

授与機関名 順天堂大学

学位記番号 甲第 2811 号

Disassembly of human IgE-receptor complexes by Fab fragments against C ϵ 2 suppresses anaphylactic reactions

C ϵ 2 部位に対する Fab 断片によるヒト IgE-受容体複合体の分解はアナフィラキシー反応を抑制する

王 合興 (おう ごうきょう)

博士 (医学)

論文内容の要旨

IgE は即時型アレルギー反応において重要な働きをしているだけでなく、複雑なアレルギー疾患である気管支喘息や鼻茸を伴う慢性副鼻腔炎などにおいても重要な働きを担っている。他の免疫グロブリンのサブタイプと比較して、C ϵ 2 領域は IgE に特異的な領域である。C ϵ 2 は IgE とその高親和性受容体である Fc ϵ RI との複合体を安定化させる働きがあると考えられているが、C ϵ 2 部位が抗体治療などの標的として機能的な領域であるかどうかは十分に明らかになっていない。そこで我々はウサギをヒト IgE の C ϵ 2-4 断片で免疫し、ファージディスプレイ法を用いて骨髄および脾臓細胞から特異的クローンを選択し、抗体の Fab 断片ライブラリーを作成した。このうちヒトの IgE の C ϵ 2 部位に対する 24 種類のクローンを ELISA 法で選択した。細胞表面の Fc ϵ RI とヒト IgE の結合に Fab が及ぼす影響をフローサイトメトリー法で調べると、興味深いことに、抗 C ϵ 2 Fab 断片のクローンは IgE の Fc ϵ RI への結合に際して競合的な作用を示し、その程度はクローンによって様々であった。これらのクローンは予め形成された IgE と Fc ϵ RI の複合体を分解する作用も示し、競合的作用の強さと複合体分解作用の強さは非常によく相関していた。我々はさらにこれらの作用が強い 3 つのクローンを選定し、治療薬のプロトタイプとしてその特性を解析した。IgE で予め感作されたマスト細胞から IgE を分離することによって、抗原によるマスト細胞の脱顆粒やサイトカイン産生を抑制することができた。また、動物実験においても、予め IgE で感作された皮膚に Fab を注射すると、3 つの Fab のうち 2 つは受動皮膚アナフィラキシーモデルにおいて、皮膚即時型アレルギー反応を抑制することに成功した。Fab は高親和性受容体 Fc ϵ RI だけでなく、低親和性 IgE 受容体 CD23 への IgE の結合も阻害することができ、競合的、あるいは複合体を分解する作用も示したが、その程度はクローンによってばらつきがあった。IgE の変異体を作成し、フローサイトメトリー法による結合エピトープの解析を行ったところ、C ϵ 2 部位内の 5 番目の β シート構造から α ヘリックス構造に至る部位の近傍に存在することが判明した。これらの結果は、ヒト IgE の C ϵ 2 部位が新たな抗 IgE 治療薬の標的となり得ることを示している。