

坂野 仁（東京大学大学院理学系研究科教授）

褒賞対象の研究題目 「リンパ細胞の分化に伴う遺伝子再構成」

高等動物の免疫系では、B細胞（骨髄由来のリンパ細胞）が外部から侵入する抗原を認識して10億を上回る多様な抗体（免疫グロブリン）を生産することが知られており、どの様な仕組みで抗体の多様性が作られるかを解明することは、免疫学の重要な研究課題であった。抗体遺伝子には可変部分があり、遺伝子是不変であるという生物学の常識に反して遺伝子を再構成し、どの様な抗原が侵入してきても対応できる多様な抗体を生産しうることが発見された。坂野仁博士は、長年分子免疫学、特にリンパ球における遺伝子再構成の研究に携わり、この分野で注目すべき成果をあげている。

博士は、免疫系遺伝子の可変部分が移動して再構成されるメカニズムを分子レベルで追求し、この過程を制御する遺伝子のシグナル配列を同定した。さらに、これらを基にして12/23 bp ルールと呼ばれるDNA組み換えの法則を発見した。この法則は、抗体ばかりでなくT細胞（胸腺由来のリンパ細胞）受容体遺伝子の転座にも敷衍できることが分かり、免疫学系における遺伝子再構成の一般原則として確立している。

次いで博士は、B細胞もT細胞も同じ仕組みで遺伝子再構成が行われるとすれば、何がB細胞とT細胞の分化を組み換えの際区別するのかという問題に取り組み、トランスジェニックマウスを用いた実験によって、抗体遺伝子の再構成を抑制的に制御しているDNAエレメントを発見した。このエレメントはDNA組み換えにおいてB細胞とT細胞を識別しているのみならず、遺伝子再構成がリンパ球分化のどの段階で起こるべきかをも決定するもので、特筆すべき成果といえる。

一方、免疫グロブリンには生体の中で異なった役割を担う複数の種類（クラス）があり、これらクラスのスイッチも遺伝子の再構成で行われていることが知られている。博士は、この機構についても分子レベルでの仕組みの解明に取り組み、インターロイキン4やトランスホーミング細胞増殖因子 $\beta$ などのサイトカイン（免疫活性因子）が、欠失を伴うDNA組み換えを指令的に誘導することを証明し、リンパ細胞の分化の研究のみならず、リンホーマや免疫疾患の理解にも大きく貢献した。

このように博士のあげた業績は、過去15年あまりにわたって進められてきた抗体多様化の分子機構の解明と、遺伝子再構成の研究の中心をしめるものであり、これら一連の仕事はNature誌をはじめ多くの一流ジャーナルに発表され、免疫学の標準教科書などに詳細に記述されるなど国際的にも高く評価されている。また博士の一連の研究は、染色体異常を伴う白血病や、組み換え機構の欠損による免疫異常の理解に寄与し、医学的見地から見ても極めて重要であり、日産科学賞にふさわしいものである。