

知ってる つもり!?

..... HLA抗原のルーツ 12

●血清学的に発見されたHLA抗原の歴史

神奈川県湘南赤十字血液センター 安藤 等

はじめに、私のわがままで前回投稿出来なかったことで関係者の皆様大変ご迷惑をおかけしたことをお詫び申し上げます。

「血清学的に発見されたHLA抗原の歴史」と言う題で前任者の先生方がHLAとの出会いを最初に書かれていましたので私も簡単に書かせて頂きます。私がHLA検査を始めたのは十数年前でした。当血液センターへ入社して1年目です。当時HLA検査を担当していました佐藤 薫さん（現 東海大学病院細胞移植センター移植免疫室）が一身上の都合で退社され、HLAと言うことばも知らない私が引き継ぐことになりました。当時血液センターの技術顧問でおられました辻先生（元 東海大学医学部移植学教授）の教室に足を運び血清学の基礎、培養細胞の扱い方、細胞学的解析、モノクローナル抗体の作製方法、さらにタンパク解析方法を伝授していただき、また実験の取り組み方などいろいろと教えて頂きました。その後、猪子先生（現 東海大学医学部分子生命科学系遺伝情報部門教授）との出会いがあり、DNAを用いた遺伝子検査、遺伝子解析方法など遺伝子学を教えてください。現在も猪子先生の教室でクラスI領域内に存在するMIC遺伝子の機能を解明する目的で遺伝子を解析し、さらにモノクローナル抗体を作製し、タンパクレベルで解析をさせていただいております。

さて、血清学で大事なことは、いかに良い抗血清を用いてHLA抗原を判定することではないでしょうか。そのためには、抗体の解析が必要不可欠で、昔の解析方法は抗原と抗体が反応すると用紙に色えんぴつで色分けして行っていました。この方法は時間がかかり手作業で行うことから大量に

解析ができない欠点がありましたが、赤座先生（中央血液センター研究部長）がこのような手作業を解消し、パソコンを用いて解析を行う方法を開発されたことにより既知の抗原に対して短い反応を示す抗体や、逆に抗体と一部しか反応を示さない抗原などがスムーズに解析できるようになったことは血清学を携わっている方にとってはとてもやりやすくなったと思います。この赤座解析用プログラムを用いてスプリット抗原や抗体、さらには新しい抗原が見出されたことは、血清学の解析力が目覚ましく進歩した理由だと考えても間違えてはいないと思います。私もこの解析用プログラムを用いて新しい抗体や抗原を検出しました。これについて書かせて頂きます。

