

〔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

HLAアレルの命名法について、当初に比べかなり複雑になってきており、かなり混合されている方がいるようなので、ここで今一度その仕組みを整理してもらうことを目的に、この号で命名法に関する基本的ルールを取り上げることにした。

アレル命名法のルール

HLAアレルの命名に関する基本的ルールは、「そのアレルがどのHLA抗原タンパク質をコードしているのか」である。その他に、“抗原タンパク質の発現がみられない”、“同じアミノ酸配列をもった抗原タンパク質であっても塩基配列が違っている（同義置換）”、“タンパク質をコードする領域外の配列に差異がみられる”、“発現量が低い”などということも命名のルールには加味されている。以下にその具体的なルールを記述する。

そこに示された遺伝子がHLA抗原タンパク質をコードしているものであることを明確にするために、先頭にシンボルである“HLA”を冠する。その後ろのハイフン（-）に続けて、その遺伝子座のシンボル名を記す。例えば、HLAのA抗原を規定する遺伝子座であれば、HLA-A、BであればHLA-Bというように記載する。クラスII抗原系については、 α 鎖タンパク質をコードする遺伝子をAで、 β 鎖をBで、それぞれ表記する。また、それぞれの遺伝子が複数の領域に存在するような場合には、AまたはBの後に1桁のアラビア数字を付けて表記する。DQ遺伝子座には3種類の β 鎖遺伝子が存在するので、DQB1、DQB2とDQB3というように記す。

以上の項目を一括して“遺伝子名”として取り扱う。現在認められているHLA領域内の遺伝子名を表1に示す。

この遺伝子名の後にアスタリスク（*）を付けて、ここで示されている名称がアレル名であることを明らかにしている。その後に、2桁の数字を用いて抗原名との対応を表す。例えば、HLA-DR13抗原をコードするアレルであれば、HLA-DRB1*13というように記載する。しかしながら、A、BおよびDRB1、DQB1、DQA1アレル以外は、抗原名と対応していない。ただし、CアレルはC*0102からC*0809までが、DPB1アレルについてはDPB1*0101からDPB1*0601までが、それぞれ対応しているが、それ以外は基本的に対応しない。また、HLA-Bなどの一部にも対応しないものがある。日本人におけるHLAアレルと抗原名との対応関係については、文献1を参照していただきたい。最初の2桁の数字の後にさらに2桁の数字を用いてアレル名を特定する。すなわち、合計4桁の数字でもってHLAアレルを特定することになる。

塩基配列から推定されるアミノ酸配列がまったく同じであっても、塩基配列上に違いが見られる同義置換がある場合には、アレル名を特定する4桁の数字のすぐ後、すなわち5桁目に1桁の数字を用いて識別する。例えば、DRB1*1301にはコドン73番目が“GCC”と“GCT”の2種類の塩基配列が存在するが、何れもアラニンを意味している。そのため、アレル名を前者はDRB1*13011、後者はDRB1*13012として区別している。日常の検査業務において、この5桁目の数字は基本的にあまり意

代表者連絡先 〒359-8513 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 042-995-1511 内線3721
ファックス 042-996-5217
E-mail kobayasi@me.ndmc.ac.jp

