
総 説

HLA 抗原遺伝子の構成と眼疾患との関連

水 木 信 久, 大 野 重 昭

横浜市立大学医学部眼科学教室

要 約

ヒトの主要組織複合体 (major histocompatibility complex : MHC) の産物であるヒト白血球抗原 (human leucocyte-associated antigen : HLA) は高度な遺伝的多型性を有し, 自己と非自己の識別を通じて免疫応答を制御していることが知られている. 近年, HLA の高次立体構造の解明により, 外来抗原(または自己抗原), HLA, T 細胞レセプターの相互作用において有力な仮説(ホットドックモデル)が提唱され, 様々な疾患で免疫遺伝学的発生機構が研究されてきている. また, ベーチェット病, 原田病をはじめとする HLA と関連する種々の眼疾患においても分子生物学的アプローチがなされており, 今後, 遺伝子レベルでの疾患発症機構の解明がなされてくるものと思われる. 本稿では HLA 抗原の遺伝子構成の話題を中心に, 代表的な眼疾患における疾患感受性機構について最近の知見を交えて概説する. (日眼会誌 96 : 417-431, 1992)

キーワード : HLA, DNA タイピング, 抗原提示, 眼疾患, 疾患感受性遺伝子

Gene Organization of HLA and Its Association with Ocular Disease

Nobuhisa Mizuki and Shigeaki Ohno

Department of Ophthalmology, Yokohama City University School of Medicine

Abstract

It is now evident that the human major histocompatibility complex (MHC), human leucocyte-associated antigen (HLA), regulates the immune response through discrimination between autologous and non autologous substances thereby displaying a high degree of genetic polymorphism. In recent years, the three-dimensional structure of HLA has been clarified by crystal analysis and provides the attractive hypothesis, the so-called hotdog model, explaining the interactions of foreign antigens (or autologous antigens), HLA and T cell receptors and has a great impact on various studies on immunogenetic mechanisms underlying the development of many diseases. Thus, several HLA-associated ocular diseases such as Behçet's disease and Harada's disease have also been analyzed from this point of view by means of recombinant DNA techniques, enabling elucidation of molecular mechanisms of susceptibility to these diseases. This paper describes a general outline of HLA, especially its genetical structure, as well as recent analysis of molecular mechanisms of the predisposition to representative ocular diseases. (*Acta Soc Ophthalmol Jpn* 96 : 417-431, 1992)

Key words : HLA, DNA typing, Antigen presentation, Ocular disease, Disease susceptibility gene

別刷請求先 : 236 横浜市金沢区福浦 3-9 横浜市立大学医学部眼科学教室 水木 信久

(平成3年7月17日受付, 平成3年9月4日改訂受理)

Reprint requests to: Nobuhisa Mizuki, M.D. Department of Ophthalmology, Yokohama City University School of Medicine, 3-9 Fukuura Kanazawa-ku, Yokohama 236, Japan

(Received July 17, 1991 and accepted in revised form September 4, 1991)

I 緒 言

ABO血液型の発見者である Landsteiner が 1931年、組織、臓器移植における組織適合性の問題を示唆して以来、さまざまな研究がなされてきた。Gorer¹⁾はマウスの兄妹間移植実験において、ドナーとレシピエント間で型を一致させることで、その移植成績を著明に改善させる一連の抗原系(H-2抗原系)を発見し、その種にとって最も強い移植抗原系を主要組織適合抗原と名付けた。その後 Snell, Benacerraf らによる遺伝的解析によりそれらをコードする複数の遺伝子座が発見され、主要組織適合複合体(major histocompatibility complex; MHC)と命名された²⁾。続いて、ヒトの主要組織適合複合体である human leucocyte-associated antigen (HLA) 抗原系が、白血球型とも言うべきアロ抗原を認識するアロ抗原血清の研究により確立された³⁾。

HLA 抗原は極めて高度な遺伝的多型性を有する膜抗原であり、移植におけるドナーとレシピエントの型の一致が移植の成功の鍵となることは言うまでもないが、HLA 抗原の本来の機能は自己と非自己の識別を通じて免疫応答を支配している点にあることが最近の分子レベルでの解析により明らかになりつつある。すなわち、HLA 抗原は外来抗原が侵入した際にマクロファージやリンパ球などの免疫担当細胞間の相互作用に遺伝的拘束因子として機能し、それらを非自己(敵)として認識し駆逐するために、T、B 細胞を誘導・分化させ免疫応答を制御している。本稿では最近の分子生物学的な技術を用いて得られている HLA に関する最新の知見を HLA 抗原遺伝子の話題を中心に概説してみたい。

II HLA 抗原の分類、構造、発現

HLA 抗原はその構造、機能、発現している細胞などの点からクラス I 抗原とクラス II 抗原の 2 つに分類される。HLA 遺伝子領域にはクラス I 抗原遺伝子とクラス II 抗原遺伝子の間に補体などをコードする遺伝子群があり、クラス III 抗原遺伝子と呼ばれているが、HLA 抗原とは機能的には関係ない。HLA 抗原は自己、非自己の識別にふさわしく高度の遺伝的多型性を有し、多くのアロ抗原(タイプ)が知られている(表 1)。

1. クラス I 抗原

クラス I 抗原は HLA-A, B, C 抗原が従来より知ら

れていたが、最近、遺伝子クローンの解析より新しく、E, F, G 抗原⁴⁾⁵⁾が見出されている(図 1)。F, G 抗原遺伝子はマウスにおける Qa/TL 抗原遺伝子に相当する位置にマップされているが機能的な相同性については現在のところ不明である⁶⁾。クラス I 抗原は、分子量 45,000 の H 鎖(α 鎖)の糖ペプチドと分子量 12,000 のポリペプチドである β_2 ミクロglobulin よりなるが、 β_2 ミクロglobulin は HLA 抗原の細胞膜への移送に関与していると言われている⁷⁾。H 鎖はその一部の領域が細胞膜を貫通し細胞質内に入りこんでいるが、それぞれ TM (膜結合領域)、CY (細胞内領域)と呼ばれている(図 2)。

クラス I 抗原は赤血球、精子を除くほとんどすべての有核細胞の細胞膜において発現しているが、特に免疫系に関与する T 細胞、B 細胞などで強く発現しており、一方で弱い発現しか認められない線維芽細胞、筋肉、神経細胞では interferon- α , β , γ (IFN- α , β , γ), tumor necrosis factor (TNF) などにより発現が増強されることが知られている。

2. クラス II 抗原

クラス II 抗原は HLA-DR, DQ, DP 抗原の 3 種類に分類され、分子量 33,000~35,000 の α 鎖と 27,000~29,000 の β 鎖の 2 つの糖ペプチドよりなる細胞膜抗原であるが、クラス I 抗原と異なり α 鎖、 β 鎖ともに TM, CY 領域を持っている(図 2)。また、クラス II 抗原には invariant chain (Ii 鎖)と呼ばれる分子量 33,000 のポリペプチドの存在が知られているが、Ii 鎖は小胞体中で合成されたばかりのクラス II 抗原に直ちに結合し、抗原ペプチドとクラス II 抗原との結合(図 6 と V 節参照)を妨げることが知られており、このため、細胞内合成された内在性の外来抗原(例えば感染ウイルス由来の抗原)はクラス II 抗原には提示されずクラス I 抗原特異的に提示されると考えられる。また、Ii 鎖はクラス II 抗原のエンドゾームへの移送(局在化)にも関与しており、エンドゾーム内の酸性条件下でクラス II 抗原より遊離することにより、クラス II 抗原をエンドサイトーシスにより外界から取り込んだ外来抗原由来ペプチドとの結合を可能にさせるとも考えられている⁸⁾。いずれにしても、Ii 鎖の存在が、クラス I 抗原とクラス II 抗原の外来抗原の由来(外来性か内在性か)による結合の相違の一因となっているといえる⁹⁾(図 3)。

この他にリンパ球混合培養という細胞学的なタイピングにより決定される D 抗原タイプが存在するが、こ

表 1 HLA 抗原アロ特異性 (1987年国際組織適合性ワークショップによる)

