

**Vol.1 No.2**  
**1994**

# MHC

**Major Histocompatibility Gene Complex**

日本組織適合性学会誌 第1巻第2号 平成7年3月31日発行

## Contents

新会長挨拶と新役員紹介	吉田 孝人	129
〔総説〕 HLA遺伝子の多様性とヒトの進化	今西 規	130
〔シリーズ：異種のMHC〕 MHCはどのように進化してきたのか？ 非哺乳類MHC遺伝子の解析からわかったこと	笠原 正典	135
〔最新情報“玉手箱”〕 血清学的タイピングと遺伝子タイピングの異同(1)	中島 文明	139
〔海外ラボ紹介〕 ICRF (Imperial Cancer Research Fund) —Dr. BodmerとDr. Trowsdaleの研究室—	猪子 英俊	143
〔国際学会印象記〕 第20回ASHI(アメリカ組織適合性学会)に参加して	佐田 正晴, 石川 善美, 徳永 勝士	145
〔書 評〕	小林 賢	147
〔Q & A〕	秦 美暢	148
〔シリーズ：HLA研究者の個人史〕 HLAとのであい	能勢 義介	149
MHC (日本組織適合性学会誌) 発刊にあたって	猪子 英俊	156
〔伝言板〕 第5回AOH (アジアオセアニア組織適合性ワークショップ) のお知らせ	Pimol Chiewsilp	159
編集後記		

**Major Histocompatibility Complex**

Official Journal of The Japanese Society for Histocompatibility and Immunogenetics

**JSHI**





## Contents

新会長挨拶と新役員紹介	吉田 孝人	129
〔総説〕 HLA遺伝子の多様性とヒトの進化	今西 規	130
〔シリーズ：異種のMHC〕 MHCはどのように進化してきたのか？ 非哺乳類MHC遺伝子の解析からわかったこと	笠原 正典	135
〔最新情報“玉手箱”〕 血清学的タイピングと遺伝子タイピングの異同(1)	中島 文明	139
〔海外ラボ紹介〕 ICRF (Imperial Cancer Research Fund) —Dr. BodmerとDr. Trowsdaleの研究室—	猪子 英俊	143
〔国際学会印象記〕 第20回ASHI(アメリカ組織適合性学会)に参加して	佐田 正晴, 石川 善美, 徳永 勝士	145
〔書 評〕	小林 賢	147
〔Q & A〕	秦 美暢	148
〔シリーズ：HLA研究者の個人史〕 HLAとのであい	能勢 義介	149
MHC (日本組織適合性学会誌) 発刊にあたって	猪子 英俊	156
〔伝言板〕 第5回AOH (アジアオセアニア組織適合性ワークショップ) のお知らせ	Pimol Chiewsilp	159
編集後記		

Major Histocompatibility Complex

Official Journal of the Japanese Society for Histocompatibility and Immunogenetics

J S H I





# 新会長挨拶と新役員紹介

吉田 孝人

組織適合性学会会長：浜松医科大，微生物学講座

新しい年がめぐって参りました。

会員の皆様にはご健勝にて色々な計画をお立てになり，胸をふくらませておられることと心からお慶び申し上げます。しかし，先の阪神大地震は私どもに強い衝撃を与えました。会員の方々の安否を気遣いながら心からお見舞申し上げます。

さて，昨年7月に浜松で開催されました第3回日本組織適合性学会に大勢ご参加，ご発表いただき，大会を盛り上げて下さいまして本当に有難うございました。心から感謝いたしております。

ご招待した Prof. D. Charron および Prof. J. Hansen は会員の皆様の熱心さと活気に満ちた様子に感銘しておられ，お二人とも熱のこもった特別講演をしてくださいました。Prof. Charron は一人でも多く 12th IHW&C に参加いただくことを期待すると申されました。Prof. Hansen はシアトルでの骨髄移植プロジェクトにおいて，米国の日系の患者には日本人の donor からというようなネットワークを作りたいと言っておられました。帰路，国立国際医療センターで講演なされ，日本の骨髄移植グループと密接な関係を結んで帰国されました。

皆様の推挙と承認により，次の理事および会長が第3回学会大会で決まり，学会としての活動が

ます軌道に乗りつつあります。例えば，臓器移植，骨髄移植に於ける HLA タイピングの標準化，会則に名誉会員の項をもうける，学会誌の発刊などです。

20年余の研究会(通算36回)，学会としての2年間のあゆみ，11回におよぶ日本 HLA ワークショップ，会員の国際ワークショップへの参加，及び第11回国際 HLA 会議 (11thIHW&C) 開催等の体験は日本における臓器移植のブロック化，HLA タイピングとそのネットワーク化，骨髄移植のための HLA の DNA タイピングなどに役立ってきています。今後とも全会員の協力により研究を基礎に社会に役立つことを推進して参るつもりでおります。宜しく願います。

新役員：会長 吉田孝人

理事 赤座達也 (事務局・経理)，猪子英俊 (編集)，柏木 登 (庶務・会則)，片桐 一 (選挙)，笹月健彦 (渉外)，十字猛夫 (事務局長)，辻 公美 (標準化)，内藤説也 (教育)

監事 関口 進，野本亀久雄

幹事 小河原悟 (総務・大会)，小出幸夫 (総務・大会) 徳永勝士 (編集)

# 〔総説〕 HLA 遺伝子の多様性とヒトの進化

今西 規

国立遺伝学研究所遺伝情報研究センター, 遺伝情報分析

## 要約

HLA は多重遺伝子族を構成し, しかも各遺伝子座が多数の対立遺伝子を持つ. この遺伝的多型は世界のどの集団にもみられるが, その対立遺伝子の構成は集団ごとに異なる. ここでは, HLA の対立遺伝子が世界の民族の中でどのように分布しているかを示し, 対立遺伝子頻度の統計学的解析を通して, ヒトの進化の歴史について論じる.

## キーワード

HLA, polymorphism, allele frequency, human evolution.

### 1. HLA の遺伝的多型

ヒトの主要組織適合性複合体 (MHC) である HLA は, 免疫機構の中で非自己抗原の認識を担当する分子である. HLA の遺伝子には多数の対立遺伝子があり, 個体ごとに異なるタイプの遺伝子を持つ場合が多い(1). このような遺伝的多型は, HLA に限らず他の多くのタンパク質をコードする遺伝子でも観察される現象である. しかし, HLA の遺伝的多型は他の遺伝子とは異なり, 対立遺伝子の種類が極端に多い. 実際, HLA は, ヒトの遺伝子の中でもっとも変異に富む遺伝子であるかもしれない. そして, この遺伝子の変異を比較研究することによって, さまざまなヒトの集団の間の進化的系統関係を探ることができるのである.

### 2. 対立遺伝子頻度の民族間分布

まずは, ヒトの代表的な 8 集団について, HLA の遺伝子頻度を比較してみた (表 1 および表 2). ここで示した遺伝子頻度は, 1991年の秋に横浜で開催された, 第11回国際組織適合性ワークショップにおける研究成果の一部である(2). まず, HLA-A (表 1)

と B (表 2) の遺伝子頻度を見ていただきたい. 表からわかるように, どの集団においても, 多くの種類の対立遺伝子が低い頻度で存在する. そのため, 一個体が持つ父由来と母由来の 2 セットの遺伝子が異なる対立遺伝子である確率, つまりヘテロ接合度が, 80%以上にもなる. ここで示した対立遺伝子は, 血清学的方法で分離される対立遺伝子であるが, DNA の塩基配列の違いで対立遺伝子を区別すれば, さらに多くの種類に分けることも可能である. この DNA タイピングを用いて, 非常に頻度の低い対立遺伝子をも検出すれば, 対立遺伝子の数は容易に 100種類を越えると想像される.

また, HLA の遺伝子頻度は, 集団ごとにさまざまに異なることがわかる. 対立遺伝子の中には, 世界のほとんどすべての集団で共通に存在するタイプや, それとは反対に, 一部の集団に限定的にみられるタイプのものがある. 例えば, A2 や B44 などは, 表に示したすべての集団で, 比較的高い頻度で観察される. また, A30 や B58 はアフリカの集団のみに, A34 や B56 はオーストラリア原住民のみに, A31 B39 はアメリカ先住民のみに, それぞれ高頻度で観

Tadashi IMANISHI

Genetic Diversity of HLA Genes and Human Evolution

DNA Research Center, National Institute of Genetics, Mishima, Shizuoka 411, Japan

表1 HLA-Aの主な対立遺伝子の頻度(%)<sup>(2)</sup>

サン族(ブッシュマン), オーストラリア原住民, イギリス人, インド人, 日本人, 韓国人, タイ人, 北米原住民(インディアン)の8集団について示した。

集団	サン族	オーストラリア 原住民	イギリス 人	インド 人	日本人	韓国人	タイ人	北米 原住民
N=	103	99	117	99	1023	261	242	51
A1	1.0	2.0	15.0	11.1	0.7	2.5	2.3	4.9
A2	18.4	15.7	24.1	12.1	24.4	29.3	25.5	25.5
A3	15.5	6.6	15.3	7.9	0.6	1.3	1.5	2.9
A11	0.0	4.5	7.3	15.9	10.4	9.4	32.5	1.0
A23	12.6	6.1	2.6	1.0	0.0	0.0	0.0	1.0
A24	0.5	31.8	6.2	18.1	35.1	22.8	14.6	19.6
A25	0.0	0.5	1.4	0.5	0.0	0.0	0.4	0.0
A26	0.5	1.0	5.6	6.6	10.9	8.1	1.9	2.0
A28	10.7	3.0	4.5	6.1	0.0	0.6	0.8	6.9
A29	0.0	2.5	4.3	3.0	0.0	0.4	0.6	2.0
A30	20.4	1.0	2.6	1.1	0.4	4.4	1.1	2.0
A31	0.5	1.5	2.6	2.5	8.0	3.9	1.7	27.5
A32	6.8	3.0	4.7	2.0	0.0	1.0	0.2	2.0
A33	0.0	1.0	1.7	9.2	7.7	14.9	13.6	1.0
A34	0.0	19.2	0.0	0.0	0.0	0.0	1.3	0.0
A43	11.7	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.4	0.0
その他	1.5	0.5	2.3	2.9	1.7	1.4	1.7	2.0

察される。さらに、A1はイギリス人やインド人などのコーカソイドの集団で、A33やB46などはアジアの集団で、頻度が高い。このように、対立遺伝子ごとにその分布様式は異なり、各集団はそれぞれ特徴的な遺伝子頻度を持つ。集団間の遺伝子頻度の違い

表2 HLA-Bの主な対立遺伝子の頻度(%)<sup>(2)</sup>

集団	サン族	オーストラリア 原住民	イギリス 人	インド 人	日本人	韓国人	タイ人	北米 原住民
N=	103	99	117	99	1023	261	242	51
B7	12.8	1.5	8.5	9.5	5.0	4.1	2.7	3.9
B8	13.3	1.0	13.7	3.8	0.0	0.6	0.2	5.6
B13	0.5	7.5	1.3	1.0	1.8	6.3	9.3	1.0
B14	2.4	3.0	5.6	2.0	0.1	0.8	0.4	2.9
B18	7.1	0.0	3.4	2.5	0.0	0.0	2.5	1.0
B27	0.0	6.6	3.8	2.8	0.4	3.0	6.0	2.9
B35	0.0	3.5	8.5	12.0	8.1	7.0	2.5	18.6
B37	0.0	0.5	2.1	3.8	0.7	1.9	1.4	0.0
B38	0.0	2.0	1.3	0.0	0.3	1.3	3.5	0.0
B39	0.0	1.5	2.1	1.5	4.5	1.7	1.7	17.4
B41	4.1	0.5	1.3	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
B44	2.4	6.6	10.3	7.1	7.4	9.9	5.4	3.9
B46	0.0	0.0	0.0	0.0	4.4	4.0	14.0	0.0
B47	0.0	0.0	2.1	0.0	0.1	0.0	0.0	0.0
B48	0.0	0.0	0.0	0.5	3.2	4.0	1.0	6.6
B49	0.5	0.0	1.3	1.5	0.0	0.2	0.0	2.0
B50	0.0	0.0	1.3	1.5	0.0	0.0	0.0	0.0
B51	0.5	2.5	5.1	7.6	9.3	7.8	6.4	11.8
B52	0.0	0.0	0.9	6.1	10.7	2.4	3.1	2.9
B53	1.9	0.0	0.9	1.0	0.0	0.0	0.0	0.0
B54	0.0	0.0	0.0	0.0	6.3	6.5	0.6	0.0
B55	0.0	1.0	3.4	2.5	2.9	1.8	2.5	0.0
B56	0.0	17.2	1.3	1.5	1.6	0.6	1.4	0.0
B57	2.6	3.5	5.6	3.5	0.0	0.8	5.2	1.0
B58	35.6	1.0	0.9	2.5	0.7	5.2	2.9	0.0
B59	0.0	0.0	0.0	0.0	1.9	1.0	0.0	0.0
B60	0.0	10.0	3.8	2.5	5.6	4.2	8.3	2.9
B61	0.5	19.6	1.7	12.9	10.7	9.2	4.3	9.4
B62	0.5	7.1	6.0	5.6	8.3	10.5	5.0	4.9
B63	0.0	0.0	1.3	1.5	0.0	0.0	0.4	0.0
B70	10.4	0.0	0.9	0.0	1.6	1.9	0.0	0.0
B75	0.0	3.4	0.4	0.5	1.1	1.7	8.3	0.0
その他	4.9	0.4	1.3	2.6	3.1	1.7	1.0	1.2

