

## Estrogen Receptors Bind to and Activate the *HOXC4/HoxC4* Promoter to Potentiate HoxC4-mediated Activation-induced Cytosine Deaminase Induction, Immunoglobulin Class Switch DNA Recombination, and Somatic Hypermutation

エストロゲンレセプターが *HOXC4/HoxC4* プロモーターに結合して、活性化することによって、HoxC4 媒介の活性化誘導シチジン脱アミノ酵素誘発と免疫グロブリンクラススイッチ DNA 組換えと体細胞突然変異を増強する

Thach Mai<sup>‡1</sup>, Hong Zan<sup>‡1</sup>, Jinsong Zhang<sup>‡</sup>, J. Seth Hawkins<sup>‡§2</sup>, Zhenming Xu<sup>‡</sup>, and Paolo Casali<sup>‡¶3</sup>

From the <sup>‡</sup>Institute for Immunology, <sup>§</sup>Department of Obstetrics and Gynecology, and <sup>¶</sup>Department of Medicine, University of California, Irvine, California 92697-4120

### 要旨

エストロゲンは、まだ明らかになっていない機構を通して抗体や自己抗体反応を増強する。エストロゲンが、抗体クラススイッチDNA組換え(CSR)や体細胞突然変異(SHM)に重要である活性化誘導シチジン脱アミノ酵素(AID)の発現を、この遺伝子を直接活性化することで増加させるということが示唆されている。我々が以前示したように、AIDはHoxC4ホメオドメイン転写因子によって誘発され、HoxC4ホメオドメイン転写因子はAICDA/Aicdaプロモーター中の保存されているHoxC4/Oct部位に結合する。今回の研究では、エストロゲン-エストロゲン受容体(ER)複合体が、CSRを引き起こすB細胞中のAID遺伝子プロモーターを直接活性化しないことを示す。むしろ、複合体は、我々がHOXC4/HoxC4プロモーター中に同定した進化的に保存され協同的に働く3つの応答配列(ERE<sub>s</sub>)に結合する。これらのERE<sub>s</sub>に結合することによって、CD154やLPSと協同しIL-4シグナル伝達を受けたER<sub>s</sub>は、HoxC4発現を増加させる。そのように、B細胞の増加や形質細胞様の分化に影響することなく、AIDやCSRが引き起こされる。生体内でのエストロゲン投与は、トリのγグロブリンと結合した4-ヒドロキシ-3-ニトロフェニルアセチルハプテンに対する特異的な抗体反応でCSRやSHMを著しく増強した。HoxC4の欠損(HoxC4<sup>-/-</sup>)はエストロゲン仲介のAID遺伝子発現の増強を抑止し、CSRやSHMを減少させる。このように、エストロゲンは、HOXC4/HoxC4プロモーターを活性化し、重要なAID遺伝子の活性化因子であるHoxC4を誘発することによって、AID発現を増強する。