

〔最新情報：“玉手箱”〕最新アレル情報

小林 賢

防衛医科大学校，検査部

はじめに

最新アレル情報も前号でクラス II 遺伝子の DNA 配列をすべて掲載したことになる。そこで、今回から、クラス I の各遺伝子座の DNA 配列を掲載していく予定であり、第一回目は、HLA-A 遺伝子座の DNA 配列を掲載することにした。また、1996年6月、第12回国際組織適合性ワークショップ会議終了後、パリで“The WHO Nomenclature Committee for factors of the HLA system”が開催され、その最終合意が“Nomenclature for factors of the HLA system, 1996”として発行された。そのときの主な課題は、①HLA 領域内の新しい遺伝子のネーミング、②新しいアレルのネーミング、③発現量に問題のあるアレルのネーミング、④血清学的特異性のネーミング、⑤命名レポートと塩基配列データベースの経済的支援、の5つであった。これらの内容は HLA 関連雑誌に掲載されたので、そのうち大切と思われる主な部分だけをピックアップして記述することにした。

Nomenclature for factors of the HLA system, 1996

1. HLA 領域における新遺伝子のネーミング

近年、HLA クラス I や II 遺伝子と関連する新しい遺伝子が HLA 領域内に数多く同定されている。これらのネーミングについては、色々な理由から次の命名委員会まで延期されることになった。

2. 新アレルのネーミング

2.1. 新アレルシークエンスの受理条件

以前のレポートで強調されたように、公認名に対する新シークエンスの受理について以下のような条件が要求される。

- ①. シークエンスが cDNA から得られているか、あるいは、PCR 産物をサブクローニング後、複数のクローンからシークエンスされている。
- ②. PCR 産物からの直接シークエンスを行う場合、少なくとも2つの独立した PCR 反応産物を用いてシークエンスする。
- ③. シークエンスは、両鎖について行う。
- ④. 新しいシークエンスは、PCR-SSOP や PCR-SSP のような DNA タイピング法によって確認する。
- ⑤. データバンクからアクセス番号を取得する。
- ⑥. 全長シークエンスが望ましいが、必須なものではない。最低限、クラス I シークエンスは第 2, 3 エクソン、クラス II は第 2 エクソンがそれぞれ要求される。
- ⑦. 論文が投稿されている。
- ⑧. DNA あるいは他の材料（特に細胞株）が公に利用しやすいような施設に寄託されているか、あるいは、各自の施設で利用しやすいように保管されている。これに関する情報は、将来命名委員会によって文書化される。
- ⑨. 命名委員会に提出するシークエンスは、コンピュータで読み込み可能なコピーとする。また、その提出に際し、命名委員会からのシークエンスに関するアンケートに対する回答、及び既知の関連アレルとのシークエンスに関する情報も提出する。

2.2. 新アレル

A*2412, A*3005, A*31011, A*3302, Cw*0101, Cw*0201, Cw*1201, Cw*1401, Cw*1501,

筆者連絡先：〒359 埼玉県所沢市並木3-2
防衛医科大学校検査部
小林 賢

電話：0429-95-1511 内線3721
ファックス：0429-96-5217
E-mail: ken@jade.dti.ne.jp

Cw*1603はシークエンスミスなどが原因で削除され、それぞれ A*2408, A*3004, A*31012, A*3303, Cw*0102, Cw*02022, Cw*12022, Cw*1402, Cw*1502, Cw*1403が対応することになった。クラスIIでは, DRB1*09011, DRB1*12031, DRB1*1606と DPB1*02011がクラスIと同様な理由で削除され, DRB1*09012, DRB1*1201, DRB1*1605と DPB1*02012がそれぞれに対応することになった。また, DRB4の null allele である DRB4*0101102Nは, DRB4*0103102Nに訂正された。

3. 発現レベルの異常を伴うアレルのネーミング

以前から, 未発現やヌルアレルについては, “N”がアレル名の最後に付加されている。最近, A*2402アレルに2つのグループが報告され, そのうちの一つは, 非翻訳領域に変異があり, 発現量が有意に減少しているがヌルアレルのように完全に発現が失われてはいない。今後, このような異常発現レベルを伴うアレルについては, アレル名の最後に “L”を付加することになった。A*2402の場合, 正常に発現しているアレルは, A*2402101, 発現減少を伴うアレルは, A*2402102Lとなる。

4. 血清学的特異性のネーミング

今回の会議で新しい HLA クラスIの血清学的特異性が4種類 (HLA-A80, B2708, B78, B81)命名された。B7801は, 血清学的特異性と相関する B*7802を考慮して B78に縮められた。これらの改訂された血清学的・細胞学的特異性を表1に示した。

近年の国際ワークショップでは, タイピング抗血清の交換を行わなくなっている。そこで, 新しい特異性に関しては, Paul Terasaki と Marie Lau によってコーディネートされている “International Cell Exchange”を通じて決めていくことになった。

日本組織適合性学会ホームページ

日本組織適合性学会が運用しているホームページ (アドレス: <http://square.umin.ac.jp/JSHI/mhc.html>)にも DNA 配列のデータベースが掲載されて

いる。これらのファイルは, いずれもテキスト形式で保存されており, コドンごとにスペースで区切られている。Microsoft社のExcel (Windows, Macintosh何れでも可能)に取り込む場合は, ファイルを開き指示に従って操作を進める。表示形式は, 文字列を選択する。これでExcelにDNA配列が1セル中に3文字ないし10文字ずつ読み込まれる。最後に, フォントをクーリエなどにすると縦位置がきれいに揃い見やすくなる。

これらのデータベースには, コンセンサスと共通塩基を“-”で示した一般的なalignment (クラスIIのみ)と, すべての塩基配列を記載したalignment (クラスIおよびクラスII)の2種類のファイルが存在する。多型性の全体像をつかみたい場合には, 前者のファイルを, RFLP法の制限酵素切断部位を探したいといった場合には, 後者のファイルの方が使いやすいと思われる。

HLA-A および -C 遺伝子座の塩基配列

HLA-A 遺伝子座の塩基配列を図1に示す。今回掲載した配列は, 1997年4月更新分までである。

表1 血清学的・細胞学的 HLA 特異性 (1996)

A	B	C	D	DR	DQ	DP
A1	B5	Cw1	Dw1	DR1	DQ1	DPw1
A2	B7	Cw2	Dw2	DR2	DQ2	DPw2
A203	B703	Cw3	Dw3	DR3	DQ3	DPw3
A210	B8	Cw4	Dw4	DR4	DQ4	DPw4
A3	B12	Cw5	Dw5	DR5	DQ5(1)	DPw5
A9	B13	Cw6	Dw6	DR6	DQ6(1)	DPw6
A10	B14	Cw7	Dw7	DR7	DQ7(3)	
A11	B15	Cw8	Dw8	DR8	DQ8(3)	
A19	B16	Cw9(w3)	Dw9	DR9	DQ9(3)	
A23(9)	B17	Cw10(w3)	Dw10	DR10		
A24(9)	B19		Dw11(w7)	DR11(5)		
A25(9)	B21		Dw12	DR12(5)		
A26(9)	B22		Dw13	DR13(6)		
A28	B27		Dw14	DR14(6)		
A29(19)	B2708		Dw15	DR15(2)		
A30(19)	B35		Dw16	DR16(2)		
A31(19)	B37		Dw17(w7)	DR17(3)		
A32(19)	B38(16)		Dw18(w6)	DR18(3)		
A33(19)	B39(16)		Dw19(w6)			
A34(10)	B3901		Dw20	DR51		
A36	B3902		Dw21			
A43	B40		Dw22	DR52		
A66(10)	B4005		Dw23			
A68(28)	B41			DR53		
A69(28)	B42		Dw24			
A74(19)	B44(12)		Dw25			
A80	B45(12)		Dw26			
	B46					
	B47					
	B48					
	B49(21)					
	B50(21)					
	B51(5)					
	B5102					
	B5103					
	B52(5)					
	B53					
	B54(22)					
	B55(22)					
	B56(22)					
	B57(17)					
	B58(17)					
	B59					
	B60(40)					
	B61(40)					
	B62(15)					
	B63(15)					
	B64(14)					
	B65(14)					
	B67					
	B70					
	B71(70)					
	B72(70)					
	B73					
	B75(15)					
	B76(15)					
	B77(15)					
	B78					
	B81					
	Bw4					
	Bw6					

