

HLAってなに？

第28回

血液学を学ぼう！

2019.4.22

H

L

A

免疫

→ 疫を免れる

流行性の病気。はやりやまい。疫病。

大辞林 第三版の解説

自然界に存在する微生物、ウイルス、カビ、毒素などから

自身の身を守るのが **免疫**

免疫

◆免疫担当細胞

リンパ球、単球など



HLAとは

Human Leukocyte Antigen

= ヒト 白血球 抗原

- 1954年、**白血球**の血液型として発見された

- その後、HLAは白血球だけにあるのではなく、**ほぼすべての細胞と体液に分布**していることがわかった

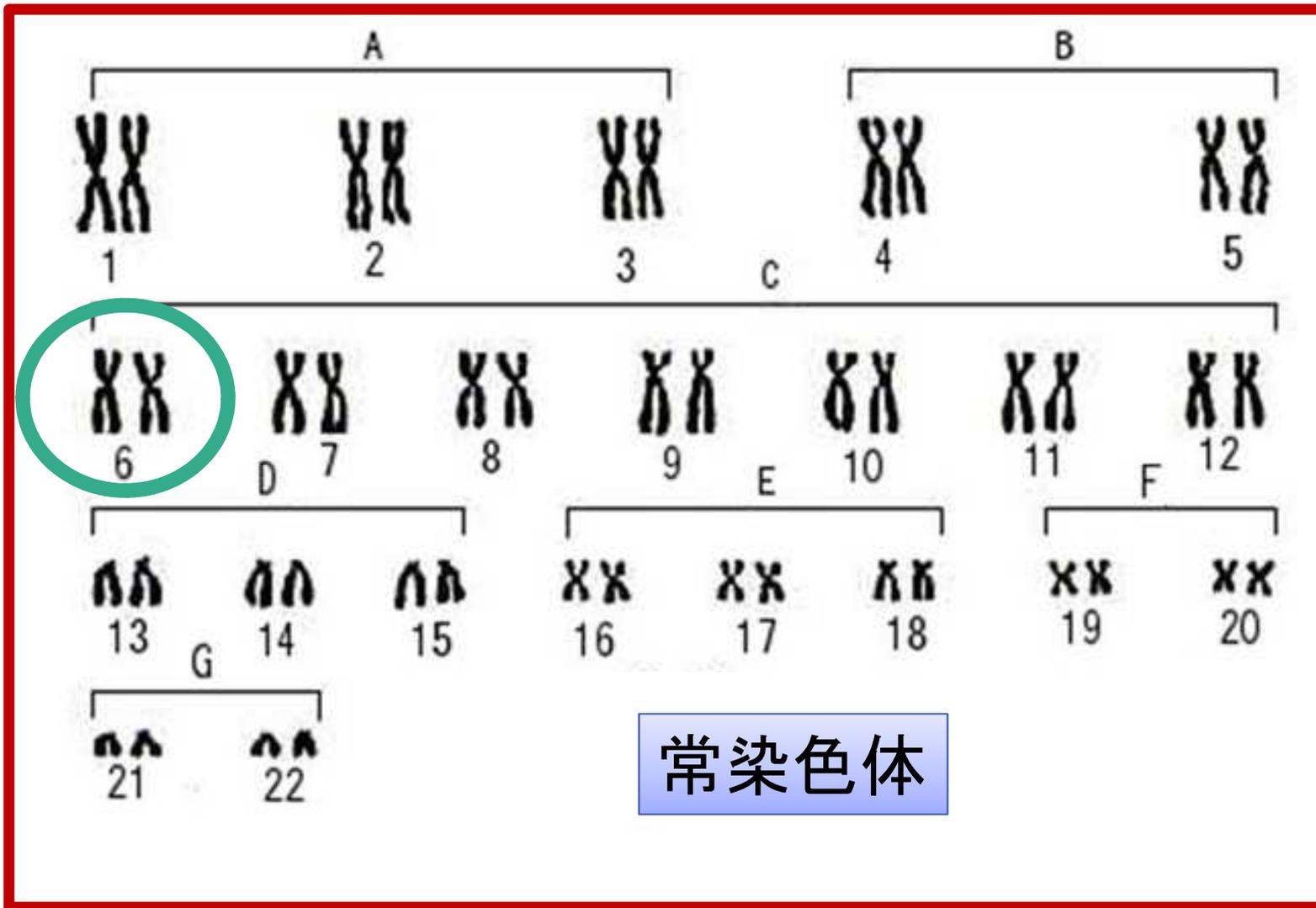
HLAってなに？

- HLA**抗原**は白血球の表面にある目印
- HLA とは、ヒトが **自己と非自己を認識する** 上で
もっとも重要な抗原である



HLA遺伝子は
6番染色体短腕上にある

染色体



性染色体



性染色体

男性	X	Y
女性	X	X

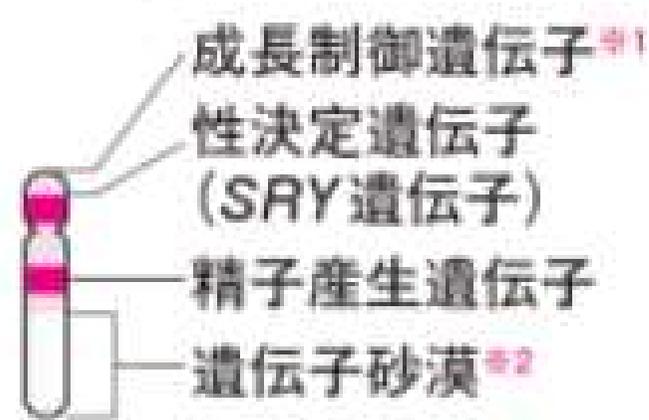
常染色体は大きい順に並べて、番号でよぶ

性染色体

X染色体



Y染色体



※1 骨の発達に必要な遺伝子群の
 転写調節因子の情報をもつ

※2 遺伝子がほとんどない領域

ヒトでは、性決定に関係する遺伝子は**Y染色体**上に存在する。

生殖腺の体細胞を精巣に分化させる**SRY遺伝子**がある。

X染色体上には、性決定に関係しない遺伝子が存在する。

SRY: Sex-determining region Y

Y 染色体

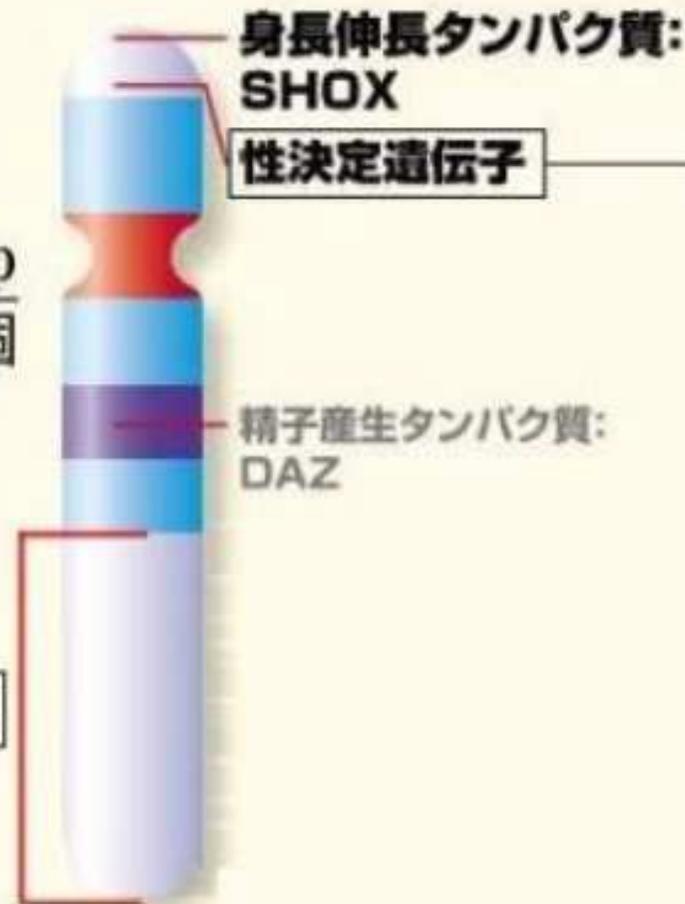
遺伝子砂漠



- ・非遺伝子領域が延々と続く不毛な地帯。
- ・このような領域はゲノム上の様々な場所に存在している。

5100万 bp
307個

遺伝子砂漠



SRY 性決定遺伝子



- ・男性化に関わるタンパク質。
- ・ヒトの体は元々女性型になっているが、このタンパク質が作用すると精巣ができる。



〈京都大学大学院生命科学研究科・生命文化学研究室「ヒトゲノムマップ」より引用・改変〉

ヒトの身体はもともと女性の型になっているが、このたんぱく質が作用すると**精巣**ができる

動物の性決定・性分化に関連する遺伝子

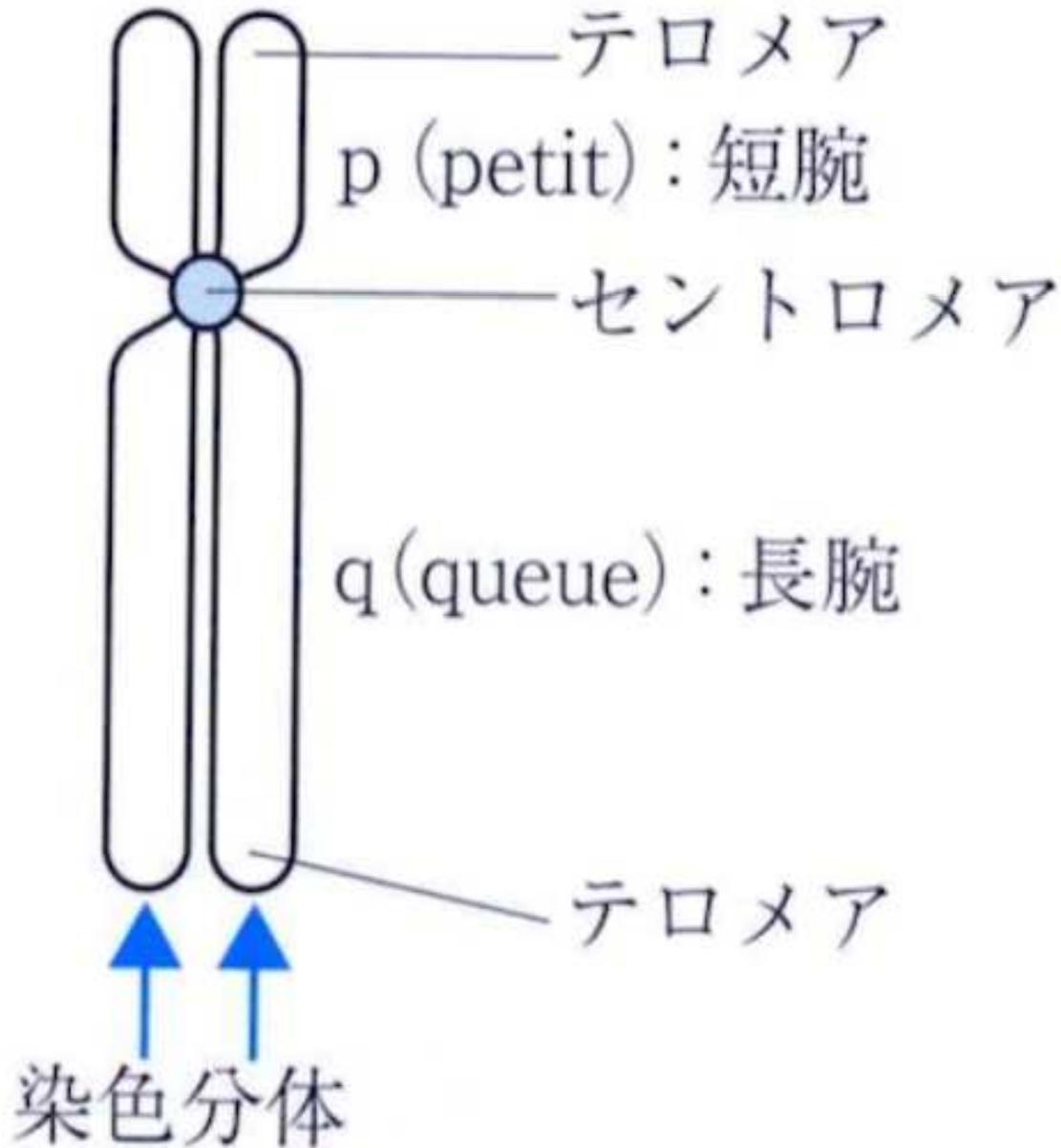
タクソ	動物	遺伝子名称	性決定様式	決定方向	備考
脊椎動物	哺乳類	<i>SRY</i> ^[14]	XY型	雄(♂)	(注2)
	アフリカツメガエル	<i>DM-W</i> ^[15]	ZW型	雌(♀)	
	メダカ	<i>DMY</i> ^[16]	XY型	雄(♂)	
線形動物	<i>C. elegans</i>	<i>mab-3</i> ^[17]	XO型	雄(♂)	(注3)
節足動物 昆虫類	ショウジョウバエ	<i>Sxl, tra, dsx</i> ^[18]	XY型	雌/雄	(注4)
	セイヨウミツバチ	<i>csd</i> ^[19] , <i>Amdsx</i> ^[20]	半倍数性	雌/雄	(注5)
	カイコ	<i>Fem</i> ^[* 23] <i>Bmdsx</i> ^{[21][22]}	ZW型	雌(♀)	(注6)

wikipedia

SRY遺伝子は脊椎動物で見つかった最初の性決定遺伝子である。

マウス**XX**胚に **SRY遺伝子** を導入すると **精巣** が形成されて **雄** となることが確認された。

染色体



petit

【形】

1. 〈フランス語〉小さい、小型の
2. 〈フランス語古〉ささいな、取るに足りない

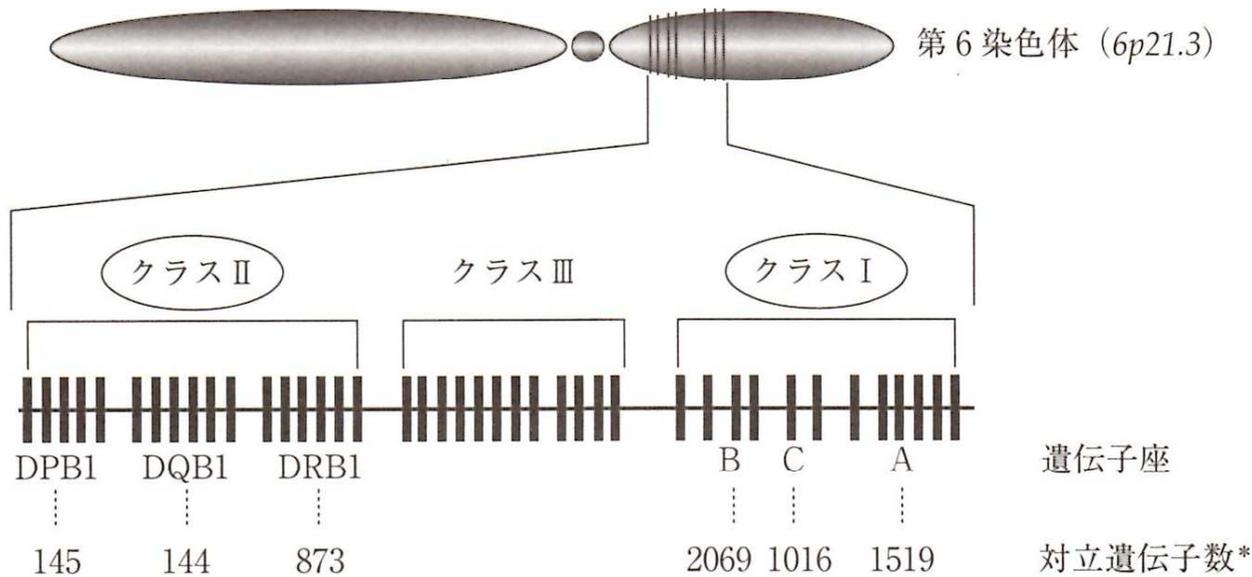
発音 **péti**、 カナ ベッティー、 分節 pet·it

queue

《主に英国で用いられる》
 (順番を待つ人や乗り物の) **列**
 (《主に米国で用いられる》 **line**)

q は **p** の次にくる
 ということで深い意味は
 ないようです

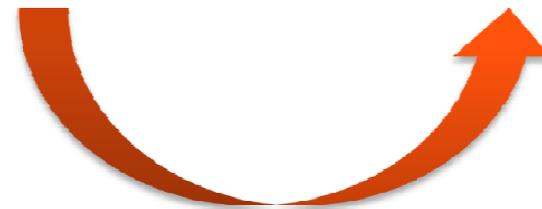
HLA遺伝子 ⇒ HLA抗原



*<http://hla.alleles.org/nomenclature/stats.html> より引用



新版日本輸血・細胞治療学会認定制度指定カリキュラム



6番染色体短腕上にある**HLA遺伝子**からの命令で、

糖蛋白質である**HLA抗原**が作られ、白血球の表面で目印となる

文部科学省 一家に1枚 ポスター

量子ビーム
QUANTUM BEAM



PDFダウンロード

A3判	用語集
-----	-----

[概要解説](#) >

細胞
CELL



PDFダウンロード

A3判

[概要解説](#) >

水素
HYDROGEN



PDFダウンロード

A3判	英語版 (ENGLISH)
-----	------------------

[概要解説](#) > [Web掲載版の変更・修正点](#)

