

# [シリーズ: HLA 研究者の個人史]

## 私の個人史から見た HLA 研究

吉田 孝人

浜松医科大学・光量子医学研究センター

### はじめに

#### 「めぐり合い人生」

私の個人史から研究を振り返ってみると、“全てめぐり合い人生”で、“人生は出会いで始まり出会いで築かれる”と言っても過言でもないように思えてならない。出会いは人との出会いだけではない、大自然との出会いもまたしかりである。そして、新口生物がたどってきた域を抜け出していない。

#### 「チャンスは掴むもの／棚からぼた餅ではない」

それではその人の個性がないように聞こえるが、そうではない。

“めぐり合い”の中から、その人が掴んだ・選んだことが連続的に織り成し、進化(変化)して、全てを引きさげているように思える。それが個人史で、連続して途切れていない。

#### 「感銘は発明の母／感銘は努力の母」

その人の感性は感銘から個性を生み、その個性と能力はその人の置かれた環境の中で豊かに育ち、研ぎ澄まされ、チャンスをつかみ、益々豊かになる。

#### 「全力をつくして天命を待て」

その過程には運、鈍、根が加わり、物事が成し遂げられ、時間が物事の区切りをつける。

#### 「歴史は繰り返される／感動する心を持ち続けよう」

対象になる興味／感銘することは繰り返される。その時には宇宙の神秘、地球上に生かされている素晴らしさ、自然の不思議な連鎖、心の尊さ、自然の愛の深さを知り感動する。それが人間と言うもの、理想であろう。

### HLA との出会い

私は 1965 年、愛知県がんセンター・研究所ウイルス部室長として赴任した。Ann Arbor のミシガン大学・微生物学教室 (1959–1962 Research associate) から New York の Sloan-Kettering Cancer Center (1962–63 Visiting research fellow) へ移り、開始した自家腫瘍免疫の存在を明らかにした研究を、帰国後、引き続き東大・伝染病研究所、北里研究所で行い、ウイルス部に就任しても続け、ヒト白血病にも存在する事を IA 法で見出した。更にパピロマウイルス免疫の研究が始まり、軌道に乗った頃、EB ウイルスを中心とした日中共同研究がボスの伊藤洋平先生を班長として 1969 年から台湾で始まった。このプロジェクトに免疫担当として参画、上咽頭癌の患者に 40% もの高率で抗核抗体の出現する事を見つけた。どうしてか？ 癌と自己免疫、60% の抗核抗体陰性の人と遺伝背景は異なるのか、等々知りたかった。そこで、辻公美先生の門を叩く。当時、辻公美先生は Dr. B. Amos (Duke University) のところへ留学、帰国して慶応大病院検査室の一部(地下)に HLA ラボを構えて、血液からリンパ球を分離して、その細胞膜表面に出現している抗原 (HLA) を Amos 法で検出しておられた。

1957 年 (1954–1959), Dr. J. Dausset によって白血球膜に Mac 抗原が白血球膜に発見されて以来、爆発的に研究が世界に広がっていった。1964 年 (S39), Dr. Amos によって第 1 回国際 HLA ワークショップ (1st IHWS) が Durham, USA で開かれ、1970 年には 4th IHWS が Dr. P. Terasaki によって Los Angeles

筆者連絡先 〒431-3192 静岡県浜松市半田山 1-20-1  
浜松医科大学・光量子医学研究センター  
吉田 孝人

電話 053-435-2092  
E-mail takato-k@fantasy.plala.or.jp

で、又、汎太平洋 HLA 会議が東京で Dr. Amos — Dr. 石橋によって開催された。辻先生の張り切っておられた顔が思い出される。ここで、Bernard Amos 先生を紹介され、出会う。石橋教授(東大・伝染病研究所・外科教授)とは私が米国留学から帰国後2年間、東大・伝染病研究所細菌第二研究部(山本郁夫教授)で自家腫瘍免疫の研究を引き続き行っていたので交流があり、よく存じ上げていた。

