

Title	Two species of human Fc ϵ receptor II (Fc ϵ R II/CD23) : Tissue-specific and IL-4-specific regulation of gene experssion
Author(s)	横田, 章
Citation	
Issue Date	
oaire:version	
URL	https://hdl.handle.net/11094/37112
rights	
Note	著者からインターネット公開の許諾が得られていないため、論文の要旨のみを公開しています。全文のご利用をご希望の場合は、 https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed 大阪大学の博士論文について https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed をご参照ください。

Osaka University Knowledge Archive : OUKA

<https://ir.library.osaka-u.ac.jp/>

Osaka University

氏名・(本籍)	よこ 横	た 田	あきら 章
学位の種類	医	学	博 士
学位記番号	第	9 0 9 5	号
学位授与の日付	平成 2 年 3 月 24 日		
学位授与の要件	医学研究科病理系専攻 学位規則第 5 条第 1 項該当		
学位論文題目	Two species of human Fcε receptor II (FcεRII/CD23) : Tissue-specific and IL-4-specific regulation of gene expression (2種の異なる Fcε のセプター II (FcεRII/CD23) : 組織特異的 発現制御 (FcεRIIa) と IL-4 特異的発現制御 (FcεRIIb))		
論文審査委員	(主査) 教 授	中田 篤男	(副査) 教 授
	(副査) 教 授	岸本 忠三	谷口 維紹

論 文 内 容 の 要 旨

〔 目 的 〕

IgEのFc部分と結合する低親和性 Fcεリセプター (FcεRII, CD23) は, B細胞上では, ある特定の分化段階でのみ発現するB細胞分化抗原として, B細胞における何らかの機能を担うと考えられている。

一方, 好酸球, マクロファージ上では, アレルギー反応, 寄生虫感染症といった IgE依存性免疫反応のエフェクター分子として機能すると考えられている。本論文では, これら2種の機能が単一の FcεRII 分子により担われるのか, あるいは2種の異なったFcεRII 分子により担われるのかを解明することを目的として, B細胞, T細胞, マクロファージ, 好酸球におけるFcεRII mRNAの構造解析および発現調節解析を行った。

〔方法ならびに成績〕

1) S1マッピング解析: FcεRII陽性細筋株, #すなわちEBウイルス形質転換B細胞株RPMI 8866, SKW6-CL4, HTLV-1形質転換T細胞株TCL-Fuj2, マクロファージ株U 937, 好酸球株EoL-3上のFcεRIIがすべて同一の遺伝子産物であるのか否かを確認する目的で, B細胞株よりすでにクローニングされているFcεRII cDNAをプローブとして, 上記各細胞株より抽出したRNAをS1マッピング法にて解析した。3'側細胞外領域断片をプローブとして用いると, いずれのFcεRII陽性細胞においても共通の単一バンドが認められ, この領域においては共通の構造を有することが確認された。

5'側細胞内領域断片をプローブとして用いると、B細胞株では、従来よりcDNAがクローニングされ構造が決定されているリセプターをコードするmRNAを示すバンドに加え、それとは細胞内部分でのみ構造の異なるリセプターをコードすると考えられるmRNAの存在を示すより短いバンドを認めた。一方T細胞株、マクロファージ株、好酸球株では後者のバンドのみを認めた。以上の結果は、細胞質内部分でのみ構造の異なる2種のFcεRIIが存在することを示しており、この時点で、従来より構造が決定されているB細胞特異的に発現するリセプターをFcεRIIa、それとは細胞質内のみで構造の異なる、今回新たに存在が確認されたリセプターをFcεRIIbとした。

