

**京都大学教育研究振興財団助成事業
成 果 報 告 書**

H31年 4月 12日

公益財団法人京都大学教育研究振興財団

会長 藤 洋 作 様

所属 部 局 京都大学ウィルス・再生医科学研究所 再生免疫学分野

職 名 准教授

氏 名 宮崎 正輝

助 成 の 種 類	平成30年度 ・ 研究活動推進助成		
申請時の科研費 研究 課 題 名	リンパ腫への進展における染色体OSとがん抑制遺伝子の発現抑制の分子機構		
上記以外で助成 金を充当した 研 究 内 容	該当なし		
助成金充当に関 わる共同研究者	(所属・職名・氏名) 該当なし		
発表学会文献等	(この研究成果を発表した学会・文献等) 特になし		
成 果 の 概 要	研究内容・研究成果・今後の見通しなどについて、簡略に、A4版・和文で作成し、添付して下さい。(タイトルは「成果の概要／報告者名」)		
会 計 報 告	交付を受けた助成金額	1,000,000 円	
	使用した助成金額	1,000,000 円	
	返納すべき助成金額	0 円	
	助成金の使途内訳	費 目	金 額
		海外共同研究滞在費・旅費	526,392
		研究試薬・消耗品	237,012
		国際学会参加・旅費	236,596
当財団の助成に つ いて	(今回の助成に対する感想、今後の助成に望むこと等お書き下さい。助成事業の参考にさせていただきます。) 今回の研究助成は、科研費が当たらず困っていたところでしたので、研究費を頂けたのは非常に有り難いものでした。また自由に予算を使えるとのことで、海外の共同研究先(カリフォルニア大学サンディエゴ校、イエール大学)での議論や新規実験の習得、京都大学での実験試薬などに利用させていただき、今回の助成金のお陰で研究が進展致しました。今後も、基礎研究に対する手厚いサポートを何卒よろしくお願い致します。		

京都大学教育研究振興財団
平成30年度・研究活動推進助成 成果の概要

ウィルス・再生医科学研究所
准教授 宮崎正輝

平成30年度の1年間の研究成果の報告をします。

これまで私は一貫して、T細胞の分化・活性化における転写制御機構の解明に取り組んできました。特に、最近では、bHLH型転写因子E2Aと、その拮抗因子であるId因子(Id1-4)のバランスによる遺伝子発現プログラムについて解析を進め、特に2017年に、E2A-Id2のバランスによる獲得免疫リンパ球と自然免疫リンパ球の分化の分岐点の制御について、世界で初めてモデルを提唱し、論文として報告しました(Miyazaki M., et al., Immunity 2017) (図1)。

2018-2019年は、この研究をさらに発展させるべく、新しい試みをはじめた。特にT細胞、B細胞という獲得免疫リンパ球の一番の特徴は、遺伝子再構成による抗原受容体(B細胞受容体(BCR)、T細胞受容体(TCR))による、特異的な抗原認識を介した免疫反応であることであり、この分子機構こそが獲得免疫にとって最も重要であると考え、この機構の解明を試みた。Working hypothesisとしては、”E2Aが獲得免疫リンパ球の特徴を付与するのであれば、遺伝子再構成分子(Rag1/Rag2)の発現を調節するはず!”と考え、Rag1/Rag2遺伝子座のE2Aの結合領域を解析し、発現調節領域の同定を試みた。

そのためE2AのT前駆細胞、B前駆細胞におけるE2AのChIP-seqデータを解析した。驚いたことに、T細胞、B細胞ではE2Aは異なるエンハンサー領域を形成し、それぞれが独立して同じ標的遺伝子の発現を調節していると考えられた。またこのことと一致して、エンハンサー領域のDNAメチル化についても解析を行った。結果、B前駆細胞においては、T細胞特異的なエンハンサー領域のCpG DNAがメチル化されており、一方、T前駆細胞では、B細胞特異的なエンハンサー領域のCpG DNAのメチル化は低かった。このことは細胞種特異的なエンハンサーとDNAの脱メチル化の関連性を示唆するものであり、重要な発見であった(図2)。

