The University of Osaka
Institutional Knowledge Archive

Title	免疫グロブリンのクラススイッチにおけるRNAスプライシングの役割
Author(s)	野間, 喜彦
Citation	大阪大学, 1985, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/34637
rights	
Note	著者からインターネット公開の許諾が得られていないため、論文の要旨のみを公開しています。全文のご利用をご希望の場合は、大阪大学の博士論文についてをご参照ください。

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

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

The University of Osaka

【26】

氏名・(本籍)	野間喜彦（のまよしひこ）
学位の種類	医学博士
学位記番号	第 6820 号
学位授与の日付	昭和60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	**免疫グロブリンのクラススイッチにおけるRNAスプライシングの役割**
論文審査委員	(主査) 教授 近藤 宗平 (副査) 教授 松原 謙一　教授 熊原 雄一

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領域をもつ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B細胞の分化過程の分子機構に関して，Yaoitaらは，各段階の細胞の免疫グロブリンH鎖定常部遺伝子群の構造解析から，第Ⅰ段階で，RNA転写産物の継ぎ換え(splicing)によって2種類のクラスのH鎖が作られ，続いて第Ⅱ段階で，S-S組み換えによるDNA欠失がおこり，クラススイッチが完了するというモデルを提唱した。このモデルを証明し，発展させるために,第1段階にあると考えられる，2種類のクラスのH鎖を同時に産生しているB細胞株について，H鎖定常部遺伝子群の構造解析を行った。

(方　法)

1. double bearer 細胞

(1) Epstein-Barr virus によりtransformされたμ鎖産生細胞株に紫外線照射を行ない，μ鎖γ鎖産生細胞株を樹立した。抗IgM及び抗IgG抗体によるdouble stainingにより，単一の細胞が$\mu+\gamma+$であることが確認された。

(2) Leukemic Lymphoma 患者末梢血中のリンパ球は，その大部分が白血病細胞で占められており，リンパ球分画の遺伝子解析は，主に白血病細胞の解析結果を反映すると考えられる。患者末梢血中のリンパ球を集め，産生する免疫グロブリンのクラスを調べると，2種のH鎖が大半の細胞で作られているものがあった($\delta+85\%$, $\alpha+60\%$)。すなわち，この患者の単一な白血病細胞は，同時に2種の免疫グロブリンを産生していると考えられる。

2. 遺伝子構造解析

上記の細胞からDNAを抽出し，サザン法を行って，S-S組み換えによるDNA断片の欠失の有無を調べた。すなわち，V-D-J_H遺伝子を含む制限酵素断片に，C_μ遺伝子が含まれるか，あるいは別の定常部遺伝子が含まれるかで，V-D-J_H遺伝子の3′側の連結を検索した。

（結　　果）

1. 紫外線照射によって得られた$\mu+\gamma+$細胞では，V-D-J_H遺伝子とC_μ遺伝子を同時に含む断片以外に，同じV-D-J_H遺伝子とC_γ遺伝子を同時に含むと考えられる断片が存在した。染色体分析の結果，$\mu+\gamma+$細胞の染色体はtetraploidであることも判明し，S-S組み換えをおこした遺伝子と，S-S組み換えをおこしていない遺伝子が同一の細胞に共存していると考えられる。

2. $\delta+\alpha+$白血病細胞が大部分を占めると考えられるリンパ球分画において，J_H遺伝子はすべてC_μ遺伝子と連結しており，J_H遺伝子とC_α遺伝子を同時に含む制限酵素断片は検出できなかった。このことから，$\delta+\alpha+$白血病細胞では，RNA転写産物の継ぎ換え（splicing）によってIgD, IgA分子が作られると解釈される。

（総　　括）

1. double bearer細胞で，DNAの欠失をおこしているものがあることがわかったが，そういう細胞は，正常なB細胞の分化を反映しているとは考えられない染色体構成をしている。

2. 単一細胞では，はじめて，S-S組み換えをおこさずに2種のクラスのH鎖を産生している細胞が検出された。

3. 2の結果より，RNA転写産物の継ぎかえにより，2種のクラスのH鎖が産生される状態が存在するといえる。また，このことから，Yaoitaらのモデルにおける第I段階が一般的に存在することを示唆される。

論文の審査結果の要旨

免疫グロブリンH鎖遺伝子は，S-S組み換えというDNA欠失によって，いくつかの違った抗体産生遺伝子へと分化する（クラススイッチ）。

本論文では，2種類の免疫グロブリンを産生するB細胞，E3D10とL161について，これらが上述の分化の中間過程にあるか否かを検討した。前者は2種の分化的に異なる遺伝子を同時に持っていたが，後者は，一種の発現型遺伝子しかもっていなかった。後者では，スプライシングによって2種の抗体を作ることが示唆され，クラススイッチの中間過程に，スプライシングが関与する可能性を示す。

本論文は，クラススイッチにおけるスプライシングの関与を，単一な細胞レベルで，はじめて示したもので，博士論文に値する。