

HLAマッチングの意義が焦点に！

## “第4回日本組織適合性学会大会開催される”

大会長 内藤 説也

平成7年7月13日～15日 福岡にて

## 組織適合性学会・トータルレポート

福岡大学病院 腎センター 小河原 悟

第4回組織適合性学会大会は平成7年7月13日から15日まで福岡の明治生命ホールにて開催され、特別講演2題、教育講演2題、12thIHWC及び5thAOHのreport、シンポジウム1題、一般演題52題の発表があった。

特別講演1はPaul Terasaki教授が「HLA and Transplantation」と題して流暢な日本語で最近の米国でのHLAと腎移植成績の関係について講演され、特に夫婦間移植、長期間の移植について興味深い成績が示された。

特別講演2はEkkehard Albert教授が「Recent developments in the DNA analysis of the HLA system」と題して、automated sequence based typing法の解説とクラスI遺伝子のプロモーター領域の新しい知見について講演された。

教育講演1は木村彰方先生より「HLAの遺伝的多型性とその臨床研究への応用」、教育講演2は十字猛夫先生より骨髄バンクの現況について講演された。

12thIHWC ReportとしてはEkkehard Albert教授が、5th AOH ReportとしてはPimol Chiewsilp 教授がそれぞれ進行状況を説明した。

シンポジウムは「腎移植におけるHLAタイピングの意義」と題して、計6題が発表された。虎の門病院、

輸血部の金 信子先生が「HLA適合を重視した公正な腎提供・仲介システムの必要性」について、大阪府立病院、臨床検査科の安波 礼子先生が「死体腎移植におけるHLA-A、B、DRB1適合性の重要性の検討」について、国立循環器病センター研究所、実験治療開発部の佐田正晴先生が「死体腎移植におけるHLA class II genotypingの意義」について、広島大学、第2外科の福田康彦先生が「ハプロタイプ適合腎移植症例におけるHLA-DNAタイピングの意義」について、東京女子医科大学、腎臓病総合医療センターの安尾美年子先生が「1ハプロタイプ適合腎移植におけるHLA DRB1とMLR」について、福岡大学病院、腎センターの小河原悟が「HLA分子のアミノ酸レベルでの適合度からみた腎移植成績の検討」について発表した。

一般演題はAnthropologyについて6題、Serology 6題、New allele 6題、DNA typing 6題、Disease 12題、transplantation 6題、Peptide 10題と各分野で活発な討論がなされた。

尚、学会期間中折しも、博多祇園山笠祭りの真っ最中であり、会場も中洲のど真ん中で学会場周辺は混雑していたが、7月15日の早朝の追い山を見に行かれた方も多かった。

## トピックス

## シンポジウム「腎移植におけるHLAタイピングの意義」を振り返って

虎の門病院 輸血部 高橋 孝喜

大会では、例年と同じく、(1)疾患とHLA、(2)各集団に於けるHLA抗原に関する人類遺伝学的な発表、(3)DNA検査法によるnew antigenの報告等々が、活発に討議された。ここでは議論が白熱したシンポジウム「腎移植におけるHLAタイピングの意義」を振り返って見たい。

大会2日目(14日)の午後、ポール・テラサキUCLA教授の特別講演「HLA and Transplantation」は、米国での腎移植の歩みと長年の研究成果を踏まえた素晴らしい内容だった。テラサキ教授は、講演の冒頭、英語と日本語のどちらで話す方が良いのかをたずねられ、聴衆の大多数の賛成により、明解にしてユーモア溢れる

日本語による講演をされた。

シンポジウムと関係の深い内容なので結論を要約すると、

- 1) 生体腎移植は、HLA不適合例でも死体腎移植に比べて、腎生着、腎長期生存が良い。すなわち、親子兄弟間等の血縁者間移植のみならず、夫婦間等の非血縁者間移植でも十分な長期予後が得られること。
- 2) 死体腎移植の場合、生体腎移植に比べ約10%程度成績が悪いのは、腎の状態が悪い為と考えられること。
- 3) 死体腎移植の場合は、適合移植と不適合移植の間に、長期の腎生着の成績では大きな有意差があること。
- 4) 若者が不適合移植を受けた場合のシミュレーション

ンによると、初回の移植が失敗に終わり腎機能が衰えた頃二度、三度と移植を繰り返す必要がある。しかも、各条件はより厳しくなるため、50歳前後で3回目の移植に失敗し、透析治療に戻るパターンが考えられること。

5) 従って、1987年より、全米でHLAを基にした shipping 体制が始まっている。

6) しかし、no mismatch の移植例は10%前後に過ぎないので、夫婦間移植の推進が重要と考えられる。

テラサキ教授は、「生体腎移植はHLA適合の程度が悪くても良好な結果が得られ、HLA検査が不要のように見えるかも知れないが、死体腎移植ではHLAが大きな鍵であり、タイパーは失業しない。」とユーモラスにそして、明確にHLA検査の重要性を述べられた。

さて、シンポジウムでは、大阪府立病院・安波礼子先生他が3年間の大阪府下で実施された死体腎移植73例の解析から、HLA-A、B、DRの適合性が重要であることを示した。

また、福岡大学・小河原悟先生他が、九州地区での生体腎移植544例及び死体腎移植183例の解析から、アミノ酸配列をもとにした residue matching が、従来のHLA抗原の適合度と同様に、移植成績を占う指標であることを発表した。

さらに、DRタイピングの重要性について多く報告された。即ち、広島大学・福田康彦先生他、東京女子医大・安尾美年子先生他が生体血縁者間移植に於けるDR検査の重要性を報告し、死体腎移植について、国立循環器病センター研究所・佐田正晴先生他がgenotyping導入の意義を示した。

以上により、腎移植におけるHLAタイピングの意義が、技術的にも示されたが、我々、虎の門病院輸血部の発表は、趣が少しく異なり、移植システムの進め方についての原理的な側面についての問題提起を意識したものである。

即ち、金信子・高橋孝喜は、HLA適合を重視した公正な腎提供・仲介システムの必要性を確認すべきとの発表をした。take one, share one に象徴される"地域の事情が優先される"移植ではなく、HLAの適合性を重視した合理的な移植を進めることが求められている。従来の体制下で適合移植が実際に行なわれたのは、可能なケースの1/3以下と推定されることを考えると、新ネットワーク・システム発足の今こそ、matchingの基準作り等に於いて、組織適合性学会が中心的役割を果たすべきであるとの趣旨である。

総合討論に於いて、DRタイピングの導入についての議論以上に、虎の門病院の発表に関する激しい論議があった。

移植医の心情を代表する形で広島大学・福田康彦先生が、「今までの移植医の努力に対しての評価が低過ぎる。まるで今まで移植医が行なっていたことは、全て悪であるというように聞こえる。死体腎が国の財産で

あり、HLAが全てに優先するというのは極端である。各々の地域での事情があり、また、患者の状態がある。また、HLAを無視しても50%は生着するのだから。」と言われた。

熱心な移植医の気持が良く伝わるものだったが、我々の発表は原則の確認であり、ドナーの意思を最大限に活かす分配のルールを作るには第三者が行動しなければならぬと言うことである。

以前、我々の周囲にもHLAは儀式であるという腎移植医がおり、死体腎の分配が全く政治的に行なわれてきた苦い歴史がある。移植医が個別の事情を優先し、必ずしもHLAの適合を充分尊重しない極端な例である。長くon call 検査を担当してきた金は、不眠不休の検査が活かされないことに憤りを持っていた。それ故にこそ、新システムの充実が強く求められ、HLA関係者がDNAの導入等の技術的な問題のみならず、献腎の公平な分配を実現するためにも、発言していく必要性を訴えたかった。

勿論、この問題は根が深く、数時間で解決する問題ではない。例えば、後日、畏友の一人から次のように言われた。「recipient サイドからの公平というのを第一に考えるべきである。HLAだけで決めていいのだろうか。rareな人が10年以上待っても移植できず、昨日登録した人がHLAが一致するからといって、すぐ移植できることが公平だろうか。」

公平と平等は異なる概念である。逆にいえば待機期間だけで決めていいのか、年齢はどのように考えたらいいのか、rareのHLA症例については別の配慮を要する等々、個別には種々の議論があり得る話である。

HLAに基づく公平な分配というテーマは、古くて新しい課題である。今こそ、HLA検査関係者の集まりである日本組織適合性学会が真剣に取り組み、解決の道筋を示すべき時期に来ていると考える。骨髄バンクを成功に導いた多くの会員がいるのだから、荷が重くとも不可能とも思えない。我々の発表がその端緒になることを願っている。

なお、総合討論の中で佐田先生がDNA検査法の標準化、統一は必ずしも必要ないと話されたが、腎移植のon call 体制を考えると、以下の3条件が重要と我々は考えている。

a. 数時間内に明確に結果がでる方法であること。一段階法で行なうこと。(型を先ずいくつかのグループに分けるところまで検査し、さらに細部まで調べる二段階法はあわない。)

b. 精細・専門的方法というより汎用・簡便な方法であること。

c. recipient の re-typing も容易であること。(recipientとdonorの検査レベルを一致させる必要がある。)

以上、我々の発表を中心にシンポジウムを纏めてみた。

## トピックス

## 「HLA/ペプチド/T細胞レセプターの相互作用」

熊本大学 大学院医学研究科 西村 泰治

HLA分子の機能を解析し、HLA多型に基づく臓器移植における拒絶反応の発生機序ならびに疾病感受性や免疫応答性の個体差の決定機序を解明するためには、HLA結合性ペプチドの構造解析が当面の最も重要な研究課題である。ペプチドを構成するアミノ酸は、それぞれにユニークな側鎖（突起）を有している。ペプチド上で特定のアミノ酸が特定の位置に存在するとHLA分子のペプチド収容溝に存在する大小のポケットにアミノ酸の側鎖（突起）がうまく収容されペプチドはHLAに結合する。つまりHLA分子の多型性にもとづくペプチド収容溝の微細な形状の差が、そこに結合しT細胞に提示される抗原ペプチドの構造に制約をもたらすことになる。

