種類に大別される [4]。抑制性受容体は細胞内に Immunoreceptor tyrosine-based inhibitory motif（ITIM）と呼ばれるモチーフを介して、SHP-1 などのチロシンフォスファ

連絡先：長江　雅倫、山﨑　晶
〒 565-0871　大阪府吹田市山田丘 3-1
TEL：06-6879-8307
FAX：06-6879-8308
E-mail：mnagae@biken.osaka-u.ac.jp
yamasaki@biken.osaka-u.ac.jp

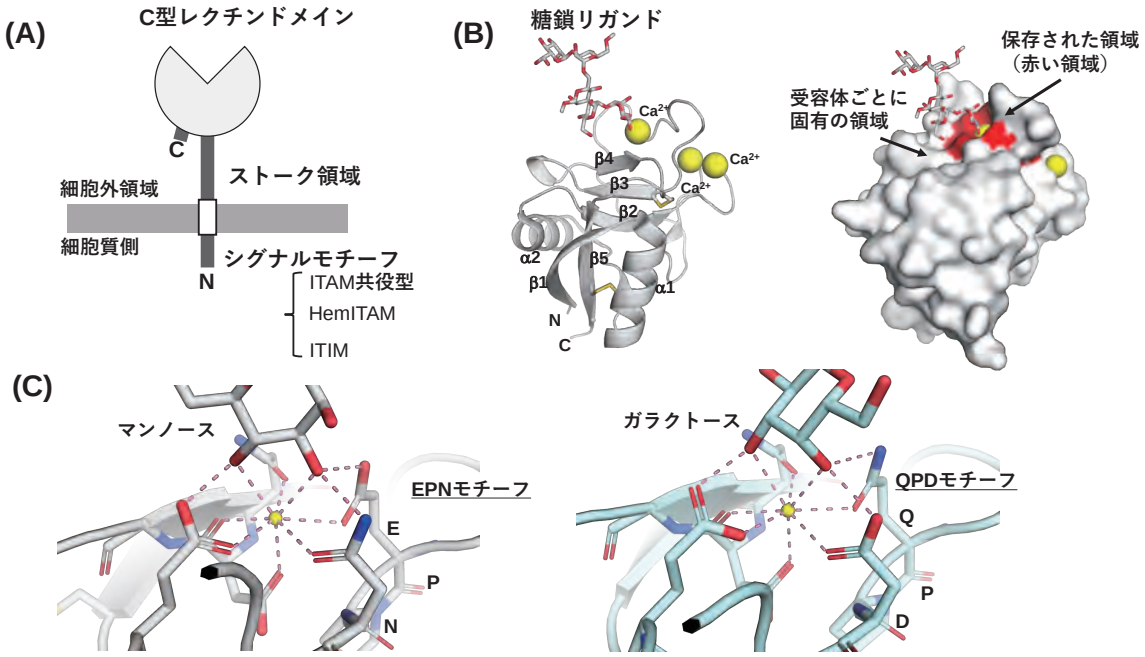

図１　C 型レクチン受容体（CLR）と C 型レクチンドメインの構造
（A）CLR のドメイン構造の模式図。細胞内のシグナルモチーフは３種類に大別される。
（B）典型的な C 型レクチンドメインの立体構造として、マンノース結合蛋白質（MBP）と糖鎖と複合体の立体構造を示した。蛋白質をリボン図、カルシウムイオンを球状モデル、糖鎖リガンドをスティックモデルで示した。また N 末端（図中 N）および C 末端（図中 C）、二次構造である２つの α ヘリックス（α1, α2）と５つの β ストランド（β1 ～ β5）をラベルで示した（左側）。右側に MBP の分子表面モデルを示し、カルシウムイオンおよび糖鎖リガンドと結合する高度に保存されたモチーフを赤く着色した。C 型レクチンドメインは保存された領域と固有の領域の両方でリガンドと相互作用することで普遍性と特異性を獲得する。
（C）C 型レクチンドメインの単糖認識機構。糖鎖および認識に関わるアミノ酸側鎖をスティックモデルで、カルシウムイオンを黄色の球状モデルで示した。糖鎖との相互作用に関わる水素結合と配位結合を点線で示した。認識の中心となる単糖は EPN モチーフ（左側）もしくは QPD モチーフ（右側）と相互作用する。２つのモチーフは水素結合のドナーとアクセプターの位置関係が反対になるため特異性に差異が生じる。

