

**【目的】** 自己免疫疾患は自己の組織に対して異常な免疫がおきることによって発症する。そこには、異常な B 細胞による自己抗体の産生が深く関わる。しかし、なぜ異常 B 細胞ができるのか、異常 B 細胞を抑制するにはどうすれば良いのか、いまだに不明な点が多い。自己免疫疾患の発症には遺伝的要因と環境的要因が関与する。近年の網羅的ゲノム解析により、遺伝的要因の解明が進んだが、遺伝的要因の理解だけでは発症の予測も治療も難しいことがわかってきた。環境的要因が自己免疫疾患の発症にどう関わるのか、その理解が必要である。環境的要因は最終的には DNA やヒストンのエピゲノム修飾を変化させ、遺伝子発現を攪乱することで B 細胞の機能異常を引き起こしている可能性がある。しかし、B 細胞の分化や活性化でのエピゲノム修飾の意義、そこへの環境因子の関与には不明な点が多い。研究代表者らは、環境的要因のなかでも DNA やヒストンのメチル化修飾に直接関わるメチオニン代謝に注目している。すなわち、メチオニンは酵素 MAT2 (Methionine Adenosyl Transferase 2, MAT2A と MAT2B の複合体) により S-アデノシルメチオニン (SAM) に代謝されるが、SAM は DNA やヒストンのメチル化に必要なメチル基供与体であるため、メチオニン代謝が B 細胞の分化・活性化の制御に直接関わっている可能性がある (下図)。しかし、B 細胞の分化や活性化に SAM の量的変動がどう関わるか、不明な点が多い。そこで本研究では B 細胞造血におけるメチオニン代謝の意義を明らかにする。

**【方法】** B 細胞の各分化段階での SAM 合成の重要性を解明するために、野生型マウスから各分化段階の B 細胞を分取し、SAM 合成酵素 MAT2A の発現量を解析した。さらに、野生型マウスの B 細胞の造血で、“どの段階で” “なぜ” SAM が必要か、その生体内での役割を解明する為に、B 細胞特異的に SAM 合成酵素を欠損させたマウスを作製し、その表現型の解析を行った。分化障害の認められる前後の細胞集団を野生型マウスおよび B 細胞特異的 SAM 合成酵素欠損マウスから分取し、網羅的遺伝子発現解析を行った。あわせて、SAM の量的変動が B 細胞造血に与える影響を経時的に明らかにすべく、薬剤誘導型の造血細胞特異的 SAM 合成酵素欠損マウスを作製し、表現型の解析を実施した。

**【結果】** MAT2A の発現誘導は B 細胞分化の初期に認められ、その後徐々に低下していた。これと一致して、B 細胞特異的 SAM 合成酵素欠損マウスでは B 細胞の初期分化が障害されることが明らかとなった。同様に、薬剤誘導型の造血細胞特異的 SAM 合成酵素欠損マウスにおいても、欠損誘導後早期に B 細胞の造血障害が起きることが明らかとなった。これらのことから、少なくとも B 細胞の初期分化においては細胞自律的な SAM 合成が必要であり、短期的な SAM 合成障害であっても造血障害の原因となりうることを明らかとなった。網羅的遺伝子解析では、大変興味深いことに、B 細胞の多様な抗体産生に必要な遺伝子再構成が障害されていることを示唆する所見を得た。B 細胞造血におけるメチオニン代謝の意義のさらなる解明が、B 細胞異常の関与するさまざまな疾患の理解・克服につながるものと期待される。

メチオニン代謝による細胞分化・活性化制御モデル