2) FcεRIIb cDNAクローニング：第2のFcεRII、すなわちFcεRIIbの存在がS1マッピング解析で示された。そこでFcεRIIbのみを発現するマクロファージ株U937より作製したcDNAライブラリーをFcεRIIa cDNAプローブでスクリーニングしFcεRIIb cDNAクローンを得た。その塩基配列はS1マッピング解析より予想されたごとくFcεRIIaのそれとは5'末端でのみ異なりFcεRIIb特異的エクソンの存在を認めた。その結果FcεRIIaのN端7個のアミノ酸はFcεRIIbでは新たな6個のアミノ酸に置換され、これら2種のFcεRIIは細胞質内領域のみが異なるタンパクであることを確認した。

3) FcεRII染色体遺伝子解析：5'側細胞内領域をコードする部分のみが異なる2種のFcεRII mRNAがいかなるメカニズムで染色体遺伝子より転写、処理されるのかを解明する目的で、ヒト染色体遺伝子ライブラリーをcDNAプローブでスクリーニングし、FcεRII染色体遺伝子クローンを得た。その解析から、2種のFcεRII mRNAは単一の染色体遺伝子由来であること、FcεRIIb特異的エクソンはFcεRIIaにおけるイントロン2内に存在し、さらにFcεRIIb mRNAはこのエクソンから転写開始のおこることが明らかとなった。

4) FcεRIIaおよびFcεRIIbの発現調節解析：正常B細胞、単球上ではIL4刺激によりFcεRIIの発現が誘導されることが知られている。いずれのFcεRII mRNAがIL4により誘導されるかをS1マッピング解析にて検討した。正常B細胞はFcεRIIa mRNAのみを恒常的に発現しており、正常単球ではいずれのmRNAも認められなかった。IL4刺激はB細胞、単球にFcεRIIb mRNAのみを新たに誘導した。また興味あることに、アトピー患者B細胞ではIL4刺激なしですでにFcεRIIb mRNAの発現が認められた。

(総括)

1) 細胞質内部分のみが異なる2種のFcεRII (FcεRIIaおよびFcεRIIb)がcDNAクローニングにより同定でき、これら2種のFcεRII mRNAは単一の遺伝子より“differential transcription”および“alternative splicing”により発現することが明らかとなった。

2) FcεRIIaはB細胞特異的に恒常的に発現していることにより、B細胞における機能に関与していると考えられる。一方好酸球や単球はFcεRIIbのみを発現すること、FcεRIIbは正常B細胞および単球で、IgE抗体産生を誘導することで知られるIL4により特異的に誘導されること、さらにアトピー患者B細胞では正常人B細胞とは異なりIL4刺激なしでもFcεRIIbの誘導が見られること

より、FcεRIIb はアレルギー疾患および寄生虫感染症における IgE 依存性免疫反応でのエフェクター細胞上で重要な機能を担っていると考えられる。

論文の審査結果の要旨

FcεRII は B 細胞のある分化段階でのみ発現する既知の B 細胞抗原 CD23 と同一分子であり、B 細胞における何らかの機能を担うと考えられている。一方 B 細胞上のみならず一部の活性化された好酸球やマクロファージ上にも FcεRII は発現し、アレルギー性疾患等の病態とのかかわりが想定されている。

これら 2 種の機能が単一のリセプター分子により担われるのか否かを知る為に、各種の FcεRII 陽性細胞における FcεRII の異同を検討したところ、共通の細胞質外構造を有するが、細胞質内数個のアミノ酸配列のみが異なる 2 種の FcεRII (FcεRIIa と FcεRIIb) の存在を明らかにした。これら 2 種の FcεRII mRNA は単一遺伝子上の異なった転写開始点より転写され、異なった 5' 側エクソンを用いてスプライスされる。発現調節解析より、FcεRIIa は B 細胞上で機能し、FcεRIIb はアレルギーや寄生虫感染症等の IgE 依存性免疫反応のエフェクター細胞上で機能すると考えられる。

この論文は、細胞外部分で共通の抗原性を有するリセプターが、なぜ B 細胞と IgE 依存性免疫反応エフェクター細胞で異なった機能を発揮しうるのかという疑問に解決を与えたものであり、博士論文に値する。