
シンポジウム

免疫遺伝学の最近の話題

Topics of Immunogenetics

第463回新潟医学会

日 時 平成2年11月17日(土)午後2時
会 場 新潟大学医学部研究棟 第II講義室

司 会 堀 薫教授(小児科)

演 者 松本 陽(医動物学), 西村泰治(九州大学生体防医研遺伝学部門), 佐藤敬以子(小児科), 高桑好一(産婦人科), 里方一郎(大阪大学細胞工学センター, 細胞遺伝学教室)

司会 本日のシンポジウムは「免疫遺伝学の最近の話題」と題しまして、5人の講師の方をお願いすることに致しました。免疫遺伝学は約100年ほど前にLandsteinerがヒトの赤血球膜抗原に個人差があることを指摘して、これが血液型判定の足掛りになったわけですが、特異性があることは、新生児溶血性黄疸でも言われておりました。そして、これらが遺伝子の支配によるものであることを指摘したWiener, Fisherらの業績によって、初めて免疫遺伝学という概念がスタートしたわけです。血液型学として出発した免疫遺伝学は、その後、皮膚移植あるいは実験的腫瘍移植に対する拒絶反応に、免疫遺伝学的解析が取り入れられ、ここにmajor histocompatibility complex systemなる概念が生まれ、その研究への展開となっていくわけであります。このような古典的な免疫遺伝学の時代を経て、1960年、生体の免疫応答性には遺伝的支配があることを示したMcDevittらの研究を機に、近代免疫学の進展が開けてくるわけであり

ます。医学は日進月歩と言われておりますが、多くの分野の中で、これ程激しく進展した分野はまずないのではないかと思います。今日、免疫遺伝学の話題としては、疾患を支配する遺伝子を臨床の面でも分子生物学的に解析しうるようになってまいりましたし、また、HLA class II抗原と外来抗原とT cell receptorの三者の立体的な相関性なども把握されようとしております。このような、研究結果を踏まえて臨床で応用の道が拓かれ、遺伝子治療というような言葉までが日常新聞でも見かけるようになりました。また、各種疾患の実験モデル動物作成、すなわち遺伝子を導入したtransgenic mouseの作成なども盛んに行われて、疾患解明に寄与しております。これらのことを踏まえて、本日は大変at randomになりますが、それぞれ、専門に研究成果を上げておられる5人の方から最近の話題として御紹介していただきたいと思っております。

1) 主要組織適合抗原の基礎知識と最近の話題

新潟大学医学部医動物学教室 松本 陽

Basis and Topics of Major Histocompatibility Complex Antigens

Yoh MATSUMOTO

Department of Immunology, Niigata University School of Medicine

Major histocompatibility complex antigens (MHC antigens) are heterodimeric glycoprotein expressed on the cell surface of virtually all cells (class I) or of immunocompetent cells (class II). Crystallographic analysis of their tertiary structures revealed that there is a "peptide groove" composed with two α -helices and β -sheet. Thus, T cells recognize an antigenic peptide located in the groove. Recent progress in analyses of antigen-recognition by T cells at the molecular level was reviewed and some topics regarding the MHC antigens were introduced.

Key words: major histocompatibility antigen

主要組織適合抗原

主要組織適合抗原 (major histocompatibility complex antigens, MHC antigens) は「細胞表面にあって同種、異系の移植に際し免疫原性を発揮し、免疫学的自己を決定している抗原」と定義されている。この抗原の解析の発端は1937年 Gorer による可移植性実験腫瘍の生着に関する研究であると言われている。腫瘍の生着を決定する因子が MHC 抗原であった訳である。その後、この抗原は免疫反応の高低を決定する因子であることも明らかとなり、MHC 抗原の性質や役割を解明することが、その後の免疫学における重要なテーマの1つとなった。

筆者は本セミナーの分担の内で MHC 抗原をコードする遺伝子、MHC 抗原の合成と細胞内移動に関して基礎知識を概説したあと、1987年以降に報告されている MHC 分子の立体構造と抗原ペプチドとの複合体形成様式について最近の知見を紹介した。

