

AID・免疫グロブリン遺伝子のクローニングによる クラススイッチ組換え・体細胞突然変異の 分子メカニズムの解明

木下和生

Activation-induced cytidine deaminase (AID) が、抗体のクラススイッチと体細胞突然変異に必須の酵素であることが本庶らにより報告され、20年が経過した。この発見により抗体多様性の理解は飛躍的に進展したが、AIDがDNAを変化させる分子機構については、依然、未解決のままである。発がんやDNA脱メチル化の機構にかかわる知見もあり、抗体以外の研究領域へ広がっている。これらの最先端の研究について概説する。

はじめに

AIDが発見され、ほぼ20年が経った。この間の歩みを振り返るべく、最近の論文を読み漁ってみたが、新しい分子の関与が次々と報告されているわりに、わくわくするような発見が少ないことに気付いた。あまり細部にまでこだわると読者も疲れるだろうから、本稿ではできるだけ単純化し、クラススイッチ研究の面白さが伝わるようにざっくりとまとめることにした。詳しくは成書を参照されたい¹⁾。

1. 抗体遺伝子の研究

本庶佑教授は、抗PD-1抗体を応用したがん免疫療法の開発の功績に対して2018年度ノーベル生理学医学賞を受賞したが、PD-1以外にも重要

〔キーワード〕

抗体遺伝子

抗体多様性

核酸編集酵素

KINOSHITA Kazuo/静岡県立総合病院リサーチサポートセンター

な功績を残している。本稿では本庶教授のライフワークである抗体遺伝子の研究を紹介する。

1970年代、留学先の米国で黎明期の分子生物学を学び、抗体遺伝子の研究を開始した本庶教授は、帰国後、抗体重鎖のクラススイッチが**定常領域**遺伝子組換えによって起きる仮説を提唱した(allelic deletion model)²⁾。利根川進博士(「抗体多様性の遺伝学原理の発見」により1987年ノーベル生理学医学賞を受賞)が抗体**可変領域**遺伝子のV(D)J組換えを発見したのと同時期である。本庶教授は組換えが起きる**スイッチ領域**の発見³⁾、クラススイッチに伴いゲノムから切り出される環状DNAの検出⁴⁾、マウス抗体定常領域遺伝子全領域の制限酵素地図作成⁵⁾をもってallelic deletionを証明し、さらにクラススイッチを誘導するサイトカインIL-4の遺伝子クローニング⁶⁾、ヒト抗体重鎖可変領域遺伝子全領域のシーケンス決定⁷⁾など数々の功績を築いた。

2. AIDの発見

本庶教授らは、クラススイッチ組換えを高頻度

に誘導できる細胞株 CH12F3⁸⁾を用い、cDNA サブトラクション法により活性化B細胞特異的に発現する activation-induced cytidine deaminase (AID)の遺伝子をクローニングした。1998年4月、本庶教授が主催したB細胞の国際シンポジウムで、当時ポスドクだった村松正道がAlt博士や Stavnezer 博士などの海外の第一線の研究者を前にポスター発表した。AID(当時は23C9とよばれていた)がクラススイッチに必須である確証がなく、この新規脱アミノ化酵素に対する反響はゼロだった。発表した当の村松も当時助手として研究に参加していた筆者自身も23C9にさほどの熱狂は覚えなかったものの、粛々と解析を続け、1999年に本庶教授によりAIDと正式に命名され、論文発表となった⁹⁾。この論文ではAIDがシトシンをウラシルに変換する活性をもつことを示した。生体におけるAIDの機能を調べるためノックアウトマウス作成に着手した。ようやくヘテロ欠損マウスまでこぎ着けた時、クラススイッチ障害のある高IgM症候群の原因遺伝子を追い求めるDurandy博士と共同研究をすることになった。ヒトAID遺伝子¹⁰⁾を増幅するプライマー配列を、情報漏洩の可能性がある電子メールではなくあえてFaxで送信した。クリスマス目前の12月22日のことであった。クリスマス休暇返上で実験したのであろう、2000年1月12日、Dudandy博士から驚天動地の知らせを受けた。当時はヒトゲノムが公開されておらず、プライマー配列のみを頼りにAID遺伝子配列を決定し、患者家族のそれと比較した結果、すべての患者にAID遺伝子の変異が発見されたというのである。一気に沸点に達した研究室一同は大急ぎでノックアウトマウスの解析を進め、マウスでもIgMしか存在しないというクラススイッチへの絶対的関与を示す証拠を得た。ほぼ同時にヒトとマウスの結果が揃い、AIDのクラススイッチへの関与は揺るぎないものになった。もう一つのサプライズはAIDが体細胞突然変異にも関与していたことであった。筆者は密かに、

