



Fcレセプターをターゲットにした免疫疾患の克服に関する研究

課題番号 17209017

平成17年度～平成19年度科学研究費補助金
(基盤研究(A)) 研究成果報告書

平成20年度 5月

研究代表者 高井 俊行
東北大学加齢医学研究所 教授

Fcレセプターをターゲットにした免疫疾患の克服に関する研究

課題番号 17209017

平成17年度～平成19年度科学研究費補助金
(基盤研究(A)) 研究成果報告書

平成20年度 5月

研究代表者 高井 俊行
東北大学加齢医学研究所 教授

はしがき

Fc レセプター (FcR) は免疫系細胞を正と負の両方向に制御する分子群であり、その制御様式や免疫疾患との関連を理解することはアレルギーや自己免疫疾患の克服の点で極めて重要である。平成 17 年度～19 年度に交付を受けた本基盤研究 (A) において研究代表者は、FcR の応用的展開を目指し、とりわけ IVIG 療法の有効性をさらに洗練、向上させるために不可欠の動物モデル系の作製と IVIG 有効性の検証に向けた端緒となる成果を得た。

具体的な研究成果としては、自己免疫疾患における抑制性 Fc γ R の役割の解明、FcR をターゲットにした免疫疾患の治療モデルの構築、さらにはモデル動物由来の不死化培養細胞の新規な作製方法の開発に基づいて *in vitro* 薬効評価系の開発を行った。この中で、多量の γ グロブリンを静注する Intravenous Immunoglobulin 療法、いわゆる IVIG は 1960 年代から γ グロブリンの補充を目的に免疫不全症に適応されていたが、現在は多くの自己免疫疾患で有効性が確認され、利用されているものの、その治療効果のしくみは未だに良く分かっていない。IVIG の効果は Fc γ RIIB の発現に依存するという報告も見られ、Fc γ R を介する効果が含まれることは疑いない。我々がこれまで作製してきたアレルギー、自己免疫疾患モデルにおいて IVIG の効果を網羅的に調査し、とりわけ I 型糖尿病 NOD マウスモデルにおいて Fc γ R の役割と IVIG の効果について検証した。その結果、I 型糖尿病は少なくとも一部の機構として活性化型 Fc γ R に依存した発症を示すこと、ここにおいて意外なことに Fc γ RIIB は発症に際立った関与はしないこと、さらに IVIG が発症の遅延と軽症化に有効であることが示された。これはごく限られた例しか知られていない IVIG 効果を示す自己免疫疾患モデルとして有用であるばかりか、IVIG 効果の実体を追究する実験系となり、より有効な IVIG 製剤の開発にとって極めて重要な成果となった。

研究組織

研究代表者：高井俊行（東北大学加齢医学研究所遺伝子導入研究分野教授）

交付決定額（配分額）

（金額単位：円）

	直接経費	間接経費	合計
平成 17 年度	8,600,000	2,580,000	11,180,000
平成 18 年度	7,400,000	2,220,000	9,620,000
平成 19 年度	7,500,000	2,250,000	9,750,000
総計	23,500,000	7,050,000	30,550,000

