

# 骨髄における B 細胞分化を制御する新たなメカニズムを解明 —mRNA 制御が司る B 細胞分化機構の発見—

## 概要

京都大学大学院医学研究科の三野享史 助教、竹内理 教授らの研究グループは、RNA ヘリカーゼとして機能する RNA 結合タンパク質 UPF1<sup>\*1</sup>が B 細胞<sup>\*2</sup>の初期分化に必須の機能を担っていることを明らかにしました。

B 細胞は骨髄において、免疫グロブリン遺伝子の再構成<sup>\*3</sup>や細胞増殖といった一連の過程を経ることで分化します。この過程により、ヒトは特異的で膨大なレパートリーの抗体を産生できるようになり、細菌やウイルスなどの多様な外敵に対する強固な生体防御システムが築き上げられます。これまで、B 細胞の分化過程を制御する遺伝子の発現がどのようにコントロールされているのか詳細なメカニズムは明らかとなっていないままでした。

本研究では、RNA 結合タンパク質 UPF1 が、①初期大型プレ B 細胞における免疫グロブリン遺伝子の DNA 再構成および、②小型プレ B 細胞への分化における最適な遺伝子発現変化を制御することを明らかにしました (図 1)。その際、UPF1 が免疫応答、細胞周期、折りたたみ不全タンパク質応答に関連する遺伝子をコードする mRNA<sup>\*4</sup>と結合し、mRNA の分解を誘導することでそれらの発現量を負に調節し、B 細胞分化を制御していることを明らかにしました。本研究は、複雑な B 細胞分化の分子メカニズムを解明したものです。B 細胞は抗体を産生する重要な免疫細胞であり、本研究の成果は液性免疫不全(B 細胞の異常)などの免疫疾患の病態解明に繋がると期待されます。