は、後述するように、その集団の間の進化的類縁関係を反映していると考えられる。

### 3. HLAハプロタイプの分布

HLAの変異型は、視点を変えることによって、さらに細かく分類することができる。HLAには、HLA-A, B, CなどのクラスI分子と、HLA-DR, DQ, DPなどのクラスII分子がある。これらをコードする遺伝子はすべて、ヒト第6番染色体の短腕上に連鎖しており、ある遺伝子座の対立遺伝子は他の遺伝子座の対立遺伝子と物理的につながっている。つまり、複数のHLAの遺伝子座を含む、長いDNAの領域を想定することができる。これがHLAハプロタイプである。それぞれの遺伝子座に多数の対立遺伝子があるため、HLAハプロタイプには莫大な数の組み合わせが可能である。

例として、HLA-A, C, B, DR, DQの5座位を含んだHLAハプロタイプの頻度<sup>(2)</sup>を示した(表3)。日本人の場合、主要なHLAハプロタイプは、A24-CBL-B52-DR15-DQ1, A33-CBL-B44-DR13-DQ1, A24-Cw7-B7-DR1-DQ1などである。これらは日本人にもっとも高い頻度で観察されるHLAハプロタイプであるが、それにもかかわらず、その頻度は10%に満たない。さらに、日本人に多い10種類のHLAハプロタイプの頻度を合計しても、わずか全体の25%にしかならない。このことから、HLAハプロタイプがいかに多くの種類があるかがわかる。実際には各個体は2セットのHLAハプロタイプを持つので、個体間の変異は莫大なものである。

異なる集団の間でHLAハプロタイプの頻度を比較してみると、各集団にはそれぞれ特有のハプロタイプが存在することがわかる。しかし、一部の集団の間では、まったく同一のハプロタイプを共有している場合がある。例えば、日本人でもっとも頻度の高いHLAハプロタイプ(表3の◎印)は、韓国人でも2.3%存在する。また、日本人で2番目に頻度の高いHLAハプロタイプ(表3の○印)は、韓国人でもっとも頻度の高いハプロタイプと同一である。さらに、韓国人で2番目に頻度の高いHLAハプロタイプ(表3の☆印)は、タイ人でも2番目に頻度が高い。日本人で4番目に頻度の高いHLAハプロ



タイプ (表3の△印) は、クラス I の部分、つまり HLA-A, C, B が、タイ人でもっとも頻度の高い HLA ハプロタイプと一致している。

このように、同一の HLA ハプロタイプを異なる集団が共有していることは、何を示しているのだろうか。HLA ハプロタイプには可能な組み合わせが無数にあるので、異なる集団で偶然に同一の HLA ハプロタイプが生じたとは考えにくい。そこで、共通の HLA ハプロタイプを共有する集団は、進化的、あるいは歴史的に、非常に近い関係にあると考えることができる。つまり、これらの集団は最近に分裂したか、あるいはこれらの集団間でかなり大規模の移住が起こったことが想像される。

日本人と韓国人、タイ人の間で共通の HLA ハプロタイプが存在することは、これらの集団が進化的に近縁であることを示している。そして、日本人と同一の HLA ハプロタイプが、アフリカやヨーロッパの集団にはほとんどみられないことは、日本人がこれらの集団とは進化的に遠い関係にあることを示している。また、日本人とタイ人の間には、クラス I 遺伝子だけが一致した HLA ハプロタイプがみら

れたが、これは、集団の分裂後に、染色体の相対的組換え (recombination) によって、新しい HLA ハプロタイプが生じたのであろう。

#### 4. ヒト集団の進化

ここまでみてきたように、さまざまなヒト集団の間で、HLA の遺伝子頻度やハプロタイプ頻度は異なっている。この違いが生じる要因は複数あるが、その代表的なものは、遺伝的浮動 (random genetic drift) である。遺伝的浮動とは、生物集団の個体数が有限であるために、世代を経るにしたがって遺伝子頻度が偶然に変化していく効果のことである(3)。そのほかに、集団の間の移住にともなう遺伝子の流入 (gene flow) も、遺伝子頻度を変化させる。さらに、HLA 遺伝子に働く自然淘汰 (natural selection) も、遺伝子頻度を変化させる可能性がある。HLA の対立遺伝子の中には、病原体への抵抗性を示すような適応的なタイプ(4)や、逆に疾患の原因になるタイプがあることが知られている。前者は時間と共にその頻度を増加させ、後者は逆に減少させてゆく。遺伝的浮動、遺伝子の流入、自然淘汰のうちどれが中心的役割を演じているかは、議論が分かるところである。しかし、いずれの要因が強く影響するにしろ、遺伝子頻度は時間が経つにつれてゆるやかに変化するのである。

現在世界中にはさまざまなヒトの集団が住んでいる。これらの集団は、ひとつの祖先集団に由来し、進化の歴史の中で、集団が次々に分裂をくりかえすことにより生じてきたと考えることができる。集団が分裂すると、それぞれの集団の遺伝子頻度は独立に変化してゆき、集団間の違いは大きくなってゆく。したがって、遺伝子頻度の違いを量的に評価し、統計学的な解析を行なうことで、人類進化の歴史を明らかにすることができる。

そこで、HLA-A と B の合計61種類の対立遺伝子頻度を用い、さまざまなヒト集団の進化系統樹を作成した (図1を参照)。これは、代表的な16のヒト集団について、その遺伝子頻度から遺伝距離を計算し、系統樹を作成したものである。遺伝距離とは、集団間の遺伝子頻度の違いの程度をあらわす量で、図の中では水平方向の線の長さに対応する。遺伝子頻度

表3 代表的な HLA ハプロタイプの頻度(%) (2)

サン族(ブッシュマン)、イギリス人、日本人、韓国人、タイ人について、頻度の高い順に示した。

サン族 (ブッシュマン)					
HLA-A	HLA-C	HLA-B	HLA-DR	HLA-DQ	頻度(%)
A30	Cw4	B58	DR13	DQ1	: 8.2
A3	Cw6	B58	DR11	DQ7	: 4.6
A23	Cw6	B58	DR4	DQ7	: 4.6
A43	Cw7	B7	DR4	DQ7	: 3.7
A28	Cw6	B58	DR8	DQ1	: 3.7
A23	Cw6	B58	DR4	DQ3	: 3.7
イギリス人					
HLA-A	HLA-C	HLA-B	HLA-DR	HLA-DQ	頻度(%)
A1	CBL	B8	DR3	DQ2	: 3.3
A1	Cw7	B8	DR3	DQ2	: 2.9
A1	Cw4	B35	DR1	DQ1	: 2.2
日本人					
HLA-A	HLA-C	HLA-B	HLA-DR	HLA-DQ	頻度(%)
◎ A24	CBL	B52	DR15	DQ1	: 8.3
○ A33	CBL	B44	DR13	DQ1	: 4.9
A24	Cw7	B7	DR1	DQ1	: 3.6
△ A2	Cw11	B46	DR8	DQ1	: 2.0
A24	Cw1	B54	DR4	DQ4	: 1.6
A11	Cw4	B62	DR4	DQ3	: 1.2
韓国人					
HLA-A	HLA-C	HLA-B	HLA-DR	HLA-DQ	頻度(%)
○ A33	CBL	B44	DR13	DQ1	: 4.5
☆ A33	Cw7	B44	DR7	DQ2	: 3.8
A30	Cw6	B13	DR7	DQ2	: 3.2
◎ A24	CBL	B52	DR15	DQ1	: 2.3
A33	Cw10	B58	DR13	DQ1	: 2.1
A2	Cw1	B27	DR1	DQ1	: 1.6
タイ人					
HLA-A	HLA-C	HLA-B	HLA-DR	HLA-DQ	頻度(%)
(△) A2	Cw11	B46	DR9	DQ3	: 4.5
☆ A33	Cw7	B44	DR7	DQ2	: 2.6
A11	Cw11	B46	DR15	DQ1	: 1.6
A11	CBL	B75	DR15	DQ1	: 1.6
A33	Cw9	B58	DR3	DQ2	: 1.5
A33	Cw9	B57	DR3	DQ2	: 1.5

の変化は、大まかに言えば、進化時間に比例すると考えられるので、この系統樹はヒトの集団が分裂をくりかえしながら進化してきた歴史を、表現している。

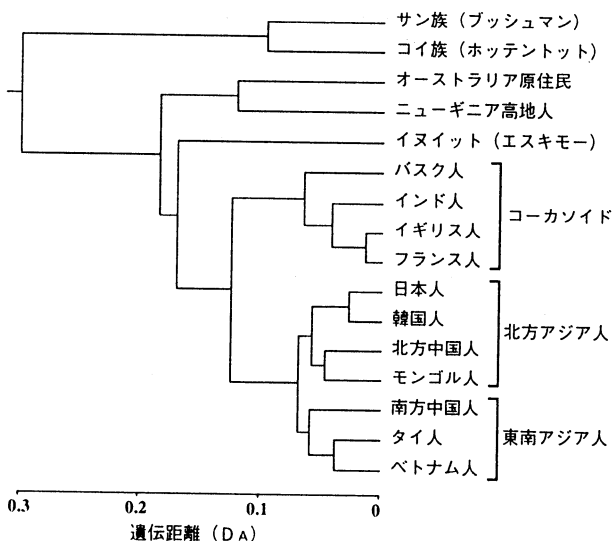


図1 HLAの遺伝子頻度に基づくヒト集団の系統樹。

HLA-A と HLA-B の61種類の対立遺伝子の遺伝子頻度を使い、改変キャバリスフォルザ距離 (DA)(9)によって遺伝距離を推定した後、UPG 法(10)で系統樹を作成した。代表的な16のヒト集団を比較した。

形態学的に現代人とほぼ同一なヒトの種は、新人 (Homo sapiens sapiens) と呼ばれ、化石記録からみると、その起源はアフリカであると考えられている(5)。HLA の遺伝子頻度に基づく系統樹は、ヒトの集団の最初の分裂は、アフリカ人と非アフリカ人の間で起ったことを示唆しており、新人がアフリカで生まれたという考えと一致する。これはまた、ミトコンドリア DNA の多型を解析した結果(6)とも一致する。

そして、アフリカから出たヒト集団は、各地域に拡散するとともに、いくつかのグループに分化していったと考えられる。そのグループとは、オセアニア人 (オーストラリア原住民やニューギニア高地人など)、アメリカ先住民 (イヌイットなど)、コーカソイド (ヨーロッパ人やインド人など)、そしてアジア人である。図1の系統樹では、これらのグループに対応するクラスターがあることがわかる。このうちアジア人のグループは、さらに、日本人やモンゴ

ル人を含む北方アジア人と、タイ人やベトナム人を含む東南アジア人の2つのグループに分けることができる。この両者は、HLA 以外の遺伝子の頻度を使った研究(7)でも、明瞭に区別される。図の系統樹では、オセアニア人やアメリカ先住民がアジア人と遠い関係にあるが、これは、集団の人口の減少によって急速に遺伝子頻度が変化するというビン首効果の影響である可能性がある。

最後に、「日本人の起源」の問題を考えてみたい。ここでは、生物としての日本人の起源を扱うが、これは日本文化や日本語の起源などとは必ずしも一致する必要はない。系統樹を用いた解析から、この問題に対するひとつの解答を与えることができる。図の系統樹から明らかなように、日本人ともっとも近縁な集団は、韓国人である。さらに多くの遺伝子頻度データを用いて、約80集団の系統樹を作成した結果(8)でも、やはり日本人にもっとも近い集団は韓国人であった。しかし、HLA の遺伝子頻度を比較すると、他のアジアの集団との間にも類似性が認められる。例えば、日本人とオセアニアの一部の集団の間で、A24 という対立遺伝子の頻度が共通して高い。したがって、すべての日本人は朝鮮半島から由来したのではなく、日本人が形成される過程で、複数の起源を持つ集団が混合した可能性が示唆される。以上の結果から、生物としての日本人の起源は、朝鮮半島を中心とする東アジアのさまざまな地域の集団が混合して生まれたと考えるのが、現在のところもっとも妥当な考えであろう。

## 5. まとめ

HLA の遺伝子頻度やハプロタイプ頻度を比較することで、ヒト集団の進化を詳細に調べることが可能になった。しかし、ヒトの進化の複雑な歴史を解明するには、さらに広範な研究・調査が必要である。今後、HLA の対立遺伝子の DNA タイピングが集団調査に導入されることによって、新しい視野が開けてくることが期待される。

## 参考文献

1. Klein J: *Natural History of the Major Histocompatibility Complex*. John Wiley &

- Sons, New York, 1986.
- 2 . Imanishi T, Akaza T, Kimura A, *et al.*: *HLA1991* Vol. 1 (eds. Tsuji K, Aizawa M, Sasazuki T), W15.1, Frequencies of allele and haplotypes for HLA and complement loci. Oxford University Press, Oxford, 1993; p.1065-1220.
  - 3 . Kimura M: *The Neutral Theory of Molecular Evolution*, Cambridge Univ. Press, Cambridge, 1983.
  - 4 . Hill AVS, Allsopp CEM, Kwiatkowski D, *et al.*: Common west African HLA antigens are associated with protection from severe malaria. *Nature* **352**: 595-600, 1991.
  - 5 . Stringer CB, Andrews P: Genetic and fossil evidence for the origin of modern humans. *Science* 239, 1263-1268, 1988.
  - 6 . Cann RL, Stoneking M, Wilson AC: Mitochondrial DNA and human evolution. *Nature* **325**: 31-36, 1987.
  - 7 . Cavalli-Sforza LL, Piazza A, Menozzi P, *et al.*: Reconstruction of human evolution: bringing together genetic, archaeological, and linguistic data. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* **85**: 6002-6006, 1988.
  - 8 . Imanishi T, Wakisaka A, Gojobori T: *HLA1991* Vol. 1 (eds. Tsuji K, Aizawa M, Sasazuki T), W5.2, Genetic relationships among various human populations indicated by MHC polymorphisms. Oxford University Press, Oxford, 1993; p.627-632.
  - 9 . Nei M, Tajima F, Tateno Y: Accuracy of estimated phylogenetic trees from molecular data. II. Gene frequency data. *J. Mol. Evol.* **19**: 153-170, 1983.
  - 10 . Sokal RR, Sneath PHA: *Principles of Numerical Taxonomy*. W. H. Freeman, San Francisco, 1963.



