



東レ科学振興財団創立60周年記念式典

2023年3月15日

本庶 佑

京都大学 高等研究院 副院長・特別教授
医学研究科 がん免疫総合研究センター センター長

京都大学医学部入学の頃 1960年4月



臨床 患者さんの役に立つ

疑問

何人の患者さんの役に立つことができるのか
治らない患者さんが多い
治る患者さんは手助けを必要としているか



基礎 研究によって新しい治療法を見つける

効果

治らなかった患者さんが治る
世界中の何百万人に貢献できる



早石修教授 医化学第一講座 1966年





好奇心 (Curiosity)

勇氣 (Courage)

挑戰 (Challenge)

確信 (Confidence)

集中 (Concentration)

繼續 (Continuation)

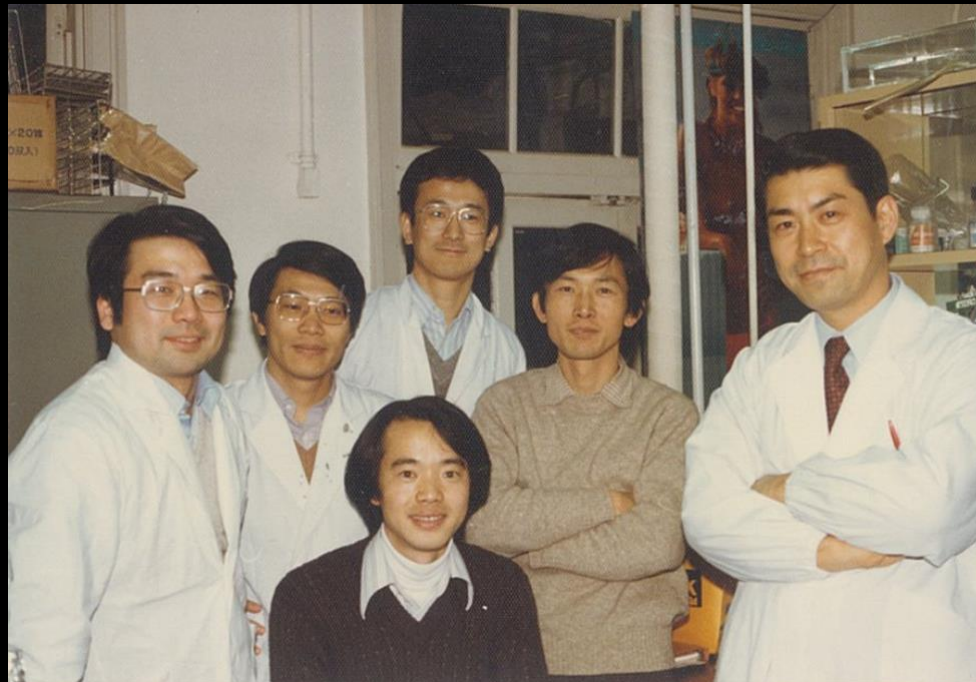


大阪大学医学部 中之島に学舎があった頃



1879年4月～1993年まで

大阪大学遺伝学教室員たちと 1983年





第21回(昭和55年度)

助成

東レ科学技術研究助成候補者推薦書

昭和55年//月//日

財団法人 東レ科学振興会 御中

推薦者

協 会 名 財団 日本生化学会
学 会 名 日本生化学会
所 在 地 大阪府大阪市北区
代 表 者 氏 名 会長 山科 郁 男

下記のとおり東レ科学技術研究助成の候補者を推薦します。

Table with columns: 代表研究者, 主な協同研究者, 研究題目, 研究目的, 研究助成金希望金額. Includes names like 本庶 佑 and 中居 純子.

Handwritten notes in Japanese: 大塚, 佐藤, 佐藤, 佐藤

リンパ球分化の過程における抗体遺伝子再構成の分子機構

Molecular Mechanism of Antibody Gene Rearrangement during Lymphocyte Differentiation

大阪大学教授 本 庶 佑 Prof., Osaka Univ. Tasuku Honjo
大阪大学助手 中 居 純 子 Assist., Osaka Univ. Sumiko Nakai
大阪大学助手 西 田 育 巧 Assist., Osaka Univ. Yasuyoshi Nishida
大阪大学助手 片 岡 徹 Assist., Osaka Univ. Tohru Kataoka

Germline antibody genes are converted to expressed forms by DNA rearrangements during lymphocyte differentiation. We have already shown that such rearrangements involve two types of recombination, namely V-J joining and S-S recombination. We have also demonstrated that the intervening DNA segment of the joining genes is deleted. The purpose of this investigation is to elucidate the molecular mechanism of the R-S recombination and its regulatory mechanism. These studies will contribute for the understanding of the cellular differentiation in the higher organism.

