

CMRF35 样分子/CD300 超家族的成员及其在免疫、炎症中的作用

Members of CMRF35-like molecules/CD300 super family and their roles in immune response and inflammation

吴亚男 综述,曹雪涛* 审阅(第二军医大学免疫学研究所,上海 200433)

[摘要] 免疫球蛋白(IgSF)超家族成员在免疫与炎症中作用与机制研究一直是生物医学领域的热点,IgSF超家族的鼠CMRF35样分子(CMRF-35-like molecule,CLM)家族成员分子及CLM相对应的人源CD300家族成员分子的结构与功能备受关注。CLM/CD300家族成员在单核细胞、巨噬细胞、淋巴细胞、粒细胞等免疫细胞表面广泛地表达。CLM家族含有9个成员,其中,CLM1和CLM5为配对的抑制性和活化性受体,交联活化CLM1后能抑制CLM5介导的肥大细胞及中性粒细胞活化;CLM8和CLM4亦为配对的抑制性和活化性受体;其他活化性受体如CLM2交联活化后能诱导单核细胞TNF- α 的产生;CLM7能促进肥大细胞分泌细胞因子并促进细胞存活、脱颗粒以及细胞黏附等。CLM在免疫与炎症过程及其调控中起重要作用。有关CLM/CD300家族成员结构与功能的研究将为免疫应答的调控机制与相关疾病的防治提供新的思路和靶点。

[关键词] 免疫球蛋白超家族;CMRF35样分子/CD300超家族;受体分子成员;免疫应答;炎症

[中图分类号] R392.1

[文献标志码] A

[文章编号] 1007-385X(2009)01-088-05

鼠CMRF35样分子(CMRF-35-Like molecule, CLM)超家族含有9个成员,位于鼠第11号染色体上^[1],CLM1~CLM8非常紧密地位于11E2区的250 kb左右的区域,而CLM9与其他家族成员分离,位于11D区,与11E1边界相邻。鼠CLM对应的人源分子CD300家族有7个成员,CD300A~CD300F位于人染色体17q25,而CD300G位于人染色体17q21。由于CLM/CD300家族成员在单核细胞、巨噬细胞、淋巴细胞、粒细胞等免疫细胞表面广泛地表达,提示其在免疫应答及炎症中发挥重要的作用^[1-3];另外,一些成员分子如CLM2、CLM4、CLM5等也表达在肥大细胞、嗜酸性粒细胞、嗜碱性粒细胞等,提示其在变态反应等病理过程中也发挥一定作用^[3-5];另外,破骨细胞亦表达相配对的活化性和抑制性CLM受体,如CLM5和CLM1在破骨细胞的分化调控中发挥了一定作用^[1]。可见,CLM/CD300家族成员参与了免疫、炎症过程。本文将简要综述CLM/CD300家族成员的结构与功能及其在免疫、炎症中的作用。

1 CLM/CD300家族中含有ITIM的受体及与其配对的活化性受体

配对(paired)的活化性和抑制性受体的胞外免疫球蛋白区有很高一致性,分别通过ITAM或ITIM介导活化或抑制作用。

1.1 CLM1及其配对的活化受体CLM5

1.1.1 CLM1 CLM1又名CD300f、IgSF13、Digr2、LMIR3、IREM-1。Chung等^[1]在对TREM-2同源性比对时发现并克隆了一个新的鼠源单链含Ig区域受体,由于它与CMRF-35受体有较高的同源性,因此命名为

CMRF-35样分子1(CLM1)。CLM1是相对分子质量为60 000的单体蛋白,其胞质段能募集SHP-1。该受体分子胞外段含有保守的免疫球蛋白区半胱氨酸和保守的免疫球蛋白区连接残基,其胞质区含有2个ITIM(immunoreceptor tyrosine-based inhibitory motifs)及多个酪氨酸残基,其中一个位于YxxM基序中,YxxM基序通过与PI3K结合参与活化信号传递;另一个位于结合SLAM相关蛋白的TxYxxI基序中。因此,当不同位点的酪氨酸发生磷酸化后,CLM-1将发挥不同的功能。CLM1主要表达在单核细胞、巨噬细胞和树突状细胞表面。具有破骨作用的细胞因子RANKL刺激RAW细胞株24 h后,CLM1 mRNA表达下调;而转染CLM1能抑制RANKL和TGF- β 诱导的RAW细胞的破骨作用,提示CLM1作用于的破骨细胞分化的中晚期,从而抑制破骨作用。