くすり
MEDICINE



PDFダウンロード

A3判

[概要解説](#) >

たんぱく質
PROTEIN



PDFダウンロード

A3判	英語版 (ENGLISH)	動くたんぱく質 を見る
-----	------------------	----------------

[概要解説](#) >

鉱物
MINERAL



PDFダウンロード

A3判	用語集
-----	-----

[概要解説](#) >

太陽
SUN

磁場と超伝導
MAGNETIC FIELD & SUPERCONDUCTIVITY

未来をつくるプラズママップ
PLASMA

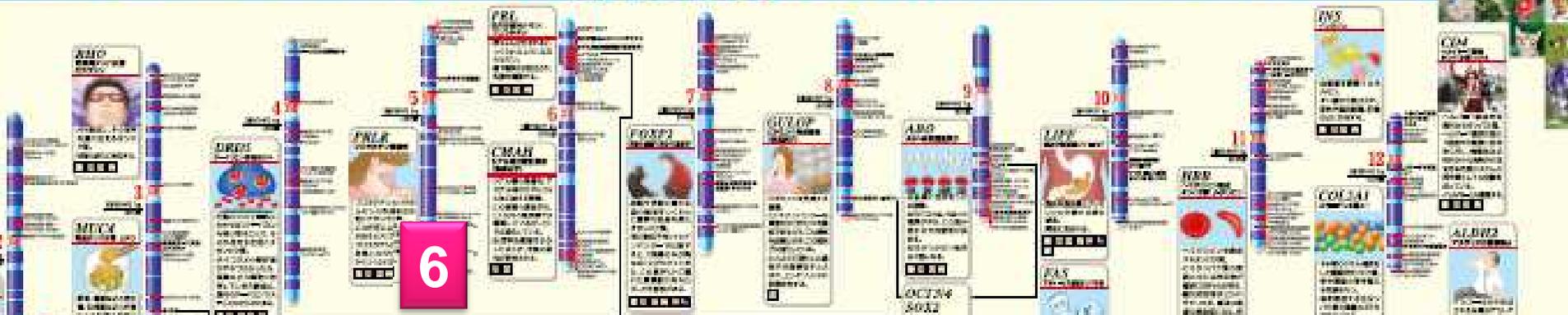
GENOME MAP

ゲノムとは
 1. 生物の遺伝情報をコードしているDNAの総称。
 2. 生物の成長、発育、繁殖、環境適応に必要不可欠な情報を提供する。
 3. 生物の進化の歴史を語る重要な手がかりとなる。

ゲノムが教えてくれる生命の由来
 ゲノムは、地球上の生物の共通の祖先を示す。異なる生物のゲノムを比較することで、その進化的な関係性を明らかにすることができる。

ゲノムが教えてくれる生命の暗号集
 ゲノムには、生命の活動に必要な膨大な量の遺伝情報が含まれている。これらの情報を解読することで、生命の仕組みをより深く理解することができる。

ゲノムが教えてくれる生命の未来
 ゲノム情報は、医療、農業、産業など様々な分野に応用されている。未来の社会は、ゲノム技術の進歩によって大きく変革されるだろう。



ここまでわかった!! ヒトゲノム

ゲノムが教えてくれる生命の由来
 ゲノムは、地球上の生物の共通の祖先を示す。異なる生物のゲノムを比較することで、その進化的な関係性を明らかにすることができる。



DNAにかかれた生命の暗号集

生命の暗号集
 DNAには、生命の活動に必要な膨大な量の遺伝情報が含まれている。これらの情報を解読することで、生命の仕組みをより深く理解することができる。



ゲノムが教えてくれる生命の未来
 ゲノム情報は、医療、農業、産業など様々な分野に応用されている。未来の社会は、ゲノム技術の進歩によって大きく変革されるだろう。

新しい赤ちゃんも、昔ばあちゃんも、わたしの中に

ゲノム情報は、親から子へ受け継がれる。新しい生命の誕生は、過去の生命の遺伝情報の集大成である。

アンダーワンより

ゲノム情報は、生物の多様性を支える重要な要素である。アンダーワン（遺伝子重複）は、新しい機能の獲得に重要な役割を果たす。

ヒトはヒトゲノム、フグはフグゲノム

異なる生物のゲノムを比較することで、その進化的な関係性を明らかにすることができる。ヒトゲノムとフグゲノムの比較は、進化の歴史を語る重要な手がかりとなる。

ゲノムでできること

ゲノム情報は、医療、農業、産業など様々な分野に応用されている。未来の社会は、ゲノム技術の進歩によって大きく変革されるだろう。

- 医療: 遺伝性疾患の診断、個別化医療の実現。
- 農業: 作物の改良、病害抵抗性の向上。
- 産業: 新規材料の開発、環境技術の革新。

第6染色体

PRL

乳汁分泌ホルモン:
プロラクチン

- ・赤ちゃんが生まれると、つくられるようになるホルモン。
- ・脳下垂体から放出され、乳腺を刺激する。



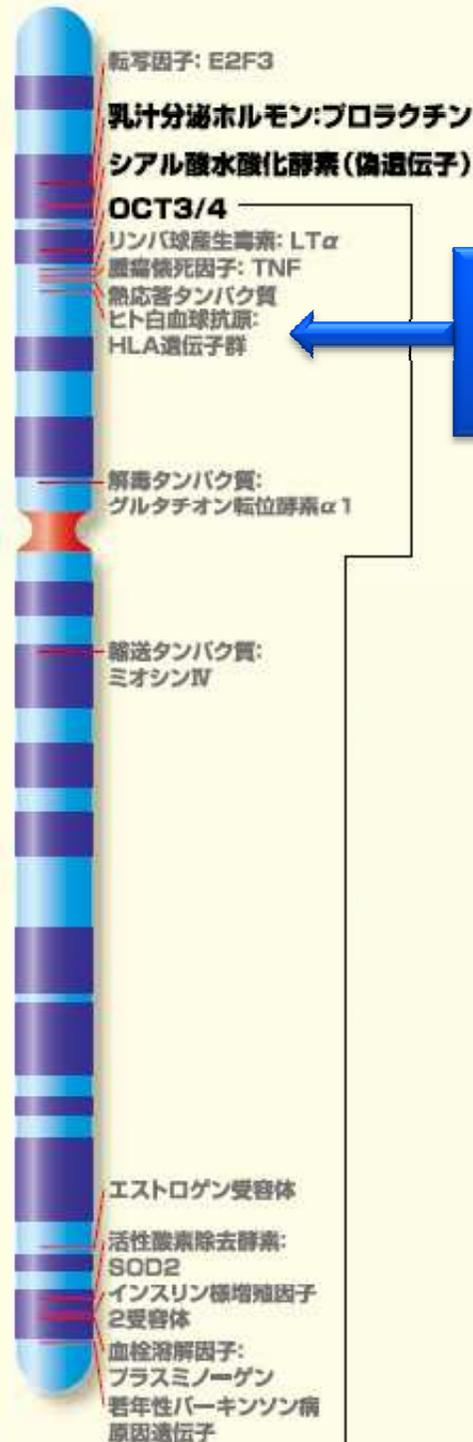
6

1億7600万 bp
2074個

CMAH

シアル酸水酸化酵素
(偽遺伝子)

- ・シアル酸の構造を、アセチル体からグリコリル体に変える酵素。
- ・この酵素の遺伝子は、ヒト以外の霊長類では機能しているが、ヒトでは退化している。
- ・生理学的機能はわかっておらず、今後の研究が期待される。



ヒト白血球抗原:
HLA遺伝子群

文部科学省
「一家に1枚」ポスター

トピックス

HLA = ヒト白血球抗原

human leukocyte antigenの略

||

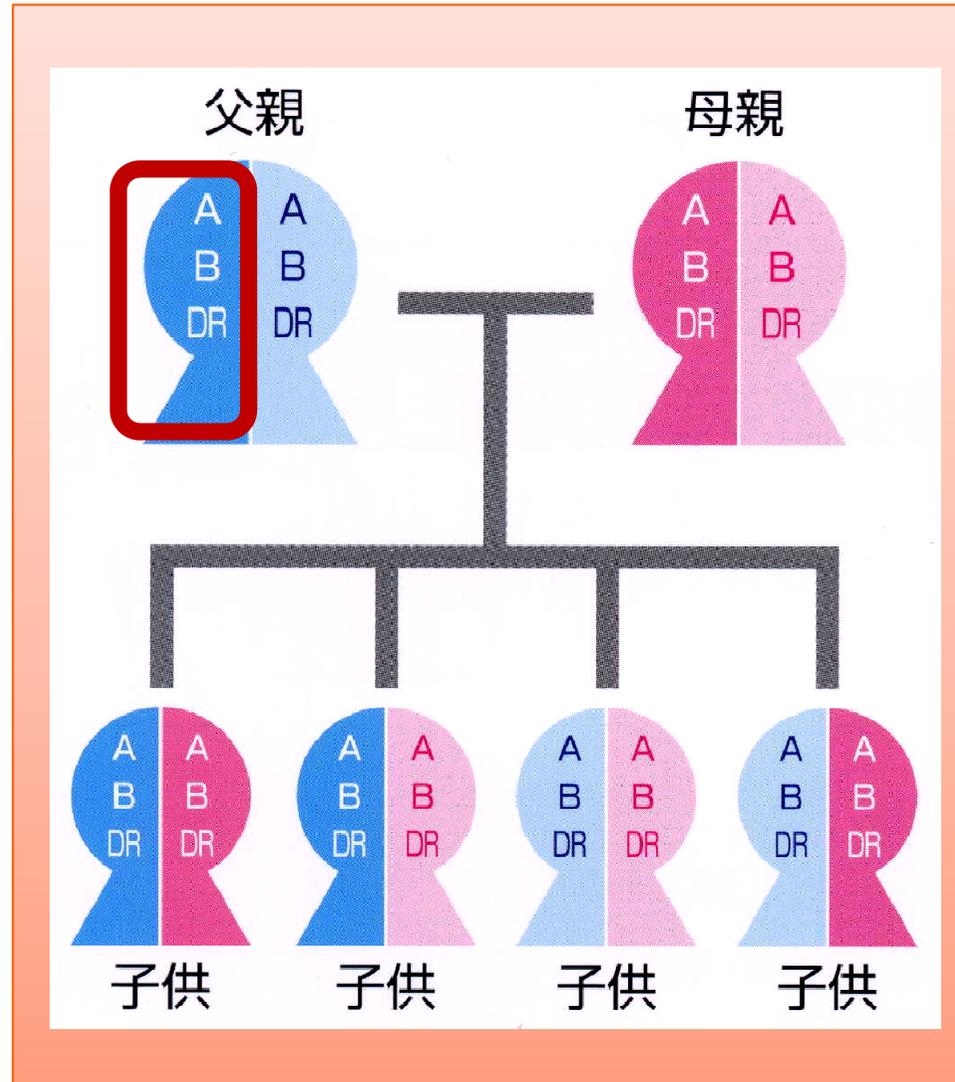
抗原

呼び方

- 一般にHLA抗原とよぶことが多い
- 英文もHLA antigenと表記する

HLA (human leukocyte antigen)

ハプロタイプ



親から子へ

$2 \times 2 =$

4通りの
遺伝パターンがある

HLA抗原（分子）の種類

A	B		C	D	DR	DQ	DP
A1	B5	B49(21)	Cw1	Dw1	DR1	DQ1	DPw1
A2	B7	B50(21)	Cw2	Dw2	<i>DR103</i>	DQ2	DPw2
<i>A203</i>	<i>B703</i>	B51(5)	Cw3	Dw3	DR2	DQ3	DPw3
<i>A210</i>	B8	<i>B5102</i>	Cw4	Dw4	DR3	DQ4	DPw4
A3	B12	<i>B5103</i>	Cw5	Dw5	DR4	DQ5(1)	DPw5
A9	B13	B52(5)	Cw6	Dw6	DR5	DQ6(1)	DPw6
A10	B14	B53	Cw7	Dw7	DR6	DQ7(3)	
A11	B15	B54(22)	Cw8	Dw8	DR7	DQ8(3)	
A19	B16	B55(22)	Cw9(w3)	Dw9	DR8	DQ9(3)	
A23(9)	B17	B56(22)	Cw10(w3)	Dw10	DR9		



血清学的検査により細分化



対応



新たに
別の検査で同定

リンパ球混合培養
(細胞性免疫学的検査)
により識別

トピックス

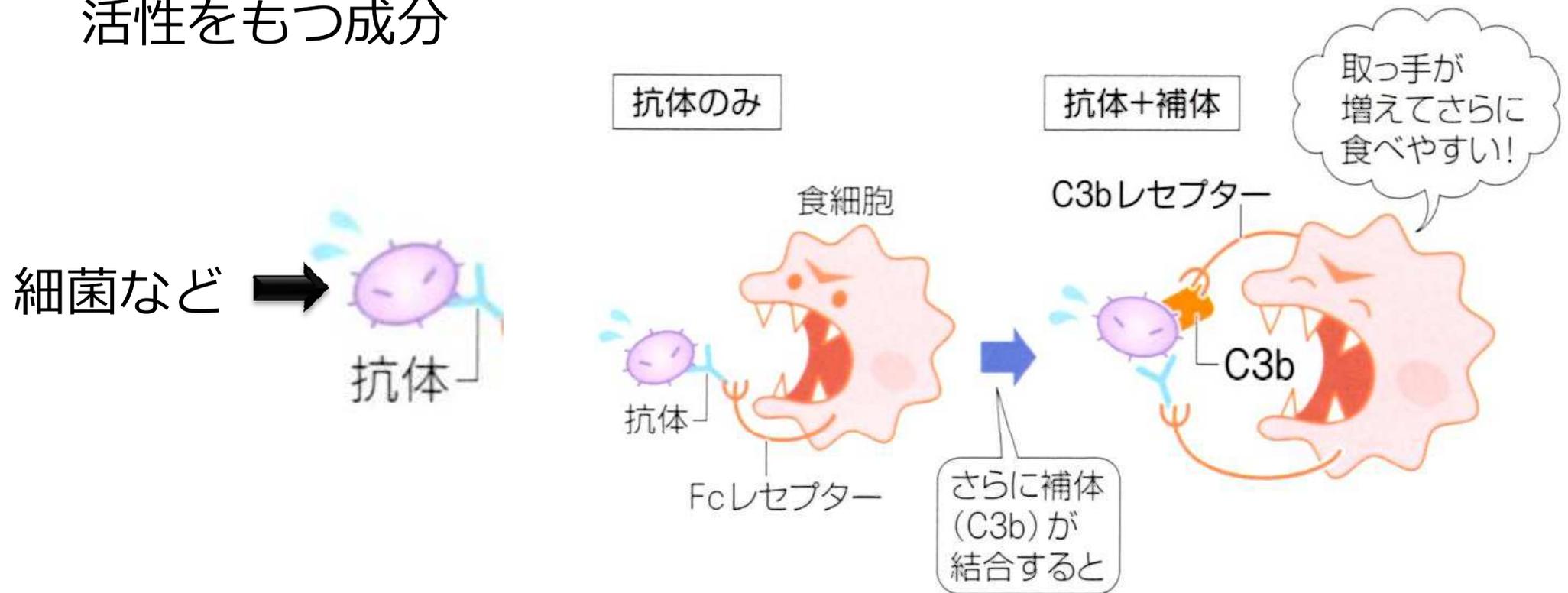
- ✓ HLA 抗原には、**W** が付記された抗原が存在する
- ✓ このwとは、暫定的に公認されたものにworkshopの頭文字を付したことに由来している
- ✓ HLA抗原の特異性が明確に確認されれば抗原名からwが省かれる
- ✓ HLA-Cについては、**補体**との混同を避けるためwを付記することになっている