# [シリーズ：異種のMHC] MHCはどのように進化してきたのか？

## 非哺乳類 MHC 遺伝子の解析からわかったこと

笠原 正典

北海道大学医学部，生化学第2講座

### 要約

Bourlet らによって最初の非哺乳類 MHC 遺伝子 (ニワトリのクラス II  $\beta$  鎖遺伝子) がクローニングされた後，爬虫類，両生類，硬骨魚類，軟骨魚類から続々と MHC 遺伝子が分離され，現在では最も原始的な脊椎動物である無顎類 (ヤツメウナギ，メクラウナギ) を除くすべての脊椎動物綱から MHC 遺伝子が分離されている。本稿では，ヒトから軟骨魚類に及ぶ多様な生物種の MHC 遺伝子を解析することにより明らかとなった MHC 遺伝子 (分子) の進化の特徴について述べてみたい。

### キーワード

non-mammalian, MHC evolution, genetic polymorphism.

主要組織適合遺伝子複合体 (Major Histocompatibility Complex: MHC) 分子は抗原ペプチドを T 細胞抗原受容体分子へと提示することにより，T 細胞の抗原特異的活性化をもたらす(1)。T 細胞による抗原認識に中心的役割を果たす MHC 分子は，一体進化のどの段階で，どのようにしてアセンブリされたのであろうか。また，生物はどのようにして自らの MHC を絶えず変化する外部環境 (病原体) に適応させてきたのであろうか。これらの問題に対する解答を得るためには，非哺乳類の MHC の解析が必要不可欠である。

Bourlet ら(2)によって最初の非哺乳類 MHC 遺伝子 (ニワトリのクラス II  $\beta$  鎖遺伝子) がクローニングされた後，爬虫類，両生類，硬骨魚類，軟骨魚類から続々と MHC 遺伝子が分離され，現在では最も原始的な脊椎動物である無顎類 (ヤツメウナギ，メクラウナギ) を除くすべての脊椎動物綱から MHC 遺伝子が分離されている。本稿では，ヒトから軟骨魚類に及ぶ多様な生物種の MHC 遺伝子を解析することにより明らかとなった MHC 遺伝子 (分子)

の進化の特徴について述べてみたい。なお，MHC 遺伝子の起源と進化に関しては，他にも多くの総説がある (3-8)。興味ある読者は，それらも参照されたい。

### 1. 種間配列比較からみた MHC 分子の進化の特徴

様々な綱に属する脊椎動物の MHC 分子の配列を比較してまず第一に気づくのは，全体的なドメイン構造がよく保存されているにも拘わらず，配列保存の程度が低いということである。一般的に，ヒトと非哺乳類の MHC 分子はクラス I  $\alpha$  鎖で 20~35%，クラス II  $\alpha$  鎖で 35%，クラス II  $\beta$  鎖で 30~50% 程度のアミノ酸配列相似しか示さない。ヒトやマウスの MHC 遺伝子をプローブとして，クロス・ハイブリダイゼーションにより，非哺乳類の MHC 遺伝子を分離しようとした試みが，ただ一つの例外 (ニワトリのクラス II  $\beta$  鎖遺伝子) を除いてすべて失敗に終わったのはこの理由による。

しかしながら，MHC 分子には 4 億年に及ぶ脊椎動物の進化の過程で変わらずに維持されてきたと考

Masanori KASAHARA

Evolution of the MHC: what did we learn from the analysis of non-mammalian MHC genes.  
Department of Biochemistry, Hokkaido University School of Medicine, Sapporo 060, Japan

えられるアミノ酸残基も存在する。クラス Ia 分子の  $\alpha$  鎖では、1) ドメイン内ジスルフィド結合の形成にあずかると想定されるシステイン残基、2)  $\alpha$ 1ドメインの86あるいは83番目に位置する N-グリコシド糖鎖結合可能部位、3) 抗原ペプチドの N-および C-末端の主鎖原子と相互作用する 8 個のアミノ酸残基 (Tyr-7, Tyr-59, Tyr-84 または Arg-84, Thr-143, Lys-146, Trp-147, Tyr-159, Tyr-171) がそれである。これらの残基はそれぞれ、MHC 分子の立体構造を維持するうえで重要な残基、MHC 分子が効率よく細胞膜面上へと移送されるために必要な糖鎖の付着する残基、抗原ペプチドを結合するうえで重要な残基、である。クラス II 分子においても、これら 3 つのカテゴリーに属する残基は種を越えてよく保存されている (クラス II 分子の場合、抗原ペプチドの主鎖原子と相互作用すると考えられる 4 個の残基は  $\beta$ -Asn-82,  $\alpha$ -Asn-62,  $\alpha$ -Asn-69,  $\beta$ -Trp-61 である)。

基本的に、これら 3 種のカテゴリーに属する残基以外のアミノ酸は動物綱を越えては保存されていない。したがって、MHC 分子は、その構造と機能を維持するうえで重要な少数個の残基のみを一定に保ち、残りの大多数の残基に適応的なアミノ酸置換を蓄積することにより変動する病原菌に対応してきたものと考えられる。見方をかえると、MHC 分子は構成するアミノ酸残基の多くが置換されても抗原提示分子として機能する安定な構造であり、変動する病原菌に対応するにふさわしい特性を備えた分子であるといえる。

ちなみに、クラス I 分子とクラス II 分子の相違点としては、クラス II 分子においてのみ膜貫通領域がよく保存されていることがあげられる。これは、 $\alpha$  鎖のみに膜貫通領域が存在するクラス I 分子と異なり、クラス II 分子の膜貫通領域は対をなす鎖のそれと相互作用しなければならないという制約を受けているためと考えられる(9)。

## 2. MHC 遺伝子多型の基本的なパターンは種を越えて共通している。

哺乳類の MHC 遺伝子の重要な特性の 1 つは、多型性に富むということである。一般的に、抗原提示

に主役を演ずるヒトやマウスの MHC 遺伝子の示す多型の特徴としては、1) 集団中に多数のアリルが存在すること、2) アリル間には、通常複数の塩基置換が認められること、3) アリル産物間に見いだされるアミノ酸置換の大部分は、膜遠位ドメインのペプチド結合領域に集中して存在すること、4) ペプチド結合領域では、アミノ酸配列を変える塩基置換がアミノ酸配列を変えない同義的置換より高頻度に行われること、つまり、ペプチド結合領域におけるアミノ酸置換は正の淘汰をうけていること、の 4 点があげられる。ペプチド結合領域に差異のある MHC アリル産物は異なった配列モチーフをもったペプチドを結合するため、集団中に多数の MHC アリルが存在すればするほど、種全体としてより多くの種類の病原菌に由来するペプチドに対して有効な T 細胞免疫応答をおこしうようになる。以上から、ヒトやマウスなどの哺乳類は集団中に多数の異なるペプチド結合特異性をもつ MHC アリルを維持するという戦略を用いることにより、種全体が特定の病原菌に対して感受性になる危険を避けているものと考えられる。

非哺乳類 MHC 遺伝子の多型を解析した結果 (10-12)、そのパターンは哺乳類 MHC 遺伝子のそれと酷似していることが明らかとなった。たとえば、テンジク・サメのクラス II  $\alpha$  鎖遺伝子には、複数の塩基置換をもった少なくとも 6 個のアリルが存在し、塩基置換の大部分はペプチド結合領域に位置している (12)。これから、集団中に異なるペプチド結合特異性をもった MHC アリルを多数保有することによって種としての生存を確保するという基本戦略は、サメからヒトに至るまで共通していることが窺える。また、MHC 遺伝子の場合、多型形成の分子機構も哺乳類、非哺乳類間で大きく異なることが示唆されている。これは、免疫グロブリンの多様性が哺乳類、鳥類、軟骨魚類で基本的に異なる分子機構によって産み出されるのと対照的である (13)。

## 3. 抗原提示に重要な MHC 遺伝子の数は種を越えてほぼ一定である。

ヒトの MHC には少なくとも 20 個のクラス I  $\alpha$  鎖

遺伝子と少なくとも5対のクラスII  $\alpha/\beta$  鎖遺伝子が存在するが、多型性に富み抗原提示に重要な役割を担うクラスI, クラスII分子は、それぞれ2~3個に過ぎない。マウスのMHCについても同様のことが言える。一種類のMHC分子は特定の配列モチーフをもったペプチドしか結合できないので、T細胞へ提示される外来抗原ペプチドのレパトアを拡大するためには、一個体中になるべく多数のペプチド結合特異性を異にするMHC分子が存在した方が有利なように思われる。では、なぜヒトやマウスはわずか2~3個の主要なクラスI, II分子しか発現していないのであろうか。その主たる理由は、胸腺においてMHC分子がnegative selection (自己の蛋白質に由来するペプチドとMHC分子との複合体に強く反応するT細胞クローンを排除、不活性化する過程)を行なっていることにある。一個体にあまりにも多くのペプチド結合特異性の異なるMHC分子が存在すると、MHC分子によって提示される自己ペプチドの数が多くなりすぎて、negative selectionを受けた後に、外来抗原由来のペプチドを認識するT細胞クローンが十分な数だけ残らないのであろう(14-16)。

興味深いことに、多型性に富み抗原提示に重要な役割を果たすと想定されるMHC遺伝子の数は、哺乳類、非哺乳類を問わず驚くほど一定している。たとえば、両生類アフリカ・ツメガエルは3個の多型的なクラスII  $\beta$  鎖遺伝子をもち(17)、テンジク・サメは1~2個の多型的なクラスII  $\alpha$  鎖遺伝子をもつ(12, 18)。以上のことから、カエルやサメのMHC分子も胸腺内でのT細胞レパトア形成に関与し、しかもthymic selectionを規定するパラメーターの多くはヒトの場合と本質的に変わらないことが示唆される。つまり、T細胞レパトア形成という機能に関するかぎり、MHC分子の進化様式は極めて保守的である。

機能的に重要なMHC遺伝子数に対する制約を端的に示す例としては、*Xenopus*の多倍数体種(4n, 8n, 12n)が倍数体レベルに関係なく、通常2倍体分(2n)のMHC分子しか発現しないことがあげられる(14)。この場合、重複したMHC遺伝子が欠失することによってMHC遺伝子数の一定性

が保たれているらしい(17, 19)。

#### おわりに

過去数年の研究により、MHC領域にはクラスI, II遺伝子のみならず、MHC分子による抗原提示に重要な役割を果たす遺伝子(TAP, LMP2/LMP7, DMA/DMB, HSP70など)も存在することが示された。今後は、これらの遺伝子の進化も含めて、MHCという精巧な自己・非自己認識系が確立されるに至った過程を明らかにする必要がある。

#### 参考文献

1. Germain RN, Margulies DH: The biochemistry and cell biology of antigen processing and presentation. *Annu. Rev. Immunol.* **11**: 403-450, 1993.
2. Bourlet Y, Behar G, Guillemot F, *et al.*: Isolation of chicken major histocompatibility complex class II (B-L)  $\beta$  chain sequences: comparison with mammalian  $\beta$  chains and expression in lymphoid organs. *EMBO J.* **7**: 1031-1039, 1988.
3. Klein J, Satta Y, O'hUigin C, *et al.*: The molecular descent of the major histocompatibility complex. *Annu. Rev. Immunol.* **11**: 169-295, 1993.
4. Klein J, Ono H, Klein D, *et al.*: *Progress in Immunology*. Vol. 8. (eds. Gergely J, Petronyi G), The accordion model of Mhc evolution. Springer-Verlag, Heidelberg, 1993; p. 137-143.
5. Klein J, O'hUigin C: Composite origin of major histocompatibility complex genes. *Curr. Opin. Genet. Dev.* **3**: 923-930, 1993.
6. Kasahara M, Flajnik MF, Ishibashi T, *et al.*: Evolution of the major histocompatibility complex: A current overview. *Transplant Immunol.* **3**: in press, 1995.
7. 笠原正典: MHC 遺伝子の起源と進化, 蛋白質核酸酵素 (臨時増刊号, エボルーション), **40**: 2606-2618, 1994.



