

〔綜 説〕

アレルギーと IgE-FcεRI-マスト細胞パラダイム

日本大学大学院医学研究科先端医学総合研究センター

分子細胞免疫・アレルギー学

羅 智靖

Key words : FcεRI — IgE — mast cell

はじめに

近年アレルギーという用語は、IgE によって媒介される I 型アレルギー (Coombs and Gell, 1963) についてのみ使用される傾向にあり、本稿においても I 型アレルギーに限定して述べる。分子生物学、免疫学の発展に平行してアレルギーの仕組みについても分子レベルの解明が進んでいるが、要素還元的な理解はなかなか難しいものがある。本稿ではアレルギーの基本に立ち返って、まず抗原特異的な IgE 産生の免疫学的な仕組みを概観した後、アレルギー炎症のコンダクターであるマスト細胞の分子的な活性化機構について、アレルギーの新たな分子標的としての FcεRIβ 鎖のトピックスに焦点を当てて解説する。

I. アレルギー反応の免疫学的機序¹⁾

アレルギーは、生体の過敏にそして過剰に発現した免疫応答として捉えることができ、背後にある反応は抗原の取り込みから始まる免疫反応である。外来抗原 (アレルゲン) による抗原提示細胞の活性化を誘導する細胞膜上のレセプターについては、Toll like receptor (TLR) の発見などに端を発して分子的に明らかになってきている。

1. 抗原 (アレルゲン) の取り込みと提示

抗原 (アレルゲン) は、ランゲルハンス細胞、樹状細胞 (dendritic cell : DC) やマクロファージなどの抗原提示細胞 (APC) に取り込まれる。未熟樹状細胞 (iDC) が、TLR4 を介して大腸菌などの菌体成分である LPS (リポ多糖) を、TLR9 を介して CpG オリゴヌクレオチドを、TLR3 を介してたとえば RS ウィルスなどの二重鎖 RNA (ds RNA) などを取り込み活性化すると、iDC は IFNγ を産生する DC1 に分化する。DC1 はリンパ節において CD4⁺T 細胞 (Th 細胞) に抗原提示し、T 細胞レセプター (TCR) により抗原ペプチド・MHC クラス II 複合体を認識した pTh 細胞 (ナイーブ T 細胞) は、DC1 から INF-γ の刺激を受けて、それ自身 INFγ を産生する Th1 細胞へと分化し、主として細胞性免疫を活性化する。一方寄生虫やカビの抗原によって活性化された iDC は IL-4 を産生する DC2 に分化する。DC2 は IL-4 によって pTh を Th2 へと分化させ、Th2 は IL-4, IL-13, IL-6などを産生し、B 細胞を IgE 産生細胞へと分化、誘導する (クラススイッチ) (図 1)。

2. アレルギーのコンダクターとしてのマスト細胞

アレルギー反応が、即時相と遅発相の反応により構成されることはよく知られている。

a. 即時相

形質細胞 (plasma cell) の産生する IgE はマスト細胞上の FcεRI に強固に結合する ($K_A = 10^{10}/M$)。スギ

IG-E-FcεRI-MAST CELL PARADIGM IN ALLERGY

Chisei Ra

*Division of Molecular Cell Immunology and Allergology,
Advanced Medical Research Center, Nihon University
Graduate School of Medical Sciences*

Abbreviations : **APC** antigen presenting cell ; **BCR** B cell receptor ; **DC** dendritic cell ; **FcεRI** : high affinity IgE receptor ; **GM-CSF** granulocyte macrophage-colony stimulating factor ; **iDC** immature DC ; **IL** interleukin ; **INF** interferon ; **ITAM** immunoreceptor tyrosine-based activation motif ; **LPS** lipopolysaccharide ; **LT** leukotriene ; **MIP** macrophage inflammatory protein ; **NF** nuclear factor ; **PG** prostaglandin ; **pTh** naive T helper cell ; **TCR** T cell receptor ; **TNF** tumor necrosis factor ; **TLR** Toll like receptor