このような現象を解析するためにはHLAに結合性を示すペプチドを同定しなければならないが、ペプチドのソースとしては、以下の3つが利用できる。①細胞表面に発現しているHLA分子に結合している自己蛋白由来のペプチド②HLA分子への結合性が化学的あるいはHLA-ペプチド複合体を特異的に認識するT細胞の応答を指標として生物学的に確認されている合成非自己ペプチド③ファージランダムペプチドライブラリーより精製したHLA分子に結合性を示すファージをスクリーニングして同定されたペプチド。①は大量の培養細胞よりHLA分子を抗HLA mAbを用いたアフィニティカラムにより精製し、結合ペプチドをHLA分子から溶出した後にHPLCにより分画し、そのアミノ酸配列をペプチドシーケンサーあるいは質量分析計を用いて同定するものである。②は、非常にエレガントな実験系で少ない労力とコストでHLA結合性ペプチドを同定できる画期的な方法である。たとえば我々が用いているfUSE-5というファージは、ファージの本体外に突起を出しているが、その突起をコードするファージ遺伝子の中に、あらゆる組み合わせの15個のアミノ酸からなるペプチドをコードする合成オリゴDNAの混合物を挿入したものである。1個のファージは同一のアミノ酸配列を有するペプチドを含んだ突起を複数発現しており、それぞれのファージは異なるペプチドを発現するように工夫してある。HLA分子を精製し外部よりペプチド遺伝子を挿入されていないファージにはHLA分子は結合しないことを確認したうえで、多数のファージの混合物（ファージランダムペプチドライブラリー）の中からHLA分子に親和性を示すペプチドを挿入されたファージを選択する。具体的には図1に示すようにHLA分子をビオチン化した後にファージとインキュベートし、HLA-ファージ複合体を、アビジンをコートしたプレート上で回収する。ファージを大腸菌に感染させれば容易にファージを大量に増幅することが出来、これを再びHLA分子とインキュベートして上記の操作をくり

返せば、回を重ねるごとによりHLA分子に親和性の高いペプチドインサートを持つファージが濃縮されてくる。最終段階で、ファージを寄生させた大腸菌をクローニングし、ファージを回収してそのペプチドインサートをコードするDNAの塩基配列を決定すればHLA結合性ペプチドの配列が決定される。この方法の利点は、1) 膨大な種類のペプチドの中からHLA分子に親和性を示すものを選別できる。2) ファージを大腸菌内で増幅することによりペプチドをいくらかでも増やせること、3) ペプチドのアミノ酸配列の決定よりも容易で確実なDNA塩基配列の決定によりペプチドのシーケンスが同定されることにある。ただしクラスI分子はペプチドの大きさに制約がある（多くは9個のアミノ酸から成る）ためにファージよりペプチドを切り出さない限りは一般にクラスI分子にファージを結合させることは困難である。いっぽうこの方法はクラスII分子に親和性を示すペプチドの同定には適している。このようにして同定されたHLA結合性ペプチドは、クラスI分子の場合には多くが9個のアミノ酸からなる短いペプチドなので、ペプチドのアミノ酸配列の共通点を解析するだけで、特定のHLAに結合するペプチドの構造モチーフ（HLAに結合するために重要なペプチド上のアミノ酸の位置と種類）を推定することが出来る。先の方法①とこの方法を併用して、須藤ら（九大生医研・演題43）はHLA-A2のサブタイプに結合するペプチドのモチーフの差とHLA分子上でペプチドのモチーフに相当するアミノ酸の側鎖を収容するポケットとの関係を明らかにした。いっぽう、クラスII結合性自己ペプチドは9-20数個のアミノ酸よりなり、長さがまちまちであるために単にペプチドのシーケンスをながめていてもモチーフを決定することはできない。したがってHLA結合性ペプチドの各アミノ酸残基を他のアミノ酸に置換してどの部分にどのようなアミノ酸がくれば互いに結合するか調べなければならない。佐藤ら（旭川医大・演題49）は方法①を、著者らの教室の藤竿（演題44）、松下（演題45）らは、方法③を用いて

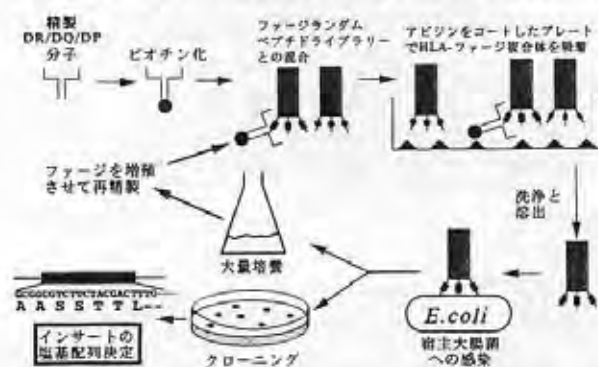


図1 ファージランダムペプチドライブラリーを利用したHLAクラスII結合性ペプチドの構造決定



DR9,DQ4分子にそれぞれユニークな結合モチーフを同定した。通常DR結合性ペプチドではp1,p4およびp6(ペプチド上のアミノ酸残基でHLAへの結合に重要なアノカーとなっているアミノ酸残基で最もN末端側の残基の位置をp1とする。)がDRアノカーとして重要である。DR9ではp1およびp4の重要性のみが示され、p4にセリンが許容される点特徴的であった。いっぽうDQ4は、クラスI結合性ペプチドに類似してp1およびp9の重要性が示された。さらにDRB1\*0405アノカーとは異なりDQ4アノカーとしてグリシン、プロリンあるいはアセチンが許容されることが明らかとなった。慢性関節リウマチ(RA)における自己抗原の一つであるヒトII型コラーゲン分子中では上記のアミノ酸を多数含み、これを反映してDQ4結合性を示すペプチドが多数同定され、今後RA感受性におけるDQ4の役割に興味を持たれるところである。教室のchenら(演題48)はDRB1\*0406によりT細胞に提示される非自己抗原ペプチド上でDRアノカーとしてp1,p4,p6をTCR認識部位としてp2,p5,p7を同定した。さらにTCRにより認識されるアミノ酸残基を1個だけ他のアミノ酸に置換したアノカーを用いてT細胞の応答がON/OFF型のものではなく、T細胞増殖応答を伴わないTCRによるアノカーペプチドの認識(TCRアノカーシム)という現象が多数のアノカーペプチドにおいて確認された。このような実験系はヒトT細胞の活性化機構やペプチドによる免疫抑

制療法への応用を研究する際に有用な情報を提供すると期待される。これらの基礎研究を踏まえて、さらに教室の横溝(演題46)、藤田(演題47)らにより腫瘍細胞において腫瘍化と密接に関連しているミスセンス変異(アミノ酸が置換されるタイプ)の突然変異を含むRasおよびp53蛋白に由来するペプチドがクラスII分子によりCD4<sup>+</sup>T細胞に提示されうることを発見した。今後このようなT細胞が腫瘍を攻撃できるか否かが主要な問題となるであろう。また松岡ら(演題50)は、アトピーや気管支喘息におけるアレルギー-応答の原因抗原の1つであるマリオウチン由来のアレルゲンDerf Iに特異的にB細胞によるIgE産生を促進すると考えられているIL-4産生性ヘルパー-T細胞が認識するエピトープを同定した。さらにペプチド上の17アミノ酸を置換することによりこれを認識したT細胞クローンにIgE産生を抑制するIFN-γの産生を増強することに成功した。ペプチドを中心としたMHC/ペプチド/TCRの相互作用の研究は、免疫識別機構の基礎研究に貢献するのみならず疾病の病因解析および新しい治療法の開発につながる重要な研究分野となるであろう。詳細は他に総説を書いたので参考にされたい。

MHCクラスII結合性ペプチドとCD4<sup>+</sup>T細胞活性、「免疫1995-96」岸本忠三編(中山書店) Molecular Medicine Vol.32 臨時増刊号

Mailコーナー

読者の皆様へ

日本組織適合性学会  
会長 吉田 孝人

秋も深まってまいりました。皆様にはご精励のこととお喜び申し上げます。

さて、日本組織適合性学会は平成7年7月14日、福岡の総会で日本腎臓移植ネットワークに協力することになりました。

そこで、小紫芳夫会長宛に右の様なご返事を差し上げました。更に、尾前照雄理事長より学会としての協力を要請されましたので、その協力体制の具体案を学会として現在検討中であります。

国あげてのこのネットワークの事業を成功させ、患者さんによりよき移植医療が推進されることを願っております。

皆々様の益々のご健勝をお祈りいたします。

平成 7年 7月18日

(社)日本腎臓移植ネットワーク  
会長 小紫 芳夫 殿

日本組織適合性学会  
会長 吉田 孝人 印

拝復

この度は、社団法人日本腎臓移植ネットワークの発足、入会のご案内を拝受致しました。

この国挙げての事業に対し、日本組織適合性学会では、去る平成7年7月13日の理事会、14日の評議員会にて審議を重ねました。その結果、学会として今迄積み重ねてきた国内外での経験とつながり(HLAワークショップ、研究会、学会など)を生かして積極的にご協力することになりました。その手順、方法、内容等に関しては会長吉田一任となりました。そこで、14日の総会において貴財団の趣旨を伝え、理事会、評議員会で審議した結果を承認していただきました。

腎臓移植を希望している患者さんのために、微力ですが学会員一同ご協力させていただきます。

小紫会長はじめ貴財団の皆様のご健勝、ご活躍を心からお祈り申し上げます。

浜松医科大学の吉田孝人先生より「KAMON」編集部宛に上記お手紙をいただきました。

# HLA最前線

## 【HLAの臨床応用編】

### 「日本腎臓移植ネットワークの現状と方向性」

(社) 日本腎臓移植ネットワーク 山川 和夫

#### 1. はじめに

本年4月より腎臓移植の新しいネットワークが発足した。

これは国の施策により、国立佐倉病院を中心とする地方腎移植センター等の従来のネットワークを全面的に見直したものである。

新ネットワークは移植情報を移植実施施設より分離することなどを基本的な考え方とした第3者的組織として提言されていた。具体的には、中央に日本腎臓移植ネットワークという社団法人を設置し、5カ所に法人を支部としてのブロックセンターを設置する。(図1) 実際の腎臓の斡旋業務は、主としてブロックセンターのチーフコーディネーターがこれにあたる事になった。

図1 腎臓移植ネットワークの新体系



発足して数カ月を経たネットワークの現在の状況と、今後の方向性についてここで報告したい。

#### 2. 中央の法人の体制について

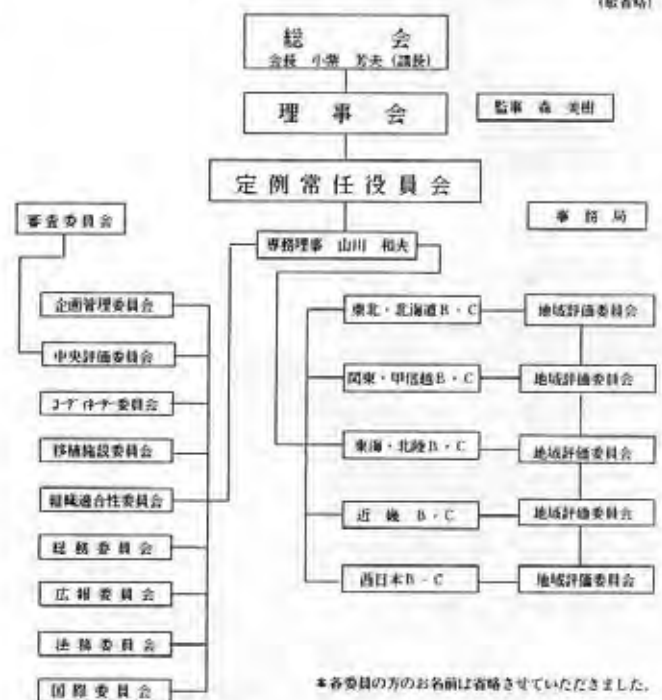
中央の社団法人 日本腎臓移植ネットワークは、社団法人 日本腎臓移植普及会を改組した組織である。社団法人の社員数80名余りであったが、移植施設、死体腎提供に協力していただく施設、透析施設、関連学会、腎バンク等の分野の団体、施設に加え、学識経験者が参加する組織として、現在社員数も348名と