この頃より NIH の HLA タイピング法が定着し始めた。それまでは Dr. Dausset の始めた試験管内細胞傷害試験を使用。数年後は複数の抗原が見つかり、タイピングはガラス板(プレート)の上で20以上の抗血清と反応させるスカンジナビア法(デンマーク、スウェーデン、ノルウェー、北ドイツを含む移植グループ)、60穴テラサキプレートを用いた Terasaki グループの Terasaki 法、Amos グループの Amos 法があった。Terasaki 法が元になって流動パラフィン下で抗血清 one  $\lambda$ 、リンパ球 2000 個/ $\lambda$ 、補体・ウサギ生血清 3-5 $\lambda$  を反応させ、リンパ球の生死判定はエオシン Y で行う微量細胞傷害試験 (Microcytotoxicity Test) が NIH 法となって、国際標準化が進んだ。

この方法を手作業で完了するには人手が必要であったり、入れ間違いが発生したり、大量のサンプルをこなす事が不可能で、いろいろ課題が出てきていた。

当時、自動的にリンパ球・抗血清をテラサキプレート(10 $\lambda$ X60穴)に注入する装置の開発(後に、総研バイオ社長の飯田省己さんによってラムダ・ジェット式ドットティングマシンが開発・作製された)や、エオシン Y を入れる小道具(外国よりのジェットピペット)、速やかに判定するシステム(後に、飯田さんによって顕微鏡のステージムーバが開発・作製された)が待ち望まれていた。

#### 「抗血清はダイヤモンド／抗血清は麻薬のようだ」

愛知県がんセンター病院・臨床検査部から大学院マスターコースを終了(植物 DNA 専攻)したばかりの赤座達也さんがトレーニングを目的に研究所ウイルス部免疫室・吉田のところへ、1970年から預けられ、オーストラリア抗原、 $\alpha$ -Fetoprotein の検出を始めた。其の傍ら Amos 先生から HLA タイピング抗血清の恵を受けて HLA タイピングもスタートし

た。がん患者のリンパ球は抗がん剤を使っているもので、死にやすく、なかなかタイピングが思うようにいかなかったので、私達も日本人・妊産婦から抗血清を戴き、だんだんと軌道に乗せた。赤座さんが努力して産後の胎盤から集めた抗血清を AY シリーズとし、整理した。その中に HLA-B26.1 や B40 サブタイプ(スピリット)の新抗原をタイプする抗血清が見つかった。1974年から始まった第一回日本 HLA ワークショップにも参画し抗血清の交換も出来るようになった。1977年夏 7th International Histocompatibility Workshope and Conference (7<sup>th</sup> IHW&C, DR.W. Bodmer, Oxford) が英国オックスフォード大で開催された。赤座さんを連れて、日本人の新しい抗原として B40 サブタイプのデータを持って、始めて国際ワークショップに参画した。Dr. Kissmeyer-Nielsen (デンマーク)司会のグループに配属され、データを発表した。前の年 Kissmeyer-Nielsen 先生達がイヌイト(エスキモー)で観察していた抗原と同じ物ではないかと推定された。当時、各国で抗血清を集め、新しい抗原が次から次へと見つかってきた。このワークショップにおいてリンパ球混合培養で反応する抗原 (HLA-D) が抗血清でタイプされ、DR として命名されて認められた。HLA-DR が HLA-A, -B, -C と肩を並べ、移植、特に免疫応答に重要であることが示され注目を浴びた。ヒト MHC の HLA も Dr. J. Klein の提唱したマウス MHC の H-2 に習ってクラス I (A, B, C) とクラス II (DR) に分類することになった。

この時より私は民族の HLA、日本人はどこから来たのか? 興味を持つようになった。国単位に、国際レベルでワークショップが開催され、新しい抗血清、抗原を認め合うという大きな流れができてきた。HLA をタイピングする抗血清は参加者内でのみ交換が進み、お金では買えない超高価なもの、ダイヤモンド・麻薬のようなものに映った。このような国際レベルのワークショップを開きながらヒト・民族を対象にした HLA 研究は進展をみた。(1)

#### 「グループ／仲間／日米共同研究」

1971年の夏のこと、第1回国際免疫学会がワシントンで開催された。この春 WHO の Traveling Fellowship をもらって、スウェーデンの首都ストックホル

