

## HLA アリルの命名規則の改正に関するお知らせ

日本組織適合性学会 HLA 標準化委員会

### はじめに

1987年にHLA分子をコードするHLAアリルを識別するために4桁の数字を使用する命名の規則が施行され、その後1990年に、1桁増やし5桁目を利用してエクソン内の同義置換を区別できるようにした。また、2000年の改正で6桁目と7桁目の2桁の数字で非コード領域の塩基置換を表すようになった。2002年にWHO HLA命名委員会は、今までのルールでは新たに見いだされてくるアリルを収容できないなど不具合が生じてくると予測されることからHLAアリルの命名規則を改正した。この改正点のあらましについて解説する。

HLAアリルの命名に関する基本ルールは、(1)「そのアリルがどのHLA分子をコードしているのか」である。それ以外に、(2)「同じアミノ酸配列をもったHLA分子であっても塩基配列が違っている(同義置換)」, (3)「HLA分子の発現がみられない」、(4)「HLA分子をコードする領域以外の配列に差異がみられる」、(5)「発現量が低い」などということも命名のルールに加味されている。2002年のWHO HLA命名委員会では、基本ルールのうち、(2)と(4)について改正がなされた。また、HLAアリルの命名で3桁目と4桁目の2桁の数字が99を超えてしまった場合の対応が定められた。

### HLA アリルの命名に関する基本ルール

各HLA遺伝子がHLA座の遺伝子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”を冠し、その後ろのハイフン“-”に続けて、HLAクラスI遺伝子のHLA-A分子を規定する遺伝子であれば、HLA-A、HLA-B分子であればHLA-Bというように表わす。一方、HLAクラスII遺伝子の場合、 $\alpha$ 鎖分子をコードする遺伝子を“A”で、 $\beta$ 鎖分子を“B”で、それぞれ表す。また、それぞれの遺伝子座に構造が類似した複数の遺伝子が存在するような場合は、AまたはBの後に1桁のアラビア数字を付けて区別する。例えば、HLA-DQ遺伝子座には、DQ $\beta$ 鎖分子をコードするHLA-DQB1遺伝子以外にも、タンパクをコードしない遺伝子(偽遺伝子)が2種存在し、それぞれHLA-DQB2とHLA-DQB3と表記される。

HLA抗原型と混同しないように、遺伝子シンボルの後にアスタリスク“\*”を付けて、ここで示されているのがアリル名であることを明らかにしている。その後、2桁の数字を用いてHLA抗原型との対応を表す。例えば、HLA-DR13抗原をコードするアリルであれば、HLA-DRB1\*13となる。ただし、例えばHLA-DQA1遺伝子やHLA-DPA1遺伝子ではアリル名と抗原型は対応していない。また、HLA-DPBI遺伝子についても、HLA-DPBI\*01からHLA-DPBI\*06まではHLA-DP抗原との対応がついていたが、HLA-DPBI\*07以降は対応していないなど、一部のアリルはHLA抗原型に対応しない。次に、最初の2桁の数字の後に、さらに2桁の数字を付してアリル名を特定する。すなわち、合計4桁の数字でもってHLAアリルを特定することになるが、この4桁の数字で示されるアリル名は原則として(例外はnullアリル)互いにアミノ酸配列が異なることを意味している。

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、塩基配列上にちがいがみられる同義置換がある場合は、アリル名を特定する4桁の数字のすぐ後の5桁目で識別していた。しかしながら、5桁目の1桁の数字では9種類のアリルしか識別できず、HLA-A\*0201 (HLA-A\*02011からHLA-A\*02016と6種類のアリルが命名されている)やHLA-G\*0101 (HLA-G\*01011からHLA-G\*01018の8種類のアリルが命名されている)のように、今後9種類を超えてしまう可能性が想定されるアリル群も存在する。そこで今回の改正では、5桁目と6桁目の2桁の数字を用いて99種類まで識別可能とした。実際の表記は、HLA-DRB1\*1301を例にすると、HLA-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、いずれもアラ

ニンを意味している。そのため、アレル名を前者は *HLA-DRB1\*130101*、後者は *HLA-DRB1\*130102* と区別する。この同義置換による違いは、アミノ酸配列には違いがないため、移植医療における HLA 型検査などの日常の検査業務においては、あまり大きな意義をもたない。一方、このような5桁と6桁目が表す塩基配列の違いを識別できる検査を行わなかった場合には、単に *HLA-DRB1\*1301* と記載することになる。

HLA 分子をコードしている領域(コード領域)以外に塩基置換がみられるような場合については、7桁目と8桁目の2桁を利用して区別する。例えば、*HLA-DRB3\*010102* にはイントロン1の終わりから13番目の塩基がシトシン (C) であるアレル以外にグアニン (G) に置換しているアレルの存在が明らかとなったので、前者を *HLA-DRB3\*01010201*、後者を *HLA-DRB3\*01010202* と7桁と8桁目に2桁の数字を付記して区別している。これについても前述したように日常の検査業務においてあまり大きな意義はない。ただし、これと似たような命名で *HLA-B\*15010101* と *HLA-B\*15010102N* とがあるが、この場合の後者はイントロン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ひき起こして HLA 分子を発現できなくなっているため、両者の区別は検査上重要な意義がある。このように、何らかの異常により HLA 分子が発現できない塩基配列をもつアレルは、末尾に“null”の頭文字である“N”を付記して発現していないアレルであることを表す。HLA アレルに関する基本ルールをまとめて表したのが表1と図1である。