本研究成果は、2024 年 7 月 9 日に国際学術誌「Nature Communications」にオンライン掲載されました。

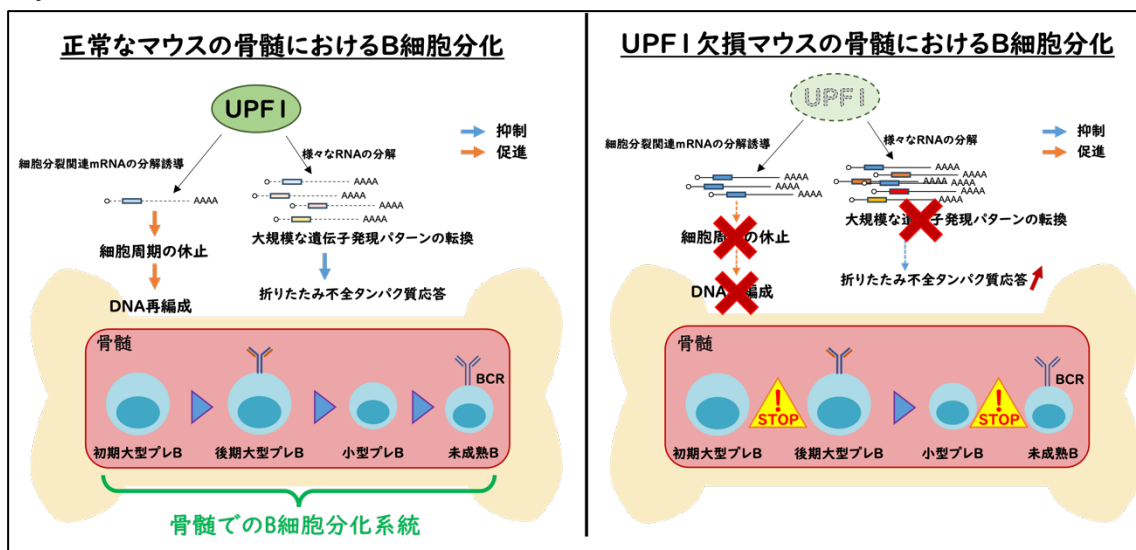


図 1 RNA 結合タンパク質 UPF1 による B 細胞分化制御モデル

## 1, 背景

細菌やウイルスなど体内に侵入した外敵から身を守る免疫システムの中で、B 細胞は病原体を認識・排除する「抗体」を産生する役割を担っています。B 細胞は骨髄において造血幹細胞(hematopoietic stem cell, HSC) を起源とし、B 細胞への運命決定がなされるとプレプロ B 細胞と呼ばれるようになり、その後、プロ B 細胞、初期大型プレ B 細胞、後期大型プレ B 細胞、小型プレ B 細胞を経て、細胞表面に B 細胞受容体を発現する未成熟 B 細胞となり、この状態で骨髄から脾臓へと移動し更なる成熟過程へと移行します (図 2)。B 細胞の分化過程の中で、免疫グロブリン遺伝子における DNA 再構成を経ることで特異的で膨大なレパートリーの抗体を産生することができ、細菌やウイルスなどの外敵から身を守る強固な生体防御システムを築き上げます。これまでに、B 細胞分化における転写因子による遺伝子発現制御の重要性が解明されてきましたが、近年では転写された RNA に対する転写後調節による B 細胞の初期分化制御の重要性が明らかとなってきました。

RNA ヘリカーゼである UPF1 は、異常なタンパク質に翻訳される変異 mRNA を分解する「mRNA 品質管理」の一つであるノンセンス変異依存 mRNA 分解(NMD)をはじめとする様々な RNA 分解機構に必須の因子であり、多くの細胞生物学的な研究が行われてきましたが、免疫を含めて生体において UPF1 がどのような役割を果たしているのかは未だに明らかになっていませんでした (図 3)。そこで、本研究グループはマウス B 細胞分化をモデルとして、UPF1 が哺乳類動物生体内において果たしている機能と mRNA 分解の分子メカニズムの解明に挑みました。

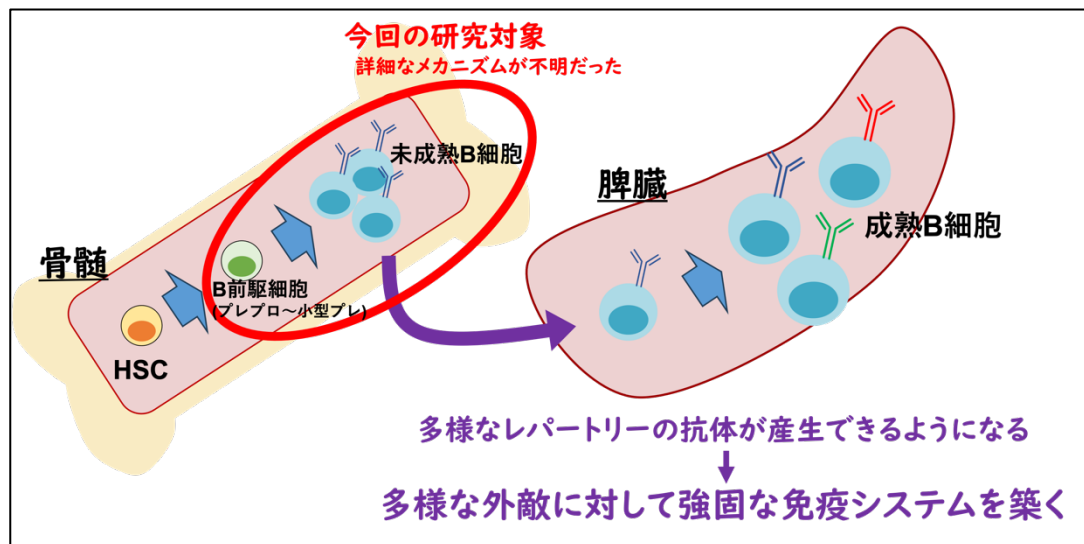


図 2 B 細胞の分化・成熟過程

## 2, 研究手法・背景

本研究では、まず初めに B 細胞の初期分化における UPF1 のタンパク質発現量を解析したところ、骨髄における B 細胞分化過程において免疫グロブリン重鎖遺伝子の DNA 組み換えが起きる初期大型

