

哺乳類におけるケモカインとその受容体の 遺伝的および機能的多様化機構

野見山 尚之

ケモカインとその受容体は生理的および病的状況下における白血球遊走に重要な役割を果たしている。このケモカイン系はヒトでは44個以上のリガンドと19個の受容体遺伝子からなっている。しかし、マウスでは異なるリガンドおよび受容体遺伝子セットをもち、このことはケモカイン系が早い速度で進化していることを示している。このようにケモカイン系は種間あるいは個体間で遺伝子の数や種類にかなりの差が見られ、また進化的に最近重複した遺伝子間でも発現や機能に差が見られる。本稿では、遺伝子重複や遺伝子変換などの遺伝子再構成を繰り返し起こして進化してきたケモカインとそれらの受容体に焦点を当て、ケモカイン系が哺乳類の進化の過程でどのようにして多様な構造-機能関係を作り上げてきたのかを考察したい。

1. はじめに

ケモカインとは細胞遊走活性を主機能とするサイトカインの一群で、生体における様々な細胞の組織内移動や局在を制御する^{1,2)}。炎症性疾患、自己免疫疾患、HIV-1感染、などに重要な役割を果たし³⁾、またがんの増殖や転移にも関与している⁴⁾。さらに多くのケモカインは直接的に働く抗菌作用をもつことも示されている⁵⁾。ケモカインはよく保存された4個のシステイン残基の配置からCXC, CC, XC, CX3Cの四つのサブファミリーに分類される。CXCおよびCX3Cケモカインでは最初と2番目のシステイン残基の間に1あるいは3個のアミノ酸残基が存在し、CCサブファミリーではそれらは連続している。XCサブファミリー（Cサブファミリーとも呼称）は1番目と3番目のシステイン残基を欠く。XCとCX3Cケモカインは系統樹的にはCXCケモカインよりもCCケモカインにより近い

関係を示す。最近ゼブラフィッシュで見出された5番目のサブファミリーはCXサブファミリーと名付けられ、N末端側の2個のシステイン残基の1個を欠くが、3番目および4番目のシステイン残基は保持している⁶⁾。ケモカイン遺伝子は最も原始的な無顎類ヤツメウナギを含む脊椎動物にのみ存在する。

ヒトとマウスのゲノムにはそれぞれ44および38個以上の異なるケモカイン遺伝子が存在するが、そのうちの一部にはヒトとマウスの間で厳密なオルソログ関係が見られない⁷⁾。この遺伝子数の相違とオルソログ関係の曖昧さはケモカイン遺伝子ファミリーが急速に進化しているためである。この急速な進化によりケモカイン遺伝子は種特異的な増大や収縮を引き起こしている。硬骨魚のゼブラフィッシュは調べられた生物の中では最も多い100個以上のケモカイン遺伝子をもっている⁸⁾。逆に、硬骨魚のフグやテトラオドンは20個以下の遺伝子しかもたない⁶⁾。免疫や生体防御に関与する遺伝子は比較的速い速度で進化することが知られているが、特にケモカイン遺伝子の多様化は非常に早いために、ヒトとチンパンジーのように非常に近い種間でも差違を識別することが容易である⁸⁾。

すべてのケモカインはヘテロ三量体Gタンパク質に共役した7回膜貫通型受容体を活性化して作用する⁹⁾。リガンドで活性化された大部分のケモカイン受容体は百日咳毒

熊本大学大学院医学薬学研究部分子酵素化学分野
(〒860-8556 熊本市本荘 1-1-1)

Evolution and diversification of mammalian chemokine and chemokine receptor genes

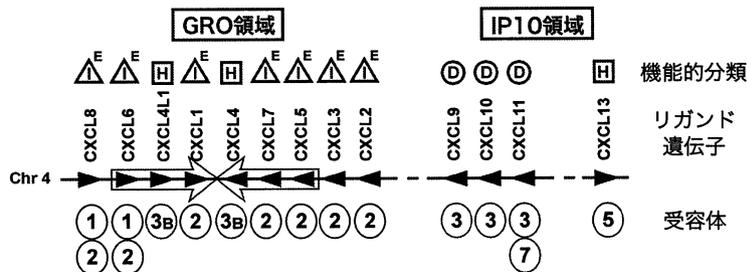
Hisayuki Nomiya (Department of Molecular Enzymology, Kumamoto University Medical School, Honjo 1-1-1, Kumamoto 860-8556, Japan)

素感受性の G α i 型の G タンパク質を介してシグナルを伝達する。これまでに 19 種のケモカイン受容体遺伝子がヒトゲノム中に見出されている。一方、マウスゲノムにはさらにもう 1 個の受容体遺伝子が存在する。また、いまだ受容体が同定されていないケモカインも存在する。一つのケ

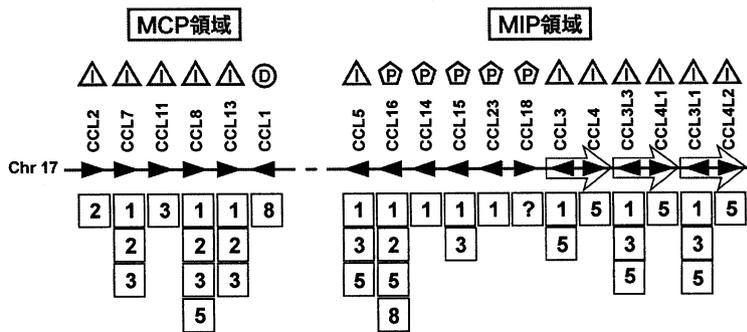
モカインはしばしば 1 個以上の受容体に結合し、また一つの受容体もしばしば複数のケモカインを結合することができる (図 1)。この特異性における交雑性はケモカイン系において顕著に見られる特徴である¹⁰⁾。

ヒトおよびマウスの大規模ゲノム解析が完了し、現在で

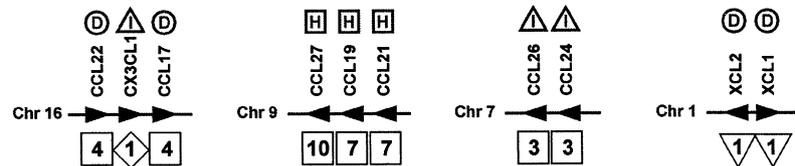
CXC 大クラスター



CC 大クラスター



CC および XC 小クラスター



非クラスター

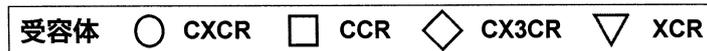
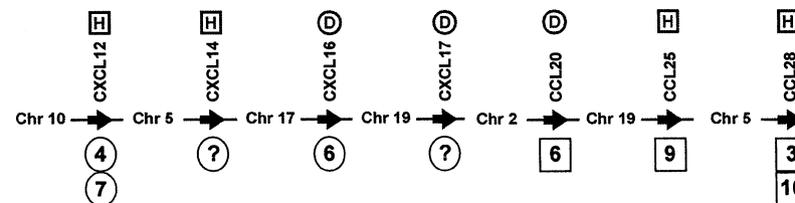


図 1 ヒトケモカインの遺伝子構成と受容体の利用
ケモカインの機能的分類を遺伝子名の上に示す。I, 炎症性; H, 恒常性; D, 両作用性; P, 血漿ケモカイン。記号内の数字は受容体番号を示す。機能的分類右肩の E は ELR モチーフをもつケモカインを示す。

は多くの生物種のドラフトゲノム配列作製へ向けて努力が続けられている。本稿では、ケモカインやその受容体の遺伝子構造についてまとめ、いくつかの代表的哺乳類での遺伝子構成について比較する。これらの構造的データから、進化の過程で遺伝子重複がどのようにしてそれぞれの哺乳類系統にユニークなケモカイン系を作り上げてきたかを考察したい。さらにケモカイン系の進化上の出来事がケモカインの機能的多様性や特異性における交雑性などの生理学的特徴とどのように関係しているかについて考察する。またケモカイン系のゲノム構造の比較により、一部曖昧なケモカイン遺伝子のオルソログ関係を明確にすることができる。ケモカインの生理学的多様性を増加させるもう一つの手段としては翻訳後修飾があるが、本稿では解説しないので、他の総説¹¹⁾を参照して欲しい。

2. ケモカインの命名法

ヒト遺伝子はすべて HUGO 命名法委員会によって割り振られたユニークな識別子である遺伝子シンボルをもつ。同様に、マウスやラット命名法委員会はそれぞれの遺伝子シンボルを承認する。他の哺乳類の遺伝子シンボルは一般的にヒトオルソログ遺伝子と同じ名前が使われている。一方、ケモカイン研究者はケモカインおよびその受容体の統一的命名法を提唱している^{2,9)}。ゲノム規模での命名法委員会はケモカイン研究者によって提唱された命名法を採用することにしているが、いまだに一部の遺伝子名で矛盾が存在している。提唱された統一的命名法では、*CXCL8* や *CXCR1* のように大文字表記した遺伝子‘幹’シンボル (*CXCL* や *CXCR*) にアラビア数字を付けて表記することになっている。しかし、これらの遺伝子シンボルではいまだに従来の *IL8* や *IL8RA* が使用されている。さらに齧歯類の遺伝子シンボルでは最初の1文字だけ大文字で表し、他は小文字表記することになっているが、例えば *CCR1L1* のマウス遺伝子 *Ccr1l1* のように、この表記システムでは数字の1とLの小文字1が一見ただけでは区別できない場合もある。しかし本稿では、すべての生物種の遺伝子名は原則的に提唱された統一的命名法に従うことにし、提唱された遺伝子名のリストに載っていない遺伝子は承認された遺伝子シンボルにあわせることにする (表1および2)。ウシのケモカイン *Regakine-1* のようにヒトやマウス以外の系統に特有の遺伝子に対しては、NCBI ‘Entrez Gene’で採用された名前を使用し、文献に報告されていない遺伝子には暫定的な名前を使用する。またいくつかのケモカインやケモカイン受容体の偽遺伝子は承認された遺伝子シンボルをもつが (例、*CXCLIP* や *IL8RBP*)、多くはもたない。そこで偽遺伝子と機能遺伝子とを明確に区別するために、本稿では偽遺伝子は相当する機能遺伝子名の後に ‘-ps’ を付けて表すことにする (例、*CXCL1-ps*)。

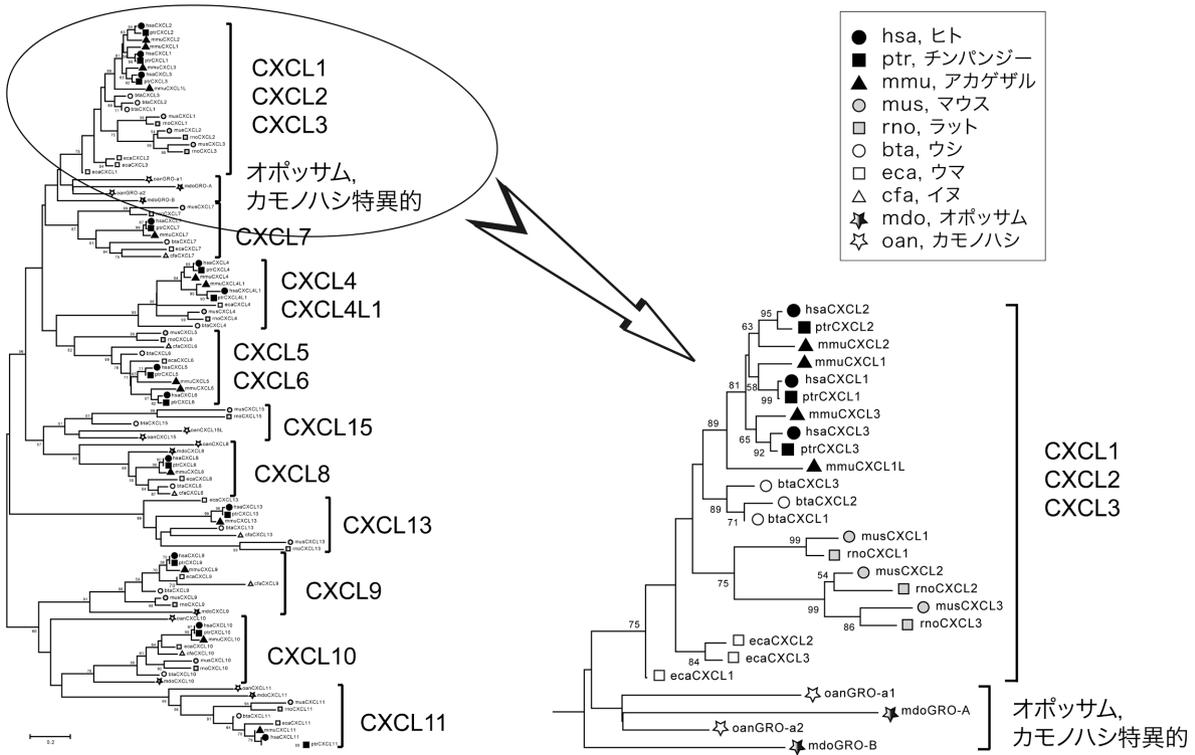
3. ケモカインのその他の分類

4個の保存されたシステイン残基の配置に基づく構造的分類以外に、ケモカインはその機能によって炎症性および恒常性 (ホメオスタティック) ケモカインに分類される¹⁾。炎症性ケモカインは炎症や組織傷害において誘導性に産生され、白血球などの標的細胞の動員を強力に誘導する。一方、恒常性ケモカインは特定の組織細胞で構造的に産生され、リンパ球などの組織内への移動を制御する。ある種のケモカインは両方の性質をもつことから両作用性 (デュアルファンクション) ケモカインと呼ばれている。炎症性および恒常性ケモカインは両方とも CXC および CC ケモカインからなっている。XC と CX3C ケモカインはそれぞれ両作用性および炎症性ケモカインに分類されている。ただし、このような機能による分類の基準は必ずしも明確なものではなく、論文によっては分類が異なる^{1,12)}。本稿では基本的に Mantovani ら¹²⁾の分類に従うことにするが、それぞれのケモカインについては今後の研究で新しい機能が判明すれば、それによって別のカテゴリーに分類されることになるかもしれない。