研究目的と概要

抗体遺伝子はリンパ球の分化の過程で構造変換を起こし発現型の遺伝子に再構成される。本研究ではすでにこの再構成が V-J 連結と S-S 連結との2段階の DNA 組換えによって起こることを示した。さらにその際、中間部分 DNA の欠失を伴うことを明らかにした。本研究ではこのような欠失を伴う DNA 組換えがどのような分子機構によってどのように調節されているかを明らかにして高等動物の分化の機構を解明する糸口とすることを目的とする。

生じた子孫の中に抗体遺伝子の欠失したものと重複したものが見られる。従って、リンパ球コロニーよりハイブリドームを作製し、1個のリンパ球の子孫の細胞株の DNA を抽出する。その DNA 中で抗体遺伝子の欠失と重複を調べる。重複や欠失のある遺伝子を遺伝子操作の方法で単離し、その構造を電子顕微鏡や塩基配列の決定により解析する。以上の検討の結果、抗体遺伝子の重複したものがかなりの数、同定できれば、娘染色体交換モデルは正しいと考えられる。

1. 欠失を伴う DNA 組換えのモデル

染色体上からある遺伝子の欠失を来す機構として次の2通りの可能性が考えられる。第1のモデルは1本の染色体上で環状欠失するものである。第2のモデルは2本の染色体間の不等交叉によるものである。これは体細胞では DNA の複製の直後に娘染色体間で起こる可能性があり、娘染色体交換と呼ばれる現象である。この場合は分裂した一方の細胞では欠失が他方では重複が認められる。本研究者が単離した発現型 r1 遺伝子は環状欠失モデルでは説明困難な構造をしていた。さらにすでに報告された別の2つの現象についても環状欠失モデルでは説明が困難であったが、娘染色体交換モデルではすべてうまく説明できた。本研究では娘染色体交換モデルが正しいかどうかを次の方法で試す。

2. 娘染色体交換モデルの検討

このモデルが正しければ1個のリンパ球から分裂して

発表論文

- 1) T. Kataoka, T. Kawakami, N. Takahashi and T. Honjo: Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 77, 919 (1980)
2) Y. Yaoita and T. Honjo: Nature, 286, 850 (1980)
3) T. Honjo, T. Kataoka, Y. Yaoita, A. Shimizu, N. Takahashi, Y. Yamawaki-Kataoka, T. Nikaïdo, S. Nakai, M. Obata, T. Kawakami and Y. Nishida: Cold Spring Harbor Symp. Quant. Biol. 45, in press (1981)
4) T. Kataoka, T. Miyata and T. Honjo: Cell, 23, 357 (1981)
5) M. Obata, T. Kataoka, S. Nakai, H. Yamagishi, N. Takahashi, Y. Yamawaki-Kataoka, T. Nikaïdo, A. Shimizu and T. Honjo: Proc. Natl. Acad. Sci. USA in press (1981)

公益財団法人 東レ科学振興会 第21回事業報告書(昭和55年度) Toray Science Foundation ANNUAL REPORT1980

注 1. 紙面不足の場合は別紙に記入のこと (16-01)
2. 複写をとる関係上、黒インクで明瞭に記入のこと

本庶 佑

昭和55年度（第21回）東レ科学技術研究助成受領



| | |
|----------------|----------------------------|
| 受領年度（回） | 昭和55年度（第21回） |
| 受領年月日 | 昭和56年3月24日 |
| 推薦者 | 日本生化学会 |
| 研究業績 | リンパ球分化の過程における抗体遺伝子再構成の分子機構 |
| 受賞者（所属は当時のもの） | 大阪大学教授 本庶佑 |
| ノーベル生理学・医学賞受賞年 | 平成30年 |

