AIDとゲノム多様性創出

メタデータ	言語: jpn 出版者: 公開日: 2017-10-04 キーワード (Ja): キーワード (En): 作成者: 村松, 正道 メールアドレス: 所属:
URL	http://hdl.handle.net/2297/17273

金沢大学十全医学会雑誌　第116巻　第3号　98－99（2007）

【研究紹介】

AIDとゲノム多様性創出

Genetic diversity and AID

金沢大学大学院医学系研究科分子遺伝学
(生化学第一)
村　松　正　道

はじめに

多種多様な病原体を排除するためB細胞は抗体分子を多様化させ，あらゆる外来抗原を認識し処理している．B細胞は，抗原刺激後，somatic hypermutation (SHM) によって抗体遺伝子可変領域の多様性を増大させる．SHMは可変領域エキソンに点突然変異を導入する反応で，抗体の親和性成熟の原動力となっている．一方，定常領域はクラススイッチ組換え (class switch recombination, CSR)でその抗体分子の排除様式や輸送法が多様化される．この反応により抗原特異性を変えないままIgGやIgAを産生できるようになる[1]．これら2つのメカニズムによりB細胞は抗体遺伝子座の多様性を驚く程増大させ多種多様な病原体に対抗している．またこの多様性は抗体遺伝子座に保存されるため，B細胞はSHMとCSRを介して抗原の記憶を抗体遺伝子座に保存できる．抗体による免疫記憶は抗原排除のための有用な情報を抗体遺伝子座に蓄積したB細胞が年余にわたり維持される事で成立していると考えられる．

CSRとSHMによって抗体遺伝子座は，その抗原をより良く排除できるクラスと抗原認識能力を獲得するが，活性化B細胞特異的遺伝子AIDはこの二つの反応の要となる遺伝子である．AIDの機能異常は，SHMとCSRの制御異常に結びつき，間違った遺伝子座の多様性の増大は染色体転座やガン遺伝子の活性化に通ずると想像される．本稿では，これまで我々が行なってきた研究とその後の展開について紹介する．

AIDとその生理的役割

Activation-induced cytidine deaminase (AID) は，CSRに伴って発現誘導される活性化B細胞特異的遺伝子として1999年にクローニングした遺伝子である[2]．AIDは，198アミノ酸からなる比較的小さい酵素で，RNA編集酵素の代表であるAPOBEC-1を筆頭としたDNA/RNA deaminase familyのメンバーの一員である．このメンバーはすべてcytidine deaminase motifを活性中心としてもち，多くはRNAやDNA上のCをUに変換する酵素活性がある．クローニングした当初はアミノ酸配列にcytidine deaminase motifが有る事，および発現がクラススイッチに非常に良く相関している事の2点以外AIDの機能を推察する術はなかった．しかし運良くAIDをB細胞株に強制発現するとB細胞に刺激非依存性にクラススイッチを誘導できる事を観察したので，次いでAID欠損マウスを作製した．AID欠損マウスは外見上，野生型マウスと見分けはつかず，発育や生殖も問題なかった．免疫担当細胞の大きな欠損もなかった．B細胞の形質細胞への最終分化も問題なかった．ところが抗原刺激後に起こるはずの抗体遺伝子座多様性増大メカニズムであるCSRとSHMが完全に欠落していた[3]．またヒトの常染色体劣性クラススイッチ欠損症のポジショナルクローニングの結果，原因遺伝子座はAIDである事もほぼ同時期に判明した[4]．これらの結果及び，その後の我々や他のグループの解析結果より，現在ではAIDは，B細胞の活性化シグナルで新規に発現誘導され，抗体遺伝子の可変領域やスイッチ領域にDNA切断を誘導し，それぞれSHMやCSRの引き金を引いていると理解されている (図下半分)．AIDがどのようにDNA切断を誘導するかは，RNA編集モデルとDNA deaminationモデルが提唱されており，RNA編集モデルでは，RNA編集により新しい遺伝情報を獲得したmRNAが翻訳されDNA切断酵素あるいはDNA切断酵素のリクルーターになるとし，DNA deaminationモデルでは，AIDがDNA上のCをUに変換し，ゲノム上のUが塩基除去修復系で修復される際のDNA切断がSHMやCSRに繋がるとしている．

