

# Disassembly of human IgE-receptor complexes by Fab fragments against C $\epsilon$ 2 suppresses anaphylactic reactions

メタデータ	言語: English 出版者: 公開日: 2024-06-14 キーワード (Ja): キーワード (En): 作成者: 王, 合興 メールアドレス: 所属:
URL	<a href="https://jair.repo.nii.ac.jp/records/2003618">https://jair.repo.nii.ac.jp/records/2003618</a>

## 論文内容の要約

順天堂大学	博士 (医学)	氏名	王 合興
論文題名	Disassembly of human IgE-receptor complexes by Fab fragments against C $\epsilon$ 2 suppresses anaphylactic reactions		
	C $\epsilon$ 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		

## 論文内容の要約 (1,000字~1,500字)

**【目的】** IgEは即時型アレルギー反応の中核をなす分子である。マスト細胞や好塩基球の表面に存在する高親和性受容体Fc $\epsilon$ RIに結合し、多価抗原によって架橋されると、これらの細胞を活性化させ、ヒスタミンなどの生理活性物質の放出を促す。すでに実用化されている抗ヒトIgE抗体であるオマリズマブは、気管支喘息、慢性特発性慢性蕁麻疹、花粉症などに対する効果が証明されており、これらの疾患はIgE依存性のアレルギー疾患であることが示唆される。IgEには他の免疫グロブリンのサブタイプにはない特異的な領域として、C $\epsilon$ 2領域を持つ。C $\epsilon$ 2はIgEとその高親和性受容体であるFc $\epsilon$ 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 $\epsilon$ 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、この点を明らかにするために研究を行った。

**【方法】** ウサギをヒトIgEのC $\epsilon$ 2-4断片で免役し、脾臓および骨髄細胞から抗体Fab断片のライブラリーを作製し、C $\epsilon$ 2に対するFabをELISA法で選択した。ヒトIgE高親和性受容体Fc $\epsilon$ RI、低親和性受容体CD23を発現する細胞株、もしくはヒトFc $\epsilon$ RI $\alpha$ を発現するマウス由来の骨髄由来マスト細胞を培養し、Fab断片がIgEとこれらの受容体の結合を阻害するか、予めFc $\epsilon$ RIに結合したIgEを除去するかをフローサイトメトリー法で調べた。また、IgEを除去することにより抗原刺激による脱顆粒やサイトカイン産生が抑制されるかを、フローサイトメトリー法およびELISA法で測定した。また、刺激の際のシグナル伝達に及ぼす影響をWestern blot法で調べた。ヒトFc $\epsilon$ RI $\alpha$ を発現するマウスを用いて、Fabの注射がIgE感作させたマウスの腹腔マスト細胞からIgEを除去できるか、また皮膚アナフィラキシー反応を抑制できるかを調べた。

**【結果】** 抗C $\epsilon$ 2Fab断片のクローンはIgEのFc $\epsilon$ RIへの結合に際し、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 $\epsilon$ 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。これらの作用が強い3つのクローンは、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 $\epsilon$ 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に変異を入れることによってFabの結合エピトープを解析したところ、C $\epsilon$ 2部位内の5番目の $\beta$ シート構造から $\alpha$ 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。

**【考察】** これらの結果から、ヒトIgEのC $\epsilon$ 2部位は新たな抗IgE治療薬の標的となり得ると期待される。本研究でin vivoでも有用性が示唆された2つのFab断片は、このような治療薬のプロトタイプとして役立つ可能性がある。今後さらに立体構造解析などを行うことにより、IgEとその受容体の複合体からIgEを除去するメカニズムを明らかにし、IgEを標的とした治療薬の開発に有用な情報が得られると期待される。