東レ科学振興財団HPより



東シ科学技術研究助成

分野： 理学・工学・農学・
薬学・医学（除・臨床医学）

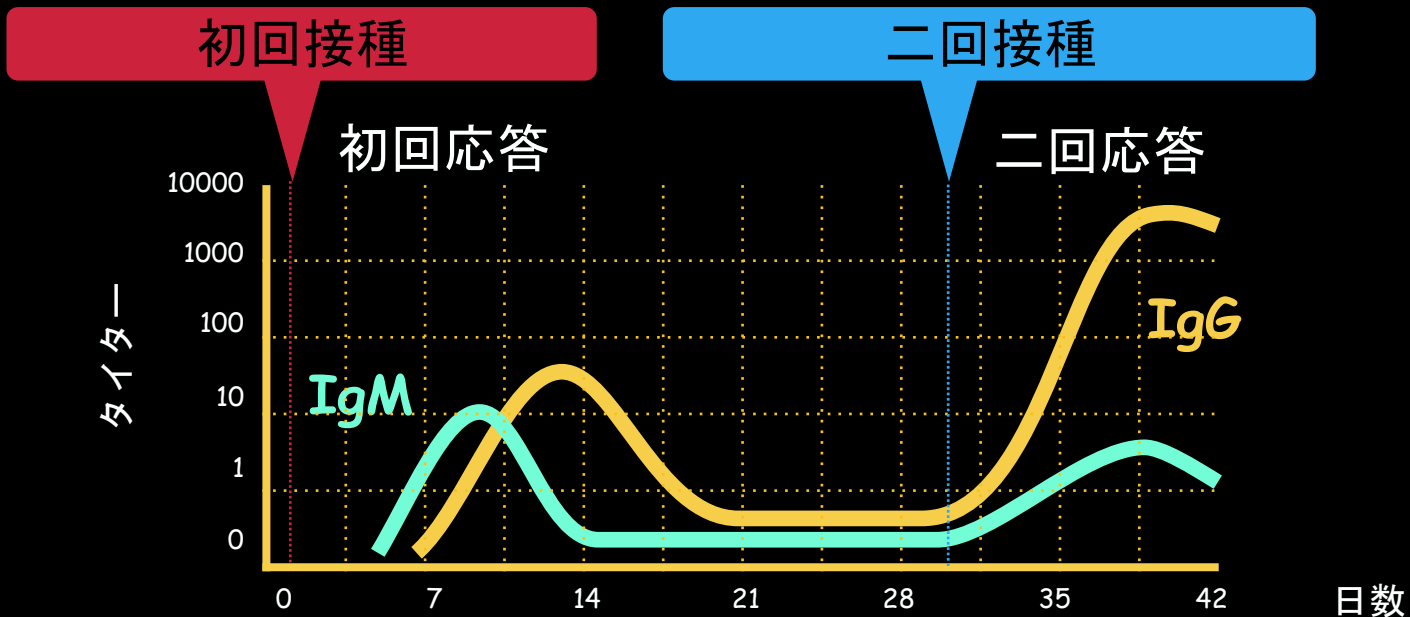
毎年総額 1 億 3 千万円

（1 件 3 千万円程度まで、1 0 件程度）

科研費配分状況一覽 (令和4年度 新規採択分)

