

● シンポジウム印象記 ●

第2回動物 MHC シンポジウム 「家畜 MHC 研究の現状と将来」を振り返って

中西 照幸

日本大学生物資源科学部

平成 18 年 3 月 30 日、「家畜 MHC 研究の現状と将来—MHC による抗病性家畜創出への新たな展開—」と題し、第 2 回目の動物 MHC シンポジウムが第 106 回畜産学会のシンポジウムとして九州大学箱崎キャンパスにおいて開催された。今年は例年になく寒い日が続き、3 月末にも拘わらず福岡においても桜が未だつぼみのままであった。会場には暖房が入っておらず震えながらのシンポジウムではあったが 80 名以上の参加者が集い熱い討議が行われた。

昨年理化学研究所において開催された第 1 回目の

シンポジウムは、いわば動物 MHC 研究会の旗揚げ式のようなもので、我が国における各生物種の MHC 研究者が一堂に会して、最新情報の交換と相互の理解を深めることを目的として開催された (MHC Vol. 12, No. 1, p. 59–61 にシンポジウム印象記として紹介されている)。一方、今回のシンポジウムでは家畜の MHC 研究に焦点を当て、育種や抗病性解析に寄与するために今後の家畜 MHC 研究の方向性と戦略について討論することを目的とした。

家畜 MHC 研究の現状と将来—MHC による抗病性家畜創出への新たな展開—プログラム

座長： 国枝哲夫(岡山大学), 中西照幸(日本大学)

1. シンポジウムの開催にあたって(理化学研究所 間陽子)
2. ヒト MHC 遺伝子群の特徴(東京医科歯科大学 木村彰方)
3. ブタ MHC 領域のゲノム解析と畜産学分野における応用(東海大学 安藤麻子)
4. ウシ MHC 領域の構造、機能と抗病性(理化学研究所 竹嶋伸之輔・間陽子)
5. マウス MHC とレトロウイルス感染抵抗性(近畿大学 宮澤正顕)

座長： 向山明孝(日本獣医生命科学大学), 上西博英(農業生物資源研究所)

6. ニワトリおよびウズラ MHC 領域のゲノム構造と多様性(東海大学 細道一善)
7. 魚類 MHC の構造および機能と抗病性との関連(日本大学 中西照幸・水産総合研究センター養殖研 乙竹充)
8. 家畜 MHC 領域の比較ゲノム解析(東海大学 椎名隆)

座長： 木村彰方(東京医科歯科大学), 間 陽子(理化学研究所)

