

琉球大学学術リポジトリ

[総説] I型アレルギーにおけるIgEとその受容体Fc ϵ RIの相互反応

メタデータ	<p>言語:</p> <p>出版者: 琉球医学会</p> <p>公開日: 2010-07-02</p> <p>キーワード (Ja):</p> <p>キーワード (En): Type-I allergy, IgE-mediated inflammation, FcϵRI</p> <p>作成者: 花城, 和彦, 渡慶次, 賀博, 島田, 誠二, 砂川, 昌範, 中村, 真理子, 小杉, 忠誠, Hanashiro, Kazuhiko, Tokeshi, Yoshihiro, Shimada, Seiji, Sunagawa, Masanori, Nakamura, Mariko, Kosugi, Tadayoshi</p> <p>メールアドレス:</p> <p>所属:</p>
URL	http://hdl.handle.net/20.500.12000/0002016208

I型アレルギーにおけるIgEとその受容体FcεRIの相互反応

花城和彦^{1, 2)}, 渡慶次賀博¹⁾, 島田誠二¹⁾, 砂川昌範¹⁾
中村真理子¹⁾, 小杉忠誠¹⁾

¹⁾ 琉球大学医学部生理学第一講座

²⁾ Friedrich Miescher Institute

(2001年4月11日受付, 2001年6月19日受理)

Interaction between IgE and its receptor (FcεRI) in type-I allergy

Kazuhiko Hanashiro^{1, 2)}, Yoshihiro Tokeshi¹⁾, Seiji Shimada¹⁾
Masanori Sunagawa¹⁾, Mariko Nakamura¹⁾ and Tadayoshi Kosugi¹⁾

¹⁾ 1st Department of Physiology, School of Medicine, University of the Ryukyus, Okinawa, Japan

²⁾ Friedrich Miescher Institute, Basel, Switzerland

ABSTRACT

The type-I allergy is mediated by the interaction between IgE and its high affinity receptor (FcεRI) followed by cross-linking with specific allergen. The binding site for the IgE was identified on the FcεRI α subunit, and the soluble α subunit of FcεRI was effective in controlling the IgE-mediated inflammation. Recent studies using IgE knock out mice revealed that IgG could also induce anaphylaxis. However, in the FcεRI α subunit knock out mice, IgE and IgG could not induce anaphylaxis. These results demonstrated that FcεRI expression is essential for the development of the IgE-mediated inflammation. Further investigation on the interaction between IgE and FcεRI α subunit on the membrane of target cells and on signal transduction in the cytoplasm and nucleus should offer novel concepts in developing strategies for the treatment of IgE-mediated inflammation. *Ryukyu Med. J.*, 20(3)117~127, 2001

Key words: Type-I allergy, IgE-mediated inflammation, IgE, FcεRI

I. はじめに

I型アレルギー疾患の治療戦略の構築上重要であるIgEとIgEレセプターとの相互反応についての研究は多い。特に、IgEレセプター陽性細胞(標的細胞)の代表的な肥満細胞を用いたIgEとIgEレセプターの結合様式やIgEレセプターの発現及び機能調節に関する研究は数多く報告されている。最近、標的細胞膜上のレセプターがIgEにより発現増強(up-regulation)されることが示された。この反応はin vivoにおいても起こることが示唆される。これまでの研究では、IgE産生B細胞とIgEレセプター陽性細胞は生体内においては別個に存在すると報告されている。すなわちIgE産生B細胞はIgEレセプター(高親和性)を保有していない。逆にIgEレセプター保有細胞はIgEを産生しない。これらの事実は細胞外、細胞膜上の観察結果から得られたものである。

一方、IgEによる標的細胞のIgEレセプターのup-regulationの機序は、細胞内情報伝達系を介する機序であり、それは必ずしも充分には解明されていない。すなわち、IgEとレセプターの細胞外、細胞膜上の相互反応、その後続く、細胞内情報伝達、レセプターmRNAの発現、レセプター蛋白発現等

の機序は充分には知られていない。しかしながら、IgEとレセプターの細胞膜上での結合部位等の同定は既に完了している。IgEとレセプターの相互反応は、細胞膜上のイベントとしてのみあるのではなく、それがトリガーとなって核内にあっては、IgEとレセプター発現に関するDNA、RNAレベルでの相互反応が存在するのではないかと予想される。この相互反応の機序を明らかにするためには、IgE産生にかかわるmRNAとレセプター発現にかかわるmRNAの同一細胞内での共存を証明し、次いでこれらのmRNA発現調節の機序をDNA、RNAレベルで研究するのが有効と思われる。

本総説においては、IgE産生、IgEレセプターの発現、IgEとIgEレセプターのcross-talking、IgE mRNA及びレセプターmRNA発現調節機構に関与する細胞内情報伝達、転写因子についても言及する。さらにはIgE mRNAとレセプターmRNAの発現調節における両者の連動の可能性についても考察し、IgE-mediated inflammationの新しい治療戦略構築のための概念的基盤としたい。

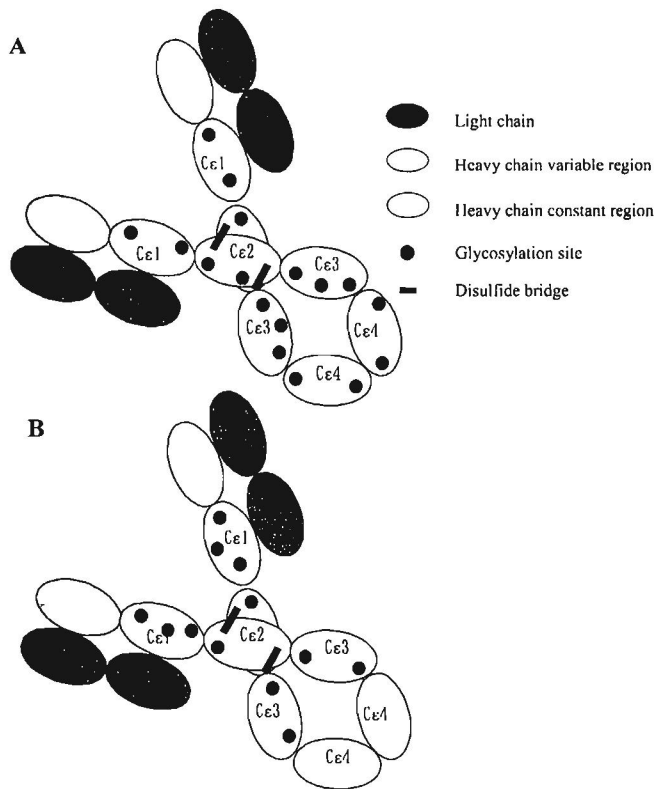


Fig. 1. The schematic model of rat IgE (A) and human IgE (B). These figures were schematized from reference 18.

II. IgE産生

A. IgEと産生細胞

1966年, Motaらは, ラットを抗原及び百日咳毒素 (pertussis toxin) で免疫すると mast cell-lytic activity が高率に誘導されると報告した. 更に彼等は, 受身皮膚アナフィラキシー (PCA) 反応の最適感作時間が48時間から72時間である抗体の存在を証明した. またこの抗体は, 易熱性を示し, mast cell sensitizing antibody と名づけた¹⁻³⁾. この抗体は後の研究結果から homocytotropic antibody, IgE抗体に相当するものであるのが明らかになった. 1968年, ヒトIgE が発見され⁴⁾ アレルギー性皮膚反応の可逆性惹起が可能となった. その後の研究により, リンパ球のB細胞サブセット⁵⁻⁸⁾ がIgE産生細胞の主役であることが明らかになってきた. その他にヒト fetal pre B cell⁹⁾, ヒト myeloma cell line U-266^{10, 11)}, monoclonal B cell lymphoma¹²⁾ においてもIgEの産生が報告されている.

ラットIgEは, 1970年に Stechschulteらによって同定された¹³⁾. 1973年には BazinらによりラットIgE産生 myeloma の発見と実験的材料としての確立がなされた. すなわち, ラットの免疫グロブリンの三つのクラスと四つのサブクラスが確定された¹⁴⁾. IgE産生細胞の個体発生について, ラットを用いた実験から次のような結果が得られている. 新生児ラットの脾臓では, IgE-IgM両者を発現するB細胞は, IgG_{2a}発現B細胞より分化した細胞であることが明らかとなった¹⁵⁾. 実験医学, とりわけ動物実験においては, ラット IgE の単離¹⁶⁾, 塩基決定¹⁷⁾, 構造配列の決定¹⁸⁾ は, アレルギー病態解明に大きく寄与するに

至っている. 特にラットIgEの分子構造決定は, アレルギー動物モデルを用いての治療戦略の開発研究に大きく寄与している (Fig. 1).