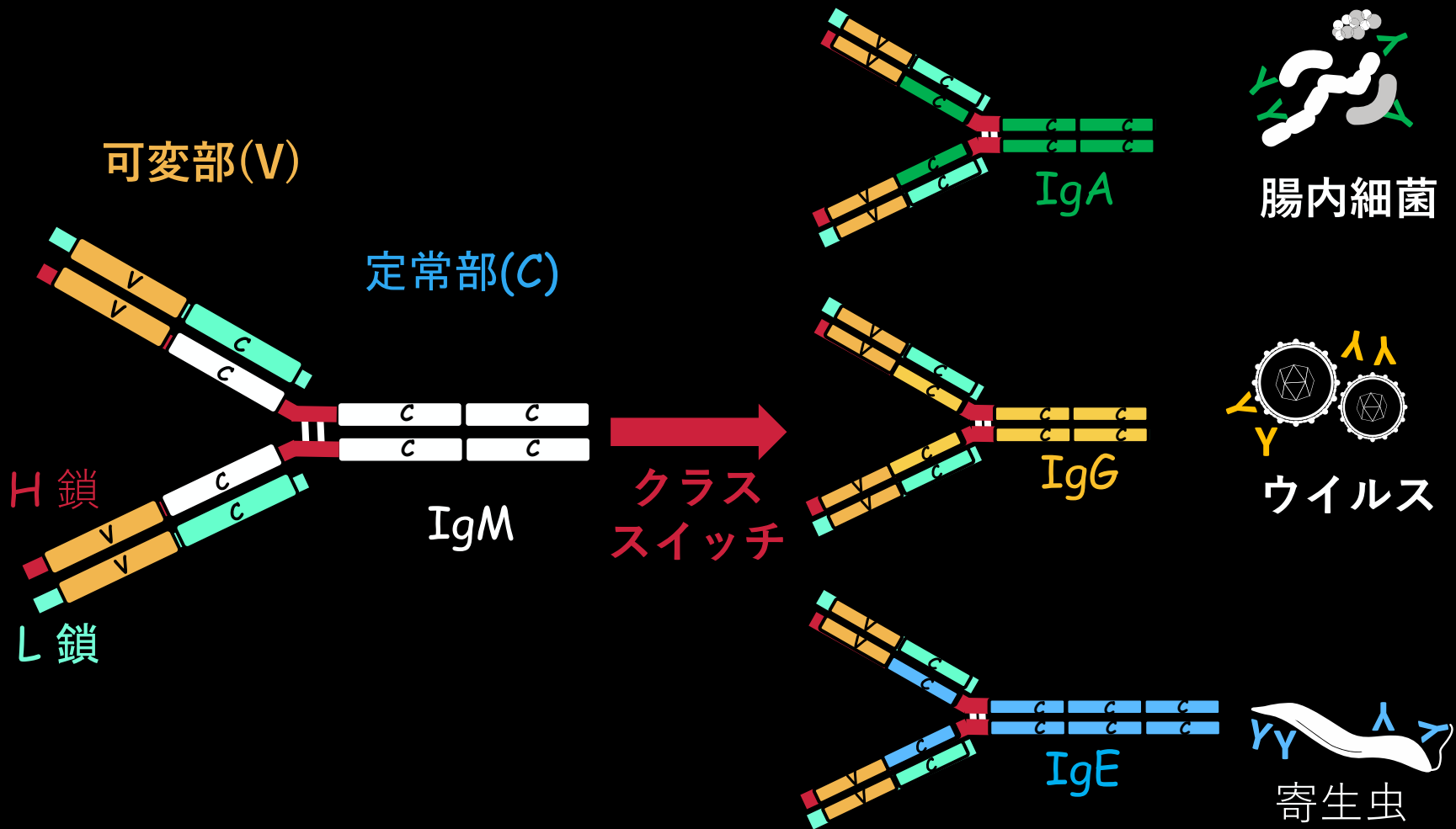
| 研究種目 | 採択 (件) | 採択率 (%) | 配分額 (円) | 1課題あたりの配分額 | |
|---------|-----------|------------|------------|------------|-----------|
| | | | | 平均 (円) | 最高 (円) |
| 特別推進研究 | 10 | 11.4 | 9億7,180万 | 9,718万 | 1億8,830万 |
| 基盤研究(S) | 80 | 12.3 | 32億3,340万 | 4,042万 | 8,670万 |
| 基盤研究(A) | 526 | 27.4 | 59億7,200万 | 1,135万 | 2,900万 |
| 基盤研究(B) | 3,403 | 29.5 | 170億6,120万 | 501万 | 1,380万 |
| 基盤研究(C) | 12,952 | 28.5 | 147億7,840万 | 114万 | 310万 |

抗原（ワクチン）投与による 抗体記憶形成

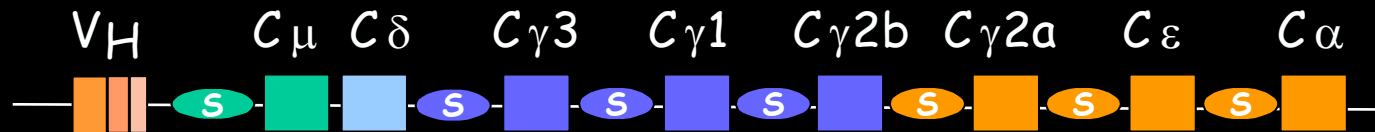


？
抗原結合能力の上昇
(体細胞突然変異)
抗体処理能力の多様化
(クラススイッチ)

