

61 E-Id 転写因子による遺伝子発現プログラム発動の解明

宮崎 正輝

細胞分化・活性化の過程において、その分化系列、または活性化に特異的な転写因子は、新たな遺伝子発現プログラムを発動し、同時に他の系列へのプログラムを抑制することで細胞の運命を適正に制御すると考えられている。この制御の破綻は、分化異常、活性化異常や細胞の癌化などを引き起こすと考えられる。しかしながら、この過程で一体何が起きているのか、その分子機構は未だ明らかでない。転写制御因子である Id 因子は、T 細胞の分化・活性化を制御する重要な転写制御の軸であることをこれまで報告してきた。特に Id2/Id3 の欠損マウスでは、T 細胞の異常な活性化、濾胞性ヘルパー T 細胞への分化誘導が認められ、さらに高齢マウスでは、高率に T 細胞性リンパ腫の発生を認めた。特に我々が注目したのは、このマウスモデルを解析することで“異常に活性化した T 細胞”から“悪性リンパ腫細胞”への進展が観察できることである。この活性化から癌化へのプロセスの分子機構を解明するため、RNA-seq/ChIP-seq/ATAC-seq などの分子生物学実験を行った。結果、活性化 T 細胞では遺伝子発現プロファイルの大きな変化があり、アクティブエンハンサーレパトア (Regulome) の変化を認めた。一方、リンパ腫になると逆にアクティブエンハンサーの絶対数が明らかな減少を認めた。このことは、活性化から癌化に至る過程は、新たなプログラムを獲得するのではなく、より先鋭化したプログラムだけを発動しているとも言える。

さらにマウス遺伝学的解析から、リンパ腫発生抑制は、Ink4a-Arf の発現に依存していることが明らかとなった。現在、さらなる詳細な解析を進めている。

T 細胞の活性化とリンパ腫発生のまとめ