1 101

```

A*0101  A-----A-----C-----G-----T-----AT-----C-----A-----C-----
A*0102  A-----A-----C-----G-----C-----AT-----C-----AT-----A-----A-----
A*0201  G-----G-----T-----T-----C-----T-----AT-----T-----A-----A-----
*****
A*0202  G-----G-----T-----T-----C-----T-----AT-----T-----A-----A-----
*****
A*0203  G-----G-----T-----T-----C-----G-----T-----AT-----T-----A-----
A*0204  T-----G-----T-----T-----C-----G-----T-----AT-----T-----A-----
A*0205  G-----G-----A-----G-----C-----T-----T-----T-----T-----T-----
A*0206  G-----G-----A-----G-----C-----T-----T-----T-----T-----T-----
A*0207  G-----G-----A-----G-----C-----T-----T-----T-----T-----T-----
A*0208  *****
A*0210  G-----G-----A-----T-----T-----T-----T-----T-----T-----
A*0211  G-----G-----A-----T-----T-----AT-----T-----AT-----T-----
A*0212  G-----G-----A-----T-----T-----C-----G-----T-----AT-----T-----
A*0213  G-----G-----A-----T-----T-----C-----G-----T-----AT-----T-----
A*0214  *****
A*0215N G-----G-----A-----T-----T-----C-----G-----T-----AT-----T-----
A*0216  G-----G-----A-----T-----T-----C-----G-----T-----AT-----T-----
A*0217  G-----G-----A-----T-----T-----T-----T-----AT-----T-----AT-----
A*0218  G-----G-----A-----T-----T-----C-----G-----T-----AT-----T-----
A*0219  *****
A*0220  *****
A*0221  G-----G-----A-----T-----T-----C-----G-----T-----AT-----T-----
A*0222  G-----G-----A-----T-----T-----C-----G-----T-----AT-----T-----
A*0223  G-----G-----A-----T-----T-----C-----G-----T-----AT-----T-----
A*0224  *****
A*0225  *****
A*0301  A-----A-----C-----G-----T-----T-----AT-----T-----C-----
*****
A*0302  *****
A*0303N A-----A-----C-----G-----T-----T-----AT-----T-----C-----
A*1101  A-----A-----C-----G-----T-----T-----T-----T-----C-----
A*1102  G-----G-----A-----G-----C-----T-----T-----A-----A-----
A*1103  *****
A*1104  G-----G-----A-----G-----C-----T-----T-----T-----T-----C-----
A*2301  G-----G-----A-----G-----C-----A-----C-----AT-----C-----
A*2402  G-----G-----A-----A-----C-----C-----AT-----C-----
A*2403  G-----G-----A-----A-----C-----C-----AT-----C-----
A*2404  G-----G-----A-----A-----C-----C-----AT-----C-----
A*2405  *****
A*2406  *****
A*2407  G-----G-----A-----A-----C-----C-----AT-----C-----
A*2408  G-----G-----A-----A-----A-----A-----C-----C-----AT-----C-----
A*2409N G-----G-----A-----A-----C-----C-----AT-----C-----
A*2410  *****
A*2413  *****
A*2414  *****
HLA*A  G-----G-----A-----G-----C-----G-----AT-----T-----C-----
HLA*B  C-----C-----G-----A-----T-----A-----A-----C-----
HLA*C  A-----A-----A-----T-----A-----A-----A-----C-----
Consensus ATGGGGCCCG AACCCCTCTC CTGCTCTCT CGGGGGCCCT GGCCTTGACC GAGACCTGGG CCGCTGCA CTCCATGAGG TATTTCTACA CCGCTGTTC CCGGGGGGC CCGGGGGGC CCGGGGGGC TACGTGGGAC AACGGAGTT

```

図1 HLA-A 遺伝子座の塩基配列

1 101

A*2501 ---GCC---G---A---A---C---C---G---T---T---C---
A*2502 ---GCC---G---A---A---C---C---G---T---T---C---
A*2601 ---GCC---G---A---A---C---C---G---T---T---C---
A*2602 ---GCC---G---A---A---C---C---G---T---T---C---
A*2603 ---GCC---G---A---A---C---C---G---T---T---C---
A*2604 ---GCC---G---A---A---C---C---G---T---T---C---
A*2605 ---GCC---G---A---A---C---C---G---T---T---C---

A*2606 ---GCC---G---A---A---C---C---G---T---T---C---
A*2608 ---GCC---G---A---A---C---C---G---T---T---C---
A*2609 *****
A*2901 ---GCC---A---T---T---AC---AT---A---T---A---
A*2902 ---GCC---A---T---T---AC---AT---A---T---A---
A*2903 *****
A*3001 ---GCC---A---A---A---C---AT---A---T---A---
A*3002 ---GCC---A---A---A---C---AT---A---T---A---
A*3003 *****
A*3004 *****
A*31012 ---GCC---A---T---T---AC---AT---A---T---A---
A*3201 ---GCC---A---A---A---C---AT---A---T---A---
A*3202 ---GCC---A---A---A---C---AT---A---T---A---
A*3301 ---GCC---A---T---T---AC---AT---A---T---A---
A*3401 ---GCCA---G---A---A---C---G---T---T---C---
A*3402 ---GCC---G---A---A---C---G---T---T---C---
A*3601 ---GCC---G---A---A---C---G---T---T---C---
A*4301 ---GCC---G---A---A---C---G---T---T---C---
A*6601 ---GCC---G---A---A---C---G---T---T---C---
A*6602 ---GCC---G---A---A---C---G---T---T---C---
A*6603 *****
A*68011 ---GCC---G---A---A---C---G---T---T---C---
A*68012 ---GCC---G---A---A---C---G---T---T---C---
A*6802 ---GCC---G---A---A---C---G---T---T---C---
A*6803 ---GCC---G---A---A---C---G---T---T---C---
A*6804 *****
A*6805 *****
A*6901 ---GCC---G---A---A---C---G---T---T---C---
A*7401 ---GCC---A---T---T---AC---AT---A---T---A---
A*7402 ---GCC---A---T---T---AC---AT---A---T---A---
A*7403 ---GCC---A---T---T---AC---AT---A---T---A---
A*8001 ---GCC---C---A---A---A---C---G---T---T---C---
HLA*A ---GCC---G---A---A---C---G---T---T---C---
HLA*B ---C---G---A---A---C---G---T---T---C---
HLA*C ---A---A---A---C---G---T---T---C---
Consensus ATGCGGTCA TGGCGCCCG AACCTCTCT CTGCTGCTCT CGGGGCGCT GGCCCTGACC GAGACCTGG CGGCGCTCCA CTCCATGAG TATTCTACA CCGCCCTGTC CCGGCCGCG CCGCGCCGCG TACGCTGAGC ACACGAGTT

