

免疫グロブリン軽鎖の進化

大 堀 兼 男

I はじめに

免疫グロブリンは、免疫グロブリンスーパーファミリーに属するタンパク質であり、生体内では抗体として獲得免疫のシステムで重要な役割を果たしている。また、様々な抗原に対応した非常に多くの抗体が生体内で作られている。

免疫グロブリンはY字型の形をとっており、重鎖と軽鎖の2種類のポリペプチド鎖が、それぞれ2本ずつからなる構造をしている[1]。さらに、重鎖と軽鎖は、それぞれドメインという構造の単位からなり、このドメインから重鎖と軽鎖のそれぞれの定常領域と可変領域の2種類の部位が作られている。可変領域は抗原と結合する部位であり、この可変領域の多様性により、様々な抗原に対応した抗体が存在する。

重鎖では、可変領域は1個のドメインからなり、定常領域は複数のドメインから構成されている。この2種類の部位のドメインは、お互いによく似た構造をしており、可変領域はVドメイン、定常領域はCドメインと呼ばれている。また、重鎖での定常領域におけるドメインの数およびアミノ酸配列により、抗体にサブタイプが存在する[2]。一方、軽鎖では、定常領域と可変領域とがそれぞれ各1個ずつのドメインから構成されている。なお、哺乳類の免疫グロブリン軽鎖は λ 鎖と κ 鎖の2種類のタイプが共存しているが基本的構造は同じである。また、軟骨魚類や両生類の軽鎖においても同様のサブタイプが存在する。

免疫グロブリン遺伝子のレベルでは、ほぼドメインに対応して遺伝子が存在している。軽鎖の遺伝子は、可変領域では、V、Jの2つの遺伝子から構成されている。また、定常領域を構成する遺伝子は1種類である（C遺

伝子)。複数存在するV遺伝子、J遺伝子およびC遺伝子の組み換えなどにより、様々な抗体が作られる。

免疫グロブリンは、系統発生上で見ると、脊椎動物の顎口類（有顎類）ではじめて出現する[3]。しかし、免疫グロブリンスーパーファミリーのタンパク質は無脊椎動物の昆虫にも見ついていることから、免疫グロブリンはこのファミリーの中では進化的には新しいタンパク質であることが知られている。

本論文では、脊椎動物の免疫グロブリンの軽鎖について、その系統関係を検討し、進化について考察する。

II 免疫グロブリン軽鎖 (IgL) の遺伝子構成

1 魚類

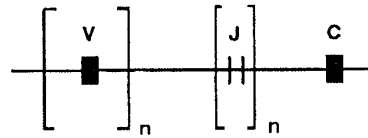
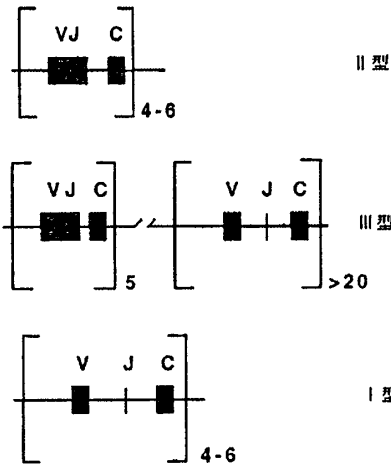
現生の魚類には、無顎類、軟骨魚類および硬骨魚類が存在するが、免疫グロブリンを持っているのは、顎口類である軟骨魚類と硬骨魚類とである。軟骨魚類のアメリカテンジクザメ (nurse shark) と硬骨魚類のチョウザメ (sturgeon) およびアメリカナマズ (channel catfish) のIgLの遺伝子構成を図1に示す[4-6]。アメリカテンジクザメでは、3種類のタイプが存在し、そのうち2種類では、V遺伝子とJ遺伝子とが融合している（タイプII型とIII型）。また、V-J-Cが1組となって、複数存在するというクラスターの構成もみられる（I型）。硬骨魚類のチョウザメは、V遺伝子とJ遺伝子が複数あり、C遺伝子が1個の構成である。チョウザメは条鰭類(Actinopterygii)の原始的な型である軟骨魚類(Chondristei)に属し、進化的には軟骨魚類と硬骨魚類（真骨類）との間に位置する。一方、真骨類のア

メリカナマズ (channel catfish) では、FとGの2種類の型があり、F型ではV-J-Cの組み合わせ、G型ではV-V-J-C-Vの組み

合わせがそれぞれ複数存在する。他の硬骨魚類、タラやニジマスでもV-J-Cの組み合わせが複数存在する類似の構造が存在している。

アメリカテンジクザメ

チョウザメ



アメリカナマズ

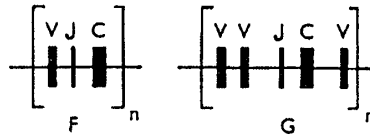
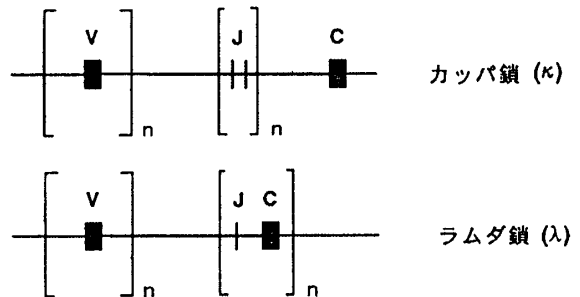
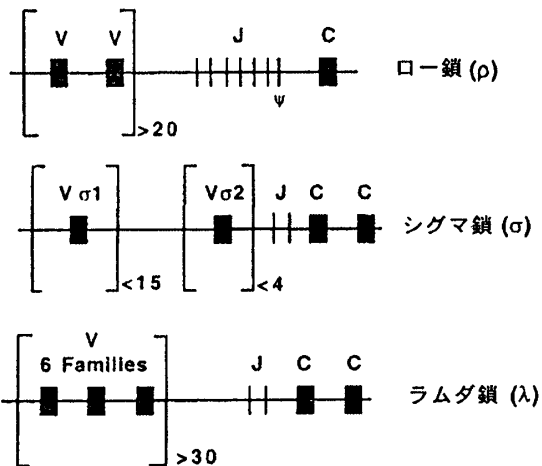


