

〔綜 説〕

Fc レセプターとアナフィラキシー

東北大学加齢医学研究所遺伝子導入研究分野, 科学技術振興事業団 CREST

高井俊行

Key words : anaphylaxis — Fc receptor — mast cell

はじめに

多くの遺伝子変異マウスを用いた解析により, これまでの古典的なアレルギーの概念が見直されつつある. B 細胞欠損マウスでは抗体産生が見られないが, 気道炎症が観察されること¹⁾, IgE 遺伝子欠損マウスでアナフィラキシーが見られること²⁾, マスト細胞を欠損したマウスで気道過敏症が見られることなどから³⁾, これまで重視されてきたマスト細胞や IgE が, アレルギーの発症に不可欠な要素ではないことが問題提起されている. 一方, IgE の高親和性レセプターである FcεRI をはじめとする Fc レセプター (FcR) に視点を置いてアレルギーを検証する研究の流れにおいても, FcR 欠損マウスが利用されるようになり, 興味深い結果が得られつつある⁴⁾. 本稿では FcR から見たアレルギーの発症について, 特に I 型アレルギーの例であるアナフィラキシーの成因に関する最近の動向を簡潔に解説し, FcR とアレルギー研究の現状を理解する一助としたい.

アナフィラキシーと FcR

古典的なアレルギーの I~IV 型分類では, I 型は主として IgE による即時型アレルギーとされ, 受動皮膚アナフィラキシー (PCA 反応) でこのことが実験的に証明できる. つまりモルモット皮内に, 抗原特異的 IgE

を注射しておき, 24 時間後に抗原と色素エバンスブルーを静脈注射すると, 数分のうちに皮内注射部位に血管透過性の亢進による, アルブミンと結合した色素の漏出が観察される. これは主に組織中のマスト細胞に FcεRI を介して感作した IgE が抗原によって架橋され, 脱顆粒とマスト細胞活性化が起こり, 放出されたヒスタミンなどのケミカルメディエーターの作用による血管透過性亢進を観察していることになる. 一方, 全身性アナフィラキシーは感作された個体の血流中に抗原が侵入することによって起こり, ヒスタミンや血小板活性化因子などのケミカルメディエーター遊離により血管拡張や呼吸器平滑筋の収縮をきたし, 血圧低下などのショック状態となるものである. それではこのアナフィラキシーの誘発において FcR 欠損マウスはどのように応答するのであろうか.

1. FcRγ および FcεRIα 欠損マウスでのアナフィラキシー

FcεRIα 鎖欠損マウスでは FcεRI の発現が消失し⁵⁾, FcRγ 鎖欠損マウス⁶⁾ではこのサブユニットと会合している FcεRI, FcγRI, FcγRIII (図 1) の 3 種の FcR の発現が消失している. これらのマウスでは FcεRI の発現消失により, IgE を介する PCA 反応が, そして FcεRIα 鎖欠損マウスでは IgE を介する全身性アナフィラキシーも観察されなくなることが示された. このことにより IgE を介するアナフィラキシーが発症するためには, IgE と FcεRI の 2 つの要素が必要であることが証明された⁵⁾⁶⁾.

2. IgE 欠損マウスとアナフィラキシー

これまで動物実験のレベルでは, IgE 以外に IgG によってもアナフィラキシーを誘導できることが知られていたが, IgE 欠損マウスにおいても能動全身性アナフィラキシーが誘導されるという実験結果が報告されている²⁾. つまりアナフィラキシーの発症原因とし

**REGULATION OF ANAPHYLACTIC RESPONSES
BY Fc RECEPTORS**

Toshiyuki Takai

Department of Experimental Immunology, Institute of Development, Aging and Cancer, Tohoku University and Core Research for Evolutional Science and Technology (CREST), Japan Science and Technology Corporation (JST)

