

[第7回日本アレルギー学会学術大会賞受賞論文]

綜 説

抑制性受容体によるヒトマスト細胞の制御

京都大学医学部附属病院病理診断部

片岡 竜貴 羽賀 博典

**Key words:** inhibitory receptor — mast cell — SHP-1

はじめに

マスト細胞は血液幹細胞に由来する細胞であり、各種の免疫反応に関与している<sup>1)</sup>。最もよく研究されているのは2型ヘルパー T (Th2) 免疫反応への関与である。マスト細胞は大量の Th2 サイトカイン (interleukin [IL]-13 など) を産生・放出することで Th2 免疫反応に関与することが示されている。ヒトにおいて、微生物感染の可能性が高い発展途上国では有益であろうこれらの反応も、先進国においては無益であるどころか、アレルギー反応を引き起こすために有害であるともいえる。そのため、我々を含む多くのグループが、ヒトマスト細胞の関与するアレルギー反応を制御することを目指し研究を積み重ねてきた。

マスト細胞の機能発現については、immunoglobulin (Ig) E-IgE 受容体の系および stem cell factor (SCF)-KIT の系が中心的な役割を果たすことにはコンセンサスが得られているであろう<sup>1)</sup>。

IgE は単量体では、ヒトマスト細胞では議論の余地が残るが、少なくともマウス由来のマスト細胞では増殖をもたらすことが知られている。そして、IgE は架橋されると IgE 受容体を介したシグナルにより、マウスおよびヒト由来のマスト細胞で脱顆粒反応を示す。この際に、同時に大量のサイトカインが放出される。SCF はマスト細胞の生存・分化に必須の因子である。SCF はマスト細胞表面の KIT に結合し、この細胞の増殖、ケモタキシスやサイトカインの産生などの反応を引き起こす。さらに、この KIT 刺激によるシグナルは、前述の IgE 受容体を介したシグナルを増強し脱顆粒反応を増大させることも報告されている<sup>2)</sup>。鼻アレルギー患者の鼻粘膜では SCF が増加しており IgE 誘導の脱顆粒を増強している可能性が以前から示されているが<sup>3)</sup>、この KIT による IgE 反応の増強効果がこれの本質であろう。我々のグループは、IgE-IgE 受容体あるいは SCF-KIT のシグナルを抑制することがヒトマスト細胞の制御に直結する

Received: October 26, 2011, Accepted: March 28, 2012

利益相反 (conflict of interest) に関する開示: 著者全員は本論文の研究内容について他者との利害関係を有しません。

**MAST CELL REGULATION**

Tatsuki Kataoka and Hironori Haga

Department of Pathology, Kyoto University Hospital

**Abbreviations:** CEACAM “carcinoembryonic antigen-related cell adhesion molecule”, GIST “gastrointestinal stromal tumor”, IFN “interferon”, Ig “immunoglobulin”, IL “interleukin”, ITIM “immunoreceptor tyrosine-based inhibitory motif”, KIR “killer cell immunoglobulin-like receptor”, NK “natural killer”, PD-1 “programmed cell death 1”, PD-L1 “PD-1 ligand 1”, PD-L2 “PD-1 ligand 2”, SCF “stem cell factor”, SHP “Src homology 2 domain-containing phosphatase”, Th2 “T helper 2 cell”

片岡竜貴: 京都大学医学部附属病院病理診断部 [〒663-8507 京都市左京区聖護院川原町 54]

E-mail: trkataoka@yahoo.co.jp

Table 1 Inhibitory receptors expressed on human mast cells.

	Regulation		Phosphatases activated
	SCF-KIT	IgE-IgE receptor	
CD32/FcγRIIB <sup>33)</sup>	Inhibited	Inhibited	SHIP1
SIRPα/CD172a <sup>34)</sup>	Inhibited	N.R.	SHP-1
CD84 <sup>35)</sup>	N.R.	Inhibited	SHP-1
Allergin-1 <sup>36)</sup>	N.R.	Inhibited	SHP-1/SHP-2/SHIP1
CD200 receptor <sup>37)</sup>	N.R.	Inhibited	SHIP1
CD300a <sup>38)</sup>	Inhibited	Inhibited	SHIP1
Siglec-8 <sup>39)</sup>	N.R.	Inhibited	N.R.