B. IgE産生調節

IgE産生細胞の同定と平行して, IgE産生を調節する因子, 物質に関する研究も行われてきた. B細胞におけるIgE産生は, 可溶性因子であるプロスタグランジンや種々のサイトカイン等で調節されている. 肥満細胞からは, 多種のサイトカインが産生され, これらによりB細胞のIgEやIgE高親和性レセプターであるFcεRIの発現調節が行なわれている. 例えば, マウス肥満細胞を, インターロイキン3 (IL-3) によって刺激すると多種のサイトカイン mRNAの産生が見られる¹⁹⁾. 一方, ヒトB細胞をIL-4とanti-CD40で刺激することにより, NF-κBの活性化, IL-6及びIgEの産生誘導がみられる²⁰⁾. また, IL-4がlipopolysaccharideにより活性化されたB細胞のIgE産生を促進することが知られている²¹⁾. 好酸球はIgA, IgE, IgGの免疫複合体の刺激によりIL-5を産生する²²⁾. ヒトリンパ球を用いた実験では, IL-4はIgE産生を誘導するが逆に, インターフェロンα (IFN-α), IFN-γ 更にはプロスタグランジン (PGE₂) はIgE産生を抑制することが報告された²³⁾. また化学伝達物質の一つであるPAF-acetherは, IL-4誘導ヒトIgE合成を抑制することが示された²⁴⁾. ラットTリンパ球から得られたIgE結合因子はIgE陽性B (B_ε) 細胞に作用しIgE産生細胞への分化を促進するのが報告された²⁵⁾. このIgE結合因子の産生細胞は, FcεRを保有しているT細胞であった. この結果は, IgE産生機序とFcεR発現機序の連動がB細胞, T細胞内に存在している可能性を示唆している. 抗原刺激を受けたT細胞から分泌される可溶物質IgE class-specific suppressor factor (IgE-TsF) はB細胞のIgE産生を抑制する因子として報告された^{26, 27)}. このIgE-TsFは抗原感作後に再度, 抗原の刺激を行った後にT細胞から遊離される物質であり, B_ε細胞のFcεRに結合することによりIgE産生を抑制する. さらにこのIgE-TsFには, IgEとの結合部位及び主要組織適合性遺伝子 (H-2 gene) 産物が含まれているのが示されている²⁸⁾. B細胞のIgE産生の調節が, T細胞由来の物質により行われていること, つまり, IgE産生におけるB細胞-T細胞連関の実体が明らかにされた²⁹⁾. またIgE産生を抑制する因子がT細胞マイトゲンである phytohemagglutinin (PHA) によって誘導されることも知られている³⁰⁾.

一方, 病態学的には, I型アレルギー反応の局所において, IgE産生が行われているのかを明らかにすることは, アレルギー疾患の治療戦略を構築する上で重要な情報となる. ヒトでは, IgEに対するIgG type抗体の存在が知られている. その濃度はアレルギー疾患を有する患者では, 非アレルギー疾患患者のそれに比して有意に高いことが知られている³¹⁾. この抗IgE抗体が標的細胞のFcεRIの発現調節, 或いはIgE産生への制御にどのように関わっているかは未だ明らかな答えは出されていない. IgE産生の増強がみられる例として, アトピー性皮膚炎が知られている. ヒトアトピー性皮膚炎のモデルとしてのNC/Ngaマウスを用いた実験からは, CD40L, IL-4による刺激に対して高い感受性を持つB細胞では, そのJAK 3リン酸化がIgE産生増加に寄与していると報告されている (Fig. 2)³²⁾. アレルギー性鼻炎粘膜を用いた実験からは, 下鼻甲介粘膜にIL-4 mRNA, IgE heavy chain mRNA (C_ε), IgE promoter (I_ε) mRNAの存在が示され, 局所にIgE産生細胞が存在する

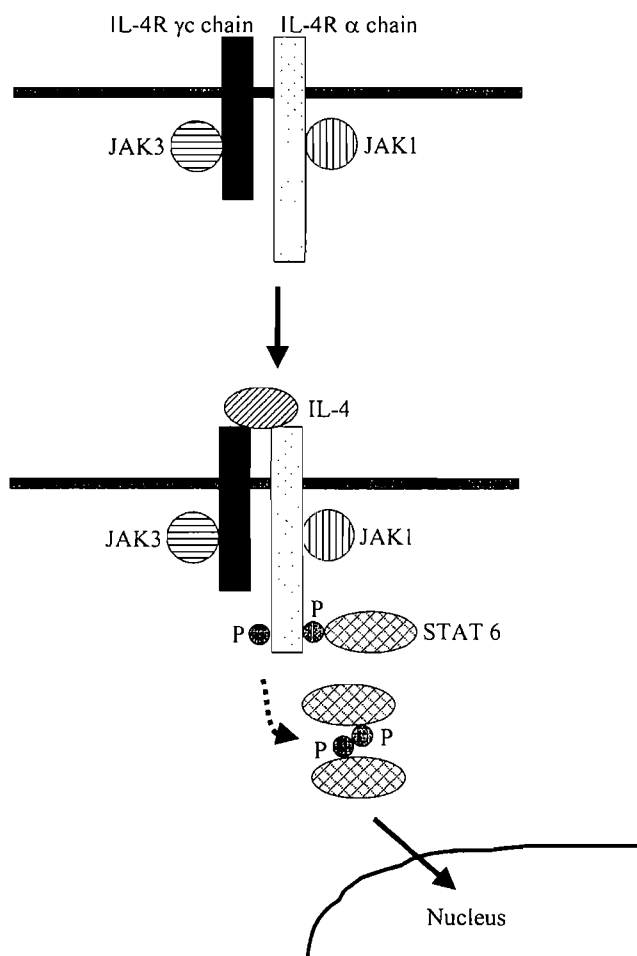


Fig. 2 JAK-STAT pathway. IL-4-IL-4R complex activates JAK 3. JAK 3 induces the phosphorylation of STAT 6. Dimerized STAT 6 enters into nucleus, and binds to germline C ϵ promoter sequence. This schema was modified from reference 32.

ことが示唆されている³⁴⁾。また、寄生虫の *Nippostrongylus brasiliensis* 感染ラットの腸間膜リンパ節細胞の中に、IgE産生細胞の出現が見られる^{35, 36)}。

一方、IgE産生の抑制法の開発は、I型アレルギーの治療戦略として重要な課題である。この目的に沿って多くの抗アレルギー剤が開発され、治療に用いられている。それらの中で、IPD-1151T (suplatast tosilate) は、T細胞のIL-4産生の抑制を介してIgE-suppressive活性を示す³⁷⁾。Phospholipid サイトカインの一種であるPAF-acetherは、germ line及びIgE産生の転写にも影響を及ぼす²⁴⁾。コルチコステロイドは、IgE mRNAの転写レベルでの増強を抑制する³⁴⁾。この結果からもコルチコステロイドの局所投与による、IgEの局所での産生抑制は、アレルギー性鼻炎に対する有効な治療法と云える。

細胞外シグナルによるIgE産生調節の最初のシグナルは、細胞膜上のレセプターを介してB細胞内に伝達されると予想されていた。しかしながら、SherrらはヒトB細胞のFc ϵ RII (低親和性レセプター) とミエローマ由来IgEの結合は、IgE産生亢進を抑制することを示した³⁷⁾。サイトカイン、標的細胞、及びIgEの3者の動的関係がIgE産生の調節に関わっているの

が予想される。一方、抗IgE抗体が標的細胞のFc ϵ RI (高親和性レセプター) のup-regulation, 或いはIgE産生への制御に関わっている可能性がある。

