

気管支喘息患者の単球 FcεRII/CD23発現と その特異的抗原刺激による誘導について

近畿大学第四内科

毛利俊子

気管支喘息（以下、喘息）をはじめとして、IgE抗体産生にかかわるアトピー性疾患において、低親和性 IgE-Fc レセプター (FcεRII/CD23) 発現細胞は重要な働きを担っていると考えられる。単球・マクロファージは、IgE を介した刺激により産生放出された炎症性物質によって、アレルギー性炎症に関与していることが考えられる。そこで喘息患者の単球・マクロファージ系における FcεRII/CD23発現とその機序を検討する目的で、ダニ喘息患者 (RAST score 3以上) の末梢血単球を用い、ダニ抗原特異的刺激を加えその誘導をみた。その結果、ダニ喘息患者の FcεRII/CD23発現は、培養前ですでに健常群より高値であり、さらにダニ抗原添加培養により FcεRII/CD23発現は増強誘導された。そこでその機序を明らかにしようとして、ヒト単球性細胞株である U937を用い、ダニ抗原刺激培養上清の添加培養による FcεRII/CD23発現誘導を検討したところ、U937の FcεRII/CD23のダニ抗原刺激単核球培養上清による発現が観察された。また、この誘導系は、抗 IL-4抗体により抑制されることから、IL-4に依存した誘導系が関与している事も考えられた。

Key words: bronchial asthma — cytokines — FcεRII/CD23 — mite allergen — monocyte/macrophage

緒言

アレルギーに関与する細胞にはリンパ球、好酸球¹⁾⁻³⁾、好塩基球、血小板⁴⁾⁻⁶⁾、単球・マクロファージ⁷⁾などがあるが、このうち単球・マクロファージは、抗原提示のみならずモノカイン産生放出⁸⁾、活性酸素産生放出⁹⁾などに働き、喘息をはじめとするアレルギー性疾患の病態を修飾する重要な細胞と言える。一方、アトピー型喘息は、IgE抗体の反応を主体とした I 型アレルギー反応の代表的疾患であり、近年、喘息に伴う炎症反応において、I 型アレルギーと低親和性 IgE レセプターすなわち FcεRII/CD23の関連が重視されるようになった¹⁰⁾¹¹⁾。このような病態におけるリンパ球・好酸球・血小板・単球・マクロファージ⁷⁾¹²⁾⁻¹⁵⁾上の FcεRII/CD23発現は、その発現を介したこれらのアレ

ルギー反応におけるエフェクター作用に重要な役割を果たしていると考えられる⁷⁾¹⁰⁾¹²⁾¹⁵⁾。

単球・モノサイト系は従来知られている異物の貪食・破壊作用のほか、各種免疫グロブリンレセプター (FcR⁺)、単球・マクロファージにおいてリソゾーム、ロイコトリエン、プロスタグランジン、補体成分、血小板活性化因子 (PAF)、活性酸素そして IL-1等の広範な炎症性メディエータを遊離し¹⁶⁾、多様な炎症反応を修飾する FcεR をはじめとする機能⁸⁾⁹⁾¹⁷⁾¹⁸⁾が明らかにされ、喘息をはじめアレルギー性炎症性疾患の病態に対する単球・モノサイト系の関与は重要と考えられる。

既に Chihara ら¹⁰⁾は、ダニ喘息患者リンパ球の FcεRII/CD23が、ダニ抗原添加培養後48時間以降に発現誘導されることを報告している。そこで今回、ダニ喘息患者の末梢血単球のダニ抗原特異的刺激による、単球・マクロファージ系における FcεRII/CD23の発現について検討し、さらにヒト単球性細胞株である U937を用いてその発現の機序についても明らかにしようとした。

Received: April 20, 1993

Accepted: August 23, 1993

Abbreviations: IFN-α interferon-α; IgE immunoglobulin E; IgG immunoglobulin G; IL-1 interleukin-1; IL-4 interleukin-4; IL-6 interleukin-6; LTB₄ leukotriene B₄; PAF platelet activating factor; TGF-β transforming growth factor-β

対象および方法

1. 対象

1-1. ダニ喘息患者

ダニ抗原特異的 IgE 抗体陽性 (RAST score 3以上) の喘息患者の中から、採血前 2 週間以内にステロイド剤投与を受けていない 24 例 (男 10 人, 女 14 人, 平均年齢 34.5 歳) を選択し, これらについて研究の目的, その他について十分に説明し自発的に了解を得た。

1-2. 対象群

アレルギー性疾患の既往歴および症状の無い 19 例 (男 9 人, 女 10 人, 平均年齢 33.9 歳) の健常人を対象とした。また全例に, 研究について十分の説明を行い了解を得た。

2. 方法

2-1. 単核球分離

末梢静脈血を肘静脈よりヘパリン加採血後, Eagle's MEM (以下 EMEM, 日本製薬, 東京) を等量添加, 混和した, centrifuge Tube No. 25337 (50ml) (CORNING Laboratory Sciences Co. NY) に上記の 2/3 量の Ficoll-Paque (比重 1.077 Pharmacia, Uppsala, Sweden) を入れ, 上記のヘパリン加静脈血等量混和 EMEM を重層し, 22℃, 250×g, 30 分遠心後中間界面の単核球層を得た。その後, Hanks balanced salt solution (HBSS, Difco Laboratories, Detroit, NY) で 2 回洗浄 (4℃, 200×g, 5 分遠心) した。