171

201

301

A*0101 ---C---C-A---A---A---G---AT A-G---G-C-T---C---G---C---
A*0102 ---C---C-A---A---G---AT A-G---G-C-T---C---G---C---
A*0201 ---C---C-A---G---AA G-G---G-C-T---C---T---G---G---C---
A*0202 ---C---C-G---G---AA G-G---G-C-T---C---T---G---G---C---
A*0203 ---C---C-A---G---AA G-G---G-C-T---C---T---G---G---C---
A*0204 ---C---C-A---G---AA G-G---G-C-T---C---T---G---G---C---
A*0205 ---C---C-G---G---AA G-G---G-C-T---C---T---G---G---C---
A*0206 ---C---C-A---G---AA G-G---G-C-T---C---T---G---G---C---
A*0207 ---C---C-A---G---AA G-G---G-C-T---C---T---G---G---C---
A*0208 ---C---C-G---G---AA G-G---G-C-T---C---T---G---G---C---
A*0210 ---C---C-A---G---AA G-G---G-C-T---C---T---G---G---C---
A*0211 ---C---C-A---G---AA G-G---G-C-T---C---T---G---G---C---
A*0212 ---C---C-A---G---AA G-G---G-C-T---C---T---G---G---C---
A*0213 ---C---C-A---G---AA G-G---G-C-T---C---T---G---G---C---
A*0214 ---C---C-G---G---AA G-G---G-C-T---C---T---G---G---C---
A*0215H ---C---C-A---G---AA G-G---G-C-T---C---T---G---G---C---
A*0216 ---C---C-A---G---AA G-G---G-C-T---C---T---G---G---C---
A*0217 ---C---C-A---G---AA G-G---G-C-T---C---T---G---G---C---
A*0218 ---C---C-A---G---AA G-G---G-C-T---C---T---G---G---C---
A*0219 ---C---C-A---G---AA G-G---G-C-T---C---T---G---G---C---
A*0220 ---C---C-A---G---AT G-G---G-C-T---C---T---G---G---C---
A*0221 ---C---C-A---G---AA G-G---G-C-T---C---T---G---G---C---
A*0222 ---C---C-A---G---AA G-G---G-C-T---C---T---G---G---C---
A*0223 ---C---C-A---G---AA G-G---G-C-T---C---T---G---G---C---
A*0224 ---C---C-A---G---AA G-G---G-C-T---C---T---G---G---C---
A*0225 ---C---C-A---G---AA G-G---G-C-T---C---T---G---G---C---
A*0301 ---C---C-A---G---AT G-G---G-C-GT---T---G---G---C---
A*0302 ---C---C-A---G---AT G-G---G-C-GT---T---G---G---C---
A*0303W ---C---C-A---G---AT G-G---G-C-GT---T---G---G---C---
A*1101 ---C---C-A---G---AT G-G---G-C-GT---T---G---G---C---
A*1102 ---C---C-A---G---AT G-G---G-C-GT---T---G---G---C---
A*1103 ---C---C-A---G---AT G-G---G-C-GT---T---G---G---C---
A*1104 ---C---C-A---G---AT G-G---G-C-GT---T---G---G---C---
A*2301 ---C---C-A---GA---GG---AA G-G---G-C-T---T---G---G---T---GC---T---C---
A*2402 ---C---C-A---GA---GG---AA G-G---G-C-T---T---G---G---T---GC---T---C---
A*2403 ---C---C-A---GA---GG---AA G-G---G-C-T---T---G---G---T---GC---T---C---
A*2404 ---C---C-A---GA---GG---AA G-G---G-C-T---T---G---G---T---GC---T---C---
A*2405 ---C---C-A---GA---GG---AA G-G---G-C-T---T---G---G---T---GC---T---C---
A*2406 ---C---C-A---GA---GG---AA G-G---G-C-T---T---G---G---T---GC---T---C---
A*2407 ---C---C-A---GA---GG---AA G-G---G-C-GT---T---G---G---T---GC---T---C---
A*2408 ---C---C-A---G---AA G-G---G-C-T---T---G---G---T---GC---T---C---
A*2409N ---C---C-A---GA---GG---AA G-G---G-C-T---T---G---G---T---GC---T---C---
A*2410 ---C---C-A---GA---GG---AA G-G---G-C-T---T---G---G---T---GC---T---C---
A*2413 ---C---C-A---GA---GG---AA G-G---G-C-T---T---G---G---T---GC---T---C---
A*2414 ---C---C-A---GA---GG---AA G-G---G-C-T---T---G---G---T---GC---T---C---
HLA*A ---C---C-A---G---AT G-G---G-C-T---T---G---G---T---GC---T---C---
HLA*B ---C---C-A---G---AT G-G---G-C-T---T---G---G---T---GC---T---C---
HLA*C ---C---C-A---AGG---AA G-G---G-C---AG A---CG-C---GG---T---G---G---T---GC---T---C---
Consensus CCGAGGATTC GACAGCGACG CCGCGAGGAG GAGGATGGAG CCGCGGCGC CCGTGGATAGA GCAGAGAGGG CCGGAGTATT GGGACCGGGA GACACAGAGC TACACGAGAG AACCTCGGGG ACCTCGGGG CTACTACAC CAGAGCGAG

171 201 301

A*2501 C---C---A---A---C---G---ATG---G---G---C---T---T---G---G---T---C---
A*2502 C---C---A---A---C---G---ATG---G---G---C---GT---T---GC---T---C---
A*2601 C---C---A---A---C---G---ATG---G---G---C---T---T---GC---T---C---
A*2602 C---C---A---A---C---G---ATG---G---G---C---T---T---GC---T---C---
A*2603 C---C---A---A---C---G---ATG---G---G---C---T---T---GC---T---C---
A*2604 C---C---A---A---C---G---ATG---G---G---C---T---T---GC---T---C---
A*2605 C---C---A---A---C---G---ATG---G---G---C---T---T---GC---T---C---
A*2606 C---C---A---A---C---G---ATG---G---G---C---T---T---GC---T---C---
A*2607 C---C---A---A---C---G---ATG---G---G---C---T---T---GC---T---C---
A*2608 C---C---A---A---C---G---ATG---G---G---C---T---T---GC---T---C---
A*2609 C---C---A---A---C---G---ATG---G---G---C---T---T---GC---T---C---
A*2901 C---C---A---A---C---G---ATG---G---G---C---GT---T---GC---T---C---
A*2902 C---C---A---A---C---G---ATG---G---G---C---GT---T---GC---T---C---
A*2903 C---C---A---A---C---G---ATG---G---G---C---GT---T---GC---T---C---
A*3001 C---C---A---A---C---G---ATG---G---G---C---T---T---GC---T---C---
A*3002 C---C---A---A---C---G---ATG---G---G---C---T---T---GC---T---C---
A*3003 C---C---A---A---C---G---ATG---G---G---C---T---T---GC---T---C---
A*3004 C---C---A---A---C---G---ATG---G---G---C---T---T---GC---T---C---
A*31012 C---C---A---A---C---G---ATG---G---G---C---T---T---GC---T---C---
A*3201 C---C---A---A---C---G---ATG---G---G---C---T---T---GC---T---C---
A*3202 C---C---A---A---C---G---ATG---G---G---C---T---T---GC---T---C---
A*3301 C---C---A---A---C---G---ATG---G---G---C---T---T---GC---T---C---
A*3303 C---C---A---A---C---G---ATG---G---G---C---T---T---GC---T---C---
A*3401 C---C---A---A---C---G---ATG---G---G---C---T---T---GC---T---C---
A*3402 C---C---A---A---C---G---ATG---G---G---C---T---T---GC---T---C---
A*3601 C---C---A---A---C---G---ATG---G---G---C---T---T---GC---T---C---
A*4301 C---C---A---A---C---G---ATG---G---G---C---T---T---GC---T---C---
A*5601 C---C---A---A---C---G---ATG---G---G---C---GT---T---GC---T---C---
A*5602 C---C---A---A---C---G---ATG---G---G---C---GT---T---GC---T---C---
A*6603 C---C---A---A---C---G---ATG---G---G---C---T---T---GC---T---C---
A*68011 C---C---A---A---C---G---ATG---G---G---C---GT---T---GC---T---C---
A*68012 C---C---A---A---C---G---ATG---G---G---C---GT---T---GC---T---C---
A*6802 C---C---A---A---C---G---ATG---G---G---C---GT---T---GC---T---C---
A*6803 C---C---A---A---C---G---ATG---G---G---C---T---T---GC---T---C---
A*6804 C---C---A---A---C---G---ATG---G---G---C---T---T---GC---T---C---
A*6805 C---C---A---A---C---G---ATG---G---G---C---T---T---GC---T---C---
A*6901 C---C---A---A---C---G---ATG---G---G---C---GT---T---GC---T---C---
A*7401 C---C---A---A---C---G---ATG---G---G---C---T---T---GC---T---C---
A*7402 C---C---A---A---C---G---ATG---G---G---C---T---T---GC---T---C---
A*7403 C---C---A---A---C---G---ATG---G---G---C---T---T---GC---T---C---
A*8001 C---C---A---A---C---G---ATG---G---G---C---T---T---GC---T---C---
HLA*A C---C---A---A---C---G---ATG---G---G---C---T---T---GC---T---C---
HLA*B C---C---A---A---C---G---ATG---G---G---C---T---T---GC---T---C---
HLA*C C---C---A---A---C---G---ATG---G---G---C---GT---T---GC---T---C---
Consensus CCGTGGTTC GACAGCGCC CCGGGGCG CTTGGATAGA GCAGGAGGG CCGGAGTATT GGGACCGGG GACACAGATC TTCAGACC- ACACAGAC TGACCGAGG AACCTGCGG ACCTGCGCG CTACTACAC CAGAGGGAG