ターゼを介して脱リン酸化のシグナルを伝達する。一方、活性化受容体は膜貫通領域にエフェクター分子である FcRγ や DAP-12 などの Immunoreceptor tyrosine-based activation motif（ITAM）受容体との相互作用部位を持つか（ITAM 共役型）、細胞質に HemITAM と呼ばれるモチーフを持つ。どちらも Syk などのチロシンキナーゼを経由してリン酸化のシグナルを伝達する[4]。興味深いことに CLR のみならず Siglec などの多くの免疫系受容体が ITAM 受容体を共有しており、共通のエフェクター分子を介して細胞内にシグナルを伝達する。

３．C 型レクチンドメインの糖鎖認識機構

C 型レクチンドメインは 130 ～ 150 アミノ酸残基の小さなドメインであり、多様なリガンド認識を一手に引き受けている（図１B）。ドメインの上側には平らな面があり、この平らな面の中心には高度に保存された領域（図１B 右）があり、カルシウムイオンを介して糖鎖および糖脂質リガンドを認識する。（C 型レクチンドメインの“C”はカルシウムの C である。）CLR は通常２～４残基の糖を認識するが、この認識は「中心となる単糖の認識」と「周囲の糖鎖の認識」に分割できる（図１B 右）。中心となる単糖は水酸基を介してカルシウムイオンと配位結合し、さらに EPN または QPD モチーフと呼ばれる周囲のアミノ酸と水素結合を形成する（図１C）。このモチーフは単糖に対する特異性を決めており、一般に EPN モチーフはマンノースやグルコースと結合し、QPD モチーフはガラクトースと結合する。周辺の糖鎖の認識は CLR ごとに固有のアミノ酸との相互作用によって決定されている。

糖鎖や糖脂質に特異的な CLR はカルシウムイオン依存的にリガンドと結合するが、脂質、蛋白質、低分子結晶、核酸などの糖以外のリガンドに特異的な CLR の多くはカルシウムイオンに対する結合能を失っており、カルシウムイオン非依存的にリガンドと結合する。

４．結核菌糖脂質特異的な３つの CLR のリガンド認識機構

結核菌に代表される抗酸菌の表面は種々の多糖および糖脂質で幾重にも覆われており、我々の免疫系にとっては難敵であるが幾つかの CLR はこれを検知できる。本項目では、結核菌糖脂質に特異的な３つの ITAM 共役型活性化 CLR、Macrophage-inducible C-type lectin（Mincle）、DC-associated C-type lectin-2（Dectin-2）、

