



研究課題名 **A I Dによる topoisomerase1 を介したゲノム不安定性誘導のメカニズム**

京都大学・大学院医学研究科・客員教授 **ほんじよ たすく**
本 席 佑

研 究 分 野：生物系・医歯薬学分野・基礎医学分科・医科学一般

キ ー ワ ー ド：体細胞突然変異・クラススイッチ組換え・RNA 編集・大規模シーケンス・FACT 複合体

【研究の背景・目的】

1786 年ジェンナーによって天然痘ワクチンが初めて用いられて以来多くの感染症に対してワクチンが開発され、人類は感染症の脅威からほぼ完全に逃れることが可能となった。ワクチンが有効に働くためには、抗原を記憶した抗体が作られることが不可欠である。長らく、どのような仕組みで抗体に記憶が刻み込まれるのか不明であった。2000 年に私達のグループは、Activation-induced cytidine deaminase (AID) という酵素が抗体記憶をゲノムに刻み込む酵素であることを明らかにした。AID は抗体遺伝子に変化を起こし、抗原結合能力を増強させる体細胞突然変異と抗原の処理の多様化をもたらすクラススイッチ組換えを引き起こす。さらに AID の異常発現で発癌が起こることも明らかにした。この研究の目的は、AID がどのような仕組みで DNA に変化を引き起こすのか、なぜ抗体遺伝子のみならず、他の癌遺伝子にも変異を起こすのかという課題を解決することである。

【研究の方法】

我々は、昨年 AID が抗体の遺伝子を切断するために Topoisomerase 1 (Top1) という DNA の立体構造を変える酵素の量を低下させることを見いだした。Top1 の量が下がることにより、抗体遺伝子の DNA 構造に変化が起こり、ここに Top1 自身による切断導入が引き起こされる。本研究では AID がどのような仕組みで Top 1 の蛋白質の量を低下させるかを明らかにする。現在の作業仮説は Top1 mRNA の翻訳段階を AID が阻害すると考えている。その仕組みとしては、AID が cytidine 脱アミノ活性により低分子 RNA 中の C から U への変異を導入することによって Top 1 mRNA の翻訳効率を低下させると考えている。このために AID によって脱アミノ化される RNA を遺伝子塩基配列決定法により同定する方法や、Top1 mRNA に結合する RNA および蛋白質の分析法を用いる。また、AID によって切断を受ける全ゲノム中 DNA の構造を全ゲノム塩基配列決定により解明する。

【期待される成果と意義】

AID の作用を明らかにし、抗体記憶形成の仕組みを解明すれば、ジェンナー以来のワクチンの作用機構の本体が解明され、ワクチンの効率的な開発等に活用される道が拓ける。さらに AID によって引き起こされる発癌の仕組みの理解が進む。AID によって胃癌、肝臓癌、リンфом、骨髄白血病等の癌が引き起こされるのではないかと示唆する報告がある。AID の作用を理解し、その活性を制御することによって発癌の予防や増悪を防ぐことが可能である。

【当該研究課題と関連の深い論文・著書】

- 1) AID-induced decrease in topoisomerase 1 induces DNA structural alteration and DNA cleavage for class switch recombination. Kobayashi, M., *Honjo, T. Proc. Natl. Acad. Sci. USA 106 22375-22380 (2009) refereed
- 2) A memoir of AID, which engraves antibody memory on DNA. *Honjo, T. Nature Immunol. 9 335-337 (2008) not refereed
- 3) Discovery of activation-induced cytidine deaminase, the engraver of antibody memory. Muramatsu, M., *Honjo, T. Adv. Immunol. 94 1-36 (2007) not refereed
- 4) *Helicobacter pylori* infection triggers aberrant expression of activation-induced cytidine deaminase in gastric epithelium. Matsumoto, Y., Honjo, T., *Chiba, T. Nature Medicine 13 470-476(2007) refereed
- 5) Class switch recombination and hypermutation require activation-induced cytidine deaminase(AID), a potential RNA editing enzyme. Muramatsu, M., *Honjo, T. Cell 102 553-563 (2000) refereed

【研究期間と研究経費】

平成 22 年度 - 26 年度

343, 200 千円

【ホームページ等】

<http://www2.mfour.med.kyoto-u.ac.jp/>
honjo@mfour.med.kyoto-u.ac.jp