羅 智靖 : 日本大学大学院医学研究科先端医学総合研究センター分子細胞・免疫アレルギー学 [〒173-8610 板橋区大谷口上町 30-1]

E-mail : fcericra@med.nihon-u.ac.jp

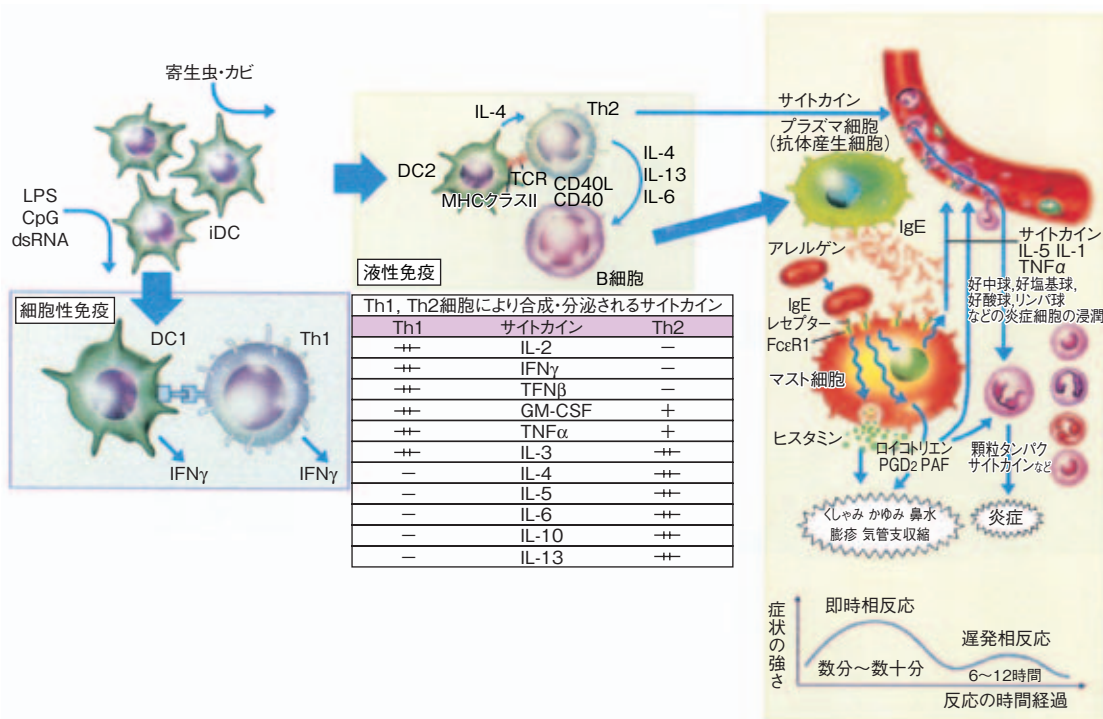


図1. アレルギーのしくみ (文献1. より引用)。

花粉やダニなどの多価抗原によって IgE が架橋されると、レセプターは凝集し細胞活性化のシグナル伝達機構が作動する。その結果、顆粒内のヒスタミンなどの化学伝達物質が即時に放出される一方、細胞膜リン脂質からアラキドン酸代謝により、LTC₄, LTD₄, PGD₂ などが新たに合成、放出される。これらのメディエーターにより、血管拡張や血管透過性の亢進、粘液分泌の亢進、平滑筋の収縮などが惹起され、たとえば喘息発作等が誘発される。

b. 遅発相

遅発相は、マスト細胞が産生、放出したサイトカイン、ケモカインと走化性因子によって、炎症局所へ遊走、集積する炎症細胞によって特徴付けられる。活性化したマスト細胞は、IL-4, IL-13, IL-5, IL-6, IL-10 などの Th2 タイプサイトカインと TNF α さらに MIP1- α , IL-8 などのケモカインを産生、放出する。好酸球、好塩基球、好中球やリンパ球などの炎症細胞がこれらのケモカインや走化性因子の濃度勾配に応じて、血中から末梢組織のマスト細胞周囲へ遊走、集積し、その場で活性化され遅発相の炎症反応が誘起される。最近特に好塩基球の役割が注目されている。