表1 HLA 抗原の種類

A	B		C	D	DR	DQ	DP
A1	B5	B49(21)	Cw1	Dw1	DR1	DQ1	DPw1
A2	B7	B50(21)	Cw2	Dw2	<i>DR103</i>	DQ2	DPw2
<i>A203</i>	<i>B703</i>	B51(5)	Cw3	Dw3	DR2	DQ3	DPw3
<i>A210</i>	B8	<i>B5102</i>	Cw4	Dw4	DR3	DQ4	DPw4
A3	B12	<i>B5103</i>	Cw5	Dw5	DR4	DQ5(1)	DPw5
A9	B13	B52(5)	Cw6	Dw6	DR5	DQ6(1)	DPw6

補体 (complement) とは

- 血清にある成分で、抗体と協力して細菌や細胞を破壊する活性をもつ成分

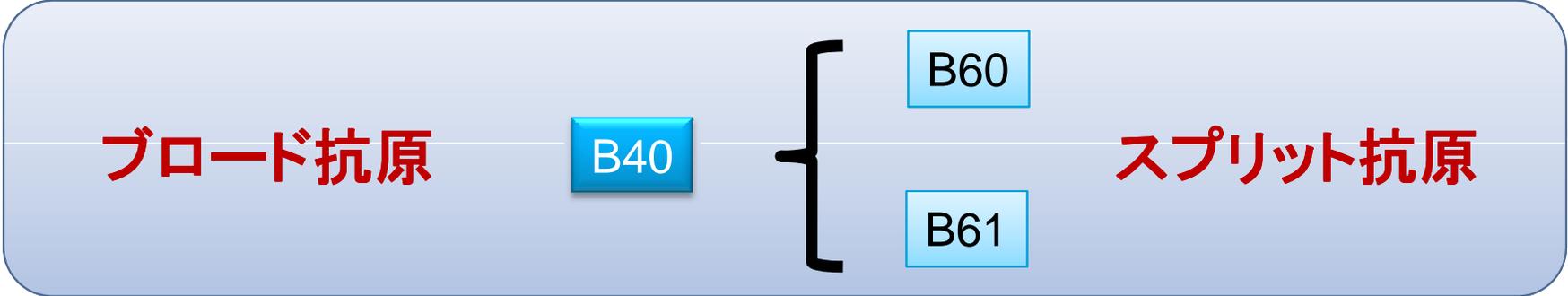


- タンパク質。主に肝臓で産生される。
- 9つの主成分がある (C1~C9)

トピックス

当初、HLA-B40 と公認された
⇒ その後解析が進むと二つに
分類されることがわかった
⇒ HLA-B60(40)とHLA-B61(40)
と命名

ブロード抗原	スプリット抗原, アソシエート抗原 (#)
B39	B3901#, B3902#
B40	B60, B61
B51	B5101#, B5103#
B70	B71, B72
Cw3	Cw9, Cw10
DR1	DR103#
DR2	DR15, DR16
DR3	DR17, DR18
DR5	DR11, DR12
DR6	DR13, DR14, DR1403#, DR1404#
DR14	DR1403#, DR1404#
DQ1	DQ5, DQ6
DQ3	DQ7, DQ8, DQ9
Dw6	Dw18, Dw19
Dw7	Dw11, Dw17



日本列島人における 抗原内アレル多型性

HLA-A

抗原名	アレル名	日本人遺伝子頻度
A2	A*02:01	11.64%
	A*02:06	9.29%
	A*02:07	3.49%
	A*02:10	0.41%
	A*02:18	0.05%
	A*02:03	0.04%
A24	A*24:02	36.09%
	A*24:20	0.68%
	A*24:08	0.02%
	A*24:04	0.01%
A26	A*26:01	7.65%
	A*26:03	2.27%
	A*26:02	1.86%
	A*26:05	0.08%
	A*26:06	0.01%
	A*26:04	まれ
A11	A*11:01	8.98%
	A*11:02	0.17%

②

③

最多

日本人集団におけるHLA遺伝子頻度と対応抗原

③

②

2016年8月改訂

B Locus		
アレル	抗原	頻度 (%)
B*07:02	B7	5.44
B*07:05	B7	0.02
B*08:01	B8	0.02
B*13:01	B13	1.17
B*13:02	B13	0.28
B*14:01	B64	0.01
B*14:02	B65	0.01
B*15:01	B62	7.96
B*15:02	B75	0.04
B*15:07	B62	0.62
B*15:11	B75	0.94
B*15:18	B71	1.58
B*15:25	B62	0.01
B*15:26N	-	0.01
B*15:27	B62	0.11
B*15:28	B62	0.03
B*15:38	B15	0.01
B*18:01	B18	0.01
B*27:04	B27	0.20
B*27:05	B27	0.06

B*35:01	B35	8.43
B*35:03	B35	0.01
B*35:05	B35	0.01
B*37:01	B37	0.51
B*38:01	B38	0.01
B*38:02	B38	0.27
B*39:01	B3901	3.39
B*39:02:01	B3902	0.26
B*39:02:02	B3902	0.05
B*39:04	B39	0.23
B*39:23	B39	0.03
B*40:01	B60	5.54
B*40:02	B61	7.78
B*40:03	B61	0.44
B*40:06	B61	4.78
B*40:07	B60	0.01
B*40:50	B61	0.01
B*44:02	B44	0.42
B*44:03:01	B44	6.66
B*44:03:02	B44	0.03
B*46:01	B46	4.51
B*48:01	B48	2.89

B*50:01	B50	0.00
B*51:01	B51	8.72
B*51:02	B5102	0.22
B*51:03	B5103	0.01
B*52:01	B52	11.02
B*54:01	B54	7.58
B*55:02	B55	2.47
B*55:04	B55	
B*56:01	B56	
B*56:03	B56	
B*57:01	B57	0.01
B*58:01	B58	0.66
B*59:01	B59	2.03
B*67:01:01	B67	0.99
B*67:01:02	B67	0.15

最多

HLA-B

抗原名	アリル名	日本人遺伝子頻度
DR15/16 (2)	DRB1 * 15:02	10.66%
	DRB1 * 15:01	7.76%
	DRB1 * 16:02	0.98%
DR4	DRB1 * 04:05	13.62%
	DRB1 * 04:06	3.19%
	DRB1 * 04:03	2.78%
	DRB1 * 04:10	2.11%
	DRB1 * 04:01	0.89%
	DRB1 * 04:07	0.50%
	DRB1 * 04:04	0.27%
DR8	DRB1 * 08:03	8.62%
	DRB1 * 08:02	4.28%
DR12	DRB1 * 12:01	3.63%
	DRB1 * 12:02	1.81%
DR13	DRB1 * 13:02	5.53%
	DRB1 * 13:01	0.58%
DR14	DRB1 * 14:54	3.47%
	DRB1 * 14:05	1.99%
	DRB1 * 14:03	1.60%
	DRB1 * 14:06	1.28%
	DRB1 * 14:07	0.09%

②

日本列島人における 抗原内アリル多型性

最多

HLA-DR

③

日本人に多いHLAハプロタイプ 上位10位

順位	A-C-B-DR-DQ-DP	ハプロタイプ頻度
1	A*24:02-C*12:02-B*52:01-DRB1*15:02-DQB1*06:01-DPB1*09:01	7.01%
2	A*33:03-C*14:03-B*44:03-DRB1*13:02-DQB1*06:04-DPB1*04:01	2.90%
3	A*24:02-C*07:02-B*07:02-DRB1*01:01-DQB1*05:01-DPB1*04:02	2.59%
4	A*24:02-C*01:02-B*54:01-DRB1*04:05-DQB1*04:01-DPB1*05:01	2.00%
5	A*11:01-C*01:02-B*54:01-DRB1*04:05-DQB1*04:01-DPB1*05:01	1.04%
6	A*02:07-C*01:02-B*46:01-DRB1*08:03-DQB1*06:01-DPB1*05:01	0.86%
7	A*24:02-C*12:02-B*52:01-DRB1*15:02-DQB1*06:01-DPB1*02:01	0.76%
8	A*02:07-C*01:02-B*46:01-DRB1*08:03-DQB1*06:01-DPB1*02:02	0.69%
8	A*11:01-C*04:01-B*15:01-DRB1*04:06-DQB1*03:02-DPB1*02:01	0.69%
10	A*24:02-C*01:02-B*59:01-DRB1*04:05-DQB1*04:01-DPB1*04:02	0.62%

A*24:02

第1位 (36.09%)

B*52:01

第1位 (11.02%)

DR*15:02

第2位 (10.66%)

第1位 DR*04:05

2011年9月現在

HLA研究所 HPから引用

HLA-B (n=523)

B*0702	3.63	5.56
B*1301	1.91	1.48
B*1302	0.57	↑
B*1501	9.37	7.06
B*1507	0.38	↑
B*1511	0.96	0.80
B*1518	1.72	0.99
B*27	0.38	0.41
B*3501	8.80	7.22
B*3701	0.76	0.70
B*3901	4.02	4.20
B*3902	0.38	↑
B*3904	0.19	↑
B*4001	5.35	5.72
B*4002	8.41	12.75
B*4003	0.38	↑
B*4006	4.78	↑
B*4402	0.38	7.43
B*4403	6.69	↑
B*4601	3.44	4.18
B*4801	5.54	2.43

②

③

〔招請原著論文〕日本人の4桁レベルの
HLAハプロタイプ分布

中島文明, 中村淳子, 横田敏和

神奈川県赤十字血液センター, 検査部

HLA-B

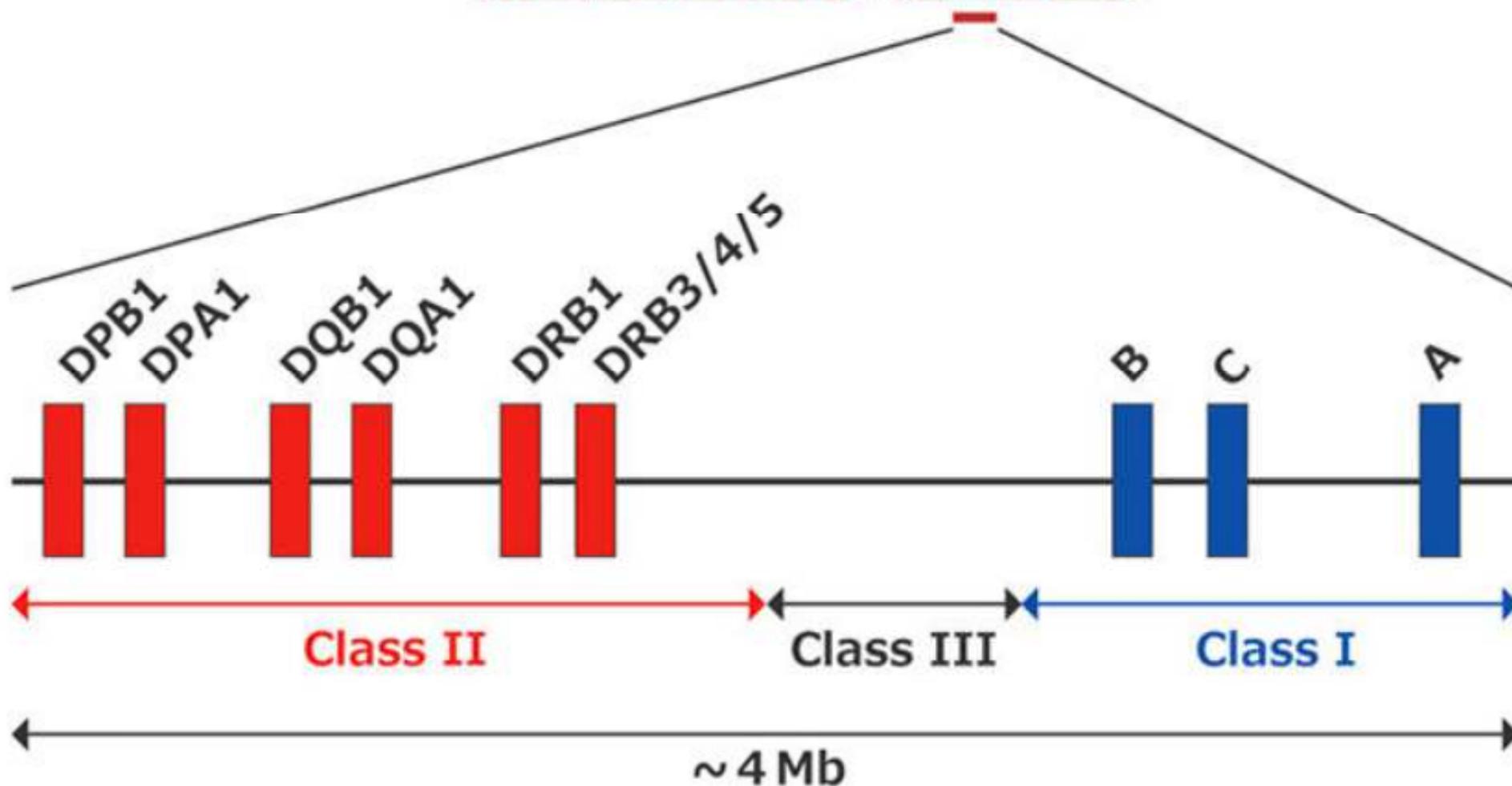
B*5101	6.88	9.81
B*5102	0.19	0.16
B*5201	10.90	11.31
B*5401	7.07	8.27
B*5502	2.87	2.63
B*5504	0.38	↑
B*5601	0.38	0.78
B*5603	0.57	0.12
B*5801	0.19	0.58
B*5901	1.72	1.93
B*6701	0.76	1.17