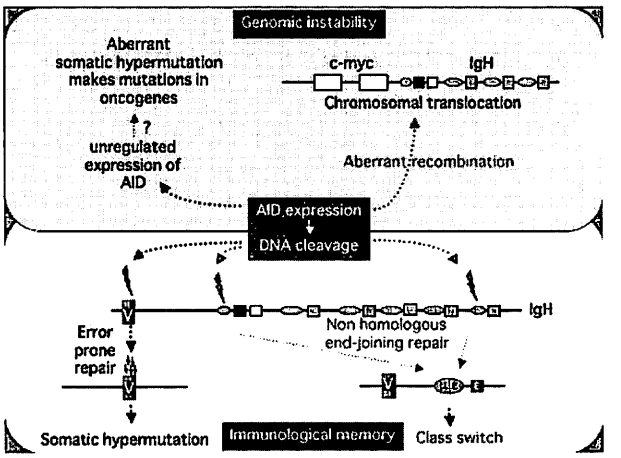

図1．AIDによるB細胞免疫記憶の形成とゲノム不安定化誘導メカニズム概念図．
B細胞が抗原刺激を受けると，AIDが発現誘導され，その事がDNA切断活性に結びつく．生理的条件下ではAIDのDNA切断活性は，抗体遺伝子座に領域特異的に作用しsomatic hypermutationとclass switchを起こし免疫記憶を生み出す (下半分)．もしDNA切断が抗体遺伝子座の可変領域(V)に起こるとerror prone repairがリクルートされVに点突然変異が蓄積する (somatic hypermutation) (図中左下)．
一方，2つのスイッチ(S)領域にDNA切断が起こると，non homologous end joining repairを介してクラススイッチ組換えが起こる (図中右下)．
しかしAID活性や発現に異常が起こった場合，あるいはDNA切断特異性に問題が生じると異常なsomatic hypermutationやclass switchに結びつきゲノム不安定性に結びつく (上半分)．これまでマウスの実験系で，AIDの発現異常がガン遺伝子に変異をつくりリンパ腫ができる (左上) 例やマウスのバーキットリンパ腫モデル実験系におけるc-myc/IgHの染色体転座がAIDの活性で作られる事が示されている (右上)．

AIDと疾患

AIDは，CSRやSHMのDNA切断のステップに作用するが，もしその活性制御に異常が起こったとしたらどうなるだろうか？AIDは発ガンプロセスに関与しうるのだろうか？このような考えのもとに，リンパ腫や白血病等の造血器腫瘍とAIDの発現の相関を調べた研究が，ここ数年相次いでいる．それらの研究の最大の焦点は，AIDの発現が，予後予想因子あるいは診断的価値があるかということである．興味深いことにHeintel等はB-cell chronic lymphocytic leukemia (CLL)においてAIDの発現が予後不良群に多いという報告をしている[5]．今後の更なる情報の蓄積が待たれる．我々のグループでは，マウスを用いて実験的にAIDが発ガンプロセスに関与しているかを検討した．AIDを全身に恒常的に発現するマウスを作ったところ，全例が80週齢までにリンパ腫で死亡することを観察した[6]．さらにこのリンパ腫において複数の遺伝子座のシークエンスをしたところ，ガン遺伝子c-MYCやPIM1を含む複数の遺伝子座で変異が導入されていた．この結果は少なくともマウスでは，AIDの発現制御機構の破綻がガンに結びつくことを示している．残念ながらこの研究アプローチでは，AIDが直接c-mycやPim1に変異を入れた結果，リンパ腫ができたのかAIDが別の原因でc-mycやPim1に変異を持つリンパ腫を選択増殖させたのかは分からない．一方，Burkittリンパ腫においては，抗体重鎖遺伝子座 (IgH) とc-MYC間の染色体転座をもち，そのことが発ガンプロセスに重要であると考えられている．転座をもつ細胞では，抗体遺伝子座にある強力なエンハンサーがc-MYCの転写を暴走させることがそのメカニズムと予想されている．IL-6トランスジェニックマウスは，高率にc-MYC/IgH転座陽性のリンパ腫を発症するため，Burkittリンパ腫のマウスモデルと考えられている．Ramiro等はこのモデルマウスにAID欠損マウスを掛け合わせAID欠損IL-6トランスジェニックマウスを作成したところ，c-MYC/IgH転座が消失することを見出している．つまりc-MYC/IgH染色体転座にはAIDが必須であることを示したのである[7]．AIDの生理的役割は，SHMとCSRを行い抗体遺伝子の多様性を作り出すことだが，ひとたびそのプロセスがうまくいかないと発ガンに結びつくことが実験的に示され始めたのである．