なり、かなり大幅な改組になった。

役員については、会長は小紫芳夫氏が引き続きあたり、理事長は、国立循環器病センター名誉総長の尾前照雄先生があたられることとなった。

理事会の他、企画管理委員会、中央評価委員会を初めとする委員会が発足しており、既に活動を開始している移植施設委員会、コーディネーター委員会などがある。(図2)

社団法人日本腎臓移植ネットワーク組織図



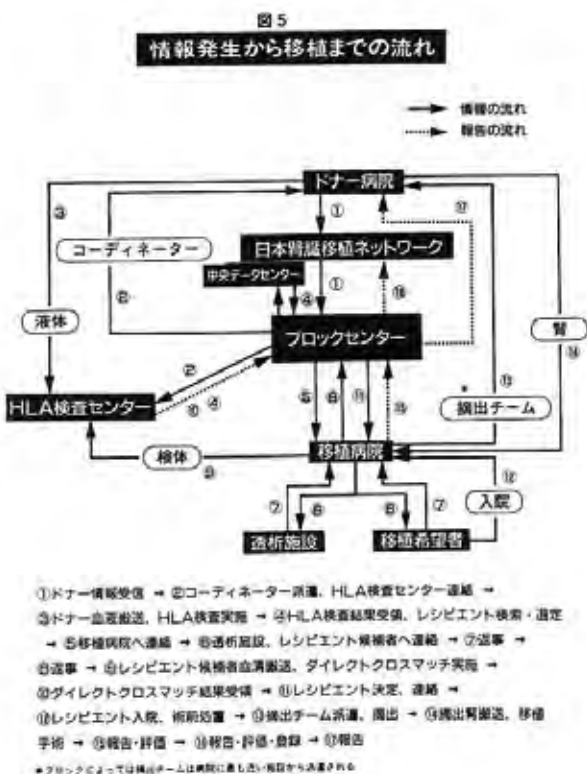
\*各委員の方のお名前は省略させていただきました。

#### 3. ブロックセンターについて

4月1日に関東甲信越ブロックセンターと、東海北陸ブロックセンターは業務を開始しており、現在まで準備がやや遅れている東北北海道ブロックセンターの他は、すべてチーフコーディネーターが選任され、業務についている。現在チーフコーディネーターの下で







5.おわりに

少ない紙面の中で話題を若干しぼって報告させていただいた。今後も当法人の機関誌「とらんすぷらんと」をはじめ、機会があれば社団の活動を出るだけお知らせするよう努力したいと考えている。今後とも関係各位の御協力をいただきたい。

「参考資料

(図表)は、とらんすぷらんと 1995年6月No.25 (社)日本腎臓移植ネットワーク発足特別号による」

【HLAと生物学編】

HLA分子の発現制御(その5)

東京医科歯科大学難治疾患研究所 木村 彰方

HLA分子の発現が欠損する疾患である bare lymphocyte syndrome (BLS)について、その病因をHLAクラスII遺伝子の発現制御と関連づけて前回までに紹介した。BLSには少なくとも3つの相補グループが存在するが、それぞれにおけるHLA分子の発現欠損度は異なっている。

表に示すように、相補グループAはCIITA欠損に起因するものであり、B細胞株ではクラスII分子の発現のみが欠損している。奇妙なことに、このグループに属する患者ではクラスII分子のみならずクラスI分子の発現も欠損している。すなわち本来生体内では発現していないクラスI分子がEBウイルスによるトランスフォーメーションに伴って、B細胞株上に発現して来ることになる。EBVトランスフォームB細胞株では一般的にクラスII分子の発現量が正常B細胞に比して著増しているが、その原因としてJun/Fos系の転写因子活性の上昇があげられている。筆者はDQA1遺伝子の転写制御を解析する過程で、EBVトランスフォーム細胞や活性化T細胞などのリンパ球の活性化状態に伴って、DQA1遺伝子転写量が10倍以上増強することを見出し、それ

がNF-κB系の転写因子量の増加によることを見出したNF-κBはもともとクラスI遺伝子の転写調節因子としても同定されていたものである。従って、このBLS相補グループAのB細胞株におけるクラスI分子の発現の原因のひとつはNF-κBを介する転写増強があると考えられる。すなわちBLSグループAではNF-κB系転写調節が正常であることを示唆する。

これに対して、BLS相補グループB(おそらくRF-X small subunit 欠損に起因)およびグループC(RF-X large subunit の欠損に起因)では、いずれの場合もクラスI分子の発現は低いままである。さらにグループCのB細胞株は増殖速度が極めて遅いこと、グループBのB細胞株ではその一部に低いながらもクラスII分子の発現が観察されることなどのグループAとは異なった特徴を有する(表参照)。

表 BLSにおける相補グループと患者Bリンパ芽球細胞株の性質

group	phenotype	gene expression		growth of B cell line	binding of RF-X	promoter occupancy	Genetic defect in
		class I	class II				
A	type I	+++	-	+++	+	+	CIITA
B	type II	+/-	+/-	++	-	-	?
C	type III	+/-	-	+	-	-	RFX5

BLSグループA、B、Cのいずれもが体内でのクラスI分子発現は極めて低い、その原因は未だ解明されていない。しかしながら、少なくともグループAでは、BあるいはCとは異なった機構によって、クラスI分子の発現抑制がもたらされていることが上述のB細胞株における発現量の相違からも想定される。クラスI遺伝子とクラスII遺伝子はもともと共通の祖先遺伝子から重複、分岐して来たものであり、その転写制御も一部共通の転写因子によって担われている。現在までに知られているHLA遺伝子群の転写因子では、このBLSグループ間のクラスI分子発現抑制の相違は説明出来ないが、RF-XがクラスII遺伝子以外の遺伝子、ことに転写因子遺伝子の転写制御にも関与しているとすれば説明可能かも知れない。そのようなターゲット遺伝子の転写調節領域にはX boxが存在すると容易に想像できるが、その意味でX boxに結合するがクラスII遺伝子の発現抑制には関与していないと考えられるNF-X遺伝子群（前回紹介したRF-X1, X2, X3, X4など）の本来のターゲットの解明が待たれる。

BLSはHLAクラスII遺伝子の転写制御という観点から興味深い疾患ではあるが、T細胞の分化におけるHLAの役割を考える上でも興味深い。一般的には、T細胞の分化にはHLA分子の発現が必須であるとされている。すなわちCD4 T細胞とCD8 T細胞が成熟する（CD4<sup>+</sup>CD8<sup>-</sup>からCD4<sup>+</sup>CD8<sup>+</sup>あるいはCD4<sup>-</sup>CD8<sup>+</sup>になる）ためには、それぞれクラスII分子、クラスI分子の発現が必須であるとされる。しかしながら、クラスII分子

の発現が完全に欠損したBLS患者でも、少なくともCD4 T細胞はその数およびマイトーゲンに対する反応性は全く健常人と変わりがない。この現象は胸腺外でのT細胞分化のみではとても説明できるものではなく、この意味でBLSにおけるT細胞分化機構の解明は免疫学における重要な研究テーマのひとつであるといえよう。

BLSにはさらにもうひとつ興味深い現象がある。重症免疫不全症（SCID）を呈することから、BLSの治療法として、骨髄移植が試みられて来た。不思議なことに、BLSではこれまでに骨髄移植の成功例がない。症例数が少ないためといってしまうとそれまでだが、クラスII分子のない環境ではドナー由来のT細胞が成熟しないとも考えられる。ではなぜ患者ではCD4 T細胞が存在していたのであろうか？

このようなBLS特有の現象はクラスII遺伝子欠損マウスのような遺伝子自体が欠失した状況では再現できない。従って、同じクラスII分子欠損によるSCIDといっても、転写因子欠損と遺伝子欠損とは質的に異なるといえる。CIITAターゲットマウスなどの転写因子欠損型モデルマウスの作製が、この質的相違を解明する有力な手法となるであろう。

転写制御という観点からHLAの発現制御について概説してきたが、次回からは転写以降レベル、タンパクレベルから、HLA分子の発現制御とその生物学的意義について眺めて見よう。



佐治博夫の **まかせなさいっ!**



## 「Clono-」というコンセプト Allo-,Xeno-, Idio-, Auto-などに対比して

京都府赤十字血液センター 佐治 博夫

HLAは「認識」の世界である

ジャン・ドセイの白血球凝集素の発見以来、1980年代半ばまでHLAはAllo抗原として扱われていた。輸血や妊娠や同種移植によって、すなわち同種のことなる個体によって、感作され生産された、Allo抗体が識別する抗原であり、組織適合性に関わるものとして考えられた。それはHLAの側面のひとつとして今でも正しいコンセプトであるが、HLA分子の免疫に果たす役割の重要性は

それをはるかに超えた「認識」の世界を展開させている。

Allo- は同種間でことなる分子の表現である。抗体やTセルリセプター（TcR）分子の可変部の「型」はidiotypic とよばれ多様性としては最大級のものである。異種生物間で抗原性を表わす現象はxeno-と称される。そしてそれらすべてに対比して、自己を表現するものがauto-である。見方を変えたとHLA分子はidio- 以外のすべて、allo-, auto-,



xeno-を表現していることになる。そればかりではなくHLA分子の $\beta$ シートと $\alpha$ ヘリクスの内側面はallo抗体やauto TcRのidiotope(可変部の機能部分)には認識され難いが、受け入れる抗原ペプチドのモチーフを決定する。このペプチド認識の表現は正確にはallo-と定義できない新しい概念であるから別途命名が必要であろう。学者によってはペプチドのモチーフにあたる認識部位をaggretopeとよんでいるが、それでは対応するHLAのクレフの多型性はどうか称したらよいのだろうか。ちなみにTcRが認識する $\alpha$ ヘリクスの上面のallo-の認識部位はhistotopeとよばれている。

NK(natural killer)セルのHLA分子認識の研究がすすんで、HLA-Cの機能の一端がかいま見えるようになってきた。そしてNKという細胞集団をクローニングすると、クローン毎にことなるHLAが認識されることもわかってきた。ここに新しいclon-という多型性認識概念が必要になってきたのである。(TcRはクローンによってことなるHLA/ペプチド複合体を識別するので、これもclon-には違いないが)

