
bHLH 蛋白質(E2A)による B 細胞クラススイッチ制御機構の解析

(課題番号：14570104)

平成 14 年度～平成 15 年度科学研究費補助金（基盤研究(C)(2)）研究成果報告書

平成 16 年 3 月

研究代表者 菅井 学

(京都大学 遺伝子実験施設 助手)

京都大学図書



1040946294

附属図書館

「はしがき」

4. The maintenance and defective development of CD8⁺ dendritic cell subset in Id2-deficient mice.

研究組織 T. Sugai, M. Kankai, T. Gonda, Y. Iyoda, T. Juabu, K. Nakahara, T. Shimizu, A. and Yokota, Y. *J. Allergy Clin Immunol*, 111, 136-142 (2003).

研究代表者：菅井 学 (京都大学・遺伝子実験施設・助手)

5. The role of Pax5 lymphoid tissue stroma in CXCL13-producing stromal networks in the chronic lesions of autoimmune gonitis.

Katakai, T., Mori, T., Sugai, M., Gonda, H., and Shimizu, A. *J. Immunol*, 171, 4359-

研究経費 (配分額)

(金額単位：千円)

	直接経費	間接経費	合計
平成14年度	1,800	0	1,800
平成15年度	1,100	0	1,100
総計	2,900	0	2,900

研究発表

(1) 学会誌等

1. Transcription-coupled events associating with Immunoglobulin switch region chromatin.

1. Transcription-coupled events associating with Immunoglobulin switch region chromatin.

Nambu, Y., Sugai, M., Gonda, H., Lee, C-G, Katakai, T., Agata, Y., Yokota, Y. and Shimizu, A. *Science* **302**, 2137-2140 (2003)

2. The balance between Pax5 and Id2 activities is the key to AID gene expression.

2. The balance between Pax5 and Id2 activities is the key to AID gene expression.

Gonda H., Sugai, M., Nambu, Y., Katakai, T., Agata, Y., Mori, K. J., Yokota Y. and Shimizu, A. *J. Exp. Med.* **198**(9), 1427-1237 (2003)

3. Essential role of Id2 in negative regulation of IgE class switching.

3. Essential role of Id2 in negative regulation of IgE class switching.

Sugai M., Gonda H., Kusunoki T., Katakai T., Yokota Y. and Shimizu A. *Nature Immunol.*, **4**, 25-30 (2003).

4.Th2 dominance and defective development of CD8+ dendritic cell subset in Id2-deficient mice.

Kusunoki T, Sugai M, Katakai T, Omatsu Y, Iyoda T, Inaba K, Nakahata T, Shimizu A, and Yokota Y. *J Allergy Clin Immunol*, **111**, 136-142 (2003).

5.Th1-biased tertiary lymphoid tissue supported by CXCL13-producing stromal network in the chronic lesions of autoimmune gastritis.

Katakai, T., Hara, T., Sugai, M., Gonda,H. and Shimizu, A. *J. Immunol.* **171**, 4359-4368 (2003).

6.Chemokine-independent preference of T-helper-1 cells in transendothelial migration.

Katakai T., Hara T., Sugai M., Gonda H., Nambu Y., Matsuda E., Agata Y. and Shimizu A. *J.Biol.Chem.*,**277**, 50948-50958, (2002)

(2) 口頭発表

1. Essential role of Id2 in Negative regulation of IgE class switching

分子生物学会 (横浜)、2002 年 12 月

南部 由希子、菅井 学、権田 裕之、楠 隆、片貝 智哉、横田 義史、清水 章

2. 転写抑制因子 Id2 による AID 転写制御機構

日本生化学会 (京都)、2002 年 10 月

権田 裕之、菅井 学、南部 由希子、横田 義史、清水 章

3. Role for histone acetylation and germline transcript in the regulation of class switch recombination

日本生化学会 (横浜)、2003 年 10 月

南部 由希子、菅井 学、権田 裕之、Lee Chung-Gi、片貝 智哉、縣 保

年、横田 義史、清水 章

4. The balance between Pax5 and Id2 activities is the key to AID gene expression

日本免疫学会（福岡）、2003年12月

権田 裕之、菅井 学、南部 由希子、片貝 智哉、横田 義史、清水 章

5. Analysis of the regulatory mechanisms of locus accessibility in class switch recombination

日本免疫学会（福岡）、2003年12月

南部 由希子、菅井 学、権田 裕之、Lee Chung-Gi、片貝 智哉、横田 義史、清水 章

6. Runx protein regulates IgA class switch recombination

分子生物学会（神戸）、2003年12月

山田 希春、菅井 学、権田 裕之、長田 奈津紀、南部 由希子、片貝 智哉、大里 元美、伊藤 嘉明、清水 章

(3) 出版物

1.Id2, E2A による IgE 産生制御

臨床免疫（化学評論社）、2003年10月

菅井 学、清水 章

2.Id2- IgE 特異的クラススイッチ抑制因子

免疫 2004(Molecular Medicine 臨時増刊) (中山書店) 2003年12月

菅井 学、横田 義史、清水 章

研究成果による工業所有権の出願・取得状況

なし

研究成果

分化抑制因子 Id は、種々の細胞分化過程で重要な役割を果たす basic helix-loop-helix (bHLH) 型転写因子の機能阻害因子であり、細胞分化を抑制して未分化状態を維持する活性を持つ。この機能抑制因子のひとつ、Id2 の欠損マウスの血中 IgE が著明に上昇しており、CD4T 細胞の分化が、Th2 に傾いていることを見出した。これは、1.生体内でのヘルパー T 細胞分化が Th2 にシフトしていること 2.B 細胞の IgE クラススイッチが亢進していることに起因することを明らかにした。Th2 型サイトカインの産生は CD8+ 樹状細胞の欠陥がひとつの原因である可能性が示唆された。また、IgE のクラススイッチには E2A という転写因子が重要であり、E2A の負の制御因子である Id2 が実際に IgE のクラススイッチを負に制御していることが明らかになった。さらに、TGF- β 1 が Id2 を誘導する活性を持ち、過剰な IgE 産生の負の制御因子として働いていることも明らかにした。

Id の過剰発現によりクラススイッチが抑制されることから、Id は AID 発現の負の制御因子として働いているのではないかという作業仮説を検証した。Id2 過剰発現 B 細胞では AID 発現が 1/5 に減少していた。さらに、Id2 欠損マウスの B 細胞では通常の五倍の発現していることを見出した。さらなる解析の結果、AID 転写は Pax5 と Id のバランスで制御されていることが明らかになった。

クラススイッチ組み換えは領域特異的 (S 領域) DNA 組み換えであり、この結果、抗体遺伝子に様々な異なる生物学的機能が付与される。スイッチするべきクラスの決定は、S 領域への組み換え酵素の accessibility 制御によることが想定されているが、その分子の実体は明らかではない。Accessibility はヒストンアセチル化、もしくは転写 (Germline 転写) によって制御されていることが想定されているが、クラススイッチには Germline 転写が必須であることが明らかになった。