プレ B 細胞を極大として UPF1 のタンパク質発現量が変動していることが明らかとなりました。そこで、「UPF1 が骨髄における B 細胞分化を制御している」という仮説を立て、B 細胞特異的に UPF1 を欠損したマウスを樹立・解析しました。この UPF1 欠損マウスでは初期大型プレ B 細胞における DNA 組み換えが起きておらず、それ以降の分化が停止し、脾臓における成熟 B 細胞が消失していることをみいだしました。さらに、UPF1 欠損マウスに免疫グロブリン重鎖の DNA 組み換えが完了している遺伝子を導入し解析したところ、停止していた初期大型プレ B 細胞から後期大型プレ B 細胞への分化が観察されました。これらのことから、UPF1 は初期大型プレ B 細胞における DNA 組み換えを起こすために重要な役割を担っていることが明らかとなりました (図 1)。

また、前述の免疫グロブリン重鎖の DNA 組み換えが完了している遺伝子を導入した UPF1 欠損マウスでは、初期大型プレ B 細胞から後期大型プレ B 細胞への分化が回復した一方で、対照群と比較して小型プレ B 細胞の数は減少しており、それ以降の分化は依然として完全に停止していることが観察されました。これらのことから、UPF1 は骨髄における B 細胞の初期分化の過程で、初期大型プレ B 細胞だけでなく、小型プレ B 細胞においても必須な因子であることが分かりました。

さらに、UPF1 欠損マウスから採取した初期大型プレ B 細胞や小型プレ B 細胞を用いた RNA シーケンス\*<sup>5</sup>による遺伝子発現解析および、抗リン酸化 UPF1 抗体を用いた RNA-IP シーケンス\*<sup>6</sup>による UPF1 結合 RNA の探索を行いました。その結果、UPF1 は初期大型プレ B 細胞や小型プレ B 細胞において、免疫応答、NMD、細胞周期、折りたたみ不全タンパク質応答(unfolded protein response; UPR)に関連する mRNA に結合し、その発現を負に制御していることが明らかとなりました。

以上のことから、本研究により、UPF1 が初期大型プレ B 細胞における免疫グロブリン重鎖遺伝子の DNA 組み換えや、小型プレ B 細胞に分化する際の遺伝子発現の厳密な制御に必須の役割を担っていることが示され、B 細胞の分化制御における新たな転写後調節機構が明らかとなりました (図 1)。

### 3, 波及効果・今後の予定

本研究により、B 細胞分化における UPF1 の重要性が明らかとなりました。B 細胞は抗体を産生する重要な免疫細胞であり、本研究の成果は液性免疫不全(B 細胞の異常)などの免疫疾患の病態解明に繋がると期待されます。また、UPF1 はこれまでに細胞生物学的な機能はよく研究されてきましたが、生体においてどのような機能を果たしているかは未だ明らかとできていませんでした。本研究では、UPF1 の生体における機能の一端を明らかとすることができ、今後は免疫における UPF1 の重要性をさらに明らかとしていくことで、免疫システムのさらなる理解やその制御方法について研究を進めていきたいと考えています。

### 4, 研究プロジェクトについて

本研究は、日本学術振興会 (JSPS) 科学研究費助成事業 19H03488、24K02224 (研究開発代

表者：三野享史)、18H05278, 23H00402 (研究開発代表者：竹内理)、科学技術振興機構(JST) 創発的研究支援事業 JPMJFR226E (研究開発代表者：三野享史)、ムーンショット型研究開発事業 JPMJMS2025 (研究開発代表者：竹内理)、日本医療研究開発機構(AMED) JP20gm4010002、JP21ae0121030、JP20fk0108454 (研究開発代表者：竹内理)、JSPS 研究拠点形成事業(Core-to-Core Program) JPJSCCA20240006 の一環で行われました。