図1 3種類の魚類におけるlgLの遺伝子構成。軟骨魚類のアメリカテンジクザメでは、lgLは3種類のタイプが存在する。硬骨魚類のうち、軟骨類のチョウザメでは、1種類のlgLが存在する。一方、真骨類であるアメリカナマズでは、2種類のlgLが存在している。

アフリカツメガエル

ヒト



ニワトリ

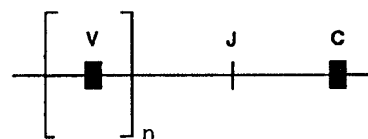


図2 3種類の四足類におけるlgLの遺伝子構成。両生類のアフリカツメガエルでは、3種類のタイプのlgLが存在する。哺乳類のヒトでは、lgLはカッパ鎖とラムダ鎖の2種類である。鳥類のニワトリでは、lgLは1種類のみ知られている。

2 四足類

両生類、哺乳類および鳥類の遺伝子構成を図2に示す[4,7,8]。両生類のアフリカツメガエルでは3種類の軽鎖が存在するが、その遺伝子構成は、それぞれ複数のV、J、C遺伝子から出来ている。ヒトでは、2種類の軽鎖(λ 鎖と κ 鎖)が存在し、アフリカツメガエルと同様に複数のV、J、C遺伝子から構成されている。 κ 鎖は、76個のV遺伝子、5個のJ遺伝子、1個のC遺伝子からなる。 λ 鎖のV遺伝子は37個あり、10個のグループにまとめられる。一方、J遺伝子とC遺伝子とは対になって、偽遺伝子の対を含めて7個存在する。

鳥類のニワトリ(chicken)では、 κ 鎖はなく、 λ 鎖の遺伝子は、V、J、C遺伝子が1個ずつ存在する。さらに、V遺伝子の偽遺伝子が複数存在している。

III 魚類の免疫グロブリン軽鎖

1 定常領域

C遺伝子のアミノ酸配列から系統樹を作成した(図3)。なお、系統樹の作成にはClustalXを使用した[9]。比較のために、カエル(frg)¹⁾とヒト(hum)の軽鎖の配列も加えた。out groupとして、ネコザメ(horned shark)とヒトのIgMの4番目のドメイン(定常領域)の配列を入れた(hsrk-IgM4とhum-IgM4)。系統樹の分析により、軽鎖の配列は6個のグループに分類できる。Iのグループは硬骨魚類とカエルのII型(frg-II)の配列からなる。IIのグループは、タラ(cod)、サメ類、カエルのI型およびヒトの κ 鎖(hum-k)からなる。グループIIIは硬骨魚類のコイ(crp)、zebrafish(zfsh)およびアメリカナマズ(ccfsh)からなる。IVはカエルのIII型とヒトの λ 鎖(hum-l1)からなる。Vは軟骨魚類と軟質類のカワリチョウザメ(diploid sterlet: rut)およびチョウザメ(siberian sturgeon: str)からなる。VIは軟骨魚類からなる。

I~IIIは1つの大きなグループを形成し、ヒトの κ 鎖が属する。一方、ヒトの λ 鎖は、

グループIVに属する。カエルの3タイプは、別々のグループ(I、II、IV)に属する。タイプIはヒト κ 鎖とIIのグループ、タイプIIは硬骨魚類のIのグループ、そしてタイプIIIはヒトの λ 鎖とIVのグループを形成している。I~Vには硬骨魚類がほとんど入り、ヒトの κ 鎖はIIのグループであることから、硬骨魚類の軽鎖に近い。一方、ヒトの λ 鎖は、軟骨魚類の軽鎖に近い。ネコザメの3つのタイプは、それぞれII、V、VIのグループに別々に属している。メジロザメ(sanbar shark: ssrk)のタイプは同じグループを作っている。このことはメジロザメが出現してから、軽鎖が多様化したことを示す。同じ軟骨魚類のギンザメ(spotted ratfish: srfsh)でも同様の多様化がみられる。一方、硬骨魚類のタラでは、2つのタイプがあり、IとIIのグループに属する。サケ(slm)とニジマス(trt)でも2つのタイプが存在する。zebrafishでは、3つのタイプがあり、それぞれIとIIIのグループに属する。サケでは、3つのタイプがあり、Iのグループ内でサブグループを形成している。サケの2つのタイプとzebrafishのタイプ2とが、同じサブグループを作っている。サケのもう一つのタイプが、zebrafishのタイプ3と同じグループとなっている。

2 可変領域

V遺伝子とJ遺伝子のアミノ酸配列から系統樹を作成した(図4)。out groupとして、ネコザメのIgMの可変領域を入れた(hsrkIgM)。魚類では、V遺伝子とJ遺伝子が融合したタイプの遺伝子構成が存在することを考慮した。カエルとヒトの軽鎖も加えた。系統樹より配列は5個のグループに分類できることがわかる。Iのグループは軟骨魚類、カエルのIII型およびヒトの λ 鎖から構成されている。IIのグループは硬骨魚類、カエルのI型、ヒトの κ 鎖、アメリカテンジクザメおよびアメリカナマズのF型からなる。IIIはブリの一種(five-ray yellow tail: ytl)のタイプVIIIのみ。IVはカエルのII型、zebrafishおよびニジマスからなる。Vは軟骨魚類からなる。