Sui等^[6]从人树突状细胞S大规模测序中克隆并鉴定了CLM1的人源对应分子,命名为CD300f/IgSF13,免疫共沉淀证实CD300f能募集SHP-1和SHIP,提示了CD300f可能的抑制功能。Shi等^[7]证明CD300f能与T细胞表面的配体相结合,抑制DC诱导的T细胞增殖,并且负向调控体内外抗原特异性的Th1和CTL细胞应答;CD300f通过与SHP-1和PI3K的调节亚单位P85结合,抑制了Fc ϵ RI介导的嗜碱性细

[基金项目] 国家高技术研究发展(863)计划资助项目(No. 2006AA02A305)。Supported by the National High Technology Research and Development Program of China (No. 2006AA02A305)

[作者简介] 吴亚男(1977-),女,辽宁省大连人,博士生,主要从事受体功能方面的研究

* 通讯作者(Corresponding author). E-mail: caoxt@sh163.net

胞脱颗粒,而在 SHP-1 结合位点突变及使用 PI3K 抑制剂后,这种抑制作用消失^[8]。日本学者^[9]发现,CD300f 交联后能诱导腹腔巨噬细胞死亡,这种现象是 caspase 和内质网应激途径非依赖的,且与胞质 ITIM 和 ITSM 基序无关。这些实验结果提示,CLM1 能通过数种机制负向调控免疫应答和超敏反应。

1.1.2 CLM5 CLM5 又名 CD300d、DiGr1、MAIR-II、LMIR4。CLM5 的跨膜区含有一个带负电荷的谷氨酸,胞内段很短且没有任何已知保守基序。RT-PCR 证实 CLM5 主要表达在树突状细胞、巨噬细胞和中性粒细胞等髓系细胞,但在淋巴系细胞中几乎没有表达^[2]。用 FLAG 标记的 CLM5 转染 RAW 巨噬细胞后,用抗 FLAG 抗体交联活化,可触发 P38、ERK1/2 和 JNK 发生磷酸化,且交联活化的表达 CLM5 的 RAW264.7 细胞发生纤维化改变。由于 CLM5 能募集 FcR γ ^[3],并且其他的 FcR γ 相关受体,如 PIR-A 和破骨细胞相关受体在抗体交联活化后也能增强破骨细胞的形成^[10-12],因此提示 CLM5 也可能在破骨细胞的分化中发挥了作用。

CLM5 与 CLM1 的免疫球蛋白区氨基酸序列有 91% 的一致性,而 CLM1 有相对较长的含有 ITIM 的胞内段,因此,提示 CLM5 和 CLM1 是配对的活化性和抑制性受体。

