

研究ノート

免疫グロブリンスーパーファミリーと動物の進化 Immunoglobulin Superfamily and Animal Evolution

大堀 兼 男

要約

免疫グロブリンスーパーファミリー (IgSF) に属する膜タンパク質について、複数の動物で検索した。これらのIgSFメンバーの中で、多くの動物に存在する相同な膜タンパク質のグループとして、Kirrel (Kin of IRRE-like protein) があることがわかった。このKirrelの動物における進化を考察した。

キーワード：免疫グロブリンスーパーファミリー 進化 動物 膜タンパク質

はじめに
IgSF膜タンパク質の検索
各種動物のIgSFmp
Kirrelファミリーの進化
まとめ

はじめに

免疫グロブリンスーパーファミリー (IgSF) は、Igドメインを持つ多様なタンパク質のグループである¹⁾。最初はその名前が示すとおり、免疫グロブリン(抗体)をはじめ免疫関係のタンパク質が多く含まれるグループだと思われていたが、それ以外に細胞接着タンパク質や膜タンパク質型受容体など様々なタンパク質がこのグループに属することがわかってきた。このIgSFは、Igドメインの数だけでなく、フィブロネクチンIIIドメインのような他のドメインを持つものもあり、それに伴い、その機能も多様性を示している。特に、細胞接着タンパク質などは多細胞生物が構成されるのに必要不可欠なタンパク質である。

前報²⁾では、動物のIgSFに属する膜タンパク質について検討した。今回は、前報では扱わなかった他の動物の膜タンパク質を検索し

た。これらのIgSFメンバーの中で、多くの動物に存在する相同な膜タンパク質のグループにKirrel (Kin of IRRE-like protein)³⁾があることがわかってきた。このKirrelの中には、動物の筋細胞の形成に重要な働きをしているものがあり⁴⁾、動物の進化との関連性について検討する。

IgSF膜タンパク質の検索

IgSFの検索を行なった動物は、刺胞動物のヒドラ、コユビミドリイシ、イソギンチャク、平板動物のセンモウヒラムシ、環形動物のヒル、頭索動物のナメクジウオ、魚類のゼブラフィッシュであった。なお、刺胞動物は、花虫綱、鉢虫綱、箱虫綱、ヒドロ虫綱の4つの綱に分類されている。ヒドラはヒドロ虫綱、コユビミドリイシとイソギンチャクは花虫綱に属する。

各動物のIgSFは、SUPERFAMILY 1.75⁵⁾の

1) IgSFについては、大堀(1988)、大堀(2013)、大堀(2014)を参照のこと。

2) 大堀(2017)

3) Kirrelについては、Ruiz-Gómez et al.(2000)、Strütkelberg

et al.(2001)、Srinivas et al.(2007)を参照のこと。

4) 動物の筋肉系の進化については、ウィルマー(1990)、Schmidt-Rhaesa(2007)を参照のこと。

5) Wilson et al. (1999)

データベースから検索し、ドメイン構造は InterPro⁶⁾およびSMART⁷⁾によって推定した。Igドメインと膜貫通部位を持つタンパク質は膜タンパク質と推定されるが、この中には細胞接着分子ではないものも含まれる。そこで、Igドメインを5個以上持つタンパク質をIgSFmp(membrane protein IgSF)とし、検索の対象とした。また、タンパク質の相同検索には、UnitProt⁸⁾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、UnitProt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。類縁関係の遠い動物のタンパク質については、スーパーファミリーの分析に向いているといわれているGraph Splitting法⁹⁾を使用した。

各種動物のIgSFmp

1) 刺胞動物

ヒドラではIgドメインが10個のIgSFmpが1種類 (A0A0H5G5E7) 見つかったが、このタンパク質に類似のものは他の動物では存在しなかった。コユビミドリイシでは2種類のIgSFmpが見つかった (表1)。この2種類のIgSFmpは、それぞれIgドメインの数が6個のものと11個のものであり、お互いに類似性は見られなかった。また、他の類似のタンパク質も見つからなかった。イソギンチャクでは、Igドメインが5個のIgSFmpが1種類 (A7SN86) 見つかった。しかし、このタンパク質は同じ動物のタンパク質で類似のものが見つかったが、他の動物では見つからなかった。以上の4種類のIgSFmpの間では相同性は見られず、刺胞動物の中では共通のIgSFmpは存在しない