#### NKのHLA認識：clonotypic recognition

NKは2種類のリセプターをもっている。Killing活性のシグナルを発するものと、抑制シグナルのためのリセプターである。活性リセプターはimmunoglobulin(Ig) super-family (Fc  $\gamma$  receptor III)とC-type lectin superfamily (NKR-P1)の2種類が知られ、ターゲット細胞のそれぞれ1 g Fc regionと糖質リガンドに結合し、killingの引金となる抑制リセプターも同様にまずC-type lectin superfamily (Ly-49)が同定され、最近1 g superfamily (NKAT 1<sup>4</sup>)がクローニングされた。抑制リセプターNKATはHLAをリガンドに選ぶ。同じヒト個体から得たいくつかのNKクローンは、それぞれにことなるHLAを認識することがすでに

知られていて、NKが複数の抑制リセプターをもっていることは予測されていた。例えばNK1クローンはHLA-CのAsn77-Lys80(Cw2,4,5,6,15など、奇しくもAsnの1文字表記はN、LysはKで、あわせてNKになる)を認識してkillingを抑制し、NK2はHLA-CのSer77-Asn80(Cw1,3,7,8,12,13,14など)をリガンドとし、NK3はHLA-BのLle80を認識することが知られている。(ご注進!この部位はHLA-Bwの4/6を決めているところです)

NK抑制リセプターはまだまだあることが予測されるが、要するにNKのDNAには一揃いの抑制リセプター遺伝子が用意されていて、クローンによって一個または一部のそれがmRNAから蛋白に翻訳されているのである。そしてauto-またはallo-のことなるHLAクラスI分子をそれぞれの対応するクローンが認識し、killingを自ら抑制しているように見えるのである。Clonotypic recognitionというコンセプトの誕生である。NKにとって「HLAはallo-のようでallo-でない、auto-のようでauto-でない; clon-のリガンドである」というわけである。

書いているうちに書いている当人がこんがらがってきた。理論的な矛盾があるように思えるがあえてこのまま脱稿する。最後にオチをつける。NKクローンはin vitroで人為的につくったものであるから、生体内で同様にclonotypic recognitionが行われている証拠にはならない。ひょっとすると細胞のクローニングの過程で、メッセージがどんどんおちていって、単一または少数のmRNAがある細胞だけが選択されてしまったアーチファクトを見ているのかも知れない。NKのほとんどは多種類の抑制リセプターを同時にもっている可能性がある。どうもその方が可能性が高いようにも思われる。



# シリーズ 知ってるつもり!?

## 血清学的に発見されたHLA抗原の歴史

HLA抗原のルーツその5 TA10, HR5, HR6, HR8  
 埼玉医科大学総合医療センター 輸血部 平田 蘭子

私が東大輸血部の十字先生のラボへ入れていただきHLAの仕事にかかわり初めたのは、DR抗原が公認されBcell分離に四苦八苦している頃でした。当時、羊赤血球を用いるEロゼット法によりTcellを分離し、その残りのcellでDRタイピングを行っており、前田先生と宮本光子さんにご指導していただきました。その後、前田先生にガラスシャーレにmonocyteを付着させ除去する方法を見せていただいたときは、Bcellのあまりのきれいさに大変感激したことを今でも忘れられません。それまでのDRの判定に如何に苦勞していたかはご想像におまかせします。それからまもなくしてTerasaki Labから、ナイロンウールをストローに詰め込み細胞浮遊液を流し込んでTcell, Bcellを分離するというカラム法が発表され、Class II タイピングが安定してきました。また、Milsteinらの細胞融合法によるマウスモノクローナル抗体 (MoAb) の作製が可能になり、この頃から、前田先生のMoAb作りが始まりました。そして私は血清学と同時に、抗原分子を同定するためにそのMoAbとアロ抗体を用いて免疫沈降を行い、日夜二次元電気泳動を流し続けることになったのです。現在は、膜タンパクからDNAには変わりましたがSSCP法でやはり電気泳動を流し続けています。

今回は、図1に示しましたDR52関連抗原の歴史について綴らせていただきます。

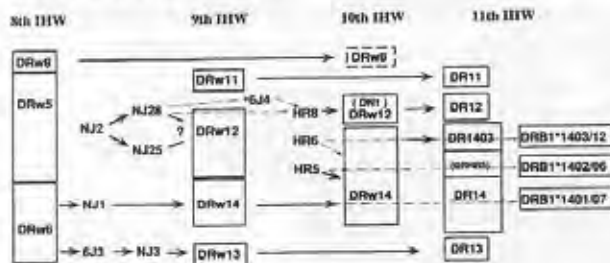


図1

### TA10

前田先生作製のMoAb第一号のTA10 (A10/13) は、1983年の第8回日本ワークショップで北海道大学から提出されたMoAb HU23と共に既知のDR抗原とは異なる特異性を示す抗原系であることが確認され、タイプ名

として使われるようになりました。これより先に分焼血 (T383, T2200) でDR5とDR9に強い相関を示すDRとは異なる抗原系と考えられていたTB21 (DQ3) が見出されており、後に同じ特異性を持つPLM12あるいは北海道大学のHU18というMoAbが作製されました。TA10陽性者はこのTB21陽性者に完全に包含されることからTA10はTB21の部分抗原と考えられ、TB21は1984年9th HLA WorkshopでDQw3に、TA10は1987年10th HLA WorkshopでDQw7として公認されました。

### DR5, DR6

当初、MT1, 2, 3というsupertypicな抗体がタイピングに用いられており、MT1は現在のDQ1, MT2はDR52+DR8, MT3はDR53に相当します。この内のMT2陽性にDR blankがたくさんありTA10との相関もかなりあることから興味津々になってゆきました。当時、DR抗原はDR1, 2, 3, 4, 5, 6 (NJ1, NJ2, 6J3), 7, 8, 9, 10にタイピングが可能でした。DR5は、現在のDR11だけに反応する抗体でタイプしていたのですが、いつのまにか世界中でNJ2 (DRw12) を含んだ抗体でDR5をタイプするようになってしまいました。この中にはTA10の特異性の抗血清も含まれていたようですが、DR5という抗体が存在していたのか今でも疑問です。1984年の9th HLA WorkshopでLeidenのDr. SchreuderらのAntigen ReportによってTA10が認められDRw11, DRw12が公認されました。また、DR6は抗体の存在が明確ではなかったため、MT2関連の血清を集め何度も並び変えグループ分けをしました。その中で九州大学からいただいたKYC1031でNJ1 (DR14), KYC947で6J3 (DR13) のタイピングができました。KYC1031は9th HLA WorkshopでDRw14のkey serumになりました。

### HR5, HR6, HR8

MT2陽性のDR3, 5 (DR11), 8, NJ1, 6J3以外で、DR blankに反応するT1235というDR5 (DR11) +extraの血清がありこのextra部分陽性がNJ2になりました (第7回日本ワークショップ)。第8回日本ワークショップでT1133のほかに九州大学、北里大学、京都BC等から

NJ2の一部に反応するDR8+extraの血清が多数提出されたことから、DR5+NJ2の抗体に反応しDR8+extraの抗体に反応するタイプをNJ28、反応しないタイプをNJ25とすることが決まりました。NJ25、NJ28はTA10と強い相関を示していましたが、DR8+extraに反応しNJ28ではないblank、これは当然TA10陰性になるパネル（当時東大輸血部の赤血球型の権威で現在中央BC・・・）が現れ、このタイプを6J4としました。この方にはscreeningのためにかなりの回数献血をしていただきました。そのおかげで後にNJ28+6J4に対する単一特異性の抗体（TD543）を見出したのです。1984年9th HLA WorkshopではDRw52陽性でDRw8, 11, 13, 14以外のタイプ、つまりblankの部分でkey serumがないままDRw12とすることになってしまいました。そして、図2に示したようにDR1+DR4.1として用いていたTD511,

Cell	DR	DR1	DR4	DR1x4	5+w12	DRw52	DQw3	
ODA	4,w12 (HR8)	***	***	6686	644	648	6	666
NAG	4,w12 (HR8)	***	***	8884	88:	848	6	86:
NOE	4,w12 (HR8)	***	***	8886	886	866	8	606
ISH	4,w13	***	***	8888	...	888	...	...
HAE	4,w13	***	***	6888	...	688	...	...
OHS	4,8	***	***	8888	...	888	...	...
MIY	4,8	***	***	8486	...	666	...	666
YAG	4,8	***	***	8886	...	886	...	886
TAN	4,8	***	***	8888	...	886	...	...
HAY	2,4	***	***	8886	...	...	...	...
SUN	4,-	***	***	8884	...	...	...	886
OHS	4,9	***	***	8886	...	...	...	466
KUD	4,9	***	***	8866	...	4..	...	866
MOR	4,w14	***	***	8888	..4	...	...	886
SUD	2,4	***	***	8866	...	...	...	...
TAK	2,4	***	***	8888	...	...	...	...
FUR	4,9	***	***	6886	...	...	...	448
SAN	1,4	***	***	8888	...	...	...	666
MAT	1,4	***	***	8886	...	...	...	688
KOB	1,4	***	***	8888	...	...	...	...
GOT	1,4	***	***	8888	...	...	...	...
HIR	1,w12 (HR8)	***	***	8888	888	668	8	888
TAK	1,w14	***	***	688:	...	688	...	...
KAN	1,w14	***	***	8648	...	888	...	...
HOS	1,w14	***	***	6886	...	666	...	...
SHB	1,8	***	***	6686	...	4:4	...	...
OXA	1,2	***	***	8888	...	6.6	...	...
SHM	1,9	***	***	6888	...	...	...	688
ITO	1,2	***	***	6466	...	...	...	4:8
NAK	2,w12 (HR5)	***	***	8888	888	888	8	886
NAG	w12,w12 (HR5)	***	***	8888	888	888	8	888
BAB	9,w12 (HR5)	***	***	8886	886	868	6	888
HAN	2,w12 (HR5)	***	***	8886	886	888	8	886
ONO	2,w12 (HR5)	***	***	6668	666	866	6	666
OKO	8,w12 (HR5)	***	***	6686	664	888	6	686
TAK	4,w12 (HR8)	***	***	...	644	888	8	686
ATH	4,w13	***	***	...	...	888	...	886
RIN	4,7	***	***	...	...	...	...	888
TER	4,w13	***	***	...	...	688	...	886
YOS	4,9	***	***	...	...	...	...	688
YAN	4,w13	***	***	...	...	488	...	664
HAG	4,w13	***	***	...	...	888	...	888
SHB	4,w13	***	***	...	...	688	...	888

