総 説

HLA の基礎知識 1

小川 公明¹⁾

¹⁾ 特定非営利活動法人 白血病研究基金を育てる会

HLA は、ヒトの主要組織適合遺伝子複合体 (MHC) として、1900 年代中ごろに発見されましたが、免疫応答を制御する重要な要素でありヒトの遺伝子の中で最も多型に富むことが知られています。今回は HLA 抗原の多型性および、HLA 抗原と遺伝子の解説を行います。

キーワード：生態防御、免疫、主要組織適合遺伝子複合体、HLA

はじめに

これまで、HLA 検査技術の習得は、主に習熟したラボへの研修で行われて来ました。しかし、近隣に HLA 検査に習熟したラボが存在しない場合や HLA 検査について相談する相手が見つからない場合があることから、日本組織適合性学会では、初心者向けの講習会を過去 2 回実施してきました。これから HLA 検査を始めようとする会員と学会が認定する HLA 検査技術者の資格認定未取得者を対象に、HLA に関する基礎知識をまとめてみました。ベテランの方々には、釈迦に説法となることをお許し下さい。今後 3 回に分けて解説する予定です。

1. 免疫と HLA 発見の歴史

HLA はなぜ存在するのか、なぜ必要なのかを考える際、免疫（疫を免がれる）の仕組みを理解することが重要な基礎となります。そして、免疫は自己・非自己を如何に認識して、非自己を排除していくのが基本になります。自然界には様々な生存を脅かす微生物、ウイルス、カビ、毒素等が存在します。それらと闘い生存を維持する仕組みを生体防御と呼びます。その生体防御の中心が免疫能力であり、それを担っているのがリンパ球、単球

等の免疫担当細胞です。免疫能力を獲得したのは顎を有する脊椎動物からだと考えられています。顎を有する事により捕食活動の幅が広がりますが、一方で獲物の堅い骨などが口に刺さり、微生物が体内に侵入する可能性が拡大します。この時、侵入した微生物を非自己と認識して排除し、身を守ることが出来た動物が生き残って現在に繋がり、身を守ることが出来なかった動物は絶滅したと考えられます (図 1)。

植物はポリフェノール等の抗菌性タンパク質、抗病害虫性タンパク質などを分泌して雑菌・カビ・害虫 等と闘い身を守っています。植物には、自己・非自己の認識・

微生物等の体内進入

↓
自己と非自己を識別
↓
非自己を排除

} 免疫

有顎類以降の脊椎動物が獲得した
生体防御機構

4.5億年前に獲得

図 1 生態防御である免疫

顎のある脊椎動物以降の進化において免疫能力は引き継がれている。

受付日：2016 年 6 月 30 日，受理日：2016 年 8 月 2 日

代表者連絡先：小川 公明 〒105-0013 東京都港区浜松町 1-10-14 住友東新橋ビル 3 号館 5 階 特定非営利活動法人 白血病研究基金を育てる会

TEL: 03-5776-0048 FAX: 03-5776-0046 E-mail: kimiakiogawa@flrf.gr.jp

区別が有りませんので接ぎ木（移植）が可能です。しかも、カボチャとキュウリや、カボチャとスイカの様に種が違っていても一体化（異種移植）してしまいます。自己、非自己の認識については、1936年のSnellによるマウスを用いた重要な研究があります。純系マウス（遺伝的要素が均一の血統）の皮膚移植研究から、同系間での皮膚移植は生着するが、異系間での皮膚移植は拒絶されることが分かりました。そこで、A系とB系を交配させて得られた子供についてみると、子供はA系、B系の要素を共に持ち合わせているため、どちらの系から移植された皮膚でも自己と認識しますので、移植片が生着します。しかし、この子供の皮膚をA系に皮膚移植した場合には、子供が有するB系の要素がA系によって認識されること、B系に皮膚移植した場合には、子供の有するA系の要素が、B系によって認識されること、つまりそれぞれ非自己と認識され、結果として拒絶される事が観察されました。このことから、自己・非自己の認識は系統、つまり遺伝的背景によって決まること、移植片の拒絶や生着には方向性が存在することが分かりました（図2）。この自己・非自己を決める遺伝子群を主要組織適合遺伝子複合体（major histocompatibility complex ; MHC）と呼びます。その後、1950年代にフランスのDaussetは、頻回に輸血を受けた患者の血清中に他人の白血球を凝集させる抗体を発見しました。この抗体が認識する抗原は、その発見の由来から、ヒト白血球抗原（Human Leukocyte Antigen）と命名されました。現在はHLAと略されています。このような抗体はその後、経産婦や妊婦からも発見され、抗体を用いた血清学的検査であるリンパ球細胞障害性試験（lymphocyte cytotoxicity test; LCT）が1960年代にテラサキ（Paul Ichiro Tera-

saki）により考案されました。このことも相まって、多くの研究者がHLA研究に参加したことによりHLAの詳細が分かって来ました。このような研究から、ヒトの自己・非自己を決める因子がHLAであることが分かりました。まさにヒトのMHCがHLAでした（図3）。

