

医学博士本庶 佑氏の「抗体クラススイッチ制御に関する研究」
に対する授賞審査要旨

抗体産生細胞（リンパ球）がどのようにして抗体を産生し、抗原を排除するかということは免疫学の最も基本的な問題である。抗原に特異的な抗体をリンパ球は、あるひとつの抗原刺激によって、別のクラスの抗体を作る細胞に分ちして、その結果、多種類のクラスの抗体が作られる（クラススイッチ）。ヒト及びマウス抗体にはH鎖定常部領域によって決められるそれぞれ九及び八種類の抗体クラスがあり、各々が特異的な抗原排除機構を備えている。このクラススイッチ現象の分子機構は免疫学における大きな謎として永年に渡り、注目を集めてきた。本庶 佑氏は遺伝子の再構成によってクラススイッチが起こることを発見し、その分子制御機構を説明した。

一九七八年に、H鎖定常部領域遺伝子が抗体のクラススイッチと連動して欠失することを発見し、これに基づきクラススイッチ遺伝子欠失モデルを提唱した。その後、一九七九年から一九八二年にかけてマウス抗体遺伝子を単離し、その構造決定を行うことよって抗体クラススイッチ現象の基本メカニズムは欠失を伴う遺伝子再構成であることを証明した。この発見は高等生物の分化過程の制御における遺伝子の欠失として初めて報告されたものであり、その後の遺伝学および発生学に多大な影響を与えた。また、定常部領域群内に特殊な反復配列領域を発見、その反復配列内でクラススイッチ遺伝子再構成が起こることを明らかにし、S領域と名付けた。一九九〇年には、この再構成が染色

体から定常部遺伝子の一部が環状構造をとって放出されるループアウトの様式をとることを明らかにした。

第二の貢献は、遺伝子の欠失パターンの解析から各種抗体H鎖定常部遺伝子の配列順序を推測し、その後、遺伝子の単離により、予想の通り可変部遺伝子に近い側から $H_1, \delta, \gamma_3, \gamma_1, \gamma_{2b}, \gamma_{2a}, \epsilon, \alpha$ の順番で並んでいることを証明した。さらにヒトH鎖可変部遺伝子座の全構造の解明をめざし、一〇〇万塩基対のDNAを単離した。その中に存在する約八〇個のヒトH鎖可変部領域遺伝子を同定し、その内の六四個の正確な位置と構造の決定を行った。この解析はヒトの抗体H鎖遺伝子座の解明のみならず、自己免疫病の原因抗体遺伝子の同定、組み換え型ヒト抗体産生など、臨床医学的に極めて貴重な材料と情報を提供することとなった。

第三に本庶氏は抗体のクラススイッチを制御する増殖因子の構造と機能の解明を行った。一九八〇年代前半までBリンパ球の増殖や抗体産生制御に関わる因子として、一〇種類以上の生理活性物質の存在が提唱されたが、いずれも物質としての物証がなく渾沌とした状況であった。一九八六年、本庶 佑氏は微量物質の遺伝子を単離する独自の方法を開発して二種類のリンフォインリンおよびリンの遺伝子を単離し、その構造と機能を明らかにした。その結果、それまで多くの研究者により、報告されていたBリンパ球に関わる生理活性物質のほとんどがこの二つの因子によって説明できることが明らかとなった。また、一九八四年リンフォインリン鎖遺伝子の単離と構造決定をリンフォインリンセプターとして初めて行った。

第四には、Bリンパ球の外來抗原刺激によるクラススイッチの活性化と、自己抗原刺激による細胞死との分別制御を行う分子機構の解明を行った。自己抗体産生遺伝子導入マウスを作成し、このマウスの解析から自己反応性Bリン

パ球が自己抗原刺激により細胞死に至り、自己免疫病の治療が可能であることを明らかにした。さらにこの動物を用いてリンパ球刺激による自己免疫病の発症誘導が起こることを示した。抗体産生細胞は外来抗原によっては活性化が起こり自己抗原によっては細胞死が起こる。本庶 佑氏は培養細胞系を用いてこの認識がヘルパーT細胞からの第二の受容体 (CD40分子) を通じる刺激の有無によるものであり、ヘルパーT細胞の欠落が自己反応性Bリンパ球細胞死の要因であることを証明した。

第五に、抗体産生細胞の分化制御の詳細な過程を解明するために、一九九四年本庶 佑氏は、胚性幹細胞からBリンパ球への *in vitro* における分化誘導系を確立した。また細胞の分化および増殖に関わる新しいタイプの転写因子 RBP-J κ を発見した。RBP-J κ は、発生過程における細胞の運命付けに不可欠な Notch レセプターと直接結合し、まったく新しい情報伝達の様式に関与することを示すとともに、EBウイルスによるBリンパ球の不死化に際して不可欠な因子であることを明らかにして多くの研究者の注目を集めている。

以上、本庶氏の研究はBリンパ球が抗原に出会って様々なクラスの抗体を産生するに至る過程の全体像を明らかにし、その中で、重要な分子制御機構の解明を行い、免疫学に貢献した。その成果は、遺伝学、発生学、腫瘍学の分野においても重大な影響を与えた。これらの研究は、我が国の分子生物学の発展の端緒を切り開いた研究であり、高く評価しうる。

