

## 〔シリーズ：HLA 研究者の個人史〕 HLA の個人史

脇坂 明美

北海道大学医学部，第一病理

大谷編集委員より「雑誌 MHC の中に HLA の個人史というシリーズものの企画があるので書いて欲しい」との電話連絡があった。少し躊躇したが MHC は創刊間もない雑誌で編集委員の先生達が原稿集めに苦労しているであろう事が容易に想像出来たことと、頼まれると中々断れない悪い性格が災いして（それで後からいつも後悔する）引き受けてしまった。その後 2 日程して猪子編集長より正式な依頼の手紙があり、中に前回の能勢先生のを参考にして下さいとあった。早速読んでみて驚いた。私の知っている能勢先生は研究者としての仲間でありライバルであったが、彼にはこんな隠されたドラマがあったのかと感心した。そう言えば以前能勢先生が学位を取られた際にまとめられた業績集を戴き、序文を感動して読んだことを思い出した。能勢先生の文章が人の心を打つのはそれは文章が巧みだからではなく、能勢先生の生き方そのものが感動的だからである。私にはそんなドラマなどあろうはずがありません。医学部卒業時、基礎医学か臨床かで迷ったこと、研究を始めてからも何度か自分の能力に見きりを付け臨床に移ろうと思ったことがあるだけで、ただ何となく大学院に入学し恩師相沢教授のテーマであった組織適合系の研究を始めたに過ぎません。とはいえ 20 年も研究を続けているので「個人史」を書き出してみるととても長くなりました。ドラマの無い長い話しを読まされるのでは堪ったものではありません。そこで 3 つのテーマに絞ってエッセイ風に書いてみることにしました。

### 1. HLA-B54-Dw15-DR4-DR53-DQ4 ハプロタイプ

相沢先生は元々ラットの組織適合系 (RT1) の研

究をなされていたが、私が大学院へ入学した（昭和 49 年）のは HLA の研究をスタートさせて間もない時でした。故板倉克明先生がリーダーとなり中山睿一先生（現岡山大学教授）を指導して新しい HLA 抗原 Sa1（現在の B54）を発見したばかりで、大いに意気が上がっておりました。殆ど同じ時期に十字先生も J-1 としてこの抗原を見出しており、B54 抗原は日本人の手で見出された記念すべき最初の WHO 公認抗原となりました。中山先生は大学院を終えられると直ぐにアメリカへ留学し HLA の研究は入学した直後の私と矢倉英隆先生に引継がれました。私は専ら血清学を、矢倉先生は新しく始まったばかりの MLC をと仕事を分けました。私は最初 Sa1 抗原の更なる解析を続け、これと平行して矢倉先生と共同で MLC のタイピングセル所謂 HTC 探しを始めました。HTC は従妹結婚の子の 1/16 に見出されることが分かっているので専ら従妹結婚を探しました。都会では中々従妹結婚は少ないので、出張で田舎の病院へ行くたびに看護婦さんに誰か従妹結婚の人は知りませんかと尋ねまわりました。そうして鹿追町立病院の出張で兄弟姉妹 3 組が従妹結婚している家系を知り、日本で最初の HTC が見出されました。これが Sh といわれる HTC です。Sh の HLA 抗原は A2-B15-DR12 で、HLA 各遺伝子座間には連鎖不平衡のない組み合わせであった。Sh は従妹結婚による真の HTC でしたが、稀な HLA-D 抗原で HLA-D タイピングにはあまり役立ちませんでした。従妹結婚探しの苦労とは逆に、日本人では連鎖不平衡があるので一般集団の中の方がよりポピュラーな HLA-D 抗原を持つ HTC がいることがその後分かってきました。その一つが何と私の家系でした。私の家系は Sa1 (B54) の家系調査に自分自身で

使っていたため、弟が Sa1 のホモであることが分かっていたのですが、果たして HLA-D 抗原もホモ接合であることが判りました。これを LD-Wa (HLA-D 抗原は当時 LD 抗原と呼ばれていた) と名付けられましたが、現在の HLA-Dw15 です。LD-Wa の発見当時、笹月先生が Stanford 大学で Sa1 (Bw54) と関連する YT という細胞を見つけておりました。私は Wa と YT の異同を調べてもらうために笹月先生に細胞を送り、両者は全く同一の特異性であることが確認されました。私が笹月先生を知ったのはこの時で、以来この縁で公私に渡ってご指導頂いております。弟の細胞はその後 EB ウイルスで transform され、これが有名な EB-Wa となり、Hon 抗原 (DR53) の可溶性、DQ4 (DQ-Wa) 抗原の免疫原、塩基配列決定、最近では西村先生 (熊本大) の DR4 分子の結合モチーフ決定などに用いられており、私よりも遙かにサイエンスに貢献しています。HLA 系の研究は最初 HLA-ABC 抗原から始まり、次いで HLA-D 抗原、DR 抗原へ移り、更に DQ 抗原の解析へと約15年かかって進んできました。この HLA 研究のあゆみに歩調を合わせるように、私は多くの共同研究者に恵まれ、この EB-Wa 細胞のもつハプロタイプ、すなわち B54-Dw15-DR4-DR53-DQ4 抗原を順次明らかにすることができました。EB-Wa が身内と言うことで注意を払っていたおかげです。またこのハプロタイプは日本人の I 型糖尿病や原田病と強く関連することを見出しました。ですから B54-Dw15-DR4-DR53-DQ4 ハプロタイプには私がやってきた研究が凝縮されており、特別な愛着があります。松茸は採られるまでに100人の人が跨いでいると書いてあるのを読んだ事があります。チャンスというものは実は身近にあり、これに気付くかどうかで成否が決まるということですが、B54-Dw15-DR4-DR53-DQ4 ハプロタイプはまさに私自身の中にあった松茸でした。