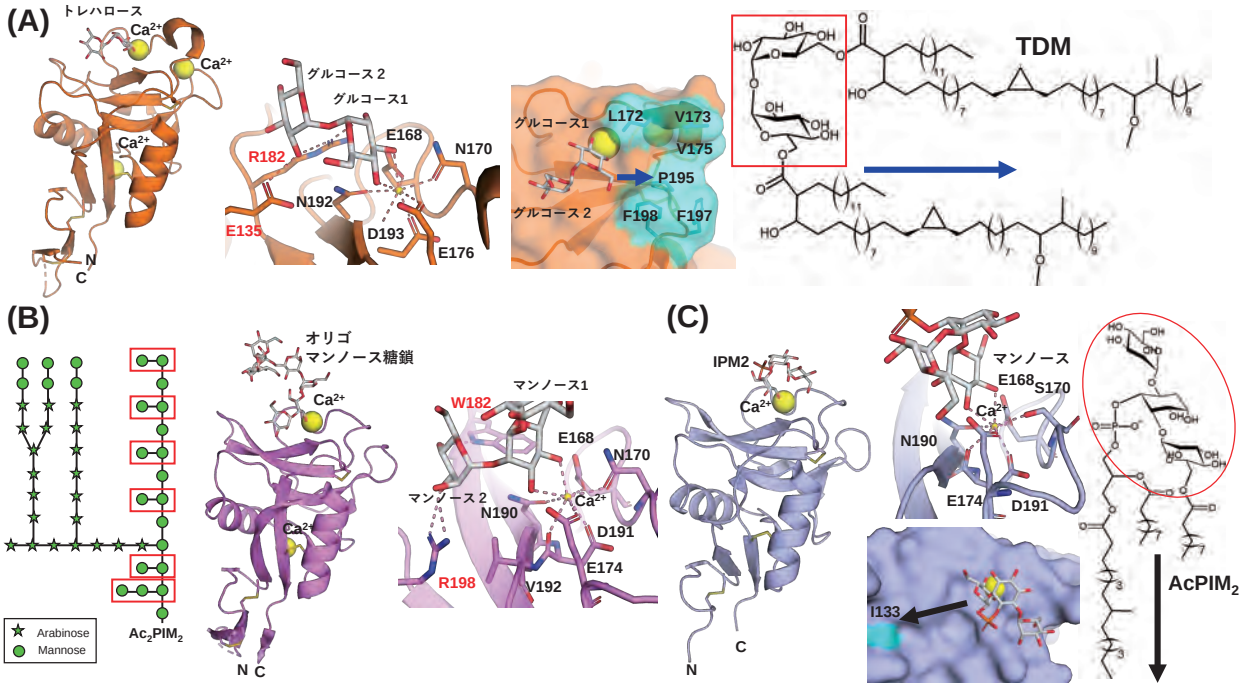

図2　結核菌糖脂質特異的な CLR のリガンド認識機構

（A）Mincle とトレハロース（Glc α 1-1Glc）との複合体の結晶構造を左側に示した[9]。Mincle をオレンジ色のリボン図、カルシウムイオンを黄色の球状モデル、トレハロースをスティックモデルで示した。TDM の化学構造を右側に示し、トレハロースを赤枠、糖鎖リガンドから伸びるアシル基の方向を青矢印で示した。Mincle とトレハロースの相互作用の詳細を中央左側に示した。トレハロースの2つのグルコース残基と Mincle との水素結合および配位結合を赤の点線で示した。また Mincle のリガンド結合に関与するアミノ酸をラベルし、特に認識特異性に寄与する2残基（E135, R182）を赤色でラベルした。Mincle の疎水性の溝を中央右側に示した。Mincle を表面モデルで、カルシウムイオンを黄色の球状モデル、トレハロースをスティックモデルで示した。トレハロース結合部位近傍の疎水性の溝をシアンに着色し、予想されるアシル基の伸長方向を青矢印で示した。

（B）マンノース付加リポアラビノマンナン（ManLAM）の多糖部分の模式図を左側に示し、Dectin-2 の認識部位（Man α 1-2Man）を赤枠でハイライトした。また Dectin-2 とオリゴマンノース糖鎖との複合体の結晶構造を中央に示した[17]。蛋白質を紫色のリボン図、オリゴマンノース糖鎖をスティックモデル、カルシウムイオンを黄色の球状モデルで示した。さらに Dectin-2 と認識の中心となる2つのマンノース残基（Man α 1-2Man）との相互作用の詳細を右側に示した。Dectin-2 のリガンド結合に関与するアミノ酸をラベルし、特に認識特異性に寄与するアミノ酸（W182, R198）を赤色でラベルした。

（C）DCAR と AcPIM2 の糖鎖部分である IPM2（Man α 1-2Plns α 1-6Man）との複合体の結晶構造を左側に示した[21]。蛋白質を青色のリボン図で示し、カルシウムイオンを黄色の球状モデル、糖鎖をスティックモデルで示した。DCAR の IPM2 認識の詳細を中央に示し、結合に関与するアミノ酸をスティックモデルで表示し、ラベルした。また AcPIM2 の化学構造を右側に示し、IPM2 の部分を赤枠で示した。予想されるアシル基との相互作用を右下側に示した。AcPIM2 の認識に関与するアミノ酸（I133）をシアンで着色し、想定されるアシル基の伸長方向を黒矢印で示した。

Dendritic Cell ImmunoActivation Receptor（DCAR）に焦点を当ててリガンド認識機構をそれぞれ概説する。

Mincle は結核菌の細胞壁糖鎖の一種であるトレハロースジミコール酸（Trehalose 6,6-dimycholate, TDM）を特異的に認識し、炎症性サイトカインを産生し肉芽腫の形成を促進する[5,6]。TDM は強力に免疫賦活化作用を持つことから Mincle を標的とした新規アジュバント化合物の開発が進められている[7]。

