

## 歯周炎感受性における免疫グロブリン Fc 受容体の 遺伝子多型と機能の解析

小林 哲夫

新潟大学医歯学総合病院 歯科総合診療部

### Immunoglobulin Fc Receptor Polymorphisms and Their Functions in Relation to Periodontitis Susceptibility

Tetsuo Kobayashi

General Dentistry and Clinical Education Unit, Niigata University Medical and Dental Hospital

#### はじめに

歯周炎は歯周病原性細菌を含む口腔内細菌による感染症である。一方、体液性免疫応答により血清および歯周組織では細菌特異的な抗体産生が認められる。Fc 受容体 (FcR) は、このような抗体 (免疫グロブリン: Ig) 分子の Fc 領域に結合する一群の細胞表面分子のことであり、体液性免疫と細胞性免疫の接点に位置することで両経路による炎症や免疫応答をコントロールしている (図 1)。したがって、FcR は細菌感染に対する生体防御反応において重要な鍵を握っていることが考えられる。

1980 年代後半以降、遺伝子クローニングによる FcR の構造解析が盛んになり、エフェクター機能を制御する遺伝子多型が発見され、様々な疾患 (感染症・自己免疫疾患など) 感受性との関連が明らかにされてきた。また、極めて多様な分子で分布細胞が重複するために困難であった個別の FcR 機能解析がノックアウトマウスにより可能となった。

そこで本稿では、FcR 遺伝子多型と歯周炎感受性との関連および機能的検証に関する我々の一連の取り組みを、他の研究者の知見を交えて概説したい。

#### 1. Fc 受容体の構造と機能

Ig スーパーファミリーに属する白血球上 FcR として、Fc $\gamma$ R (IgG 抗体に対する FcR) と Fc $\alpha$ R (IgA 抗体に対する FcR) があり、その主要な 6 遺伝子のプロファイルを図 2 に示す。Fc $\gamma$ R は第 1 染色体 (1q21, 1q23-24) において<sup>1)</sup>、Fc $\alpha$ R は第 19 染色体 (19q13.4) において各々クラスターを形成している<sup>2)</sup>。

FcR の基本的構造は、 $\alpha$  鎖、膜貫通領域、細胞内領域、の 3 領域より構成されている。しかしながら、唯一 Fc $\gamma$ RIIIb だけは好中球のみに発現して glycosyl phosphatidylinositol (GPI) アンカーにより細胞膜に固定されているために細胞内領域を保有しない。

$\alpha$  鎖は主にリガンド結合を担い、2つ (または 3つ) の細胞外 Ig 様ドメイン構造を呈する。Fc $\gamma$ RI (70 kDa) は 3つの細胞外ドメインを有するために高い親和性を示し IgG モノマーとも結合する。一方、Fc $\gamma$ R II (40 kDa) や Fc $\gamma$ RIII (50-80 kDa) は細胞外ドメインが 2つのため、IgG 複合体は結合するものの、IgG モノマーには殆ど結合しない。Fc $\alpha$ R (55-75 kDa) は IgA モノマーと分泌型 IgA と共に結合する。

膜貫通領域と細胞内領域は  $\beta$  鎖、 $\gamma$  鎖、 $\zeta$  鎖などと

連絡先: 小林 哲夫

〒951-8514 新潟市学校町通 2-5274 新潟大学医歯学総合病院 歯科総合診療部

Tetsuo Kobayashi

General Dentistry and Clinical Education Unit, Niigata University Medical and Dental Hospital, 2-5274 Gakkochō-dori, Niigata 951-8514, Japan

