



抗体の多様化メカニズムの不思議

金山 直樹

抗体は、今や基礎研究において目的分子の検出に不可欠であるだけでなく、臨床検査薬や抗体医薬などその応用範囲はますます広がっている。抗体の重要な性質は、標的を特異的に検出する能力であるが、個体における抗原に対する特異的抗体の産生は、多様な抗体レパートリーの中から標的抗原に特異的なクローンが選択されることにより起こる。抗体の多様性は、抗体を産生するB細胞の分化段階と成熟段階で生み出される。抗体可変部遺伝子のV(D)J再編成は、B細胞が骨髄中の前駆細胞から分化する際に起こり、広範囲の病原体に対応するための抗体レパートリーを準備する。一方、成熟B細胞が抗原によって活性化されると、抗体可変部遺伝子上に体細胞突然変異が導入され、抗原に対する親和性や特異性が向上した抗体が生み出される。また、最初に発現されている重鎖定常部遺伝子が組換えにより欠失し、可変部遺伝子が下流に存在する別の定常部遺伝子とつなぎかえられることによって、抗体イソタイプがスイッチする（クラススイッチ）。クラススイッチにより抗体は特異性を変化させることなく、さまざまなエフェクター機能を発揮する。

活性化B細胞において起こる体細胞突然変異とクラススイッチは、見かけ上異なる遺伝子改変プロセスであるが、Muramatsuらによってこれら両方の過程にはactivation-induced cytidine deaminase (AID) という共通の因子が関与することが明らかになった。¹⁾ AIDを欠損したマウスでは、B細胞は正常に発生し抗原によって活性化されるが、体細胞変異もクラススイッチも起こらない。体細胞突然変異とクラススイッチの過程では、ともに抗体遺伝子上の関連領域におけるDNA切断段階を経由するとされており、AIDはこれらの領域のDNA切断に関与すると考えられている。一方、ニワトリなどの抗体可変部遺伝子はその上流に存在する偽遺伝子を鋳型とした遺伝子変換によっても改変されるが、Arakawaらによって遺伝子変換もAIDに依存することが明らかになった。²⁾ 興味深いことに、活性化B細胞における抗体遺伝子の主要な多様化機構のすべてにAIDが必須であったのであ

る。

AIDの作用機構については現在二つのモデルが考えられている。一つ目は、AIDにはpre-mRNA上のシトシン(C)を脱アミノ化してウラシル(U)に変換するRNA編集酵素APOBEC-1との相同性があることから、AIDはRNAをターゲットとするとしたモデルである。³⁾ この説では、未同定のヌクレアーゼのpre-mRNAにAIDが作用すると、このヌクレアーゼが抗体遺伝子を切断できるようになり、クラススイッチの開始および切断部位の修復エラーによる体細胞変異が起こるとしている。もう一方はDNAが直接AIDのターゲットとなるモデルで、AIDはDNA上のCを脱アミノ化してUに変換し、生成したデオキシウリジンがDNA修復により除去される際に起こるDNA切断によってクラススイッチおよび体細胞変異が起こる、あるいはDNA複製時にUがチミン(T)として認識されてCからTへの変異として固定されるといふものである。⁴⁾ 現在のところ、DNA脱アミノ化説を支持する報告が多いが決着がつくにはもう少し時間が必要なようである。⁵⁾

体細胞突然変異とクラススイッチという異なるプロセスにおいて、AIDの機能発現がどのような機構で制御されているのであろうか？ 最近の報告では、AID分子上の異なる部位にそれぞれ体細胞突然変異とクラススイッチに関与する部位があることや、AID分子の細胞内局在が機能の使い分けに重要であることを示唆する報告が続いている。抗体というよく知られている分子に関する話題であるが、AIDに関しては免疫学の教科書に記述が追加されるような研究成果が相次いでおり、その動向は注目値する。

- 1) Muramatsu, M. *et al.*: *Cell*, **102**, 553 (2000).
- 2) Arakawa, H. *et al.*: *Science*, **295**, 1301 (2002).
- 3) Honjo, T. *et al.*: *Annu. Rev. Immunol.*, **20**, 165 (2002).
- 4) Peterson-Mahrt, S. K. *et al.*: *Nature*, **418**, 99 (2002).
- 5) Chaudhuri, J. and Alt, F. W.: *Nat. Rev. Immunol.*, **4**, 541 (2004).