

東北大学加齢医学研究所 教授

高井 俊行

「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

基本構想

【背景】Fcレセプター(FcR)は、免疫複合体を認識し、エフェクター細胞の活性化あるいは抑制を行うことで生体防御系を調節する重要な分子群である。研究代表者は FcR γ 鎖および Fc γ RIIB の欠損マウス作製により、アレルギー反応において FcR が中心的役割を担っており、免疫応答には Fc γ RIIB を介する負のフィードバック機構が存在することを世界に先駆けて示した。これによりアレルギー疾患は IgE によるエフェクター細胞の活性化機構のみを考えるのではなく、IgG と Fc γ RIIB による、細胞活性化や抗体産生を抑制するシステムの重要性を新たに認識すべきであることが示された。また IgE とその Fc ϵ RI との解析、IgA と Fc α RI の生理的重要性に関する研究も進展させる必要がある。さらに、研究代表者らが見いだした新規 Fc α R 様分子（現在では Paired Immunoglobulin-like Receptor, PIR と呼ばれている）の生体防御システムの中での機能にも興味を持たれる。

【研究のねらい・着眼点とコンセプト】生体防御システムにおいて抑制的機能を担っている Fc γ RIIB および逆に IgG を介して正の働きをするレセプターであると考えられる Fc γ RIII と複数の活性化型 FcR の共通シグナルアダプター分子である FcR γ の欠損マウスを用い、これらの炎症・アレルギー誘発、自己免疫に対する応答能を解析することで、生体防御調節機構の分子および細胞のネットワークを解明し、更にこの成果を踏まえてアレルギー疾患、自己免疫疾患の発症を制御する新しい方法を開発する。

【将来展望】FcR の研究を通じ、個体の免疫反応の機構を分子レベルで理解することにより、有効な炎症・アレルギー制御方法の開発が行えることや、代表者らが見いだした PIR を含む分子群である新規 Immunoglobulin-Like Receptor (ILR)分子群の生理機能と FcR の機能の相違点などが明らかになることが期待され、Ig スーパーファミリーに属する分子群の中での FcR ファミリー、ILR ファミリーの存在意義にせまる、有意義な研究に発展し得る。

研究実施内容

FcR γ 鎖欠損、Fc γ RIIB 欠損、および Fc γ RIII 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を整え、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 PIR 分子群およびこの近縁分子群 gp49 についても欠損マウス作成と生化学的解析を展開し、興味深い結果を得ている。これら FcR ファミリーおよび ILR

ファミリーの解析によりアレルギー，自己免疫疾患，さらには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．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，これらはすでに企業委託による一般頒布に向けた準備を行っている．

これらの研究の過程において，新しい研究の萌芽が得られた．つまり FcR およびその関連シグナルアダプター分子群は免疫系のみならず中枢神経系の細胞にも発現しており，その欠損により脳神経細胞の発達過程に変調をきたし，ある場合には精神神経疾患につながりうることを発見した．

サブグループ研究内容

1. 高井グループ “Fc 受容体および新規受容体分子群 ILR を介する生体防御システムの解析”

(A) FcR による免疫制御の研究

1 種あるいは複数の FcR 欠損ミュータントマウスである $FcR\gamma^{-/-}$ ， $Fc\gamma RIII^{-/-}$ ， $Fc\gamma RIIIB^{-/-}$ ， $all-FcR^{-/-}$ (FcR^{null})， $Lyn^{-/-}/IIIB^{-/-}$ などを開発したうえで，たとえば IgE を介する I 型アレルギーにも $Fc\gamma RIIIB$ が抑制的に機能すること，III 型アレルギーには Lyn キナーゼの関与は低いことを示した．総括すると， $Fc\gamma R$ 群が自己免疫疾患に密接に関与しており，特に $Fc\gamma RIIIB$ 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．これに関連し， $Fc\gamma RIIIB^{-/-}$ 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．自己免疫性糖尿病や実験的アレルギー性脳脊髄炎にも FcR が密接に関与していることを示す証拠が得られつつある．また 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，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 に癌特異抗原をパルスすることを考案し，検証を始めた．これが新規な癌治療法として発展することが期待される．

(B) 新規 ILR 分子群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らかになりつつある．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，および我々の発見した PIR 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 $FcR\gamma$ 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た．現在までの解析では，PIR-B は B 細胞，血小板，マスト細胞などにおいて活性化の閾値を決定している可能性

が指摘されている。gp49B^{-/-}は意外にも免疫系に顕著な影響を与えていないことが分かった。

2. 中田グループ “眼局所免疫におけるFcRの機能解析”

FcγRIIB^{-/-}マウスを用いたアレルギー性結膜炎誘導機構の解析を行った。その結果、結膜局所におけるアレルギー性結膜炎は皮膚と異なり、-/-および野生型マウス(+/+)の間で差が認められなかった。さらにIgEにより誘発されるアレルギー性結膜炎では-/-と+/+の間で差が認められなかったが、IgGによる血管透過性亢進は-/-が+/+よりも強かった。以上の結果から、結膜アレルギー反応には皮膚と同様にIgGによる負のフィードバック機構が存在するものの、IgE-dominantであることが示唆された。

3. 羅グループ “FcεおよびFcα受容体を介する生体防御システムの解析”

