

〔国際学会印象記〕

第12回国際組織適合性学会

小河原 悟

福岡大学病院, 腎センター

第12回国際組織適合性学会はワークショップが1996年6月3日から8日までフランスのサンマロで、カンファレンスが10日から12日までパリのパレデコングレで開催された。サンマロはTGVアトランティックを乗り継いでパリから西へ3時間のところであり、日本のガイドブックには載っていないような城郭都市の形態をもつ港町である。

さてワークショップといえば電話帳のようなデータブックを片手にそれぞれのワーキンググループでディスカッションを行うイメージがあったが今回のワークショップではそのようなものは用意されず、それではCD-ROMがあるかと思えばそんなものはかけらもなく、それぞれが独自に持ち寄ったデータでディスカッションしているようであった。そんなわけでなかなか全体を掴むことができなかつたが私の独断と偏見で興味を持った点について私見を述べてみたい。

Allele and Haplotype Society (AHS)

AHSはクラスIとII抗原で16のSocietyに分かれて討議された。抗血清の反応パターンから新抗原を探っていた時代は既に去り、ハプロタイプの異なる抗原をSSCP法でスクリーニングして片っ端から塩基配列を同定することにより、特にクラスI抗原で多くのnew alleleが同定された。そのアミノ酸の情報を元にモノクローナル抗体を含めた多くの抗血清がHLA分子のどのエピトープを見ているのかが立体構造上で示され、一アミノ酸残基の違いを認識できる抗血清に生命の神秘を見た思いがした。それにしても赤座先生のセログラムの美しさ、日本人の参加したsocietyには必ずでてくるわけでプロ

ープからalleleまで描ける汎用性の高さ、どこかのオラクルなんかよりもよほど見栄えがしたのは私だけでしょうか。

TAP, LMP, DM

これらの遺伝子は抗原ペプチドの細胞内の輸送や提示に機能し、その点から病気との関連で興味深い。現在TAP1は4 alleles, TAP2は2 alleles, LMP2は60番目のR/Hで2 alleles, LMP7はイントロンに多型性が存在し、DMAは140, 155, 184番目, DMBは144, 179番目のアミノ酸置換でそれぞれ4 allelesが見つかっている。病気との相関としてはHIV感染症のdisease protectionとの関連性、特発性膜性腎症における進行性因子との関連性についての発表があり、TAPやDMに関してはその多様性は病気そのものよりも、経過や予後を規定する可能性が示唆された。

HLAとIDDM

やはりdisease associationといえばIDDM、集積された患者が2,000人以上で迫力が違う。15歳未満の患者が67.6%、家族歴のある患者が20%、自己抗体としてはIslet Ab, LAL, GAD, anti-p37kd Ab, 69kd Ab, iA-2 Abが測定された。従来の報告の通り、DR3, DR4は正の、DR15は負の相関を示し、DR3とDR4のホモよりもヘテロの方がodds比は高く、DR3とDR4で提示される抗原がそれぞれIDDMの発症に関係して相加的に疾患感受性を高めていると考えられる。DR1のX線結晶解析で求められた3Dモデルはダイマーを形成しているが、DR3とDR4のヘテロダイマーになることによって

より感受性が強くなっているのか。RasMac（これはワークショップで友達になったフランス人から教えてもらったインターネットで見ることのできる分子モデルの3Dグラフィックソフト）でDR1をくるくる動かしながら、疾患感受性は対立遺伝子によってどう変化するのかなどいろいろな空想にふけてしまった。

DR4は日本人を含めた多くの人種で相関が報告され、DRB1*04 alleleの詳細が報告された。正相関を示すものとして0405が共通しているが、その他のalleleは人種によって正、負を示すものがあり一定していなかった。

HLA とナルコレプシー

日本人で最初に DRB1*1501との100%の相関が報告されて以来、各人種で HLA との相関が報告されてきた。ナルコレプシーという病気の性格上 HLA 分子自体に関わるよりも、それに強い連鎖不平衡にある未知の疾患感受性遺伝子の存在が予測されているが、今回は DQ 領域のプロモーター領域がタイピングされた。ハプロタイプとして DRB1*1501-QAP1.2- DQA1*0102- DQCAR103- DQB1*0602の強い相関が報告された。しかし黒人では DQCAR103の頻度は91%、白人では61%であり、また黒人では50%ぐらひは DRB1*1503とも相関を示すので、おそらく DQB 領域が最も疾患感受性が高いとされた。このようなプロモーター領域を詳細に検討することによって、プライマリーに相関するのは DR か DQ かを検討する上で今後重要な部位となるであろう。