2. HLA 抗原（分子）の種類

HLAには、非常に多くの種類の抗原があります¹⁾（表1）。

これらのHLA抗原は、1960年代から1990年代までHLA検査の主流であったテラサキの考案したLCT法を用いた血清学的検査により細分化されたものです。HLA-A、HLA-B、HLA-Cは、リンパ球（T、Bリンパ球）を用いた血清学的検査により、解析されてきました。一方、HLA-Dは、細胞性免疫学的検査であるリンパ球混合培養（mixed lymphocyte culture; MLC）により、抗原を認識したT細胞が幼若化するか否かで識別されたHLA遺伝子座です。その後、Bリンパ球を用いた血清学的検査により、HLA-Dとほぼ相関するHLA抗原が発見され、これがD-relatedの意味からHLA-DRと命名されました。さらに、その後もBリンパ球の検査で別のHLA抗原の遺伝子座が発見され、HLA-DQと命名されました。

これらに対して、HLA-DPは、MLCにより感作された免疫記憶細胞（T細胞）をストックしておき、これを再度被検体と培養を行うPLT検査（primed lymphocyte test）により識別される新たな遺伝子座として解析されてきました。

DNAタイピングが標準となった現在では、HLA-Dを決定する遺伝子座は存在せず、おもにHLA-DR（>HLA-

図2 スネルの移植法則

純系マウスを用いた皮膚移植の実験により確認された。

自己・非自己を規定（1936・スネル）

- 主要組織適合遺伝子複合体
- MHC: Major Histocompatibility Complex

白血球の凝集反応として発見（1952・ドセー）

- ヒト白血球抗原
- HLA: Human Leukocyte Antigen

ヒトのMHCがHLA!!

図3 HLAとは
写真はドセー。

表 1 HLA 抗原の種類

A	B		C	D	DR	DQ	DP
A1	B5	B49(21)	Cw1	Dw1	DR1	DQ1	DPw1
A2	B7	B50(21)	Cw2	Dw2	<i>DR103</i>	DQ2	DPw2
<i>A203</i>	<i>B703</i>	B51(5)	Cw3	Dw3	DR2	DQ3	DPw3
<i>A210</i>	B8	<i>B5102</i>	Cw4	Dw4	DR3	DQ4	DPw4
A3	B12	<i>B5103</i>	Cw5	Dw5	DR4	DQ5(1)	DPw5
A9	B13	B52(5)	Cw6	Dw6	DR5	DQ6(1)	DPw6
A10	B14	B53	Cw7	Dw7	DR6	DQ7(3)	
A11	B15	B54(22)	Cw8	Dw8	DR7	DQ8(3)	
A19	B16	B55(22)	Cw9(w3)	Dw9	DR8	DQ9(3)	
A23(9)	B17	B56(22)	Cw10(w3)	Dw10	DR9		
A24(9)	B18	B57(17)		Dw11(w7)	DR10		
<i>A2403</i>	B21	B58(17)		Dw12	DR11(5)		
A25(10)	B22	B59		Dw13	DR12(5)		
A26(10)	B27	B60(40)		Dw14	DR13(6)		
A28	<i>B2708</i>	B61(40)		Dw15	DR14(6)		
A29(19)	B35	B62(15)		Dw16	<i>DR1403</i>		
A30(19)	B37	B63(15)		Dw17(w7)	<i>DR1404</i>		
A31(19)	B38(16)	B64(14)		Dw18(w6)	DR15(2)		
A32(19)	B39(16)	B65(14)		Dw19(w6)	DR16(2)		
A33(19)	<i>B3901</i>	B67		Dw20	DR17(3)		
A34(10)	<i>B3902</i>	B70		Dw21	DR18(3)		
A36	B40	B71(70)		Dw22			
A43	<i>B4005</i>	B72(70)		Dw23	DR51		
A66(10)	B41	B73		Dw24	DR52		
A68(28)	B42	B75(15)		Dw25	DR53		
A69(28)	B44(12)	B76(15)		Dw26			
A74(19)	B45(12)	B77(15)					
A80	B46	B78					
	B47	B81					
	B48	B82					
		Bw4					
		Bw6					