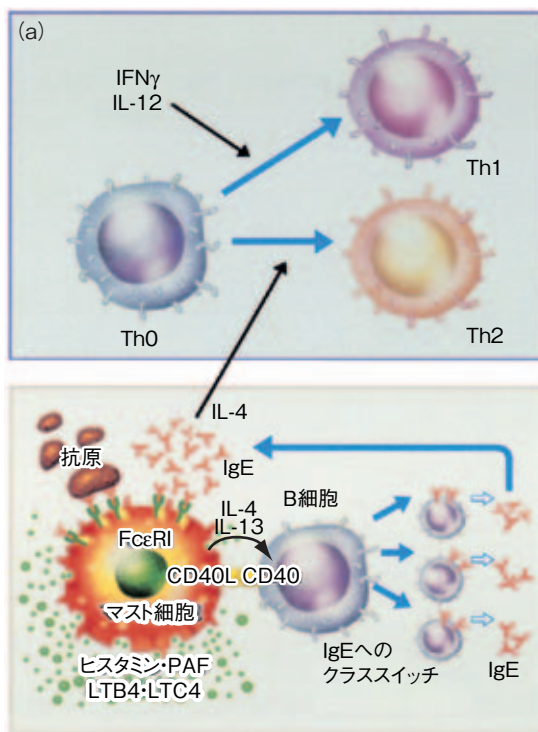
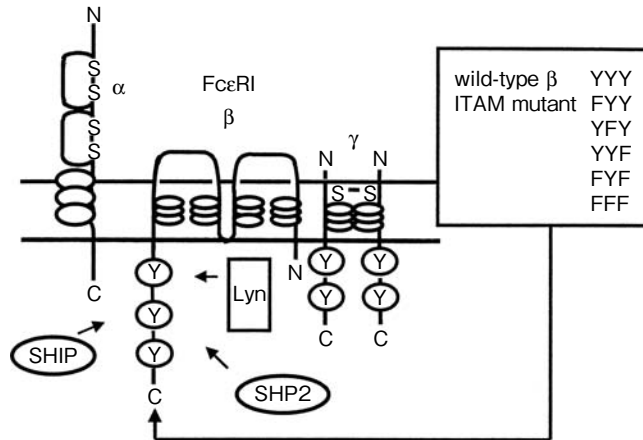


図2. アレルギーの増悪サイクル (文献1. より引用)。

図3. β 鎖変異体の作製.

c. アレルギーの増悪サイクル

アレルギー炎症を局所に惹起した活性化マスト細胞はさらに細胞表面にCD40Lを発現し、B細胞上のCD40に結合して、自身の産生するIL-4、IL-13と協調してIgEクラススイッチを促進する。炎症局所で産生されたIgEは直ちにマスト細胞上のFcεRIに結合し、FcεRIは安定化し、細胞膜への発現、集積が増強する。FcεRIを多量(数十倍)に発現したマスト細胞はIgE・抗原複合体に過敏に過剰に応答し、脱顆粒、ロイコトリエン、サイトカインの産生などが著しく亢進する。マスト細胞の産生するIL-4は、一方でTh2細胞への分化を促進する。この様にしてマスト細胞をコンダクターとするアレルギー炎症の増悪サイクルが局所に形成されることになる(図2)。