別々に時期をずらして書けばCellに2本は書けるなど思ったものの、本庶教授はクラススイッチと体細胞突然変異の両方に必須の因子としてCell 2000年9月1日号に発表した¹¹⁾。DurandyらのヒトAID欠損症の論文も同じ号に掲載された¹²⁾。

3. AIDの分子機構

AIDの発見は抗体のクラススイッチと多様性獲得機構の理解に大きく貢献した。そして同時にAIDがどのような分子機構で両者を制御しているのかが問題となり、当然の流れで、多くの研究者が取り組みはじめた。AIDの配列はRNA編集酵素として知られていたApobec1と相同性が高いことがわかってきた。

本庶らは、筆者らが開発したクラススイッチの人工基質¹³⁾¹⁴⁾とBachlらの開発した体細胞突然変異の人工基質¹⁵⁾を用いて、線維芽細胞でもAID強制発現により両者を引き起こせることを示した¹⁶⁾¹⁷⁾。つまりAID以外の因子は細胞一般に存在しているということになる。AID発現の後、クラススイッチには新規のタンパク合成が必要であったため¹⁸⁾¹⁹⁾、AIDによりRNAのシトシンがウラシルへ変換される、いわゆるRNA編集仮説を提唱した。Apobec1はAICFという補助因子とともにRNA編集をおこなうので、AICFのような補助因子がAIDにも必要だろうと想定された。

2002年、Neubergerら²⁰⁾はAIDのみを大腸菌で強制発現させると大腸菌ゲノムに変異が導入されることを報告し、DNAのシトシンが脱アミノ化される、いわゆるDNA編集仮説を提唱した。2003年、AIDやApobec1と相同性の高いApobec3GはHIVの増殖中間体DNAシトシンの脱アミノ化を起こすことが報告された。Nussenzweig, Alt, その他の研究室からDNA編集仮説を支持する論文が相次いだ²¹⁾²²⁾。清水らは、AIDがクラススイッチ組換えの標的となるスイッチ領域DNAにおいてRNAポリメラーゼIIと結合したクロマチン分画に含まれることを示した²³⁾。Neuberger

らによりミスマッチ修復タンパクが、Weillらによりポリメラーゼ η がA:T部位の変異に必要であることが示された。また、ウラシルの除去とDNA切断を担うUNGおよびAP endonuclease 1 (APE1)がクラススイッチに必要であることが報告された。これらを踏まえ、AIDによるシトシン脱アミノ化を起点としたDNA編集モデルがNeubergerらによって提唱された。AID依存的にDNA中のウラシルが生成されていることも2つの方法で報告されている²⁴⁾²⁵⁾。

一方、RNA編集仮説陣営も証拠を積み上げている。DNA編集仮説によればuracil DNA glycosylase(UNG)活性がクラススイッチに必須と予想されるが、本庶らはUNGの酵素活性がクラススイッチに不要であることを示した²⁶⁾²⁷⁾。UNGそのものはクラススイッチに必要であるので、酵素活性以外の機能がDNA切断後の修復に必要なだろう²⁸⁾。また、RNA編集酵素であることが確立されているApoBec1が大腸菌のDNAに変異を導入できることを見出した²⁹⁾。つまり、大腸菌のDNAに変異を入れることがRNA編集酵素であることを否定する根拠にはならないということである。多数の変異体のスクリーニングにより、酵素活性には影響しないAIDのN末端付近変異により体細胞突然変異が選択的に障害され、C末端変異によりクラススイッチが選択的に障害されることを報告した³⁰⁾³¹⁾。APE1はクラススイッチにおけるDNA切断にかかわらず、その後続く修復に必要であったが³²⁾、体細胞突然変異には不要であった³³⁾。これら一連の観察結果をDNA編集仮説で説明するのは難しい。AIDによるRNA編集の可能性を示す証拠として、村松らによる、B型肝炎ウイルスの複製中間体RNAを基質とするRNA編集がある³⁴⁾。DNA編集をおこなうApoBec3AがWT1のmRNAをも編集することが報告され³⁵⁾、AIDのDNA編集仮説とRNA編集仮説は二者択一ではない可能性も出てきた。RNA編集の証明といえば編集ターゲットとなるRNAの

