

# 免疫グロブリンスーパーファミリーに属する細胞接着分子の進化

## The Evolution of Cell Adhesion Molecules in the Immunoglobulin Superfamily

大 堀 兼 男

はじめに  
IgSF-CAMの検索  
棘皮動物のIgSF-CAM  
尾索動物のIgSF-CAM  
頭索動物のIgSF-CAM  
無顎類のIgSF-CAM  
魚類のIgSF-CAM  
哺乳類のIgSF-CAM  
平板動物のIgSF-CAM  
まとめ

### はじめに

多細胞生物である動物は、多数かつ多種類の細胞から形成されている。例えば、ヒトの場合、細胞総数は37兆個と言われ、種類としては200種類あると言われている。これらの細胞が集合して組織や器官を作っている。この細胞の集合に関与している現象が細胞接着であり、細胞同士の認識や相互作用が行われており、この時、細胞膜の外に存在している細胞接着分子<sup>1)</sup>が重要な働きをしている。この細胞接着分子には様々な種類があるが、免疫グロブリンスーパーファミリー (IgSF)<sup>2)</sup>に属するタンパク質にも存在していることが知られている。

IgSFはIgドメインを1個以上持つタンパク質のグループで、多種多様なタイプがあり、様々な機能を持っている。ドメインの構成により、Igドメインだけを持つ単純型、IgドメインとFNⅢドメインを持つ複合型、さらに他のタイプを持つ混合型に分類できる。IgSFの中で細胞接着分子として働くタンパク質は、複合

型が多いことが知られている。

前論文<sup>3)</sup>では、一部の動物のゲノムに対して、IgSFに属する細胞接着分子(IgSF-CAM)を検索した。さらに、これらのタンパク質のアミノ酸配列の相同性とドメイン構成について調べて、その進化を検討した。本論文では、残りの動物のゲノムについて同様の検索を行ない、IgSF-CAMの進化について検討する。

### IgSF-CAMの検索

IgSFの検索を行なった動物は、平板動物のセンモウヒラムシ、棘皮動物のアメリカムラサキウニ、尾索動物のカタユウレイボヤ、頭索動物のナメクジウオ、無顎類のウミヤツメ、魚類のシーラカンスと哺乳類のヒトである。尾索動物、頭索動物、無顎類、魚類および哺乳類は脊索動物に属する。また、魚類と哺乳類は脊索動物の一つである脊椎動物に属する。棘皮動物と脊索動物は後口動物に属する<sup>4)</sup>。

ナメクジウオ以外の各動物のIgSFは、

1) 細胞接着分子については、宮坂(2000)、エーデルマン(1992)、Edelman and Crossin (1991)、Hynes and Zhao(2000) を参考のこと。

2) IgSFについては、大堀(1988)、大堀(2013) を参照

のこと。

3) 大堀(2015)。

4) 動物の分類については、藤田(2010) を参照のこと。

SUPERFAMILY 1.75 (Wilson et al. (1999))のデータベースから検索し、ドメイン構造はInterProt (Mitchell, et al. (2015))およびSMART (Letunic et al. (2012))に基づき推定した。Igドメイン、FNⅢドメインおよび膜貫通部位を持つタンパク質を細胞接着IgSF (IgSF-CAM)とした。また、タンパク質の相同検索には、UnitPro (Wu et al. (2006))<sup>5)</sup>上でBLASTを使用した。アミノ酸配列の類似度はBLASTの数値を参考にし、さらに多重配列によってドメイン間の相同性を確認した。多重配列は、UnitPro上でClustal Omegaを使用して行なった。また、一部は系統樹を作成し、類縁関係の推定に利用した。

なお、ナメクジウオのIgSFの検索にはMetazome 3.2<sup>6)</sup>を使用し、相同検索とドメイン構造の推定を行なった。

### 棘皮動物のIgSF-CAM

ウニのIgSFについて、IgドメインとFNⅢドメインを持つタンパク質をSUPER-FAMILYデータベースより検索したところ、67種類が見つかった。この内、IgドメインとFNⅢドメインおよび膜貫通部位を持つものは、24種類であった(表1)。これらをドメイン構成で分けると、大きく6つのグループに分類できた。第1のグループは、Igドメインを1個持つグループで3種類あったが、FNⅢドメインはそれぞれ1個(W4YQF1<sup>7)</sup>、3個(W4YRP2)、7個(W4YZZ5)と異なっている。W4YRP2と相同なタンパク質は見つからなかったが、W4YQF1とW4YZZ5にはアミノ酸配列が類似しているタンパク質がウニで見られた。しかし、どちらの場合でも、ドメイン構成は異なっている。ただし、W4YZZ5とW4Y5W5のドメイン構成を比較すると、W4YZZ5はIgドメイン1個とFNⅢドメイン7個に対して、W4Y5W5はFNⅢド

メイン5個だけであり、IgドメインとFNⅢドメインの切り貼りが起きていることが推定された。

表1 ウニのIgSF-CAM

No.	UnitPro AC	Ig ドメイン	FNⅢ ドメイン
1	W4YQF1	1	1
2	W4YRP2	1	3
3	W4YZZ5	1	7
1	W4Y9W5	2	1
2	W4YJ86	2	1
3	W4Z8K8	2	1
4	W4YIU9	2	1
5	W4XR57	2	1
6	W4XT65-2	2	3
1	W4ZIE1	3	1
2	W4ZID7	3	2
3	W4Z983	3	2
1	W4ZEX8	4	2
2	W4XYZ4	4	4
3	W4XLP9	4	5
1	W4ZOT9	5	1
2	W4YMJ8	5	1
3	W4ZJN2	5	1
4	W4XSH3	5	2
5	W4Y556	5	2
6	W4Y286	5	6
1	W4YJ84	6	2
2	W4ZBH3	7	5
3	W4Z799	9	1

つぎのグループは、Igドメイン2個持つIgSF-CAMで6種類あった。この内、FNⅢドメインを1個持つものが5種類、FNⅢドメインを3個持つIgSF-CAMが1種類である。FNⅢドメインを1個持つIgSF-CAMの内、W4Y9W5以外は類似したアミノ酸配列を持つウニのIgSFが見つかった。この内、W4YIU9とW4XR57とは、お互いにある程度アミノ酸配列が類似しており、相同と考えられる。また、W4YJ86とW4Z8K8は相同なウニのIgSF-CAMが見つかったが、その内の一つであるW4YJ84(第6番目のグループ)に対して類似の配列の位置が異なっている。FNⅢドメインを3個持つW4XT65-2には相同なIgSF-CAMは見つからなかった。