## 2. 遺伝性脊髄小脳変性症

私は現在遺伝性脊髄小脳変性症の研究を主にやっています。このため「HLA の研究はもう止めたのですか？」と質問されることが多い。確かに HLA の研究ではありませんがしかしこの研究は HLA から

派生したもので私には全く違和感はありません。私は病理学を専攻しており HLA の研究を通じて疾患発症に関する遺伝素因とその機序を明らかにしたいと考えてきました。HLA と関連する疾患で確実なものはそう沢山はありません。うちペーテット病、I 型糖尿病、原田病そして遺伝性脊髄小脳変性症は北大で初めて HLA との関連が見出されました。私はこの中のどれか一つでも単なる相関を越え、何故 HLA が関与するのかその本質的なこと明らかにしたいと考えておりました。そうしてこの4つの中から遺伝性脊髄小脳変性症を選びました。これについて述べてみたいと思います。私が第一病理に入って間もなく(1974年)、日高から藤本先生という精神科の先生が教室に通っておられました。この先生は自分が診ている遺伝性脊髄小脳変性症(マリー病と呼ばれていた)の患者について脳の神経病理を見たいと強く希望し、何と患者が未だ生きているうちに剖検を習いに来ていたのです。その頃私はひたすら HLA タイピングをしており、藤本先生はそれを見て私に自分の患者の HLA のタイピングをして欲しいと頼んできました。私は快諾してその一家6人のタイピングを行ないました。うち父親と5人の子供のうち3人がマリー病の患者でした。HLA タイピングが終わり遺伝子型を組んでそのデータを師匠の板倉先生の所へ持って行きました。板倉先生はそれを見て「患者は全て同一の haplotype を共有している」と言われました。私はその重要性を理解し難かったが、先生は更に「マリー病遺伝子は HLA と連鎖している、マリー病遺伝子は第6染色体短腕にあるかもしれない」と興奮したように言われた。先生は早速この事実を英文にして New Engl J Med へ letter として投稿しました。今考えてみると、家系は小さくとも連鎖を証明したと言えるものではないのですが、運よく掲載されました。私は論文が一つ増えたぐらいに思い騒ぎは納まりました。ところが1976年、1ページにも満たないこの論文を読み、Jackson 等はマリー病の一家系を調査して、HLA との連鎖を確認したのです。この論文で HLA を担当されたのは Terasaki 先生でした。その後私は Terasaki 先生の所へ留学するのですから何か運命的なものを感じます。これを契機にマリー病と

HLA の連鎖についての追試論文が多数発表され、私達の論文はいつも筆頭で引用されました。現在この遺伝子は SCA1 と名付けられ HLA から末端側へ 19cM も離れたところにあることが判っています。本来ならこの距離は連鎖が殆ど証明できないくらい離れたものです。実際、その後私は SCA1 家系を 11 家系集めて調べましたが、どの家系でも HLA との間に交叉がありました。最初の家系はこれ程の距離があるにもかかわらず、偶々交叉がありませんでした。まるで闇夜に鉄砲を撃ったら獲物に当たった様なもので、bigginer's luck とは言え恐ろしい程運がついていました。またこれに気付いた板倉先生の慧眼には今更ながら驚かされます。HLA と連鎖が証明されたとはいえ、当時はまだ分子生物学も未熟でこの遺伝子の単離は思いもよらぬことでした。しかし時は流れ、逆行遺伝学の時代となりこの事が現実可能となってきました。そこで SCA1 遺伝子を単離したいと思い、1987 年同じ事を考えていた北大神経内科の佐々木秀直先生と 2 人でこの問題に取り組みました。これに本腰を入れてから私の研究は次第に HLA とは離れていきました。残念ながら SCA1 遺伝子の単離は先を越されてしまいました。日本人の SCA1 は約 17 世代前山形県に住む一人の日本人に端を発している事を証明できました。これでマリ-病問題は決着し、HLA へ戻ってくることもできたのですが、SCA1 は日本人の遺伝性脊髄小脳変性症の約 20% に過ぎず、大半の家系は SCA1 とは異なる遺伝子異常で起きていることが判ってきました。現在遺伝性脊髄小脳変性症には SCA1 から SCA5 までの 5 型があることが判り、それらは HLA 遺伝子がある第 6 染色体とは全く別の染色体にあります。最初は HLA から 19cM 離れている SCA1 遺伝子を、ついで SCA2, SCA3 を研究するにしたがってその遺伝子の距離に従って HLA を離れていってしまいました。現在 SCA1~SCA5 のいづれでもない未解決の遺伝性脊髄小脳変性症が約 20% 残っています。この問題が解決するとまた HLA の研究に戻るようになるかもしれません。