ヒト *CCL14*, *CCL15*, *CCL16*, *CCL18*, ウシ *Regakine-1*, マウス *CCL9* などいくつかのケモカインは構造的に血漿 (プラズマ) 中に高い濃度で存在することから、血漿ケモカイン¹³⁾としても分類できる。しかし、ヒトの *CCL14*, *CCL15*, *CCL16*, *CCL18* は Mantovani ら¹²⁾によると恒常性ケモカインに分類されている。血漿ケモカインは一般的に受容体への結合は低親和性であるが、限定的タンパク質分解によるプロセッシングで高親和性リガンドへと変換 (活性化) される¹⁴⁾。したがってこれら血漿ケモカインは、炎症局所においてタンパク質分解により活性化されて機能する炎症性ケモカインの一種かもしれない。ヒト *CCL23* とそのマウスオルソログである *CCL6* もタンパク質分解によって *CCR1* に対する強力なリガンドに変換され¹⁴⁾、またアミノ酸配列が *CCL15* や *CCL9* によく似ていることから、やはり血漿ケモカインの一員かもしれないが、血漿濃度はまだ報告されていない。

もう一つの分類法はケモカイン遺伝子の存在する染色体座に基づくものである⁷⁾。大 (メジャー) クラスターケモカインは染色体上の特定部位に大きな遺伝子クラスターを形成して存在するグループである (図1)。ヒトやマウスのゲノムにはそれぞれ CC および CXC ケモカインからなる二つの大クラスターが存在する。ヒトでは CXC および CC 遺伝子クラスターはそれぞれ染色体 4q13.3-q21.1 および 17q11.2 に位置している。大クラスターはさらにそれぞれ二つの領域に分けられる。すなわち、CXC クラスターの GRO 領域 (0.4 Mb) と IP10 領域 (1.6 Mb)、また CC クラスターの MCP 領域 (0.1 Mb) と MIP 領域 (0.5 Mb)、

A



B

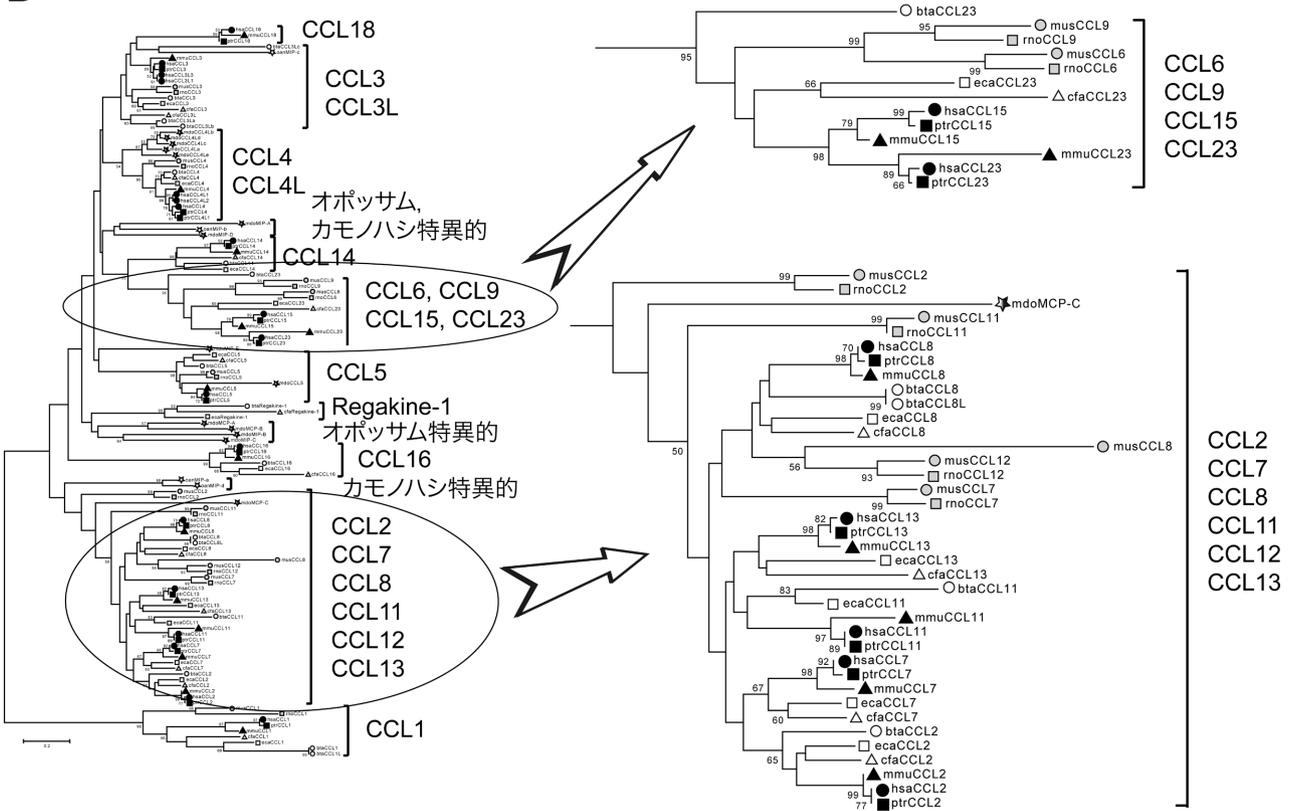


図2 哺乳類 CXC (A) および CC (B) クラスターケモカインの系統樹

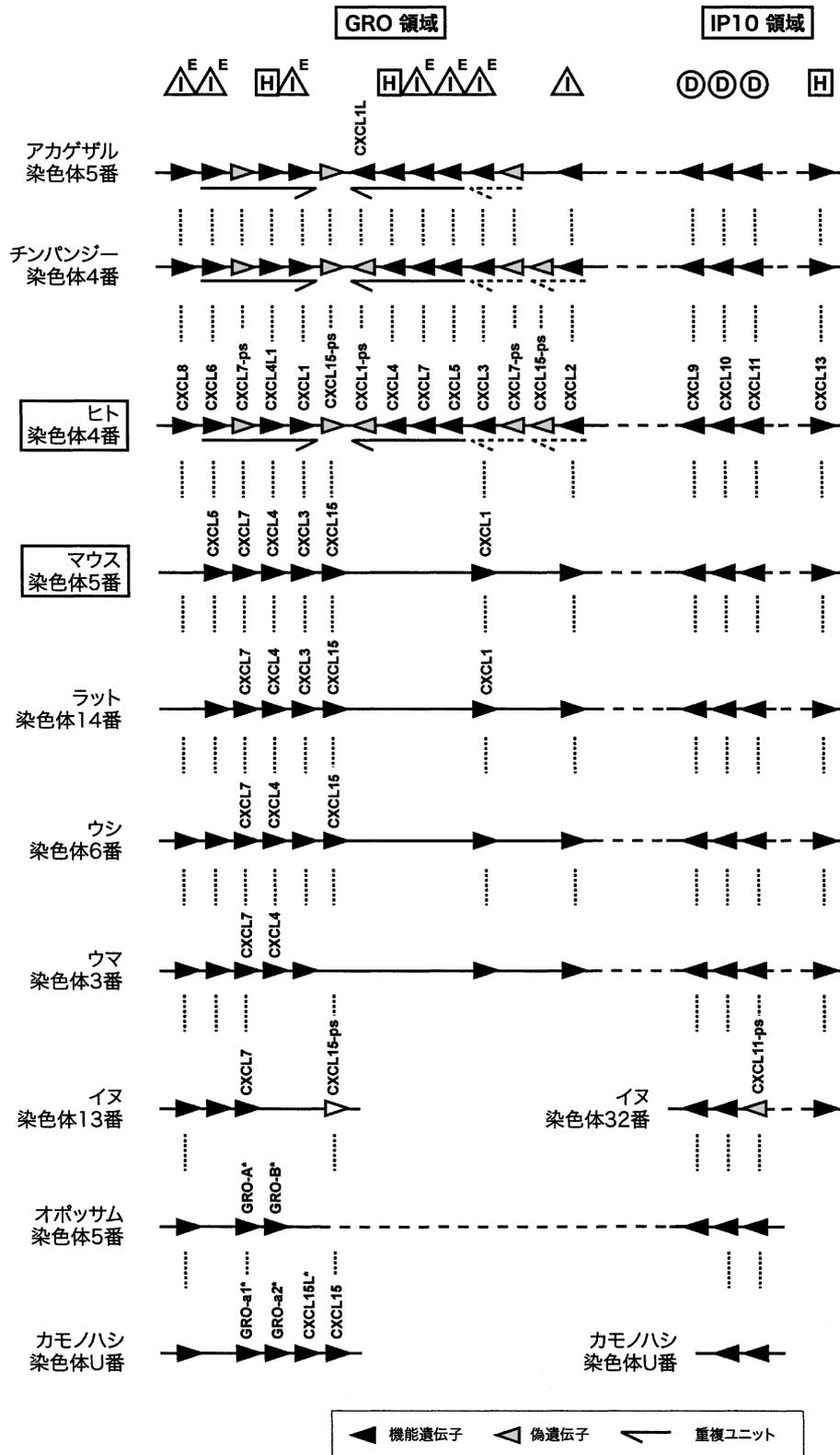


図3 哺乳類 CXC ケモカイン遺伝子クラスターのゲノム構造
 I, H, D は機能的分類を示す (図1 参照). 星印の付いた遺伝子名は暫定的名称であることを示す. 使用したゲノムアセンブリーは Build 36.2 (ヒト), Build 2.1 (チンパンジー), Build 1.1 (アカゲザル), Build 37.1 (マウス), RGSC v3.4 (ラット), Btau 4.0 (ウシ), EquCab2 (ウマ), Build 2.1 (イヌ), MonDom5 (オポッサム), Build 1.1 (カモノハシ).

