

審 査 の 結 果 の 要 旨

氏 名 兵 藤 博 信

本研究は輸血および血液型不適合妊娠において重要な Rh 抗原の variant について、抗原性の変化とアミノ酸変換の関係を明らかにするため、RH 遺伝子の解析を試みたものであり、下記の結果を得ている。

1. epD1 と 5 を欠く D^{Va}は、これまでに報告のある 2 種類に加え新たに 2 種類の塩基配列を同定した。さらに D^{Va}と類似の、2 および 6/7 の一部も欠けている新たな variant、DYO を同定した。D^{Va}や DYO は、変異がすべて RHD 遺伝子の exon 5 で起きており、D^{Va}は相同部分と置き換わるような変異が、DYO は 1 ヶ所だけユニークな変異があった。4 種類の D^{Va} に共通しているアミノ酸配列は、E233 が Q に換わっていることで、他は換わっていてもいなくても血清学的に差は出ない、ということがわかった。また、DYO では、E233 が K に換わっていた。つまり、E233 が欠けると epD1 と 5 が欠けてしまい、換わったものが Q でなく K であればさらに epD2 や 6/7 の一部まで欠けてしまうと考えられた。また、これら D^{Va}や DYO を PCR using Sequence Specific primer (PCR-SSP)で判別する方法を開発した。

2. D^{IVb}(J)は血清学的反応はD^{IVb}と同じであるが、RHD遺伝子の塩基配列がexon 7 の途中でなく先頭からexon 9までRHCE遺伝子の相同部分と置き換わっていた。さらにintron 6の361 baseまではDの配列で、967 base以降はCEの配列であり、この間でgene conversionが起きていると考えられた。D^{IVb}とD^{IVb}(J)で塩

[別紙 2]

基配列が異なる部分、すなわち exon 7 の前半は、細胞膜内に位置する部分に相当するため、血清学的には差が出ないものと考えられた。

3. E variant の EKK は、*RHcE* 遺伝子の exon 1~3 が *RHD* 遺伝子に置き換わっていた。他は、normal な *RHD* 遺伝子と *RHcE* 遺伝子、そして *RHD* 遺伝子の exon 1~3 が *RHcE* 遺伝子と置き換わる variant であった。Family study によって、この 2 つの variant 遺伝子は 1 本の染色体上にあると判明し、一個体内での 1 度の gene conversion event により生じたものと考えられた。

以上、本論文は赤血球 Rh 抗原の variant の遺伝子解析から、variant の抗原性は赤血球膜の外側に位置するアミノ酸の変異によるもので、*RHD* と *RHCE* 遺伝子との間の遺伝子変換により生じたものと点突然変異により生じたものがあることを明らかにし、さらに variant の DNA タイピング法を開発した。本研究は今後、*RH* 遺伝子や HLA などの他の Homology の高い遺伝子集合体における多型形成機構の解明にも貢献すると考えられ、学位の授与に値するものと考えられる。