

〔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, 今日移植, 4 (第10回日本 HLA ワorkshop共同報告): 78-81, 1991.