

Molecular Mechanism of Antibody Gene Rearrangement during
Lymphocyte Differentiation

大阪大学教授	本 庶 佑	<i>Prof., Osaka Univ.</i>	Tasuku Honjo
大阪大学助手	中 居 純 子	<i>Assist., Osaka Univ.</i>	Sumiko Nakai
大阪大学助手	西 田 育 巧	<i>Assist., Osaka Univ.</i>	Yasuyoshi Nishida
大阪大学助手	片 岡 徹	<i>Assist., Osaka Univ.</i>	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 S-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。本研究者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。

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糸構造として次の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糸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、娘染色糸交換モデルではすべてうまく説明できた。本研究者は娘染色糸交換モデルが正しいかどうかを次の方法で試す。

2. 娘染色糸交換モデルの検討

このモデルが正しいければ1個のリンパ球から分裂して

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共存するはずである。従って、リンパ球コロニーよりハイブリドーマを作製し、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、同定されれば、娘染色糸交換モデルは正しいと考えられる。

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. Nikaido, 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. Nikaido, A. Shimizu and T. Honjo : Proc. Natl. Acad. Sci. USA in press (1981)