表1 HLA領域内の遺伝子名称

名称	旧名称	分子の特性
HLA-A	-	クラスI α 鎖
HLA-B	-	クラスI α 鎖
HLA-C	-	
HLA-E	E, '6.2'	クラスI 6.2-kB Hind III断片
HLA-F	F, '5.4'	クラスI 5.4-kB Hind III断片
HLA-G	G, '6.0'	クラスI 6.0-kB Hind III断片
HLA-H	H, AR, '12.4'	クラスI偽遺伝子 (5.4-kB Hind III断片)
HLA-J	タンパクをコードする遺伝子領域の塩基	クラスI偽遺伝子 (5.9-kB Hind III断片)
HLA-K	HLA-70	クラスI偽遺伝子 (7.0-kB Hind III断片)
HLA-L	HLA-92	クラスI偽遺伝子 (9.2-kB Hind III断片)
HLA-DRA	DR α	DR α 鎖
HLA-DRB1	DR β I, DR1B	DR β 1鎖 (DR1, DR2, DR3, DR4, DR5などを決定する)
HLA-DRB2	DR β II	DR β 様の偽遺伝子
HLA-DRB3	DR β III, DR3B	DR β 3鎖 (DR52と Dw24, Dw25, Dw26 を決定する)
HLA-DRB4	DR β IV, DR4B	DR β 4鎖 (DR53を決定する)
HLA-DRB5	DR β III	DR β 5鎖 (DR51を決定する)
HLA-DRB6	DRBX, DRB σ	DRB偽遺伝子 (DR1, DR2とDR10のハプロタイプに見られる)
HLA-DRB7	DRB ϕ 1	DRB偽遺伝子 (DR4, DR7とDR9のハプロタイプに見られる)
HLA-DRB8	DRB ϕ 2	DRB偽遺伝子 (DR4, DR7とDR9のハプロタイプに見られる)
HLA-DRB9	M4.2 β exon	DRB偽遺伝子
HLA-DQA1	DQ α 1, DQ1A	DQ α 鎖
HLA-DQB1	DQ β 1, DQ1B	DQ β 鎖
HLA-DQA2	DX α , DQ2A	DQ α 鎖関連配列であるが発現は不明
HLA-DQB2	DX β , DQ2B	DQ β 鎖関連配列であるが発現は不明
HLA-DQB3	DV β , DQB3	DQ β 鎖関連配列であるが発現は不明
HLA-DOA	DZ α , DO α , DNA	DO α 鎖
HLA-DOB	DO β	DO β 鎖
HLA-DMA	RING6	DM α 鎖
HLA-DMB	RING7	DM β 鎖
HLA-DPA1	DP α 1, DP1A	DP α 鎖
HLA-DPB1	DP β 1, DP1B	DP β 鎖
HLA-DPA2	DP α 2, DP2A	DP α 鎖関連偽遺伝子
HLA-DPB2	DP β 2, DP2B	DP β 鎖関連偽遺伝子
TAP1	RING4, Y3, PSF1	ABC (ATP Binding Cassette) トランスポータ
TAP2	RING11, Y1, PSF2	ABC (ATP Binding Cassette) トランスポータ
LMP2	RING12	プロテアソーム関連配列
LMP7	RING10	プロテアソーム関連配列
MICA	MICA, PERB11.1	クラスI鎖関連遺伝子
MICB	MICB, PERB11.2	クラスI鎖関連遺伝子
MICC	MICC, PERB11.3	クラスI鎖関連偽遺伝子
MICD	MICD, PERB11.4	クラスI鎖関連偽遺伝子
MICE	MICE, PERB11.5	クラスI鎖関連偽遺伝子

味を持たない。このように5桁目を検索しなかった場合は、単にDRB1*1301と記載すればよい。このような同義置換を示すアリルも含め、DRB1*13に属するアリルは、4月現在までに53種類(DRB1*13011~DRB1*1347)が広告されている(2)。

もし、何らかの異常により抗原タンパク質を発現できない塩基配列をもつアリルは末尾にnullの頭文字である「N」を付記してヌル・アリルであることを表す。

現在の命名のルールはこれ以外にも、タンパク質をコードしている領域外に塩基の差異がみられた場合には、さらにその後、すなわち6・7桁目を利用して区別している。例えば、DRB3*0101にはコドン127番目が“TGT”と“TGC”を示す同義置換があり、DRB3*01011とDRB3*01012とに区別している。また、DRB3*01012にはイントロン1の終わりから13番目の塩基がもともとシトシンであるのにグアニンになっているアリルの存在が明らかになったので、前者をDRB3*0101201、後者を

