

**【目的】**関節炎発症関連遺伝子のひとつとして同定された C 型レクチン受容体 DCIR (Dendritic Cell ImmunoReceptor) は細胞内領域に抑制シグナルを惹起する ITIM (Immunoreceptor Tyrosine-based Inhibitory Motif) モチーフを持ち、樹状細胞等のミエロイド系細胞に発現する。この構造的特徴と発現細胞の種類から DCIR は免疫システムの抑制的制御を担う受容体のひとつであることが推測された。実際に、我々は *Dcir*<sup>-/-</sup>マウスが加齢に従い自己免疫様疾患を発症すること、関節部位に骨量増加を伴う強直を自然発症することを見出した。これらのことから DCIR は免疫システムと骨代謝系を制御するユニークな C 型レクチン受容体であり、その制御破綻は疾患発症につながる事が示された。受容体の機能発揮にはリガンドとの相互作用が重要であるが、DCIR の機能的リガンドは不明であった。DCIR は細胞外領域に糖鎖認識部位を持つことから糖鎖と結合することが予想された。我々は独自に DCIR リガンドの探索を行い、高感度 glycan microarray 法を用いて DCIR がアシアロ二本鎖 N 型糖鎖 (NA2) に結合することを発見した。また DCIR-NA2 の相互作用は細胞機能を抑制的に制御することから NA2 は機能的リガンドであることが判明した。これらのことから末端の糖鎖修飾状態が免疫応答の制御に関与する可能性が示唆されたことから、DCIR-NA2 の相互作用がどのように免疫応答を制御するのかを明らかにする研究を着想した。

**【方法】**自己免疫疾患の発症に関与する責任細胞のひとつである T 細胞に DCIR は発現していない。DCIR は T 細胞の分化・機能を制御する樹状細胞 (DCs) に発現することから、DCIR-NA2 による DCs の機能制御機構と二本鎖糖鎖の脱シアル化機構を解明することを目指した。CD11c<sup>+</sup>細胞の RNA-seq 解析から *Dcir*<sup>-/-</sup>DC は TLRs 関連の遺伝子の発現上昇が認められたことから、GM-CSF で誘導した樹状細胞 (GM-DCs) を TLRs アゴニストで刺激し上清中のサイトカイン濃度を ELISA 法にて検出した。また糖鎖末端を修飾するシアル酸の修飾制御を調べるために GM-DCs と M-CSF で誘導したマクロファージから mRNA を回収し、ノイラミニダーゼ (Neu1-4) とシアリルトランスフェラーゼの遺伝子発現を検討した。

**【結果】**糖鎖認識受容体 DCIR による DCs の機能制御を調べるために、WT と *Dcir*<sup>-/-</sup>マウスから誘導した GM-DCs を各種 TLRs アゴニストにより刺激し、上清中のサイトカイン濃度を測定した。その結果、検討したアゴニストの刺激において *Dcir*<sup>-/-</sup>GM-DCs は一種類の TLR アゴニストの刺激に対してサイトカインの産生が亢進した。GM-DCs と M-CSF で誘導したマクロファージから mRNA を回収し、Neu1-4 とシアリルトランスフェラーゼの遺伝子発現を検出した。GM-DCs では Neu1 の発現が最も高く、またノイラミニダーゼとシアリルトランスフェラーゼの発現が *Dcir*<sup>-/-</sup>GM-DCs において減少傾向であった。マクロファージにおいても Neu1 の発現が最も高く、*Dcir*<sup>-/-</sup>マクロファージにおいて Neu1 の発現が有意に増加していた。さらにシアリルトランスフェラーゼに関しても *Dcir*<sup>-/-</sup>マクロファージではその発現が有意に亢進していることが明らかになった。

DCIR を介した免疫応答制御機構

