

論文審査の結果の要旨

氏名 西原 忠

本論文は5章からなり、1章はイントロダクション、2章は結果、3章は考察、4章は材料と方法、5章は参考文献である。本研究では、抗原受容体遺伝子に於ける組換え部位多様化のメカニズムが解析された。

多様な抗原受容体遺伝子は、V(D)J組換えによりコーディング遺伝子断片が繋ぎ合わされて創られる。この組換えは、二つの組換えシグナル配列(recombination signal sequence: RSS)がRAGタンパク(recombination activating genes: RAG 遺伝子の産物)により持ち寄られたのち、RSSとコーディング配列との境界で切断され、シグナル末端(signal end: SE)とコーディング末端(coding end: CE)を生じることにより開始される。その後引き続きRAGタンパクは、SE DNAとの安定な複合体、SE complexを形成する。このSE complexは*in vitro*で他の二本鎖DNAに転移することが知られているが、なぜ挿入変異を引き起こす危険性のあるこのようなstrand-transfer活性をRAGタンパクが保持しているのかについては、これ迄良く分かっていなかった。

本研究では先ず、SE complexが二つのステップからなる3'末端プロセッシング反応を起こすことが見出された。CEに相当する合成DNAとして3'突出末端を持つ二本鎖DNAを与えると、その二本鎖と一本鎖構造の境界周辺にSEが不正確にstrand-transferした。その結果、二本鎖DNAの3'末端から削り取られた一本鎖DNA領域がSEに付加されることになる。この転移した一本鎖DNA領域は、次にSEから正確に切り取られ、直鎖状もしくは環状の切断産物を生じた。全長のRAG2では、C末端ドメインを削ったコアRAG2タンパクに比べ、転移活性が落ちている一方、3'末端プロセッシング活性は保持されていた。V(D)J組換えに於いて、ヘアピンの開環を受け3'突出となったCEが、組換え部位の多様化の為に不正確にプロセスされるメカニズムは不明であったが、本研究により、RAGタンパクのstrand-transfer活性がこのヌクレオチド欠失反応に利用されている可能性が示された。

本研究は、これまで重要とされながらも手付かずであった、V(D)J組換えに於ける組換え部位多様化のメカニズムについて、重要な知見を与えるものとして高く評価出来る。なお本論文、及びその主要内容を含む米科学会誌に掲載された論文はいずれも、名川、西住、児玉、広瀬、林、坂野博士との共同研究であるが、提出者が主体となって解析及び検証を行ったもので、論文提出者の寄与が十分であると判断する。

したがって、博士(理学)の学位を授与できると認める。