ムにある Karolinska Institute の Prof. George & Eva Klein の下に共同研究に出かけた。腫瘍細胞を殺す免疫反応抗体依存性細胞傷害 (ADCC) のあることを明らかにした。また、T-cell の膜に Fc receptor があることを発見、このデータを持って、スエーデンの帰路、米国のワシントンで開催された第1回国際免疫学会に出席した。このとき、辻先生とよく相談・打ち合わせたことについて、Amos 先生と山村雄一先生と何度となく電話で相談した。山村先生は HLA の重要性をよくご理解してくださり、温かいアドバイスにより、日米科学研究に申請することになった。帰国して、早速、辻先生と一緒に稲生綱政教授を伝染病研究所に訪ねて、日本の代表になって頂くことをお願いした。米国側の代表としては Amos 先生になっていただき文部省に申請した結果、成立する運びとなった。日本側: Drs. 稲生, 相沢, 辻, 吉田, 野本, 板倉, 折田, 松倉 等など、米国側: Drs. Amos, Terasaki, Payne, Yunis, Yokoyama 等などの面々であった(1)。

#### 「Santa Barbara の誓い／研究会・学会」

そのかいあって、日本の共同セミナー基金で 1972 年には Santa Barbara, California で第1回 US-Japan HLA 共同セミナー(Dr. Amos — Dr. 稲生)が開かれた。欧米より 10 年遅れをとっていた。我々は追いつけ、追い越せとホテルの一室に集まり対策を練った。

その結果、1973 年には第1回日本組織適合性研究会(村上省三会長、相沢幹大会長)が札幌で開催。文部省特定研究「免疫の基礎」(総班長山村雄一)の中で HLA に関連した相沢班も発足した。日本でもヒト免疫遺伝学が本格的にスタートしたのであった(1)。笹月健彦先生はハワイで開かれた第2回日米共同セミナーから参画した。

そこで、HLA 関係の研究会・学会の推移に関連して私の以下の略歴の中から 2, 3 の話題を拾ってみることにする。

日本組織適合性研究会幹事(昭和 48 年, 1973—平成 4 年度, 1992) (事務局十字猛夫幹事)

日本組織適合性学会理事, 評議員(平成 4 年, 1992—現在)(事務局十字猛夫理事, 猪子英俊会長)

日本組織適合性学会会長(平成 6 年, 1994, 7 月—8

年, 1996, 9 月 19 日)

同上監事(平成 8 年, 1996, 9 月 19 日—現在)

第10回日本 HLA ワークショップ代表世話人 平成 2 年, 1990, 7 月, 浜松

第11回 IHW&C 国内運営委員 平成 3 年, 1991, 11 月, 横浜

国際難病シンポジウム「遺伝子発現の特異的制御—難病の解明に向けて—」企画・実行委員長 平成 2 年 11 月, 東京

第3回日本組織適合性学会総会大会長 平成 6 年, 1994, 7 月 浜松

研究会(1973 年発足, 36 回目)が学会に衣替えをしたとき(1991), 第1回組織適合性学会(柏木登大会長)理事会で学会誌を発刊する話が持ち上がった。会長の相沢先生から編集担当理事の私にその任を託された。そこで、案ができ、理事会を通し(第2回同学会, 片桐一大会長), 学会誌「MHC & IRS」が発刊となった(1994)。どこにおいても目立つようにと、家内と“Yellow and Blue”の二色を選んだ。この色は若者に“希望と夢”を与えてくれるもので、我々が留学していた米国ミシガン大学とスエーデンの色でもあった(2, 3)。私が会長を引き継ぐことになり、猪子英俊先生が編集担当理事となり、学会誌は「MHC」として発刊を途切れることなく続けることができた。そして、2003 年より徳永勝士編集担当理事へとバトンが引き継がれた。ここで、“Yellow and Blue”の二色の学会誌は 10 年のお役目を果たし、衣替えをして、落ち着いた学会誌らしい表紙となった。学会員も年齢を重ね、HLA の基本的な DNA 配列は読み終わった現在、HLA 研究の方向性・内容は個人の DNA 配列に向けられ、健康・疾病と結びついて、DNA データベース作りとその機能解明へと進展し始めた。

