

〔書評〕 Molecular Biology and Evolution of Blood Group and MHC Antigens in Primates.
Edited by A. Blancher, J. Klein, and W. W. Socha.
Springer: Berlin, 1997. ISBN 3-540-61636-5

斎藤 成也

国立遺伝学研究所, 集団遺伝系

本書は、ヒト以外の霊長類（サルと類人猿）に存在する血液型とMHCの分子進化を扱ったものである。シンポジウムなどの発表をもとにしたものではなく、血液型を研究しているBlancher氏とSocha氏が、長年MHCを研究しており、最近ABO式血液型遺伝子の進化についても研究を行なっているKlein氏と共同で編集したものらしい。大きく3部に別れており、第1部は霊長類の分類、第2部は血液型、第3部はMHCを扱っている。

脊椎動物は、その免疫システムの一環としてゲノムの中にMHC遺伝子群を有する。なかでももっともよく研究されているのはヒトとマウスである。これらモデル生物の次に研究が進んでいるのが、ヒト以外の霊長類であろう。事実、DDBJ/EMBL/GenBank国際塩基配列データベースのPRI division（ヒト以外の霊長類のデータを格納している）には、多数のMHC遺伝子の塩基配列が登録されている。本書の第3部では、この霊長類におけるMHC遺伝子の進化に関する最近の研究成果が9章にわたって紹介されている。ほとんどの図表は新たに作成されたものであり、中でも遺伝子の系統樹が多数示されている。

私自身が遺伝子の系統樹を作成して議論を進める研究スタイルなので、系統樹に興味がついつい集中するが、たとえば第3部の第2章（Cadavid and Watkins）ではMHCクラスI遺伝子の系統樹が狹鼻猿（旧世界猿と類人猿とヒト）と広鼻猿（新世界猿）に分けて示されているが、後者の場合、ヒトのHLA-Dと系統的に近い遺伝子が新世界猿で多様化している様子が明確に見えて取れる。一方、MHC

クラスII遺伝子群はクラスI遺伝子群よりも種類が豊富で研究も進展しているためか、第3部の第3章がさらに5節に分けられてDR, DQ, DP, DM, DN/DO遺伝子の進化が論じられている。そのなかで、第3章第2節（Klein, Satta, and Gongora）では、塩基配列やアミノ酸配列を多重整列して、そこから系統樹を作成するという通常の方法のほかに、進化上でAlu配列などが挿入や欠失を生じた突然変異が共有されている配列をまとめるという方法も用いて、DRB遺伝子の進化を復元している。しかしここでは各遺伝子の進化と各ハプロタイプの進化が複雑に組み合わさっており、遺伝子の重複と欠失がひんぱんに生じているらしいことがうかがわれる。ちなみに、この節の著者の一人である颯田葉子さんは、現在は葉山の総合研究大学院大学に所属している。

第3章第2節（Grahovac）ではDP遺伝子を取り上げられているが、ヒト、チンパンジー、オランウータン、タマリン（新世界猿）のゲノム地図が比較されている。興味深いのは、イントロンの長さがけっこう種によって異なる点である。DPB2遺伝子のエクソン2と3のあいだのイントロンは、ヒトとチンパンジーでは10 kb近くあるのに対して、オランウータンではその半分くらいしかない。遺伝子間の距離も種によって違いがある。ヒトではDPB2, DPA2, DPB1, DPA1 遺伝子が70 kbくらいの領域に並んでいるのに対して、タマリンではもっと混み合っており、それらが50 kb程度の領域におさまっている。このような違いは、塩基の挿入や欠失、あるいはDNA領域の重複によって生じてくると考えられる。塩基置換に比べてこれらのDNAの変化

パターンはまだ十分に研究されているとは言えないので、このような種間比較がきわめて重要である。

第3部の第4章 (Figuerola) は補体C4遺伝子とその周辺の遺伝子を扱っている。この領域では、ヒトゲノムには珍しく、遺伝子が重なっている部分が一部あることが知られている。この重なりは、細胞外マトリックスタンパク質のひとつであるtenascin-Xの遺伝子と21 hydroxylaseで生じている。さらに、おそらく不等交叉によっていろいろなパターンのハプロタイプが生じている。

