



第3のヤツメウナギ抗原受容体の単離に成功

研究成果のポイント

- ・抗体代替分子として期待される可変性リンパ球受容体 variable lymphocyte receptor (VLR) の3番目のメンバーを同定。
- ・脊椎動物の祖先においても、ヒトと同じく少なくとも3種類のリンパ球が存在した可能性を示唆。
- ・現在の検出試薬では検出困難な腫瘍マーカーや病原体の高感度な検出に期待。

研究成果の概要

抗体代替分子として期待されるヤツメウナギの抗原受容体VLRの3番目のメンバーを同定いたしました。この分子は、構造的にはまったく異なるものの、機能的にはヒトにおける抗体や、T細胞受容体に相当し、体内に侵入した病原体を認識し、排除を促す機能を持っています。ヒトでは抗原受容体は3種類あり、それぞれが異なったタイプのリンパ球に発現しています。今回の研究で、ヤツメウナギにおいても、3種類の抗原受容体が存在し、それぞれが異なったリンパ球に発現していることが明らかになりました。この発見により、免疫系の進化の一端が明らかになるとともに、この分子を利用した新規抗体代替試薬の開発が期待されます。

論文発表の概要

研究論文名：Identification of a third variable lymphocyte receptor in the lamprey

(ヤツメウナギにおける第3のVLRの同定)

著者：氏名(所属) 笠松 純^{a,1}, 須藤洋一^{a,1}, 富居一範^a, 大塚紀幸^a, 岩渕和也^b, 笠原正典^{a,2}

(^a北海道大学大学院医学研究科病理学講座分子病理学分野, ^b同遺伝子病制御研究所免疫生物分野,
¹共筆頭著者, ²研究代表者)

公表雑誌：Proc. Natl. Acad. Sci. USA (米国科学アカデミー紀要)

公表日：日本時間(現地時間) 2010年7月27日午前4時

(米国東部時間 2010年7月26日午後3時)

研究成果の概要

(背景)

ヤツメウナギは、ヒトを含む脊椎動物の中でも、最も原始的な特徴を持つグループの生物です。免疫系の進化は、脊椎動物になって急激に加速したように見えるため、この動物における免疫系の研究は、古くから大きな関心を集めてきました。近年になってこの動物で見つかった VLR は、構造はまったく異なりますが、機能的にはヒトにおける抗体や T 細胞受容体に相当する分子で、抗体に匹敵する多様性を持ち、抗原に特異的に結合し、排除を促すと考えられています。これまで VLR には VLRA、VLRB の 2 種類が同定され、それぞれを発現する 2 種類のリンパ球が知られていました。ヒトでは 3 種類の異なった抗原受容体を発現するリンパ球が存在することから、私たちは、もう 1 種類の VLR を発現するリンパ球がヤツメウナギに存在する可能性を考え、その分子の同定を試みました。

(研究手法)

ヤツメウナギのゲノムデータベースを検索し、そこで同定された新しい VLR の性質や特徴を調べました。VLR を発現しているリンパ球を、自動細胞分取装置を使って一つずつ分けて詳しく調べることで、第 3 の VLR を発現するリンパ球が本当に存在するかどうかを調べました。

(研究成果)

私たちはヤツメウナギにおいて、3 番目の VLR を同定し、VLRC と命名しました。VLRC 遺伝子の配列を詳しく解析したところ、この遺伝子は再構成能を持ち、ヒトの抗体のように幅広い病原体を認識できることが示唆されました。リンパ球を分離して、細胞一つごとに VLRC 遺伝子の状態を調べた結果、VLRC は VLRA、VLRB 分子を発現しないリンパ球で発現されていることが明らかになりました。このことから、脊椎動物は非常に初期の段階から 3 種類のリンパ球を持っていた可能性が高いことが示されました。

(今後への期待)

マウスなどで作られた抗体は、がん細胞の発見や治療などに、今や欠かせない試薬となっており、標的となる分子や細胞を、より強い結合力で正確に狙い打ちできる抗体の開発が、世界中で行われています。しかし、限界も指摘されており、特に糖鎖などからなる分子には、強い結合力をを持った抗体を作ることが難しいと言われていました。これまでの研究から、VLR はこうした既存抗体が苦手とする糖鎖などの分子との結合に長けていると予想されています。今まで検出が難しかった腫瘍マーカーや病原体の同定に、VLRC 分子を含めた 3 種類の VLR が役立つことが期待されます。

お問い合わせ先

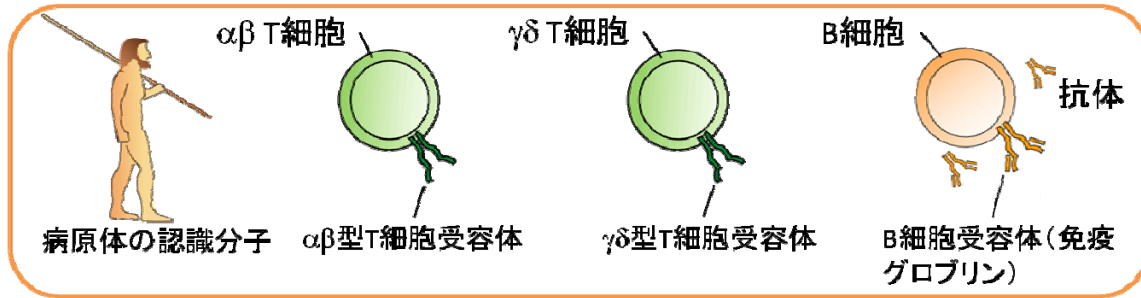
北海道大学大学院医学研究科病理学講座分子病理学分野・教授・笠原 正典（かさはら まさのり）

TEL: 011-706-5050 FAX :011-706-7825 E-mail: path1@med.hokudai.ac.jp

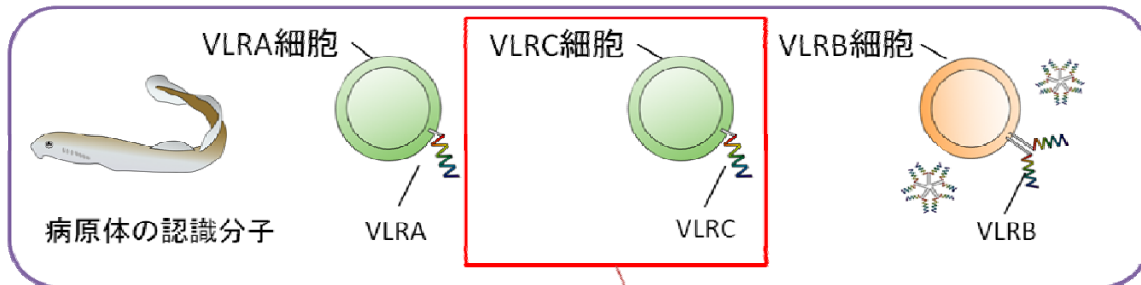
ホームページ : <http://www.med.hokudai.ac.jp/~patho-1w/>

参考1 ヒトとヤツメウナギの抗原レセプター，リンパ球の比較

ヒトなどの哺乳類：3種類のリンパ球が存在



ヤツメウナギ類：2種類のみが判明していた



今回同定された、新たな抗原受容体とリンパ球