341 401 501

A*0101 A---T---A---TA---TA---CCGG---G---T---T---A---T---A---A---A---A---
A*0102 A---T---A---TA---TA---CCGG---G---T---T---T---A---T---A---A---A---A---
A*0201 ---T---G---T---T---CC---CC---T---T---A---C---A---A---A---A---
A*0202 ---T---G---T---T---CC---CC---T---T---A---C---A---A---C---A---A---
A*0203 ---T---G---T---T---CC---CC---T---T---A---C---A---A---C---A---A---
A*0204 ---T---G---T---T---CC---CC---T---T---A---C---A---A---C---A---A---
A*0205 ---T---G---T---T---CC---CC---T---T---A---C---A---A---C---A---A---
A*0206 ---T---G---T---T---CC---CC---T---T---A---C---A---A---C---A---A---
A*0207 ---T---G---T---T---CC---CC---T---T---A---C---A---A---C---A---A---
A*0208 ---T---G---T---T---CC---CC---T---T---A---C---A---A---C---A---A---
A*0210 ---T---G---T---T---CC---CC---T---T---A---C---A---A---C---A---A---
A*0211 ---T---G---T---T---CC---CC---T---T---A---C---A---A---C---A---A---
A*0212 ---T---G---T---T---CC---CC---T---T---A---C---A---A---C---A---A---
A*0213 ---T---G---T---T---CC---CC---T---T---A---C---A---A---C---A---A---
A*0214 ---T---G---T---T---CC---CC---T---T---A---C---A---A---C---A---A---
A*0215N ---T---G---T---T---CC---CC---T---T---A---C---A---A---C---A---A---
A*0216 ---T---G---T---T---CC---CC---T---T---A---C---A---A---C---A---A---
A*0217 ---T---G---T---T---CC---CC---T---T---A---C---A---A---C---A---A---
A*0218 ---T---G---T---T---CC---CC---T---T---A---C---A---A---C---A---A---
A*0219 ---T---G---T---T---CC---CC---T---T---A---C---A---A---C---A---A---
A*0220 ---T---G---T---T---CC---CC---T---T---A---C---A---A---C---A---A---
A*0221 ---T---G---T---T---CC---CC---T---T---A---C---A---A---C---A---A---
A*0222 ---T---G---T---T---CC---CC---T---T---A---C---A---A---C---A---A---
A*0223 ---T---G---T---T---CC---CC---T---T---A---C---A---A---C---A---A---
A*0224 ---T---G---T---T---CC---CC---T---T---A---C---A---A---C---A---A---
A*0225 ---T---G---T---T---CC---CC---T---T---A---C---A---A---C---A---A---
A*0301 ---T---TA---TA---CCGG---G---T---T---T---A---T---A---A---A---
A*0302 ---T---A---TA---TA---CCGG---G---T---T---T---T---A---T---A---A---
A*0303N ---T---A---TA---TA---CCGG---G---T---T---T---T---A---T---A---A---
A*1101 A---T---A---TA---TA---CCGG---G---T---T---T---T---A---T---A---A---
A*1102 A---T---A---TA---TA---CCGG---G---T---T---T---T---A---T---A---A---
A*1103 A---T---A---TA---TA---CCGG---G---T---T---T---T---A---T---A---A---
A*1104 A---T---A---TA---TA---CCGG---G---T---T---T---T---A---T---A---A---
A*2301 ---T---T---T---T---CC---CC---T---T---T---T---T---T---T---A---
A*2402 ---T---T---T---T---CC---CC---T---T---T---T---T---T---T---A---
A*2403 ---T---T---T---T---CC---CC---T---T---T---T---T---T---T---A---
A*2404 ---T---T---T---T---CC---CC---T---T---T---T---T---T---T---A---
A*2405 ---T---T---T---T---CC---CC---T---T---T---T---T---T---T---A---
A*2406 ---T---T---T---T---CC---CC---T---T---T---T---T---T---T---A---
A*2407 ---T---T---T---T---CC---CC---T---T---T---T---T---T---T---A---
A*2408 ---T---T---T---T---CC---CC---T---T---T---T---T---T---T---A---
A*2409N ---T---T---T---T---CC---CC---T---T---T---T---T---T---T---A---
A*2410 ---T---T---T---T---CC---CC---T---T---T---T---T---T---T---A---
A*2413 ---T---T---T---T---CC---CC---T---T---T---T---T---T---T---A---
A*2414 ---T---T---T---T---CC---CC---T---T---T---T---T---T---T---A---
HLA*A ---T---A---T---T---CC---G---G---T---T---T---T---T---T---A---
HLA*B ---T---A---T---T---CC---G---G---T---T---T---T---T---T---A---
HLA*C ---T---A---T---T---CC---G---G---T---T---T---T---T---T---A---
Consensus CCGGTTCA CACCTCCAG AGGANGATG GCTGGGAGT GGGCCGGAC GGGCCCTCC TCGGGGGSTA TGACCAATG GCCTACGACG GCAAGGATTA CATGCCCTG AACAGGACC TGGCTCTG GACCGGCGG GACACGGCG CTCAGATCAC CCAGCCAG