表1 ヒトおよびマウスケモカイン

ケモカイン名 (本稿)	代表的 慣用名	ヒト遺伝子 シンボル	マウス 遺伝子 シンボル	遺伝子 サイズ (ヒト, kb)	コーディ ングエク ソン数 (ヒト)	アミノ酸 残基数 (ヒト, 前駆体)
CXC						
<i>CXCL1</i>	<i>GROα</i>	<i>CXCL1</i>	<i>Cxcl3</i>	1.8	4	107
<i>CXCL1-ps</i>	-	<i>CXCL1P</i>	-	-	-	-
<i>CXCL2</i>	<i>GROβ</i>	<i>CXCL2</i>	<i>Cxcl2</i>	2.2	4	107
<i>CXCL3</i>	<i>GROγ</i>	<i>CXCL3</i>	<i>Cxcl1</i>	2.2	4	107
<i>CXCL4</i>	<i>PF4</i>	<i>PF4</i>	-	0.9	3	101
<i>CXCL4L1</i>	<i>PF4V1</i>	<i>PF4V1</i>	<i>Pf4</i>	1.2	3	104
<i>CXCL5</i>	<i>ENA78</i>	<i>CXCL5</i>	-	3.1	4	114
<i>CXCL6</i>	<i>GCP2</i>	<i>CXCL6</i>	<i>Cxcl5</i>	2.1	4	114
<i>CXCL7</i>	<i>PPBP</i>	<i>PPBP</i>	-	1.1	3	128
<i>CXCL7-ps</i>	-	<i>PPBPL1</i>	<i>Ppbp</i>	-	-	-
<i>CXCL7-ps</i>	-	<i>PPBPL2</i>	-	-	-	-
<i>CXCL8</i>	<i>IL-8</i>	<i>IL8</i>	-	3.2	3, 4	95, 99
<i>CXCL9</i>	<i>MIG</i>	<i>CXCL9</i>	<i>Cxcl9</i>	6.0	4	125
<i>CXCL10</i>	<i>IP-10</i>	<i>CXCL10</i>	<i>Cxcl10</i>	2.4	4	98
<i>CXCL11</i>	<i>I-TAC</i>	<i>CXCL11</i>	<i>Cxcl11</i>	2.4	4	94
<i>CXCL12</i>	<i>SDF-1</i>	<i>CXCL12</i>	<i>Cxcl12</i>	87.0	3, 4	89-140
<i>CXCL13</i>	<i>BLC</i>	<i>CXCL13</i>	<i>Cxcl13</i>	6.0	4	109
<i>CXCL14</i>	<i>BRAK</i>	<i>CXCL14</i>	<i>Cxcl14</i>	8.6	4	111
<i>CXCL15</i>	<i>lungkine</i>	-	<i>Cxcl15</i>	-	-	-
<i>CXCL16</i>	<i>SR-PSOX</i>	<i>CXCL16</i>	<i>Cxcl16</i>	6.0	5	273
<i>CXCL17</i>	<i>DMC</i>	<i>CXCL17</i>	<i>Cxcl17</i>	14.8	4	119
CC						
<i>CCL1</i>	<i>I-309</i>	<i>CCL1</i>	<i>Ccl1</i>	2.9	3	96
<i>CCL2</i>	<i>MCP-1</i>	<i>CCL2</i>	<i>Ccl2</i>	1.9	3	99
<i>CCL3</i>	<i>MIP-1α</i>	<i>CCL3</i>	<i>Ccl3</i>	1.9	3	92
<i>CCL3L1</i>	<i>LD78β</i>	<i>CCL3L1</i>	-	1.9	3	93
<i>CCL3-ps</i>	-	<i>CCL3L2</i>	-	-	-	-
<i>CCL3L3</i>	<i>LD78β</i>	<i>CCL3L3</i>	-	1.9	3	93
<i>CCL4</i>	<i>MIP-1β</i>	<i>CCL4</i>	<i>Ccl4</i>	1.8	3	92
<i>CCL4L1</i>	<i>AT744.2</i>	<i>CCL4L1</i>	-	1.8	3	92
<i>CCL4L2</i>	-	<i>CCL4L2</i>	-	1.8	3	92
<i>CCL5</i>	<i>RANTES</i>	<i>CCL5</i>	<i>Ccl5</i>	8.9	3	91
<i>CCL7</i>	<i>MCP-3</i>	<i>CCL7</i>	<i>Ccl7</i>	2.0	3	99
<i>CCL8</i>	<i>MCP-2</i>	<i>CCL8</i>	<i>Ccl8</i>	2.4	3	99
<i>CCL11</i>	<i>Eotaxin</i>	<i>CCL11</i>	<i>Ccl11</i>	2.5	3	97
<i>CCL12</i>	<i>MCP-5</i>	-	<i>Ccl12</i>	-	-	-
<i>CCL13</i>	<i>MCP-4</i>	<i>CCL13</i>	-	2.2	3	98
<i>CCL14</i>	<i>HCC-1</i>	<i>CCL14</i>	-	3.4	3, 4	93, 109
<i>CCL15</i>	<i>HCC-2</i>	<i>CCL15</i>	<i>Ccl9</i>	3.9	4	113
<i>CCL16</i>	<i>LEC</i>	<i>CCL16</i>	-	5.0	3	120
<i>CCL16-ps</i>	-	-	<i>Ccl16-ps</i>	-	-	-
<i>CCL17</i>	<i>TARC</i>	<i>CCL17</i>	<i>Ccl17</i>	2.2	3	94
<i>CCL18</i>	<i>PARC</i>	<i>CCL18</i>	-	7.2	3	89
<i>CCL19</i>	<i>ELC</i>	<i>CCL19</i>	<i>Ccl19</i>	1.7	4	98
<i>CCL19-ps1</i>	-	-	<i>Ccl19-ps1</i>	-	-	-
<i>CCL19-ps2</i>	-	-	<i>Ccl19-ps2</i>	-	-	-
<i>CCL19-ps3</i>	-	-	<i>Ccl19-ps3</i>	-	-	-
<i>CCL20</i>	<i>LARC</i>	<i>CCL20</i>	<i>Ccl20</i>	3.7	4	95, 96
<i>CCL21(a)</i>	<i>SLC</i>	<i>CCL21</i>	<i>Ccl21a</i>	1.2	4	134
<i>CCL21b</i>	-	-	<i>Ccl21b</i>	-	-	-
<i>CCL21c</i>	-	-	<i>Ccl21c</i>	-	-	-
<i>CCL22</i>	<i>MDC</i>	<i>CCL22</i>	<i>Ccl22</i>	7.4	3	93

<i>CCL23</i>	<i>MPIF-1</i>	<i>CCL23</i>	<i>Ccl6</i>	4.9	3, 4	120, 137
<i>CCL24</i>	<i>Eotaxin-2</i>	<i>CCL24</i>	<i>Ccl24</i>	1.9	3	119
<i>CCL25</i>	<i>TECK</i>	<i>CCL25</i>	<i>Ccl25</i>	9.6	5	150
<i>CCL26</i>	<i>Eotaxin-3</i>	<i>CCL26</i>	<i>Ccl26</i>	2.7	3	94
<i>CCL27(a)</i>	<i>ILC</i>	<i>CCL27</i>	<i>Ccl27a</i>	0.8	3	112
<i>CCL27b</i>	-	-	<i>Ccl27b</i>	-	-	-
<i>CCL28</i>	<i>MEC</i>	<i>CCL28</i>	<i>Ccl28</i>	30.9	3	127
XC						
<i>XCL1</i>	<i>Lympho-tactin</i>	<i>XCL1</i>	<i>Xcl1</i>	5.5	3	114
<i>XCL2</i>	<i>SCM-1β</i>	<i>XCL2</i>	-	3.2	3	114
CX3C						
<i>CX3CL1</i>	<i>Fractalkine</i>	<i>CX3CL1</i>	<i>Cx3cl1</i>	12.5	3	397

である^{15,16)}。領域名はそれぞれの領域内に存在する代表的遺伝子の慣用名に由来する。それぞれの領域の大部分の遺伝子はお互いによく似ており、系統樹においても単系統性のクラスターを形成する(図2)⁷⁾。これら以外のケモカインは単独あるいは小(ミニ)クラスターを形成して染色体上のそれぞれの位置に存在する(図1)。特に述べない限り、本稿では単純化のために前者および後者のグループをそれぞれクラスターおよび非クラスターケモカインと呼ぶことにする。クラスターケモカインは大部分が炎症性や血漿ケモカインである。一方、非クラスターケモカインは大部分が恒常性あるいは両作用性ケモカインである⁷⁾。ケモカインは1個の祖先遺伝子から遺伝子重複により形成されたと考えられるが、系統樹からは多くの恒常性(非クラスター)ケモカイン遺伝子が炎症性(クラスター)ケモカイン遺伝子より以前に形成されたと考えられる⁷⁾。ゼブラフィッシュで見出された100個以上のケモカイン遺伝子のうち、ヒトケモカインとオルソログな遺伝子は数個の恒常性ケモカインだけであることもこの考えを支持する⁶⁾。

さらに、CXCケモカインには保存された最初のシステム残基の直前に3個のアミノ酸残基Glu-Leu-ArgからなるELRモチーフをもつグループがある(*CXCL1*, *CXCL2*, *CXCL3*, *CXCL5*, *CXCL6*, *CXCL7*, *CXCL8*)¹⁷⁾。これらは共通して*CXCR2*リガンドであり、それらの遺伝子はCXCクラスターのGRO領域に存在する(図3)。これらのケモカインは好中球遊走因子であり、また強力な血管新生促進因子でもある。対照的に、ELRモチーフをもたない非ELR-CXCケモカイン(*CXCL4*, *CXCL4L1*, *CXCL9*, *CXCL10*, *CXCL11*, *CXCL14*)は血管新生を阻害する¹⁷⁾。*CXCL4*と*CXCL4L1*はGRO領域に存在するが、共通して*CXCR3*のリガンドである*CXCL9*, *CXCL10*, *CXCL11*はIP10領域に存在する。*CXCL14*は非クラスター遺伝子で、その受容体はまだ同定されていない。

大部分のケモカインは分泌タンパク質として合成されるが、*CXCL16*¹⁸⁾と*CX3CL1*¹⁹⁾は膜結合型として合成され、タンパク質分解により可溶化される。両者ともN末端の

ケモカインドメイン、ムチン領域(ストーク)、膜貫通領域および細胞内ドメインからなる。膜結合型はムチン領域の基底で切断されて可溶性ケモカインとなる。また両ケモカインとも膜結合型では細胞接着因子としても機能する。*CXCL16*は当初はスカベンジャーレセプター*SR-PSOX*(*scavenger receptor that binds phosphatidyl serine and oxidized lipids*)としてクローン化されて両作用性ケモカインに分類され、また*CX3CL1*は炎症性ケモカインに分類されている。これらはそれぞれ非クラスターおよび小クラスターケモカインである(図1)。

4. ケモカイン受容体の分類

ケモカイン受容体は結合するケモカインのサブファミリーに基づいて*CXCR*, *CCR*, (X)*CR*, *CX3CR*の四つのサブファミリーに分類される。またリガンドの機能的な分類に対応して炎症性と恒常性受容体にも分類される。特異性における交雑性は炎症性ケモカインとそれらの受容体の間で特に顕著に見られる(図1)。リガンドの場合と同じく、炎症性ケモカインの受容体も染色体の特定部位に二つのクラスターを形成する。本稿ではそれらを*CXCR*および*CCR*クラスターと呼ぶことにするが、*CXCR*クラスターは二つの機能遺伝子*CXCR1*と*CXCR2*から成るのみである。ヒトゲノム中では*CXCR*および*CCR*クラスターはそれぞれ染色体2q35(0.1 Mb)および3p21.3(0.5 Mb)に位置している。

ケモカイン受容体にはさらに‘サイレント(ノンシグナリング)’あるいは‘デコイ’受容体と呼ばれるグループがある¹²⁾。ケモカイン受容体には共通して第2細胞内ループにDRYモチーフ(DRYLAIV)が存在し、Gタンパク質との共役に重要な役割をはたす。しかし、サイレント受容体はこのDRYモチーフを欠く²⁰⁾。そのためサイレント受容体はGタンパク質に共役していないが、さまざまなケモカインを結合して細胞内に取り込む。サイレント受容体は細胞外の過剰なケモカインを除去し、それによってケモカインの作用を調節していると考えられる。

サイレント受容体の *DARC* (*Duffy* 抗原としても知られる) と *CCBP2* (*D6*) は多くの炎症性ケモカインを結合するが、恒常性ケモカインは結合しない。一方、*CCRL1* (*ChemoCentryx-chemokine receptor* あるいは *CCX-CKR*) は恒常性ケモカインの *CCL19*, *CCL21*, *CCL25* を結合する²¹⁾。 *CCRL2* (*HCR* あるいは *CRAM*) は以前は *CCL2*, *CCL5*, *CCL7*, *CCL8* を結合すると報告されていたが、実は炎症促進性血漿タンパク質 *Chemerin* のサイレント受容体であると最近同定された²²⁾。しかし、この受容体はクラスター遺伝子 *CCR5* に隣接して存在することから、本稿に含めることにする。

5. ケモカインの遺伝子構造

ケモカイン遺伝子のコード領域は一般に3個または4個のコーディングエクソンに分断されている(表1)。以下ではコーディングエクソンのことを単にエクソンと呼ぶことにする。いずれの場合も、第1エクソンは分泌のためのシグナルペプチドをコードしている。保存された4個のシステイン残基のうち最初の3個は第2エクソンに、最後の1個は第3エクソンにコードされている。あるとすれば、第4のエクソンは通常短いC末端ペプチドをコードし、ケモカイン間で保存されていない。しかし、ケモカインによってはさらにいくつかのエクソンをもつ。例えば、2個の膜結合型ケモカインのうちの一つ *CXCL16* は、5個のエクソンからなる。最後の2個のエクソンはムチンドメイン、膜貫通領域、C末端の細胞内ドメインをコードする。一方、もう一つの膜結合型ケモカインである *CX3CL1* は3個のエクソンからなる。*CCL25* は5個のエクソンからなり、タンパク質の長さは150アミノ酸残基と分泌型ケモカインとしては例外的に長い。しかし、付加された長いC末端領域の機能は不明である。血漿ケモカインであるヒト *CCL14*, *CCL15*, *CCL23* あるいはマウス *CCL9*, *CCL6* では、約20アミノ酸残基をコードするもう1個のエクソンが第1と第2エクソンの間に挿入されており、したがって長いN末端配列をもつことになる。

多くの場合、CXCケモカインは4個のエクソンからなり、一方CCケモカインは3個のエクソンからなる(表1)。しかしエクソン数とケモカインの機能的分類や遺伝子クラスターによる分類とは関連が見られず、3個あるいは4個のエクソンのどちらがプロトタイプなのか、興味もたれるところである。下等脊椎動物のゲノム配列やESTデータがもっと蓄積されれば、祖先ケモカイン遺伝子の構造も明らかとなるであろう。

選択的スプライシングは遺伝子重複と同様に遺伝子の機能多様化の重要なメカニズムである。しかし、重複した遺伝子は単一コピー遺伝子より選択的スプライシング変異体が少ないこと、また遺伝子重複が繰り返されるとスプライ

シング変異体が減少することから、スプライシング変異体数は遺伝子ファミリーの大きさと反比例することが知られている²³⁾。例えば、単一コピー遺伝子の平均的スプライシング変異体数は3.9であるのに対し、遺伝子ファミリーのそれは2.4である。したがってケモカインとその受容体遺伝子、特に大クラスター中の遺伝子はそれほど多くのスプライシング変異体をもつとは考えられないが、それでも1個の遺伝子から2種以上の変異体が産生される。表1では選択的スプライシングを受ける遺伝子について、そのmRNA変異体を作成するのに使用されるエクソン数を示した。以下にはいくつかの例について述べることにする。

