

## 研究課題別中間評価結果

1. 研究課題名： 獲得免疫における高親和性抗体の産生機構と感染症防御への応用

2. 研究代表者名： 阪口 薫雄（熊本大学大学院医学薬学研究部 教授）

### 3. 研究概要

獲得免疫応答における抗体の親和性亢進誘導の分子機能を明らかにし、その破綻が引き起こす免疫難病の病態と発症原因を解明することを目的とし、末梢のリンパ組織で盛んに増殖する胚中心B細胞に選択的に発現上昇する分子 GANP の機能を解析した。遺伝子破壊マウス、過剰発現マウスによる解析の結果、GANP 分子は抗体の親和性亢進に必要不可欠であること、そして、それは遺伝子の変異誘導と高親和性抗体の選別の2つのポイントで機能することを見いだした。さらに GANP 遺伝子導入マウスが従来の方法では到底達成出来ないレベルの高親和性抗体を作製することを可能とすることから、新しい技術創出へと発展した。また GANP 発現異常がホジキン病の原因となることを初めて確認し、発がん予防に重要であることを明らかにした。

### 4. 中間評価

#### 4 - 1. 研究の進捗状況と今後の見込み

これまでの研究は免疫機能におけるGANPの役割に特化して研究を進めてきた。抗体の親和性亢進における機能、その実用面の基礎的研究に関する進展はほぼ計画通りの成果を上げている。さらに、GANPが遺伝子の修復において重要な機能をすることが次第に明らかになってきている。今後は、新しい局面として発展させる必要性があり、多いに期待したい。

#### 4 - 2. 研究成果の現状と今後の見込み

GANP分子そのものの研究は阪口らの1999年の発表に端を発している。分子機能としてはRNAプライマーゼ活性を有する分子として独創的である。この分子の中央部分と相同な酵母の遺伝子(Sac3)の解析がスペインのグループによって進められているが、酵母の分子はプライマーゼ活性を持たないことから、GANPは哺乳動物固有の機能を有しているものと考えられる。現在、免疫系における研究の展開をしているのは世界でも阪口らのグループのみである。本研究成果は、哺乳動物細胞の遺伝子修復における新しい局面を切り開いていくことにつながり、今後は国際的な新しい研究ジャンルを形成する領域として発展するものと期待している。

#### 4 - 3. 今後の研究に向けて

GANPの研究成果は免疫機能の解明、応用展開、発がん予防という3つの点で発展することが期待される。本研究プロジェクトでは、限られた状況の中でもあることから、まず免疫機能の解明に全力を挙げて欲しい。加えて、高親和性抗体作成技術の応用にもつなげることを望みたい。

#### 4 - 4. 戦略目標に向けての展望

GANP分子の基本特許は成立しているので、我が国の免疫機能の制御、その技術開発、薬剤開発というテーマで発展、拡大することの出来るシーズとして期待される。本プロジェクトの5年間の研究で、出来るだけ多くの情報を散逸させることなく、我が国の生命科学技術基盤の重要な要素と

して確立することを望みたい。

#### 4 - 5 . 総合的評価

本研究は、GANP解析を中心に、基礎・基盤研究、応用研究ともに順調に進展していると評価した。特に、高親和性抗体の産生機構に新しい方向性を示すもので、今後の抗体作製の基盤技術となるものである。応用研究が今後順調に進展することを期待したい。