<sup>5)</sup> <http://www.uniprot.org/>

<sup>6)</sup> <https://metazome.jgi.doe.gov/pz/>

<sup>7)</sup> 以後、タンパク質の名称は固有の名前がない場合は、UnitProで使われているAccessionコード(AC)を使うことにする。ただし、ナメクジウオについては、Metazomeで使われているコードを一部使用することとする。

第3のグループは、3個のIgドメインを持つIgSFで、3種類あった。この内、FNⅢドメインを1個持つIgSFが1種類、FNⅢドメインを2個持つIgSFが2種類である。

第4のグループは、4個のIgドメインを持つIgSFで、3種類あった。これらのFNⅢドメインの個数はそれぞれ、2個(W4ZEX8)、4個(W4XYZ4)、5個(W4XLP9)である。類似したアミノ酸配列をもつ他の動物のIgSF-CAMが、類似度は低いながらもそれぞれに見つかった。W4ZEX8では、Turtle Bが類似していることがわかった。W4XYZ4とアミノ酸配列が類似しているIgSF-CAMは、ハエのQ9W213やシーラカンスのH3ATM3であった。これらのタンパク質はRoboファミリーだった。W4XLP9ではシーラカンスのH3B4R7やヒトのQ8TDY8が類似しており、これらはDCC4のグループだった。

第5のグループは、5個のIgドメインを持つIgSFで、6種類あった。この内、FNⅢドメインを1個持つIgSFが3個、FNⅢドメインを2個持つIgSFが2種類、FNⅢドメインを6個持つIgSFが1種類であった。FNⅢドメインを1個持つIgSFであるW4ZOT9とW4YMJ8との間に類似性が認められた。また、W4Y286は他の動物のDown syndrom cell adhesion(DSCAM)との類似性が、低いながらも認められた。しかし、ドメイン構成は異なる。ヒトのDSCAM(O60469)は、Igドメインを10個、FNⅢドメインを6個持っている。

最後のグループは6個以上のIgドメインを持つIgSF-CAMで、3種類あった。W4YJ84とW4Z799には、ウニの中に類似したアミノ酸配列をもつIgSFが見つかった。W4YJ84の場合、W4YJ86とW4Z8K8とに類似性が認められたが、ドメイン構成は異なる。また、W4Z799の場合、W4YV16とW4Z7Z2が類似していたが、どちらもIgドメインだけを持っている。

ウニの場合、他の動物と相同なIgSF-CAMは見つからなかった。しかし、アミノ酸配列の類似性が低いタンパク質として、Turtle B、Robo、DCC4、DSCAMが認められたが、ドメイン構成は異なる。

## 尾索動物のIgSF-CAM

ホヤのIgSFのうち、IgドメインとFNⅢドメインを持つタンパク質をSUPERFAMILYデータベースより検索したところ、29種類見つかった。さらに、これらのタンパク質を対象にドメインを確認したところ、IgドメインとFNⅢドメインおよび膜貫通部位を持つ細胞接着タンパク質の候補は8種類であった(表2)。これらのタンパク質は、3個のIgドメインを持つものが3種類、4個のIgドメインを持つものが5種類に分けられるが、アミノ酸配列は類似している(H2YDY4と他のメンバーとの類似度は80%以上)。他の動物ではこのようなファミリーの存在は見つからなかったのも、ホヤに特徴的な現象と言える。

表2 ホヤのIgSF-CAM

No.	UnitPro AC	Ig ドメイン	FNⅢ ドメイン
1	H2YDY4	3	5
2	H2YDY5	3	3
3	H2YDY6	3	7
1	H2YDX9	4	3
2	H2YDY1	4	4
3	H2YDY0	4	4
4	H2YDY2	4	5
5	H2YDY3	4	5

なお、これらのIgSF-CAMは同属のカタユレイボヤ(F6WVW2)以外の動物のIgSF-CAMには高い相同性は認められなかった。このF6WVW2のドメイン構成は、Igドメイン4個、FNⅢドメイン3個であった。F6WVW2と相同性が高いのは、L1 likeであったが、ドメイン構成は異なる(ヒト(O00533)のL1 likeのドメイン構成は、Igドメイン6個、FNⅢドメイン5個である)。しかし、他の動物で低い相同性が認められたIgSF-CAMは、Nr-CAMやL1 likeなどやはりIgSF-CAMに属するタンパク質が多かった。ただし、ヒトのNr-CAM(Q92823)のドメイン構成は、Igドメイン6個、FNⅢドメイン5個であり、ホヤのIgSF-CAMとはドメイン構成が異なる。このようなことは、ホヤのIgSF-CAMが細胞接着性タンパク質であることを推測させる一方、脊椎動物への進化の過程で、ドメインが増加したことが考えられる。

## 頭索動物のIgSF-CAM

ナメクジウオのIgSFのうち、IgドメインとFNⅢドメインを持つタンパク質をSUPER FAMILYデータベースより検索したところ、25種類が見つかった。さらに、IgドメインとFNⅢドメインおよび膜貫通部位を持つものは、13種類であった(表3)。これらのIgSF-CAMはドメイン構成から4つのグループに分類できた。

表3 ナメクジウオのIgSF-CAM

No.	UnitPro AC	Ig ドメイン	FNⅢ ドメイン	相同 タンパク質
1	C3YFY7	1	1	
2	Brf126729	1	1	
3	C3ZUH6	1	3	
4	C3ZAA1	1	4	
5	C3ZUH5	1	5	
1	Brf282017	2	13	Sidekick-2* Nephrin*
2	C3ZMZ0	3	1	
3	Brf99908	3	9	
1	Bref112669	4	3	Protogenin Neogenin
2	C3ZJJ7	4	5	
3	Brf249832	4	6	
1	Brf91735	6	5	Nr-CAM
2	C3YAA7	6	5	