E-mail kotetsuo@dent.niigata-u.ac.jp

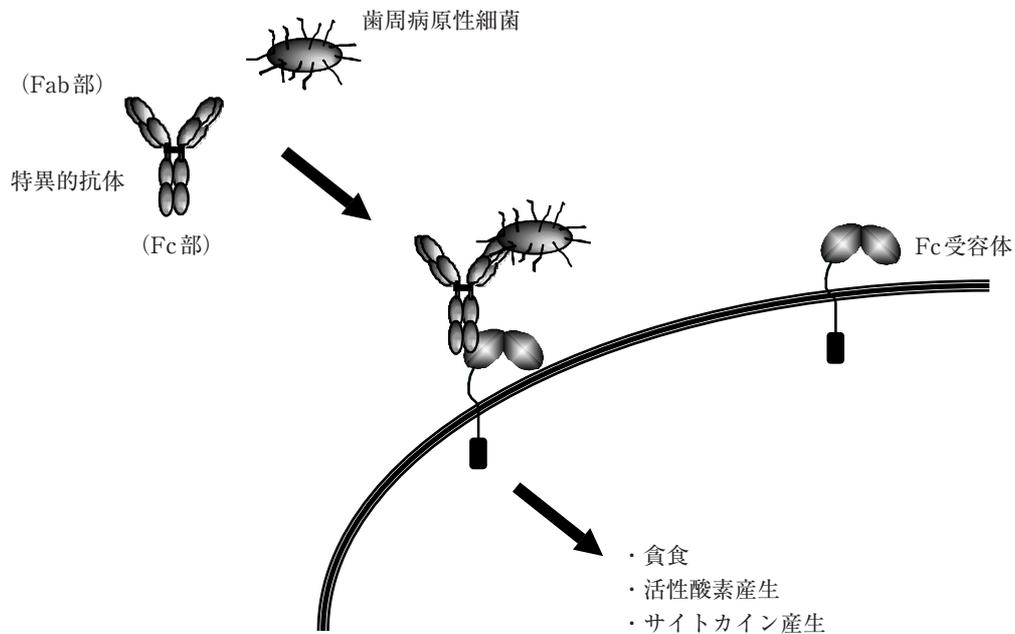


図1 菌周炎におけるFc受容体の役割

Fc受容体は体液性免疫と細胞性免疫との接点に位置して、細菌感染に対する生体防御機構を制御する。

会合してシグナル伝達に参与する。Fc $\gamma$ RIA, Fc $\gamma$ R II A, Fc $\gamma$ R III A, Fc $\alpha$ RI は正のシグナル伝達を仲介する ITAM (immunoreceptor tyrosine-based activation motif), すなわち、チロシンキナーゼ活性化に参与するアミノ酸配列をもつ $\gamma$ 鎖(または $\zeta$ 鎖)サブユニットと会合している。一方、Fc $\gamma$ R II B の細胞内領域には、抑制性シグナルを伝達するアミノ酸配列 ITIM (immunoreceptor tyrosine-based inhibition motif) が存在する。Fc $\gamma$ R II B が多く発現する B 細胞では、B 細胞抗原受容体 (BCR) と Fc $\gamma$ R II B との間で抗原・抗体複合物による架橋がおこるため、BCR を会した活性化シグナルは Fc $\gamma$ R II B により抑制され、負のフィードバック機構が働く<sup>3)</sup>。更に、Fc $\gamma$ R III B は GPI アンカータイプで活性型サブユニットとは直接会合していないため Fc $\gamma$ R III B 単独の刺激では細胞活性化は不可能である。したがって、Fc $\gamma$ R III B の活性化には Fc $\gamma$ R II A や補体レセプター (CR3) との架橋が必要となる。

FcR を介したエフェクター機能としては、貪食 (主に Fc $\gamma$ R II A, Fc $\alpha$ RI), 活性酸素産生, サイトカイン産生, 抗体依存性細胞傷害活性 (主に Fc $\gamma$ RIA, Fc $\gamma$ R II A, Fc $\gamma$ R III A), 抗原提示 (主に Fc $\gamma$ RIA), および抗体産生の制御などがある。好中球上での Fc $\gamma$ R II A と Fc $\gamma$ R III B との架橋により細胞内カルシウム反応

や貪食・活性酸素産生の促進, あるいは CR3 発現の増強が認められる。

## 2. Fc 受容体遺伝子多型と菌周炎感受性

これまで生体防御反応を制御する Fc $\gamma$ R 機能的遺伝子多型は 3 種類知られている。Fc $\gamma$ R II A 遺伝子では第 2 細胞外ドメイン (EC2) nt 507 で G  $\rightarrow$  A 塩基変異 (R 131  $\rightarrow$  H 131 アミノ酸置換) が認められ, その結果 IgG2 (または IgG3) に対する親和性が異なる<sup>4)</sup>。この Fc $\gamma$ R II A-R131/H131 遺伝子多型では, R131/R131 遺伝子型は H131/H131 遺伝子型と比べて IgG2 オプソニン化細菌に対する好中球貪食能も弱く, 感染症のリスクタイプと考えられている<sup>5)</sup>。この遺伝子型の分布には民族差があり, R131/R131 はコーカサス系人種で 20-30% であるのに対し, 日本を含む東アジア系人種では 10% 未満である<sup>6)</sup>。