A	B	C	D	DR	DQ	DP
A1	B5	Bw53	Cw1	Dw1	DR1	DQw1 DPw1
A2	B7	Bw54(w22)	Cw2	Dw2	DR2	DQw2 DPw2
A3	B8	Bw55(w22)	Cw3	Dw3	DR3	DQw3 DPw3
A9	B12	Bw56(w22)	Cw4	Dw4	DR4	DQw4 DPw4
A10	B13	Bw57(17)	Cw5	Dw5	DR5	DQw5(w1) DPw5
A11	B14	Bw58(17)	Cw6	Dw6	DRw6	DQw6(w1) DPw6
Aw19	B15	Bw59	Cw7	Dw7	DR7	DQw7(w3)
A23(9)	B16	Bw60(40)	Cw8	Dw8	DRw8	DQw8(w3)
A24(9)	B17	Bw61(40)	Cw9(w3)	Dw9	DR9	DQw9(w3)
A25(10)	B18	Bw62(15)	Cw10(w3)	Dw10	DRw10	
A26(10)	B21	Bw63(15)	Cw11	Dw11(w7)	DRw11(5)	
A28	Bw22	Bw64(14)		Dw12	DRw12(5)	
A29(w19)	B27	Bw65(14)		Dw13	DRw13(w6)	
A30(w19)	B35	Bw67		Dw14	DRw14(w6)	
A31(w19)	B37	Bw71(w70)		Dw15	DRw15(2)	
A32(w19)	B38(16)	Bw70		Dw16	DRw16(2)	
Aw33(w19)	B39(16)	Bw72(w70)		Dw17(w7)	DRw17(3)	
Aw34(10)	B40	Bw73		Dw18(w6)	DRw18(3)	
Aw36	Bw41	Bw75(15)		Dw19(w6)		
Aw43	Bw42	Bw76(15)		Dw20	DRw52	
Aw66(10)	B44(12)	Bw77(15)		Dw21		
Aw68(28)	B45(12)			Dw22	DRw53	
Aw69(28)	Bw46	Bw4		Dw23		
Aw74(w19)	Bw47	Bw6		Dw24		
	Bw48			Dw25		
	B49(21)			Dw26		
	Bw50(21)					
	B51(5)					
	Bw52(5)					

()はスプリットされる抗原タイプを示す

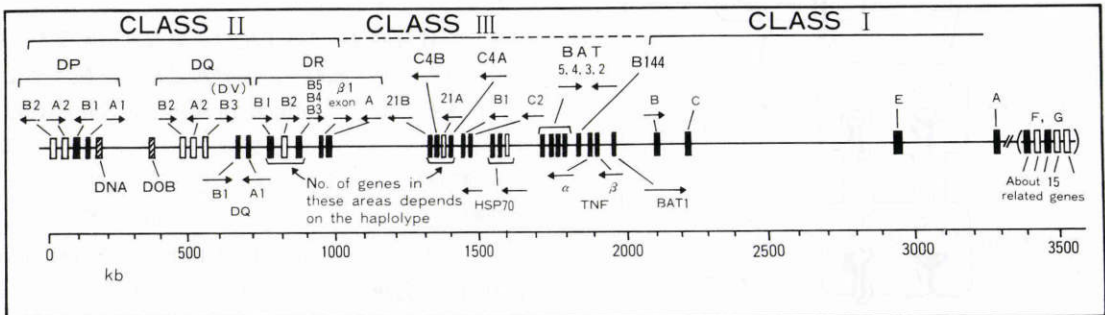


図 1 HLA 遺伝子領域の遺伝子構造. HLA 遺伝子群は第 6 染色体短腕に位置している. F と G 遺伝子は A 遺伝子より染色体末端側 (この図では右側) に位置していることは分かっているが, 相対的位置関係は明らかではない. (文献33)から引用)

■ : 発現している遺伝子, □ : 偽遺伝子 (発現されない遺伝子), ▨ : 遺伝子構造は正常であるが, 発現蛋白が同定されない遺伝子, kb : キロ塩基対
矢印は遺伝子の方向性を表す.

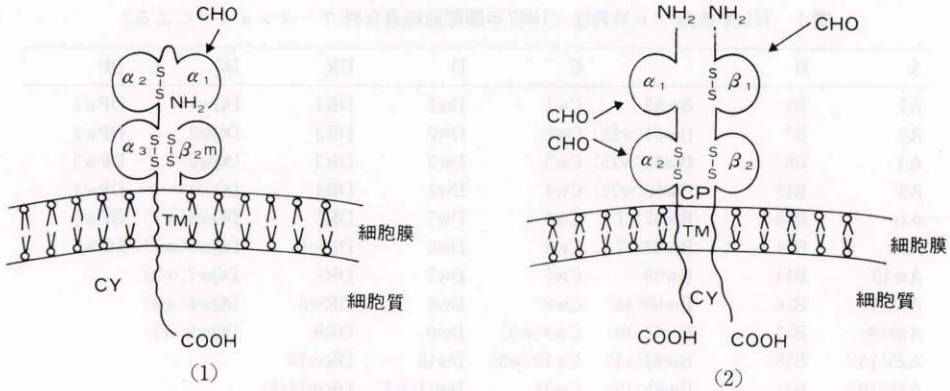


図2 (1) HLA クラス I 抗原の構造, 遺伝的多型性, すなわちアロ抗原決定基は H 鎖の α_1 と α_2 ドメインに集中している.

α_1 : α_1 ドメイン, α_2 : α_2 ドメイン, α_3 : α_3 ドメイン, β_{2m} : β_2 ミクログロブリン
 TM: 膜結合領域 (transmembrane region), CY: 細胞内領域 (cytoplasmic region), S-S: S-S 結合 -CHO: 糖鎖

(2) HLA クラス II 抗原の構造, 遺伝的多型性, すなわちアロ抗原決定基は DR, DQ, DP 抗原については β 鎖の β_1 ドメイン, DQ 抗原 (特に DQw1) については DQ α 鎖の α_1 ドメインにも存在している.

α_1 : α_1 ドメイン, α_2 : α_2 ドメイン, β_1 : β_1 ドメイン, β_2 : β_2 ドメイン, CP: 結合ペプチド (connecting peptide)
 TM: 膜結合領域 (transmembrane region), CY: 細胞内領域 (cytoplasmic region), S-S: S-S 結合, -CHO: 糖鎖
 (文献33)から引用)

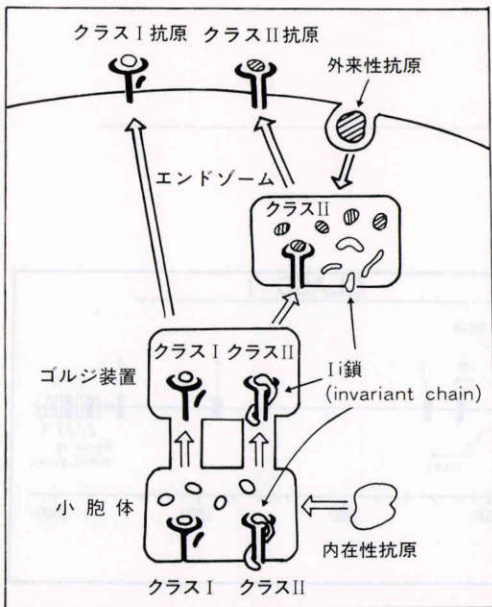


図3 クラス I 抗原とクラス II 抗原の抗原提示の相違. (文献33)から引用)

これは特定の D 抗原という抗原があるわけではなく DR 抗原と DQ 抗原の両者が D 抗原エピートープを形成し

ていると考えられている. DR 抗原遺伝子と DQ 抗原遺伝子は非常に近接して位置し連鎖不平衡の関係にあるため, DR, DQ, D アロ抗原は互いに相関している (表 2). 一方, DP 抗原遺伝子は HLA 領域のセントロメア末端側に位置し, DQ 抗原遺伝子との間に組み換えのホットスポットがあるため, DP アロ抗原と DR, DQ, D アロ抗原の間には一部について弱い相関が認められているにすぎない.

クラス II 抗原はクラス I 抗原と異なり, 免疫担当細胞や一部の特別な細胞にのみ発現されている. すなわち, 抗原提示細胞 (antigen presenting cell; APC) であるマクロファージ, B 細胞, ランゲルハンス細胞, 樹状細胞や活性化 T 細胞等の免疫系の細胞や胸腺上皮細胞, メラノーマ細胞などにその発現が観察されている. また, クラス II 抗原は INF- γ や interleukin-4 (IL-4) で発現の上昇, 誘導が認められ, プロスタグランジン E で逆に抑制される.

