

「松前重義学術賞」

椎名 隆

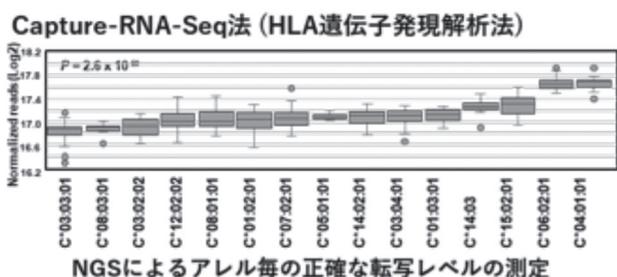
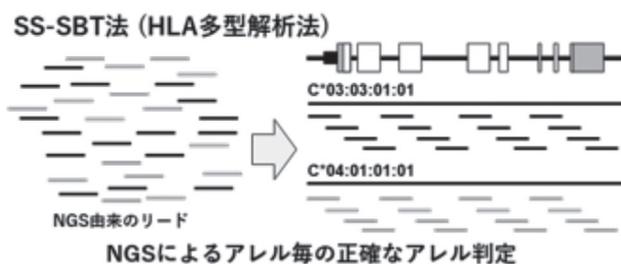
東海大学医学部医学科基礎医学系 教授



「ヒト白血球抗原の 遺伝子多型と疾患に関する研究」

ヒト白血球抗原 (Human Leukocyte Antigen; HLA) は、生物学的な自己・非自己の識別の基幹分子として機能するタンパク質分子であり、体内に侵入してきたウイルスや細菌などのタンパク質をリンパ球に提示し、種々の免疫応答を開始させる働きがあります。この HLA 分子をコードする HLA 座位には、ヒトゲノムで類をみない高度な多型性 (HLA アレル) が観察されること、特定の HLA アレルが自己免疫疾患、がん、骨髄移植に伴う移植片対宿主病 (graft versus host disease; GVHD)、ウイルス感染症における防御と重症化、薬剤副作用などの数多くの興味深い表現型との関連性を示すことが知られています。

HLA アレルを判定する DNA タイピング法 (HLA DNA タイピング法) は、移植の際のドナーとレシピエントの組織適合性のマッチングや種々の HLA 関連疾患や薬剤副作用との関連解析に不可欠な検査技術です。1990 年代より PCR 法に基づく HLA DNA タイピングが臨床現場に導入されてきましたが、特定エクソンのみの多型情報しか得られない、HLA アレルを判定し難い場合が多い、などの問題がありました。そこで受賞者グループでは、大量並列的に塩基配列が得られる次世代シーケンサーを用いた HLA DNA タイピング法 (SS-SBT 法) を 2011 年に世界に先駆けて開発しました。この革新的な方法により、遺伝子全長の HLA アレルが正確に判定されるなど従来法の問題点は解消されました。また、HLA 遺伝子 11 座のマルチプレックス PCR 法の開発、日本人に高頻度な遺伝子全長の HLA 塩基配列の収集、SS-SBT 法用スワブ保存ゲルの開発など、SS-SBT 法を円滑に実施するためのツールも開発しました。この SS-SBT 法の原理を搭載した検査キットは 2015 年に発売され、これを受けて日本骨髄バンクを介した非血縁者間骨髄移植への SS-SBT 法の導入が 2016 年から進められています。我々は、この SS-SBT 法を疾患解析にも用いており、GVHD 発症の新規分子機序、成人 T 細胞白血病細胞における HLA 遺伝子異常の特徴を報告しました。近年では、HLA 多型が遺伝子発現に及ぼす影響を明確にするために、HLA 遺伝子 12 座を対象とした Capture RNA-Seq 法を開発し、対象とする塩基配列が極めて多様性に富むという一般的な遺伝子とは異なる技術的ハードルを克服しながら HLA 多型が転写量に及ぼす影響を実証しました。現在は、HLA 多型と遺伝子発現の両面から非血縁者間骨髄移植症例における SS-SBT 法の有用性評価、迅速なドナー選択アルゴリズムの開発、新規 GVHD 発症危険因子の同定、そして HLA 多型の意味付けに関する HLA 研究に取り組んでいます。



- ✓ マルチプレックスPCR法の開発と検査キット化
- ✓ 非血縁者間骨髄移植への導入
- ✓ 日本人に高頻度な遺伝子全長HLA塩基配列の収集
- ✓ SS-SBT用スワブ保存ゲルの開発
- ✓ GVHD発症の新規分子機序の解明
- ✓ ATLにおけるHLA遺伝子異常の特徴づけ
- ✓ 移植医療におけるSS-SBT法の有用性評価
- ✓ COVID-19におけるHLA関連解析

- ✓ がんにおけるHLA遺伝子異常の同定
- ✓ 新規GVHD発症危険因子の同定
- ✓ 迅速なドナー選択アルゴリズムの開発

- ✓ HLA多型が転写レベルに及ぼす影響の解明
- ✓ Ectopic Expression Assayの開発

HLA多型の意味付け

2つの革新的なHLA解析技術に基づく組織適合性・疾患解析