

シアル酸除去による自己免疫疾患の治療方法を発見

～糖鎖認識受容体(DCIR)の機能的リガンドとしてアシアロ二本鎖 N 型糖鎖を同定～

【研究のポイント】

- * C 型レクチン受容体 DCIR^{注1,2}の機能的リガンドが、ヒトおよびマウスにおいてアシアロ二本鎖 N 型糖鎖^{注3}であることを発見しました。
- * マウス生体にノイラミニダーゼを投与してアシアロ化を誘導すると、実験的自己免疫疾患の臨床症状が改善されることを見出しました。
- * DCIR とアシアロ二本鎖 N 型糖鎖の相互作用は、破骨細胞^{注4}形成と樹状細胞の T 細胞に対する抗原提示機能を抑制することを発見しました。
- * 本研究の成果は関節リウマチや多発性硬化症等のヒト自己免疫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は、N 型糖鎖末端のシアル酸修飾がないアシアロ二本鎖 N 型糖鎖がヒトおよびマウス DCIR の機能的リガンドであることを同定し、アシアロ二本鎖 N 型糖鎖と DCIR の相互作用は樹状細胞機能と破骨細胞形成を抑制すること、生体にノイラミニダーゼ^{注5}を投与することにより糖鎖末端にあるシアル酸を除去してアシアロ糖鎖を露出させると、実験的関節炎や実験的自己免疫性脳脊髄炎のような自己免疫疾患が改善されることを発見しました。本研究の成果は、糖鎖末端の修飾変化が免疫システムの恒常性維持に関与し、その制御破綻が自己免疫疾患に繋がることを示しており、DCIR あるいはアシアロ二本鎖 N 型糖鎖を標的とした免疫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 10 月中旬ごろ(正確な日時はまだ不明)国際専門誌 Journal of Experimental Medicine 誌のオンライン版に掲載されます。本研究は、JST 戦略的創造研究推進事業 CREST(105100000222)、日本医療研究開発事業 AMED(16809407)、JSPS 科研費(24220011、20H04954、23500489)の助成を受けて行われました。

【研究背景】

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6}を持つ抑制性 C 型レクチン受容体のひとつで、樹状細胞等に発現します。我々が独自に作製した *Dcir* 欠損マウスが自己免疫疾患様症状を示すことや骨量増加を示すことから、DCIR は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を明らかにしてきました。しかしながら、受容体からのシグナルを惹起するためのスイッチ役となる機能的リガンドは不明のままでした。

【研究内容】

本研究では、DCIR の機能的リガンドを同定するために高感度糖鎖アレイ法^{注7}を用いてマウス DCIR リガンドを網羅的に探索しました。その結果、マウス DCIR はアシアロ二本鎖 N 型糖鎖に結合すること、ヒト DCIR も同じ糖鎖に結合することを発見しました(図 1a)。DCIR が破骨細胞に発現したことから、ヒトおよびマウスの破骨細胞誘導系にアシアロ二本鎖 N 型糖鎖を添加すると破骨細胞形成が抑制され、DCIR 欠損マウス由来の破骨細胞形成は抑制されなかったことから、アシアロ二本鎖糖鎖はヒトおよびマウスの機能的な DCIR リガンドであることが示されました(図 1b)。この DCIR とアシアロ二本鎖糖鎖の相互作用が生体内で作用しているのかを調べるために、ノイラミニダーゼをマウスに投与して実験的免疫疾患モデル(CIA、EAE)^{注8,9}を誘導すると臨床症状が改善されることを見出しました(図 1c)。このとき DCIR/アシアロ二本鎖糖鎖の相互作用が樹状細胞の抗原提示機構を抑制し、T 細胞応答が減弱することが示されました。

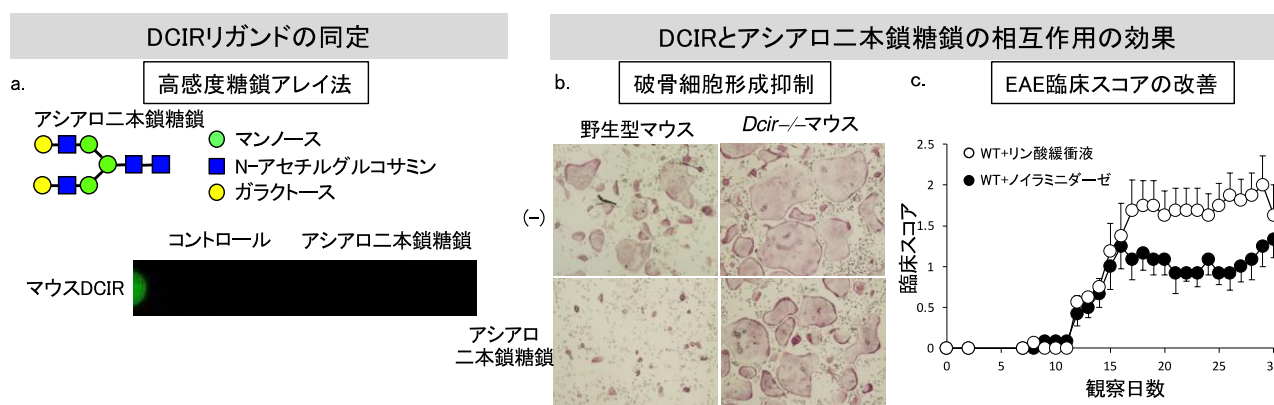


図 1.研究結果内容. a. DCIR リガンドの同定。糖鎖アレイ法を用いて DCIR と結合する糖鎖を検出した。b. 破骨細胞誘導系にアシアロ二本鎖糖鎖を添加した。野生型マウス由来細胞においてのみ破骨細胞形成が抑制された。c. ノイラミニダーゼを投与後に EAE を誘導した。ノイラミニダーゼ投与群において EAE の臨床症状が有意に改善した。