(Nomenclature : Listing of all recognised serological and cellular HLA specificities より改変, 文献 1)

初期の段階では A 座, B 座が同一の座と考えられていたため番号の数字 (HLA 抗原名称) に重複がない。

DQ>HLA-DP) の総合的な適合度を表していたことが判りました。HLA 抗原には, w が付記された抗原が存在しますが, この w とは, 歴史的にいうと数年におきに開催される国際組織適合性ワークショップにおいて抗原特異性として暫定的に公認されたものに workshop の頭文字を付したことに由来しています。HLA 抗原の特異性が明確に確認されれば抗原名から w が省かれるルールがあり, 1991 年に日本で開催された第 11 回国際組織適合性ワークショップにおいて殆どの HLA 抗原から w が省かれました。しかし, HLA-C については, 補体 (クラス III 領域) との混同を避けるため今後も w を付記す

ることになっています。また, HLA-DP は, 他の HLA 抗原と異なり細胞性免疫学的検査で解析されてきたため, 今後も w が付記されることになっています。HLA-B 座には, Bw4 と Bw6 の 2 つの抗原特異性に w が付記されていますが, これは HLA-B 抗原を 2 分するそれぞれに共通の抗原決定基があるためです²⁾ (表 2)。

HLA 抗原はさらに, ブロード抗原, スプリット抗原, アソシエート抗原に分けられます³⁾ (表 3)。

たとえば, 当初に HLA-B40 と公認された HLA 抗原は, その後解析が進むと二つに分類されることが確認され, HLA-B60(40) と HLA-B61(40) と命名されました。この

HLA-B40 をブロード抗原, HLA-B60 と HLA-B61 をスプリット抗原と呼びます。アソシエート抗原とは, 特定のアリル (対立遺伝子) に対して, 特異的な HLA 抗体が見出されたことにより命名された HLA 抗原です。たとえばアリル A*02:10 の HLA 抗原は, A2 ではなくアソシエート抗原の A210 と命名されています。現在広く行われている DNA タイピング結果から推定される HLA 抗原は, スプリット抗原, アソシエート抗原のレベルで区別できていることが臨床上有用です。HLA 抗原は, 数年におきに開催される国際組織適合性ワークショップにおいて次々に公認されてきましたが, 一度公認された HLA 抗原は, 誤りが確定しない限り削除されません。一方, 誤りが確定した場合は, その HLA 抗原は削除されその番号は欠番とされます。現在, DNA タイピングでは, 新しいアリルの公認数が日々増えていますが,

表 2 Bw4 と Bw6 に関連する HLA 抗原

Bw4	B5, B5102, B5103, B13, B17, B27, B37, B38(16), B44(12), B47, B49(21), B51(5), B52(5), B53, B57(17), B58(17), B59, B63(15), B77(15) A9, A23(9), A24(9), A2403, A25(10), A32(19)
Bw6	B7, B703, B8, B14, B18, B22, B2708, B35, B39(16), B3901, B3902, B40, B4005, B41, B42, B45(12), B46, B48, B50(21), B54(22), B55(22), B56(22), B60(40), B61(40), B62(15), B64(14), B65(14), B67, B70, B71(70), B72(70), B73, B75(15), B76(15), B78, B81, B82

(Nomenclature : Bw4 and Bw6 associated specificities より改変, 文献 2)

Bw4 には, A 座の一部抗原も関連している。

HLA 抗原の種類は, ヒトがヒトの抗原により免疫されたことで生じた反応の識別・分類であるとも言え, この表 1 に示したもので確定されています。

3. HLA 抗原 (分子) の構造

HLA 抗原の分子はアミノ酸が繋がって構成されており, HLA-A, B, C のクラス I 分子は, 45 kDa の α 鎖 (H 鎖) と $\beta 2$ ミクログロブリンとで構成され, α 鎖には, $\alpha 1$, $\alpha 2$, $\alpha 3$ の 3 個のドメインが存在します。これに対して, HLA-DR, DQ, DP のクラス II 分子は, 34 kDa の α 鎖と 28 kDa の β 鎖とで構成され, それぞれ $\alpha 1$, $\alpha 2$ および $\beta 1$, $\beta 2$ のドメインが存在し, クラス I 分子とは異なった分子構造をしています。しかし, クラス I 分子もクラス II 分子も共に細胞膜の反対側の部分に溝があり, そこにクラス I 分子では内因性ペプチドが挟まり, クラス II 分子には外因性ペプチドが挟まっています。クラス I 分子の特異性を決めるアミノ酸配列の違いはこの溝を構成する $\alpha 1$, $\alpha 2$ ドメインに集中しています。また, クラス II 分子の特異性を決めるアミノ酸配列の違いは $\beta 1$ ドメインに集中しています⁴⁾ (図 4)。