HLA と DNA タイピング

10th では RFLP 法, 11th では SSOP 法それにその後は SSP 法, リバースドット法, HPA 法と様々な方法があみ出され、一長一短はあるが、各々を組み合わせることにより、クラスIIに関してはほぼ完成のいきに達したと思われる。しかし、クラスIともなるとやはり Sequencing-Based Typing (SBT 法) がやはり究極と言える。ワークショップでは部屋はそう狭い方ではなかったが押すな押すなの大盛況であった。シーケンサーとしてはファルマ

シアやABI等が用意されていたが、要は direct sequence の場合、ヘテロ検体をどう読みとるかであり、それぞれコンピューターソフトでの解析に工夫が凝らされていた。しかし allele の組み合わせによってはタイピングできないものもあり、簡単にクローン化できればこの問題は解決するのではないかと感じた。学会から用意されたパリのセーヌ川下り観光でオランダ人のタイパーと船上で話す機会があった。その方は SBT で、非血縁骨髄移植のドナーのクラスI遺伝子タイピングをおこなっており、コストの問題でかなり苦労されているようであったが、将来的にはルーチン化されていくのではないかと話していた。今年の日本組織適合性学会では SBT 法のセッションが設けられるそうで期待したい。



サンマロ近くのモンサンミッシェルへのツアー風景

最後に

十字先生からワークショップの懇親会で何か芸をやれと言われて、最後の日の懇親会まで憂鬱であったが、幸い当大学にも生きのいいのがおり、密かにサンマロの干上がった海岸縁で日本人がフランスパン片手におもちゃの剣でチャンバラをしている様子を地元の人から奇異の目で見られながら、練習を積み(ウソ!)一発芸を披露したが、予想外にうけてびっくり(次ページの写真)。言葉は通じなくても気持ちちは通じることを肌で感じた。この学会ほど HLA という共通言語で世界のいろんな人々と交流できる学会はなく、我々も居合いでスパッと切れたフランスパンの様には行かなくても、12th の学会

のメインテーマである Genetic Diversity of HLA: Functional and Medical Implications のうち Medical Implication に少しでも今後貢献していきたいという思いを新たにした。



福岡大メンバーによるアトラクション

〔国際学会印象記〕

第16回国際移植学会 (XVI International Congress of the Transplantation Society) に参加して

佐田 正晴

国立循環器病センター研究所, 実験治療開発部

第16回国際移植学会は夏休みも終わりに近づいた8月25日から30日迄の6日間、スペインのバルセロナ市で開催された。国際移植学会は世界各国から移植医療、研究に携わっている超有名人から新進気鋭までが一堂に会する臓器移植領域最大の国際学会で2年に一度開催されてる。今回は1992年のバルセロナオリンピック以来、好景気がつづき観光地としても人気の高いバルセロナ市で開催されるとあって54ヶ国、3000人以上が参加し盛大に行われた。ちなみに4年前にパリで開催された当学会は27ヶ国、2000人が参加し行われたが、この4年間で参加国は2倍に増加し末期臓器不全に対する治療法としての移植医療が急速に確実に普及している感が強い。今回提出された一般演題は2645題で190人の審査員により審査され、最終的に926演題(35%)が採用されたが参加国、施設の増加に伴い年々狭き門になりつつある。日本から提出された演題は353題でそのうち93題(26%)が採用された。国別演題数は移植先進国であるアメリカが773題(29%)と最も多く次いで日本の353題(13%)であったが、中近東、旧東欧、およびアジアからの急増が目立っていた。またスペインがdonationに対し大変熱心であることを反映し各国のorgan procurement centerや骨髄移植のブースが今までになく充実していた。今回の学会で我々HLAを糧としている者達にとって最も嬉しかったのは移植分野のノーベル賞とも言える“Medawar Prize”を、Terasaki, Dausset, Van Roodの3人

が同時受賞したことであろう。博士課程終了後Medawar教授のもとでリサーチフェローをしていたTerasakiにとって大変感慨深いものがあったと推察される(後日バルセロナでMedawar夫人, Parham, Albert, Dupon, Starzl, Rappaport, Monaco, Salvatierraをはじめ多数の人が参加しUCLA同窓会を兼ねた受賞パーティーが盛大に開催された)。

本会議に先立ち前日に、学会主催のシンポジウム(Cadaveric organ procurement)と2つのサテライトシンポジウム(Optimal immunosuppressive regimens for various organ transplantationおよびThe need for microchimerism to produce allograft tolerance)が開催された。本会議は7会場でpreinary sessionを除きparallel sessionの形で行われ、26のトピックスについて活発な議論、討論が展開された。一般演題を大別すると、腎移植の臨床関係、肝移植の臨床関係が最も多く、次いで臨床、動物実験を含む移植免疫関係の発表が上位を占めていたが、最近移植関係者が特に注目している異種移植関係の発表が多かったのも本会の特徴であろう。今春には学会の論文集がTransplantation Proceedingsに掲載されるので、詳細なデータは個々で参照されたい。