#### 「心眼は努力の中から生まれる／繰り返しのから生まれる心眼」

赤座さんは HLA に興味を持ち、のめりこんで行った。日本人の抗血清を集め、タイピングをして HLA を心眼で決めるその努力、朝から晩までタイピングプレートに刻まれたリンパ球の生死のパターンをじっと見ながら HLA のタイプを決める。毎晩楽しみにしている晩酌の後もそのパターンを眺めていた

そうである。

当時、我々は東海地区 HLA 研究会を立ち上げ、皆で勉強をして切磋琢磨した。そのメンバーの中には現在、骨髓幹細胞移植で活躍している森島泰雄先生(愛知県がんセンター病院・血液化学療法部長)や小児白血病—骨髓幹細胞移植と HLA・SNPs で活躍している矢崎信先生(名市大・大学院小児科臨床教授)がいた。矢崎先生は医学部の学生の時、愛知県がんセンター・研究所の我々の研究室へよく出入りしていた。矢崎先生は米国留学前、浜松の聖隷病院へ移り、私達の浜松医大・微生物学教室に研究に通って来ていた。

また、愛知県がんセンター病院の中に外国へ研修に行く奨学制度ができたので、赤座さんを推薦 Dr. Paul I Terasaki のところに留学することになった。アメリカで磨きをかけて帰国した。東海地区の宝になり、1982年に名古屋第二赤十字病院・地方腎移植センター組織適合検査室に移り、HLA 室を立ち上げ軌道に乗せた。続いて日赤中央血液センターへ抜擢され、日本の赤座となり、この道一筋に頑張り始めたのである。コンピュータのプログラム・ソフトづくりが得意な赤座さんは、日本の HLA 研究になくはならない人となった。今でも日本骨髓移植に関する事業で活躍している。

愛知県がんセンター時代から集めた抗血清に AY シリーズのナンバーをつけ、A: Akaza / Aichi, Y: Yoshida は引き継がれ、活躍してきた。今でも時々 AY ナンバーのついている抗血清に会うことがある。DNA タイピングに切り替わった現在でも細胞膜上の HLA 抗原が問題になるとき、抗血清・モノクローナル抗体が必要になる。我々のワークショップコードは国際的に YOS, 国内では F であった(4)。

「私の夢も消えずに燃え続ける/DNA タイピングの時代到来」

私達は 1991 年秋の 11th IHW&C (Tuji / Aizawa / Sasazuki, 横浜)ではハルビン医科大学の干維漢学長、武常利先生達と共に中国東北部シベリアに近い処に住むオロチョン族の HLA を初めて世界に示した。日本人に近い事が分析結果判明し、世界の民族の HLA 遺伝子系統樹に加わった。徳永先生のご好意で補体の遺伝子(クラス III)も調べることができ、ハプロタ

イプとして解析し発表することが出来た。この国際ワークショップに先駆けて 1990 年 7 月 20-22 日、第 10 回日本 HLA ワークショップ(吉田孝人・赤座達也, 浜松)を浜松医大において 58 施設 100 余名の参加を得て開催した。日本の DNA タイピングデータと Biochemistry のデータを血清学でタイプした HLA の結果と共に、総合的に話し合う国内最初のワークショップとなった。その結果、日本人に新たなクラス I 抗原を 14 見出すことができた(1, 5)。そして、翌秋の横浜で開催された 11th IHW&C (7)へと自信を持ってなだれ込んだのであった。

私たちの教室では小出幸夫(現浜松医大・微生物学教室教授)と松原享一(当時研究生, 現在中外研究所部長)が中心になって、アイソトープを用いない PCR-HPA 法 (hybridization protection assay) を開発して、DNA タイピングを可能にした。この方法は DNA タイピングをセミオートメーション化出来る可能性を含んでおり、11th IHW&C で注目を浴びた。また、海藤敏雄(当時助手, 現福井大学助教授)を中心としたグループは血清学グループと共同で血清学的に同定された split 抗原, 及び新抗原を one dimensional isoelectric focusing (1D-IEF) で明確にした。これらのデータは 11th IHW&C で世界の Biochemistry group のまとめを担当した我々の教室の基礎となり、10th IHW&C の Dr. Soo Young Yang が担当した Biochemistry group に引き続き足跡を残した(7)。