I~IVのグループにすべての硬骨魚類と一

¹⁾ カッコ内の3~5文字は、系統樹(図3~7)における動物名の略号を表す。

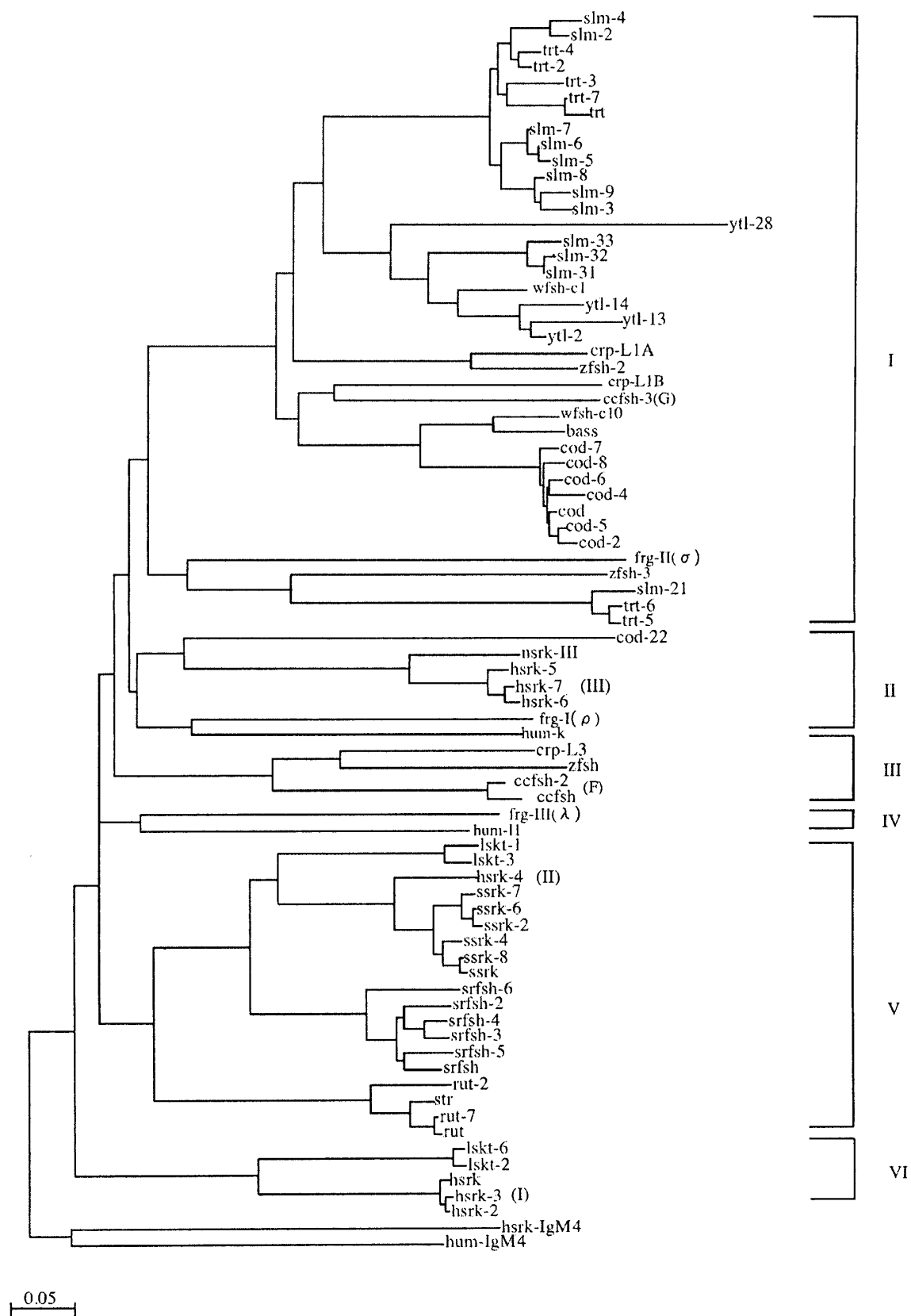


図3 魚類の軽鎖（定常領域）の系統樹

免疫グロブリン軽鎖の進化

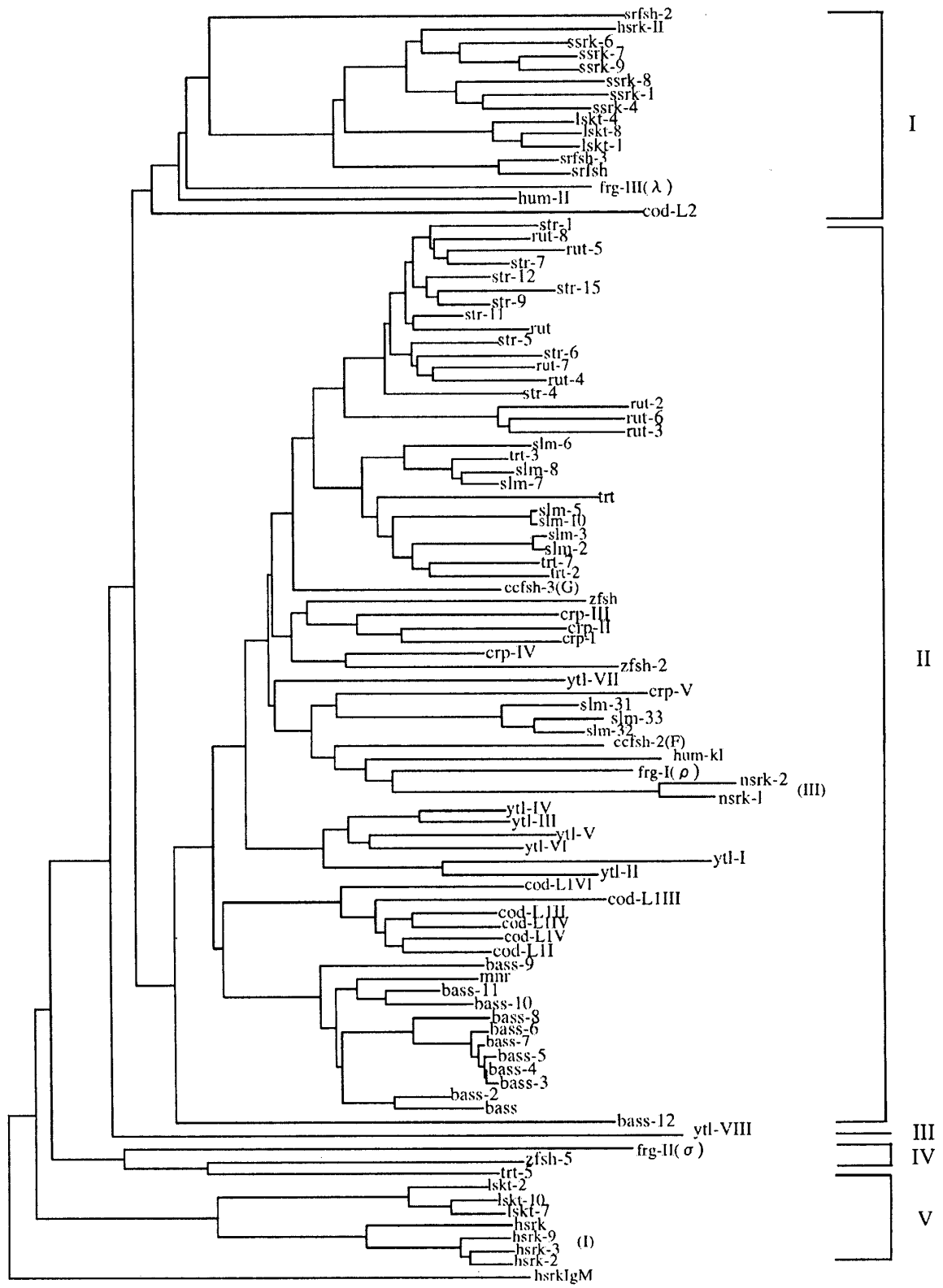


図4 魚類の軽鎖（可変領域）の系統樹

部の軟骨魚類が入り、残りのグループは軟骨魚類だけである。サメの3種類のタイプは別々のグループ (I、II、V) に分れている。そのうち、タイプIIはヒトの λ 鎖が属しているグループIに入っており、タイプIIIはヒトの κ 鎖が属しているグループIIに入っている。また、タイプIは軟骨魚類のみのグループVに入っている。カエルの3つのタイプも類似の分れ方をしており、2つのタイプ (IIIとI) がグループIとグループIIに属している。また、タイプIIはグループIVに属し、軟骨魚類のグループに近い。

IV 四足類の免疫グロブリン軽鎖

1 定常領域

C遺伝子のアミノ酸配列から系統樹を作成した(図5)。ネコザメのC遺伝子も追加した(hsrk-I、hsrk-II)。out groupとして、ネコザメとヒトのIgMの4番目のドメイン(定常領域)の配列を使用した(hsrk-IgM4とhum-IgM4)。系統樹より配列は9個のグループに分類できた。Iのグループは哺乳類の λ 鎖からなる。IIのグループは鳥類。IIIはアホロートル(axolotol: axl)のみ。IVはオポッサム(opposum: ops)の配列。VはカエルのIII型のみ。VIはカエルのII型とネコザメのIII型。VIIはヒキガエル(bfrg)とカエルのI型。VIIIは哺乳類の κ 鎖からなる。IXはネコザメのI型とII型からなる。

