

学位論文 (要約)

無顎類ヌタウナギにおける抗原受容体の負の選択と
免疫寛容成立機構の解明

(Investigation of Negative Selection and Immune
Tolerance Mechanisms for Antigen Receptors in
the Agnathan Hagfish)

平成 23 年 12 月 博士(理学)申請

東京大学大学院理学系研究科

生物化学専攻

高場 啓之

目次

第1章	要旨	3
第2章	緒論	5
第一節	序	7
第二節	材料と方法	9
第三節	結果	17
2-3-1	VLR の負の選択	17
2-3-2	白血球抗原の探索	17
2-3-3	主要白血球抗原の同定	18
2-3-4	主要白血球抗原の発現解析	18
図表	22
第四節	考察	46
第3章	参考文献	50
謝辞	61

第 1 章

要旨

脊椎動物の中で魚類から哺乳類までの有顎類は、immunoglobulin (Ig)型の抗原受容体を用いて獲得免疫を機能させている。一方、無顎類の獲得免疫系では variable lymphocyte receptor (VLR)と呼ばれる自然免疫で用いられる Toll 様受容体に似た構造をもつ抗原受容体が用いられている。Ig 及び VLR 共に、どちらの抗原受容体も生後、体細胞に於て遺伝子の再編成を行うことで多様な受容体をつくりだしている。この遺伝子多様化は抗原非依存的にランダムな遺伝子再編によって起こるので、自身の成分に反応するようなものが含まれる。このような受容体は Burnet のクローン選択説に従えば、末梢に放出される前に除去(負の選択)される必要がある。有顎類では、自己抗原に対する免疫寛容を確立する為に、リンパ細胞の負の選択のあることが知られているが、無顎類の VLR に対して同様の選択があるのかどうか未だ不明である。

本研究では無顎類ヌタウナギの抗体である VLR-B と白血球を用いて、負の選択が機能しているかどうかを検証した。その結果、VLR-B は同種異個体の白血球に反応するが自己の白血球には反応しないことが見いだされた。これらの結果は、ヌタウナギの VLR においても負の選択が存在し、免疫寛容が成立していることを示している。同種異個体の白血球に対して抗原として働いているのかを解析した。白血球表面に発現するタンパク質遺伝子をスクリーニングした結果、多型性の高い allogeneic leukocyte antigen (ALA)を同定した。複数のヌタウナギの VLR-B と白血球を用いた交差反応テストの結果、ALA のハプロタイプの違いの程度に依存して交差反応性が正の相関を示すことが見いだされた。これらの結果により ALA が VLR-B の主要抗原であることが示唆された。本研究により、無顎類獲得免疫系は有顎類と異なるタイプの受容体分子と異なる遺伝子多様化のストラテジーを用いながら、有顎類と同様に Burnet のクローン選択説に沿った自己寛容性を獲得してい

ることが判明した。

Abstract

All vertebrates, from jawless fish to mammals, possess adaptive immune systems that can detect and inactivate non-self-antigens through a vast repertoire of antigen receptors. Unlike jawed vertebrates, the hagfish utilizes variable lymphocyte receptors (VLRs) that are unrelated to immunoglobulin molecules but are diversified by DNA rearrangements. Herein, we report that hagfish VLRs react with allogenic leukocyte antigens but not with self-antigens. We found that these VLRs recognize a highly polymorphic membrane protein that is an allogenic leukocyte antigen (ALA). In a serological cross-reactivity test, we found a close correlation between the amino acid differences in the ALA sequences and the VLR cross-reactivities. The ALA was predominantly expressed in phagocytic leukocytes, where it was associated with phagocytosed protein antigens. These results suggest that this ALA plays a pivotal role in jawless vertebrate adaptive immunity.

第2章

インターネット公表に関する共著者全員の同意が得られていないため、本章については、非公開