第 3 回日本組織適合性学会の大会長として私は推挙され、1994 年 7 月に大会を浜松で開催した。 Drs. D. Charron and J. Hansen を招待して 12th IHW&C の準備、Bone Marrow Stem Cell Transplantation と HLA 抗原を介した signaling のシンポジウムが開かれ、大会は成功した(6)。

退官(1996 年 3 月)後、客員教授をしていた昭和大学医学部・微生物学教室において PCR-HPA 法を駆使して、HLA タイピングのセミオートメーション化を試みた。PCR と HPA 法を組み合わせた世界最強の方法であった。PCR 及び反応を行う機器、発光させて読み取る機械(オートマチックに読み取る)等々を並べて、私 1 人で 1 日 20 検体のクラス II (DR) を決めることができた。しかし、キットを担当したス

ポンサーの力足らずで、Fred Hutchinson Cancer Centerでも試して、認めて頂いたが、残念ながら中止せざるをえなくなった。私はHLAがDNAタイピングされるようになったので、HLAデータの信頼度の上に築かれる人類遺伝学、ヒト免疫学、移植、疾患等々を待ち望んでいたのにと悔やんだ。しかし、当時、世界中でDNAタイピングキット・試薬の開発が進み、自由にキット・試薬が購入できる時代が目の前に到来していた。そして、ヒト抗血清の交換の時代が終焉を迎えていた。

そこで、免疫応答、移植、疾患等々はその民族の遺伝背景の上に成立っていると考えていた私は、2002年に開催される13th IHW&C (Dr. J. Hansen, Seattle)に向けて、①DNAをベースにしたHLA ②癌細胞に発現しているHLAと予後、③サイトカイン及びそのレセプターの遺伝子多型と免疫応答などのグループに入って、活動の火を燃やし続けた。2000年11月にはDr. John Hansenと一緒に北京、上海、東京でHuman Immunogeneticsを推進し、13th IHW&Cを成功させる為の共同研究会議・セミナーを持ち、21世紀に向かっての出発をした。

13th IHW&C (2002, May-June)が無事に終わり、世界のHLAタイピングは血清学の時代に終止符を打ち、前面的にDNAタイピングに突入した。ところがSNPsのあることがわかり、HLA polymorphismはパーソナル型の時代に入った。ヒト免疫学／ヒト免疫遺伝学／人類遺伝学／疾患感受性／自己免疫疾患／感染症／癌／等々が見直される時代になったことを強く感じた。そして、データがDNAデータベースとして保存されたことは、人類にとって大きな意義があったと思う。また、私が参画したCytokine / Receptor polymorphismのグループが途中から主催者代表のDr. John Hansenによって取り上げられたこともHuman Immunogeneticsにとって大切なことであった。

私はこのグループに参画したので、ヒト免疫学の教科書をHuman Immunogeneticsを基礎にして、少なくとも2つか、3つの大きなグループに人類を分けて編集する必要性のあることを痛感した。ワークショップ最後の日の懇親会の夜、人類遺伝学を担当したアメリカのDr. Henry A. Erlichに“ヒト免疫学

の教科書は日本人と欧米人と分けて書かないと”と話しかけて見ると驚いた顔つきになった。

一年半が経過して2003年9月17-19日での7th Asia-Oceania Histocompatibility Workshop (AOH) (軽井沢、猪子教授、第1回AOH辻教授開催、第3回AOH相沢教授開催)の時、Dr. H. A. Erlichは私に目映いまなざしを向けていた。Dr. John Hansenに教科書づくりを手伝ってくれと冗談交じりに頼んでみると、にやっと笑って、反応していた。