Mincle の C 型レクチンドメインの結晶構造は複数報告されており[8-10]、TDM の糖鎖部位であるトレハロース（Glcα1-1Glc）や可溶性の TDM アナログを用いてリガンド認識機構の解明が進められている。Mincle とトレハロースとの複合体の結晶構造（**図2A 左**）から、Mincle が強固な水素結合のネットワークを介してトレハロースを認識していることが明らかになった（**図2A 中央**）。興味深いことに TDM のアシル基が伸長する方向に疎水性アミノ酸が表面に露出した溝が存在していた（**図2A 右**）。変異体解析や分子動力学シミュレーションを用いた計算から[11]、Mincle はこの疎水性の溝を介してアシル基を認識している可能性が示唆された。Mincle は TDM 以外にも外因性リガンドとしてピロリ菌の外膜糖脂質であるコレステロール α-D- グルコシド[12] や、内因性リガンドとして糖脂質の一種である β- グルコシルセラミド[13] などを認識する。

CLR は種差が大きく、遺伝子の構成や配列、リガンドに対する親和性などが生物種ごとに少しずつ異なっている。ヒトとマウスの Mincle を比較すると、全長のアミノ酸で 64%、C 型レクチンドメインで 71% の配列一致度がある。ヒト Mincle は外因性リガンドとして抗酸菌の脂質成分であるグリセロールモノミコール酸[14]、

内因性リガンドとしてコレステロール結晶などを認識する[15]。しかしマウス Mincle はこれらのリガンドに反応しない。こうした Mincle の生物種依存的なリガンド認識は進化を反映した種に固有の生存環境が反映されているのかもしれない。

Dectin-2 は抗酸菌の糖脂質成分であるマンノース付加リポアラビノマンナン（ManLAM）を特異的に認識し、炎症性サイトカインを産生する[16]。ManLAM は、アシル化ホスファチジルイノシトールマンノース（Acylated Phosphatidylinositol Mannoside, AcPIM）を脂質部分として持ち、そこから伸長したアラビノースとマンノースからなる巨大な糖鎖部分を持つのが特徴である（**図２B 左**）。Dectin-2 の C 型レクチンドメインとオリゴマンノースとの複合体の結晶構造が報告され[17]、その構造中で Dectin-2 は ManLAM やカンジダなどのマンナン[18]にも含まれるマンノース２糖（Manα1-2Man）を強固に認識していることが明らかになった（**図２B 中央**）。この認識の特徴は、マンノース２糖の還元末端および非還元末端の両方が開いており、マンノースが直鎖状に重合したような長鎖リガンドに対して末端および内部の両方に結合可能である点にある。こうした柔軟な認識様式は ManLAM やマンナンのような巨大な多価リガンドとの相互作用に有利であると考えられる[19]。

DCAR は結核菌の外膜を構成する糖脂質の一種の AcPIM を認識する CLR であり、MCP-1 を産生して Th1 応答を誘導する[20]。DCAR と AcPIM の糖鎖部分であるホスホイノシチドマンノース（IPM2, Manα1-2PInsα1-6Man）との複合体の結晶構造から[21]、IPM2 の２つあるマンノース残基の片方のみが DCAR と結合し、もう片方のマンノースやリン酸化イノシトールは結合していなかった（**図２C 中央**）。このため IPM2 の結合様式だけでは DCAR の AcPIM に対する特異性が説明できなかった。代わりに疎水性のアミノ酸がアシル基の伸長し得る方向に位置しており（**図２C 右**）、変異体実験から DCAR はマンノースとアシル基の両方を認識することで AcPIM を見分けている可能性が提唱された。この疎水性の溝の位置は Mincle とは異なっており、この違いはアシル基の伸長方向の違いを反映していると考えられる。

５．C 型レクチンドメインの多様なリガンド認識機構

糖鎖の認識の“肝”は、リガンドの形を模した“ちょうど良い形状”の窪みの中で形成される糖鎖と蛋白質との水素結合である。さらに糖脂質の認識においては、糖鎖の認識に加えてアシル基の認識のための疎水的な溝が必要となる。一方、その他のリガンド認識はどうなっているのか。

CLR の中には糖鎖とペプチドの両方を認識し、特定の糖蛋白質をリガンドとするものがある。その代表的な例が C-type lectin-like receptor 2（CLEC-2）である。CLEC-2 は HemITAM を持つ活性化 CLR で血小板に発現し、リガンドの結合により血小板凝集を引き起こす。CLEC-2 はリンパ管に発現した糖蛋白質、ポドプラニンと初期発生時に糖鎖修飾依存的に相互作用し、血管とリ