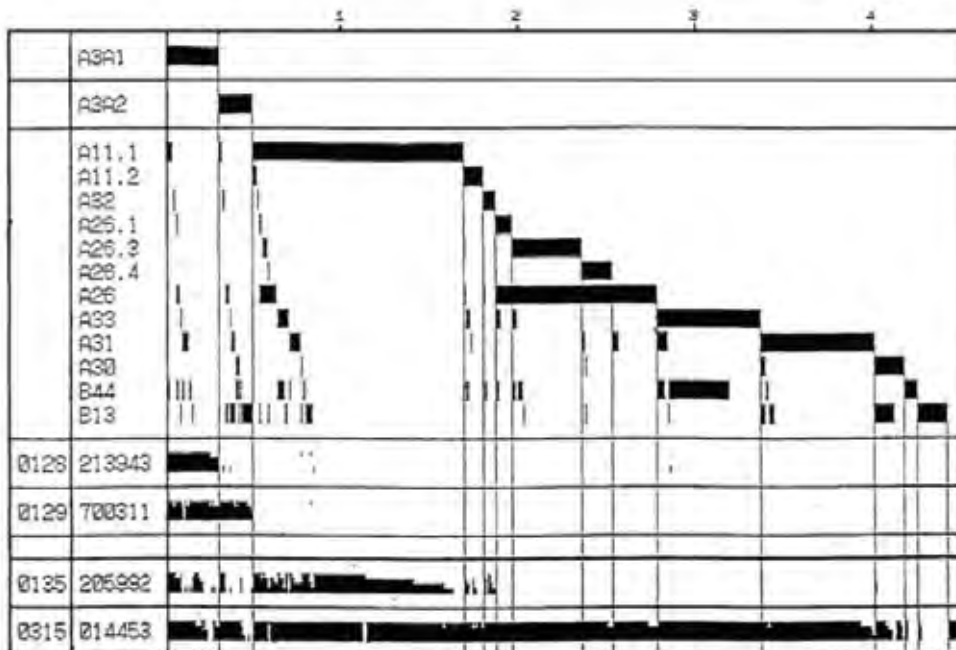
HLA-A3抗原の部分抗原として

A3A1とA3A2について

みなさんをご存知だと思いますがHLA-A3抗原について、簡単に説明させて頂きます。A3抗原は1964年にR.Payen らによってLA-3と報告され、1968年WHOにおいてHLA-A3と命名されました。その後、遺伝子解析によりHLA-A3抗原には2種類の対立遺伝子（A*0301, A*0302）が存在することが判明しました。この抗原頻度は白人には出現頻度が高いですが、日本人では低い抗原です。日本人における連鎖不平衡は、HLA-B座抗原ではB13, B35, B44 HLA-C座抗原ではCw5, Cw6, Cw9 などが見られます。私たちは経産婦血清よりHLA-A3抗原を二つに分ける血清（213943）を見つけました（図1）。抗体価を調べると6倍あり、IgM抗体でした。この抗体を解析するために便宜上、213943血清と反応する抗原を

図1 A3A1 and A3A2 reaction pattern

Positive Panels : 452
Scale : x199



A3A1、反応しない抗原をA3A2と名付けました。血清学的方法で新しい抗原を確認するためには、まず第一に家系調査を行う必要がありましたので抗原保有者のリストを調べたところ、幸いにも当職員にいましたので、さっそくお願いして血液を採取し家系調査を行うことにいたしました。その結果、A3A1、A3A2抗原はいずれも親から子へとハプロタイプと共に遺伝されていることがわかりました(表1)。さらに私

たちは連鎖不平衡を調べたところ、A3A1抗原はHLA-B座抗原でB35、B44、HLA-C座抗原でCw5、Cw9と相関を認め、ハプロタイプではA3A1-B35-Cw9とA3A1-B44-Cw5に連鎖することがわかりました。一方A3A2抗原はHLA-B座抗原でB13、HLA-C座抗原でCw6と相関を認め、ハプロタイプではA3A2-B13-Cw6と連鎖することもわかりました。なお、A3A1抗原とA3A2抗原との比率は60%、40%であり、A3A1抗原

とA3A2抗原は日本人特有の抗原ではなく外国人にも存在することが確認しました。その後、中島さん(神奈川県赤十字血液センター)が見つけたB13抗原の部分抗原であるB13NがA3A2抗原と強く連鎖することが判明しました。次に行ったのは、HLA-A3抗原には遺伝子レベルで対立遺伝子が二つ存在していましたのでA*0301、A*0302とA3A1、A3A2抗原が同一であるかを確認するため、それぞれ保有するリンパ球からDNAを抽出して遺伝子解析を行いました。その結果、A*0301はA3A1抗原とA*0302はA3A2抗原と一致していることを確認しました。ちなみに塩基配列ではA3A1(A*0301)とA3A2(A*0302)は第三エクソン内で2ヶ所、アデニンがチミンにチミンがアデニンに置換していました。またアミノ酸配列では152番目のグルタミン酸がバリンに156番目のロイシンがグルタミンにそれぞれ変異していました。

表1 Segregation of A3A1 and A3A2 antigen

Cell No	HLA type	2	7	2	2	2	2
		1	0	0	0	0	0
		3	0	4	1	3	5
		9	3	4	6	3	6
		4	1	4	4	0	7
		3	1	0	6	2	1
KODAYASHI FAMILY							
2143 (P)	a:A24 B7 Cw7 b:A24 B59 Cw1	1	1	1	1	1	1
2112 (K)	a:A3A1 B35 Cw9 d:A2 B60	8	8	2	0	8	8
2144 (C1)	c:A3A1 B35 Cw9 a:A24 B7 Cw7	8	8	8	8	8	8
2145 (C2)	c:A3A1 B35 Cw9 b:A24 B59 Cw1	0	8	0	8	8	8
2140 (C3)	a:A24 B7 Cw7 d:A2 B60	1	1	1	1	1	1
YANAKOTO FAMILY							
2140 (F)	a:A3A2 B13 Cw6 b:A24 B61 Cw10	1	8	8	8	8	8
2141 (K)	c:A2 B55.2 Cw9 d:A31 B50 Cw4	1	1	1	1	1	1
2118 (C1)	a:A3A2 B13 Cw6 d:A31 B50 Cw4	1	8	8	8	8	8
2142 (C2)	a:A3A2 B13 Cw6 d:A31 B50 Cw4	1	0	0	8	8	8
	specificity	A3A1	+	+	+	+	+
		A3A2	-	+	+	+	+