\*はドメイン構成がヒトのIgSF-CAMと異なることを示す。

第1のグループはIgドメインを1個持つIgSF-CAMで、4種類あった。FNⅢドメインを1個持つものが2種類、3個、4個、および5個持つIgSFがそれぞれ1種類あった。この内、FNⅢドメインを1個持つC3YFY7とBrf126729は、アミノ酸配列がよく類似していたが、両端で著しい差異があった。C3ZUH6とC3ZUH5とは、類似度は低いアミノ酸配列が類似していた。それ以外のメンバーには、相同なIgSF-CAMは見つからなかった。

第2のグループは、Igドメインを2個を持つIgSF-CAMが1種類、3個持つものが2種類であった。Igドメインを2個持つBrf282017はFNⅢドメインを13個持ち、アミノ酸配列の類似性は低い、ヒトのSidekick-2(Q58EX2)やSidekick-1(Q7Z5N4)と類似していた。しかし、これらのドメイン構成はIgドメイン6個、FNⅢドメイン13個であり、Brf282017より配列は

長い。残りのIgドメイン3個のメンバーであるC3ZMZ0とBrf99908は、それぞれFNⅢドメインの数が1個と9個と異なっていた。C3ZMZ0では、他の動物で低い相同性が認められたIgSF-CAMはNephrinであることがわかった。しかし、ヒトのNephrin(O60500)のドメイン構成はIgドメイン8個、FNⅢドメイン1個であり、C3ZMZ0とは異なっている。Brf99908と類似のアミノ酸配列のIgSFはC3YQU6であったが、これはフォスファターゼであった。

第3のグループは、Igドメインを4個持つIgSF-CAMのグループで、3種類あった。3者ともFNⅢドメインの個数は異なっていた。Brf112669はFNⅢドメインを3個持っているが、類似のIgSF-CAMは見つからなかった。C3ZJJ7はFNⅢドメインを5個持っていて、アミノ酸配列の類似度は低い、ProtogeninやDCC4と類似していた。ヒトのProtogenin(OQ3VWP7)やDCC4(Q8TDY8)のドメイン構成も、C3ZJJ7と同じであった。Brf249832はFNⅢドメインを6個持っており、他の動物のNeogeninとアミノ酸配列の類似性は低い、ヒトのNeogenin(Q92859)のドメイン構成も、Brf249832と同じであった。

最後のグループは、Igドメインを6個持つIgSF-CAMで、2種類あった。Brf91735とC3YAA7とはアミノ酸配列がよく類似していたが、タンパク質の両端が大きく異なっていた。両者とも未同定のドメインの存在が推定される。他の動物のIgSF-CAMでアミノ酸配列が類似していたのは、低い類似度だったが、Nr-CAMであることがわかった。ヒトのNr-CAM(Q92823)とこの2者のドメイン構成は同じであった。

ナメクジウオのIgSF-CAMと相同な他の動物のIgSF-CAMは、Protogenin、NeogeninおよびNr-CAMであると推定される。また、ドメイン構成は異なるが、アミノ酸配列が類似しているIgSF-CAMとしては、SidekickとNephrinが見つかった。

## 無顎類のIgSF-CAM

ウミヤツメのIgSFの中で、IgドメインとFNⅢドメインを持つタンパク質をSUPER

FAMILYデータベースより検索したところ、26種類が見つかった。そのうち、IgドメインとFNⅢドメインおよび膜貫通部位を持つものは12種類であった(表4)。これらのIgSF-CAMは、4つのグループに分類できた。

表4 ウミヤツメのIgSF-CAM

No.	UnitPro AC	Ig ドメイン	FNⅢ ドメイン	相同 タンパク質
1	S4RFI9-2	1	4	DSCAM*
2	S4RX78	2	2	Turtle B*
3	S4RDQ4	1	5	Nr-CAM*
4	S4RDP0	2	5	
5	S4RDQ0	2	5	
1	S4RZ87	3	3	Robo1*
2	S4RZ80	3	3	Robo2*
1	S4RB00	4	2	DCC3
2	Q5XNV8	4	6	DCC2
3	F2W8N3	4	6	DCC1
1	S4RV72	5	2	NCAM
2	S4RSG0	8	6	DSCAM*

\*はドメイン構成がヒトのIgSF-CAMと異なることを示す。

第1のグループの内、S4RFI9-2はIgドメインを1個、FNⅢドメインを4個持っており、他の脊椎動物のDown syndrom cell adhesion molecule(DSCAM)とアミノ酸配列が類似している。しかし、ヒトのDSCAM(Q8TD84)はIgドメインを10個、FNⅢドメインを6個持っており、S4RFI9-2とDSCAMとはドメイン構成が異なり、S4RFI9-2はアミノ酸配列が短い。S4RX78はIgドメインを1個、FNⅢドメインを4個持っているが、アミノ酸配列が類似している脊椎動物のIgSFはTurtle homolog Bであることがわかった。この場合も、ヒトのTurtle homolog Bのドメイン構成はIgドメインが5個、FNⅢドメインは2個であり、S4RX78はこれに対してアミノ酸配列が短い。S4RDQ4はIgドメインを1個、FNⅢドメインを5個持っているが、S4RDP0とS4RDQ0はIgドメインを2個、FNⅢドメインを5個持っていて、ドメイン構成は異なっている。しかし、これら3者のアミノ酸類似度は90%以上と高く、相同と判断できる。また、これらに対して、他の脊椎動物のIgSFで類似のものはNr-CAMであることがわかった。しかし、ヒトのNr-

CAM(Q92823)の場合、Igドメイン6個、FNⅢドメイン5個のドメイン構成で、これら3者とは異なり、アミノ酸配列は長い。

第2のグループはS4RZ87とS4RZ80で、Igドメインを3個、FNⅢドメインを3個持っている。S4RZ87と類似のアミノ酸配列を持つ脊椎動物のIgSF-CAMは、Roundabout homolog 1(Robo1)であった。ヒトのRobo1(Q9Y6N7)は、Igドメインを5個、FNⅢドメインを3個持っており、S4RZ87とはドメイン構成が異なり、アミノ酸配列は長い。S4RZ80と類似のアミノ酸配列を持つ脊椎動物のIgSF-CAMは、Roundabout homolog 2(Robo2)であった。ヒトのRobo2(Q9HCK4)は、Igドメインを5個、FNⅢドメインを3個持っており、S4RZ87とはドメイン構成が異なり、アミノ酸配列は長い。

