

## C型レクチン受容体 DCIR は T 細胞からの IFN- $\gamma$ 産生を制御することで骨の恒常性を維持する

丸橋拓海、海部知則ら

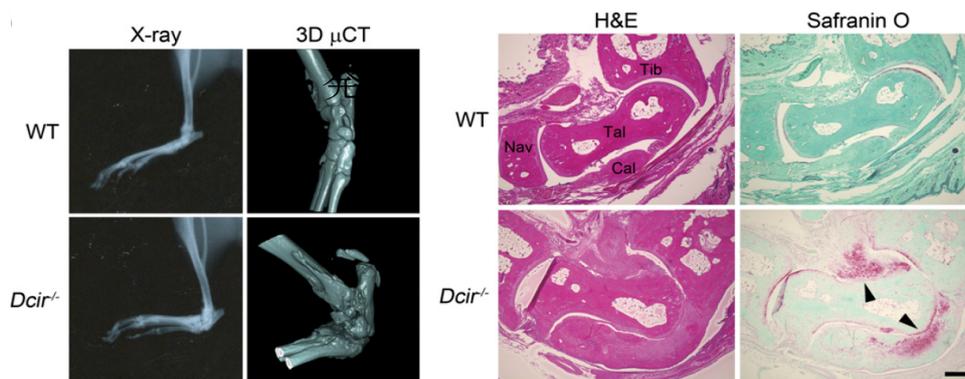
樹状細胞免疫受容体 DCIR は細胞内に抑制性シグナル伝達モチーフ ITIM を持つ C 型レクチン受容体で、主に抗原提示細胞である樹状細胞 (DC) に発現している。我々はこれまでに DCIR 欠損マウスの作製および解析を行っており、DC の過剰な増殖とそれに伴う T 細胞の活性化が認められること、加齢に伴って唾液腺炎や腱付着部炎といった自己免疫疾患を自然発症することを見出している (Fujikado et al., Nat. Med., 2008)。これら免疫系の異常に加え、加齢 DCIR 欠損マウスの末梢関節および脊椎関節において軟骨細胞増殖や異所性骨化を伴う関節強直が認められた。本研究では、DCIR 欠損マウスにおける骨疾患発症機構の解明を試みた。

まず、若年齢 DCIR 欠損マウスの頸骨、大腿骨について各種骨検査を行うことで、全身性の骨代謝を検討した。その結果、骨芽細胞/破骨細胞数の増加、骨量の増加、石灰化速度の亢進が認められ、骨代謝バランスが骨新生に傾いていることが明らかとなった。さらに、腱付着部炎のみならず、関節強直、骨量増加といった骨疾患が、T、B 細胞の存在しない RAG2 欠損マウスとの掛け合わせによって完全に消失したことから、DCIR 欠損マウスにおける骨代謝異常には免疫系が関与していることが分かった。次に、詳細な免疫学的解析を行ったところ、DCIR 欠損 DC は T 細胞支持能に異常をきたしており、結果として DCIR 欠損マウスのリンパ節、末梢血中および関節局所において IFN- $\gamma$  産生性 T 細胞の増加が認められた。そこで、IFN- $\gamma$  の病態発症への関与を検討するために DCIR と IFN- $\gamma$  の二重欠損マウスを作製したところ、関節強直、骨量増加が全く認められなくなった。さらに、IFN- $\gamma$  は *in vitro* 初代培養系において骨芽細胞および軟骨細胞の分化、増殖、基質産生を促進したことから、IFN- $\gamma$  が異常な骨新生を直接的に誘導していることが示唆された。以上の結果から、DC に発現する DCIR が T 細胞による過剰な IFN- $\gamma$  産生を抑制することで、生理的・病理的条件下における骨の恒常性を維持していることが示された。

近年、「骨免疫学」と称される新たな学術分野の発展によって、免疫系による骨代謝制御の重要性が認められてきた。実際に、関節リウマチの特徴的な病態である炎症性骨破壊について、病態形成機構の理解が飛躍的に進み、効果的な治療法の開発がなされた。一方で、強直性脊椎炎などの骨新生を伴う炎症性疾患に対する病態理解はほとんど進んでいない。本研究の成果は、免疫系による骨新生制御機構の一端を明らかにしたものであり、新規治療法開発への貢献が期待される。

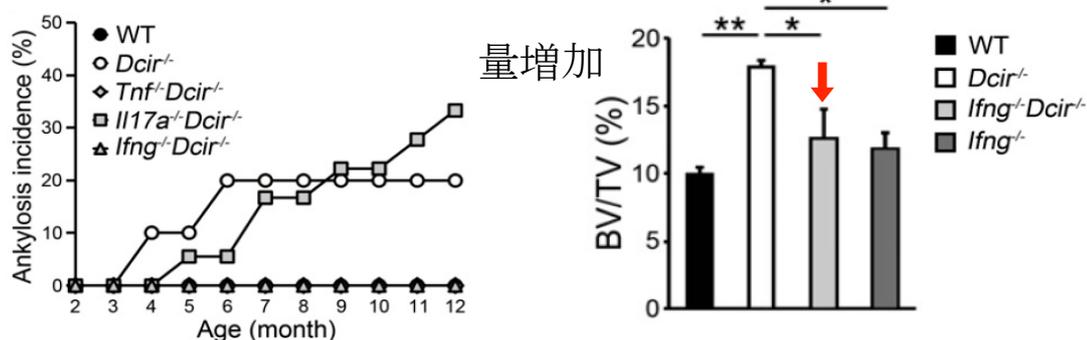
Maruhashi T, Kaifu T, Yabe R, Seno A, Chung SH, Fujikado N, Iwakura Y. DCIR maintains bone homeostasis by regulating IFN- $\gamma$  production in T cells. *J. Immunol.*, 2015 Apr 29. pii: 1500273. [Epub ahead of print] PMID: 25926676

図1 加齢 DCIR 欠損マウスにおける関節強直の



左：足根関節部位の X 線・ $\mu$ CT 解析画像、右：足根関節部位の組織学的解析  
DCIR 欠損マウスでは付着部や関節に異所性の骨新生や軟骨増殖が見られる。

図2 DCIR 欠損マウスにおける IFN- $\gamma$  依存的な骨新生と骨



左：関節強直の発症率、右：大腿骨の骨量計測

DCIR 欠損マウスの IFN- $\gamma$  や TNF を欠損させると関節の強直が起こらなくなる。

また、IFN- $\gamma$  欠損マウスでは骨量の増加が認められない。

図3 DCIR欠損マウスにおける骨疾患の病態形成機構モデル