FcαRは、粘膜における生体防御を担うIgAを認識するFcレセプターであり、炎症を誘引する細胞として知られる単球・マクロファージ、好中球、好酸球で選択的に発現されるが、生体内におけるその役割はほとんどわかっていない。その一方で、アレルギー疾患やIgA腎症等の炎症性疾患においてFcαRの発現に変動を来すことが観察されていることから、本レセプターがこれらの疾患に関わる重要な生理的役割を担っていることが推察される。羅グループは、FcαR遺伝子の転写レベル及びRNAスプライシング・レベルにおける発現調節機構を明らかにし、その発現に影響を及ぼす遺伝子領域及び細胞内因子を同定することにより、遺伝子発現のメカニズムの面からFcαRの生理的役割ひいては疾患との関わりを理解しようとするものであり、本遺伝子の発現が誘導される外的要因の推定、さらには粘膜免疫における本レセプターの役割、そしてIgA腎症及びアレルギー疾患の発症あるいは進展のメカニズムを解明するための新たな基礎を築くことを目的としてスタートした。

研究の結果、単球や好中球へと成熟するメカニズムとFcαRの遺伝子発現調節機構とが核内因子レベルで密接に連動していることを示唆するとともに、疾患あるいは炎症時の外的環境におけるFcαRの発現制御の重要性を強調できた。IgA腎症との相関を示すプロモーター多型の発見は、FcαRと疾患との関わりを遺伝的要因という点から捉えた初めての例であり、FcαR遺伝子の発現機構の解明がFcαRの生体内での役割及び疾患との関わりを理解する上での有力な手段となること示すものである。本研究成果は、粘膜免疫におけるFcαRの役割及び疾患の発症あるいは進展のメカニズムを分子レベルで解析する際の基礎を提供するものと考えられる。

2 . 主な研究成果

(1) 高井グループ英文論文 , 著作発表 (38件)

1. Snell, D., Pasquet, J-m., Becker, M., Lowell, C., Nieswandt, B., Ujike, A., Takai, T., Watson, S. The paired immunoglobulin-like receptor B has an inhibitory role in GPVI-dependent platelet activation. Submitted.
2. Kubo, S., Matsuoka, K., Taya, C., Kitamura, F., Takai, T., Yonekawa, H., Karasuyama, H. Drastic up-regulation of FcεRI on mast cells is induced by IgE binding through stabilization and accumulation of FcεRI on the cell surface. Submitted.
3. Kaifu, T., Nakahara, J., Mishima, K., Kaji, M., Inui, M., Ujike, A., Tan-Takeuchi, K., Iwasaki, K., Toyama-Sorimachi, N., Karasuyama, H., Fujiwara, M., Yokoyama, W.M., Asou, H., Takai, T. Dysmyelination in *TYROBP*-deficient mice implies primary CNS defect in Nasu-Hakola disease with dementia. Submitted.
4. Nakahara, J., Seiwa, C, Kaifu, T., Ujike, A., Inui, M., Tan-Takeuchi, K., Yagi, T., Aiso, S., Takai, T., Asou, H. Elucidating the mechanism of myelination: FcRγ-Fyn-MBP stream is critical for the CNS myelination. Submitted.
5. Yada, A., Clynes, R., Matsumura, K., Ebihara, S., Ono, M., Aiba, S., Inaba, K., Steinman, R.M., Ravetch, J.V., and Takai, T. Antigen targeting to Fcγ receptors on bone marrow-derived dendritic cells efficiently elicits humoral response and cytotoxic T lymphocytes in vivo. Submitted.
6. Schiller C, Moll T, Izui S, Takai T, Schmidt RE, Gessner JE. A requirement of phagocytic FcγRI and FcγRIII, but not FcγRII in the development of experimental autoimmune hemolytic anemia. Submitted.
7. Takai, T., and Ono, M. (2001) Activating and inhibitory nature of the murine paired Ig-like receptor (PIR) family. *Immun. Rev.* in press.
8. Max D. Cooper, Toshiyuki Takai, Jeffrey V. Ravetch (Ed.): Activating and Inhibitory Immunoglobulin-Like Receptors. Springer-Verlag Tokyo, 2001.
9. Takai, T., Nakamura, A. Autoimmune arthritis and Goodpasture's syndrome induced in Fcγ receptor-deficient mice. In: (M.D. Cooper, T. Takai, J.V. Ravetch eds) Activating and Inhibitory Immunoglobulin-Like Receptors. pp. 189-198, Springer-Verlag Tokyo, 2001.
10. Ono, M., Takai, T. Function of gp49A in mast cell activation. In: (M.D. Cooper, T. Takai, J.V. Ravetch eds) Activating and Inhibitory Immunoglobulin-Like Receptors. pp. 99-106, Springer-Verlag Tokyo, 2001.
11. Yoneto, T., Waki, S., Takai, T., Tagawa, Y., Iwakura, Y., Mizuguchi, J., Nariuchi, H., and Yoshimoto, T. (2001) A critical role of Fc receptor-mediated antibody-dependent phagocytosis in the host resistance to blood-stage *Plasmodium berghei* XAT infection. *J. Immunol.* 166: 6236-6241.
12. Kaji, K., Takeshita, S., Miyake, K., Takai, T., and Kudo, A. (2001) Functional association of CD9 molecule with FcγIII receptor in macrophages. *J. Immunol.* 166: 3256-3265.
13. Yuasa, T., Ono, M., Watanabe, T., and Takai, T. (2001) Lyn is essential for Fcγ receptor III-mediated systemic anaphylaxis but not for the Arthus reaction. *J. Exp. Med.* 193: 563-572.
14. Lee, K.H., Ono, M., Inui, M., Yuasa, T., and Takai, T. (2000) Stimulatory function of gp49A, a murine Ig-like receptor, in RBL-2H3 cells. *J. Immunol.* 165:4970-4977.
15. Onah DN, Uchiyama F, Nagakui Y, Ono M, Takai T, Nawa Y. (2000) Mucosal defence against gastrointestinal nematodes: Responses of mucosal mast cells and mouse mast cell protease 1 during primary *Strongyloides venezuelensis* infection in FcRγ-knockout mice. *Infect. Immun.* 68: 4968-4971.
16. 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.
17. 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.
18. 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.