第3のグループは3種類のIgSFから成るが、Igドメインはどれも4個持っている。S4RB00はFNⅢドメインを2個持っており、類似のアミノ酸配列を持つ脊椎動物のIgSFはDCC 3であった。ヒトのDCC 3はS4RB00と同じドメイン構成であった。Q5XNV8はFNⅢドメインを6個持っており、類似のアミノ酸配列を持つ脊椎動物のIgSFは、DCC 2であった。ヒトのDCC 2(Q92859)はQ5XNVと同じドメイン構成であった。F2W8N3もFNⅢドメインを6個持っており、類似のアミノ酸配列を持つ脊椎動物のIgSFは、DCC 1であった。ヒトのDCC 1(P43146)はF2W8N3と同じドメイン構成であった。

第4のグループのS4RV72は、Igドメインを5個、FNⅢドメインを2個持っている。類似のアミノ酸配列を持つ脊椎動物のIgSF-CAMはNeuronal cell adhesion molecule(NCAM)であることがわかった。ヒトのNCAM(P13591)もS4RV72と同じドメイン構成である。S4RSG0のドメイン構成は、Igドメインが8個、FNⅢドメインが6個であった。類似のアミノ酸配列を持つ脊椎動物のIgSFはDSCAMであることがわかった。ヒトのDSCAM(O60469)は、Igドメインが10個、FNⅢドメインが6個であり、S4RSG0のドメイン構成とは異なり、アミノ酸配列が長い。また、S4RSG0は第1のグループのS4RFI9-1と類似度は低いアミノ酸配列



が似ている。

見つかったウミヤツメの細胞接着IgSF-CAMは、他の脊椎動物とアミノ酸配列が類似したIgSF-CAMであったが、アミノ酸配列が短いものが多く、ドメイン構成が異なっていた。ウミヤツメの段階で存在したIgSF-CAMは、Turtle homolog B、Nr-CAM、Robo1、Robo2、DCC1、DCC2、DCC3、NCAM、およびDSCAMの9種類と推定される。

### 魚類のIgSF-CAM

シーラカンスのIgSFの中で、IgドメインとFNⅢドメインを持つタンパク質をSUPERFAMILYデータベースより検索したところ、53種類のIgSFが見つかった。そのうち、IgドメインとFNⅢドメインおよび膜貫通部位を持つものは26種類(表5)であった。これらの

表5 シーラカンスのIgSF-CAM

No.	UnitPro AC	Ig ドメイン	FNⅢ ドメイン	相同 タンパク質
1	M3XIQ6	1	1	IL-6Ra*
2	M3XL83	1	2	-
3	H3AZJ1	1	2	Robo4*
4	H3AW18	1	4	-
5	H3BGW9	1	5	GCSFR
6	H3B6J6	2	13	Sidekick-1*
1	H3B7T2	3	2	DCC3*
2	H2ZY75	3	2	NCAM-2*
3	H3AVP4	3	4	L1*
4	H3B5H2	3	5	Protogenin*
1	H3B9Q7	4	2	Turtle A*
2	H3BF90	4	2	NCAM*
3	H2ZSB0	4	2	
4	H3A9I9	4	3	Robo2*
5	H3AQ39	4	4	BOC*
6	H3B4R7	4	5	DCC4
7	H3BG74	4	13	Sidekick-2*
1	H3A769	5	2	Turtle B
2	H3BCW7	5	2	CODN*
3	H3ATM3	5	3	Robo3
1	H3AR28	6	1	Nephrin*
2	H3ABE0	6	4	L1-like
3	H2ZWT3	6	5	Nr-CAM
4	H3B4Q9	6	5	Neurofascin
5	H3BG57	7	6	
6	H3A8H0	7	6	

\*はドメイン構成がヒトのIgSF-CAMと異なることを示す。

IgSF-CAMは5つのグループに分類できた。

第1のグループはIgドメインを1個か2個持つ6種類のIgSF-CAMから構成されている。M3XIQ6は、Igドメイン1個とFNⅢドメイン1個からなるドメイン構成になっている。類似のアミノ酸配列を持つ脊椎動物のIgSFはインターロイキン-6レセプターα鎖(IL-6Ra)であった。ヒトのIL-6Ra(P08887)はIgドメイン1個とFNⅢドメイン2個を持っており、M3XIQ6とはドメイン構成が異なる。M3XL83とH3AZJ1はIgドメインを1個、FNⅢドメインを2個持っているが、アミノ酸配列は異なる。M3XL83と類似のアミノ酸配列を持つ脊椎動物のタンパク質として、スポッテッドガーのW5MB51があったが、2個のFNⅢドメインが類似しているだけであった。H3AZJ1と類似のアミノ酸配列を持つ脊椎動物のIgSFは、Robo4であった。しかし、ヒトのRobo4(Q8WZ75)は、IgドメインとFNⅢドメインをそれぞれ2個ずつ持っており、H3AZJ1とはドメイン構成が異なり、アミノ酸配列も長い。また、Q8WZ75は膜貫通部分を持っておらず、IgSF-CAMとは言えない。H3AW18は、Igドメインを1個、FNⅢドメインを4個持っている。H3AW18と類似のアミノ酸配列を持つ脊椎動物のIgSFは見つからず、同じグループのH3BGW9と類似度は低いアミノ酸配列が似ていた。H3BGW9はIgドメインを1個、FNⅢドメインを5個持っている。H3BGW9と類似のアミノ酸配列を持つ脊椎動物のIgSFはGranulocyte colony-stimulating factor receptor(GCSFR)であった。ヒトのGCSFR(Q1ZYL6)はH3BGW9と同じドメイン構成であった。H3B6J6はIgドメインを2個、FNⅢドメインを13個持っている。H3B6J6と類似のアミノ酸配列を持つ脊椎動物のIgSFはSidekick-1であった。ヒトのSidekick-1(Q7Z5N4)は、Igドメインを6個、FNⅢドメインを13個を持っており、H3B6J6とは異なるドメイン構成であり、アミノ酸配列が長い。

