

## 抑制型受容体 PIR-B による免疫応答制御の 細胞内分子動態の解析

### [1] 組織

代表者：坂本 譲

(東北工業大学)

対応者：高井 俊行

(東北大学加齢医学研究所)

研究費：物件費 25 万円

### [2] 研究経過

Paired Immunoglobulin-like receptor (PIR) は、免疫グロブリン様受容体 (Immunoglobulin-like receptor: IgLR) ファミリーに属し、B 細胞、マクロファージ、マスト細胞、樹状細胞など多くの免疫系細胞に発現している活性化型の PIR-A と抑制型の PIR-B からなるペア型受容体である。このうち抑制型の PIR-B は、免疫受容体チロシン抑制モチーフ (immunoreceptor tyrosine-based inhibitory motif: ITIM) を細胞内領域に有し、ITIM のリン酸化されたチロシン残基に src homology 2 (SH2) containing tyrosine phosphatase (SHP)-1 などの脱リン酸化酵素を動員することで活性化型受容体からのシグナルを抑制している。また、PIR-B は主要組織適合遺伝子複合体 (major histocompatibility complex: MHC) クラス I (MHC-I) 分子をリガンドとして認識することが報告されており、その結合形態は同一細胞表面で MHC-I 分子と結合することにより恒常的に PIR-B-ITIM がリン酸化され、SHP-1 を動員し細胞の活性化を常に制御していると考えられている。しかしながら、脱リン酸化酵素 SHP-1 を動員する抑制型受容体は他にも知られており、また刺激前後に PIR-B と SHP-1 が細胞内でのどのような動態を示し、また活性化シグナル経路にどのように動員され抑制作用を發揮するのかは依然不明である。一方、最近になり中枢神経系において PIR-B の発現と新たなリガンドとして Neurite outgrowth inhibitor (Nogo), Myelin-associated glycoprotein (MAG), Oligodendrocyte myelin

glycoprotein (OMgp) が報告された (Atwal, et al, *Science* 2008). そこで我々のグループでは免疫細胞における Nogo, MAG, OMgp の発現についての解析を行ったところ、免疫細胞において Nogo の発現が確認された。この結果は PIR-B が免疫細胞上において MHC-I 以外のリガンドとも結合している可能性を示すものであることから、本共同研究ではまず免疫細胞上に発現する PIR-B と Nogo との結合の可能性について検討することを目的とした。

なお、本研究は加齢医学研究所の対応者である高井俊行教授との打合せを随時行い研究内容について十分議論を行った上で実施した。

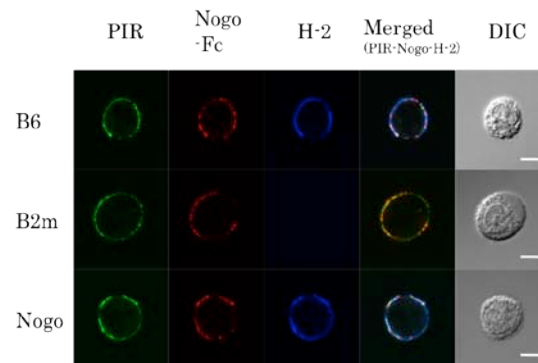
### [3] 成果

#### (3-1) 研究成果

本年度は、以下に示す研究成果を得た。

まず第 1 に、マウス骨髄細胞由来マスト細胞を用いて PIR-B, Nogo-Fc, マウス MHC-I 分子 H-2 の 3 分子の発現状態とその共局在性についての解析を共焦点レーザー顕微鏡を用いて行った。その結果、PIR, Nogo-Fc, H-2 の各分子がそれぞれ細胞表面にて観察され、3 分子は共局在することが確認された (図 1)。

図 1 : マスト細胞表面における PIR, Nogo-Fc, H-2 各分子の発現局在

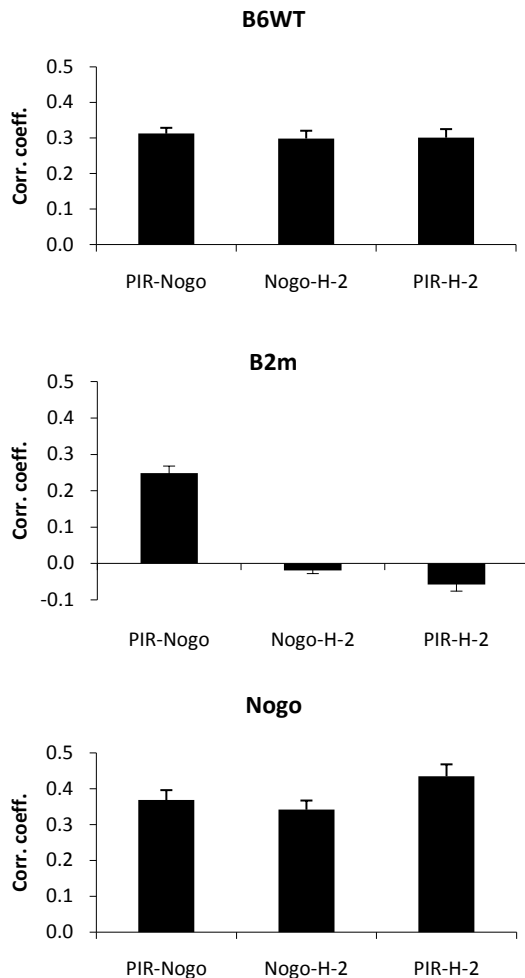


第 2 に、PIR, Nogo-Fc, H-2 の各分子の細胞表面での発現パターンの相関係数をもとに解析したところ PIR と Nogo の発現パターンはこれまでに同一

細胞表面上での結合が確認されている PIR と H-2 の発現パターンと同様の結果であった。よって PIR, Nogo-Fc, H-2 の 3 分子が同一細胞表面上で結合している可能性が示唆された (図 2)。

K, Söderhäll A, Katsumi Maenaka K, Nakamura A, Strittmatter SM and Takai T. Differential binding of Nogo and MHC I to PIR-B can provide a dual inhibition of cells. (投稿中)

図 2 : PIR-B, Nogo-Fc, H-2 各分子間の相関係数



### (3-2) 波及効果と発展性など

本共同研究では、PIR-B の新たなリガンドとして神経系で報告されている Nogo が免疫細胞上においても PIR のリガンドとして結合している可能性を示す知見を得た。この結果は PIR と MHC-I, Nogo の 3 分子の動態が免疫応答制御における抑制性受容体 PIR-B の機能発揮に何らかの影響を及ぼす可能性を示唆するものであり、そのより詳細な動態解析により抑制性受容体 PIR-B における免疫制御について新たな制御機構が見いだされるなどの今後の研究の発展が期待される。

### [4] 成果資料

本共同研究の成果は、現在投稿中である。

(1) Matsushita H, Endo S, Kobayashi E, **Sakamoto Y**, Kobayashi K, Kitaguchi K, Kuroki