19. Cortegano, I., del Pozo, V., Cárđaba, 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 Fc γ RII induces down-regulation of IL-5 gene: Implication of the promoter sequence IL-5REIII. *Glycobiol.* 10:237-242.
20. 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.
21. Yuasa, T., Kubo, S., Yoshino, T., Ujike, A., Matsumura, K., Ono, M., Ravetch, J.V., and Takai, T. (1999) Deletion of Fc γ RIIB renders H-2^b mice susceptible to collagen-induced arthritis. *J. Exp. Med.* 189: 187-194.
22. 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.
23. 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.
24. 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.
25. Suzuki Y, Shirato I, Okumura K, Ravetch JV, Takai T, Tomino Y, Ra C. (1998) Distinct contribution of Fc receptors and angiotensin II-dependent pathways in anti-GBM glomerulonephritis. *Kidney Int.* 54: 1166-1174.
26. 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.
27. 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.
28. 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.
29. 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.
30. Takai, T., Ono, M., Ujike, A., Yuasa, T. (1998) Regulation of murine hypersensitive responses by Fc receptors. *Allergol. Intern.* 47: 75-83.
31. Takai T, Ravetch, JV: 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.
32. Takai T, Yamashita Y, Nishikawa Y, Fukuta D, Ohyama Y, Inui M, Hikida M, Ohmori H, Ono M: p91, a novel murine KIR-like molecule expressed on macrophages and mast cells. In: Kinases and Phosphatases in Lymphocyte and Neuronal Signaling. (ed. Yakura H), pp. 359-360, Springer-Verlag, Tokyo, 1997.
33. Hikida, M., Mori, M., Kawabata, T., Takai, T., and Ohmori, H. (1997) Characterization of B cells expressing recombination activating genes in germinal centers of immunized mouse lymph nodes. *J. Immunol.* 158: 2509-2512.
34. Hayami, K., Fukuta, D., Nishikawa, Y., Yamashita, Y., Inui, M., Ohyama, Y., Hikida, M., Ohmori, H., and Takai, T. (1997) Molecular cloning of a novel murine cell-surface glycoprotein homologous to killer cell inhibitory receptors. *J. Biol. Chem.* 272: 7320-7327.
35. Hikida, M., Mori, M., Takai, T., Tomochika, K., Hamatani, K., and Ohmori, H. (1996) Reexpression of RAG-1 and RAG-2 Genes in Activated Mature Murine B cells. *Science* 274, 2092-2094.

36. Hikida, M., Takai, T., and Ohmori, H. (1996) Requirements of a costimulus for IL-4-induced IgE class switching in murine B cells activated via antigen receptors: Effectiveness of 8-mercaptopguanosine. *J. Immunol.* 156: 2730-2736.
37. Takai, T., Ono, M., Hikida, M., Ohmori, H., and Ravetch, J. V. (1996) Augmented humoral and anaphylactic responses in FcγRII-deficient mice. *Nature* 379: 346-349.
38. Takai, T. (1996) Multiple loss of effector cell functions in FcRγ-deficient mice. *Intern. Rev. Immunol.* 13: 369-381.

(2) 高井グループ和文総説・解説・著作発表 (58 件)

1. 氏家あづさ, 中村晃, 小野栄夫, 高井俊行: Fcγレセプターとアレルギー反応. アレルギー科 11: 268-274 (2001).
2. 高井俊行: Fc レセプター. 免疫学・分子生物学キーワード辞典, 医学書院, 東京 (2001)
3. 中村晃, 小野栄夫, 貫和敏博, 高井俊行: Fcγ受容体遺伝子欠損マウス. 最新医学 特集: 慢性関節リウマチ 遺伝子異常とその修復. 56: 871-876 (2001)
4. 中村晃, 小野栄夫, 貫和敏博, 高井俊行: Fcγレセプター欠損マウス. 最新医学 印刷中. (2001).
5. 小林哲夫, 高井俊行, 吉江弘正: Fcγレセプター遺伝子型による歯周炎感受性診断. 先端医療シリーズ・歯科医学 2: 「歯周病 新しい治療を求めて」(岡田, 石川, 村山他編) 先端医療技術研究所 (2000)
6. 高井俊行 (編): 特集「Fc レセプターの基礎と臨床」最新医学 最新医学社, 東京 (2000)
7. 小野栄夫, 海老原伸, 秋山健一, 貫和敏博, 高井俊行: Fc 受容体と腫瘍免疫 最新医学 55: 2316-2321 (2000).
8. 中村晃, 小野栄夫, 貫和敏博, 高井俊行: Fc 受容体と自己免疫疾患モデルマウス 最新医学 55: 2310-2315 (2000)
9. 高井俊行: 「Fc レセプターの基礎と臨床」序論およびアプローチ 最新医学 55: 2271-2272, 2273-2279 最新医学社 (2000)
10. 高井俊行: 「Fc レセプター」BioScience 用語ライブラリー 羊土社 p.103-104 (2000)
11. 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)
12. 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).
13. 矢田あゆみ, 高井俊行: FcγRI (CD64) 臨床免疫臨時増刊 印刷中.
14. 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)
15. 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, 33 (2): 149-153 (2000)
16. 高井俊行, 氏家あづさ, 石川陽子: アナフィラキシーと Fc レセプター欠損マウス. 呼吸, 19: 534-539 (2000).
17. 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: 130-136 (2000)
18. 小野栄夫, 高井俊行: 免疫系における受容体を介した抑制シグナル. アレルギー科 印刷中.
19. 小野栄夫, 高井俊行: FcγRIIB を介する B 細胞の負の制御 臨床免疫 印刷中
20. 竹田和彦, 高井俊行: NK レセプター-p70/p140 臨床免疫臨時増刊 印刷中