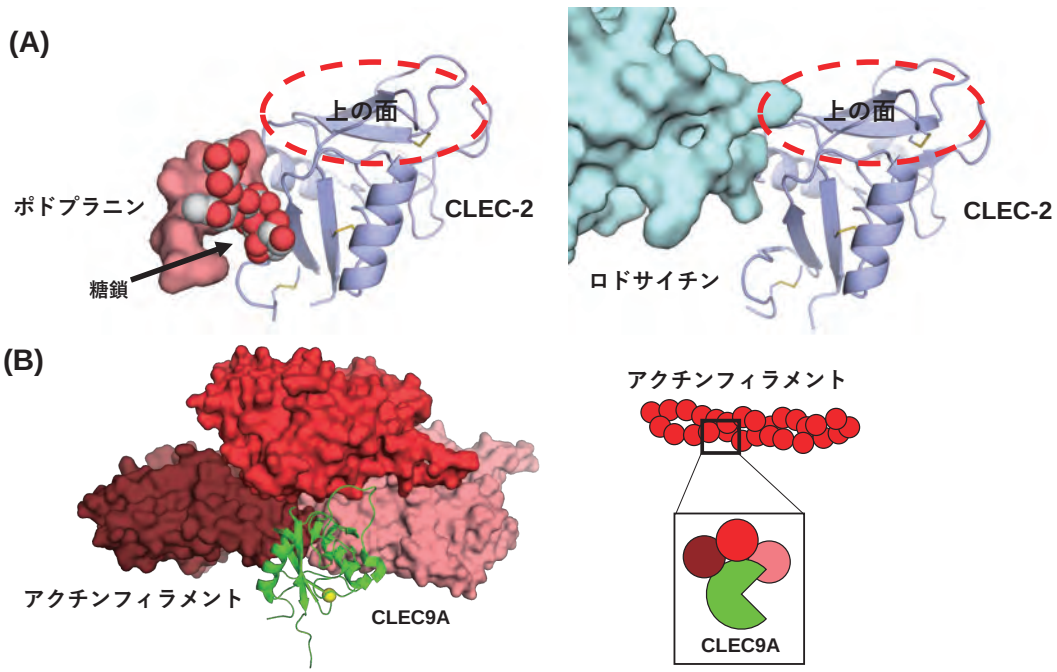

図３　CLR の糖鎖以外のリガンド認識機構
（A）CLEC-2 とポドプラニンとの複合体構造（左側）およびロドサイチンとの複合体構造（右側）を示した[23]。CLEC-2 を青色のリボン図で示し、ポドプラニンの蛋白質部分を赤色の表面モデル、糖鎖部分を球状モデルで示した。またロドサイチンをシアンの表面モデルで示した。２つの図は CLEC-2 の向きを揃えて表示した。
（B）CLEC9A とアクチンフィラメントとの複合体の溶液構造[24]。CLEC9A を緑色のリボン図で、アクチンフィラメント３分子を赤色の表面モデルで示した。１分子の CLEC9A が３分子のアクチンと同時に相互作用している。相互作用の模式図を右側に示した。

ンパ管の分離に重要な役割を果たしている[22]。CLEC-2とポドプラニンとの複合体の結晶構造[23]から、ポドプラニンはCLEC-2のドメインの横の面で糖鎖とアミノ酸の両方を介して結合していた（**図3A左**）。このような珍しい相互作用様式を取る理由は、糖鎖のみをリガンドとした場合よりも広い接触面積が必要だからかもしれない。蛇毒蛋白質であるロドサイチンもCLEC-2のリガンドであるが、驚いたことにロドサイチンは糖鎖非依存的にCLEC-2と結合していた（**図3A右**）。2つのCLEC-2リガンドは微妙に位置がずれた、似て非なる結合様式をしており、CLEC-2の柔軟な認識様式が明らかになった。

最後にCLRが巨大な蛋白質を認識する例として、CLEC9AとアクチンフィラメントのHemITAMを持つ活性化CLRで損傷した細胞などから放出されたアクチンフィラメントを認識する。クライオ電子顕微鏡を用いた構造解析[24]から、1分子のCLEC9Aが3分子のアクチンと同時に相互作用していることが明らかになった（**図3B**）。CLEC9Aは3つのアクチンの界面に生じた溝にはまり込むように相互作用しており、こうした認識様式はC型レクチンドメインのような小さな蛋白質がフィラメント状の巨大分子を認識するのに適したメカニズムであると考えられる。

