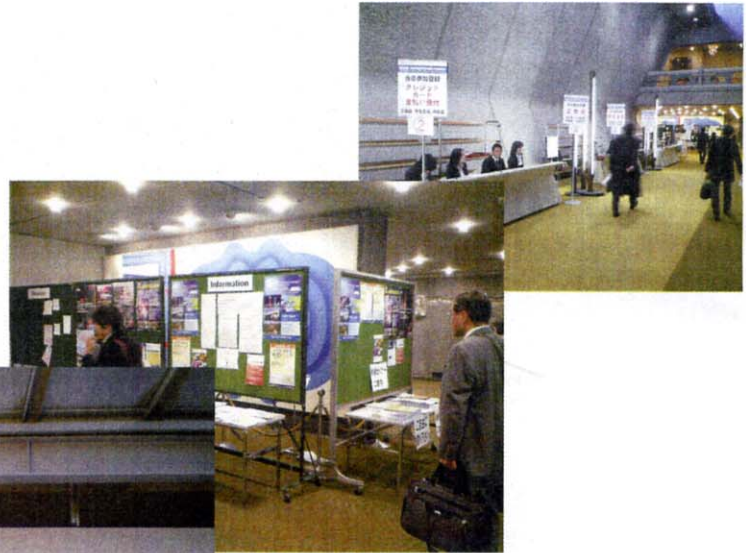


JSI Newsletter

Vol.17 No.2

April 2009

日本免疫学会会報
The Japanese Society for Immunology Newsletter



うちのとくいわざ
「哺乳類以外の動植物の免疫系研究」

若手のひろば

第38回学術集会報告

投稿／新しい研究室を開くにあたって
免疫ことはじめ／学会レポート／海外だより

Information from the JSI

第14回国際免疫会議開催まで

残り 503 日

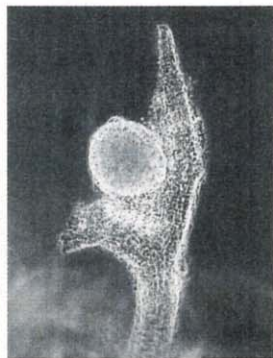


今、何故ニワトリを!

現代免疫学の黎明期、Tリンパ球とBリンパ球の発見はニワトリで行われた。以来、ほ乳類を用いた研究により免疫学の理解は大いに進展し、研究は細分化した。免疫学の専門家の興味を満たす多様な情報がたくさん集まってきたのも事実だが、免疫学を志す学生諸君の素朴な質問に対して、十分に答えられるだけの説明が未だ行われていないのも現実である。

私は医学部において10年以上もヒトやマウスを用いた免疫学の研究を行ってきたが、細分化していった免疫学の研究に物足りなさを感じていた。理学部生物学出身の私には、細分化した免疫学よりも概念的な免疫学の方が魅力的であったのだ。そのような時、ニワトリを使って研究ができるチャンスがやってきた。この動物、なんとも面白い。Bリンパ球の発見に寄与したファブリキウス嚢はあるし、胚中心は一個の袋として単離できる。また、抗体の主な多様性獲得は遺伝子変換で起こっている。パーゼル免疫学研究所から供与された近交系ニワトリを用い、私は免疫した個体から一個の胚中心を採取し、遺伝子再編成を起こした抗体遺伝子を解析した。その結果、胚中心ではポリクローナルなB細胞集団の抗体遺伝子に遺伝子変換と点突然変異が無作為的に入り、樹状細胞上に提示された抗原との結合時の拮抗的な選択により、高親和性の抗原結合部位を作製するB細胞だけが残り、最終的にオリゴクローナルなB細胞の環境に終息することが初めてわかった。また、ニワトリBリンパ球の分化はBFで起こるとされているが、一部のほ乳類ではパイエル板(PP)も重要である。ところが、ニワトリは両方持っている。そこでニワトリの発生段階でBFを取り除き、BFの無い個体でPPの機能を観察したところ、BF非依存的に初期胚のPPでも抗体の多様性獲得が起こっている証拠が集まり始めた。

このような基礎免疫学の研究領域だけでなく、応用免疫学の分野でもニワトリは大きな貢献をし始めた。ほ乳類間で高度に保存された抗原をニワトリに免疫すると、マウスに免疫した場合よりも多くのエピトープに対して抗体が産生される。たとえば、ほ乳類のプリオンタンパク質はほ乳類間でアミノ酸が高度に保存されているので、マウスに免疫しても良い抗体が産生されない。しかしながら、鳥類であるニワトリに免疫すれば多くのエピトープを認識し、かつ、胚中心があるので親和性の高い抗体が産生される。この抗体を移行抗体として卵黄に蓄積させれば、僅かなスペースで、毎日、大量の特異抗体が得られる。さらに私達の研究室で開発したニワトリモノクローナル抗体作製法を用いれば、有効



<<<ニワトリ脾臓内に形成された胚中心



古澤修一

Shuichi Iizawa

広島大学・大学院生物圏科学研究科
分子生命開発学講座免疫生物学研究室



<<<近交系ニワトリH-B15

なモノクローナル抗体も作れる。これらの抗体の親和性が、マウスやヒト以上に高いことも我々の研究で明らかになった。ニワトリ抗体のH鎖およびL鎖のV遺伝子とJ遺伝子は共に一個ずつしかないで、V/D/JおよびV/Jの再編成では多様性は僅かにしか生まれない。ニワトリでは、V遺伝子の上流にある偽遺伝子の配列がV遺伝子に遺伝子変換されることで多様性が生まれている。それを逆手に取れば、各々たった1種類のプライマーペアーを用いることで、再編成し、かつ、遺伝子変換で多様性ができた全ての抗体遺伝子を増殖可能なのである。それゆえ、莫大な抗体遺伝子のファージライブラリーを作製することもできるので、抗原を用いたバンニングにより、ライブラリーから抗原特異的なレコンビナント抗体遺伝子のスクリーニングも可能となった。現在では単離したニワトリ抗体遺伝子から親和性の高いレコンビナント抗体や、キメラ抗体、ヒト化抗体の作製にも成功している。抗体医薬分野では有効なツールとなるであろう。さらに、これらの有用タンパク質を遺伝子改変ニワトリから作り出すことを目的に、ニワトリのES細胞の樹立にも成功した。

現在、私達は胚中心の無い硬骨魚類の免疫機能にも興味を持っている。つまり、胚中心の無い状態での免疫記憶は可能なのだろうか。両生類ではどうなのか? 植物では? 微生物の防御では? 興味は尽きない。

免疫系には、自然免疫機構と獲得免疫機構があるが、これらの二つの機構が、二つの拮抗するシステムによってバランスよく機能している。つまり、自然免疫では何が何でも殺そうとする機構と自分の細胞は殺さないように制御する機構を同時に持ち、獲得免疫ではあらゆる手段を使って多様性を作り出す機構と自分を認識する集団を排除/制御する機構の両方を持っている。自然免疫機構は我々ほ乳動物だけでなく、どのような生き物でも、進化的に非常に似通った戦略を用いている。ほ乳類の免疫機構を知るためには、ほ乳類だけの機構を見ている、その意味を深く理解することはできにくいと考えている。防衛反応の理由、進化的な歴史、その戦略の意義を知るためには、広く他の生き物の生体防御能を見ることが重要だと考える。