21. 小野栄夫, 小林哲夫, 石川陽子, 吉江弘正, 高井俊行: Fc γ レセプターIII(CD16)臨床免疫臨時増刊 32 : 652-656 (1999)
22. 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 .
23. 氏家あづさ, 小野栄夫, 高井俊行: Fc γ レセプターIIB 臨床免疫 32 : 647-651 (1999) .
24. 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) .
25. 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) .
26. 小野栄夫, 小林哲夫, 石川陽子, 吉江弘正, 高井俊行: Fc γ レセプターIII 臨床免疫 32 : 652-656 (1999) .
27. 氏家あづさ, 石川陽子, 小野栄夫, 高井俊行: Fc γ RIIB によるアレルギーの制御 . アレルギー科 7 : 472-477 (1999) .
28. 高井俊行, 小野栄夫: Fc γ 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) .
29. 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) .
30. 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 .
31. 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) .
32. 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 192-202 (1998) .
33. 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)
34. 高井俊行: アレルギーと Fc γ レセプター: 免疫・Immunology Frontier, 8, 305-309 (1998) .
35. 高井俊行: Fc 受容体の機能 . 組織培養工学 24 : 332-335 (1998) .
36. 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) .
37. 高井俊行: ゼロのシステムと DAP12 JSI Newsletter 6 : 17 (1998)
38. 高井俊行, 小野栄夫, 氏家あづさ: Fc γ 受容体 現代医療 30 , 290-293 (1998) .
39. 高井俊行 (分担執筆): Fc レセプター・ノックアウトマウス: 「 Annual Review 免疫 1998 」 菊地浩吉, 矢田純一, 奥村康 編, 中外医学社 pp.312-320 (1998) .
40. 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) .
41. 高井俊行, 小野栄夫: アレルギーと Fc レセプター Molecular Medicine 34 : 1464-1476 (1997)
42. 高井俊行: Fc レセプターによる免疫制御機構: 生化学 69 , 394-409 (1997) .
43. 高井俊行: ノックアウトマウスによる免疫研究: 実験医学, 15, 50-54 (1997) .
44. 高井俊行: FcR ノックアウトマウスを用いたアレルギー発症機構の解析 アレルギー科 4 : 471-477 (1997) .
45. 高井俊行 (分担執筆): 炎症の分子生物学: 「標準免疫学」谷口克, 宮坂昌之編, 医学書院, 東京 pp.390-401 (1997) .
46. 高井俊行 (分担執筆): アレルギーと Fc レセプター: 実験医学別冊「免疫研究の最前線'97-'98」笹月, 北村, 中山, 山本 編, 羊土社 東京 pp. 172-179 (1997) .
47. 高井俊行, 小野栄夫, 山下由美: Fc レセプターを介する B 細胞の抑制: 臨床免疫, 29 : 550 - 555 (1997) .

48. 高井俊行: Fc γ R ノックアウトマウスを用いたアレルギー発症機構の解析: アレルギーの臨床 17, 422-427 (1997).
49. 高井俊行, 小野栄夫: Fc γ RII ノックアウトマウスにおけるマスト細胞の異常活性化: 臨床免疫, 29, 227-234 (1997).
50. 高井俊行 (分担執筆): Fc receptor (FcR) ノックアウトマウス「ノックアウトマウス・データブック」pp. 169-170, 中山書店, 東京, (1997).
51. 高井俊行: Fc レセプターと抗体産生制御: 臨床免疫, 29: 898-904 (1997).
52. 高井俊行: Fc レセプター欠損マウス: Molecular Medicine, 34: 44-54 (1997).
53. 高井俊行: Fc レセプターの新展開: 感染・炎症・免疫 27: 80-89 (1997).
54. 高井俊行: FcRとKIRとの境目 JSI Newsletter 5: 5 (1997)
55. 高井俊行: Fc レセプター・ノックアウトマウス: 免疫・Immunology Frontier, 6, 153-158 (1996).
56. 高井俊行 (分担執筆): Fc γ レセプターによる免疫制御: 「免疫'96-97」, pp.145-153 中山書店, 東京 (1996).
57. 高井俊行: Fc γ R とアレルギー(とくに Fc γ RII): アレルギー科, 2, 136-143 (1996).
58. 高井俊行: IgG の Fc レセプターとアレルギー: 臨床免疫, 28, 1062-1068 (1996).

(3) 高井グループ・海外学会発表
招待、口頭講演 (9件)
ポスター発表 (7件)