ヒトの非クラスターケモカイン *CXCL12* には現在6種のスプライシング変異体が報告されている²⁴⁾。これらのスプライシング変異体は最初の3個のエクソンを共有するが、4番目のエクソンが異なり、タンパク質アイソフォームは異なるC末端領域をもつ。*SDF-1 α* と *SDF-1 β* はよく知られたアイソフォームで、長さが4アミノ酸残基異なる。6個すべてのアイソフォームは同程度の遊走活性を有するが、発現パターンが異なる。*CXCL12* アイソフォームの一つである *CXCL12 γ* は、グリコサミノグリカン(GAG)に対してケモカインの中で最も高い親和性をもつ^{25,26)}。GAGはケモカインを毛細血管内皮細胞上や細胞外マトリックスに固定し、ケモカイン濃度勾配の形成をサポートすることにより、ケモカインの *in vivo* での生理活性を調節する。したがって、このアイソフォームは分泌されると、そのC末端領域の塩基性残基とGAGとの相互作用ですばやく細胞膜に吸着されると考えられる。この性質は *CXCL12 γ* による組織内での細胞遊走やホーミングを促進しているのかもしれない。一方、ヒトのクラスターケモカイン *CXCL8* では1個の転写物しか知られていないが、ESTデータベースには4番目のエクソンを欠くスプライシング変異体が存在する(DFCI Gene Index²⁷⁾ THC2508924)。この変異体からは現在知られている *CXCL8* よりも4アミノ酸残基短いペプチドが産生されると考えられる。*CXCL8* の構造—機能解析結果^{28,29)}から、このC末端が短くなったアイソフォームは、好中球活性化機能は有するが、GAG結合活性は低下していると推測される。ヒトのクラスターケモカイン *CCL4L2* は個人により様々に増幅された *CCL4* 様遺伝子の一つで、第2イントロン—第3エクソン境界のアクセプター部位の変異により、少なくとも9種のmRNA分子種が形成される³⁰⁾。その内のおもなmRNAは第3エクソンにコードされる最初の5アミノ酸残基を欠いており、この遺伝子はHIV-1感受性に大きな影響を与えることが示されている(下記参照)。

ヒトのクラスターケモカイン *CCL14* と *CCL15* の転写は少し込み入っている。両遺伝子とも4個のエクソンをもち、*CCL15* 遺伝子が *CCL14* 遺伝子の上流に位置する

head-to-tail の形で配置されている (図4). *CCL15* に対する選択的スプライシング変異体は報告されていないが, *CCL14* には以前にそれぞれ *HCC-1* および *HCC-3* として知られていた *CCL14a* および *CCL14b* の2種のスプライ

シング変異体が存在する³¹⁾. *CCL14a* mRNA は第2エクソン由来の配列を欠くために成熟型アイソフォームのN末端が短くなっている. さらにこれらのモノシトロン性 mRNA 以外に *CCL14a* または *CCL14b* と *CCL15* の両方を

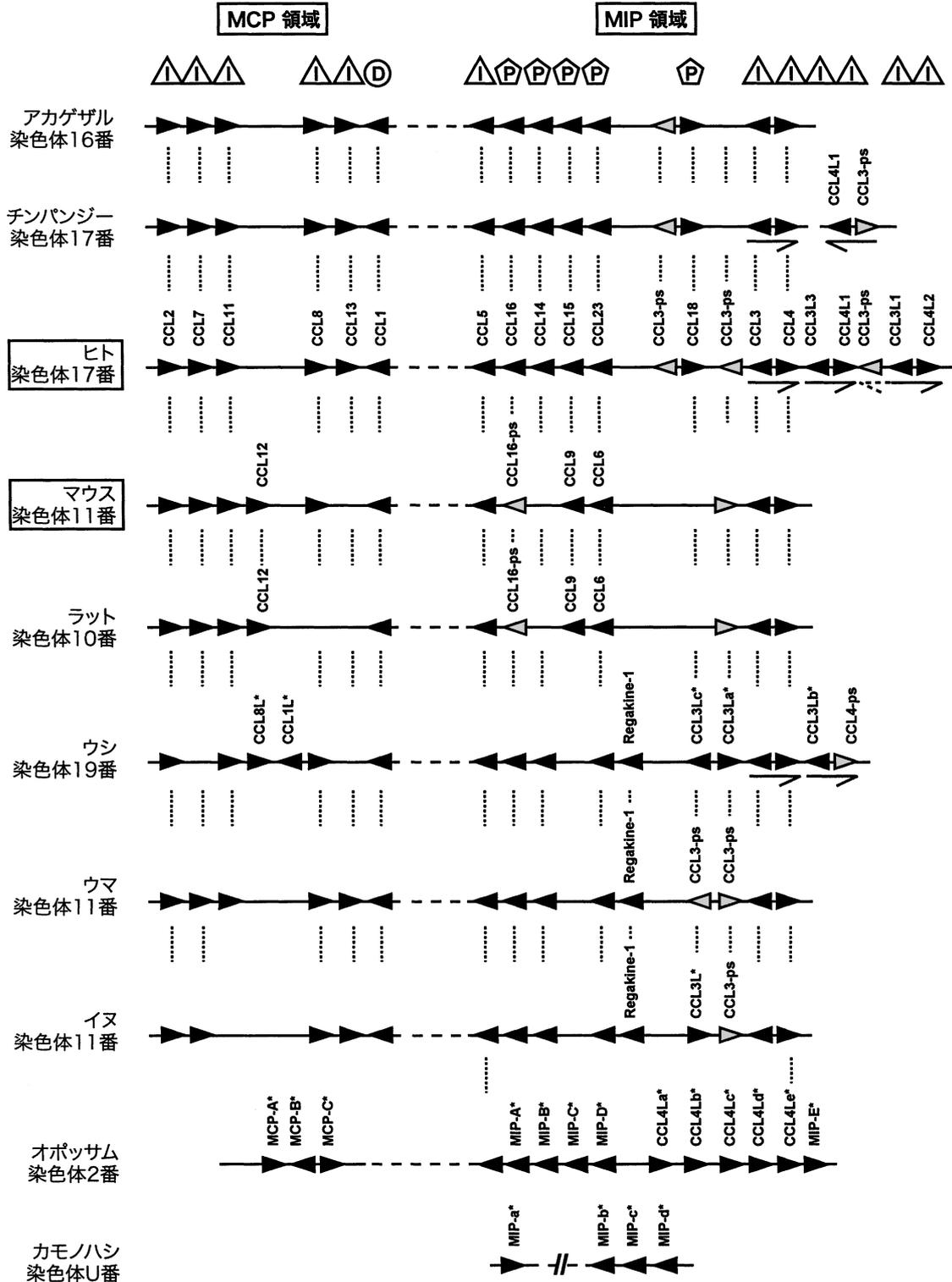


図4 哺乳類CCケモカイン遺伝子クラスターのゲノム構造
I, H, D, Pは機能的分類を示す(図1参照).

コードしたバイシストロン性 mRNA が同定されている³²⁾。しかし、バイシストロン性 mRNA から、どちらかあるいは両方のタンパク質が翻訳されるという実験的証拠はない。さらにこのバイシストロン性 mRNA は、5'側 *CCL15* シストロンの翻訳開始部位が利用されると、ナンセンス変異依存分解機構 (NMD)³³⁾ の候補となるので、タンパク質を発現しているとは考えられない。確かにノーザンブロット解析では *CCL15-CCL14* バイシストロン性転写物は量的に非常に少なく、NMD によって分解されているのであろう。このため、このバイシストロン性転写物は最近 GenBank では非タンパク質コード mRNA として分類されている (NR_027921 および NR_027922)。

6. ケモカイン受容体の遺伝子構造

ケモカイン受容体遺伝子の翻訳領域は一般に1個のエク

ソンでコードされている (表2)。しかし、いくつかの受容体遺伝子は5'末端コード領域に1個のイントロンが挿入されていて、選択的スプライシングによりN末端が数アミノ酸残基異なるアイソフォームを生成する。ケモカイン受容体のN末端部や3個の細胞外ループからなる細胞外ドメインはケモカインを結合するのに共同して働くことから、そのような異なるN末端配列をもつスプライシング変異体は異なる親和性や特異性をもつと考えられる。例えば、ヒトのCCR クラスターの *CCR9* 遺伝子は選択的スプライシングによって2種の mRNA 変異体, *CCR9-A* および *CCR9-B*, を生成する³⁴⁾。 *CCR9-A* mRNA のコード領域は2個のエクソンでコードされるが、*CCR9-B* 遺伝子のコード領域は分断されていない。 *CCR9-A* は *CCR9-B* に比べて、N末端に12アミノ酸残基余分に含み、CCR9 特異的なリガンドである恒常性ケモカイン *CCL25* は

表2 ヒトおよびマウスケモカイン受容体

ケモカイン受容体名 (本稿)	代表的慣用名	ヒト遺伝子シンボル	マウス遺伝子シンボル	遺伝子サイズ (ヒト, kb)	コーディングエクソン数 (ヒト)	アミノ酸残基数 (ヒト)
CXCR						
<i>CXCR1</i>	<i>CMKAR1</i>	<i>IL8RA</i>	<i>Il8ra</i>	2.4	1	350
<i>CXCR2</i>	<i>CMKAR2</i>	<i>IL8RB</i>	<i>Il8rb</i>	2.5	1	360
<i>CXCR2-ps</i>	-	<i>IL8RBP</i>	-	-	-	-
<i>CXCR3</i>	<i>GPR9</i>	<i>CXCR3</i>	<i>Cxcr3</i>	2.6	1, 2	415, 368, 267
<i>CXCR4</i>	<i>LESTR</i>	<i>CXCR4</i>	<i>Cxcr4</i>	3.8	1, 2	356, 352
<i>CXCR5</i>	<i>BLR1</i>	<i>CXCR5</i>	<i>Cxcr5</i>	12.4	1, 2	327, 372
<i>CXCR6</i>	<i>BONZO</i>	<i>CXCR6</i>	<i>Cxcr6</i>	1.9	1	342
<i>CXCR7</i>	<i>RDC1</i>	<i>CXCR7</i>	<i>Cxcr7</i>	1.9	1	362
CCR						
<i>CCR1</i>	<i>CC-CKR-1</i>	<i>CCR1</i>	<i>Ccr1</i>	2.6	1	355
<i>CCR1L1</i>	<i>CC-CKR-1-like 1</i>	-	<i>Ccr1l1</i>	-	-	-
<i>CCR2</i>	<i>CC-CKR-2</i>	<i>CCR2</i>	<i>Ccr2</i>	3.5	1, 2	360, 374
<i>CCR3</i>	<i>CC-CKR-3</i>	<i>CCR3</i>	<i>Ccr3</i>	1.5	1	355
<i>CCR4</i>	<i>CC-CKR-4</i>	<i>CCR4</i>	<i>Ccr4</i>	1.5	1	360
<i>CCR5</i>	<i>CC-CKR-5</i>	<i>CCR5</i>	<i>Ccr5</i>	3.3	1	352
<i>CCR6</i>	<i>STRL22</i>	<i>CCR6</i>	<i>Ccr6</i>	3.1	2	374
<i>CCR7</i>	<i>BLR2</i>	<i>CCR7</i>	<i>Ccr7</i>	11.7	3	378
<i>CCR8</i>	<i>GPR-CY6</i>	<i>CCR8</i>	<i>Ccr8</i>	2.3	1	355
<i>CCR9</i>	<i>GPR-9-6</i>	<i>CCR9</i>	<i>Ccr9</i>	8.3	1, 2	357, 369
<i>CCR10</i>	<i>GPR2</i>	<i>CCR10</i>	<i>Ccr10</i>	2.4	2	362
XCR						
<i>XCR1</i>	<i>GPR5</i>	<i>XCR1</i>	<i>Xer1</i>	1.2	1	333
CX3CR						
<i>CX3CR1</i>	<i>V28</i>	<i>CX3CR1</i>	<i>Cx3cr1</i>	18.2	1, 2	355, 362, 387
silent						
<i>CCBP2</i>	<i>D6</i>	<i>CCBP2</i>	<i>Ccbp2</i>	1.3	1	384
<i>DARC</i>	<i>Duffy 抗原</i>	<i>DARC</i>	<i>Darc</i>	2.5	1, 2	338, 336
<i>CCRL1</i>	<i>CCX-CKR</i>	<i>CCRL1</i>	<i>Ccrl1</i>	5.3	1	350
<i>CCRL1-ps</i>	-	<i>CCRL1P</i>	-	-	-	-
<i>CCRL2</i>	<i>HCR</i>	<i>CCRL2</i>	<i>Ccrl2</i>	1.5	1, 2	344, 356

