「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γ（FcRγ）鎖欠損，FcγレセプターⅡB欠損，およびFcγRⅢ欠損マウス作成を完了し，さらにそれぞれの交配による二重欠損マウス，他の関連分子との二重欠損マウスなど，FcR関連分子群の生理機能を総合的に解析するためのセットが整い，これら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推進した。さらにFcR近縁分子群としてわれわれの発見したPaired Immunoglobulin-like Receptor（PIR）分子群およびこの近縁分子gp49についても欠損マウス作成と生化学的解析を展開し，興味深い結果を得つつある。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状況にある。実際に，これらのマウスを用いた新しい疾患モデルの構築が可能であることがGoodpasture症候群モデルやコラーゲン誘導関節炎モデルなどで証明された。

２．研究実施内容

(A)　FcRによる免疫制御の研究

①　２種の活性化型FcR欠損ミュータントマウス（FcRγ-/-，FcγRⅢ-/-）と，抑制性FcRであるFcγRⅡBの欠損マウス（FcγRⅡB-/-），FcRγとFcγRⅡB二重欠損による全FcR欠損マウス（allFcR-/-），Lynキナーゼ欠損（Lyn-/-）とFcγRⅡB-/- の交配による二重欠損マウス（Lyn/ⅡB-/-）を開発したうえで研究に活用している。たとえばIgEを介するI型アレルギーにもFcγRⅡBが抑制的に機能することを示した。

②　総括すると，FcγR群が自己免疫疾患に密接に関与しており，特にFcγRⅡBが自己免疫の発症を抑制する重要な制御機能をもっていることを証明できた。

③　これに関連し，FcγRⅡB-/- マウスを用いたGoodpasture症候群モデルの新規開発に成功するとともに、従来モデルよりも格段に発症率の向上したコラーゲン関節炎モデルマウスの開発に成功した。

④　FcRが抗原提示細胞による免疫開始機構を調節していることを証明した。こ

の興味深い観察を基に，がん免疫賦活方法として樹状細胞上のFcRにがん特異抗原をパルスすることを考案し，検証を始めた。これが新規ながん治療法として発展していくよう期待している。

(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ファミリーと呼ばれている。我々はPIR-Aが活性化型のレセプターであることを示し，興味深いことにFcRγとβサブユニットを活性化シグナル伝達に利用していることを示した。PIR-BおよびgP49Bいずれもそのノックアウトマウス作成が完了し，解析を推進中である。これら多様な欠損ミュータントで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，12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）

○Ono, M., Yuasa, T., Ra, C., and Takai, T. (1999) Stimulatory function of paired immunoglobulin-like receptor-A (PIR-A) in mast cell line by associating with subunits common to Fc receptors. J. Biol. Chem. 274: 30288-30296.

○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 FcγRIIB renders H-2^b 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.

○Cortegano, I., del Pozo, V., Cárdaba, B., Arrieta, I., Gallardo, S., Rojo, M., Aceituno, E., Takai, T., Verbeek, S., Palomino, P., Liu, F.-T., and Lahoz, C. (2000) Interaction between galectin-3 and FcγRⅡ induces down-regulation of IL-5 gene: Implication of the promoter sequence IL-5REⅢ. Glycobiol. 10:237-242.

○Nakamura, A., Yuasa, T., Ujike, A., Ono, M., Nukiwa, T., Ravetch, J.V., Takai, T. (2000) Fcγ receptor IIB-deficient mice develop Goodpasture's syndrome upon immunization with type IV collagen: A novel murine model for autoimmune glomerular basement membrane disease. J. Exp. Med. 191:899-906.

○Schiller, C., Janssen-Graalfs, I., Baumann, U., Schwerter-Strumpf, K., Izui, S., Takai, T.,

Schmidt, R.E., and Gessner, J.E. (2000) Mouse FcγRⅡ is a negative regulator of FcγRⅢ in IgG immune complex triggered inflammation but not in autoantibody induced hemolysis. Eur. J. Immunol. 30:481-490.
○Wakayama, H., Hasegawa, Y., Kawabe, T., Hara, T., Matsuo, S., Mizuno, M., Takai,T., Kikutani, H., Shimokata, K. (2000) Abolition of anti-glomerular basement membrane antibody-mediated glomerulonephritis in FcRγ-deficient mice. Eur. J. Immunol. 30:1182-1190.
○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、小野栄夫、乾　匡範、石川陽子：Igファミリーレセプターによる細胞活性化とDAP12。臨床免疫　33(1)：130-136（2000）
○高井俊行、小野栄夫：FcγレセプターⅡBを介するB細胞の負の制御機構。臨床免疫　32：320-324（1999）
○氏家あづさ、石川陽子、小野栄夫、高井俊行：FcγRⅡBによるアレルギーの制御。アレルギー科　7：472-477（1999）
○氏家あづさ、小野栄夫、高井俊行：FcγレセプターⅡB　臨床免疫　32：647-651（1999）
○小野栄夫、小林哲夫、石川陽子、吉江弘正、高井俊行：FcγレセプターⅢ　臨床免疫　32：652-656（1999）
○高井俊行、小野栄夫：活性化と抑制の両者を制御するPIR 免疫1999-2000　36：46-54（1999）
○高井俊行、小野栄夫、久場川博三：PIRによる細胞活性化調節　Ann Rev 免疫2000 320-327、1999
○中村晃、氏家あづさ、石川陽子、小野栄夫、高井俊行：マスト細胞の活性化とFcγレセプター　臨床免疫
○小野栄夫、高井俊行：免疫グロブリンFc受容体を介した免疫抑制機構。化学と生物　38：154-160（2000）
○高井俊行：抗炎症薬の開発への新規自己免疫疾患モデル動物利用の可能性を探る（第20回日本炎症学会ワークショップ報告）。Medical Academy News. 729号p.7 薬事日報社　東京1999年。
○高井俊行：Fcレセプターとアナフィラキシー。アレルギー。48：1291-1295（1999）
○高井俊行：FcRとILRをつなぐもの　文部省科学研究費特定領域研究「免疫病の分子機構とその修復」ニュースレター８　pp19-21、2000.
○小野栄夫、竹田和彦、高井俊行：抑制性シグナル伝達分子。医学のあゆみ　192：1049-1055（2000）

○高井俊行、湯浅貴恵（分担執筆）：細胞染色。「機器分析」pp.161-168 講談社、東京　2000.
○高井俊行、小野栄夫、湯浅貴恵、氏家あづさ：Fcレセプターおよびキラー・レセプターによる免疫制御機構。第22回阿蘇シンポジウム記録集「免疫学のニューフロンティア」（渡邊　武、西村泰治、柳　雄介編）南山堂　東京　1999、pp67-78