C. IgE gene, mRNA

免疫グロブリンは、H鎖の定常構造部分の一次構造の差異によってIgM, IgG, IgA, IgD, IgEの五つのクラスに区分される。その区分根拠は、すなわち、それぞれ μ , γ , α , δ , ϵ と呼ばれるH鎖にある。新生児マウスDNAから ϵ 遺伝子をクローニングし、塩基配列をヒトのそれとの比較の結果、マウスとヒトの ϵ 遺伝子はそれぞれが異なった祖先に由来することが判明した。また、ヒトの ϵ 遺伝子は、マウスと比べて γ 遺伝子 (IgGのH鎖の定常構造部分の特徴付けているもの) に相同性が高かった³⁸⁾。B細胞表面には、多種多様な外来抗原を特異的に認識するレセプターとして膜結合型免疫グロブリンが存在する。IgEもその一つであり、ラットのIgEには分泌型IgEと膜結合型IgEの存在が知られている。これら二種のIgEはC末アミノ酸12個の配列に差がある。これらの差異は、膜結合型IgEの、C4エクソンのdonor splice siteが、IgE分泌型の終止コドン上流に位置するのに基づく³⁹⁾。免疫グロブリンの膜結合型から分泌型への変換は、一次転写RNAのスプライシングによるものと考えられている⁴⁰⁾。

III. IgE レセプターの発現

A. Fc ϵ RI (高親和性レセプター) 発現細胞

Fc ϵ RIの発現は、アレルギー炎症に関わる細胞に見られており、好塩基球⁴²⁻⁴⁸⁾、好酸球^{43, 49-52)}、肥満細胞⁵¹⁻⁵³⁾、マクロファージ^{51, 52, 54)}、ランゲルハンス細胞^{50, 54)}、血小板^{55, 56)}、巨核球^{55, 56)}、単核球^{42, 57, 58)}、樹状細胞^{51, 59)}、気管上皮細胞⁶⁰⁾に発現することが知られている。一方、マウスランゲルハンス細胞⁶¹⁾、マウス好酸球⁶²⁾にはこのレセプターの発現は見られていない。

B. Fc ϵ RI サブユニットとその構造

レセプターの解析には遺伝子発現の手法が用いられている。1987年に、Kinetらは、ラットbasophilic leukemiaのmRNAから α サブユニットの塩基配列を決定した。 α サブユニットの細胞外部分は180残基、膜貫通ドメインは20残基、細胞質部分は27残基よりなるのが仮説も含めて示された⁶³⁾。1988年Shimizuらはヒト及びラット肥満細胞のFc ϵ RI α サブユニットの完全な塩基配列を示し、特に α サブユニットの塩基配列ではNH₂末に免疫グロブリン様細胞外ドメインの存在を明らかにしている⁶⁴⁾。さらに同年、LiuらはFc ϵ RI α サブユニットのNH₂末のアミノ酸配列に一致するsynthetic oligonucleotideを用いて、ラットbasophilic leukemia細胞 (RBL) のcDNAライブラリーを作製した。その結果、それまでに報告されているcDNAに一致したが、5'-untranslated sequenceや5'end sequenceの異なるものが発見され、RBLのレセプターの多様性が示唆された⁶⁵⁾。さらに、Kinetらによってラット β サブユニットの塩基配列が決定され、疎水性アミノ酸の配列から β サブユニットは細胞膜を4回貫通していると予想された。また単クローン抗体を用いた実験から、 β サブユニットのCOOH末端とNH₂末端は細胞内に存在していると予想された⁶⁶⁾。1989年Blankらは、ラット γ サブユニットのcDNAクローニングを行い、 α 、 β 及び γ サブユニットのcDNAが同時にトランスフェクションされた時のみに、げっ歯類Fc ϵ RIが

Table 1 Comparison of amino acid sequences between mouse and rat α subunits

Species	Percentage of identical residues				
	LP	EC	TM	IC	Total
mouse / rat	65	71	76	57	70

LP, leader peptide; EC, extracellular region; TM, transmembrane domain; IC, cytoplasmic tail. Data were quoted from reference 68.

Table 2 Comparison of the nucleotide and amino acid sequences between mouse and rat Fc ϵ RI subunits

Subunit	Species	Identity score (%)	
		DNA	Prote
α	mouse / rat	88	70
β	mouse / rat	87	80
γ	mouse / rat	84	93

Data were quoted from reference 68.

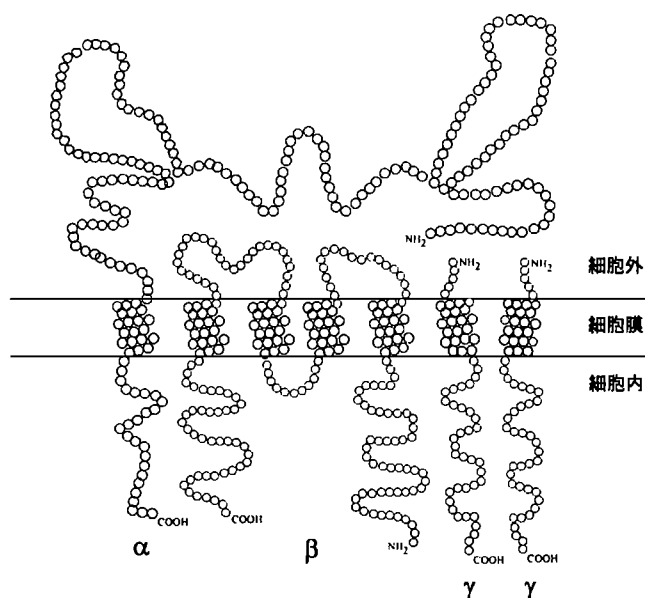


Fig. 3 Model of the monomeric high affinity IgE receptor. The α subunit consists of long extracellular domain, one transmembrane segment, and cytoplasmic domain. To the right of the α subunit is the β subunit with its four transmembrane segments, and to the right of the β subunit is the dimer of γ subunit. This figure was modified from reference 68.

発現するのを示した。さらに、ラットFc ϵ RIの全構造を明らかにし、各サブユニットは非共有結合であることも示した⁶⁷⁾。次いでRaらがマウス肥満細胞のFc ϵ RIの全構造を明らかにした (Fig. 3)⁶⁸⁾。その結果、ラットとマウスのレセプターサブユニットのDNA レベルでの相同性は同様に保持されていたが、cytoplasmic regionにおいての相同性は57%であった (Table 1)。また、 β と γ サブユニットの両者での相同性は83%と93%であった (Table 2)。ラット-ヒト-マウスキメラFc ϵ RIの膜表面発現をトランスフェクションにより試みたが α

遺伝子のみでは不可能であった。しかしながら、 γ 遺伝子と同時のトランスフェクションを行うことにより α サブユニットの膜表面発現に成功している⁶⁹⁾。つまり α サブユニットの発現には γ 遺伝子が必須であるのが判明した。また1988年にはHuppiらによってFc ϵ RI サブユニットのgene mappingが行われた。 α サブユニットは、免疫グロブリンスーパーファミリーであるが、 β と γ サブユニットは免疫グロブリンスーパーファミリーには属さないことが示され、Fc ϵ RI β サブユニットはマウス第19染色体上に、Fc ϵ RI γ サブユニットはマウス第1染色体上にそれぞれの遺伝子の局在が示された⁶⁹⁾。1989年、同グループにより、gene mappingの結果からFc ϵ RIとIgG (Fc γ) レセプターはマウス第1染色体上で両者がリンクしているのが示された⁷⁰⁾。一方Fc ϵ RIのラットとマウスの肥満細胞 high affinity gene^{71, 72)}に関する研究では、5個のエクソンと4個のイントロンからなるのが明らかにされ、その構造が解明された (Table 3, 4)。

レセプター研究を歴史的に見ると、肥満細胞や好塩基球の膜表面物質を可溶化し、IgEを特異的に結合する完全な形のサブユニットを分離することから始められた⁷³⁾。このサブユニットはbasophilic leukemia 細胞の膜表面にも存在しているのが明らかになっている。次いでレセプターのサブユニット構造とアトピー疾患の発現との関連が追及され、11q染色体上にアトピー惹起部位が存在しており、アトピー疾患患者ではFc ϵ RI β に共通する変異、すなわちIle-181がLeu-181に変異しているのを見出された⁷⁴⁾。

C. Fc ϵ RI発現調節

IgEとFc ϵ RIの相互関係は、両者の蛋白質レベルでの相互反応、結合部位等の研究により解明された。しかしながら、IgE産生とFc ϵ RIの発現に関する研究は、病態生理学的分野においても興味のある多くの問題を呈示している。

a. 試験管内実験によるFc ϵ RIの発現誘導

肥満細胞からのサイトカインの放出は、Fc ϵ RIの架橋 (cross-linkage) やカルシウムイオノフォアの刺激により増強

Table 3 The splicing patterns of rat mast cell FcεRI α subunit mRNA

Exon		5'Splice donor	Intron		3' Splice acceptor
Number	size(bp)		Number	size (kb)	
(1)	102	TCATAT gtaagtacag	(1)	0.5	gatttgcag CTCTGG
(2)	21	TAACAG gtaagtcctg	(2)	1.4	cttctttaag CCACTC
(3)	255	TGCAAG gtacgttcca	(3)	2.7	cgcttttcag AGTGCC
(4)	258	TAAAAG gtaagtlgat	(4)	0.9	tccattctag ATTACA
(5)	472	ATGGTA			

The exon sequences are in uppercase letters; the intron sequences are in lowercase letters. Data were quoted from reference 71.