Shi 等^[3]从骨髓肥大细胞中分离并鉴定了分别与 CLM1 和 CLM5 具有很高一致性的两个受体分子,分别命名为 LMIR3 和 LMIR4。由于 LMIR 来源于 CBA/J 小鼠而 CLM 来源于 C57BL/6 小鼠,LMIR3 和 CLM-1 有 13 个氨基酸不同,而 LMIR4 和 CLM5 有 19 个氨基酸不同。LMIR4 是单价的 O-连接的糖蛋白,主要表达在气管和肺。流式分析结果显示,LMIR4 在外周血细胞和腹腔细胞中均有表达,其中,外周血中性粒细胞和单核巨噬细胞表达较高,在骨髓来源的细胞中表达较弱。免疫共沉淀显示,LMIR4 能募集 FcR γ ,并且,过表达 FcR γ 能增加 LMIR4 在 COS-7 细胞表面的表达,提示 FcR γ 能被 LMIR4 募集并稳定 LMIR4,从而促进其在细胞表面表达。抗体交联活化骨髓肥大细胞表面 FLAG 标记的 LMIR4,能促进胞内 Akt 和 MAPKs 的磷酸化,增加 IL-6 和 TNF- α 的产生及脱颗粒,而 LMIR4 产生的活化信号需要 Syk 和 Lyn 的参与。LMIR4 活化后,使肥大细胞抗凋亡。LMIR4 活化联合 LPS 刺激后,增强了 ERK 和 Akt 的活化并促进了细胞因子的产生。将 LMIR4 和 LMIR3 交联活化后,IL-6 的产生受到抑制,提示 LMIR3 发挥了负向调控功能。LPS 刺激后,骨髓、外周血或腹腔中的中性粒细胞 LMIR3 表达增加,LMIR4 表达降低。腹腔内注射 G-CSF 增加骨髓中性粒细胞 LMIR3 和 LMIR4 的表达,外周血没有变化,提示 LMIR3 和 LMIR4 在成熟的中性粒细胞中有较高的表

达。LMIR4 活化联合 LPS 刺激后,增强了中性粒细胞的黏附特性,促进 IL-6 和 TNF- α 产生,提示 LMIR4 能正向调控中性粒细胞介导的免疫应答及肥大细胞介导的炎症超敏反应。

1.2 CLM8 及其配对的活化性受体 CLM4

1.2.1 CLM8 CLM8 又名 CD300a、CMRF35H、LMIR1、MAIR-Ia。Cantoni 等^[13]克隆并鉴定了一个被 CMRF-35 单克隆抗体识别的新分子,其胞外段免疫球蛋白区与 CMRF-35 非常相似,仅有 18 个氨基酸不同,因此将之命名为 CMRF-35H,也即 CD300a。CD300a 是相对分子质量为 60 000 的糖蛋白,其胞质内段的 ITIM 基序能募集 SHP-1 和 SHP-2。CMRF-35H 的近膜端含有许多丝氨酸和苏氨酸残基,提示存在 O 连接的糖基化。其胞质内段含有 3 个 ITIM 和 2 个双亮氨酸基序,此基序与内吞作用及 CD3 γ 、CD3 δ 链的溶酶体转运相关。CD300a 主要在单核细胞、中性粒细胞、巨噬细胞、树突状细胞、淋巴细胞亚群及骨髓细胞等白细胞表面表达^[14]。

将未分化的 HL-60 以维甲酸 RA 诱导分化后,其细胞表面 CD300a 表达上调;LPS 和 GM-CSF 刺激人中性粒细胞后使得细胞内储存的 CD300a 受体快速转位到细胞膜表面,导致 CD300a 表达显著增加。交联活化 CD300a 可以抑制活化性受体 CD32a 介导的信号传递,但不能抑制 TLR-4 介导的 ROS 产生^[15]。CD300a (IRp60) 交联活化之后可以抑制 NK 细胞的细胞毒作用,并且抑制通过 HLA 限制性的或 HLA 非限制性的活化性受体介导的 NK 细胞裂解功能;抑制嗜酸细胞迁移,抑制 IL-5/GM-CSF 对嗜酸细胞的抗凋亡作用,并阻断其 TNF- α 、IL-1 β 、IFN- γ 、IL-4 的产生;抑制 IL-5 介导的 JAK2 磷酸化以及嗜酸细胞活化趋化因子、IL-5/GM-CSF 介导的 ERK1/2 和 p38 的磷酸化;使 CD300a 发生磷酸化,并募集 SHP-1^[16]。CD300a 可组成性地表达在肥大细胞表面,在嗜酸粒细胞主要碱性蛋白(eosinophil major basic protein, MBP)和嗜酸细胞源神经毒素(eosinophil protein X/eosinophil derived neurotoxin, EPX/EDN)作用下其表达下调。使用免疫复合物交联活化后,CD300 能抑制 IgE 诱导的肥大细胞脱颗粒作用,抑制干细胞因子介导的细胞存活,其机制与酪氨酸磷酸化、磷酸酶的募集以及胞内钙流的降低有关;在鼠变态反应性腹膜炎模型^[17]中,使用 TLR7/9 配体刺激浆细胞样树突状细胞(S pDC)后,pDC 细胞表面 CD300a/c 表达下调,外源的 IFN- α 抑制 CD300a/c 的表达,中和 IFN- α 后,TLR 配体诱导的 CD300a/c 表达下调被阻断,提示 IFN- α 参与调控 pDC 细胞表面 CD300a/c 的表达。IFN- α 能促进 CpG ODN 诱导的 pDC 细胞的 TNF- α 分泌;当交联活化 CD300a/c 后,可