III HLA 抗原の遺伝子構成

HLA 抗原遺伝子領域はヒト第 6 染色体短腕部に位置し, 進化の過程で遺伝子重複や遺伝子変換を繰り返しながら 3,500 kb にわたる巨大な領域を形成してき

表2 DR 特異性と D, DRw52/53, DQ 特異性との関係

HLA-DR		HLA-D	HLA-DRw52/52D	HLA-DQ
HLA-DR1		Dw1		DQw5(DQw1)
		Dw20		DQw5(DQw1)
HLA-DR2	DRw15	Dw2		DRw6(DQw1)
	DRw15	Dw12		DRw6(DQw1)
	DRw16	Dw21		DRw5(DQw1)
	DRw16	Dw22		DRw7(DQw3)
HLA-DR3	DRw17	Dw3	DRw52a, Dw24	DQw2
	DRw17	Dw3 variant	DRw52b, Dw25	DQw2
	DRw18	Dw new	DRw52a, Dw24	DQw4
HLA-DR4		Dw4	DRw53	DQw7(DQw3)
				DQw8(DQw3)
		Dw10	DRw53	DQw8(DQw3)
		Dw13	DRw53	DQw7(DQw3)
				DQw8(DQw3)
		Dw14	DRw53	DQw8(DQw3)
		Dw15	DRw53	DQw4
HLA-DR5	DRw11	Dw5	DRw52b, Dw25	DQw7(DQw3)
	DRw11	DB2	DRw52b, Dw25	DQw1
	DRw12	DB6	DRw52b, Dw25	DQw7(DQw3)
HLA-DRw6	DRw13	Dw18	DRw52a, Dw24	DQw6(DQw1)
	DRw13	Dw18	DRw52b, Dw25	DQw1
	DRw13	Dw19	DRw52c, Dw26	DQw6(DQw1)
	DRw14	Dw9	DRw52b, Dw25	DQw5(DQw1)
HLA-DR7	DRw14	Dw16	DRw52a, Dw24	DQw7(DQw3)
		Dw7	DRw53	DQw2
		Dw17	DRw53	DQw2
		Dw11		DQw9(DQw3)
		Dw11	DRw53	DQw9(DQw3)
HLA-DRw8		DB1	DRw53	DQw2
		Dw8.1		DQw4
		Dw8.2		DQw4
		Dw8.3		DQw1
HLA-DR9		Dw8.3		DQw7(DQw3)
		Dw23	DRw53	DQw9(DQw3)
HLA-DRw10		Dw new	DQw5(DQw1)	
HLA-DR Bon		Dw new	DQw1	

() はスプリットされる抗原タイプを示す。

DR Bon, DB1, DB2, DB6, Dw new はいまだ公認されていない新しく見出された特異性である。

た¹⁰⁾。このうち約2,000 kb はクラス I 抗原遺伝子, 約1,100 kb はクラス II 抗原遺伝子からなり, 残りは補体群などをコードするクラス III 抗原遺伝子より構成されている(図1)。しかし全領域がクローニングされたわけではなく, 未だ未知の遺伝子が存在していると考えられる。クラス III 抗原遺伝子とクラス I 抗原遺伝子(HLA-B 抗原遺伝子)間距離は400 kb あり, すでにクローニングが完了されているが, その領域には20個の non-HLA 遺伝子(HLA とは機能的に関係のない遺伝

子)が同定されている。TNF α , β 遺伝子¹¹⁾, heat shock protein 70 (HSP 70) 遺伝子¹²⁾, B 144 遺伝子¹³⁾, B associated transcript (BAT) 遺伝子¹⁴⁾¹⁵⁾などがこの領域に見出されている。

1. クラス I 抗原遺伝子

クラス I 抗原(A, B, C 抗原)は, それぞれ HLA-A, B, C 座に位置する単一遺伝子によってコードされる。このため, HLA クラス I 抗原遺伝子はほぼ血清学的に決定された特異性に対応している。前述したように

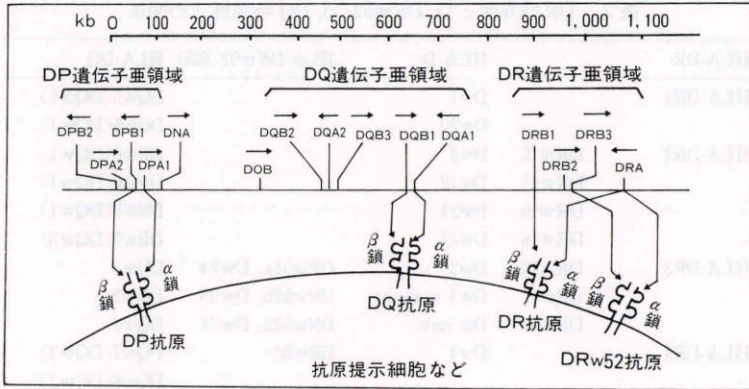


図4 HLA クラスII抗原遺伝子領域の遺伝子構造. DRB 領域は DR3, DR5, DRw-6 (DRw52グループ) ハプロタイプについて図示した. 他のハプロタイプについては DRB 遺伝子領域の構成が異なる. 詳細については表3および本文参照.

表3 ハプロタイプ別にみた各クラスII抗原遺伝子の構造と機能

ハプロタイプ	遺伝子構造	機 能
DR1	DRA 遺伝子 DRB1遺伝子 DRB2遺伝子	多型性(-), DR1 α 鎖をコード 多型性(+), DR1 β 鎖をコード 偽遺伝子
DR2	DRA 遺伝子 DRB1遺伝子 DRB2遺伝子 DRB5遺伝子 (DRB3遺伝子)	多型性(-), DR2 α 鎖をコード 多型性(-), DR2b β 鎖をコード 偽遺伝子 多型性(+), DR2a β 鎖をコード
DR 抗原	DR3 } DR5 } +DRw52 DRw6 }	DRA 遺伝子 多型性(-), DR3, DR5, DRw6 α 鎖の1つと DRw52 α 鎖をコード DRB1遺伝子 多型性(+), DR3, DR5, DRw6 β 鎖の1つをコード DRB2遺伝子 偽遺伝子 DRB3遺伝子 多型性(-), DRw52 β 鎖をコード
	DR4 } DR7 } +DRw53 DR9 }	DRA 遺伝子 多型性(-), DR4, DR7, DR9 α 鎖の1つと DRw53 α 鎖をコード DRB1遺伝子 多型性(+), DR4, DR7, DR9 β 鎖の1つをコード DRB2遺伝子 偽遺伝子 DRB3遺伝子 偽遺伝子 DRB4遺伝子 多型性(-), DRw53 β 鎖をコード
DRw8	DRA 遺伝子 DRB1遺伝子	多型性(-), DRw8 α 鎖をコード 多型性(+), DRw8 β 鎖をコード
DQ 抗原	DQA1遺伝子 DQA2遺伝子 DQB1遺伝子 DQB2遺伝子 DQB3遺伝子	多型性(+), 各 DQ 抗原の α 鎖をコード 偽遺伝子 多型性(+), 各 DQ 抗原の β 鎖をコード 偽遺伝子 偽遺伝子
DP 抗原	DPA1遺伝子 DPA2遺伝子 DPB1遺伝子 DPB2遺伝子	多型性(+), 各 DP 抗原の α 鎖をコード 偽遺伝子 多型性(+), 各 DP 抗原の β 鎖をコード 偽遺伝子

クラス I 抗原遺伝子にはさらに HLA-E, F, G の 3 種類
の発現の認められる遺伝子の存在が知られている
が, これらも含めてクラス I 抗原遺伝子領域には約 17
個の遺伝子 (残る 11 個は偽遺伝子と考えられている)
が見出されている。

2. クラス II 抗原遺伝子

クラス II 抗原遺伝子領域は図 4 で示す様にセントロ
マ側から DP 遺伝子亜領域, DNA (以前の DO α また
は DZ α), DOB (以前の DO β), DQ 遺伝子亜領域,
DR 遺伝子亜領域の順に位置している。クラス I 抗原
と異なりクラス II 抗原は α 鎖 (A) と β 鎖 (B) の 2
つの遺伝子によりコードされる。DR 抗原遺伝子につ
いてはハプロタイプにより遺伝子の数や構成が異なっ
ている (表 3)。血清学的に DR 3, DR 5, DR 6 は
DRw 52 と DR 4, DR 7, DR 9 は DRw 53 とそれぞれ

100% 相関が認められるが, これはこの様なハプロタイ
プの遺伝子構成の違いに起因している。

ここで, HLA 抗原遺伝子の命名法について少し触
れておく。以前より明確な基準がなされずに命名され
ていたため少なからず混乱を招いていたが, 1987 年の
第 10 回国際組織適合性ワークショップ以後新しい
HLA 命名法が採択された。これは塩基配列またはア
ミノ酸配列が明らかにされた遺伝子についてのみ適用
され, α 鎖遺伝子は A, β 鎖遺伝子は B と呼ばれてい
る。この新しい HLA 命名法に基づいた HLA 抗原遺
伝子の表記法⁵⁾¹⁶⁾を図 5 に記した。

