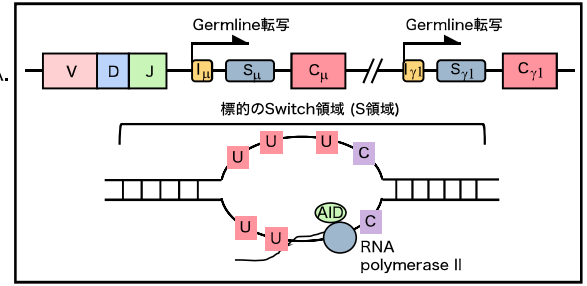


主要な論文の紹介

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., Shimizu A. *Science* 302, 2137-2140 (2003)

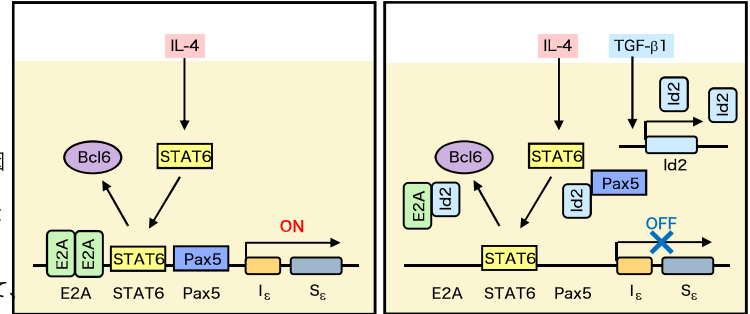
クラススイッチ組換えによる抗体クラスの決定には、組換えに先立って誘導される定常部領域の転写 (Germline転写) が重要である事が知られている。しかし、「転写自身が重要であるのか?」「転写に伴ったクロマチンの変化が重要であるのか?」など、メカニズムの詳細は不明であった。またその当時は、クラススイッチ組換えに必要な酵素AIDが、「DNAの脱アミノ化酵素として機能しているのか?」もしくは、「RNAの脱アミノ化酵素として機能しているのか?」(DNA説とRNA説)に関して、世界的な論争の真只中であつた。私たちは、クラススイッチ組換えにはヒストンアセチル化だけでは不十分で、Germline転写が起こることが重要であることを明らかにした。この時、クラススイッチ組換えではGermline転写に依存してAIDが組換え領域にリクルートされることが必要であり、このことからAIDのTargetがDNAであることが強く示唆された。



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

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

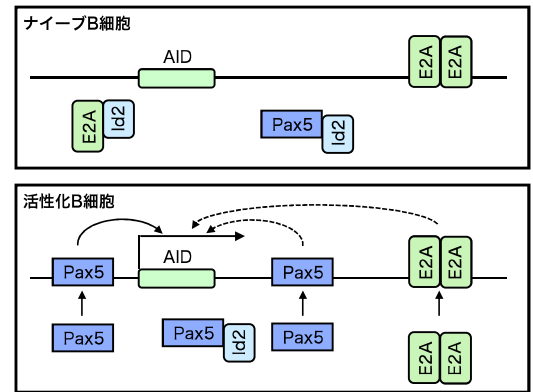
アレルギーの原因となる抗体 (IgE) は、血中濃度が非常に低く抑えられているが、この分子機構の詳細は不明であつた。私たちは、bHLH型転写因子の抑制因子であるId2がIgEへのクラススイッチを抑制していることを明らかにした。Id2はIgEへのクラススイッチに必要なIgE定常部領域の転写を抑制することによって、IgE特異的クラススイッチ抑制因子として機能していることを明らかにした。また、IgEへのクラススイッチを抑制することで知られるサイトカイン(TGF-β1)は、Id2を誘導することによって、IgEへのクラススイッチを抑制していることも明らかにした。



3. 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., Shimizu A. *The Journal of experimental medicine* 198, 1427-1437 (2003)