8. 笠原正典: Annual Review 免疫 1995 (菊地浩吉, 矢田純一, 奥村康編), 主要組織適合遺伝子複合体分子のペプチド結合ドメインの起源, 中外医学社, 東京, 1995; 印刷中.
9. Cosson P, Bonifacio JS: Role of transmembrane domain interactions in the assembly of class II MHC molecules. *Science* **258**: 659-662, 1992.
10. Ono H, Klein D, Vincek V, *et al.*: Mhc class II genes of zebrafish. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **89**: 11886-11890, 1992.
11. Zoorob R, Bernot A, Renoir DM, *et al.*: Chicken major histocompatibility complex class II B genes: analysis of interallelic and inter-locus sequence variance. *Eur. J. Immunol.* **23**: 1139-1145, 1993.
12. Kasahara M, McKinney EC, Flajnik MF, *et al.*: The evolutionary origin of the major histocompatibility complex: polymorphism of class II  $\alpha$  chain genes in the cartilaginous fish. *Eur. J. Immunol.* **23**: 2160-2165, 1993.
13. Amemiya CT, Litman GW: Early evolution of immunoglobulin genes. *Amer. Zool.* **31**: 558-569, 1991.
14. Kobel HR, Du Pasquier L: Genetics of polyploid *Xenopus*. *Trends Genet.* **2**: 310-315, 1986.
15. Nowak MA, Tarczy-Hornoch K, Austyn JM: The optimal number of major histocompatibility complex molecules in an individual. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **89**: 10896-10899, 1992.
16. Takahata N: MHC diversity and selection. *Immunol. Rev.*: in press, 1995.
17. Sato K, Flajnik MF, Du Pasquier L, *et al.*: Evolution of the MHC: Isolation of class II  $\beta$ -chain cDNA clones from the amphibian *Xenopus laevis*. *J. Immunol.* **150**: 2831-2843, 1993.
18. Kasahara M, Vazquez M, Sato K, *et al.*: Evolution of the major histocompatibility complex: isolation of class II A cDNA clones from the cartilaginous fish. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **89**: 6688-6692, 1992.
19. Shum BP, Avila D, Du Pasquier L, *et al.*: Isolation of a classical MHC class I cDNA from an amphibian: Evidence for only one class I locus in the *Xenopus* MHC. *J. Immunol.* **151**: 5376-5386, 1993.

# 〔最新情報：玉手箱〕血清学的タイピングと遺伝子 タイピングの異同(1)

中島 文明

神奈川県赤十字血液センター，検査課

はじめに：血清学的に分類できる日本人の HLA 新抗原について現時点でどのようなものがあるのか？

あるいは、古くから血清学的に解明されていないながら未だに WHO から命名されていない抗原にどのようなものがあるのかについてまとめます。同時に、確認できている対立遺伝子についても触れ、それらの関係をあきらかにしたい。また、取り上げたものは、私自身が普段から HLA タイピングをしていて確認、納得できたものに限りさせていただくことをご了承下さい。それでは、A ローカスから順番にはじめます。

## 1. A2S

これは、第11回国際組織適合性ワークショップで提唱されていたもので、すでに A203 (A\*0203) として公認されている(1)。したがって、ここで取り上げるのもどうかと思ったが血清学的に認識できる A2 のサブタイプとして画期的であるし、日本人にも非常に低頻度ながら存在することがわかったので採用することとした。A2 抗原でありながら A2+A69+A68 といった特異性の血清に反応しないものがあり、また、A2 グループの中では唯一 A10 グループと共通のエピトープを有しており、A10+A203 というモノクローナル抗体及びアロ抗血清がある。B38, B60, B15N などと association がある。中国やタイ、東南アジアに特有の抗原で日本人には稀である。

## 2. A2AK

A2AK は日赤中央血液センターの赤座、柏瀬らが提唱していた抗原である(2)。こちらは、すでに第9回国際組織適合性ワークショップから提唱されてきた A2Lee (=A210) と同一であることが確認されて

いる。A210 と反応しない A2+A69 というモノクローナル抗体があり、同じ特異性の抗血清も見ついている。B61 との association が強く B54 との association もあるようである。日本人の中では、いままでも気づかなかっただけで、A2S ほど低頻度ではない。

## 3. A2K

これは中央血液センター地域内のワークショップで見つかった、また別の A2 サブタイプである(2)。上記ふたつと比べても非常に稀な抗原で、いまだ日本人以外に見いだされていない。B46 との関連が非常に強い。この B46 と associate する A2 の対立遺伝子は A\*0207 であることが既に報告されている(3)。我々も A ローカスの遺伝子タイピングをおこない、A2K は A\*0207 と同じ SSO の反応パターンを得ている。しかしながら、血清学の反応パターンが A2K と他の A\*0207 ではあきらかに異なることから、A\*0207 に類似した別の対立遺伝子である可能性を秘めており、詳細な遺伝子解析が待たれるところである。

## 4. A3A1/A3A2

湘南赤十字血液センターの安藤らが提唱している A3 スプリット抗原である。A3A1 の monospecific な抗血清で A3 をきれいに 2 分している。A3A1 が B44, B35 と A3A2 が B13 と associate していることが確認されている。我々が SSO との反応で調べた限りでは、A3A1=A\*0301, A3A2=A\*0302 であった。

## 5. A24AK

これは先ほどの A2AK と同じく日赤中央血液センターの赤座、柏瀬らが提唱しているもので、A9 のサブタイプである。複数の A9 関連抗血清の反応パターンから検出することができる。A24AK-Cwl-B46-DR9-DQ3 という特徴的なハプロタイプを形成しており数千人にひとりと非常に低頻度である。新しい対立遺伝子で A\*2404 とアレル名が付いている (4)。

#### 6. A9HH

これも A9 のサブタイプである。A9 関連抗血清の反応パターンから検出でき、A23 に近い反応を示す。いまのところ、十分に解析されていない。

#### 7. A26.1/A26.2/A26.3/A26.4

古くから呼ばれてきた A26 のサブタイプで抗原名はいまだに未公認である。最近、対応する対立遺伝子が報告され、A26.1=A\*2602, A26.3=A\*2601, A26.4=A\*2603 と確認されている (5)。A26.2 は A26.3+A26.4 のことである。血清学的には、A26.1 の monospecific な抗血清と、A11+A26.2 という抗血清で 2 分された後、A26.3 monospecific な抗血清でさらに細分化された。現在、血清学的には A26.1 と A26.3 の区別が難しく、遺伝子タイピングで確認するとこのふたつをよくミスタイピングしている。A26.4 は A26, A26.1+A26.3, A11+A26.4 といった抗血清の組み合わせで確実にタイピングできる。ただし、外国人パネルでは A34 との区別がやや難しいようである。A26.3 は B61, B35 と association が強い。また、A26.1 は A26.1-B62-HR5, A26.4 は A26.4-B62-DR4.2 という連鎖傾向があるようだが、すべてがそうとは限らない。

#### 8. A10SA

A10 のもうひとつのサブタイプで長野県赤十字血液センターの斉藤らが提唱している (6)。今回の未公認抗原のなかで最も低頻度でこれまでに発端者一家系と我々のところで 2 例見つかっただけである。どちらも新しい対立遺伝子 A\*2604 として確認済みである。塩基配列としては A\*2601 (=A26.3) と 1 塩基置換の違いだが、日本人から見つかる抗血清の

反応から調べたところでは A26.4 と A34 に類似した反応を示すことが特徴である。A25+A26 というような抗血清には反応せず、A34+A26 という抗血清に反応する傾向があり、かろうじて血清学的反応で検出できる。しかしながら、どれも血清学的タイピングで見つけている。これまでに見つかった A10SA はすべて B3901 と associate している。

#### 9. A11.1/A11.2

こちらも A10 同様、確立された WHO 未公認抗原としてあまりにも有名で、いまさら何も言うことはない。血清学で解析された論文もあるし、対立遺伝子との対応も確認されている (7)。なぜ、公式な抗原名が見つからないのか疑問である。A11.2 の monospecific な抗血清が多く見つかっており、B27 との association は有名である。

#### 10. A3031

兵庫県立西宮病院の橋本、木下らが提唱している。A31 の抗血清で、日本人には低頻度ながら確実に存在する A30-B13 というパネルに反応し、外国人の A30-B65 などには反応せず、前者の A30 のことを A3031 と呼んでいる。同様な抗血清は我々のところでも見つまっている。

#### 11. A33C

A10+A33 という日本人由来の抗血清があり、この A33 が外国人パネルである A33-B14 に反応しない。遺伝子タイピングで調べたところでは、日本人の A33-B44 や A33-B58 は A\*3302 であり、A33-B14 が A\*3301 であったことから、その違いを認識している抗血清と考えられる。

#### 12. B52A1

湘南赤十字血液センターの安藤らが提唱している B52 のサブタイプである。B5 の血清に反応しない B52 があり B52A1 と呼んでいる。血清学的にも、まだ、十分に解析されていない。

#### 13. B15N/B75.1/B75.2/B75.3

今回、一番触れたくないところである。かつて、



第8回日本HLAワークショップでB15関連の新抗原として、当時、愛知県赤十字血液センターの白木らが“TS-1”として報告していた(8)。同時期、海外で“SH7”, “B15shortTHAI”, “B62s”などB35と交差反応を示す抗原として数種類があり、これらがまとめて“B75”と公認された(9)。その後、国内でもB75のmonospecificな抗血清も多く見つかかり確立された抗原のように考えられていた。そして、日本人のB75には多型があり京都府赤十字血液センター佐治らがB75.1/B75.2/B75.3を提唱した。我々も日本人のB75とは反応パターンの異なるB15抗原が中国人の中から多く見つかかり“B15N”と呼んでいた(10)。ところが、international cell exchange(テラサキのセルエクステンジ)などの結果より、B15Nが国際的なB75と同じであることが判明してきた。すると、国内のB75は一体何なのか？TS-1の報告では、その反応パターンは国内のB75と同じようである。つまり、B5+B35+B62やB15を広くカバーする抗血清と反応し、特にB46を含む抗血清に反応することが特徴である。一方、B15Nは国内で見つかったB75のmonospecificな抗血清に反応しないことが最大の特徴である。つまり、国際的に命名されたB75は海外のパネルで決定されたものであって、TS-1はそれとは別のものであることを認めざるをえない。そして、これまでタイプしてきた日本人のB75は間違いであったことを認めて正していかなければならない。現在、国内B75(TS-1)/B15N/B75.1/B75.2/B75.3と対立遺伝子との対応を日赤中央血液センターで確認しているところである。ハプロタイプはそれぞれ特徴的なものを持っており、中国人のB75(B15N)はA11.1/A34/A203-Cw8N-DR12-DQ3で、日本人のB75(B15N)はA11.1-Cw8N-DR15-DQ6となり、中国人のそれとは多少異なる。そして、日本人特有のB75(TS-1)はCw9とのassociationが強いことが特徴である。

#### 14. B55.1/B55.2

白井松新葉の日暮らが第10回日本HLAワークショップで報告したB55のスプリット抗原である(11)。B54+B55.1, B54+B55.1+B56, B55, B55.2+

B22newなどの血清の反応パターンからきれいに分けられる。B55.1-Cw1, B55.2-Cw9というassociationが特徴であり、B55.2は非常に低頻度である。

今回は、紙面の都合でここまでとし、続きは次号に持ち越しとなります。次回はB22newからはじまり、Cローカスを経てクラスII抗原へと続きます。

#### 参考文献

1. Marsh SGE, Fauchet RN, Yang EK, *et al.*: *HLA 1991* Vol. 1 (eds. Tsuji K, Aizawa M, Sasazuki T), Antigen Society no. 102: HLA-A2, -A68, -A69, -A9, -A23, -A24. Oxford University Press, Oxford, 1992; p. 285-286.
2. 柏瀬貢一, 石川善英, 徳永勝士ら; HLA-A2サブタイプの血清学的反応性, *MHC & IRS* (日本組織適合性学会誌), 1: 35-36, 1994.
3. 石川善英, 小川篤子, 林玲ら: HLA-A・B座アレルの塩基配列決定の現状: 第11回日本HLAワークショップ共同報告, 今日の移植, 7・別冊: 23-29, 1994.
4. Kasiwase K, Tokunaga K, Ishikawa Y, *et al.*: A new HLA-A9 subtype lacking the Bw4 epitope: Ancestral or revertant allele? *Hum. Immunol.* (in press).
5. Ishikawa Y, Tokunaga K, Lin L, *et al.*: Sequences of four splits of HLA-A10 group: Implications for serological cross-reactivities and their evolution. *Hum. Immunol.* 39: 220-224, 1994.
6. Kurati T, Saitou S, Akaza T, *et al.*: *HLA 1991* Vol. 1 (eds. Tsuji K, Aizawa M, Sasazuki T), Antigen Society no. 103: the HLA-A10 family. Oxford University Press, Oxford, 1992; p. 290-293.
7. Lin L, Tokunaga K, Ishikawa Y, *et al.*: Sequence analysis of serological HLA-A11 split antigens, A11.1 and A11.2. *Tissue Antigens* 43: 78-82, 1994.
8. 白木透, 長谷川岩三: 新しいB locus抗原

- (TS-1)について, 移植, 18(第8回日本 HLA  
ワークショップ共同報告): 526-527, 1983.
9. Albert ED, Chandanayingyong, Zahao T, *et al.*: *Immunobiology of HLA* Vol. 1., *Histocompatibility Testing 1987* (ed. Dupon B), Antigen Society #9 Report (Bw46 and the Subgroup of B15). Springer-Verlag, New York, 1989; p. 153-195.
10. 大田智, 齊藤敏, 橋爪清隆ら: 日本人における B75 の血清学的検討について, *MHC & IRS*(日本組織適合性学会誌), 1: 37-38, 1994.
11. 日暮偉, 倉田照夫: B22 関連抗原に対する抗血清の評価, 今日の移植, 4 (第10回日本 HLA ワorkshop共同報告): 78-81, 1991.