また, 現在知られている HLA 対立遺伝子及びその
血清との対応を表 4, 5 に記した。なお, 1991 年 11 月,
横浜で開催された第 11 回国際組織適合性ワーク
ショップの会議の結果を踏まえて, 従来の対立遺伝子,

表 4 HLA クラス I 抗原の対立遺伝子

HLA alleles	抗血清による HLA 特異性	HLA alleles	抗血清による HLA 特異性	HLA alleles	抗血清による HLA 特異性
A*0101	A1	B*0701	B7	Cw*0101	Cw1
A*0201	A2	B*0702	B7	Cw*0201	Cw2
A*0202	A2	B*0801	B8	Cw*0202	Cw2
A*0203	A2	B*1301	B13	Cw*0301	Cw3
A*0204	A2	B*1302	B13	Cw*0501	Cw5
A*0205	A2	B*1401	B14	Cw*0601	Cw6
A*0206	A2	B*1402	Bw65(14)	Cw*0701	Cw7
A*0207	A2	B*1501	Bw62(15)	Cw*1101	Cw11
A*0208	A2	B*1801	B18	Cw*1201	—
A*0209	A2	B*2701	B27	Cw*1301	—
A*0210	A2	B*2702	B27	Cw*1401	—
A*0301	A3	B*2703	B27		
A*0302	A3	B*2704	B27		
A*1101	A11	B*2705	B27		
A*2401	A24(9)	B*2706	B27		
A*2501	A25(10)	B*3501	B35		
A*2601	A26(10)	B*3701	B37		
A*2901	A29(w19)	B*3801	B38(16)		
A*3001	A30(w19)	B*3901	B39(16)		
A*3101	A31(w19)	B*4001	Bw60(40)		
A*3201	A32(w19)	B*4002	B40		
A*3301	Aw33(w19)	B*4101	Bw41		
A*6801	Aw68(28)	B*4201	Bw42		
A*6802	Aw68(28)	B*4401	B44(12)		
A*6901	Aw69(28)	B*4402	B44(12)		
		B*4601	Bw46		
		B*4701	Bw47		
		B*4901	B49(21)		
		B*5101	B51(5)		
		B*5201	Bw52(5)		
		B*5701	Bw57(17)		
		B*5801	Bw58(17)		

(1) クラス I 抗原					(2) クラス II 抗原								
HLA-A	*	<u>0</u>	<u>2</u>	<u>0</u>	HLA-D	R	B	<u>1</u>	*	<u>0</u>	<u>1</u>	<u>0</u>	<u>1</u>
	①	②	③	④		①	②	③	④	⑤	⑥	⑦	
① クラス I 抗原遺伝子座を表す (A, B, C, E, F, G) ② クラス I 抗原領域の場合には用いても用いなくてもよいが、用いない場合は <i>italic</i> で表記することが必要である ③ 最も強く関連性を示す血清学的に決められた特異性を表す数字 (basic number : 基数) ④ ③の中でさらに細分化された対立遺伝子を表す数字					① クラス II 抗原遺伝子を表す ② 亜領域名称 (R, Q, P, O, N) ③ α 鎖をコードするものは A, β 鎖をコードするものは B を置く ④ 2つ以上の α 鎖もしくは β 鎖が存在する場合にその区別を表す ⑤ クラス II 抗原遺伝子ではアステリスクは必須である ⑥ 基本的にはクラス I 抗原(1)の③と同様 ⑦ クラス I 抗原(1)の④と同様								

図5 HLA 抗原対立遺伝子の表記法。

アロ抗原に加えてさらに新しく数多くの対立遺伝子、アロ抗原が認められている。いずれ Oxford University Press より HLA in 1991 が出版予定であるので併せて参照されたい。

IV HLA-DNA タイピングの現状

従来より HLA-A, B, C, DR, DQ 抗原各タイプはアロ抗血清を用いた補体依存性リンパ球傷害試験により、D 抗原タイプは一次リンパ球混合培養、DP 抗原タイプは二次リンパ球混合培養によりそれぞれ決定されてきた。しかしながら、D 抗原や DP 抗原のタイピング法は煩雑で判定も困難であること、または、血清学的に同じ型と決定されるタイプであっても遺伝子レベルではさらに細分化されることが最近の塩基配列の決定により明らかになりつつあるため(表4, 表5), DNA タイピングは HLA 抗原、特にクラス II 抗原を研究する上で欠かせないものとなってきている。ここでは polymerase chain reaction (PCR) 法を用いた2種類の DNA タイピング法について紹介する。

1. polymerase chain reaction-sequence specific oligonucleotide 法 (PCR-SSO)

PCR 法は遺伝子の特定の領域を試験管内で選択的に100万倍以上に増幅させる技術である。PCR-SSO 法は、PCR 法にて標的 DNA を選択的に増幅させた後、各々の対立遺伝子(タイプ) 特異的な塩基配列に相当する³²P 標識合成オリゴヌクレオチド(SSO)をプローブとしてドットハイブリダイゼーションを行う方法である¹⁷⁾。しかし、この方法は1塩基対の相違を検出ににくいこと、さらには感度を高めるためには放射性

同位元素(³²P)を使用しなくてはならないことなどの理由から次に述べる PCR-RFLP 法が開発された。

2. polymerase chain reaction-restriction fragment length polymorphism (PCR-RFLP) 法

これは PCR 法にて増幅された DNA を各タイプを特異的に認識する制限酵素で切断し電気泳動することにより、そのバンドのパターン(RFLP パターン)からタイプを決定する方法である¹⁷⁾。この方法は前述した SSO 法の問題点を解決するとともに新しいパターンの発見により新たな対立遺伝子の同定も容易である点などで優れている。

V HLA 抗原の機能

前述したように HLA 抗原の機能は外来抗原(ウイルスや細菌など)と結合し、T 細胞上の T 細胞レセプターに抗原提示することにより T 細胞の活性化を誘導し、これを敵と認識し駆逐させることにある。T 細胞は発生の段階で negative selection, positive selection により、自己抗原と完全に相補的な T 細胞レパートリー及び自己抗原と相補性が全くない T 細胞レパートリーが消失し、自己抗原と一部相補性がある T 細胞レパートリーのみ選択されクローンが拡大されていくと考えられている(クローン選択説)¹⁸⁾。このモデルは T 細胞が外来抗原と結合することにより形状の変化した HLA 複合体(altered self)を認識することを示唆しており、HLA と T 細胞の相互作用を説明する基本的な仮説として認識されている。すなわち、HLA の高次立体構造の解明により¹⁹⁾、HLA 抗原上のペプチド結合部位が明らかにされるとともに^{20,21)}T 細胞

胞の抗原認識には、1) T細胞レセプター、2) HLAクラスIまたはクラスII抗原、3) 断片化された外来抗原ペプチドの間で3分子複合体が形成されることが必須であることが立証されつつある(図6)²²⁾²³⁾。

クラス別にみるとクラスI抗原(A, B, C抗原)は主に細胞傷害性T細胞(CD8⁺T細胞)、クラスII抗原のDR抗原とDQ抗原はヘルパーT細胞(CD4⁺T細胞)に抗原提示を行い、それらの誘導、活性化に関与しているが、DP抗原は未だ明確な機能は同定されていない。DQ抗原はまた、抗原特異的または非特異的な

サブレッサー様機能を有するT細胞の活性化にも関与しており、免疫抑制遺伝子産物として機能していると考えられている²⁴⁾。

VI HLA 抗原と疾患感受性

HLA 抗原は数多くの疾患と相関することが知られている(表6)が、HLA 抗原を遺伝要因とする疾患発症機構は未だ明確には証明されていない。現時点では以下に述べるような可能性が考えられ、さまざまな分子のアプローチがなされている。

