

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		プラズマ細胞分化を規定する多階層遺伝子発現制御の解明			
研究テーマ (欧文) AZ		Multi-layered regulation of gene expression that determines plasma cell differentiation			
研究氏 代 表 名 者	カカナ CC	姓)ババ	名)ヨシヒロ	研究期間 B	2017 ~ 2018 年
	漢字 CB	馬場	義裕	報告年度 YR	2018年度
	ローマ字 CZ	BABA	YOSHIHIRO	研究機関名	九州大学
研究代表者 CD 所属機関・職名		九州大学 生体防御医学研究所 分子機能制御学部門 免疫ゲノム生物学分野・教授			
<p>概要 EA (600 字～800 字程度にまとめてください。)</p> <p>B 細胞は感染時にプラズマ細胞へと分化し、抗体を分泌することにより液性免疫の中核的役割を担う。よって、効率の良いワクチンを開発する上で、プラズマ細胞分化メカニズムを解明することは極めて重要である。プラズマ細胞分化に必須の遺伝子の同定には、各遺伝子の欠損マウスなどの解析により個々の遺伝子の役割が明らかにされてきた。しかし、実際は分化に伴って変動する遺伝子は複数あり、それらがどのように連動または同調して制御されているのかは全く不明である。</p> <p>そこで、本研究では、分化を規定する遺伝子発現制御の全体像を理解するために、遺伝子発現を「群」としてとらえ、分化に先立つ遺伝子発現の仕組みを多階層的に解明することを目指した。ナイーブ B 細胞からプラズマ細胞への分化をモデルに、分化に伴うヒストンを介した高次クロマチン構造変化、mRNA 転写を網羅的に解析した。マウス脾臓から単離したナイーブ B 細胞を LPS 刺激し、プラズマ細胞へと分化させる系を用い、分化前後で H3 バリントに対する chip-seq を行なったところ、ナイーブ B 細胞での H3 バリントのゲノムワイドの取り込みが、プラズマ細胞分化に伴い著減していることが判明した。さらに、Blimp1 欠損 B 細胞（プラズマ細胞分化に障害がある）を用い、同様の chip-seq を行なったところ、Bimmp1 依存的な H3 バリントの取り込みが観察された。つまり、プラズマ細胞分化に伴うクロマチン構造変化が Blimp1 によって制御される可能性がある。次に、H3 バリントのクロマチンとの結合が遺伝子発現と相関することを確認するために、Chip-seq で用いた同一の細胞から RNA を回収し、mRNA-Seq による網羅的解析を行なった。この mRNA-Seq のデータを基に、発現が①上昇②減少③変化なしに分類して、chip-seq の解析 DATA と重ね合わせることで、H3 バリントの分化依存的再分布の遺伝子発現との連関を明らかにした。さらに、遺伝子発現の前のゲノム状態から、今後転写される遺伝子を marking できる可能性を示した。</p>					
キーワード FA	プラズマ細胞	クロマチン構造変換	ヒストンバリエント	分化	

(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 ^{GB}								
	著者名 ^{GA}		雑誌名 ^{GC}						
	ページ ^{GF}	～	発行年 ^{GE}					巻号 ^{GD}	
雑誌	論文標題 ^{GB}								
	著者名 ^{GA}		雑誌名 ^{GC}						
	ページ ^{GF}	～	発行年 ^{GE}					巻号 ^{GD}	
雑誌	論文標題 ^{GB}								
	著者名 ^{GA}		雑誌名 ^{GC}						
	ページ ^{GF}	～	発行年 ^{GE}					巻号 ^{GD}	
図書	著者名 ^{HA}								
	書名 ^{HC}								
	出版者 ^{HB}		発行年 ^{HD}					総ページ ^{HE}	
図書	著者名 ^{HA}								
	書名 ^{HC}								
	出版者 ^{HB}		発行年 ^{HD}					総ページ ^{HE}	

欧文概要^{EZ}

B cells play a central role in humoral immunity since B cells give rise to antibody-secreting plasma cells upon infection. Therefore, it is extremely important to elucidate the plasma cell differentiation mechanism to develop an efficient vaccine. The genes essential for plasma cell differentiation have been identified by knock-out mice study. In fact, however, a plurality of genes contributes to plasma cell differentiation in conjunction or in synchronization with each other.

In this study, to understand the whole picture of the regulation of gene expression which regulates differentiation, we aimed to understand gene expression as "group" and elucidate the mechanism of the transcription prior to differentiation hierarchically. By using LPS-induced plasma cells, histone-mediated higher-order chromatin structural changes and mRNA transcription were comprehensively analyzed. When we performed chip-seq against H3 valiant before and after plasma cell differentiation, genome-wide uptake of H3 valiant in B cells was decreased significantly along with plasma cell differentiation. Furthermore, when similar chip-seq was performed using Blimp1-deficient B cells (impaired to plasma cell differentiation), Blimp1-dependent H3 valiant uptake in genome was observed. It suggests that Blimp1 may regulate chromatin structural changes associated with plasma cell differentiation. Next, RNA was recovered from the same cells used in chip-seq to conduct comprehensive analysis with mRNA-Seq to evaluate whether the binding of H3 valiant to chromatin correlates with gene expression. Based on this mRNA-Seq data, the expression is classified into 1) increase 2) decrease 3) no change and H3 valiant chip-seq data is superimposed on the gene expression pattern. The results revealed unique differentiation-dependent redistribution of H3 valiant. Furthermore, it is possible that we can mark genes to be transcribed in the future from the genomic state prior to gene expression.