蛇足だが、私は本書のMHC遺伝子に関する部分の編集を担当したKlein博士が所長をつとめるマックスプランク免疫学研究所 (ドイツのチュービンゲンにある) を訪れたことがある。この第4章を担当したFelipe Figeroa氏ともそのとき会ったが、ほっそりしたからだにちょびひげをはやしており、ちょうどその時彼が取り組んでいた複雑なSouthern Hybridizationパターンについて解説してくれた。職人肌で、きちっとデータを得てそれを綿密に検討するというタイプだった。

第3部の第5章 (Bontrop) と第6章 (Gaudieri, Kulski, and Dawkins) は、MHCと病気との関係を扱ったものである。人間では、詳しく研究されている分野であるが、ヒト以外の霊長類でも、ある程度のことかわかっている。たとえば、強直性脊髄炎はゴリラ、テナガザル、アカゲザル、ヒヒでもB27遺伝子と関連していることが知られている。なお、第6章の著者のひとりであるSilvana Gaudieriさんは、現在国立遺伝学研究所生命情報研究センターのポストドクである。

第3部の最後の3章 (第7, 8, 9章) は、ヒト以外の霊長類のMHCの塩基配列をまとめたものである。しかし、塩基配列データは続々と発表されており、またさまざまなタイプのデータベースが現在WWWなどで公開されていることを考えると、このような本の一部で配列を示すことには、もはやあまり意味がないと思われる。

以上、本書の順番とは逆に、最後の第3部の紹介から始めたが、次に第2部の血液型にかんする章の紹介をする。Karl LandsteinerがABO式血液型を発見したのが1900年。それから90年以上が経過し

たが、血液型遺伝子の塩基配列レベルでの研究が本格化したのはここ10年ほどのことである。このためか、MHCに関する第3部では分子データしか議論されなかったのに対して、第2部では血清学的データと分子データの両方が議論されている。しかしこのことは、血液型の分子レベルの研究が今後ますます発展する可能性を秘めていることを示していると言えるだろう。

第2部の編集を担当したのは、Wienerの弟子である米国のSocha氏と、彼と長年共同研究をしているフランスのBlancher氏である。両氏は第1章 (序)、第2章 (糖転移酵素が関係する、糖抗原のABO, Hh, Lewis式血液型)、第3章前半 (MNSs式血液型の血清学)、および第4章 (Rh式血液型) を担当している。

第3章後半 (Blumenfeld, Huang, Xie, and Blancher) はMNSs血液型タンパク質 (グリコフォリン) 遺伝子の詳細な解説がなされている。ヒトではGPAとGPBという機能遺伝子および1個の偽遺伝子 (GPE) が直列しているが、チンパンジーやゴリラでも同様である。ところが、オランウータン、テナガザル、アカゲザルでは機能遺伝子が1個しかないの、遺伝子重複はヒトの系統がオランウータンの系統から分かれた後に生じたと考えられる。第5章 (Pogo and Chaudhuri) はDuffy式血液型が取り上げられている。Rh式血液型のタンパク質が12回膜貫通型であるのに対して、Duffy式血液型タンパク質は、9回膜貫通型である。第6章 (Galili) ではふたたび糖転移酵素が関係する糖抗原 (ガラクトースが末端にくるもの) が取り上げられている。ただし、この酵素遺伝子は、ヒト上科 (ヒトと類人猿) 及び旧世界猿では死んでいる (偽遺伝子化)。第7章 (Socha) はヒト以外の霊長類特有の血液型についてまとめられている。

第2部の第8章 (Edar and Spitalnik) は、血液型遺伝子の進化にとって重要だと考えられる、「病原体のレセプターとしての血液型抗原」という観点が提示されている。最近胃潰瘍の原因として注目されているヘリコバクター・ピロリとLewis式血液型抗原の関係をはじめとして、大腸菌、マラリア原虫、ウイルスなどと血液型抗原との関連が議論されてい