以上のことから、私たちは血清学的解析では赤座解析用プログラムを用いてHLA-A3の部分抗原に対する抗体を同定し、遺伝子解析ではPCR法を用いてDNAタイピングおよび自動シーケンサーを用いて塩基配列を解析しHLA-A3の部分抗原 (A3A1,A3A2) を確認しました。

文献：Serological and PCR-SSOP analysis of a new split HLA-A3 antigen. MHC & IRS, Supplement to Vol.1,1994:34-36.

**B42抗原の部分抗原B42ANDについて
HLA-B42AND(B*4202)との出会い**

私たちは人類進化からみた遺伝子分布、日本人のルーツ探索、HLA抗原の遺伝的多型性の生成機序や人類遺伝学的調査を基盤とするHLAと相関する疾患の発症機序の解明などを目的として1993年より東海大学医学部分子生命科学系遺伝情報部門教授 猪子英俊先生、横浜市立大学医学部眼

科教授 大野重昭先生を代表者として中国シルクロードの少数民族をはじめ、ギリシャ、ローマ、チュニジア、イランとサウジアラビアなどの民族の人類遺伝学的調査を行っています。これらの民族を血清学的方法でHLA型の検査を行ったところ、サウジアラビア人にHLA-B座抗原が判定できないサンプルが1例存在しました。ちなみに72穴2枚組の自家製タイピングトレイとの反応は、B42を含む4抗血清中2血清と反応し、B40関連抗血清と一部反応するパネルでした(表2)。仮にB42ANDと名付けました。私たちはただちに両親の血液採取を依頼し家系調査を行うことにいたしました。その結果、お父さんのHLAタイプはA2,-,B42AND,-,CBL,-、お母さんのHLAタイプはA2,-,B3901,B42AND,CBL,-でした。本人のHLAタイプは、A2,-,B42AND,-,CBL,-でA2-B42AND-CBLのハプロタイプが子供に引き継がれて、親から子へと遺伝していることを確認しました(表3)。タイピングトレイとの反応性では親も本人も同様な反応が認められました(表2)。私たちはサンプルを日本に持ち帰り遺伝子解析を行うことに

表2 Reaction patterns of B42AND

Sera	Antibody Specificity	Cytotoxic Reaction		
		117	118	119
214028	B54	1	1	1
214813	B54	1	1	1
110913	B54	1	1	1
215819	B54 B54	1	1	1
014577	B54 B55	1	1	1
18K1153	B54 B55	1	1	1
630126	B54 B55	1	1	1
151678	B54 B55 B42	1	1	1
641412	B54 B55 B56 B42	1	1	1
215530	B54 B55 B56 B42 B67 B7	8	8	8
18K918	B54 B55 B56	1	1	1
641434	B55	1	1	1
211191	B55 B56 B67 B7	1	1	1
212383	B55 B56 B67 B7 B42 B703	8	8	8
130207	B55 B56	1	1	1
204012	B56	1	1	1
FGA536	B56	1	1	1
206534	B56 B17 B63	1	1	1
18F1001	B48	1	1	1
213563	B48	1	1	1
192476	B48	1	1	1
130660	B48 B60	1	1	1
120866	B48 B60	1	1	1
215396	B48 B60	1	1	1
180806	B60	1	1	1
215605	B60	1	1	1
210168	B60 B61	1	1	1
212184	B60 B61 B47	1	1	1
205245	B60 B61 B41 B44 B45 B50	1	1	1
22H932	B60 B61 B41 B13	1	1	1
215416	B60 B61 B13 B48 B7	6	6	4
601013	B60 B61 B13 B48 B47	1	1	1
211299	B60 B61 B13 B48 B47 B41 B7	1	1	1