1. T. Takai: The 3rd World Congress on Inflammation (Tokyo International Forum, Tokyo, 11/16-20/97) Symposium: Signal Transduction in Immunocytes: NEGATIVE REGULATION OF IMMUNE RESPONSES BY Fc γ RIIB
2. T. Yuasa, et al. The 3rd World Congress on Inflammation (Tokyo International Forum, Tokyo, 11/16-20/97) Poster presentation: AUGMENTED INFLAMMATORY RESPONSES IN Fc γ RIIB-DEFICIENT MICE
3. Yamashita T et al. The 3rd World Congress on Inflammation (Tokyo International Forum, Tokyo, 11/16-20/97) Poster presentation: CHARACTERIZATION OF p91, A NOVEL MURINE KIR-LIKE MOLECULE EXPRESSED ON MACROPHAGES
4. Takai T et al. The 13th TMIN International Symposium (Arcadia Ichigaya, Tokyo, 10/15-17, 1997) Organized by Dr. Hidetaka Yakura. Theme: Kinases and Phosphatases in Lymphocytes and Neuronal Signaling. Poster and Oral presentation: Characterization of A Novel Murine KIR-like Molecule, p91
5. Pishel J et al. MITOGENICITY OF ANTI-TCR/CD3 MABS ATTRIBUTABLE TO INEFFECTIVE CROSS-LINKING OF LOW-AFFINITY Fc γ RECEPTORS. 13th European Immunology Meeting (22-25 June '97 Amsterdam)
6. Ono M et al. INHIBITORY AND STIMULATORY FUNCTIONS OF THE PAIRED IMMUNOGLOBULIN-LIKE RECEPTOR (PIR) FAMILY IN MAST CELL. International Congress on Immunology. November, 1998 New Delhi, India.
7. Yuasa et al. DELETION OF Fc γ RIIB RENDERS H-2^b MICE SUSCEPTIBLE TO COLLAGEN-INDUCED ARTHRITIS. Experimental Biology '99, April 17-21, 1999, Washington DC.
8. Ujike A et al. MODULATION OF IgE-MEDIATED SYSTEMIC ANAPHYLAXIS BY MURINE LOW AFFINITY Fc RECEPTORS FOR IgG. Experimental Biology '99, April 17-21, 1999, Washington DC.
9. Ono M et al. INHIBITORY AND STIMULATORY FUNCTIONS OF THE PAIRED IMMUNOGLOBULIN-LIKE RECEPTOR (PIR) FAMILY IN MAST CELLS. Experimental Biology '99, April 17-21, 1999, Washington DC.
10. Yuasa et al. DELETION OF Fc γ RIIB RENDERS H-2^b MICE SUSCEPTIBLE TO COLLAGEN-INDUCED

ARTHRITIS. Mediators of Inflammation 8: suppl 1, 1999, pp. S52-S53 (The 4th International Congress on Inflammation; June 26-29, Paris, 1999).

11. Nakamura A, Yuasa T, Ujike A, Ono M, Nukiwa T, Ravetch JV, Takai T. Goodpasture's syndrome induced in Fc γ RIIB-deficient mice. FIMSA2000 Taipei, Thailand January 23-27, 2000.
12. Takai T: Negative regulation of allergic response by Fc γ receptor. The Recent Topics in Immunodermatology. The first forum of the Japanese Society of Immunodermatology, Tokyo, March 1997. invited
13. Takai T: Negative regulation of immune responses by Fc γ RIIB. The Third World Congress on Inflammation, Tokyo, November 1997. invited
14. Takai T: Analysis of hypersensitive responses in Fc receptor-deficient mice. International Complement Workshop: Complement receptors, Fc receptors and Immune reactions. (Organized by Taro Kinoshita, 6/23/99 Tokyo) invited
15. T. Takai, A. Nakamura, T. Yuasa, A. Ujike, M. Ono, T. Nukiwa and J.V. Ravetch: Fc γ Receptor IIB-Deficient Mice Develop Goodpasture's Syndrome Upon Immunization With Type IV Collagen. Workshop on Novel Autoimmune Animal Model. May 13. Immunology 2000 Seattle USA May 12-16.
16. Takai T: generation and analysis of PIR-B-deficient mice. The CREST International Symposium on Immunoglobulin-Like Receptors. Sendai International Center 9/20/2000

(4) 高井グループ特許出願 (国内8件, PCT出願中)

1. 高井俊行, 山下由美, 小野栄夫:(1997) 脱リン酸化酵素を阻害する新規ペプチド. 日本国内特許(岡山大学経由) 整理番号: PJ012924 受付番号: 39729400023 出願番号: 特願平 09-362285 号 公開番号: 特開平 11-169184 号 公開日 1999.06.29
2. 濱田宗雄, 岡本全泰, 中田勝彦, 高井俊行(1999) アナフィラキシー抑制物質のスクリーニング方法. 整理番号: A031P37 出願番号: 特願平 11-124788
3. 中村 晃, 貫和敏博, 高井俊行: Goodpasture 症候群モデルマウス(1999) 特願平 11-180600
4. 矢田あゆみ, 松村公男, 小野栄夫, 相場節也, 高井俊行: 免疫応答誘導樹状細胞の調製方法(1999) 平成 11 年 8 月 24 日出願. 整理番号 A031P45. 出願番号: 特願平 11-237597
5. 名和行文, 小野栄夫, 高井俊行: 寄生虫感染排除に関する発明. 出願中.
6. 中村晃, 貫和敏博, 高井俊行: リウマチ関節炎高発症モデルマウス. 特願平 11-373366
7. 湯浅貴恵, 小野栄夫, 渡邊武, 高井俊行: III 型アレルギー炎症モデル動物. 特願 2000-253984
8. 高井俊行, 阿相皓晃, 藤原道弘: オリゴデンドロサイト発達障害モデル非ヒト動物.

(5) 高井グループその他特記事項

自己免疫疾患モデル動物に関する特許は(株)オリエンタルバイオサービスに実施許諾され, 現在, 一般利用に向けて頒布の準備を進めている.

(6) 羅グループ英文論文発表 (53件)

1. Hano, T., Ra, C., Nonoyama, K., Suzuki, K., Yata, J. and Nakahata, T. Induction of the high-affinity IgE receptor (Fc ϵ RI) on human mast cells by IL-4. *Int. Immunol.*, 8:1367-1373, 1996.
2. Vugt, M. J., Heijnen, I. A. F. M., Capel, P. J. A., Park, S. Y., Ra, C., Saito, T., Verbeek, J. S., and Winkel, J. G. J. Fc γ chain is essential for both stable expression and function of human Fc γ RI (CD64) in vivo. *Blood*, 87:3593-3599, 1996.
3. Yamaguchi, M., Hirai, K., Ohta, K., Suzuki, K., Kitani, S., Takaishi, T., Ito, K., Ra, C., and Morita, Y. Nonreleasing basophils convert to releasing basophils by culturing with interleukin-3. *J. Aller. Clin. Immunol.*, 97:1279-1287, 1996.
4. Pawankar, R.U., Okuda, M., Suzuki, K., Okumura, K., and Ra, C. Phenotypic and molecular characteristics of nasal $\gamma\delta$ T cells in allergic and infectious rhinitis. *Amer. J. Resp. Crit. Care Med.*, 152:1655-1665, 1996.