I~VIで1つのグループを構成している。このグループは哺乳類の λ 鎖に代表される。さらに、VIIとVIIIでもう1つのグループを構成している。こちらのグループは哺乳類の κ 鎖で代表される。オポッサムは1つのグループを形成し、他の哺乳類とは別のところに位置する。ネコザメの3種類あるタイプのうち、III型は、I~VIのグループに属して、 λ 鎖に近い。また、I型とII型は、 κ 鎖や λ 鎖のグループとは独立したグループを形成している。

マウス(mus)とラット(rat)の配列では、2種類の系統にそれぞれの配列が存在する。これは、マウスとラットが分岐する以前にすでにその祖先動物が、2種類の軽鎖を持っていたことを示す。一方、オポッサムでは複数

の配列が存在し、この動物が出現したのち、軽鎖の多様化が起こったことを示している。

2 可変領域

2.1 λ 鎖

V遺伝子のアミノ酸配列から系統樹を作成した(図6)。哺乳類などでは、可変領域がV遺伝子とJ遺伝子とに独立した構成をしている例が多いことからV遺伝子を対象とした。out groupは、図4と同様にネコザメのIgMの可変領域を使用した(hsrkIgM)。系統樹よりアミノ酸配列は6個のグループに分類される。IのグループはネコザメのII型、鳥類および哺乳類の配列からなる。IIのグループはアホロートル、カエルのIII型、オポッサムおよび哺乳類からなる。グループIIIはアメリカテンジクザメ、zebra fish、カエルのI型、マウスおよびヒトの κ 鎖からなる。IVはラットとマウスの配列からなる。Vはzebra fishとカエルのII型からなる。VIはネコザメのI型のみである。

