



Title	Two species of human Fc $\varepsilon$ receptor II (Fc $\varepsilon$ R II /CD23) : Tissue-specific and IL-4-specific regulation of gene expression
Author(s)	横田, 章
Citation	大阪大学, 1990, 博士論文
Version Type	
URL	<a href="https://hdl.handle.net/11094/37112">https://hdl.handle.net/11094/37112</a>
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、<a href=" <a href="https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed">https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed</a> ">大阪大学の博士論文について</a>をご参照ください。

*The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA*

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

The University of Osaka

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	9095	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 Fc $\epsilon$ receptor II (Fc $\epsilon$ RII/CD23) : Tissue-specific and IL-4-specific regulation of gene expression		
	(2種の異なるFc $\epsilon$ のセプターII (Fc $\epsilon$ RII/CD23) :組織特異的 発現制御 (Fc $\epsilon$ RIIa) とIL-4特異的発現制御 (Fc $\epsilon$ RIIb))		
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	(副査) 教 授 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Fc $\epsilon$ リセプター(Fc $\epsilon$ RII, 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Fc $\epsilon$ RII分子により担われるのか、あるいは2種の異なったFc $\epsilon$ RII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Fc $\epsilon$ RII 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：Fc $\epsilon$ RII陽性細胞株、#すなわちEBウイルス形質転換B細胞株RPMI 8866、SKW6-CL4、HTLV-I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Fc $\epsilon$ RIIがすべて同一の遺伝子産物であるのか否かを確かめる目的で、B細胞株よりすでにクローニングされているFc $\epsilon$ RII 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Fc $\epsilon$ RII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 Fc $\epsilon$ RⅡ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 Fc $\epsilon$ RⅡa、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 Fc $\epsilon$ RⅡb とした。

2) Fc $\epsilon$ RⅡb cDNAクローニング：第2の Fc $\epsilon$ RⅡ、すなわち Fc $\epsilon$ RⅡb の存在が S1マッピング解析で示された。そこで Fc $\epsilon$ RⅡb のみを発現するマクロファージ株 U 937より作製した cDNAライブラリーを Fc $\epsilon$ RⅡa cDNAプローブでスクリーニングし Fc $\epsilon$ RⅡb 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 Fc $\epsilon$ RⅡa のそれとは 5' 末端でのみ異なり Fc $\epsilon$ RⅡb 特異的エクソンの存在を認めた。その結果 Fc $\epsilon$ RⅡa のN端7個のアミノ酸は Fc $\epsilon$ RⅡb では新たに6個のアミノ酸に置換され、これら2種の Fc $\epsilon$ RⅡ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) Fc $\epsilon$ RⅡ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 Fc $\epsilon$ RⅡ 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、Fc $\epsilon$ RⅡ 染色体遺伝子クローンを得た。その解析から、2種の Fc $\epsilon$ RⅡ mRNAは単一の染色体遺伝子由来であること、Fc $\epsilon$ RⅡb 特異的エクソンは Fc $\epsilon$ RⅡa におけるイントロン2内に存在し、さらに Fc $\epsilon$ RⅡb 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) Fc $\epsilon$ RⅡa および Fc $\epsilon$ RⅡb の発現調節解析：正常B細胞、単球上では IL4 刺激により Fc $\epsilon$ RⅡ の発現が誘導されることが知られている。いずれの Fc $\epsilon$ RⅡ 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 Fc $\epsilon$ RⅡa 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 Fc $\epsilon$ RⅡb 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 Fc $\epsilon$ RⅡb 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 Fc $\epsilon$ RⅡ (Fc $\epsilon$ RⅡa および Fc $\epsilon$ RⅡb )が cDNAクローニングにより同定でき、これら2種の Fc $\epsilon$ RⅡ 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) Fc $\epsilon$ RⅡa 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 Fc $\epsilon$ RⅡb のみを発現すること、Fc $\epsilon$ RⅡb 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 Fc $\epsilon$ RⅡb の誘導が見られること

より、 $Fc\epsilon RIIb$  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

$Fc\epsilon RII$  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  $Fc\epsilon RII$  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  $Fc\epsilon RII$  陽性細胞における  $Fc\epsilon RII$  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  $Fc\epsilon RII$  ( $Fc\epsilon RIIa$  と  $Fc\epsilon RIIb$ ) の存在を明らかにした。

これら 2 種の  $Fc\epsilon RII$  mRNA は单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、 $Fc\epsilon RIIa$  は B 細胞上で機能し、 $Fc\epsilon RIIb$  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。