Fc $\gamma$ R III A 遺伝子では EC2 nt 559T  $\rightarrow$  G 塩基変異に伴い 158F  $\rightarrow$  158V アミノ酸置換が存在する。この Fc $\gamma$ R III A-158F/158V 遺伝子多型では IgG1 および IgG3 に対する親和性が異なり, 158F/158F 遺伝子型は 158V/158V 遺伝子型と比べて親和性が低く, 細胞活性も弱い<sup>7,8)</sup>。この遺伝子型の分布はコーカサス系人種と日本人とで同等である<sup>9)</sup>。

Fc 受容体	FcγRIA (CD64)	FcγRIIA (CD32)	FcγRIIB (CD32)	FcγRIIIA (CD16)	FcγRIIIB (CD16)	FcαRI (CD89)
細胞分布	樹状細胞 単球 マクロファージ	Bリンパ球 好塩基球 樹状細胞 好酸球 単球 マクロファージ 好中球 血小板 Tリンパ球	Bリンパ球 好塩基球 樹状細胞 好酸球 肥満細胞 単球 マクロファージ 好中球	樹状細胞 好酸球 肥満細胞 単球 マクロファージ NK細胞 Tリンパ球	好中球	樹状細胞 好酸球 単球 マクロファージ 好中球
遺伝子多型 (領域)		R131/H131 (EC2)	232I/232T (Exon 5)	158V/158F (EC2)	NA1/NA2 (EC1)	nt324A/G (EC1)
歯周炎との 関連 (対象)		侵襲性 (オランダ・台湾) 慢性 (米国) 重度慢性 (米国・オランダ)	侵襲性 (日本)	侵襲性 (オランダ) 重度慢性 (ドイツ・日本) 再発性 (日本)	侵襲性 (米国・日本) 再発性 (日本)	侵襲性 (日本)

図 2 Fc 受容体プロファイル, 遺伝子多型, および歯周炎感受性との関連

ITAM : immunoreceptor tyrosine-based activation motif

ITIM : immunoreceptor tyrosine-based inhibition motif

EC1 : 第 1 細胞外ドメイン EC2 : 第 2 細胞外ドメイン

FcγRIIIB 遺伝子は第 1 細胞外ドメイン (EC1) に 4 部位のアミノ酸置換 (18R→18S, 47N→47S, 64D→64N, 88V→88L) と異なる glycosylation パターン (NA1 は 4 部位, NA2 は 6 部位) が認められ, neutrophil antigen 多型 (NA1-NA2 多型) を有する<sup>10)</sup>。それ故, IgG1 と IgG3 に対する親和性が異なり, NA2/NA2 遺伝子型は NA1/NA1 遺伝子型と比べて IgG1 または IgG3 オプソニン化細菌に対する貪食能が低いことが示されている<sup>11)</sup>。我々も *Porphyromonas gingivalis* を用いた *in vitro* 実験により, NA1-NA2 多型は好中球貪食能のみでなく活性酸素産生能にも影響を及ぼすことを明らかにした (図 3)<sup>12)</sup>。この遺伝子型の分布には民族差があり, コーカサス系人種での NA2/NA2 頻度は日本人の約 4 倍高い<sup>6)</sup>。

その他の遺伝子多型として我々は, 日本人健常者ゲノム DNA を対象に塩基解析を行い, FcγRIIB 遺伝子に 7 部位<sup>13)</sup>, FcαRI 遺伝子に 1 部位<sup>14)</sup>, 各々遺伝子多型を発見した。後者では間接的に好中球 FcαRI 機能を制御する可能性が示されたが, 更なる詳細な検証が必要である。

#### 1) 侵襲性歯周炎との関連

日本人侵襲性 (早期発症型) 歯周炎患者 38 名, 慢性 (成人性) 歯周炎患者 83 名, および健常者 104 名を対象に FcγR 遺伝子型を解析した結果, 侵襲性患者群での FcγRIIIB-NA2/NA2 遺伝子型および NA2 アリル頻度は健常者群に比べて有意に高かった<sup>15)</sup>。この結果はアフリカ系米国人を対象とした調査でも同様であった<sup>16)</sup>。一方, オランダ人では FcγRIIA-H131 お

