

Title	Bリンパ球の免疫グロブリンH鎖定常部遺伝子群の分化に伴う構造変換
Author(s)	矢尾板, 芳郎
Citation	大阪大学, 1983, 博士論文
Version Type	VoR
URL	https://doi.org/10.18910/33307
rights	
Note	

Osaka University Knowledge Archive : OUKA

<https://ir.library.osaka-u.ac.jp/>

Osaka University

氏名・(本籍)	矢尾板 芳 郎
学位の種類	医学博士
学位記番号	第 6008 号
学位授与の日付	昭和 58 年 3 月 25 日
学位授与の要件	医学研究科 生理系専攻 学位規則第 5 条第 1 項該当
学位論文題目	B リンパ球の免疫グロブリンH 鎖定常部遺伝子群の分化に伴う構造変換
論文審査委員	(主査) 教授 本庶 佑 (副査) 教授 松原 謙一 教授 濱岡 利之

論 文 内 容 の 要 旨

[目 的]

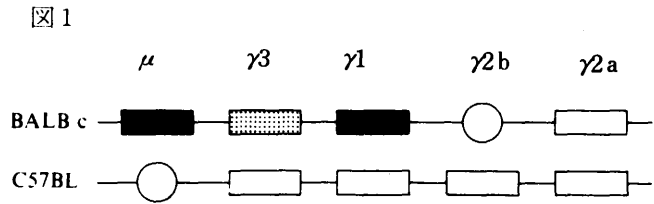
B リンパ球は初め、細胞表面上に IgM を発現し、その後、同じ V 領域を持つ IgG, IgE または IgA を細胞膜上に表現する。続いて一種類の抗体を大量に分泌する形質細胞へ分化する。この分化の過程に対して、Honjo & Kataoka は cDNA を使った Hybridization Kinetics 解析から、遺伝子の欠失による表現型の変移、つまり Allelic deletion model を提唱した。この model を証明し、さらに発展させるために、各段階の細胞の免疫グロブリンH 鎖定常部遺伝子群 (CH 遺伝子群) の構造解析を行った。

[方法ならびに成績]

1. 骨髄腫の遺伝子構成

BALB/c と C57BL との F₁マウスの IgG_{2b} 産生骨髄腫 BKCF₁ #15 の遺伝子構成を調べた。allotype 間で制限酵素切断部位が違うことを利用し、Southern 法で相同染色体の一方の発現型 CH 遺伝子群と、他方の染色体上の非発現型 CH 遺伝子群の構造を別々に解析することに成功した。その結果、BALB/c 由来の染色体上で C μ , C γ_1 遺伝子が欠失していた。しかも、発現している C γ_{2b} 遺伝子のすぐ上流で構造変換が認められた。下流域の C γ_{2a} 遺伝子は胎児型であった。発現されていない C57BL 由来の染色体上の CH 遺伝子群では、C μ 遺伝子のすぐ上流で構造変換が見られたのみで、その下流側の C γ_1 , C γ_{2b} , C γ_{2a} 遺伝子は胎児型であった。まとめると図1のようになる。白い長方形は胎児型、黒い長方形は欠失、白丸

はすぐ上流での構造変換を示している。C γ_3 遺伝子における構造は、推定であり、点で示されている長方形は欠失と考えられる。



その後、BALB/c マウス由来の様々な骨髄腫の CH 遺伝子群の構造解析を同様に Southern 法を用いて行った。その結果、発現している遺伝子のすぐ上流で構造変換があり、その遺伝子より上流側の構造遺伝子は両染色体上でほとんど欠失しているが、それより下流側の遺伝子は両染色体上で胎児型であった。したがって、C μ 遺伝子から発現すべき構造遺伝子の前までの DNA 断片の欠失により、V H 遺伝子が、発現される CH 遺伝子のすぐ前に移ってきたと考えられる。

2. $\mu + \epsilon + B$ 細胞の遺伝子構成

SJA/9 マウスに寄生虫 Nematoda を感染させ、その脾細胞を蛍光抗体で染色し、 $\epsilon + B$ 細胞のみを集めた。得られたのは $\mu + \epsilon + B$ 細胞で、Southern 法により、その遺伝子構成を胎児型と比較した。その結果、J H 領域で構造変換はあったが、それより下流の C μ , C γ , C ϵ 遺伝子に関しては胎児型との違いは観察されなかった。このことから、 $\mu + \epsilon + B$ 細胞では、RNA 転写産物の継ぎ換え (splicing) によって IgM, IgE 分子が作られると解釈される。

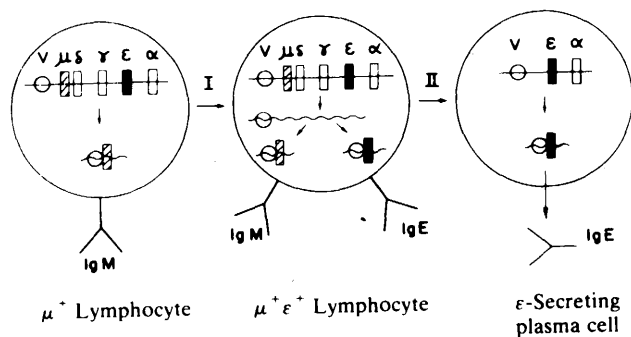
(総括)

1. 相同染色体の一方の染色体上での DNA 断片の欠失が、その下流に隣接する CH 遺伝子の発現に直接関係していることが初めて示された。

2. B 細胞の分化に関して、次の model が考えられる (図2)。第 I 段階として、V H 遺伝子から C ϵ 遺伝子までの長い転写産物が作られ、RNA 継ぎ換え機構の結果、V-C μ , V-C ϵ の 2 種類の膜型 H 鎖 m RNA が生じて、 $\mu + B$ 細胞から $\mu + \epsilon + B$ 細胞へと移行する。第 II 段階として、S-S 組み換えが起きて DNA レベルで V-C ϵ となり、大量に IgE だけを産生し分泌する B 細胞、形質細胞へと分化する。この場合の C ϵ は、C γ

C α でも置き換えられ、同様の事が考えられる。 $\mu + \gamma + B$ 細胞、 $\mu + \alpha + B$ 細胞などの double bearer もこの model によって説明されうる。

図2



論文の審査結果の要旨

本論文は、Bリンパ球のクラススイッチの現象をSouthern法を用いて遺伝子レベルで解析したものであり、Allelic deletion modelを証明し、さらに発展させたものである。これにより、産生される免疫グロブリンH鎖のクラスがRNAの継ぎ換え機構やDNA断片の欠失により変化して、B細胞が形質細胞へ分化していく過程がDNAレベルで解明された。

したがって、本論文は博士論文に値する。