HLA 分子の溝とそこに挟まるペプチドとの関係は, 上から見た場合には, ホットドックのようにパン (HLA) の溝にソーセイジ (ペプチド) が挟まった様な形を呈しています。クラス I 分子は, 生体内ではその溝に自己由来のペプチドを挟んでいる場合ならば免疫反応は起こら

表 3 ブロード抗原, スプリット抗原, アソシエート抗原

ブロード抗原	スプリット抗原, アソシエート抗原 (#)	ブロード抗原	スプリット抗原, アソシエート抗原 (#)
A2	A203#, A210#	B39	B3901#, B3902#
A9	A23, A24, A2403#	B40	B60, B61
A10	A25, A26, A34, A66	B51	B5101#, B5103#
A19	A29, A30, A31, A32, A33, A74	B70	B71, B72
A24	A2403#	Cw3	Cw9, Cw10
A28	A68, A69	DR1	DR103#
B5	B51, B52, B5102#, B5103#	DR2	DR15, DR16
B7	B703#	DR3	DR17, DR18
B12	B44, B45	DR5	DR11, DR12
B14	B64, B65	DR6	DR13, DR14, DR1403#, DR1404#
B15	B62, B63, B75, B76, B77	DR14	DR1403#, DR1404#
B16	B38, B39, B3901#, B3902#	DQ1	DQ5, DQ6
B17	B57, B58	DQ3	DQ7, DQ8, DQ9
B21	B49, B50, B4005#	Dw6	Dw18, Dw19
B22	B54, B55, B56	Dw7	Dw11, Dw17
B27	B2708#		

(Nomenclature : Broad, Splits and Associated Antigens より改変, 文献 3)

図4 HLA 分子模式図 (移植・輸血検査学 図2.1より改変, 文献4)

HLA 分子は細胞膜を貫通している。

HLAクラス I 分子によるペプチド抗原提示

HLAクラス II 分子によるペプチド抗原提示

図5 HLA 分子の抗原提示 (移植・輸血検査学 図2.6, 図2.13, 図2.14より改変, 文献5, 6)

HLA クラス I 分子は全ての有核細胞, HLA クラス II 分子は主に抗原提示細胞に発現している。

ないのですが, 細胞ががん化したりウイルスに感染したりした場合には, がん特有のペプチドや, ウイルス特有のペプチドを挟み込みキラー T 細胞 (CD8 陽性 T 細胞) により, 非自己に占領された細胞と判断されて, その細胞が殺されます。いわば, 個 (細胞) を犠牲にして全体 (個体) を守る戦略です。この仕組みはがんワクチン療法にも応用されています。クラス II 分子は, 細胞外に存在する様々な非自己由来のペプチドを挟み込み, これがヘルパー T 細胞 (CD4 陽性 T 細胞) に認識されることで情報を伝えて免疫を活性化します。そして, その非自己に対する攻撃力である抗体等を産生して生命を維持

します。このように HLA 分子は直接的に免疫機能に関与しています^{5,6)} (図5)。

4. HLA 遺伝子領域の構成 (種類と構造)

HLA 抗原を決定する遺伝子は, 第6染色体の短腕部の非常に狭い領域に存在します。遺伝子の存在する場所 (位置, 領域) を座 (locus) と呼びます。A 座, B 座, C 座の遺伝子によって作られる HLA 抗原 (分子) をクラス I 抗原 (分子) と呼び, 核を有する全ての細胞および血小板の細胞膜に発現しています。これに対して, DR 座, DQ 座, DP 座の遺伝子によって作られる HLA

抗原（分子）をクラス II 抗原（分子）と呼び、免疫の主導権を握る抗原提示細胞（単球，マクロファージ，樹状細胞，B 細胞）に局限して発現しています。一方，クラス I 抗原（分子）の遺伝子が存在するクラス I 領域と，クラス II 抗原（分子）の遺伝子が存在するクラス II 領域の間をクラス III 領域と呼び，ここには補体等を規定する遺伝子が存在します（図 6）。

