

研究成果報告書

(国立情報学研究所の民間助成研究成果概要データベース・登録原稿)

研究テーマ (和文) AB		ヘルパーT細胞分化過程における選択的スプライシング発現機序の解析			
研究テーマ (欧文) AZ		Analysis of alternative splicing during helper T cell development			
研究氏 代表名 者	カナ CC	姓)ナオエ	名)ヨシノリ	研究期間 B	2009 ~ 2010年
	漢字 CB	直江	吉則	報告年度 YR	2011年
	ローマ字 CZ	Naoe	Yoshinori	研究機関名	国立長寿医療研究センター
研究代表者 CD 所属機関・職名		直江 吉則、研究所老化機構研究部免疫研究室、室長			
概要 EA (600字~800字程度にまとめてください。)					
<p>免疫系は外来の病原体やがん細胞を認識し、我々の体を病気から保護する。外来から侵略してくる多種多様な病原体に対抗するため、B細胞では免疫グロブリン遺伝子座、T細胞ではT細胞受容体遺伝子座の組み換えが起こり、すなわちV(D)J遺伝子再構成により多様な抗体またはT細胞受容体を作り病原体に対する多様性を獲得する。また、我々の細胞は選択的スプライシングを行い、一つの遺伝子から多様なたんぱく質を作り出し多様性を得る。この選択的スプライシングは組織特異的また発達段階特異的に行われ、この能力を得た生物種は高度かつ多様に進化することが可能になったと考えられている。このように細胞は様々な方法を利用して多様性を獲得する</p> <p>T細胞において分化過程特異的にICAM1、CD44、CD45、CTLA-4およびCD95 mRNAが選択的スプライシングを行い、それら産物から多様なたんぱく質が作り出されている。このことからT細胞の系列決定ならびに機能発揮に選択的スプライシングが関与していることは容易に考えられるが、T細胞分化また機能発揮特異的にどの遺伝子でどのようなスプライシングがおきているか、またそのスプライシングを制御する機序も全く明らかになっていない。T細胞分化過程における、それらの機構を明らかにすることは、限られた遺伝子をいかに有効に利用しT細胞がどのように多様な分化能ならびに機能を獲得したかを理解するために重要である。我々はエクソンアレイを用いエフェクターT細胞分化段階(T cell helper 1 (Th1)細胞、Th2細胞、Th17細胞および制御性T細胞)特異的な選択的スプライシングの検出を試み、百数個の候補遺伝子を得た。さらにそれらの候補遺伝子の中で新規の十数個の選択的スプライシングをRT-PCR法ならびにそのPCR産物の塩基配列をシークエンスすることにより確認した。これらの結果から、エフェクターT細胞分化段階特異的な選択的スプライシングが存在することが明らかになった。</p>					
キーワード FA	T細胞	選択的スプライシング	エフェクターT細胞		

(以下は記入しないでください。)

助成財団コード TA					研究課題番号 AA								
研究機関番号 AC					シート番号								

発表文献（この研究を発表した雑誌・図書について記入してください。）									
雑誌	論文標題 <sup>GB</sup>								
	著者名 <sup>GA</sup>		雑誌名 <sup>GC</sup>						
	ページ <sup>GF</sup>	～	発行年 <sup>GE</sup>					巻号 <sup>GD</sup>	
雑誌	論文標題 <sup>GB</sup>								
	著者名 <sup>GA</sup>		雑誌名 <sup>GC</sup>						
	ページ <sup>GF</sup>	～	発行年 <sup>GE</sup>					巻号 <sup>GD</sup>	
雑誌	論文標題 <sup>GB</sup>								
	著者名 <sup>GA</sup>		雑誌名 <sup>GC</sup>						
	ページ <sup>GF</sup>	～	発行年 <sup>GE</sup>					巻号 <sup>GD</sup>	
図書	著者名 <sup>HA</sup>								
	書名 <sup>HC</sup>								
	出版者 <sup>HB</sup>		発行年 <sup>HD</sup>					総ページ <sup>HE</sup>	
図書	著者名 <sup>HA</sup>								
	書名 <sup>HC</sup>								
	出版者 <sup>HB</sup>		発行年 <sup>HD</sup>					総ページ <sup>HE</sup>	

欧文概要<sup>EZ</sup>

A major question to arise from the sequencing of the human genome is how functional complexity is achieved from the mere 20,000 to 25,000 genes present in human cells. Of the many mechanisms eukaryotes use to regulate gene expression, alternative splicing has the unique feature of allowing multiple discrete proteins to be encoded by a single gene. This generation of protein diversity is accomplished through the differential inclusion or skipping of exons, or portions thereof, to generate distinct mRNAs. Importantly, upwards of 95% of human genes are alternatively spliced. Therefore, regulation of splicing can be assumed to play a major role in shaping protein diversity and cellular function. Alternative splicing is emerging as an important regulator of immunity. The list of proteins regulated by splicing includes those involved in intracellular signaling cascades, membrane adhesion, and cell activation. Alternatively spliced cytokine receptors can regulate inflammatory events by functioning as either agonists or antagonists of cytokine signaling.

During TCR activation in particular cytokine milieu, naive CD4 T cells differentiate into one of several lineages of T helper (Th) cells, including Th1, Th2, Th17 and iTreg as defined by their pattern of cytokine production and function. T cells can differentiate into several lineages, although many inappropriate gene are silenced by epigenetic mechanisms in this differentiation step, thus suggesting T cells may use alternative splicing machineries to get diversity for development. We hypothesized that differences in exon expression and splicing might be useful for T helper development. To demonstrate exon expression and alternatively spliced gene differences in helper T cells, RNA was isolated from Th1, Th2, Th17 and iTreg cell. Each sample was run on Affymetrix Mouse Exon 1.0 ST. We detected several lineage-specific alternative splicing pattern including known and unknown splicing variants.