I~IVで全ての哺乳類を含み、一つのグループを作る。アメリカテンジクザメが属するグループIIIがこの中に含まれる。また、鳥類の配列もこのグループの中に入っている。ヒトの κ 鎖もこのグループに入っている。したがって、哺乳類の λ 鎖は、いくつかのグループに分散していることになる。特に、ウサギ(rbt)の配列は他の哺乳類とは離れている。一方、鳥類の配列は1つのサブグループにまとまっていて、しかも種の中で多様化している。

カエルの3種類のタイプは、IIのグループ(III型)、IIIのグループ(I型)、Vのグループ(II型)に分散している。zebra fishの2種類のタイプは、I~IVのグループ(I型)とVのグループ(III型)とに分れている。

2.2 κ 鎖

V遺伝子のアミノ酸配列から系統樹を作成した(図7)。out groupは、図4と同様にネコザメのIgMの可変領域を使用した(hsrkIgM)。軽鎖の配列は6個のグループに分類される。

Iのグループは哺乳類およびアメリカテンジ

免疫グロブリン軽鎖の進化

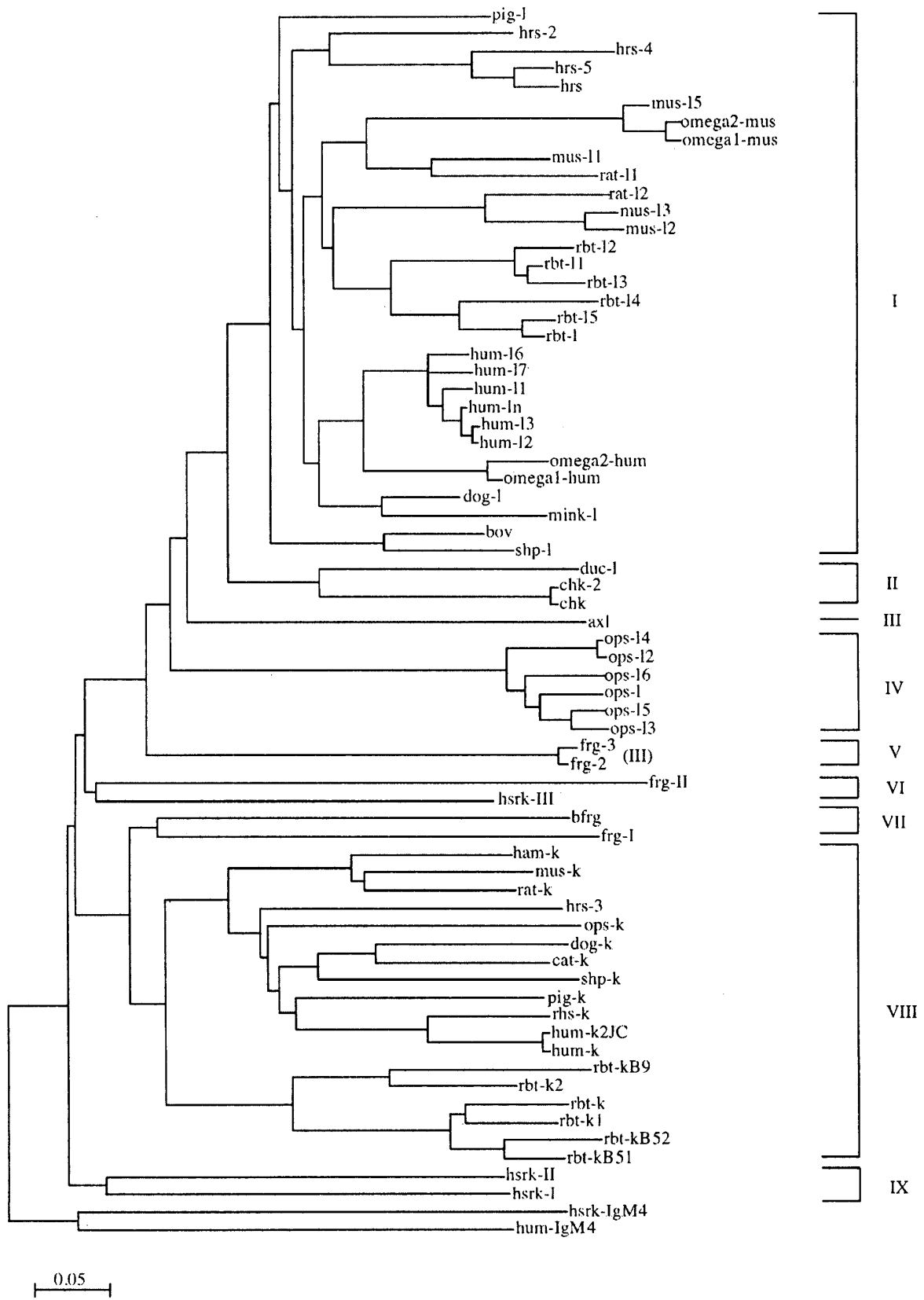


図5 四足類の軽鎖（定常領域）の系統樹

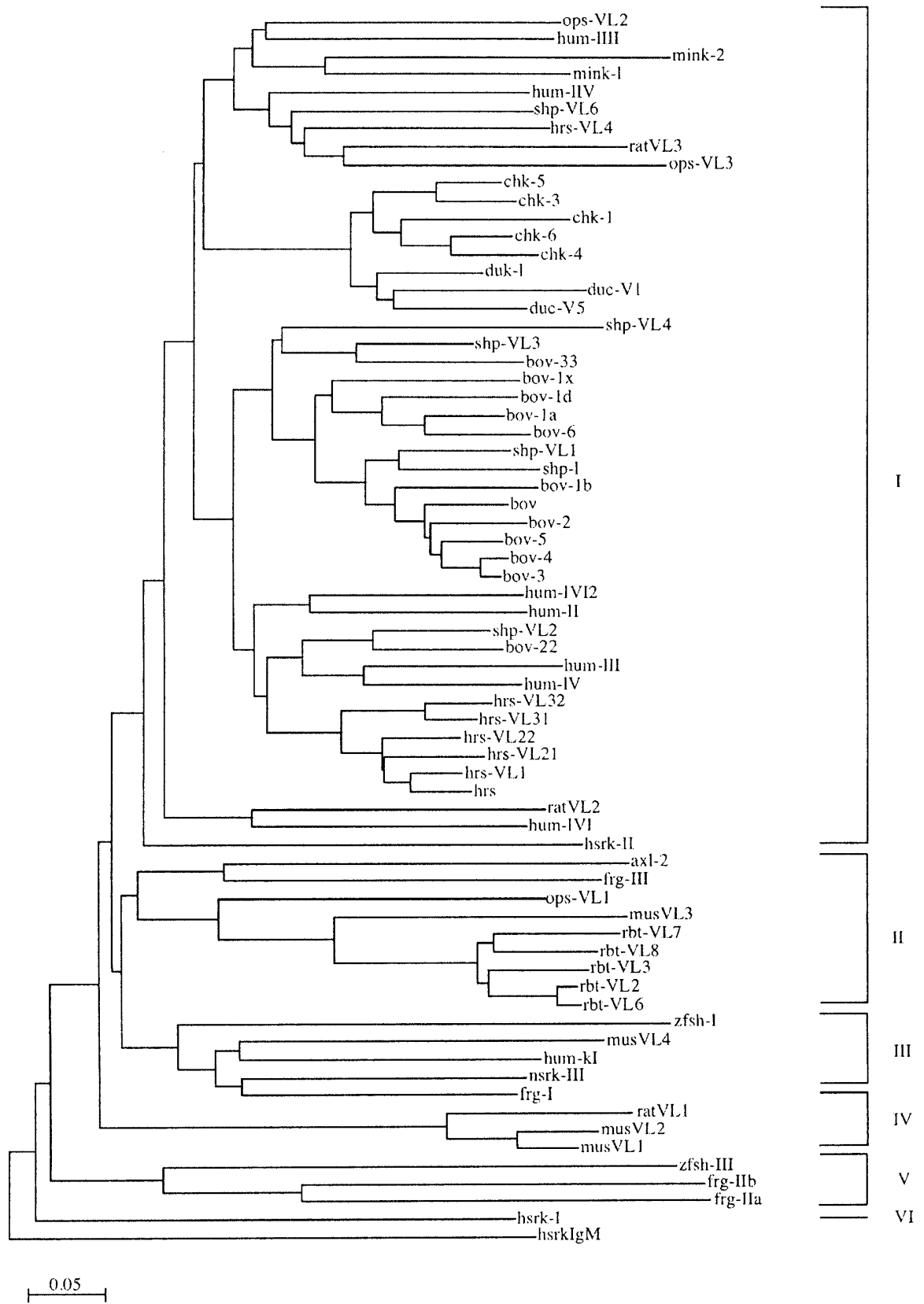


図6 四足類のλ鎖(可変領域)の系統樹

免疫グロブリン軽鎖の進化

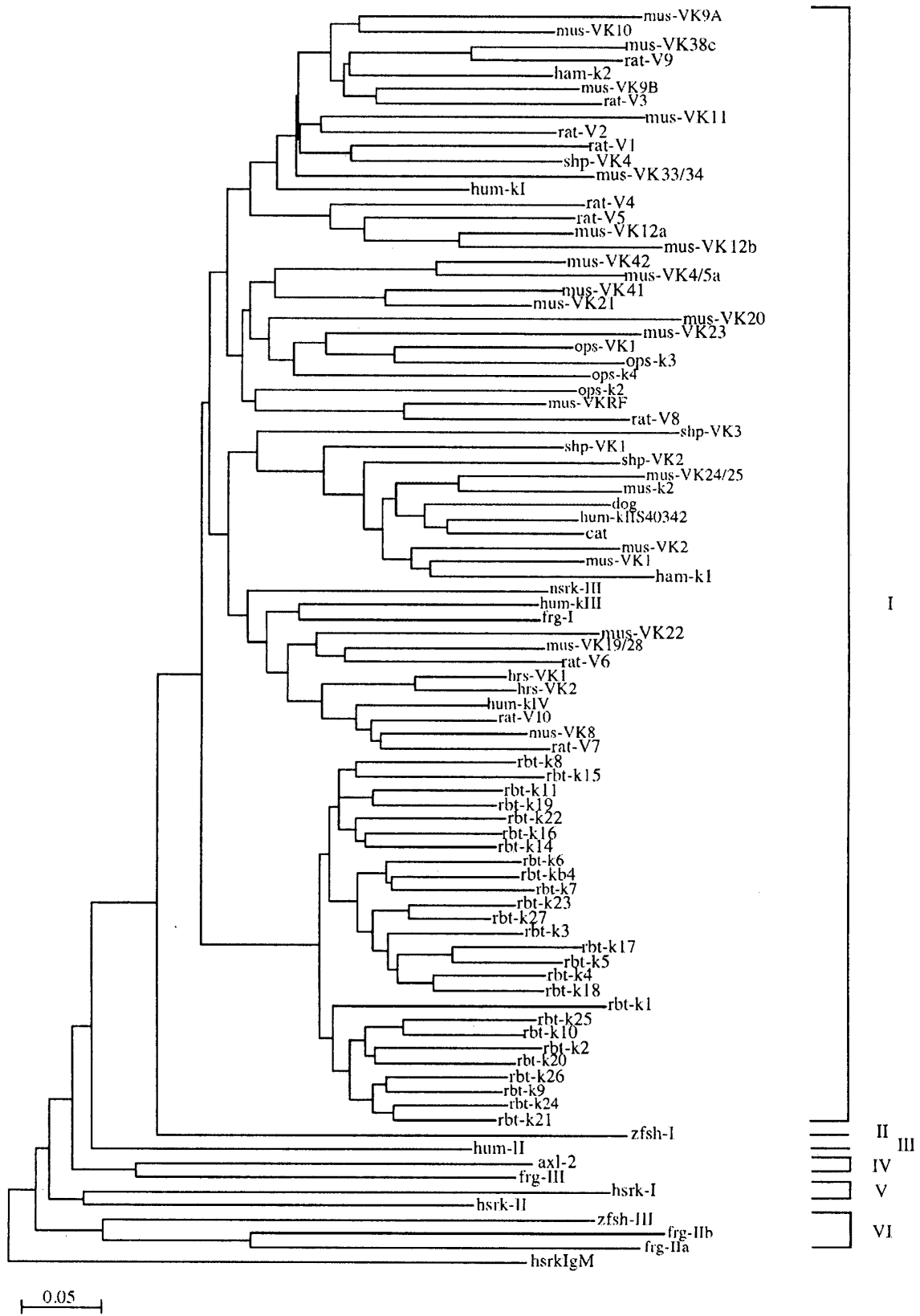


図7 四足類のκ鎖(可変領域)の系統樹