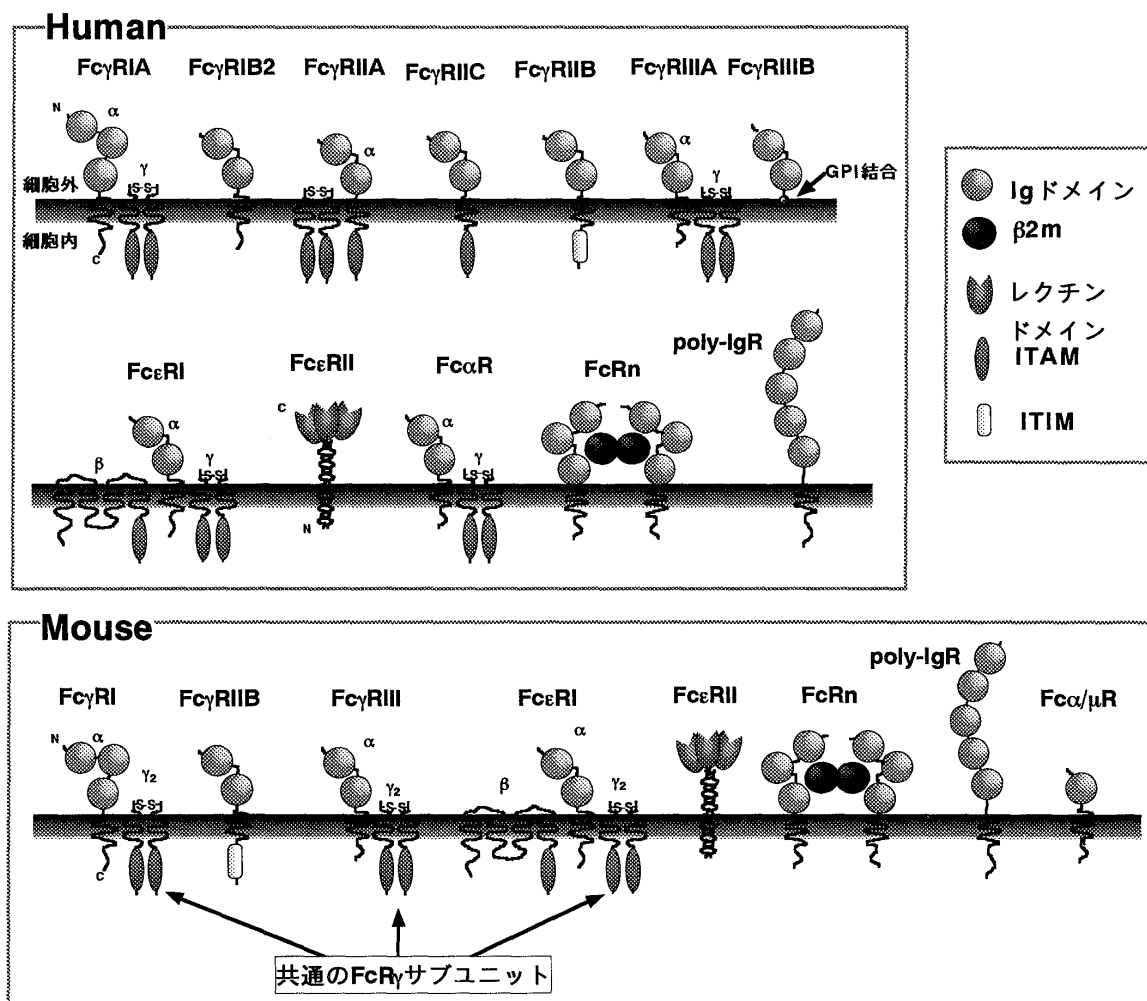


図1. FcRの構造.

現在までに分子クローニングなどによって構造の分かっている、広義のヒト、マウス FcR 分子群の構造を示した。マウス分子については、Poly-IgR と Fcα/μR 以外のほとんどの分子で遺伝子欠損マウスが作成されている。構造の詳細については文献⁴⁾を参照されたい。

て、IgE と FcεRI 以外に、少なくともマウスにおいては IgG と FcγR という要素も重要であることが強く示唆された。この問題点を追究するには FcγRIIIB や FcγRIII 欠損マウスが絶好の材料になる。

3. FcγR 欠損マウスと皮膚アナフィラキシー

マウスのマスト細胞上には FcεRI の他に、抑制シグナル伝達を担う FcγRIIIB と、対照的に活性化シグナルを誘導する FcγRIII が発現している。FcγRIIIB と FcγRIII はいずれも低親和性 IgG レセプターであり、多価抗原と結合した IgG 複合体と結合し、生理機能を発揮する。また、IgE 免疫複合体と結合してマスト細胞の脱顆粒を誘導することも示されている⁷⁾。前述のように PCA 反応ではマスト細胞の応答を見ることにな