Table 4 The splicing patterns of mouse mast cell FcεRI α subunit mRNA

Exon		5'Splice donor	Intron		3'Splice acceptor
Number	size (bp)		Number	size (kb)	
(1)	102	CATGT gtaagtacag	(1)	0.5	gatttgcag CTCCT
(2)	21	GACAG glaagtcctg	(2)	1.4	cttctttaag CCACT
(3)	258	GCAAG gtacgttcca	(3)	2.6	tccattctag CTTAC
(4)	255	AAAAG gtaagtlgat	(4)	0.9	tgcttttcag ATTGG
(5)	376	CACTG			

The exon sequences are in uppercase letters; the intron sequences are in lowercase letters. Data were quoted from reference 72.

する。その際、放出されるサイトカインの種類はT細胞サブセットの産生するサイトカインのものと一致する⁷⁰⁾。一方、FcεRIを発現しているマウス肥満細胞では、同様な一群のサイトカインが産生されており、IL-3の刺激により他のサイトカインも産生される⁹⁾。またヒト肥満細胞のFcεRIは、IL-4により発現誘導される⁵²⁾。ヒト臍帯血由来肥満細胞FcεRIをcross-linkageすることにより、IL-13の産生が誘導される。同時にカルシウムイオノフォア(A23187)とホルボールエステル(PMA)の刺激によっても、細胞質内にIL-4蛋白、IL-13蛋白の出現がみられる⁷⁰⁾。これらの結果からも肥満細胞は自らIL-4を産生し、FcεRIを発現できることが示唆された。また、IL-4とIL-13の相乗作用により、FcεRI発現の増強もみられている⁷¹⁾。培養樹状細胞のFcεRI αサブユニットの細胞内発現は、IL-4によって誘導される⁵⁰⁾。サイトカイン以外の発現調節因子として、YamaguchiらはIgEによるマウス肥満細胞のFcεRI発現促進は、IgEを介して行われるのを報告している⁷⁰⁾。またMacGlashanらによって、ヒト好塩基球においても、IgEによりFcεRI発現の調節増強が行われることを報告している⁴¹⁾。

b. 病態及び動物実験にみられるFcεRIの発現誘導

アトピーと非アトピー患者の末梢血好塩基球、単核球、好酸球のFcεRI発現量と末梢血中の総IgE量とFcεRI発現量との関連性が報告されている⁴²⁾。またアトピーと非アトピー患者間のヒト肺マクロファージでのFcεRI発現量の差異が報告されている⁵³⁾。アトピー患者の末梢血単核球には、機能的FcεRIの発現がみられる⁷⁰⁾。また末梢血好酸球には、FcεRIのα、β及びγサブユニットのmRNA、及び細胞内蛋白質の発現は認められるが、細胞表面にはFcεRIの発現はみられない⁴⁰⁾。ヒトのアレルゲン誘導アトピー性喘息では、FcεRIのαサブユニッ

トmRNA、蛋白の増加がある⁴⁰⁾。ヒトのアレルギー性鼻炎では、肥満細胞、マクロファージ、好酸球、樹状細胞の共存下では、FcεRI αサブユニットの発現がみられる⁵¹⁾。late phase cutaneous reactionでは、好酸球、肥満細胞、マクロファージ、ランゲルハンス細胞にFcεRIの発現が報告されている⁵⁰⁾。この結果は、late phase responseを構築する細胞群にあって、FcεRIを発現することを示した新たな知見である。マウスを用いたIgEの投与実験では、肥満細胞にFcεRI発現増強がみられている⁷⁰⁾。また、*Strongyloides venezuelensis* (nematode)のマウスの感染実験では、骨髄の好塩基球にFcεRI発現量の増加が示された⁸⁰⁾。つまり生体内においてもFcεRIの発現調節が、IgEによりなされている可能性が示された。これらの実験結果から、IgE依存性にFcεRIを増幅する新しい機構が示唆された。ヒト肥満細胞や好塩基球からは、カルシウムイオノフォア刺激によって、エラスターゼとカテプシンGが放出されるが、FcεRIを介した刺激によっても、これらプロテアーゼの放出がみられる⁸¹⁾。これらの条件におけるプロテアーゼの放出機序、放出されるプロテアーゼの種類等と差違がみられるかは不明である。

IV. IgEとIgE レセプターのcross-talking

A. IgEとレセプターの結合部位

IgEとそのレセプターの結合様式を知るためには、IgEの各フラグメントに対する抗体の作製が必須であった。1983年ConradらはラットIgEのFc及びFab部分に対する単クローン抗体を作製した(Fig. 4)⁸²⁾。1987年には、Rousseaux-Prevostらにより、ラットIgEのε鎖に対する単クローン抗体とMARE-1の蛋白分解酵素処理分画を用いて、肥満細胞のFcεRIに対するIgEの結

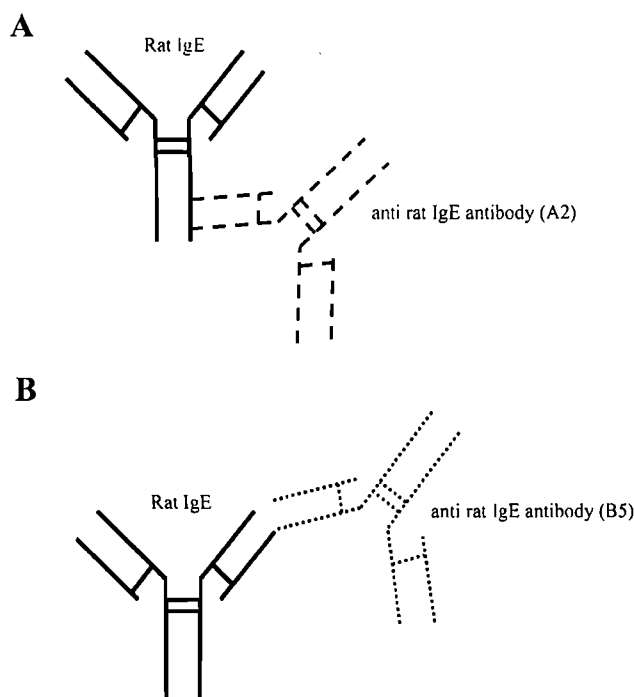


Fig. 4 The schematic model of anti-rat monoclonal antibodies directed against the rat IgE. Monoclonal antibodies (A2 and B5) react with the Fc and Fab portions of rat IgE, respectively. A: Monoclonal antibody (A2). B: Monoclonal antibody (B5). These cartoons were schematized based on reference 82.

