



東北大学



平成 22 年 10 月 15 日
東北大学大学院医学系研究科

抗体産生を調節する遺伝子回路を発見
自己免疫疾患やアレルギーに対する治療戦略開発へ向けて

抗体は形質細胞から分泌され、細菌やウイルスなどから体を守る重要な役割を担っていますが、その産生に異常があると膠原病など自己免疫疾患^{注1}やアレルギーの原因となることもあります。形質細胞は B リンパ球から分化し、この分化はマスター調節因子 Blimp-1 により促進されますが、その制御の機構はこれまで十分に解明されていませんでした。このたび、東北大学大学院医学系研究科細胞生物学講座生物化学分野の武藤哲彦講師、五十嵐和彦教授のグループは、東北大学国際高等研究教育機構、広島大学原爆放射線医科学研究所などのグループと共同で、転写因子^{注2}Bach2(バック2)が *Blimp-1* (ブリンプ-1) 遺伝子に結合し、その発現を抑えることにより、形質細胞分化と抗体産生を抑えることを発見しました。Bach2 を持たない B 細胞は形質細胞への分化が亢進することから、Bach2 とその遺伝子回路は、自己免疫疾患やアレルギーの治療標的となる可能性が考えられます。この発見は欧州の学術誌 *The EMBO Journal* (欧州分子生物学機構誌) の電子版に 10 月 15 日に発表されます。

【研究内容】

抗体は生体防御タンパク質の一種で、免疫応答において、細菌やウイルスなど病原体が有する物質と特異的に結合し、その不活性化や除去を促進し、これら病原体から生体を守ります。しかし、抗体が過剰につくられたり、自分自身を攻撃する抗体(自己抗体)がつくられたりすると、自己免疫疾患など様々な病気をひきおこします。抗体による移植臓器の拒絶も医療現場で問題となっています。抗体を産生する細胞(形質細胞)は B リンパ球から分化しますが、形質細胞の分化はマスター調節因子 Blimp-1 の作用により促進されます。また、形質細胞へ分化する直前に抗体遺伝子にクラススイッチ DNA 組換え^{注3}が生じ、機能の異なる複数の種類の抗体が産生され、効果的な免疫防御が可能となります(図1)。しかし、最終的に形成される形質細胞の数や抗体の種類を制御する遺伝子回路^{注4}は長年不明でした。

今回、東北大学大学院医学系研究科・生物化学分野ならびに疾患エピゲノムコアセンター(五十嵐和彦教授)のグループは、東北大学国際高等研究教育機構(木村芳孝教授)、広島大学原爆放射線医科学研究所(田代聡教授)のグループとの共同研究により、転写因子 Bach2 が *Blimp-1* 遺伝子の発現を抑え、形質細胞への分化を抑制することをマウスでの遺伝子破壊実験^{注5}や数理モデリング解析^{注6}などにより明らかにしました(図2)。

Bach2 遺伝子を欠損する B リンパ球は、正常な B リンパ球と異なり *Blimp-1* を容易に発現し、速やかにより多くの形質細胞をつくり出しました。しかし、この *Blimp-1* の過剰な発現により抗体のクラススイッチに必要な酵素 AID^{注7} の発現が抑制され、その結果、抗体クラススイッチが抑制され、IgM という単一種の抗体だけしか産生できなくなりました。すなわち、*Bach2* は *Blimp-1* 遺伝子の発現を抑えることにより、形質細胞分化のブレーキとして働くとともに、抗体の多様化を促進することが証明されました(図3)。

自己免疫疾患や免疫不全には抗体産生の異常がしばしば伴うことを考えると、*Bach2* は、抗体産生のバランスをとり、生体防御を行うとともに、抗体異常に由来する疾患を抑える役割を持っている可能性があります。今回の発見は抗体産生の調節機構のみならず、その異常による疾患を理解する上で重要なものです。この研究をさらに進めることにより、自己免疫疾患や免疫不全に対する治療標的分子が同定され、新しい診断や治療法につながることを期待されます。

本研究は、文部科学省科学研究費補助金(特定領域研究「遺伝情報デコード」、基盤研究 A、新学術領域研究「活性酸素のシグナル伝達機能」、および若手研究 B)、文部科学省グローバル COE プログラム(Network Medicine 創生拠点)、上原記念生命科学財団研究助成金、武田科学振興財団研究助成金、アステラス病態代謝研究会研究助成金、持田記念医学薬学振興財団、かなえ医薬振興財団により支援されました。