クザメとカエルの I 型の配列を含む。II は zebra fish のみ。III はヒトの λ 鎖からなる。IV はオポッサムとカエルの III 型からなる。V はネコザメの I 型と II 型からなる。VI は zebra fish とカエルの II 型からなる。

I のグループで哺乳類の κ 鎖を全て含み、1 つのグループを形成する。このグループの中に、アメリカテンジクザメとカエルの I 型が入っていることが注目される。また、グループ III のヒトの λ 鎖は κ 鎖のグループとは離れている。間に zebra fish の I 型が入っている。

サメの配列は、グループ I とグループ V に分散している。3 種類のカエルのタイプもそれぞれグループ I、グループ IV および VI に分散して入っている。

哺乳類の κ 鎖の配列では、ヒトの配列のようにいくつかのサブグループに分散している場合とウサギのように一つのサブグループを形成している場合とがある。

V まとめ

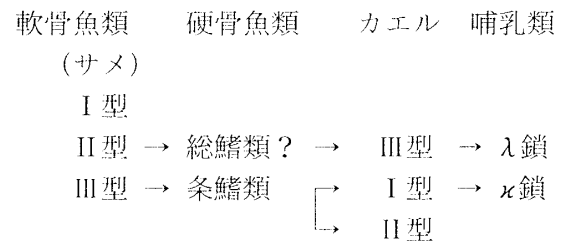
まず、魚類における軽鎖の C 遺伝子の系統樹から、軽鎖の進化について考察する。

サメ類ではすでに 3 種類のタイプの軽鎖が存在している。系統樹からみると、I 型に類似のものが硬骨魚類や四足類には存在しない。一方、II 型に類似の配列は、原始的な硬骨魚類の軟骨類にみられ、ヒトの λ 鎖に近い。III 型は硬骨魚類の軽鎖のグループに入り、ヒトの κ 鎖にも近い。このことから、サメ類の 3 種類の 1 個 (III 型) が、軟骨魚類から硬骨魚類へと進化していく過程で、保存されていたことが考えられる。一方、I 型は軟骨魚類だけに存在し、硬骨魚類への進化の過程で失われてしまったと考えられる。