6．終わりに

本稿は自然免疫受容体であるCLRのリガンド認識機構を立体構造の観点から概説した。一部のCLRは新型コロナウイルス（SARS-CoV-2）の感染を補助するとの報告もあり、リガンド認識機構の解明の重要性は益々高まっている[25]。また尿酸結晶を認識するCLEC12A[26]や、またデングウイルスや日本脳炎ウイルスなどとの相互作用が報告されているCLEC5A[27]など興味深い事例が幾つも未解明であり、今後の研究の進展が強く待たれる。最近の遺伝子解析から、CLEC5AおよびCLEC7A（Dectin-1）の遺伝子多型がクローン病と相関することが報告されるなど、CLRの個体差と疾患や老化との関連に着目した知見が増えつつある[28]。今後、こうした研究は一層増えてくると期待される。

本稿を通して小さなCLRが小さなC型レクチンドメインを如何に駆使して多様なリガンドを区別しているのか、そのメカニズムの面白さが少しでも伝われば幸甚である。

引用文献

1. Cao, X. Self-regulation and cross-regulation of pattern-recognition receptor signalling in health and disease. Nat Rev Immunol 16, 35-50. 2016
2. Molony, R.D., Malawista, A., and Montgomery, R.R. Reduced dynamic range of antiviral innate immune responses in aging. Exp. Gerontol. 107, 130-135. 2018
3. Brown, G.D., Willment, J.A., and Whitehead, L. C-type lectins in immunity and homeostasis. Nat. Rev. Immunol. 18, 374-389. 2018
4. Del Fresno, C., Iborra, S., Saz-Leal, P., *et al*. Flexible Signaling of Myeloid C-Type Lectin Receptors in Immunity and Inflammation. Front Immunol 9, 804. 2018
5. Ishikawa, E., Ishikawa, T., Morita, Y. S., *et al*. Direct recognition of the mycobacterial glycolipid, trehalose dimycolate, by C-type lectin Mincle. J Exp Med 206, 2879-2888. 2009
6. Matsunaga, I., and Moody, D. B. Mincle is a long sought receptor for mycobacterial cord factor. J Exp Med 206, 2865-2868. 2009
7. Williams, S. J. Sensing Lipids with Mincle: Structure and Function. Front Immunol 8, 1662. 2017
8. Furukawa, A., Kamishikiryo, J., Mori, D., *et al*. Structural analysis for glycolipid recognition by the C-type lectins Mincle and MCL. Proc Natl Acad Sci U S A 110, 17438-17443. 2013
9. Feinberg, H., Jegouzo, S. A., Rowntree, T. J., *et al*. Mechanism for recognition of an unusual mycobacterial glycolipid by the macrophage receptor mincle. J Biol Chem 288, 28457-28465. 2013
10. Feinberg, H., Rambaruth, N. D., Jegouzo, S. A., *et al*. Binding Sites for Acylated Trehalose Analogs of Glycolipid Ligands on an Extended Carbohydrate Recognition Domain of the Macrophage Receptor Mincle. J Biol Chem 291, 21222-21233. 2016
11. Soldner, C. A., Horn, A. H. C., and Sticht, H. Interaction of Glycolipids with the Macrophage Surface Receptor Mincle - a Systematic Molecular Dynamics Study. Sci Rep 8, 5374. 2018
12. Nagata, M., Toyonaga, K., Ishikawa, E., *et al*. Helicobacter pylori metabolites exacerbate gastritis through C-type lectin receptors. J Exp Med 218. 2021
13. Nagata, M., Izumi, Y., Ishikawa, E., *et al*. Intracellular metabolite beta-glucosylceramide is an endogenous Mincle ligand possessing immunostimulatory activity. Proc Natl Acad Sci U S A 114, E3285-E3294. 2017
14. Hattori, Y., Morita, D., Fujiwara, N., *et al*. Glycerol monomycolate is a novel ligand for the human, but not mouse macrophage inducible C-type lectin, Mincle. J Biol Chem 289, 15405-15412. 2014
15. Kiyotake, R., Oh-Hora, M., Ishikawa, E., *et al*. Human Mincle Binds to Cholesterol Crystals and Triggers Innate Immune Responses. J Biol Chem 290, 25322-25332. 2015
16. Yonekawa, A., Saijo, S., Hoshino, Y., *et al*.

