

日本における HLA 研究の歴史

相 沢 幹*

*日本組織適合性学会長

本文は第1回日本組織適合性学会の教育講演の内容を要約し、補完したものである。

HLA (human MHC)の研究は、免疫学と遺伝学の学際領域すなわち免疫遺伝学の中に包含される。その研究は、① 各個的先導的研究と、② 国際的共同研究 (ワークショップ) による新知見の確認、の2本の柱から成り立っている。

そのような研究上の特殊性を考慮して、日本における HLA 研究の歴史を要約すると、つぎの3期を区別することが出来る。

- ① “摸索の時代”(1957~74) : 日本人研究者が留学先で研究し、日本国内の研究体制の確立に努力した時代
- ② “追いつけ、追い越せ”の時代(1975~87) : 日本人研究者による、日本人の HLA 研究成果を国際ワークショップに提供して、その真価が評価されるに至った時代
- ③ “新時代、国際化社会の日本の時代”(1988~94) : 国際ワークショップを主催し、国際的レベルでの HLA 研究に貢献しつつある時代

HLA は、ヒト第6染色体短腕にマップされている遺伝子領域記号 (region designation) で、HL-A 遺伝子座名 (locus name) の発展的改称である。HLA 遺伝子複合体の構成と産物、それらの機能に関する研究は、マウスの H-2複合体のそれと同様、移植片拒絶の生物学(組織適合性)との関連で進展してきた。それが、「HLA は、ヒト主要組織適合性遺伝子複合体 human MHC」といわれる所以である。

HLA 研究はつぎの特徴を持つ (図1)

- ① 対立遺伝子と抗原特異性は同一記号 (番号) を使用し、整理、体系化されている。(図1)

図1 HLA と HLA 抗原

○ HLA : ヒト第6染色体短腕の遺伝子領域記号 (= 遺伝子複合体) DNA		
領域	座	対立遺伝子番号
HLA-A	24	
抗原特異性番号		
○ HLA 抗原 : HLA 遺伝子産物、細胞膜に発現された糖蛋白		

表1 日本における HLA 研究の“摸索の時代” (1957~74)

1957 (S32)	Mac 抗原 (Dausset)
1964	LA (Payne)
1963	4a/4b (van Rood) MLR (Bain)
1964 (S39)	1 st IHWS (Amos ; Wash.) 日本移植学会発足
1965	2 nd IHWS (van Rood ; Leiden)
1967	3 rd IHWS (Ceppellini ; Torino) “HL-A” (locus name)
1970 (S45)	4 th IHWS (Terasaki ; L.A.) 汎太平洋会議 (Amos-石橋) 日本免疫学会発足 (山村会長)
1972	5 th IHWS (Dausset ; Paris) 1*US-JAP.Coop.Seminar (Amos-稲生) Santa Barbara 日本組織適合性研究会 (村上会長)
1973	第1回研究会 (札幌 ; 相沢) (文) 特定研究「免疫の基礎」(相沢班)
1974	第1回日本 HLA ワークショップ (辻・森)

- ② 遺伝学的解析は、国際的共同研究 (ワークショップ) による集団遺伝学的方法を用いる。
- ③ 研究方法などを標準化し、成果は共同研究者の合意により確認され、WHO 委員会が集約、統一する。

表2 国際ワークショップの歩みと HLA 遺伝子

		HLA 領域						
		クラス I 領域				クラス II 領域		
		座 A (LA)	B (FOUR)	C (AJ)	D (LD)	DR (WIA)	DQ (DC, MB)	DP (SB)
HL-A	第3回 IHWS (1967)	3	3	—	—	—	—	—
	第4回 IHWS (1970)	7	13	—	—	—	—	—
	第5回 IHWS (1972)	16	15	—	—	—	—	—
HLA	第6回 IHWS (1975)	20	20	5	6	—	—	—
	第7回 IHWS (1977)	20	31+2	6	11	7	—	—
	第8回 IHWS (1980)	20	40+2	8	12	10	—	—
	第9回 IHWS (1984)	23	47+2	8	19	14+2	3	6
	第10回 IHWS (1987)	24	50+2	11	26	18+2	9	6