なお, 単核球は全て 0.2% trypanblue 溶液 (和光純薬工業, 大阪) で染色し, 生存率 95% を確認した。

2-2. 培養条件

2-1. で分離した単核球を, 56℃, 30 分間非動化した heated-inactivated-fetal calf serum (FCS, M.A. Bioproducts, M.D.) を最終濃度 10% に添加した RPMI 1640 (阪大微生物病研究会, 大阪) に 2×10^6 /ml の濃度で浮遊させ, ダニ抗原 (*Dermatophagoides farinae*) (鳥居薬品, 東京) を 10μg/ml の最終濃度で添加した系と非添加の系を設定し, 37℃, 5% CO₂ 下で 60 時間培養した¹⁰⁾¹⁹⁾。

2-3. 単球性細胞株 U937 における検討

10% fetal bovine serum および 2% L-glutamine 加 RPMI 1640 中に 3×10^5 /ml 濃度で浮遊させた U937 を, 24 穴プレート (Falcon, Becton-Dickinson, Mountain View, CA) に各 1 ml ずつ 4 穴に入れ, ①無添加と, ② IL-4 を最終濃度 100 U/ml, ③ ダニ抗原添加 ダニ喘息患者培養上清を最終濃度 20%, ④ ③ + 50 μg/ml の

αIL-4 を 20 倍希釈, それぞれ添加した系を作製し, 37℃, 5% CO₂ 下で 3 日間培養した。

2-4. 間接蛍光抗体法による検討

2-1 で分離した単核球を, 2-2 の条件による培養前および培養後氷冷上に置き, cold medium を加えた後ピペッティングにて攪拌し採取した細胞と, また U937 を 2-3 の条件による培養前後で, 各々その表面マーカーを間接蛍光抗体法による FACSscan (Becton-Dickinson, Mountain View, CA) にて測定した。すなわち, 採取した細胞を HBSS に浮遊させ, IgG-Fc レセプターを介した非特異的結合を阻害する目的で, ヒト γ-globulin (ミドリ十字社, 大阪) を最終濃度 10 μg/ml 添加後 4℃, 30 分間反応させ, HBSS にて 2 回洗浄 (4℃, 200×g, 5 分遠心) した。1 検体を 100 μl の HBSS に浮遊させた細胞に, それぞれのモノクローナル抗体, すなわち H107 (京都大学ウイルス研究所予防治療研究部門, 淀井淳司教授供与), CD3, CD4, OKM1 (Ortho Pharmaceutical, Raritan, NJ), CD20 (NU-B2, ニチレイ) を添加し, コントロールに対してはそれぞれ, subclass mouse IgG (Becton Dickinson Immunocytometry System, San Jose, CA.) を添加後 4℃, 30 分間反応させ, HBSS にて 2 回洗浄した。さらに HBSS で 100 倍希釈した anti-mouse IgG conjugated FITC (Tago Inc., Burlingame, CA.) を 2 次抗体として各検体に 100 μl 添加し, 4℃ で 30 分間反応させ 2 回洗浄後, FACSscan にて 1×10^4 以上をカウントして測定を行った²⁰⁾。

2-5. 解析および統計学的処理

単球の gating は OKM1 陽性率 90% 以上, CD3 陽性率 5% 以下, CD20 陽性率 5% 以下となることを確認し, 解析を行った。

また検討結果は平均値 ± 標準誤差 (mean ± SE) を求め, Student's t-test にて有意差検定を行い, $p < 0.05$ 以下を有意差ありとした。

結 果

1. 単球 gating について

単球標識抗原の一つである OKM1 陽性率が, Table 1 に示すように, 各群間に有意差なく 95% 以上の発現の領域であった。汎 T 細胞標識抗原の一つである CD3 陽性率も, 同様に各群 5% 以下であり (Table 2), B 細胞の標識抗原の一つである CD20 陽性率も, CD3 と

Table 1 OKM-1 expression (%)
{monocyte fraction}

Conditions \ Subjects	Patients	Control
Preculture	95.46±0.57	95.36±0.62
Cultured without mite allergen {Mite(-)}	95.44±0.65	95.61±0.46
Cultured with mite allergen {Mite(+)}	96.42±0.42	95.76±0.46

Table 2 CD3 expression (%)
{monocyte fraction}

Conditions \ Subjects	Patients	Control
Preculture	4.33±0.28	4.09±0.31
Cultured without mite allergen {Mite(-)}	4.23±0.25	3.92±0.31
Cultured with mite allergen {Mite(+)}	4.30±0.28	3.98±0.31

Table 3 CD20 expression (%)
{monocyte fraction}

Conditions \ Subjects	Patients	Control
Preculture	4.05±0.38	3.97±0.31
Cultured without mite allergen {Mite(-)}	3.93±0.36	3.93±0.28
Cultured with mite allergen {Mite(+)}	4.03±0.32	3.94±0.34

同様の結果であった (Table 3).