## 〔海外ラボ紹介〕 ICRF (Imperial Cancer Research Fund)

### —J. Bodmer と J. Trowsdale 研究室—

猪子 英俊

東海大学医学部, 分子生命科学

Imperial cancer Research Fund (ICRF) は、ロンドンのオペラやミュージカルのメッカ、コベントガーデンから歩いて5分ほどのいわゆるウエストエンドのLincoln's Inn Fieldという、絶好のロケーションにあります。ロンドンの中心部とはいえ、緑多き公園や樹木、由緒ある歴史的建築物、美術館や博物館（大英博物館は歩いて10分）などに囲まれ、静かな環境と文化施設に恵まれています。ICRFはこのLincoln's Inn Fieldの研究所のほかにもロンドン郊外などに2つの研究所とオックスフォード大学やエジンバラ大学などに多くのbranch unitを擁し、70の研究室部門に技術員を含めて総勢1,000名に達する研究者が働いています。

ICRFの資金源はまったく政府に依存せず、すべて寄付で賄われているという、日本で考えられない特異な財政体系からなる独立採算制で運営されています。エリザベス女王を第1のパトロンとし、英国人の寄付好きの気質に助けられ（英国の家計簿には必ずdonationの項目があります）、また英国内に広がる100以上のICRFと呼ばれる、スーパーマーケットチェーン店（これらの店はすべてボランティアの無料奉仕により支えられている）からの売り上げなどにより年間3,300万ポンド（約80億）の研究費が使用され、がん撲滅を目指して研究に励んでいます。英国の慢性的不況による文教費削減のあおりを受けて、英国の大学や研究所が財政的危機を迎えているのに対し、ICRFはその豊富な資金力にものをいわせて、各地の大学、研究所や病院に次々とbranch unitを作り、その勢力を拡げつつあります。また、英国の多くの研究者の米国への頭脳流出が問題になっていますが、ICRFは彼等の大きな受け皿として英国内で大きな期待を集めています。もっと

も、最近ではさすがに浪費がたたって、借金経営に落ち込み、以前のように湯水の如く研究費をつぎこむというわけにはいかなくなったようで、W. Bodmerもその責任をとって所長職を辞任した、ということ（現在、W. BodmerはGeneral Directorという肩書になり、細胞分裂の研究で有名なPaul Nurseが研究所長に着任しています）。

筆者は1986年9月より1年間、ICRFの訪問研究員として、John Trowsdale研究室で過ごしました。このHuman Immunogenetics Lab.は主にHLA抗原遺伝子の構造と機能を中心テーマとしてJohn Trowsdale以下post-doc 2名、大学院生3名、訪問研究員2名、技術員2名の計10名より構成されていますが、隣にTissue Antigen Lab. (Julia Bodmer), Director's Lab. (Walter Bodmer), Somatic Cell Genetics Lab. (Ellen Sollomon), Human Cytogenetics Lab. (Denise Sheer), Human Molecular Genetics Lab. (Peter Goodfellow) など、W. Bodmerグループとも呼べる各部門総勢約70名ほどが密接な交流と討論のもとで共同研究を行っています。

Julia BodmerのTissue Antigen Lab.は、HLA Nomenclature委員会で活躍しているSteven Marshをはじめとする技術員5人とpost-doc 2名の計8名で、HLA抗原の血清学、遺伝子タイピング、パネル細胞の収集と保存の基礎的な研究を精力的におこなっています。いわゆる、ルチーン検体の検査の義務が全くない羨ましい環境のもと、HLAタイピング三昧を楽しんでいる印象を受けました。それでこそ、HLA抗原の命名や細胞の管理などで、世界をとりしきる博識と余裕が生まれるのでしょう。Trowsdale研究室とJulia Bodmer

研究室とは、遺伝子クローン、HLA の遺伝子タイピング、トランスフェクタント、トランスジェニックマウス、遺伝子組換えによるモノクローナル抗体などに関して、材料、技術、情報の交換などで、密接な共同研究を進めており、特にこれらの材料の豊富さは、世界的にみても随一といって良いでしょう。

土日にもラボに出てきて、不興を買う日本人や若い post-doc を除く、ICRF の一般的な研究者の一日のラボでの生活は、ざっと次の通りです。9時半頃ラボに顔をだし、ひとしきり挨拶や仲間のご機嫌をうかがったあと、実験の準備をします。10時30分頃からティータイムで30分はだべり、12時まで仕事をこなす。12時から2時頃までたっぷり、ランチを楽しみ、午後の実験をはじめると、再び3時よりティータイムを過ごし、実験のあと片付けをして、5

時にはきっちり帰宅する、といったものです。このような、毎日でいつデータがでるのだろうかという気になりますが、一人のリーダーが多人数の仲間に仕事をうまく分担して、世界をリードする業績を生み出す体制には見習う点が多いと思います。それだけに、頻繁に行われるラボミーティングでは、上下の分け隔てなく、厳しいディスカッションが展開されます。

ICRF の各研究者は研究費グラントの申請や学生の教育などに時間を割かれることもなく、研究以外の時間は研究所近くのパブのビター(ビールの一種)を飲みながら雑談に耽ったり、ロンドンの充実した文化環境で豊かな研究外活動(!)を楽しんでいます。このような余裕が英国特有の奥深い研究を生み出す素地となるのでしょう。

# 〔国際学会印象記〕 第20回 ASHI (アメリカ組織適合性学会大会)に参加して

佐田 正晴<sup>1)</sup>, 石川 善英<sup>2)</sup>, 徳永 勝士<sup>2)</sup>

<sup>1)</sup> 国立循環器病センター研究所, 実験治療開発部

<sup>2)</sup> 日本赤十字中央血液センター, 研究部

第20回 ASHI は1994年10月21日から26日まで Pittsburgh で開催された。約980名の参加があり、演題数も初めて350題を越えたそうである。日本からは5施設、およそ10名が参加した。全体的な印象としては、まずその規模の大きさや、米国に限らず新大陸全域やヨーロッパ各国からも多数の参加者を集める範囲の広さ、しかも実に盛り沢山で参加者の興味を惹きつけるプログラムに圧倒される。私達の日本組織適合性学会も一歩ずつ ASHI に近づきたいものだと思う。8つの Plenary Session のそれぞれでは平均3-4人の名だたる研究者が講演を行い、16の Educational Workshop では、細胞分離法、ラボのセットアップ、PCR のプライマー作製法、移植のクロスマッチ法など様々なテーマについて実戦的な解説がなされる。演題発表は大部分がポスターであるが、発表者と議論したり、知り合いになる free time も用意されている。また、企業展示や企業が主催するセミナーの多さにも強い印象を受けた。個人的には、J. Hansen による非血縁骨髄移植成績の分析や(後出)、R. L. Truitt によるマウス実験系での GVL の解析結果、D. I. Watkins らにより霊長類の class I alleles の配列解析が進んだことなどに興味を覚えた。以下に移植関連演題と HLA の DNA タイピング法に関する演題に絞って、その印象を記していただいた。(徳永)

## 移植関連演題：

移植関係では、Plenary Session 3 部門(9 演題)、Workshop 4 課題、また一般演題は腎移植、骨髄移植およびその他の臓器移植における組織適合性、免疫学的モニターリング、同種移植に対する液性および細胞性免疫、GVH 反応、免疫抑制、輸血、

組織適合性抗原の発現、に関し102演題が発表された。

## 1) 臓器移植と HLA matching

Terasaki は UNOS と UCLA に登録された死体腎移植症例の詳細な解析を行い移植腎生着に対する ABDR 抗原適合度、特に ABDR 6 antigen matching の重要性を強調するとともに、class I エピトープグルーピングによる permissible antigen matching の可能性を示唆した、Opelz も死体腎移植約50,000例について ABDR 抗原適合度の解析を行い Terasaki と同様な結果を示し、再移植に際し DPB1 allele を適合させることにより移植成績が向上することを報告した。死体腎移植の成績向上には class II genotyping による抗原決定が必須と考える欧州グループと、高品質な抗血清を用いれば現行の serotyping で良しとする米国グループが、お互いのデータに基づき議論を展開した。心、肝移植については、最近の深刻なドナー不足を反映し、再移植を最小限に抑え医療費を軽減させるためにも HLA matching による移植を更に強化実施すべきである、という点で発表者間で意見の一致を認めた。

## 2) 骨髄移植と HLA matching

Hansen らは HLA-A, B serological matched の非血縁間骨髄移植330例の DRB1, 3, 5 および DQB1 genotyping を施行し、急性 GVHD との相関について検討した。330例中266例が DRB1, 3, 5 および DQB1 allele matched で、これらの症例では grade III-IV の GVHD 頻度が特に低率だった。非血縁間骨髄移植では DRB および DQB1 allele の matching により良好な移植成績が得られることが報告された。(佐田)

#### HLA の DNA タイピング法に関する演題：

HLA の DNA タイピング法に関しては40題近くの演題が提出された。その中で興味をひいたのは Microtiter Plate Hybridization (MPH), Line Probe Assay (LiPA), Sequence-based Typing (SBT) 法である。MPH 法と LiPA 法は PCR-SSO の原理を用い、プローブをそれぞれマイクロプレートあるいはフィルターの短冊に張り付けることにより、SSO 法の操作性を改善したものであり、多数検体あるいはグループ分けのためのタイピング法として有望と思われた。SBT 法に関しては、我々もクラス I A2 のタイピングを報告したが、約10題あった報告のほとんどは DNA シークエンサーのメー

カーが関係したものであった。従来の SBT 法はヘテロ接合体のタイピングは極めて困難であり、ルーティン検査に使える方法ではなかった。しかし今回報告された方法はルーティンでの使用を目的としており、テンプレート DNA を 1 本鎖とし、*Taq* polymerase を Sequenase に代えることによりシグナル強度をほぼ一定とし、さらにソフトウェアにアリーの塩基配列のデータベースを持たせ、ヘテロ接合体のサンプルでもアリーの自動判定が可能となっていた。アリアルタイピング法の選択肢の1つに十分なり得る方法であるという印象を得た。(石川)



## 〔書評〕

# 実験医学, 特集「MHCとペプチド」(羊土社)Vol. 12 No. 10

小林 賢

防衛医科大学校, 検査部

実験医学, 特集「MHCとペプチド」(羊土社)Vol. 12 No. 10 (7月号), 1994/1500円

HLA学は血清学からスタートした第一世代が1980年代初頭まで盛んに行われ, この功績は偉大なものでありました。それが1980年代終わりから第二世代ともいえるDNAを用いた遺伝子解析が盛んに行われ, 細かくHLAタイプを同定できるようになりました。移植, 疾患感受性などに貢献しています。HLA抗原の高次構造が判明すると1990年代にはいり, HLA遺伝子そのものの解析よりも, その遺伝子産物の機能に関心が寄せられてきています。HLA分子に提示されるペプチドについてHLA抗原との親和性, 提示能力, 発現, TCR認識などいろいろな解析が行われています。HLAも第三世代に入ってきたという感じがします。現在までに判明しているHLAとペプチドの関係についてこの特集では分かり易く解説しています。今後ますますペプチド解析が盛んになると思いますが, 現在までに判明している事柄を理解しておくためにも是非読んでおいてもらいたい特集です。本特集は下記の7章, 41ページよりなっています。「レセプター, リガンド, トランスポーター, トランスデューサーとしてのMHC」, 「MHCクラスI分子の構造と自己ペプチドとの邂逅」, 「MHCクラスII分子の構造と抗原ペプチドの提示」, 「クラスI結合ペプチドの解析」, 「クラスII結合ペプチドとT細胞応答」, 「自己免疫疾患とペプチド」, 「MHC/ペプチドの医療への応用」, 第1章では笹月健彦教授が概略的な説明をされており, 総合的に理解するには非常に参考になると思われます。第2章以降はそれぞれ専門的に深く, 最近の話題が

提供されています。第2章では滝口雅文先生が第4章では上川路信博先生がそれぞれクラスIについて書かれています。クラスI分子ごとに結合するペプチドモチーフが存在し, その様式などが分かり易く記載されています。クラスIIについては第3章と第5章で西村泰治先生と松下祥先生が構造, 細胞内輸送経路, 抗原ペプチドとの出会い, 結合するペプチドの構造上の法則性や結合ペプチドを利用したT細胞免疫応答の修飾などについてそれぞれ書かれています。第6章では自己免疫疾患とその原因と考えられている自己ペプチドとの関係やペプチドを利用した治療の可能性について動物モデルで得られた知見について述べられています。第7章では小笠原一誠先生がT細胞を活性化するペプチドワクチンの作製を中心に臨床応用の可能性について説明されています。また最近同出版社から「免疫研究の最前線」という実験医学の増刊が出されました。この本はここで書かれているようなことについても記述されていますが, 視野範囲が広いので免疫学全般についての最新情報を勉強するにはもってこいの本であると思われれます。本書は下記の4章, 255ページよりなっています。「リンパ球の分化と多様性の形成」, 「免疫系による抗原提示と抗原認識およびその多型性」, 「免疫系の細胞間相互作用とリンパ球の活性化」, 「免疫系の異常と疾病およびその制御」, その他にも科学評論社から出版されている「臨床免疫」の1994年4月号にも説明されています。今後ますますペプチドに関する研究が盛んになってくると思われますので, 予備知識を養う上でも是非読んでおいてください。