N.R.: not reported, SHP: Src homology 2 domain-containing phosphatase, SHIP: Src homology-2 (SH2)-containing inositol 5-phosphatase.

と考えた。IgE-IgE 受容体の系の制御についてはオマリツマブ（製品名ゾレア）が存在し、その治療効果が報告されている<sup>4)</sup>。そこで、我々は、SCF-KIT のシグナルを抑制する方法に興味を持って検索を進めた。

チロシンキナーゼ受容体である KIT については、マスト細胞腫瘍を含む白血病、消化管間質腫瘍（Gastrointestinal stromal tumor [GIST]）および悪性黒色腫などのヒト臨床検体で変異がみられ、これに対する治療薬として低分子化合物イマチニブが開発されている<sup>5)</sup>。この低分子化合物は、変異型 KIT のチロシンキナーゼドメインに入り込み、そのシグナル伝達を遮断する。しかしながら、GIST では特効薬として認知されるこの化合物も、ヒトマスト細胞およびヒトマスト細胞腫瘍に関しては、この化合物は無効であった<sup>6)</sup>。イマチニブは、正常な KIT やマスト細胞腫瘍のほとんどに見られる変異型 KIT (D816V, GIST の変異とは場所が異なる) には結合できないようである。よって、全く別の機構を持って、ヒトマスト細胞の SCF-KIT シグナルを抑制する方法を模索することとした。

### 抑制性受容体とは？

そこで、我々が着目したのは、抑制性受容体によるヒトマスト細胞の制御である。この受容体のグループは、その細胞内ドメインに immunoreceptor tyrosine-based inhibitory motif (ITIM)

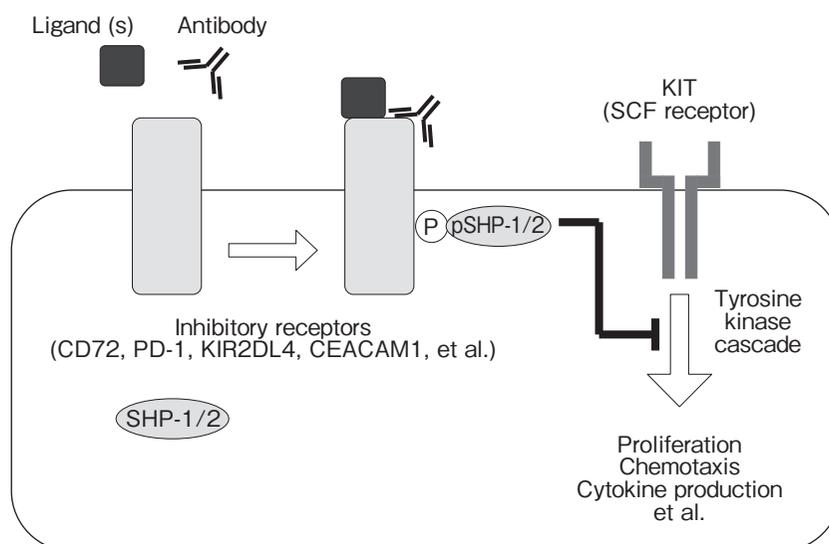
と呼ばれる構造を共通に持つ<sup>7)</sup>。抑制性受容体が刺激を受けると、この構造がチロシンリン酸化を受け、Src homology 2 domain-containing phosphatase (SHP)-1 や SHP-2 などの脱リン酸化酵素（フォスファターゼ）を結合することが出来るようになる。続いて、この脱リン酸化酵素が活性化し、チロシンキナーゼカスケードから成るシグナル伝達を負に制御する。ヒトマスト細胞が発現する抑制性受容体を刺激することが出来れば、SCF-KIT シグナル（および IgE-IgE 受容体）を抑制し、その機能の制御についてはアレルギー反応の制御が出来るのではないかと我々は考えたわけである<sup>8)</sup>。同様のアプローチで、Table 1 に挙げた抑制性受容体がヒトマスト細胞で発現し、SCF-KIT シグナルないしは IgE-IgE 受容体シグナルを抑制することが報告されている。