第2のグループはIgドメインを3個持つIgSF-CAMで、4種類から構成されている。H3B7T2とH2ZY75は、FNⅢドメインを2個持っているが、アミノ酸配列は異なる。H3B7T2と類

似のアミノ酸配列を持つ脊椎動物のIgSFはDCC-3だった。ヒトのDCC-3(Q8IVU1)はIgドメインを4個、FNⅢドメインを2個持っており、H3B7T2とは異なるドメイン構成である。また、H2ZY75と類似のアミノ酸配列を持つ脊椎動物のIgSFはNCAM-2だった。ヒトのNCAM-2(O15394)はIgドメインを5個、FNⅢドメインを2個持っており、H2ZY75とは異なるドメイン構成である。H3AVP4はFNⅢドメインを4個持っている。H3AVP4と類似のアミノ酸配列を持つ脊椎動物のIgSFはL1であった。ヒトのL1(P32004)は、Igドメインを6個、FNⅢドメインを5個持っており、H3AVP4とは異なるドメイン構成であり、アミノ酸配列は長い。H3B5H2はFNⅢドメインを5個持っている。H3B5H2と類似のアミノ酸配列を持つ脊椎動物のIgSFはProtogeninだった。ヒトのProtogenin(Q2VWR7)は、Igドメインを4個、FNⅢドメインを5個持っており、H3B5H2とは異なるドメイン構成であり、アミノ酸配列は長い。

第3のグループのIgSF-CAMは、Igドメインを4個持っており、7種類ある。H3B9Q7はFNⅢドメインを2個持っており、類似のアミノ酸配列を持つ脊椎動物のIgSFはTurtle Aであった。ヒトのTurtle A(Q9P2J2)は、Igドメインを5個、FNⅢドメインを2個持っており、H3B9Q7とはドメイン構成が異なり、アミノ酸配列が長い。H3BF90とH2ZSB0もFNⅢドメインを2個持っており、ドメイン構成はH3B9Q7と同じだが、アミノ酸配列は異なる。これら2者と類似のアミノ酸配列を持つ脊椎動物のIgSF-CAMはNCAMであった。ヒトのNCAM(P13591)のドメイン構成は、Igドメイン5個、FNⅢドメイン2個であり、これら2者とは異なっている。H3A9I9はIgドメインを4個、FNⅢドメインを3個持っている。H3A9I9と類似のアミノ酸配列を持つ脊椎動物のIgSF-CAMはRobo2である。ヒトのRobo2(Q9HCK4)は、Igドメインを5個、FNⅢドメインを3個持っており、H3A9I9とは異なるドメイン構成である。H3AQ39はIgドメインを4個、FNⅢドメインを4個持っている。H3AQ49と類似のアミノ酸配列を持つ脊椎動物のIgSFはBrother

of CDO (BOC)である。ヒトのBOC(Q9BWW1)は、Igドメインを4個、FNⅢドメインを3個持っており、H3AQ49とは異なるドメイン構成である。H3B4R7はIgドメインを4個、FNⅢドメインを5個持っている。H3B4R7と類似のアミノ酸配列を持つ脊椎動物のIgSFはDCC4である。ヒトのDCC4(Q8TDY8)は、H3AQ49と同じドメイン構成である。H3BG74はIgドメインを4個、FNⅢドメインを13個持っている。H3BG74と類似のアミノ酸配列を持つ脊椎動物のIgSFはSidekick-2である。ヒトのSidekick-2(Q58EX2)は、Igドメインを6個、FNⅢドメインを13個持っていて、H3BG74とは異なるドメイン構成である。

第4のグループは、Igドメインを5個持っており、3種類である。H3A769とH3BCW7はFNⅢドメインを2個持っていて、同じドメイン構成であるが、アミノ酸配列に類似性はない。H3A769と類似のアミノ酸配列を持つ脊椎動物のIgSF-CAMはTurtle Bである。ヒトのTurtle B(Q9UPX0)は、H3A769と同じドメイン構成である。H3BCW7と類似のアミノ酸配列を持つ脊椎動物のIgSF-CAMはCell adhesion molecule-related/down-regulated by oncogenes(CDON)である。ヒトのCDON(Q4KMG0)はIgドメインを5個、FNⅢドメインを3個持っていて、H3BCW7とはドメイン構成が異なる。H3ATM3はIgドメインを5個、FNⅢドメインを3個持っている。H3ATM3と類似のアミノ酸配列を持つ脊椎動物のIgSF-CAMはRobo3である。ヒトのRobo3(Q96MS0)は、H3ATM3と同じドメイン構成である。

第5グループは、Igドメインを6個か7個持っており、6種類ある。H3AR28はIgドメインを6個、FNⅢドメインを1個持っている。H3AR28と類似のアミノ酸配列を持つ脊椎動物のIgSF-CAMはNephrinである。ヒトのNephrin(O60500)は、Igドメインを8個、FNⅢドメインを1個持っていて、H3AR28とは異なるドメイン構成である。H3ABE0はIgドメインを6個、FNⅢドメインを4個持っている。H3ABE0と類似のアミノ酸配列を持つ脊椎動物のIgSF-CAMはL1 like(Close homolog

of L1:CHL1)である。ヒトのCHL1(O00533)は、H3ABE0と同じドメイン構成である。H2ZWT3はIgドメインを6個、FNⅢドメインを5個持っている。H2ZWT3と類似のアミノ酸配列を持つ脊椎動物のIgSF-CAMはNr-CAMだった。ヒトのNr-CAM(Q92823)は、H2ZWT3と同じドメイン構成を持つ。H3B4Q9はIgドメインを6個、FNⅢドメインを5個持っている。H3B4Q9と類似のアミノ酸配列を持つ脊椎動物のIgSF-CAMはNeurofascinだった。ヒトのNeurofascin(O94856)はH3B4Q9と同じドメイン構成である。H3BG57とH3A8H0はIgドメインを7個、FNⅢドメインを6個持っていて、アミノ酸配列も類似しており、同じグループと推定される。両者と類似のアミノ酸配列を持つ脊椎動物のIgSF-CAMはDSCAMだった。しかし、ヒトのDSCAMも複数あり、H3BG57はヒトのQ8TD84と、H3A8H0はヒトのO60469とアミノ酸配列が類似している。また、ドメイン構成ではQ8TD84とO60469はIgドメインを10個、FNⅢドメインを6個持ち、H3BG57とH3A8H0とは異なる。