增加 pDC 细胞 IFN- α 分泌, 减少 TNF- α 的分泌, 但中和 IFN- α 后, 进一步降低了 TNF- α 的分泌, 提示 CD300a 和 CD300c 在 pDC 细胞分泌 TNF- α 和 IFN- α 的交叉调控中扮演了重要的角色^[18]。

1.2.2 CLM4 CLM4 又名 DIgR1、CD300D、MAIR-II、LMIR2。Luo 等^[19]从鼠树突状细胞中分离出了一种细胞表面糖蛋白受体, 其与人 CMRF-35A 有非常相近的同源性, 命名为树突状细胞来源的免疫球蛋白样受体 1 (dendritic cell-derived Ig-like receptor 1, DIgR1), 即为后来命名的 CLM4, 该受体 mRNA 在脾脏中高表达, 并且在专职 APC 表面优先表达, 包括树突状细胞、单核/巨噬细胞和 B 淋巴细胞, 提示 DIgR1 可能在免疫系统中发挥作用。随后日本学者^[20]从鼠抗原刺激的骨髓来源的 cDNA 文库中分离并鉴定了 2 个编码 I 型跨膜蛋白的分子, 分别命名为 LMIR1 (即 CLM8) 和 LMIR2 (即 CLM4)。LMIR1 与人 CMRF-35H 氨基酸水平有 46% 的一致性, LMIR2 与人 CMRF-35A 氨基酸水平有 49% 的一致性, 提示鼠 LMIR1、LMIR2 分别为人 CMRF-35H 和 CMRF-35A 的同源分子。两个分子的胞外段氨基酸具有 90% 的一致性, 提示 LMIR1 和 LMIR2 是配对的受体。LMIR1 (即 CLM8) 胞内段含有 ITIM, 交联活化后能招募酪氨酸磷酸酶 SHP-1, SHP-2 和 SHIP; LMIR2 (即 CLM4) 含有很短的胞质尾, 且跨膜段含有 2 个正电荷氨基酸, 能招募含有 ITAM 的接头蛋白 DAP10、DAP12、FcR γ 。

Yostumoto 等^[4]从巨噬细胞文库中克隆并鉴定了两个髓系细胞表达的表面受体, 命名为 MAIR I (即 CLM8) 和 MAIR II (即 CLM4)。MAIR II 与 MAIR I 免疫球蛋白区氨基酸序列有 92% 的一致性, 提示两受体为配对的活化和抑制性受体。MAIR II 跨膜区有一个带正电荷的赖氨酸, 该受体表达在 B 细胞亚群及外周血巨噬细胞表面。交联活化 MAIR I 能介导受体内吞, 以及抑制 IgE 介导的肥大细胞脱颗粒作用; MAIR II 能募集 DAP12 和 FcR γ 并刺激巨噬细胞炎症因子和趋化因子的分泌。

2 CLM 家族中与 ITAM 基序相关的受体

2.1 CLM2

CLM2 又名 IREM-2、CD300e。Aguilar 等^[5]从人外周血单个核细胞 cDNA 文库克隆并鉴定了该新分子, 其胞外免疫球蛋白区与 IRP60 (71%) 和 CMRF-35 (73%) 有高度同源性, 故又命名为 IREM-2。其位于染色体 17q25.1, 胞外段含有一个糖基化位点, 跨膜区含有一个带正电荷的赖氨酸残基, 胞质段为含有 10 个氨基酸的短尾序列。IREM-2 能招募 DAP-12, 应用抗 IREM-2 的单抗, 证实了该受体主要在成熟的单核细胞