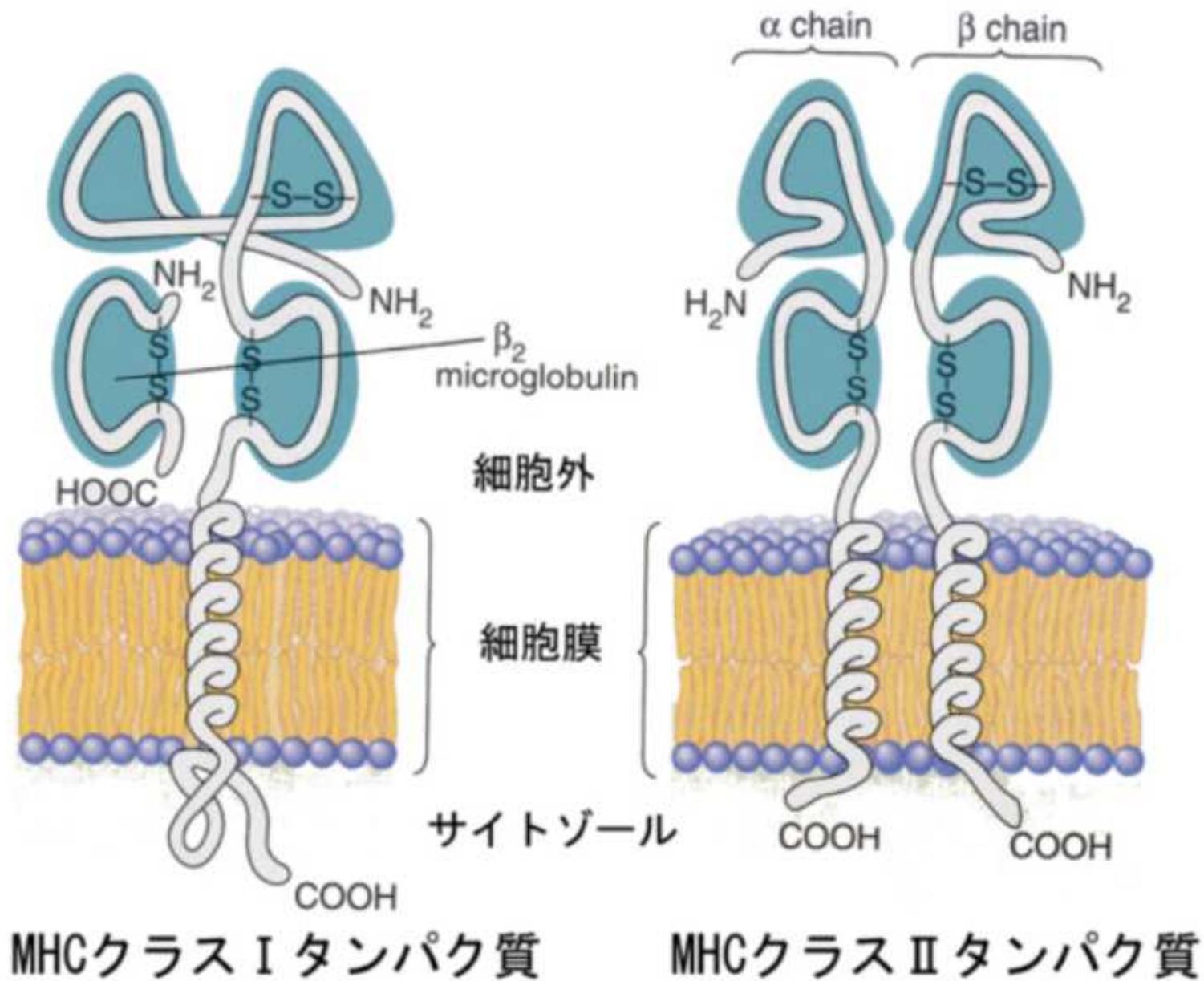
最多

HLA-B 頻度

	骨髄バンクドナー		中島論文	
①	52:01	11.02%	52:01	10.90%
②	51:01	8.72%	15:01	9.37%
③	35:01	8.43%	35:01	8.80%
④	15:01	7.96%	40:02	8.41%
⑤	40:02	7.78%	51:01	6.88%

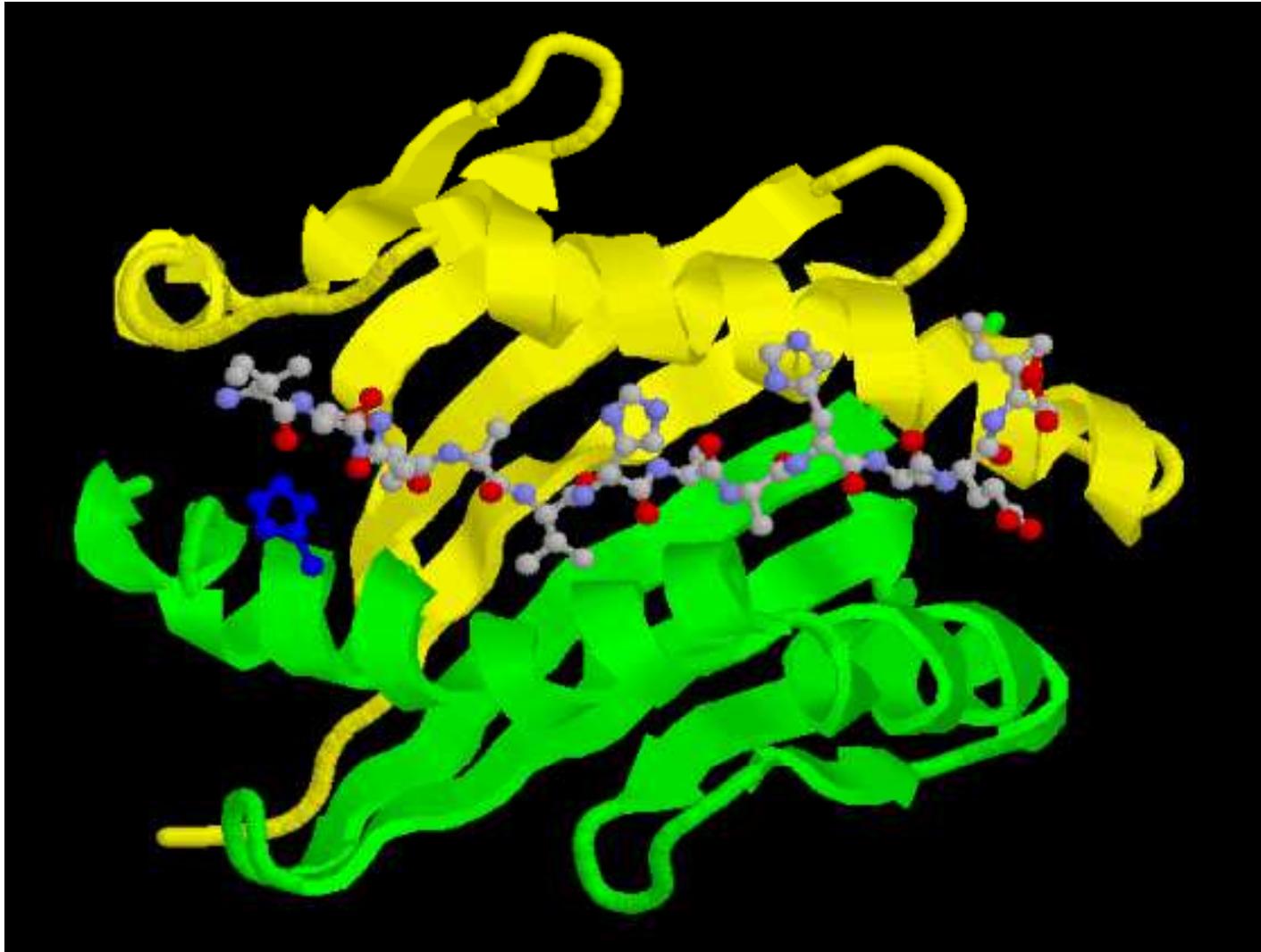
Chr. 6





「このプログラムは東京医科歯科大学教養部生物和田 勝によって制作・提供されています。」
 というページから引用しました。

MHCクラス I タンパク質の上端の凹みを、上から見た図である。
 β シート構造の底に α ヘリックス鎖が2本平行に凹みを作っているのが
わかるだろう。



「このプログラムは東京医科歯科大学教養部生物和田 勝によって制作・提供されています。」
というページから引用しました。

HLAの役割

生体防御機構

外敵

自然界には生存を脅かす
微生物、ウイルス、カビ、
毒素などが存在

侵入した微生物を
非自己と認識して
排除し、身を守る

H
L
A

体内に入ってから増殖すると、
生命の危機が訪れる



HLAの多型性

- 外敵(=「他」)は、宿主に排除されないように宿主に合わせて**変異**する
- 宿主は、受け入れる状態になると困るのでさらに**変異**して拒絶する
- HLAは、「自・他認識のマーカ―」であるが、このようなことを繰り返すことによって **多型化** した

多様な 他



自己も **多様化する**

生体防衛である免疫

侵入した微生物を非自己と認識して排除し、

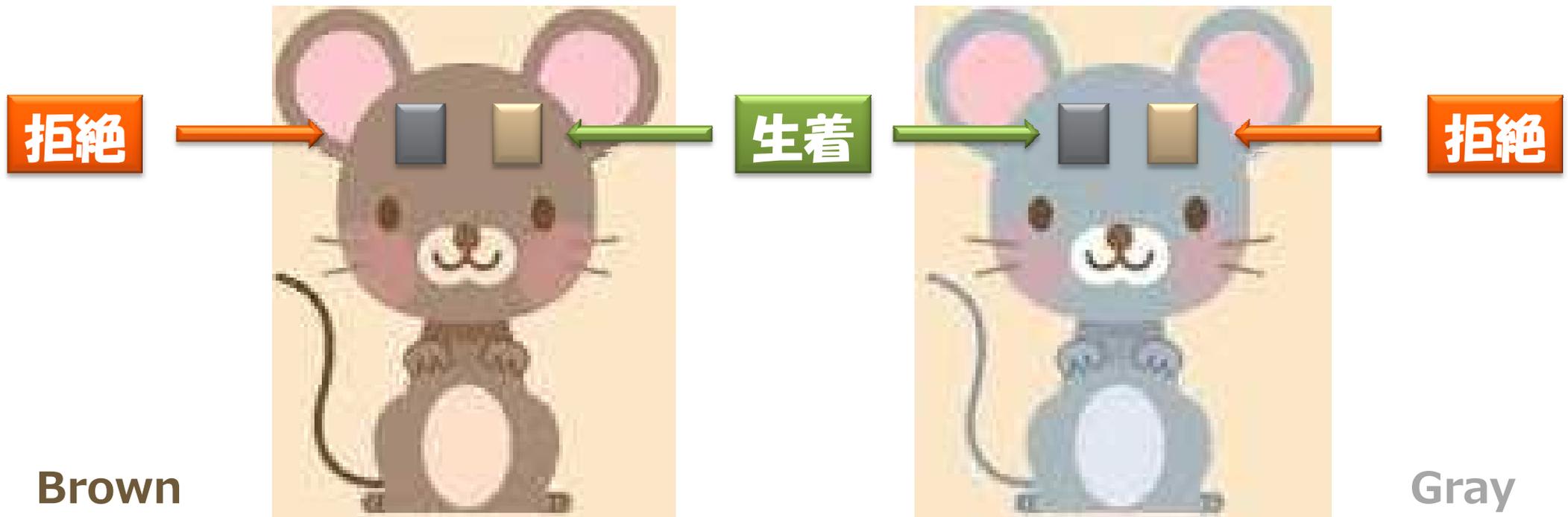
身を守ることが出来た動物が**生き残り**、

身を守ることが出来なかった動物は**絶滅**したと考えられる。

Snellの実験(1936年)

純系マウスを使って**皮膚移植**

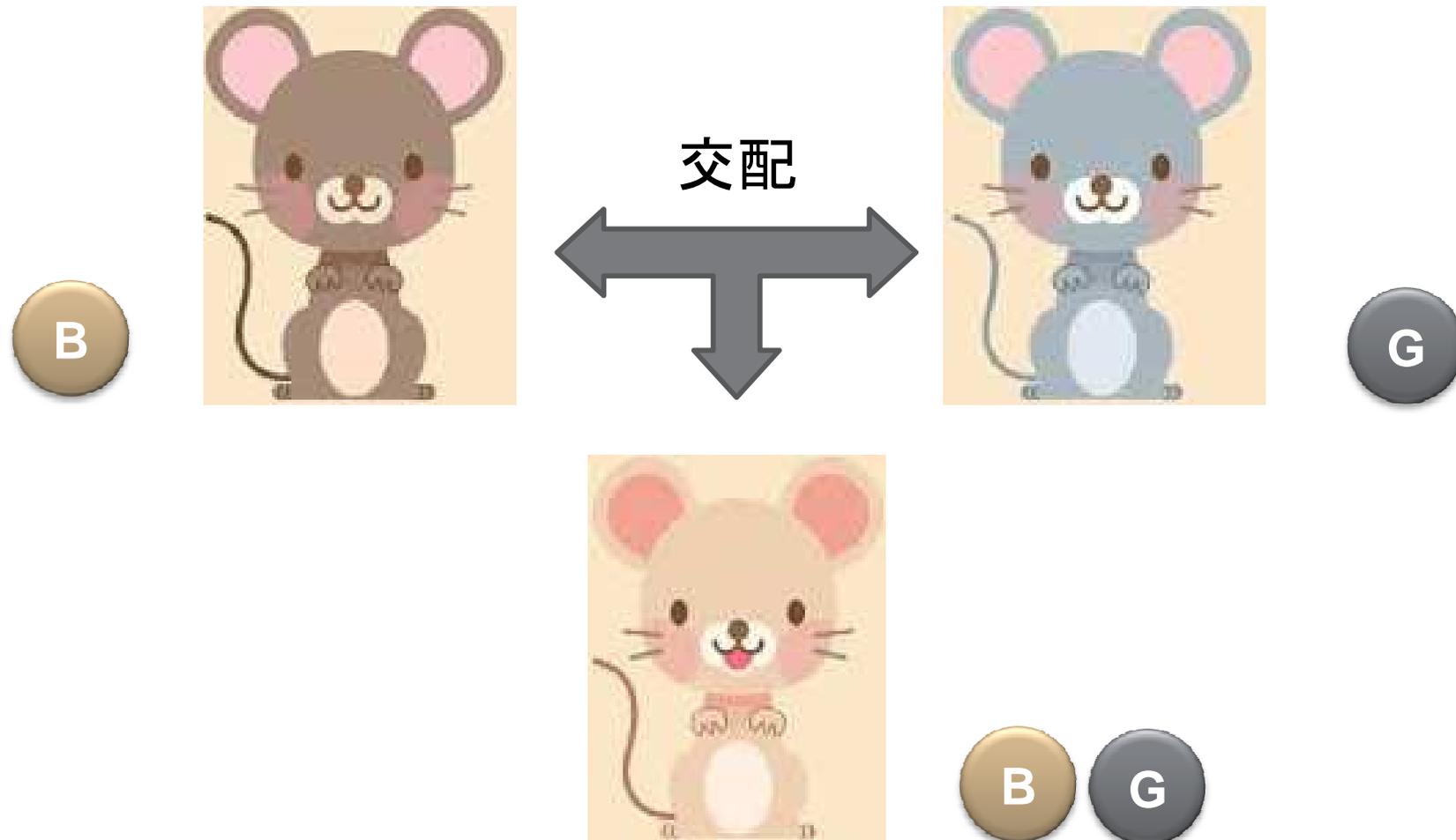
遺伝的要素が均一の血統



- 同系間では生着するが、異系間では拒絶される。

Snellの実験(1936年)