しました。遺伝子解析の方法はサンプルよりDNAを抽出し、HLA-B遺伝子の多型性のある第二、第三エクソン領域を特異的なプライマーを用いて増幅しました。PCRは別々に三回行い、そのPCR産物をpUC19プラスミドベクターにサブクローニングをしました。11個の独立したプラスミドクローンを回収し、dyeprimerと自動シーケンサーを用いて塩基配列を解析しました。その結果、第二エクソン内でB*4201 (HLA-B42) と塩基配列が一カ所 (97番目) チミンがシトシンに置換されていることが確認され、新しい対立遺伝子HLA-B42AND (B*4202:WHO HLA Nomenclature Committeeより正式にアリル名を頂きました) であることが判明しました。すなわち、 α 1ドメインの9番目残基のアミノ酸がHLA-B42 (B*4201) ではチロシンであるのに対し、新しい対立遺伝子HLA-B42AND(B*4202)ではヒスチジンに変異していました。

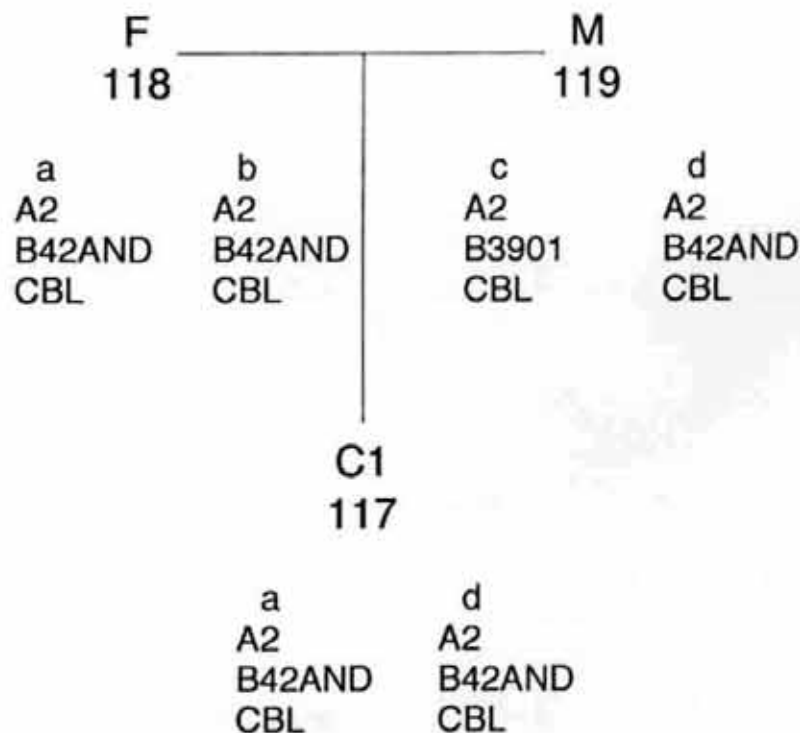
以上のことから、HLA抗血清を用いた血清学的解析およびDNAを用いた遺伝子解析よりHLA-B座領域に存在する新

しい対立遺伝子B42AND (B*4202) を同定しました。

なお、HLA-B42抗原は、第5回国際組織適合性ワークショップで認められた抗原で、主として黒人 (特にアフリカ人) に出現頻度が高く、日本人ではほとんど存在しません。連鎖不平衡ではHLA-A座抗原でA3、HLA-C座抗原でCBLとかCw7などが見られます。ハプロタイプとしてA30-B42-CBLの出現頻度が高いです。また交差反応性としてB27,B7,B22抗原と強く交差します。

文献：Identification of a novel HLA-B allele(B*4202) in a Saudi Arabian family with Behcet's disease. *Tissue Antigens* 1997;49: 526-528