系和髓样树突状细胞表面表达, 体外分化的巨噬细胞或未成熟的树突状细胞中 IREM-2 表达下调。抗体交联活化 IREM-2 后, 嗜碱细胞性白血病细胞的 IREM-2 募集 DAP-12, 且诱导 NFAT 转录活性。单核细胞表面 IREM-2 交联活化后, 能诱导 TNF- α 产生。因此, IREM-2 是表达于单核细胞系的免疫球蛋白超家族的新型活化性受体。

人单核细胞来源的 DC (MoDC) 可以通过黏附外周血单个核细胞或 CD14 阳性选择获得单核细胞进行培养而制备获得。将 CD300e 免疫选择的单核来源的 DC 细胞在表型上和功能上与 CD14 免疫选择的细胞对比后发现, CD300e 和 CD14 免疫选择的单核来源的 DC 细胞表达相似水平的 DC 标志、CD83 和共刺激分子 CD80、CD86 和 CD40。两种方法选择的细胞对可溶性抗原的胞饮作用及受体介导的摄取作用具有相同的功效; 均可诱导具有可比性的 CD4⁺T 淋巴细胞的同种异体反应和对破伤风毒素的记忆性应答, 以及 CD8⁺T 淋巴细胞的应答反应; 激发相似的细胞因子如 IL-12、TNF- α 和低水平的 IFN- γ 分泌, 多数情况下不分泌 IL-10。两种方法选择所制备的 DC 细胞都对趋化因子 CCL21 有迁移作用, 但 CD300e 免疫选择制备的 DC 迁移作用更强。因此, CD300e 作为另一个单核细胞特异表面标志, 可用于纯化单核细胞, 继而使其诱导分化为功能活化的单核来源的 DC 细胞^[21]。

2.2 CLM7

CLM7 又名 CD300b、LMIR5、REM3。鼠 CLM7/LMIR5 主要在髓样细胞表面表达, 如肥大细胞、粒细胞、巨噬细胞和树突状细胞。以 mLIR5 转染骨髓来源的肥大细胞, 交联活化该受体后, 可促进肥大细胞分泌细胞因子、细胞存活、脱颗粒以及细胞黏附到细胞外基质层等细胞活化现象。mLMIR5 能招募 DAP12, 在 DAP12 缺失后, 肥大细胞的交联活化现象被抑制。交联内源性 mLIR5 后, 能诱导 Syk 依赖的胎肝肥大细胞活化。交联人 LMIR5/D300B 后, 在缺乏 DAP12 和 DAP10 时仍能诱导骨髓肥大细胞分泌细胞因子, 提示存在其他未知的接头蛋白。有趣的是, hLMIR5 胞质区含有一个酪氨酸残基 (Y188), 在 DAP12 缺陷条件下, Y188 磷酸化在 hLMIR5 介导的细胞因子的产生中发挥了主要作用。尽管鼠和人的 LMIR5 在固有免疫细胞中扮演了活化受体的角色, 但鼠和人的 LMIR5 的功能调控却是不一致的。hLMIR5 胞质区含有假定的酪氨酸磷酸化位点, 而 mLIR5 没有; mLIR5 含有一个 N 连接的糖基化位点, 而 hLMIR5 没有。mLMIR5 与配对受体 CLM1 和 CLM5 有很高的同源性, 提示在 CLM5 缺失时 mLIR5 可以作为 CLM1 的类似物。在直肠和肺组织中 mLIR5 mRNA 高表达, 提示 mLIR5 可能在

黏膜免疫中发挥作用^[22]。CD300b 的胞质尾有一个含酪氨酸的基序,在 c-Fyn 磷酸化后,该基序变成胞内信号介质生长因子受体结合蛋白 2 的锚定位点。然而,在缺乏 DAP12 后,CD300b 能够活化 RBL-2H3 细胞 NFAT/AP-1 依赖的转录活性,只有当共同突变胞质酪氨酸和跨膜赖氨酸后,转录活性才被取消。提示存在一种未知的分子能通过跨膜区带电荷的残基与 CD300b 结合,使受体不通过 DAP12 传递信号。因此,CD300b 能通过结合不同的介质分子启动活化信号,激活不同的信号途径^[23]。

