

39 抗体の機能的差異を生み出す分子機構の解析

菅井 学

抗体の質の変化に関わる活性化B細胞で起こる二つのイベント「クラススイッチ組換え」と「形質細胞への分化」は相互排他的な過程であり、それぞれに必要な転写因子の多くは既に同定されているにも関わらず、分化の方向を決定する初期過程に関する知見はほとんど無い。私たちは、活性化B細胞に起こる様々な変化を調べた結果、活性化B細胞はミトコンドリアの機能的相違によって、クラススイッチしやすい細胞集団と、形質細胞に分化しやすい細胞集団に事前に区別できることを見いだした。この細胞集団を詳細に調べることによって、活性化B細胞の分化決定プログラムの初期過程を明らかにすることを目指した。In vitroにて、クラススイッチ（形質細胞分化）誘導した脾臓B細胞から、ミトコンドリア機能の違い（ミトコンドリア量・ミトコンドリア膜電位とも高い細胞集団 P1 と、ミトコンドリア量・ミトコンドリア膜電位とも低い細胞集団 P2）によって分取した細胞を用いて、RNA 発現量、タンパク発現量などを調べた結果、発現に違いを認めるいくつかの遺伝子を同定した。これらの data をもとに鍵となる分化制御因子の候補を絞り、活性化B細胞分化制御機構を明らかにすることが今後の課題である。

Gene Set Enrichment Analysis (GSEA) による上位 20 位までの結果

Rank	Pathway enriched in P1	Rank	Pathway enriched in P2
1	RNA degradation	1	Protein export
2	Spliceosome	2	Ribosome
3	Homologous recombination	3	Aldosterone regulated sodium reabsorption
4	Cysteine and Metionine metabolism	4	Regulation of autophagy
5	One carbon pool by polate	5	Lybosome
6	Butanoate metabolism	6	N glycan biosynthesis
7	ABCTransporters	7	Methabolism of xenobiotics by cytochrome P450
8	Citrate cycle TCA cycle	8	Autoimmune thyroid disease
9	Viral myocarditis	9	Intestinal immune network for IgA production
10	Pentose phosphate pathway	10	T cell receptor signaling pathway
11	Aminoacyl tRNA biosynthesis	11	Snare interactions in vesicular transport
12	Glycolysis gluconeogenesis	12	Leukocyte transendothelial migration
13	DNA replication	13	Cell adhesion molecules cams
14	Galactose metabolism	14	Natural killer cell mediated cytotoxicity
15	Mismatch repair	15	Vibrio cholerae infection
16	NOD like receptor signaling pathway	16	Drug metabolism cytochrome P450
17	RNA polymerase	17	Leishmania infection
18	Lysine degradation	18	Glycosaminoglycan degradation
19	Biosynthesis of unsaturated fatty acids	19	Drug metabolism other enxyes
20	Nucleotide excision repair	20	Antigen processing and presentation