るが、FcγRIIIB 欠損マウスに IgG1 を介する PCA 反応の誘導を試みたところ、野生型マウスよりも強い応答が起こることが示された⁸⁾。つまり通常は FcγRIIIB がマスト細胞などのエフェクター細胞表面上に存在しているために、FcγRIII を介する脱顆粒反応が低く抑えられているものの、FcγRIIIB 欠損マウスではこの抑制が解除されるために FcγRIII 経由の活性化が増強されることになると考えられる。対照的に、FcγRIII 欠損マウスでは予想どおり IgG1 を介する PCA 反応が見られなくなる⁹⁾。

4. FcγR 欠損マウスと全身性アナフィラキシー

全身性アナフィラキシーは、多くの点で PCA 反応と共通のメカニズムにより駆動されると考えられてい

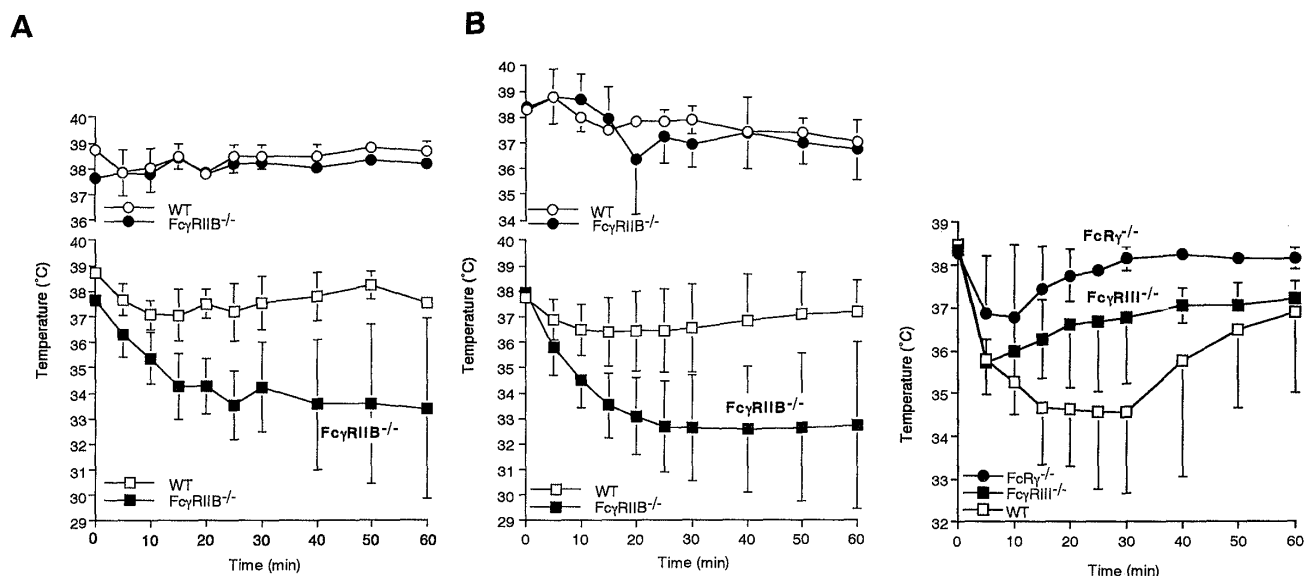


図2. FcγRIIB 欠損マウスおよび FcγRIII 欠損マウスにおける全身性アナフィラキシー.

アナフィラキシーの程度は、トリニトロフェニル (TNP) 基に対する IgG1 や IgE 抗体を移入後に TNP-アルブミンを静脈投与し、直腸温の変化をモニターすることで評価した。IgG1 (A), あるいは IgE (B) を介する全身性アナフィラキシーを誘導した際、FcγRIIB 欠損マウスでは体温が顕著に低下し、逆に FcγRIII では応答が減弱する (文献¹²⁾より改変)。

る。IgE を介する全身性アナフィラキシーが FcεRIα 鎖欠損マウスで見られなくなることは前述のとおりであり、マスト細胞の重要性がうかがえるが、IgE とマスト細胞は全身性アナフィラキシーに不可欠の要素ではない。IgE・FcεRI を介さない反応の一例として、FcγRIIB と FcγRIII に結合するモノクローナル抗体 2.4 G2 を静脈投与して FcγR の直接刺激を行うことでも全身性アナフィラキシーが誘導される¹⁰⁾¹¹⁾。この反応をマスト細胞欠損マウスで誘導すると反応が弱くなるが消失はせず、この IgG 依存性全身性アナフィラキシーがマスト細胞依存性の反応と非依存性の反応とで構成されることが示唆されている¹¹⁾。われわれは、IgG 依存性全身性アナフィラキシーにおける FcγRIIB の役割を、レセプター欠損マウスを使って調べた¹²⁾。予想どおり、この欠損マウスは野生型マウスに比べてアナフィラキシーが強く誘導された (図2)。また 2.4 G2 の静脈投与によって誘導したアナフィラキシーにおいても同様の結果が得られた。これとは逆に FcγRIII 欠損マウスでは、IgG1 依存性全身性アナフィラキシーがほぼ完全に消失した。

