

主要組織適合性抗原 (M h c) と人類の進化

国立遺伝学研究所 高畑 尚之

近年、M h c 分子の結晶構造が決定されると共に、それに結合する自己ペプチドのアミノ酸配列が明らかになってきた。また M h c は、免疫グロブリン (I g) や T 細胞リセプター (T c r) とは全く異なるメカニズムによって進化してきたことも明らかになりつつある。M h c の進化の主要なメカニズムは、分子レベルの (一般的な意味での) 突然変異ではなく、集団レベルの自然選択や遺伝的浮動である。このことと、M h c が ”免疫系の指令塔” 的な役割を果たす特異な分子であることには何らかの関連があるように思われる。高畑氏は、あるタイプの自然選択のもとにおける M h c 進化の過程や集団中に維持される対立遺伝子間の系統関係を明らかにする集団遺伝学の理論的研究を行った。

生物学における問いかけとは、基本的には機能・構造・由来 (歴史) の 3 つに関してである。M h c は、機能・構造についてはよくわかっている分子だが、もう一つそれに加えて、由来という側面から M h c を中心に脊椎動物の免疫系を考えてみる。

1. 脊椎動物の予見的免疫系

3 大リセプター分子: T c r (T 細胞)、I g (B 細胞)、M h c

これらが脊椎動物の進化過程でどのようにできてきたかを概観。

2. M h c の機能と構造

self とは何かを T 細胞レパートリーとの関係で考える。

T 細胞が educate される時に、特別なものが positive にせよ negative にせよ選ばれてくる (M h c 拘束)。その場合の M h c 拘束によってできてくる self とは何かを、ペプチドのレベルで説明する。

自己の M h c との文脈で自己のペプチドに反応する T 細胞があると、T 細胞は自分自身を後に攻撃することになるからこのような T 細胞を抑制または

除去する必要がある (negative selection)。レパトリーを決める上で、negative selection は重要な働きをする。T細胞のレパトリーはもともとたくさんあり得るが、そのうちから特別なものだけを選ぶというのは、場合によっては大きな制限になり得る。その結果、T細胞レパトリーには ”盲点” (blind spot) ができる。つまり、自己との文脈でどうしても制限ができてしまっている。それが病気の原因にもなるし、自然選択の対象にもなる。

M h c に結合している自己のペプチドとは何か。最近の研究によると、そのようなペプチドには各M h c 分子に特有な dominant anchorがある。では dominant anchorの情報は、selfという点で何を意味しているのか。ヒトの場合、dominant anchor には一般的に良く使われているアミノ酸がきている。従って、M h c に bind できる自己のペプチドは、一義的には決まらない。

3. M h c の多型性

M h c の特異性は、T c r や I g の遺伝子のように一個体の中での多様性を見ていただけではわからない。他人と比べて初めて、その異常さがわかる。M h c の多型とは、どういう特徴があるのか。

ヒトの集団でM h c の遺伝子を調べると、他の遺伝子座に比べて非常に多くの対立遺伝子がある。異なった対立遺伝子が決めている anchor residue は全く異なる場合があり、それに bind できるペプチドの種類も変わるのが普通である。したがって、1個の個体を見ても、異型接合体は同型接合体に比べて2倍の異なった非自己のペプチドを bind して、それをT細胞に提示できる可能性がある。異型接合体であることが、より多くの外来抗原の提示ができ免疫系の発動を促すことができるという advantage がある。このことが、M h c のペプチド結合部位の変異性を高める原因と考えられる。

対立遺伝子の塩基配列から推定される霊長類の種の分岐関係は、化石や遺伝情報から得られたものと全く合わない。例えば、チンパンジーはヒトに一番近い種にもかかわらず、大変塩基配列の異なる対立遺伝子をもつ。これは、M h c の多型の起源が、こういった種が分岐するずっと以前から一つの共通の祖先集団にできていて、それが種分化とともにセットとして、子孫集団に

伝わったためと考えられる。

4. 進化の原因と機構

では、このような trans-species polymorphism が、どういう機構で維持されているのか。それは、分子レベルの突然変異とか遺伝子組換えや gene conversion といったものでは説明できない。これらとは別のメカニズム、すなわち、集団レベルのメカニズムが重要な役割を果たしたためと考えられる。

集団レベルのメカニズムには、偶然性を伴う遺伝的浮動と繁殖能力の差に伴う自然選択の2つが考えられる。前者は、次世代に残す子孫がでたらめに選ばれることによって生じる進化機構であるが、このメカニズムだけではチンパンジーとヒトが share している主要な allelic lineage を説明することは、極めて難しい。したがって、何らかの自然選択の作用を強く示唆する。様々な自然選択の作用のあり方のうちで、先に述べた M h c の機能と直接関係し、trans-species polymorphism を説明できる自然選択は、heterozygote advantage (超優性) である。もし超優性のモデルが正しければ、データとの比較からその強度を推定することができる。こうした試みから得られた1つの結果は、異型接合体の有利さの程度がそれ程大きなものではなく高々数%にすぎないことである。

5. ヒトの進化

M h c の多型、ミトコンドリアや他の遺伝子の多型から、ヒト集団における多型を調べることによってヒト集団の歴史、つまり、遺伝子の進化からその器である生物そのものの進化を推測する。(時間の都合で省略)