9. 総合討論

まず、動物 MHC 研究会会長の理化学研究所間陽子先生より、家畜の MHC 領域には多くの経済有用

形質や抗病性関連遺伝子が多数マップされているが、これらの形質や疾患の責任遺伝子の同定には至って

筆者連絡先 〒252-8510 神奈川県藤沢市亀井野 1866
日本大学生物資源科学部獣医学科魚病学研究室
中西 照幸

電話 0466-84-3383
F A X 0466-84-3380
E-mail tnakanis@brs.nihon-u.ac.jp

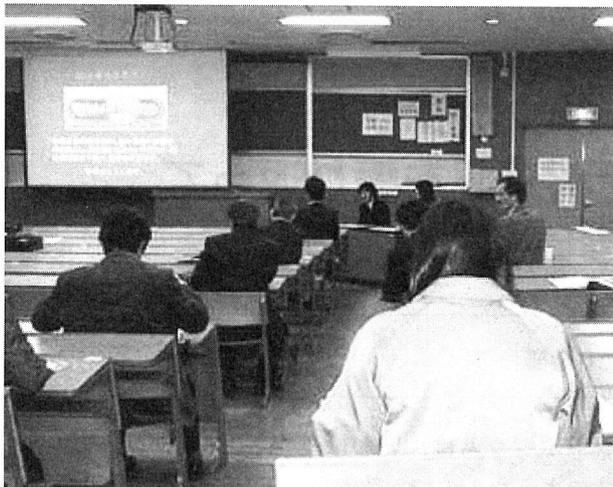


写真1 活気溢れるシンポジウムの風景

いない。しかし、最近、家畜のゲノム配列解読が進展し、経済形質や疾患の責任遺伝子を同定する展望が出てきたという本シンポジウムの開催の趣旨が述べられた。

前半のセッションの最初のスピーカーは東京医科歯科大学木村彰方先生で、ヒト MHC 遺伝子群の特徴について話された。MHC 研究の歴史から説き起こして最近のマイクロサテライトマーカーを用いた疾患感受性遺伝子の同定、HLA super type と HIV、MHC クラス I ハプロタイプと SIV に対する抵抗性あるいは感受性との関連、HLA-ABC 等は CD8 陽性 T 細胞や NK 細胞の機能に参与しているが、HLA 以外の分子もこれらの免疫担当細胞の機能に参与していることなど、大変興味深い話をして下さった。

次に、ブタ、ウシ、マウスなどの哺乳類における MHC 領域の構造、機能と抗病性に関する講演が行われた。東海大学安藤麻子先生より、ブタ MHC 領域のゲノム解析と畜産学分野における応用と題して、1) ブタの MHC (SLA) には疾患に対する抗病性や各種の経済形質がマップされ畜産学分野の育種において重要である。2) ヒトへの異種移植ドナーとして注目されるとともに肥満や糖尿病などの疾患モデル動物として多用されている。3) SLA 全領域のゲノム塩基配列解読が完了し、2.4 Mb の SLA 領域には 151 個の遺伝子が同定され、ヒト HLA 領域と同様に高い遺伝子密度を示すことが報告された。最後に、マイクロサテライトマーカーなど抗病性品種の選択

や経済形質に関連した有用な多型マーカーの分離を目指した解析が紹介された。

引き続き、ウシ MHC 領域の構造、機能と抗病性について理化学研究所竹嶋伸之輔氏より話題提供がなされた。先ずウシ、ヤギおよびヒツジでは、ヒトやマウスに存在する *DPA* および *DPB* 遺伝子の代わりに *DYA* および *DYB* 遺伝子を有し、クラス II 領域がクラス IIa と IIb 領域の 2 つに大きく分断されているという反芻動物の MHC の特徴が述べられた。次に、ウシ MHC (BoLA) クラス II 遺伝子について正確・迅速にアレルのタイピングを可能にする手法を開発し、品種におけるアレル頻度を明らかにし、これに基づいたウシ品種間の系統的解析、地方病性牛白血病 (EBL) の発症と BoLA クラス II の相関、疾患感受性の個体差の生成機構に関する最近の研究成果が報告された。

前半のセッションの最後に、近畿大学宮澤正顕先生よりマウス MHC とレトロウイルス感染抵抗性と題して、MHC 遺伝子型と疾患感受性との関係が病因抗原に対する T リンパ球応答制御の面から分子レベルで明らかになったことが述べられた。その中で特に、1) クラス II 遺伝子型は CD4 陽性 T 細胞によるウイルス抗原エピトープ認識に直接影響するが、クラス I は CD8 陽性 T 細胞によるウイルス抗原エピトープ認識に必要であるが、細胞傷害性 T リンパ球による感染細胞排除はウイルス感染防御に必須ではない、2) クラス I 遺伝子型が T 細胞からのサイトカイン産生を制御している可能性がある、3) SLE において DR そのものではなく DR と連鎖不平衡にある補体が重要である、4) クラス Ib は NK 細胞活性の制御を介して、フレンドウイルス感染抵抗性に影響を及ぼしている、など大変興味深い知見が紹介された。

後半のセッションでは、鳥類および魚類の MHC の構造及び機能と抗病性との関連について話題提供がなされた。東海大学細道一善氏より、ニワトリおよびニホンウズラ MHC 領域の多様性解析と題して、1) 現在ゲノム解析が進んでいるニワトリ MHC 領域について古典的 MHC (B) 領域と非古典的 MHC (Y) 領域合わせて 600 kb のゲノム配列が決定し 90 個の遺伝子を同定されたこと、2) Y 領域に位置する