II. マスト細胞活性化の分子機構

アレルギー反応におけるマスト細胞活性化の鍵を握る分子であるFcεRIを中心に解説する。

1. FcεRIの構造と機能

FcεRIは、リガンド(IgE)を結合するサブユニットとシグナル伝達サブユニットが分化した受容体で、他のFcR、TCR、BCRの原型となったものである。FcεRIは、IgEのFc鎖を特異的に結合する1個の α 鎖、シグナル伝達にかかわる1個の β 鎖、シグナル伝達とレセプターの細胞膜への発現に必須であり、S-S結合によってホモダイマーを形成する2個の γ 鎖から構成される4量体構造をとる^{2)~4)}。FcεRIはマスト細胞や好塩基球に選択的に発現しているものと考えられ

ていたが、最近になって皮膚などの上皮組織のランゲルハンス細胞や樹状細胞^{5)~7)}、活性化した好酸球⁸⁾⁹⁾、単球(マクロファージ)¹⁰⁾¹¹⁾、血小板¹²⁾¹³⁾さらに活性化した好中球¹⁴⁾にも発現していることが明らかとなり、しかもIgE・抗原により活性化されることから、これらの細胞におけるIgE・FcεRIの生物学的機能とアレルギーにおける役割について注目が集まっており、解明が進んでいる。

長い間 β 鎖の役割が判然としなかったが、最近我々はFcεRIのシグナル伝達におけるシグナルレギュレーターとして β 鎖が重要であることを証明した。

2. シグナルレギュレーターとしてのFcεRI β 鎖¹⁵⁾¹⁶⁾

FcεRI β 鎖には疎水性の強い膜貫通領域が4箇所存在し、 β 鎖は細胞膜を4回貫通する分子群、テトラスパンニン(Tetraspanin)に分類される。一般的にこのテトラスパンニンを含むシグナルレギュレーター(signal regulator)¹⁷⁾と呼ばれる分子群は、リガンドのレセプターへの結合によって細胞が活性化される際に、レセプターと会合してシグナルを制御するものとされているが、FcεRIにおける β 鎖は、活性化に関係なく構成的にサブユニットの一つとなっている。ヒトのFcεRIの発現に β 鎖は必須ではないが、マウスFcεRIでは必須の分子である。ヒトFcεRIの再構築の系で $\alpha\beta\gamma_2$ と $\alpha\gamma_2$ のFcεRIを比べると、FcεRI刺激に際してSyKのリン酸化において、 $\alpha\beta\gamma_2$ が $\alpha\gamma_2$ の5~7倍強く¹⁸⁾、さらに β 鎖により α 鎖の糖鎖修飾と細胞表面への輸送が増強されるため、 β 鎖のシグナル増強効果は総計で12~30倍にも達する¹⁹⁾。 β 鎖のITAM(immunore-

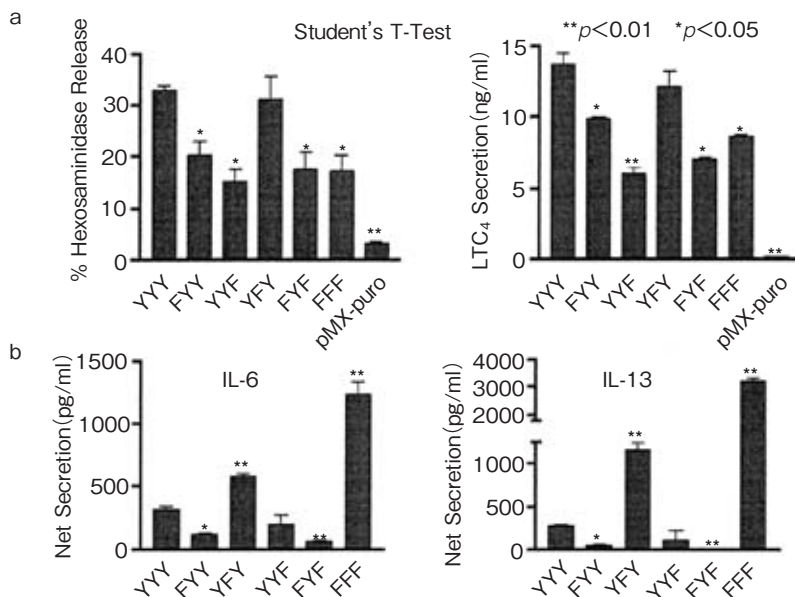


図4. 顆粒および LTC₄ 産生 (a), IL-6 および IL-13 の産生 (b).