2. ダニ抗原添加培養前のコントロール群とダニ喘息患者単球における FcεRII/CD23発現の比較検討

ダニ喘息患者の陽性率は $16.02 \pm 1.52\%$ であり、コントロール群の陽性率 $5.00 \pm 0.65\%$ と比し、有意な増加を示した ($p < 0.001$) (Fig. 1).

また、発現量の一つの指標として既報に従い平均蛍光密度差 (Δ mean fluorescent intensity: Δ MFI) を求め検討した²¹⁾²²⁾. すなわち、CD23による MFI-コントロールとしての mIgG 処理群の MFI を Δ MFI として求めた. その結果コントロール群では $4.15 \pm 1.02\%$, ダニ喘息患者では 13.29 ± 1.00 であり (Fig. 2), 陽性率と同様、発現量 (Δ MFI) も有意に増加していた ($p <$

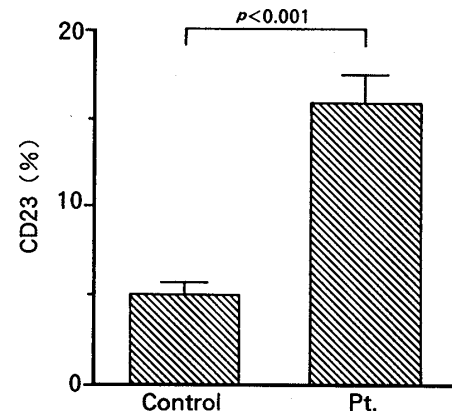


Fig. 1. A comparison of CD23 expression on preculture monocytes between normal control subjects and mite-allergic patients. The data represent the mean $\pm$ SE ($p < 0.001$).

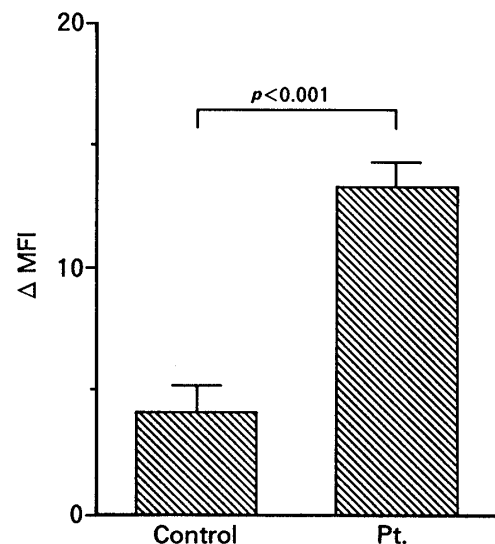


Fig. 2. A comparison of Δ MFI of CD23 expression between normal control subjects and mite-allergic patients. The data represent the mean $\pm$ SE ($p < 0.001$).

0.001).

3. ダニ抗原添加培養前後のコントロール群単球における FcεRII/CD23発現の変化の検討

陽性率はそれぞれ、培養前が $5.00 \pm 0.64\%$, ダニ抗原非添加培養後 $5.77 \pm 0.59\%$, ダニ抗原添加培養後 $5.94 \pm 0.57\%$ であり、各群間に有意差は認めなかった (Fig. 3).

同様に Δ MFI についても培養前 $4.15 \pm 1.02\%$, ダニ抗原非添加培養後 $4.71 \pm 1.00\%$, ダニ抗原添加培養後 $5.02 \pm 1.00\%$ であり (Fig. 4), 各群間に有意差は認めなかった.

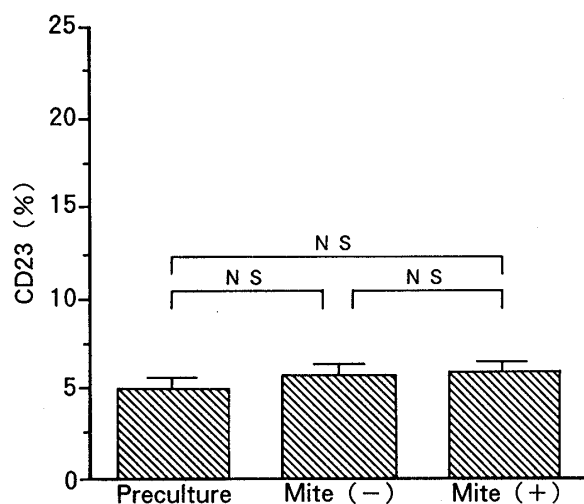


Fig. 3. CD23 expression on monocytes cultured with or without mite-allergen in normal control subjects. The data represent the mean $\pm$ SE (NS).

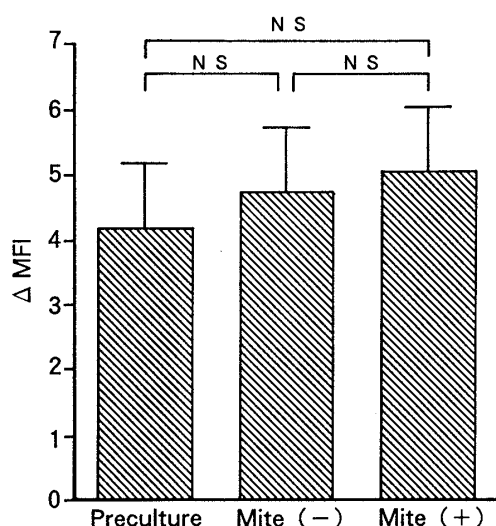


Fig. 4. Comparison of Δ MFI of CD23 expression in normal control subjects with or without mite-allergen. The data represent the mean $\pm$ SE (NS).

