

「数理学」は語る

30年前から現代へのメッセージ

黒澤 良和

1984年2月号

19世紀末の北里柴三郎による破傷風菌抗毒素の発見以来、抗体は多くの研究者による興味の対象であり続けた。最後の疑問“抗体分子の多様性獲得機構”も1970年代の組換えDNA技術の革命的進展の中でほぼ完璧に解明され、1987年利根川進博士のノーベル医学生理学賞受賞に結実した。現在、抗体は様々な分子を特異的に同定する試薬、さらに癌やリウマチの治療薬として広く使われているが、学問的な解析対象としての役割は終えた感がある。1990年代に“ファージ抗体ライブラリー作製技術”が開発され状況は大きく変わると思われたが、あまり利用されていない。この技術はヒト抗体を作るトランスジェニックマウス作製とほぼ同時に開発され、治療薬としてのヒト抗体を作る方法と受け止められた。さらにヒトB細胞由来のmRNAを抗体遺伝子ソースとして使うために「ヒトタンパク質に対する抗体が存在しない」、「重(H)鎖と軽(L)鎖の組み合わせがin vivoを反映しない」、「抗原による免疫がされないので結合力が弱い」といった様々な批判を受けた。1975年に開発された細胞融合によるモノクローン抗体作製技術はマウスで広く利用されているが、ヒトでは一般性の高い方法はない。その最も大きな理由がヒトとマウスでは抗体の種類(レパートリーサイズ)が大きく異なることに由来するのであるが、そのことが認識されていない。マウスの抗体は百万種類でありヒトはその数百倍の抗体レパートリーを有する。ファージ抗体ライブラリーは千億種類の異なるクローンを集団として扱うことができるので、ヒト抗体レパートリーを完全に覆うことが可能である。ヒトとマウスでは個体の大きさ、寿命、動物種としての生き残り戦略が大きく異なる。研究者はVDJ再編成と一括りにするが、詳細に比較すると、その多様性を巨大にする最も重要な部位であるH鎖CDR3の多様化機構、具体的にはD遺伝子の種類と数、CDR3の長さが大きく異なる。ヒトでは、充分に多様な抗体を作つて、その中から役に立つ(抗原結合力を持つ)抗体を



選別する機構が重視され、マウスでは最初から無駄な抗体を作らない機構が重視される。ファージ抗体ライブラリーを利用することを試みた研究グループの多くは、抗原結合力の悪い抗体単離を繰り返す中で“役に立たない技術”として放棄した。我々は、細胞膜表面に存在するタンパク質に対する抗体を網羅的に単離する技術を開発し¹⁾、数十種類の癌特異抗原の同定と数百種類のヒトモノクローン抗体単離に成功した²⁾。またヒト体内のインフルエンザウイルス中和抗体レパートリー解析にも成功した³⁾。

参考文献

- 1) Akahori Y. *et al.*, (2009) *BBRC*, **378**: 832-835.
 - 2) Kurosawa G. *et al.*, (2008) *PNAS*, **105**: 7287-7292.
 - 3) Okada J. *et al.*, (2010) *Virology*, **397**: 322-330.
- (くろさわ・よしかず, 藤田保健衛生大学総合医科学研究所)