同定をにおいて他にない。本庶らはAIDによってTopoisomerase I (Top1)の発現が半分に低下することがスイッチ領域DNAの切断や体細胞突然変異を引き起こすことを報告した³⁶⁾³⁷⁾。そのなかで本庶らは、AIDによりTop1 mRNAは編集されないことから、Top1の発現低下にはmicroRNAの編集など間接的な作用が関与するのではないかと推測している。

4. AIDのリクルート因子

AIDはおもに細胞質に局在しているが、核外輸送を薬剤で阻害すると核に移行することが本庶らにより報告された³⁸⁾。AIDは細胞質と核の間を行き来するタンパクであったのだ。AIDのC末端の変異体は核局在を示すことから、C末端に核外輸送シグナルが存在することがわかった。興味深いことに核に局在するAID変異体は体細胞突然変異を誘導する活性が上昇するのに対し、クラススイッチを誘導する活性は低下する³¹⁾³⁸⁾。シトシン脱アミノ化活性が保たれているC末端変異体でこのような現象が観察されたことはクラススイッチにはAIDの酵素活性以外の機能が必要であることを示唆している。C末端領域はmRNAと結合することが示されたが、AIDとmRNAの結合は直接的ではなく、何らかのタンパク質を介して結合すると考えられる³⁹⁾。多くの研究室がAIDと結合するタンパクからAIDの分子機構に迫ろうと考えた。その結果、一本鎖DNAに結合しDNA複製フォークの安定化に寄与するRPA、スプライシング因子であるCTNBL1、RNAポリメラーゼを含む転写因子複合体を構成するSpt5・Spt6、転写直後のRNAを分解し鋳型鎖DNAを一本鎖に変換するexosome複合体、核内RNAタンパク複合体hnRNP K/L/U、連続したグアニンを多く含むスイッチ領域由来のイントロンRNAから生じるG quartet 4重鎖RNA(G4 RNA)とAIDとの結合が相次いで報告され、これらがAIDを標的スイッチ領域ヘリクルートする因子である可能性が

議論されている。また、抗体遺伝子以外に AID 依存的な変異が生じるオフターゲットの解析から、逆向きに収束する転写や super enhancer の存在が AID による変異を促進することが判明した⁴⁰⁾⁴¹⁾。ヒストンの修飾も AID のターゲット選択に機能している¹⁾。しかし、AID が V 領域やスイッチ領域に集中するメカニズムの全貌はいまだ解明されていない。

5. DNA 修復因子

AID の発見以前から DNA 修復因子がクラススイッチに関与することが知られていた。DNA-PK, ATM, Ligase IV, 53BP1, H2AX, Artemis, XRCC4, XLF など DNA 非相同末端結合 non-homologous end joining (NHEJ) に関与するタンパク群の変異体でクラススイッチの効率が低下する。DNA 修復経路にはバックアップがあり、これらの変異体ではクラススイッチが全くみられなくなるわけではない。残存するスイッチ領域の接合部には、通常はみられない 3~8塩基前後の相同配列 (microhomology) が存在することから、alternative NHEJ (A-NHEJ) による修復がおこなわれると考えられている。前述のように本庶らは UNG や APE1 の酵素活性はクラススイッチに不要であるが、タンパクそのものは必要であり、両者は DNA の再結合に関与していると指摘した。

