



TOHOKU MEDICAL AND PHARMACEUTICAL UNIVERSITY

4-4-1, Komatsushima, Aoba-ku, Sendai, Miyagi 981-8558, Japan

Tel: +81-22-234-4181; Fax: +81-22-275-2013

<http://www.tohoku-mpu.ac.jp/>

令和5年5月18日

報道関係者各位

学校法人東北医科薬科大学

骨代謝疾患に対する新しい治療標的の可能性

～糖鎖認識受容体(DCIR)による破骨細胞の制御メカニズムの発見～

【研究のポイント】

- *糖鎖認識受容体 DCIR^{注1}が破骨細胞^{注2}の増殖因子と分化因子に対する応答を抑制していることを発見しました。
- *DCIRは細胞シグナル経路のマスタースイッチとして機能する Akt^{注3}の制御に関わることを発見しました。
- *DCIRは脂質や糖代謝に関与する遺伝子群の発現制御に関わることを見出しました。
- *本研究の成果は関節リウマチ等のヒト骨代謝系疾患の病態理解と治療法開発に貢献すると期待されます。

【研究概要】

東北医科薬科大学医学部免疫学教室の海部 知則(かいふ ともりの)講師、中村 晃(なかむら あきら)教授らは、東京理科大学生命医科学研究所実験動物学研究部門の岩倉 洋一郎(いわくら よういちろう)教授らの研究グループとの共同研究により、糖鎖認識受容体 DCIR が骨吸収作用を発揮し骨バランスに重要な働きをになう破骨細胞の増殖と分化を抑制的に制御するメカニズムを明らかにしました。また DCIR は破骨細胞の脂質や糖の代謝作用の制御に関与する可能性を見出しました。本研究の成果は、DCIR が破骨細胞の異常な活性を抑える作用をしていることを示しており、DCIR を標的とした骨代謝疾患に対する新規治療法の開発に役立つことが期待されます。

本研究成果は令和5年5月18日(木曜日)付け(米国東部標準時(冬時間): 令和5年5月17日(水曜日)14:00)で国際専門誌 Frontiers in Immunology 誌のオンライン版に掲載されました。本研究は JST 戦略的創造研究推進事業 CREST(10510000222)、日本医療研究開発事業 AMED(16809407)、JSPS 科研費(24220011, 23500489)の助成を受けて行われました。

【研究背景】

関節の腫れや痛みを生じる関節リウマチは炎症を伴う自己免疫疾患のひとつです。4-50歳代で発症し女性の発症率が男性より高いことが知られています。炎症により破骨細胞が活性化し骨破壊を誘導することが知られており、破骨細胞の活性抑制は疾患症状の軽減に重要です。我々の解析により関節炎発症関連遺伝子として同定した DCIR は細胞外領域に糖鎖認識領域、細胞内領域に ITIM^{注4}を持つ抑制性 C 型レクチン受容体のひとつで、樹状細胞や破骨細胞等に発現します。我々は *Dcir*^{-/-}マウスの解析から DCIR が免疫システムと骨代謝系を制御する生体システムの維持に重要な抑制性受容体であること、DCIR はアシアロ二本鎖糖鎖^{注5}と結合して抑制機能を発揮することを明らかにしてきました。しかしながら、DCIR による破骨細胞の増殖、分化制御の詳細は不明のままでした。

【研究内容】

本研究では、破骨細胞の増殖因子(M-CSF^{注6})と分化因子(RANKL^{注7})に対する DCIR の抑制作用を検討しました。*Dcir*^{-/-}破骨細胞は M-CSF と RANKL に対する応答性が亢進していることを見出しました(図 1a)。*Dcir*^{-/-}破骨細胞は M-CSF 存在下での増殖能が増加していることが示されました。また RANKL を生体内に投与して誘導する骨破壊モデルにおいて *Dcir*^{-/-}マウスでは破骨細胞の活性が亢進していることを見出しました(図 1b)。DCIR による抑制メカニズムを調べるために M-CSF と RANKL の刺激で活性化するリン酸化酵素の状態を調べたところ、DCIR はアシアロ二本鎖糖鎖と結合するとリン酸化酵素のひとつである Akt を抑制することを発見しました(図 1c)。また *Dcir*^{-/-}破骨細胞の遺伝子発現を調べると脂質や糖代謝に関与する遺伝子群の発現が上昇していることが示されました。