こうした背景の下、我々のグループは、ヒト培養マスト細胞およびヒトマスト細胞腫株における既知および未知の抑制性受容体のスクリーニングを行った。ヒト培養マスト細胞としては、正常ヒトの末梢血を SCF および IL-6 存在下で StemPro34 ないしはメチルセルロースで培養したものを用いた<sup>9)10)</sup>。ヒトマスト細胞腫としては、LAD2 および HMC1 を用いた。LAD2 は正常 KIT を発現する細胞株で<sup>11)</sup>、HMC1 はヒトマスト細胞腫のほとんどに見られる D816V 変異を KIT 遺伝子に持つ細胞株である<sup>12)13)</sup>。LAD2 は SCF 依存性に増殖するが<sup>11)</sup>、HMC1 は SCF 非依存性に増殖する<sup>13)</sup>。既知

**Table 2** Expression patterns of inhibitory receptors on human mast cells.

	Cultured cells			Clinical samples	
	huMCs	LAD2	HMC1	Non-neoplastic	Neoplastic
CD72	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes
PD-1	Yes	Yes	No	Yes	Yes
KIR2DL4	Yes	Yes	No	N.D.	N.D.
CEACAM1	No	Yes	Yes	No	Yes

huMCs: cultured mast cells derived from healthy volunteers, LAD2: human mast cell line expressing normal KIT, HMC1: human mast cell line harboring mutated KIT.



**Fig. 1.** Inhibitory receptors regulate human mast cell function negatively. Inhibitory receptors introduced here suppressed human mast cell function via SHP-1. SHP-1 dephosphorylated signal molecules in the downstream of SCF-KIT system.

の抑制性受容体の発現スクリーニングとして、それぞれの細胞株から得られた mRNA およびタンパク質を用いて、一般的な RT-PCR、ウェスタンブロット法およびフローサイトメトリー法を行った。今回の総説では、このようにして得られた抑制性受容体 CD72, programmed cell death 1 (PD-1), killer cell immunoglobulin-like receptor (KIR) 2DL4 および carcinoembryonic antigen-related cell adhesion molecule 1 (CEACAM1) の 4 つについて、研究の成果の一部を述べさせて

いただく（発現について **Table 2**, 機能について **Fig. 1**）。なお、CD72 のヒトマスト細胞に関するデータは発表済みであるが、PD-1, KIR2DL4 および CEACAM1 についてはいずれも投稿中ないしは投稿準備中である。

## CD72

CD72 は、B 細胞で Lyb2 としてクローニングされた C-レクチン型の膜タンパク質である<sup>14)</sup>。CD72 は主に B 細胞で発現しており、一部のマウ

ス系統を除いて T 細胞には発現しないと考えられている。そのリガンドは、かつては CD5 と推測されていたが、現在では CD100/Semaphorin 4D であることが示されている<sup>15)</sup>。CD100/Semaphorin 4D は T・B 細胞に加え神経細胞に発現しており、これら細胞種と CD72 陽性細胞の相互作用に重要であると考えられている。マウスでは K10.6、ヒトでは BU40 という抗 CD72 モノクローナル抗体が、こうしたリガンドと同様の働きをすることが報告されている。ITIM 構造を持つところは、一般の抑制性受容体と共通であるが、CD72 の *in vitro* での刺激は B 細胞においては促進性に働くことがあることが報告されているのが特徴的である。この予想外の機能を説明するモデルは概して 2 種類が提案されている<sup>14)</sup>。1 つは、B 細胞では静止状態で CD72-SHP-1 の複合体が形成され抑制性シグナルが生じているが、CD72 が刺激を受けるとこの複合体が解離し抑制性シグナルの遮断 = 促進性シグナルの生成が起こるというものである。もう 1 つは、B 細胞ではその ITIM 構造に、SHP-1 の他に Grb2 が結合しており、これが促進性シグナルを伝えるというものである。しかしながら、CD72 欠損マウスでは B 細胞の発生・機能の促進がみられ<sup>16)</sup>、*in vivo* では CD72 は抑制性に働いていると考えられている。