研究発表

1. 学会誌等

- ◆Masuda A, Yoshida M, Shiomi H, Ikezawa S, Takagawa T, Tanaka H, Chinzei R, Ishida T, Morita Y, Kutsumi H, Inokuchi H, Wang S, Kobayashi K, Mizuno S, Nakamura A, Takai T, Blumberg RS, Azuma T. Fcγ Receptor Regulation of *Citrobacter rodentium* Infection. *Infect. Immunity*. 76: 1728–1737 (2008)
- ◆Shinohara M, Koga T, Okamoto K, Sakaguchi S, Arai K, Yasuda H, Takai T, Kodama T, Morio T, Geha RS, Kitamura D, Kurosaki T, Ellmeier W, Takayanagi H. Tyrosine kinases Btk and Tec regulate osteoclast differentiation by linking RANK and ITAM signals. *Cell*. Mar 7;132(5):794-806 (2008)
- ◆Yamanishi Y, Kitaura J, Izawa K, Matsuoka T, Oki T, Lu Y, Shibata F, Yamazaki S, Kumagai H, Nakajima H, Maeda-Yamamoto M, Tybulewicz VLJ, Takai T, Kitamura T. Analysis of mouse LMIR5/CLM7 as an activating receptor: differential regulation of LMIR5/CLM7 in mouse versus human cells. *Blood*. 111: 688–698 (2008)
- ◆Giurisato E, Cella M, Takai T, Kurosaki T, Feng Y, Longmore GD, Colonna M, Shaw AS. PI3-kinase activation is required to form the NKG2D immunological synapse. *Mol Cell Biol*. 27(24):8583–8599 (2007)
- ◆Kojima T, Obata K, Muikai K, Sato S, Takai T, Minegishi Y, Karasuyama H. A CD200 receptor-like protein CD200R3 functions as an activating receptor expressed exclusively on basophils and mast cells. *J. Immunol*. 179: 7093–7100 (2007)
- ◆Divangahi M, Yang T, Kugathasan K, McCormick S, Takenaka S, Gaschler G, Ashkar A, Stampfli M, Gauldie J, Bramson J, Takai T, Brown E, Yokoyama WM, Aoki N and Xing Z. Critical Negative Regulation of type 1 T cell immunity and immunopathology by signaling adaptor DAP12 during intracellular infection. *J. Immunol*. 179: 4015–4026 (2007)
- ◆Inoue Y, Kaifu T, Sugahara–Tobinai A, Nakamura A, Miyazaki J-I, Takai T. Activating Fcγ receptors participate in the development of autoimmune diabetes in NOD mice. *J. Immunol*. 179(2): 764–774 (2007)
- ◆Ochi S, Shinohara M, Sato K, Gober H-J, Koga T, Kodama T, Takai T, Miyasaka N, Takayanagi H. Pathological role of osteoclast costimulation in arthritis-induced bone loss. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 104(27): 11394–11399 (2007)
- ◆Hara H, Ishihara C, Takeuchi A, Xue L, Morris SW, Imanishi T, Inui M, Takai T, Shibuya A, Koseki H, Yoshida H, Penninger JM, Saito T. The adaptor protein CARD9 is essential for the activation of myeloid cells through ITAM-associated and Toll-like receptors. *Nat. Immunol*. 8: 619–629 (2007)

- ◆ Masuda A*, Nakamura A* (*equal contributor), Maeda T, Sakamoto Y, Takai T. Cis binding between inhibitory receptors and MHC class I can regulate mast cell activation. *J. Exp. Med.* 204: 907–920 (2007)
- ◆ Izawa K, Kitaura J, Yamanishi Y, Matsuoka T, Oki T, Shibata F, Kumagai H, Nakajima H, Maeda-Yamamoto M, Hauchins JP, Tybulewicz VL, Takai T, Kitamura T. Functional analysis of an activating receptor LMIR4 as a counterpart of an inhibitory receptor LMIR3. *J. Biol. Chem.* 282(25): 17997–18008 (2007)
- ◆ Li L, Shoji W, Takano H, Nishimura N, Aoki Y, Takahashi R, Goto S, Kaifu T, Takai T, Obinata M. Increased susceptibility of MER5 (peroxiredoxin III) knockout mice to LPS-induced oxidative stress. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 355(3): 715–721 (2007)
- ◆ Nakayama M, Underhill DM, Petersen TW, Li B, Kitamura T, Takai T, Aderem A. Paired Ig-like receptors bind to bacteria and shape TLR-mediated cytokine production. *J. Immunol.* 178(7):4250–4259 (2007)
- ◆ Nakahashi C, Tahara-Hanaoka S, Totsuka N, Okoshi Y, Takai T, Ohkochi N, Honda S-i, Shibuya K, Shibuya A. Dual assemblies of an activating immune receptor, MAIR-II, with ITAM-bearing adaptors DAP12 and FcR γ chain on peritoneal macrophages. *J. Immunol.* 178(2): 765–770 (2007)
- ◆ Sato K, Suematsu A, Nakashima T, Takemoto-Kimura S, Aoki K, Morishita Y, Asahara H, Ohya K, Yamaguchi A, Takai T, Kodama T, Chatila TA, Bito H, Takayanagi H. Regulation of osteoclast differentiation and function by the CaMK/CREB pathway. *Nat. Med.* 12(12):1410–1416 (2007)
- ◆ Kitamura K*, Takeda K*, Koya T*, Miyahara N* (*equal contributors), Kodama T, Dakhama A, Takai T, Hirano A, Tanimoto M, Harada M, Gelfand EW. Critical role of the Fc receptor γ chain on APCs in the development of allergen-induced airway hyperresponsiveness and inflammation. *J. Immunol.* 178(1):480–488 (2007)
- ◆ Takegahara N, Takamatsu H, Toyofuku T, Tsujimura T, Okuno T, Yukawa K, Mizui M, Yamamoto M, Prasad DV, Suzuki K, Ishii M, Terai K, Moriya M, Nakatsuji Y, Sakoda S, Sato S, Akira S, Takeda K, Inui M, Takai T, Ikawa M, Okabe M, Kumanogoh A, Kikutani H. Plexin-A1 and its interaction with DAP12 in immune responses and bone homeostasis. *Nat Cell Biol.* 8(6):615–622 (2006)
- ◆ Kanehira M, Kaifu T, Maya K, Kaji M, Nakamura A, Obinata M, Takai T. Novel mast cell lines with enhanced proliferative and degranulative abilities established from temperature-sensitive SV40 large T antigen transgenic mice. *J. Biochem. (Tokyo)* 140(2):211–220 (2006).