<用語解説>

\*1 UPF1：ATP 依存的 RNA ヘリカーゼ。細胞内でナンセンス変異依存 mRNA 分解機構 (nonsense-mediated mRNA decay, NMD)、Regnase-1 依存的 mRNA 分解機構(Regnase-1-mediated mRNA decay, RMD)や Staufen1 依存的 mRNA 分解機構(Staufen1-mediated mRNA decay, SMD)などの様々な mRNA 分解機構に必須な因子であることが知られている。(図3)

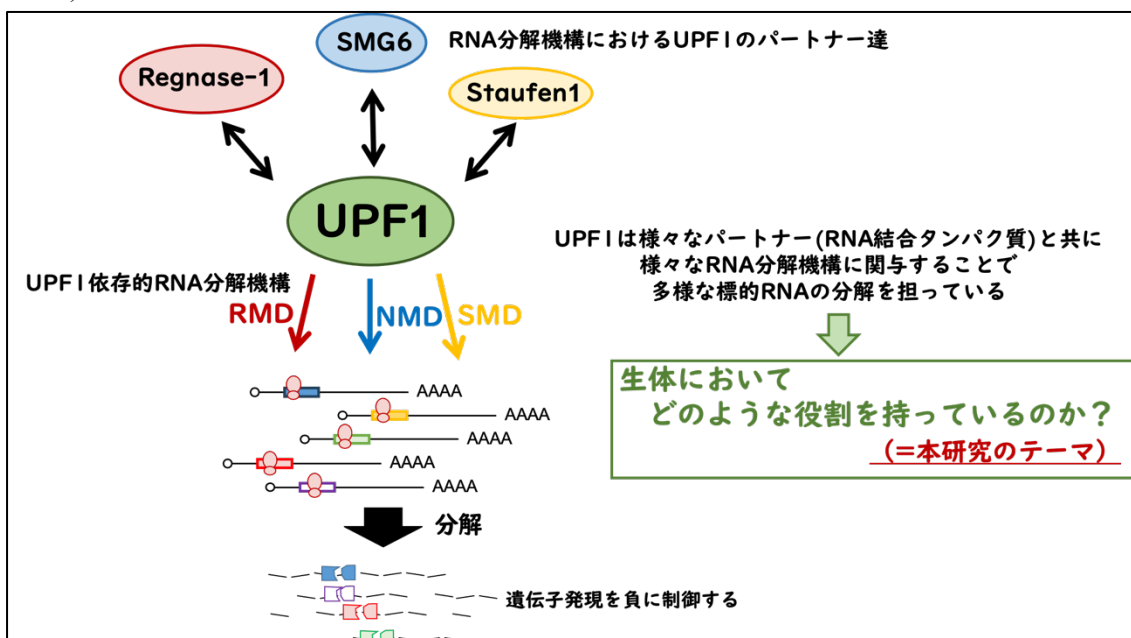


図3 UPF1 依存的 mRNA 分解機構

\*2 B 細胞：免疫細胞の一種。病原体を認識・排除する「抗体」を産生する役割を担っている。

\*3 DNA 再構成（組み換え）：免疫グロブリン遺伝子には V (Variable)、D (Diversity)、J (Joining)領域と呼ばれる配列があり重鎖遺伝子は V、D、J 領域を、軽鎖遺伝子は V、J 領域を持つ。B 細胞の分化過程でそれぞれの領域から一部の配列を切り取り、他領域と組み合わせることで膨大なレパートリーの成熟免疫グロブリン遺伝子配列を作り出すことができ、無

数の抗原に対する特異的な抗体を産生することができるようになる。(図4)

