

〔国際学会印象記〕 第26回ASHI Annual Meeting

成瀬 妙子

東海大学医学部、分子生命科学系

第26回のASHI annual meetingが2000年10月10日から14日の5日間、フロリダ州オーランドにて開かれた。フロリダの10月は暑すぎず、外を歩くと少し汗ばむぐらいのちょうどよい気候である。オーランドと聞けば、なんといってもウォルトディズニーワールドが真っ先に思い浮かぶが、会場はやはりディズニーリゾートの一角に位置するヒルトンホテルにて行われた(写真1)。ホテル内は内装からホテルマンのユニフォームに至るまでディズニーリゾート一色で、日本人新婚旅行者のカップルもあちらこちらにみられる。こんなところで学会が行われているとは誰も信じないだろうと思う程、ビジネスライクの服装にはお目にかかからない。時折、首から学会用ネームカードをぶら下げた参加者が行き来するのを見て、学会に来ていたことを再認識する。海外からの参加者は、Dr. Ekkehard Albert, Dr. Frank Christiansen, Dr. SGE Marsh, Dr. Malcolm Simons など、HLA研究者にとってはお馴染みの顔ぶれで、また、10日には学会に先立って、2002年に開催が延期された第13回の国際組織適合性ワークショップに関するプレミーティングも行われていた。学会プログラムは、plenary session、ワークショップ、シンポジウム、一般口演、ポスター展示より構成され、HLAタイピング法、HLA遺伝子とHLA遺伝子領域に存在する遺伝子の多型性、疾患感受性、骨髄移植、腎移植、免疫寛容、拒絶メカニズム、樹状突起細胞の臨床適意義、遺伝子治療など、HLAと関連する様々な演題が発表された。私の興味あるところでは、疾患感受性では、Johns Hopkins 大学より、C型肝炎患者でHLA-C*0401を有していると、HCV(hepatitis C virus)の消失が起こりにくく、感染が持続すると言う報告があった($P < 0.04$)。従来の報告ではHLA-DQB1*0503-DRB1*0301で感染

が持続されるとしているが、Cw*0401はこのハプロタイプと強い連鎖を示すようである。しかし、今回検出されたCw*0401の多くはB53との連鎖が認められ、しかもB53-Cw*0401-DRB1*0301ハプロタイプはAfrican Americanの代表的なハプロタイプだそう。逆に、HCVの顕著な消失群としては、American Caucasian ではDQB1*0501-DRB1*0101だそうだが、African Americanにはこのハプロタイプは稀であることから、ディスカッションでは統計学的処理でのコントロール群の用い方が焦点となった。ちなみに昨年報告されたフランス人でのデータでは、消失群ではDR11の増加が認められている。HLA遺伝子多型に関する演題としては、データベースの構築、各種プログラムの開発といった発表がみられた。中でも目を引いたのは、御存知の方もあろうが、Hildebrand (University of Oklahoma Health Science Center)がプログラミングしたHLAリガンド/モチーフに関するデータベースである。アクセスはフリーで、誰でも自由に検索が行える。筆者も学会での紹介に従ってモチーフの検索を行ってみたが、なかなか便利である。検索は、HLA alleleの特異性からでも、リガンド/モチーフのアミノ酸配列からでも行える。以前より報告されているHLA対立遺伝子特異的なリガンド/モチーフのアミノ酸配列をまとめただけと言えそれまでであるが、これまで個々の文献に戻ってアミノ酸配列を検索していたことを考えれば、非常に時間が短縮できると思われる。Web site へ入るには、以下のURLアドレスにアクセスする。

<http://hlaligand.ouhsc.edu/>

トップページには、以下のような画面が出るので、6種の検索法から1つを選択してクリックし、それぞれの検索画面にて、案内に従い検索を行う。

HLA Ligand/Motif DATABASE

Welcome to the HLA Ligand/Motif Online Database system. Select one of the following pre-defined searches:

- *Ligand/Motif search by defining allele and specificity
- *Ligand search with more criteria
- *Ligand/Motif Search by amino acid pattern
- *Finding matching ligand/motif in sequence of amino acids
- *Ligand/Motif Search by Author's Lastname
- *Submit ligand/motif information

Web上ではInternet Explorer 4.0 以上を推奨しているが、筆者の経験では、4.0では検索画面が正常に作動せず、少なくとも4.5以上、可能であればVer. 5での使用をお勧めする。

また、Dr. SGE Marshは、IMGT/HLAワーキンググループで現在取り組んでいる、HLA-A遺伝子イントロンの塩基配列情報の収集について報告した。これまでどちらかと言えば関心の薄かったイントロンの塩基配列情報について、まずA遺伝子よりシーケンシングを行い、イントロンの塩基配列多型をもとにハプロタイプの確立を行う予定だそうだ。2003年に軽井沢で開催される第7回アジアオセアニア組織適合性会議においても、B遺伝子を中心としたアジア人に特徴的なハプロタイプの解析が行われる予定で、イントロンを含めたHLA遺伝子領域の多型情報はさらに重要になりそうだ。

