

「生体防御のメカニズム」

平成 7 年度採択研究代表者

高井 俊行

(東北大学加齢医学研究所 教授)

## 「Fc受容体を介する生体防御システムの解析」

### 1. 研究実施の概要

Fc レセプター $\gamma$  (FcR $\gamma$ ) 鎖欠損、Fc $\gamma$ レセプター (Fc $\gamma$ R) IIB 欠損、および Fc $\gamma$ RIII 欠損マウス作成を完了し、この 3 種のミュータントを駆使して生体防御システムにおける FcR の役割および疾患との関係の解析を進めた。また、FcR 近縁分子群としてわれわれの発見した Paired Immunoglobulin-like Receptor (PIR) 分子群 (かつて p91 と呼んでいたもの) およびこの近縁分子 gp49 についても生化学的解析を進めた。これら広い意味での FcR 関連分子ファミリーの解析によりアレルギー、自己免疫疾患、癌の制圧に向けた基礎研究の土台が構築され、今後の展開が期待される。

### 2. 研究実施内容

平成 10 年度の研究実施状況を総括的に要約すると、研究代表者以外の 3 つのグループでの共同研究が円滑に進み、FcR の解析に新規な知見が得られつつあり、特許出願にもつながっている。研究代表者のグループは特に疾患と FcR の解析が進み、インパクトのある成果を挙げつつある。以下に平成 10 年度の研究実施内容をまとめた。

#### (A) Fc 受容体の生理機能に関する研究

FcR を介するシグナルの伝達分子である FcR $\gamma$  鎖の欠損マウスでは少なくとも Fc $\gamma$ RI (CD64)、Fc $\gamma$ RIII (CD16)、および Fc $\epsilon$ RI の 3 種の活性化型 FcR の発現が消失することにより炎症エフェクター機能が消失することが分かっているが、より詳細な解析を遂行するために Fc $\gamma$ RIII の欠損マウスを新たに作成した。これら活性化型 FcR 欠損ミュータントマウスと、抑制性 FcR である Fc $\gamma$ RIIB (CD32) の欠損マウスを駆使して即時型アレルギーのモデルであるアナフィラキシーの発症機構を解析し、Fc $\gamma$ RIIB および Fc $\gamma$ RIII が IgG1 を介する応答にそれぞれ負および正の機能を発揮すること、そしてこれが IgE を介する反応にも同様に機能することを示した。また同様の制御が実験的肺炎においてもはたらいていること、そして特に Fc $\gamma$ RIIB はリウマチのモデルであるコラーゲン関節炎の誘導およびアルサ

ス反応に抑制的に機能することが証明された。さらに、全身的免疫機構とは別のシステムがはたらくことが示唆されている眼局所での結膜炎誘発モデルでは機構が不明ではあるが  $Fc\gamma RII B$  の抑制的なはたらきが見られないことも明らかになりつつある（結膜炎誘発に関連して特許出願中）。接触性過敏症および癌と  $FcR$  の関係の解析も開始した。

#### (B) 新規な免疫制御受容体の探索とその機能解析に関する研究

キラー・イムノグロブリン様レセプター (KIR) の発見により、ヒトのキラー細胞による自己と非自己細胞の識別機構が次第に明かになりつつある。マウスにもこれらに類似したレセプター分子群が見い出されており、gp49 ファミリー、および我々の発見した PIR ファミリー（かつての p91 ファミリー）と呼ばれている。KIR、gp49、PIR のいずれも  $FcR$  と遺伝子レベルできわめて近縁な関係にあり、これらの生体内での機能分担についてたいへん興味を持たれている。我々は PIR-B および gp49B が細胞機能の抑制に寄与していることを示し、また PIR-A が活性化型のレセプターであることを示した。PIR-B および gp49B などの解析が進み、総合的に免疫系を解析できるようになると、生体防御システムを新規な観点から眺められるようになり、今年度以降の展開が期待される。