我々は、この CD72 が正常ヒト由来培養マスト細胞、LAD2 および HMC1 のすべてに、mRNA およびタンパク質のレベルで発現していることを見つけた<sup>17)</sup>。さらに、正常ヒト皮膚組織およびヒトマスト細胞腫組織に含まれるマスト細胞も、免疫組織化学的に CD72 の発現が認められることも確認している(未発表データ)。続いて、これらの細胞の CD72 を組換え CD100 (rCD100) ないしは BU40 で刺激し、*in vitro* でのその効果を評価した。正常ヒト由来マスト細胞および LAD2 では KIT 依存性の細胞機能の抑制がみられたが、IgE 誘導性の脱顆粒には有意な影響は見られなかった<sup>17)</sup>。KIT に機能獲得性変異を持つ HMC1 では、その SCF 非依存性増殖が rCD100 あるいは BU40 の刺激により抑制された。これらは B 細胞とは真逆の効果である。正常ヒト由来マスト細胞、LAD2

あるいは HMC1 において、静止状態では (B 細胞とは逆に) CD72-SHP-1 の複合体はほとんど形成されていないが、SCF の刺激ないしは変異型 KIT の存在下で rCD100 あるいは BU40 を作用させると CD72-SHP-1 の複合体形成が促進されることを我々は見出している。なお、rCD100 あるいは BU40 の刺激は IgE 誘導性の脱顆粒は抑制しなかったのであるが、CD72 の抑制機能を担う SHP-1 は脱顆粒に影響しないことが他者の報告で示されており<sup>18)19)</sup>、我々のデータもこれに準じたものと考えられる。

ちなみに、HMC1 と同様に KIT に変異を持つヒト白血病細胞 Kasumi-1 も、CD72 で増殖が抑制されることを我々は見出している(論文投稿中)。Kasumi-1 でも、ヒトマスト細胞と同じ SHP-1 依存性の抑制機構が作用していた。

さらに、我々はマウスにおいても、CD72 がマスト細胞の機能抑制を行うことを見出している(論文投稿中)。面白いことに、その機能抑制機構はヒトの場合とは全く別物であった。マウスでは、CD72 の機能抑制機構は SHP-1 非依存性で、KIT や IgE 受容体の発現低下を介したものであった。動物実験が、必ずしもヒト臨床に簡単に外挿できない好例であろう<sup>20)</sup>。

## PD-1

PD-1/CD279 は、T 細胞に発現する膜タンパク質であり、CD28 family に属する<sup>21)</sup>。PD-1 欠損マウスは自己免疫疾患様症状を呈することより<sup>22)</sup>、PD-1 はリンパ球の機能を抑制的に制御していることが示されている。PD-1 のリガンドとして PD-L1 (CD274/B7-H1) および PD-L2 (CD273/B7-DC) が知られており、PD-1 と結合すると SHP-1 および SHP-2 の活性化が起こることが知られている。多くのヒト癌細胞は PD-L1 や PD-L2 を発現しており、PD-1 陽性の T リンパ球の攻撃から回避していると考えられている<sup>21)</sup>。

我々は、PD-1 の発現もヒトマスト細胞で検索を行った。培養系においては、正常マスト細胞および LAD2 で発現が陽性であり、HMC1 では発現を確認できなかった。ヒト病理組織でも免疫組織化

学的に発現を検討したが、ヒトマスト細胞腫のそれぞれ一部でのみ弱陽性像がみられるのみであった(18例中6例[33.3%])。次に、我々はPD-1陽性のLAD2細胞株について、PD-L1ないしはPD-L2による刺激を行った。具体的には、ビーズに結合させた組換えPD-L1-FcないしはPD-L2-FcをLAD2と共培養し、その増殖能を評価した。結果、PD-L1ないしはPD-L2による刺激は、LAD2のSCF依存性刺激を有意に抑制することが観察された。この抑制効果はPD-1に対するブロッキング抗体でキャンセルされたこと、PD-1陰性のHMC1では同刺激は有意の効果を示さないことより、PD-L1ないしはPD-L2による効果はLAD2上のPD-1を介しているのは確からしいと考えられた。我々は、同時にPD-L1・PD-L2による刺激が、LAD2においてSHP-1およびSHP-2の活性化を起こすことを見出しており、これが抑制性効果を担っていると考えられた。