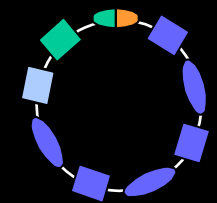
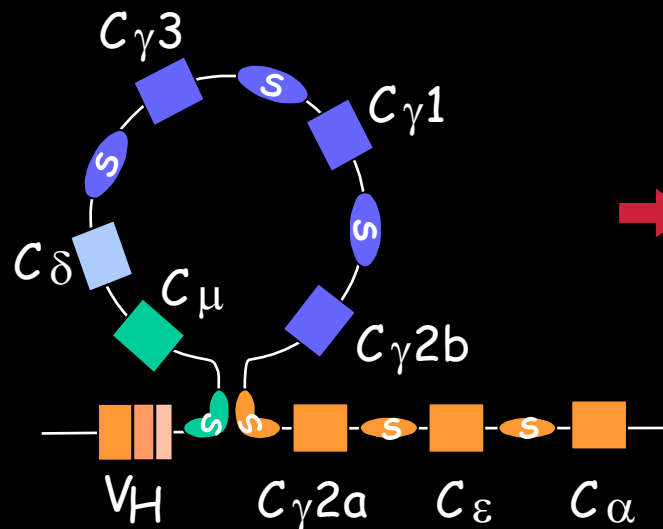
クラススイッチは重鎖の定常部と抗体の機能を変える



クラススイッチ組換えは 大きなDNA断片の欠失を起こす



クラススイッチ組換え
(CSR)



環状欠失
DNA



T. Kataoka



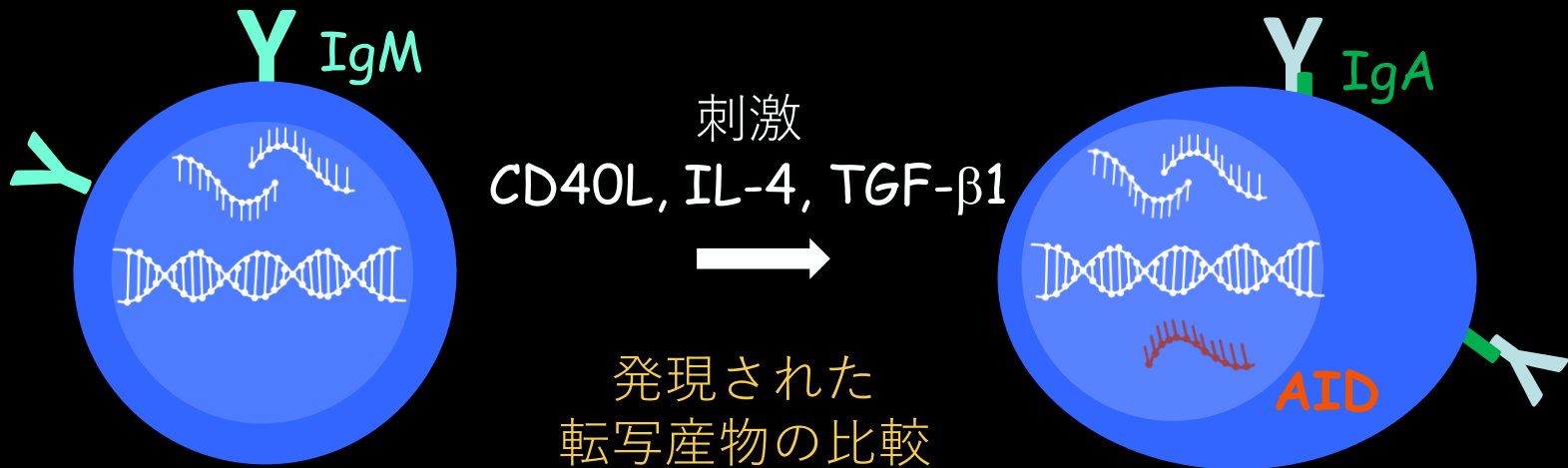
A. Shimizu

T. Honjo & T. Kataoka, PNAS (1978)

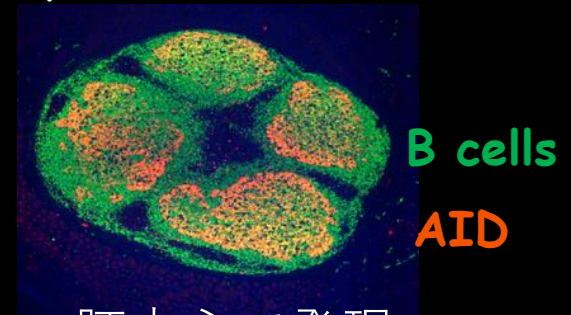
T. Kataoka *et al.*, PNAS (1980)