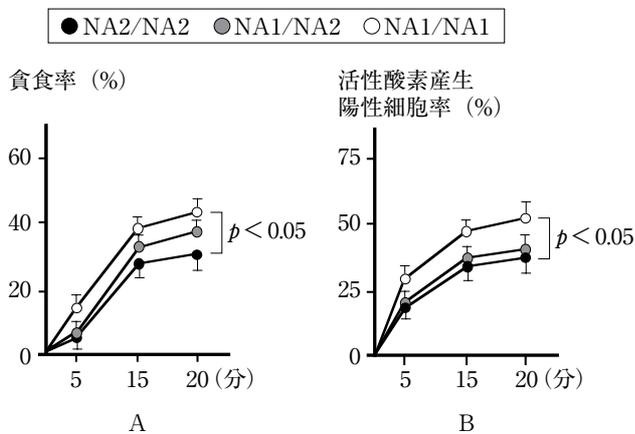


図3 Fcγ受容体III B遺伝子多型と好中球機能

特異的IgG1でオプソニン化した *Porphyromonas gingivalis* に対する好中球の貪食率 (A) と活性酸素産生陽性細胞率 (B) は共に、25分培養時において NA1/NA1 遺伝子型と比べて NA2/NA2 遺伝子型の方が有意に低かった。

および FcγRIIIA-158V が<sup>17)</sup>、また台湾人では FcγRII A-R131 が<sup>18)</sup>、各々侵襲性歯周炎と有意な関連が見られた。更に、B細胞、好中球の機能を制御する FcγRII B-232I/232T、FcαRI-nt324A/G 遺伝子多型も各々日本人の侵襲性歯周炎感受性に関与することも示唆された<sup>14, 19)</sup>。

## 2) 慢性歯周炎との関連

コーカサス系米国人慢性歯周炎患者 213 名、健常者 209 名を対象に FcγR 遺伝子型を解析した結果、患者群での FcγRII A-H131/H131 遺伝子型が健常者群に比べて有意に多く、慢性歯周炎発症との関連性が示唆された<sup>20)</sup>。しかしながら、他の人種 (日本人<sup>21, 22)</sup>、台湾人<sup>18)</sup>、ドイツ人<sup>23)</sup>) を対象とした調査では、慢性歯周炎感受性に寄与する結果は得られなかった。

慢性歯周炎重症度については、コーカサス系米国人<sup>20)</sup>、およびオランダ人慢性歯周炎患者群<sup>17)</sup>、において H131/H131 遺伝子型の方が R131/R131 遺伝子型と比べて歯周組織の破壊が重度であった。一方、日本人慢性歯周炎重症患者 50 名、中等度患者 39 名、健常者 64 名を対象に FcγR 遺伝子型を解析した結果では、FcγRIIIA-158V アリルと慢性歯周炎重症度との間に有意な関連を認めた<sup>22)</sup>。この結果はコーカサス系ドイツ人を対象とした調査結果<sup>23)</sup> と一致しており、以上から FcγRII A および FcγRIII A 遺伝子の高親和性遺伝子型がリスク因子となることが示唆された。

## 3) 再発性歯周炎との関連

メンテナンス中の日本人慢性歯周炎患者 100 名を

対象に FcγR 遺伝子型を解析した結果、歯周炎再発は FcγRIII B-NA2 および FcγRIII A-158F 遺伝子を有する患者に有意に多く認められた<sup>21, 24)</sup>。一方、コーカサス系米国人を対象とした調査結果では、難治性歯周炎患者、予後良好歯周炎患者、および健常者の間で FcγRII A または FcγRIII B の遺伝子型分布は同等であり有意な関連性は認められなかった<sup>25)</sup>。

## 4) 歯周炎抵抗性との関連

高齢者でも歯周組織破壊が殆ど見られない、いわゆる歯周炎抵抗性の方が存在する。日本人 70 歳 309 名を対象に歯周組織検査と FcγR 遺伝子型解析を行った結果、歯周炎抵抗性群 (臨床的付着喪失 4 mm 以上の部位が 5% 以下) 46 名では歯周炎群 (臨床的付着喪失 4 mm 以上の部位 20% 以上) 73 名と比べて FcγRIII B-NA1 頻度が有意に高く、歯周炎抵抗性との関連性が示唆された<sup>26)</sup>。

## 5) 全身性エリテマトーデスとの関連

全身性エリテマトーデス (SLE) は代表的なリウマチ性疾患であり、FcγR を介した免疫複合体の排除が病因に関連するという点で歯周炎と極めて類似している。歯周炎を有する SLE 患者 42 名、歯周組織が健常な SLE 患者 18 名、歯周炎患者 42 名、および健常者 42 名を対象に FcγR 遺伝子型解析を行った結果、FcγRII A-R131 遺伝子と SLE および歯周炎に有意な相関が見られ、FcγRII A-R131 が共通リスク遺伝子となる可能性が示唆された<sup>27)</sup>。