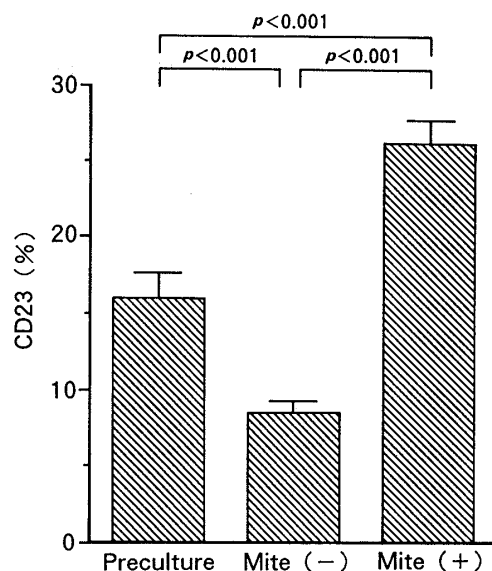


Fig. 5. CD23 expression on monocytes cultured with or without mite-allergen in mite-allergic asthma patients. The data represent the mean $\pm$ SE ($p < 0.001$).

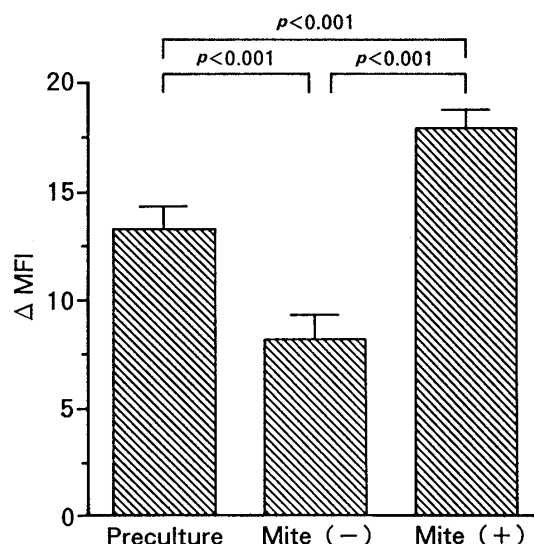


Fig. 6. Comparison of Δ MFI of CD23 expression in mite-allergic asthma patients with or without mite allergen. The data represent the mean $\pm$ SE ($p < 0.001$).

4. ダニ抗原添加培養前後のダニ喘息患者単球における FcεRII/CD23 発現の変化の検討

ダニ抗原添加培養後の陽性率は $26.12 \pm 1.62\%$ であり、培養前の $16.02 \pm 1.52\%$ およびダニ抗原非添加培養後の $8.47 \pm 0.80\%$ と比し、有意に高値を示した ($p < 0.001$) (Fig. 5).

同様に Δ MFI についても培養前 $13.29 \pm 1.00\%$ 、ダニ抗原非添加培養後 $8.23 \pm 1.08\%$ と比し、ダニ抗原添加培養後では $17.85 \pm 0.89\%$ と有意に高値を示した ($p < 0.001$) (Fig. 6).

5. U937 における FcεRII/CD23 発現についての検討 5-1. コントロールと IL-4 添加培養系との比較

IL-4 を添加培養した系は陽性率 $31.12 \pm 4.40\%$ であり、コントロールの $11.28 \pm 1.91\%$ と比し FcεRII/CD23 発現は有意に高値を示した ($p < 0.001$) (Fig. 7).

同様に Δ MFI についての検討でも、コントロール $7.17 \pm 1.15\%$ と比し、IL-4 添加培養系 $18.66 \pm 4.40\%$ と

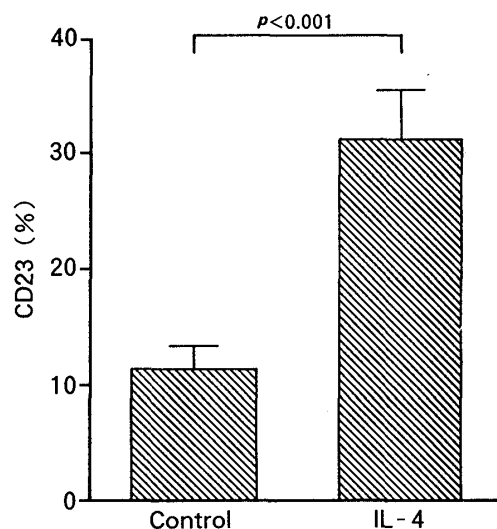


Fig. 7. Induction of CD23 expression by IL-4 on U937 cells. The data represent the mean $\pm$ SE ($p < 0.001$).