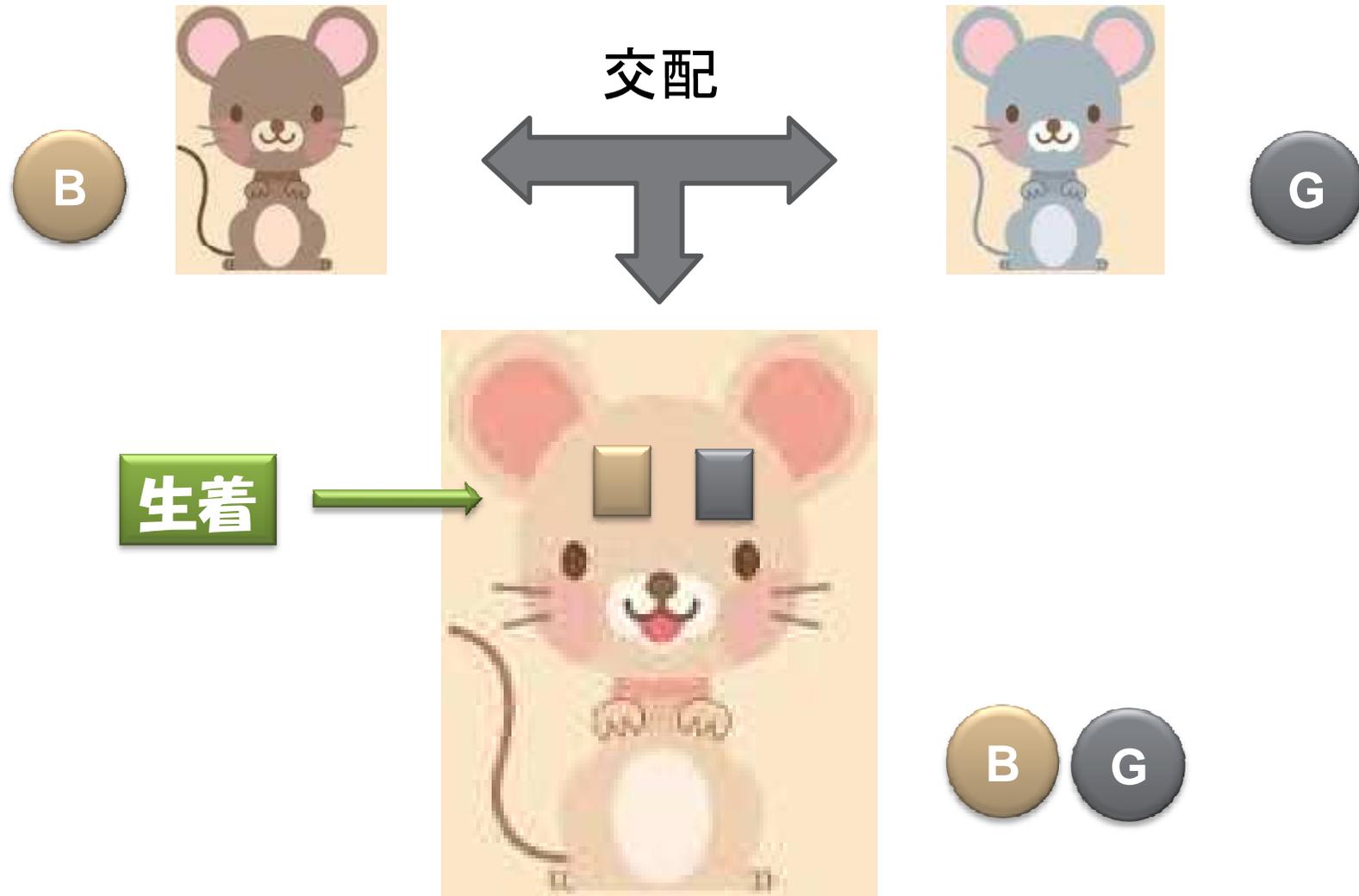
純系マウスを使って皮膚移植
遺伝的要素が均一の血統



- B系とG系を交配してできた子供は、B系、G系の要素を共に持ち合わせている

Snellの実験(1936年)

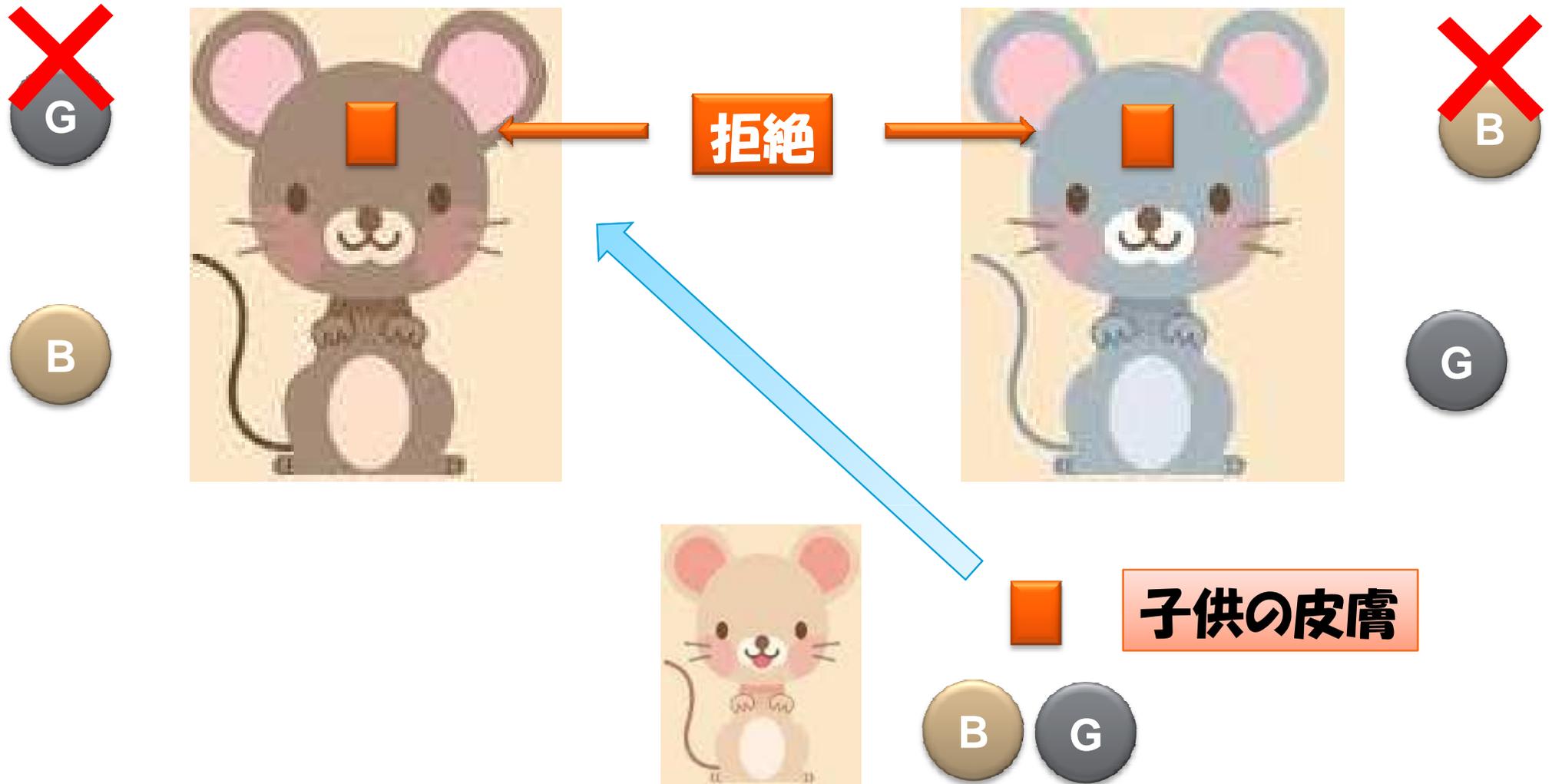
純系マウスを使って皮膚移植
遺伝的要素が均一の血統



- 両方の要素を持つ子供は、どちらの系から移植された皮膚でも自己と認識して生着する。

Snellの実験(1936年)

純系マウスを使って皮膚移植
遺伝的要素が均一の血統



- 子供の皮膚をB系に移植した場合には、子供が有するG系の要素がB系によって認識され、非自己と認識して拒絶される。

自己と非自己の認識

Snellの移植法則（1936年）

■自己・非自己の認識は、

系統、遺伝的背景によって決まること、

移植片の拒絶や生着には**方向性**が存在することが分かった。

この自己・非自己を決める遺伝子群を

主要組織適合遺伝子複合体

(major histocompatibility complex ; MHC)

と呼ぶ



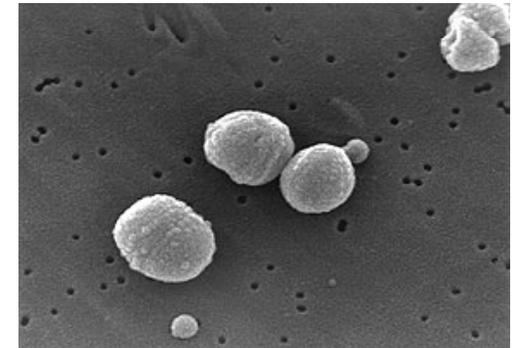
主要組織適合遺伝子複合体 (MHC)

- ◆ 主要組織適合遺伝子複合体は、ほとんどの脊椎動物がもつ遺伝子領域である。
- ◆ ヒトのMHCは、**ヒト白血球型抗原 (HLA)**、マウスのMHCは、**H-2** (histocompatibility-2) と呼ばれる。
- ◆ MHCには、主要組織適合遺伝子複合体**抗原** (主要組織適合抗原、MHC抗原、MHC分子とも呼ばれる) と呼ばれる糖タンパクがコードされている。

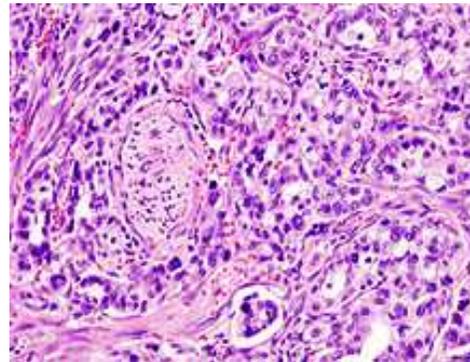
主要組織適合遺伝子複合体 (MHC)

◆ MHC分子は抗原提示を行うことで、

①細菌やウイルスなどの**感染病原体の排除**

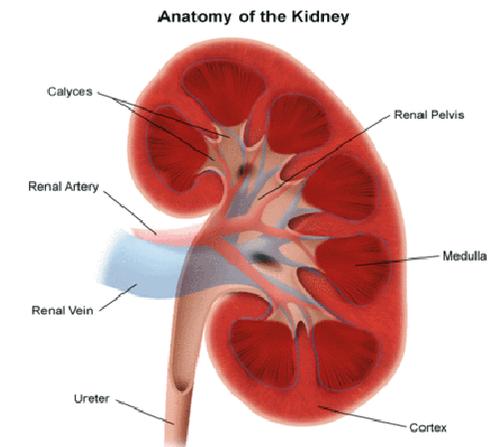


②**がん細胞の拒絶**



③**臓器移植の際の拒絶反応**

などに関与する。

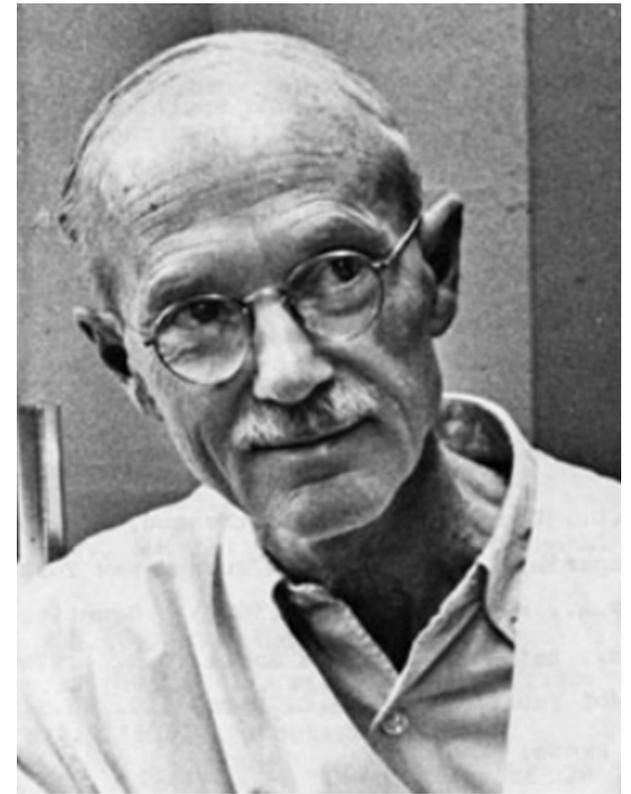


ジョージ・デイヴィス・スネル

(George Davise Snell)

1903年12月19日 - 1996年6月6日

アメリカの遺伝学者、移植免疫学者



- 1980年に**ノーベル生理学・医学賞**を受賞。
- 他の2名は、ハーバード大学のバルフ・ベナセラフと、パリ大学免疫-血液学研究所のジャン・ドーセ。
- 受賞理由：「免疫学的相互作用を規制する、遺伝的に決定できる細胞表面の構造に関する発見」

HLAの臨床的意義

HLAの臨床的意義

① 移植・輸血医療におけるドナー選定
→ 組織適合性

② 疾患研究における遺伝的マーカー
→ 複数の疾患で強い相関

③ 法医学における親子鑑定
→ 血縁関係の精査

④ 社会科学におけるヒトの移動・拡散の推定
→ 人種・民族によりHLA頻度が異なる

HLAの臨床的意義

- ① 移植・輸血医療におけるドナー選定
→ 組織適合性

HLAは自己と非自己を認識する

ドナー



レシピエント



生着

同種移植において、移植されたドナーの造血幹細胞が患者の骨髄に定着し、ドナー由来の造血が3系統とも認められるようになった状態を **生着** という。

ドナー



レシピエント



拒絶

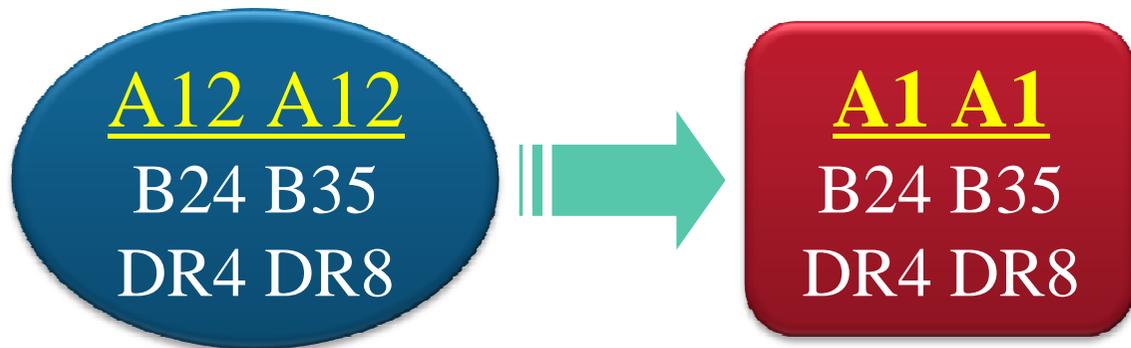
移植されたドナー由来の造血幹細胞が非自己と認識され、患者由来の免疫担当細胞に排除されてしまうことを **拒絶** という。