CCR9-B より *CCR9-A* に強力に作用する。ヒトの非クラスター型の受容体遺伝子 *CXCR3* には3種の異なる mRNA が存在する。そのうちの1つ *CXCR3-B* はスプライスされていないエクソンに由来し、一方 *CXCR3-A* は2個のエクソンに由来し、その5'末端側エクソンは4アミノ酸残基をコードしている³⁵⁾。3番目の mRNA は *CXCR3-alt* と名付けられ、*CXCR3-A* の第2エクソン途中までは同じだが、選択的スプライシングにより C 末端領域は第3エクソンにコードされている³⁶⁾。したがって *CXCR3-alt* は4個もしくは5個の膜貫通領域しかもたない。*CXCR-3A* は三つのリガンド *CXCL9*, *CXCL10*, *CXCL11* を結合すると遊走活性を示し、一方 *CXCR3-B* はこれらのリガンドおよび *CXCL4* の受容体として血管新生抑制作用に関与する³⁵⁾。*CXCR3-alt* は大幅な構造変化にも関わらず、*CXCL11* の機能的受容体として働く。ヒトの CCR クラスターの *CCR2* はシグナル伝達に重要な C 末端細胞内領域が例外的にイントロンによって分断されている。そのため、*CCR2* には二つのアイソフォーム *CCR2-A* と *CCR2-B* があり、C 末端領域が異なる³⁷⁾。これらのアイソフォームはシグナル伝達能力や生物学的機能に差が見られる³⁸⁾。

7. ヒトとマウスでのゲノム比較

ケモカイン遺伝子ファミリーは断続的な遺伝子重複によって形成されている。したがって、種々の生物種においてゲノム構造、特にクラスター構造を比較することは、その進化的プロセスや種分岐後の重複遺伝子の運命を推測するのに役立つと考えられる。

マウスはゲノム研究において最も進んだモデル動物である。そこでまずヒトとマウスのケモカイン系のゲノム構造を比較する。ヒトの CXC クラスター GRO 領域は9個の機能的ケモカイン遺伝子 (*CXCL8*, *CXCL6*, *CXCL4L1*, *CXCL1*, *CXCL4*, *CXCL7*, *CXCL5*, *CXCL3*, *CXCL2*) から構成される (図3)。一般的に、これらのケモカインは *CXCR1* と *CXCR2* を介してシグナルを伝達し、おもに好中球に対して強力な遊走活性を示す。これらの中で、ヒトの *CXCL1*, *CXCL2*, *CXCL3* はマウスのこれら遺伝子よりもお互い同士の方がよく似ていて、対応関係が曖昧である。系統樹からもこれら遺伝子のヒトとマウス間でのオルソログ関係を特定することは不可能である (図2)。この領域内では4個の遺伝子を含む逆方向セグメント重複が霊長類進化の過程で起こっている (以下参照)。その重複後、それぞれの反復配列内の4個のヒト遺伝子のうち、1個の遺伝子が不活化され、偽遺伝子へと退化している (*CXCL7-ps* と *CXCL1-ps*)。ゲノム構造の比較からはマウスの *CXCL5-CXCL7-CXCL4-CXCL3* 遺伝子は、ヒトの反復ユニット *CXCL6-CXCL7-ps-CXCL4L1-CXCL1* とシンテナーが保存されている。したがってもう一方のユニット

CXCL5-CXCL7-CXCL4-CXCL1-ps はヒトゲノムにだけ存在する重複されたコピーということになる。この遺伝子の並びから、ヒト *CXCL6*, *CXCL4L1*, *CXCL1* の正確なマウスオルソログはそれぞれ *CXCL5*, *CXCL4*, *CXCL3* (以前の暫定的遺伝子シンボルは *Gm1960*) となる。同様に、マウス *CXCL7* は反復配列中のヒト *CXCL7-ps* (遺伝子シンボル *PPBPL1*) に対応する。ある論文では、マウス *CXCL5* はヒト *CXCL5* よりヒト *CXCL6* に似ているところから、マウス *CXCL5* をヒト *GCP-2/CXCL6* のオルソログ遺伝子と見なしているが³⁹⁾、それはクラスター中の遺伝子配置や機能解析からも妥当だと言える。最近、ラットの遺伝子シンボル *CXCL5* は遺伝子座に対応して *CXCL6* と改名されている。

機能的および発現様式の多様化が最近重複したこの領域中の遺伝子の中にも見られる。ヒトの成熟型 *CXCL4* と *CXCL4L1* は3アミノ酸残基のみが異なるが、これらは発現や分泌の制御様式、また細胞内局在が大きく異なっている⁴⁰⁾。さらに、*CXCL4L1* は血管新生の阻害においてより強力に働く⁴¹⁾。ヒト *CXCL5* と *CXCL6* は成熟タンパク質で18アミノ酸残基が異なり、それらの mRNA 発現はそれぞれ特異的に制御されている⁴²⁾。*CXCL6* は *CXCR1* と *CXCR2* に対して同様の活性を示す。しかし、*CXCL5* は *CXCR2* には *CXCL6* と同程度の活性を示すのに対し、*CXCR1* に対しては *CXCL6* ほど強力ではない⁴³⁾。同様に、ヒト *CXCL1*, *CXCL2*, *CXCL3* もセグメント重複により形成されたと考えられるが (以下参照)、これら3個の遺伝子の発現はそれぞれ組織特異的に、またシグナル特異的に制御されている⁴⁴⁾。

ヒト *CXCL3* および *CXCL2* に対応するマウス遺伝子はゲノムマップ (図3)からはそれぞれ *CXCL1* および *CXCL2* となるが、果たしてそうだろうか? マウスゲノムには *CXCL3* と *CXCL1* の間に *CXCL15* が存在する。一方、ヒトゲノムでは、*CXCL15* 偽遺伝子 (*CXCL15-ps*) が *CXCL1* と *CXCL1-ps* の間の相当する領域に存在する。また別の *CXCL15-ps* が *CXCL7-ps* と共にヒト *CXCL3* と *CXCL2* 遺伝子の間に存在することから、上述した4個の遺伝子の重複ユニットには *CXCL15* 遺伝子も含まれ、またその重複は少なくとも3回起こっていたと考えられる。そして *CXCL2* および *CXCL3* を含む重複ユニットは *CXCL1-ps* を含むユニットより先に形成され、それでユニット中の多くのメンバーが偽遺伝子となるかゲノムから欠失したのかもしれない。しかし、マウスでは *CXCL1* と *CXCL2* の間に *CXCL15-ps* や *CXCL7-ps* は存在しない。同様にラット、ウシおよびウマでも存在しない。さらに、マウス *CXCL1* および *CXCL2* の転写方向はヒト *CXCL3* および *CXCL2* のそれとは反対である。したがって、マウス *CXCL1* および *CXCL2* に相当するヒト遺伝子は、ヒトの重複ユニット

が形成される際に取り除かれてしまったのかもしれない。

ヒトおよびマウス CXC クラスタ IP10 領域には 4 個の遺伝子 (*CXCL9*, *CXCL10*, *CXCL11*, *CXCL13*) が存在する (図 3)。これらは ELR モチーフを欠き、好中球に対する遊走活性は示さない。*CXCL9*, *CXCL10*, *CXCL11* は両作用性ケモカインに分類され、T リンパ球やナチュラルキラー (NK) 細胞に作用する。これらのケモカインは共通して *CXCR3* のリガンドであり、血管新生阻害作用の他にディフェンシン様抗菌活性も示す。また多くの炎症性 CC ケモカインが作用する *CCR3* の天然型アンタゴニストとしても機能する⁴⁵⁾。*CXCL11* は *CXCL9* や *CXCL10* よりも細胞内カルシウム動員や細胞遊走活性がより強力で、またこれらは発現細胞の種類や発現制御が若干異なる⁴⁶⁾。これらケモカインの遺伝子はお互いに近接して存在する (0.1 Mb)。一方、恒常性ケモカイン *CXCL13* とその受容体 *CXCR5* は二次リンパ組織での B 細胞の濾胞への移動と濾胞形成に関与している。*CXCL13* は IP10 領域の他の 3 個の遺伝子との類似性は低く、またそれらの遺伝子より 1.5 Mb (ヒト) あるいは 2.8 Mb (マウス) 離れて位置している。したがって、*CXCL13* は他の IP10 クラスタメンバーとは由来が異なると考えられる。

ヒト CC クラスタの MIP 領域には、少なくとも 8 個の遺伝子 (*CCL5*, *CCL16*, *CCL14*, *CCL15*, *CCL23*, *CCL18*, *CCL3*, *CCL4*) が存在する (図 4)。一般に、これらケモカインは単球や T リンパ球に対して遊走活性を示し、*CCR1*, *CCR3*, *CCR5* を介してシグナルを伝達する。この領域では、*CCL3* および *CCL4* を含む約 100 kb の範囲がタンデムに重複し、個人によりコピー数が異なる *CCL3* 様および *CCL4* 様遺伝子が形成されている^{47,48)}。オリジナルの重複ブロック *CCL3-CCL4* のコピー数は半数体ゲノム当たり 1 であるのに対し、*CCL3* 様および *CCL4* 様遺伝子の重複ブロックのコピー数は半数体ゲノム当たり 0~3 である⁴⁸⁾。このコピー数多型は人種間でも見られ、アフリカ人では *CCL3* 様遺伝子 *CCL3L1* のコピー数が非常に高い値を示す⁴⁷⁾。チンパンジーでは *CCL3L1* コピー数がさらに多いが⁴⁷⁾、ゲノムアセンブリにはまだ反映されていない (図 4)。ヒトゲノムアセンブリでは、この重複部位にはコピー数多型のためにギャップが存在している。*CCL3* と *CCL3L1* は成熟型では 3 アミノ酸のみが異なるが、*CCL3L1* は HIV 共受容体 *CCR5* やサイレント受容体 *CCBP2* により高い親和性で結合し、HIV R5 株の単球への感染を強力に阻止する⁴⁹⁾。また *CCL3* と異なり、*CCL3L1* は *CCR3* リガンドとしても働く⁵⁰⁾。さらに、*CCL3L1* コピー数が多いとそれに比例して *CCL3-CCL3L1* タンパク質産生レベルが上昇し、*CCL3L1* 遺伝子量は HIV やサル SIV に対する感受性や病勢進行速度に影響を与えることが示されている^{47,51,52)}。重複した *CCL3L1* 遺

伝子はそれぞれ異なる塩基置換を受けており、小さな不均一性が見られる。例えば、*CCL3L1* コピーの一つ *CCL3L3* には 3'非翻訳領域に 1 個の塩基置換があるだけで、コードするタンパク質は *CCL3L1* と同一である。もう一つのコピー (遺伝子シンボル *CCL3L2*, 図 4 では *CCL4L1* と *CCL3L1* の間の *CCL3-ps*) は 5'末端が欠失した偽遺伝子である。*CCL3L2* と同じ重複ユニットに存在した *CCL4* 様遺伝子は *CCL3L2* の 5'末端領域と一緒に消失したと考えられる。最近、*CCL3L2* から選択的スプライシングにより転写され、5'末端に新規エクソン配列を含む 2 種の mRNA が同定されている⁵³⁾。これら mRNA にコードされるタンパク質は典型的ケモカインとは異なることから、*CCL3L2* は一種の転写されている偽遺伝子なのかもしれない。

CCL3 様遺伝子と共に重複した *CCL4* 様遺伝子には *CCL4L1* と *CCL4L2* が含まれる。*CCL4* と *CCL4L1* は成熟型で 1 アミノ酸残基のみが異なる。*CCL4L2* は同じアミノ酸置換をもち、さらにその置換された残基の前方の 5 アミノ酸を欠いている。*CCL4L1* と *CCL4L2* のこのアミノ酸置換はグリコサミノグリカン (GAG) への結合を阻害する可能性がある³⁰⁾。*CCL4* も *CCR5* に結合し、*CCL4* 様遺伝子のコピー数もまた HIV 感受性や病勢進行に影響すると考えられる。事実、*CCL4L1* には *CCL3L1* のように '保護' 効果があるが、驚いたことに、*CCL4L2* には '致死的' 効果があると報告されている^{30,53)}。したがって、*CCL4L1* と *CCL4L2* のコピー数は HIV-AIDS 感受性に全く反対の効果を示すことになる。

CCL3-CCL4 遺伝子のコピー数多型以外に、*CCL3* 遺伝子座は *CCL3* 様偽遺伝子や機能遺伝子に取り囲まれており (図 4)⁵⁴⁾、*CCL3* 遺伝子周辺は遺伝子重複のホットスポットと考えられる。2 個のそのような *CCL3* 様重複遺伝子が、マウスへと続く系統から分かれた後、エクソンを選択して融合し (一つの遺伝子の第 1 エクソンともう一方の遺伝子の第 2 および第 3 エクソンを利用)、ヒト *CCL18* 遺伝子が形成されている⁵⁵⁾。このために、*CCL18* 遺伝子は CC クラスタでは最も長い遺伝子 (表 1) で、*CCL3* に最も類似している。面白いことに、*CCL18* は 2 個の炎症性ケモカインから作られた、CC クラスタでは唯一の恒常性機能をもつ血漿ケモカインで、リンパ節の樹状細胞で構成的に発現している。*CCL18* がアゴニストとして働く受容体はいまだ未同定だが、*CCL18* は *CCR3* に対してはアンタゴニストとして作用する⁵⁶⁾。*CCL18* の CC モチーフより N 末端側の領域は配列が *CCL3* とは非常に異なっており、それが *CCL3* とは受容体を共有しない理由だと考えられる。マウスゲノムでは、*CCL3-CCL4* 遺伝子ペアは 1 コピーしか存在しないが、*CCL3* 遺伝子近傍に *CCL3* 様偽遺伝子が 1 個存在している。