PD-1については、現時点で自己免疫疾患の治療標的としてブロッキング抗体が発売されている。我々のこのデータは、この抗PD-1抗体の投与がマスト細胞ひいてはアレルギー疾患の状態に何らかの影響をもたらす可能性が想定されることを示している。

## KIR2DL4

KIR familyは、NK細胞にその発現が知られる分子でありHLA受容体の役割を果たしている<sup>23)</sup>。NK細胞上のKIRはHLAと結合することで抑制性シグナルを伝えて、NK細胞が正常細胞を攻撃しないように制御している<sup>23)</sup>。KIRはヒト特異的な遺伝子であり、基本的には実験動物による解析は不能である。KIR遺伝子は19番染色体にクラスターを形成しており、その構成は個人差および人種差が著明である<sup>23)</sup>。KIR2DL4(CD158d)は、KIRの中でも特徴的にほとんどすべてのヒトが保有し発現している<sup>23)</sup>。KIR2DL4は、その細胞内ドメインにITIMを持ち、SHP-1と相互作用すると言われている<sup>24)</sup>。このようにKIR2DL4は抑制性受容体らしい構造を持ちながらも、意外なことにある種の抗KIR2DL4抗体は

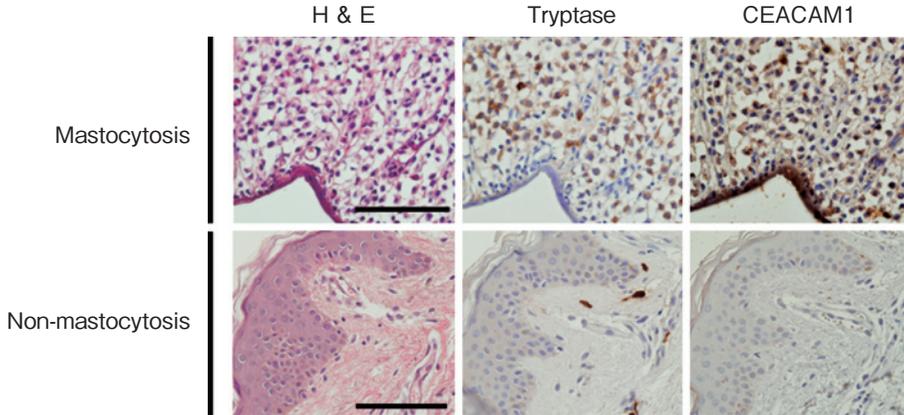
NK細胞に対して促進的に働くことが知られている<sup>25)</sup>。この抗体をNK細胞に作用させると、その殺細胞障害活性が促進され、interferon (IFN)- $\gamma$ の分泌が促進される。

我々は、ヒト正常マスト細胞およびLAD2がこのKIR2DL4を発現していることを見出した。NK細胞以外の細胞種でのKIR2DL4の発現の報告は他にない。一方、HMC1では発現は見られなかった。続いて、我々は前述の抗KIR2DL4抗体をヒト正常マスト細胞あるいはLAD2に投与した。マスト細胞もNK細胞と同様に殺細胞障害活性を持つことを我々は報告してきたが<sup>26)27)</sup>、この抗体はヒト正常マスト細胞およびLAD2の殺細胞障害活性をNK細胞の場合と同様に増大させるのが観察された。一方これと同時に、この抗体がヒト正常マスト細胞およびLAD2のSCF依存性増殖には抑制的に働くのも観察している。この抗体の刺激は、ヒト正常マスト細胞およびLAD2においてSHP-1の活性化を起こしており、このタンパク質の作用で抑制性効果が引き起こされていると考えられた。

我々はKIR2DL4と同時に、ヒトマスト細胞がNK細胞活性化受容体のいくつかも発現しているのを確認しており、その機能および発現の意義の解析も進めている。

## CEACAM1

CEACAM1(CD66a/BGP-1)は、CEACAMファミリーに属する膜タンパク質であり、多くの細胞種で発現している<sup>28)</sup>。CEACAM1には、少なくとも9つのsplicing formが存在している。それらのformのうちの4つは、細胞内にITIMを含み、抑制性シグナルを伝達する<sup>28)</sup>。細胞質内にITIMを持たないものは(抑制性機能を持ったCEACAM1に対する)デコイとして働き、膜貫通ドメインを持たないものは細胞質内で分解されて機能しないと推測されている。CEACAM1の機能はT細胞でよく研究されており、適切な抗体で刺激をすると、SHP-1が活性化し抑制性のシグナルが活性化することが知られている<sup>29)30)</sup>。T細胞の場合と異なり、顆粒球系の発現するCEACAM1



**Fig. 2.** Immunohistochemical expression pattern of CEACAM1 on human neoplastic and non-neoplastic mast cells. Neoplastic mast cells (mastocytosis) expressed CEACAM1 immunohistochemically, and non-neoplastic mast cells (non-mastocytosis) did not.