511

601

A*0101 T-A-C---T---G---T---CG---C-G---A---C---A-----A-----
A*0102 T-A-C---G---T---CG---C-G---A---C---A-----A-----
A*0201 A---A---T---G---A---G---C-A---G-A---T---G---TG---A-----
A*0202 A---A---TG---A---G---C-A---G-A---T---G---TG---A-----
A*0203 A---A---TG---A---G---C-A---G-A---T---G---TG---A-----
A*0204 A---A---T---A---G---C-A---G-A---T---G---TG---A-----
A*0205 A---A---TG---A---G---C-A---G-A---T---G---TG---A-----
A*0206 A---A---T---A---G---C-A---G-A---T---G---TG---A-----
A*0207 A---A---T---A---G---C-A---G-A---T---G---TG---A-----
A*0208 A---A---TG---A---G---C-A---G-A---T---G---TG---A-----
A*0210 A---A---T---A---G---C-A---G-A---T---G---TG---A-----
A*0211 A---A---T---A---G---C-A---G-A---T---G---TG---A-----
A*0212 A---A---A---A---G---C-A---G-A---T---G---TG---A-----
A*0213 A---A---A---A---G---C-A---G-A---T---G---TG---A-----
A*0214 A---A---T---A---G---C-A---G-A---T---G---TG---A-----
A*0215H A---A---T---A---G---C-A---G-A---T---G---TG---A-----
A*0216 A---A---T---GA---A---G---C-A---G-A---T---G---TG---A-----
A*0217 A---A---T---A---G---C-A---G-A---T---G---TG---A-----
A*0218 A---A---T---A---G---C-A---G-A---T---G---TG---A-----
A*0219 A---A---A---A---CG---A---G---C-A---G-A---T---G---TG---A-----
A*0220 A---A---T---A---G---C-A---G-A---T---G---TG---A-----
A*0221 A---A---T---A---G---C-A---G-A---T---G---TG---A-----
A*0222 A---A---TG---A---G---C-A---G-A---T---G---TG---A-----
A*0223 A---A---TG---A---G---C-A---G-A---T---G---TG---A-----
A*0224 A---A---T---A---G---C-A---G-A---T---G---TG---A-----
A*0225 A---A---T---A---G---C-A---G-A---T---G---TG---A-----
A*0301 A---A---T---A---G---C-A---G-A---T---G---TG---A-----
A*0302 A---A---T---A---G---C-A---G-A---T---G---TG---A-----
A*0303H A---A---T---A---G---C-A---G-A---T---G---TG---A-----
A*1101 A---A---C---A---CG---A---G---C-A---G-A---T---G---TG---A-----
A*1102 A---A---C---A---CG---A---G---C-A---G-A---T---G---TG---A-----
A*1103 A---A---A---A---CG---A---G---C-A---G-A---T---G---TG---A-----
A*1104 A---A---C---A---CG---A---G---C-A---G-A---T---G---TG---A-----
A*2301 A---A---T---A---C---A---CG---A---G---C-A---G-A---T---G---TG---A-----
A*2402 A---A---A---A---C---A---CG---A---G---C-A---G-A---T---G---TG---A-----
A*2403 A---A---A---A---C---A---CG---A---G---C-A---G-A---T---G---TG---A-----
A*2404 A---A---A---A---C---A---CG---A---G---C-A---G-A---T---G---TG---A-----
A*2405 A---A---A---A---C---A---CG---A---G---C-A---G-A---T---G---TG---A-----
A*2406 A---A---TG---A---C---A---CG---A---G---C-A---G-A---T---G---TG---A-----
A*2407 A---A---A---A---C---A---CG---A---G---C-A---G-A---T---G---TG---A-----
A*2408 A---A---A---A---C---A---CG---A---G---C-A---G-A---T---G---TG---A-----
A*2409H A---A---A---A---C---A---CG---A---G---C-A---G-A---T---G---TG---A-----
A*2410 A---A---A---A---CG---A---G---C-A---G-A---T---G---TG---A-----
A*2413 A---A---T---A---C---A---CG---A---G---C-A---G-A---T---G---TG---A-----
A*2414 A---A---A---A---C---A---CG---A---G---C-A---G-A---T---G---TG---A-----
HLA*B HLA---T---A---G---C-A---G-A---T---G---TG---A-----
HLA*B HLA---A---A---G---C-A---G-A---T---G---TG---A-----
HLA*C HLA---A---A---G---C-A---G-A---T---G---TG---A-----

Consensus TGGAGGCGG CCGGTGTGGG GGAGCAGCTG AGAGCTTACC TGGAGGCGAC GTGGGTGGAG TGGCTCCGCA GAATACTGGA GAGCGGGAG GAGACTGTG AGCCGCGGA CCCCCCAAG ACACATGTA CCCACCACC CATCTCTGAC CATGAGGCCA CCTGAGGTG

511

601

A*2501 A---A---A---TG---CG---A---G---C---G---A---T---G---TG---
A*2502 A---A---A---TG---CG---A---G---C---G---A---T---G---TG---
A*2601 A---A---A---TG---CG---A---G---C---G---A---T---G---TG---
A*2602 A---A---A---TG---CG---A---G---C---G---A---T---G---TG---
A*2603 A---A---A---TG---CG---A---G---C---G---A---T---G---TG---
A*2604 A---A---A---TG---CG---A---G---C---G---A---T---G---TG---
A*2605 A---A---A---TG---CG---A---G---C---G---A---T---G---TG---
A*2606 A---A---A---TG---CG---A---G---C---G---A---T---G---TG---
A*2607 A---A---A---TG---CG---A---G---C---G---A---T---G---TG---
A*2608 A---A---A---TG---CG---A---G---C---G---A---T---G---TG---
A*2609 A---A---A---TG---CG---A---G---C---G---A---T---G---TG---
A*2901 A---A---A---TG---CG---A---G---C---G---A---T---G---TG---
A*2902 A---A---A---TG---CG---A---G---C---G---A---T---G---TG---
A*2903 A---A---A---TG---CG---A---G---C---G---A---T---G---TG---
A*3001 A---A---A---TG---CG---A---G---C---G---A---T---G---TG---
A*3002 A---A---A---TG---CG---A---G---C---G---A---T---G---TG---
A*3003 A---A---A---TG---CG---A---G---C---G---A---T---G---TG---
A*3004 A---A---A---TG---CG---A---G---C---G---A---T---G---TG---
A*3101 A---A---A---TG---CG---A---G---C---G---A---T---G---TG---
A*3102 A---A---A---TG---CG---A---G---C---G---A---T---G---TG---
A*3201 A---A---A---TG---CG---A---G---C---G---A---T---G---TG---
A*3202 A---A---A---TG---CG---A---G---C---G---A---T---G---TG---
A*3301 A---A---A---TG---CG---A---G---C---G---A---T---G---TG---
A*3303 A---A---A---TG---CG---A---G---C---G---A---T---G---TG---
A*3401 A---A---A---TG---CG---A---G---C---G---A---T---G---TG---
A*3402 A---A---A---TG---CG---A---G---C---G---A---T---G---TG---
A*3601 T---A---C---G---T---A---G---C---G---A---T---G---TG---
A*4301 A---A---A---TG---CG---A---G---C---G---A---T---G---TG---
A*6601 A---A---A---TG---CG---A---G---C---G---A---T---G---TG---
A*6602 A---A---A---TG---CG---A---G---C---G---A---T---G---TG---
A*6603 A---A---A---TG---CG---A---G---C---G---A---T---G---TG---
A*6801 A---A---A---TG---CG---A---G---C---G---A---T---G---TG---
A*6802 A---A---A---TG---CG---A---G---C---G---A---T---G---TG---
A*6803 A---A---A---TG---CG---A---G---C---G---A---T---G---TG---
A*6804 A---A---A---TG---CG---A---G---C---G---A---T---G---TG---
A*6805 A---A---A---TG---CG---A---G---C---G---A---T---G---TG---
A*6901 A---A---A---TG---CG---A---G---C---G---A---T---G---TG---
A*7401 A---A---A---TG---CG---A---G---C---G---A---T---G---TG---
A*7402 A---A---A---TG---CG---A---G---C---G---A---T---G---TG---
A*7403 A---A---A---TG---CG---A---G---C---G---A---T---G---TG---
A*8001 A---A---A---TG---CG---A---G---C---G---A---T---G---TG---
HLA*A HLA*A---A---G---C---G---A---T---G---TG---
HLA*B HLA*B---A---G---C---G---A---T---G---TG---
HLA*C HLA*C---A---G---C---G---A---T---G---TG---
Consensus TGGAGGCGG CCCCTGTGGC GGAGCAGCTG AGAGCTTACC TGGAGGACAC GTGCGTGGAG TGGCTCCGCA GATACCITGG GAGACGGAG GAGAGCTGEC AGCCGCGGGA CCCCCCAG ACACATGTA CCCACACCC CATCTCTAC CATGAGCCA CCTGAGGTG