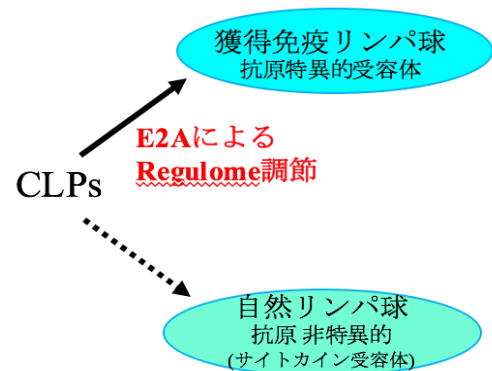


図1 E2AによるRegulome調節と獲得免疫リンパ球の分化

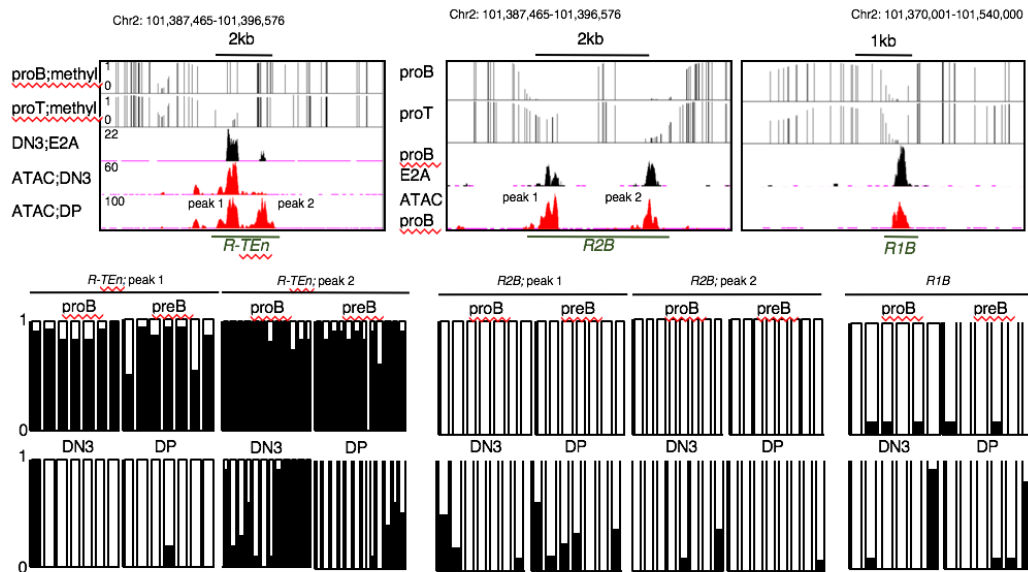


図 2 T, B細胞特異的エンハンサーにおけるCpG DNA メチル化の解析

これらのエンハンサー機能の重要性を証明するため、エンハンサー領域の欠損マウス/変異マウスを作成し、生物個体を用いて、仮説の証明を行っている。

こうした分子機構について、専門家と議論する必要性を感じ、E2Aの発見者であり転写制御の世界的大家であるカリフォルニア大学サンディエゴ校 (UCSD) の Murre 特別教授、Rag1/Rag2 遺伝子の発見者であり 30 年に渡り Rag1/2 分子を研究しているイェール (Yale) 大学の David Schatz 教授との直接の議論のため、2018 年 8 月と 2019 年 3 月の 2 回、渡米し両教授と長時間に渡り、データを元に直接、議論を行った。様々な可能性、具体的な実験の提案、大きな視点からの提言をもらい、研究を大きく発展させるため、現在も研究を継続している。

今回の研究助成により、こうした直接の議論の機会を得ることに、躊躇せずに積極的に渡米でき、非常に価値のある機会となりました。こうした機会を得ることができたのは本研究助成によるものであり、深く感謝致します。