

## 免疫系はトランスポゾンが作った？ : Transib と RAG1

我々脊椎動物の免疫系は、さまざまな病原体に適応するために組換えによって多様化する。いわゆる獲得免疫を司る免疫グロブリン遺伝子や T 細胞受容体の遺伝子は、V、D、J と呼ばれる領域を多数持っている。このたくさんある領域の中からそれぞれを一つずつ選ぶことで、組み合わせにより多様性を獲得することが獲得免疫の多様性の一端を担っている。この体細胞におけるゲノム再編成は、利根川進氏がノーベル賞を受賞したことで一般にも広く知られていることと思われる。さて、この免疫系の組換えの機構がある種のトランスポゾンに由来するのではないかという仮説は古くから提唱されてきた。その根拠となっているのは、(1) この組換えに関わるタンパク質である RAG1 と RAG2 の 2 つのタンパク質の内、RAG1 が D,D,E というトランスポゾンの転移酵素に共通する活性残基を保存していること、(2) 組換えは RSS12 と RSS23 という 2 つの類似した配列の間で起こり、これがトランスポゾンの末端にある逆位反復配列と類似性を持つこと、そして、(3) 実験的に、RAG1 と RAG2 が RSS12 と RSS23 とに挟まれた配列を転移させること、である。しかし、D,D,E という活性残基がある以外には、既知の転移酵素と類似性が見つからないことからこの仮説は仮説のままであった。

時効まであとわずかに迫り、事件は迷宮入りになるかと思われたそのとき、というほどセンセーショナルにはではないが、Kapitonov と Jurka が、ついに RAG1 の元となったトランスポゾンを発見した (Kapitonov and Jurka 2005)。それは Transib というグループのトランスポゾンで、彼らが 2003 年に初めて発見したものである (Kapitonov and Jurka 2003)。まず、Transib の特徴から述べよう。Transib は、シベリア超特急 (Trans-Siberian express) から採られた名称で、キイロショウジョウバエとガンビエハマダラカから初めて発見された。トランスポゾンのグループ分けでは、転移因子のアミノ酸配列の類似性と、TSD (target site duplication) が重要である。TSD とは、転移の際にトランスポゾンの両側にできる、短い直列反復配列である。TSD は、トランスポゾンが挿入する際に、DNA の二本鎖の異なる位置を切断することからその間の部分が重複することによって形成される。Transib は 5 塩基の TSD を形成する。また、転移因子の活性残基の間隔、とりわけ二番目の D と最後の E の間隔が 200 残基以上離れているのが特徴である。Transib は両末端に逆位反復配列を持つなど、DNA トランスポゾンに共通する性質ももちろん持っている。

この Transib というトランスポゾンの転移酵素と RAG1 のコアと呼ばれる領域との間には顕著な類似性が認められた。Kapitonov らは詳細にその類似性について解析している。詳細は省くが、これまでに知られている中では Transib が最も

RAG1に近いトランスポゾンであることは確かである。ただし、Transib 内の多様性は RAG1 内の多様性よりもはるかに高い。これは、トランスポゾンと生物の遺伝子を比較した場合には、よくあることである。この理由は2つあり、一つは、実際にトランスポゾンの起源が非常に古いため、配列上の多様性に富んでいるためであり、もう一つは、トランスポゾンの方が進化的な制約が弱いために変異率が高いためである。他に Transib と RAG1 とを結びつける証拠としては、実験的に RAG1 によって配列を転移させた場合には、多くの場合に5塩基の TSD が形成されることがある。TSD の長さはトランスポゾンのグループによってかなり制限されており、5塩基の TSD を作るものはこれまでには Transib の仲間しか知られていない。さらに、Transib の両末端にある逆位反復配列は、免疫系の多様性を生み出す際の組換えのシグナルである RSS の配列とよく似ている。ここまでくれば、Transib が抗体の多様性の生みの親であることは明らかである。しかし、RAG1 は約 1040 アミノ酸からなる巨大なタンパク質であり、Transib に由来する領域は 600 アミノ酸ほどのコア領域だけであるらしい。ちなみに RAG1 コアだけでも RAG2 と一緒にすることで配列の切り出しをすることが可能なことが証明されている。さて、コア以外の領域、というのは N 末端側の 400 アミノ酸ほどだが、ここは別のタンパク質に由来するらしい。Kapitonov らは、ウニやナメクジウオ、他にイソギンチャクなどで、RAG1 の N 末端側の領域と似たタンパク質を発見した。ここで一つコメントしておかなくてはならないが、我々のような獲得免疫を持つのは、脊椎動物だけである。詳しく言えば、有顎動物と呼ばれるグループだけが我々のような獲得免疫を持っていて、原始的な脊椎動物であるヤツメウナギは別の機構によって多様な病原体に対する免疫を獲得している (Pancer et al. 2004)。ヤツメウナギでは抗原認識に関わる受容体遺伝子そのものも我々有顎類とは異なっているらしい。このため有顎類の免疫系の大体細胞組換えの機構は、無顎類から有顎類が分かれた後に誕生したことになる。話を戻すと、ウニやナメクジウオなど脊椎動物以外で見つかった RAG1 の N 末端に似た配列は、RAG1 の元になった配列ではないかという可能性がある。実際のところは、RAG1 のコアに似た配列も N 末端に似た配列も RAG1 とはそこまでは似ておらず、RAG1 の直接の祖先配列の生き残りとは考えにくい。おそらくマルチジーンファミリーの一つが RAG1 になり、他がウニやナメクジウオなどで残っているのだろう。

とりあえず、Transib と RAG1 コア領域の相同性の発見によって RAG1 と RSS が Transib という特定のグループのトランスポゾンに由来することは明らかとなった。残された最大の課題は、RAG2 は何に由来するのか、である。RAG2 は RAG1 と協調して組換えに働くため、同じ DNA トランスポゾンに由来する配列ではないかと考えられてきたが、Transib には RAG2 に似た配列はコードされて

いなかった。RAG2 はどこか別の配列から、RAG 1 の N 末端領域のように新しく機構に組み込まれたのか、それとも、RAG 1 と RAG2 をコードするような別の Transib に似たトランスポゾンが存在するのか。この答えが生物のゲノム中に隠されていることを期待したい。

Kapitonov VV, Jurka J.

RAG1 core and V(D)J recombination signal sequences were derived from Transib transposons.  
PLoS Biol. 2005 Jun;3(6):e181.

Kapitonov VV, Jurka J.

Molecular paleontology of transposable elements in the *Drosophila melanogaster* genome.  
Proc Natl Acad Sci U S A. 2003 May 27;100(11):6569-6574.

Pancer Z, Amemiya CT, Ehrhardt GR, Ceitlin J, Gartland GL, Cooper MD.

Somatic diversification of variable lymphocyte receptors in the agnathan sea lamprey.  
Nature. 2004 Jul 8;430(6996):174-180.

2005/07/11

小島 健司 著  
禁 無断複写転載