A. Shimizu *et al.*, Cell (1982)

クラススイッチ前と後の遺伝子発現の差から AIDを発見



Activation Induced
cytidine Deaminase



胚中心で発現



M. Muramatsu *et al.*, J.Biol. Chem. (1999)

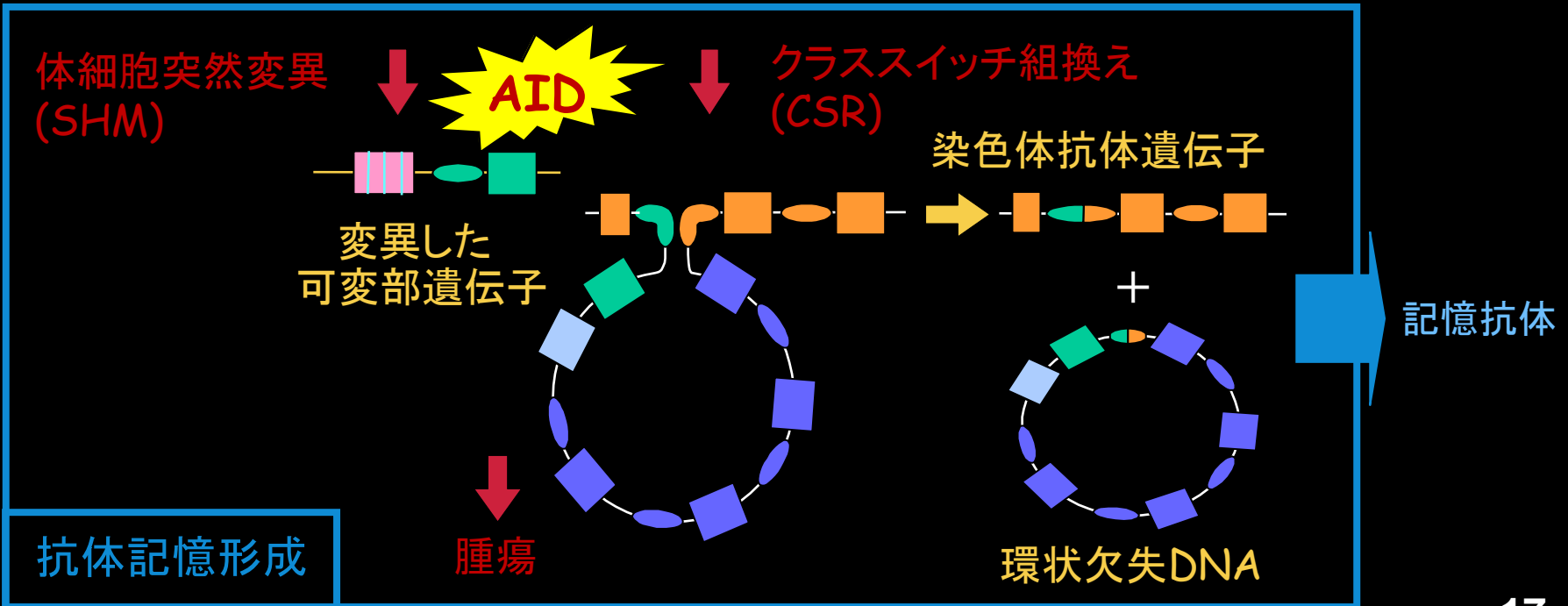
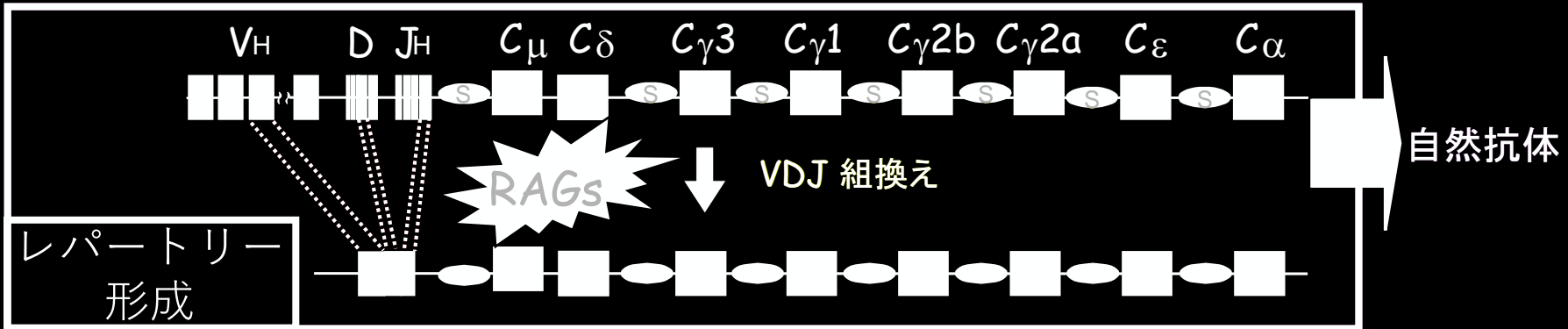