3 CLM 家族的其他成员

3.1 CLM6

CLM6 又名 CD300c、LIR、CMRF35、IGSF16、CMRF35A。Jackson 等^[24]制备了抗 CMRF-35 的单克隆抗体,该抗体能识别表达在大颗粒淋巴细胞、单核细胞、巨噬细胞、粒细胞及外周血 T、B 淋巴细胞亚群的细胞表面受体蛋白,此受体蛋白为免疫球蛋白超家族成员,命名为 CMRF-35 (CD300c)。该分子胞外段近膜处含有较高比例的脯氨酸、丝氨酸、苏氨酸,提示为 O 糖基化位点;跨膜段含有谷氨酸和脯氨酸残基;胞内段含有很短的胞质尾。以 PHA、PMA 或 CaI 活化外周血 T 细胞后,降低了 CMRF-35⁺T 淋巴细胞的数目;PHA 活化的扁桃体 T 细胞 CMRF-35 抗原表达上调;PMA 和 CaI 活化的扁桃体 B 淋巴细胞 CMRF-35 抗原表达上调;IL-2 活化的 NK 细胞 CMRF-35 抗原表达没有改变,但 Fc 受体刺激后 CMRF-35 抗原表达下调。在单核-巨噬细胞分化过程中,CMRF-35 抗原表达中度上调,提示 CLM6/CD300c/CMRF-35 抗原在不同类型的白细胞中均发挥了功能^[25]。

3.2 CLM9

CLM9 又名 CD300g。鼠 CLM9 位于染色体 11D 位置,其人对对应受体 CD300g 位于染色体 17q21 位置。人和鼠的该受体基因结构相似,存在至少 4 个亚型。鼠 CLM9 仅在毛细血管内皮细胞表面表达。免疫电镜显示,CLM9 位于毛细血管内皮膜的顶端、(基)底外侧以及细胞内的囊泡结构中。胞转作用实验证明 CLM9 可以双相跨越细胞。转染外源 CLM9 到 HeLa 细胞后,能摄取 IgA2 和 IgM,不能摄取 IgG,结果提示 CLM1 可能在穿越毛细血管内皮的分子转运中发挥了重要作用^[26]。

淋巴细胞 L-选择素和某些唾(液)黏蛋白的相互作用促进淋巴细胞迁移到淋巴结,这些唾(液)黏蛋白带有特异的糖类化合物,表达在淋巴结高内皮细胞静脉上(HEVs)。CLM9 是 HEV 相关的唾(液)黏蛋白,含有一个单链的 V 型免疫球蛋白区和一个黏蛋白样区

域。电镜分析显示,CLM9 聚集在淋巴结 HEVs 伸长的微绒毛突起腔内,适当的糖基化后,CLM9 在生理流动条件下通过其黏蛋白区域支持淋巴细胞滚动,且 CLM9 通过其 Ig 区结合淋巴细胞,并与 LFAA-1 和 VLA-4 无关。可见,CLM9 是表达在淋巴结 HEVs 上的具有双功能的外周淋巴结黏附素,能通过不同功能区介导淋巴细胞的滚动和黏合^[27]。