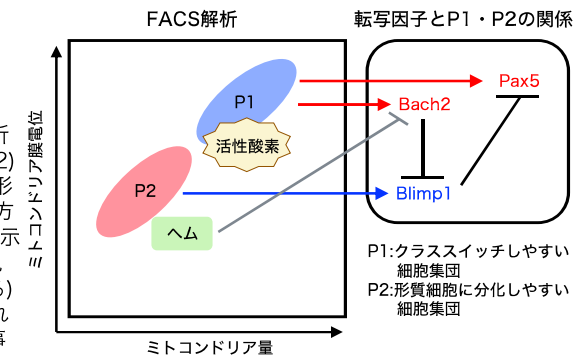
クラススイッチ組換えや体細胞突然変異に必須の酵素であるAIDは、全ての細胞で突然変異を導入できるミューターターとして機能する事になってきた。これは、AIDの発現抑制機構が破綻すると遺伝子変異が蓄積し、腫瘍発生の原因となる可能性を示唆する。このことから、AIDを活性化B細胞に限定的に発現させる分子機構の重要性が認識されるようになってきた。私たちは、B細胞分化のマスター遺伝子 (転写因子) であるPax5が、AID発現を誘導するスイッチとして機能していることを明らかにした。B細胞の活性化に伴いPax5が増加した結果、AID転写制御領域に存在するPax5結合サイト (弱い結合を示す) に結合することによって、AID発現を誘導する事が明らかになった。また、分化抑制因子Id2はAIDの発現を抑えていることも見いだした。



4. Mitochondrial function provides instructive signals for activation-induced B-cell fates

Jang K.J., Mano H., Aoki K., Hayashi T., Muto A., Nambu Y., Takahashi K., Itoh K., Taketani S., Nutt S.L., Igarashi K., Shimizu A., Sugai M. *Nature communications* 6, 6750 (2015)

ミトコンドリアの量と膜電位をモニターする蛍光色素で活性化B細胞を染色し、FACS解析を行った結果、活性化B細胞はミトコンドリア活性の高い細胞集団(P1)と低い細胞集団(P2)に分けられることが明らかになった。さらに、P1ではクラススイッチ組換えが、P2では形質細胞分化が亢進しているのを見いだした。これらのデータから、活性化B細胞の分化方向の決定は、ミトコンドリア状態の確率的な変化によって事前に決定されている可能性が示唆された。この時、クラススイッチに必要な転写因子Bach2はどちらの細胞集団でも発現しているが、形質細胞分化に必須であるBlimp1 (Blimp1はBach2により発現が抑制される) の発現はP2で高いことが分かった。Bach2はヘムによりその機能が抑制される事が示されており、各細胞集団のヘム合成能を調べたところ、P2でヘムの合成能が高くなっている事が明らかになった。



5. In situ differentiation of CD8α T cells from CD4 T cells in peripheral lymphoid tissues

Nambu Y., Hayashi T., Jang K.J., Aoki K., Mano H., Nakano K., Osato M., Takahashi K., Itoh K., Teramukai S., Komori T., Fujita J., Ito Y., Ito Y., Shimizu A., Sugai M. *Scientific reports* 2, 642 (2012)

転写因子Runx3欠損マウスにおいて慢性的な腸炎を認め、細菌の多い環境下では腸に腫瘍ができることが観察された。この腫瘍形成はCD8T細胞を移植することによって抑制されることから、野生型CD8T細胞に何らかの炎症抑制作用がある事が想定された。また、Runx3欠損マウスに多発性硬化症モデルとなるEAEを発症させたとき、発症したEAEから回復できないことを見いだした。この原因を探していく過程で、免疫反応進行に伴ったナイーブCD4T細胞から、CD8αT細胞への再分化現象を発見した。Runx3欠損マウスではナイーブCD4T細胞からCD8αT細胞への分化が起こらない事が原因で、慢性炎症が蔓延する病態を作り出している事を明らかにした。CD4T細胞からCD8αT細胞への分化は、誘導性制御性T細胞と同様の刺激で誘導されることから、このCD8αT細胞はある種の制御性T細胞として機能している可能性が示唆された。