5. FcγR 欠損マウスでの IgE 依存性全身性アナフィラキシー

さて、意外なことに FcγRIIB 欠損マウス、FcγRIII

欠損マウスにおいて IgE 依存性のアナフィラキシーが、それぞれ亢進および減弱することが観察された¹²⁾ (図2)。これは FcγRIIB と FcγRIII が、IgG1 と抗原によって開始されるアナフィラキシーと同様に、IgE・抗原・FcεRI が開始するアナフィラキシーをも制御している可能性を示唆している。換言すると、IgG1 および IgE を介する全身性アナフィラキシーは、マウスでは FcγRIIB と FcγRIII によってそれぞれ負および正の調節を受けているらしい。この制御機構としては、以前 *in vitro* での実験で示されたように、FcγRIIB と FcγRIII が IgE の低親和性レセプターとしてはたらく⁷⁾ことに起因すると考えられる。つまり多価抗原に IgE が結合した場合、FcεRI とともに FcγRIIB および FcγRIII もこの複合体を結合し、FcεRI 経路の活性化シグナルを弱めたり強めたりする機構が考えられる。われわれの観察したこの FcγRIIB 欠損および FcγRIII 欠損マウスにおける IgE 依存性の全身性アナフィラキシーのコントロールは、IgE と低親和性 FcγR との生理的な関係を示唆した初めての例と考えられる。

おわりに

これまで IgE と FcεRI により駆動されるシグナル

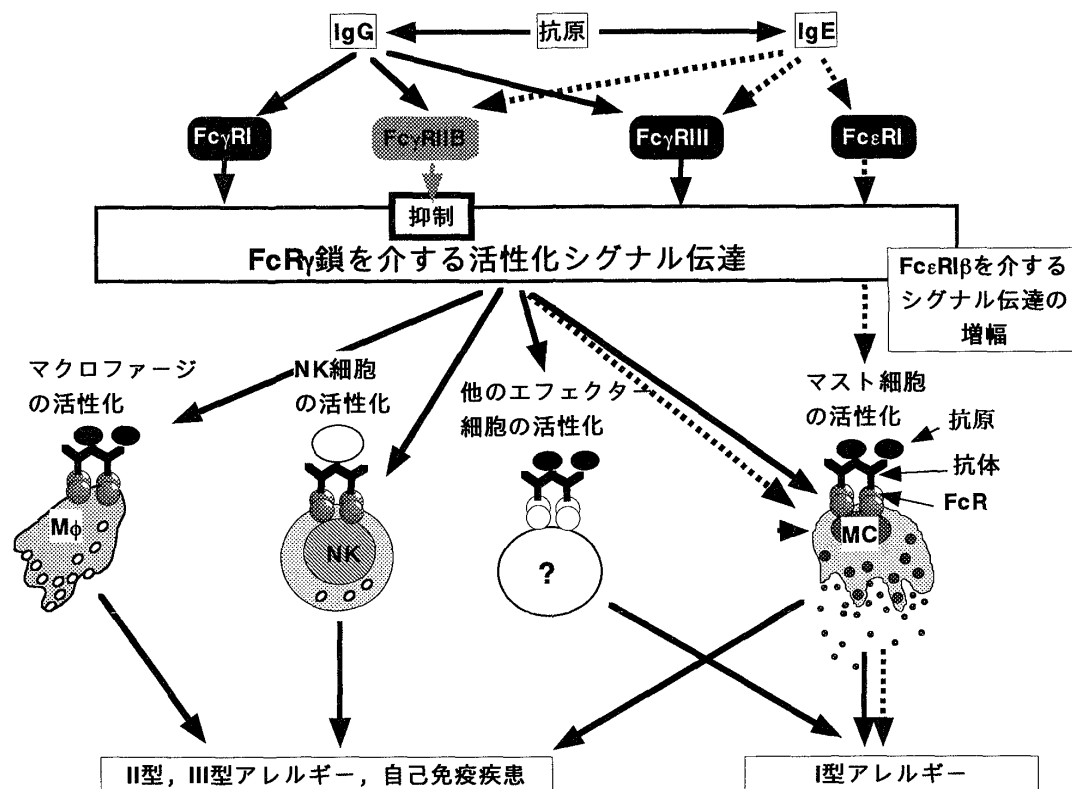


図3. アレルギーの発症カスケード。

本稿ではアナフィラキシーとFcRとの関わりを紹介したが、II型およびIII型のアレルギーにもFcRは密接に関係している⁴⁾。この図ではIgGの経路を実線で、IgEの経路を破線で示した。