合部位の特定が行われた。ラット肥満細胞のFcεRIに対するIgEの結合部位は、IgE分子のCε3ドメイン内に有り、一方IgE Cε4ドメインはリンパ球とマクロファージのFcεRIへの親和性の強弱を規定していることが分った⁸⁰。このように単クローン抗体は、レセプターへのIgE結合部位の特定やintegral chainの解析に重要な武器となったばかりではなく、IgEレセプターへのIgEの結合をブロックするリガンドとして治療薬とする方向での研究が盛んに行われるようになった。1986年、Bascianoらによって、RBL細胞のFcεRIに対する四種の単クローン抗体の効果が検討され、これらは異なった部位を認識し、FcεRIを構成するα、β、γ componentと免疫沈降反応を引き起こすことが示された⁸⁰。1990年HakimiらがヒトFcεRI αサブユニットの細胞外ドメインの残基26-201にIgEとの結合性が保持されていると報告した⁸⁰。1991年Riskeらが、FcεRI αサブユニットドメインに対する単クローン抗体を用いて⁸⁰、免疫グロブリン様ドメイン2部分がFcεRIのIgE結合部位であると予測した。1993年にはRobertsonがヒトFcεRI αサブユニットの細胞外ドメインをファージや大腸菌に発現させ、IgE結合部位のドメインを特定するのに成功した⁸⁷。

B. FcεRI サブユニットとその役割

標的細胞のもつIgEレセプターの機能、特にアレルギー疾患における意義はよく知られている。しかしながら、表皮のランゲルハンス細胞に発現しているFcεRIは、他の細胞に発現しているFcεRIの機能とは若干異なっている。すなわち、このランゲルハンス細胞は抗原摂取、処理、提示を担う細胞である。また抗原の非特異的吸着、貪食能、細胞表面のエン

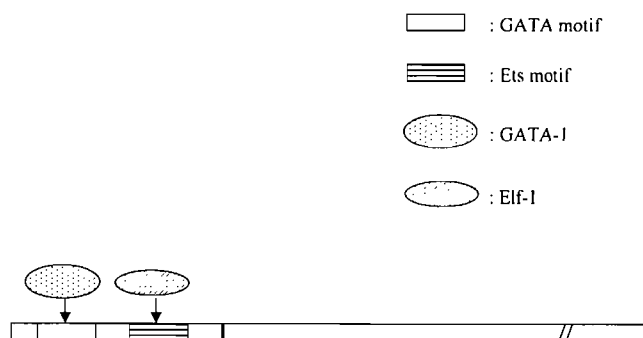


Fig. 5 The transcription factors for FcεRI α subunit gene. In the α subunit gene, the GATA motif was recognized by GATA-1, and the Ets motif was recognized by E1f-1. This cartoon was schematized based on reference 89.

ドサイトーシスに関与しているが、FcεRI介在性エンドサイトーシスの機能を有していることが他細胞との際立った違いである⁸⁰。FcεRIを介したinternalizationにより、抗原取り込みはランゲルハンス細胞においてなされている。一方、単球においてもFcεRIの存在が知られている。単球では、FcεRIを介して結合した抗原特異的IgEが抗原を結合しプロセッシングを経て、抗原提示が行われる。この抗原提示は、T細胞による抗原提示よりも10-100倍以上効果的であり、生体にとっては抗原提示能を増強することにより、より強い免疫反応を誘導することになる。このような単球のFcεRIを介する反応は、アトピー患者においては単球の抗原提示能力を増大させ、その後引き続き抗原特異的T細胞の反応性を高める結果となる⁸⁰。このようにFcεRIの多能性の一端が明らかにされた。さらに、Fcレセプターの体液性及び細胞性免疫応答における役割を追求している報告も見られている。FcR γ 鎖欠乏マウスではFcεRI、FcγRI及びFcγRIIIの機能的発現が失われているとの報告がある。すなわち、FcRのγサブユニットはレセプターの構築と情報伝達には必須であるのが明らかにされている⁸⁰。また、1999年にはヒトFcεRI γサブユニット遺伝子の細胞特異的エンハンサーエレメントに、転写因子E1f-1, GATA-1の結合するのが見出されている (Fig. 5)⁸⁹。

C. FcεRIを介する細胞内情報伝達

FcεRI αサブユニットは、IgEとの結合を行うサブユニットであることが確定した。一方、RBL細胞のFcεRI γサブユニットに対する抗体は、細胞の形態学的変化を惹起することから、FcεRI γサブユニットを介する細胞内情報伝達系の活性化が、細胞の形態学的変化を惹起したものと考えられた⁴⁰。1995年Taylorらにより、RBL-2H3細胞のFcεRIの活性化は、Syk SH2ドメインによって抑制されることが示された⁴¹。さらに1996年にはヒト好塩基球のFcεRIを介する情報伝達系の活性化には、チロシンキナーゼが重要であるとの結果が示された⁴⁵。RBL細胞のFcεRIを介してSykとLynチロシンキナーゼの直接的相互反応の惹起が示された (Fig. 6)⁴⁶。ヒト単球由来株化細胞のFcεRIの特徴が明らかにされ、CD45の細胞情報伝達系の役割が解明された⁸⁰。ヒト好塩基球のチロシンキナーゼLyn, Syk, Zap-70は、FcεRIを介して活性化されることも示された⁴⁷。IgEとFcεRI αサブユニットが結合することによってアナフィラキシーが誘発されると考えられていたが、IgEノック

参考文献

- 1) Mota I. and Peixota J.M.: A skin-sensitizing and thermolabile antibody in the mouse. *Life Sci.* 5: 1723-1728, 1966.
- 2) Mota I.: On the site of rat reagin formation. *Immunology.* 11: 137-140, 1966.
- 3) Mota I.: Biological characterization of mouse 'early' antibodies. *Immunology.* 12: 343-348, 1967.
- 4) Ishizaka K. and Ishizaka T.: Reversed type allergic skin reaction by anti-gE-globulin antibodies in human and in monkeys. *J. Immunol.* 100: 554-562, 1968.
- 5) Oshiba A. and Gelfand E.W.: Engagement of the B-cell antigen receptor by antigen negatively regulates IgE production by antigen-specific B cells. *J. Allergy Clin. Immunol.* 103: 341-348, 1999.
- 6) Steinberger P., Bohle B., di Padova F., Wrann M., Liehl E., Scheiner O., Kraft D. and Valenta R.: Allergen-specific IgE production of committed B cells from allergic patients in vitro. *J. Allergy Clin. Immunol.* 96: 209-218, 1995.
- 7) Kuwabara N., Kondo N., Fukutomi O., Fujii H. and Orii T.: Methylation patterns of I epsilon region in B cells stimulated with interleukin 4 and Epstein-Barr virus in patients with a high level of serum IgE. *Eur. J. Immunogenet.* 22: 265-275, 1995.
- 8) Gauchat J.F., Lebman D.A., Coffman R.L., Gascan H. and de Vries J.E.: Structure and expression of germline epsilon transcripts in human B cells induced by interleukin 4 to switch to IgE production. *J. Exp. Med.* 172: 463-473, 1990.
- 9) Punnonen J., Cocks B.G. and de Vries J.E.: IL-4 induces germ-line IgE heavy chain gene transcription in human fetal pre-B cells. Evidence for differential expression of functional IL-4 and IL-13 receptors during B cell ontogeny. *J. Immunol.* 155: 4248-4254, 1995.
- 10) Nilsson G., Jernberg H., Hellman L., Ahlstedt S. and Nilsson K.: Enhancement of IgE synthesis in the human myeloma cell line U-266 with an IgE binding factor from a human T-cell line. *Scand. J. Immunol.* 34: 721-726, 1991.
- 11) Hellman L., Josephson S., Jernberg H., Nilsson K. and Pettersson U.: Immunoglobulin synthesis in the human myeloma cell line U-266; expression of two immunoglobulin heavy chain isotypes (epsilon and alpha) after long term cultivation in vitro. *Eur. J. Immunol.* 18: 905-910, 1988.
- 12) Sitia R., Alberini C., Biassoni R., Rubartelli A., DeAmbrosis S. and Vismara D.: The control of membrane and secreted heavy chain biosynthesis varies in different immunoglobulin isotypes produced by a monoclonal B cell lymphoma. *Mol. Immunol.* 25: 189-197, 1988.
- 13) Stechschulte D.J., Orange R.P. and Austen K.F.: Immunochemical and biologic properties of rat IgE. I. Immunochemical identification of rat IgE. *J.*

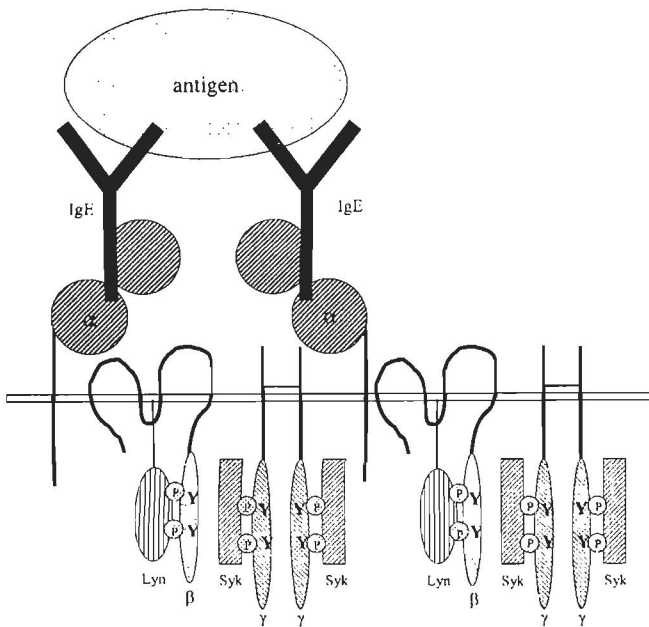


Fig. 6 The schematic model for activation of tyrosine kinases Lyn and Syk by FcεRI aggregation. Lyn kinase is bound to the β subunit of FcεRI. The FcεRI aggregation phosphorylates both β and γ immunoreceptor tyrosine-based activation motifs (ITAMs), thereby the phosphorylated γ ITAM serves as the binding site for Syk kinase. The Ys on the β and γ subunits indicate ITAM motif. This cartoon was schematized from reference 46.