- T. Honjo and T. Kataoka Organization of immunoglobulin heavy chain genes and allelic deletion model. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 75, 2140-2144, 1978.
- T. Honjo, M. Obata, Y. Yamawaki-Kataoka, T. Kataoka, T. Kawakami, N. Takahashi and Y. Mano Cloning and complete nucleotide sequence of mouse immunoglobulin $\gamma 1$ chain gene. *Cell*, 18, 559-568, 1979.
- T. Kataoka, T. Kawakami, N. Takahashi, and T. Honjo Rearrangement of immunoglobulin $\gamma 1$ -chain gene and mechanism for heavy-chain class switch. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 77, 919-923, 1980.
- Y. Yaota and T. Honjo Deletion of immunoglobulin heavy chain genes from expressed allelic chromosome. *Nature*, 286, 850-853, 1980.
- T. Kataoka, T. Miyata and T. Honjo Repetitive sequences in class-switch recombination regions of immunoglobulin heavy chain genes. *Cell*, 23, 357-368, 1981.
- A. Shimizu, N. Takahashi, Y. Yaota and T. Honjo Organization of the constant-region gene family of the mouse immunoglobulin heavy chain. *Cell*, 28, 499-506, 1982.
- T. Honjo Immunoglobulin genes. *Ann. Rev. Immunol.* 1, 499-528, 1983.
- A. Shimizu and T. Honjo Immunoglobulin class switching. *Cell*, 36, 801-803, 1984.
- T. Nikaido, A. Shimizu, N. Ishida, H. Sabe, K. Teshigawara, M. Maeda, T. Uchiyama, J. Yodoi and T. Honjo Molecular cloning of cDNA encoding human interleukin-2 receptor. *Nature*, 311, 631-635, 1984.
- Y. Noma, P. Sideras, T. Naito, S. Bergstedt-Lindquist, C. Azuma, E. Severinson, T. Tanabe, T. Kinashi, F. Matsuda, Y. Yaota and T. Honjo Cloning of cDNA encoding the murine IgG1 induction factor by a novel strategy using SP6 promoter. *Nature*, 319, 640-646, 1986.

- T. Kinashi, N. Harada, E. Severinson, T. Tanabe, P. Sideras, M. Konishi, C. Azuma, A. Tomimaga, S. Bergstedt-Lindquist, M. Takahashi, F. Matsuda, Y. Yaoita, K. Takatsu and T. Honjo Cloning of complementary DNA encoding T-cell replacing factor and identity with B-cell growth factor II. *Nature*. 324, 70-73, 1986.
- K. H. Lee, F. Matsuda, T. Kinashi, M. Kodaira, and T. Honjo A novel family of variable region genes of the human immunoglobulin heavy chain. *J. Mol. Biol.* 195, 761-768, 1987.
- N. Matsunami, Y. Hamaguchi, Y. Yamamoto, K. Kuze, K. Kangawa, H. Matsuo, M. Kawaichi and T. Honjo A protein binding to the Jk recombination sequence of immunoglobulin genes contains a sequence related to the integrase motif. *Nature*. 342, 934-937, 1989.
- T. Iwasato, A. Shimizu, T. Honjo and H. Yamagishi Circular DNA is excised by immunoglobulin class switch recombination. *Cell*. 62, 143-149, 1990.
- M. Murakami, T. Tsubata, M. Okamoto, A. Shimizu, S. Kumagai, H. Imura and T. Honjo Antigen-induced apoptotic death of Ly-1 B cells responsible for autoimmune disease in transgenic mice. *Nature*. 357, 77-80, 1992.
- T. Furukawa, S. Maruyama, M. Kawaichi and T. Honjo The *drosophila* homolog of the immunoglobulin recombination signal-binding protein regulates peripheral nervous system development. *Cell*. 69, 1191-1197, 1992.
- T. Honjo Seppuku and autoimmunity. *Science*. 258, 591-592, 1992.
- F. Matsuda, E. K. Shin, H. Nagaoka, R. Matsumura, M. Haino, Y. Fukita, S. Takaiishi, T. Inai, J. H. Riley, R. Anand, E. Soeda, and T. Honjo Structure and physical map of 64 variable segments in the 3' 0.8-megabase region of the human immunoglobulin heavy-chain locus. *Nature Genet.* 3, 88-94, 1993.

- T. Tsubata, J. Wu and T. Honjo B cell apoptosis induced by antigen receptor crosslinking is blocked by T cell signal through CD40. *Nature*. 364, 645-648, 1993.
- T. Nakano, H. Kodama and T. Honjo Generation of lymphohematopoietic cells from embryonic stem cells in culture. *Science*. 265, 1098-1101, 1994.
- U. Zimmer-Strobl, L. J. Strol, C. Meinger, R. Hinrichs, T. Sakai, T. Furukawa, T. Honjo and G. Bornkamm Epstein-Barr virus nuclear antigen 2 exerts its transactivating function through interaction with recombinant signal binding protein RBP-J κ , the homologue of *Drosophila* Suppressor of Hairless. *W. EMBO. J.* 13, 4973-4982, 1994.
- K. Tamura, Y. Taniguchi, S. Minoguchi, T. Sakai, Tin Tun, T. Furukawa, and T. Honjo Physical interaction of a novel domain of the mouse notch receptor with the RBP-J κ transcription factor. *Curr. Biol.* 5, 1416-1423, 1995.