これ以外にも *HLA-A\*24020102L* と末尾に“L”が付記されたアレルが存在する。HLA 分子の発現量に影響を及ぼすような塩基置換をもつ場合に、末尾に“low”の頭文字である“L”を付記する。2002年の命名法の改正

表1 HLA アレル命名に関する基本ルール

命 名	概 略
<i>HLA-DRB1</i>	HLA遺伝子をシンボルで表す。
<i>HLA-DRB1*13</i>	アスタリスク“*”の後の2桁の数字は、HLA抗原型との対応を表す。また、“*”はアレル名であることを表している。
<i>HLA-DRB1*1301</i>	3桁と4桁目の2桁の数字は、アレ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。また、数字が違うことはアミノ酸が違うことを意
<i>HLA-DRB1*130101</i>	5桁と6桁目の2桁の数字は、アミノ酸置換をとみなわない塩基置換(同義置換)を表す。
<i>HLA-DRB1*13010101</i>	コード領域以外で塩基配列に差異が認められるアレルを、7桁と8桁目の2桁の数字で表す。
<i>HLA-DRB1*13010102</i>	コード領域外の変異によって生じたヌル・アレルを表す。
<i>HLA-DRB1*13010102N</i>	コード領域内の変異によって生じたヌル・アレルを表す。
<i>HLA-A*0215N</i>	コード領域外で塩基配列に異常をきたし、HLA分子の発現量が少なくなってしまう場合に、“low”の頭文字をとって“L”を末尾に付記する。

# ***HLA-DRB1\*13010102N***

遺伝子シンボル

HLA アレル 同義 コード  
特異性 名の 置換 領域外  
特定 特定の 塩基

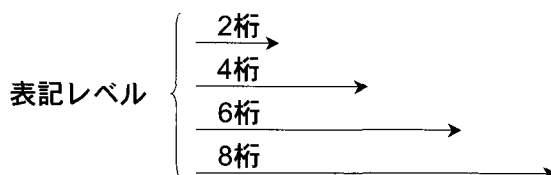


図1

において、新たに S (secreted), C (cytoplasm), A (aberrant) がアレル名の末尾に付記する文字として提唱された。“S” はアレル特異性を示す発現分子が可溶性の分泌分子として存在していることを表し、“C” はアレル産物が細胞質内に存在し、細胞表面にないことを表す。また、“A” は HLA 分子の発現が不明であることを表す。

### 3 桁目と 4 桁目の 2 桁の数字が 99 を超えた場合の対応

HLA アレル名では 1 桁目と 2 桁目によって定義される HLA 抗原への対応特異性を細分化するために、3 桁目と 4 桁目を使用して区別しており、最高で 99 種類の HLA 抗原サブタイプの遺伝子を識別できるようになっている。しかし、*HLA-B\*15*, *HLA-A\*02* や *HLA-DRB1\*13* などではすでに 50 種類以上のアレルが命名されており、また *HLA-B\*15* についてはすでに 70 種類を超えていることから、3 桁目と 4 桁目の 2 桁の数字では収容できなくなる可能性が出てきた。この問題を解決するために、WHO HLA 命名委員会では、これらのアレルについて 90 番台を割り振ることとした。例えば、*HLA-A\*02* は *HLA-A\*0299* の次に命名するアレルを *HLA-A\*9201* とすることになっている。一方、*HLA-DPB1* 遺伝子については 1 桁目と 2 桁目によって定義されるアレルがすでに 90 種類を超えていることから、*HLA-DPB1\*9901* が割り当てられた後は、*HLA-DPB1\*0102*, *HLA-DPB1\*0203* そして *HLA-DPB1\*0302* などとアレル名が割り振られることになった。つまり、最初の 2 桁が HLA-A 抗原型と全く対応しないこととなる。上述した HLA アレルの命名規則の改正点を表 2 にまとめて示した。

表 2 HLA アレルの命名に関する基本ルール改正のまとめ

旧	新
5桁目の1桁の数値で非同義置換を表していた 例： <i>HLA-DRB1*13011</i>	5桁目と6桁目の2桁の数字で同義置換を表すようになった → <i>HLA-DRB1*130101</i>
6桁目と7桁目の2桁で非コード領域の塩基置換を表していた 例： <i>HLA-DRB3*0101201</i>	7桁目と8桁目の2桁で非コード領域の塩基置換を表すこととなった → <i>HLA-DRB3*01010201</i>
3桁目と4桁目の2桁の数字は同義置換を表し、発見順に01から順番に割り振られていた 例： <i>HLA-A*02</i>	3桁目と4桁目の2桁の数字が99を超えた場合は、それ以降のアレルを1桁目と2桁目の2桁の数字を90番台の数字で表すこと → <i>HLA-A*92</i>
<i>HLA-DPB1</i> アレルは基本的にHLA-DP特異性が調べられていないので、新しく見つけられたアレルについては1桁目と2桁目の2桁の数字で割り振られていた	<i>HLA-DPB1</i> アレルについて、 <i>HLA-DPB1*9901</i> が割り当てられた後は、 <i>HLA-DPB1*0102</i> 、 <i>HLA-DPB1*0203</i> そして <i>HLA-DPB1*0302</i> などとアレル名が割り振られることになった。

連絡先

防衛医科大学校検査部

小林 賢

〒359-8513 埼玉県所沢市並木 3-2

電話 042-995-1511 内線 3721

ファックス 042-996-5217

電子メール kobayasi@me.ndmc.ac.jp