GVHD (移植片対宿主病)

graft-versus-host disease

ドナー

レシピエント



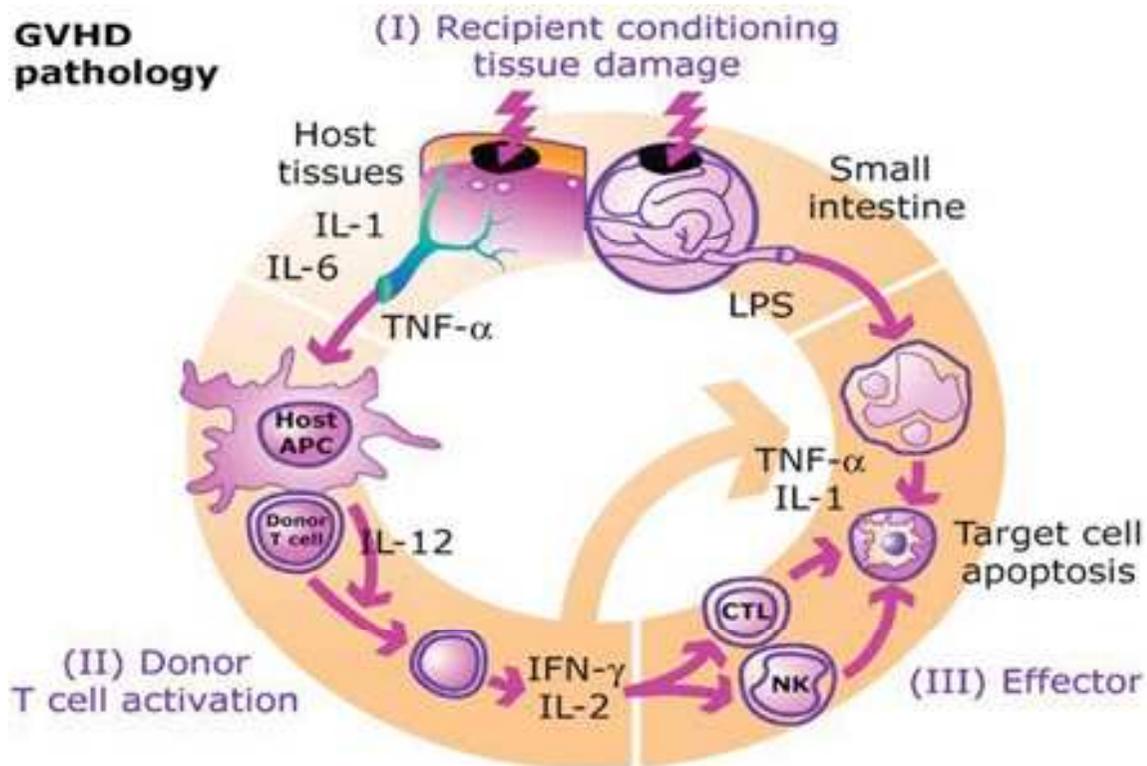
ドナー由来のTリンパ球が、患者(レシピエント)を**非自己**と認識して攻撃する

GVHD

GVHDの発症機序は複雑

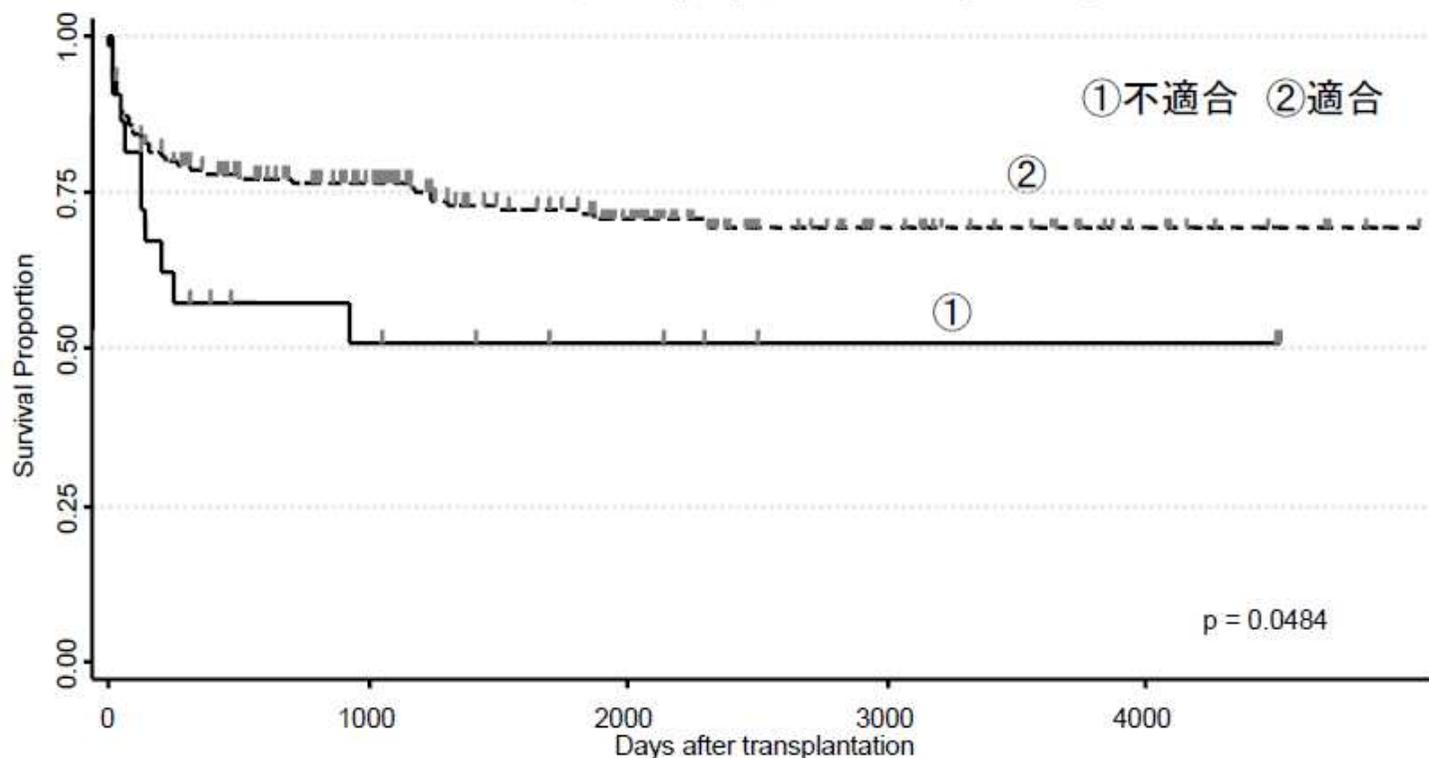
- 1) 前処置によってレシピエントの組織がダメージを受ける
- 2) **ドナーのTリンパ球が活性化**される
- 3) 標的臓器を傷害する

GVHD pathology



同種造血幹細胞移植においてなぜHLAが重要か？

6. HLA-B適合度別生存率



5年生存率

② 適合 : 72%

① 不適合 : 51%

21%

再生不良性貧血で

HLA-Bが不適合のドナーを選ぶと、長生きできない

HLAの臨床的意義

- ② 疾患研究における遺伝的マーカー
→ 複数の疾患で強い相関

特定のHLA抗原型と

自己免疫疾患 や **慢性炎症性疾患** との関連性が
報告されるようになった

表3 HLA と関連する代表的な疾患（移植・輸血検査学 図7.4より改変，文献6）

疾患	関連する HLA	患者集団中の頻度 (%)	一般集団中の頻度 (%)	オッズ比
強直性脊髄炎	HLA-B27 (B*27:04, B*27:05)	83.3	0.5	1056.3
ナルコレプシー	HLA-DR2 (DRB1*15:01)	100	12.4	1372.7
	HLA-DQ6 (DQB1*06:02)	100	12.4	1372.7
亜急性甲状腺炎	HLA-B35 (B*35:01)	71.4	12.2	18
	HLA-B67 (B*67:01)	16.1	1.7	11.2
バーシャー病	HLA-DR2 (DRB1*16:02)	6	0.6	10.7
ベーチェット病	HLA-B51 (B*51:01)	59.4	13.6	9.3
多発性硬化症	HLA-DPw5 (DPB1*05:01)	93.8	61.8	9
高安動脈炎	HLA-B39 (B*39:02)	4.1	0.5	8.5
	HLA-B52 (B*52:01)	50.5	24.1	3.2
SLE	HLA-B39	16.7	3.1	6.3

ナルコレプシー

- ナルコレプシーは、**過眠症**のひとつです。
- 通常ならば寝てはいけない重要な場面でも我慢できないほどの強い眠気に襲われたり、突然眠ったりすることが特徴です。
- 病気であるにもかかわらず、大事な場面でも眠ってしまうことについて「だらしない」「意欲が足りない」「真面目にやっていない」などと思われ、本人や周囲が病気と認識しない場合が多くみられます。
- 日本では、600人に1人がナルコレプシーであるといわれています。
- 日本では13～14歳が発症のピークであると報告されています。

ナルコレプシー

- ナルコレプシーの90%以上の方は、HLAが特定の型を持つことが知られています。
- 日本のナルコレプシー患者さんの場合、**HLA- DQB1*06:02**という遺伝子型の組み合わせを持っていることが特徴です。
- ただし、健常者も12~38%が同様の遺伝子型を持っている。

Medical Note ナルコレプシー

表3 HLA と関連する代表的な疾患（移植・輸血検査学 図7.4より改変，文献6）

疾患	関連する HLA	患者集団中の頻度 (%)	一般集団中の頻度 (%)	オッズ比
強直性脊髄炎症	HLA-B27 (B*27:04, B*27:05)	83.3	0.5	1056.3
ナルコレプシー	HLA-DR2 (DRB1*15:01)	100	12.4	1372.7
	HLA-DQ6 (DQB1*06:02)	100	12.4	1372.7

HLAの臨床的意義

- ③ 法医学における親子鑑定
→ 血縁関係の精査

HLAの臨床的意義

④ 社会科学における

ヒトの移動・拡散の推定

→ 人種・民族により

HLA頻度が異なる

人類集団とHLA-A座遺伝子頻度

日本人
だけでは

ヨーロッパ

アフリカン-
アメリカン

アジア-
パシフィック

ヒスパニック

	HLA-A*	EUR_freq	EUR_rank	AFA_freq	AFA_rank	API_freq	API_rank	HIS_freq	HIS_rank
①	24:02	0.08686	4	0.02205	15	0.18238	1	0.12324	2
	11:01	0.05642	5	0.01581	18	0.17899	2	0.04618	7
②	02:01	0.29604	1	0.12458	1	0.09458	3	0.19403	1
	33:03	0.00133	22	0.04451	9	0.0943	4	0.01305	19
	01:01	0.17181	2	0.04742	8	0.05082	5	0.06702	4
③	02:06	0.00197	21	0.00021	56	0.04828	6	0.03916	9
	02:07	0	—	0	—	0.04376	7	0	—
	26:01	0.02948	8	0.01414	20	0.03896	8	0.02887	11
	31:01	0.02351	10	0.0104	22	0.03247	9	0.04794	5
	02:03	0	—	0.00021	48	0.03162	10	0.00025	59
	03:01	0.14347	3	0.08132	3	0.02597	11	0.07907	3
	30:01	0.01341	13	0.06905	4	0.02061	12	0.02108	15
	68:01	0.02503	9	0.03681	11	0.01863	13	0.04694	6
	24:07	0.00006	47	0.00083	30	0.01779	14	0.0005	48
	34:01	0	—	0.00042	38	0.01581	15	0.00025	60
	11:02	0.00006	49	0	—	0.01525	16	0	—
	29:01	0.00216	20	0.00104	29	0.0144	17	0.00351	25
	32:01	0.03133	7	0.01414	21	0.01299	18	0.02711	13
	02:11	0	—	0.00021	55	0.01158	19	0.00326	29
	26:02	0	—	0	—	0.00734	20	0.00025	62