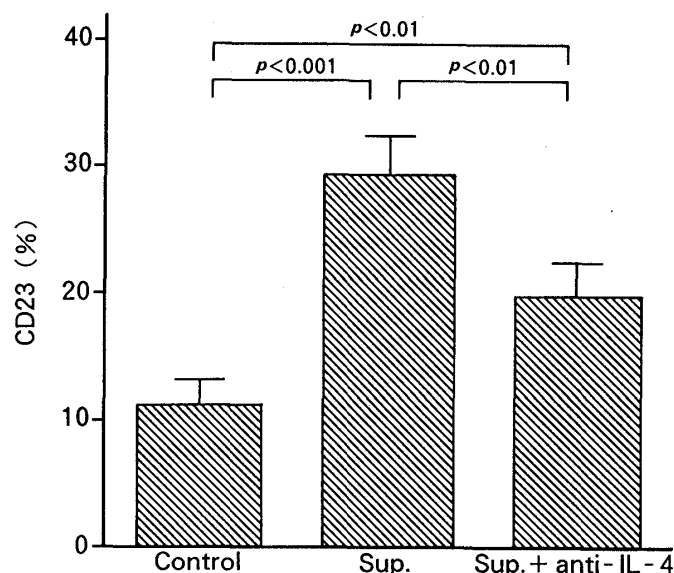


Fig. 9. CD23 expression was induced by the supernatants. The data represent the mean $\pm$ SE ($p < 0.001$).

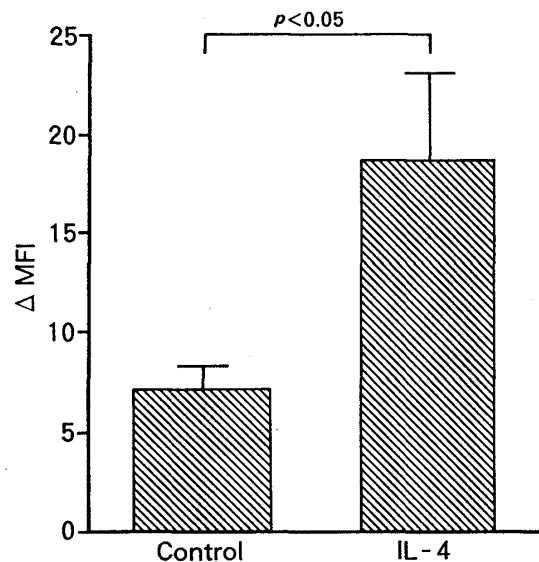


Fig. 8. Δ MFI in the induction of CD23 expression by IL-4 on U937 cells. The data represent the mean $\pm$ SE ($p < 0.05$).

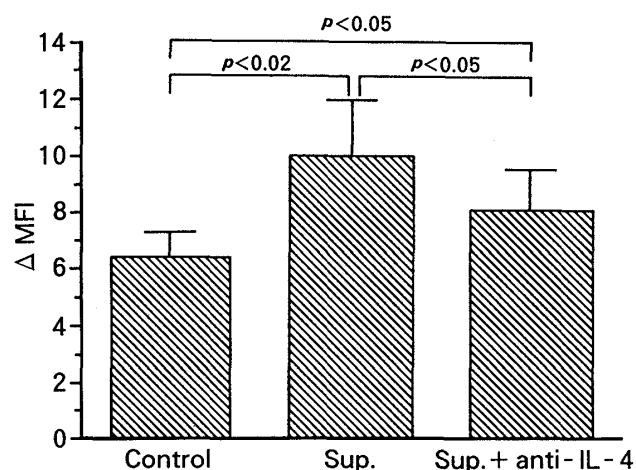


Fig. 10. Δ MFI in the induction of CD23 expression by the supernatants ($p < 0.02$), and Δ MFI in the inhibition of CD23 expression by anti-IL-4 antibody ($p < 0.05$) on U937 cells. The data represent the mean $\pm$ SE.

有意に高値を示した ($p < 0.05$) (Fig. 8).

5-2. コントロール, ダニ喘息患者培養上清を添加し培養した系, および培養上清と anti-IL-4添加培養系の比較

コントロールの陽性率 $11.28 \pm 1.91\%$ と比し, 培養上清添加群で $29.50 \pm 3.16\%$ と有意な上昇を示した ($p < 0.001$) (Fig. 9) が, 培養上清に anti-IL-4を加えた群では, $20.06 \pm 2.54\%$ と FcεRII/CD23の発現は有意に抑制されていることが観察された ($p < 0.01$) (Fig. 9).

しかし, コントロールと比較すると CD23の発現は上昇していた ($p < 0.01$) (Fig. 9).

同様に Δ MFIについてコントロール群 $7.17 \pm 1.15\%$ に比して, 培養上清添加群では $11.20 \pm 2.04\%$ と有意に発現量の増加をみたが ($p < 0.02$), anti-IL-4添加により $9.18 \pm 1.54\%$ と有意に抑制されていた ($p < 0.05$) (Fig. 10).