表5 HLA クラスII抗原の対立遺伝子

HLA alleles	抗血清によるDR 特異性	相関するHLA-D 特異性	HLA alleles	抗血清によるDQ 特異性	相関するHLA-D 特異性	HLA alleles	PLT タイピングによるDP 特異性
DRB1*0101	DR1	Dw1	DQA1*0101	—	Dw1, w9	DPA1*0101	—
DRB1*0102	DR1	Dw20	DQA1*0102	—	Dw2, w21, w19	DPA1*0102	—
DRB1*0103	DR'BR'	Dw'BON'	DQA1*0103	—	Dw18, w12, w8, Dw'FS'	DPA1*0103	—
DRB1*1501	DRw15(2)	Dw2			Dw7, w11	DPA1*0201	—
DRB1*1502	DRw15(2)	Dw12	DQA1*0201	—			
DRB1*1601	DRw16(2)	Dw21	DQA1*0301	—	Dw4, w10, w13, w14, w15, w23	DPB1*0101	DPw1
DRB1*1602	DRw16(2)	Dw22			Dw8, Dw'RSH'	DPB1*0201	DPw2
DRB1*0301	DRw17(3)	Dw3	DQA1*0401	—	Dw3, w5, w22	DPB1*0202	DPw2
DRB1*0302	DRw18(3)	Dw'RSH'	DQA1*0501	—		DPB1*0301	DPw3
DRB1*0401	DR4	Dw4	DQA1*0601	—	Dw8	DPB1*0401	DPw4
DRB1*0402	DR4	Dw10				DPB1*0402	DPw4
DRB1*0403	DR4	Dw13	DQB1*0501	DQw5(w1)	Dw1	DPB1*0501	DPw5
DRB1*0404	DR4	Dw14	DQB1*0502	DQw5(w1)	Dw21	DPB1*0601	DPw6
DRB1*0405	DR4	Dw15	DQB1*0503	DQw5(w1)	Dw9	DPB1*0801	—
DRB1*0406	DR4	Dw'KT2'	DQB1*0601	DQw6(w1)	Dw12	DPB1*0901	DP' Cp63'
DRB1*0407	DR4	Dw13	DQB1*0602	DQw6(w1)	Dw2	DPB1*1001	—
DRB1*0408	DR4	Dw14	DQB1*0603	DQw6(w1)	Dw18, Dw'FS'	DPB1*1101	—
DRB1*1101	DRw11(5)	Dw5	DQB1*0604	DQw6(w1)	Dw19, w8	DPB1*1301	—
DRB1*1102	DRw11(5)	Dw'JVM'	DQB1*0201	DQw2	Dw3, w7	DPB1*1401	—
DRB1*1103	DRw11(5)	—	DQB1*0301	DQw7(w3)	Dw4, w5, w8, w13	DPB1*1501	—
DRB1*1104	DRw11(5)	Dw'FS'			Dw4, w10, w13, w14	DPB1*1601	—
DRB1*1201	DRw12(5)	Dw'DB6'	DQB1*0302	DQw8(w3)	Dw23, w11	DPB1*1701	—
DRB1*1301	DRw13(w6)	Dw18			Dw15	DPB1*1801	—
DRB1*1302	DRw13(w6)	Dw19	DQB1*0303	DQw9(w3)	Dw8, Dw'RSH'	DPB1*1901	—
DRB1*1303	DRw13(w6)	Dw'HAG'	DQB1*0401	DQw4			
DRB1*1401	DRw14(w6)	Dw9	DQB1*0402	DQw4			
DRB1*1402	DRw14(w6)	Dw16					
DRB1*0701	DR7	Dw17					
DRB1*0702	DR7	Dw'DB1'					
DRB1*0801	DRw8	Dw8.1					
DRB1*0802	DRw8	Dw8.2					
DRB1*0803	DRw8	Dw8.3					
DRB1*0901	DR9	Dw23					
DRB1*1001	DRw10	—					
DRB3*0101	DRw52a	Dw24					
DRB3*0201	DRw52b	Dw25					
DRB3*0202	DRw52b	Dw25					
DRB3*0301	DRw52c	Dw26					
DRB4*0101	DRw53	Dw4, w10, w13, w14, w15, w17, w23					
DRB5*0101	DRw15(2)	Dw2					
DRB5*0102	DRw15(2)	Dw12					
DRB5*0201	DRw16(2)	Dw21					
DRB5*0202	DRw16(2)	Dw22					

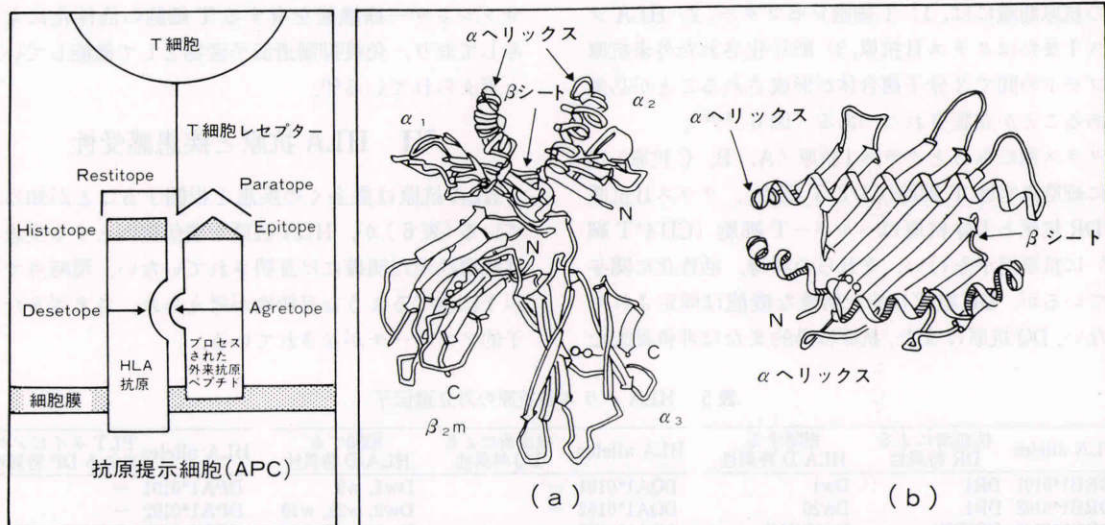


図6 左図：HLA抗原による外来抗原由来ペプチドフラグメントのT細胞レセプターへの抗原提示。右図：HLA-A2抗原の立体構造。HLA-A2抗原の結晶のX線解析より明らかにされた。(a)は細胞膜上から、(b)はT細胞レセプター(上部)から眺めた構造を描いたもの。(文献33)から引用)
 α_1 ： α_1 ドメイン， α_2 ： α_2 ドメイン， α_3 ： α_3 ドメイン， β_2m ： β_2 ミクログロブリン，N：N末端，C：C末端

1. HLA抗原はそのタイプ(アロ抗原特異性)により抗原提示，T細胞認識において反応性が異なり，過剰な免疫応答もしくは過小な免疫応答が惹起され，そのため発症に至る可能性がある。若年性糖尿病とDQ β 鎖57-非アスパラギン酸(Asp)²⁵⁾²⁶⁾，慢性関節リウマチとDR β 鎖70-グリシン(Gln)，71-アルギニン(Arg)²⁷⁾，ナルコレプシーとDR β 鎖30-アスパラギン酸(Asp)，37-アスパラギン酸(Asp)²⁸⁾，尋常性天疱瘡とDQ β 鎖57-アスパラギン酸(Asp)²⁹⁾などがそのモデルとして考えられている。

2. HLA抗原遺伝子領域近傍にはHLA抗原と機能的に関係のない遺伝子が数多く存在している。HLA抗原遺伝子と連鎖不平衡の関係にあるこれらの遺伝子が，生体にとって重要な蛋白をコードしている場合，それらの欠損によって疾患が発症する可能性がある。例えば，HLA-Bw47と相関が知られていた先天性副腎皮質過形成症はクラスIII遺伝子領域内に存在する21-hydroxylase遺伝子の欠損により³⁰⁾，またHLA-B18と相関することが知られていた補体第2成分欠損症は同領域内の補体第2成分(C2)遺伝子欠損により²⁶⁾発症することが明らかにされている。

3. HLAアロ抗原が病因物質またはそのレセプターなどと類似した構造を持つため，抗体やキラーT

細胞が交叉反応を起こして自己のHLA抗原をも攻撃してしまうことにより疾患発症に至る可能性がある(molecular mimicry説)。強直性脊椎炎はHLA-B27と高い相関を示すが，その病因と考えられる*Klebsiella*構成成分がB27アロ抗原物質と分子的に相同性があり発症に関与する可能性が考えられている³¹⁾。

VII HLA抗原と眼疾患

前述したように，HLA抗原は様々な疾患と密接な関係を持っているが，眼疾患においてもHLA抗原との相関が検索され報告されている^{31)~33)}。第VI節と一部重複するが，ここではHLA抗原と相関が認められている代表的眼疾患および相関機序について最近の知見を交えて概説したい。