図2 Serologic Reaction Pattern of Four Anti-DR 1x4 Antisera

Journal of Japan Society of Blood Transfusion Vol 31 No.6 P610

TD540, LeidenのSCH568, FO314の互いによく相関している4血清が浮上してきたのです。これらはDR1とDR4.1の他extra反応としてMT2陽性でNJ25の一部のsplit抗原に対する抗体と考えられ、このsplit抗原を仮にHR5 (Hirata Rankoか? Maeda HIROOか? 不明?)と命名したのです。このTD511を用いて反応抗原分子

を二次元電気泳動法により解析した結果、抗DR抗体で同定される分子と同一であることを確認し、それまでTA10陽性でNJ25, NJ28をタイプしていましたが、DRタイプをDQに対する抗体で決めるのは不適当と考え、DR8のextra抗原をHR8 (NJ28+6J4)、どちらにも陰性のblankタイプをHR6と呼ぶことにしました。図3に示す

Cell	DR	HR5	HR6	HR8	HR9	HR10	HR11	HR12	HR13	HR14	HR15	HR16	HR17	HR18	HR19	HR20	HR21	HR22	HR23	HR24	HR25	HR26	HR27	HR28	HR29	HR30	HR31	HR32	
MIZ	w11,9	88	888	...	...	...	...	886	8	88	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...
SHH	w11,9	68	888	...	...	...	...	64.	0	88	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...
ISH	w11,8	88	888	...	...	...	...	888	8	88	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...
BAB	9,w12 (HR5)	...	886	8866	...	...	...	888	6	48	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...
ARA	w12,w12 (HR5)	...	886	8666	...	...	...	888	8	88	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...
HAK	2,w12 (HR5)	...	888	6668	...	...	...	888	8	88	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...
OHT	2,w12 (HR5)	...	888	8886	...	...	...	888	8	88	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...
HAN	2,w12 (HR5)	...	886	8886	...	...	...	888	8	88	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...
ONO	2,w12 (HR5)	...	666	6668	...	...	...	666	6	66	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...
OKO	w14,w12 (HR5)	...	884	8888	...	...	...	888	8	88	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...
ONI	8,w12 (HR5)	...	664	6686	...	...	...	668	6	68	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...
NAG	w12,w12 (HR5,HR8)	...	888	8888	...	...	...	888	8	88	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...
FUJ	2,w12 (HR8)	...	666	...	...	...	...	684	...	688	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...
SAS	2,w12 (HR8)	...	646	...	...	...	...	681	...	888	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...
NAK	9,w12 (HR8)	...	888	...	...	...	...	888	...	888	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...
NAG	4,w12 (HR8)	...	618	...	...	...	...	684	...	88:	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...
SUN	9,w12 (HR8)	...	886	...	...	...	...	686	...	686	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...
HIR	1,w12 (HR8)	...	888	8888	...	...	...	886	...	886	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...
ODA	4,w12 (HR8)	...	644	6686	...	...	...	666	...	666	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...
TAK	4,w12 (HR8)	...	644	...	...	...	...	666	...	666	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...
IMA	2,w12 (HR8)	...	886	...	...	...	...	888	...	888	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...
OHK	9,w12 (HR8)	...	888	...	...	...	...	888	...	888	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...
MAT	8,w12 (HR8)	...	614	...	...	...	...	686	...	686	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...
UCH	9,- (HR8)	...	...	...	...	...	...	888	...	888	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...
SHB	7,- (HR8)	...	...	...	...	...	...	888	...	888	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...
NAK	2,- (HR8)	...	...	...	...	...	...	888	...	888	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...
NAG	2,w12 (HR6)	...	888	...	...	...	...	111	...	111	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...
TOG	9,w12 (HR6)	...	888	...	...	...	...	111	...	111	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...
OSA	9,w12 (HR6)	...	888	...	...	...	...	111	...	111	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...
ONY	w14,w12 (HR6)	...	888	...	...	...	...	111	...	111	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...
YAG	4,8	...	...	...	...	...	...	888	...	888	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...
KOB	4,8	...	...	...	...	...	...	888	...	888	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...
TAN	4,8	...	...	...	...	...	...	888	...	888	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...
UCH	2,8	...	...	...	...	...	...	888	...	888	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...
TAK	8,-	...	...	...	...	...	...	888	...	888	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...
YOS	8,9	...	...	...	...	...	...	888	...	888	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...
OZA	8,9	...	...	...	...	...	...	888	...	888	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...

図3 Serologic Reaction Pattern of Split Antigens of DRw12

Journal of Japan Society of Blood Transfusion Vol 31 No.6 P610

ようにNJ2として用いていたT1235はTA10と反応パターンが完全に一致しており、HR5とHR8が同定できれば矛盾なくDRタイピングが可能になったのです。1985年第9回日本ワークショップでHR8単一特異性の抗体TD543と佐倉病院からのAK14794の2血清が提出されHR8が単一の抗原であることが確認されましたが、HR5, HR6は当時DRw12 (よく分からないまま)とタイプされていたため、HR8=DRw12にはなりません。HR5のTD511, TD540も提出したのでDRw12を3タイプに分けることが可能でした。1987年10th HLA WorkshopでTerasaki Labから提出されたMoAb DN1 (すでに北海道大学のMoAb HU39が作製されていた)によって、やっとblankの寄せ集めであったDRw12が決定されHR8 (NJ28+6J4)がDRw12に昇格しました。こうなるとDRw12のsplit抗原としていたHR5, HR6はどうなるのかと心配していたら、次のblankの寄せ集めDRw14になってしまったのです。DRw14は9th HLA Workshopでkey serum KYC1031 (九州大学) FLY901





いものとされました。

その後シルクロードをめぐる東西文化の交流については、多くの東洋学者が研究を進めた結果、今日では中国から中央アジア、西アジアを経て、イスタンブールやローマに達する交易ルート全体をさし、さらにユーラシア大陸北方のステップ地帯を通るステップ路やインド、東南アジアを迂回する南海路もその内に加えるようになりました。つまりシルクロードは大別するとステップ路、オアシス路、南海路の三つの道からなりたっているのです。シルクロードがなぜ重視されるのか。それには少なくとも次の三つの要素があったと考えられています。

第1にシルクロードは、太古以来ユーラシア大陸の動脈であったことです。ユーラシア大陸は、モンゴリア、タリム盆地、チベット、バミール、ソ連、トルキスタン、アフガニスタン、イラン、イラク、シリアなど、いくつかの地域から成り立っています。それらを結び付け、お互いに関連させながら発展するものとして、シルクロードは動脈のような働きを示してきました。この動脈上を、ダリウス、アレキサンダー、漢の武帝や唐の太宗、ササン朝の諸王、イスラム教主たち、チムールらが、自分たちの野望を達成するために、大いに活躍したのです。

中央アジアの大部分は砂漠で、人はこの広漠たる砂漠中に散在するオアシスに住んでいました。古来、キャラバンはこれらのオアシスをたどって、東西に往来し、シルクロードは結局こうしたオアシスを点綴する道であったと考えられています。オアシスは他民族から攻撃されたり、水路を断たれて滅亡したのも少なくないでしょう。

第2にシルクロードは、世界の主要な文化の母胎でありました。シルクロードは高い文化圏ともう一つの文化圏を結ぶ道であり、およそ世界のあらゆる文化圏を網羅する道であり。その東西の端末には、メソポタミア文明、エジプト文明、ホラジム文明、インダス文明など、多くの古代文明が開花し、宗教文化としてはゾロアスター教、キリスト教、仏教、ミトラス教、マニ教、イスラム教などが現れ、これらは世界各地の人類文化に大きな影響を与えました。

第3にシルクロードは、東西文化の架け橋でありました。シルクロード上の各地に現れた文化は、キャラバンによって東西各地に伝えられ、さまざまな文化変容を受けながらも、各地の文化を向上し促進させました。シルクロードが文化史上、もっとも魅力的とされているのは、この点であり、多くの文化に関心をもつ人々に注目されているのは、この道が東西文化交流の

動脈であったためです。この道を通してラクダが東西に運んだりしました。こうした人と物質文化の複雑な交流は、東西の文化に大きな影響を与え、これらの多元的な文化は、しばしば宗教と結びつき、一つの総合的文化として東漸しました。中世における宗教は、精神文化であるのみでなく、多くの物質文化を包含する総合文化体として伝来したのであり、その意味ではシルクロードは求道・伝道の道であり、同時に壮麗な殿堂やすぐれた衣食住をもたらす文化交流の道でありました。

シルクロードによって多くの文化が東から西へ、あるいは西から東へと運ばれて、それぞれの地域に住む人々の文化に大きな影響を与えてきました。太古以来、アジアとヨーロッパを結んできたシルクロードは、さまざまな機能を示しました。今日、世界史を考えるうえで、シルクロードは文字どおり世界史の動脈であって、この道をめぐる歴史の歩みを考慮しないで、世界史を組み立てることはほとんど不可能であると言われています。

およそ道のあるところ、人類は動き、文化は移動し、都市に集まります。都市にはさまざまな累質文化が蟄集し、そしてある文化にたまたま、まったく累質な文化が入ってくると、この二つの文化は拒絶したり、摩擦したり、変容したりしながら受容されます。こうした二つの文化の衝突・受容は、その結果、新しい第三の文化を創造することになります。そのため、太古以来、シルクロード上の重要なオアシス都市は、しばしば新しい文化の母胎となっていたのです。

このようにして創造された新文化は、それがすばらしいものであればあるほど、めざましいスピードで東西に伝播していき、この道がそうした東西文化の架け橋であった点にあります。そしてこの点がまたシルクロードのもっとも重要な機能として、多くの人々に注目されている点です。

シルクロードがいつ開通したかは、文化人類学者や考古学者の見解によると、洪積世から沖積世に変わった今から約1万年前、地球上の人類はしばしば大移動を行ったといえます。ユーラシア大陸を貫くいくつかの道は、そのころからでき上がっていたのかもしれませんが。

西アジアには古くからセム族が活躍していました。西トルキスタンやイラン地方には前10世紀以前からイラン族が南下し、メディアやアケメネス朝を建てました。小アジア方面にはアルメニア族やアゼルバイジャン族が住んでいました。バミールを越えたタリム盆地には、言語的にはイラン系と異なるアーリア人（い

わゆるトハラ語族)とイラン系、インド系アーリア人が住んでいました。9世紀後半からトルコ族の拡散がはじまり、東西トルキスタン、小アジアにトルコ族が進出し、今日におよんでいます。13世紀以降、モンゴル人がキプチャク・ハン国やイル・ハン国を建て、広く中央ユーラシアに進出しました。