は src family kinases と相互作用し、接着分子として働くことが報告されている<sup>31)</sup>。

我々は、ヒトマスト細胞において、この CEACAM1 の発現を検討した。一部のヒト正常マスト細胞、LAD2 および HMC1 が mRNA を発現していることを見出した。タンパク質レベルでは、mRNA 陽性のヒト正常マスト細胞ではごく弱い発現しか見いだせなかったのに対し、LAD2 および HMC1 では強い CEACAM1 の発現が見られた。臨床サンプルの検討においては、ヒト病理組織に含まれる正常マスト細胞は免疫組織化学的に CEACAM1 陰性だったのに対し、ヒトマスト細胞腫では陽性であった (19 例中 5 例 [26.3%], Fig. 2)。本来末梢血中にマスト細胞は存在しないが、全身性マスト細胞腫の患者では末梢血中に腫瘍性マスト細胞腫が含まれる<sup>32)</sup>。我々のグループは、この末梢血中の腫瘍性マスト細胞も CEACAM1 陽性であることを、フローサイトメトリーで確認している (7 例中 7 例 [100%])。これらの結果より、CEACAM1 はマスト細胞が腫瘍性か否かを判別するのに良いマーカーとなると考えられた。マスト細胞の腫瘍性の判断には免疫組織化学的やフローサイトメトリーで CD2 および CD25 が用いられるが<sup>32)</sup>、CEACAM1 はこれに続く新規マーカーになると期待される。CEACAM1 のリガンド

として複数の候補が挙げられている<sup>28)</sup>。CEACAM1 自身もその 1 つである。我々は、in vitro で LAD2 あるいは HMC1 に組換え CEACAM1 を投与し、それらの増殖が抑制されるのを観察している。しかしながら、この投与された CEACAM1 は、LAD2 あるいは HMC1 上の別のタンパク質に作用している可能性があり、一層の解析が必要である。我々は、現在その解析を進行しており、別の機会に紹介したい。

### おわりに

このように、マスト細胞は複数の抑制性受容体を発現しており、少なくとも in vitro ではそれらの刺激で SCF-KIT を介した機能制御が可能であることがわかった (Fig. 1)。今回紹介させて頂いた抑制性受容体の機能は多くが SHP-1 を介したものであり、IgE を介した反応の抑制はみられなかった。この反応にはオマリズマブが実用化されており、それとの併用でアレルギー治療が効果を示すと期待された。