Alt ら⁴²⁾はクラススイッチ組換えにおいて欠失が優先され、組換え反応のもう一つの様式である逆位は起こりにくいことを報告した。2019 年、組換えの欠失優先がエンハンサー近傍に存在し、cohesin ring を呼び込む CBE 配列に依存していることを報告した。cohesin ring がスイッチ領域の転写活性化と同時に標的スイッチ領域の前後に配置され、切断後の DNA 断端が欠失を好む形で係留されるというモデルを提唱した⁴³⁾。非生産的な組換えを防ぐと同時に病的な染色体転座を防ぐ仕組みでもあり興味深い。ところで、ウサギの IgA の定常領域遺伝子は染色体間の組換えでもクラス

スイッチすることが知られている。ニワトリ IgA の場合には同一の染色体ではあるが逆位によってクラススイッチする⁴⁴⁾。これらの動物種でも cohesin ring 仮説が当てはまるのであろうか？

ここまでの知見を図 1 にまとめた。

6. AID と発がん

B 細胞における AID の過剰発現により抗体以外の遺伝子にオフターゲット変異が生じることが報告された⁴⁵⁾。B 細胞リンパ腫や多発性骨髄腫で頻発する Myc-Igh 転座が AID に依存して起こること⁴⁶⁾、骨髄腫のマウスモデルで AID 欠損により腫瘍頻度が減少することから⁴⁷⁾、B 細胞腫瘍の発生に AID が関与することが疑われた。臨床的には慢性リンパ性白血病のなかで AID を発現するサブタイプの子供が悪いことが報告されている⁴⁸⁾。

AID トランジェニックマウスでは B 細胞以外の腫瘍も発症した。T 細胞リンパ腫、肝臓腫瘍、肺腫瘍、皮膚腫瘍、乳腺腫瘍など様々な組織から腫瘍が発生した^{49)~52)}。ヒト肝臓癌・胆管癌・胃癌・膵臓癌・肺癌組織でも AID の発現が認められ、上皮性腫瘍でも AID による遺伝子変異が発癌に関与する可能性がある⁵³⁾。ヒトのがん組織における遺伝子変異の網羅的解析⁵⁴⁾からも AID/Apobec ファミリーのシチジン脱アミノ化酵素の関与が議論されている。AID は上皮細胞において、B 細胞同様に、TNF- α などの炎症性サイトカイン刺激によりはじめて発現するため⁵³⁾、炎症性発がんに関与していると考えられる。ヒトの発がん素因に AID 遺伝子多型が含まれる報告は、少なくとも筆者の知るところになく、今後の検討が待たれる。

おわりに

AID の発見により抗体多様性創出機構の理解は飛躍的に進んだが、多くの疑問も生み出した。それらのうち、AID がなぜ抗体遺伝子に集中して DNA を変化させるのかという問題が最重要であろう。