MIP領域でもヒトとマウスでオルソロガスな対応関係が不明なケモカインが存在する。系統樹ではヒト *CCL15* と *CCL23* はマウス *CCL6* や *CCL9* よりもお互い同士の方がより近い関係である⁵⁷⁾(図2)。しかし、ゲノムマップを比べれば、ヒト *CCL15* および *CCL23* はそれぞれマウス *CCL9* や *CCL6* と対応していることが分かる(図4)。血漿ケモカインの *CCL16* の場合は、この遺伝子はヒトゲノムにのみ存在し、マウスでは偽遺伝子となっている。

CC クラスター MCP 領域のケモカインは *CCR1*, *CCR2*, *CCR3* などを介してシグナル伝達し、単球や好酸球、好塩基球、Tリンパ球などを遊走する。ヒト MCP 領域は6個の遺伝子(*CCL2*, *CCL7*, *CCL11*, *CCL8*, *CCL13*, *CCL1*)から構成される(図4)。マウスやラットの MCP 領域には、さらに *CCL12* がヒト *CCL11* と *CCL8* の間に相当する部位に存在するが、一方で齧歯類では *CCL13* は存在しない。この領域の *CCL1* 以外の全メンバーは炎症性ケモカインに分類され、系統樹ではこれらのヒトとマウスのオルソログ関係は曖昧である⁷⁾(図2)。しかし、ゲノム配置からはその関係は明らかであり、またヒトとマウス間で遺伝子名に矛盾は生じていない(図4)。*CCL1* は *CCR8* の唯一のリガンドであり、CC クラスターでは唯一の両作用性ケモカインである。*CCL1* は MCP や MIP 領域の他遺伝子とは遠い関係にあり(図2)、*CCL1* 遺伝子は CC クラスターのほかのケモカインより以前に形成されたと推測される。

クラスター遺伝子とは対照的に、多くの非クラスター遺伝子はヒトとマウス間でよく保存されている。これらの非クラスター遺伝子はお互いに、またクラスター遺伝子とも類似性が低く、またオルソログ関係は系統樹から容易に決定できる⁷⁾。しかしながら、二つの例外が存在する。一つはヒト染色体1番上で最近重複した *XCL1* と *XCL2* である。これらは成熟型では隣接した2個のアミノ酸残基のみが異なる。マウスゲノムでは *XCL1* 遺伝子が1個存在するだけである。もう一つの例外は、*CCL27-CCL19-CCL21* 小クラスターである。この領域はヒト染色体9番上ではシングルコピーだが、マウスでは染色体4番上で系統によって様々に増幅しているように思える⁵⁸⁾。それぞれの遺伝子の正確なコピー数はいまだ不明であるが、この領域には65番目の残基(セリンまたはロイシン)が異なるだけの機能遺伝子 *CCL21a* や *CCL21b*, また偽遺伝子 *CCL19-ps1* や *CCL19-ps2* などが存在している。

上述のように、ヒトやマウスのケモカイン遺伝子クラスターには多くの種特異的な機能遺伝子や偽遺伝子が存在することから、ケモカイン遺伝子は birth-and-death 進化⁵⁹⁾ を受けてきたと考えられる。また別のメカニズムもケモカイン系では働いていると思われる。密接にリンクした、パラロガスなケモカインクラスター遺伝子は、しばしばお互い

に他種のオルソロガス遺伝子よりもよく類似している。同様のタンデム重複がそれぞれの種で独立に起こったという可能性は否定できないが、それよりこれは協調進化に特徴的な性質で、パラロガス遺伝子間の遺伝子変換による均質化に基づくものと考えられる⁵⁹⁾。これらの遺伝子変換が、系統特異的重複とともにいくつかのケモカインで見られるヒトとマウスの間での厳密な1対1の対応関係の欠如や特異性における交雑性をもたらしたのであろう。

多くのケモカインは溶液中や GAG との相互作用により二量体を形成するが、*CCR2* リガンド (*CCL2*, *CCL7*, *CCL8*, *CCL11*, *CCL13*)などのいくつかのケモカインは、*in vivo* でのケモカイン活性に重要な生理学的効果をもつと考えられるヘテロ二量体を形成することが知られている⁶⁰⁾。おそらく遺伝子変換により、ケモカイン分子のヘテロ二量体形成も容易になるものと思われる。

8. ヒトとマウスでのケモカイン受容体のゲノム比較

ケモカイン受容体の遺伝子構成やオルソログ関係はリガンド遺伝子よりも比較的良好に保存されている(図5および6)。ヒト CCR クラスターは8個の遺伝子 (*CCR9*, *CXCR6*, *XCR1*, *CCR1*, *CCR3*, *CCR2*, *CCR5*, *CCRL2*)を含む(図6)。これらは4個の炎症性 (*CCR1*, *CCR3*, *CCR2*, *CCR5*)、2個の両作用性 (*CXCR6*, *XCR1*)、1個の恒常性 (*CCR9*)、および1個のサイレント (*CCRL2*) 受容体からなる。マウスクラスターは *CCR1* と *CCR3* の間にもう1個の遺伝子 *CCR1L1* を含む。*CCR1L1* は *CCR1* によく似ているが、詳しくは解析されていない⁶¹⁾。マウスとラットの *CCR1L1* はともに DRY モチーフをもつことから、シグナル伝達能力をもつ受容体と考えられる。CCR クラスターには3個の遺伝子 (*CCR9*, *CXCR6*, *XCR1*) がクラスター的一端に隣同士で並んでいる。これらの受容体が結合するリガンドは恒常性あるいは両作用性ケモカインである。しかも *CCR9* と *CXCR6* は系統樹でノンクラスターの *CCR6* や *CCR7* と一つのブランチを形成し、*XCR1* も他の受容体とは離れたブランチを形成している(図5)。したがってこれらの受容体は他の CCR や CXCR クラスター受容体とはかなり遠い関係にあると言える。ヒトの *CCRL2* 遺伝子は *CCR5* 遺伝子の近傍に位置しているが、齧歯類の *CCRL2* 遺伝子はクラスターの反対側に転移している。齧歯類の *CCRL2* と *CCR9* 遺伝子の間には、3個の受容体遺伝子 (*CCR4*, *CX3CR1*, *CCR8*) およびサイレント受容体遺伝子 *CCBP2* が 10 Mb の領域に分散して存在する。ヒトおよびマウス CXCR クラスターは2個の機能遺伝子 (*CXCR1*, *CXCR2*) のみからなり、ヒトクラスターにはさらに1個の *CXCR2* 偽遺伝子が存在する。

リガンド遺伝子と同様、クラスターを形成する受容体遺

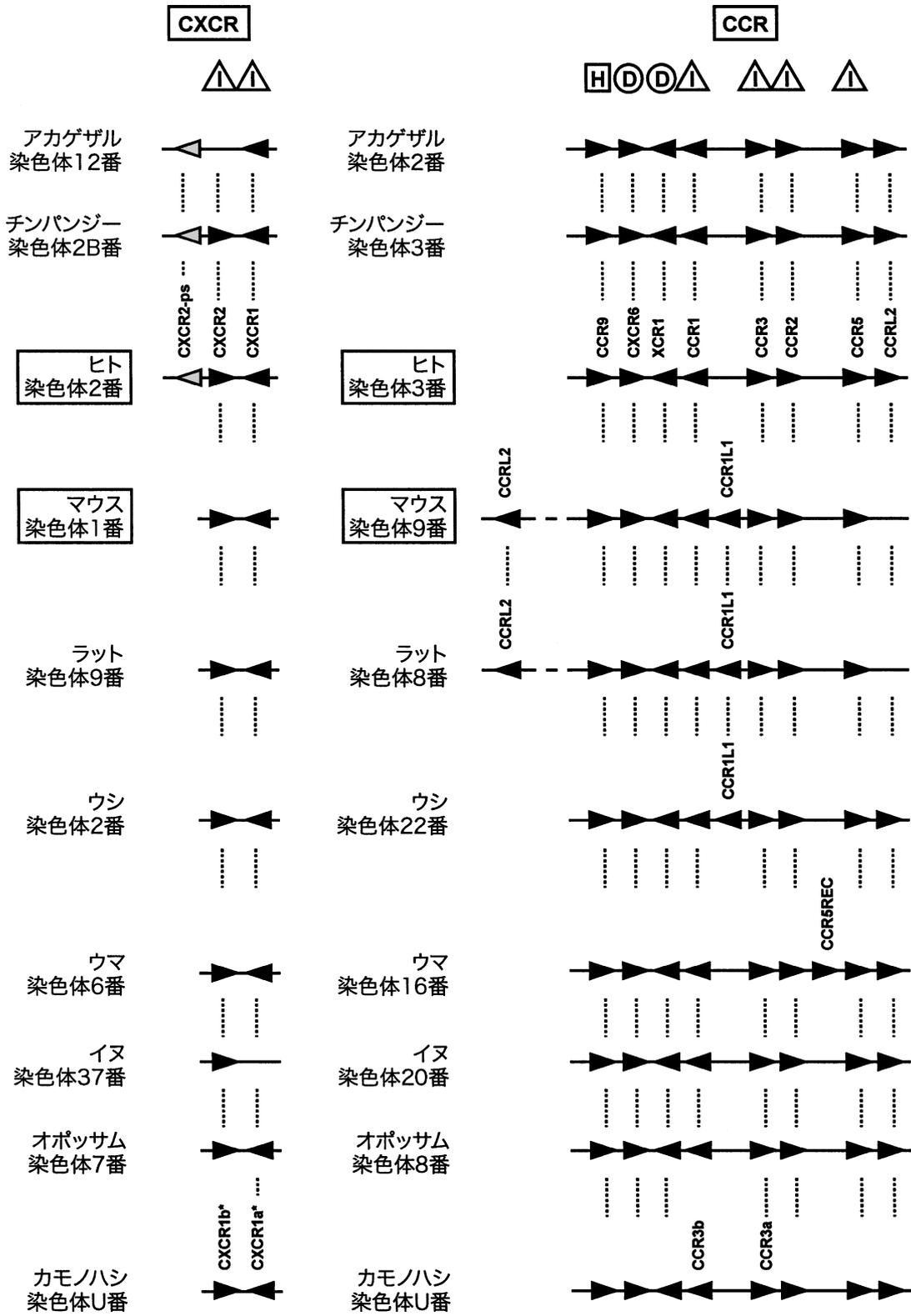


図6 哺乳類ケモカイン受容体遺伝子クラスターのゲノム構造
I, H, Dは機能的分類を示す(図1参照)。

伝子にもオルソログ関係が曖昧なものが存在する(図5)。CXCR クラスター中の *CXCR1* と *CXCR2* パラログス遺伝子はヒトやウサギゲノム中で遺伝子変換を起こしていることが示されている⁶²⁾。同様に、多くの哺乳類の *CCR2* と *CCR5* の間やマウスの *CCR1* と *CCR3* の間で遺伝子変換が起こっている証拠が示されている⁶²⁾。ケモカインリガンドと同様に、ケモカイン受容体は他のケモカイン受容体とホモあるいはヘテロ二量体を形成して物理的に会合することが知られている⁶³⁾。二量体形成はケモカイン受容体の活性を調節すると考えられるが、その正確な分子生物学的メカニズムや生理学的重要性はまだ十分解明されていない。しかし、隣り合った遺伝子、例えば *CCR1* と *CCR3* の遺伝子変換は受容体同士のリガンド共有だけでなく、受容体のヘテロ二量体形成をも促進すると考えられる。

9. 哺乳類でのゲノム比較

これまでヒトとマウスのゲノム比較で示したように、ケモカインとその受容体の遺伝子クラスターでは遺伝子重複や遺伝子変換などの遺伝子再構成が頻繁に起こってきたと考えられる。そこでさらに8種の代表的哺乳類のNCBIやEnsemblで注釈付けされたケモカインやケモカイン受容体遺伝子クラスターを抽出し、その構成をヒトやマウスのそれと比較した(図3, 4, 6)。またアミノ酸配列に基づいて系統樹も作製した(図2, 5)。図3, 4, 6に出てくる生物種の順番(上から下へ)は哺乳類の系統発生上の関係を示し、霊長類(ヒト, チンパンジー, アカゲザル)はローラシア獣類(ウシ, ウマ, イヌ)よりも齧歯類(マウス, ラット)に近い関係であることを示している。現代の哺乳類は三つのおもなグループ、原獣類(単孔類), 後獣類(有袋類)および正獣類(有胎盤類), に分けられる。オポッサムとカモノハシは有袋類および単孔類で初めてゲノム配列が解析された種である。哺乳類の原獣類と獣類は約1億6600万年前に分岐し、獣類はその後約1億4800万年前に後獣類と正獣類に分かれている。これらモデル哺乳類のゲノムプロジェクトはまだ進行中なので、ある遺伝子が見出されなくても、必ずしもその遺伝子がゲノム中に存在しないことを意味するわけではない。しかし、各哺乳類の遺伝子の種類や遺伝子構成を比較すれば、ケモカイン系の進化についてさらに手がかりが得られると考えられる。

ケモカインに関しては、哺乳類進化の過程でいくつかの系統特異的な遺伝子形成が見られる。ヒトとマウスのゲノム比較の項で述べた4個あるいは5個のCXCケモカイン遺伝子を含むセグメント重複は霊長類でのみ起こっており(図3)、*CCL12* 遺伝子は齧歯類にのみ存在する(図4)。*CCL3-CCL4* 遺伝子ペアのコピー数多型はヒトやチンパンジーだけではなく、アカゲザルでも存在し⁵¹⁾、同様の重複はウシゲノムでも起こっているのかもしれない(図4)。

