

平成 29 年 6 月 14 日現在

機関番号：31305

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2014～2016

課題番号：26430095

研究課題名(和文) 内在リガンド認識性抑制型C型レクチン受容体の生理機能と疾患関連の解明

研究課題名(英文) The physiological functions of a C-type lectin receptor and the relation with diseases

研究代表者

海部 知則 (KAIFU, Tomonori)

東北医科薬科大学・医学部・講師

研究者番号：90343037

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 4,000,000円

研究成果の概要(和文)：Dendritic Cell ImmunoReceptor(DCIR)は抑制性C型レクチン受容体のひとつで、その機能不全は免疫システムの恒常性維持機構の障害につながる。DCIR遺伝子欠損欠損マウスは自己免疫様疾患を自然発症し、また実験的自己免疫疾患が増悪化することからDCIRは疾患の病態形成に関与することが示された。そこで、炎症性疾患におけるDCIRの役割を解析した。またDCIRとは異なる抑制性C型レクチン受容体の解析ツール策を試みた。

研究成果の概要(英文)：Dendritic Cell ImmunoReceptor(DCIR) is an inhibitory type of C-type lectin receptor and the functional defect of DCIR leads to disturbance of maintaining the homeostasis of the immune system. As Dcir-deficient mice spontaneously developed autoimmune-like diseases and were susceptible for some of experimental animal disease models, DCIR is involved in the pathogenesis of a sort of disease. Therefore, we evaluated the role of DCIR in a chronic inflammatory disorder. Moreover, we attempted to generate a tool of analyzing the function of an additional C-type lectin receptor.

研究分野：実験動物学

キーワード：C型レクチン受容体 DCIR

1. 研究開始当初の背景

(1)免疫システムの恒常性維持機構の破綻は自己免疫疾患を含む様々な疾患を引き起こす。免疫細胞に発現する受容体は様々な細胞機能を制御し、これら受容体の機能不全は細胞制御異常および病態形成に関与することが明らかにされてきた。従って、受容体制御の包括的理解は疾患発症メカニズムの解明に必須である。

(2)C型レクチン受容体(CLRs)は生体防御機構を担う重要な受容体のひとつである。CLRは細胞外に糖鎖認識ドメインをもち、一部の受容体は細胞内にシグナル配列を有している。これまで CLRは pattern recognition receptor として理解されてきたが、最近、内在性リガンドを認識し様々な免疫応答を制御することが明らかにされつつある。その結果、CLRは多彩な機能を持った受容体群であることが示唆されている。

(3)CLRの一つである DCIRは細胞内に ITIMモチーフを持つことから細胞応答を負に制御することが推測された。DCIR 遺伝子欠損マウスの解析から、DCIRは免疫応答を負に調節する抑制性受容体であることが示された。

2. 研究の目的

(1)抑制性C型レクチン受容体である Dendritic Cell ImmunoReceptor (DCIR)の生体内機能と疾患関連性を解明することを目的とする。DCIR 遺伝子欠損マウスは自己免疫様疾患を自然発症すること、またコラーゲン誘導関節炎が増悪化することから、DCIRは免疫システムの恒常性を維持する受容体のひとつであり、その機能不全は自己免疫疾患の発症につながることを示された。このことから DCIRを介した免疫細胞の制御が障害されると疾患発症につながると考えられるが、どのような疾患と関連するのかわからない。

(2)また、抑制性C型レクチン受容体は疾患と関連することが推測されるため、他の抑制性CLRを解析するツールを作製する。

3. 研究の方法

(1)DCIR 遺伝子欠損マウスに DSS (デキストラン硫酸ナトリウム) 誘導性腸炎を誘導し、病態観察を行う。また、DCIR 欠損細胞の機能を *in vitro*系で解析する。

(2)新規の抑制性C型レクチン受容体の遺伝子改変マウスの作製を試みる。

4. 研究成果

(1) DCIR 遺伝子欠損マウスは DSS 誘導性腸炎に高い感受性を示し顕著に体重減少した。DCIR 遺伝子欠損マウスにおける大腸の形態変化および炎症性サイトカインの産生は

炎症状態の悪化を示した。

しかしながら、対照群である野生型マウスと co-housing すると体重減少の差が消失したことから、腸内細菌叢の影響を受けていることが示唆された。解析に使用する野生型マウスと遺伝子欠損マウスの腸内細菌叢の違いに注意を払う必要があると考えられる。

(2)CRISPR/Cas9法を用いたゲノム編集技術による遺伝子改変マウス作製を実施した。その際、エレクトロンポレーション法を用いた。

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文](計 5件)

Zhang YG, Wang L, Kaifu T, Li J, Li X, Li L. Accelerated decline of physical strength in peroxiredoxin-3 knockout mice. **Exp. Biol. Med.** (Maywood). 2016 Jul;241(13):1395-400, doi: 10.1177/1535370216642039

Maruhashi T, Kaifu T, and Iwakura Y. DCIR in the “osteo-immune” system. **Oncotarget**, 2015, Oct 27;6(33):34051-2, doi: 10.18632/oncotarget.6043

Maruhashi T*, Kaifu T*, Yabe R, Seno A, Chung SH, Fujikado N, and Iwakura Y (*equal contributor). DCIR maintains bone homeostasis by regulating IFN- γ production in T cells. **J. Immunol.**, 194(12):5681-91, 2015, doi: 10.4049/jimmunol.1500273

