

## [課程—2]

### 審査の結果の要旨

氏名 平安 恒幸

本研究は、ヒト免疫系における自己非自己の識別やその骨髄移植成績への影響に重要な Human leukocyte antigen (HLA) とその受容体の機能解明を目指すため、これまで十分に解析されていない HLA class I 認識受容体 leukocyte immunoglobulin (Ig)-like receptor (LILR) の遺伝的多様性およびその骨髄移植成績への影響を調べることを目的とし、下記の結果を得ている。

1. LILRA3 欠失アリルが東北アジア集団において高頻度で存在することを明らかにした (日本人: 71%、北京在住中国人: 70%、中国朝鮮族: 84%、満民族: 79%、モンゴル人: 56%、ブリヤート族: 76%、ヨーロッパ系民族: 17%、アフリカ系民族: 7%)。中途終止コドンをもつ非機能型 LILRA3 アリルは、東北アジア集団でのみ検出された (日本人: 19%、北京在住中国人: 11%、中国朝鮮族: 13%、満民族: 5%、モンゴル人: 14%、ブリヤート族: 2%、ヨーロッパ系民族: 0%、アフリカ系民族: 0%)。

2. 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 欠失多型は LILRB2 遺伝子多型と強い連鎖不平衡の関係にあることが示され、LILRB2 遺伝子多型においても集団差が見られた。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。

3. LILRA3 および LILRB2 の集団間におけるアリル頻度差が自然選択によって生じた可能性を調べるために、分子進化学的統計手法である  $F_{ST}$  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。

4. 骨髄移植における 317 名のドナー・レシピエントペアについて本研究で見出された LILRB2 アリルを調べ、その骨髄移植成績への影響について調べたところ、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、 $P=0.0098$ ) と比べて有意に急性 GVHD の重症化と関連することが示され

た。

以上、本論文は **LILRA3** および **LILRB2** 遺伝子の多様性を明らかにし、その骨髄移植への影響を示した。本研究はヒトの進化および骨髄移植後合併症の発症機序の解明に重要な貢献をなすと考えられ、学位の授与に値するものと考えられる。