



「抗体遺伝子改編酵素 AID は Topoisomerase1 を介して DNA 切断を行う」

平成 17～21 年度 特別推進研究（課題番号：17002015）

「AID による抗原刺激依存性抗体遺伝子改編機構の研究」

所属（当時）・氏名：京都大学・医学研究科・客員教授・本庶 佑

1. 研究期間中の研究成果

抗原刺激によって発現誘導される activation induced cytidine deaminase (AID) がクラススイッチ組換え (CSR) と体細胞突然変異 (SHM) に必須であり、AID は B リンパ球以外の細胞でも CSR と SHM の両者を誘導でき、染色体転座やがん遺伝子の突然変異にも関与することを明らかにしてきた (図 1)。

本研究で AID が Topoisomerase (Top1) の翻訳を低下させ、Top1 を減少させることにより、転写されている S 領域の DNA 構造に変化を起こして Top1 自身による不可逆的切断を導入することを明らかにした。AID は miRNA の編集によりこの翻訳抑制を行なうという仮説を提示した。AID 発現制御の解析を行い、環境因子による正の制御と B 細胞のみで発現させるための負の制御があることを示した。

2. 研究期間終了後の効果・効用

1) Top1 mRNA と miRNA-RISC 複合体の詳細な結合部位の同定を行い、Top1 mRNA の 3' UTR に AID 発現時にのみ結合する配列があることを示した。さらにこの Top1 mRNA 3' UTR の miRNA 結合部位が CSR 制御に重要であることを CH12 細胞を用いた CRISPR/CAS9 ノックアウト法によって明らかにした。すなわち、Top1 mRNA 3' UTR 中の miRNA の結合部位を欠失した Top1 遺伝子を持った細胞では CSR が著しく低下した。従って、AID による Top1 mRNA 3' UTR への miRNA 結合が CSR に不可欠である。

2) AID の共役因子として RNA 結合タンパク質 hnRNP K と hnRNP L の同定。RNA 編集酵素として機能が確定している APOBEC1 は、ACF という RNA 結合分子を必要とする。ACF に属する hnRNP (heterogeneous nuclear RNA 結合タンパク質) ファミリーの hnRNP K と hnRNP L を AID 共役因子として同定した。この分子の RNA 結合部位の欠失を行うと、CSR や SHM の活性が阻害されたことから RNA 認識が重要である。この発見は AID の作用に RNA が不可欠であることを示し、RNA 編集説の確証となった (図 2)。

3) AID のターゲット特異性決定機構。AID による特異性決定に関わるものとして Top1 低下と DNA の一次構造に由来する Non-B 構造に加えて、H3K4me3、FACT、さらにヒストンモディファイアーである Smarca 4 (BRG1) が不可欠であることを明らかにした。

・波及効果

1) Top1 の異常によってゲノム不安定性が引き起こされるという我々の研究の後、遺伝的神経変性疾患のいくつかの病気で同様の原因によることが明らかになった。

2) AID の異常により腸管免疫における IgA 産生が著しく阻害される。腸管における IgA 産生は腸管内の細菌叢の制御に極めて重要なことが近年報告され、逆にまた細菌叢の異常によって生体の代謝、免疫、神経機能等に大きな影響が出ることが証明された。この腸内細菌叢と生体応答のつながりは今日神経科学、代謝病学、免疫学を巻き込んだ大きなテーマとして世界中で研究されている。

3) AID の異常発現が発癌そのものからその後の悪性化のステップに関わることを示唆され、今日多くの研究が進んでいる。