ユーラシア大陸の歴史は、この道を通る強力な民族の動きによって大きく揺り動かされました。たとえばアーリア人の分散やフン族、トルコ族の移動がこの道によって行われ、世界史の時代区分の重要な原因となりました。また通信・交通機関の未発達な古代・中世では、隊商こそは文化を運ぶ原動力でありました。シルクロードは東西交通のメインルートとして、アジア文化とヨーロッパ文化の架け橋であり、東西文化の温床であり、変容の場であり、この道を通して東西に流れた文化によって、各地に新しい文化が生まれました。たとえば、インドに生まれた仏教は中央アジアの文化に大きく影響し、さらに中国、チベット、モンゴル、朝鮮をへて日本の古代文化にも大きな影響を及ぼしました。

すでに述べたように、シルクロードとは、太古以来、アジアとヨーロッパとを結んでいた東西交通路です。東は中国の長安(今の西安)から、西はイタリアのロ

ーマまで、ユーラシア大陸の真っただ中を通るこの道は中央に世界の屋根といわれるパミール高原があり、その東西には広大な砂漠が連なっていて、人々の往来にけっして容易な道ではなかったはずで

日本列島に最初に人がやって来たのは一万年以上前の旧石器時代、あるいは氷河時代で、その後、縄文時代へと続いていきます。日本列島に住んでいた人たちは、主として東南アジア系の人達でした。その南アジアの縄文人が、日本列島の北は北海道から南は沖縄まで、ずっと広く分布しておりました。弥生時代のはじまりは今から二千三百年ほど前、今度は日本列島に北アジア系の人達が入ってきました。それはいわゆるヨーロッパにおける征服とはちょっと違い、少しずつ入ってきたと思われます。一度にどっと大勢の人が日本に入ってきて、先住民を全部駆逐してしまったというようなことはなく、少しずつ水が染み込むように、北アジア系の人達が日本列島に浸透してきました。したがって、土着の東南アジア系の人達は遺伝的にも、あるいは文化的にも少しずつ混じりあいながら、現代にまでいたったと考えられています。

以上、シルクロードについて文献を引用しながら書かせていただきました。次回は人類および集団遺伝学についてお話したいと思います。

## ダイナミック・ラボラトリー 「国立佐倉病院」

このコーナーでは毎回HLAの分野でご活躍目覚ましいラボ、ユニークなご研究をなさっているラボをご紹介します。

今回は本年4月に発足した「日本腎臓移植ネットワーク」のHLA総合センターに指定された、国立佐倉病院の組織適合検査室をお訪ねし、ネットワーク発足後のご様子などについてお伺いしました。

国立佐倉病院は千葉県の佐倉市に在り、最寄りの駅は京成本線の京成臼井駅です。付近には吉川英治歌碑や歴史民俗博物館、佐倉城跡などのある文化の香り高い由緒あるところに位置しています。

お部屋には酒巻先生を始め、飯田主任、山崎さん、菊部さんの4人が集まって下さいました。

べ) こんにちは、よろしくお願ひ致します。フルメンバーで4人ですか?

酒) そうです。ここは国立病院の臨床検査科のHLA検査室ですから、一般の臨床検査も行っていきます。この部屋では赤血球のクロスマッチもやっていますよ。他には通常の外来採血なども手伝います。国立病院は定期的に転勤があって、人の移動が激しいので、他のラボとはそこが違います。4月に転勤してきた飯田さんもここへ来るまではRIの検査をやっていたんです。



べ) 佐倉病院には何床あるのですか?

酒) 実際に稼働しているのは180床位です。内科、小児科、外科、整形外科、肺外科、泌尿器科、それに透析室が有ります。



静かに佇む国立佐倉病院

べ) 移植症例数は?

酒) ここ3年は10件以下ですね。法律がらみの事があるし…。法律がクリアーしたからといって、どんどん進むとも考えていないけれどねー。

べ) 佐倉病院はいつ頃できたのですか?

酒) 佐倉病院は明治時代にできた結核療養所が前身。昭和51年からすでにHLA業務が始まっていた。初代のHLA担当医はテラサキラポに留学されていた宮嶋先生が昭和53年から、二代目が大森先生で54年から、三代目が私で昭和56年12月に来ました。

べ) その前はどこにいらしたのですか?

酒) トロント大に留学後ここに来ました。始めは居候で部屋の片隅で移植免疫の仕事をしていた。というも僕は千葉大の多田門下だから。

べ) 多田先生のところでですか?

酒) 奥村先生や谷口先生は兄弟弟子です。

べ) 錚々たるメンバーですね。

べ) トロント大に行かれて良かったことは?

酒) パーゼルで利根川博士と一緒に仕事をしていた穂積先生がトロントにいらして、同じ宿舎(大学の)だったので、夜な夜な分子生物学やDNAについて色々議論した。おかげでこちらでDNAを始める時楽だった。

べ) 戻られてからは?

酒) 丁度89年のワークショップの前ごろ北里の小幡先生の所に1ヶ月位HLAを習いに行ったよ。日本に戻ってからすぐDNAの合成機を買って色々やりました。

べ) ハーツ、先生はその頃からもうDNA(タイピング法の開発、SSP用プライマーの開発など)をおや

りになっていたのですか?

酒) 一番初期のころの391という型の機械です。今でもちゃんと動きますよ。ここの病院ではP<sup>2</sup>が使えないのでP<sup>2</sup>を使わないキットの改良をやって、ウオッシング法を変えたり、温度設定を変えたり…。

べ) その頃の方は皆さん苦労してらっしゃいましたよね。

酒) そういう時代を経てきて、今の人のはなんの苦労もないですよ。ここでは山崎君が一番最初にDNAを覚えました。いつごろだったっけ?

山) 平成2年頃お手伝いしました。もう忘れちゃったけれど…。

その頃JSTトレーでも抜けるところがあったんだけど、DNAだとちゃんと出るんで、DNAをやるしかなかったんですよ。

酒) うちでは抗血清でタイピングしていますけれども、DNAを抽出してきて必ずDNAの裏付けをとっていますから、正確なんですよ。

べ) 佐倉病院が全国に共通トレーを出すようになったのはいつ頃からですか?

酒) 血清集めは昭和51年頃からやっていますよ。

べ) そんなに前からですか?

酒) 共通トレーは昭和58年から配っています。うちだけだと大変だけれど、その頃はまだ組織適合性研究会として血清集めをしていたし、骨髄バンクもまだ出来ていなかったの



酒巻先生

ので、随分いい血清をいただきましたよ。

今はもう学会として血清を集めることもなくなっちゃったし…。学問的価値がなくなっちゃったんだねー

べ) 寂しいですねー

酒) 我々みたいにDNAをやっている施設もあれば、技師さん1人で血清を買うお金もなくて、共通トレーしか使えないという所もある…これって問題ですよ。

山) 今年の移植学会時に行った腎移植-HLAタイパー会議でも「セログラムを初めて見た」という人もいるぐらいで…。

徐々にレベルアップしていけると良いと思っています。タイパー会議の重要性は高まっていますね。

べ) しばらく実家(新潟)には帰れませんね。

酒) だめだぞーっつ! (笑い)

べ) ところで、共通トレーはどの位お作りになっているのですか?

山) シリーズ (Lot) ごとに JST1 から順番に番号を付けていますが、昭和58年に JST1 で現在 JST7 になっています。シリーズごとにだいたい3,000枚~5,000枚位作っています。次に新しく JST8 を作ろうとしたら、各5cc位ずつ抗血清を集めてスタートします。



山崎さん

酒) 共通トレーのコンセンサスは昔から一応あって「日本人にまれなもの、抗原頻度で0.5%以下とか、まあ1000人に1人位なら洩れてもしかたない。珍しい血清まで一々入れていたらムダが多くなってしまいますので、とにかく出るべき抗原をしっかり押さえましょう。」という事になっています。

べ) 共通トレーをお作りになる上でのご苦労は?

山) やっぱり、いい血清をどうやって穴が埋まるまで、集めようかと…。(一同納得の大笑い)

JST7までは血清を日赤血液センターから分与してもらったり県立西宮病院、名古屋第二赤十字などごく一部の所に打診して、血清を分けてもらっていたが、それだけではだんだん集まらなくなって来たので、出来るだけ早く良い血清を手に入れるために昨年からタイパー会議の中で妊婦血清をスクリーニングし血清を評価していこうということになった。

これからはネットワークトレーということになります。

べ) そういえば苅部さんは先日おじやました時胎盤血をスクリーニングしてらしたでしょ?

苅) 今日も午前中していましたよ。だいたい1週間に40~50検体やっていますよ。それで当たる確率は、2~3%ですよ。

べ) 夏は特にきついですよ。血清をひとつで血清の特異性がわかるといいのにね。リンパ球の形で分かるとか…。そしたらベリタスは廃業ですね(笑い)。

ところで、そうしてご苦労なさって全国にお配りになったトレーのデータは戻ってくるのですか?

山) スコアシートを戻してもらっています。そしてタイパー会議にかけて(タイパー会議の参加者はだいたいユーザーですから)血清の評価をしてもらい、次のトレーの参考になります。問題は差し替

えたい血清があっても、替わりの良い血清が見つからないことですね。(笑い) せっかく良い反応が出たことを確認してあるのに、トレーに組んでみたら何故か反応しなくなる、といったことが起きるんですよ。プレテストでは反応していたのんですよ。

べ) 分かります、分かります、ワンラムダでもありませんよ。どうしてでしょうねえ。「こんなはずじゃなかったんだけど」ってことが。

山) そればかりですよ、その繰り返しですよ。いつも冷や汗! 苦労しています。

べ) ここのお部屋のメインの仕事は共通トレーを作る他にはどんなことを?

酒) HLAの検査センターとしての仕事があります。

べ) その他にルーチンの仕事もおやりになっていらっしゃるんでしょ? 大変ですね。

4月から新しいシステムに変わったことで、何が変わったかお教え下さい。

酒) 以前は登録のコンピューターが佐倉にあり、うちが中心になって全体のシステムがあった、という形でしたが、現在は登録用の本体は佐倉にあるけれども、ネットワークとしてそれを管理しているという形になった。それからHLAの総合検査センターでもあるわけで、その仕事として、ネットワークトレーを作ったり、移植ベアーのDNAのデータを収集する。また千葉県この近辺のエリアのHLA検査センターも兼ねているので、検査センターの仕事もしている。現在新ネットワークシステムの完成に向けて色々なことが決まりつつあります。ネットワークが完備することで、HLAによる公平性は確保できますよね。出来るだけHLAのマッチしている人に移植して、臓器を長く使ってもらう、ということが大事でしょ。

べ) 長く使ってもらおう?

酒) 5年生着するのと10年生着するのでは、臓器が2倍有効に使ってもらえるわけでしょ、患者さんだって何度も手術じゃたまらないでしょ? そういう事に生きがいを見い出してがんばっています。

べ) 将来的にはいかがですか?

