

氏 名 春田 千晶

学位（専攻分野） 博士（理学）

学位記番号 総研大甲第 976 号

学位授与の日付 平成 18 年 3 月 24 日

学位授与の要件 先導科学研究科 生命体科学専攻
学位規則第 6 条第 1 項該当

学位論文題目 無顎類免疫グロブリン超遺伝子族の解析

論文審査委員 主 査 教授 長谷川 政美
教授 池村 淑道
助教授 高野 敏行
教授 野中 勝（東京大学）
教授 笠原 正典（北海道大学）

論文内容の要旨

免疫グロブリン (Ig)、主要組織適合遺伝子複合体 (MHC)、T 細胞レセプター (TCR) は獲得免疫機構で重要な役割を担う分子であり、いずれも免疫グロブリン超遺伝子族 (IgSF) に属している。IgSF が幅広い生物種において認められる分子のファミリーであるにも関わらず、獲得免疫機構に関わるこれらの分子 (Ig、MHC、TCR) は、有顎脊椎動物においてのみ確認されている。無顎脊椎動物や無脊椎動物において、EST解析やゲノム解析が行われているが、Ig、MHC、TCR、また遺伝子再構成に関わる Recombination-activating gene といった分子は同定されていない。

RAG による V、(D)、J 遺伝子断片の体細胞における遺伝子再構成は、有顎脊椎動物の獲得免疫機構で最も特徴的な機構である。Ig や TCR はこの再構成によって多様な V-type ドメインを生み出している。遺伝子再構成を行う Ig や TCR は、V-type ドメインを有する祖先型受容体に RAG の挿入がおこって生まれたと考えられている。ヌタウナギやヤツメウナギに代表される無顎脊椎動物は、獲得免疫出現直前に位置している為、祖先型受容体の痕跡を保持している可能性が高い。このことから、無顎脊椎動物において V-type ドメインを有する分子の解析を行う事は、獲得免疫機構に関わる IgSF の起源を探る上で重要である。

本研究においては、ヌタウナギ (*Eptatretus burgeri*) の末梢血白血球由来の EST クローンを解析し、いくつかの V-type ドメインを有する新しい遺伝子について報告した。

初めの節では、V-type ドメインを有する 5 つの遺伝子について述べた。これら 5 つの遺伝子はいずれも、既知の蛋白との対応関係が明らかではなく、それぞれ IGSF1-IGSF5 と名付けた。このことは、これらの IgSF に属する分子が有顎や無顎脊椎動物で独自に多様化したか、もしくは、分岐後長い時間を経たことで、相同性が明らかでなくなった為であると推定できる。

この論文の 2 つめの節では、既にヌタウナギで報告されている *novel ITAM* (immunoreceptor tyrosine-based activation motif)-containing *IgSF receptor* が多重遺伝子族であることを明らかにし、この遺伝子族の解析を行った。NICIR 遺伝子族は、少なくとも3つのメンバーからなり、V-typeドメインが多型的であった。また、これらは主に、末梢血白血球に発現する遺伝子族であることが明らかになった。Blast プログラムによる相同性解析と系統樹解析から、既知の蛋白の中では、祖先型受容体の可能性があるとして近年報告されたヤツメウナギの TCR-like に最も近いことが示された。

(論文審査結果)

ヒトからサメに至る有顎脊椎動物は、リンパ球抗原レセプター (T、B 細胞レセプター) を有しており、莫大な数の抗原を認識して非自己を排除することができる。一方、無顎脊椎動物から、T、B 細胞レセプター遺伝子を同定しようとする試みは、ことごとく失敗に終わっている。従って、メクラウナギとヤツメウナギに代表される無顎脊椎動物は、系統発生学上、免疫系進化を理解する上で重要である。T、B 細胞レセプターは、免疫グロブリン超遺伝子族 (IgSF) のメンバーであり、抗原認識に関する可変部を構成する V-type ドメインと、定常部を構成する C-type ドメインから成る。本論文は、T、B 細胞レセプター遺伝子の起源の探究を目的として、メクラウナギの一員であるヌタウナギ *Eptatretus burgeri* を材料として、V-type ドメインを有する IgSF 遺伝子の解析を行ったものである。論文では、6 種の V-type ドメインを有する IgSF 遺伝子の解析が記述され、1) IGSF1 から IGSF5 と命名された新規 IgSF 遺伝子の cDNA クローニングと発現解析、2) NICIR (novel ITAM-containing IgSF receptor) と命名された遺伝子族の解析の 2 部からなる。

まず、IGSF1、IGSF2、IGSF3、IGSF4、IGSF5 遺伝子の cDNA クローニングと詳細な配列解析、real-time reverse transcription PCR を用いた発現解析の結果が報告されている。これらの解析結果から、1) IGSF1-5 は、V-type ドメインを有するものの、T、B 細胞レセプター遺伝子と有意の相同性を示さないこと、2) IGSF1-5 に存在する Ig ドメインの中には、有顎脊椎動物の特定の Ig ドメインと配列相似を示すものも認められるが、相似性は遺伝子全体の構造 (ドメイン構造) にまでは及ばず、IGSF1-5 の直接の対応遺伝子は有顎脊椎動物には存在しないと考えられるなどの結論を得ている。上記の第 2 点の説明として、1) ドメイン・シャッフリングなどにより、IgSF 遺伝子が有顎、無顎脊椎動物で独自の多様化を遂げた可能性、2) 有顎脊椎動物と無顎脊椎動物が分岐してから 5 億年以上を経たため、本来存在した相同性が失われた可能性が指摘されている。

次いで、「NICIR 遺伝子族の解析」の章では、NICIR が少なくとも 3 個のメンバー (NICIR1、NICIR2、NICIR3) からなる多重遺伝子族であることが示された。また、1) NICIR はヤツメウナギの TCR-like (T 細胞レセプター様) と命名された遺伝子と近縁であること、2) NICIR と TCR-like は、有顎脊椎動物の T 細胞レセプターに対して、同程度の配列相似性を有している、3) NICIR 遺伝子族の 3 個のメンバーは、主として白血球で発現されている、4) NICIR は多型的であるなどの新知見が報告されている。これらから、1) NICIR はヌタウナギの白血球免疫レセプターとして機能している可能性が高い、2) NICIR と T 細胞レセプターが直接の共通祖先分子に由来した可能性は低いものの、リンパ球抗原レセプターの進化を理解するうえで NICIR は重要な分子であることが結論されている。

以上のように、本博士論文には多数の重要な新知見が盛り込まれており、本論文は博士 (理学) に十分値するものであると判断した。なお、本論文の主要部分は、申請者を筆頭著者として、免疫学分野における国際学術誌である *Immunogenetics* 誌に掲載が確定している。