表3 HLA typing of family segregating the B42 variant



Cx52(Cw*1202)抗原について：Cx52(Cw*1202)抗原遺伝子クローン導入形質転換細胞と反応するアロ抗体

近年、組替えDNA技術の発達によりHLA抗原のcDNA並びに遺伝子のクローニングが可能となり、HLA-A、B、Cの各クラスI抗原、HLA-DR、DQ、DPの各クラスII抗原の α 鎖と β 鎖のcDNA並びに遺伝子クローンが単離、解析され、さらに血清学および細胞学的方法によって検出されていない未知の抗原をDNAレベルで明らかに知るようになりました。HLA-C座抗原は、現在、血清学ではCw1～Cw10の10抗原が公認されていますが遺伝子頻度の40～50%は未知の部分(blank)となっています。

私たちはこの点を解明するために、Cx52 (Cw*1202) 抗原遺伝子を包含する α 鎖遺伝子クローンpAC201を改良リン酸カルシウム沈殿法により、選択マーカーであるpSV_{neo}とともに、C3Hマウス由来L⁺細胞に導入を行いました。その結果、キメラ産物を最も強く発現しているクローンを得ることが出来ました。

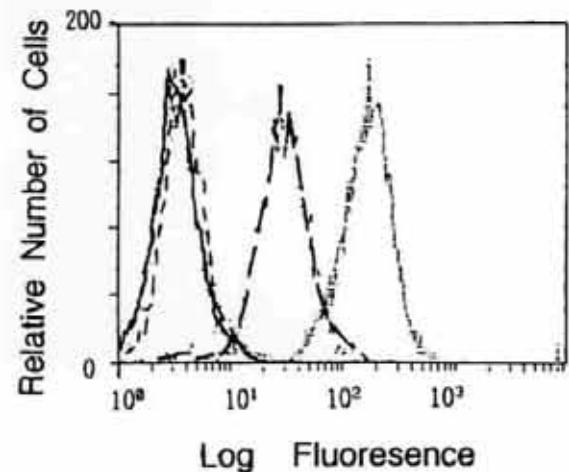
次に、作製したCx52 (Cw*1202)抗原遺伝子クローン導入形質転換細胞を用いて血清学的方法により解析を行いました。その結果、各HLA抗原との相関係数からB座抗原であるB52抗原に対する抗体と考えていた抗血清(21-3288,21-404)は、実はCx52 (Cw*1202) 抗原遺伝子クローン導入形質転換細胞との反応性からB52抗原を認識している抗体ではなく、C座抗原であるCx52 (Cw*1202) 抗原遺伝子をコードしているタンパクと反応する抗体であることを確認しました。また各抗原との吸収実験からも同様な結果が得られました。すなわち、B52抗原を保有する細胞はC座抗原がほとんどblankであることから、これらの血清(21-3288,21-404)がB52抗原と連鎖するCx52 (Cw*1202)抗原に対する抗体であると考えられました。このことからCx52 (Cw*1202)抗原遺伝子が存在しているだけではなく、実際に発現していることを確認しました。一方、C座抗原の血清学的同定が困難なのは、単に抗血清が得られていないためであると考えられます。その理由として、既知HLA抗原のパネル細胞を基準として、抗原の特異性を決定する抗血清は検出しやすいが、パネル細胞の不確定な未知の抗原や他のローカス抗原と連鎖する未知の抗原に対するものは、見落としてしまう可能性が高いこ

とが考えられます。特に、C座抗原にblankが多いのはB座抗原との連鎖不平衡が強いためと考えられます。また、他のクラスI抗原に比べて細胞表面の抗原の密度が低い、あるいは抗原性が低いなど、抗原本来の性状が原因しているのかもしれません。

私たちは、特定の抗原をコードする遺伝子をスクリーニングし、得られた遺伝子クローンを発現していない細胞に導入することによって抗原遺伝子クローン導入形質転換細胞を作製し、この細胞を用いて未知の抗体を効率よく検出することができました。このことはすべてのHLA抗原に対する抗体を、きわめて合理的に検出できるばかりではなく、これまで検出できなかった未知のHLA抗原も血清学的に検出できる可能性を示唆しました。

文献：Identification of Alloantisera Reacting with HLA-C Blank (Cx52) Using a Mouse L-Cell Transfected with the HLA-Cw*1201 Allele. Human Immunology 36, 76-80 (1993)

FIGURE 1 Alloantisera staining of the Cx52 mouse L-cell transfectant. The transfected cells were stained with a negative control human AB serum (-----), 21-2560 (anti-B52) (———), 21-3288 (anti-Cx52) (————), or 21-404 (anti-Cx52) (·····) and analyzed by flow cytometry with fluorescein conjugated F(ab')₂ fragment goat-anti-human immunoglobulin as a second antibody.