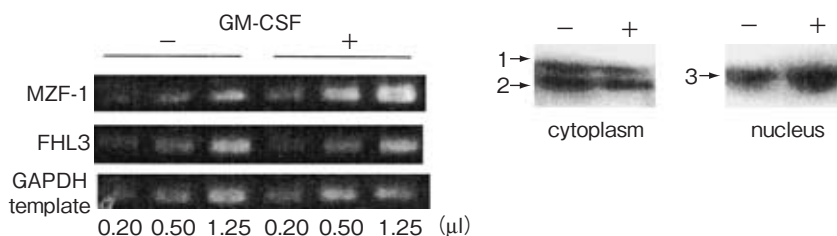


図5. GM-CSF による MZF-1 の発現増強 (左) と FHL3 の核内移行の促進 (右).

ceptor tyrosine-based activation motif) には, 定型的な ITAM に相異して 3 個のチロシン残基が存在する. 即ち定型的な 2 個のチロシン残基 (canonical tyrosine residue) に加えてその間にはさまれて 3 番目の非定型的チロシン残基 (non-canonical tyrosine residue) が存在する. シグナル伝達制御におけるこの β 鎖の非定型的 ITAM の役割を明らかにするために, それぞれのチロシン残基 (Y) をフェニールアラニン (F) に置換した変異体 β 鎖 (YYY, FYY, YFY, YYF, FYF, FFF) を, β 鎖ノックアウトマウス ($\beta(-/-)$) 由来の BMDC に導入して, それぞれのトランスフェクタントマスト細胞の FcεRI 刺激 (抗原・IgE) による活性化の分子機構を検討した (図 3).

両側の定型的な Y が保存されている (A) と, 即ち YYY, YFY では野生型 (Wild Type: WT) と同程度

の脱顆粒反応とロイコトリエン産生が観察されたが, どちらか一方の定型的な Y を F に置換した (B) FYY, YYF, FYF, FFF では抑制された. この結果は, 従来指摘されている β 鎖のシグナル増強効果について, ITAM の定型的なチロシン残基のリン酸化を介して脱顆粒やアラキドン酸代謝が促進されることを示した. さらにその分子的な機構をみると, FcεRI 刺激により (A) においては FcεRI β , FcεRI γ のリン酸化, Lyn, Syk, LAT, PLC γ_1/γ_2 の活性化, そしてカルシウム流入は WT に同じく増強し, (B) においては減弱することが示された. 即ち非定型的な中央の Y は影響しないことが判明した. 一方サイトカイン産生においては, 驚くべきことに逆の関係になる. 即ち非定型的な中央の Y が F に置換された, YFY, FFF においてサイトカイン産生が増強することが示され, さらに分

子機構をみると、YFY, FFF では ERK, P38MAPK, IKK β , I κ B のリン酸化亢進と NF κ B の核内移行が増強することが明らかになった¹⁵⁾。即ち Fc ϵ RI β 鎖には、その ITAM の非定型的な中央のチロシン残基を鍵として、脱顆粒に対しては正の、サイトカイン産生に対しては負の、つまり同一分子で両方向の制御を使い分けていることが示されたわけで、Fc ϵ RI のシグナル伝達の極めて発達した微妙な制御機構の分子の実体が判明したことになる (図 4)。

