

科学研究費助成事業（基盤研究（S））研究進捗評価

課題番号	15H05784	研究期間	平成27(2015)年度 ～平成30(2018)年度
研究課題名	AIDのRNA編集機構による抗体の多様化とゲノム不安定化の制御機構	研究代表者 (所属・職) <small>(平成31年3月現在)</small>	本庶 佑 (京都大学・高等研究院・特別教授)

【平成29(2017)年度 研究進捗評価結果】

評価	評価基準
A+	当初目標を超える研究の進展があり、期待以上の成果が見込まれる
○	A
A-	当初目標に向けて概ね順調に研究が進展しており、一定の成果が見込まれるが、一部に遅れ等が認められるため、今後努力が必要である
B	当初目標に対して研究が遅れており、今後一層の努力が必要である
C	当初目標より研究が遅れ、研究成果が見込まれないため、研究経費の減額又は研究の中止が適当である

(意見等)

本研究は、AID（抗体遺伝子改編酵素）がそのRNA編集酵素活性を介してTop1 mRNAの翻訳を抑制し、これが抗体遺伝子の体細胞変異やクラススイッチ、さらにはゲノムの不安定性に貢献しているという研究代表者の仮説に基づいた研究であり、幾つかの進展があり概ね順調に進んでいる。例えば、Top1結合タンパク質としてSmarca4やFACTを同定し、それらの役割を明らかにしている。また、AIDとhnRNP L及びKとの結合様式を明らかにしている。いずれの成果も著名な国際学術雑誌に発表されている。AIDによるTop1 mRNAの翻訳制御機構の解明については、今後の更なる進展が期待される。

【令和元(2019)年度 検証結果】

検証結果	当初目標に対し、概ね期待どおりの成果があったが、一部十分ではなかった。
A-	本研究では、Smarca4やFACTがTop1に結合することを見だし、その機能を明らかにした。また、AIDとhnRNP L及びKとの結合様式についても明らかにした。さらに、Top1結合蛋白質依存DNA切断機序及びS領域に結合するSAMHD1の発見、CSR（クラススイッチ組換え）におけるスプライス因子の機能研究などに進展が認められた。 しかし、Top1 mRNA結合性制御RNAの同定など、AIDによるTop1 mRNA翻訳制御機構及びDNA切断機構の研究が遅れ、明確な機構を提示するには至っていない。 今後、AID依存性体細胞突然変異の機構研究など、獲得免疫における抗体の多様化研究への貢献を期待する。