# Q & A

秦 美暢

防衛医科大学校, 検査部

**Q.** HLA の DNA タイピングを始めたいのですが、コンタミネーションに注意せよと言われました。具体的にはどうするのでしょうか。

**A.** コンタミネーションとは検体が様々なものに汚染されることをいいます。DNA タイピングで PCR を扱う際には、埃や手指に付いている DNase が混入して DNA が破壊されることや、微生物の DNA や他の検体の PCR 産物が混入して偽陽性になることが問題となります。特に PCR 前の検体が他の検体の PCR 産物で汚染されてしまうと、飛沫程度のごく僅かな混入でも PCR で大量に増幅されてしまい、*polymerase contamination reaction* などと悪口を言われることになってしまいます。

コンタミネーションを防ぐため、使用する器具や試薬類とその操作方法に注意します。チューブやチップは使い捨てのものをオートクレーブ処理して準備しますが、DNA が混入するとオートクレーブでは除去できませんので、手袋を着用して扱います。もちろん、手袋を着けたまま電話の受話器をとったりしては元も子もないわけで、キムタオルを介して触るとか、いちいち手袋を外すとか、無菌操作や RI の扱いと同様の注意をして下さい。水(ミリQ 水や再々蒸留水)や試薬類はオートクレーブ処理し、不可能なものは濾過滅菌などを行なっておきます。

また、PCR 前の検体を扱う部屋と PCR 産物を扱う部屋を分けることが推奨されていますが、必ずしも恵まれた環境ばかりとは限りません。机やピペットを分けるとか、使用前に机をアルコールで拭くなどという注意が現実的でしょう。むしろ操作自体が問題で、操作による飛散やピペット本体への吸い込みが重大な汚染源となりますので、慎重にピペッティングを行なうよう留意して下さい。

このようにコンタミネーションに注意し、また PCR に際しては至適条件をよく探して、誤増幅のないきれいな PCR 産物を得ることがタイピング精度に直結します。頑張ってください。

**Q.** HLA の DNA タイピングで PCR-RFLP 法を行なう際のコツがありましたら教えてください。

**A.** エクストラバンドのないきれいな PCR 産物と活性確認済の制限酵素を使うことです。活性低下には BSA 添加が有効なこともあります。また DR4 で制限酵素 *Mnl* I を使う時は泳動ゲルを替えます。*Mnl* I は CCTC の 7 塩基後と、相補鎖の切断に伴う GAGG の 7 塩基前とを切断しますが、DRB1\*0405 や DRB1\*0408 では 2 つの認識部位と切断部位とが重なり合い、片方の切断だけが先に済むと他方が切断されず不完全切断のように見えます。11th IWS のプライマーを用いた場合、83 bp, 107 bp, 60 bp に加え、 $107+6=113\text{bp}$ ,  $6+70=76\text{bp}$  の弱いバンドも出現します。一方、DRB1\*0401 や DRB1\*0409 では、83 bp, 113 bp, 70 bp のバンドのみです。このため、これらのバンドの区別に適したゲルが必要で、ミューピッドでは 6% ヌシーブ 3:1 アガロースゲルや 15% ポリアクリルアミド (29:1) ゲルなどがよいでしょう。可能なら 13cm 程度の長いゲルで泳動することをおすすめします。

能勢 義介

兵庫県赤十字血液センター，検査課

### はじめに

自分のことを文章にするとするのは、じつに照れくさいもので、まして HLA 研究者として程遠い小生としては、困ったものだと思いながらも思いつくままに書くことにしました。小生が日本の HLA のはしりから携わった一人としてお読みくだされば幸いです。

### HLA との出逢い

「兵庫県立西宮病院腎移植センターに転勤を命ずる」の辞令を手にしたのが、今から23年前の昭和47年の2月の寒い朝でした。当時同じ県立の西宮保健所で細菌検査、特に赤痢やチフス菌等の伝染病の仕事に従事していた。そしてこの紙切れ一枚が HLA との出逢いの始まりであり、自分自身一生の仕事としてこんなのにめり込むとは思いませんでした。数日して県立西宮病院の事務部長室で、小生が最も影響を受け、恩師でもあり、当時慶応病院から腎移植センター長として就任されていた辻先生（現在東海大教授）とお会いした。辻先生は誰もがよくご存じの方なので紹介は省くが、体格のよい、ざっくばらんな、なんと声の大きなヒトだろうと言うのが私の第一印象であった。その時はじめて HL-A（現在は HLA）と言う言葉を聞いたのである。それはいままで耳にしたことのない言葉であり、何だかよく解らないがどうやら移植のときに行う検査らしい位の知識であった。最初にお会いしたときの辻先生の第一声は「君ね、僕と仕事するとそのうち英語がべらべらに話せるよ」であった。小生にすればとんでもない唐突な言葉であったので今でもよく覚えている。しかしそれはまったく小生には当てはまらなかったことですが...

現在の県立西宮病院は平成6年に全面的に建て替えられたが、その当時の腎移植センターは本館3階の管理棟（事務棟の片隅約50m<sup>2</sup>位）に位置していた。辻先生のデスク、実験台、遠心機、フリーザー等を入れると本当に狭く、ヒトが通るのが精一杯だった様に思う。いずれにしろ、県立西宮病院における HLA ラボの誕生であった。いやその当時では日本における数少ない HLA ラボの誕生であった様に思う。スタッフは辻先生、伊藤さん（優秀な薬剤師）、藤井さん（タイプが打てる看護婦）そして小生の4人からのスタートとなった。HLA タイピングのスタッフとしては、新規採用された伊藤さんと小生の2名が担当した。あとで知ったのだが、辻先生としては自分の気に入った方で無くては困るということで、実は関東から何人かのテクニシャンを連れてこられ、兵庫県の採用試験を受けさせたそうだが、残念なことに全員不合格になってしまったようだ。伊藤さんと小生はいわゆるしかたなく(?)採用、小生の場合は転勤となってしまったのである。もし一人でも合格されていれば、もちろんのこと、HLA との出逢いは無かったことになる。喜んでいいのか悲しんでいいのか、当時どう思っていたのかは定かではありませんが...

### 県立西宮病院にて

HLA タイピングの目的は、もちろん腎移植患者とドナー（当時はほとんどが family）の HLA マッチングであった。しかし現在のように HLA-A2 単独抗原を検出するのさえままならぬ状態であった。それほど HLA 抗血清が十分ではなく、特異性も今から思えばブロードなものが多かった様に思う。当時はドナーとレシピエントのマッチングは、HLA

抗原がいくつ異なるかではなく、HLA 抗血清の反応差が何種類認められたかで評価をしていた。じつにその当時としては精一杯の方法であったが、今思うとアバウトの一言であった。これはA座がLA座(対立抗原が16種類)、B座がFour座(対立抗原が15種)と呼ばれていた時代で、HLA座もその2種類しかなく、おそらくFour座の近傍に現在のクラスII領域のMLC座が存在するであろうと考えられていた時期である。よってA座とB座抗原は番号が重なることは無いのである(C, D, DR, DQ, DPは全て1から始まっている)。そして不思議なことにA座、B座には20という対立抗原がないの気づかれておられるでしょうか？当初Four座に20という抗原が存在し、HL-Aw20(当時はLA, Four座の区別は明記されておらず、数字で判断していた)と書かれていたのが、LA座、Four座以外の新しいAJ座(現在のC座)が発見され、HL-Aw20はAJ座に属する抗原であることが判明したため、混乱を避けるため永久にA座、B座から20が追放されたと記憶している。

県立西宮病院の腎移植第1例は女性患者で移植後元気になられ子供を出産され、新聞に大きく報道されたのを覚えている。移植手術は泌尿器科の永野先生、福西先生が担当されていた。そして辻先生のあと、同センターは福西先生が受け継がれ、現在も活発に仕事をされ頑張っておられることは皆様ご承知の通りである。



S47 県立西宮病院腎移植センター(伊藤さんと)

当初日本でHLAで知っている先生方と言えば、辻先生、相沢先生、吉田先生、十字先生、折田先生、板倉先生、赤座先生等のお顔が浮かんで来る。全員

ではないが先生方に最初にお会いしたのは、吉田先生がその当時所属されていた愛知県がんセンターで会議が開催された時だったと記憶している。突然辻先生がかぜをひかれ、その代理で出席したときである。県西での1年目であったように思うが、まだHLA抗血清が無い状況で、その当時アメリカのNIHが発行していたHLA抗血清のリスト(大きさと厚さがよく似ていたことから通称電話帳と呼んでいた)を持って日本に必要なHLA抗血清を選択したように思う。当時はNIHに申請すれば、データを返送するという条件で無償でHLA抗血清が分与されたのであるが、実際は特異性、力価の高い抗血清は少なかった。その年の10月に日米科学会議が行われ、全面的にDr. Amos, Dr. TerasakiらアメリカのHLA学者の協力が得られ、HLA抗血清が分与されることになったのである。小生はこのときが本当の意味での日本のHLAの夜明けではなかったかと思っている。こうしてアメリカより約100種類のHLA抗血清(Ao seriesと呼んでいた)が県立西宮病院に送られてきて、赤座先生と一緒に2日間がかりでこの貴重なHLA抗血清を20 $\mu$ lずつ分注し、5~10本ずつ日本の各研究室に送ったのである。

まずその抗血清で日本人HLAパネルを決めることが第一の目的で、これによりスクリーニングによる日本人由来のHLA抗血清を採取することが可能になったのである。県西においてもまず分娩血の採取から始まり、近くの産婦人科医にお願いし、1週間に何回か自転車で行ったものである。HLAタイピングは辻先生がDr. Amos(第1回国際HLA会議の主催者)のところに留学されていたこともあり、トリパンブルーの色素を使用したAmos法で行っていた(当時LCT法は約10種類の方法が報告されていた)。しかしLCT法は後にはエオジン色素を使用したTerasaki法が主流になってきた。その当時辻先生はまだ30代であり最も元気があったように思う。仕事もアクティブでHLAと疾患との研究も積極的であった。そして病院のどこにおられても辻先生の所在はその大きな声で知ることが出来たものである(失礼!)。また、辻先生から学会発表をすることをすすめられたが、当時は自分自身が発表するとはとても信じられなかった。



S 48 台湾大学医学部に出張（辻先生と）

最初に国内の学会に出席したのは昭和46年の第7回日本移植学会であった。まだ日本組織適合性研究学会は存在せず、HLAの演題も10題前後であった。しかし日本のHLA研究もこの時期ぐらいより、急速に進展し始めたと思う。国際的には1975年に開催された第6回国際HLA会議ワークショップに日本から数施設が初めて日本人のデータを持って参加した。その後辻先生は東海大の教授として就任されたので、小生が東京のある研究室で国際会議の仕事（送付されたHLA抗血清での日本人集団、familyのタイピング）をすることになり、夜中までかかって1週間で終えた。しかしこのときはこの仕事が私にとって将来大きな意味（学位取得のための研究歴がこの論文より認められた）を持つとは夢にも思わなかった。そして翌年またまた転機を迎えることになった。公務員（特に両親等は満足していた）に未練はないことはなかったが、辻先生の下で働く魅力には勝てず、生まれ故郷をあとに神奈川県東海大学病院に転勤することになった。

#### 東海大学病院にて

昭和50年3月東海大学病院が開設され、同時に同病院の血液センターに所属、主に移植のためのHLA検査に従事することになった。辻先生はその年の秋にDr. AmosのLab.でMLC（リンパ球混合培養）の専門家である通称ミスチンキー（Dr. Johnson）を東海大にお招きし、培養技術とMLCテクニックを基礎から学ぶことが出来た。そして翌年1月、辻教授のご厚意でノースカロライナ州のDuke大学の免疫学教室で研修を受ける機会が与えられ

た。数ヶ月の研修であったが英語を話さなければならないので、早速渡米前に相模大野にある英会話教室で特別に外人に個別指導を受けた。なにしろ即席レッスンであったので効果の程は期待出来なかったが不安を残しながらも思い切って渡米した。

研修目的は日本人由来細胞のHLA-DHTCs（ホモ接合体細胞）の確認作業と、全リンパ球からのBリンパ球採取法のマスターであった。その当時はクラスIIタイピングのためのBリンパ球をいかに純粋に採取するかということが、世界的に大きな課題であった。さっそくチンキーより血液30mlを渡されBリンパ球採取のテストとなった。他にLab.のテクニシャン2名が同じ血液で試されることになった。当時はBリンパ球採取はEロゼット法（その後カラム法、イムノビーズ法と変わって行く）が主流で、私もその方法を用いて何とかBリンパ球の純度、回収率の成績がトップとなりLab.の研究者より賞賛を浴びたのを覚えている。こうして何とか一人前に評価（？）してもらえたかは定かではないが、その後は比較的スムーズに仕事が消化出来た。そしてまたこの国が実力本意の、結果が全てであるという厳しい一面をかいま見ることが出来た。一方ではアメリカ人特有の開放的で明るく、人懐っこい性格は大いに気に入った。またアメリカはとにかく広く、Duke大学も敷地内に18ホールのゴルフ場があり、反応の待ち時間を利用してプレイを楽しむことが出来た。さらに学生アパートから研究室まで無料バスが走っており、笑顔一つで気楽に乗ることが出来た。いずれにしても、このアメリカ研修は、HLAへのさらなる興味と外国で仕事をやり遂げたことが、今後の仕事の自信につながったように思う。

数ヶ月の研修を終え、帰国途中に一度アメリカをよく見てみたいと思い、ワシントン、ニューヨーク、デンバー（ウインターパークスキー場）、ロサンゼルス、サンフランシスコ、ハワイの順に旅行することにした。デンバーではポール中根先生、ロサンゼルスではDr. テラサキ、サンフランシスコでは笹月健彦先生、ローズペイン先生の教室を訪問することが出来た。特に当時スタンフォード大学に留学されていた笹月先生にはサンフランシスコの街を案内していただき、夜はご自宅で鍋料理をご馳走になり、久