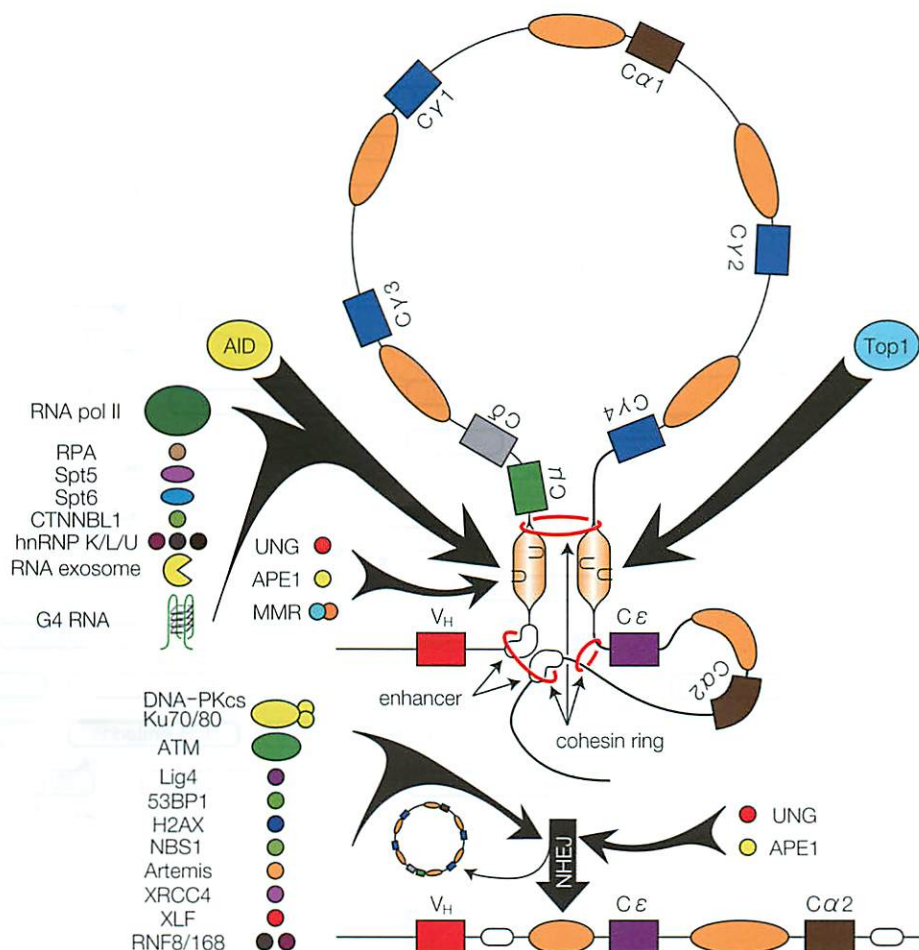


図 1. クラススイッチ組換えの分子機構

IgM から IgE へのクラススイッチの瞬間にあるヒト抗体重鎖遺伝子を示す。組換えを起こすスイッチ領域(オレンジ色の楕円図形)は転写により 1 本鎖に解かれている。AID を DNA 近傍ヘリクルートする因子と切断後の DNA 修復(NHEJ)にかかわるタンパクが描かれている。RNA 編集仮説ではトポイソメラーゼ 1(Top1)による DNA 切断が関与していると想定される。

また、問題だけでなく、多くの研究者も生み出した。この 20 年の間に多くの研究者が親研究室から独立し、AID 研究を発展させている。AID 研究の全体像を理解する一助になればと、筆者の独断と偏見で、研究者の師弟関係を図に示す(図 2)。筆者にとっては懐かしい名前一杯である。B 細胞の中樞性免疫寛容に関する研究や DNA 脱メチル化の制御についての研究は本稿では紹介できなかった。各自で文献にあたっただきたい。AID のリン酸化やユビキチン化に

についても触れなかった。

クラススイッチの研究は多くの優秀な研究者が頑張ったおかげで驚くほど細かいメカニズムに到達している。しかし、本当に面白い部分は allelic deletion と AID の発見だと断言する。どちらも本庶教授の業績であることは全ての同業者が羨むところだ。PD-1 や SDF-1 や RBP-J や IL-2 受容体の研究でも大きな功績があり、おまけにゴルフではホールインワンも達成している。そんなに多くの榮譽を一人に与えてしまうなんて、なんと神は