- ・ヒトのAID欠損症は高IgM血症 II 型で
マウスAID欠損と同じ表現型である

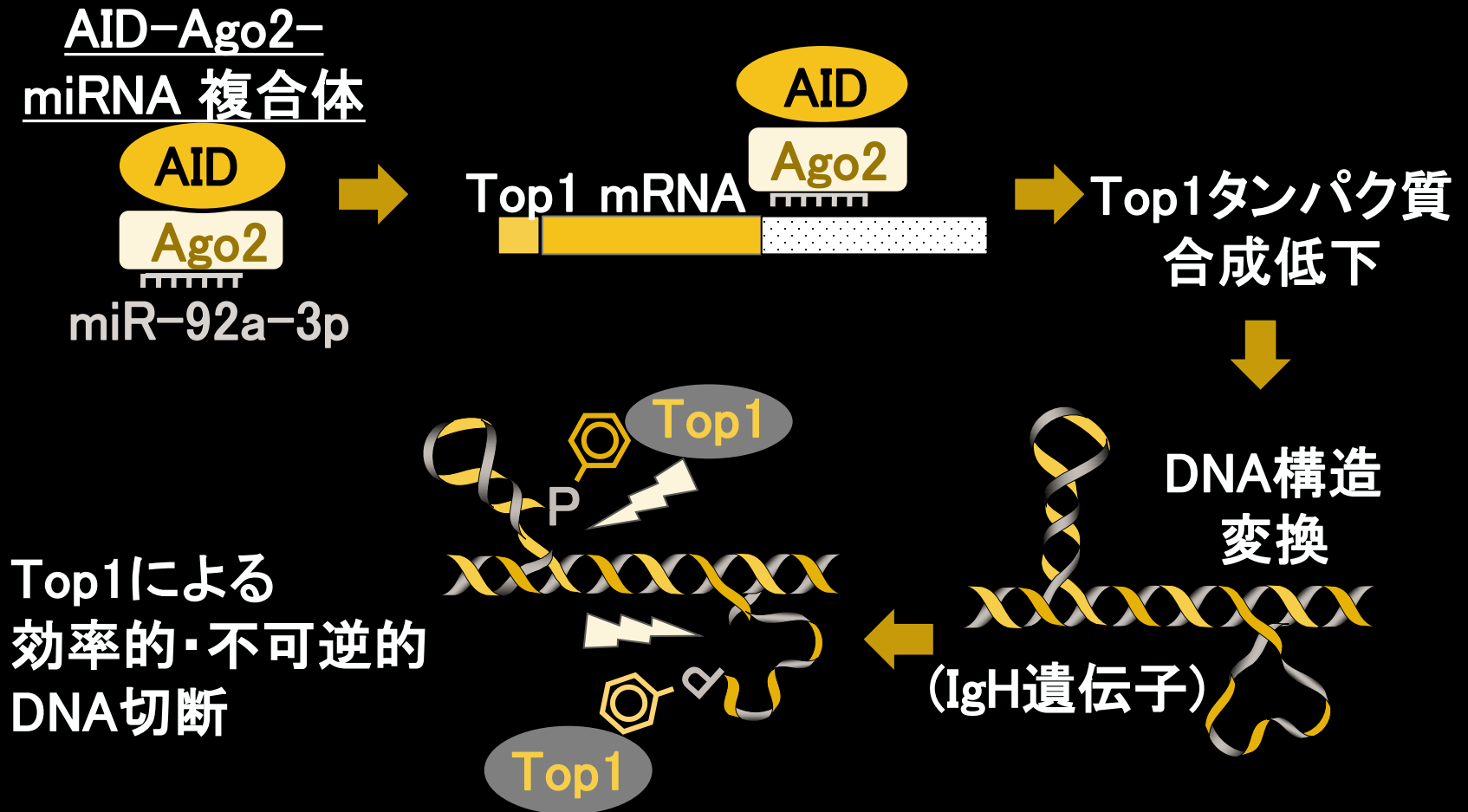
P. Revy et al., Cell (2000)