表1 コユビミドリイシのIgSFmp

AC	Igドメインの数
adi07575	6
adi15317	11

と推測される。また、Kirrelに相同なIgSFmpも見つからなかった。

2) 平板動物と環形動物

センモウヒラムシでは、Igドメインが6個のIgSFmpが1種類 (B3RTM6) あった。このタンパク質に類似のものは、他の動物でも見つからなかった。

環形動物のヒルでは、IgSFmpは見つからなかった。そこで、平板動物と環形動物ともKirrelに相同なIgSFmpは存在しないことが認められた。

3) 頭索動物

ナメクジウオでは、5個のIgドメインを持つIgSFmpが18種類見つかった(表2)。これらはその配列の類似性から、1つのグループと推定される。また、類似性は低いながら他の動

表2 ナメクジウオのIgSFmp

No.	AC	Igドメインの数
1	C3YXP3	5
2	C3YXP9	5
3	C3YXQ3	5
4	Brf90123	5
5	C3XTR2	5
6	C3ZLK8	5
7	C3YX37	5
8	C3YX33	5
9	C3XTK7	5
10	C3YXV4	5
11	C3ZMD0	5
12	C3YXQ2	5
13	C3XUV8	5
14	C3YHB7	5
15	C3ZM68	5
16	C3Y5W6	5
17	C3ZTP8	5
18	Brf97837	5
19	C3ZLD7	6
20	C3ZLK7	7
21	C3YXQ8	8
22	Brf90122	10

⁶⁾ Mitchell, et al.(2015) <http://www.uniprot.org/>

⁷⁾ Letunic et al.(2012) <https://metazome.jgi.doe.gov/pz/>

⁸⁾ Wu et al.(2006)

⁹⁾ 松井(2018) <http://gs.bs.s.u-tokyo.ac.jp/>

物のKirrelと相同性が見られる。さらに、これらは図1のように2つのグループに分類される。表番号1~4の4種類と表番号5~18の14種類であった。

Igドメインを6個持つIgSFmpはC3ZLD7の1種類である。このタンパク質は、Igドメインが5個のグループと相同性が見られた(40%前後の類似性)。Igドメインを7個持つIgSFmpもC3ZLK7の1種類であった。また、このタンパク質もIgドメインが5個のグループと相同性が見られ、C3ZLD7とも相同性があった。さらに、Igドメインを8個持つC3YXQ8とIgドメインを10個持つBrf90122も同様に他のタンパク質と相同であった。

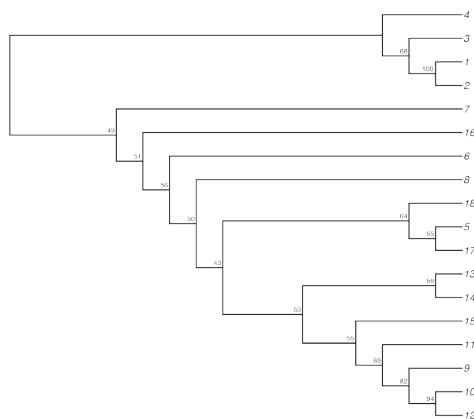


図1 Igドメインを5個持つナメクジウオのIgSFmpの系統樹

4) 魚類

ゼブラフィッシュでは、Igドメインを5個持つIgSFmpが14種類あった(表3)。このうち、7種類はKirrelのグループだった。その他、2種類がMUC18のグループだった。また、E9QJ14はCEAMと、F1QQM9はCD22と、Q90460はCD166と、F1QN52はBasal cell adhesion moleculeとそれぞれ相同であった。Igドメインを6個持つIgSFmpは2種類あった。R4GDU9はCD22と、F1QAI9はProstaglandin F2 receptor negative regulatorと相同であった。Igドメインを7個持つIgSFmpは4種類あったが、Immunoglobulin superfamily memberのグループに属するものが3種類、残りの1種類