- 5 . Naito, K., Hiramata, M., Okumura, K. and Ra, C. Recombinant soluble form of the human high affinity receptor for IgE inhibits anaphylactic shock in mice. *J. Aller. Clin. Immunol.*, 97:773-780, 1996.
- 6 . Shibaki, A., Ohkawara, A., Shimada, S., Ra, C., Aiba, S., and Cooper, K.D. Expression, but lack of calcium mobilization by high-affinity IgE Fcε receptor I on human epidermal and dermal Langerhans cells. *Exp. Dermatol.*, 5: 272-278, 1996.
- 7 . Pawankar, R., and Ra, C. Heterogeneity of mast cells and T cells in the nasal mucosa. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 98: 5248-5262, 1997.
- 8 . Matsuda, H., Watanabe, N., Geba, G.P., Sperl, J., Tsudzuki, M., Hiroi, J., Matsumoto, M., Ushio, H., Saito, S., Askenase, P.W., and Ra, C. Development of atopic dermatitis-like skin lesion with IgE hyperproduction in NC/Nga mice. *Int. Immunol.*, 9: 461-466, 1997.
- 9 . Pawankar, R., Okuda, M., Yssel H., Okumura, K., and Ra C. Nasal mast cells in perennial allergic rhinitis exhibit increased expression of the FcεRI, CD40L, IL-4 and can induce IgE synthesis in B cells. *J. Clin. Invest.*, 99: 1492-1499, 1997.
- 1 0 . Sagara, H., Matsuda, H., Yagita, H., Fukuda, T., Okumura, K., Makino, S. and Ra, C. A monoclonal antibody against very late activation antigen-4 (VLA-4) inhibits eosinophil accumulation and late asthmatic response in a guinea pig model of asthma. *Int. Arch. Allergy Immunol.*, 112: 287-294, 1997.
- 1 1 . Toru, H., Kinashi, T., Ra, C., Nonoyama, S., Yata, J. and Nakahata, T. Interleukin-4 induces homotypic aggregation of human mast cells by promoting LFA-1/ICAM-1 adhesion molecules. *Blood*, 89: 3296-3302, 1997.
- 1 2 . Wada, N., Okumura, K., and Ra, C. Evaluation of FcεRI-bindable human IgE with an enzyme-linked immunosorbent assay using a recombinant soluble form of the human FcεRIα ectodomain. *Allergol. Int.*, 46: 173-180, 1997.
- 1 3 . Honda, Z., Suzuki, T., Hirose, N., Aihara, M., Shimizu, T., Nada, S., Okada, M., Ra, C., Morita, Y., and Ito, K. Roles of C-terminal Src kinase in the initiation and the termination of the high affinity IgE receptor-mediated signaling. *J. Biol. Chem.*, 272: 25753-25760, 1997.
- 1 4 . Arase, N., Arase, H., Park, S.Y., Ohno, H., Ra, C., and Saito, T. Association with Fcγ is essential for activation signal through NKR-P1 (CD161) in NK cells and NK1.1⁺ T cells. *J. Exp. Med.*, 186:1957-1963, 1997.
- 1 5 . Yanagihara, Y., Kajiwara, K., Basaki, Y., Ikizawa, K., Ebisawa, M., Ra, C., Tachimoto, H., and Saito, H. Cultured basophils but not cultured mast cells induce human IgE synthesis in B cells after immunologic stimulation. *Clin. Exp. Immunol.*, 111:136-143, 1998.
- 1 6 . Suzuki, K., Hirose, T., Matsuda, H., Hasegawa, S., Okumura, K., and Ra, C. The Fc receptor (FcR) γ subunit is essential for IgE-binding activity of cell-surface expressed chimeric receptor molecules constructed from human high-affinity IgE receptor (FcεRI) α and Fcγ subunits. *Molecular Immunology*, 35: 259-270, 1998.
- 1 7 . Pawankar, R., and Ra, C. IgE-FcεRI-Mast cell axis in the Allergic Cycle. *Clin. Exp. Allergy*, 28: 6-14, 1998.
- 1 8 . Park, S.Y., Ueda, S., Ohno, H., Tanaka, M., Shiratori, T., Yamazaki, T., Hamano, Y., Karasawa, A., Sato, S., Ledermann, B., Kondo, Y., Okumura, K., Ra, C., and Saito, T. Resistance of Fc receptor-deficient mice to fatal glomerulonephritis. *J. Clin. Invest.*, 102: 1229-1238, 1998.
- 1 9 . Toru, H., Pawankar, R., Ra, C., Ishida, H., Nonoyama, S., Yata, J., and Nakahata, T. Human mast cells produce IL-13 by high affinity IgE receptor cross-linking: Enhanced IL-13 production by IL-4-primed human mast cells. *J. Aller. Clin. Immunol.*, 102: 491-502, 1998.
- 2 0 . Suzuki, Y., Shirato, I., Okumura, K., Ravetch, J.V., Takai, T., Tomino, Y., and Ra, C. FcR and angiotensin II-dependent pathways distinctively contribute to the pathogenesis of anti-GBM antibody induced glomerulonephritis: Study in Fcγ and FcγRII deficient mice. *Kidney International*, 54: 1166-1174, 1998.