1. ベーチェット病

ベーチェット病の病因は未だ明らかにされていないが，ベーチェット病はHLA抗原，特にHLA-B51抗原と密接な関係があると考えられている^{3)32)~34)}。しかもこの相関は日本だけでなく韓国，台湾，クウェート，イスラエル，トルコ，ギリシャ，イタリア，チュニジア，フランス，イギリス等においても認められており，人種を超えて同一のHLA抗原と相関する疾患の一つとして注目されている^{35)~41)}。すなわちベーチェット病

表6 HLA 抗原と相関を示す疾患と相対危険率

HLA-A		HLA-B		HLA-C	
○ 天 疱 瘡 A 10, 3.8		○ MCTD B 7, 3.5		尋 常 性 乾 癬 Cw 6, 23.2	
先天性副腎皮質 A 11, 2.9		突 発 性 心 筋 症 B 15, 1.2			
過 形 成 症		慢 性 活 動 性 肝 炎 B 17, 25.2			
(21-ヒドロキシラー		強 直 性 脊 椎 炎 B 27, 350.6			
ゼ欠損症)		垂 急 性 甲 状 腺 炎 B 35, 12.6			
		○ SLE B 40, 3.2			
		住 血 吸 虫 性 肝 硬 変 B 44, 3.6			
		○ ス ギ 花 粉 症 B 44, 2.9			
		○ ベ ー チ ャ ッ ト 病 B 51, 4.8			
		突 発 性 門 脈 圧 亢 進 症 B 51, 6.4			
		○ 高 安 病 Bw 52, 6.1			
		○ 潰 瘍 性 大 腸 炎 Bw 52, 2.8			
		○ 大 動 脈 炎 症 候 群 Bw 52, 4.5			
		川 崎 病 Bw 54, 2.7			

HLA-D		HLA-DR		HLA-DQ	
○ MCTD Dw 1, 6.1		ナ ル コ レ プ シ ー DR 2, 436.0		○ 高 安 病 DQw 1, 12.6	
急性糸球体腎炎 Dw 18, 9.0		○ 大 動 脈 炎 症 候 群 DR 2, 1.4		○ バ ー ジ ャ ー 病 DQw 1, 19.0	
		突 発 性 膜 性 腎 症 DR 2, 6.1		○ ら い (T 型) DQw 1, 18.6	
		○ 潰 瘍 性 大 腸 炎 DR 2, 4.9		重 症 筋 無 力 症 DQw 3, 6.0	
		ら い (L 型) DR 2, 3.5		(白人) DQw 2, 2.9	
		○ ら い (T 型) DR 2, 3.9		○ ツ エ リ ア ッ ク 病 DQw 2, 10.0	
		リウマチ様関節炎 DR 4, 2.8		橋 本 病 DQw 3, 6.8	
		○ 天 疱 瘡 DR 4, 3.6		○ SLE DQw 3, 5.2	
		IgA 腎 症 DR 4, 4.7		○ ス ギ 花 粉 症 DQw 3, 3.3	
		若 年 性 糖 尿 病 DR 4, 3.4		○ 天 疱 瘡 DQw 5, 1.5	
		バ セ ド ウ 病 DR 5, 8.3		若 年 性 糖 尿 病 DQw 8, 6.3	
		シ ャ ー グ レ ン 症 候 群 DR 5, 5.5		(白人)	
		○ SLE DRw 9, 3.8			
		ベ ー チ ャ ッ ト 病 DRw 52, 10.3			
		原 田 病 DRw 53, 4.5			

○は同時に2つのHLA抗原アロ特異性と相関を示す疾患であることを示す。 MCTD:混合型結合組織病

の分布はHLA-B51の分布と一致しており、シルクロード沿いの諸国に多いことから、本病は遊牧民またはトルコ人等によってシルクロードを経て広まっていたという興味ある仮説が提唱されている³⁴⁾。

ベーチェット病では多核白血球活性の亢進が認められており、この反応性の亢進はIL-1, IL-6, IFN- γ , TNFといったサイトカイン(またはリンホカイン)産生の亢進によって媒介されている。また、近年 *Streptococcus* 抗原(外来抗原)の関与が示唆されている³⁴⁾。

ところで、ベーチェット病とHLA-B51との相関機序については次のようなことが考えられている。

まず第1にHLA-B51抗原自身が直接疾患と関係するという可能性である。すなわちHLA-B51が疾患感受性遺伝子であり、外来抗原をプロセッシングしT細胞(この場合細胞傷害性T細胞)へ抗原提示する段階

でHLA-B51自身のアミノ酸配列特異性が影響を及ぼし、過剰(または過小)な免疫応答が惹起され発症するという考えである。筆者らは、HLA-B51と同様にB5のスプリット抗原であり、アミノ酸配列が2カ所しか異なっていないHLA-Bw52⁴²⁾の抗原頻度をB51と比較したところ、Bw52は患者群で全く増加していなかったことより、B51自身が疾患の発症に関与するとした場合には、 α_1 ドメインの63番目と67番目のアミノ酸が疾患に関与しているという可能性を考えている^{43)~45)}。この63番目と67番目のアミノ酸は近年明らかにされたHLAの高次立体構造では α ヘリックス上の溝(クレバス)に位置しペプチドをはさみこむ場所の一部であることが知られており、T細胞への抗原提示に際して機能的に重要な部位である¹⁹⁾²⁰⁾。この仮説ではすべてのベーチェット病患者を説明することは

できないが、この2つのアミノ酸残基（一次構造）が抗原提示における三次元構造では単一のエピトープを形成する可能性があり、またインフルエンザウイルス⁴⁶⁾⁴⁷⁾、ミエリン塩基性蛋白⁴⁸⁾、卵白アルブミン⁴⁹⁾、リゾチーム⁴⁹⁾⁵⁰⁾、チトクローム C⁵¹⁾などの様に抗原の異なった部位を異なった HLA が認識する可能性もあり、今後の研究課題の一つである。

第2に HLA-B 51 は単に遺伝子マーカーであり、真の疾患感受性遺伝子はその近傍の B 51 と連鎖不平衡にある遺伝子であるとする可能性である。前述したように HLA-B とクラス III 遺伝子の間には数多くの non-HLA 遺伝子の存在が知られているが、HLA-B と C の間は未だクローニングされていない領域がかなり存在している。筆者らは HLA-B と連鎖不平衡にある TNF 遺伝子において、多型性の存在する TNF β 遺伝子¹¹⁾⁵²⁾において 10.5 kb Nco I fragment が本病で有意に上昇していることを見出している⁴⁴⁾。また、近年 Hsp 70 遺伝子においても多型性が確認されており⁵³⁾ この遺伝子多型性も検討する必要がある。non-HLA 遺伝子による本症発症機序としては、HLA の T 細胞への抗原提示に際して各アロ抗原によって免疫応答性に差はないが、その後 T 細胞がマクロファージ、リンパ球に作用し TNF α （マクロファージより分泌）、TNF β （リンパ球より分泌）をはじめとしたサイトカイン、リンホカインの分泌を促す際、それらをコードする遺伝子に異常があるために過剰に産生が誘導され発症に関与する可能性が考えられる。また、最近特に興味あることとして HLA-B とクラス III 遺伝子間に NK 細胞に対する感受性を支配する遺伝子の存在が示唆されている⁵⁴⁾。CD 3（T 細胞）negative, CD 16 positive という NK 細胞群のなかには非特異的に応答する従来の NK 細胞とは別に抗原特異的に応答する細胞群の存在が知られており、これらとベーチェット病との関連は今後の課題である。

いずれにしろ、HLA-B と C 遺伝子間のクローニングとともに HLA-B 遺伝子近傍に存在する non-HLA 遺伝子を精力的に検索していくことは、ベーチェット病に限らず様々な疾患の発症機序を解明する上で非常に重要と思われる。

また、本病におけるクラス II 遺伝子（HLA-DRB 1~HLA-DRB 5, HLA-DQA 1, HLA-DQB 1, HLA-DPA 1, HLA-DPB 1 対立遺伝子）の増減は二次的なもので第一義的には HLA-B 近傍に疾患感受性遺伝子があると思われる。すなわち HLA-B 51 とその近