2003年9月15-16日、第12回日本組織適合性学会(軽井沢、猪子教授)の理事会・評議委員会の時、軽井沢で赤座さんに会った。退職したらどうするの? 「血清学をやろうと思ってみている」と恥かしそうに答えた。DNAタイピングでも完璧ではなく、DNAシーケンスをしても機能と直結しないかもしれない現状では、赤座さんの読みは深いのかかもしれないと思った。研究者は始めた当時のテーマに帰るとよく言われているが、彼もそのような心境に入っているのかと思いつつ、それはいいね、AYシリーズは生きているものね、と顔を見合わせた。彼も新口生物の域を出られないでいた。

#### 「臓器移植もHLAはDNAタイピングへ移行」

私は平成7年(1995)、退官の半年前より要請があったので、医師として今までの経験を生かして、患者さんに、社会に尽くしたいと思い、研究の傍ら(社)日本臓器移植ネットワーク(1995年には全国ネットの(社)日本腎移植ネットワークが発足した。1997年にはいよいよ日本でも脳死下の臓器移植がスタート、(社)日本臓器移植ネットワークに改名した)でHLAタイピングのための準備委員会会長としてお手伝いを始めた。現在は(社)日本臓器移植ネットワークの移植検査業務担当としてボランティア活動を続けている。

この数年間を振り返ってみると、全国の移植検査施設(56施設)の協力のもとにレシピエント、ドナーのHLAタイピングは、初めヒトが作る抗血清／マウスが作る単クローン抗体を用いて血清学的タイピングで始まった。途中からHLA-DRのDNAタイピングを先ず軌道に乗せ、次にHLA-A、-Bを含めたDNAタイピングを2002年4月から実地、精度の高いHLAタイピングに移行することができた。

こんな単純な事業でありながら、国、県、団体の検査施設を一丸として、患者様のために軌道に乗せることの難しさを日々体験してきたのである。

また、私は今、1985年に立てた Theory「Multi-hit attack therapy against cancer／癌に対する多重・波状攻撃療法」に則って癌に挑戦しようとしている。ヒトのウイルス性癌を対象にして光線力学的治療(PDT)と免疫療法／光と抗腫瘍免疫／PDTを中心にしたヒト腫瘍の治療・予防モデルを確立するために、HLAやCytokine/Receptor polymorphismの検索も加え、多くの国内外の仲間、教え子達の協力も得つつ、浜松医科大学において総まとめに入ったのである。(現浜松医科大学名誉教授・光量子医学研究センター技術補佐員／〒431-3192 浜松市半田町1丁目20番1号)

最後にHLA, H-2研究に対し、村上省三先生、山村雄一先生、相沢幹先生、関口進先生、板倉克明先生、松倉先生、D. B. Amos先生、F. Kissmeyer-Nielsen先生、R. Payne先生、R. Ceppellini先生、J. G. Bodmer先生、D. Shreffler先生、H. Festenstein先生方を偲び、感謝しながら筆を置きます。

#### 参考資料

1) 相沢幹: 日本におけるHLA研究の歴史, *MHC*

& *IRS*, Vol. 1 (1), 7-10, 1994.

- 2) 柏木登: 第1回日本組織適合性学会大会とその開催までを回顧して, *MHC & IRS*, Vol. 1 (1), 11-12, 1994.
- 3) 吉田孝人: 第3回日本組織適合性学会大会にあたって—*MHC & IRS*の創刊を祝う—, *MHC & IRS*, Vol. 1 (1), 14, 1994.
- 4) 赤座達也: [シリーズ: HLA 研究者の個人史] HLA タイピングをはじめたころ(愛知県がんセンター時代), *MHC*, Vol. 4 (1), 56-60, 1997.
- 5) 吉田孝人・赤座達也編集: 日本人のHLA 第10回日本HLAワークショップ共同報告, 今日の移植・別冊特集号 Vol. 4 SUPPL.2, 1991.
- 6) *MHC & IRS*, Vol. 1 (1): 日本組織適合性学会発行
- 7) *HLA 1991*, Vol. 1, 2 (Ed. K. Tsuji, M. Aizawa, T. Sasazuki) Oxford Science Publication, 1992.

1964年 日本移植学会発足。1970年 日本免疫学会発足。1972年 日本組織適合性研究会発足