

Plasma cell differentiation is regulated by the expression of histone variant H3.3

齋藤, 雄一

<https://hdl.handle.net/2324/7363616>

出版情報 : Kyushu University, 2024, 博士 (医学) , 課程博士
バージョン :
権利関係 : Creative Commons Attribution 4.0 International



(別紙様式2)

氏 名	齋藤 雄一			
論 文 名	Plasma cell differentiation is regulated by the expression of histone variant H3.3 (形質細胞分化は、ヒストンバリエントH3.3の発現によって制御される)			
論文調査委員	主 査	九州大学生体防御医学研究所	教授	澤 新一郎
	副 査	九州大学	教授	新納 宏昭
	副 査	九州大学	教授	中島 欽一

論 文 審 査 の 結 果 の 要 旨

形質細胞はB細胞から分化し、抗体の分泌を通じて体液性免疫を司り、感染に対する宿主保護において重要な役割を果たす。B細胞は、抗原による刺激またはToll様受容体の刺激によって活性化され、短命な形質芽細胞を介して、さらに長命な形質細胞に分化する。B細胞のアイデンティティが失われ、形質細胞へ分化する過程には、広範な転写因子およびエピジェネティックな再構成を伴う。転写因子の構成変化には、形質細胞特有の遺伝子の発現亢進と、B細胞特有の遺伝子の抑制が関与している。これらの2つの転写因子群は、互いの遺伝子発現を制御することで、各細胞状態を維持することがわかっている。また、エピジェネティックな再構成としては、DNAメチル化やヒストンの翻訳後修飾が、B細胞分化のさまざまな段階でダイナミックに変化することも理解されている。エピジェネティック因子としては、ヒストン変異体が細胞の発生段階における選択された遺伝子の発現も制御することが明らかになっている。しかし、形質細胞分化におけるヒストン変異体の役割についてはほとんど解明されていない。ヒストンを形成するコア蛋白H3の変異体であるH3.3は、細胞分裂非依存的なヌクレオソームへの取り込みを介して、活性化したクロマチンの状態を特徴づけることがわかっている。本研究では、形質細胞の分化におけるH3.3の重要性を解明することを試みた。まず申請者らは、B細胞から形質細胞への分化中に、H3.3の発現や、H3.3のクロマチンへの沈着が減少し、また、クロマチンへの転写因子などのアクセスしやすさ（クロマチンアクセシビリティ）が大幅に変化することを示し、それらの間に相関関係があることを見出した。次に、強制的なH3.3発現による、H3.3発現低下の阻害は、H3.3特異的シャペロンのH3.3認識配列に依存して、形質細胞分化を阻害した。この結果より、形質細胞分化阻害は、H3.3特異的シャペロンによって制御されている可能性が示唆された。強制的なH3.3発現による形質細胞分化阻害の機構としては、Irf4、Prdm1、Xbp1などの形質細胞関連遺伝子の転写の阻害および、B細胞関連遺伝子であるPax5、Bach2、Bcl6の転写維持が認められた。同時に、持続的なH3.3発現は、形質細胞に特徴的なクロマチンアクセシビリティへの変化を妨げた。申請者らのこれらの研究結果は、H3.3の、発現変化とクロマチンへの適切な沈着変化が、形質細胞の分化を制御することを示唆している。

以上の成績はこの方面の研究の発展に重要な知見を加えた意義あるものと考えられる。本論文についての試験はまず論文の研究目的、方法、実験成績などについて説明を求め、各調査委員より専門的な観点から論文内容及びこれに関連した事項について種々質問を行ったが適切な回答を得た。

よって調査委員合議の結果、試験は合格と決定し、博士（医学）の学位に値すると認める。

なお本論文は共著者多数であるが、予備調査の結果、申請者が主導的役割を果たしていることを確認した。