酒) もう少し色々なものをシステムティックにしていきたい、全国的なつながりの中でもっと円滑にHLA検査ができるようにしていきたい。ネットワークの中でも2~3年後を目途にDNAのタイプで登録しよう、という動きがあるので、目標に向かって協力して行こう、と考えています。

べ) 将来の夢は?

酒) 大学出たての頃は、トレランスとかサプレッサーだとかやっていたけれど、ところが現状はそんなレベルじゃないんだよねー、だからとにかくマッチングを確かなものにしたい。ということで、ここ10年位やってきて、それがある程度しっかりしたものが出来る様になってきたらその次の段階として、「型が違っていても移植がうまくいくケースについて本当にトレランスが起きているなら、そのメカニズムを解明することで移植に貢献出来る」といった夢はあるけれど、今やっても患者さんに不利益になるだけだから…。

現在とはとにかくHLAの型を合わせて安全な移植を保証することが必要なことだと考えます。

べ) セックくですから読者の皆様一言ずつお願いします。まず4月にいらしたばかりの飯田主任から

飯) 3月まで同じ千葉県内の国立病院で、RIを使った生化学検査をやっていました。佐倉に来るまでHLAを知りませんでしたから、まだ仕事を覚えるのが精一杯です。登録した患者さんが移植して良かったな、と思ってもらえるような検査をしていきたいです。いまシス



飯田主任

テムが何もかも流動的なのですがDNAも標準化の方法が決まってくるといいと思います。ここの職場はとてもやりやすいです。ワハハハ (一同笑い)

酒) 国立病院は移動が激しいんだよねー。でも今の技師さんはみんな優秀ですよ、転勤して全く違う職場にきてもちろん勤まるんだから。

山) ここの部屋の人は佐倉に来るまでだれもHLAを知らなかったんですよ。

べ) エエーツ? それは今からHLAをやる人にとって心強いですねー、

山) HLAはやってみなくちゃわからない、経験ですよ! 必ず日は昇る。

べ) 山崎さんも皆様に一言

山) とにかく総合センターに指定されたので核になって行かなくてはならない、批判もありますけれどだいぶ当てにされているので、皆さんが安心してタイピングできるようなトレー作りを心がけています。また一層のレベルの向上に努めていきたい、将来より今必死です。色々なラボとコミュニケーションをとり仲良くしていきたいです。

酒) 彼のカラオケは抜群だよ!

山) 歌って踊れる検査技師をめざしています。(笑い)

酒) 菊部君はテニス青年なんだよ。

山) 厚生省の選抜チームの選手なんだから。

菊) あと身長が10cm高ければ日本のプロテニス界は変わっていたでしょう。

べ) 菊部さんはこちらへいらしてどの位ですか?

菊) 3年半になります。とりあえず地道にコツコツと…。

酒) 最近腕を上げて、僕よりプロテインが速いんだよ。

菊) 移植が出来るとやはりうれしいです、この間も20年位待ってた人がいらした。そういう人に喜んでいただけると、よかったなアーって。



菊部さん

酒) HLA検査の人達は希望登録があっても患者さんと直接逢う機会って少ないんだよね、通常血液だけが来て…。ところがここは一般の臨床検査もやるから、緊急入院があると、心電図をとったり、採血したり、出血傾向をみたり色々直接患者さんの検査をするんだよね。そこが日赤関係の人と違うところだね。

山) 休日とか夜間だと、タイピングしながら色々準備をして、ドナーのタイプが出たら、今度は呼んだレシピエントの心電図をとって、クロスマッチをして、肺機能検査して、生化学の検査して…ってドナーから移植患者まで一括して全部やることもありますよ。

べ) そこまでやられると、なんとか成功して欲しい! という気持ちになりますよね。

山) 他の病院はどうかかわからないけれど、ここにいると、HLA検査だけでなく移植直前の患者さんの検査も自分達でするから…。

酒) 腕を上げる理由はそんな所にも有るかもしれないね。

べ) 酒巻先生は釣師、山崎さんは歌って踊れる検査技師、菊部さんはテニスプレーヤー、では飯田さんのご趣味は?

飯) 私はおとなしいから? (笑い) 文化刺繍をしています。

べ) 最後に佐倉病院から皆様に望むことは?

酒) 別にうちから号令をかけるような事ではないからなー

山) 逆境に負けずにがんばりましょう!



色々な事を反映させていきたいので、何でも言っ  
てきてください。

飯) 貴重な血清をお持ちの方は、隠さずに、(笑い) ご  
協力くださいね。

菊) 温かい目で見守って下さい、よろしくお願ひ致し  
ます。

べ) 本日はお忙しいところ貴重なお時間をいただき、  
どうもありがとうございました。



酒巻先生を囲んで

とびつきり豊かな自然のもと、底抜けに明るい雰囲気のお部屋で、我が国の腎臓移植成績の向上のため、コソコソとたゆまず地道に研鑽を重ねて日夜懸命にご努力なさっているご様子に深く感銘を受けました。

今後HLA総合検査センターとして、益々頼もしい、将来の発展が大いに期待される研究室！とお見受けしました。

## DNA基礎講座：核酸化学の立場から ①

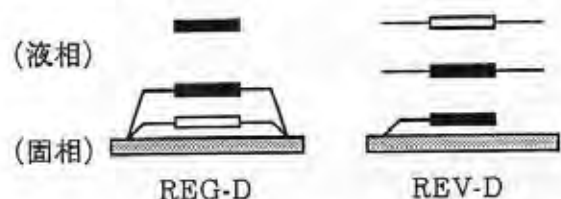
### HLAタイピングにおけるレギュラープロット法とリバースドット法

湧永製薬(株) バイオ研究所 山根 明男

HLAタイピングでもっともよく使われるPCR-SSO法(Sequence Specific Oligonucleotide)には、レギュラー  
ドット法(以下REG-Dと略す)とリバースドット法  
(以下REV-Dと略す)がある。REG-Dは、いわゆるドッ  
トハイブリダイゼーションと呼ばれる方法で、サンプ  
ルDNAを担体(一般にはニトロセルロースやナイロン)  
に固定し、それを標識プローブとハイブリダイゼー  
ションさせて検出する方法である。各々のプローブの反  
応は独立しており(サンプルを固定した担体の同じも  
のを複数準備しプローブごとにハイブリダイゼー  
ションさせる)、プローブごとに反応条件を微調整するこ  
とができ、それぞれのプローブに対して最適な条件を設  
定することができる。一方、REV-Dはプローブを担体  
に固定し、PCR反応で標識された増幅物をハイブリ  
ダイゼーションさせる方法で、REG-Dとはサンプルとプ  
ローブの関係が逆であり、それゆえリバースドットと  
呼ばれている。この方法はあらかじめプローブを固定  
しておくことができ、REG-DのようにPCRごとにサンプ  
ルを担体に固定する必要はない。そういうわけで、  
REV-Dが大量検体に向いているといわれている。

さて、REG-DとREV-Dの違いはそれだけであろうか。

図からもわかるように、REG-Dでは2本鎖DNAが変  
性した状態で担体に固定されており(固定、変性さ  
れた2本鎖DNAが元の2本鎖になるかどうかは不明  
であるが、経験的にはプローブとのハイブリダイゼ  
ーションを阻害するほどには2本鎖には戻っていない  
だろう)、溶液中のプローブは1本鎖で、サンプル  
に対して大過剰に存在する。そのような状態ではプ  
ローブのハイブリダイゼーションに競合するものは  
なく、ハイブリダイゼーションは効率よく起こる。  
従って、非特異的ハイブリダイゼーションもかなり  
高率でおこり、洗浄操作で非特異的プローブを洗い  
流すことになる。ただし、REG-Dの場合は固定した  
DNAの10%以下しかハイブリダイゼーションする能  
力がないともいわれている。



一方、REV-Dの場合は担体に固定されているのは

1本鎖DNAであり、溶液中には標識、変性されたPCR増幅物が存在する。この一本鎖状態のPCR増幅物がプローブと反応するわけであるが、溶液中にはこの一本鎖DNAとはいつでも2本鎖になりうる相補鎖が存在する。担体に固定されたプローブとよりも溶液中のDNAと相補鎖を形成する方が圧倒的に有利であろう。また、プローブとサンプルのモル数の比もREG-Dの方が圧倒的に有利であろう（固定量には限りがあるし、たくさん固定してもすべてがハイブリダイゼーションできるとは限らない）。さらに、HLAタイピングでは類似の配列をもつPCR増幅物が多数存在する場合が多く（ヘテロ接合体の場合や、DRB1以外の増幅物）、溶液中では

かなり複雑な反応が起きていることが予想される。それでも、かなりの感度、精度でタイピングできることは、考えてみると驚きである。PCR生成物どうしが絡み合っただけでネットワーク効果によって感度を上昇させているとも考えられなくはない。また、相補鎖が存在するがゆえに、プローブとの非特異的反応が拮抗的に抑えられるとも考えられる。いずれにしてもあまり研究がなされていない領域である。

本シリーズでは、HLAのDNAタイピングに関して核酸化学の立場から少し考えたり、問題提起をしてみたいと思う。次回はPCRの"Recombination"について考える。

## ♡3ヶ月間のヘッドラインニュース♡

### 衆院厚生委 臓器移植法案で初の地方公聴会

於名古屋 脳死巡る賛否議論

衆院厚生委員会は11月1日、臓器移植法案について初の地方公聴会を名古屋市で開催。

昨年4月の法案提出から1年半。ようやく議員が加わった質疑が実現したが、法案は今国会でも継続審議になる見通しだ。地方公聴会には医師、弁護士、学者など6人が意見を述べた。大島伸一・社会保険中央病院副院長（泌尿器科）は移植医の立場から「この10年間に国内で数万人が移植医療の恩恵を受けられずに命を短くしたとみられる。脳死は確立した概念だ」と移植推進を主張。これに対し、渡部良夫・豊田地域医療センター院長（循環器内科）は「脳死が人の死かという議論は終わっていない。脳死移植が始まれば、臓器を物として扱う風潮が広まり、売買につながる恐れもある」と反論。会場の前では、東京、茨城、大阪などの市民10人ほどが「臓器移植法案を廃案に」と訴えた。

【朝日11.2】

### 生体腎提供者の負担減らす手術

生体腎移植で腎臓を提供する人の負担を軽くするため、通常の腎臓摘出手術は、提供者のわき腹を斜めに30cmほど切るが、浜松医大の鈴木和雄・助教授（泌尿器科）らは、腹の真ん中に10cmほどの狭い切開部をつくり、先にライトをつけた腹腔鏡を入れて内部を照らしながら腎臓を摘出する手術法を開発した。9月までに実施した3例は合併症もなく、日常生活に戻れるまでの日数も、従来法の10日以上に対し6日前後に短縮し、また手術後の痛みも減ったという。