## 3. Fc 受容体ターゲティング療法

新しい歯周治療の1つとしてFcRターゲティング療法 (抗体療法) が注目されている。同療法は、歯周病原性細菌の病原因子に対する特異抗体を歯周ポケットに投与することで、細菌定着の抑制や歯肉溝滲出液 (GCF) 好中球による殺菌促進を期待するものである。これまで、抗 *P. gingivalis* 特異抗体の局所投与で9カ月間同菌の歯周ポケット内再定着を抑制できたとの報告<sup>28)</sup>がある。しかしながら、使用されたのはマウス抗体であり臨床応用を考えた場合に安全性や効果の持続性の点で課題が多い。

1990年以降、遺伝子工学の飛躍的進歩 (ファージディスプレイ法・トランスジェニック法など) によりヒト抗体が開発されてきたが、ヒト抗体遺伝子が巨大 (1-2Mb) であるために遺伝子全長をマウスに導入できなかった。しかし、1997年にヒト抗体遺伝子を全て保持するトランスクロモマウスが開発された<sup>29, 30)</sup>。これにより、様々なヒト抗原に対する種々のヒト特異抗体の作製が可能となった。我々も、日本

大学松戸歯学部生化学・分子生物学講座およびキリンビール株式会社との共同研究で *P. gingivalis* 40kDa 外膜蛋白抗原に対するトランスクロモマウス由来ヒト抗

体の開発に成功した<sup>31)</sup>。得られた IgG クローンはコントロール・ヒト抗体と比べて 40kDa 外膜蛋白抗原に対して高い結合性を示し、好中球貪食能を著しく促進した<sup>31)</sup>。

最近、抗体医療の分野で二極特異抗体が特に注目を浴びている。これは 2 種類の特異抗体より抗原結合部位を取り出し、遺伝子工学的手法により架橋させたものである。通常の特異抗体と比べてターゲット（病原菌、癌細胞など）やエフェクター細胞との特異性・親和性が極めて高く、抗体依存性細胞障害活性を促進するのが特徴であり、Fc 部位を持たないため副作用も少ない<sup>32)</sup>。前述のように、特異抗体によって歯周病原性細菌の定着を抑制することで歯周炎をある程度克服できる可能性がある。しかしながら、GCF 白血球の抗体依存性細胞障害活性を積極的に期待するような抗体療法も必要になることが考えられる。我々は、末梢血好中球と比べて GCF 好中球の Fc $\gamma$ RII A, Fc $\gamma$ RIII B 発現が低下しており（図 4）、歯周病原性細菌-IgG 複合体を効率的に排除できないことを明らかにした<sup>33)</sup>。一方、GCF 好中球の Fc $\alpha$ RI 発現は上昇しており、末梢血好中球と同程度に歯周病原性細菌-IgA 複合体を排除できた<sup>33)</sup>。これらの結果を受けて、我々は日本大学松戸歯学部生化学・分子生物学講座とユトレヒト

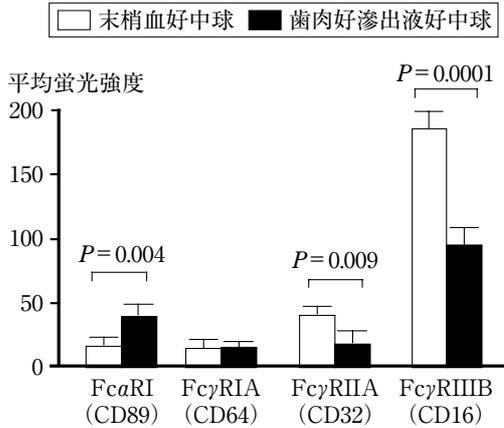
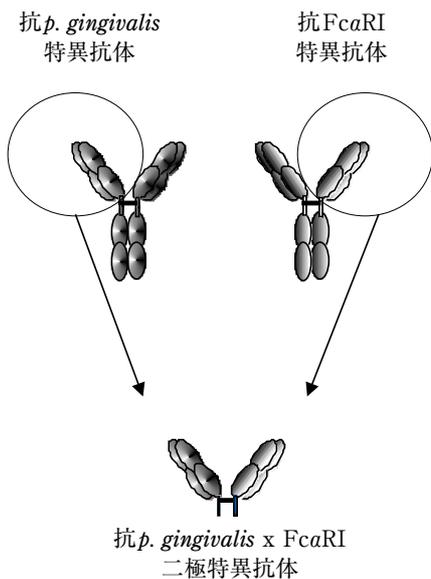