表3 日本における HLA 研究の“追いつけ、追い越せ”の時代 (1975~87)

1975 (S50)	8 th IHWC (Kis smeyer-Nielsen ; Århus) “HLA” (region design.)
1977	2* US-JAP. Seminar (Honolulu) 7 th IHWC (Bodmer ; Oxford)
1978	日本 HLA 協会発足
1979	1 st AOHWC (Tsuji ; Hakone)
1980 (S55)	8 th IHWC (Terasaki ; L.A.)
1981	II nd AOHWC (Simond ; Melbourne)
1983	Vth ICI (Yamamura ; Kyoto)
1984	9 th IHWC (Albert-Meyer ; München-Wien)
1985 (S60)	第9回 JHWS (内藤 ; 福岡)
1986	IIIrd AOHWC (Aizawa ; Sapporo)
1987	10th IHWC (Dupont ; N.Y.)

以上のような HLA 研究の特殊性を考慮しつつ、日本における研究の歩みを、要約すると、前述の通り3期に区別される。その内容を簡潔に記すことにする。

摸索の時代 (1957~74) (表1)

Mac 抗原 (HLA-A2抗原) の発見 (Dausset, 1957) にはじまる HLA 系の研究は、第1回 **国際組織適合性ワークショップ IHWS** (Amos 会長, 1964) 以降、組織化され今日に至っている。

日本における組織化された研究は、汎太平洋組織適合性会議 (Amos-石橋, 1970) にはじまり、ついで第1回日米科学会議 (HL-A 協力セミナー) (稲生

表4 日本における HLA ワークショップ

第1回	1974	大阪	辻 公美・森 隆
第2回	1975	福岡	大河内一雄・野本亀久雄
第3回	1976	千葉	宮島哲也
第4回	1976	大阪	森 隆・松山正経
第5回	1977	千葉	宮島哲也
第6回	1978	東京	関口 進
第7回	1980	大阪	宮島哲也
第8回	1982	東京	十字猛夫
第9回	1985	福岡	内藤説也
第10回	1990	浜松	吉田孝人・赤座達也

表5 相沢研究室で発見した新抗原

研究室記号	同類/WS番号	公認番号
Sa-1 (1974)	J-1, SN-1, SAP 1, Bw22J	Bw54 (1977)
LD-Wa (1976)	DYT	Dw15 (1984)
LD-Su (1976)	DHO	Dw12 (1980)
LD-Sh (1976)	DSh	
Hon-7 (1978)	WIA4x7, MT3	DRw53 (1984)
DR7J (1978)	8W12	DRw9 (1980)
Hok-1 (1979)	8W69	Bw59 (1980)
DQWa (1984)	DQWa	DQw4 (1987)

-Amos, サンタ・バーバラ, 1972) の開催となったが、日本の後進性に呆然とした。その折、日本人グループ (稲生, 相沢, 板倉, 松倉, 野本, 折田, 辻, 吉田) は、「今に見ておれ僕たちは、必ずや追いつき、追い越すぞ!!」と奮起を誓って解散した……と

表6 日本人、白人の特徴的なハプロタイプ

A	B	DR	DQ	日本人		白人	
				頻度*	△*	頻度	△
A24	B7	DR1	DQw1	336	146	0	-3
A24	Bw52	DR2	DQw1	781	320	0	-7
A24	Bw54	DR4	DQw4	286	82	0	0
Aw33	B44	DRw13	DQw1	101	66	2	2

A3	B35	DR1	DQw1	0	0	68	33
A3	B7	DR2	DQw1	0	0	179	92
A1	B8	DR3	DQw2	0	0	407	253
A29	B44	DR7	DQw2	0	0	154	104
A1	B57	DR7	DQw2	0	0	99	58

*1万人当り

表7 HLAの生物学的意義

A. 応用的側面

1. 移植抗原▶ 型合わせ
2. 多型性▶ 個人鑑別
3. 人種的特徴▶ 人類学への応用
4. 病気との相関▶ 病因論への貢献

B. 真の存在意義

1. 免疫応答回路における自己識別▶ 生体防御
 - I) クラスI抗原: キラーT細胞拘束分子
 - II) クラスII抗原: 免疫調節拘束分子
2. 多型性▶ 長命、種の保存