AIDとウイルス感染

AID発現誘導の顛末が抗体遺伝子座の多様性増幅に結びつくか，あるいは不幸にして別の遺伝子座に働いてしまいガン遺伝子活性化に帰結してしまうか，この振り分けの分子メカニズムについては殆ど分かっていない．一方，ここ数年，DNA/RNA deaminase familyメンバーのAPOBEC3Gの研究から，もう一つの非常に興味深い研究の潮流が起きている．HIV野生型ウイルスはたいていHIVレセプター陽性細胞に感染し増殖可能だが，VIF遺伝子に変異があるHIVウイルスでは，特定の細胞株では増殖できない事が分かっていた．最近その理由が解明された．特定の細胞株を規定していたのはAPOBEC3Gの発現の有無であり，VIFはAPOBEC3Gを不活化する活性を備えていたのだ．すなわちAPOBEC3Gは，HIVゲノムに激しくGからAへの点突然変異を集積し結果的にウイルスを不活化する事ができ，一方VIFを産生できる野生型ウイルスは，VIFの作用によりAPOBEC3Gをユビキチン化して分解し，宿主の攻撃をかわせる事が分かった．この発見が契機となってRNA/DNA deaminaseは，実は自然免疫のeffector分子としての役割があるのではないかという考えが浮上した[8]．この観点から，同じファミリーメンバーの一員であるAIDについてもいくつかの興味深い報告が相次いでいる．Kou等は，C型肝炎の臨床サンプルでAIDの発現が有為に高く，さらに同グループはピロリ菌感染時には胃粘膜上皮でAIDが発現誘導されゲノム不安定化を誘導しているのではないかと報告している[9][10]．通常抗体遺伝子座の多様性増大はB細胞特異的な現象なので，肝細胞や胃上皮細胞で発現誘導されるAIDの機能は，抗体遺伝子座以外に求めるほかはない．ということはAIDのよく知られている機能は抗体遺伝子座の多様性増大だが，もしかしたらウイルスやバクテリアのゲノムにも守備範囲を持つのかもしれない．

7、今後の展望

このようにAIDに限らずAPOBEC3GやADARなどのRNA/DNA deaminaseは，総じてゲノムに働きかけ遺伝子を台無しにしたり，遺伝情報を書き換えたりする能力がある事が明らかとなってきた．さらにその活性の一部として点突然変異を激しく外来ゲノム遺伝子に導入する事で，ウイルスやトランスポゾンを壊す自然免疫のeffector分子として機能が指摘されてきた．私たちの研究室では，これまで蓄積してきたAIDについての知識と資材を最大に利用し，今後，RNA/DNA deaminaseの標的識別機構や自然免疫のeffector分子としての役割の可能性を追求していきたい．

引 用 文 献

1） Honjo, T., Kinoshita, K., & Muramatsu, M. (2002) Annu Rev Immunol 20, 165-196

2） Muramatsu, M., Sankaranand, V. S., Anant, S., Sugai, M., Kinoshita, K., Davidson, N. O., & Honjo, T. (1999) J Biol Chem 274, 18470-18476

3） Muramatsu, M., Kinoshita, K., Fagarasan, S., Yamada, S., Shinkai, Y., & Honjo, T. (2000) Cell 102, 553-563

4） Revy, P., Muto, T., Levy, Y., Geissmann, F., Plebani, A., Sanal, O., Catalan, N., Forveille, M., Dufourcq-Labelouse, R., Gennery, A., Tezcan, I., Ersoy, F., Kayserili, H., Ugazio, A. G., Brousse, N., Muramatsu, M., Notarangelo, L. D., Kinoshita, K., Honjo, T., Fischer, A., & Durandy, A. (2000) Cell 102, 565-575

5） Heintel, D., Kroemer, E., Kienle, D., Schwarzinger, I., Gleiss, A., Schwarzmeier, J., Marculescu, R., Le, T., Mannhalter, C., Gaiger, A., Stilgenbauer, S., Dohner, H., Fonatsch, C., & Jager, U. (2004) Leukemia 18, 756-762

6） Okazaki, I. M., Hiai, H., Kakazu, N., Yamada, S., Muramatsu, M., Kinoshita, K., & Honjo, T. (2003) J Exp Med 197, 1173-1181

7） Ramiro, A. R., Jankovic, M., Eisenreich, T., Difilippantonio, S., Chen-Kiang, S., Muramatsu, M., Honjo, T., Nussenzweig, A., & Nussenzweig, M. C. (2004) Cell 118, 431-438

8） Franca R, Spadari S, & Maga G. (2006) Med Sci Monit 12, RA92-8.

9） Kou T, Marusawa H, Kinoshita K, Endo Y, Okazaki IM, Ueda Y, Kodama Y, Haga H, Ikai I, & Chiba T. (2007) Int J Cancer 120, 469-476.

10) Matsumoto Y, Marusawa H, Kinoshita K, Endo Y, Kou T, Morisawa T, Azuma T, Okazaki IM, Honjo T, & Chiba T. (2007) Nat Med 13, 470-476.