なぜこのような重複がある特定の場所で連続して起こっているのかは不明だが、CCクラスターが存在するヒト染色体17番はセグメント重複が非常に多く存在していることが知られている⁶⁴⁾。遺伝子融合によって形成された*CCL18* 遺伝子は霊長類にのみ存在している。ローラシア獣類は*CCL18* 遺伝子をもたないが、そのゲノム中には霊長類の*CCL18* 遺伝子座位に相当する位置に*CCL3* 様偽遺伝子や機能遺伝子が存在する。これらのローラシア獣類*CCL3* 様遺伝子は*CCL18* 遺伝子形成の前駆体となったものかもしれない。もともとウシで発見されたCCケモカイン *Regakine-1* はウマやイヌにも存在し、ローラシア獣類特異的に形成されたのかもしれない。またウシでは、系統特異的な重複により、*CCL1* 様、*CCL8* 様および*CCL3* 様(*CCL3a*) 遺伝子が形成されているが、塩基配列編集エラーの可能性もあり得る。

系統特異的な遺伝子不活化も顕著である。霊長類特異的なCXCセグメント重複ユニットの一つで、*CXCL7* 遺伝子は三つの霊長類すべてで偽遺伝子となっている。しかし、もう一方のユニットでは、重複した*CXCL1* 遺伝子は、ヒトとチンパンジーでは第3および第4エクソンを含む欠失があるが、アカゲザルでは機能遺伝子として働いているようである。アカゲザルと近縁種のカニクイザルでは、同じ重複ユニットに*CXCL1L*⁶⁵⁾と名付けられた*CXCL1* 様遺伝子が存在する。この遺伝子はいくつかの組織で発現しているが、発現パターンは*CXCL1* とは異なる。*CXCL8* 遺伝子はマウスやラットでは同定されていないが、同じ齧歯類のモルモット(GenBank L04986)やウッドチャック(EU332349)には存在する。したがって、*CXCL8* 遺伝子は系統特異的にネズミ科でのみ欠失したのであろう。4個のエクソン構造をもつ*CXCL15* 遺伝子は齧歯類やウシ、カモノハシに存在するが、霊長類やイヌでは偽遺伝子化されている。ウシでは第3エクソン内の第4システイン残基コードンの後にナンセンス変異をもつ。この遺伝子に対しては2個のESTレコード(UniGene Bt.61477)があるが、終止コードンの下流にイントロンがあるので、*CCL15-CCL14* バイシストロン性mRNAと同様、ウシ*CXCL15* mRNAもナンセンス変異依存分解機構によって分解されるのかもしれない。したがって、この遺伝子はイヌゲノム中の*CXCL15* 偽遺伝子のように不活化される運命か、4個のエクソン構造遺伝子から3個のエクソン構造遺伝子への移行途中なのかもしれない。

免疫や知覚に関する遺伝子ファミリーの系統特異的な増幅がオポッサムやカモノハシでも観察されている。これと一致して、オポッサムとカモノハシはユニークなケモカイン遺伝子セットをもち(図3および4)、このことはこれら生物種が他の哺乳類とはかなり異なった進化を遂げていることを示している。しかし、両種とも他の哺乳類と同様

にそれぞれのクラスターは二つの領域に分かれているようだが、カモノハシのMCP領域遺伝子はまだ同定されていない。これらの生物種では、最近系統特異的に大規模なタンデム重複が起こっており、例えばオポッサムでの5個の*CCL4*様遺伝子など、多くのよく似た遺伝子がそれぞれのクラスターに存在している。これらの遺伝子以外に、これらの生物種はヒトの*CXCL8*, *CXCL9*, *CXCL10*, *CXCL11*, *CXCL15*, *CCL4*, *CCL5*などに対するオルソログス遺伝子を持ち、これらはケモカイン祖先遺伝子の候補かもしれない。これを支持して、無顎類ウミヤツメウナギでは、*CXCL8*様 (UniGene, Pma.8400) と *CXCL15* 様 (UniGene, Pma.7216) の2個のケモカイン遺伝子が同定されている。

クラスター中のケモカイン受容体遺伝子はリガンド遺伝子に比べ、哺乳類間で非常によく保存されている (図5および6)。例外は *CCR1L1* で、この遺伝子はマウスだけではなく、ラットとウシにも見られる。ウマゲノムには、*CCR2* と *CCR5* の間にユニークな遺伝子 *CCR5REC* (*CCR5/2*) が最近見出されている⁶⁶⁾。 *CCR5REC* の5'および3'部分はそれぞれ *CCR5* と *CCR2* に似ており、この遺伝子は不等交差によって形成されたと考えられる。 *CCR5REC* 遺伝子はロバやシマウマにも見出されており、したがってウマ科に特異的な遺伝子なのかもしれない。 *CXCR2* の偽遺伝子はチンパンジーやアカゲザルでも存在するが非霊長類には存在せず、 *CXCR2* 遺伝子の重複とその後の偽遺伝子化は系統特異的であることが分かる。ケモカイン受容体遺伝子の並び方も哺乳類間で進化的によく保存されているが、 *CCRL2* 遺伝子だけは齧歯類でのみ転移している。

このように、系統特異的な遺伝子の誕生や死は哺乳類進化においてしばしば繰り返されてきており、それが遺伝子の数や種類に相違をもたらしている。さらに、一つの哺乳類種でも重複した遺伝子間に遺伝子発現や受容体特異性、選択的スプライシングの違い、などが生じる可能性があり、異なった哺乳類種のオルソログス遺伝子間でもさらなる相違が存在すると想像される。したがって、それぞれの哺乳類は遺伝子数や種類以上に異なるケモカイン遺伝子のセットをもっていると考えられる。このセットには哺乳類として個体を維持するのに必要な共通の遺伝子が含まれるが、他の遺伝子はそれぞれの動物種を特徴づけるものとして病原体などへの反応の違いをもたらしていると考えられる。

10. 哺乳類ケモカイン系の進化

図1はヒトケモカインの遺伝子座とケモカインが結合する受容体との関係を模式的に表したものである。この図から分かるように、ある特定のクラスターケモカインを考え

たとき、そのケモカインとゲノム上で最も近接したケモカインは、受容体についてもゲノム上で (図6) あるいは系統樹 (図5) 上で最も近接した受容体に結合するが多い⁷⁾。これは、ケモカイン遺伝子や受容体遺伝子間の重複やその後の遺伝子変換によるもので、これがケモカイン系でしばしば見られる交雑性に寄与していると考えられる。

相互作用するタンパク質は共進化し、一方の結合表面での多岐にわたる変異はもう一方の相手の結合表面によって補完される⁶⁷⁾。この説はケモカイン系にも適用され、リガンドとその受容体の間に非常によく相関した共進化が観察される⁶⁸⁾。この結果は全体としてケモカイン研究者による経験的観察、すなわち近い関係のケモカインは同じ受容体あるいは近い関係の受容体と結合する傾向が高く、その逆の関係も成り立つという観察とよく一致している。これらの観察はケモカインとその受容体は進化の過程で結合特異性を維持するために共進化したことを示している。しかし、そのようなケモカインと受容体の系統関係は常に適用できるものではない⁶⁹⁾。例えば、*CCR2* と *CCR5* は系統樹で一つの同じブランチに属しているが (図5)、*CCR2* と *CCR5* はそれぞれほとんど排他的に、リガンド系統樹 (図2) で別々のブランチを形成するMCPケモカインとMIPケモカインに結合する。さらに、*CXCR6* は系統樹では *CCR6*, *CCR7*, *CCR9* と同じブランチを形成することから、オーファン受容体の時点ではリガンドも一部共有すると予想されたが、*CXCR6* は現在では他のケモカインとはほとんど類似性を示さない膜結合型ケモカイン *CXCL16* と結合することが分かっている。同様に、共進化説によれば、*CXCL4* と *CXCL4L1* は *CXCR1* や *CXCR2* に相互作用するはずだが、予想に反して *CXCR3-B* に結合する。どのようにしてそのような予想に反するリガンド-受容体関係が形成されたのだろうか？ ケモカインファミリーは重複でメンバーを増やし、重複したコピーはその後変異を蓄積していく。しかし、場合によって変異は新規のタンパク質-タンパク質相互作用を生み出す。すなわち変異したケモカインやその受容体は全く違う相手と作用することになる。

なぜ遺伝子重複がケモカイン遺伝子クラスター領域で頻繁に起こるのだろうか？ 生理的理由の一つは炎症部位や病原体の侵入部位への迅速かつ強力な白血球動員の必要性からであろう⁷⁰⁾。重複は遺伝子数を増加し、重複した遺伝子の制御部位の変異は発現パターンに変化をもたらす可能性がある。したがって、同様の活性でも様々な発現パターンをもつ炎症性ケモカインが増えれば、様々な状況に合わせて白血球を動員することができるようになる。もしリガンド中の変異が受容体との相互作用の部位で起これば、異なる白血球サブセットを動員するようになったり、あるいは動員された白血球が異なる刺激を受けるようになるかも

しれない。もう一つの理由としてはウイルスケモカインと対抗するための戦略的選択である可能性が示唆されている⁷⁾。ヘルペスウイルスやポックスウイルスなどのウイルスは、宿主免疫システムを回避あるいは利用するために哺乳類がコードするケモカインやその受容体をしばしば‘ハイジャック’あるいは‘擬態’する⁷¹⁾。ケモカイン系の共進化はケモカイン受容体と相互作用するシグナル伝達分子の変化も誘導し、ウイルスケモカインあるいはウイルス受容体からのシグナル伝達を無効にするかもしれない。ただし、哺乳類進化においてケモカイン受容体遺伝子はケモカイン遺伝子ほどには頻繁に重複を受けていない。理由は明らかではないが、機能的制約のためなのかもしれない。

11. おわりに

ケモカインとその受容体ファミリーは重複を繰り返して遺伝子セットの種類や数を変化させている。それにより、多くの哺乳類のゲノムで新規の遺伝的および機能的変異体が形成されてきた。遺伝子重複とその後の遺伝子変換はまた特異性における交雑性やヘテロダイマー形成を促進してきたと考えられる。また選択的スプライシングは、その機能的役割についてはまだ実験的データが限られているが、ケモカイン系の機能的多様性に貢献していると考えられる。また、ケモカイン遺伝子のコピー数多型は現在では疾病表現型を制御していることが知られている。これらの重複によって誘導された遺伝的および機能的変異はケモカイン系で非常に顕著である。現在も増加する多くの哺乳類のゲノムドラフト配列、疾病関連のゲノム変異の解明、重複した遺伝子の生化学的および分子レベルでの解析、等々の進展はケモカイン系の多様性を促進するメカニズムのさらなる解明に役立つものと期待される。

謝辞

本研究は、近畿大学医学部義江修教授をはじめ多くの共同研究者の方々のご協力やご支援を受けて行われました。関係方々に厚くお礼を申し上げます。

追記：最近 *CCL3L1* (当然 *CCL3L3* や *CCL4L1*, *CCL4L2* も含む) 遺伝子コピー数の定量方法と HIV 感受性や AIDS 発症との関係に疑問が呈され、議論が続いている (Shrestha, S., Tang, J., & Kaslow, R.A. (2009) *Nat. Med.*, **15**, 1127–1129)。