表8 HLA研究における新時代、国際化社会の日本(1988~)

1988 (S63)	JOC発足
1989	
1990 (H02)	第10回 JHWS (浜松; 吉田・赤座)
1991 (H03)	第36回「日組適」研究会 (京都; 佐治) 「進化と拡散」研究会から学会へ 11th IHWC (Tsuji; Yokohama)
1992 (H04)	第1回日本組織適合性学会大会 (東京; 柏木)

伝えられている(「サンタ・バーバラの誓い」)。

翌年、日本組織適合性研究会(村上会長)が結成され、その第1回研究会(相沢世話人)ではJ-1抗原(Bw54)の報告があった(十字)。

追いつけ、追い越せの時代(1975~87)(表2, 3)

第6回 IHWS International Histocompatibility Workshop (Kissmeyer-Nielsen 会長, 1975) は、日本人研究者が、日本人の成績を提出した最初の国際ワークショップであるとともに、このWSによって、「HL-A から HLA へ」の大きな進展があったという歴史的な意義を持っている。

国内では、1973年以降、原則として年2回の研究会をもち、1974年以降、随時、日本 HLA ワークショップが開催された(表4)。MLCに関する技術的ワークショップ(笹月健彦)の開催も行われた。

さらにアジア・オセアニア圏の HLA ワークショップ(AOHWC)(実際は国際ワークショップのミニ版といえるであろう)も開催された。

この時期(表2, 3)における日本人研究者の業績は、世界の HLA 研究者から注目されるようになった。たとえば、北大病理学(相沢)研究室で発見され、国際ワークショップで公認された新抗原は表5の通りであるが、同様の研究成果は、日本国内の多くの研究室で記録されている。

この時期の HLA 研究の特徴は、国際的にも、国内的にもクラスII領域の解析が進み、人種の特徴が明らかにされるとともに、各種の疾患と HLA の関連が注目を集め、さらに、HLA の生物学的意義が、組織

適合性から免疫応答の根幹に及ぶものであることが明らかにされたことであろう。(表6, 7)

第10回 IHWS (Dupont 会長, 1987, New York) の理事会は, 第11回 IHWC の日本開催を決定した。(相沢, 辻, 笹月の3世話人が選出された)。

新時代, 国際化社会の日本の時代(1988~)(表8)

日本組織適合性研究会は, 第11回国際ワークショップを成功させるために準備委員会を設置するとともに, 第10回日本 HLA ワークショップ(吉田孝人, 赤座達也世話人, 浜松, 1990) を開催, 血清学的タイピングに新たに生化学的タイピングと DNA タイピングを加えて実施し, 日本人のクラス I に14の新しい抗原を確認した。同研究会は通算36回の研究会を最後に, “日本組織適合性学会”へと脱皮した。

第11回 IHWC (辻 公美会長, 1991) は, 従来からの多くの研究課題に加え, DNA タイピング等の

新時代突入にふさわしい大きな成果をあげることが出来た。

また, 新時代にふさわしい日本組織適合性学会の学術集会は, 第1回(柏木会長), 第2回(片桐会長)を経て, 第3回(吉田会長)へと受け継がれた。また, この間, 第11回日本 HLA ワークショップ(園田俊郎世話人, 鹿児島, 1993)が, DNA タイピングをテーマとして開催された。

日本における HLA 研究の歴史を回顧するとき, 「サンタ・バーバラの誓」(1972) を果たし得た喜びをともにする多くの同僚, 友人を誇りに思う。また, 新時代を切り拓く友人, 後輩に多くを期待している。

注: 本文に関係のある文献の一部は, “HLA 研究の変遷”(HLA ハンドブック, 辻公美・編, サイエンスフォーラム社, 1987) “日本人の HLA”(吉田孝人, 赤座達也・編, 今日の移植 4 巻・別冊特集 2, 1991), および“HLA 1991”(eds Tsuji, K., Aizawa, M. & Sasazuki, T.), Oxford University Press, 1992.