- 2 1 . Hasegawa, S., Pawankar, R., Suzuki, K., Nakahata, T., Furukawa, S., Okumura, K., and Ra, C. Functional expression of the high affinity receptor for IgE (FcεRI) in human platelets and megakaryocytes. *Blood*, 93: 2543-2551, 1999.
- 2 2 . Hayashi, S., Okumura, K., and Ra, C. Mouse langerhans cells do not express the high affinity receptor for IgE. *Arch. Dermatol. Res.*, 291: 241-243, 1999.
- 2 3 . Hiraoka, S., Furumoto, Y., Koseki, H., Takagaki, Y., Taniguchi, M., Okumura, K., and Ra, C. The Fc receptor β subunit is required for full activation of mast cells through Fc receptor engagement. *Int. Immunol.*, 11: 199-207, 1999.
- 2 4 . Goitsuka, R., Hayashi, N., Nagase, M., Sasaki, N., Ra, C., Tsujimoto, H., and Hasegawa, A. Molecular cloning of cDNAs encoding canine high-affinity IgE receptor α, β and γ-chain. *Immunogenetics*, 49:580-582, 1999.
- 2 5 . Yamaguchi, M., Sayama, K., Yano, K., Lantz, C.S., Noben-Trauth, N., Ra, C., Costa, J.J., and Galli, J. IgE enhances Fcε receptor I expression and IgE-dependent release of histamine and lipid mediators from human umbilical cord blood-derived mast cells : Synergistic effect of IL-4 and IgE on human mast cell Fcε receptor I expression and mediator release. *J. Immunol.*, 162: 5455-5465, 1999.
- 2 6 . Nishiyama, C., Yokota, T., Okumura, K., and Ra, C. The transcription factors Elf-1 and GATA-1 bind to cell specific-enhancer elements of human Fc epsilon alpha chain gene. *J. Immunol.*, 163:623-630, 1999.
- 2 7 . Ono, M., Yuasa, T., Ra, C., Takai, T. Stimulatory Function of Paired Immunoglobulin-like Receptor-A in Mast Cell Line by Associating with Subunits Common to Fc Receptors. *J. Biol. Chem.*, 274:30288-30296, 1999.
- 2 8 . Suzuki, Y., Ra, C., Saito, K., Horikoshi, S., Hasegawa, S., Tsuge, T., Okumura, K., Tomino, Y. Expression and physical association of Fcα receptor and Fc receptor γ chain in human mesangial cells. *Nephrol. Dial. Transplant.*, 14:1117-1123, 1999.
- 2 9 . Atsuta, R., Akiyama, K., Shirasawa, T., Okumura, K., Fukuchi, Y., Ra, C. Atopic asthma is dominant in elderly onset asthmatics : possibility for an alteration of mast cell function by aging through Fc receptor expression. *Int. Arch. Allergy Immunol.*, 120:76-81, 1999.
- 3 0 . Matsumoto, S., Wada, N., Ohno, S., Okumura, K., Ra, C. Evaluation of FcεRI-binding serum IgE in patients with ocular allergic diseases. *Allergol. Int.*, 48:183-187, 1999.
- 3 1 . Hasegawa, S., Pawankar, R., Suzuki, K., Nakahata, T., Furukawa, S., Okumura, K., and Ra, C. Functional expression of the high affinity receptor for IgE (FcεRI) in human platelets and megakaryocytes. *Blood*, 93: 2543-2551, 1999.
- 3 2 . Matsuoka, K., Taya, C., Kubo, S., Toyama Sorimachi, N., Kitamura, F., Ra, C., Yonekawa, H., Karasuyama, H. Establishment of antigen-specific IgE transgenic mice to study pathological and immunobiological roles of IgE in vivo. *Int. Immunol.* 11:987-994, 1999.
- 3 3 . Wada, T., Toma, T., Shimura, S., Kudo, M., Kasahara, Y., Koizumi, S., Ra, C., Seki, H., Yachie, A. Age-Dependent Increase of IgE-Binding and FcεRI Expression on Circulating Basophils in Children. *Pediatr. Res.*, 46:603-607, 1999.
- 3 4 . Honda, Z., Suzuki, T., Kono, H., Okada, M., Yamamoto, T., Ra, C., Morita, Y., Yamamoto, K. Sequential requirements of N-terminal palmitoylation site and SH2 domain of Src family kinases in the initiation and progression of FcεRI signaling. *Molecular and Cellular Biol.*, 20:1759-1771, 2000.
- 3 5 . Hayashi, S., Suto, H., Wada, N., Ogawa, H., Okumura, K., Ra, C. Detection of anti-IgE and anti-Fc εRI chain auto-antibodies in patients with atopic dermatitis. *Allergol. Int.* 49:47-54, 2000.
- 3 6 . Yanagida, M., Irikura, M., Suto, H., Yagi, S., Ogawa, H. and Ra, C. Kinetic Analysis of the Interaction between Recombinant Human FcεRI α and Serum IgEs from Allergic Patients. *Clin. Immunol.* 95-3:190-196, 2000.
- 3 7 . Furumoto, Y., Hiraoka, S., Kawamoto, K., Masaki, S., Kitamura, T., Okumura, K. and Ra, C. Polymorphisms in FcεRI β Chain Do Not Affect IgE-Mediated Mast Cell Activation. *Biochem. Biophys. Res. Co.* 273-2:765-771, 2000.