Seno A, Maruhashi T, Kaifu T, Yabe R, Fujikado N, Ma G, Ikarashi T, Kakuta S, Iwakura Y. Exacerbation of experimental autoimmune encephalomyelitis in mice deficient for DCIR, an inhibitory C-type lectin receptor. **Exp Anim.** 64(2):109-119, 2015,

Nakahara, R., Kawai, Y., Oda, A., Nishimura, M., Murakami, A., Azuma, T., Kaifu, T., Goitsuka, R.: Generation of a Tlx1^{CreER-Venus} Knock-in Mouse Strain for the Study of Spleen Development. **Genesis**. 2014;52(11):916-23. doi: 10.1002/dvg.22829

〔学会発表〕(計 11 件)

海部知則、矢部力朗、岩倉洋一郎. C 型レクチン受容体 DCIR の機能的リガンドの同定. 第 185 回日仏生物学会例会、東北大学学際科学フロンティア研究所(宮城県) 2016 年 11 月 26 日

Tomonori Kaifu and Takumi Maruhashi. DCIR maintains bone homeostasis by regulating IFN- γ production in T cells. 4th International Postgraduate Conference on Pharmaceutical Sciences (iPoPS), Noda, Japan, 2016.2.28.

Tomonori Kaifu, Takumi Maruhashi, Rikio Yabe, Soo-hyun Chung, N, Yoichiro Iwakura. DCIR maintains bone homeostasis by regulating IFN- γ production in T cells. 第 44 回日本免疫学会総会・学術集会、札幌コンベンションセンター(札幌) 2015 年 11 月 18-20 日

Tomonori Kaifu, Takumi Maruhashi, Rikio Yabe, Soo-hyun Chung, Akimasa Seno, Noriyuki Fujikado, Yoichiro Iwakura. DCIR maintains bone homeostasis by regulating IFN- γ production in T cells. International Cytokine & Interferon Society, Germany, 2015.10.11-14

海部知則、丸橋拓海、矢部力朗、鄭琇絢、妹尾彬正、藤門範行、岩倉洋一郎. C 型レクチン受容体 DCIR 欠損マウスで認められた関節強直と骨量増加の病態解析。日本リウマチ学会第 2 回 JCR ベーシックリサーチカンファレンス、東京大学内(本郷)鉄門記念講堂、伊藤謝恩ホール(東京) 2015 年 10 月 2-3 日

久保幸子、海部知則、岩倉洋一郎. 東京理科大学生命医科学研究所実験動物研究部門における遺伝子改変マウス供給について。第 62 回日本実験動物学会総会、京都テルサ(京都) 2015 年 5 月 28-29 日

海部知則、丸橋拓海、馬光宇、矢部力朗、妹尾彬正、岩倉洋一郎. IFN- γ is an osteoblatogenic factor for increasing the bone volume in DCIR-deficient mice. 第 43 回日本

免疫学会総会・学術集会、国立京都国際会館(京都) 2014 年 12 月 11 日

海部知則、丸橋拓海、馬光宇、矢部力朗、妹尾彬正、岩倉洋一郎. 抑制型 C 型レクチン受容体 Dendritic Cell ImmunoReceptor (DCIR) と IFN- γ による骨代謝制御。第 181 回日仏生物学会例会、京都産業大学むすびわざ館(京都) 2014 年 12 月 6 日

海部知則、丸橋拓海、馬光宇、矢部力朗、妹尾彬正、岩倉洋一郎. 抑制性 C 型レクチン受容体 DCIR による IFN- γ を介した骨代謝制御機構. 第 79 回日本インターフェロン・サイトカイン学会学術集会、北海道大学医学部学友会館フラテホール(札幌) 2014 年 6 月 19-20 日

海部知則、丸橋拓海、馬光宇、矢部力朗、妹尾彬正、岩倉洋一郎. DCIR 欠損マウスで認められた骨量増加メカニズムの解明. 第 61 回日本実験動物学会総会、札幌コンベンションセンター(札幌) 2014 年 5 月 15-17 日

久保幸子、海部知則、立石麻理子、岩倉洋一郎. 東京理科大学生命医科学研究所実験動物研究部門における遺伝子改変マウス供給について。第 61 回日本実験動物学会総会、札幌コンベンションセンター(札幌) 2014 年 5 月 15-17 日

〔図書〕(計 2 件)

Dendritic Cell Immunoreceptor (DCIR): An ITIM-Harboring C-Type Lectin Receptor. Chapter 7, C-Type Lectin Receptors in Immunity. Tomonori Kaifu* and Yoichiro Iwakura. 101-113, Springer Japan, 2016. (*: a corresponding author)

サイトカイン・増殖因子キーワード事典. IL18/33/36/37. 海部知則、岩倉洋一郎. 羊土社. 2015.4.25

〔産業財産権〕

出願状況（計 0 件）

取得状況（計 0 件）

〔その他〕

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

6. 研究組織

(1) 研究代表者

海部知則 (KAI FU Tomonori)

東北医科薬科大学・医学部・講師

研究者番号：90343037

(2) 研究分担者

岩倉洋一郎 (IWAKURA Yoichiro)

東京理科大学・生命研・教授

研究者番号：10089120

(3) 連携研究者

該当なし

(4) 研究協力者

該当なし