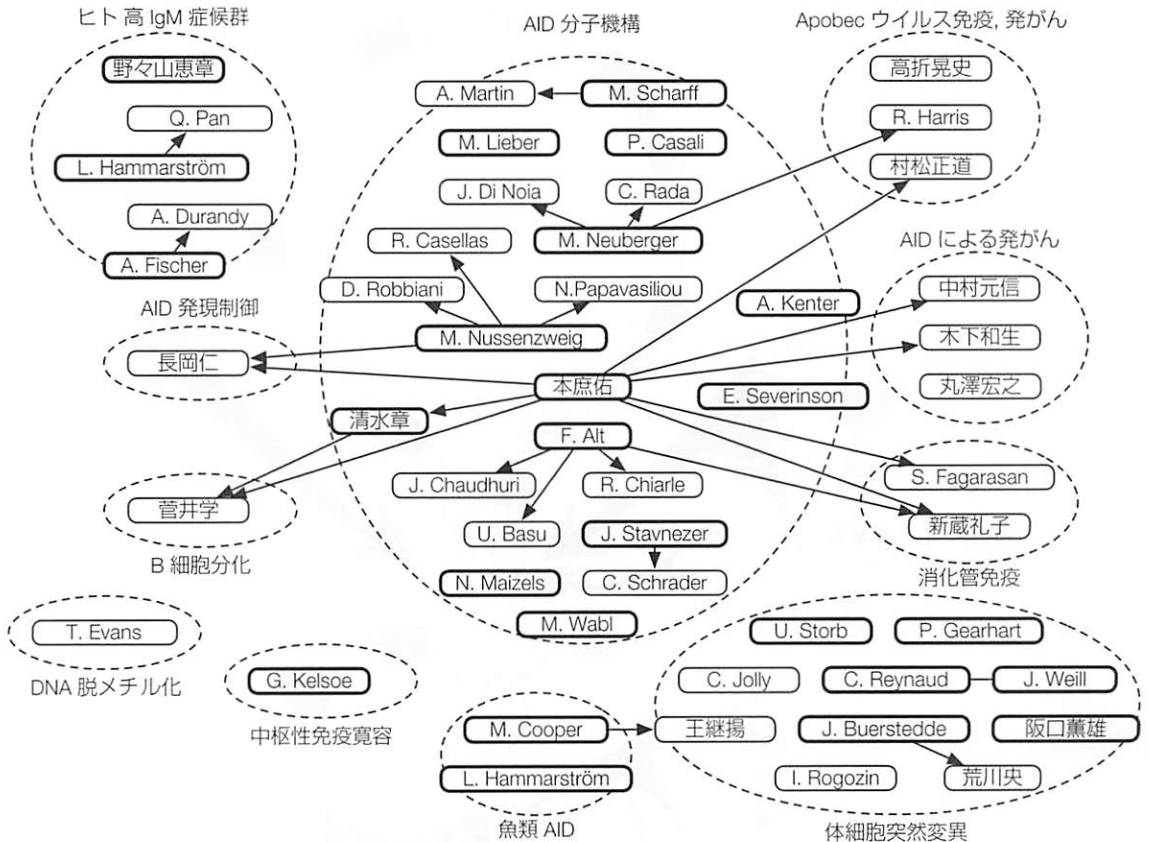


図 2. AID リサーチマップ
矢印は師弟関係を示す。

不公平なのか！自分などは AID にかかわただけで幸せで、もう偉大な発見に遭遇することはないだろう！と、諦めるのはまだはやい。もっと面白い研究をしたい。有志竟成、有志竟成と繰り返し呟きながら筆を置く。

謝 辞

原稿をチェックしていただいた植村宗弘氏、村松正道氏、西村泰行氏、富川奈緒子氏に感謝します。

文 献

1) Begum NA *et al* : Molecular mechanism of AID function. In : Molecular Biology of B Cells 2nd Edition, Alt FW *et al*, Editors, UK, 2015, pp.305-344

2) Honjo T *et al* : Organization of immunoglobulin heavy chain genes and allelic deletion model. *Proc Natl Acad Sci U S A* 75 : 2140-2144, 1978
 3) Kataoka T *et al* : Repetitive sequences in class-switch recombination regions of immunoglobulin heavy chain genes. *Cell* 23 : 357-368, 1981
 4) Iwasato T *et al* : Circular DNA is excised by immunoglobulin class switch recombination. *Cell* 62 : 143-149, 1990
 5) Shimizu A *et al* : Organization of the constant-region gene family of the mouse immunoglobulin heavy chain. *Cell* 28 : 499-506, 1982
 6) Noma Y *et al* : Cloning of cDNA encoding the murine IgG1 induction factor by a novel strategy using SP6 promoter. *Nature* 319 : 640-6, 1986
 7) Matsuda F *et al* : The complete nucleotide sequence of the human immunoglobulin heavy

