

〔海外ラボ紹介〕 Fred Hutchinson Cancer Research Center Daniel Geraghty 研究室

石谷 昭子

奈良県立医科大学, 法医学教室



Geraghty Labのメンバー。各自の国の国旗Tシャツを着ている。後列中央が Dr. Geraghty

骨髄移植の臨床と研究で世界的に有名なFred Hutchinson Cancer Research Center はアメリカ西海岸ワシントン州のシアトル市にある。シアトルはロッキー山脈と暖かい海に囲まれ、沢山の湖が点在する非常に美しい都市であり、同じく山と海に囲まれ、美港で名高い神戸市と姉妹都市でもある。空港へ降りる直前に上空からこの町を見ると、ここがエメラルド・シテイと呼ばれるゆえんがよく理解される。シアトルはカナダの直下であり、緯度は高いが暖流のおかげで気候は温暖で、雪がふることはまれであ

る。夏はカラッとして涼しく、ぬけるように真っ青な空に真っ白な鳥が飛び交う様は日本のいかなる避暑地もおよばないだろう。ただ難点は冬にはしとしと雨の日が多いことと、ここの住み良さのためにアメリカ国内からも移住してくる人が多く、住居費が高いことくらいである。

今、日本でも推進されつつある骨髄移植はこのFred Hutchinson Cancer Research Center のDr. Donnal Thomasにより開発されたものである。このことにより、Dr. Thomasは1990年ノーベル医学賞を、腎

移植のDr. Joseph Murrayと共に受賞している。この研究所は Basic Science Division、Clinical Research Division、Public Health Division、Molecular Medicine Divisionの4部門で構成されており、これらは、South Lake Union、First Hill、Metropolitan Parkの3キャンパスに分かれている。臨床部門はダウンタウンに近いFirst Hillに在り、隣接するSwedish Medical Centerの4フロアを含めて、今はすべて骨髄移植専用のもので、ここに世界各国から多くの医師がトレーニングを受けに来ている。Clinical Research Divisionの一部はこのキャンパスにあるが、ここで紹介するDaniel Geraghty ラボや2001年の第13回国際組織適合性ワークショップを主催されるJohn Hansen のラボ等研究部門のほとんどは、多くのヨットハーバーを持つ、美しいユニオン湖の畔 South Lake Unionキャンパスにある。このキャンパスの建物の窓からは、すぐ側の真っ青な湖面の上を真っ白なヨットの帆が滑るように行き交うのが見られる。

私はこのClinical Research DivisionのDr. Daniel Geraghtyのラボに、1989年から1991年の2年間留学して、その後も共同研究を続けていることから、ここではGeraghty ラボについて紹介したい。

Geraghty ラボはヒトゲノムのHLA領域の研究を行っているのであるが、大きく分けて、genome mapping グループと細胞免疫グループの2つに分けられる。genome mapping はさらに2分野に分けられる。

一つは、これまでHLA class I 領域遺伝子の完全な解明をめざし、YAC、BAC、コスミドクローン等を用いてgenome mappingを行ってきた。そして最近、class I 領域の全DNA配列の決定を完了した。そこで次に、この領域にある100個近くの遺伝子の詳細な構造や特性の解析を行い、究極的には免疫に関連する遺伝子の機能を解明しようとしている。この研究は、ワシントン大学ゲノム・センターのDr. Maynard Olson との共同研究として、このセンターにおいて行われている。

もう一つは、これらの遺伝子解析テクノロジーとこれまでに得られたDNA配列の情報を用いて、医学的に重要な問題を解決するため、新しい方法を開発しているところである。DNAの変異には、塩基

の反復配列の繰り返し数多型、塩基の挿入、欠失、置換があるが、なかでも1塩基置換が最も多く存在する。1塩基置換の発現頻度が1%以上のものをsingle nucleotide polymorphism (SNP) と呼び、これは反復配列などより安定した変異であり、非常に多くの部位に存在し、さらにイントロンのみならず遺伝子の中にも存在するため、疾患遺伝子の検索にはより適していると考えられている。またその検出法も、今、世界的に注目され始めたチップを用いた大規模な機械化に適しており、各種疾患の解明に向けて発展が期待される研究である。ここでは、HLA 領域全体のどの部位に1塩基置換の多型性が存在するかを調べた地図 SNP map を作り、その多型性と疾患とにどのような関連があるかを調べている。

とくに、骨髄移植を専門とするハッチンソン研究所において、GVHDや移植骨髄の拒絶に対する解決が重要な問題である。この観点からDr. Geraghty は、骨髄移植の結果におよぼすHLA-A、-B、-C以外の遺伝子の役割についても研究を進めている。確かに骨髄の生着には古典的class I抗原をマッチさせることが重要な要因であるが、血縁と非血縁のドナーにおけるGVHDの発現頻度を比較すると、明らかに何らかの他の遺伝子の多型が関与していると考えられる。従って、HLA class I領域全体の多型部位を明らかにし、(既知のHLA型のマッチした) 非血縁ドナーにおける移植の結果との相関を調べようとしているのである。

一方、細胞免疫学的研究としては、Geraghty ラボがgene mappingの過程で発見した遺伝子HLA -E、-F、-G遺伝子の機能解析を行っている。

HLA-Gは多型性が著しく乏しく、その発現が胎児・母体間の接点である胎盤トロフォブラストのみに限局されていることから、母体の拒絶反応からsemiallograftである胎児を保護する役割に関与しているのではないかと推定されている。トロフォブラストは母体血液に接して、栄養素等を取り込み、また子宮組織内に深く侵入してゆくのであるが、胎児組織であるトロフォブラストをどうして母体免疫細胞は攻撃しないのだろうか。このHLA-Gの機能を解明することにより、移植における拒絶反応の抑制にそれを利用できないかという期待も含めて、こ

の解析が行われている。

またHLA-EについてもHLA-Gと同様に、モノクロナル抗体を作製しその発現や機能について解析が行われてきた。その結果、HLA-Eは人体組織中幅広く発現されており、class I抗原として特殊な機能をもっていることが明らかになってきた。HLA-Eは他のHLAのシグナルペプチドのみをその分子内に結合し、はじめて膜上に発現する。そして、CD94/NKG2 NKレセプターと結合してNK活性の抑制をするが、結合するペプチドによっては、かえってNKを活性化させることを明らかにした。今、HLA-EおよびHLA-Gについては多くの興味ある事実が明らかになりつつある。

Geraghty ラボには、アメリカ、日本、フランス、ベトナム、ロシア、スペイン、台湾、中国、フィンランド、オーストラリア、イングランド等、常に世界各国からポスドクが入れ替わり立ち替わり来ており、写真に示すようにまさしくinternational lab.である。そのためか、Dr. Geraghtyの英語はとてもクリアでわかりやすく、ラボの人達もたどたどしい英語には寛大で、とても明るい。ここでの研究に興味のある方は、このラボでポスドクを経験されることをお勧めしたい。すぐ近くに”タコマ富士”と呼ばれるレニエ山があり、冬にはスキー、夏にはお花畑を楽しむ。またグルメには、蟹、ロブスター、サーモン等海産物がとても新鮮で安いことが魅力であろう。但しDr. Geraghty自身はかなりハードワーカーで、ポスドクにもそれを期待している。これはよい仕事をしようと思えば当然のことと思われる。”よく学び、よく遊べ”で、充実した時を過ごせることと思う。