クアウトマウスと FcεRI α サブユニットノックアウトマウスが作製され、アナフィラキシーの誘発実験が行われた。IgE ノックアウトマウスへの腹腔内能動感作では、アナフィラキシーが誘発がされ、そのアナフィラキシー惹起にはIgGが関与することが確認された⁹¹⁾。またFcεRI α サブユニットノックアウトマウスでは、IgEによるアナフィラキシーは誘発されず、更には、IgGの受身移入によるアナフィラキシーも誘発されなかった⁹²⁾。従って、FcεRI α サブユニットは IgE-mediated inflammationの発症に不可欠であることが示唆された。

V. おわりに

IgE-mediated inflammation (I型アレルギー) の発症頻度は年々増加している。日本の人口の10%から20%の罹患がみられるとの報告もある。このような現状に対応するために、予防方法、治療法の開発が多くの医療者、研究者により進められている。IgE産生の抑制、FcεRI発現の抑制、IgEのIgEレセプターへの結合の阻害、標的細胞からの化学伝達物質放出抑制等に基づく治療法の研究開発が世界各地で進められている。しかしながら、IgE-mediated inflammationとして捉えられていた病態が、IgEノックアウトマウスの作製成功により、必ずしもIgEが病態形成に一義的なものではないのが明らかにされつつある。今後、FcεRIを介する細胞内情報伝達の解明は、IgE-mediated inflammationの治療戦略に新しい展開を与えるであろう。

- Immunol. 105: 1082-1086, 1970.
- 14) Bazin H., Beckers A. and Querinjean P.: Three classes and four (sub) classes of rat immunoglobulins: IgM, IgA, IgE and IgG₁, IgG_{2a}, IgG_{2b}, IgG_{2c}. *Eur. J. Immunol.* 4: 44-48, 1974.
 - 15) Ishizaka K., Ishizaka T., Okudaira H. and Bazin H.: Ontogeny of IgE-bearing lymphocytes in the rat. *J. Immunol.* 120: 655-660, 1978.
 - 16) Isersky C., Kulczycki A. Jr. and Metzger H.: Isolation of IgE from reaginic rat serum. *J. Immunol.* 112: 1909-1919, 1974.
 - 17) Hellman L., Pettersson U., Engström A., Karlsson T. and Bennich H.: Structure and evolution of the heavy chain from rat immunoglobulin E. *Nucleic Acids Res.* 10: 6041-6049, 1982.
 - 18) Rousseaux J. and Bazin H.: Rat immunoglobulins. *Vet. Immunol. Immunopathol.* 1: 61-78, 1979.
 - 19) Gordon J.R., Burd P.R. and Galli S.J.: Mast cells as a source of multifunctional cytokines. *Immunol. Today.* 11: 458-464, 1990.
 - 20) Jeppson J.D., Patel H.R., Sakata N., Domenico J., Terada N. and Gelfand E.W.: Requirement for dual signals by anti-CD40 and IL-4 for the induction of nuclear factor- κ B, IL-6, and IgE in human B lymphocytes. *J. Immunol.* 161: 1738-1742, 1998.
 - 21) Coffman R.L., Ohara J., Bond M.W., Carty J., Zlotnik A. and Paul W.E.: B cell stimulatory factor-1 enhances the IgE response of lipopolysaccharide-activated B cells. *J. Immunol.* 136: 4538-4541, 1986.
 - 22) Dubucquoi S., Desreumaux P., Janin A., Klein O., Goldman M., Tavernier J., Capron A. and Capron M.: Interleukin 5 synthesis by eosinophils: association with granules and immunoglobulin-dependent secretion. *J. Exp. Med.* 179: 703-708, 1994.
 - 23) Pene J., Rousset F., Briere F., Chretien I., Bonnefoy J.Y., Spits H., Yokota T., Arai N., Arai K., Banchereau J. and De Vries J.E.: IgE production by normal human lymphocytes is induced by interleukin 4 and suppressed by interferon γ and α and prostaglandin E₂. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 85: 6880-6884, 1988.
 - 24) Deryckx S., de Waal Malefyt R., Gauchat J.F., Vivier E., Thomas Y. and de Vries J.E.: Immunoregulatory functions of paf-acether. VIII. Inhibition of IL-4-induced human IgE synthesis in vitro. *J. Immunol.* 148: 1465-1470, 1992.
 - 25) Suemura M., Yodoi J., Hirashima M. and Ishizaka K.: Regulatory role of IgE-binding factors from rat T lymphocytes. I. Mechanism of enhancement of IgE response by IgE-potentiating factor. *J. Immunol.* 125: 148-154, 1980.
 - 26) Suemura M., Kishimoto T., Hirai Y. and Yamamura Y.: Regulation of antibody response in different immunoglobulin classes. III. In vitro demonstration of "IgE class-specific" suppressor functions of DNP-mycobactrium-primed T cells and the soluble factor released from these cells. *J. Immunol.* 119: 149-155, 1977.
 - 27) Suemura M., Ishizaka A., Kobatake S., Sugimura K., Maeda K., Nakanishi K., Kishimoto S., Yamaura Y. and Kishimoto T.: Inhibition of IgE production in B hybridomas by IgE class-specific suppressor factor from T hybridomas. *J. Immunol.* 130: 1056-1060, 1983.
 - 28) Suemura M., Shiho O., Deguchi H., Yamamura Y., Bottcher I. and Kishimoto T.: Characterization and isolation of IgE class-specific suppressor factor (IgE-TsF). I: The presence of the binding site (s) for IgE and of the H-2 gene products in IgE-TsF. *J. Immunol.* 127: 465-471, 1981.
 - 29) Ishizaka K.: Regulation of immunoglobulin E biosynthesis. *Adv. Immunol.* 47: 1-44, 1990.
 - 30) Astorquiza, M.I. and Cisternas C.: IgE suppressor factor induced by phytohemagglutinin. *Int. Arch. Allergy. Appl. Immunol.* 92: 223-225, 1990.
 - 31) Inganas M., Johansson S.G. and Bennich H.: Anti IgE antibodies in human serum: Occurrence and specificity. *Int. Arch. Allergy. Appl. Immunol.* 65: 51-61, 1981.
 - 32) Matsumoto M., Ra C., Kawamoto K., Sato H., Itakura A., Sawada J., Ushio H., Suto H., Mitsuishi K., Hikasa Y. and Matsuda H.: IgE hyperproduction through enhanced tyrosine phosphorylation of Janus Kinase 3 in NC/Nga mice, a model for human atopic dermatitis. *J. Immunol.* 162: 1056-1063, 1999.
 - 33) Suemura M. and Ishizaka K.: Potentiation of IgE response in vitro by T cells from rats infected with *Nippostrongylus brasiliensis*. *J. Immunol.* 123: 918-924, 1979.
 - 34) Suemura M., Urban J.F. and Ishizaka K.: Development of IgE-forming cells in vitro from rat mesenteric lymph node cells. *J. Immunol.* 12: 2413-2421, 1978.
 - 35) Yanagihara Y., Kuniwa M., Ikizawa K., Shida T., Matsuura N. and Koda A.: Suppression of IgE production by IPD-1151T (suplatast tosilate) a new dimethylsulfonium agent: regulation of murine IgE response. *Jpn. J. Pharmacol.* 61: 23-30, 1993.
 - 36) Cameron L.A., Durham S.R., Jacobson M.R., Masuyama K., Juliusson S., Gould H.J., Lowhagen O., Minshall E.M. and Hamid Q.A.: Expression of IL-4, Ce RNA, and I ϵ RNA in the nasal mucosa of patients with seasonal rhinitis: effect of topical corticosteroids. *J. Allergy. Clin. Immunol.* 101: 330-336, 1998.
 - 37) Sherr E., Macy E., Kimata H., Gilly M. and Saxon A.: Binding the low affinity Fc ϵ R on B cells suppresses ongoing human IgE synthesis. *J. Immunol.* 142: 481-489, 1989.
 - 38) Ishida N., Ueda S., Hayashida H., Miyata T. and Honjo T.: The nucleotide sequence of the mouse immunoglobulin epsilon gene: comparison with the human epsilon gene sequence. *EMBO. J.* 1: 1117-1123, 1982.
 - 39) Aveskogh M. and Hellman L.: A single major transcript encodes the membrane-bound form of rat immunoglobulin E. *Scand. J. Immunol.* 42: 535-539, 1995.
 - 40) Zhang K., Saxon A. and Max EE.: Two unusual forms of