MHC-I, MHC-IIb, C型レクチン様遺伝子は不規則な遺伝子重複により形成されており、単純と考えられていたニワトリのMHC領域は実は複雑なゲノム構造を有していること、3) MHCクラスI遺伝子近傍にヒッチハイキング効果の影響を受けていると考えられる遺伝子が認められることなどが報告された。また、ウズラMHC-IやMHC-IIb領域において高度な遺伝子重複が認められ、ニワトリではみられない遺伝子が存在し複雑な遺伝子構造を有するなど、ニワトリとウズラにおいて相違が認められることが紹介された。

筆者は、**魚類MHCの構造及び機能と抗病性との関連**について話題提供し、1) 硬骨魚類の場合クラスI, クラスIIおよび補体遺伝子における連鎖がみられず複合体を形成していないが、軟骨魚類においては両生類以上の脊椎動物と同様に連鎖している、2) 魚類のレベルでもクラスI遺伝子が多型性に富み、多様性是对立遺伝子間における著しい組み換えにより生じている、3) サケ科魚類において抗病性とMHCとの関係が最近いくつか明らかになってきたことなどを報告した。また、魚類において最近注目されている、仲間相互の識別、雌雄間におけるパートナーの選択、摂餌行動や攻撃行動等とMHCの関係を紹介した。

後半のセッションの最後に、東海大学椎名隆先生が**家畜MHC領域の比較ゲノム解析**と題して、1) ヒトゲノムの進化形成過程ならびに疾患感受性遺伝子の生成機序解明のモデル領域としてMHC領域が好都合であること、2) ヒトのMHC領域の特徴(遺伝子密度が極めて高く、免疫関連遺伝子が多く含まれ、100を超える疾患感受性を規定し、最大の多型性を示し、遺伝子重複の痕跡がみられる)を理解するには、MHCの起源に遡って進化学的な見地から解析することが重要であることを幾つかの比較ゲノム解析例を示して述べられた。また、これまでvariationとしてしか捉えきれなかった遺伝子の変異について、ゲノム解析により遺伝子座の同定に基づいた対立遺伝子のPolymorphismとして解析出来るようになり、家畜におけるMHCと疾病抵抗性との関連に関する研究において、新しい地平が切り開かれつつあることが述べられた。

最後の**総合討論**においては、1) 遺伝子重複の様相が種によってかなり異なり、構造的な類似性(対比)からだけでは機能を推論できない。それぞれの遺伝子について機能を調べる必要がある、2) 抗体産生等においてMHC以外の遺伝子が抗病性に関与していることが判っている、3) MHCが多型に富むために多く記載されてきたが、先ずMHCと疾患との関連を解析した上で他の疾患感受性遺伝子を同定すべきである。4) MHCと疾患との相関は結果であって原因ではない。機能を調べるべきである、などの意見が出された。また、5) ヒトやマウスの後追いをするのではなく、種の特異性を生かして新しい分野を切り拓いて行くべきである。

実を云うと、今回のシンポジウムにおける講演や総合討論に参加するまでは、家畜におけるMHCと抗病性に関する研究は、産業動物においてもゲノム解析が進んできたことから、ヒトHLAにおける研究に倣って進めていけば良いものと考えていた。しかし、講演や総合討論の中で指摘されたように、MHC領域の構造や遺伝子の機能が種によってかなり異なることから、家畜を含めた動物MHC研究を進めていく上では、むしろ種の特異性を生かした研究が重要であることを知り、あらためて動物MHC研究の独自性と意義を悟った次第である。また、今回のシンポジウムにおいてMHC領域以外の免疫関連遺伝子に多型が認められ疾患感受性あるいは抵抗性と関連していることが指摘され、MHC領域に留まらずゲノムワイドな解析の重要性を認識した。



写真2 シンポジウム後の懇親会の風景