傍の疾患感受性遺伝子が位置したハプロタイプが最初に存在し、世代を経るごとに組み換えを起こし今日の様々な遺伝子頻度を生じていると考えられる。現に筆者らの検討によるとベーチェット病では HLA-DPB 1 対立遺伝子頻度に有意差はなく、HLA-DQA 1 対立遺伝子では HLA-DQA 1*0301 の有意な上昇、HLA-DQA 1*0101, HLA-DQA 1*0103 の有意な低下を、HLA-DQB 1 対立遺伝子では HLA-DQB 1*0303 の有意な上昇、HLA-DQB 1*0501, HLA-DQB 1*0601 の有意な低下を、HLA-DRB 1 対立遺伝子では HLA-DRB 1*0802, HLA-DRB 1*0901 の有意な上昇、HLA-DRB 1*1502 の有意な低下を認めているが、HLA-B 51 における有意差のような著明な変化は認められず、これらの増減は HLA-B 51 との連鎖不平衡により説明できる⁴⁴⁾⁴⁵⁾。

2. Vogt—小柳—原田病（原田病）

原田病は日本人に多くみられる両眼性急性汎ぶどう膜炎であり、しばしば感音性難聴や無菌性髄膜炎などの眼外症状を伴っている。

本症は従来よりクラス II 抗原の HLA-DR 4 抗原が著明に増加していることが知られている³²⁾³³⁾⁵⁵⁾。前述したように DR 4 は DR7, DR 9 と同様にその遺伝子構成上 DRw 53 と 100% 相関している。すなわち、DR 4+DRw 53 抗原ハプロタイプは DRA 遺伝子、DRB 1 遺伝子、DRB 2 遺伝子、DRB 3 遺伝子、DRB 4 遺伝子より構成される。DRB 2 遺伝子、DRB 3 遺伝子は偽遺伝子で、DRB 4 遺伝子は DRw 53 β 鎖をコードし多型性がなく DRB 4*0101 遺伝子のみである。DRA 遺伝子は DR 4 α 鎖と DRw 53 α 鎖をコードするがこれにも多型性はない、多型性をしめす DRB 1 遺伝子は DRB 1*0401~DRB 1*0411 に分類され、HLA-D 特異性を規定していると考えられている。また、原田病では DQw 4 抗原が著明に増加していることも知られている³³⁾⁵⁵⁾、これは DR 4-Dw 15-Dw 53-DQw 4 ハプロタイプが保存されているためと考えられる。すなわち、ハプロタイプより類推すると DRB 1*0405-DRB 4*0101-DQA 1*0301-DQB 1*0401 または DQB 1*0402 対立遺伝子ハプロタイプが保存されていると考えられる。今後 DRB 1 対立遺伝子、DQA 1 対立遺伝子の検索を行い、DRB 1*0405 対立遺伝子、DQA 1*0301 対立遺伝子が実際に保存されているかどうか、また、DQB 1 対立遺伝子では DQB 1*0401 対立遺伝子と DQB 1*0402 対立遺伝子のどちらが保存されているかを DNA タイピングする必要があるとともに、それらの結果よ

りアミノ酸レベルでの疾患発症機構を検討する必要がある。

3. インスリン依存性糖尿病 (IDDM)

IDDM は本来は眼疾患ではないが、その経過中に眼合併症を生じる頻度が非常に高く、かつ重篤である。

白人の IDDM 患者では 95% 以上の患者で DQ β 鎖アミノ酸残基 57 番目 (DQ β -57) が非アスパラギン酸のホモ接合であり、DQ β 鎖 57 番目のアミノ酸が疾患に関与していると考えられる (劣性遺伝)。すなわち、DQ β -57 がアスパラギン酸では疾患抵抗性で DQ β -57 が非アスパラギン酸であると疾患感受性である²⁵⁾²⁶⁾。この DQ β 鎖 57 番目のアミノ酸は HLA の高次立体構造では α ヘリックス上のクレパスに位置し、 α 鎖と相互作用をするとともにペプチドをはさみこむ場所であることが知られている²⁰⁾²¹⁾。IDDM において外来抗原 (または自己抗原) は未だ明らかではないが、HLA のこの部位のアミノ酸の相違が T 細胞への抗原提示において T 細胞の応答性の違いをもたらし、IDDM を発症すると推測される。しかしながら、この相関は白人において認められるもので日本人においてはこの相関は認められず、パーチェット病のように人種を超えて一致しているものではないため、今後のさらなる解析が待たれる。

4. 急性虹彩毛様体炎

白人の急性虹彩毛様体炎患者の多くは強直性脊椎炎やライター病を合併しており、本病患者において HLA-B 27 陽性率が高くなっている。強直性脊椎炎やライター病は HLA-B 27 と人種を超えて強い相関があるが、近年それらの病因と考えられる *Klebsiella pneumoniae* と HLA-B 27 抗原の間でアミノ酸配列の相同性が発見された。この共通抗原性により T 細胞が交叉反応を起こして強直脊椎炎、ライター病が発症すると考えられている³¹⁾。すなわち、HLA は *Klebsiella* を抗原提示し、細胞傷害性 T 細胞がこれを認識し攻撃するという免疫応答をひきおこすが、この時 HLA-B 27 陽性者はアミノ酸配列の相同性により T 細胞が交叉反応を起こし、自己の体細胞をも攻撃するような自己免疫反応をひきおこしてしまうと推測される (molecular mimicry 説)。すなわち、この仮説は“外来抗原が免疫学的寛容を破るだけ強く異なっており、しかも免疫学的に交叉反応するだけ類似している”ということが基本となっている。しかし、日本人の急性虹彩毛様体炎患者は強直性脊椎炎やライター病を合併している頻度が低いこともあり、HLA-B 27 との相関

も顕著には認められない。したがって、本症と HLA-B 27 との相関は単に強直性脊椎炎との合併による見かけ上の相関であるのか、それとも本症と強直性脊椎炎とは独立した疾患であり各々が第一義的に HLA-B 27 と相関があるのかは現時点では不明であり、その本態の解明は今後に残された課題である。

おわりに

今後、種々の疾患において HLA 遺伝子の DNA タイピングを施行するとともに、HLA 遺伝子領域近傍の遺伝子クローニング及び non-HLA 遺伝子の検索を行うことにより、遺伝子レベル、アミノ酸レベル、塩基配列レベルでの疾患発症機構が解明されるものと思われる。この様に HLA 抗原をめぐる免疫応答や疾患発症に関わる臨床的な諸問題の解決には、分子生物学的手法がますます重要なものになるであろう。

文 献

- 1) Gorer PA: The detection of antigenic differences in mouse erythrocytes by the employment of immune area. *Brit J Exp Path* 17: 42-50, 1936.
- 2) Snell GD, Stimpfing JF: In biology of the laboratory mouse, in Green EL (ed): *Genetics of Tissue Transplantation* (2nd ed), New York, McGraw-Hill, 457-491, 1966.
- 3) 水木信久, 大野重昭: HLA の分子生物学. あたらしい眼科 1992 (印刷中).
- 4) Shimizu Y, Geraghty DE, Koller BH, et al: Transfer and expression of three cloned human non-HLA-A, B, C class I major histocompatibility complex genes in mutant lymphoblastoid cells. *Proc Natl Acad Sci USA* 85: 227-231, 1988.
- 5) Bodmer JG, Marsh SGE, Albert E: Nomenclature for factors of the HLA system 1988. *Immunol Today* 11: 3-10, 1990.
- 6) Geraghty DE, Koller BH, Orr HT: A human major histocompatibility complex class I gene that encodes a protein with a shortened cytoplasmic segment. *Proc Natl Acad Sci USA* 84: 9145-9149, 1987.
- 7) Zijlstra M, Bix M, Simister NE, et al: β_2 -microglobulin deficient mice lack CD4⁺ cytolytic T cells. *Nature* 344: 742-746, 1990.
- 8) Long EO: Intracellular traffic and antigen processing. *Immunol Today* 10: 232-234, 1989.
- 9) Peterson M, Miller J: Invariant chain influence the immunological recognition of MHC class II molecules. *Nature* 345: 172-174,