4 结 语

机体的免疫应答需要精确的调控,以避免过高或过低的免疫反应所导致的免疫病理现象或者无法清除异物抗原。调控的机制之一就是含有 ITIM 的抑制性和活化性受体介导不同的信号通路。已有的实验证明,CLM 家族成员与免疫应答、炎症及变态反应关系密切。首先,CLM 家族成员主要表达在参与固有免疫应答的髓系免疫细胞表面,有些成员如 CLM4 在脾脏等免疫器官高表达,还有如 CLM5 在与外来抗原直接接触的气道和肺脏高表达;其次,多数活化性受体成员如 CLM5、CLM7、CLM8 在抗体交联活化后能促进中性粒细胞、肥大细胞、嗜酸性粒细胞或嗜碱性粒细胞分泌炎症因子,而抑制性受体成员如 CLM1 或 CLM8 则抑制炎症反应或免疫细胞应答;再次,许多受体成员如 CLM1/5、CLM4/在受炎症因子等外来刺激的细胞表面表达发生变化,提示在炎症反应过程中起一定的正向和负向调控作用。有关 CLM/CD300 家族成员的结构与功能的研究将为免疫应答的调控机制与炎症性疾病的防治提供新的思路和靶点。

[参 考 文 献]

- [1] Chung DH, Humphrey MB, Nakamura MC, *et al.* CMRF-35-like molecule-1, a novel mouse myeloid receptor, can inhibit osteoclast formation [J]. *J Immunol*, 2003, 171(12):6541-6548.
- [2] Fujimoto M, Takatsu H, Ohno H, *et al.* CMRF-35-like molecule-5 constitutes novel paired receptors, with CMRF-35-like molecule-1, to transduce activation signal upon association with FcRgamma [J]. *Int Immunol*, 2006, 18(10): 1499-1508.
- [3] Izawa K, Kitaura J, Yamanishi Y, *et al.* Functional analysis of activating receptor LMIR4 as a counterpart of inhibitory receptor LMIR3 [J]. *J Biol Chem*, 2007, 282(25): 17997-18008.
- [4] Yotsumoto K, Okoshi Y, Shibuya K, *et al.* Paired activating and inhibitory immunoglobulin-like receptors, MAIR-I and MAIR-II, regulate mast cell and macrophage activation [J]. *J Exp Med*, 2003, 198(2): 223-233.
- [5] Aguilar H, Alvarez-Errico D, García-Montero AC, *et al.* Molecular characterization of a novel immune receptor restricted to the monocytic lineage [J]. *J Immunol*, 2004, 173(11): 6703-6711.
- [6] Sui L, Li N, Liu Q, *et al.* IgSF13, a novel human inhibitory receptor of the immunoglobulin superfamily, is preferentially expressed in dendritic cells and monocytes [J]. *Biochem Biophys Res Com-*

mun, 2004, 319(3): 920-928.

[7] Shi L, Luo K, Xia D, *et al.* DlgR2, dendritic cell-derived immunoglobulin receptor 2, is one representative of a family of IgSF inhibitory receptors and mediates negative regulation of dendritic cell-initiated antigen-specific T-cell responses[J]. *Blood*, 2006, 108(8): 2678-2686.

[8] Alvarez-Errico D, Sayós J, López-Botet M. The IREM-1 (CD300f) inhibitory receptor associates with the p85alpha subunit of phosphoinositide 3-kinase[J]. *J Immunol*, 2007, 178(2): 808-816.

[9] Can I, Tahara-Hanaoka S, Hitomi K, *et al.* Caspase-independent cell death by CD300LF (MAIR-V), an inhibitory immunoglobulin-like receptor on myeloid cells[J]. *J Immunol*, 2008, 180(1): 207-213.

[10] Maeda A, Kurosaki M, Kurosaki T, *et al.* Paired immunoglobulin-like receptor (PIR)-A is involved in activating mast cells through its association with Fc receptor gamma chain[J]. *J Exp Med*, 1998, 188(5):991-995.

[11] Merck E, Gaillard C, Gorman DM, *et al.* OSCAR is an FcRgamma-associated receptor that is expressed by myeloid cells and is involved in antigen presentation and activation of human dendritic cells[J]. *Blood*, 2004, 104(5):1386-1395.

[12] Ishikawa S, Arase N, Suenaga T, *et al.* Involvement of FcRgamma in signal transduction of osteoclast-associated receptor (OSCAR) [J]. *Int Immunol*, 2004, 16(7): 1019-1025.

[13] Cantoni C, Bottino C, Augugliaro R, *et al.* Molecular and functional characterization of IRp60, a member of the immunoglobulin superfamily that functions as an inhibitory receptor in human NK cells[J]. *Eur J Immunol*, 1999, 29(10): 3148-3159.