【展望】

今回の研究では、DCIR はアシアロ二本鎖 N 型糖鎖を認識し、DCIR とアシアロ二本鎖 N 型糖鎖の相互作用が樹状細胞機能および破骨細胞形成を抑制することを発見しました。糖鎖末端に付加されたシアル酸は生体システムにおいて様々な作用をすることが知られていますが、DCIR はその糖鎖末端の構造変化を認識し過剰な細胞応答を抑制するという糖鎖と免疫システムの新しい仕組みが示されました。今後の糖鎖生物学と免疫学の研究発展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に関連していることが示されていることから、ヒト DCIR とアシアロ二本鎖 N 型糖鎖は自己免疫疾患に対する新規の治療標的となることが期待されます。

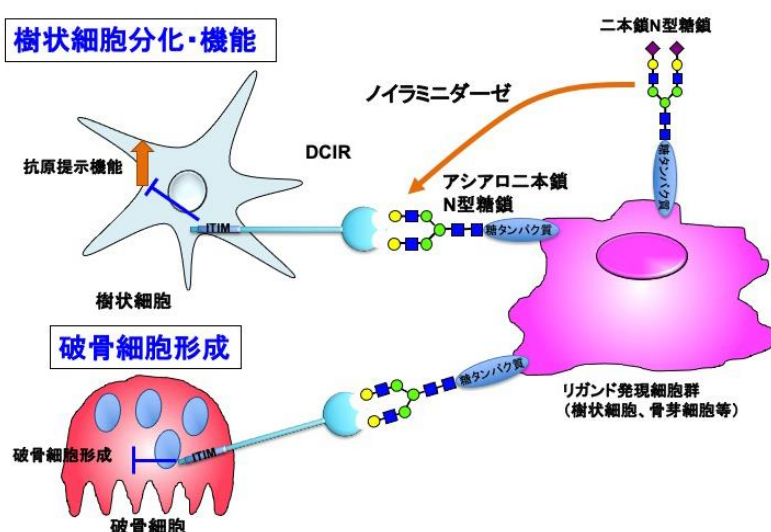


図 2. DCIR とアシアロ二本鎖 N 型糖鎖の相互作用による樹状細胞機能と破骨細胞形成を抑制するメカニズム。ノイラミダーゼによりシアル酸を除去された二本鎖 N 型糖鎖と DCIR が結合すると、樹状細胞や破骨細胞に抑制のシグナルを伝達する。DCIR は細胞内に抑制の調節をする領域に ITIM を持つ。

【用語説明】

注 1. C 型レクチン受容体：真菌や細菌の特徴的な構造を認識して感染防御反応を誘導する膜貫通型タンパク質で、活性化シグナルを惹起する受容体と抑制性シグナルを惹起する受容体が知られている。しかし、一部の C 型レクチン受容体は生体防御以外の機能を果たすことが最近わかってきた。

注 2. 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 3. アシアロ二本鎖 N 型糖鎖：N 型糖鎖末端のシアル酸が除去された二本鎖糖鎖。

注 4. 破骨細胞：関節炎や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 5. ノイラミニダーゼ：糖鎖の末端に結合したシアル酸を切断除去する酵素。

注 6. 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 7. 糖鎖アレイ：100 種類以上の合成糖鎖がスポットされたガラススライドを利用して、糖鎖と糖鎖認識分子との結合を網羅的に検出する方法。蛍光物質をプローブに使用することで高感度検出が可能。

注 8. CIA : Collagen-Induced Arthritis、コラーゲンタンパク質をマウスに免疫して誘導する自己免疫性関節炎モデル。ヒト関節リウマチの動物モデルとして利用される。

注 9. EAE: Experimental Autoimmune Encephalomyelitis、ミエリンオリゴデンドロサイト糖タンパク質をマウスに免疫して誘導する実験的自己免疫性脳脊髄炎モデル。ヒト多発性硬化症の動物モデルとして利用される。

【論文題目】

DCIR and its ligand asialo-biantennary N-Glycan regulate DC function and osteoclastogenesis.

（DCIRとそのリガンドであるアシアロ二本鎖N型糖鎖は樹状細胞機能と破骨細胞形成を制御する。）

掲載誌名：Journal of Experimental Medicine, 2021, doi: 10.1084/jem.20210435

著者名：Kaifu T*, Yabe R*, Maruhashi T*, Soo-Hyun Chung*, Tatenno H, Fujikado N, Hirabayashi J, Iwakura Y (*equal contributor).

責任著者：岩倉洋一郎。

海部知則（現東北医科薬科大学医学部免疫学教室講師）、矢部力朗（現千葉大学真菌センター）、丸橋拓海（現東京大学定量生命科学研究so助教）、鄭スーヒョン（現生命医科学研究so助教）の4名は同等にこの研究に寄与した。