3. Fc ϵ RI β 鎖遺伝子発現制御機構

Fc ϵ RI 発現細胞に特異的に発現する Fc ϵ RI β 鎖遺伝子の転写調節機構の解明は、アレルギーの病態とその制御に重要であることが、 β 鎖遺伝子の多型も含めて我々の研究を中心に示されて来た。まず翻訳開始点上流の 5' フランキンク領域の 2 か所の Oct-1 結合部位が発現細胞特異的なプロモーター活性に必要でありかつ重要であることが明らかになった²⁰⁾。異なる細胞株の β 鎖発現量の差を必ずしも反映しないので、さらに解析を進め、最近第 4 イントロンに転写制御エレメントがあることを見出した。このエレメントに転写因子 MZF-1 が結合して転写を抑制するが、その際コファクターとして FHL-3 が MZF-1 と複合体を構成することが必要であることを明らかにした²¹⁾²²⁾。MZF-1 は骨髄系の細胞に豊富に発現しており、細胞の分化に寄与することが知られている転写因子で、GM-CSF によって発現が誘導される。一方で GM-CSF によってヒトマスト細胞株で Fc ϵ RI の細胞膜への発現が抑制されるという報告がある。実際 GM-CSF を添加してマスト細胞を培養すると MZF-1 の mRNA と蛋白の発現が増強され、FHL-3 は発現増強はないものの核内移行が増強される。従って GM-CSF による Fc ϵ RI 発現の抑制は、 β 鎖転写因子、MZF-1・FHL-3 複合体の核内の増加によって説明可能である²²⁾ (図 5)。

おわりに

Fc ϵ RI のサブユニットの中でその役割の判り難かった β 鎖は、正と負の二方向性のシグナル調節分子であることが明らかになり、アレルギー反応におけるマスト細胞の活性化を微妙に調節していることが判明した。またその遺伝子発現についても、生体内のアレルギー炎症の場のサイトカイン環境下で、微妙に調節されていることが考えられ、 β 鎖はアレルギー制御の新たな分子標的として今後さらに注目されて行くものと思われる。

文 献

- 1) 宮坂信之, 小池隆夫, 住田孝之, 山本一彦, 羅智靖, 渡辺 守, 他(編). わかりやすい免疫疾患. 日本医師会雑誌 2005 ; 特別号 (1).
- 2) Ra C, Jouvin MH, Kinet JP. Complete structure of the mouse mast cell receptor for IgE (Fc ϵ RI) and surface expression of chimeric receptors (rat-mouse-human) on transfected cells. *J Biol Chem* 1989 ; 264 : 15323-7.
- 3) Blank U, Ra C, Miller L, White K, Metzger H, Kinet JP. Complete structure and expression in transfected cells of high affinity IgE receptor. *Nature* 1989 ; 337 : 187-9.
- 4) Kinet JP. The high-affinity IgE receptor (Fc ϵ RI) : from physiology to pathology. *Annu Rev Immunol*. 1999 ; 17 : 931-72.
- 5) Wang B, Rieger A, Kilgus O, Ochiai K, Maurer D, Fodinger D, et al. Epidermal Langerhans cells from normal human skin bind monomeric IgE via Fc epsilon RI. *J Exp Med*. 1992 ; 175 : 1353-65.
- 6) Bieber T, de la Salle H, Wollenberg A, Hakimi J, Chizzonite R, Ring J, et al. Human epidermal Langerhans cells express the high affinity receptor for immunoglobulin E (Fc ϵ RI). *J Exp Med*. 1992 ; 175 : 1285-90.
- 7) Shibaki A, Meunier L, Ra C, Shimada S, Ohkawara A, Cooper KD. Identification of human epidermal Langerhans cell subsets which vary in class II MHC, CD11c, and Fc ϵ RI expression, cytoplasmic complexity and intensity of calcium flux. *J Invest Dermatol*. 1995 ; 104 : 42-6.
- 8) Gounni AS, Lamkhieou B, Ochiai K, Tanaka Y, Delaporte E, Capron A, et al. High-affinity IgE receptor on eosinophils is involved in defence against parasites. *Nature* 1994 ; 367 : 183-6.
- 9) Tanaka Y, Takenaka M, Matsunaga Y, Okada S, Anan S, Yoshida H, et al. High affinity IgE receptor (Fc ϵ RI) expression on eosinophils infiltrating the lesions and mite patch tested sites in atopic dermatitis. *Arch Dermatol Res*. 1995 ; 287 : 712-7.
- 10) Maurer D, Fiebiger E, Reiningér B, Wolff-Winiski B, Jouvin MH, Kilgus O, et al. Expression of functional high affinity immunoglobulin E receptors (Fc ϵ RI) on monocytes of atopic individuals. *J Exp Med*. 1994 ; 179 : 745-50.
- 11) Takenaka M, Tanaka Y, Anan S, Yoshida H, Ra C. High affinity IgE receptor-mediated prostaglandin E2 production by monocytes in atopic dermatitis. *Int Arch Allergy Immunol*. 1995 ; 108 : 247-53.
- 12) Joseph M, Gounni AS, Kusnierz JP, Vorng H,