学術俯瞰講義

「いのち」のシステムを解き明かす

ゲノムから読み解く 日本人の起源

斎藤 成也

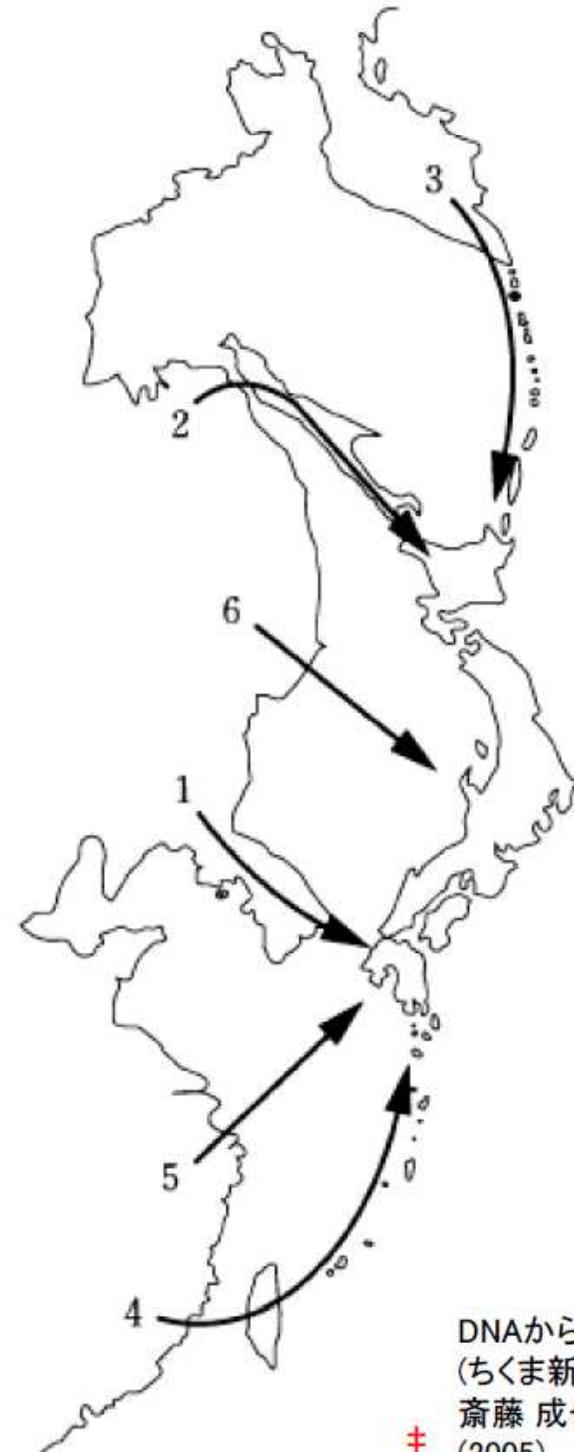
国立遺伝学研究所

**SAITOU
LABORATORY**
NIG SOKENDAI DDBJ / MISHIMA

科学紀元9年5月1日

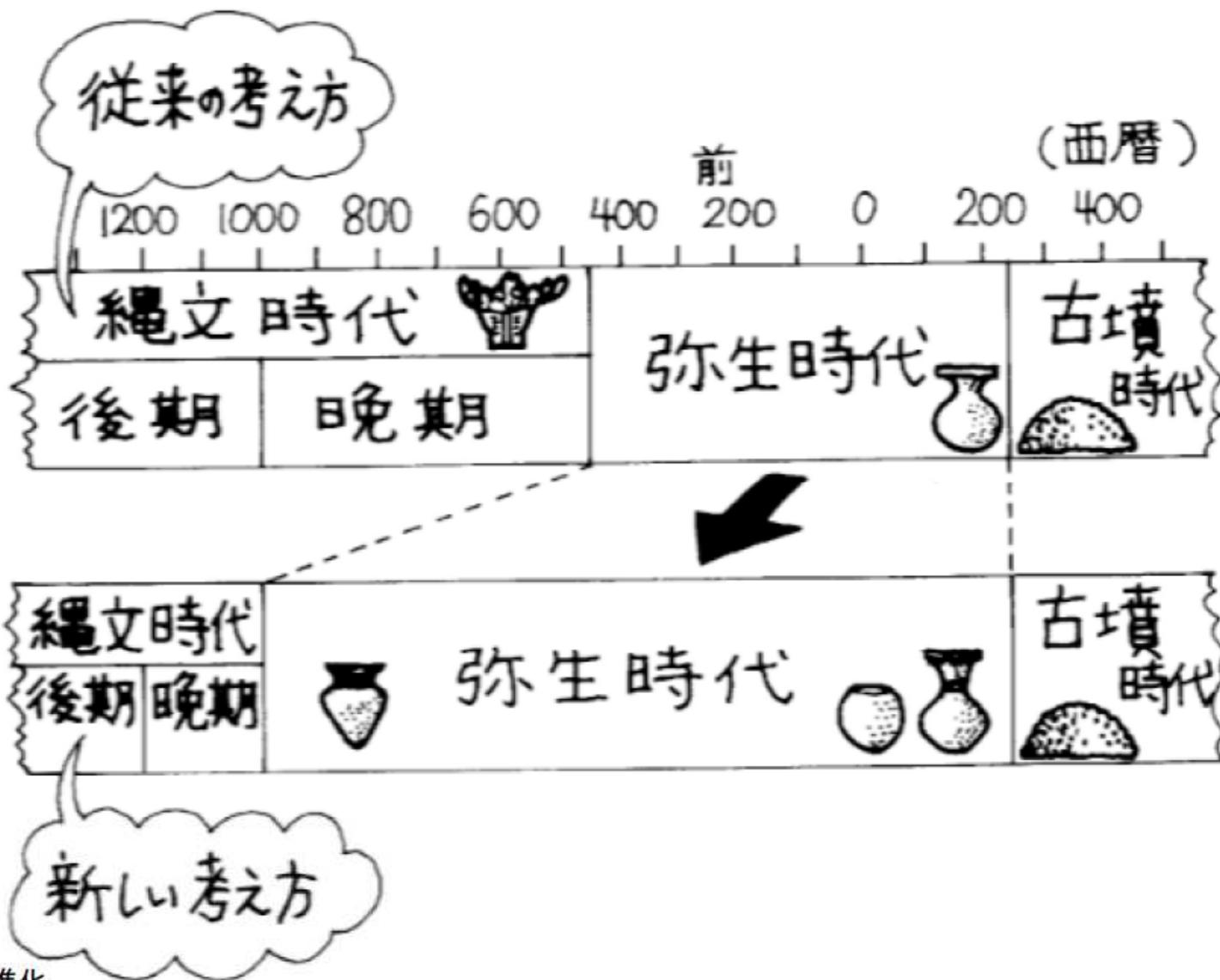
東京大学駒場第18号館ホール

「†:このマークが付してある著作物は、第三者が有する著作物ですので、同著作物の再使用、同著作物の二次的著作物の創作等については、著作権者より直接使用許諾を得る必要があります。」



DNAから見た日本
(ちくま新書)
斎藤 成也 著
† (2005)

日本列島人類史の時代区分



✦ 絵でわかる人類の進化
 (絵でわかるシリーズ)
 斎藤 成也 (著)
 講談社 (2009)

イラスト:安富佐織

日本列島人の成立

～ 3種類の仮説 ～

◆人種置換説

第一の移住者の子孫は先住民で、
系統の異なる**第二の移住者**の子孫が現在の
日本人

◆混血説

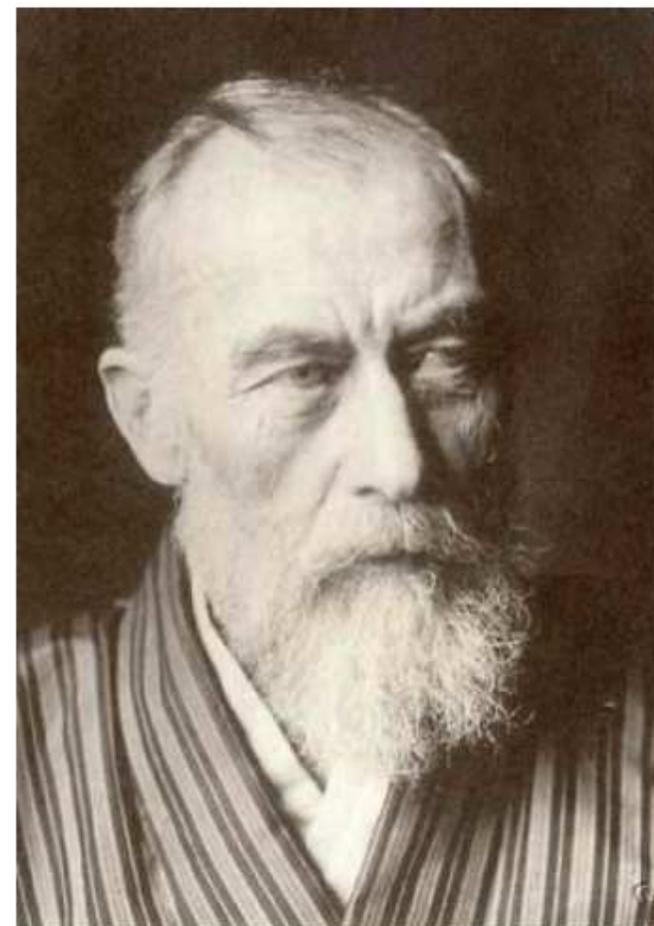
第一の移住者の子孫に、それ以降の移住者が
混血して現在の日本人になった

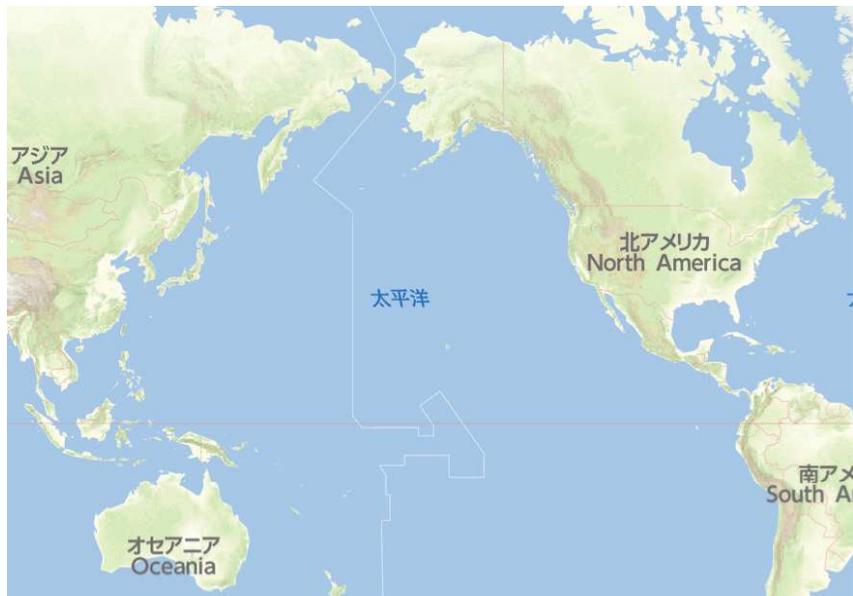
◆変形説

第一の移住者の子孫が、時間的に**変化**して
現在の日本人になった

日本列島人成立の三大仮説

- 置換説：シーボルト, モース, 坪井正五郎,
小金井良精ら
- 混血説：エルヴィン・ベルツ,
鳥居龍蔵, 清野謙二, 金関丈夫,
山口敏, 埴原和郎, 尾本恵市,
宝来聡, 徳永勝士ら
- 変形説：長谷部言人, 鈴木尚



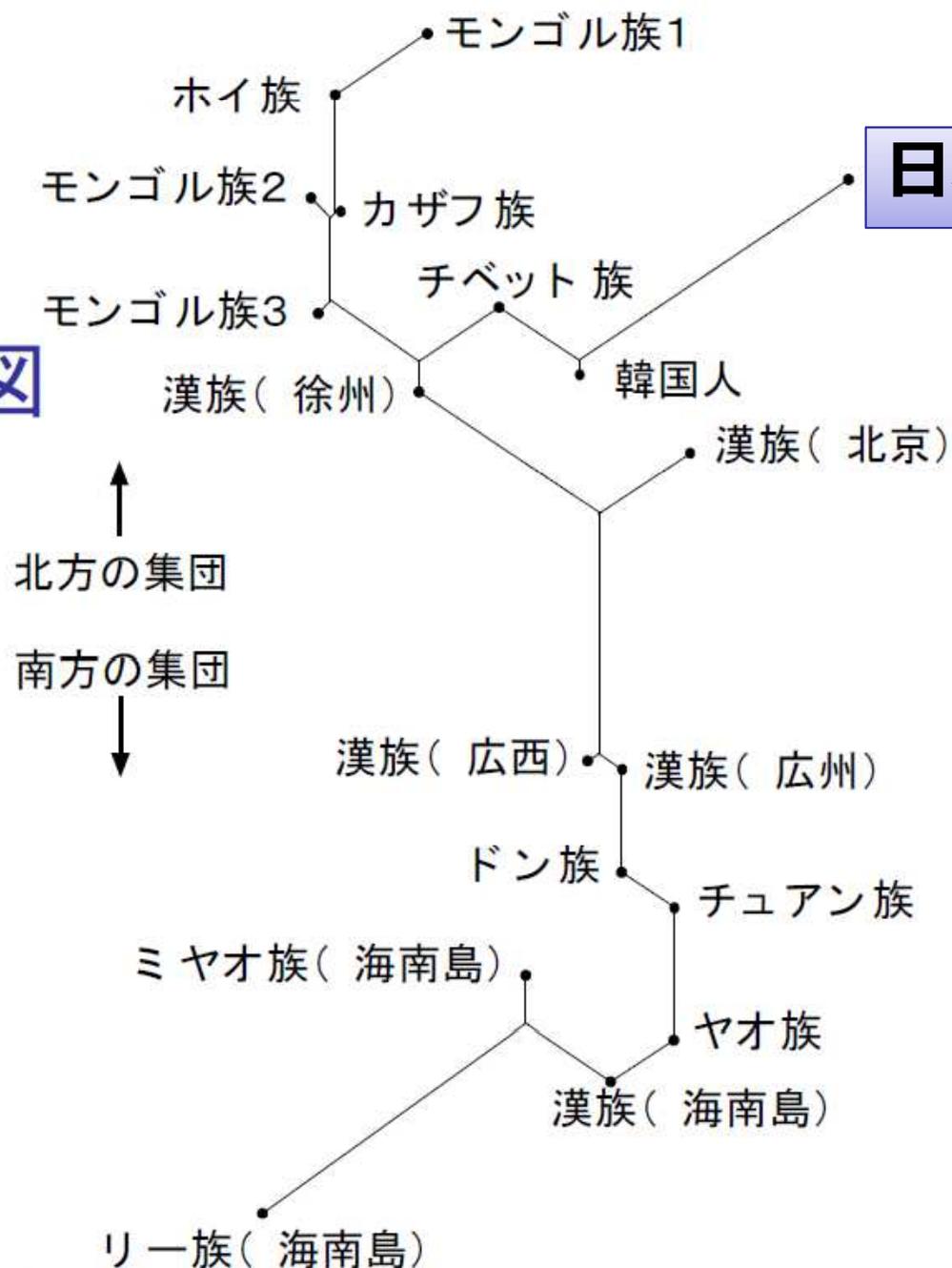


環太平洋集団の 遺伝的近縁関係 (尾本・斎藤 1997より)

✚ DNAから見た日本人 (ちくま新書) 斎藤 成也 著 (2005)

Omoto K. and Saitou N. (1997) Genetic origins of the Japanese: A partial support for the "dual structure hypothesis". *American Journal of Physical Anthropology*, Vol. 102, No. 4, pp. 437-446.

HLAデータに
もとづく
中国を中心とする
東アジア集団の近縁図
徳永・斎藤(1988)より



† DNAから見た日本人(ちくま新書) 斎藤 成也 著(2005)

徳永勝士・斎藤成也(1988)HLA抗原系からみた日本人. 遺伝, 42巻10号, 40-46頁.

日本列島人にだけ存在するY染色体のハプロタイプ

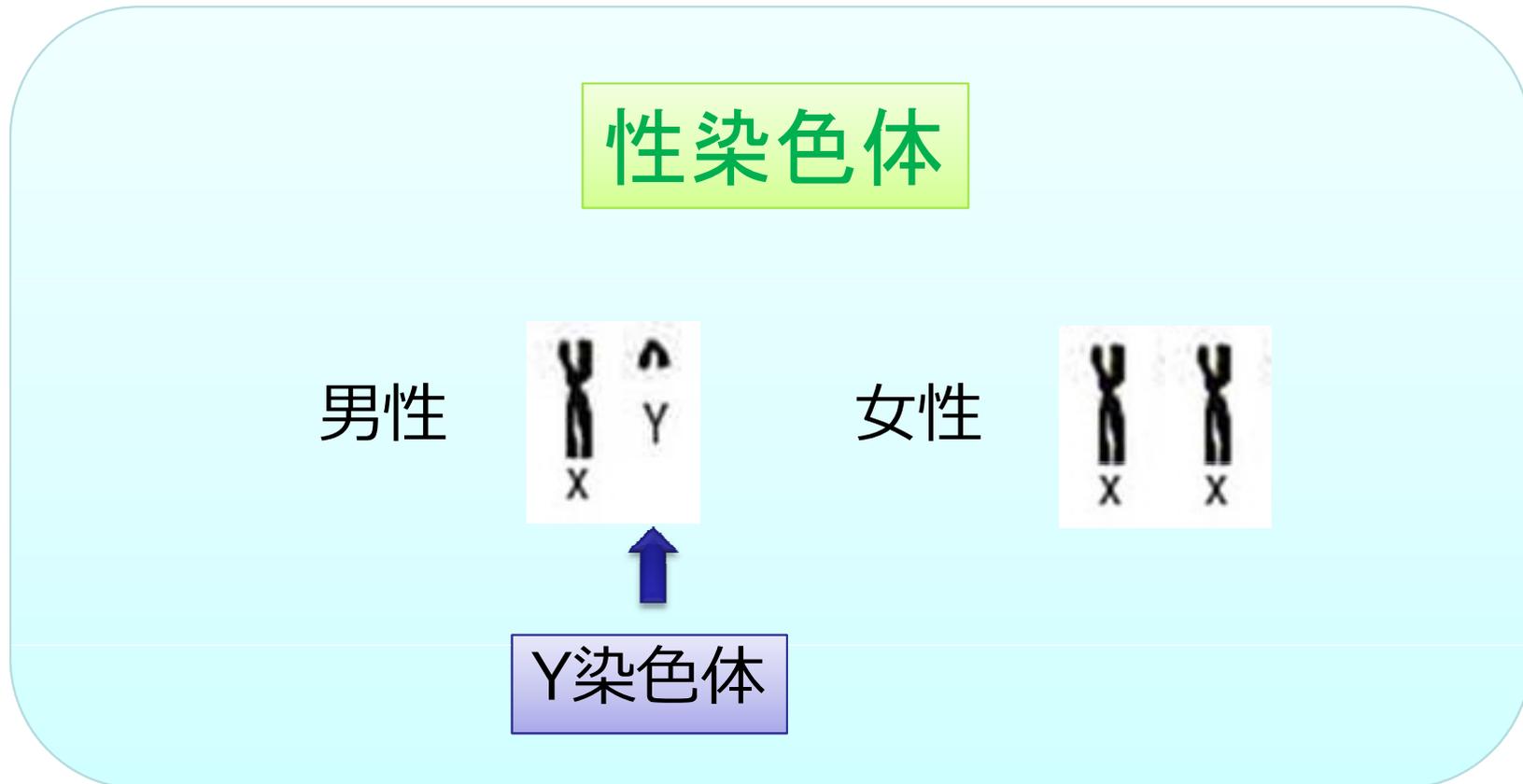
表4・3 日本列島を中心とするアジア集団における、Y染色体ハプロタイプの遺伝子頻度 (%)

