

## 免疫制御受容体による骨格筋の損傷修復・再生制御機構の解析

### [1] 組織

代表者：坂本 譲

(東北工業大学)

対応者：高井 俊行

(東北大学加齢医学研究所)

研究費：物件費 30 万円

### [2] 研究経過

#### [研究目的]

骨格筋は身体活動を行うための重要な器官であり、運動や外傷などによる損傷に対しては速やかな修復再生が行われる。しかし加齢や先天性・後天性疾患等による修復再生不良により身体活動は制限され、またQOLの低下は著しい。よって骨格筋の制御機構を理解することは単に身体活動の維持だけでなく生涯にわたるQOLの維持に重要であると考えられる。

骨格筋の損傷修復・再生過程は骨格筋幹細胞である筋衛星細胞、炎症性細胞である好中球やマクロファージ、これら細胞から分泌されるサイトカインやケモカインなど多種の細胞や液性因子が筋損傷部位において統合的協調的に関与した事象であるが、その全容はいまだ明らかではない。

PIR (Paired Ig-like receptor) に代表されるペア型の免疫制御受容体は、ITAMと呼ばれる活性化モチーフを細胞質内に有するFcR $\gamma$ やDAPI2等のアダプター分子と会合して発現する活性化型と細胞質内にITIMと呼ばれる抑制性モチーフを有する抑制型が、B細胞やマクロファージなどの骨髄系細胞に多く発現しており、これまでにアレルギーや自己免疫、炎症応答などの免疫応答を制御することが報告されている。さらに骨代謝においても免疫制御受容体の関与が指摘されており、骨格筋における筋損傷に伴う炎症応答惹起と制御、またそれに続く修復・再生過程に免疫制御受容体の関与の可能性が十分考えられる。そこで骨格筋損傷修復・再

生過程への免疫制御受容体の関与の可能性を検証するために活性化型および抑制型の免疫制御受容体欠損マウス (FcR $\gamma$ <sup>-/-</sup>, DAPI2<sup>-/-</sup>, PIR-B<sup>-/-</sup>) を用いて蛇毒 Cardiotoxin (CTx)による薬理的な骨格筋損傷に対する修復・再生の予備検討を行ったところ、野生型マウスと比較して骨格筋の損傷修復・再生過程に異常を示す結果を得た。よって本研究は骨格筋損傷に伴う炎症応答及び骨格筋の損傷修復・再生過程における免疫制御受容体の制御機構について検討することを目的とした。以下、研究活動状況の概要を記す。

#### [研究活動状況]

本共同研究は加齢医学研究所遺伝子導入分野で実施した。また、研究費は全て物件費とし、おもに研究に必要な試薬および抗体費用として使用した。研究の進捗状況および実験結果に関する打合せ等については高井教授の研究室もしくはメールを利用し、他の関係する研究者も交えて適宜実施した。

### [3] 成果

#### (3-1) 研究成果

本年度は、以下に示す研究成果を得た。

まず第1に、予備検討の結果より骨格筋再生に異常を示したFcR $\gamma$ 欠損マウス、DAPI2欠損マウスおよびFcR $\gamma$ /DAPI2二重欠損マウスの下腿三頭筋にCTx投与による薬理的な急性の筋損傷を誘発し、損傷後の骨格筋修復・再生の状況をHE染色および筋修復マーカーの免疫染色にて評価した。その結果、野生型マウスと比較してDAPI2欠損マウスおよびFcR $\gamma$ /DAPI2二重欠損マウスでCTxによる急性筋損傷後の筋再生に遅延が観察された (図1)。

第2に、今回観察された再生遅延の原因を検討するために、CTxによる筋損傷後、損傷部位への浸潤細胞の観察をおこなったところ、再生遅延の見られたDAPI2欠損マウスおよび二重欠損マウスでは野生型と比較して損傷部位に局在するマクロファージ細胞数の経時変化に差異が観察された。また、それら細胞のM1/M2マクロファージの極性に

変化が見られた。さらに、筋衛星細胞の細胞数については損傷前には野生型とDAP12欠損マウスおよび二重欠損マウスでは差異は認められないが、筋損傷後、DAP12欠損マウスおよび二重欠損マウスで筋衛星細胞の細胞数が顕著に減少していた。よって、筋損傷後のマクロファージの浸潤および筋衛星細胞数の変化がこの骨格筋再生遅延の原因となっている可能性が示唆された。今後は、筋損傷時の筋組織に局在するマクロファージの機能について検討を進める予定である。

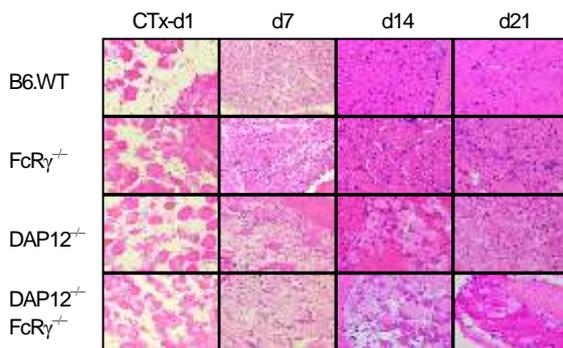


図1. CTxによる筋損傷後の再生過程の経時変化

### (3-2) 波及効果と発展性など

骨格筋の損傷修復・再生制御に関する研究はこれまでに多くの検討が行われているものの筋衛星細胞の知見を含め骨格筋細胞の損傷修復・再生制御に関する分子機序については、未だその全容は解明されていない。本研究ではPIRやFc受容体などの活性化型および抑制型の免疫制御受容体の協働による細胞活性制御が、非リンノ組織である骨格筋において筋の損傷修復・再生機構や恒常性の維持に関与するのかどうかを検討しているが、この点についての報告は未だなく新規性が高い。また、このような骨格筋制御機構についての理解が進めば骨格筋の損傷修復・再生過程に関与する細胞の新規な制御機構を提示し、分子機序のさらなる理解に繋がることが期待される。なお、本研究の一部の成果を日本運動免疫学研究会 JSEI-Spring Seminar 2014 (岡山) で発表し、関係する研究者との議論から研究を推進するための様々なご指摘を頂いた。

### [4] 成果資料

該当なし