851		901		1001
A*0101	---G---T---C---C---C---TG---C---CA---T---C---T---G---C---***---A---CT---C---G---A---A---			
A*0102	---G---T---C---C---C---TG---C---CA---T---C---T---G---C---***---A---CT---C---G---A---A---			
A*0201	---G---TT---C---C---C---G---C---CA---T---C---T---G---C---***---A---CT---C---G---A---A---			
A*0202	---G---TT---C---C---C---G---C---CA---T---C---T---G---C---***---A---CT---C---G---A---A---			
A*0203	---G---TT---C---C---C---G---C---CA---T---C---T---G---C---***---A---CT---C---G---A---A---			
A*0204	---G---TT---C---C---C---G---C---CA---T---C---T---G---C---***---A---CT---C---G---A---A---			
A*0205	---G---TT---C---C---C---G---C---CA---T---C---T---G---C---***---A---CT---C---G---A---A---			
A*0206	---G---TT---C---C---C---G---C---CA---T---C---T---G---C---***---A---CT---C---G---A---A---			
A*0207	---G---TT---C---C---C---G---C---CA---T---C---T---G---C---***---A---CT---C---G---A---A---			
A*0208	*****			
A*0210	---G---TT---C---C---C---G---C---CA---T---C---T---G---C---***---A---CT---C---G---A---A---			
A*0211	---G---TT---C---C---C---G---C---CA---T---C---T---G---C---***---A---CT---C---G---A---A---			
A*0212	---G---TT---C---C---C---G---C---CA---T---C---T---G---C---***---A---CT---C---G---A---A---			
A*0213	---G---TT---C---C---C---G---C---CA---T---C---T---G---C---***---A---CT---C---G---A---A---			
A*0214	*****			
A*0215M	---G---TT---C---C---C---G---C---CA---T---C---T---G---C---***---A---CT---C---G---A---A---			
A*0216	---G---TT---C---C---C---G---C---CA---T---C---T---G---C---***---A---CT---C---G---A---A---			
A*0217	---G---TT---C---C---C---G---C---CA---T---C---T---G---C---***---A---CT---C---G---A---A---			
A*0218	---G---TT---C---C---C---G---C---CA---T---C---T---G---C---***---A---CT---C---G---A---A---			
A*0219	*****			
A*0220	*****			
A*0221	---G---TT---C---C---C---G---C---CA---T---C---T---G---C---***---A---CT---C---G---A---A---			
A*0222	---G---TT---C---C---C---G---C---CA---T---C---T---G---C---***---A---CT---C---G---A---A---			
A*0223	---G---TT---C---C---C---G---C---CA---T---C---T---G---C---***---A---CT---C---G---A---A---			
A*0224	*****			
A*0301	---G---TT---C---C---C---G---C---CA---T---C---T---G---C---***---A---CT---C---G---A---A---			
A*0302	---G---TT---C---C---C---G---C---CA---T---C---T---G---C---***---A---CT---C---G---A---A---			
A*0303M	---G---TT---C---C---C---G---C---CA---T---C---T---G---C---***---A---CT---C---G---A---A---			
A*1101	---G---TT---C---C---C---G---C---CA---T---C---T---G---C---***---A---CT---C---G---A---A---			
A*1102	---G---TT---C---C---C---G---C---CA---T---C---T---G---C---***---A---CT---C---G---A---A---			
A*1103	*****			
A*1104	---G---TT---C---C---C---G---C---CA---T---C---T---G---C---***---A---CT---C---G---A---A---			
A*2301	---G---TT---C---C---C---G---C---CA---T---C---T---G---C---***---A---CT---C---G---A---A---			
A*2402	---G---TT---C---C---C---G---C---CA---T---C---T---G---C---***---A---CT---C---G---A---A---			
A*2403	---G---TT---C---C---C---G---C---CA---T---C---T---G---C---***---A---CT---C---G---A---A---			
A*2404	---G---TT---C---C---C---G---C---CA---T---C---T---G---C---***---A---CT---C---G---A---A---			
A*2405	*****			
A*2406	*****			
A*2407	---G---TT---C---C---C---G---C---CA---T---C---T---G---C---***---A---CT---C---G---A---A---			
A*2408	---G---TT---C---C---C---G---C---CA---T---C---T---G---C---***---A---CT---C---G---A---A---			
A*2409M	---G---TT---C---C---C---G---C---CA---T---C---T---G---C---***---A---CT---C---G---A---A---			
A*2410	*****			
A*2413	*****			
A*2414	*****			
HLA*A	---G---TT---C---C---C---G---C---CA---T---C---T---G---C---***---A---CT---C---G---A---A---			
HLA*B	---G---TT---C---C---C---G---C---CA---T---C---T---G---C---***---A---CT---C---G---A---A---			
HLA*C	---G---TT---C---C---C---G---C---CA---T---C---T---G---C---***---A---CT---C---G---A---A---			
Consensus	ATGTACGCA TGAAGGGCTG CCGAGCCG TCACCCCTGAG ATGAGGACCA TCTTCCCACT CCACCAATCC CATCGTGGC ATGTGTCG GCTTGGCTCT CTAAGTGTCA TCGGAGCTGT GGTGCTGCTT GAGTGTGTA GGAGGAGAG CTCAGTGGGA			

851 901

A*2501 G---T---C---G---G---C---CA---T-C---T-T-G-C---A-G CT---G---A-A
A*2502 G---T---C---C---G---C---CA---T-C---T-T-G-C---A-G CT---G---A-A
A*2601 G---T---C---C---G---G---C---CA---T-C---T-T-G-C---A-G CT---G---A-A
A*2602 G---T---C---C---G---G---C---CA---T-C---T-T-G-C---A-G CT---G---A-A
A*2603 G---T---C---C---G---G---C---CA---T-C---T-T-G-C---A-G CT---G---A-A
A*2604 G---T---C---C---G---G---C---CA---T-C---T-T-G-C---A-G CT---G---A-A
A*2605 G---T---C---C---G---G---C---CA---T-C---T-T-G-C---A-G CT---G---A-A
A*2606 *****
A*2607 G---T---C---C---G---G---C---CA---T-C---T-T-G-C---A-G CT---G---A-A
A*2608 G---T---C---C---G---G---C---CA---T-C---T-T-G-C---A-G CT---G---A-A
A*2609 *****
A*2901 G---T---C---C---G---G---C---CA---T-C---T-T-G-C---A-G CT---G---A-A
A*2902 G---T---C---C---G---G---C---CA---T-C---T-T-G-C---A-G CT---G---A-A
A*2903 *****
A*3001 G---T---C---C---G---G---C---CA---T-C---T-T-G-C---A-G CT---G---A-A
A*3002 G---T---C---C---G---G---C---CA---T-C---T-T-G-C---A-G CT---G---A-A
A*3003 *****
A*3004 *****
A*31012 G---T---C---C---G---G---C---CA---T-C---T-T-G-C---A-G CT---G---A-A
A*3201 G---T---C---C---G---G---C---CA---T-C---T-T-G-C---A-G CT---G---A-A
A*3202 G---T---C---C---G---G---C---CA---T-C---T-T-G-C---A-G CT---G---A-A
A*3301 G---T---C---C---G---G---C---CA---T-C---T-T-G-C---A-G CT---G---A-A
A*3303 G---T---C---C---G---G---C---CA---T-C---T-T-G-C---A-G CT---G---A-A
A*3401 G---T---C---C---G---G---C---CA---T-C---T-T-G-C---A-G CT---G---A-A
A*3402 G---T---C---C---G---G---C---CA---T-C---T-T-G-C---A-G CT---G---A-A
A*3601 G---T---C---C---G---G---C---CA---T-C---T-T-G-C---A-G CT---G---A-A
A*4301 G---T---C---C---G---G---C---CA---T-C---T-T-G-C---A-G CT---G---A-A
A*6601 G---T---C---C---G---G---C---CA---T-C---T-T-G-C---A-G CT---G---A-A
A*6602 G---T---C---C---G---G---C---CA---T-C---T-T-G-C---A-G CT---G---A-A
A*6603 *****
A*68011 G---T---C---C---G---G---C---CA---T-C---T-T-G-C---A-G CT---G---A-A
A*68012 G---T---C---C---G---G---C---CA---T-C---T-T-G-C---A-G CT---G---A-A
A*6802 G---T---C---C---G---G---C---CA---T-C---T-T-G-C---A-G CT---G---A-A
A*6803 G---T---C---C---G---G---C---CA---T-C---T-T-G-C---A-G CT---G---A-A
A*6804 *****
A*6805 *****
A*6901 G---T---C---C---G---G---C---CA---T-C---T-T-G-C---A-G CT---G---A-A
A*7401 G---T---C---C---G---G---C---CA---T-C---T-T-G-C---A-G CT---G---A-A
A*7402 *****
A*7403 *****
A*8001 G---T---C---C---G---G---C---CA---T-C---T-T-G-C---A-G CT---G---A-A
HLA*A G---T---C---C---G---G---C---CA---T-C---T-T-G-C---A-G CT---G---A-A
HLA*B G---T---C---C---G---G---C---CA---T-C---T-T-G-C---A-G CT---G---A-A
HLA*C G---T---C---C---G---G---C---CA---T-C---T-T-G-C---A-G CT---G---A-A
Consensus ATGTACAGCA TGGGGGCTG CCGAAGCCG TCACCTGAG ATGGGACC TCTTCCAGT CCACCATCC CATCTGGGCTG GCTTGGCTG CCHAGCACTT CTAGTCTCA TCGAGACTCT GTCGCTCTCTA GAGAGAGAG CTCAGGTGGA