### 哺乳類のIgSF-CAM

ヒトのIgSFの中で、IgドメインとFNⅢドメインを持つタンパク質をSUPERFAMILYデータベースより検索したところ、47種類のIgSFが見つかった。そのうち、IgドメインとFNⅢドメインおよび膜貫通部位を持つものは27種類(表6)であった。これらのIgSF-CAMは5つのグループに分類できた。

第1のグループは、Igドメインを1個持つIgSF-CAMで、4種類あった。P08887はFNⅢドメインを1個持ち、Interleukin-6 receptor  $\alpha$  鎖(IL-6Ra)である。Q14626はFNⅢドメインを2個持ち、Interleukin-11 receptor  $\alpha$  鎖(IL-11Ra)である。Q99062はFNⅢドメインを5個持ち、GCSFRである。P40189はFNⅢドメインを5個持ち、Interleukin-6 receptor  $\beta$  鎖である。

第2のグループは、Igドメインを4個持つIgSF-CAMで、6種類あった。Q8IVUIはFNⅢドメインを2個持ち、DCC-3である。Q9BWW1はFNⅢドメインを3個持ち、BOCである。Q2VWP7はFNⅢドメインを5個持ち、

表6 ヒトのIgSF-CAM

No.	UnitPro AC	Ig ドメイン	FNⅢ ドメイン	タンパク質名
1	P08887	1	1	IL-6Ra
2	Q14626	1	2	IL-11Ra
3	Q99062	1	5	GCSFR
4	P40189	1	5	IL-6Rb
1	Q8IVUI	4	2	DCC3
2	Q9BWW1	4	3	BOC
3	Q2VWP7	4	5	Protogenin
4	Q8TDY8	4	5	DCC4
5	P43146	4	6	DCC1
6	Q92859	4	6	Neogenin(DCC2)
1	P13591	5	2	NCAM
2	O15394	5	2	NCAM-2
3	Q9UPX0	5	2	Turtle B
4	Q9P2J2	5	2	Turtle A
5	Q9Y6N7	5	3	Robo1
6	Q9HCK4	5	3	Robo2
7	Q96MS0	5	3	Robo3
8	Q4KMG0	5	3	CDON
1	O00533	6	4	L1-like
2	P32004	6	5	L1
3	Q92823	6	5	Nr-CAM
4	O94856	6	5	Neurofascin
5	Q7Z5N4	6	13	Sidekick-1
6	Q58EX2	6	13	Sidekick-2
1	O60500	8	1	Nephrin
2	O60469	10	6	DSCAM
3	Q8TD84	10	6	DSCAML

Protogeninである。Q8TDY8もFNⅢドメインを5個持つが、DCC-4である。P43146はFNⅢドメインを6個持ち、DCC-1である。Q92859もFNⅢドメインを6個持ち、Neogenin(DCC-2)である。このグループの中で、DCC-1、DCC-2、DCC-3、DCC-4はドメイン構成は異なるが、アミノ酸配列は類似しており、同じグループに属すると言える。

第3のグループは、Igドメインを5個持つIgSF-CAMで、8種類あった。さらに、FNⅢドメインを2個持つIgSFと3個持つIgSFに分類される。前者には、P13591、O15394、Q9UPX0、Q9P2J2が属する。後者には、Q9Y6N7、Q9HCK4、Q96MS0、Q4KMG0が属する。P13591はNCAM、O15394はNCAM-2、Q9UPX0はTurtle B、Q9P2J2はTurtle Aである。



Q9Y6N7はRobo1、Q9HCK4はRobo2、Q96MS0はRobo3、Q4KMG0はCDONである。

第4のグループは、Igドメインを6個持つIgSF-CAMで、6種類あった。O00533はFNⅢドメインを4個持つが、L1-like proteinである。P32004はFNⅢドメインを5個持つが、L1である。Q92823もFNⅢドメインを5個持つが、Nr-CAMである。O94856もFNⅢドメインを5個持つが、Neurofascinである。Q7Z5N4とQ58EX2はFNⅢドメインを13個持つが、それぞれSidekick-1とSidekick-2である。

第5のグループは、Igドメインを8個以上持つIgSF-CAMで、3種類あった。O60500はIgドメインを8個、FNⅢドメインを1個持つが、Nephrinである。O60469とQ8TD84はIgドメインを10個、FNⅢドメインを6個持ち、それぞれDSCAMとDSCAMLである。

### 平板動物のIgSF-CAM

センモウヒラムシのIgSFの中で、IgドメインとFNⅢドメインを持つタンパク質をSUPERFAMILYデータベースより検索したところ、23種類のIgSFが見つかった。そのうち、IgドメインとFNⅢドメインおよび膜貫通部位を持つものは15種類(表7)であった。これらのIgSF-CAMは4つのグループに分類できた。

表7 センモウヒラムシのIgSF-CAM

No.	UnitPro AC	Ig ドメイン	FNⅢ ドメイン
1	B3RUE5	1	1
2	B3S1N0	1	1
3	B3S2D2	1	1
4	B3S1F9	1	2
5	B3S1M8	1	2
6	B3RI08	1	3
7	B3SDW1	1	3
8	B3RXC1	1	5
9	B3RQ47	1	13
1	B3RIV0	2	4
1	B3RTM7	4	1
2	B3S5W2	5	2
3	B3RQR1	6	3
4	B3SCK6	6	5
1	B3SCT4	9	1

第1のグループは、Igドメインを1個持つIgSF-CAMで9種類あった。この内、B3RUE5、B3S1N0及びB3S2D2はFNⅢドメインを1個持っているが、B3RUE5とB3S1N0の間はかなり低い類似性が見られた。B3S1F9とB3S1M8はFNⅢドメインを2個持っているが、類似したIgSF-CAMは見つからなかった。FNⅢドメインを3個持っているのは、B3RI08とB3SDW1であるが、これらについても類似したIgSF-CAMは見つからなかった。残りのメンバーは、FNⅢドメインを5個持っているB3RXC1とFNⅢドメインを13個持っているB3RQ47である。B3RXC1についても類似したIgSF-CAMは見つからなかった。一方、B3RQ47とスポッテッドガーのW5N581とは低い類似性が見られた。しかし、W5N581は、FNⅢドメイン数はB3RQ47と同じであるが、Igドメインは4個持っており、ドメイン構成は異なる。W5N581はヒトのSidelick-2と類似している。