文 献

- Moser, B., Wolf, M., Walz, A., & Loetscher, P. (2004) *Trends Immunol.*, **25**, 75–84.
- Zlotnik, A. & Yoshie, O. (2000) *Immunity*, **12**, 121–127.
- Gerard, C. & Rollins, B.J. (2001) *Nat. Immunol.*, **2**, 108–115.
- Ben-Baruch, A. (2008) *Clin. Exp. Metastasis*, **25**, 345–356.
- Hieshima, K., Ohtani, H., Shibano, M., Izawa, D., Nakayama, T., Kawasaki, Y., Shiba, F., Shiota, M., Katou, F., Saito, T., & Yoshie, O. (2003) *J. Immunol.*, **170**, 1452–1461.
- Nomiyama, H., Hieshima, K., Osada, N., Kato-Unoki, Y., Otsuka-Ono, K., Takegawa, S., Izawa, T., Yoshizawa, A., Kikuchi, Y., Tanase, S., Miura, R., Kusuda, J., Nakao, M., & Yoshie, O. (2008) *BMC Genomics*, **9**, 222.
- Zlotnik, A., Yoshie, O., & Nomiyama, H. (2006) *Genome Biol.*, **7**, 243.
- Chimpanzee Sequencing and Analysis Consortium (2005) *Nature*, **437**, 69–87.
- Murphy, P.M., Baggiolini, M., Charo, I.F., Hebert, C.A., Horuk, R., Matsushima, K., Miller, L.H., Oppenheim, J.J., & Power, C.A. (2000) *Pharmacol. Rev.*, **52**, 145–176.
- Mantovani, A. (1999) *Immunol. Today*, **20**, 254–257.
- Mortier, A., Van Damme, J., & Proost, P. (2008) *Pharmacol. Ther.*, **120**, 197–217.
- Mantovani, A., Bonecchi, R., & Locati, M. (2006) *Nat. Rev. Immunol.*, **6**, 907–918.
- Nomiyama, H., Hieshima, K., Nakayama, T., Sakaguchi, T., Fujisawa, R., Tanase, S., Nishiura, H., Matsuno, K., Takamori, H., Tabira, Y., Yamamoto, T., Miura, R., & Yoshie, O. (2001) *Int. Immunol.*, **13**, 1021–1029.
- Berahovich, R.D., Miao, Z., Wang, Y., Premack, B., Howard, M.C., & Schall, T.J. (2005) *J. Immunol.*, **174**, 7341–7351.
- Nomiyama, H., Mera, A., Ohneda, O., Miura, R., Suda, T., & Yoshie, O. (2001) *Genes Immun.*, **2**, 110–113.
- Naruse, K., Ueno, M., Satoh, T., Nomiyama, H., Tei, H., Takeda, M., Ledbetter, D.H., Coillie, E.V., Opdenakker, G., Gunge, N., Sakaki, Y., Iio, M., & Miura, R. (1996) *Genomics*, **34**, 236–240.
- Strieter, R.M., Burdick, M.D., Gomperts, B.N., Belperio, J.A., & Keane, M.P. (2005) *Cytokine Growth Factor Rev.*, **16**, 593–609.
- Shimaoka, T., Nakayama, T., Fukumoto, N., Kume, N., Takahashi, S., Yamaguchi, J., Minami, M., Hayashida, K., Kita, T., Ohsumi, J., Yoshie, O., & Yonehara, S. (2004) *J. Leukoc. Biol.*, **75**, 267–274.
- Imai, T., Hieshima, K., Haskell, C., Baba, M., Nagira, M., Nishimura, M., Kakizaki, M., Takagi, S., Nomiyama, H., Schall, T.J., & Yoshie, O. (1997) *Cell*, **91**, 521–530.
- Rovati, G.E., Capra, V., & Neubig, R.R. (2007) *Mol. Pharmacol.*, **71**, 959–964.
- Comerford, I., Milasta, S., Morrow, V., Milligan, G., & Nibbs, R. (2006) *Eur. J. Immunol.*, **36**, 1904–1916.
- Zabel, B.A., Nakae, S., Zuniga, L., Kim, J.Y., Ohyama, T., Alt, C., Pan, J., Suto, H., Soler, D., Allen, S.J., Handel, T.M., Song, C.H., Galli, S.J., & Butcher, E.C. (2008) *J. Exp. Med.*, **205**, 2207–2220.
- Su, Z., Wang, J., Yu, J., Huang, X., & Gu, X. (2006) *Genome Res.*, **16**, 182–189.
- Yu, L., Cecil, J., Peng, S.B., Schrementi, J., Kovacevic, S., Paul, D., Su, E.W., & Wang, J. (2006) *Gene*, **374**, 174–179.
- Laguri, C., Sadir, R., Rueda, P., Baleux, F., Gans, P., Arenzana-Seisdedos, F., & Lortat-Jacob, H. (2007) *PLoS One*, **2**, e1110.
- Rueda, P., Balabanian, K., Lagane, B., Staropoli, I., Chow, K., Levoye, A., Laguri, C., Sadir, R., Delaunay, T., Izquierdo, E., Pablos, J.L., Lendinez, E., Caruz, A., Franco, D., Baleux, F., Lortat-Jacob, H., & Arenzana-Seisdedos, F. (2008) *PLoS One*, **3**, e2543.
- The Gene Index Project. <http://compbio.dfci.harvard.edu/tgi/>.

- 28) Webb, L.M., Ehrenguber, M.U., Clark-Lewis, I., Baggiolini, M., & Rot, A. (1993) *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **90**, 7158-7162.
- 29) Clark-Lewis, I., Schumacher, C., Baggiolini, M., & Moser, B. (1991) *J. Biol. Chem.*, **266**, 23128-23134.
- 30) Colobran, R., Adreani, P., Ashhab, Y., Llano, A., Este, J.A., Dominguez, O., Pujol-Borrell, R., & Juan, M. (2005) *J. Immunol.*, **174**, 5655-5664.
- 31) Forssmann, U., Magert, H.J., Adermann, K., Escher, S.E., & Forssmann, W.G. (2001) *J. Leukoc. Biol.*, **70**, 357-366.
- 32) Pardigol, A., Forssmann, U., Zucht, H.D., Loetscher, P., Schulz-Knappe, P., Baggiolini, M., Forssmann, W.G., & Magert, H.J. (1998) *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **95**, 6308-6313.
- 33) Maquat, L.E. (2004) *Nat. Rev. Mol. Cell Biol.*, **5**, 89-99.
- 34) Yu, C.R., Peden, K.W., Zaitseva, M.B., Golding, H., & Farber, J.M. (2000) *J. Immunol.*, **164**, 1293-1305.
- 35) Lasagni, L., Francalanci, M., Annunziato, F., Lazzeri, E., Gianini, S., Cosmi, L., Sagrinati, C., Mazzinghi, B., Orlando, C., Maggi, E., Marra, F., Romagnani, S., Serio, M., & Romagnani, P. (2003) *J. Exp. Med.*, **197**, 1537-1549.
- 36) Ehlert, J.E., Addison, C.A., Burdick, M.D., Kunkel, S.L., & Strieter, R.M. (2004) *J. Immunol.*, **173**, 6234-6240.
- 37) Charo, I.F., Myers, S.J., Herman, A., Franci, C., Connolly, A. J., & Coughlin, S.R. (1994) *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **91**, 2752-2756.
- 38) Sanders, S.K., Crean, S.M., Boxer, P.A., Kellner, D., LaRosa, G.J., & Hunt, S.W., 3rd. (2000) *J. Immunol.*, **165**, 4877-4883.
- 39) Van Damme, J., Wuyts, A., Froyen, G., Van Coillie, E., Struyf, S., Billiau, A., Proost, P., Wang, J.M., & Opdenakker, G. (1997) *J. Leukoc. Biol.*, **62**, 563-569.
- 40) Lasagni, L., Grepin, R., Mazzinghi, B., Lazzeri, E., Meini, C., Sagrinati, C., Liotta, F., Frosali, F., Ronconi, E., Alain-Courtois, N., Ballerini, L., Netti, G.S., Maggi, E., Annunziato, F., Serio, M., Romagnani, S., Bikfalvi, A., & Romagnani, P. (2007) *Blood*, **109**, 4127-4134.
- 41) Struyf, S., Burdick, M.D., Proost, P., Van Damme, J., & Strieter, R.M. (2004) *Circ. Res.*, **95**, 855-857.
- 42) Froyen, G., Proost, P., Ronsse, I., Mitera, T., Haelens, A., Wuyts, A., Opdenakker, G., Van Damme, J., & Billiau, A. (1997) *Eur. J. Biochem.*, **243**, 762-769.
- 43) Wuyts, A., Proost, P., Lenaerts, J.P., Ben-Baruch, A., Van Damme, J., & Wang, J.M. (1998) *Eur. J. Biochem.*, **255**, 67-73.
- 44) Haskill, S., Peace, A., Morris, J., Sporn, S.A., Anisowicz, A., Lee, S.W., Smith, T., Martin, G., Ralph, P., & Sager, R. (1990) *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **87**, 7732-7736.
- 45) Loetscher, P., Pellegrino, A., Gong, J.H., Mattioli, I., Loetscher, M., Bardi, G., Baggiolini, M., & Clark-Lewis, I. (2001) *J. Biol. Chem.*, **276**, 2986-2991.
- 46) Cole, K.E., Strick, C.A., Paradis, T.J., Ogborne, K.T., Loetscher, M., Gladue, R.P., Lin, W., Boyd, J.G., Moser, B., Wood, D.E., Sahagan, B.G., & Neote, K. (1998) *J. Exp. Med.*, **187**, 2009-2021.
- 47) Gonzalez, E., Kulkarni, H., Bolivar, H., Mangano, A., Sanchez, R., Catano, G., Nibbs, R.J., Freedman, B.I., Quinones, M.P., Bamshad, M.J., Murthy, K.K., Rovin, B.H., Bradley, W., Clark, R.A., Anderson, S.A., O'Connell, R.J., Agan, B.K., Ahuja, S.S., Bologna, R., Sen, L., Dolan, M.J., & Ahuja, S.K. (2005) *Science*, **307**, 1434-1440.
- 48) Hirashima, M., Ono, T., Nakao, M., Nishi, H., Kimura, A., Nomiyama, H., Hamada, F., Yoshida, M.C., & Shimada, K. (1992) *DNA Seq.*, **3**, 203-212.
- 49) Nibbs, R.J., Yang, J., Landau, N.R., Mao, J.H., & Graham, G. J. (1999) *J. Biol. Chem.*, **274**, 17478-17483.
- 50) Struyf, S., Menten, P., Lenaerts, J.P., Put, W., D'Haese, A., De Clercq, E., Schols, D., Proost, P., & Van Damme, J. (2001) *Eur. J. Immunol.*, **31**, 2170-2178.
- 51) Degenhardt, J.D., de Candia, P., Chabot, A., Schwartz, S., Henderson, L., Ling, B., Hunter, M., Jiang, Z., Palermo, R.E., Katze, M., Eichler, E.E., Ventura, M., Rogers, J., Marx, P., Gilad, Y., & Bustamante, C.D. (2009) *PLoS Genet.*, **5**, e1000346.
- 52) Dolan, M.J., Kulkarni, H., Camargo, J.F., He, W., Smith, A., Anaya, J.M., Miura, T., Hecht, F.M., Mamtani, M., Pereyra, F., Marconi, V., Mangano, A., Sen, L., Bologna, R., Clark, R.A., Anderson, S.A., Delmar, J., O'Connell, R.J., Lloyd, A., Martin, J., Ahuja, S.S., Agan, B.K., Walker, B.D., Deeks, S.G., & Ahuja, S.K. (2007) *Nat. Immunol.*, **8**, 1324-1336.
- 53) Shostakovich-Koretskaya, L., Catano, G., Chykarenko, Z.A., He, W., Gornalusse, G., Mummidi, S., Sanchez, R., Dolan, M. J., Ahuja, S.S., Clark, R.A., Kulkarni, H., & Ahuja, S.K. (2009) *AIDS*, **23**, 679-688.
- 54) Nomiyama, H., Egami, K., Tanase, S., Miura, R., Hirakawa, H., Kuhara, S., Ogasawara, J., Morishita, S., Yoshie, O., Kusuda, J., & Hashimoto, K. (2003) *J. Interferon Cytokine Res.*, **1**, 37-45.
- 55) Tasaki, Y., Fukuda, S., Iio, M., Miura, R., Imai, T., Sugano, S., Yoshie, O., Hughes, A.L., & Nomiyama, H. (1999) *Genomics*, **55**, 353-357.
- 56) Nibbs, R.J., Salcedo, T.W., Campbell, J.D., Yao, X.T., Li, Y., Nardelli, B., Olsen, H.S., Morris, T.S., Proudfoot, A.E., Patel, V.P., & Graham, G.J. (2000) *J. Immunol.*, **164**, 1488-1497.
- 57) Nomiyama, H., Fukuda, S., Iio, M., Tanase, S., Miura, R., & Yoshie, O. (1999) *J. Interferon Cytokine Res.*, **19**, 227-234.
- 58) Nakano, H. & Gunn, M.D. (2001) *J. Immunol.*, **166**, 361-369.
- 59) Nei, M. & Rooney, A.P. (2005) *Annu. Rev. Genet.*, **39**, 121-152.
- 60) Crown, S.E., Yu, Y., Sweeney, M.D., Leary, J.A., & Handel, T.M. (2006) *J. Biol. Chem.*, **281**, 25438-25446.
- 61) Gao, J.L. & Murphy, P.M. (1995) *J. Biol. Chem.*, **270**, 17494-17501.
- 62) Shields, D.C. (2000) *Gene*, **246**, 239-245.
- 63) Springael, J.Y., Urizar, E., & Parmentier, M. (2005) *Cytokine Growth Factor Rev.*, **16**, 611-623.
- 64) Bailey, J.A., Gu, Z., Clark, R.A., Reinert, K., Samonte, R.V., Schwartz, S., Adams, M.D., Myers, E.W., Li, P.W., & Eichler, E.E. (2002) *Science*, **297**, 1003-1007.
- 65) Nomiyama, H., Otsuka-Ono, K., Miura, R., Osada, N., Terao, K., Yoshie, O., & Kusuda, J. (2007) *J. Interferon Cytokine Res.*, **27**, 32-37.
- 66) Perelygin, A.A., Zharkikh, A.A., Astakhova, N.M., Lear, T.L., & Brinton, M.A. (2008) *J. Hered.*, **99**, 500-511.
- 67) Moyle, W.R., Campbell, R.K., Myers, R.V., Bernard, M.P., Han, Y., & Wang, X. (1994) *Nature*, **368**, 251-255.
- 68) Goh, C.S., Bogan, A.A., Joachimiak, M., Walther, D., & Cohen, F.E. (2000) *J. Mol. Biol.*, **299**, 283-293.
- 69) Hughes, A.L. & Yeager, M. (1999) *Immunogenetics*, **49**, 115-124.
- 70) Yoshie, O., Imai, T., & Nomiyama, H. (2001) *Adv. Immunol.*, **78**, 57-110.
- 71) Murphy, P.M. (2001) *Nat. Immunol.*, **2**, 116-122.