- Sarfati M, Kinet JP, et al. Expression and functions of the high-affinity IgE receptor on human platelets and megakaryocyte precursors. *Eur J Immunol.* 1997 ; 27 : 2212-8.
- 13) Hasegawa S, Pawankar R, Suzuki K, Nakahata T, Furukawa S, Okumura K, et al. Functional expression of the high affinity receptor for IgE (FcεRI) in human platelets and megakaryocytes. *Blood.* 1999 ; 93 : 2543-51.
- 14) Gounni AS, Lamkhoui BL, Koussih L, Ra C, Renzi PM, Hamid Q. Human neutrophils express the high-affinity receptor for immunoglobulin E (FcεRI) : role in asthma. *FASEB J.* 2001 ; 15 : 940-9.
- 15) Furumoto Y, Nunomura S, Terada T, Rivera J, Ra C. The FcεRIβ ITAM exerts inhibitory control on MAP kinase and Ikappa B kinase phosphorylation and mast cell cytokine production. *J Biol Chem.* 2004 ; 279 : 49177-87.
- 16) Nunomura S, Gon Y, Yoshimaru T, Suzuki Y, Nishimoto H, Kawakami T, et al. Role of the FcεRIβ-chain ITAM as a signal regulator for mast cell activation with monomeric IgE. *Int Immunol.* 2005 ; 17 : 685-94.
- 17) Osorio PM, Ortega E. Signal regulators in FcR-mediated activation of leukocytes. *Trends in Immunol.* 2004 ; 25 : 529-35.
- 18) Lin S, Cicala C, Scharenberg AM, Kinet JP. The FcεRIβ subunit functions as an amplifier of FcεRIγ-mediated cell activation signals. *Cell.* 1996 ; 85 : 985-95.
- 19) Dombrowicz D, Lin S, Flamand V, Brini AT, Koller BH, Kinet JP. Allergy-associated FcεRIβ is a molecular amplifier of IgE- and IgG-mediated in vivo responses. *Immunity* 1998 ; 8 : 517-29.
- 20) Akizawa Y, Nishiyama C, Hasegawa M, Maeda K, Nakahata T, Okumura K, et al. Regulation of human FcεRIβ chain gene expression by Oct-1. *Int Immunol.* 2003 ; 15 : 549-56.
- 21) Takahashi K, Nishiyama C, Hasegawa M, Akizawa Y, Ra C. Regulation of the human high affinity IgE receptor β-chain gene expression via an intronic element. *J Immunol.* 2003 ; 171 : 2478-84.
- 22) Takahashi K, Matsumoto C, Ra C. FHL3 negatively regulates the human high affinity IgE receptor β-chain gene expression by acting as a transcriptional co-repressor of MZF-1. *Biochem J.* 2004 ; 386 : 191-200.
-