“印象記”を依頼された特権を生かし、我々が研究を進めている異種移植に関し興味ある発表について簡単にレビューしようと思う。現在ヒトに対する

異種ドナー源は動物愛護や絶対個数などの問題で霊長類からブタに移行しつつある。異種ドナーとしてブタが一躍注目されたのは、ケンブリッジ大学のWhiteが1993年にヒトの補体活性抑制遺伝子であるDAF遺伝子の導入に成功してからである。今回の学会でもWhiteグループとMGHのSachsグループが大動物を用いた多くのデータを発表していた。WhiteらはDAF transgenicブタ臓器をヒトに移植する前段階として、霊長類(cynomolgus monkey)をrecipientとした異所性心移植を施行し各種免疫抑制剤の拒絶反応抑制効果と血管内皮細胞における血栓形成防止効果の検討を行った。使用した免疫抑制剤はcyclosporin A(CyA), cyclophosphamide(CyP), methylprednisolone(MP)で移植前3剤投与群(n=10)と非投与群(n=5)で生着率および血中C3, C4, C9, IgGの変異について検討を行った。移植前投与群の平均生着率は40日で2頭が拒絶反応により、また非投与群の生着率は平均9日で全例、急性拒絶反応により廃絶した。移植実験に先立って行われたin vitroの抑制試験でCyPが一番抑制率が高かったため、移植実験の際CyPの有効投与量を確認するため2系統の投与実験(21.8 mg/Kg/day, 12.2mg/Kg/day)を行った。高濃度CyP投与群では拒絶反応や感染症また血中補体濃度の上昇、骨髄抑制などの副作用も認めず異種移植においてCyPが最も優れた抑制効果を示すことが示唆された。ヒトDAF transgenicブタ内皮細胞と霊長類(Cynomolgus monkey)の凝固因子との相関関係はin vitro実験において凝固防止効果が認められていたが、移植実験での検討はなされていなかった。異所性心移植を15例施行しdonor心内皮細胞の血栓形成防止効果に対する検討を行った。DAF非導入ブタ(control)では接着因子、凝固系の活性化による超急性拒絶反応が起こったが、DAF導入ブタではdelayed vascular rejectionが起こるものの補体の活性化に伴う内皮細胞の破壊と血栓形成は認められず、discordantの異種移植にとってDAF遺伝子導入donorは有効であることが大動物を用いた移植実験で初めて証明された。

SachsらはNIHミニブタを用いた異種、同種移植で全身x線照射(TBI)、胸腺切除、免疫抑制剤混合投与、donor骨髄移植により特異的な免疫寛容導入やGal- α -1,3 Gal自然抗体の除去についての検討を行った。Concordantな移植実験でTBI, donor骨髄移植、免疫抑制剤の組み合わせにより免疫寛容状態の導入に一部成功したものの、過剰な免疫抑制剤投与など問題が多くヒトへの応用にはほど遠い感強い。Recipient血清中のGal- α -1,3 Gal自然抗体の除去のためaffinity columnを用いた吸着後、移植実験を行い、抗体価の変動について検討を行った。免疫抑制剤投与下で初期の抗体価の30-50%に押さえることができrecipient血清中の自然抗体をコントロールできる可能性が示唆された。

最後に国際学会のもう一つのお楽しみ、entertainmentについて。Welcome partyは会場に隣接したカタルーニャ博物館前の広大な敷地を囲って盛大に行われた。久しぶりに合う留学中の友人や外国の知人と再会しふだんに用意された伝統的な食べ物、ワインを腹一杯押し込み歓談しつつバルセロナの夜はふけていった。翌日の夜はスペインがというよりカタルーニャ地方が世界に誇る3大テナーの一人で骨髄移植を受けながら奇跡のカムバックをはたしたホセ・カレーラスのコンサートが開催された。参加者が予想以上に多く一晩で2回のコンサートがあったにもかかわらず用意した席が不足し、もめる一幕もあった。Farewell partyはバルセロナ市を一望できる山の上にあるTibitabo Amusement Park(巨大な遊園地)を貸し切って開催された。入り口で風船、お揃いのリュックサックをわたされ老いも若きも男も女も、みな子供に戻って深夜まで大いに楽しんだ。

ブタをヒトの異種donorに想定した実験はまだ端緒についたばかりであるが、ヒト遺伝子導入派と免疫寛容導入派に大別されつつある。世界的な同種donor不足が社会問題となって久しいが、これからの移植医療、研究の中心が異種に移行していくことは避けがたい現実であることを痛感した学会であった。