ただひとつ残念だったのは、今年は参加者が少なかったことだ。来年の国際ワークショップに向けて、さらにパワーアップを望みたいところである。



〔国際学会印象記〕

Comparative evolution of the mammalian MHC

椎名 隆

東海大学医学部, 分子生命科学系

HLA領域におけるポストシーケンス解析の一つに比較ゲノム解析が挙げられる。これは、様々な生物種におけるMHC領域の塩基配列を比較解析することにより、HLA領域形成の分子機序やHLA抗原の進化の過程を明らかにすることである。私が今回出席したワークショップ「Comparative evolution of the mammalian MHC (ほ乳類MHCの比較進化)」はまさにこの考えに賛同する研究者が一同に会し、マッピングやシーケンシングの経過などの情報交換をおこなう場となった。類似したワークショップには、International Workshop on MHC Evolutionが過去に6回開催されているが、ほ乳類に焦点を絞ったものは今回が初めてである。日程は2000年9月8日から10日の3日間、イギリスのマンチェスター大学のchancellor's会議場にて開催された。大学内の建物はレンガ作りがほとんどで、レンガ色と芝生の緑色との鮮やかなコントラストが印象に残っている。この3日間とも厚い雲に覆われていたが、日本の酷暑に参っていた私にはとても過ごしやすい3日間であった。

さて、ワークショップの中身であるが、出席者は約100人であり、ウシ、ウマ、霊長類、イヌ、ネコ、ブタ、ウサギ、ラット、マウスなどの生物種を中心に43題の口頭発表と11題のポスター発表の合計54演題について以下の5セッションにて報告された。

- 1、Genome mapping in man and animals
- 2、MHC maps
- 3、Polymorphism in MHC molecules
- 4、MHC evolution
- 5、Functional mechanisms involving the MHC

いずれの演題においてもMHC領域を調べる目的は遺伝性疾患地図の作成、MHC遺伝子の多型解析、MHC領域の進化に集約される。以下に印象に残った生物種の要約を記したい。

サル

サルの遺伝的地図の作成が進められているバブーンは霊長類旧世界ザルに属し、2000万年前にヒトの祖先と分岐したと推定されている。Dr.Rogersらはヒトの694マイクロサテライトを含む1533マイクロサテライトの使用により、解像度<7cM、>2000cMをカバーする遺伝的地図を作成した。バブーンのゲノムサイズは1944cMと推定されており、これはヒトゲノム(2489cM)と比較すると28%も短いことを意味する。第4染色体に存在するMHC領域に関する報告はなかったが、この染色体もヒトと比べて56cM短いようである。

Dr.Bontropは様々なサル(チンパンジー、レーサスザル、タマリン、マーモセット)を用いたクラスII遺伝子領域の構造解析および多型解析について報告した。これらをまとめると、いずれのサルにおいてもDR、DQ、DP領域は保存されているが、対立遺伝子数はヒトが最も多く、続いて、チンパンジー、レーサスザル、タマリン、マーモセットの順であった。また、DQ領域については、原猿に見られるDQA2-DQB2の祖先領域から重複によりDQA1-DQB1-DQA2-DQB2が形成され、その後DQA2-DQB2領域にAlu配列の挿入によりDQA2とDQB2は偽遺伝子化したと説明した。よって、原猿やマーモセットなどの新世界サルはDQA2とDQB2が発現している。

Dr.ParhamはチンパンジーにHLA-Aのレパートリーに入り、かつB細胞に発現が認められる新しいクラスI遺伝子(Patr-AL)の存在について報告した。この遺伝子はヒトのHLA-92~ZNF173遺伝子間に相当する領域に存在することが示唆された。

マウス

現在マウスのゲノムシーケンシングは5系統(129, DBA/2, A/J, C57BL/6, B10.P)について決定されつつある。LindahlらはクラスI領域のQ領域, T1-M2領域の1Mbを超える塩基配列を決定し、HLA領域との比較解析をおこなっている。具体的には、OTF3~SPR1遺伝子間、TFIIH~DDR遺伝子間およびZNF173~HTEX4遺伝子間の構造についてはHLA領域と比較するとよく保存されているが、SPR1~TFIIH遺伝子間については相同性が認められない。また、顕著な重複の痕跡が認められるHLA-J~HLA-F遺伝子間についてはマウスでは重複が起きていないことから、重複の過程を明らかにする上で重要な知見であると考えられた。

ネコ

ネコ科に属する一般的なネコは6900万年前にヒトの祖先と分岐したと推定されている。Dr.O'brienらは229マイクロサテライトの使用により、3300cMをカバーする遺伝的地図が作成した。ネコのMHC領域はB2染色体に存在し、HLAとは逆にセントロメア側にクラスI領域が、また、テロメア側にクラスII領域が存在する。Dr.YuhkiらはクラスII領域633kbおよびクラスI領域362kbの塩基配列を決定し、MHC遺伝子を含む39個の遺伝子をこれまでに見い出している。また、HLAと比較して、クラスII-DQ遺伝子を含むDQ領域が欠落していること、DNA-RING3-DM領域はよく保存されているが、クラスII-DP領域は断片的にしか保存されていないこと、12個のクラスI遺伝子が存在することなど顕著な構造的差異が目立つ。私が衝撃を受けた演題の一つである。

この他の生物種においてもシーケンシングを睨んだMHC領域の物理的地図の作成が盛んにおこな

われており、HLA領域が決定された2年前に比べるとはるかにこの分野の研究者人口が増大しているように思える。また、確実に下位の生物種におけるMHC領域の構造解析あるいはHLA領域との比較ゲノム解析に移行していることを実感した。この機会を与えて頂いた猪子英俊教授に感謝したい。