【朝日10.22】

### 日本移植学会新理事長 野本亀久雄先生 朝日“ひと”欄

—「夜」はいつ明けますか—

就任時すでに「学会の体質強化、公正、最善、公開、これを当たり前にする」という目指す方向は定まっていた。行動力、危機管理能力は周囲も認める。にらみも利く。88年脳死と移植を専門に論議する学会特別委員長。2年ほどの間に全国数十カ所で公開シンポジウムを開く。「脳死を死の一つのパターンとして、お茶の間のカルチャーにまで浸透させる必要がある」。それができなければ脳死移植はできない、と考えるからだ。「間もなく超高齢時代を迎える日本で、いま、生死という問題をきちんと考えておかなければ、長く幸せに生きることはできない。そのための一里塚を築きたい」

【朝日 9.28】

臓器提供に意思表示カード 患者団体、携帯用を全国配布へ  
国会で継続審議中の臓器移植法案の成立を願う患者団体が、臓器提供の意思を記入して携帯する「意思表示カード」を約30万枚作り、来月から初めて全国で広く配布を始める。

法案では提供者本人の意思が不明でも家族が本人の意思を推察できれば提供できるようになっており、この意思をどう確認するかが、最大の焦点になっている。カードを作ったのは、海外で臓器移植を受けた患者や家族らで組織する「トリオ・ジャパン」（青木慎治会長）。「私の気持ち」などと題した名刺大の2種類で、氏名や署名日、臓器を提供する意思や拒否の意思が明示できるようになっている。提供を希望する場合は心臓や肝臓、腎臓などの臓器名が書かれた欄にチェックする仕組み。

来月8日には全国主要都市の約350カ所で、全国腎臓病



患者連絡協議会の腎バンク登録キャンペーンが予定されており、ここでまず約20万枚のカードの配布を依頼するという。 [朝日・夕 9.26]

生体肝移植の施設増やそう——京大が他大学に手術で協力  
生体肝移植は、1989年に島根医大で初めて行われて以来、胆道閉鎖症などの治療法として定着してきた。「胆道閉鎖症の子供を守る会」の調べによると、15施設で261例（死亡44例）に達している。しかし、多くのスタッフと高度な技術が必要なため、まだ1例だけという施設が多く、大半が京大と信州大で占められていた。特に6割以上を占める京大は、生存率が85%と高いため、患者が集中。このため、「コンスタントに取り組める施設を増やそう」（田中紘一・京大助教授）と、今年からスタッフを送ったり、手術や手術後の管理などに協力を開始。 [朝日 8.21]

輸血歴ある人献血お断り =日赤= PL法の施行で登録制度充実へ  
PL法（製造物責任法）が7月から施行され、輸血用血液を含む血液製剤が製造物に当たるとされたのに伴い、日本赤十字社では、過去に輸血を受けたり、マラリアなどの感染症流行地域に住んだことのある人からの献血を断るようになった。血液を通じた感染症の防止が目的。「必要な血液量の確保に影響が出るかどうかはすぐには判断出来ない」（日赤血液事業部）というが、このため年間の延べ661万人にのぼる献血者がどの位減るかはまだ明らかではない。日赤は、あらかじめ登録している人に定期的もしくは医療機関の緊急要請に応じて献血を依頼する献血者登録制度の充実を図ることにしている。登録者数は93年度で175万4千人。発足時に目標とした「年間献血者の30%には達していない現状」。 [朝日・夕 8.12]

#### 「移植医療の是非を考える」

第31回日本移植学会総会での市民公開シンポジウム 於京都

◇「このタイトルを決めるのが大変だった」と振り返るのは会長の岡隆宏・京都府立医大第二外科教授。「日本移植学会が主催するシンポジウムなのに移植の『非』を考えると何事かと理事会でもいわれました」と話す。しかし、「移植医療は他の医療より一層社会性が求められるだけに、『非』の立場の人の意見を素直に聞き、移植医側も正すべき点は正そうと企画した」という。是非論議に結論は出なかったが、「会場も満員になり、それなりに成果があった」と総括。

#### 移植を経験したレシビエント

△2年前に心臓移植を受けた木内博文さん：「移植はだ

れか死なねばいけないと思って嫌だったが、自分がドナーだったら喜んで提供すると考えると、わだかまりは消えた。

△6年前に肝移植を受けたトリオ・ジャパン会長の青木慎治さん：「一人でも多くの人が死からよみがえるチャンスをつくって欲しい」と訴えた。

#### パネリスト

▽大井玄・東大医学部教授（社会倫理学）：「①日本の文化的伝統は身体を傷つけることを嫌う ②一人の移植費で途上国の多くの子供を救える—などと言及。臓器移植法が成立すると他人の死を願うようになるかもしれない」と道徳観の低下も心配した。

▽渡部良夫・藤田保健衛生大教授（心臓電気生理学）：「一般の人は脳死を実感できない。これは感情論ではなく文化論」とし、「臓器移植を必要としない薬物療法や人工臓器の開発をすべき」と反対及び慎重派の意見を主張。

△寺岡慧・東京女子医大教授：「臓器移植は現存する唯一の救命法。否定すれば患者に死ね、ということ。移植は善意の医療だ」。

△白倉良太・阪大医学部教授（心臓外科）：「移植によってしか助からない患者を目の前にし、（文化論などは）全く納得できない」。

△小柳仁・東京女子医大教授（心臓外科）：「文化論で医療が進むというのはきれいごと。こんな論議をし、脳死移植が2、30年遅れた。間もなく移植は始まると思うが、万全の態勢でスタートを切りたい」などと推進論を展開。 [朝日・夕 9.8 及び産経 9.5]

#### 骨髄バンク申請へ 京都市立病院

白血病などの患者で骨髄移植手術を希望する人が増えているため、京都市立病院は18日非血縁者間でも移植手術ができる骨髄バンクの認定施設に登録申請する方針を明らかにした。認定施設になることで骨髄移植に本格的に取り組める。 [京都新聞 9.19]

#### C型肝炎感染者の腎臓移植で慢性肝炎、6人中2人

東京女子医大の東間紘教授（泌尿器科）、太田和夫教授（第三外科）らのグループは19日までに、C型肝炎ウイルス（HCV）に感染したドナーから取った腎臓を、腎不全患者6人に移植したところ、4人がHCVに感染し、うち2人が慢性肝炎になった。6人全員にインターフェロンを投与したのに高率でHCV感染し、肝障害が起きたことを重視、2年前の移植を最後に感染者からの移植を中止した。 [日経新聞 8.20]



# テックチップ

## 『SSOPをもっと楽にやりたい!』

神奈川県赤十字血液センター 中島 文明

現在、HLA遺伝子検査において大量検体をhigh resolution typingする最良の方法はSSOPを用いることが妥当と考えられます。が、これは、ナイロン膜へPCR産物をドットすることが非常にたいへんです。当初はナイロン膜にマス目を書いてマイクロピペット片手にひとつずつPCR産物をドットしていたわけですが、数十枚のフィルターを作るには充実した精神状態が要求されます。ドットプロッターにナイロン膜を挟んで吸引して膜にチャージする方法が正統的なやりかたであると聞いていますが、それでも、何百検体×何十プローブとなると、やはり、ちょっと億劫になります。

元来、血清学でHLAタイピングをしてきた私にとって、このSSOPという方法はその判定感覚が血清学と非常に似通っていて気に入っていました。そこで、なんとかもっと楽にできないかと悩んでいたところ、ふと考えついたのが、血清学で使うHLAタイピングトレイ作製のドットマシンを利用することで

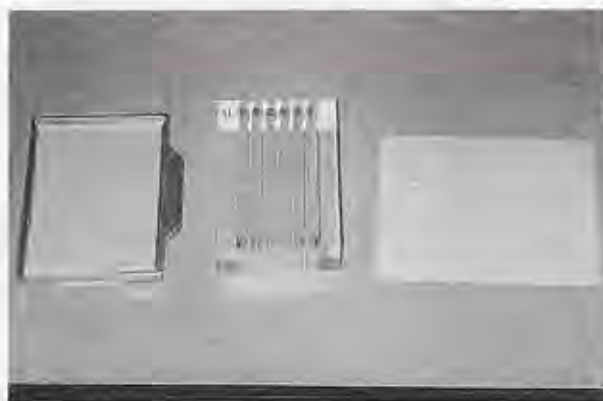
当施設のマシン (Automatic Seradot Biotec 写真1 ↓)



には、one dropという機能があります。このボタンを押すとノズルの先端にドットする1回分の量の血清が出てきます。つまり、各ノズルから血清が正常に出ているか確認するための機能です。そして、このボタンを押し続けると血清チューブを立ててあるラックがステージごと上がってきてノズル先端の血清を拭い、stand-by OK!となります。支持媒体がプラスチック製のトレイと違い薄いナイロン膜なので、このマシン本来の使い方と連続自動的に分注することは不可能と考え、

one drop—ステージ上昇の機能を利用して、1回ごとにナイロン膜を差し替えながら行うこととしました。さらにアルミ製の皿が付属品として付いていて (バイオテックさん、これは一体何に使うものでしょうか?)。血清ラックの代わりにこれをステージに乗せ、ここにナイロン膜を乗せて、いざ、one drop—ステージ上昇したところノズルまで膜がとどきません。

ここで、バイオテック古澤氏の登場です。このヒト、こちらの要求を何でも実現してしまうスーパーメカニックです。「古澤さん、これ何とかしてください」のひとことで、さっそく例のアルミ製の皿にほどよい厚さの樹脂製のようなもの (アピラルという名前だそうです) を張り付けてきました。(→写真2左側) ビッタリです。さらに、「コンナモノアリマス」と持ってきたのが、アクリル製一体型ラック。(→写真2まん中) 従来はベックマンチューブに血清を移し、それを血清ラックに一本ずつ立てて使っていたわけですが、これは血清ラックと同じ寸法のアクリルの塊をノズルのピッチにあわせてくり抜いたもので、ここに直接PCR産物を入れてシリンダヘッドに吸わせればいいのです。こんなことでも、随分と楽な気分になるものです。ナイロン膜はロール状のものを購入し (当施設ではNylon membrane plus charge:Boehringerを使用)、8cm間隔に切り、その短冊を3当分に切断すると8×10cmの大きさになります。これの、片側半分に72穴用のシリンジヘッドでドットし、180度回転させ反対側に別のサンプルを打つことにより、1枚のフィルターで144検体処理できます。(写真2 ↓右側、片側にドットした直後でPCR産物量は1 μl)



これで、100枚、200枚のフィルター作りもわけありません。判定はOHPシートにマス目を書いておき、これをフィルターの上から当てがうだけです。(写真3→) PCR産物が打ち込まれる位置とそれぞれのピッチが一定であるため、一枚一枚のフィルターにマス目を書く必要はありません。

このドットイングマシンにはまだまだ別の利用法がありますが、それはあまりにも邪道な使い方なのでやめておきます...

