

## HLA 抗原 (ヒト白血球抗原) 系

池田久實

北海道赤十字血液センター

HLA(human leukocyte antigen)は、第六染色体短腕上の遺伝子群によってコードされている多数の抗原蛋白群からなっている。第六染色体短腕上には HLA 抗原分子をコードする遺伝子群のみならず、免疫応答の制御や抗原提示に関与する分子をコードする遺伝子群が集中している。補体成分 (C4,C2), 抗原のプロセッシングに関与する LMP2,LMP7、抗原ペプチドを endoplasmic reticulum に運搬する TAP1,TAP2 をコードする遺伝子群はこの HLA 領域に存在する。TNF をコードする遺伝子もこの領域に存在する。当初ヒト白血球上の抗原として発見されたが、白血球のみならず様々な組織や細胞に発現されており、強力な移植免疫反応を惹起することが明らかになった。HLA と同様な多様性と構造、組織分布を有する抗原系はヒト以外の動物種にも存在しており、主要組織適合抗原系 Major Histocompatibility System(MHS)と総称し、それらをコードする遺伝子群は主要組織適合遺伝子複合体 (Major Histocompatibility Complex ,MHC)と呼ばれている。マウスの MHS である H-2 系は最も早くからよく研究されているが、ヒトの MHS、すなわち HLA の研究 は H-2 の知見をお手本に進められてきたといっても過言ではない。すでに述べたように MHC には個体が生存していく上で不可欠な遺伝子群が密集しているが、HLA は強力な移植拒絶反応を起こすことが本来の機能ではなく、例えば病原体を免疫反応によって排除するとき抗原提示を効果的に行う役割がある。HLA は、クラス I とクラス II に大別される。いずれも極めて多様性である。HLA を先天的に欠如する個体は重症の免疫不全状態となる。

HLA-A,HLA-B,HLA-C からなるクラス I は、コードする遺伝子構成が類似し、その遺伝子産物である抗原分子の構造や組織分布も類似しており、有核細胞の殆どに膜蛋白分子として発現している。クラス I は分子量約 56,000 の heterodimer である。

鎖は  $\beta_2$  マイクログロブリン ( $\beta_2$ M) である。鎖のみ第六染色体短腕の HLA 遺伝子でコードされる。クラス I は多様性に富むが、その一部は血清学的に検出可能で、クラス I 抗原と言う。

クラス II は HLA-DR,HLA-DQ,HLA-DP からなり、遺伝子構成、抗原分子の構造や組織分布が類似している。クラス II 抗原分子も heterodimer で二種類の糖蛋白が非共有結合して構成される。鎖 (34,000) も鎖 (29,000) も第六染色体短腕の HLA 遺伝子でコードされる。限定された細胞や組織すなわち B リンパ球、単球、マクロファージ、血管内皮などに発現している。しかしこれら以外でも活性化によって発現するようになる。例えば T リンパ球は活性化するとクラス II を発現する。クラス II も多様性に富んでいるが、その一部はクラス II 抗原として血清学的に検出できる。しかし良質な抗血清が入手困難であり、DNA 配列で多様性 (アレル) を同定する場合が多い。

HLA-D 抗原とは、混合リンパ球反応 mixed lymphocyte reaction(MLR)によって規定される抗原である。二人のリンパ球を混合培養して抗原刺激でリンパ球が増殖する場合は HLA-D が異なるとする。HLA-DP 抗原は元来 MLR の変形である primed lymphocyte test(PLT)で規定された抗原である。

結晶化され X 線解析により HLA 分子の立体構造が明らかにされたことにより、HLA 分子の構造と機能の研究が大いに進んだ。クラス I 分子もクラス II 分子も heterodimer 構造であることは前述したが、これら二つの peptide によってあたかも溝(groove)あるいはポケット似た構造が形成される。この溝に提示される抗原ペプチドが存在することが明らかにされている。例えば、病原体に感染した細胞ではその HLA 分子の溝に病原体の一部 (peptide) が提示され、病原体は感染細胞ごと免疫学的に排除される。

HLA はヒトの主要な移植抗原である。腎臓の移植では HLA 一致の同胞からの移植は HLA が一致していない同胞からの移植よりも生着率が高い。しかしながら最近新しい免疫抑制剤の効果が高く、腎移植では HLA の一致が必須かどうか議論されているところである。しかしこれらの新しい免疫抑制剤の使用をもってしても、長期的には HLA 一致の移植は不一致の移植よりも生存率はよいとされる。臓器組織の移植のうち、骨髄移植は HLA の一致が移植の成績にもっとも反映される。同種血輸血は組織の移植と見なされる。同種血小板の輸血が免疫的原因によって不応となる原因の大部分は HLA 抗原で、免疫的原因とは HLA 抗体による血小板の破壊である。免疫的原因による不応には、原因となる抗原を回避した (適合した) 血小板輸血で対応する。感作の原因となる血小板抗原は主に HLA クラス I 抗原である。

HLA は極めて多様性にとみ、血縁関係のない個体が同一の HLA を持つチャンスは日本人で 10 万人に一人以下、白人では 100 万人に一人以下であるといわれる。しかし、これは HLA の血清学的多様性に基づいて計算された確率である。血清学的多様性は HLA 多様性の一部であり、DNA 多様性に基づいた計算ではチャンスはさらに数分の一となる。このような多様性は免疫系が自己非自己を識別し非自己を排除する時に機能する。ある種の疾患感受性と特定の HLA との相関は特定の抗原ペプチドが特定の HLA 分子に提示されるときに識別機能の障害と考えることもできる。また HLA の多型は法医学の面では個人の同定に有力な武器となる。親から子へと遺伝するハプロタイプは親子鑑定に有用である。