

氏名	え とう とも のり 江 藤 朋 憲
学位(専攻分野)	博 士 (生命科学)
学位記番号	生 博 第 44 号
学位授与の日付	平成 17 年 3 月 23 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	生命科学 研究科 高次生命科学 専攻
学位論文題目	AID の機能解析

論文調査委員 (主査) 教授 清水 章 教授 稲葉 カヨ 教授 下遠野 邦忠

論 文 内 容 の 要 旨

最近、抗体の多様性を生み出す、体細胞突然変異 (somatic hypermutation), 遺伝子変換 (gene conversion), クラススイッチ組換え (class switch recombination) に必須である activation-induced cytidine deaminase (AID) とそれと相同性の高い RNA-editing enzyme である Apobec 1 という, RNA-editing cytidine deaminase ファミリーを大腸菌内で強制発現させると DNA の deoxycytidine を直接脱アミノ化することにより突然変異を導入するという報告が出された。この事実から、哺乳類細胞でもこれらの酵素に、このような DNA deamination 活性があるのではないかと考えられている (DNA deamination model)。

そこで本論文では RNA-editing enzyme である Apobec 1 が B 細胞株, 線維芽細胞株といった哺乳類細胞で somatic hypermutation, class switch recombination を誘導できるかどうか検討した。その結果, Apobec 1 が哺乳類細胞で somatic hypermutation, class switch recombination をともに誘導できないことを確認した。すなわち, RNA-editing enzyme である Apobec 1 は哺乳類細胞では DNA deamination 活性がないことが示唆された。

従って, 大腸菌における AID と Apobec 1 の DNA deamination 活性は哺乳類におけるリンパ球での活性をそのまま反映していないと言える。以上の結果から, AID の作用の分子機構としての DNA deamination model を再考する必要性を指摘した。

論 文 審 査 の 結 果 の 要 旨

抗体の多様性を生み出す、体細胞突然変異 (somatic hypermutation), 遺伝子変換 (gene conversion), クラススイッチ組換え (class switch recombination) に必須である activation-induced cytidine deaminase (AID) とそれと相同性の高い RNA-editing enzyme である Apobec 1 を大腸菌内で強制発現させると DNA の deoxycytidine を直接脱アミノ化することにより突然変異を導入するという報告が出され, 哺乳類細胞でもこのような DNA deamination 活性があるのではないかと考えられている (DNA deamination model)。

本論文では RNA-editing enzyme である Apobec 1 が B 細胞株, 線維芽細胞株といった哺乳類細胞で somatic hypermutation, class switch recombination を誘導できるかどうかを, タグによって識別可能な Apobec 1 と高感度の検出系を用いて検討した。その結果タグによって識別可能にした Apobec 1 は, 本来の RNA editing 活性は持っているが, 哺乳類細胞では somatic hypermutation, class switch recombination を誘導できないことが確認された。同じ実験系で, 同様にタグを付加した AID は somatic hypermutation と class switch recombination の活性を示した。一方, 大腸菌においてはタグによって識別可能にした Apobec 1 も AID も報告にあるように突然変異を導入した。この結果は, RNA-editing enzyme である Apobec 1 は哺乳類細胞では DNA deamination 活性がないことを示唆している。従って, 大腸菌における DNA の deoxycytidine の脱アミノ化や突然変異を導入活性が, 直ちに哺乳類の細胞にける DNA の deoxycytidine の脱ア

ミノ化活性を保証するものではないことを意味しており、大腸菌における AID と Apobec 1 の DNA deamination 活性は哺乳類におけるリンパ球での活性をそのまま反映していないと言える。本論文は、この結果を踏まえ、somatic hypermutation, gene conversion, および class switch recombination における DNA deamination model を再考する必要性を指摘した。

以上の結果は、抗体の多様性獲得の分子基盤の理解を深めるものであり、免疫生物学の発展に寄与するところが大きい。従って本論文は博士（生命科学）の学位論文として価値あるものと認めた。

なお本学位申請者は、平成17年2月2日に実施された論文内容とそれに関連した口頭試問を受け合格と認められた。