Dectin-2 is a direct receptor for mannose-capped lipoarabinomannan of mycobacteria. Immunity 41, 402-413. 2014
17. Feinberg, H., Jegouzo, S. A. F., Rex, M. J., *et al*. Mechanism of pathogen recognition by human dectin-2. J Biol Chem 292, 13402-13414. 2017
18. Ishikawa, T., Itoh, F., Yoshida, S., *et al*. Identification of distinct ligands for the C-type lectin receptors Mincle and Dectin-2 in the pathogenic fungus Malassezia. Cell Host & Microbe 13, 477-488. 2013
19. Nagae, M., and Yamaguchi, Y. Three-dimensional structural aspects of protein-polysaccharide interactions. Int J Mol Sci 15, 3768-3783. 2014
20. Toyonaga, K., Torigoe, S., Motomura, Y., *et al*. C-Type Lectin Receptor DCAR Recognizes Mycobacterial Phosphatidyl-Inositol Mannosides to Promote a Th1 Response during Infection. Immunity 45, 1245-1257. 2016
21. Omahdi, Z., Horikawa, Y., Nagae, M., *et al*. Structural insight into the recognition of pathogen-derived phosphoglycolipids by C-type lectin receptor DCAR. J Biol Chem 295, 5807-5817. 2020
22. Bertozzi, C. C., Schmaier, A. A., Mericko, P., *et al*. Platelets regulate lymphatic vascular development through CLEC-2-SLP-76 signaling. Blood 116, 661-670. 2010
23. Nagae, M., Morita-Matsumoto, K., Kato, M., *et al*. A platform of C-type lectin-like receptor CLEC-2 for binding O-glycosylated podoplanin and nonglycosylated rhodocytin. Structure 22, 1711-1721. 2014
24. Hanc, P., Fujii, T., Iborra, S., *et al*. Structure of the Complex of F-Actin and DNGR-1, a C-Type Lectin Receptor Involved in Dendritic Cell Cross-Presentation of Dead Cell-Associated Antigens. Immunity 42, 839-849. 2015
25. Lempp, F.A., Soriaga, L.B., Montiel-Ruiz, M., *et al*. Lectins enhance SARS-CoV-2 infection and influence neutralizing antibodies. Nature 598, 342-347. 2021
26. Neumann, K., Castineiras-Vilarino, M., Hockendorf, U., *et al*. Clec12a is an inhibitory receptor for uric acid crystals that regulates inflammation in response to cell death. Immunity 40, 389-399. 2014
27. Sung, P. S., Chang, W. C., and Hsieh, S. L. CLEC5A: A Promiscuous Pattern Recognition Receptor to Microbes and Beyond. Adv Exp Med Biol 1204, 57-73. 2020
28. Elleisy, N., Rohde, S., Huth, A., *et al*. Genetic association analysis of CLEC5A and CLEC7A gene single-nucleotide polymorphisms and Crohn's disease. World J Gastroenterol 26, 2194-2202. 2020

Structural basis for the versatile ligand recognition mechanisms of C-type lectin receptors

Masamichi Nagae, Sho Yamasaki

Department of Molecular Immunology, Research Institute for Microbial Diseases, and Laboratory of Molecular Immunology, Immunology Frontier Research Center, Osaka University

Abstract

Bacterial and eukaryotic cells are covered with species-specific glycans. Thus, our immune system recognizes these pathogenic glycans and induces immune responses. Also, the endogenous glycans and glycolipids released from damaged cells are recognized by our immune system as danger signals, leading to specific responses. C-type lectin receptors (CLRs) express on the surface of immune cells such as dendritic cells and macrophages. CLRs work as sensors for these immune-reactive glycans and glycolipids and modulate innate immune responses by producing various cytokines and promoting phagocytosis. CLRs accept wide range of ligands including glycans, glycolipids, lipids, proteins, and crystalline substances via small C-type lectin domains.

In this review, we introduced the versatile ligand recognition mechanisms of CLRs from structural points of view.

Keywords : Innate immunity, Pattern Recognition Receptor, C-type lectin receptor, Ligand recognition