- ・従って、AIDはワクチン接種の原理である
抗原記憶を抗体遺伝子に刻む酵素だ

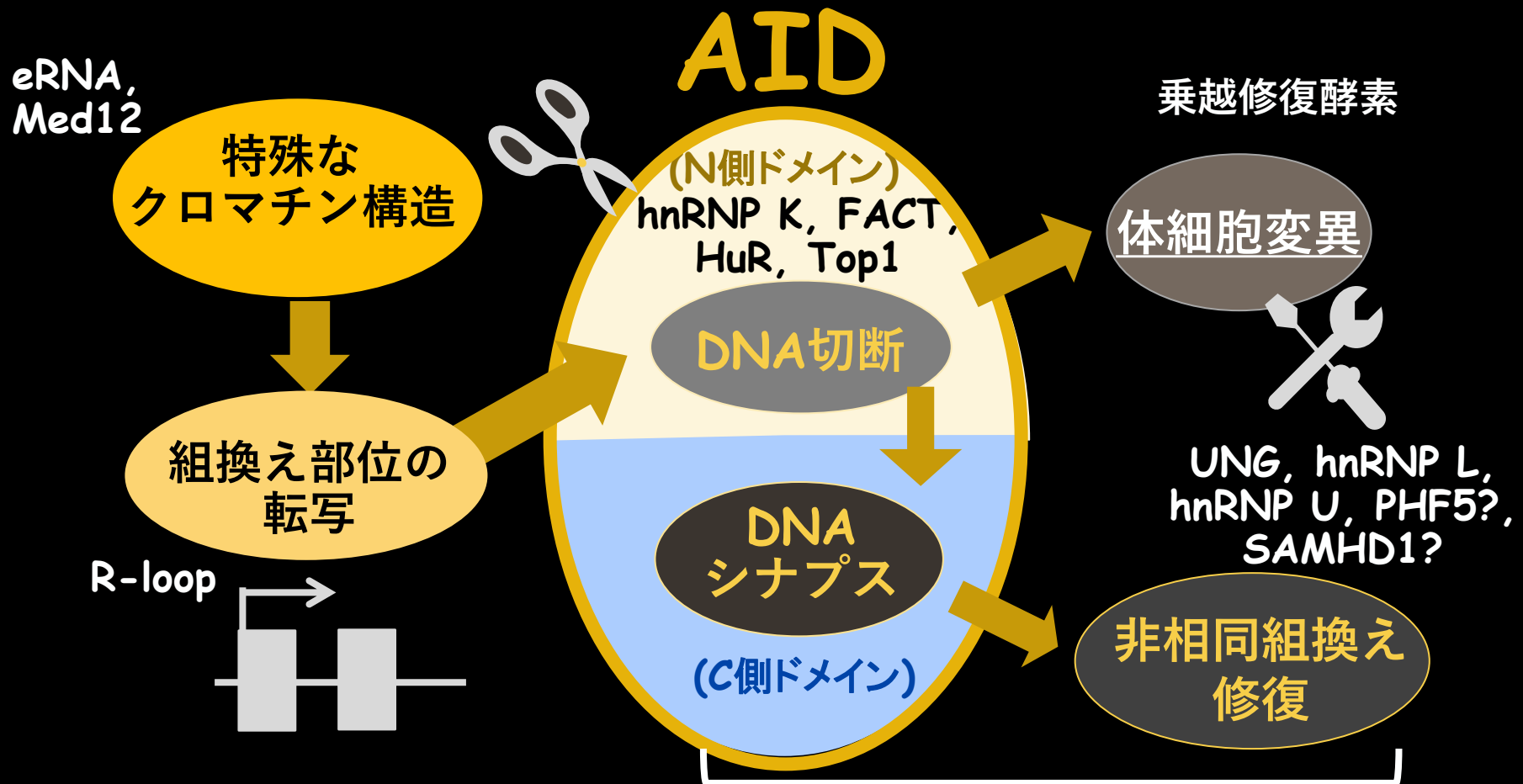
AID はワクチンが働くように 抗体記憶をゲノムに刻む



AIDはTop1タンパク質合成を妨げ DNA切断効率を高める



AID のN側はDNA切断、 C側はDNAシナプスを司り、 IgH遺伝子組換えを行う



クラススイッチ組換え



ご清聴ありがとうございました