

論文の内容の要旨

論文題目 Genetic diversity of HLA class I-recognizing receptors in human populations

(和訳) ヒト集団における HLA クラス I 認識受容体の遺伝的多様性

指導教員 徳永 勝士 教授

東京大学大学院医学系研究科国際保健学専攻

平成 18 年 4 月進学

氏名 平安 恒幸

本論文では、ヒト集団における HLA クラス I 認識受容体の遺伝的多様性を調べること及びその骨髄移植成績への影響を調べることを目的とした。

Human leukocyte antigen (HLA) は、自然免疫と獲得免疫において重要な役割を果たし、その著しい遺伝的多様性は自然選択によってヒト集団中に維持されている。HLA class I 認識受容体である Killer immunoglobulin-like receptor (KIR) も著しい遺伝的多様性を示し、その遺伝的多様性についても自然選択によって集団中に維持されていることが示唆されている。移植においてはドナーとレシピエントの HLA 型及び KIR 型を適合させることが移植の成功の鍵であることが示されている。しかしながら、このような HLA と KIR の進化的及び臨床的な意義にも関わらず、新たに発見された HLA class I 認識受容体である leukocyte immunoglobulin (Ig)-like receptor (LILR) の遺伝的側面については十分解明されているわけではない。LILR は活性化型と抑制型で構成される HLA クラス I 認識受容体ファミリーであり、修士課程において私は 6.7kb の LILRA3 欠失アリル頻度が日本人で非常に高いことを示し (71%)、非欠失型において中途終止コドンをもつアリルを新規に見出した。近年、東京在住日本人、北京在住中国人、ヨーロッパ系民族、アフリカ系民族の 4 集団について 100 万箇所以上の SNP をタイピングし、ハプロタイプ地図を明らかにすることで様々な研究の基盤を整備する国際 HapMap プロジェクトがスタートし、HapMap データを利用することで LILRA3 遺伝子周辺の網羅的解析が可能となった。そこで、さらに研究を進めるために、私は LILRA3 遺伝子領域の多様性について東北アジア集団 (中国朝鮮族、満民族、モンゴル人、ブリヤート族) および HapMap 集団の地理的頻度分布を調べ LILRA3 遺伝子領域の進化的および機能的側面の解析を行った。

チャプター 1 で私は、LILRA3 欠失アリルが日本人のみならず東北アジア集団においても高頻度で存在することを明らかにした (84% : 中国朝鮮族、79% : 満民族、56% : モンゴル人、76% : ブリヤート族)。さらに 4 つの HapMap 集団 (東京在住日本人、北京在住中国人、ヨーロッパ系民族、アフリカ系民族) を調べたところ、LILRA3 アリルと LILRB2 ア

リルが強い連鎖不平衡の関係にあることを見出した。中途終止コドンをもつ LILRA3 アリルは、東北アジア集団でのみ検出された。またフローサイトメトリー解析により、東北アジア集団で多くみられる LILRB2 アリルは細胞表面発現レベルが有意に低いことが明らかとなった。HapMap 集団について F_{ST} および EHH 解析を行ったところ、LILRA3 および LILRB2 遺伝子に正の自然選択が働いた痕跡を見出した。以上の結果は、非機能型 LILRA3 アリルおよび低発現の LILRB2 アリルが自然選択により東北アジア集団で増加したことを示唆しており、HLA だけでなくその受容体も地域環境の影響を受けやすいということが推測された。

ヒト LILRB2 ホモログである PIR-B 欠損マウスでは GVHD が重症化するという先行研究が報告されているため、CHAPTER 2 では 317 名のドナー・レシピエントペアについて CHAPTER 1 で見出された低発現型の LILRB2 アリルを調べ、骨髄移植成績への影響について調べた。高発現型 LILRB2 ホモ接合体の患者では、ヘテロ接合体および低発現型ホモ接合体と比べて重症急性 GVHD の発症率が高く、これら 3 群間で有意差が見られた ($P=0.041$)。LILRB2 との連鎖不平衡の関係もあり、LILRA3 機能型ホモの患者では重症急性 GVHD の発症率が高い傾向にあったものの有意には至らなかった ($P=0.067$)。多変量解析においても患者の高発現型 LILRB2 ホモ接合体は、低発現型ホモ接合体 (ハザード比 = 3.15、 $P=0.0098$) と比べて急性 GVHD の重症化と関連することが示された。これらの結果は、HLA-受容体システムを理解することは骨髄移植後の免疫反応を制御するための手がかりとなりうることを示している。

先行研究の知見と合わせると、遺伝的多様性および移植成績へ影響する免疫機能は HLA とその受容体に共通した特徴であることが考えられる。HLA と HLA 受容体を総合的に解析することが進化や疾患を理解する上で今後重要だろう。