論 文 内 容 要 旨

氏 名 玉原 亨

Bach2 (BTB and CNC homology-2) は、ベーシックロイシンジッパー (bZip) 構造を介して二量体を形成し、特定の DNA 配列である Maf recognition element (MARE) を認識して結合する転写抑制因子である。Bach2 は、形質細胞分化に必須の転写因子 Blimp-1 をコードする *Prdm1 (PR domain containing 1)* 遺伝子の転写を直接抑制する。そして、Prdm1 遺伝子制御を介し、胚中心 (germinal center; GC) において生ずる成熟 B 細胞の抗体遺伝子アイソタイプクラススイッチ組換え(class switch recombination; CSR)、および抗体可変部領域を変化させる体細胞突然変異 (somatic hypermutation; SHM) に必須である。すなわち、特異的シグナル依存的な Bach2 タンパク質核内蓄積は *Prdm1* 抑制持続に機能し、CSR 実行に必要な時間を生む。我々は、これを Time delay モデルとして提唱した。また、Bach2 は B 細胞初期分化において、抗体重鎖遺伝子組換えに失敗した細胞の除去機構においても機能することも近年報告されている。こうした Bach2 機能の多様性は、細胞分化段階特異的に発現する受容体からのシグナル伝達により活性制御されると考えられる。現在までに、PI3K シグナル伝達経路が Bach2 機能活性を制御することが報告されている。しかしながら、その詳細は不明である。

本研究では、PI3K シグナル伝達経路による Bach2 活性制御機構、および新規機能解明を目指す。その戦略として、IL-7 濃度依存的 に PI3K-Akt シグナル伝達経路のオンオフが切り替え可能な *Irf4*$^{-/-}$*Irf8*$^{-/-}$プレ B 細胞システムを用いた。プレ B 細胞分化段階において、Large プレ B 細胞は IL-7 受容体を介した PI3K-Akt シグナル伝達経路が減弱すると、Small プレ B 細胞へ分化し、抗体軽鎖遺伝子 (IgL) 組換えがおこることが知られている。その過程において、Bach2 は PI3K-Akt-mTOR シグナル伝達経路により *Bach2* 遺伝子転写レベルおよび Bach2 タンパク質レベルの２つの異なる制御を受けていた。そして、PI3K-Akt-mTOR シグナル伝達経路減弱は、Bach2 転写因子活性化を誘導した。さらに、Bach2 新規標的遺伝子として、細胞周期進行機能を持つ *Ccnd3* 遺伝子 (Cyclin D3 をコードする) を見いだした。これらの研究により、Bach2 はプレ B 細胞分化において PI3K シグナル伝達経路減弱に伴い、細胞周期停止を誘導することが示唆される。