1101

```

A*0101  -----T---A-----AAG---T-----T-----T-----
A*0102  -----T---A-----AAG---T-----T-----T-----
A*0201  -----AAG---T-----T-----T-----T-----
A*0202  *****
A*0203  -----AAG---T-----T-----T-----T-----
A*0204  -----AAG---T-----T-----T-----T-----
A*0205  -----AAG---T-----T-----T-----T-----
A*0206  -----AAG---T-----T-----T-----T-----
A*0207  -----AAG---T-----T-----T-----T-----
A*0208  *****
A*0210  -----AAG---T-----T-----T-----T-----
A*0211  -----AAG---T-----T-----T-----T-----
A*0212  -----AAG---T-----T-----T-----T-----
A*0213  -----AAG---T-----T-----T-----T-----
A*0214  *****
A*0215N -----AAG---T-----T-----T-----T-----
A*0216  -----AAG---T-----T-----T-----T-----
A*0217  -----AAG---T-----T-----T-----T-----
A*0218  -----AAG---T-----T-----T-----T-----
A*0219  *****
A*0220  *****
A*0221  -----AAG---T-----T-----T-----T-----
A*0222  -----AAG---T-----T-----T-----T-----
A*0223  -----AAG---T-----T-----T-----T-----
A*0224  *****
A*0225  *****
A*0301  -----T---A-----AAG---T-----C-----T-----
A*0302  *****
A*0303N -----T---A-----AAG---T-----C-----T-----
A*1101  -----T---A-----AAG---T-----T-----T-----
A*1102  *****
A*1103  *****
A*1104  -----T---A-----AAG---T-----T-----T-----
A*2301  -----AAG---T-----T-----T-----T-----
A*2402  -----AAG---T-----T-----T-----T-----
A*2403  -----AAG---T-----T-----T-----T-----
A*2404  -----AAG---T-----T-----T-----T-----
A*2405  *****
A*2406  *****
A*2407  -----AAG---T-----T-----T-----T-----
A*2408  -----AAG---T-----T-----T-----T-----
A*2409N -----AAG---T-----T-----T-----T-----
A*2410  *****
A*2413  *****
A*2414  *****
HLA*A  -----AAG---T-----T-----T-----T-----
HLA*B  -----G-----A-----A-----A-----TC-----CC---*
HLA*C  -----G-----A-----A-----A-----TC-----CC---*
Consensus AAGGAGGA GCTACTCTCA GCTCGTCC AGCAGAGTCC CCGAGGCTC TGATGTGTCT CTCACAGTT GAAAGTGTG A

```


1101

A*2501 -----AAG--T-----A-----T-----T-----
A*2502 -----AAG--T-----A-----T-----T-----
A*2601 -----AAG--T-----A-----T-----T-----
A*2602 -----AAG--T-----A-----T-----T-----
A*2603 -----AAG--T-----A-----T-----T-----
A*2604 -----AAG--T-----A-----T-----T-----
A*2605 -----AAG--T-----A-----T-----T-----
A*2606 *****
A*2607 -----AAG--T-----A-----T-----T-----
A*2608 -----AAG--T-----A-----T-----T-----
A*2609 *****
A*2901 -----AAG--T-----A-----T-----A**
A*2902 -----AAG--T-----A-----T-----T-----**
A*2903 *****
A*3001 -----AAG--T-----T-----T-----
A*3002 -----AAG--T-----T-----T-----
A*3003 *****
A*3004 *****
A*3101 -----AAG--T-----A-----T-----T-----
A*3102 -----AAG--T-----A-----T-----T-----
A*3201 -----AAG--T-----A-----T-----T-----
A*3202 -----AAG--T-----A-----T-----T-----
A*3301 -----AAG--T-----A-----T-----T-----
A*3303 -----AAG--T-----A-----T-----T-----
A*3401 -----AAG--T-----A-----T-----T-----
A*3402 -----AAG--T-----A-----T-----T-----
A*3601 -----AAG--T-----A-----T-----T-----
A*4301 -----AAG--T-----A-----T-----T-----
A*5601 -----AAG--T-----A-----T-----T-----
A*6602 -----AAG--T-----A-----T-----T-----
A*6603 *****
A*6801 -----AAG--T-----T-----T-----
A*68012 -----AAG--T-----T-----T-----
A*6802 -----AAG--T-----T-----T-----
A*6803 -----AAG--T-----T-----T-----
A*6804 *****
A*6805 *****
A*6901 -----AAG--T-----T-----T-----
A*7401 -----AAG--T-----A-----T-----T-----
A*7402 *****
A*7403 *****
A*8001 -----A--G--A-----C-----G-----T-----CG-----
HLA*A -----AAG--T-----T-----T-----
HLA*B -----T-----T-----T-----T-----
HLA*C -----G-----T-----A-----T-----TC-----T-----CC--*
Consensus AAAGGAGGA GCTACTTCA GGCTGCTCC AGCAGAGTG CCCAGGCTC TGATGTGCT CTCACAGCTT GAAGAATGTA A

〔最新情報：“玉手箱”〕

MPH 法と SSCP 法を用いた
HLA クラス I 抗原の DNA タイピング

柏瀬 貢一

日本赤十字社中央血液センター，研究一課

はじめに

近年，HLA-クラス I 抗原のアリルレベルのマッチングが非血縁者間骨髄移植の予後に重要であることが厚生省の骨髄移植調査研究事業の「HLA 適合に関する研究」班により報告された。このため，ドナーと患者のマッチングの検査として，従来からの血清学的タイピングだけでは十分でないため，クラス I 抗原を対象としたアリルレベルの DNA タイピングが必要となった。日本骨髄バンクでは，1996 年 8 月から日本人において抗原頻度が高く，複数のアリルにコードされている A2，A26，B61，B39 について DNA タイピングを開始した。

本稿では，我々が日常検査に用いている PCR-MPH 法と PCR-SSCP 法を用いた HLA クラス I 抗原のタイピングを紹介する。

DNA タイピング法の現状

HLA のタイピングとして，PCR を用いた DNA タイピングは急速に普及し，特にクラス II 抗原については，タイピングキットも市販され DNA タイピングが日常的な検査として用いられている。一方，クラス I 抗原の DNA タイピングについては，血清学レベルではあるが PCR-SSP 法(1)などが，既に実用化の段階に入っている。しかし，アリルレベルのタイピングは，多型を示す部分がイントロンを挟んで 2 つのエクソンにまたがるといった理由などから，すべてのアリルのタイピングを行うのは未だ困難な状況にある。