し振りに日本食を堪能させていただいた。その後先生が日本に帰国されてからも公私に渡りいろいろとご指導を賜り、特に MLC 専門の先生からのご指導により、小生のその後の研究で、新しい HLA-D 抗原の Den (Dw19), Dky (Dw23) の発見につながり、大きな影響を受けた先生である。



S 53 東海大学移植研究センター(星野さんと)

その後は翌年の昭和52年第7回国際 HLA 会議(イギリス, オックスフォード), 昭和53年第4回アメリカ HLA 学会(現在の ASHI), 昭和55年第8回国際 HLA 会議(アメリカ, ロサンゼルス), 昭和56年第2回アジアオセアニア HLA 会議(オーストラリア, メルボルン), 昭和59年第9回国際 HLA 会議(ドイツ, オーストリア)等の国外の学会に出席することが出来た。これはひとえに辻先生のご指導とご援助の賜物である。突然ではあるが、ここで辻先生の横顔を紹介したいと思う。大恩人を語るにはまだまだ早いように思うし、まだ元気はつらつな辻先生におしかりを受けるかも知れないが、小生を語るには辻先生なくては語れないのでお許し願いたいと思う。辻先生は一見体育系の印象が強いが、結構繊細な心の持ち主である。そのギャップがあるので誤解されやすく、時には、恐い先生と言うイメージが先行されることがある。一つは大きな声(失礼!)で大きな体で真正面から話をすれば、威圧感を与えられることは確かであるが(失礼!), もうひとつ先生はユニークな発想による言葉の達人である。よく仕事のことで巧みにいろんな名前をお付けになる。例えば、ネチネチ、プカプカ、フロシキ、ホテルの会、など初めて聞いたヒトはまったく理解できないが、1年もいるとじつに軽快な言葉に聞こえ、難し

い仕事でもやさしく聞こえてくるのは不思議である。実に言葉の魔術師である。しかし先生は内容の表現で時々先行されることがある(先生はほとんど意識されていないと思うが?)。中間の意味を最初と最後の言葉から感じとらなければならないときがある。これがけっこう厄介である。時には Lab. の研究員が首を傾げている光景(辻先生が言っていることが理解できない)を見かけたが、辻先生はそんなときに限って容赦無く捲し立てられる。ますます深みにはまってしまう。その時が小生の出番となり、中間の部分を翻訳(?)することになる(これは10年以上先生の下で働いたことにより特技ともなる!)。当初は朝のミーティングが毎日行われ、誰かが餌食(通常仕事のことで言い訳をするヒト)になるのである。特に辻先生は、研究に関してひとつのポリシーを持っておられ厳しくご指導される半面、感受性が豊かでナイーブな心の持主である。そして時々研究員と真っ向から意見を交わされることがあり、まわりの研究員はその勢いに押されて委縮してしまうことがしばしばある。このときの出番は井上先生(現在愛媛県衛生研究所)で、流暢な関西弁(?)で潤滑的な役割を十分に発揮された。井上先生は小生にとっては兄貴(失礼!)のような存在で、とにかくよく飲み連れて行ってもらった(暗くなってくると能勢君行くぞと声がかかる)。そしていつも叱咤激励を頂き、時には仕事での的確なアドバイスにより何回となく壁を乗り越えたように思う。井上先生はとにかく頭がよすぎて結果がすぐ見えてしまうのである。私のような凡人にとっては、到底真似の出来るものではない。小生にとって辻先生が仕事での親とすれば、井上先生は師匠と言えるそんな、存在感のある先生だった。特に DP 抗原の Cp63 の発見は、井上先生のご指導があったからこそである。

その他小児科の加藤先生とは骨髄移植の研究(後に骨髄バンクの仕事に役立つ)、皮膚科の小澤先生、耳鼻科の野村先生は疾患と HLA の研究、産婦人科の杉原先生は HLA 抗血清の研究、生化学の山村先生は HLA と免疫応答の研究等の仕事をさせていただいた。これらの先生はテクニシャンの小生を常に研究者の一人として暖かく見てくださり、また楽しく研究させていただいたことに深く感謝を申し上げます。





は、会社の定期健康診断で肺がすこし汚れている(実際は軽度の塵肺)ので運動(会社の野球部に所属)はすこし控えなさいと忠告されたのである。溶接は高温にて鉄と鉄を接合する仕事で、実際は非常に過酷な労働(その当時は男の仕事と考えていたと思う)で、仕事を終えると作業着が白くなってくる(汗による塩)程である。当時は十代であったから多少の激務にはたえられるが、年を取ってからのことを考えるとこのままでよいのかと考え出した。そして定時制高校の3年に進級するときに、進学コースがある姫路東高等学校に編入試験を受け、将来大学受験の道も開けるようにと入学した。



S36 田熊汽缶KK 養成工(前列左端)

その後一年が経過してまたまた大きな転機を迎える事になったのである。今思えば若さゆえの考えだったとするには大きな冒険であったように思うが、6年半勤務した田熊汽缶を退職し、若越という会社に転職したのである。今までの仕事と全く違ってセールスの道を選んだのである。この会社は幼稚園や保育園に教材や園具を納め、鉄の仕事から一変して女性の先生方が仕事の相手となった。小さなものではクレヨン、絵書きノート、色紙等、大きなものでは鉄棒やジャングルジム等を販売していた。このセールスという仕事は本当に難しく、利益が最優先され人間として必要なモラルを変えざるを得ない状況が生まれてくる。そして予想もしなかった状況と自分の考えの甘さが曝露され、自己嫌悪に陥ることがしばしばあった。しかし独立した店を持つ夢は捨て難く、時にはりヤカーを引きながらの丁稚奉公のような日々が続いた。ところが翌年現在の仕事に事実上つながる転機が待っていたのである。それはちょ

うど春に定時制高校を卒業する年で、進学コースのクラスに入っていたこともあり、担任の先生より大学に進学することを勧められたのである。幸いにして今まで貯めていたお金で入学金を準備し、学費は今までの職歴を利用してアルバイトでやって行ける見通しをたてることができ、新設の神戸常盤短期大学衛生技術科を受験、入学する事になった。そして短大を卒業すると臨床検査技師の国家試験の受験資格が得られ、今日の道への大きなステップになったのである。短大の2年間は、勉強というよりもアルバイトづくしの印象が強かった。今までと違って昼間勉強して夜働くと言う毎日が続いたのである。アルバイトは鉄工所での溶接、トラックの運転手、病院での当直、検査センターの助手等多種多様であったが、ぜいたくさえしなければ何とか授業料、生活費を賄うことができたし、また、苦労したなあという実感も無かったように思う。それよりも卒業後の進路を思うと今頑張らないといけないという気持ちが強かった。そして無事、短大卒業と同時に兵庫県に採用、検査技師の国家試験もパスし、地方公務員として兵庫県立西宮保健所の検査室で働く事になり、冒頭へと結び付いていったのである。



S39 松陽定時制高校(当時美術部長 右端)

このように HLA に会うまで社会に働き出してから実に12年間という長い経歴と職歴を要した。我ながら随分遠回りをして、やっと自分の一生の仕事に出会えることができたなあと感慨深いものがある。それだけに今までの経験が HLA の仕事に対して情熱を持ち続けてこれた源のように思う。いまだに社会へ中学卒業からスタートした自分が HLA の仕事で学位を頂戴するとは到底信じられないが、こ

れには辻教授はじめ多くの先生方、同僚、友人のお力添えとご指導があったからこそである。そして過去の自分の生きざまが、何よりも大きな励みになったし、決して無駄ではなかったと思っている。現在も決して研究者というには程遠い小生であるが、HLA の仕事をがむしゃらに、そしてHLA をひたむきに続けてきた一人として、今後ともご指導、お力添えくださればと願っている。

最後に、日本のHLAの初期に出逢えた幸運と、多くの諸先生、諸先輩との出会い、それにちょっぴり頑張ってきたこと等が自分の貴重な財産だと言える自分自身への励みと感謝の気持ちを持ちたいと思う。そして現在のHLAの進歩は、当初は知る由もなかったが、いつまでも今後のHLAの発展にさらなる自分の夢を託したいと願っている今日この頃である。

# MHC(日本組織適合性学会誌)の発刊にあたって

猪子 英俊

MHC 編集長：東海大学医学部，分子生命科学

さて，私は，昨年日本組織適合性学会において，編集理事を仰せつかり，日本組織適合性学会誌“MHC”の編集を，担当することになりました。微力ながら，全力を尽くす所存ですので，よろしくお願ひ申し上げます。何とか，本号が出来上がりましたが，今後本誌が，学問の発展とともに会員の交流，発展，啓蒙に役立ち，大きく育っていくことを，願ってやみません。編集方針など下記にしました(1994年12月9日の理事会にて，承認を受けました)が，これらは固定したものでなく，小さな学会の長所を行かして，皆様のより良い意見を採りいれながら，学問的に先進的な時代感覚に富んだ会誌になればと，考えています。皆様の活発なご批判，提言を期待いたします。

まず，ご理解いただきたい一番重要な点として，本会誌はレフリー制度をもうけていますので，ご投稿いただければ，原著論文として認められます。皆様のふるっての御投稿をお待ちいたします。論文は，短報的なものを中心といたしますが，もちろんフルペーパーでも，受け付けます。日本語でも英語でも可能です。どうしても早く，オリジナル論文として早く投稿したいというときには，利用価値が高いのではないかと，考えます。また，特に技術員の方々などの現場からのご投稿を歓迎いたします。

## [会誌編集規定]

### 1. 編集方針

- 1) 学会に多くの後継者を育てるために，なるべく次世代の若い人に編集委員，編集協力者を要請する。
- 2) HLA 以外の MHC 研究者にも魅力ある雑誌

にする。

- 3) 学会員の多くを占める技術員の要望に答える雑誌にする。
- 4) 学会員数からみて，原著論文のみよりの構成は無理があるので，それ以外の魅力的な企画(総説，学会情報，Q & A など)を取り入れる。
- 5) 原則として，日本語で掲載するが英語で投稿された場合にも受け入れる。

### 2. 発行

年間3号を基本とする。

- No. 1—当該年度の学会長がとりまとめて，学会抄録，原著論文などを主とする。  
6月頃発行する(学会開催日より以前に，学会員にとどくようにする)。
- No. 2—編集委員がとりまとめて，原著論文(Vol. 1, No. 1のようなミニ論文を中心とする)を主として，連載物(海外ラボ紹介，国際学会印象記，最新情報，書評，Q & A)などを加える。10月-11月頃発行する。
- No. 3—編集委員がとりまとめて，総説，異種 MHC，HLA 研究者の個人史，連載物などを盛り込み，ニューズレター的な特徴を中心とするが，原著論文も受ける。2-3月頃発行する。

さしあつたて，今年度は No. 1 が発行されているが，これよりさらに2つの号を発行するのは時期的にみて無理なので，内容は No. 3 に相当する No. 2 を発行する。

### 3. 編集委員，編集協力者

編集理事が関東在住なので、編集委員は関東在住で編集会議に参加しうる人とし、編集協力者は編集委員の要請で編集方針や雑誌の内容に対して助言する人とする。

編集委員長：猪子英俊（東海大学）

編集委員：大谷文雄（北里大学），小林 賢（防衛医大），徳永勝士（赤十字中央血液センター），中島文明（神奈川県赤十字血液センター），成瀬妙子（東海大学）

編集協力者：赤座達也，太田正穂，小河原悟，兼重俊彦，木村彰方，桑田昇治，小出幸夫，斎藤 敏，佐治博夫，佐田正晴，滝口雅文，田中秀則，徳永和夫，西村泰治，能勢義介，橋本光男，福西孝信，前田平生，丸屋悦子，水野伸一，屋敷伸治，協坂明美

編集委員と編集協力者は、日本組織適合性学会誌の編集に際して、投稿論文の審査（レフリー）のほか、編集の提案、助言を行う。編集委員は、さらに編集の実務を行う。

#### 4. 原稿と出版

原稿は、同時にフロッピーディスクも提出していただき、編集、印刷の正確さ、効率、省力化と費用の削減をはかる。刷り上がり、合計30～35枚位を予定し、部数は500部とする。

#### 5. 執筆、投稿規定

##### 5.1. 原稿様式

提出原稿がそのまま電算写植で印刷できるように、原稿は全て、コンピューターのフロッピーディスクとA4サイズでプリントアウトしたものの両者を提出する。一般的なワープロソフトを使用し、ソフト名を明記する。字体、サイズ、行の字数、行間、などの体裁は自由とする。また、図表については、写植でそのまま掲載できるものを提出するが、挿入箇所を本文に指定する。図については、天地を明示する。印刷の際に、縮小または拡大する場合があるので、考慮すること。また、図表の題や説明はワープロで、本文とは別頁に添付する。

##### 5.2. 原著論文

会員からの投稿を原則とするが、編集委員会が依頼することもありうる。原文1部及びコピー3部を提出する。日本語、英語を問わない。ただし、日本語で投稿の場合は、英語のタイトル、著者名、所属、要約を末尾につける。査読（レフリー）は編集委員及び編集協力者にお願いする。タイトル、著者名、所属は次の様式に従う。

Serological and nucleotide sequencing analysis of a novel DR52-associated DRB1 allele with the DR'NJ25' specificity, designated DRB1\*1307.

