

Identification of an HLA class I allele closely involved in the auto-antigen presentation in acquired aplastic anemia

著者	材木 義隆
著者別表示	Zaimoku Yoshitaka
journal or publication title	博士論文要旨Abstract
学位授与番号	13301甲第4582号
学位名	博士（医学）
学位授与年月日	2017-06-30
URL	http://hdl.handle.net/2297/00052026

doi: <https://doi.org/10.1182/blood-2016-11-752378>



論文内容の要旨及び審査結果の要旨

受付番号 医薬保博甲第 106 号 氏名 材木 義隆

論文審査担当者 主査 華山 力成

副査 谷内江 昭宏

村松 正道

学位請求論文

題 名 Identification of an HLA class I allele closely involved in the auto-antigen presentation in acquired aplastic anemia

(再生不良性貧血の自己抗原提示に関与する HLA クラス I アレルの同定)

掲載雑誌名 Blood 平成 29 年掲載予定

再生不良性貧血 (AA) 患者の約 13%では、6 番染色体短腕のヘテロ接合性の喪失 (6pLOH) によって片親由来のヒト白血球抗原 (HLA) 遺伝子群を欠失した血球が検出される。これは、特定の HLA を介した造血幹/前駆細胞 (HSPC) による自己抗原提示と、細胞傷害性 T 細胞 (CTL) による攻撃が AA の発症に重要な役割を担っていることを示唆している。しかし 6pLOH では *HLA-A*, *HLA-B*, *HLA-C* を含む 6p 上の遺伝子すべてが欠失するため、AA の病態に関わる HLA アレルがどれかを決めることは困難であった。本研究では、まず AA 患者 312 例の HLA タイピングを行い、アレル頻度を検討した。次に、新たに開発した HLA アレル特異的デジタル PCR 法を用いて 43 例の 6pLOH 陽性 AA 患者を同定し、6pLOH によって欠失しやすい HLA アレルを検索した。その結果、最も欠失しやすいことが分かった *HLA-B4002* に対するモノクローナル抗体を作製し、フローサイトメトリー (FCM) で *HLA-B4002* 欠失 (*B4002*[-]) 血球を検索した。最後に *B4002*(-)顆粒球をソーティングし、HLA 欠失の原因となる 6pLOH 以外の体細胞変異を検索した。得られた結果は以下のように要約される。

1. AA 患者における *HLA-B*40:02* のアレル頻度 (13%) は健常者 (7.9%) と比べて有意に高かった。
2. 全ての HLA クラス I アレルのうち、*HLA-B*40:02* 保有例が最も 6pLOH を来しやすく (オッズ比 3.7)、このアレルを含む 6pLOH 陽性例では、*HLA-B*40:02* はすべて欠失ハプロタイプに含まれていた。
3. *HLA-B*40:02* を保有する AA 患者 28 例のうち、6pLOH による *B4002*(-)顆粒球を認めたのは 12 例であった。一方、6pLOH 以外の機序による *B4002* 単独欠失血球は 19 例に認められた。このうち 10 例では *B4002* 単独欠失血球が 6pLOH 顆粒球と共存していた。
4. ソートした 15 例の *B4002*(-)顆粒球の全てで、様々な *HLA-B*40:02* の体細胞変異 (1-9 種類、中央値 4 種類) が検出された。
5. *HLA-B4002* 陽性血球においても、 $\alpha 3$ ドメインに局限したミスセンス変異が 3 例で検出された。

本研究の結果から、*HLA-B*40:02* を保有する AA 患者では、*HLA-B4002* 拘束性 CTL の攻撃を回避しうる複数の *B4002*(-) HSPC によって造血が支持されていることが明らかになった。この所見から、*HLA-B4002* を介した HSPC の自己抗原提示と、それに対する CTL の攻撃が AA の病態に深く関わっていることが示唆された。

本研究は、AA の病態解明につながる重要な知見を新たに見出したものであることから、学位に値すると判断された。