表2 HLAアリル命名の基本ルール

命 名	概 略
HLA	HLA抗原系をコードする遺伝子であることを示す。
HLA-DRB1	特定のHLA遺伝子座名を表す。この場合はHLA-DRB1遺伝子座を意味する。
HLA-DRB1*01	アスタリスク(*)の後の2桁の数字は、抗血清でタイプされるHLA抗原グループを表す。また、「*」はアリル名であることを表している。この場合はHLA-DR1抗原をコードするアリルであることを意味する。
HLA-DRB1*0101	01の後の2桁の数字は、HLA-DR1抗原をコードするアリル名を特定するのに使用される。一般的には命名された順番を表す。この場合はHLA-DR1抗原をコードするアリルで一番最初に命名されたものであることを意味する。
HLA-DRB1*01021 HLA-DRB1*01022	0102の次の1桁の数字は、アミノ酸配列上は変化がないが、タンパク質をコードするDNA配列に変化がある(同義置換)ことを表している。DRB1*0102には2種類(01021, 01022)の同義置換が今までに認められていることを意味している。
HLA-B*0808N	コード領域内のDNA配列に異常を来し、HLA抗原分子の発現が認められないヌル・アリルで、末尾にnullを意味する「N」を付ける。この場合、HLA-B8グループと同様な塩基配列なのに塩基配列に異常を来し、B8抗原を発現することができないアリルであることを意味している。
HLA-Cw*0401101 HLA-Cw*0401102	タンパク質をコードする領域以外で塩基配列に差異が認められた場合、数字の6と7桁でその違いを表す。イントロンなどの構造解析が進むにつれて、このようなアリルが今後ますます増えていくものと思われる。
HLA-A*2402101 HLA-A*2402102L	タンパクをコードする遺伝子領域の塩基配列が同じであっても、領域外で塩基配列に異常を来し、その結果HLA抗原分子の発現量が少なくなってしまう場合に、lowを表す「L」を末尾に付記する。この場合、A*2402102Lはコード領域上はA*2402101と同じであるが、イントロン1の塩基置換によってスプライシング異常を来し、発現量が低下したことを意味している。現在までに左記に示したアリルのみしか命名されていない。
HLA-B*1501102N	イントロン1において10塩基の欠失があり、その結果正常なスプライシングができず、結果として抗原分子を発現できなくなってしまう。数字の6・7桁目と末尾にNを付記することで、コード領域外での異常によるヌル・アリルであることを示している。

DRB3*0101202と6・7桁目に数字を付記して区別している(3)。これについても日常の検査業務において、あまり意味を持たないと思われる。ただし、これと似たような命名でB*1501101とB*1501102Nとがあるが、この場合の后者はイントロン1に10塩基対の欠失があり、その結果スプライシング異常を来して抗原タンパク質を発現できなくなっているため両者の区別には意味がある(4)。

これ以外にもA*2402102Lと末尾に「L」が記されたアリルが存在する。このアリルはイントロン2の終わりから7番目の塩基が本来はグアニンであるところがアデニンに置換しており、その結果スプライシング異常を来し、発現量に低下がみられるものである(5)。末尾の「L」は“low”の頭文字である。なお、末尾に「L」が付くアリルは、A*2402102Lのみである。

実際に検査業務でタイピングを行った結果からアリルを決定する場合については、本学会のHLA標準化委員会が定めた「アリル表記法と検査結果の原則について2000」に則って行っていただきたい(6)。

以上、アリルの命名に関する基本的ルールを述べてきたことを表2にまとめて記述した。抗原タンパク質をコードしていない偽遺伝子であっても、それらのアリルを区別するために上述したルールに準拠し命名がなされている。

4月現在、クラスIに属するアリルとして768種類(A;214, B;425, C;108, E;6, F;1, G;14)が、クラスIIとして562種類(DRA;2, DRB1;289, DRB2;2, DRB3;31, DRB4;10, DRB5;15, DRB6;3, DRB7;2, DRB8;1, DRB9;1, DQA1;21, DQB1;46, DPA1;19, DPB1;94, DMA;4, DMB;6, DOA;8, DOB;8)がそれぞれ認められている。また、それ以外についてはMICAに51, TAP1に6, TAP2に4種類のアリルがそれぞれ認められている(2)。

参考文献

1. 日本組織適合性学会HLA標準化委員会: 日本人のHLAアリルとその対応抗原2000. *MHC 7*:

133-136, 2000.

2. March SGE, Bodmer JG, Albert ED, *et al.*: Nomenclature for factors of the HLA system, 2000. *Tissue Antigens 57*: 236-283, 2001.
3. Coquillard GJ, Tang TF, Steiner N, *et al.*: DRB3 alleles with variations in the annealing sites of commonly used amplification primers. *Tissue Antigens 55*: 558-563, 2000.
4. Curran MD, Williams F, Little AM, *et al.*: Aberrant splicing of intron 1 creates a novel null HLA-B*1501 allele. *Tissue Antigens 53*: 244-253, 1999.
5. Laforet M, Froelich N, Parissiadis A, *et al.*: An intronic mutation responsible for a low level of expression of an HLA-A*24 allele. *Tissue Antigens 50*: 340-346, 1997.
6. 日本組織適合性学会HLA標準化委員会: アリル表記法と検査結果の原則について2000. *MHC 7*: 131-132, 2000.