つぎに，HLA クラス I 分子と遺伝子構造を示します⁷⁾（図 7）。

HLA クラス I 分子の多型性（アミノ酸配列の違い）は， $\alpha 1$ ドメイン， $\alpha 2$ ドメインに集中しているため，DNA タイピングではエクソン 2，3 の情報が重要になります。HLA クラス II 分子と遺伝子構造を示

します⁸⁾（図 8）。

HLA クラス II 分子の多型性は，主に $\beta 1$ ドメインに存在しますが， $\alpha 1$ ドメインにも若干の多型性が知られて

第6染色体

図 6 HLA 領域の遺伝子地図

図 7 HLA クラス I 分子構造と遺伝子構造（移植・輸血検査学 図 2.3 より改変，文献 7）

$\beta 2$ ミクログロブリンには，遺伝的多型性がない。

図 8 HLA クラス II 分子構造と遺伝子構造（移植・輸血検査学 図 2.10 より改変，文献 8）

図9 HLA-DR 領域の遺伝子地図 (移植・輸血検査学 図 2.12 より改変, 文献 7)

います。HLA クラス II 分子の β 鎖を支配する遺伝子を B 遺伝子, α 鎖を支配する遺伝子を A 遺伝子と呼びます。表 1 に記載された, DR1 ~ DR18, DQ1 ~ DQ9, DPw1 ~ DPw6 の特異性を決めているのは主に β 鎖ですが, β 鎖は複数存在しており, なかでも生物学的に重要な鎖を 1 としています。つまり, DNA タイピングでは, DRB1, DQB1, DPB1 をタイピングすることにより, 前述の HLA 抗原の特異性を決めることができます。

DR 座はさらに複雑です。表 1 の DR の下段に DR51, DR52, DR53 と番号が飛んだ DR 抗原が記載されていますが, DR51 は DRB5 遺伝子, DR52 は DRB3 遺伝子, DR53 は DRB4 遺伝子にそれぞれ支配されています。また, それぞれが一部の DR 抗原と強く連鎖しています。たとえば, DR4 と DR13 を保有しているヒトは, DR52 と DR53 も保有しています⁷⁾ (図 9)。

(次号へつづく)

文献

- 1) Nomenclature: Listing of all recognized serological and cellular HLA specificities. http://hla.alleles.org/antigens/recognised_serology.html
- 2) Nomenclature: Bw4 and Bw6 associated specificities. <http://hla.alleles.org/antigens/bw46.html>
- 3) Nomenclature: Broad, Splits and Associated Antigens. http://hla.alleles.org/antigens/broads_splits.html
- 4) 大谷文雄: HLA 分子の種類と構造. 移植・輸血検査学 (猪子英俊, 笹月健彦, 十字猛夫 監修, 大谷文雄, 木村彰方, 小林賢, 鈴木洋司, 徳永勝士 編), 講談社, p. 24-25, 2004.
- 5) 椎名隆: HLA クラス I 分子の発現様式と機能. 移植・輸血検査学 (猪子英俊, 笹月健彦, 十字猛夫 監修, 大谷文雄, 木村彰方, 小林賢, 鈴木洋司, 徳永勝士 編), 講談社, p. 38-39, 2004.
- 6) 西村泰治: HLA クラス II 分子の発現様式と機能. 移植・輸血検査学 (猪子英俊, 笹月健彦, 十字猛夫 監修, 大谷文雄, 木村彰方, 小林賢, 鈴木洋司, 徳永勝士 編), 講談社, p. 50-53, 2004.
- 7) 椎名隆: HLA クラス I 遺伝子群の構造. 移植・輸血検査学 (猪子英俊, 笹月健彦, 十字猛夫 監修, 大谷文雄, 木村彰方, 小林賢, 鈴木洋司, 徳永勝士 編), 講談社, p. 34-36, 2004.
- 8) 西村泰治: HLA クラス II 遺伝子群の構造. 移植・輸血検査学 (猪子英俊, 笹月健彦, 十字猛夫 監修, 大谷文雄, 木村彰方, 小林賢, 鈴木洋司, 徳永勝士 編), 講談社, p. 45-50, 2004.

Basic knowledge 1 of HLA

Kimiaki Ogawa¹⁾

¹⁾Friends of Leukemia Research Fund (NPO)

HLA is a major histocompatibility complex in human. HLA was discovered at the mid-1900s and recognized as an important element of immune response reaction. HLA contains the most polymorphic genes in humans. I will comment on polymorphisms in the HLA antigen and HLA genes.

Key Words: biological defense, immunity, major histocompatibility complex, HLA

©2016 日本組織適合性学会