表3 ゼブラフィッシュのIgSFmp

AC	Igドメインの数	タンパク質名
B3DHL7	5	Kin of IRRE-like protein 1b
B0V1H1	5	Kin of IRRE-like protein 2b
B0CM22	5	Kin of IRRE-like protein 3
A0A0R4IT86	5	Kin of IRRE-like protein 4
Q6NY23	5	Kin of IRRE-like protein
E7FGK4	5	Kin of IRRE-like protein 3a
E9QC05	5	Kin of IRRE-like protein 4a
F1QYT7	5	MUC18 a
F1QIU5	5	MUC18 b
E9QJ14	5	CEAM
F1QQM9	5	CD22
Q90460	5	CD166
F1QN52	5	Basal cell adhesion molecule
F1R4N6	5	
R4GDU9	6	CD22
F1QAI9	6	Prostaglandin F2 receptor negative regulator
F1QEU9	7	Immunoglobulin superfamily member 2
M9MMA4	7	immunoglobulin superfamily member 3
F1Q6P9	7	immunoglobulin superfamily member 1
A4JYK0	7	CD22
A5PMX0	8	Vascular cell adhesion molecule 1b
F1Q776	10	
A0A140LH70	10	
A0A140LGN5	12	
M9MMF9	12	
A0A140LFQ2	13	

はCD22と相同であった。Igドメインを8個持つIgSFmpはA5PMX0の1種類のみで、Vascular cell adhesion moleculeと相同であった。Igドメインを10個持つIgSFmpは、F1Q776とA0A140LH70の2種類で、類似度は72.4%あり、相同性は高い。Igドメインを12個持つIgSFmp

は、M9MMF9とA0A140LGN5の2種類あったが、類似性は見られない。Igドメインを13個持つIgSFmpは、A0A140LFQ2の1種類だった。A0A140LFQ2は、F1Q776、A0A140LH70及びA0A140LGN5と相同性が高く、ドメイン数は異なっても1つのグループと考えられる。

前報で報告したシーラカンスのIgSFmpと比較すると、ゼブラフィッシュで見つからなかったタンパク質はMyelin-associated glycoproteinとPlatelet endothelial cell adhesion moleculeの2種類であった。一方、シーラカンスでは見つからなかったIgSFmpは、CEAM、CD22の2種類であった。また、Kirrelは両者に見つかったが、ゼブラフィッシュでは多型化が進んでいて7種類も存在した。MUC18も2種類存在した。

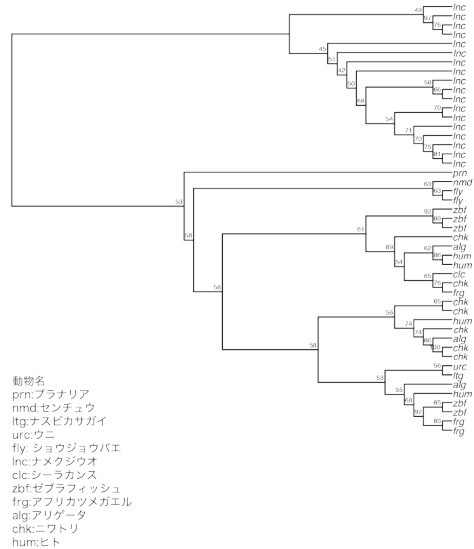


図2 Kirrelファミリーの系統樹

Kirrelファミリーの進化

Kirrelファミリーの進化を検討するため、系統樹を作成した。Kirrelファミリーが見つかった動物は、扁形動物(プラナリア)、軟体動物(ナスピカサガイ)、線形動物(センチュウ)、節足動物(ショウジョウバエ)、棘皮動物(アメリカムラサキウニ)、頭索動物(ナメクジウオ)、魚類(シーラカンス、ゼブラフィッシュ)、哺乳類(ヒト)であった。また、鳥類(ニワトリ)、爬虫類(中国アリゲーター)、両生類(アフリカツメガエル)のKirrelファミリーも追加して、系統樹を作成した(図2)。

まず、注目するのは、ナメクジウオのIgSFmpだけ独立して1つのグループを構成していることであった。また、脊椎動物では多型化が著しいことが見られ、主に3つのグループに分類されることがわかった。その中でも、3番目のグループには、ウニやナスピカサガイも入っており、このグループが3つの中では古いものと推定される。