考 察

I 型アレルギー反応では、IgE 産性系が直接携わるが、B リンパ球、T リンパ球、好酸球、血小板、単球・マクロファージ系等においても FcεRII/CD23 発現細胞が、IgE 産性系において何らかの重要な働きを担っていることが想定されており^{12)~15)20)}、IgE 抗体を介するアレルギー病態との関連は重要と考えられる。そこで今回、I 型アレルギーにおける単球・マクロファージ系の FcεRII/CD23 の発現動態を、アトピー型喘息の一つのモデルであるダニ喘息患者末梢血単球を用い、その発現および特異的抗原刺激による、FcεRII/CD23 の変動について検討した。さらに、その観察された現象の機序の一端を検討する目的で、ヒト単球系細胞株である U937 を用い、喘息の病態からその機能について検討してみた。

ダニ喘息患者では、培養前の末梢血単球 CD23 発現は、健常者と比して有意に高値を示しており、諸家の報告と一致していた²³⁾。さらに、健常者とダニ喘息患者両群間における、ダニ抗原添加培養前後の FcεRII/CD23 発現について比較検討した。健常者では、培養前・ダニ抗原非添加培養後・ダニ抗原添加培養後で有意差は無かったが、ダニ喘息患者ではダニ抗原添加培養後の単球 FcεRII/CD23 発現は有意に高値を示しており、抗原特異的に単球 FcεRII/CD23 発現が誘導されることが示された。一方、ダニ抗原非添加培養後では、培養前と比較し、FcεRII/CD23 の発現は低値を示した。このことは一つの機序として、ダニ喘息患者末梢血単球が、培養前の *in vivo* において受けていた持続的な抗原刺激を、*ex vivo* で受けなくなったことも考えられる。

単球は IgE・IgE-Fc レセプター (FcεRII/CD23) 反応によりアレルギー反応に参加していることが考えられている。すなわち、単球・マクロファージは、FcεRII/CD23 に対する IgE という刺激により、IL-1 の産生⁸⁾ など種々の炎症性サイトカインやメディエーター⁹⁾¹⁷⁾²⁴⁾ を産生・放出し、アレルギー反応における炎症という病態と深く関与していると考えられる。さらに、単球・マクロファージ系における FcεRII/CD23 は、IgE 刺激によって好酸球遊走活性物質を産生・放出すると報告されており¹⁷⁾、このことから IgE-FcεRII/CD23 を介した刺激→好酸球遊走活性物質の産生・放出→好酸球遊走といった、好酸球を介した炎症への間接的な関与の系も想定される。これらの IgE 刺激による炎症性サ

イトカインおよびメディエーター産生・放出といった単球性細胞の IgE 反応系と、単球上の IgE-Fc レセプターすなわち FcεRII/CD23 発現との間には、何らかの関与も考えられる。実際、コントロール群における末梢血単球の CD23 発現陽性率は $5.00 \pm 0.65\%$ とほとんど認められなかったが、ダニ喘息患者の末梢血単球では $16.02 \pm 1.52\%$ と高値を示し、また特異的抗原刺激によりその発現はさらに増強されることから、アトピー型喘息における単球では、FcεRII/CD23 発現が増加していることが観察された。したがって今回の検討により、ダニ喘息患者という一つのアトピー型喘息において、健常人よりも FcεRII/CD23 の発現が高値であり、さらに特異的抗原刺激培養によって、FcεRII/CD23 の発現が誘導されたという結果は、単球からの FcεRII/CD23 を介した、IL-1 を始めとするサイトカイン産生・メディエーター放出という炎症反応への関与が、アトピー型喘息では増幅されており^{24)~26)}、それは抗原刺激特異的であることを示唆するものと考えられる。

一方、既に Chihara らは、ダニ喘息患者リンパ球の FcεRII/CD23 発現が、ダニ抗原添加培養後 48 時間以降で誘導されることを報告し¹⁰⁾、倉知ら⁹⁾により今回と同様の系、すなわち培養前・ダニ抗原非添加培養後・ダニ抗原添加培養後の観察で、ダニ抗原刺激によるリンパ球上の FcεRII/CD23 発現誘導を確認している¹⁹⁾。

B リンパ球上の FcεRII/CD23 発現を、最も強く誘導するのは IL-4 であり^{26)~29)}、この作用は IFN- γ 、IFN- α 、TGF- β 、glucocorticoids により抑制されると報告があるが²⁸⁾、一方、ヒト単球上の FcεRII/CD23 発現についても、IL-4 がその誘導を増強することが観察されている²⁹⁾。そこで、今回観察された単球 FcεRII/CD23 の特異的刺激による誘導がいかなる機序によるものか、その一端を明らかにする目的で、ヒト細胞株である U937 を用い、ダニ抗原刺激単核球培養上清を添加した条件の、単球・マクロファージ系における FcεRII/CD23 発現およびその誘導因子としての IL-4 との関連から検討を加えてみた。

U937 に無添加のコントロール群と IL-4 添加群との培養系での比較では、IL-4 が単球・マクロファージ系において、FcεRII/CD23 発現を著明に増加させることを確認した。次にダニ抗原刺激培養上清を加えた培養系で検討したところ、コントロールと比し FcεRII/CD23 発現は有意に高値を示し、ダニ抗原単核球培養上清刺激が単球・マクロファージ系における FcεRII/CD23 発

現を誘導することが観察された。さらに、この誘導は anti-IL-4により抑制されることから、ダニ抗原培養上清の刺激には、IL-4に依存した誘導系が関与していることが示唆された。