図 4 歯肉溝滲出液好中球の各種 Fc 受容体の発現

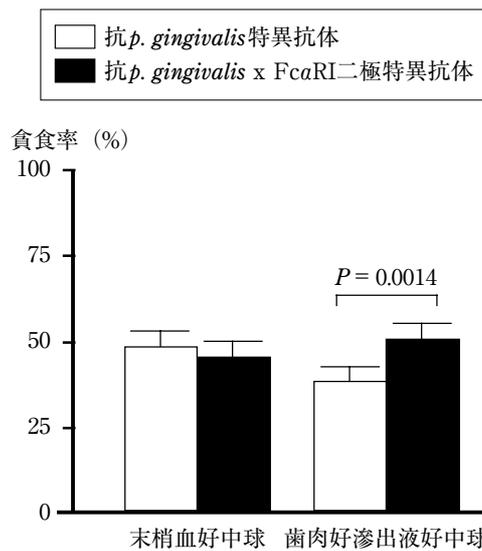
末梢血好中球では Fc $\gamma$ RIII B と Fc $\gamma$ RII A の発現が多いものの、歯肉溝滲出液好中球では Fc $\gamma$ RIII B, Fc $\gamma$ RII A 発現は有意に低下しており、Fc $\alpha$ RI 発現のみが有意に上昇していた。



A

図 5 二極特異抗体による歯肉溝滲出液好中球の機能の賦活化

二極特異抗体は 2 種類の特異的抗体の抗原結合部のみで構成され (A)、コントロールである抗 *Porphyromonas gingivalis* 特異抗体と比べて歯肉溝滲出液好中球の貪食率を有意に増加させた (B)。



B

大学との共同研究で Fc $\alpha$ RI と *P. gingivalis* 130kDa 赤血球凝集ドメインの双方にターゲティングする二極特異抗体を開発した (図 5A)<sup>34)</sup>。得られた二極特異抗体はコントロール・抗 *P. gingivalis* 特異抗体と比べて GCF 好中球の貪食能を有意に増強した (図 5B)<sup>34)</sup>。したがって、様々な歯周病原性細菌に対するヒト二極特異抗体が開発されれば、歯周炎抗体療法の臨床応用は大きな進展を遂げることであろう。

### おわりに

以上の研究成果は、歯周炎の病態生理上重要と思われる免疫グロブリン Fc 受容体の機能および遺伝子多型と臨床との関連について分子・遺伝子レベルで解析したものである。今後は、その他多くの関連候補遺伝子と組み合わせることで歯周炎感受性検査および診断の開発に進展が見られることであろう。更に、Fc 受容体抗菌機能を高める抗体療法の検討は、将来的に歯周炎易感受性患者に対するカスタムメイド療法の 1 つとして臨床応用に貢献できることが期待される。

### 謝 辞

稿を終えるにあたり、研究の遂行に御指導いただきました本学 原 耕二名誉教授、歯周診断・再建学分野 吉江弘正教授をはじめとする多くの先生方に深く感謝の意を表します。