各タイピング法の特徴

HLA を対象とした場合，原理的に異なる多くの方法があるが，大きく 3 つに分けられる。

- A 群. 塩基配列の変異部分を基に特異的なプローブ，プライマー，制限酵素を用いる方法
- ・プローブ (SSOP : sequence-specific oligonucleotide probe 法) (2)
 - ・プライマー (SSP : sequence-specific primers 法) (1)
 - ・制限酵素 (RFLP : restriction fragment length polymorphism 法) (3)
- B 群. 特異的なプローブなどを使用せず，標準 DNA との違いを検出する方法
- ・DNA の高次構造の違いを検出 (SSCP : single-strand conformation polymorphism 法) (4)
 - ・標準 DNA と検体 DNA との優先的 2 重鎖形成を検出する (PHFA : preferential homoduplex formation assay) (5)
- C 群. 直接塩基配列を解析する方法
- ・SBT : sequencing based typing 法(6)

A 群に示した方法は最も普及している方法であるがプローブ，プライマー，制限酵素を設定していない個所の変異は検出できない短所がある。B 群に示

した方法は、原理的には増幅断片中のどの部位の変異でも検出できるという長所を持つが、既知の標準 DNA を必要とする制約がある。C 群に示した SBT 法は究極のタイピング法と考えられるが、現状では多検体処理能力が低いことや、専用のソフトウェアが必要でありクラス I タイピングは未だ困難である。

そこで、A 群と B 群のタイピング法を組み合わせることでお互いの短所を補い、高い特異性と再現性でタイピングすることが可能である。

我々の施設では、A 群の中でリバースの SSOP の原理を用いた、比較的操作が簡便で少数検体、多数検体いずれも適した PCR-MPH 法と B 群の中で分解能の高い PCR-SSCP 法を組み合わせている。また、この組み合わせは、PCR-MPH 法で使用した PCR 産物が SSCP 法に利用できる長所がある。

タイピングの実際

A 2 を例に DNA タイピングの流れを示す (図 1) (8)。

簡単に操作の概略を説明する。

- ①ゲノム DNA を用い A 2 に特異的なビオチン標識されたプライマーで PCR を行う (First PCR)。
- ②First PCR の産物を用いて MPH の検査を行う。
- ③First PCR の産物をテンプレートとして、エクソン 2 およびエクソン 3 をそれぞれ増幅させる (Second PCR)。
- ④Second PCR の産物を用いて、エクソン 2 およびエクソン 3 の SSCP 法を行う。

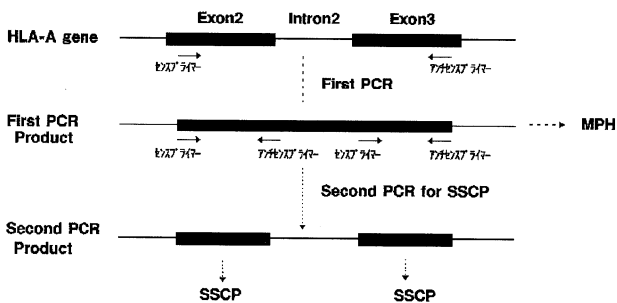


図 1 A 2 のタイピング手順

SSCP は通常複数の標準 DNA との比較によってアリルを決定するため、電気泳動の際に数多くのレーンが必要となる。そこで、予め MPH 法によりタイピングを行い、得られたサンプルと対応する標準 DNA を並べて泳動すればレーン数を減らすことができる。さらに、僅かな泳動パターンの違いも区別可能になる。

実際に得られた MPH 法の結果を表 1 に、SSCP 法を図 2 に示す。

表 1 PCR-MPH 法による A 2 のタイピング

Allele	Probe						
	F9J	Y9J	C98-NJ	107WJ	107GN2J	W156-SN2J	156F-SNJ
A*0201	2.64	0.16	1.85	0.42	0.91	0.18	4.00
A*0206	0.24	1.54	1.17	0.24	0.60	0.20	2.95
A*0207	2.77	0.13	3.39	0.43	0.91	0.25	3.06
A*0210	0.23	2.95	1.49	2.70	0.19	0.36	3.54
A*0216	2.91	0.16	3.44	0.45	0.96	0.19	2.89

数値は 415 nm の吸光度を示した。また、ポジティブ・シグナルは下線で示した。

おわりに

PCR-MPH 法と PCR-SSCP 法を組み合わせたタイピング法を概説したが、現状では限られたクラス I 抗原が対象で、全てのクラス I 抗原のタイピングが行っている訳ではない。今後、SBT 法が普及すると共に、SHOM 法：sequencing by hybridization to oligonucleotide microchip (数 mm 四方のガラス板に 100 種類近いプローブを固定したマイクロチップを用い、シーケンサーを使わずに塩基配列を決める方法) などが、将来的には有望な方法といえる。

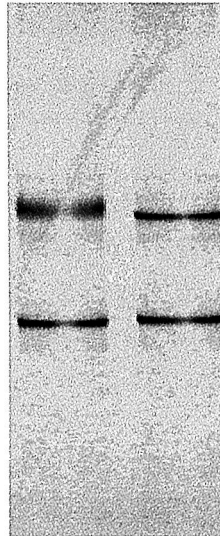
本稿は、日本赤十字社中央血液センター検査三課の藤井まり恵、牧原裕子両氏の協力によるものです。

参考文献

1. Bunce M, O'Neill C. M, Barnardo MCNM, et al. : Phototyping : comprehensive DNA typing for HLA-A, B, C, DRB1, DRB3, DRB4, DRB5 & DQB1 by PCR with 144 primer mixes utilizing sequence-specific primers (PCR-SSP). *Tissue Antigens* 46 : 335-367, 1995.
2. Date Y, Kimura A, Kato H, et al. : DNA typing of the HLA-A gene : population study and identification of four new alleles in Japanese. *Tissue Antigens*

Exon2

*A*0201* *A*0206*
 =*A*0207* =*A*0210*
 =*A*0218*

**Exon2 10% 30°C****Exon3**

*A*0201* *A*0207* *A*0210* *A*0218*
 =*A*0206*

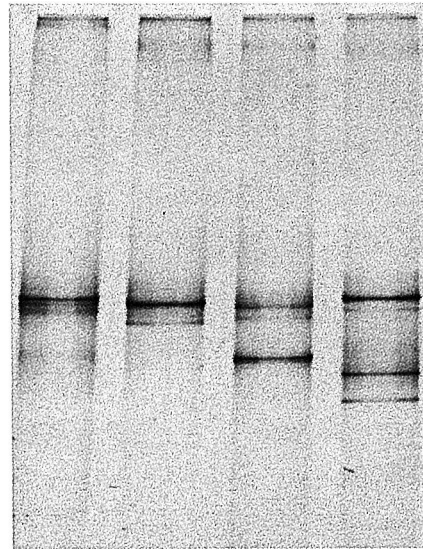
**Exon3 10% 22°C**

図2 PCR-SSCP 法によるA2のタイピング

- 47 : 96 - 101, 1996.
3. Mitsunaga S, Tokunaga K, Kashiwase K, *et al.* : A nested-PCR-RFLP method for high resolution typing of HLA-A locus (In preparation).
 4. Bannai M, Tokunaga K, Lin L, *et al.* : HLA-B40, B18, B27, and B37 allele discrimination using group-specific amplification and SSCP method. *Hum. Immunol.* **46** : 107-113, 1996.
 5. Oka T, Mitsunaga H, Tokunaga K, *et al.* : A simple method for detecting single base substitutions and its application to HLA-DPB1 typing. *Nucleic Acids Research* **22** : 1541-1547, 1994.
 6. Kotsch K, Wehling J, Kohler S, *et al.* : Sequencing of HLA class I genes based on the conserved diversity of the noncoding regions : sequencing-based typing of the HLA-A gene. *Tissue Antigens* **50** : 178-191, 1997.
 7. 中野浩美, 川井信太郎, 柏瀬貢一ら : PCR-MPH 法による HLA-A 2, A26 および B61 対立遺伝子のタイピング. *MHC* **3** : 205-212, 1997.