



## 研究領域名 先端技術を駆使したHLA多型・進化・疾病に関する統合的研究

研究期間 平成22年度～平成26年度（5年間）

九州大学・高等研究院・特別主幹教授 ささ づき たけ ひこ  
笹 月 健 彦

### 【本領域の目的】

ヒトの主要組織適合遺伝子複合体である HLA は、生体防御の最前線で、多様な病原体由来のペプチドと結合し、抗原特異的免疫応答を制御している。HLA の比類なき特徴、すなわち、多重遺伝子族の形成、高度の多型性、強い連鎖不平衡、大きな人種差は、病原体との永い戦いを通して獲得されたと推測されるが、その機序は不詳で解決されるべき重要な課題である。また、特定の HLA 対立遺伝子が、自己免疫疾患、アレルギー疾患、感染症などと相関を示すことが報告されてきた。しかし、多くの例では HLA ハプロタイプ上のどの対立遺伝子が真の原因遺伝子か、その HLA に結合する病因ペプチドは何か、など根本的疑問が解決されておらず、相関の分子機序は未解決のままであり、その解明による新規医療の開発が喫緊の課題である。

本研究領域では、ゲノム科学とタンパク科学における革新的技術、およびヒト全ゲノムとタンパク配列データベース、病原体ゲノムデータベースなどの先端情報を駆使することにより、研究分野の枠組みを越えた統合的 HLA 研究を展開し、その知見に基づいて、「HLA の成り立ちの進化学的解明」、および「免疫応答関連疾患発症における HLA の役割の解明」そして「HLA を標的とした分子創薬のための免疫抑制分子の解明」を目指す。

### 【本領域の内容】

HLA は各人種間に大きな差があり、このことは、各人種間において強い選択圧となった病原体の種類が異なっことを推測させ、各人種特有の頻度の高い HLA は、感染防御としてその人種に適した HLA であったと推測される。ところがその HLA が、内在性自己ペプチドと結合し、免疫関連疾患と強く相関することから、このような HLA の多様性と多型性の由来を考える時、感染症との戦いだけではなく、免疫応答に由来した免疫関連疾患の遺伝的要因としての HLA の重要な役割をも、表裏一体に考えながら研究を進めることが重要である。

このことを念頭に置いて、日本人集団に特異的かつ頻度の高い HLA、さらに日本人で疾病と強く相関する HLA を対象として、HLA 遺伝子を含む最長 10Mb のゲノム解析、HLA タンパク高次構造解析、HLA 結合ペプチド解析、ペプチドモチーフ解析、HLA・ペプチド結合阻止分子の開発、結合阻止分子の免疫応答阻止能解析を行う。これらの情報を含む「HLA 統合データベース」を構築し、研究者間で共有する。これの活用および研究成果産物（低分子化合物等）の応用により、疾病発現における HLA の役割の解明、疾病の予防と制御、重症化阻止などのための分子創薬への道を拓く。さらに「HLA 統

合データベース」に加えて、ヒト全タンパクに関する既存のデータベース、および既存の病原体ゲノムデータベースを活用することにより、HLA 進化の分子機構を解明する。

具体的には 4 つの研究項目、A01「HLA ゲノムの多様性」A02「HLA 分子とペプチド」A03「HLA の進化」A04「HLA と疾病」を設け、それぞれの分野を深化させるとともに、これらの融合により目的を達成する。

### 【期待される成果】

本領域研究を実施し、これを成功させることで、HLA 生成の進化学的謎、および予防・治療法のない難治性免疫疾患の解明と HLA 分子標的治療法の開拓という二大課題の解明を促すことになり、それぞれの分野に多大の波及効果をもたらす。

さらに、本領域研究により得られた成果を、公開シンポジウムやセミナー等の啓発活動を介して、関連した学術分野の若手研究者等に供与し、国内のゲノム科学やタンパク科学、進化学、免疫学等の研究分野に大きなインパクトを与える。

最新の遺伝子解析、タンパク分子解析、バイオインフォマティクス、データベース構築さらには進化遺伝学研究に関わる研究者人口は不足しており、本領域研究の推進と成果の発信により、これらの研究分野に従事する多数の若手研究者を育成することができる。

また、基礎生命科学研究者と臨床医学研究者が、領域内で密接に連携し一つの目標を共有して研究を進めることは、幅広い知識を有する研究者を育成すると同時に、新しい知の発見への土壌を培い、HLA および免疫関連分野を越えた医科生命科学分野全般の発展へと繋がる。

### 【キーワード】

HLA（ヒト主要組織適合遺伝子複合体）：ヒト第 6 染色体短腕 6p21.31 に位置する約 3.6Mb にわたる遺伝子領域。抗原特異的な免疫応答や免疫系での自己・非自己の認識における鍵分子（HLA-A, B, C, DR, DQ, DP 分子）が存在し、これらは、免疫グロブリンや T 細胞レセプターと並ぶ、免疫応答における三大主要分子の一つである。HLA 型の適合度は移植の際の移植片拒絶に重要な役割を演じる。