単球・マクロファージ上の FcεR2/CD23発現を増加させるものとしては、IL-4以外に IFN-α, IL-6, PAF, LTB₄³⁰⁾などがあり、抑制因子としては TGF-β, glucocorticoids³⁰⁾などがある。また U937においては、B細胞やT細胞の FcεR2/CD23発現に対し抑制的に作用する IFN-γ が、むしろその発現を増強することが知られており、このような様々のサイトカインが FcεR2/CD23発現の調節に関与している。今回 U937 のダニ抗原培養上清刺激を加えた検討において、培養上清添加による FcεR2/CD23発現誘導の増強は、anti-IL-4により抑制されたことから、IL-4に依存した誘導系の関与が示唆されたが、その抑制の程度はコントロール群ほど低値ではなく、FcεR2/CD23発現の誘導系としては、単に IL-4だけでなく、IL-4と共同するサイトカインの関与も否定できないと考えられた。

以上のことから、FcεR2/CD23を介した単球・マクロファージ系の作用は、単に抗原提示としての働きのみならず、種々のサイトカインネットワークとも関与し、喘息をはじめとするアレルギー疾患の病態において重要な役割を担っていることが示唆された。

終りに、ご指導、ご校閲を頂いた中島重徳教授ならびに、直接ご指導ご助言を賜った荏原順一講師に、深く感謝致します。

なお、本論文の一部は第32回日本胸部疾患学会総会において発表した。

文 献

- 1) Capron, M.: Eosinophils; receptors and mediators in hypersensitivity. *Clin. Exp. Allergy* 19, 3-8, 1989.
- 2) Gleich, G.J. and Adolphson, C.R.: The eosinophilic leukocyte. *Adv. Immunol.* 39, 177-233, 1986.
- 3) Kay, A.B.: Eosinophils in immunological reactions. *Clin. Exp. Allergy* 117, 251-258, 1987.
- 4) Page, C.P.: Platelet as inflammatory cells. *Immunopharmacology* 17, 51-59, 1989.
- 5) Capron, A., Joseph, M., Ameisen, J.C., Capron,

- M., Pancre, V. and Auriault, C.: Platelets as effectors in immune and hypersensitivity reactions. *Int. Archs. Allergy Appl. Immunol.* 82, 307-312, 1987.
- 6) 荏原順一, 中島重徳: 血小板のアレルギー性炎症反応への関与—IL-1 産生誘導と ICAM-1 発現誘導—. “喘息に関与する細胞間の相互作用について”(中島重徳, 宮本昭正, 長野 準, 小林節雄 編), ライフサイエンス出版, 東京, pp.3-16, 1991.
- 7) Capron, M., Joualt, T., Prin, L., Joseph, M., Ameisen, J.C., et al.: Functional study of a monoclonal antibody to IgE Fc receptor (FcεR₂) of eosinophils, platelets, and macrophages. *J. Exp. Med.* 164, 72-89, 1986.
- 8) Mazingue, C., Carriere, V., Dessaint, J.P., Detoeuf, Turz, T., et al.: Regulation of IgE synthesis by macrophages expressing Fc ε-receptors; role of interleukin 1. *Clin. Exp. Immunol.* 67, 587-593, 1987.
- 9) Joseph, M., Tonnel, A.B., Capron, A. and Vision, C.: Enzyme release and superoxide anion production by human alveolar macrophages stimulated with immunoglobulin E. *Clin. Exp. Immunol.* 40, 416-422, 1980.
- 10) Chihara, J., Nakano, N., Kurachi, D., Seguchi, M., Mouri, T., et al.: Induction of IgE-Fc receptor Fc ε R₂/CD23 expression on lymphocytes from patients with mite-allergic bronchial asthma by mite allergen. *Ann Allergy* 67, 429-431, 1991.
- 11) Capron, A., Dessaint, J.P., Capron, M., Joseph, M., Ameisen, J.C. and Tonnel, A.B.: From parasites to allergy: A second receptor for IgE. *Immunol. Today* 7, 15-18, 1986.
- 12) Huff, T.F., Yodoi, J., Vede, T. and Ishizaka, K.: Presence of an antigenic determinant common to rat IgE-potentiating factor, IgE-suppressive factor, and Fc ε receptors on T and B lymphocytes. *J. Immunol.* 132, 406-412, 1984.
- 13) Spiegelberg, H.L.: Structure and function of Fc receptors for IgE on lymphocytes, monocytes and macrophages. *Adv. Immunol.* 35, 61-88, 1984.
- 14) Capron, M., Capron, A., Dessaint, J.P., Torpier, G., Gunnar, S., et al.: Fc receptors for IgE on human and rat eosinophils. *J. Immunol.* 126, 2087-2092, 1981.
- 15) Joseph, M., Capron, A., Ameisen, J.C., Capron, M., Vorng, H., et al.: The receptor for IgE on blood platelets. *Eur. J. Immunol.* 16, 306-312, 1986.
- 16) 荏原順一, 大島駿作: 肺泡マクロファージ. *Cur-*