る。ただし、大部分のデータはヒトに関するものである。

第3部の最後である第9章 (Klein, O'hUigin, and Blancher) は、末尾にあるものの、血液型抗原の定義から始まって、糖抗原、タンパク質抗原などを概観しており、むしろ血液型を扱った第3部の冒頭に持ってきたほうがよかったと思わせる濃い内容である。この章の図9でRh式血液型遺伝子の系統樹を、進化速度一定を仮定したUPGMAで示しているが、この系統樹では、ヒトのCE座とD座を生じた遺伝子重複が、チンパンジーの系統と分岐した後に生じたように解釈できる。一方、第3部の第4章では、最尤法を用いて得られたRh式血液型遺伝子系統樹を示しているが、こちらはCE座とD座の遺伝子重複がヒト・チンパンジー・ゴリラの種分化以前に生じたと解釈できる。このふたつの系統樹の違いは、同一種の異なる遺伝子座のあいだで、遺伝子変換のような現象が生じていることが原因だと考えられる。実際に、われわれはRh式血液型遺伝子の塩基配列を詳細に解析した結果、遺伝子変換がこの遺伝子の進化でかなり生じていることを推定している。

一方、ABO式血液型遺伝子の進化でも、特殊なことが起こっている。この第9章の図1および第2章の図6では、ヒトのB型対立遺伝子がゴリラのB型対立遺伝子と同じ系統であることを示す系統樹が示されているが、われわれは系統ネットワーク解析の結果から、ゴリラのB型とヒトのB型は独立に祖先遺伝子 (A型) から生じたと推定している (1)。第9章を主として担当したKleinのグループも、本章の末尾で触れているように、最近ゴリラのABO式血液型遺伝子のイントロン6領域の塩基配列を決定して、ヒトとゴリラは独立の系統であろうと結論している (2)。いずれにせよ、このような進化パターンは、ABO式血液型遺伝子が非中立進化をしている可能性を示唆している。この問題については、今後より詳細な解析が必要であろう。

さて最後に、最初の部分である第1部について言及することにしよう。第1部は短く第1章 (Groves) だけだが、最近の知見にもとづく霊長類の分類が紹介されている。霊長類 (哺乳類の目のひとつ) は大きく原猿亜目と真猿亜目に分けられるが、従来前者

に分類されていたメガネザルが、分子データに基づいてここでは真猿亜目に入れられている。一方、通常はオナガザル上科とヒト上科に二分される狭鼻猿類に、前者しか上科が設定されていないのがやや不思議である。さらに、類人猿は従来テナガザル科とショウジョウ科に分かれていることが多かったが、これも分子データに基づいて、後者はヒト科に合併され、さらにヒト亜科 (チンパンジーとゴリラを含む) とオランウータン亜科に分類されている。このような、分子データに基づいた新しい分類が徐々に受け入れられているようである。

すべての生物は進化の産物であり、そのゲノム内の遺伝子はみな長い歴史がある。人間のある遺伝子のことをよく知ろうとすれば、人間に近縁な他の霊長類の遺伝子も調べることが必要である。したがって、今後、ヒト以外の霊長類の研究がますます重要になってゆくだらう。この意味で、血液型遺伝子とMHC遺伝子について霊長類とヒトの詳細な解説を、新たに行なった解析を多数取り入れた本書は、タイムリーなものである。特に分子レベルでの血液型遺伝子に関するまとまった書物がこれまでなかったので、その分野に興味のある人にとっては最高の文献である。

引用文献

1. Yamamoto F, Saitou N : Evolution of primate ABO blood group genes and their homologous genes. *Molecular Biology and Evolution*, **14** : 399-411, 1997.
2. O'hUigin C. Sato And Klein J : Evidence for convergent evolution of A and B blood group antigens in primates. *Human Genetics*, **101** : 141-148, 1997.