- chain variable region locus [see comments]. *J Exp Med* **188** : 2151-2162, 1998
- 8) Nakamura M *et al* : High frequency class switching of an IgM+B lymphoma clone CH12F3 to IgA+ cells. *Int Immunol* **8** : 193-201, 1996
 - 9) Muramatsu M *et al* : Specific expression of activation-induced cytidine deaminase(AID), a novel member of the RNA-editing deaminase family in germinal center B cells. *J Biol Chem* **274** : 18470-18476, 1999
 - 10) Muto T *et al* : Isolation, tissue distribution and chromosomal localization of the human activation-induced cytidine deaminase(hAID)gene. *Genomics* **68** : 85-88, 2000
 - 11) Muramatsu M *et al* : Class switch recombination and hypermutation require activation-induced cytidine deaminase(AID), a potential RNA editing enzyme. *Cell* **102** : 553-563, 2000
 - 12) Revy P *et al* : Activation-induced cytidine deaminase(AID) deficiency causes the autosomal recessive form of the Hyper-IgM syndrome (HIGM2). *Cell* **102** : 565-575, 2000
 - 13) Kinoshita K *et al* : Target specificity of immunoglobulin class switch recombination is not determined by nucleotide sequences of S regions. *Immunity* **9** : 849-858, 1998
 - 14) Tashiro J *et al* : Palindromic but not G-rich sequences are targets of class switch recombination. *Int Immunol* **13** : 495-505, 2001
 - 15) Bachl J *et al* : Increased Transcription Levels Induce Higher Mutation Rates in a Hypermutating Cell Line. *J Immunol* **166** : 5051-5057, 2001
 - 16) Okazaki I *et al* : The AID enzyme induces class switch recombination in fibroblasts. *Nature* **416** : 340-345, 2002
 - 17) Yoshikawa K *et al* : AID enzyme-induced hypermutation in an actively transcribed gene in fibroblasts. *Science* **296** : 2033-2036, 2002
 - 18) Doi T *et al* : De novo protein synthesis is required for the activation-induced cytidine deaminase function in class-switch recombination. *Proc Natl Acad Sci U S A* **100** : 2634-2638, 2003
 - 19) Begum NA *et al* : De novo protein synthesis is required for activation-induced cytidine deaminase-dependent DNA cleavage in immunoglobulin class switch recombination. *Proc Natl Acad Sci U S A* **101** : 13003-13007, 2004
 - 20) Petersen-Mahrt SK *et al* : AID mutates E. coli suggesting a DNA deamination mechanism for antibody diversification. *Nature* **418** : 99-103, 2002
 - 21) Chaudhuri J *et al* : Transcription-targeted DNA deamination by the AID antibody diversification enzyme. *Nature* **422** : 726-730, 2003
 - 22) Ramiro AR *et al* : Transcription enhances AID-mediated cytidine deamination by exposing single-stranded DNA on the nontemplate strand. *Nat Immunol* **4** : 452-456, 2003
 - 23) Nambu Y *et al* : Transcription-coupled events associating with immunoglobulin switch region chromatin. *Science* **302** : 2137-2140, 2003
 - 24) Maul RW *et al* : Uracil residues dependent on the deaminase AID in immunoglobulin gene variable and switch regions. *Nat Immunol* **12** : 70-76, 2011
 - 25) Wang Q *et al* : The cell cycle restricts activation-induced cytidine deaminase activity to early G1. *J Exp Med* **214** : 49-58, 2017
 - 26) Begum NA *et al* : Uracil DNA glycosylase activity is dispensable for immunoglobulin class switch. *Science* **305** : 1160-1163, 2004
 - 27) Begum NA *et al* : Further evidence for involvement of a noncanonical function of uracil DNA glycosylase in class switch recombination. *Proc Natl Acad Sci U S A* **106** : 2752-2757, 2009
 - 28) Yousif AS *et al* : Opinion : uracil DNA glycosylase(UNG) plays distinct and non-canonical roles in somatic hypermutation and class switch recombination. *Int Immunol* **26** : 575-578, 2014
 - 29) Eto T *et al* : RNA-editing cytidine deaminase Apobec-1 is unable to induce somatic hypermutation in mammalian cells. *Proc Natl Acad Sci U S A* **100** : 12895-12898, 2003
 - 30) Ta VT *et al* : AID mutant analyses indicate requirement for class-switch-specific cofactors. *Nat Immunol* **4** : 843-848, 2003
 - 31) Shinkura R *et al* : Separate domains of AID are required for somatic hypermutation and class-switch recombination. *Nat Immunol* **5** : 707-712, 2004
 - 32) Xu J *et al* : APE1 is dispensable for S-region