Toshihiko Kaneshige<sup>1)</sup>, Mitsuo Hashimoto<sup>2)</sup>, Yayoi Murayama<sup>1)</sup>, Tomoko Kinoshita<sup>2)</sup>, Tsutomu Hirasawa<sup>1)</sup>, Kiyohisa Uchida<sup>1)</sup>, Hidetoshi Inoko<sup>3)</sup>

- 1) Shionogi Biochemical Laboratories, Shionogi Company, Osaka
- 2) Kidney Transplantation Center, Hyogo Prefectural Nishinomiya Hospital, Hyogo
- 3) Department of Molecular Life Science, Tokai University School of Medicine, Kanagawa

HLA class II の DNA typing と MLC  
能勢義介<sup>1)</sup>，稲葉洋行<sup>1)</sup>，荒木延夫<sup>1)</sup>，浜中泰光<sup>1)</sup>，阪田宣彦<sup>1)</sup>，土田文子<sup>2)</sup>，辻公美<sup>2)</sup>，成瀬妙子<sup>3)</sup>，猪子英俊<sup>3)</sup>

- 1) 兵庫県赤十字血液センター，検査課
- 2) 東海大学医学部，移植免疫学
- 3) 東海大学医学部，分子生命科学

内容は、要約 (Summary)、はじめに (Introduction)、材料と方法 (Materials and Methods)、結果 (Results)、考察 (Discussion)、参考文献 (References) の順に記載する。また、要約の末尾に英語で5語以内のキーワード (Keywords) を加える。脚注は適宜、設けてもよい。日本語で投稿の場合には、末尾に英語のタイトル、著者名、所属（様式は上述に従う）と要約をつける。枚

数に特に指定はないが、速報的な短報（全体で、2,000～3,000字、出来上がりA4版で2枚程度）を中心とする。もちろん、フルペーパー（full paper）も歓迎する。なお、参考文献（References）の記載については、下記5.5.を参照すること。

### 5.3. 総説、シリーズその他

編集委員会からの依頼を原則とするが、会員からの投稿も大いに歓迎する。日本語を原則とする。タイトル、著者名、所属は上記2.の通りにしたが、その他の体裁は自由とするが、構成がいくつかの章、節などから成る場合には、次の番号に従い、適当な見出しを添える。

1.      2.      3.      4.      .....  
    1.1.      1.2.      1.3.      1.  
4.      .....  
    1.1.1.      1.1.2.      1.1.3.  
1.1.4.      .....

脚注は適宜、設けてもよい。なお、参考文献（References）の記載については、下記5.5.を参照すること。

### 5.4. 校正

校正は編集委員が行い、特別な場合を除き、執筆者は校正を行わない。

### 5.5. 参考文献

参考文献は、本文中に数字で、例えば(3)の様に表示し、末尾にまとめて、次のようなスタイルで記載

する。ただし、著者名、または編集者名は、筆頭3名まで記載し、以下は省略する。

1. Kaneshige T, Hashimoto M, Murayama A, *et al.*: Serological and nucleotide sequencing analysis of a novel DR52-associated DRB1 allele with the DR'NJ25' specificity designated DRB1\*1307. *Hum. Immunol.* **41**: 151-160, 1994.
2. Inoko H, Ota M: *Handbook for HLA Tissue Typing Techniques* (eds. Bidwell J, Hui KM), PCR-RFLP. CRC Press, Boca Raton, 1993; p.1-70.
3. 能勢義介, 稲葉洋行, 荒木延夫ら: HLA class II の DNA Typing と MLC, 輸血, **39**: 1031-1034, 1993.
4. 猪子英俊, 木村彰方: 岩波講座分子生物学11巻, 生物体のまもりかた (本庶佑編), 自己と他の識別, 岩波書店, 東京, 1991; p.129-194.

### 6. 原稿送付先

〒259-11 神奈川県伊勢原市望星台  
東海大学医学部 分子生命科学系遺伝情報部門 日本組織適合性学会誌 “MHC”  
編集長 猪子 英俊  
TEL: 0463-93-1211 内線2312  
FAX: 0463-94-8884



〔伝言板〕 第5回 AOH(アジアオセアニア組織  
適合性ワークショップ)のお知らせ

Pimol Chiewsilp

Histocompatibility and Immunogenetic Laboratory, Sirikit Medical Center  
Faculty of Medicine, Ramathibodi Hospital

I am very pleased to announce that the 1995 Annual Scientific Meeting of the Australasian and South East Asian Tissue Typing Association (ASEATTA) has been combined with the 5th Asian and Oceania Histocompatibility (5AOH) Workshop which will be held in Bangkok, Thailand from 11 to 13 December 1995.

In addition to our usual conference on several aspects related to the major histocompatibility complex, the meeting will also emphasize the pre-analyses of the regional data for the 12th International Histocompatibility Workshop which will be held in France in June 1996. The 5AOH WS will cover the evaluation of new MHC typing/cross matching techniques, polymorphisms of new MHC genes and MHC in diseases e.g. autoimmune diseases, infectious diseases such as viral hepatitis and HIV infection. The appointed co-ordinators will send the details of the workshop proposals to you in the near future. Most of these Workshop activities, however, have already been included in the 12IHWS. Thus, the 5AOH Workshop will make use of these available data for discussions and future collaborations in the region.

Accordingly, I would like to cordially invite you to participate in this Workshop and meeting as well as welcome you to the land of smiles, beautiful landscapes, handicrafts and delicious tropical fruit. The topics that will be discussed at the meeting include ;

- (i) Histocompatibility and transplantations (solid organs and bone marrow),
- (ii) MHC and anthropology study,
- (iii) MHC structure, functions and polymorphisms,
- (iv) MHC and infectious diseases (HIV, TB),
- (v) MHC and autoimmune diseases (IDDM, SLE, RA),
- (vi) New MHC typing/cross matching techniques
- (vii) Presentations and discussions of 5AOH/pre-12 IHWS data analyses, and
- (viii) Free communications.

Please feel free to make any suggestions to make the upcoming ASEATTA meeting and the 5AOH Workshop in Thailand exciting, productive and pleasurable. The first announcement will be distributed in April. If you have any enquiries concerning the meeting and Workshop, please do not hesitate to contact me at :

Professor Pimol Chiewsilp  
Histocompatibility and Immunogenetic  
Laboratory  
Sirikit Medical Center  
Faculty of Medicine, Ramathibodi Hospital  
Rama 6 Road, BANGKOK 10400  
THAILAND  
Tel: 66-2-2011780 Fax: 66-2-2461970  
E-mail address: rapcw @mucc. mahidol.  
ac. th

I believe that you will continuously support these activities in the Asia-Oceanic region and look forward to seeing you at the 5AOH Workshop and the ASEATTA Annual Scientific meeting in Thailand.

Sincerely yours

Pimol Chiewsilp, MD (President of ASEATTA, 1995)

## 編集後記

吉田先生からバトンを受けて、最初の会誌をなんとか上梓できて、ホッとしているところです。英国ブライトンで行われた EFI・BSHI ミーティングからの帰途の飛行機で、成瀬編集委員よりの命でこれを書いています。十字先生は後ろで、坂内さんは右隣でぐっすりと御就寝ですが、左隣では徳永先生も編集後記を書いておられます。ブライトンのミーティングでは、DNA と DOB 遺伝子産物へのヘテロダイマー形成による新しいクラス II 抗原 DO 発現、HLA 遺伝子領域内の OLF (臭覚レセプター) 遺伝子とその多型性の発見、同領域の多数のマイクロサテライトのマッピング、HLA 抗原が認識する癌抗原ペプチドの同定など、数々のエキサイティングな報告が目白押しでした。MHC をはじめとする免疫遺伝学の分野は、まだまだ我々を魅了して止まないようです。本学会誌も、これらの魅力を本分野の人はもちろん、本分野以外の人にも、生き生きと伝えることができる会誌にしたいと思います。皆様のご協力とご理解をお願いします。(猪子 英俊)

新編集委員長のもと、皆で知恵をしぼって学会誌のスタイルを考えました。「MHC」の名にふさわしい多様性をもち、会員の皆様に関心とニーズに答えられる雑誌にしたいと願っています。(徳永 勝士)

第11回国際組織適合性ワークショップ、カンファレンスが日本で開催されたことを受けて、日本組織適合性学会が発足して早くも3年が経過した。既に3回の学術大会も盛大に開催され、学会誌も発行されることとなった。HLA に関する研究に携わって来た者にとっては誠にうれしいことである。

相沢前会長が日本 HLA 学の歴史を話される時、よく引用されるサンタバーバラの誓いから始まった組織適合性研究会が発足した当時は、未だ日本国内の研究体制も思うにまかせず、欧米各国の研究者の協力を得ながら、大変な苦労のもとでの研究であったようである。これら第一世代の諸先生方のご苦勞で日本の HLA 学はスタートした。

第一世代の先生方のご苦勞の結果、各先生方ご自分の研究室を構えられ、研究体制が一応整った所でこの研究分野が飛び込んできたのが我々第二世代である。当時はまだ日本独自で抗血清の検定をしたり、新たな研究分野を開発したりすることは非常に難しく、何か新しい発見があるといつも海外の研究者に相談するといった具合であった。第二世代には他の研究分野からこの分野に移って来た者が多かったから、第二世代の我々にとって当時の日本の HLA 学は非常にまどろっこしいとの印象を受けた。

その後、日本の HLA 学も大きく発展し、HLA 学自体が必ずしも抗血清の交換を必要としない方向に進んで来たこともあいまって日本独自の HLA 学の完成を見つつある。研究者も第二世代から今や第三世代とも呼ぶべき新鮮な人々が加わってにぎやかになった。

しかし、そのような背景が成立した日本組織適合学会は、今、なかなか難しい局面を迎えつつあるようである。つまり、免疫現象における HLA 抗原の役割がほとんど解明された現在、今後の HLA 学の中心課題は何なのか。基礎研究としての HLA 学と実用学としての HLA 学との関係は如何にあるべきなのか。どちらも難しい問題である。

そのような難しい時期だからこそこの日本組織適合学会の機関誌が果たすべき役割は大きいものだろう。この機関誌が学会諸兄の協力を得て、単なる研究成果の発表誌や技術情報の交換誌としてのみならず、日本の HLA 学の今後を考えて行く機関誌に成長することを期待したいと思う。(大谷 文雄)

思い起こせば、今から17年前、大学院生であった私は、初めて HLA という言葉を耳にした。その頃の私は、実験する度に出てくる反応結果が違って、HLA 抗原の存在に対して懐疑的であった。それがタイピング法の改良とともに反応性も安定し、懐疑心もいつのまにか消えてしまっていた。1985年頃になると HLA も遺伝子解析の時代となり、必然的に自分もその世界へと足を踏み込むことになってしまった。生来免疫学と化学を不得意としている私には、かなりの抵抗感があった。しかし優しい諸先生

方のお蔭で今日一人前のような顔をして研究ができるようになった。私と同じように免疫・化学を不得意としていながら HLA の分野に草鞋を脱いた方がかなり居られると思われるので、そのような方にも解りやすい機関誌として情報を提供していきたいと考えている。

(小林 賢)

本学会誌の編集委員の方々は日本を代表する HLA 学者？たちばかりです。そこに私ごとき者を加えていただいた理由はひとつしかありません。それは、血清学的見地から学会誌の内容を充実させるためです。しかしながら、血清学はつかみどころがなく、遺伝子解析のようにきっちりと数字で割り切れるわけでもなく、学問的に言葉や文章に表現しきれない部分がかかりあります。これをどう伝えるかが課題であり、私の役目ではないかと考えています。

ところで、先日、中央血液センターで血液センターの HLA ワークショップ会議が開催されました。これは、毎年行われており、当初は関東に所在する 18センターだけで活動してきたワークショップですが、本年より全国の機関センターと海外（アジア）の HLA ラボにも参加を呼びかけて行いました。会議には、HLA ママことタイの Dr. Chandanayingyong やソウル大学の朴先生らも同席され貴重なコメントを数多くいただきました。ワークショップの内容は骨髄バンクや HLA 適合血小板ドナーの登録のためのタイピング用抗血清の収集が主目的ですが、解析手段としてアレルタイピングのデータを併

用して血清学との相関なども見えています。今回は特にクラス I のアレルタイピングに力を入れて相当数のデータが得られました。血清学的に検出された抗原の variant とアレルデータとの比較により解決したのもあれば、全く新しいものであるものもいくつかありました。このように両方向から解析することにより抗原の発現抑制なども一例見つかっています。

このワークショップで得られたことなども含めふるって投稿して下さることを、読者のみなさんにお問い合わせいたします。

(中島 文明)

新しいメンバーでのスタートに紅一点（と私だけが思っているのは何故？）編集委員に加えて頂きましたが、まだまだヒヨコにもなれないタマゴ状態です。思えば、素人の私が初めて HLA にふれたのが LCT 法の為のリンパ球の分離でした。顕微鏡に現れたリンパ球のなんと可愛かったことか！ 以来 MHC 領域の解析が進むにつれ、これまで彼ら？が無言で訴え続けて来た多くのことが実証されてきました。今では DNA を扱うことが多くなり、リンパ球に会う機会はめっきり少なくなりましたが、これより先も彼らの“声”が少しでも聞けるように、今日も“リンパ球はウソをつかない”をモットーに頑張っています。猪子編集長のもと、MHC おたくの皆様へ愛される学会誌となる様精進致しますので、よろしく御指導願います。

(成瀬 妙子)