と、IgG・FcγRにより制御されるシグナルとの間には、細胞内では共通性が認められるが、細胞上での相互作用はないと考えられていた。しかしながらFcγRIIBおよびFcγRIIIはそれぞれ、IgGのみならずIgEを介するアナフィラキシーの発症を負または正の方向に調節していることが示されたことにより、IgEとIgGが駆動する経路は独立したものでなく、密接にクロストークを行っていると考えられる(図3)。シグナルの入り口であるFcRの観点からアレルギー発症機構をより広く、かつ詳細に解析することが、新薬や治療方法の開発に結びつくことを期待したい。

文 献

- 1) Korsgren, M., Erjefalt, J.S., Korsgren, O., Sundler, F., Persson, C.G.: Allergic eosinophil-rich inflammation develops in lungs and airways of B cell-deficient mice. *J. Exp. Med.* **185**, 885-892, 1997.
- 2) Oettgen, H.C., Martin, T.R., Wynshaw-Boris, A.,

Deng, C., Drazen, J.M., et al.: Active anaphylaxis in IgE-deficient mice. *Nature* **370**, 367-370, 1994.

- 3) Takeda, K., Hamelmann, E., Joetham, A., Shultz, L. D., Larsen, G.L., et al.: Development of eosinophilic airway inflammation and airway hyperresponsiveness in mast cell-deficient mice. *J. Exp. Med.* **186**, 449-454, 1997.
- 4) Takai, T., Ono, M., Ujike, A., Yuasa, T.: Regulation of murine hypersensitive responses by Fc receptors. *Allergol. Intern.* **47**, 75-83, 1998.
- 5) Dombrowicz, D., Flamand, V., Brigman, K.K., Koller, B.H., Kinet, J.-P.: Abolition of anaphylaxis by targeted disruption of the high affinity immunoglobulin E receptor α chain gene. *Cell* **75**, 969-976, 1993.
- 6) Takai, T., Li, M., Sylvestre, D., Clynes, R., Ravetch, J.V.: FcR γ chain deletion results in pleiotrophic effector cell defects. *Cell* **76**, 519-529, 1994.
- 7) Takizawa, F., Adamczewski, M., Kinet, J.-P.: Identification of the low affinity receptor for immunoglobulin E on mouse mast cells and macrophages as FcγRII and FcγRIII. *J. Exp. Med.* **176**,

- 469-476, 1992.
- 8) Takai, T., Ono, M., Hikida, M., Ohmori, H., Ravetch, J.V. : Augmented humoral and anaphylactic responses in FcγRII-deficient mice. *Nature* **379**, 346-349, 1996.
 - 9) Hazenbos, W.L.W., Gessner, J.E., Hofhuis, F.M.A., Kuipers, H., Meyer, D., et al. : Impaired IgG-dependent anaphylaxis and Arthus reaction in FcγRIII (CD16) deficient mice. *Immunity* **5**, 181-188, 1996.
 - 10) Miyajima, I., Dombrowicz, D., Martin, T.R., Ravetch, J.V., Kinet, J.P., et al. : Systemic anaphylaxis in the mouse can be mediated largely through IgG1 and FcγRIII. Assessment of the cardiopulmonary changes, mast cell degranulation, and death associated with active or IgE- or IgG1-dependent passive anaphylaxis. *J. Clin. Invest.* **99**, 901-914, 1997.
 - 11) Dombrowicz, D., Flamand, V., Miyajima, I., Ravetch, J.V., Galli, S.J., et al. : Absence of FcεRI α chain results in upregulation of FcγRIII-dependent mast cell degranulation and anaphylaxis. Evidence of competition between FcεRI and FcγRIII for limiting amounts of FcR β and γ chain. *J. Clin. Invest.* **99**, 915-925, 1997.
 - 12) Ujike, A., Ishikawa, Y., Ono, M., Yuasa, T., Yoshino, T., et al. : Modulation of IgE-mediated systemic anaphylaxis by low affinity Fc receptors for IgG. *J. Exp. Med.* **189**, 1573-1579, 1999.
-