遺伝性脊髄小脳変性症も私にとって松茸でした。この患者を担当していた藤本先生との偶然の出会いが、また普通なら見過ごしてしまうような些細な事

に板倉先生が眼を向けたことがこの研究のきっかけです。加えて身近に佐々木秀直先生のようなベストパートナーが居てくれてはじめて可能となりました。こういう人との出会いが「何も無い」私の個人史にドラマをなしているのでしょうか。

### 3. do right thing と do it right

1987 年 New York で国際組織適合性ワークショップがありました。私はどういういきさつか定かでないが Terasaki 教授と只二人でとある日本料理店で食事をする事になりました。教授は私が最近あまり熱心に HLA をやっているように見えないので、今何をやっているのかと尋ねてきました。私は脊髄小脳失調症の遺伝解析をしています。この疾患の遺伝子は HLA と連鎖しているのですと応えました。また現在の教室の体制では共同実験者が少なく、脊髄小脳失調症の研究には競争相手がいないので助かっている旨を話しました。先生はその患者はどの位いるのかと尋ねられ、はっきりしないが北海道で 500 人位だと応えるとそれは minor な病気だ。もっと患者数の多い病気をやらないとサイエンスに対する impact は少ない。そういう病気をやるべきであると言われました。Terasaki 先生の研究に対する姿勢を感じました。またその時にノーベル賞をもらった Dausset 教授を例に出して言われた言葉が「To do right thing is more important than to do it right.」である。Terasaki 教授は「Dausset どうしてノーベル賞を貰ったと思うか？」と尋ねられた。私は「HLA に関しては Terasaki 先生の方が業績があるのではないのでしょうか、やはり最初だと言うことでしょうか」と応えると、次の様に話されました。「Dausset は確かに業績の数はあまり無いかもしれないが、常に HLA における mile-stone を打ってきた。私の方が沢山の HLA 抗原を見つけたが、Dausset は最初の Mac 抗原(現在の HLA-A2)を見つけている。この報告は必ずしも一流の雑誌に載っている訳ではないが、その後の抗原探索の端緒となった。また彼は Mac 抗原が組織適合性として移植に関与するであろう事を既に予測している。HLA と疾患の相関に関してを最初の報告している(1967年)。白血病が

HLA と本当に相関しているかどうか今となつては怪しいが、これは Lilly 等によって H-2 とマウスの白血病の相関が言われた翌年で、これ以降多くの人々が飛び付いて HLA と疾患の相関をやり始めた。‘Everybody follows him’, すなわちみんな彼を真似しているにすぎない。実際 Dausset はこれをまとめるために 1976 年第一回「HLA と疾患」の国際シンポジウムをパリでやっている。HLA 抗原の適合性が移植成績と関係するという最初の話も彼がしている。私の方が遙かに症例数が多く、信頼性の高いデータを出しているが単に真似にすぎない。次に Dausset は 2 次元電気泳動、そして RFLP によって HLA のタイピングが出来ることを示した。その後皆が真似をして遂に RFLP による HLA タイピングは今回 (New York) の国際ワークショップのメインテーマになってしまった」。確かにそうである。Dausset はその後 CEPH の director として RFLP による多型標識が遺伝性疾患の座位の決定に極めて

有効であることを見抜き、今日の逆行遺伝学の道を開いた。ちなみに私が脊髄小脳変性症の遺伝子単離の研究を始めたのもこれによるところが大きい。彼はこのことについて Workshop の特別講演で遺伝標識の有用性をのべ今後 10cM 毎の遺伝標識を開発することを述べました。ちなみに私はそのマーカーを欲しい旨 Dausset に手紙を書き返事を貰いました。ノーベル賞授賞者の直筆のサインが入った手紙で私の宝物になっています。結局 Dausset は常に right thing をやってきて、それら一つ一つが HLA の mile-stone になっています。多くの方は彼を真似して、どちらがよりうまく「do it right」をやっているかどうかを競っているにすぎないのである。私もその一員で、初めてここに Dausset がノーベル賞授賞者たる所以であると理解できた。それから私は do right thing たる仕事をしようと心掛けているが、do it right から逃れられないでいる。