又、これから注目したい仕事をいくつかレビューした

が、まずクラス I 抗原については、この抗原が必ずしも免疫現象と関連した機能だけをもつのではなく、種々の非免疫的機能を有することを述べた。その例として、インスリン・レセプターが細胞内に取り込まれる際クラス I 抗原がレセプターに結合することが必要なこと、動物間の個体識別にも関与していることを示した。クラス II 抗原に関しては、これまで知られていた基礎的免疫現象、即ちクラス II 分子に提示された抗原が T 細胞を刺激して増殖させるだけでなく、クラス II を介した抗原刺激が逆に T 細胞に不応答性を誘導することもありうることを述べた。

主要組織適合抗原の機能原理は比較的単純だが、この抗原を介した免疫反応に与える影響は多彩であると言える。今後も臨床及び基礎的な免疫遺伝学において極めて重要な研究対象であると同時に、この知識なしには免疫遺伝学の研究を行うのはむづかしいであろう。

Reprint requests to: Yoh MATSUMOTO,
Department of Immunology, Niigata
University School of Medicine, Asahimachi-
dori 1, Niigata City, 951, JAPAN.

別刷請求先: 〒951 新潟市旭町通1番町
新潟大学医学部医動物学教室

松本 陽

司会 ありがとうございます。主要組織適合抗原の立体的構造の基本的な線から始まって、その機能の解析をお示しいただきましたが、何か質問はありますか。

それでは、次に九州大学生物防御医学研究所の遺伝学部門の西村助教授に「HLAによるヒト免疫応答の個体差の決定」についてお話しをお願いしたいと思います。

2) HLAによるヒト免疫応答の個体差の決定

九州大学生体防御医学研究所遺伝学部門 西村泰治

Regulation of Immune Response by HLA Genes

Yasuharu NISHIMURA

Department of Genetics, Medical Institute of Bioregulation,
Kyushu University

The particular alleles of *HLA-DQ locus* may control the low immune response to natural antigens by a dominant genetic trait through the immune suppression mediated by CD8⁺ suppressor T cells. The suppressor T cells may be activated by DQ restricted and antigen specific CD4⁺ suppressor inducer T cells, because 1) A statistically significant association and linkage between low immune responsiveness to the natural antigens and *HLA-DQ gene* were observed. 2) Antigen specific CD4⁺ T cells restricted by the DQ molecules encoded for by the low responder type *HLA-DQ allele* were evidenced in low but not in high responders. and 3) Anti-*HLA-DQ* mAb restored the immune response to natural antigens, in some low responders. This *HLA-DQ* controlled polymorphism of immune response to the natural antigens may account for the association between *HLA-DQ alleles* and organ specific autoimmune diseases.

Key words: Immunogenetics, Immune suppression, Antigen presentation, Streptococcal antigen

免疫遺伝, 免疫抑制, 抗原提示, 溶連菌抗原

はじめに

著者らは自然感作が成立していると考えられる溶連菌の細胞壁抗原 (SCW) に対して、ヒト末梢血リンパ球 (PBL) が、*in vitro* 二次免疫応答の結果として示す、SCW 特異的 T細胞増殖反応の個体差と、その遺伝子支配を、解析してきた。その結果、免疫低応答性は CD8⁺

抑制性 T細胞による抗原特異的 CD4⁺ T細胞の増殖抑制を介して、HLA と密に連鎖した単純優性遺伝形質として発現されていることを明らかにした¹⁾⁻³⁾。その後抗 *HLA-DQ* 単クローン抗体 (mAb) の添加により、低応答者に免疫応答を回復させることに成功し、低応答性の発現に *HLA-DQ* 遺伝子が重要な役割を担っている可能性を示した⁴⁾。本稿では、1) SCW 低応答者に

Reprint requests to: Yasuharu NISHIMURA,
Department of Genetics, Medical Institute of
Bioregulation, Kyushu University, 3-1-1
Maidashi, Higashi-ku, Fukuoka 812, JAPAN.

別刷請求先: 〒812 福岡市東区馬出3-1-1
九州大学生体防御医学研究所遺伝学部門
西村泰治