II 型は III 型とともに四足類に保存された。この II 型は、軟骨魚類から軟骨類へと続き、さらに、硬骨魚類の中の条鰭類ではなく総鰭類を通して、両生類へと伝わったものであると考えられる。両生類を含め、四足類は現在の硬骨魚類の主なメンバーである条鰭類とは異なる、総鰭類の子孫である。したがって、系統樹には、総鰭類の配列が入っていないので詳細は不明で

あるが、カエルの I 型は硬骨魚類よりもサメ類の III 型により近いので、このような進化が考えられる。

カエルでも 3 種類のタイプの軽鎖が存在している。このうち、II 型は硬骨魚類の軽鎖に近く、I 型は哺乳類の κ 鎖やサメ類の III 型に近く、また、III 型は哺乳類の λ 鎖とサメ類の II 型や軟骨類の配列に類似している。さらに、I 型と II 型の方が、III 型よりも近い関係にある。このことから、硬骨魚類から両生類が出現する過程で、サメの III 型がカエルの I 型と II 型とに分れたと思われる。さらに、哺乳類が出現する過程で、カエルの II 型は無くなり、哺乳類ではカエルの III 型に近い λ 鎖とカエルの I 型に近い κ 鎖が存在することになったと考えられる。可変領域の系統樹では、ヒトの κ 鎖、カエルの I 型およびサメ類の III 型の配列は、硬骨魚類の配列と同じグループに入っている。一方、ヒトの λ 鎖とカエルの III 型は、サメ類の II 型のグループに入り、このなかには硬骨魚類の配列は存在しない。可変領域の系統樹でも同様な傾向がみられ、定常領域と似たような過程で進化してきたことが伺える。