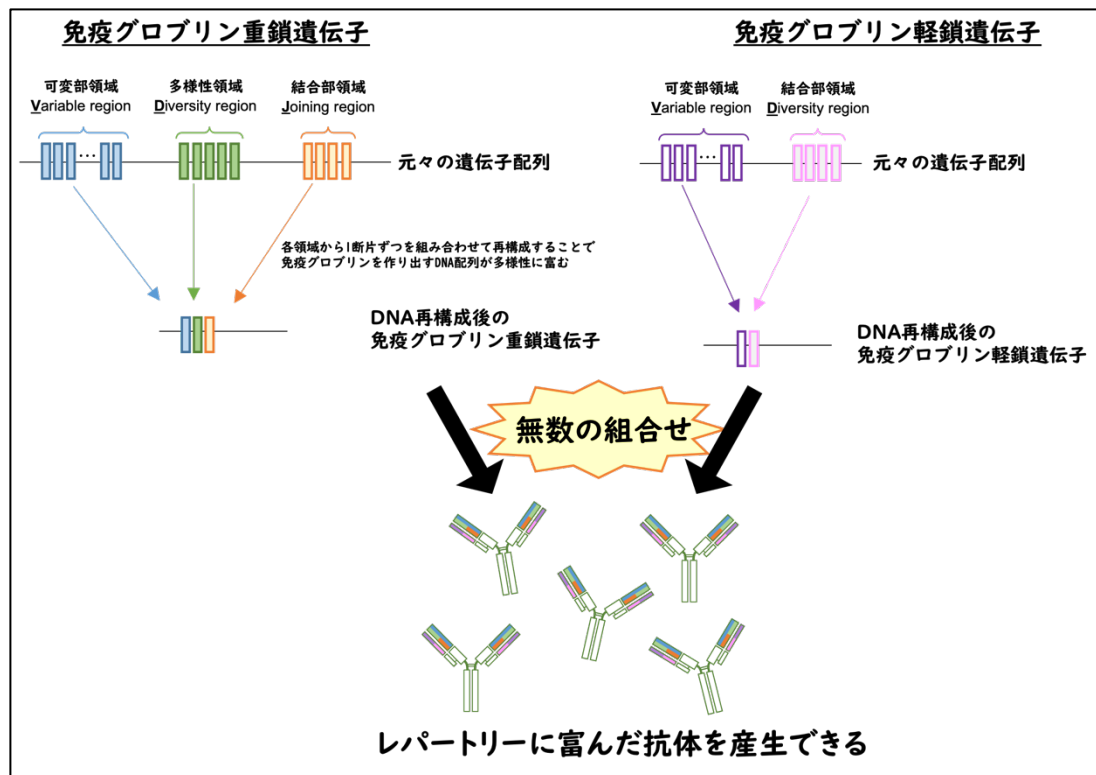


図4 免疫グロブリン遺伝子における DNA 再構成

\*4 mRNA : メッセンジャーRNA (messenger RNA、mRNA)は、遺伝情報 DNA から転写されて生じる塩基配列情報と構造を持った生体高分子の1つである。mRNA は DNA から転写された遺伝情報に従い、タンパク質の合成(翻訳)を媒介する。一般的に、翻訳などの役目を終えた mRNA は細胞に不要とされて、すぐに分解される。

\*5 RNA シーケンス:収集した細胞集団に発現する mRNA を用いて網羅的に遺伝子発現解析を行う技術。

\*6 RNA-IP シーケンス : 特定の RNA 結合タンパク質が結合する RNA を網羅的に解析する手法。本研究では、B 細胞においてリン酸化 UPF1 に結合している RNA を網羅的に解析した。

#### <研究者のコメント>

本研究を通して UPF1 の生体における重要な機能を明らかにし、発表できたことを非常に嬉しく思います。また、これまでご協力、応援いただいた多くの方々に改めて深く御礼申し上げます。(岩井紀貴)

<論文タイトルと著者>

タイトル : UPF1 Plays Critical Roles in Early B Cell Development

(UPF1 は B 細胞の初期分化において重要な役割を果たす)

著者 : Noriki Iwai, Kotaro Akaki, Fabian Hia, Li Wei, Masanori Yoshinaga, \*Takashi Mino, \*Osamu  
Takeuchi (\*corresponding author)

掲載誌 : Nature Communications

DOI : 10.1038/s41467-024-50032-6