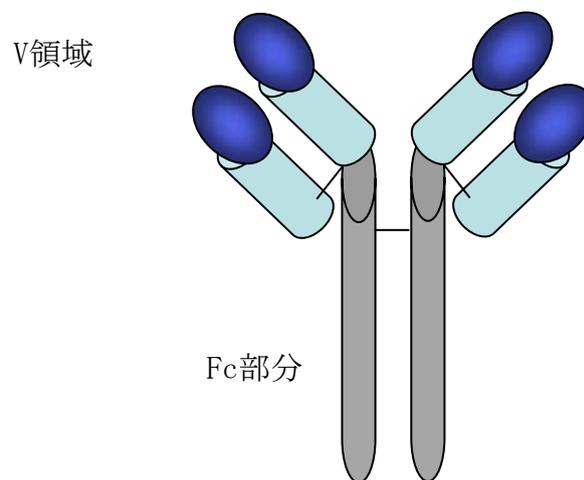


「抗体のV領域遺伝子再構成」

阪口薫雄

「抗体は何をしているのですか？」

抗体タンパク質は2つの顔を持っています。一つは病原体を特異的に見つける部分でV領域といいます。もう一つは、病原体をとらえた後で、処理をして破壊するための構造でFc部分といいます。破壊には、血液中の補体や食細胞のヘルプが必要です。抗体はウイルスなどの病原体やその病原体が出す毒素や分泌物に対して反応して、毒素を中和したり、病原体を食細胞に食べさせるようにしむけます。



「抗体が病原体を特異的に見つけるのは難しいのですか？」

抗体が特異的に病原体と反応するのはそれほど難しくありません。難しいのはどんな病原体にでも反応できるようにしておくことです。

「どんな病原体にでも反応できるのですか？」

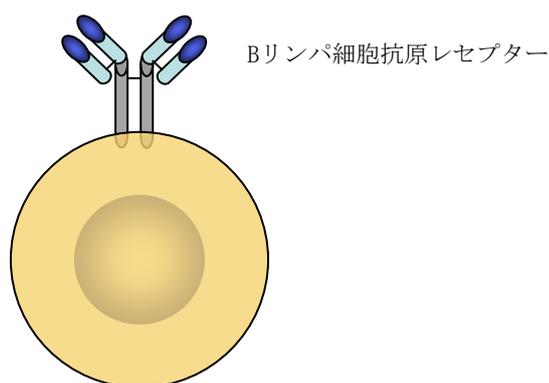
抗体を発見したのは北里柴三郎とベーリングの両博士です。今から100年以上も前のことです。その当時は、人々が重大だと考えていた病原体もそれほど種類が多くありませんでした。しかし、その後の研究で抗体は基本的にはほとんどの病原体や異物に反応できると考えられています。机の上での計算では数十億通りから数千億通り以上の違いを識別できるといわれています。

「どうしてそれほど多くの反応が可能なのですか？」

この仕組みを明らかにするには2つの重要な発見が必要でした。一つはクローン選択説という考えです。抗体を産生するのはBリンパ細胞という細胞です。Bリンパ細胞が誕生した段階ではどれ一つとして同じ顔（V領域）を持っていませんでした。この顔は細胞表面の膜タンパク質として病原体に対する受容体（レセプター）として機能します。ヒトの骨髄では毎日数千万個のB細胞が生まれていますが、それぞれが違う顔を持つクローンであり、それらが集団を形成しています。そしてこのクローンのどれかが病原体を見つけて増えることがわかりました。このことをまとめた仮説をクローン選択説といいます。オーストラリアのバーネット卿が提唱しました。

