

〔海外ラボ紹介〕 Tissue Typing Laboratory, UCLA —Paul I. Terasaki 教授の研究室—

三石 瑤子

UCLA, Tissue Typing Laboratory

私が現在勤務している UCLA Tissue Typing Laboratory は今年で設立32年目を迎え、1963年に Dr. Paul I. TERASAKI によりわずか4人で出発して以来、HLA と臓器移植における数々の輝かしい研究業績と数年の滞在の後、世界各国に散らばってそれぞれの分野で活躍している多くの優秀な研究者を育ててきたという意味において、その果たして来た役割は小さいものではないと思います。特に Dr. TERASAKI が日系人であるという意味からも、彼が日本という国と日本人研究者によせる親愛感とは特別のものがあると私には感じられます。研究所は Los Angeles 盆地のやや西北に位置する Westwood Village にあり、州立カリフォルニア大学ロサンゼルス校 (UCLA) のキャンパスに隣接する3つの建物に分かれており、常時約120人の研究者および臨床検査技師が働いています。ウエストウッドといえば、ビバリーヒルズやベルエアなどのいわゆる高級住宅街に近接しており、ロサンゼルスでは唯一夜間でも外出可能な場所で、ご存知の方も多いかと思いますが、最近ではドジャーズの野茂選手や松田聖子のような日本の芸能人も住んでいます。北極海から来る寒流にほどよく冷やされた冷たい風が、雲のない紺碧の空から照りつける強い日差しと調和して、一年中季節知らずの花々が咲き、いささか手塚治虫の物語に登場する疑似自然の世界の中にいる様な錯覚に陥るのは、多分天気というものは1年の半分位は悪いのが当たり前だという私の偏見によるものかも知れません。私がここに移って来てからも随分たくさんの日本のドクターとお付き合いしましたが、カリフォルニアにこの蒼い空があるかぎりどんなことでも我慢できるという一つ言葉があります。この空の事だけは何を言っても書いてお

こうと思った一つの理由です。随分話がそれてしまいました。Terasaki Lab の話に戻りましょう。この研究所は大きくわけて3つのグループに分かれていて、まず、血清学的タイピングのグループ、次は DNA タイピング、そして漸次アップデートされる UNOS のデータベースを元に数十の独自のパラメーターを駆使して腎移植、肝臓移植、心臓移植等の成績の再検討を行い、“Clinical transplantation” を年に一度定例出版しているグループがあります。血清学的タイピングのグループは更に抗体特異性をチェックしてトレイをつくっているグループと一度に千の単位で大量の HLA タイピングを行っているグループに分かれます。DNA タイピングのグループはクラス I とクラス II に分かれ、血清やその他様々の検体から抽出した DNA をもちいてこれも数百のレベルでそれぞれ DNA タイピングを行っています。タイピングの方法も各種のものが用途に合わせて用いられており、たとえば PCR-SSP, PCR-RFLP, PCR-SSCP 等のほか、この研究所特有のものとしてマイクロトレイを用いた方法も試されています。そのほかに NK 活性や CTL 活性を検出する方法としてマイクロトレイで少量の細胞しか使わない実用的な方法を行っているグループや、フローサイトメトリー法でクロスマッチを行っているグループ、サイクロスポリンの血中レベルを測って移植後の患者のフォローアップを行っているグループ、さらに ELISA 法による術後癌患者の癌抗原の動向を調べている小さなグループもあります。年に一回行われる ASHI の定例会には30人からの人がこの研究所から参加し、一大勢力を形成するのを見るたびに、私のようなフランスの小さな研究所に8年も滞在した人間にはふと何か壮絶なものを見てい

るような感慨にふけることがあります。現時点におけるこのラボの研究には次のようなものがあります。まず、HLA クラス I とクラス II の DNA タイピングおよびダイレクトシーケンシングの確立、臍帯血移植のグループとの共同研究、メラノーマ患者にたいしてワクチン療法を勢力的に行っている臨床グループとの共同研究や末期癌患者に対する HLA 半適合の輸血による治療を行っているグループとの共同研究、それからトキソプラスモージスに対する被患性と HLA との相関性を調べる共同研究等が進められています。一方、長年にわたり世界中の HLA タイピングの向上に貢献してきた INTERNATIONAL CELL EXCHANGE は、新しい段階を迎え、昨年のはじめから同じサンプルを血清学的タイピングを行っているグループと DNA HLA-クラス I タイピングや HLA-クラス I シーケンスを行っているグループに同時に送りデータを比較することによって、数多くの新しいサブタイプの発見と今まで曖昧であった幾つかの HLA 抗原たとえば HLA-B15 の正しいタイピングに関しての新しい情報などが蓄積されています。また、DNA EXCHANGE とともに、クラス II の DNA タイピングの標準化にも貢献しています。そのほかにも HLA-G を分子生物学的方法を用いてその発現や機能を調べる実験も進められています。一方、腎移植には HLA の 6 抗原の一致が理想的と考えられていて、現在 ROPA のプログラムで 6 抗原一致のレシピエントが見つかった場合は 2 つのうち 1 つはそこに送ることになっています。これらの例においては、生体移植の移植成績に匹敵する良好な結果が得られていますが、まず、症例数が限られていることと、しばしば遠距離まで輸送する必要から腎機能が低下するという外科医からの批判も多かったのですが、それに代わるものとして提案されている方法が数年にわたりこの研究所で Dr. Takemoto を中心に研究されています。それは、単なる HLA 抗原の一致ではなく生体腎移植によって見いだされたパーミッシブルな抗原を一致させる方法で、パーミッシブルな抗原の一致を目指すことにより 6 抗原一致に準ずる良好な成績が UCLA データーのみならずオランダのライデンからのデーターにも明らかに表されてい

ます。この研究の発端となったのは 2 年間この研究所に滞在された京都日赤の丸屋悦子さんの素晴らしい研究であり、それををもとにして行われた Dr. Takemoto のコンピューターを駆使した膨大なデーターの解析の成果であります。今日の HLA に関わる研究者の大きな課題と思われるのは更なるタイピングの方法の改善によって可能な限り正確に、ありとあらゆるシーケンスされたサブタイプを検出する事だとは思いますが、日々急速な勢いでその数を増している新しいサブタイプを前にいささか途方に暮れている方も多いのではないのでしょうか。今、急務と思われるのは、免疫原性という観点からの新しいヒエラルキーの確立であり、どのエピトープが最も重要でありどれが無視可能かということを見極める段階に入っていると考えられます。

UCLA Tissue Typing Lab もご多分に漏れず経済問題は常に頭を悩ませる大きな課題であります。それは、近年の NIH の急激な財政緊縮に伴うグラントの減少や、移植の世界において、サイクロスポリンや FK504 などによる免疫抑制剤の発達に伴って HLA のタイピングは臓器移植には不必要だと考える外科医も多く、不況と共に医療費を削減しようという社会的要求や大企業の進出に伴う HLA タイピングの過当競争は必然的に急激なコストダウンをもたらす研究所としてはかつて経験したことのない生き残るための体質改善を要求されているように思われます。こういう現象は大なり小なり世界中の多くの HLA の研究所で感じ始められていることではないでしょうか。

人間様の憂鬱をよそに、カリフォルニアの蒼い空は永遠であり、今日もまた楽園のランチタイムの時間を迎えております。