ヒトマスト細胞の抑制性受容体の研究のいずれかが実用され、アレルギー疾患が制御される日が来るのも近いのかも知れない。

## 文 献

- 1) Okayama Y, Kawakami T. Development, migration, and survival of mast cells. *Immunol Res* 2006; 34: 97-115.
- 2) Gilfillan AM, Tkaczyk C. Integrated signaling pathways for mast-cell activation. *Nat Rev Immunol* 2006; 6: 218-30.
- 3) Otsuka H, Kusumi T, Kanai S, Koyama M, Kuno Y, Takizawa R. Stem cell factor mRNA expression and production in human nasal epithelial cells: contribution to the accumulation of mast cells in the nasal epithelium of allergy. *J Allergy Clin Immunol* 1998; 102: 757-64.
- 4) Kopp MV. Omalizumab: Anti-IgE therapy in allergy. *Curr Allergy Asthma Rep* 2011; 11: 101-6.
- 5) Kitamura Y, Hirota S, Nishida T. Gastrointestinal stromal tumors (GIST): a model for molecule-based diagnosis and treatment of solid tumors. *Cancer Sci* 2003; 94: 315-20.
- 6) Akin C, Brockow K, D'Ambrosio C, Kirshenbaum AS, Ma Y, Longley BJ, et al. Effects of tyrosine kinase inhibitor STI571 on human mast cells bearing wild-type or mutated c-kit. *Exp Hematol* 2003; 31: 686-92.
- 7) Ravetch JV, Lanier LL. Immune inhibitory receptors. *Science* 2000; 290: 84-9.
- 8) Jensen BM, Akin C, Gilfillan AM. Pharmacological targeting of the KIT growth factor receptor: a therapeutic consideration for mast cell disorders. *Br J Pharmacol* 2008; 154: 1572-82.
- 9) Kirshenbaum AS, Goff JP, Semere T, Foster B, Scott LM, Metcalfe DD. Demonstration that human mast cells arise from a progenitor cell population that is CD34(+), c-kit(+), and expresses aminopeptidase N (CD13). *Blood* 1999; 94: 2333-42.
- 10) Saito H, Kato A, Matsumoto K, Okayama Y. Culture of human mast cells from peripheral blood progenitors. *Nat Protoc* 2006; 1: 2178-83.
- 11) Kirshenbaum AS, Akin C, Wu Y, Rottem M, Goff JP, Beaven MA, et al. Characterization of novel stem cell factor responsive human mast cell lines LAD 1 and 2 established from a patient with mast cell sarcoma/leukemia; activation following aggregation of FcepsilonRI or FcgammaRI. *Leuk Res* 2003; 27: 677-82.
- 12) Nagata H, Worobec AS, Oh CK, Chowdhury BA, Tannenbaum S, Suzuki Y, et al. Identification of a point mutation in the catalytic domain of the protooncogene c-kit in peripheral blood mononuclear cells of patients who have mastocytosis with an associated hematologic disorder. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1995; 92: 10560-4.
- 13) Furitsu T, Tsujimura T, Tono T, Ikeda H, Kitayama H, Koshimizu U, et al. Identification of mutations in the coding sequence of the proto-oncogene c-kit in a human mast cell leukemia cell line causing ligand-independent activation of c-kit product. *J Clin Invest* 1993; 92: 1736-44.
- 14) Wu HJ, Bondada S. CD72, a coreceptor with both positive and negative effects on B lymphocyte development and function. *J Clin Immunol* 2009; 29: 12-21.
- 15) Kumanogoh A, Watanabe C, Lee I, Wang X, Shi W, Araki H, et al. Identification of CD72 as a lymphocyte receptor for the class IV semaphorin CD100: a novel mechanism for regulating B cell signaling. *Immunity* 2000; 13: 621-31.
- 16) Pan C, Baumgarth N, Parnes JR. CD72-deficient mice reveal nonredundant roles of CD72 in B cell development and activation. *Immunity* 1999; 11: 495-506.
- 17) Kataoka TR, Kumanogoh A, Bandara G, Metcalfe DD, Gilfillan AM. CD72 negatively regulates KIT-mediated responses in human mast cells. *J Immunol* 2010; 184: 2468-75.
- 18) Nakata K, Yoshimaru T, Suzuki Y, Inoue T, Ra C, Yakura H, et al. Positive and negative regulation of high affinity IgE receptor signaling by Src homology region 2 domain-containing phosphatase 1. *J Immunol* 2008; 181: 5414-24.
- 19) Xiao W, Kashiwakura J, Hong H, Yasudo H, Ando T, Maeda-Yamamoto M, et al. Phospholipase C-β3 Regulates FcεRI-Mediated Mast Cell Activation by Recruiting the Protein Phosphatase SHP-1. *Immunity* 2011; 34: 893-904.
- 20) 山本一彦. Human Immunology の新たな幕

