

氏名	おかざき ちよん いる み 岡崎(鄭) 一美
学位の種類	博士(医学)
学位記番号	医博第2647号
学位授与の日付	平成15年9月24日
学位授与の要件	学位規則第4条第1項該当
研究科・専攻	医学研究科分子医学系専攻
学位論文題目	AID, a B lymphocyte specific factor required for diversification of the immunoglobulin gene, can function in non-B lymphocytes (抗体遺伝子の多様化に必須のB細胞特異的因子であるAIDは、B細胞以外の細胞においても機能し得る)
論文調査委員	(主査) 教授 武田俊一 教授 清水章 教授 湊長博 教授 本庶佑

論文内容の要旨

抗原刺激を受けたB細胞は、クラススイッチ組換え(CSR)および体細胞突然変異(SHM)により、それぞれ免疫グロブリン遺伝子の定常(C)領域および可変(V)領域を多様化させる。AID(Activation-induced cytidine deaminase)は、RNA editing cytidine deaminase familyの新規のメンバーであり、活性化B細胞に限局して発現する、CSRおよびSHMに必須の分子である。しかし、その機能の詳細は不明である。

AID以外のCSRに必須な分子が、活性化B細胞に特異的な因子であるのか、あるいは活性化B細胞以外の細胞の細胞でも発現しているのかどうか知るために、活性化細胞以外の細胞にAIDを導入するだけでCSRが誘導されるかどうか検討した。クラススイッチ人工基質を導入したマウス線維芽細胞株NIH3T3を作製し、これにAIDを強制発現させたところ、B細胞株CH12F3-2細胞にAIDを発現させた場合と同じ人工基質上で誘導されるのと同程度にCSRが誘導されることを見出した。人工基質上のCSR junction周辺の配列は、B細胞の免疫グロブリン遺伝子座のCSR junctionと類似しており、さらに、線維芽細胞においてAIDにより誘導されるCSRは、B細胞における免疫グロブリン遺伝子座のCSRと同様に、標的S領域の転写に依存していた。従って、AIDを発現させるだけで、線維芽細胞でCSRを誘導するのに十分であると言える。このことは、AIDは活性化された遺伝子座にCSRを誘導するのに必要な唯一のB細胞特異的な因子であり、他の必要な因子は全て組織非特異的かつ恒常的に発現しているということを示唆する。

CSRおよびSHMといった、免疫グロブリン遺伝子座における頻繁な遺伝子変換は、一方でゲノム不安定性の原因となっていると考えられる。実際、免疫グロブリン遺伝子座に関わる染色体転座はBリンパ腫の目立った特徴であり、また、びまん性大細胞型Bリンパ腫(DLCL)では、複数の前癌遺伝子にSHMと類似した変異が導入されていることが知られている。Bリンパ腫の多くがCSRおよびSHMの起こる胚中心に由来することからも、CSRおよびSHMの異常な活性がBリンパ腫におけるゲノム不安定性の原因となっていると考えられていたが、その分子機構は不明であった。

AIDを発現させるだけで、活性化B細胞以外の細胞においてもCSRおよびSHMを誘導するのに十分であることから、AIDの発現制御の破綻がリンパ腫あるいはその他の癌の原因となる可能性を検討した。AIDを恒常的かつ組織非特異的に発現するトランスジェニックマウスを作製したところ、このマウスはTリンパ腫および肺の呼吸上皮のmicroadenomaを発症した。AIDトランスジェニックマウスに発症したTリンパ腫では、染色体転座は認められなかったが、T細胞抗原受容体(TCR)遺伝子およびc-mycの遺伝子に、SHMと類似した特徴の変異が高頻度に蓄積しており、その特徴から、これらの変異はAIDの活性によって導入されたものであると考えられた。このことから、AIDの異所性あるいは制御を逸脱した表現が、癌遺伝子を含む非免疫グロブリン遺伝子に変異を蓄積し、ひいては癌化の一因となっている可能性が示唆される。

論文審査の結果の要旨

免疫グロブリンのクラススイッチ組換え(CSR)および体細胞突然変異(SHM)にはAIDが必須であるが、その機能の

詳細は不明である。また、CSRおよびSHMの異常な活性がゲノム不安定性を引き起こし、Bリンパ腫の原因となっていると考えられていたが、その分子機構は不明であった。これらの点を明らかにするために、学位授与申請者・岡崎一美は以下の検討を行った。

クラススイッチ人工基質をマウス線維芽細胞株 NIH3T3 に導入し、これにAIDを強制発現させたところ、B細胞株 CH12F3-2細胞にAIDを発現させた場合に同じ人工基質上で誘導されるのと同程度の頻度でCSRが誘導された。これにより、AIDは活性化された遺伝子座にCSRを誘導するのに必要な唯一のB細胞特異的な因子であり、他の必要な因子は全て組織非特異的かつ恒常的に発現しているということが示唆された。

また、AIDを恒常的かつ組織非特異的に発現するトランスジェニックマウスを作製したところ、このマウスはTリンパ腫および肺の呼吸上皮のmicroadenomaを発症した。このTリンパ腫では、AIDの活性によって導入されたと見られる変異がT細胞抗原受容体（TCR）遺伝子およびc-myc遺伝子に高頻度に蓄積していた。このことから、AIDの異所性あるいは制御を逸脱した発現が、癌遺伝子を含む非免疫グロブリン遺伝子に変異を蓄積し、ひいては癌化の一因となっている可能性が示唆された。

以上の研究は、クラススイッチ組換えの分子機構の解明に貢献し、免疫関連疾患の理解に寄与するところが多い。

したがって、本論文は博士（医学）の学位論文として価値あるものと認める。

なお、本学位授与申請者は、平成15年6月4日実施の論文内容とそれに関連した試問を受け、合格と認められたものである。