第2のグループは、Igドメインを2個持つIgSF-CAMで、B3RIV0の1種類であった。このタンパク質に類似したIgSF-CAMは、他の動物では見つからなかった。

第3のグループは、Igドメインを4～6個持つIgSF-CAMで、4種類あった。B3RTM7はIgドメイン4個とFNⅢドメイン1個を持っているが、類似したIgSF-CAMは見つからなかった。B3S5W2はIgドメイン5個とFNⅢドメイン2個を持っているが、これも類似したIgSF-CAMは見つからなかった。B3RQR1はIgドメイン6個とFNⅢドメイン3個を持っており、B3SCK6とドメイン構成が異なるが低い類似性が見られた。B3SCK6はIgドメイン6個とFNⅢドメイン5個を持っており、類似したIgSF-CAMは見つからなかった。

第4のグループは、Igドメインを9個持つIgSF-CAMで、B3SCT4の1種類であった。B3SCT4はFNⅢドメインを1個持っており、類似したIgSF-CAMは他の動物では見つからなかった。

## まとめ

センモウヒラムシ(平板動物)とカイメン(海綿動物)は、動物の中で進化的には一番古いグループであり、側生動物に属している<sup>8)</sup>。一方、他の動物は全て真正後生動物に属している。センモウヒラムシではIgSF-CAMが15種類見つかり、その内1個のIgドメインを持つものが9種類あった。カイメンのIgSF-CAMは以前の報告のように、46種類見つかったが、その内1個のIgドメインを持つものが28種類もあった<sup>9)</sup>。この2種類の動物のこれらのIgSF-CAM間ではアミノ酸配列が類似したもののは見つからなかったが、1個のIgドメインを持つIgSF-CAMが両者とも多数存在することは、側生動物の特徴を示していることが推測される。また、このような特徴はIgSF-CAMの進化を考える上で注目すべきことと考えられる。

真正後生動物の中の同じ後口動物に分類される棘皮動物と脊索動物でも共通のIgSF-CAMは見つからなかった。側生動物でも同様の事例が存在することから、門のレベルの分類群では共通のIgSF-CAMは存在しないと推定される。しかし、ドメイン構成は異なるが相同なIgSF-CAMの存在が推測された。IgSF-CAMの進化速度が速いことが推測される。

ウニ(棘皮動物)のIgSF-CAMのメンバーの中には、ドメイン構成は異なる一方、アミノ酸配列が類似しているものが見られた。また、複数のタンパク質で異なる位置のアミノ酸配列が類似していることが見つかった。このことは、ウニではIgSF-CAMの多様化が進んだことが推定される。また、ウニのIgSF-CAMとアミノ酸配列の類似性が低いIgSF-CAMが他の動物で存在することがわかった。これらのIgSF-CAMとしては、Turtle B、Robo、DCC4、DSCAMが認められた。しかし、ウニのIgSF-CAMとはドメイン構成が異なり、動物の進化の過程でドメイン数に変化が発生したことが推定される。

ホヤのIgSF-CAMは8種類だけであり、近縁の動物であるウニの24種類、ナメクジウオの13種類と比較してかなり少ない。また、ホヤのIgSF-CAMは、同じファミリーを形成していると考えられる。このようなことから、ホヤのIgSF-CAMは特殊化していると言える。ホヤの進化の特殊性を示していることが推定される。尾索動物を代表する動物とは言い難いと考えられ、他の尾索動物のIgSF-CAMの検討が必要と思われる。

ナメクジウオのIgSF-CAMと相同な他の動物のIgSF-CAMは、Protogenin、NeogeninおよびNr-CAMであることが認められた。また、ドメイン構成は異なるが、アミノ酸配列が類似しているIgSF-CAMとしては、SidekickとNephrinが見つかった。Sidekickはナメクジウオの後の動物において、Sidekick-1とSidekick-2に分かれたと思われる。このように、頭索動物の段階で、IgSF-CAMにおいて脊椎動物とのより高い近縁性が見られるようになったと言える。

ウミヤツメのIgSF-CAMと相同な他の動物のIgSF-CAMは、DCC1、DCC2、DCC3およびNCAMであることがわかった<sup>10)</sup>。また、ドメイン構成が異なるIgSF-CAMとしてTurtle B、Nr-CAM、Robo1、Robo2およびDSCAMが認められた。

魚類のシーラカンスでは、IgSF-CAMが26種類見つかった。ヒトには存在しないIgSF-CAMが2種類あり、ヒトのIgSF-CAMと相同なものは22種類認められた。これらの中にはドメイン構成がヒトのIgSF-CAMと異なるものが16種類もあった。このように、同じ脊椎動物でも、IgSF-CAMのドメイン構成に変化があることがわかった。

ヒトのIgSF-CAMは27種類見つかった。ヒトのIgSF-CAMで、シーラカンスでは見つからなかったものは、DCC1、DCC2およびDSCAMの3種類であった。同じ脊椎動物であっても、魚類から哺乳類の進化の過程で、

<sup>8)</sup> 大堀(2014)を参照。

<sup>9)</sup> 大堀(2015)。

<sup>10)</sup> IgSF-CAMそれぞれについて、以下の論文を参照のこと。

NCAM:Cunningham et.al.(1987)、L1:Moss et.al.(1988)、DCC:Keino-Masu et.al.(1996)

Robo:Kidd et.al.(1998)、Neogenin:Vielmetter et.al.(1997)

IgSF-CAMのメンバーにも変化があったことが推定された。

NCAMは神経細胞に存在する膜タンパク質で、神経系の発達過程で、細胞移動、神経突起伸展、神経線維の集合化、標的認識、シンプス可塑性などに関与している。DCCとRoboは神経細胞の軸索の伸展の制御に関与している。このように、検索されたIgSF-CAMは神経細胞で働いているものが多く、後口動物でのIgSF-CAMの多様化は動物における神経系の進化と関係していることが推定される。今後は個々のIgSF-CAMの進化を様々な動物を通して、詳細に検討する必要があると考えられる。

