

## 特別講演

## 抗体記憶とゲノム不安定性

本庶 佑

京都大学客員教授（大学院医学研究科寄附講座免疫ゲノム医学講座，  
内閣府総合科学技術会議議員）

特別講演

## ＜学歴＞

昭和41年3月24日 京都大学医学部卒業  
 昭和42年4月1日 京都大学大学院医学研究科（生理系専攻）  
 昭和42年10月17日 医師国家試験合格  
 昭和46年3月23日 京都大学大学院医学研究科修了  
 昭和50年1月23日 医学博士学位取得（京都大学）

## ＜職歴＞

昭和41年4月1日 医師実地修練（京都大学医学部附属病院）  
 昭和42年3月31日 同 修了  
 昭和46年9月1日 米国カーネギー研究所発生学部門 客員研究員  
 昭和48年7月1日 米国NIH（NICHD分子遺伝学研究室）客員研究員  
 昭和49年11月1日 東京大学医学部助手（栄養学教室）  
 昭和54年12月1日 大阪大学医学部教授（遺伝学教室）  
 昭和59年3月1日 京都大学医学部教授（医化学教室）  
 平成7年4月1日 京都大学大学院医学研究科教授（分子生物学）  
 平成8年10月1日 京都大学大学院医学研究科長・医学部長併任  
 平成12年9月30日 同 任期満了  
 平成14年10月1日 京都大学大学院医学研究科長・医学部長併任  
 平成16年9月30日 同 任期満了  
 平成17年4月1日 京都大学大学院医学研究科寄附講座特任教授（免疫ゲノム医学講座）  
 平成18年6月26日 京都大学大学院医学研究科寄附講座客員教授（免疫ゲノム医学講座）  
 -併任-  
 昭和57年4月～昭和58年3月 京都大学医学部教授（免疫研究施設）  
 昭和63年4月～平成9年2月 京都大学遺伝子実験施設，施設長  
 平成3年6月～平成8年 フォガティースカラー（NIH）  
 平成11年4月～平成16年3月 高等教育局科学官（文部省）  
 平成16年4月～平成18年6月 日本学術振興会学術システム研究センター所長  
 平成17年10月 日本学術会議第二部会員  
 平成18年6月 内閣府 総合科学技術会議 議員

## ＜受賞等＞

昭和53年11月	日本生化学会奨励賞	平成6年3月	上原賞
昭和56年11月	野口英世記念医学賞	平成8年6月	恩賜賞・学士院賞
昭和57年1月	朝日賞	平成12年11月	文化功労者
昭和59年11月	大阪科学賞	平成13年5月	米国科学アカデミー外国人会員
昭和59年11月	木原賞（日本遺伝学会）	平成15年8月	ドイツ自然科学者アカデミー・レオ ポルディナ会員
昭和60年1月	ベルツ賞		
昭和63年6月	米国免疫学会名誉会員	平成16年11月	「最先端研究領域において活躍する 日本の研究者」（トムソン）
昭和63年11月	武田医学賞		
平成3年6月	フォガティースカラー（NIH）	平成17年12月	日本学士院会員
平成4年10月	ベーリング北里賞		

## 抗体記憶とゲノム不安定性

本庶 佑

京都大学大学院医学研究科 免疫ゲノム医学

AIDはBリンパ球が抗原に出会ったときに抗体遺伝子に変異を導入し、体細胞突然変異 (SHM) もしくはクラススイッチ組換え (CSR) を引き起こす。AIDは1) DNA切断に関与する活性, 2) CSRにおいて切断断端を保持し, 正しい組合わせでリコンビネーションが起こることを指示するという2つの機能を持っている。C末端側が欠落したAIDはCSR活性を失うが, DNA切断活性はむしろ増強され, これに伴いSHM活性も増強する。AIDの発現は抗原刺激によって活性化されるBリンパ球に限局されるのが通例であるが, 最近未成熟Bリンパ球や非リンパ球においてもAIDの発現が認められるという報告が見られるようになった。とりわけ, C型肝炎ウイルスやHピロリに感染することによってAIDの発現が引き起こされ, 発癌が誘導されるのではないかと推測される結果が報告されている。AIDは自らのゲノムに切断を入れる極めて稀な酵素であり, この結果そのターゲットが免疫グロブリンのみならずc-mycを初めとするoncogeneにも確認されるようになった。事実, AIDの発現により, 免疫グロブリンとc-myc遺伝子座の転座が引き起こされる。すなわち, AIDはその異常発現により, いわゆる「ゲノムの不安定化」を引き起こす遺伝子であり, その発現異常によって高頻度の発癌を引き起こす可能性が示されるようになった。とりわけ慢性的な病原体の感染により繰り返しAIDの発現が誘導される場合には, その危険性は極めて高い可能性がある。生命体は, このようなゲノム全体の不安定性という代償を払いながら, なおかつ病原体から身を守るために遺伝子の再構成という手段を進化の過程で選んだことになる。

## AID-Mediated Antibody Memory Generation and Genomic Instability

Tasuku Honjo

Department of Immunology and Genomic Medicine, Kyoto University Graduate School of Medicine

Activation-induced cytidine deaminase (AID) is specifically expressed in activated B cells and responsible for inducing somatic hypermutation (SHM) and class switch recombination (CSR). Mutations in the AID gene cause hyper IgM syndrome type II with severe immune deficiency due to the absence of all the isotypes except for elevated IgM without SHM. The critical questions about the function of AID are: a) how AID cleaves DNA to trigger recombination and mutation; and b) how it can distinguish the V region for SHM and the switch region for CSR. To initiate CSR AID induces staggered nick cleavage in the S region which lies 5' to each immunoglobulin constant region gene and rich in palindromic sequences. Topoisomerase 1 (Top1) controls the supercoiling of DNA by nicking, rotating, and religating one strand of DNA. Curiously, Top1 reduction or AID overexpression causes the genomic instability. We have found that the decrease in the Top1 protein by RNA-mediated knockdown augmented the AID-dependent S region cleavage as well as CSR. Furthermore, AID expression suppressed Top1 mRNA translation and reduced its protein level. In addition, Top1 reduction caused DNA structural alterations in the S region, which probably prevented Top1 from religation, causing irreversible cleavage. Consistently, the complete inactivation of Top1 by its specific inhibitor camptothecin blocked both the S region cleavage and CSR. The results indicate that Top1 is responsible for the S region cleavage in CSR.