本論文の要旨は、第 49 回春季日本歯周病学会学術大会 (平成 18 年 4 月 28 日) において発表した。

### 文 献

- 1) van de Winkel JGJ, Capel PJA : Human IgG Fc receptor heterogeneity : Molecular aspects and clinical implications. *Immunol Today*, 14 : 215-221, 1993.
- 2) Monteiro RC, van de Winkel JGJ : IgA Fc receptors. *Annu Rev Immunol*, 21 : 177-204, 2003.
- 3) Takai T, Ono M, Hikida M, Ohmori H, Ravetch JV : Augmented humoral and anaphylactic responses in Fc $\gamma$ R II-deficient mice. *Nature*, 379 : 346-349, 1996.
- 4) Warmerdam PAM, van de Winkel JGJ, Gosselin EJ, Capel PJA : Molecular basis for a polymorphism of human Fc $\gamma$  receptor II (CD32). *J Exp Med*, 172 : 19-25, 1990.
- 5) Sanders LAM, Feldman RG, Voorhorst-Ogink MM, de Haas M, Rukers GT, Capel PJA, Zegers BJM, van de Winkel JGJ : Human immunoglobulin G (IgG) Fc receptor II A (CD32) polymorphism and IgG2-mediated bacterial phagocytosis by neutrophils. *Infect Immun*, 63 : 73-81, 1995.
- 6) van der Pol W-L, van de Winkel JGJ : IgG receptor polymorphisms. risk factors for disease. *Immunogenetics*, 48 : 222-232, 1998
- 7) Wu J, Edberg JC, Redecha PB, Bansal V, Guyre PM, Coleman K, Salmon JE, Kimberly RP : A novel polymorphism of Fc $\gamma$ R IIIa (CD16) alters receptor function and predisposes to autoimmune disease. *J Clin Invest*, 100 : 1059-1070, 1997.
- 8) Koene HR, Kleijer M, Algra J, Roos D, von dem Borne AEGKr, de Haas M : Fc $\gamma$ R IIIa-158V/F polymorphism influences the binding of IgG by natural killer cell Fc $\gamma$ R IIIa, independently of the Fc $\gamma$ R IIIa-48L/R/H phenotype. *Blood*, 90 : 1109-1114, 1997.
- 9) Leppers-van de Straat FGJ, van der Pol W-L, Jansen MD, Sugita N, Yoshie H, Kobayashi T, van de Winkel JGJ : A novel PCR-based method for direct Fc $\gamma$  receptor IIIa (CD16) allotyping. *J Immunol Methods*, 242 : 127-132, 2000.
- 10) Huizinga TWJ, Kleijer M, Tetteroo PAT, Roos D, von dem Borne AEGKr : Biallelic neutrophil Na-antigen system is associated with a polymorphism on the phospho-inositol-linked Fc $\gamma$  receptor III (CD16). *Blood*, 75 : 213-217, 1990.
- 11) Bredius RGM, Fijen CAP, de Haas M, Kuijper EJ, Weening RS, van de Winkel JGJ, Out TA : Role of neutrophil Fc $\gamma$ R II a (CD32) and Fc $\gamma$ R III b (CD16) polymorphic forms in phagocytosis of human IgG1- and IgG3-opsonized bacteria and erythrocytes. *Immunology*, 83 : 624-630, 1994.
- 12) Kobayashi T, van der Pol W-L, van de Winkel JGJ, Hara K, Sugita N, Westerdaal NAC, Yoshie H, Horigome T : Relevance of IgG Receptor III b (CD16) polymorphism to handling of *Porphyromonas gingivalis* : Implications for the pathogenesis of adult periodontitis. *J Periodont Res*, 35 : 65-73, 2000.
- 13) Yasuda K, Sugita N, Yamamoto K, Kobayashi T, Yoshie H : Seven single nucleotide substitutions in human Fc $\gamma$  receptor II B gene. *Tissue Antigens*, 58 : 339-342, 2001.
- 14) Kaneko S, Kobayashi T, Yamamoto K, Jansen MD, van de Winkel JGJ, Yoshie H : A novel polymorphism of Fc $\alpha$ RI (CD89) associated with aggressive periodontitis. *Tissue Antigens*, 63 : 572-577, 2004.
- 15) Kobayashi T, Sugita N, van der Pol W-L, Nunokawa Y, Westerdaal NAC, Yamamoto K, van de Winkel JGJ, Yoshie H : The Fc $\gamma$  receptor genotype as a risk factor for generalized early-onset periodontitis in Japanese patients. *J Periodon-*