## 文献

- エーデルマン、ジェラルド M.(上沼二真 訳)  
『トポバイオロジー』岩波書店、1992年  
大堀兼男『免疫グロブリンスーパーファミリーと細胞接着』生化学、第60巻第6号、1988年 445～449ページ  
大堀兼男『免疫グロブリンスーパーファミリーのドメイン』環境と経営、第19巻第2号、2013年157～166ページ  
大堀兼男『免疫グロブリンスーパーファミリーのドメイン2』環境と経営、第20巻第2号、2014年111～119ページ  
大堀兼男『免疫グロブリンスーパーファミリーに属する細胞接着分子』環境と経営、第21巻第2号、2015年139～148ページ  
藤田敏彦『動物の系統分類と進化』裳華房、2010年  
宮坂雅之『新版 接着分子ハンドブック』秀潤社、2000年  
Cunningham, B.A., Hemperly, J.J., Murray, B.A., Prediger, E.A., Brackenbury, R., Edelman, G.M., “Neural cell adhesion molecule: structure, immunoglobulin-like domains, cell surface modulation, and alternative RNA splicing”, *Science*, Vol. 236, 1987, pp. 799–806.  
Edelman, G.M. and Crossin K.L.” Cell adhesion molecules: implications for a molecular histology”, *Annu. Rev. Biochem.* Vol.60,

- 1991, pp.155–190  
Grumet, M., Mauro, V., Burgoon, M. P., Edelman, G.M., and Cunningham, B.A.” Structure of a New Nervous System Glycoprotein, Nr-CAM, and Its Relationship to Subgroups of Neural Cell Adhesion Molecules”, *J. Cell Biol.*, Vol.113, 1991, pp. 1399–1412  
Hortsch M. “The L1 family of neural cell adhesion molecules”, *Neuron*, 1996, Vol.17, pp.587–593  
Hynes, R.O. and Zhao, Q. “The evolution of cell adhesion”, *J. Cell Biol.*, Vol.150, 2000, pp. F89–F96  
Kayyem, J.F., Roman, J.M., de la Rosa, E.J., Schwarz, U., and Dreyer, W.J., “Bravo/Nr-CAM is closely related to the cell adhesion molecules L1 and Ng-CAM and has a similar heterodimer structure”, *J. Cell Biol.*, Vol.118, 1992, pp. 1259–1270  
Keino-Masu, K., Masu, M., Hinck, L., Leonardo, E.D., Chan, S.S., Culotti, J.G., Tessier-Lavigne, M., “Deleted in Colorectal Cancer (DCC) encodes a netrin receptor”, *Cell*. Vol. 87, 1996, pp.175–185  
Kidd, T., Brose, K., Mitchell, K. J., Fetter, R. D., Tessier-Lavigne, M., Goodman, C. S. and Tear, G., “Roundabout Controls Axon Crossing of the CNS Midline and Defines a Novel Subfamily of Evolutionarily Conserved Guidance Receptors”, *Cell*. Vol.92, 1998, pp.205–215  
Letunic, I., Doerks, T. and Bork, P. “SMART 7: recent updates to the protein domain annotation resource”, *Nucleic Acids Res.* Vol. 40, 2012, pp. D302–D305  
Mitchell, A., Chang, H.-Y., Daugherty, L., Fraser, M., Hunter, S., Lopez, R., McAnulla, C., McMenamin, C., Nuka, G., Pesseat, S., Sangrador-Vegas, A., Scheremetjew, M., Rato, C., Yong, S.-Y., Bateman, A., Punta, M., Attwood, T. K., Sigrist, C. J.A., Redaschi, N., Rivoire, C., Xenarios, I., Kahn, D., Guyot, D., Bork, P., Letunic, I., Gough, J., Oates, M.,

- Haft, D., Huang, H., Natale, D. A., Wu, C. H., Orengo, C., Sillitoe, I., Mi, H., Thomas, P.D. and Finn, R. D. “The InterPro protein families database” , *Nucleic Acids Res.*, Vol. 43, 2015, pp. D213 – 221
- Moos, M., Tacke, R., Scherer, H., Teplow, D., Fruh, K. and Schachner, M. “Neural adhesion molecule L1 as a member of the immunoglobulin superfamily with binding domains similar to fibronectin” , *Nature* Vol. 334, 2002 , pp.701-703
- Nagaraj K., Mualla R., and Hortsch M. “The L1 family of cell adhesion molecules” , *Adv. Neurobiol.* Vol. 8, 2014,pp. 195 – 229
- Perrière, G. and Gouy, M. “WWW-Query: An on-line retrieval system for biological sequence banks. “ , *Biochimie*, Vol. 78, 1996, pp. 364-369
- Teichmann, S.A. and Chothia, C. “Immunoglobulin superfamily proteins in *Caenorhabditis elegans*” , *J. Mol .Biol.*, Vol.296, 2000, pp.1367-1383
- Vielmetter, J. Chen, X.-N., Miskevich, F., Lane, R. P., Yamakawa, K., Korenberg, J. R. and Dreyer, J., “ Molecular Characterization of Human Neogenin, a DCC-Related Protein, and the Mapping of Its Gene (NEO1) to Chromosomal Position 15q22.3-q23” , *Genomics*, Vol. 41, 1997, pp. 414-421
- Wilson, D., Pethica, R., Zhou, Y., Talbot, C., Vogel, C., Madera, M., Chothia, C., and Gough J. “SUPERFAMILY – Comparative Genomics, Datamining and Sophisticated Visualisation” , *Nucleic Acids Res.* , Vol. 37, 2009, pp. D380 – 386
- Wu, C.H., Apweiler, R., Bairoch, A., Natale, D.A., Barker, W.C., Boeckmann, B., Ferro, S., Gasteiger, E., Huang, H., Lopez, R., Magrane, M., Martin, M.J., Mazumder, R., O'Donovan, C., Redaschi, N. and Suzek, B. “The Universal Protein Resource (UniProt): an expanding universe of protein information” , *Nucleic Acids Res.*, Vol. 34, 2006, pp. D187 – 191