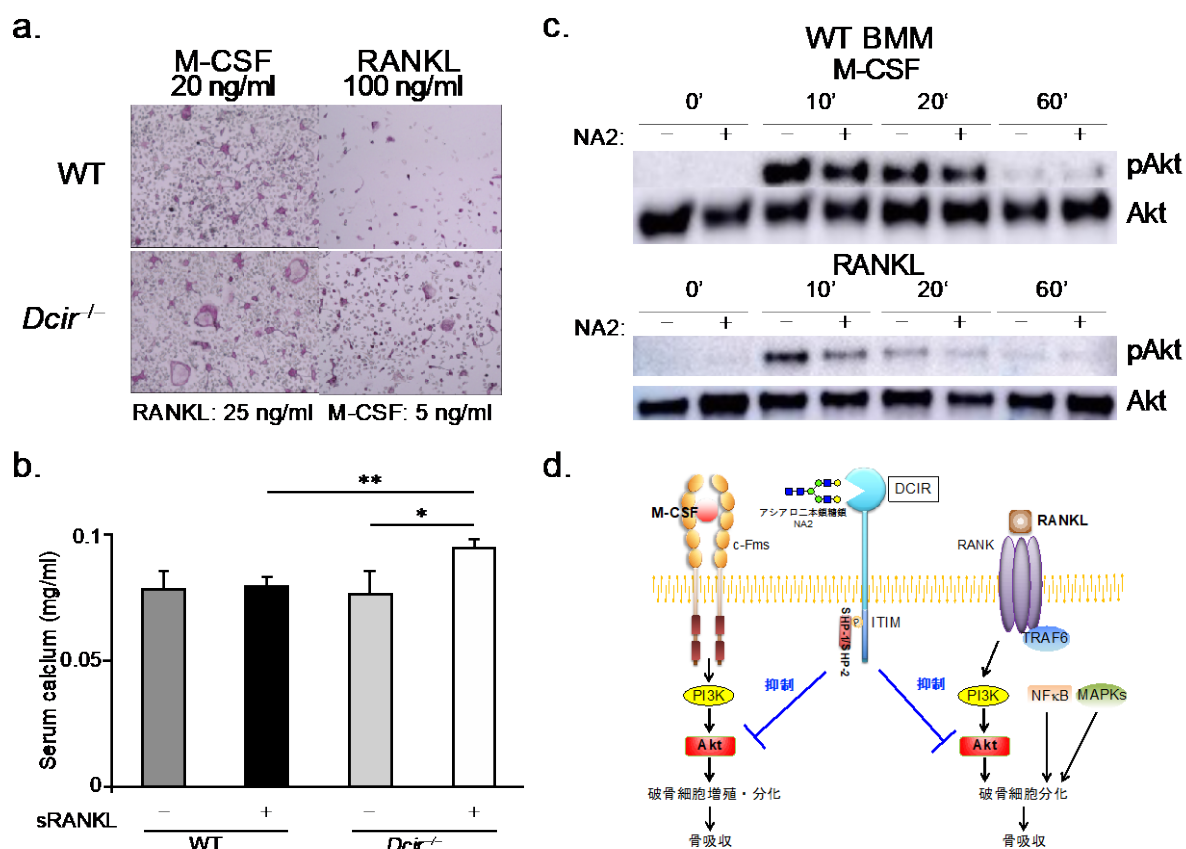


図 1. 研究結果内容。a. 破骨細胞の TRAP^{注8}染色。*Dcir*^{-/-}破骨細胞は M-CSF と RANKL に対する応答性が亢進。b. RANKL 生体内投与による骨破壊モデル。血清中のカルシウムイオン濃度を測定し、*Dcir*^{-/-}マウスにおいて破骨細胞活性が増加。c. アシアロ二本鎖糖鎖 (NA2) 存在下で M-CSF と RANKL 刺激後の Akt のリン酸化が減少。d. DCIR による M-CSF と RANKL 下流シグナル制御の模式図。

【今後の展望】

今回の研究では、破骨細胞に発現する DCIR は M-CSF と RANKL の下流シグナルのひとつである Akt の活性を負に調節していることを発見しました (図 1d)。M-CSF と RANKL は破骨細胞の増殖・分化において必須因子であることが知られていますが、両因子の下流シグナルを調節する DCIR による新しい仕組みが明らかにされました。破骨細胞の異常活性は骨破壊につながることから、破骨細胞が関わる骨疾患の理解に貢献することが期待されます。またヒト DCIR 遺伝子は関節リウマチの疾患関連遺伝子であり、ヒト DCIR はヒト破骨細胞にも発現していることから骨代謝系疾患の新規治療法的となることが期待されます。

【論文名】

DCIR suppresses osteoclastic proliferation and resorption by downregulating M-CSF and RANKL signaling

(日本語名)

掲載紙: Frontiers in Immunology, 2023, doi: 10.3389/fimmu.2023.1159058

【著者名】

Kaifu T, Maruhashi T, Chun S-H, Shimizu K, Nakamura A, and Iwakura Y

【用語説明】

注 1. DCIR: Dendritic Cell ImmunoReceptor (樹状細胞免疫受容体) は抑制性 C 型レクチン受容体で、樹状細胞、マクロファージ等のミエロイド系細胞に発現。

注 2. 破骨細胞: 骨再構築の過程において骨を破壊する (吸収する) 役割を担う細胞。

注 3. Akt: セリン/スレオニンキナーゼのひとつ。細胞増殖、アポトーシスや糖代謝糖の複数の細胞プロセスに関与するリン酸化酵素。

注 4. ITIM: Immunoreceptor Tyrosine-based Inhibitory Motif の略。リン酸化されたチロシンにフォスファターゼ (SHP-1/2) が結合することで抑制性シグナルを惹起する。

注 5. アシアロ二本鎖糖鎖: 末端のシアル酸が除去された二本鎖糖鎖。

注 6. M-CSF: Macrophage Colony-Stimulating Factor の略。単球・マクロファージ系の増殖・分化を促すサイトカインの一種。

注 7. RANKL: Receptor Activator of Nuclear-factor Kappa B ligand の略。TNF サイトカインファミリーに属し破骨細胞分化や免疫組織形成を促す。

注 8. TRAP: 酒石酸抵抗性酸性フォスファターゼ (TRAP) は破骨細胞のマーカー。

【本件に関するお問い合わせ先】 東北医科薬科大学医学部 免疫学教室 講師 海部知則 TEL: 022-290-8726 (福室) E-mail: kaifu@tohoku-mpu.ac.jp	(取材に関すること) 学校法人東北医科薬科大学 広報室 担当: 金子 (かねこ)、関根 (せきね) TEL: 022-727-0357 (直通) E-mail: koho@tohoku-mpu.ac.jp
--	--