- 3 8. Shimokawa,T., Okumura,K and Ra,C. DNA Induces Apoptosis in Electroporated Human Promonocytic Cell Line U937. *Biochem. Bioph. Res. Co.* 270-1. 94-99,2000.
- 3 9. Takai,T., Yuuki,T., Iwamoto-Yasue,N., Okumura,K and Ra,C. Epitope analysis and primary structures of variable regions of anti-human FcεRI monoclonal antibodies and expression of the chimeric antibodies fused with human constant regions. *Biosci.,Biotech. and Biochem.* 64:1856-1867,2000.
- 4 0. Takai,T., Yuuki,T and Ra,C. Inhibition of IgE-dependent histamine release from human peripheral blood basophils by humanized Fab fragments that recognize the membrane proximal domain of the human FcεRI α chain. *Int. Arch. Allergy and Immunol.*123:305-318, 2000.
- 4 1. Nishiyama,C., Takahashi,K., Nishiyama,M. ,Okumura,K. Ra,C., Ohtaka,Y and Yokota,T. Splice isoforms of transcription factor Elf-1 affecting its regulatory function in transcription. *Biosci.Biotech. and Biochem.* 64-12:2601-2607, 2000.
- 4 2. Shimokawa,T., suge,T., Okumura,K and Ra,C. Identification and characterization of the promoter for the gene encoding the human myeloid IgA Fc receptor (FcαR,CD89). *Immunogenetics.* 51:945-954, 2000.
- 4 3. Asai K.,Fujimoto K.,Harazaki M.,Kusunoki T.,Korematsu S.,Ide C.,Ra C.,Hosoi S. Distinct aggregation of β-and γ-chains of the high-affinity IgE receptor on crosslinking, *J.Histochem. Cytochem.* 48:1705-1715,2000.
- 4 4. Takai,T., Okumura,K and Ra,C. Direct expression of the extracellular portion of human FcεRI α chain in *Escherichia coli*. *Biosci, Biotech., and Biochem.*65:79-85, 2001.
- 4 5. Takahashi,K., Nishiyama,C. ,Okumura,K., Ra,C. ,Ohtaka,Y and Yokota,T. Molecular cloning of rat USF2 and characterization of splicing variants. *Biosci.Biotech. and Biochem.*65:56-62,2001.
- 4 6. Takai T.,Okumura K.,Ra C.,Yokota T.,Okumura Y., Expressopn of Humanized fab Fragments That Recognize The IgE-Binding Domain OF Human Fc RI in COS and CHO Cells. *J.Biochem.*129:5-12,2001.
- 4 7. Iida.M., Matsumoto.K., Tomita.H., Nakajima.T., Akasawa.A., Yuyama.N., Yoshida.N.L., Matsui.K., Nakada.A., Sugita.Y., Shimizu.Y., Wakahara.Y, Nakao.T., Fujii.Y. ,Ra.C, and Saito.H. Selective down-regulation of high-affinity IgE receptor (Fc RI) -chain messenger RNA among transcriptome in cord blood-derived versus adult peripheral blood-derived cultured human mast cells. *Blood.* 97:1016-1022.2001.
- 4 8. Tsuge,T., Shimokawa,T., Horikoshi,S., Tomino,Y. and Ra,C. Polymorphism in promoter region of Fcε receptor gene in patients with IgA nephropathy. *Hum Genet*108:128-133, 2001.
- 4 9. Takahashi,K., Nishiyama,C. ,Okumura,K., Ra,C., Ohtaka,Y and Yokota,T. A complex composed of USF1 and USF2 activates the human FcεRI α chain expression via CAGCTG element in the first intron. *Eur.J.Immunol.* (In press), 2001.
- 5 0. Aioi,A., Tonogaito,H., Suto,H., Hamada,K., Ra,C., Ogawa,H., Maibach,H. and Matsuda,H. Defective skin barrier function in NC/Nga mice. *Brit. J. Dermatol.* (In press), 2001.
- 5 1. Takahashi,K., Yuuki,T., Takai,T., Ra,C., Yokota,T., Okumura,Y. Production of humanized Fab fragment against human high affinity IgE receptor in *Pichia pastoris*. *Biosci.,Biotech, and Biochem.* (In press), 2001.
- 5 2. Gounne,A.S., Lamkhioued,B.L., Koussih,L., Ra,C., Renzi,P.M. and Hamid,Q. Human neutrophils express the high-affinity receptor for immunoglobulin E(FcεRI):role in asthma. *FASEB J.* 15:(inpress), 2001.
- 5 3. Yamaguchi,M., Hirai,K., Komiya,A., Miyamasu,M., Furumoto,Y ,Ra,C. and Yamamoto,K. Regulation of mouse mast cell surface FcεRI expression by dexamethasone. *Int.Immunol,* 13-7:(inpress), 2001.

(7) 羅グループ口頭発表：省略

(8) 中田グループ：主な研究成果

特許 1 件

口頭発表（国内 3 件、海外 1 件）

発表者	タイトル	学会名	場所	日時
濱田宗雄、岡本全泰、中田勝彦、高井俊行	アレルギー性結膜炎における FcγRIIB による制御機構	免疫・アレルギー週間連合学会	ポートピアホテル（兵庫県神戸市）	1998 年 12 月 3 日
濱田宗雄、岡本全泰、中田勝彦、高井俊行	アレルギー性結膜炎と Fcγレセプター	加齢研 / CREST シンポジウム「Fcレセプターの基礎と臨床」	宮城県仙台市東北大学良陵会館記念ホール	1999 年 2 月 24 日
濱田宗雄、岡本全泰、中田勝彦、高井俊行	Regulatory role of Fcγ receptor IIB in conjunctival anaphylaxis in mice	The Association for Research in Vision and Ophthalmology	Fort Lauderdale , Florida, USA	1999 年 5 月 12 日
濱田宗雄、宮地俊、中田勝彦、高井俊行	FcγRIIB ノックアウトマウスにおけるアレルギー性結膜炎	日本眼薬理学会	京都市北文化会館	2000 年 9 月 8 日