### 3. 主な研究成果の発表（論文発表）

- Kuroiwa, A., Yamashita, Y., Inui, M., Yuasa, T., Ono, M., Nagabukuro, A., Matsuda, Y., and Takai, T. (1998) Association of tyrosine phosphatases SHP-1 and SHP-2, and inositol 5-phosphatase SHIP with gp49B1, and chromosomal assignment of the gene. *J. Biol. Chem.* 273: 1070-1074.
- Yamashita, Y., Fukuta, D., Tsuji, A., Nagabukuro, A., Matsuda, Y., Nishikawa, Y., Ohyama, Y., Ohmori, H., Ono, M., and Takai, T. (1998) Genomic structures and chromosomal location of p91, a novel murine regulatory receptor family *J. Biochem.* 123: 358-368.
- Watanabe, N., Nomura, T., Takai, T., Chiba, T., Honjo, T., and Tsubata, T. (1998) Antigen receptor cross-linking by anti-immunoglobulin antibodies coupled to cell surface membrane induces rapid apoptosis of normal spleen B cells. *Scand. J. Immunol.* 47: 541-547.
- Maeda, A., Kurosaki, M., Ono, M., Takai, T., and Kurosaki, T. (1998) Requirement of SH2-containing protein tyrosine phosphatases SHP-1 and SHP-2 for paired immunoglobulin-like receptor B (PIR-B)-mediated inhibitory signal. *J. Exp. Med.* 187: 1355-1360.
- Suzuki, Y., Shirato, I., Tomino, Y., Okumura, K., Ravetch, J. V., Takai, T., and

- Ra, C. (1998) FcR and angiotensin II-dependent pathways distinctively contribute to the pathogenesis of anti-GBM antibody induced glomerulonephritis: Study in FcR  $\gamma$  and Fc  $\gamma$  RII deficient mice. *Kidney Intern.* 54: 1166-1174.
- Yamashita, Y., Ono, M., and Takai, T. (1998) Inhibitory and stimulatory functions of the paired immunoglobulin-like receptor (PIR) family in RBL-2H3 Cells. *J. Immunol.* 161: 4042-4047.
- Clynes, R., Maizes, J.S., Guinamard, R., Ono, M., Takai, T., and Ravetch, J.V. (1999) Modulation of immune complex induced inflammation in vivo by the coordinate expression of activation and inhibitory Fc receptors. *J. Exp. Med.* 189: 179-186.
- Yuasa, T., Kubo, S., Yoshino, T., Ujike, A., Matsumura, K., Ono, M., Ravetch, J.V., and Takai, T. (1999) Deletion of Fc  $\gamma$  RIIB renders H-2b mice susceptible to collagen-induced arthritis. *J. Exp. Med.* 189: 187-194.
- Ujike, A., Ishikawa, Y., Ono, M., Yuasa, T., Yoshino, T., Fukumoto, M., Ravetch, J. V., and Takai, T. (1999) Modulation of IgE-mediated systemic anaphylaxis by low affinity Fc receptors for IgG. *J. Exp. Med.* 189:1573-1579.
- T. Takai, M. Ono, A. Ujike, and T. Yuasa (1998) Regulation of murine hypersensitive responses by Fc receptors. *Allergol. Intern.* 47:75-83.
- T. Takai and J. V. Ravetch: Fc receptor genetics and the manipulation of genes in the study of FcR biology. In: *Immunoglobulin Receptors and their Physiological and Pathological Roles in Immunity*, Eds J. G. J. van de Winkel and P. Mark Hogarth, Kluwer Academic Publishers, Netherland, pp. 37-48 (1998).
- 高井俊行, 小野栄夫, 氏家あづさ: Fc  $\gamma$  受容体. *現代医療* 30, 290-293 (1998).
- 高井俊行: Fc レセプター分子群による免疫制御. *加齢医学研究所雑誌* 49: 107-118 (1998).
- 高井俊行: Fc レセプター分子群による免疫制御と疾患. *東北医学雑誌* 110: 189-192 (1998).
- 山下由美, 高井俊行, 大森斉: Killer-cell inhibitory receptor (KIR)によるNK細胞の制御. *Annual Review 免疫* 1999 pp.192-202 (1998).
- 高井俊行, 小野栄夫, 乾 匡範: NK活性とキラー抑制レセプター. *臨床免疫* 31: 40-46 (1999).
- 高井俊行: ゼロのシステムと DAP12. *JSI Newsletter* 6: 17 (1998).
- 高井俊行: アレルギーと Fc  $\gamma$  レセプター: 免疫. *Immunology Frontier* 8:

305-309 (1998).

- 高井俊行：Fc 受容体の機能. 組織培養工学 24 : 332-335 (1998).
- 高井俊行 (分担執筆) : Fc レセプターγノックアウトマウス : 「分子アレルギー学」徳久剛史, 羅 智靖 編, pp.327-331, メディカルレビュー社, 東京 (1998).
- 高井俊行 : 肥満細胞と Fc レセプター. 「第 15 回免疫薬物療法研究会記録集」日本アクセル・シュプリンガー出版, 東京 (1998).