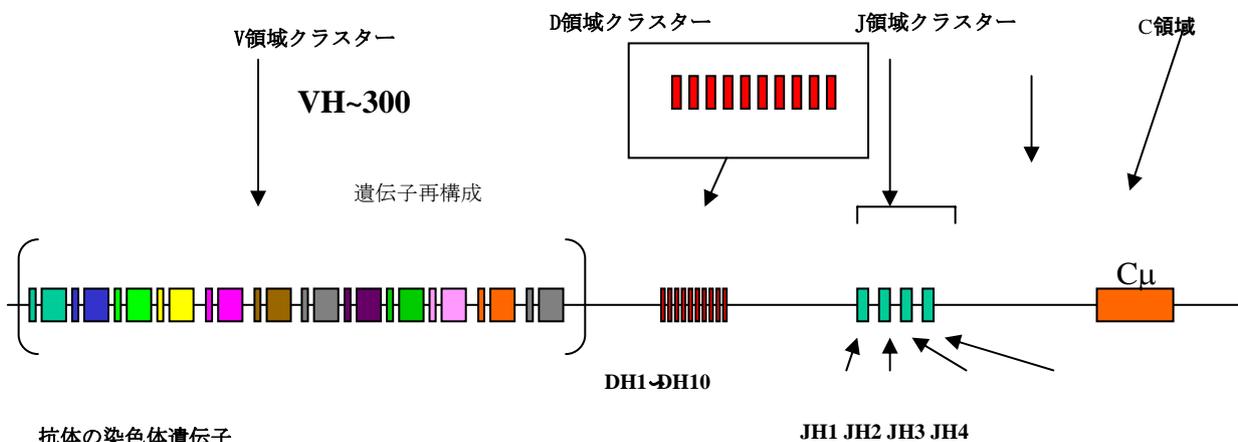
「もう一つの発見は何ですか？」

Bリンパ細胞がどうして一つ一つ違う顔（V領域）を持っているのかということでした。これは卵子と精子から受け継いだ抗体遺伝子のどちらか片方がBリンパ細胞になる時期に遺伝子組み換えを起こすことによってできることでした。この現象は「抗体遺伝子の再構成」といいます。この機構によって細胞表面にはただ1種類の病原体（抗原）に対する抗体タンパク質を発現することがわかりました。一つ一つのBリンパ細胞はみな同じ兄弟姉妹でありながら違う顔（V領域）を表現しています。これによって私たちの身体は無数の抗原に反応することができます。



「抗体遺伝子の再構成がおけるとどうしていろいろの顔を持つことができるのですか？」

V領域タンパク質を作る遺伝子は3つの集団に分かれていました。V領域の集団は300個程度存在します。しかし、それに続く部分は染色体上ではかなり離れたところで存在していました。これをD領域といいます。D領域集団には短い遺伝子部分が10個程度あります。さらにまた離れたところにJ領域があります。D領域集団には短い遺伝子部分が4-6個程度ありました。これらが組み合わされることで1万通りの多様性が生まれます。



「ノーベル医学生理学賞を受賞した利根川博士の研究ですね？」

1970年代のことでした。世界中の優れた科学者がこの問題に取り組みました。利根川博士がスイスのバーゼル研究所に着任して、多くの英才たちが集められました。バーゼル免疫学研究所の所長に就任したヤーネ博士と研究員のスタインバーグ博士が協力をして優れたチームができました。最初に見つけたのはラムダL鎖タンパク質の遺伝子でした。V領域はH鎖とL鎖タンパク質でできています。京都大学から坂野博士が参加してH鎖タンパク質の遺伝子再構成の全容を明らかにしました。重要な発見は、一つのB細胞では単一のV領域とD領域とJ領域が無作為に選ばれるということです。そしてその間のDNAは切断されて取り除かれるということがわかりました。

「抗体遺伝子の再構成誘導のメカニズムはすべて明らかになったのですか？」

まだすべてが明らかになったとはいえません。しかし、この反応に欠かせない酵素としてRAG1とRAG2が発見されました。RAG2はリンパ細胞にだけ存在しま

す。V 領域遺伝子の V, D, J の各領域には RAG 分子で切断される特異的な場所があります。そのため、抗体遺伝子や T 細胞レセプター遺伝子の再構成にのみ用いられます。

「このような遺伝子の再構成は珍しいことなのですか？」

大変珍しいことです。この利根川博士の発見の以前にマクリントック博士がトウモロコシの遺伝子で、ある部分が切断されて組み替えがおこることを見つけていました。マクリントック博士にはこの後に、ノーベル医学生理学賞が授与されました。ヒトではリンパ細胞以外では見られていません。病原体、ウイルス感染、発ガンなどの病的状態では見られますが、これらは突然の遺伝子変化で、異常な状態です。

「抗体の特異性は遺伝子再構成で説明がつくのですか？」

V 領域遺伝子の突然変異が重要です。この分子機構はまだ解明されていません。現在、最もホットな研究テーマとなっています。

「ヒトのほかの遺伝子における再構成や変異とも関連するのですか？」

そうです。リンパ細胞ではクローン毎に抗原に対する顔（抗体の V 領域）を変えています。その数は数百億といわれます。本来ならとても危険な遺伝子の変化をいとも簡単に、そして安全に行っているのはどうしてなのでしょう。この能力は生物進化に伴って獲得してきたものです。抗体以外の遺伝子の変化を極力抑えつつ、変化することが重要なのだらうと思います。おそらく、ヒトが長生きできるようになっているのも、このリンパ細胞において進化させてきた機能によるのではないかと考えられます。

キーワード：抗体、特異性、遺伝子組換え、病原体