【参考図】

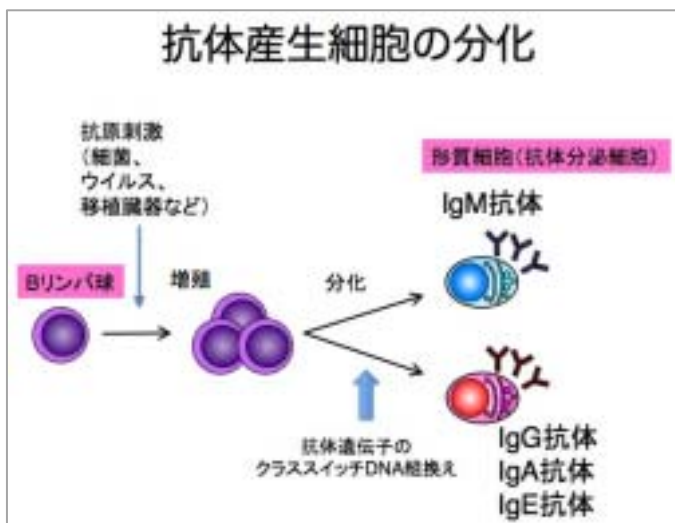


図1 抗体産生細胞と抗体のクラススイッチ

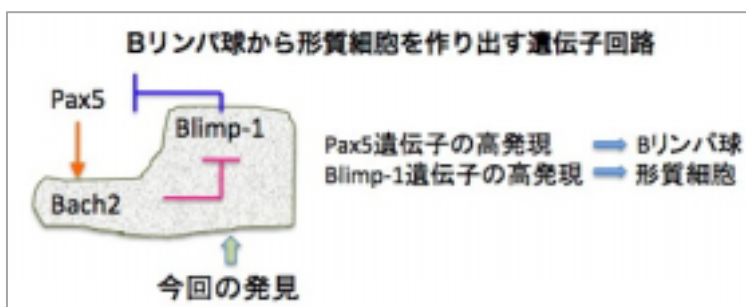


図2 今回発見した遺伝子回路

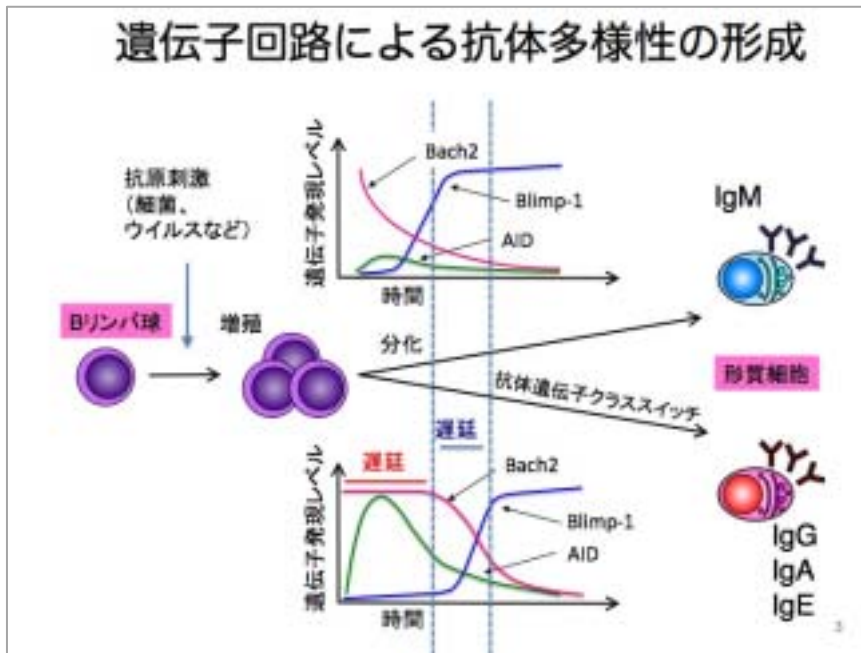


図3 遺伝子回路の動き方が変わるにより抗体の多様性が形成される
(Delay-driven diversity モデル (遅延駆動による多様性形成のモデル))

用語解説

注1 自己免疫疾患 免疫システムは本来、外来性の微生物等に対して攻撃するが、これが自己組織細胞に対して攻撃し、炎症などを引き起こした状態。関節リウマチなどがある。

注2 転写因子 遺伝子の近傍に結合し、その遺伝子の発現 (RNA への転写) を調節する一群のタンパク質。遺伝子のスイッチの本体。iPS 化に用いる遺伝子 4 ヶは全て転写因子をコードすることからもその重要性がうかがえる。

注3 クラススイッチ DNA 組み換え 抗体は標的物質に結合する部分と、免疫細胞などと結合する部分 (定常領域) からなる。定常領域は複数の DNA 配列によりコードされるが、この DNA 配列が組み変わるにより、異なる定常領域をもつ抗体が作り出される。IgM、IgG、IgE などは定常領域が異なる抗体である。

注4 遺伝子回路 転写因子とその標的遺伝子の関係。しばしば転写因子の標的遺伝子が転写因子をコードし、ドミノ倒しのように遺伝子発現が変化していく。

注5 遺伝子破壊実験 相同組換えにより特定の遺伝子に変異を導入すること。この手法を用いて特定の遺伝子が破壊されたマウスを作製することにより、その遺伝子の機能を調べることができる。(M. Capecchi 教授らがこの技術開発により 2007 年ノーベル医学生理学受賞)

注6 数理モデリング 生体内プロセスを関わる分子の量の変化として捉え、分子間の相互関係や遺伝子回路に基づいて変化を数式化し、シミュレーションなどを行う。

注7 AID 活性化 B リンパ球で特異的に作られ、DNA に突然変異やクラススイッチ DNA 組換えを引き起こし、抗体の機能向上や多様化に必須の酵素。京都大学医学部の本庶佑教授らにより発見された。

論文題目

“Bach2 represses plasma cell gene regulatory network in B cells to promote antibody class switch”

邦訳 「Bach2 は B 細胞中で形質細胞遺伝子ネットワークを抑え抗体クラススイッチを促進する」

(欧州分子生物学誌 The EMBO Journal 誌電子版 (10月15日) に先行掲載)

お問い合わせ先

東北大学大学院医学系研究科・生物化学分野

教授 五十嵐和彦 (いがらし かずひこ)

講師 武藤哲彦 (むとう あきひこ)

電話 022-717-7596

FAX 022-717-7598

報道担当

東北大学大学院医学系研究科 広報室

長神 風二 (ながみ ふうじ)

電話 022-717-7908

FAX 022-717-7923

E-mail: f-nagami@med.tohoku.ac.jp