- 1990.
- 10) 猪子英俊 : MHC 抗原とその遺伝子. *Annu Rev 免疫* 1988 : 115—123, 1988.
 - 11) Nedwin GE, Naylor SL, Sakaguchi AY, et al : Human lymphotoxin and tumor necrosis factor genes ; structure, homology and chromosomal localization. *Nucl Acids Res* 13 : 6361—6373, 1985.
 - 12) Milner CM, Campbell RD : Structure and expression of the three MHC-linked Hsp70 genes. *Immunogenetics* 32 : 242—251, 1990.
 - 13) Tsuge I, Shen FW, Steinmetz M, et al : A gene in the H-2S:H-2D interval of the major histocompatibility complex which is transcribed in B cell and macrophages. *Immunogenetics* 26 : 378—380, 1987.
 - 14) Spies T, Blanck G, Bresnahan M, et al : A new cluster of genes within the human major histocompatibility complex. *Science* 243 : 214—217, 1989.
 - 15) Banerji J, Sands J, Strominger JL, et al : A gene pair from the human major histocompatibility complex encodes large proline-rich proteins with multiple repeated motifs and a single ubiquitin-like domain. *Proc Natl Acad Sci USA* 87 : 2374—2378, 1990.
 - 16) 杉村一仁, 猪子英俊 : HLA 抗原系の構成と新名称. *臨床免疫* 22 : 1375—1384, 1990.
 - 17) Mizuki N, Ohno S, Sugimura K, et al : PCR-RFLP is as sensitive and reliable as PCR-SSO in HLA class II genotyping. *Tissue Antigens* 1992 (in press).
 - 18) 安部 良 : T 細胞の分化とトランス. *Annu Rev 免疫* 1990 : 16—24, 1990.
 - 19) Bjorkman PJ, Saper MA, Samraoui B, et al : Structure of the human class I histocompatibility antigen, HLA-2. *Nature* 329 : 506—512, 1987.
 - 20) Bjorkman PJ, Saper MA, Samraoui B, et al : The foreign antigen binding site and T cell recognition regions of class I histocompatibility antigens. *Nature* 329 : 512—518, 1987.
 - 21) Brown J, Jardetzky T, Saper MA, et al : A hypothetical model of the foreign antigen binding site of class II histocompatibility molecules. *Nature* 332 : 845—850, 1988.
 - 22) Schwartz RH : T-lymphocyte recognition of antigen in association with gene products of the major histocompatibility complex. *Annu Rev Immunol* 3 : 237—261, 1985.
 - 23) Rothbard JB : Major histocompatibility complex-peptide interactions. *Curr Opin Immunol* 2 : 99—105, 1989.
 - 24) 猪子英俊 : HLA-DQ による免疫制御. *臨床免疫* 21 : 945—957, 1989.
 - 25) Todd JA, Bell JI, McDevitt HO : HLA-DQ β gene contributes to susceptibility and resistance to insulin dependent diabetes mellitus. *Nature* 329 : 599—604, 1987.
 - 26) Thomson G : HLA disease associations ; models for insulin dependent diabetes mellitus and the study of complex human genetic disorders. *Annu Rev Genet* 22 : 31—50, 1988.
 - 27) Todd JA, Acha-Orbea H, Bell JI, et al : A molecular basis for MHC class II-associated autoimmunity. *Science* 240 : 1003—1009, 1988.
 - 28) 松本一雅, 十字猛夫, 本田 裕 : ナルコレプシーの DNA 解析. *Medical Immunol* 16 : 957—961, 1988.
 - 29) Scharf SJ, Friedmann A, Brautber C, et al : HLA class II allelic variation and susceptibility to pemphigus vulgaris. *Proc Natl Acad Sci USA* 85 : 3504—3508, 1988.
 - 30) White PC, New MI, Dupont B : HLA-linked congenital adrenal hyperplasia results from a defective gene encoding a cytochrome P-450 specific for steroid 21-hydroxylation. *Proc Natl Acad Sci USA* 81 : 7505—7509, 1984.
 - 31) Benjamin R, Parham P : Guilt by association : HLA-B27 and ankylosing spondylitis. *Immunol Today* 11 : 137—142, 1990.
 - 32) Ohno S : Immunogenetic studies on ocular diseases, Blondi F, Brancato R, Cristini G, et al (eds) : *Proceedings of the XXVth International Congress of Ophthalmology, Rome, May 4-10 : 144—154, 1986.*
 - 33) 水木信久, 大野重昭 : ぶどう膜炎と HLA. *眼科* 34 : 111—126, 1992.
 - 34) Mizushima Y : Recent research into Behçet's disease in Japan. *Int J Tiss React* 10 : 59—65, 1988.
 - 35) Chung YM, Tsai ST, Liao F, et al : A genetic study of Behçet's disease in Taiwan Chinese. *Tissue Antigens* 30 : 68—72, 1987.
 - 36) Lee S, Koh YJ, Kim DH, et al : A study of HLA antigen in Behçet's syndrome. *Yonsei Med J* 29 : 259—262, 1988.
 - 37) Chajek-Shaul T, Pisanty S, Knobler H, et al : HLA-B51 may serve as an immunogenetic marker for a subgroup of patients with Behçet's syndrome. *Am J Med* 83 : 666—672, 1987.
 - 38) Yazici H, Tuzum Y, Pazarli H, et al : The combined use of HLA-B5 and the pathergy test as diagnostic markers of Behçet's disease in

- Turkey. *J Rheumatol* 7: 206—210, 1980.
- 39) **Zervas J, Vayopoulos G, Sakellaropoulos N**, et al: HLA antigens and adamantiades-Behçet's disease (A-BD) in Greeks. *Clin Exp Rheumatol* 6: 277—280, 1988.
- 40) **Baricordi OR, Sensi A, Pivetti-Pezzi P**, et al: Behçet's disease associated with HLA-B51 and DRw52 antigens in Italians. *Hum Immunol* 17: 297—301, 1986.
- 41) **Ohno S, Ohguchi M, Hirose S**, et al: Close association of HLA-Bw51 with Behçet's disease. *Arch Ophthalmol* 100: 1455—1458, 1982.
- 42) **Hayashi H, Ennis PD, Ariga H**, et al: HLA-B51 and HLA-Bw52 differ by only two amino acids which are in the helical regions of the α 1 domain. *J Immunol* 142: 306—311, 1989.
- 43) 水木信久, 大野重昭, 鎌田光二, 他: ベーチェット病における免疫遺伝学的発症機構. *日眼会誌* 95: 783—789, 1991.
- 44) **Mizuki N, Inoko H, Tsuji K**, et al: 11th International Histocompatibility Workshop joint report, HLA association with Behçet's disease, in Tsuji K (ed): *HLA in 1991*, New York, Oxford University Press, 1992 (in press).
- 45) **Mizuki N, Ohno S, Tanaka H**, et al: Association of HLA-B51 and lack of association of class II alleles with Behçet's disease. *Tissue Antigens*, 1992 (in press).
- 46) **Eckels DD, Sell TW, Bronson SR**, et al: Human helper T cell clones that recognize different influenza hemagglutinin determinants are restricted by different HLA-D region epitopes. *Immunogenetics* 19: 409—423, 1984.
- 47) **Sweetser MT, Morrison LA, Braciale VL**, et al: Recognition of pre-processed endogenous antigen by class I but not class II MHC-restricted T cells. *Nature* 342: 180—182, 1989.
- 48) **Zamvil SS, Mitchell DJ, Moore AC**, et al: T-cell epitope of the autoantigen myelin basic protein that induces encephalomyelitis. *Nature* 324: 258—260, 1986.
- 49) **Roof RW, Luescher IF, Unanue ER**: Phospholipids enhance the binding of peptides to class II major histocompatibility molecules. *Proc Natl Acad Sci USA* 87: 1735—1739, 1990.
- 50) **Donermeyer DL, Allen PM**: Binding to Ia protects an immunogenetic peptide from proteolytic degradation. *J Immunol* 142: 1063—1068, 1989.
- 51) **Srinivasan M, Pierce SK**: Isolation of a functional antigen-Ia complex. *Proc Natl Acad Sci USA* 87: 919—922, 1990.
- 52) **Choo SY, Spies T, Strominger JL**, et al: Polymorphism in the human tumor necrosis factor gene; association with HLA-B and DR haplotypes. *Hum Immunol* 23: 86, 1988.
- 53) **Caplen NJ, Patel A, Millward A**, et al: Complement C4 and heat shock protein 70 (HSP 70) genotypes and type I diabetes mellitus. *Immunogenetics* 32: 427—430, 1990.
- 54) **Ciccione E, Colonna M, Viale O**, et al: Susceptibility or resistance to lysis by alloreactive natural killer cells is governed by a gene in the human major histocompatibility complex between BF and HLA-B. *Proc Natl Acad Sci USA* 87: 9794—9797, 1990.
- 55) **Ohno S, Ichibayashi Y, Ichiishi A**, et al: Studies of HLA antigens in Vogt-Koyanagi-Harada's disease and sympathetic ophthalmia, in Secchi AG, Fregona IA (eds): *Modern Trends in Immunology and Immunopathology of the Eye*, Milano, Masson, 452—453, 1989.