- cleavage but required for its repair in class switch recombination. *Proc Natl Acad Sci U S A* **111** : 17242-17247, 2014
- 33) Islam H *et al* : Apurinic/aprimidinic endonuclease 1 (APE1) is dispensable for activation-induced cytidine deaminase (AID)-dependent somatic hypermutation in the immunoglobulin gene. *Int Immunol* **31** : 543-554, 2019
- 34) Liang G *et al* : RNA editing of hepatitis B virus transcripts by activation-induced cytidine deaminase. *Proc Natl Acad Sci U S A* **110** : 2246-2251, 2013
- 35) Niavarani A *et al* : APOBEC3A is implicated in a novel class of G-to-A mRNA editing in WT1 transcripts. *PLoS One* **10** : e0120089, 2015
- 36) Kobayashi M *et al* : AID-induced decrease in topoisomerase I induces DNA structural alteration and DNA cleavage for class switch recombination. *Proc Natl Acad Sci U S A* **106** : 22375-22380, 2009
- 37) Kobayashi M *et al* : Decrease in topoisomerase I is responsible for activation-induced cytidine deaminase (AID)-dependent somatic hypermutation. *Proc Natl Acad Sci U S A* **108** : 19305-19310, 2011
- 38) Ito S *et al* : Activation-induced cytidine deaminase shuttles between nucleus and cytoplasm like apolipoprotein B mRNA editing catalytic polypeptide I. *Proc Natl Acad Sci U S A* **101** : 1975-1980, 2004
- 39) Nonaka T *et al* : Carboxy-terminal domain of AID required for its mRNA complex formation in vivo. *Proc Natl Acad Sci U S A* **106** : 2747-2751, 2009
- 40) Pefanis E *et al* : Noncoding RNA transcription targets AID to divergently transcribed loci in B cells. *Nature* **514** : 389-393, 2014
- 41) Qian J *et al* : B cell super-enhancers and regulatory clusters recruit AID tumorigenic activity. *Cell* **159** : 1524-1537, 2014
- 42) Dong J *et al* : Orientation-specific joining of AID-initiated DNA breaks promotes antibody class switching. *Nature* **525** : 134-139, 2015
- 43) Zhang X *et al* : Fundamental roles of chromatin loop extrusion in antibody class switching. *Nature* **575** : 385-389, 2019
- 44) Kitao H *et al* : Class switch recombination of the chicken IgH chain genes : implications for the primordial switch region repeats. *Int Immunol* **12** : 959-968, 2000
- 45) Robbiani DF *et al* : AID produces DNA double-strand breaks in non-Ig genes and mature B cell lymphomas with reciprocal chromosome translocations. *Mol Cell* **36** : 631-641, 2009
- 46) Robbiani DF *et al* : AID is required for the chromosomal breaks in c-myc that lead to c-myc/IgH translocations. *Cell* **135** : 1028-1038, 2008
- 47) Takizawa M *et al* : AID expression levels determine the extent of cMyc oncogenic translocations and the incidence of B cell tumor development. *J Exp Med* **205** : 1949-1957, 2008
- 48) Heintel D *et al* : High expression of activation-induced cytidine deaminase (AID) mRNA is associated with unmutated IGHV gene status and unfavourable cytogenetic aberrations in patients with chronic lymphocytic leukaemia. *Leukemia* **18** : 756-762, 2004
- 49) Okazaki IM *et al* : Constitutive Expression of AID Leads to Tumorigenesis. *J Exp Med* **197** : 1173-1181, 2003
- 50) Takai A *et al* : A novel mouse model of hepatocarcinogenesis triggered by AID causing deleterious p53 mutations. *Oncogene* **28** : 469-478, 2009
- 51) Kitamura J *et al* : Chronic lung injury by constitutive expression of activation-induced cytidine deaminase leads to focal mucous cell metaplasia and cancer. *PLoS One* **10** : e0117986, 2015
- 52) Nonaka T *et al* : Involvement of activation-induced cytidine deaminase in skin cancer development. *J Clin Invest* **126** : 1367-1382, 2016
- 53) Marusawa H *et al* : Role of activation-induced cytidine deaminase in inflammation-associated cancer development. *Adv Immunol* **111** : 109-141, 2011
- 54) Alexandrov LB *et al* : Signatures of mutational processes in human cancer. *Nature* **500** : 415-421, 2013