以上のことを簡単にまとめると次のような関係が考えられる。



この関係図では、総鰭類の IgL の遺伝子のデータがないために、総鰭類と条鰭類との関係が不明である。条鰭類の中では原始的なチョウザメの IgL は、定常領域では軟骨魚類のグループに属し、可変領域では真骨類に属している。このことから、チョウザメは軟骨魚類と真骨類との中間的な位置にいることになる。一方、チョウザメの遺伝子構成を比較すると、軟骨魚類と真骨類とも異なり、四足類に近い構成をしていることがわかる。軟骨魚類の IgL の遺伝子では、V-J-C の複数のク

ラスターが存在しており、このことによって抗体の多様性が生じているが、四足類ではV遺伝子だけが複数存在していて、V、J、C遺伝子の組み換えによって抗体の多様性が生まれている。すなわち、軟骨魚類から四足類への進化の過程で、抗体の多様性を生む機構が変化している。このようなことから、総鱗類のIgLの遺伝子構成は興味深いものがある。

また、この簡単な関係図から、哺乳類の λ 鎖と κ 鎖との関係を考えて、 λ 鎖の方が進化的には古いと思われる。四足類のC遺伝子の系統樹から、 λ 鎖と κ 鎖を比較すると、 λ 鎖のグループの方が多様性に富んでいることがわかる。たとえば、鳥類の軽鎖は λ 鎖のグループに入っており、オポッサムの配列は一つのサブグループを形成している。また、V遺伝子の系統樹でも同様に λ 鎖が多様性に富んでいる。特に、鳥類の軽鎖は哺乳類の配列のなかに入っている。一方、 κ 鎖は一つのグループを形成しており、可変領域では特に大きなグループとなっている。このことは、 λ 鎖の方が進化的には κ 鎖より古いことを示唆している。

以上の系統樹の検討から、脊椎動物の進化の過程で、何回か軽鎖の遺伝子の重複が起きたことが推測できる。その結果、軽鎖においても多様化が進んだことになったが、重複の生じる要因については不明である。新しい生物のグループの出現との関連性は薄く便宜的な偶然的な要素も考えられる。それは種なかでも重複がみられる場合とほとんどない場合とがある。つまり、重複が特に進化において有利というわけでもないようである。軽鎖の進化で、遺伝子の重複は重要な要因であるが、それのみだけではない。別の要因で生存が有利となる場合も考えられる。

免疫グロブリンの起原はまだ不明なことが多い。現在、免疫グロブリンが存在していることが知られているもっとも古い動物である軟骨魚類は、すでに複数の種類の軽鎖を持っており、さらに以前の動物で免疫グロブリンが出現したと考えられる。しかし、無顎類から顎口類への進化の過程にあった棘魚類や板皮類はすでに絶滅しており、免疫グロブリン

の進化を明らかにするにはかなり制限あると思われる。また、魚類の進化の過程で、とくに顎口類の祖先が出現する際に、染色体の倍数化が生じたことがいわれている[3]。その結果、免疫グロブリンを含む獲得免疫のシステムが急速に形成されたと考えられている[10]。

祖先免疫グロブリンは、多分一つのドメインを持つものであり、その後重複によって複数のドメイン（VドメインやCドメイン）を持つタンパク質が作られるようになり、さらに、遺伝子の交換・融合の仕組みを獲得して、現在のような免疫グロブリンが出来上がったと考えられる。その祖先タンパク質はどのようなドメインを持っていたのか不明である。しかし、他の免疫グロブリンファミリーの研究から、免疫グロブリンの軽鎖の進化についてある程度の知識が得られる可能性はあると思われる。

参考文献

- [1] 松田文彦「免疫グロブリン遺伝子の進化」『生体の科学』第40巻第1号、1989年、41-48ページ。
- [2] 大堀兼男「免疫グロブリンスーパーファミリーのC1セットを持つタンパク質たち」『環境と経営』第6巻第2号、2000年、319-330ページ。
- [3] Kasahara M, "What do the paralogous regions in the genome tell us about the origin of the adaptive immune system?", *Immunol Rev*, Vol 166, 1998, pp 159-175.
- [4] Lee SS, Greenberg A, Hsu E, "Evolution of somatic diversification of immunoglobulin light chains", *Curr Top Microbiol Immunol*, Vol 248, 2000, pp 285-300.
- [5] Lundqvist M, Bengtén E, Stromberg S, Pilstrom L, "Ig light chain gene in the Siberian sturgeon", *J Immunol*, Vol 157, 1996, pp 2031-2038.
- [6] Hsu E, "Mutation, selection, and memory in B lymphocytes of exothermic vertebrates", *Immunol Rev*, Vol 162,

- 1998, pp 25-36.
- [7] Marchalonis JJ, Schluter SF, Bernstein RM, Shen S, Edmundson AB, “Phylogenetic emergence and molecular evolution of the immunoglobulin family”, *Adv Immunol*, Vol 70, 1998, pp 417-506.
- [8] Reynaud C-A, Anquez V, Grimal H, Weill J-C, “A hyperconversion mechanism generates the chicken light chain preimmune repertoire”, *Cell*, Vol 48, 1987, pp 379-388.
- [9] Thompson JD, Gibson TJ, Plewniak F, Jeanmougin F, Higgins DG, “The ClustalX windows interface: flexible strategies for multiple sequence alignment aided by quality analysis tools”, *Nucleic Acids Res*, Vol 24, 1997, pp 4876-4882.
- [10] Marchalonis JJ and Schluter SF, “A stochastic model for the rapid emergence of specific vertebrate immunity incorporating horizontal transfer of systems enabling duplication and combinatorial diversification”, *J Mol Biol*, Vol 193, 1998, pp 429-444.