- 開け. 免疫学はマウスからヒトへ. 細胞工学 2010; 29: 226.
- 21) Okazaki T, Iwai Y, Honjo T. New regulatory co-receptors: inducible co-stimulator and PD-1. *Curr Opin Immunol* 2002; 14: 779-82.
  - 22) Nishimura H, Okazaki T, Tanaka Y, Nakatani K, Hara M, Matsumori A, et al. Autoimmune dilated cardiomyopathy in PD-1 receptor-deficient mice. *Science* 2001; 291: 319-22.
  - 23) Boyton RJ, Altmann DM. Natural killer cells, killer immunoglobulin-like receptors and human leucocyte antigen class I in disease. *Clin Exp Immunol* 2007; 149: 1-8.
  - 24) Yusa S, Catina TL, Campbell KS. SHP-1- and phosphotyrosine-independent inhibitory signaling by a killer cell Ig-like receptor cytoplasmic domain in human NK cells. *J Immunol* 2002; 168: 5047-57.
  - 25) Miah SM, Hughes TL, Campbell KS. KIR2DL4 differentially signals downstream functions in human NK cells through distinct structural modules. *J Immunol* 2008; 180: 2922-32.
  - 26) Kataoka TR, Komazawa N, Morii E, Oboki K, Nakano T. Involvement of connective tissue-type mast cells in Th1 immune responses via Stat4 expression. *Blood* 2005; 105: 1016-20.
  - 27) Kataoka TR, Morii E, Oboki K, Kitamura Y. Strain-dependent inhibitory effect of mutant mi-MITF on cytotoxic activities of cultured mast cells and natural killer cells of mice. *Lab Invest* 2004; 84: 376-84.
  - 28) Gray-Owen SD, Blumberg RS. CEACAM1: contact-dependent control of immunity. *Nat Rev Immunol* 2006; 6: 433-46.
  - 29) Chen D, Iijima H, Nagaishi T, Nakajima A, Russell S, Raychowdhury R, et al. Carcinoembryonic antigen-related cellular adhesion molecule 1 isoforms alternatively inhibit and costimulate human T cell function. *J Immunol* 2004; 172: 3535-43.
  - 30) Chen Z, Chen L, Qiao SW, Nagaishi T, Blumberg RS. Carcinoembryonic antigen-related cell adhesion molecule 1 inhibits proximal TCR signaling by targeting ZAP-70. *J Immunol* 2008; 180: 6085-93.
  - 31) Brümmer J, Neumaier M, Göpfert C, Wagener C. Association of pp60c-src with biliary glycoprotein (CD66a), an adhesion molecule of the carcinoembryonic antigen family downregulated in colorectal carcinomas. *Oncogene* 1995; 11: 1649-55.
  - 32) Metcalfe DD. Mast cells and mastocytosis. *Blood* 2008; 112: 946-56.
  - 33) Malbec O, Attal JP, Fridman WH, Daëron M. Negative regulation of mast cell proliferation by FcγRIIB. *Mol Immunol* 2002; 38: 1295-9.
  - 34) Florian S, Ghannadan M, Mayerhofer M, Aichberger KJ, Hauswirth AW, Schernthaner GH, et al. Evaluation of normal and neoplastic human mast cells for expression of CD172a (SIRPα), CD47, and SHP-1. *J Leukoc Biol* 2005; 77: 984-92.
  - 35) Álvarez-Errico D, Oliver-Vila I, Ainsua-Enrich E, Gilfillan AM, Picado C, Sayós J, et al. CD84 negatively regulates IgE high-affinity receptor signaling in human mast cells. *J Immunol* 2011; 187: 5577-86.
  - 36) Hitomi K, Tahara-Hanaoka S, Someya S, Fujiki A, Tada H, Sugiyama T, et al. An immunoglobulin-like receptor, Allergin-1, inhibits immunoglobulin E-mediated immediate hypersensitivity reactions. *Nat Immunol* 2010; 11: 601-7.
  - 37) Cherwinski HM, Murphy CA, Joyce BL, Bigler ME, Song YS, Zurawski SM, et al. The CD200 receptor is a novel and potent regulator of murine and human mast cell function. *J Immunol* 2005; 174: 1348-56.
  - 38) Bachelet I, Munitz A, Berent-Maoz B, Mankuta D, Levi-Schaffer F. Suppression of normal and malignant kit signaling by a bispecific antibody linking kit with CD300a. *J Immunol* 2008; 180: 6064-9.
  - 39) Yokoi H, Choi OH, Hubbard W, Lee HS, Canning BJ, Lee HH, et al. Inhibition of FcεRI-dependent mediator release and calcium flux from human mast cells by sialic acid-binding immunoglobulin-like lectin 8 engagement. *J Allergy Clin Immunol* 2008; 121: 499-505.