- ◆Iizuka S, Kaifu T, Nakamura A, Obinata M, Takai T. Establishment and functional characterization of novel natural killer cell lines derived from a temperature-sensitive SV40 large T antigen transgenic mouse. *J. Biochem. (Tokyo)* 140(2): 255–265 (2006).
- ◆Graham DB, Cella M, Giurisato E, Fujikawa K, Miletic AV, Kloepfel T, Brim K, Takai T, Shaw AS, Colonna M, Swat W. Vav1 controls DAP10-mediated natural cytotoxicity by regulating actin and microtubule dynamics. *J. Immunol.* 177(4):2349–2355 (2006).
- ◆Blasius AL, Cella M, Maldonado J, Takai T, Colonna M. Siglec-H is an IPC-specific receptor that modulates type I IFN secretion through DAP12. *Blood* 107(6):2474–2476 (2006).
- ◆Takai T. Fc receptors: their diverse functions in immunity and immune disorders. *Springer Semin Immunopathol* (Review) Dec:28(4):303–304. (2006)
- ◆Okazaki T, Otaka Y, Wang J, Hiai H, Takai T, Ravetch JV, and Honjo T. Hydronephrosis associated with anti-urothelial and anti-nuclear autoantibodies in BALB/c-*Fcgr2b^{-/-}Pdcd1^{-/-}* mice. *J. Exp. Med.* 202: 1643–1648 (2005).
- ◆Turnbull IR, McDunn JE, Takai T, Townsend RR, Cobb JP, Colonna M. DAP12 (KARAP) amplifies inflammation and increases mortality from endotoxemia and septic peritonitis. *J. Exp. Med.* 202(3):363–369 (2005)
- ◆Xie X, He H, Colonna M, Seya T, Takai T, Croy BA. Pathways participating in activation of mouse uterine natural killer cells during pregnancy. *Biol Reprod* 73(3):510–518 (2005).
- ◆Zhang H, Meng F, Chu C-L, Takai T, Lowell C. The src-family kinases Hck and Fgr negatively regulate neutrophil and dendritic cell chemokine signaling via PIR-B. *Immunity* 22, 235–246 (2005)
- ◆Takai T. A novel recognition system for MHC class I molecules constituted by PIR. *Adv. Immunol.* (Review) 88: 161–192 (2005).
- ◆Takai T. Paired Immunoglobulin-like Receptors and their MHC class I recognition. *Immunology.* (Review)115(4):433–440 (2005).
- ◆Takai T. Fc receptors and their role in immune regulation and autoimmunity. *J. Clin. Immunol.* (Review) 25: 1–18 (2005).

2. 口頭発表

- ◆Inoue Y, Nakamura A, Takai T.

Involvement of Fc γ receptors in the autoimmune type I diabetes of NOD mice.

第 35 回 日本免疫学会総会・学術集会, 2005 年 12 月 13 日 15 日, パシフィコ横浜

◆Endo S, Nakamura A, Takai T.

Enhanced MHC class I-restricted antigen presentation by Paired immunoglobulin-like receptor (PIR)-B deficient dendritic cell.

第 35 回 日本免疫学会総会・学術集会, 2005 年 12 月 13 日 15 日, パシフィコ横浜

◆石川哲、白鳥行大、荒瀬規子、高井俊行.

NK 細胞の活性化 CD200 レセプターを介した新たな標的細胞認識機構

第 35 回 日本免疫学会総会・学術集会, 2005 年 12 月 13 日 15 日, パシフィコ横浜

◆Takegahara N, Kumanogoh A, Takamatsu H, Takai T, Kikutani H.

Plexin-A1 utilizes the Trem-2/DAP12 receptor complex as a co-receptor in the immune system.

第 35 回 日本免疫学会総会・学術集会, 2005 年 12 月 13 日 15 日, パシフィコ横浜

◆高井俊行. 新しい自己認識レセプターPIR による免疫制御と疾患

日本分子生物学会年会, 2005 年 12 月 6 日 8 日, 福岡市

3. 出版物

なし

研究成果による工業所有権の出願・取得状況

なし

本報告書収録の学術雑誌等発表論文は本ファイルに登録していません。なお、このうち東北大学在籍の研究者の論文で、かつ、出版社等から著作権の許諾が得られた論文は、個別に **TOUR** に登録しております。