

氏名	か 河 合 純
学位の種類	理 学 博 士
学位記番号	論 理 博 第 1124 号
学位授与の日付	平 成 3 年 1 月 23 日
学位授与の要件	学 位 規 則 第 5 条 第 2 項 該 当
学位論文題目	Analyses of gene structures and antigen determinants of human class II major histocompatibility antigens (ヒトクラス II 主要組織適合性抗原の遺伝子構造と抗原決定基の解析) (主 査)
論文調査委員	教 授 加 藤 幹 太 教 授 米 田 満 樹 教 授 日 高 敏 隆

論 文 内 容 の 要 旨

免疫応答を規定するものとして主要組織適合性抗原が知られており、ヒトでは HLA と呼ばれている。HLA はクラス I, II, III に分類されるが、このうちクラス II 抗原はマクロファージや樹状細胞などの抗原提示細胞に発現されていて、ヘルパー T 細胞を活性化することによって免疫応答を制御している。クラス II 抗原は自己-非自己の識別分子にふさわしい高度の遺伝的多型性を有し、多くの種内変異抗原特異性 (ハプロタイプ) が同定されている。

申請者は、クラス II 抗原の役割を理解する上で、この抗原の遺伝子構造及び遺伝的多型性を解析する目的で、日本人における代表的なハプロタイプの 1 つである DR2DQw1 ハプロタイプについて詳細に研究を進めている。

主論文は 2 部より成るが、第 1 部では、DR, DQ, DV, DX, DO の各遺伝子を単離し、その構造を解析した。その結果、DR2 ハプロタイプでは DR 遺伝子の構造が他のハプロタイプと異なり特徴的であることを見出した。すなわち、DR2 は 3 つの DR β 遺伝子 (β I, β II, β III) と 1 つの DR α 遺伝子から成り、このうち β II 遺伝子は偽遺伝子であった。また、現在までに報告されている他のハプロタイプでは、 β I 遺伝子が多型性の顕著な DR ハプロタイプを決定する抗原をコードしていると考えられているが、DR2 ハプロタイプではこれとは異なり β III 遺伝子が多型性の豊富な抗原をコードしていることが明らかになった。申請者は、進化の過程で β I, β III 遺伝子の間で組み換えが起きたか、あるいは DR2 では β III 遺伝子に多型性を生み出す変異が起り易かったのではないかと考察している。また、血清学的に同定された DR2 特異性が複数の抗原決定基によって構成されること、DR2 抗原決定基が DR α / β I 抗原, DR α / β III 抗原の両者に存在することを強く示唆している。

第 2 部では、DQ 遺伝子領域の解析を進め、DQ β 遺伝子の多型性のもとに Dw ハプロタイプを決定できることを示している。すなわち、DQ β -cDNA をプローブとしたサザンブロット法によって Dw サブタイプを決定し、この方法を DR2 陽性 I 型糖尿病 (IDDM) 患者に適用して Dw タイプを決め、その頻度を健常者と比較している。例数が多くないので有意差を認めるまでに至らないが、HLA のハプロタイプ

と疾患発症との関連性から注目される。

論文審査の結果の要旨

申請者は、日本人における代表的なハプロタイプである DR2DQw1 についてクラス II 抗原遺伝子の構造解析を行った。この結果、多くの示唆に富む結果を得たが、注目に値する知見として特に次の諸点が挙げられる。すなわち、(1)多型性の著しい DR 抗原をコードする遺伝子が、現在までに報告されている他のハプロタイプとは異なり、DR2 では DRβ III 遺伝子であること、(2)DR2 特異性は複数の抗原決定基で構成されること、(3)DQ 遺伝子領域の多型性を解析することにより Dw サブタイプを決定できること、である。

申請者の示した結果は、HLA の大きな特徴である多型性を理解する上で重要な知見であるとともに、免疫応答におけるクラス II 抗原の役割を考察するための基礎的なデータを提供しており、高く評価できる。

よって本論文は理学博士の学位論文として価値あるものと認める。

なお、主論文及び参考論文に報告されている研究業績を中心として、これに関連した研究分野について試問を行った結果、合格と認めた。