プラナリア、センチュウ、ショウジョウバエのグループは、脊椎動物の多型化が始まる前に分岐しており、進化の別の道を進んだと推定される。

まとめ

動物の筋肉系の進化を見てみると、その機構は異なるが、海綿動物から収縮機能を持つ細胞の存在が示されている。海綿動物では、タンパク質の主成分であるアクチンとミオシンが見つかっており、収縮機能を持つ小孔細胞が存在する。刺胞動物になると、平滑な上皮性筋細胞が存在しており、左右相称動物の平滑筋や筋上皮細胞と相同であることが知られている。また、刺胞動物の横紋筋は左右相称動物のものとは独立に出現したと言われている¹⁰⁾。横紋筋の典型的なものは、筋原細胞が融合して多核性の筋細胞(繊維)を形成している。この融合の際に機能しているのがKirrelである。

Kirrelファミリーについて各種動物で検索したところ、3種類の刺胞動物、平板動物及び環形動物では見つからなかった。刺胞動物ではKirrelが存在しないことから、横紋筋の発生段階でKirrelが働いていることはないかと推定され、筋原細胞の融合はあまり進んでいないことが推測される。

脊椎動物ではKirrelの多型化が進んでいる一方で、脊椎動物に進化的に近い尾索動物

10) Steinmetz et al.(2012)

や無顎類ではKirrelが見つかっていないことから、これらの動物では進化の過程でKirrelが欠落したことが推定される。このことは、筋肉系の基本成分はアクチンとミオシンであり、Kirrelは調節的な役割を持っていることが関係していると思われる。これらの動物では、筋肉系の機能や構造の変化に伴い、Kirrelの欠落が発生したと考えられる。

類似の現象がナメクジウオのIgSFmpに見られた。ナメクジウオの場合、他の動物と独立したグループを形成しており、このことは祖先型のKirrelがあり、それから分岐したことが推定される。また、18種類ものIgSFmpが発生したことから、この動物の進化の過程で筋肉系に大規模な変化が起きたことが推定される。

アクチンは起源が古いタンパク質で、元々は細胞内部で働いていたのが、動物の進化の過程で収縮など細胞間の機能で役割を果たすようになった。そのため、アクチンは機能を保持する必要があり、進化的には保守的になり、その進化速度は遅い。一方、IgSFmpは進化の過程でかなりの変化が見られ、動物での欠落や多型化が起きている。これは、IgSFmpがアクチンとは異なり基本成分というよりは、機能を追加・修飾するような調節的な役割を持っていることに由来すると思われる。したがって、IgSFの進化の特徴として、多様化と大きな変化があげられる。

<参考文献>

ウィルマー、P.『無脊椎動物の進化』蒼樹書房、1990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
 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の進化』環境と経営、第22巻第2号、2016年、133～144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膜タンパク質』環境と経営、第23巻第2号、2017年、143～149ページ
 松井求『グラフ理論に基づく新規進化解析手法の開発』京都大学化学研究所スーパーコンピュータシステム研究 成果報告書、2017、2018年、66ページ
 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
 Ruiz-Gómez, M., Coutts, N., Price, A., Taylor, M. V., and Bate, M. “Drosophila Dumbfounded: A Myoblast Attractant Essential for Fusion”, *Cell*, Vol. 102, Issue 2, 2000, pp. 189-198
 Schmidt-Rhaesa, A., *The Evolution of Organ Systems*, New York, Oxford University Press, 2007
 Srinivas, B. P., Woo, J., Wan, Y. L., and Roy, S. “A conserved molecular pathway mediates myoblast fusion in insects and vertebrates”, *Nature Genetics*, Vol.39, 2007, pp.781-786.
 Steinmetz, P. R. H., Kraus, J. E. M., Larroux, C., Hammel, J. U., Amon-Hassenzahl, A., Houliston, E., Wörheide, G., Nickel, M.,

- Degnan, B. M., Technau, U. “Independent evolution of striated muscles in cnidarians and bilaterians” , Nature Vol. 487, 2012, pp. 231-234
- Strünkelnberg, M., Bonengel, B., Moda, L. M. , Hertenstein, A., Gert de Couet, H. , Ramos, R. G. P. , Fischbach, K.-F. “*Utricle* and its paralogue *Utricle* act redundantly during embryonic muscle development in *Drosophila*” , Development, Vol.128, 2001, pp. 4229-4239
- Wilson, D., Pethica, R., Zhou, Y., Talbot, C., Vogel, C., Madera, M., Chothia, C., and Gough J. “SUPERFAMILY – Comparative Genomics, Data Mining 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