- tol, 71 : 1425-1432, 2000.
- 16) Fu Y, Korostoff JM, Fine DH, Wilson ME : Fc $\gamma$  receptor genes as risk markers for localized aggressive periodontitis African-Americans. J Periodontol, 73 : 517-523, 2002.
  - 17) Loos BG, Leppers-van de Straat FGJ, van de Winkel JGJ, van der Velden U : Fc $\gamma$  receptor genes as polymorphisms in relation to periodontitis. J Clin Periodontol, 30 : 595-602, 2003.
  - 18) Chung H-Y, Lu H-C, Chen W-L, Lu C-T, Yang Y-H, Tsai C-C : Gm (23) allotypes and Fc $\gamma$  receptor genotypes as risk factors for various forms of periodontitis. J Clin Periodontol, 30 : 954-960, 2003.
  - 19) Yasuda K, Sugita N, Kobayashi T, Yamamoto K, Yoshie H : Fc $\gamma$ R IIB gene polymorphisms in Japanese periodontitis patients. Genes Immun, 4 : 541-546, 2003.
  - 20) Yamamoto K, Kobayashi T, Grossi S, Ho AW, Genco RJ, Yoshie H, De Nardin E : Association of Fc $\gamma$  receptor IIa genotype with chronic periodontitis in Caucasians. J Periodontol, 75 : 515-520, 2004.
  - 21) Kobayashi T, Westerdal NAC, Miyazaki A, van der Pol W-L, Suzuki T, Yoshie H, van de Winkel JGJ, Hara K : Relevance of immunoglobulin G Fc receptor polymorphism to recurrence of adult periodontitis in Japanese patients. Infect Immun, 65 : 3556-3560, 1997.
  - 22) Kobayashi T, Yamamoto K, Sugita N, van der Pol W-L, Yasuda K, Kaneko S, van de Winkel JGJ, Yoshie H : The Fc $\gamma$  receptor genotype as a severity factor for chronic periodontitis in Japanese patients. J Periodontol, 72 : 1324-1331, 2001.
  - 23) Meisel P, Carlsson LE, Sawaf H, Fanghaenel J, Greinacher A, Kocher T : Polymorphisms of Fc $\gamma$ -receptors RIIa, RIIIa, and RIIIb in patients with adult periodontal diseases. Genes Immun, 2 : 258-262, 2001.
  - 24) Sugita N, Yamamoto K, Kobayashi T, van der Pol W-L, Horigome T, Yoshie H, van de Winkel JGJ, Hara K : Relevance of Fc $\gamma$ R IIIa-158V-F polymorphism to recurrence of adult periodontitis in Japanese patients. Clin Exp Immunol, 117 : 350-354, 1999.
  - 25) Colombo AP, Eftimiadi C, Haffajee AD, Cugini MA, Socransky SS : Serum IgG2 level, Gm (23) allotype and Fc $\gamma$ R IIa and Fc $\gamma$ R IIIb receptors in refractory periodontal disease. J Clin Periodontol, 25 : 465-474, 1998.
  - 26) Sugita N, Kobayashi T, Ando Y, Yoshihara A, Yamamoto K, van de Winkel JGJ, Miyazaki H, Yoshie H : Increased frequency of Fc $\gamma$ R IIIb-NA1 allele in periodontitis-resistant subjects in an elderly Japanese population. J Dent Res, 80 : 914-918, 2001.
  - 27) Kobayashi T, Ito S, Yamamoto K, Hasegawa H, Sugita N, Kuroda T, Kaneko S, Narita I, Yasuda K, Nakano M, Gejyo F, Yoshie H : Risk of periodontitis in systemic lupus erythematosus is associated with Fc $\gamma$  receptor polymorphisms. J Periodontol, 74 : 378-384, 2003.
  - 28) Booth V, Ashley FP, Lehner T : Passive immunization with monoclonal antibodies against *Porphyromonas gingivalis* in patients with periodontitis. Infect Immun, 64 : 422-427, 1996.
  - 29) Tomizuka K, Yoshida H, Uejima H, Kugoh H, Sato K, Ohguma A, Hayasaka M, Hanaoka K, Oshimura M, Ishida I : Functional expression and germline transmission of a human chromosome fragment in chimaeric mice. Nature Genet, 16 : 133-143, 1997.
  - 30) Tomizuka K, Shinohara T, Yoshida H, Uejima H, Ohguma A, Tanaka S, Sato K, Oshimura M, Ishida I : Double trans-chromosomal mice : Maintenance of two individual human chromosome fragments containing Ig heavy and  $\kappa$  loci and expression of fully human antibodies. Proc Natl Acad Sci, 97 : 722-727, 2000.
  - 31) Takauchi A, Kobayashi T, Tahara T, Nakazawa K, Hayakawa M, Shibata Y, Ishida I, Abiko Y, Yoshie H : The trans-chromosomal mouse-derived human monoclonal antibody promotes phagocytosis of *Porphyromonas gingivalis* by neutrophils. J Periodontol, 76 : 18-23, 2005.
  - 32) van Spruiel AB, van Ojik HH, van de Winkel JGJ : Immunotherapeutic perspective for bispecific antibodies. Immunol Today, 8 : 391-397, 2000.
  - 33) Kobayashi T, Yamamoto K, Sugita N, van Spruiel AB, Kaneko S, van de Winkel JGJ, Yoshie H : Effective *in vitro* clearance of *Porphyromonas gingivalis* by Fc $\alpha$  receptor I (CD89) on gingival crevicular neutrophils. Infect Immun, 69 : 2935-2942, 2001.
  - 34) Kobayashi T, Takauchi A, van Spruiel AB, Vilé HA, Hayakawa M, Shibata Y, Abiko Y, van de Winkel JGJ, Yoshie H : Targeting of *Porphyromonas gingivalis* with a bispecific antibody directed to Fc $\alpha$ RI (CD89) improves *in vitro* clearance by gingival crevicular neutrophils. Vaccine, 23 : 585-594, 2004.