[14] Green BJ, Clark GJ, Hart DN, *et al.* The CMRF-35 mAb recognizes a second leukocyte membrane molecule with a domain similar to the poly Ig receptor[J]. *Int Immunol*, 1998, 10(7):891-899.

[15] Alvarez Y, Tang X, Coligan JE, *et al.* The CD300a (IRp60) inhibitory receptor is rapidly up-regulated on human neutrophils in response to inflammatory stimuli and modulates CD32a (FcgammaRIIa) mediated signaling[J]. *Mol Immunol*, 2008, 45(1):253-258.

[16] Munitz A, Bachelet I, Eliashar R, *et al.* The inhibitory receptor IRp60 (CD300a) suppresses the effects of IL-5, GM-CSF, and eotaxin on human peripheral blood eosinophils[J]. *Blood*, 2006, 107(5): 1996-2003.

[17] Bachelet I, Munitz A, Moretta A, *et al.* The inhibitory receptor IRp60 (CD300a) is expressed and functional on human mast cells [J]. *J Immunol*, 2005, 175(12): 7989-7995.

[18] Ju X, Zenke M, Hart DN, *et al.* CD300a/c regulate type I interferon and TNF-alpha secretion by human plasmacytoid dendritic cells stimulated with TLR7 and TLR9 ligands[J]. *Blood*, 2008, 112(4): 1184-1194.

[19] Luo K, Zhang W, Sui L, *et al.* DlgR1, a novel membrane receptor of the immunoglobulin gene superfamily, is preferentially expressed by antigen-presenting cells[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2001, 287(1): 35-41.

[20] Kumagai H, Oki T, Tamitsu K, *et al.* Identification and characterization of a new pair of immunoglobulin-like receptors LMIR1 and 2 derived from murine bone marrow-derived mast cells[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2003, 307(3): 719-729.

[21] Clark GJ, Jamriska L, Rao M, *et al.* Monocytes immunoselected via the novel monocyte specific molecule, CD300e, differentiate into active migratory dendritic cells[J]. *J Immunother*, 2007, 30(3): 303-311.

[22] Yamanishi Y, Kitaura J, Izawa K, *et al.* Analysis of mouse LMIR5/CLM-7 as an activating receptor: differential regulation of LMIR5/CLM-7 in mouse versus human cells[J]. *Blood*, 2007, 111(2): 688-698.

[23] Martínez-Barriocanal A, Sayós J. Molecular and functional characterization of CD300b, a new activating immunoglobulin receptor able to transduce signals through two different pathways[J]. *J Immunol*, 2006, 177(5): 2819-2830.

[24] Jackson DG, Hart DN, Starling G, *et al.* Molecular cloning of a novel member of the immunoglobulin gene superfamily homologous to the polymeric immunoglobulin receptor[J]. *Eur J Immunol*, 1992, 22(5): 1157-1163.

[25] Daish A, Starling GC, McKenzie JL, *et al.* Expression of the CMRF-35 antigen, a new member of the immunoglobulin gene superfamily, is differentially regulated on leucocytes[J]. *Immunology*, 1993, 79(1): 55-63.

[26] Takatsu H, Hase K, Ohmae M, *et al.* CD300 antigen like family member G: a novel Ig receptor like protein exclusively expressed on capillary endothelium[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2006, 348(1): 183-191.

[27] Umemoto E, Tanaka T, Kanda H, *et al.* Nepmucin, a novel HEV sialomucin, mediates L-selectin-dependent lymphocyte rolling and promotes lymphocyte adhesion under flow[J]. *J Exp Med*, 2006, 203(6): 1603-1614.

[收稿日期] 2009-01-24 [修回日期] 2009-02-10
[本文编辑] 韩 丹

本期广告目次

沈阳三生制药有限责任公司 封二

东胜创新生物科技有限公司 封三

碧迪医疗器械有限公司 封四

上海医元生物基因发展有限公司 插页

浙江康莱特药业有限公司 插页