

平成23年度 科学研究費補助金（特別推進研究）
研究進捗評価 現地調査報告書

研究課題名	AIDによる topoisomerase 1 を介したゲノム不安定性誘導のメカニズム
研究代表者名 (所属・職)	本庶 佑 (京都大学・大学院医学研究科・客員教授)

【評価コメント】

本研究は、ワクチンの効果にとって不可欠な抗体記憶形成の分子メカニズムを解明しようとするものである。研究代表者は自らが発見した Activation induced cytidine deaminase (AID) が抗体遺伝子の体細胞突然変異 (Somatic hypermutation: SHM) とクラススイッチ組換え (Class switch recombination: CSR) の必須な酵素であることを明らかにしている。しかし、AID が DNA 切断を起こし、SMH と CSR を誘導するメカニズムは不明のまま残されている。未解決の課題は、(1)AID が DNA を切断する仕組み、(2)AID が弱い特異性で抗体遺伝子を切断する原因、および(3)SMH と CSR において転写を必要とする理由である。これらの課題に関して、研究代表者は知見を重ね、AID が microRNA の RNA 編集を行い、ターゲット特異性の変化した microRNA を生じさせることによって Top1 mRNA の翻訳阻害を起こすという仮説を提唱している。本研究の目的は、仮説を中心とした統合的なモデルの検証を行うことである。

具体的には、次の4事項について解明、検証することとしている。①AIDによる Top1 阻害のメカニズムの解明、②Top1 減少による Non-B DNA 誘導メカニズムの検証、③FACT 複合体によるヌクレオソーム再構築が S 領域 DNA 構造変化にどのような役割をするのかの検証、および④抗体遺伝子以外の AID による切断ターゲットの網羅的解析である。

これまでの研究で①から④に関する膨大でかつ揺るぎないデータを既已取得している。抗体記憶形成の全容を明らかにするための最大の課題は、AID によって編集された microRNA を同定し、これによって Top1 mRNA 翻訳の阻害が起こることを実証することである。この課題に集中的に研究を実施することにより、今後1年間程度で仮説の真偽を明らかにすると研究代表者自身が明言されており、進展が大いに期待される。

購入した備品は、頻繁に利用されており、研究の実施に不可欠なものであることが確認された。