人類集団	1	2	3*	4*	5	6	7†
ブリヤート人	8.4	—	—	—	1.0	—	—†
ニブヒ人	3.8	—	—	—	2.9	—	1.9†
日本列島人 (アイヌ集団)	1.3	—	8.1	6	—	—	—†
日本列島人 (本州集団)	1	5	2.0	1.7	3.8	2.0	—†
日本列島人 (九州集団)	8	4	1.6	1.2	3.4	2.4	—†
日本列島人 (沖縄集団)	—	4	3.6	2.0	2.2	1.6	2†
中国北方漢族	8	—	—	—	2.2	5.5	8†
中国南方漢族 (台湾)	1.4	—	—	—	1.0	6.2	—†
台湾先住民 (高砂族)	1	—	—	—	3	1.3	—†
フィリピン人	—	—	—	—	2	3.8	2†
タイ人	—	—	—	—	4.4	3.5	3†
マレーシア人	—	—	—	—	2.5	2.5	—†

* YAP+のハプロタイプ (A1u挿入配列を持つもの) 田島・宝来ら (2004)より。† DNAから見た日本人 (ちくま新書) 斎藤 成也 著 † (2005)

Y染色体ハプログループとは

- ◆ 父系で遺伝するY染色体のハプログループ
(=ハプロタイプの集団) のこと



日本列島人にだけ存在するY染色体のハプロタイプ

表4・3 日本列島を中心とするアジア集団における、Y染色体ハプロタイプの遺伝子頻度 (%)

人類集団	1	2	3*	4*	5	6	7†
ブリヤート人	8.4	—	—	—	1.0	—	—†
ニブヒ人	3.8	—	—	—	2.9	—	1.9†
日本列島人 (アイヌ集団)	1.3	—	8.1	6	—	—	—†
日本列島人 (本州集団)	1	5	2.0	1.7	3.8	2.0	—†
日本列島人 (九州集団)	8	4	1.6	1.2	3.4	2.4	—†
日本列島人 (沖縄集団)	—	4	3.6	2.0	2.2	1.6	2†
中国北方漢族	8	—	—	—	2.2	5.5	8†
中国南方漢族 (台湾)	1.4	—	—	—	1.0	6.2	—†
台湾先住民 (高砂族)	1	—	—	—	3	1.3	—†
フィリピン人	—	—	—	—	2	3.8	2†
タイ人	—	—	—	—	4.4	3.5	3†
マレーシア人	—	—	—	—	2.5	2.5	—†

* YAP+のハプロタイプ (A1u挿入配列を持つもの) 田島・宝来ら (2004)より。† DNAから見た日本人

(ちくま新書)
斎藤 成也 著
‡ (2005)

ブリヤート人：ロシア連邦やモンゴル国、中華人民共和国に住むモンゴル系民族

ニブヒ人：樺太北部及び対岸のアムール川下流域に住む少数民族

HLAハプロタイプの頻度比較

No.	A-B-DRB1	本土人	沖縄人	アイヌ人	韓国人	中国朝鮮族	北部漢族	中国満族	ブリアート人
1	24-52-1502	8.6	1.5	1.0	1.4	2.2	-	-	-
2	33-44-1302	4.8	-	-	5.1	3.5	2.0	-	-
3	24-7-0101	4.0	1.8	1.0	3.2	1.7	-	-	-
4	24-54-0405	3.1	6.1	-	1.2	0.9	-	1.2	1.3
5	24-61-0901	1.6	2.3	2.0	-	1.2	0.9	-	1.0
6	11-62-0406	1.2	1.5	-	0.7	2.5	-	1.7	-
7	24-59-0405	0.8	4.1	-	-	0.7	-	0.6	-
8	2-51-0901	0.7	1.4	-	1.3	-	0.7	0.6	2.5
9	26-62-1501	0.5	2.0	-	0.8	-	-	-	-
10	31-51-1202	0.5	-	8.0	-	-	-	-	-
11	2-35-1501	0.4	4.9	1.0	-	-	1.0	-	-
12	24-35-1401	0.4	-	6.0	-	-	-	-	-
13	2-61-0405	-	2.7	-	0.5	-	-	-	-
14	2-48-0407	-	2.3	-	-	-	-	-	-
15	2-35-0403	-	1.8	0.8	-	-	-	-	-
16	24-61-1501	-	1.5	-	-	-	-	-	-
17	2-52-1502	-	1.5	-	-	-	-	-	-
18	2-35-1401	-	1.5	-	-	-	-	-	-
19	2-35-1201	-	1.3	-	-	-	-	-	0.7
20	24-35-0802	-	1.2	-	-	-	-	-	-
21	2-62-1401	-	-	12.8	-	-	-	-	-
22	31-39-1406	-	-	8.0	-	-	-	-	-
23	2-62-0802	-	-	8.0	-	-	-	-	-
24	2-39-1106	-	-	4.0	-	-	-	-	-

DNAから見た日本人
 (ちくま新書)
 斎藤 成也 著
 † (2005)

徳永勝士らのデータより

徳永勝士先生によると、 日本人には大きく4タイプの流れが認められる

B52 - DR2	中国大陸北部から朝鮮半島を経て北九州・近畿へ
B44 - DR13	満州・朝鮮半島東部から日本海沿岸へ
B7 - DR1	
B54 - DR4	中国南部から琉球諸島を経て太平洋側へ
B46 - DR8	中国大陸南部から直接、あるいは朝鮮半島を経由して北九州へ

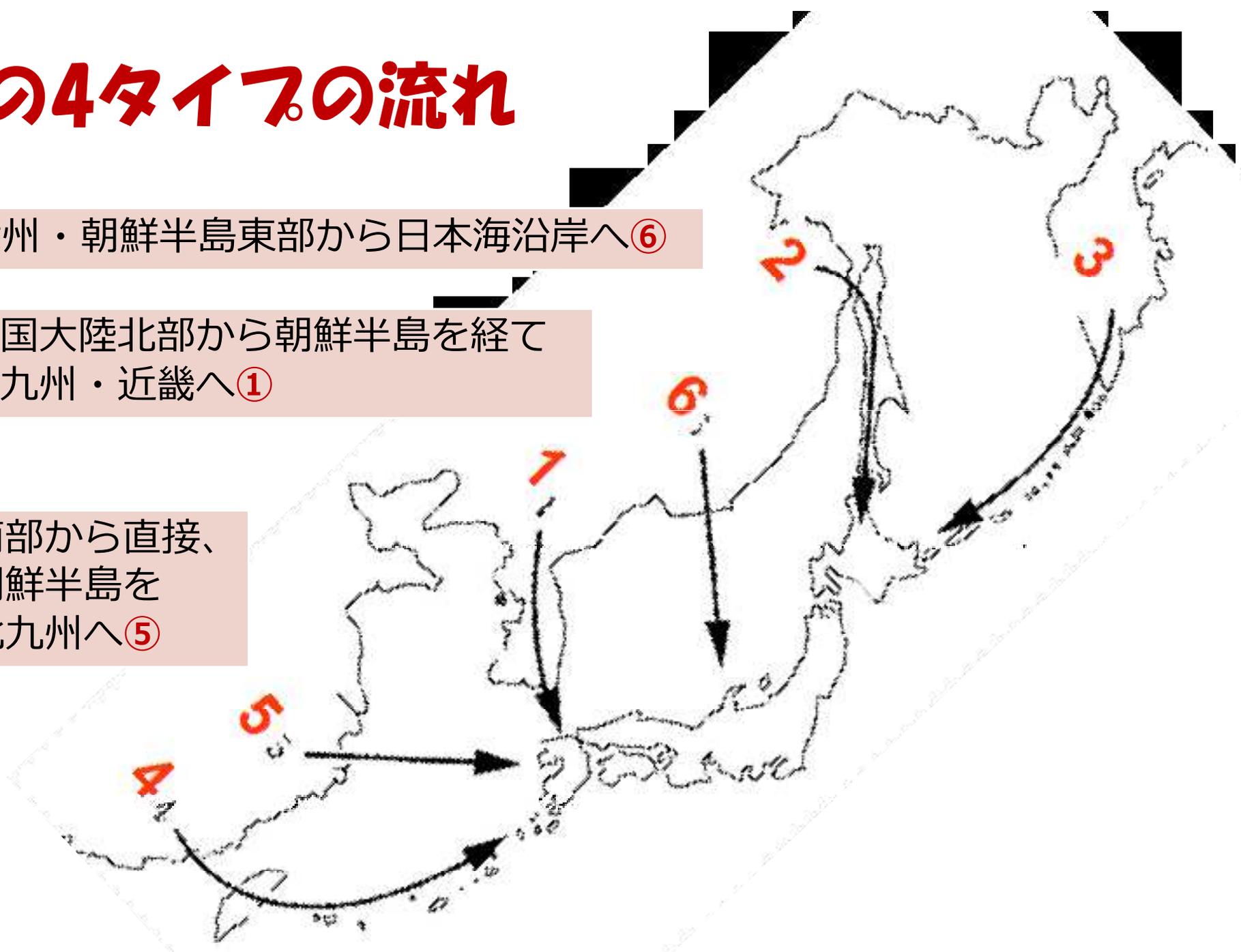
日本人の4タイプの流れ

満州・朝鮮半島東部から日本海沿岸へ⑥

中国大陸北部から朝鮮半島を経て
北九州・近畿へ①

中国大陸南部から直接、
あるいは朝鮮半島を
経由して北九州へ⑤

中国南部から琉球諸島を経て
太平洋側へ④



日本人の4タイプの流れ

中国大陸北部から朝鮮半島を経て北九州・近畿へ	中国北部、モンゴルの一集団 に高頻度のタイプ 国内では九州北部から本州中央部にかけて多い
満州・朝鮮半島東部から日本海沿岸へ	満州族、朝鮮民族 に高頻度タイプ 国内では日本海側に多い
中国南部から琉球諸島を経て太平洋側へ	中国南部 に多いタイプ 国内では沖縄や太平洋側に多い
中国大陸南部から直接、あるいは朝鮮半島を経由して北九州へ	国外では 満州族と朝鮮民族のみ にみられる 国内には九州北部から本州中央部にかけて多い。 このタイプの姉妹タイプB46-DR9が東南アジアで最も高頻度でみられる。

日本人の4タイプの流れ

- ◆これとは別に縄文系と想定される別の複数のハプロタイプが南九州や北東北に存在する
- ◆またアイヌは日本人と異なる型が多いという



血液型 Gm 遺伝子

- 血清に関わる血液型の一つ
- Gm型の遺伝子は人種によって異なる

蒙古系	ag	axg	afb1b3	ab3st
白人種	ag	axg	fb1b3	
黒人種		ab1b3	ab1c	ab3s

蒙古系と白人種が混血すると、

ag axg afb1b3 ab3st fb1b3

と、混合した形で表現される

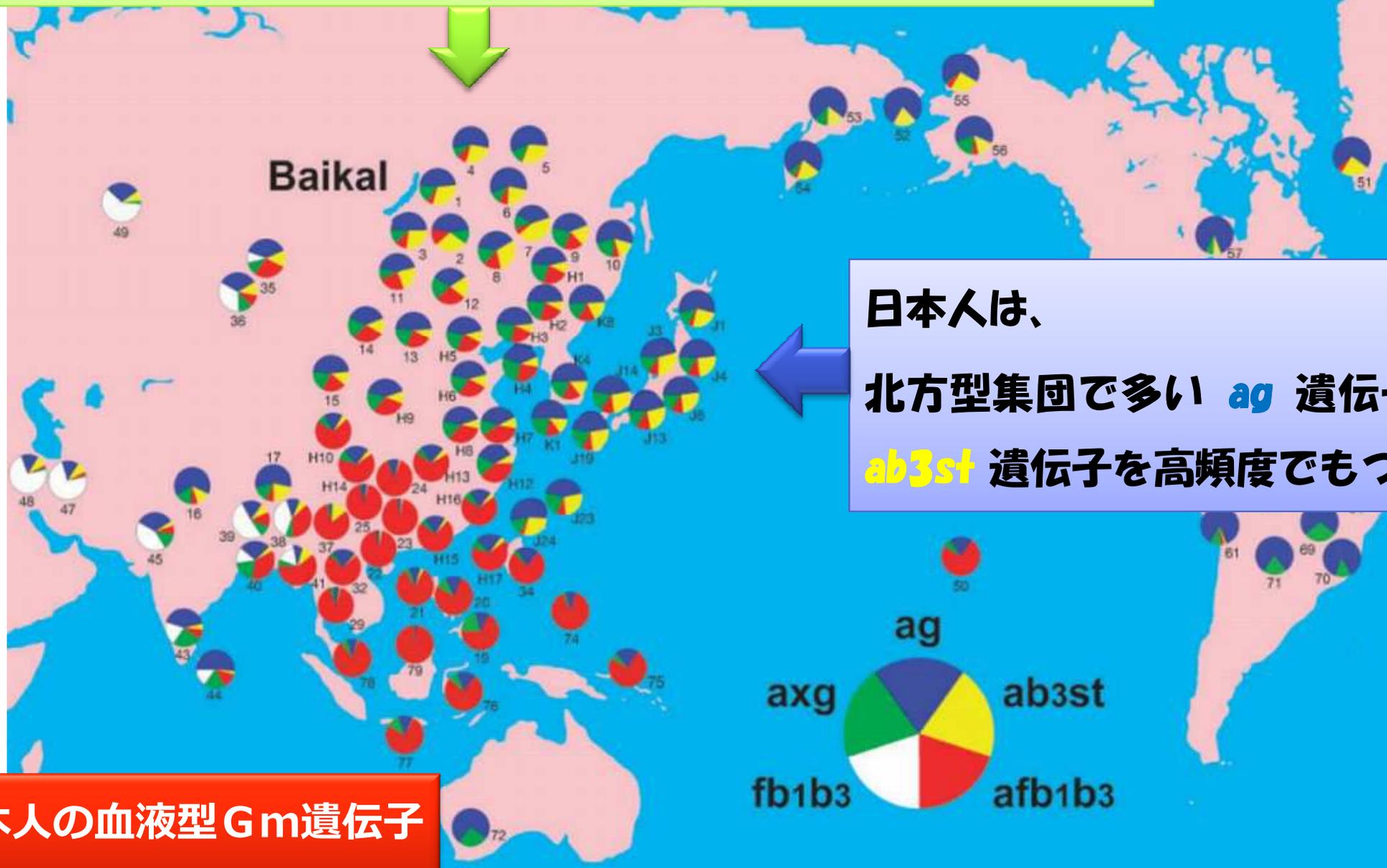
血液型 Gm 遺伝子

蒙古系 ag axg **afb1b3** ab3st

- 北方型の集団は **ag** 遺伝子を高い頻度で持つ。
- さらに北方型の中には **ab3st** 遺伝子を多く持つ集団と少ししか持たない集団がある。
- 南方型の集団は **afb1b3** 遺伝子を高い頻度で持つ。



バイカル湖周辺に分布する民族集団と類似している
→ 「日本人の源流は **バイカル湖畔** にある」



日本人の血液型 Gm 遺伝子

Take Home Message

HLAってなに？

- HLA**抗原**は白血球の表面にある目印
- HLAとは、ヒトが**自己と非自己を認識する**上でもっとも重要な抗原である



HLAの臨床的意義

① 移植・輸血医療におけるドナー選定
→ 組織適合性

② 疾患研究における遺伝的マーカー
→ 複数の疾患で強い相関

③ 法医学における親子鑑定
→ 血縁関係の精査

④ 社会科学におけるヒトの移動・拡散の推定
→ 人種・民族によりHLA頻度が異なる

生体防御機構

外敵

自然界には生存を脅かす微生物、ウイルス、カビ、毒素などが存在

侵入した微生物を非自己と認識して排除し、身を守る



体内に入って増殖すると、生命の危機が訪れる



日本人の源流は
バイカル湖畔にある

日本人はロシア人？