

## 招請講演

## 免疫系の分子遺伝学：基礎と臨床

京都大学医学部医化学教授 本 庶 佑

## I. 免疫系の多様性を作り出す遺伝的仕組

免疫系の特色はその膨大な多様性にある。多種多様な環境異物を識別し、これらの生体への侵入を防ぐことが免疫系の目的である。抗原受容体の多様性発現を作り出す遺伝学的仕組は極めて巧妙に作られていることが近年の研究により明らかになってきた。この仕組は大きく二つの現象に大別される。第1は自由な遺伝子の変化であり第2はその機能的選択である。自由な遺伝子の変化は、さらに大きく三つの要因に分類することができる。① 進化の過程で作られ出された遺伝子の数による多様性、② 遺伝子断片の自由な組み合わせによる多様性の増大、③ 体細胞突然変異による多様性の増大である。①の進化の過程で遺伝子の数自身が増えることによる多様性の増大は、基本的に免疫系の多様性を決める重要な要因である。現在のところ、我々の抗原認識受容体遺伝子が何個存在するのかという全貌に関しては確定的な結果が得られていない。我々はヒト H 鎖 V 遺伝子のすべてを単離し、その全構造を明らかにしようとしている。これまでのところ、100万塩基対に亘る領域に61個の  $V_H$  遺伝子が存在する DNA 断片を単離した。おそらく総計80前後の  $V_H$  遺伝子が存在すると思われるので、約75%程度の領域を単離したと思われる。この遺伝子の解析からこれまでにわかったことは、ヒトの  $V_H$  遺伝子は異なるサブクラスのものが混在して存在しているということ、第2に偽遺伝子が50%以上にもなるということ、しかも偽遺伝子には非常によく保存されたものと著しく変異を含んだものと2種類存在することが明らかになった。このような偽遺伝子が何故保存されるのかということは進化的に極めて興味あると同時に、抗体 V 遺伝子の発現機構にとつても重要な意味を持つのではないと思われる。この他に4～5個の J 断片、さらに H 鎖の場合20個程度

の D 断片が加わったものがあると考えられている。J 断片に関しては、その数、および構成については遺伝子クローニングにより確定している。②の遺伝子断片の自由な再構成については、どの程度の自由度が存在するかはまだ明らかではない。最近、我々はマウスの5種類の  $J_K$  についてどの程度の頻度でそれぞれの  $J_K$  遺伝子が多数の部位と組換えを起こすか検索したところ、 $J_1$ 、 $J_2$  断片が  $J_4$ 、 $J_5$  断片より4、5倍高頻度に組換えを起こすことが明らかになった。また、 $J_3$  断片は全く組換えを起こさないことも我々の研究により明らかになった。このように、基本的に自由な断片間の結合が存在するにもかかわらず、その頻度は必ずしも一様ではなく、今後の多様性を決める点で重要な要因であろうと考えられる。③の体細胞突然変異の現象に関しては、V 遺伝子に局在し、他の遺伝子とは千倍以上の高頻度で遺伝子突然変異が起こることが免疫グロブリンについて知られている。しかし、T 細胞受容体遺伝子ではこの頻度が明らかに低いことがわかった。また、この仕組の分子機構に関しては全く明らかではない。

## II. 多様な遺伝子からの選択

遺伝子の変異はおおよそ自由な変異であり、またその自由度の高いことが多様性の増大に大きな貢献をしている。従つて、機能的に整合性のある免疫系を作り上げるためには適当な選択系が必要とされる。選択系は進化の過程では個体レベルで働くが、分化の過程においてはリンパ球レベルで働く。すなわち、クローン選択が起こるのである。クローン選択は抗原と出会ったリンパ球がその子孫を増やすことによつて行われる。この機構は抗原認識した受容体からのシグナルが増殖因子受容体 (IL-2, もしくは BCGF 受容体) の発現をうながし、また同時に T 細胞においては増殖因子の産生も誘発されることによつて、クローンの選択的

増殖が引き起こされる。この詳細な仕組みを解析するために、我々はIL-2レセプター遺伝子を単離し、その構造解析を行った。その結果は驚くほど低分子の簡単な受容体であることが明らかになった。この遺伝子が抗原受容体のシグナルをどのように受け発現されるか、また、増殖因子と結合した増殖因子受容体からのシグナルが、どのようにして細胞分裂へつながるか、今後の重要な課題である。この受容体が何故成人性白血病細胞で異常発現されるかも極めて興味ある問題である。

また、B細胞のクローン選択にもT細胞由来の因子が関与し、この結果、T細胞のいわゆるヘルパー機能が発揮されと考えられる。これまでにB細胞の増殖および成熟に関与する因子は非常に

多数のものが記載されているがその構造は全くわかっておらず、多くの混乱があつた。最近我々はそのうちの一つIgG<sub>1</sub>誘導因子のcDNAの単離に成功した。この構造解析から、これはリンフォカインの仲間であり、ガンマインターフェロンやGM-CSFと似ていることを見出した。この因子は同時にBCGF<sub>1</sub>の活性を持つており、両者が同じ物質に由来する活性であることが確定した。このことから我々はIL-4と再命名することが適当であると考えている。B細胞のクローン選択に関与する遺伝子もこのような遺伝子レベルでの解析からその構造および機能解析が整理され免疫応答の制御機構が今後明らかにされていくものと考えられる。