- human immunoglobulin encoded alternative splicing of epsilon heavy chain membrane exons. *J. Exp. Med.* 176: 233-243, 1992.
- 41) MacGlashan D., McKenzie-White J., Chichester K., Bochner B.S., Davis F.M., Schroeder J.T. and Lichtenstein L.M.: In vitro regulation of Fc epsilon RI α expression on human basophils by IgE antibody. *Blood.* 91: 1633-1643, 1998.
- 42) Sihra B.S., Kon O.M., Grant J.A. and Kay A.B.: Expression of high affinity IgE receptors (Fc epsilon RI) on peripheral blood basophils, monocytes, and eosinophils in atopic and nonatopic subjects: relationship to total serum IgE concentrations. *J. Allergy. Clin. Immunol.* 99: 699-706, 1997.
- 43) Jamur M.C. and Oliver C.: Binding of antibody to the gamma subunit of Fc epsilon RI in rat basophilic leukemia cells results in morphological changes without inducing histamine release. *Cell. Tissue. Res.* 284: 153-159, 1996.
- 44) Taylor J.A., Karas J.L., Ram M.K., Green O.M. and Seidel-Dugan C.: Activation of the high affinity immunoglobulin E receptor Fc epsilon RI in RBL-2H3 cells is inhibited by Syk SH2 domains. *Mol. Cell Biol.* 15: 4149-4157, 1995.
- 45) Benhamou M., Feujillard J., Lortholary O., Bourgeois C., Michel L., LeGoff L., Michel A., Mencia-Huerta J.M., Lejeune F., Cacassus P., Debra P. and Arock M.: Protein tyrosine kinases in activation signal of human basophils through the immunoglobulin E receptor type 1. *J. Leukoc. Biol.* 59: 461-470, 1996.
- 46) Amoui M., Draberova L., Tolar P. and Draber P.: Direct interaction of Syk and Lyn protein tyrosine kinases in rat basophilic leukemia cells activated via type I Fc epsilon receptors. *Eur J. Immunol.* 27: 321-328, 1997.
- 47) Kepley C.L., Wilson B.S. and Oliver J.M.: Identification of Fc epsilon RI-activated tyrosine kinase Lyn, Syk, and Zap-70 in human basophils. *J. Allergy. Clin. Immunol.* 102: 304-315, 1998.
- 48) Smith S.J., Ying S., Meng Q., Sullivan M.H., Barkans J., Kon O.M., Sihra B., Larche M., Levi-Schaffer F. and Kay A.B.: Blood eosinophils from atopic donors express messenger RNA for the alpha, beta, and gamma subunits of the high-affinity IgE receptor (Fc epsilon RI) and intracellular, but not cell surface, alpha subunit protein. *J. Allergy. Clin. Immunol.* 105: 309-317, 2000.
- 49) Rajakulasingam K., Till S., Ying S., Humbert M., Barkans J., Sullivan M., Meng Q., Corrigan C.J., Bungre J., Grant J.A., Kay A.B. and Durham S.R.: Increased expression of high affinity IgE (Fc epsilon RI) receptor-alpha chain mRNA and protein-bearing eosinophils in human allergen-induced atopic asthma. *Am. J. Respir. Crit. Care. Med.* 158: 233-240, 1998.
- 50) Ying S, Barata L.T., Meng Q, Grant J.A., Barkans J., Durham S.R. and Kay A.B.: High-affinity immunoglobulin E receptor (Fc epsilon RI)-bearing eosinophils, mast cells, macrophages and Langerhans' cells in allergen-induced late-phase cutaneous reactions in atopic subjects. *Immunology.* 93: 281-288, 1998.
- 51) Rajakulasingam K., Durham S.R., O'Brien F., Humbert M., Barata L.T., Reece L., Kay A.B. and Grant J.A.: Enhanced expression of high-affinity IgE receptor (Fc epsilon RI) alpha chain in human allergen-induced rhinitis with co-localization to mast cells, macrophages, eosinophils, and dendritic cells. *J. Allergy. Clin. Immunol.* 100: 78-86, 1997.
- 52) Toru H., Ra C., Nonoyama S., Suzuki K., Yata J. and Nakahata T.: Induction of the high-affinity IgE receptor (Fc epsilon RI) on human mast cells by IL-4. *Int Immunol.* 8: 1367-1373, 1996.
- 53) Ochiai K., Kagami M., Umemiya K., Matsumura R., Kawashima T. and Tomioka H.: Expression of high-affinity IgE receptor (Fc epsilon RI) on human alveolar macrophages from atopic and non-atopic patients. *Int. Arch. Allergy. Immunol.* 111: 55-58, 1996.
- 54) Bieber T.: Fc ϵ RI on human Langerhans cells: a receptor in search of new function. *Immunol. Today.* 15: 52-53, 1994.
- 55) Hasegawa S., Pawankar R., Suzuki K., Nakahata T., Furukawa S. and Okumura K, Ra C.: Functional expression of the high affinity receptor for IgE (Fc epsilon RI) in human platelets and its' intracellular expression in human megakaryocytes. *Blood.* 93: 2543-2551, 1999.
- 56) Joseph M., Gounni A.S., Kusnierz J.P., Vorng H., Sarfati M., Kinet J.P., Tonnel A.B., Capron A. and Capron M.: Expression and functions of the high-affinity IgE receptor on human platelets and megakaryocyte precursors. *Eur. J. Immunol.* 27: 2212-2218, 1997.
- 57) Reischl I.G., Corvaia N., Unger J., Woisetschlager M. and Mudde G.C.: Characterization of Fc epsilon RI expressing human monocytic cell lines. 1. The role of CD45 on signal transduction in primary monocytes and cell lines. *Int. Arch. Allergy. Immunol.* 113: 444-453, 1997.
- 58) Maurer D., Ebner C., Reininger B., Fiebiger E., Kraft D., Kinet J.P. and Stingl G.: The high affinity IgE receptor (Fc ϵ RI) mediates IgE-dependent allergen presentation. *J. Immunol.* 154: 6285-6290, 1995.
- 59) Geiger E., Magerstaedt R., Wessendorf J.H., Kraft S., Hanau D. and Bieber T.: IL-4 induces the intracellular expression of the alpha chain of the high-affinity receptor for IgE in in vitro-generated dendritic cells. *J. Allergy. Clin. Immunol.* 105: 150-156, 2000.
- 60) Campbell A.M., Vachier I., Chanez P., Vignola A.M., Lebel B., Kochan J., Godard P. and Bousquet J.: Expression of the high-affinity receptor for IgE on bronchial epithelial cells of asthmatics. *Am. J. Respir. Cell. Mol. Biol.* 19: 92-97, 1998.
- 61) Hayashi S., Matsuda H., Okumura K. and Ra C.:

- Mouse Langerhans cells do not express the high-affinity receptor for IgE. *Arch. Dermatol. Res.* 291: 241-243, 1999.
- 62) de Andres B., Rakasz E., Hagen M., McCormik M.L., Mueller A.L., Elliot D., Metwali A., Sandor M., Britigan B.E., Weinstock J.V. and Lynch R.G.: Lack of Fc-epsilon receptors on murine eosinophils: implications for the functional significance of elevated IgE and eosinophils in parasitic infections. *Blood.* 89: 3826-3836, 1997.
- 63) Kinet J.P., Metzger H., Hakimi J. and Kochan J.: A cDNA presumptively coding for the α subunit of the receptor with high affinity for immunoglobulin E. *Biochemistry.* 26: 4605-4610, 1987.
- 64) Shimizu A., Tepler I., Benfey P.N., Berenstein E.H., Siraganian R.P. and Leder P.: Human and rat mast cell high-affinity immunoglobulin E receptors: Characterization of putative α chain gene products. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 85: 1907-1911, 1988.
- 65) Liu F.T., Albrandt K. and Robertson M.W.: cDNA heterogeneity suggests structural variants related to the high affinity IgE receptor. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 85: 5639-5643, 1988.
- 66) Kinet J.P., Blank U., Ra C., White K., Metzger H. and Kochan J.: Isolation and characterization of cDNAs coding for the β subunit of the high-affinity receptor for immunoglobulin E. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 85: 6483-6487, 1988.
- 67) Blank U., Ra C., Miller L., White K., Metzger H. and Kinet J.P.: Complete structure and expression in transfected cells of high affinity IgE receptor. *Science.* 337: 187-189, 1989.
- 68) Ra C., Jouvin M.H. and Kinet J.P.: Complete structure of the mouse mast cell receptor for IgE (Fc ϵ RI) and surface expression of chimeric receptors (rat-mouse-human) on transfected cells. *J. Biol. Chem.* 264: 15323-15327, 1989.
- 69) Huppi K., Mock B.A., Hilgers J., Kochan J. and Kinet J.P.: Gene mapping of the three subunits of the high affinity FcR for IgE to mouse chromosomes 1 and 19. *J. Immunol.* 141: 2807-2810, 1988.
- 70) Huppi K., Siwarski D., Mock B.A. and Kinet J.P.: Receptors for Fc ϵ and Fc γ are linked on mouse chromosome 1. *J. Immunol.* 143: 3787-3791, 1989.
- 71) Tepler I., Shimizu A. and Leder P.: The gene for the rat mast cell high affinity IgE receptor α chain. Structure and alternative mRNA splicing patterns. *J. Biol. Chem.* 264: 5912-5915, 1989.
- 72) Ye Z.S., Kinet J.P. and Paul W.E.: Structure of the gene for the alpha-chain of the mouse high affinity receptor for IgE (Fc epsilon RI). *J. Immunol.* 149: 897-900, 1992.
- 73) Rossi G., Newman S.A. and Metzger H.: Assay and partial characterization of the solubilized cell surface receptor for immunoglobulin E. *J. Biol. Chem.* 252: 704-711, 1977.
- 74) Shirakawa T., Li A., Dubowitz M., Dekker J.W., Shaw A.E., Faux J.A., Ra C., Cookson W.O. and Hopkin J.M.: Association between atopy and variants of the β subunit of the high affinity immunoglobulin E receptor. *Nature genetics.* 7: 125-129, 1994
- 75) Plaut M., Pierce J.H., Watson C.J., Hyde J.H., Nordan R.P. and Paul W.E.: Mast cell lines produce lymphokines in response to cross-linkage of Fc ϵ RI or to calcium ionophores. *Nature.* 339: 64-67, 1989.
- 76) Hano T., Pawanker R., Ra C., Yata J. and Nakahata T.: Human mast cells produce IL-13 by high affinity IgE receptor cross-linking: Enhanced IL-13 production by IL-4 primed human mast cells. *J. Allergy. Clin. Immunol.* 102: 491-502, 1998.
- 77) Yamaguchi M., Sayama K., Koji Y., Lantz C.S., Nancy N.T., Ra C., Costa J.J. and Galli S.: IgE enhances Fc ϵ receptor I expression and IgE dependent release of histamine and lipid mediators from human umbilical cord blood-derived mast cells: synergistic effect of IL-4 and IgE on human mast cell Fc ϵ receptor I expression and mediator release. *J. Immunol.* 162: 5455-5465, 1999.
- 78) Yamaguchi M., Lantz C.S., Oettgen H.C., Katona I.M., Fleming T., Mitajima I., Kinet J.P. and Galli S.: IgE enhances mouse mast cell Fc ϵ RI expression in vitro and in vivo: Evidence for a novel amplification mechanism in IgE dependent reactions. *J. Exp. Med.* 185: 663-672, 1997.
- 79) Maurer D., Fiebiger E., Reininger B., Wolff-Winski B., Jouvin M.H., Kilgus O., Kinet J.P. and Stingl G.: Expression of functional high affinity receptors (Fc ϵ RI) on monocytes of atopic individuals. *J. Exp. Med.* 179: 745-750, 1994.
- 80) Lantz C.S., Yamaguchi M., Oettgen H.C., Katona I.M., Mitajima I., Kinet J.P. and Galli S.: IgE regulates mouse basophil Fc ϵ RI expression in vivo. *J. Immunol.* 158: 2517-2521, 1997.
- 81) Meier H.L., Heck L.W., Schulman E.S. and MacGlashan D.W.: Purified human mast cells and basophils release human elastase and cathepsin G by an IgE-mediated mechanism. *Int. Arch. Allergy. Appl. Immunol.* 77: 179-183, 1985.
- 82) Conrad D.H., Studer E., Gervasoni J. and Mohanakumer T.: Properties of two monoclonal antibodies directed against the Fc and Fab' regions of rat IgE. *Int. Arch. Allergy Appl. Immunol.* 70: 352-360, 1983.
- 83) Rousseaux-Prevost R., Rousseaux J. and Bazin H.: Studies of the IgE binding sites to rat mast cell receptor with proteolytic fragments and with a monoclonal antibody directed against epsilon heavy chain: Evidence that the combining sites are located in the C ϵ 3 domain. *Mol. Immunol.* 24: 189-196, 1987.
- 84) Basciano L.K., Berenstein E.H., Kmak L. and Siraganian R.P.: Monoclonal antibodies that inhibit IgE binding. *J. Biol. Chem.* 261: 11823-11831, 1986.
- 85) Hakimi J., Seals C., Kondas J.A., Pettines L., Danho

- W. and Kochan J.: The α subunit of the human IgE receptor (Fc ϵ RI) is sufficient for high affinity IgE binding. *J. Biol. Chem.* 265: 22079-22081, 1990.
- 86) Riske F., Hakimi J., Mallamaci M., Griffin M., Pilson B., Tobkes N., Lin P., Danho W., Kochan J. and Chizzonite R.: High affinity human IgE receptor (Fc ϵ RI): Analysis of functional domains of the α -subunit with monoclonal antibodies. *J. Biol. Chem.* 266: 11245-11251, 1991.
- 87) Robertson M.W.: Phage and Escherichia coli expression of the human high affinity immunoglobulin E receptor alpha-subunit ectodomain. Domain localization of the IgE-binding site. *J. Biol. Chem.* 268: 12736-12743, 1993.
- 88) Takai T., Ono M., Ujike A. and Yuasa T.: Regulation of murine hypersensitive responses by Fc receptors. *Allergol. Int.* 47: 75-83, 1998.
- 89) Nishiyama G., Yokota T., Okumura K. and Ra C.: The transcription factors Elf-1 and GATA-1 bind to cell specific-enhancer elements of human Fc epsilon alpha chain gene. *J. Immunol.* 163: 623-630, 1999.
- 90) Reischl I.G., Corvaia N., Unger J., Woisetschlager M. and Mudde G.C: Characterization of Fc epsilon RI expressing human monocytic cell lines. I. The role of CD45 on signal transduction in primary monocytes and cell lines. *Int. Arch. Allergy. Immunol.* 113: 444-453, 1997.
- 91) Oettgen H.C., Martin T.R., Wynshaw-Boris A., Deng C., Drazen J.M. and Leder P.: Active anaphylaxis in IgE-deficient mice. *Nature.* 4: 370: 367-370, 1994.
- 92) Dombrowicz D., Flamand V., Brigman K.K., Koller B.H. and Kinet J.P.: Abolition of anaphylaxis by targeted disruption of the high affinity immunoglobulin E receptor alpha chain gene. *Cell.* 75: 969-976, 1993.