- rent Insights Allergy* 3, 13-16, 1987.
- 17) Gosset, P., Tonnel, A.B., Joseph, M., Prin, L., Mallart, A., et al.: Secretion of a chemotactic factor for neutrophils and eosinophils by alveolar macrophages from asthmatic patients. *J. Allergy Clin. Immunol.* 74, 827-834, 1984.
 - 18) 上西豊基: 気管支喘息発症機序の解明: 実験的遅発型喘息反応に対する気道炎症の免疫学的検討. 近畿大医誌 15, 565-578, 1990.
 - 19) 倉知 大: 気管支喘息の病因における抗原特異的リンパ球反応系についての検討; CD23 発現を中心とした phenotype の変化について. 近畿大医誌 18, 203-212, 1993.
 - 20) Chihara, J., Gruart, V., Plumas, J., Tavernier, J., Kusnierz, J.P., et al.: Induction of CD23, CD25 and CD4 expression on an eosinophilic cell line (EoL-3) by interleukin-3 (IL-3), granulocyte-macrophage colony-stimulating factor (GM-CSF) and interleukin-5 (IL-5). *Eur. Cytokine. Netw.* 3, 53-61, 1992.
 - 21) Arm, J.P., Walport, M.J. and Lee, T.H.: Expression of complement receptors type 1 (CR1) and type 3 (CR3) on circulating granulocytes in experimentally provoked asthma. *J. Allergy Clin. Immunol.* 83, 649-655, 1989.
 - 22) Nishikawa, K., Saiyo, S., Morii, T., Kato, Y., Narita, N., et al.: Differential expression of the interleukin 2 receptor β (p75) chain on human peripheral blood natural killer subsets. *Int. Immunol.* 2, 481-486, 1990.
 - 23) 石塚 全, 黒沢元博, 平田一郎, 足立正一, 河辺拓己, 淀井淳司: 気管支喘息患者における単球 IgE Fc レセプターの発現に関する検討. アレルギー 40, 1362-1369, 1991.
 - 24) Godard, P., Chaintreuil, J., Damon, M., Coupe, M., Flandre, O., et al.: Functional assessment of alveolar macrophages; comparison of cells from asthmatics and normal subjects. *J. Allergy Clin. Immunol.* 70, 88, 1982.
 - 25) Melewicz, F.M., Zeiger, R.S., Mellon, M.H., O'connor, R.D. and Spiegelberg, H.L.: Increased peripheral blood monocyte with Fc receptors for IgE in patients with severe allergic disorders. *J. Immunol.* 126, 1592-1595, 1981.
 - 26) Williams, J., Johnson, S., Mascali, J.J., Smith, H., Rosenwasser, L.J. and Borish, L.: Regulation of low affinity IgE receptor (CD23) expression on mononuclear phagocytes in normal and asthmatic subjects. *J. Immunol.* 149, 2823-2829, 1992.
 - 27) Defrance, T., Aubry, J.P., Rousset, F., Vanbervliet, B., Bonnefoy, J.Y., et al.: Human recombinant interleukin 4 induces Fc ϵ receptors (CD23) on normal human B lymphocytes. *J. Exp. Med.* 165, 1459-1467, 1987.
 - 28) Pheil, T., Fischer, A., Bujanowskiweber, J., Luther, H., Altmeyer, P. and Konig, W.: Effect of cytokines on spontaneous and allergen induced CD23 expression, sCD23 release and Ig(E,G) synthesis from peripheral blood lymphocytes. *Immunology* 68, 37-44, 1989.
 - 29) Kawabe, T., Takami, M., Hosoda, M., Maeda, Y., Sato, S., et al.: Regulation of Fc ϵ RII/CD23 gene expression by cytokines and specific ligands (IgE and anti-Fc ϵ RII monoclonal antibody). *J. Immunol.* 141, 1376-1382, 1988.
 - 30) Tanaka, M., Lee, K., Yodoi, J., Saito, H., Iwai, Y., et al.: Regulation of Fc ϵ receptor 2 (CD23) expression on a human eosinophilic cell line EoL3 and a human monocytic cell line U937 by transforming growth factor β . *Cell. Immunol.* 122, 96-107, 1989.

INDUCTION OF IgE-Fc RECEPTOR (FcεRII/CD23) EXPRESSION ON STIMULATED MONOCYTES BY MITE ALLERGEN IN PATIENTS WITH ASTHMA

Toshiko Mouri

Fourth Department of Internal Medicine, Kinki University School of Medicine

The low affinity IgE-Fc receptors (FcεRII/CD23) show an important role in atopic disorders such as bronchial asthma. Since monocytes/macrophages could be contributed to allergic inflammation through IgE stimulation, I examined FcεRII/CD23 expression on peripheral blood monocytes in patients with bronchial asthma.

The expression of FcεRII/CD23 on monocytes was higher in asthmatic patients than in normal control subjects. Furthermore when peripheral blood monocytes in patients with mite-allergic asthma (RAST score ≥ 3) were additionally stimulated by mite allergen, the expression of FcεRII/CD23 increased and remained after culture with mite allergen. In order to investigate the mechanisms of the induction of FcεRII/CD23, I examined the effects of the supernatants on FcεRII/CD23 expression on monocytes, using the monocytic cell line U937.

Our findings were that the supernatants of mononuclear cells from mite allergic patients cultured with mite-allergen, as well as IL-4, induced FcεRII/CD23 expression on U937 cells, while anti IL-4 antibody almost but not completely inhibited the induction of FcεRII/CD23 expression on U937 cells by the supernatants, suggesting a possibility that FcεRII/CD23 expression on monocytes might be mainly regulated by IL-4 in combination with various cytokines.