最後に、血清学的解析は、今後とも遺伝子レベルあるいは分子レベルの解析とともに共存し合って、その役割は非常に重要ではないでしょうか。

●日本人に多く見られるハプロタイプから

日本赤十字社中央血液センター 田中 秀則

1、北東アジアに由来するハプロタイプについて (つづき)

日本人に多いハプロタイプで、北東アジアに由来すると思われる3種類のハプロタイプ (①A24-CBL-B52-DR15-DR51-DQ6、②A33-CBL-B44-DR13-DR52-DQ6、③A24-Cw7-B7-DR1-DQ5) は、本土日本人においてその分布が異なっている。その理由を明らかにすることにより、日本人の成り立ち、特に弥生時代以降の成り立ちを解明することが可能と思われた。そこで今回は、日本人で一番頻度の高いハプロタイプで本土日本人に広く分布する「A24-CBL-B52-DR15-DQ6」と「稲作文化を携えた渡来人」との相関について考察して試す。また、この集団を前期弥生人とし、約2,500年前(紀元前400年頃)に稲作文化とともに日本に渡来した集団と推察した。今回は、第二、第三の渡来の波(中期または後期弥生人)としてA24-Cw7-B7-DR1-DQ5、A33-CBL-B44-DR13-DR52-DQ6を特徴とする弥生人集団について推察して試す。

稲作文化を携えた集団の渡来(約2,500年前)以降、約2,200年前(紀元前200年頃)に新たな文化が押し寄せる。それは、青銅器を携えた人々の渡来である。弥生人は青銅器、特に銅鐸を祭祀用としていた可能性が高く、弥生人独特のシンボルであったと思われる。しかし、青銅器(銅剣、銅鐸、銅矛、銅戈)は、古墳時代に入ると突然、姿を消しており、古墳人と弥生人は、全く異なっている可能性がある。

青銅器は、中国・朝鮮半島から伝えられたとされているが、弥生中期には九州及び近畿でも作られていたようである。これまでに出土された青銅器の数は、銅鐸が約400個、銅剣では約300本になっている。銅鐸について

は、その内過半数が近畿地方で、兵庫の60個強を最高に、以下和歌山、滋賀、大阪の順で出土しており、意外なのは奈良で20個弱である。東海地方も多く、愛知、静岡を中心に約70個が出土している。また、四国でも香川、徳島で50個以上、その他岡山で20個が出土している。このように銅鐸は、瀬戸内、近畿、東海に多く見られている。最近、鳥根県の荒神谷遺跡から358本の銅剣、加茂岩倉遺跡から銅鐸39個が発見され、これまで発見された青銅器の数と比較すると、この地にひとつの文化圏(勢力)が存在したと考えられている。しかし、これまでに製作工房跡や鋳型が発見されていないことから、今のところ出雲の青銅器は、近畿または九州から持ち込まれたものではないかと考えられている。

青銅器には、近畿を中心とした銅鐸文化圏と九州を中心とした銅剣・銅矛文化圏があり、出雲での発見(銅鐸・銅剣)は、これまでの説を覆すようにも見える。しかし、銅鐸文化圏とA33-CBL-B44-DR13-DR52-DQ6ハプロタイプの分布頻度の高い地域が、重なる可能性がある。このことは、銅鐸文化がA33-CBL-B44-DR13-DR52-DQ6ハプロタイプを特徴とする集団によって形成された可能性がある。しかし、銅鐸が何に使われていたのだろうか?その定説はない。祭祀に使っていた可能性はあるが、航海に使用されていたのではないかとという説もある。それでも、銅鐸文化(銅鐸自体)が、ある集団の定着(定住)に有意に働くとは思えない。

稲作が日本全土に広がり、作業の集約性を必要とすることから、各地にムラが形成された。この時代、土地は生産の源であり、重要な位置を占めていた。各ムラ間で

は、開墾開拓と農地拡大、生産物の蓄積からテリトリー争い（戦争）が起り始めた。この争いから、自分たちの領土を守るために、濠をめぐらせた。このような集落を環濠集落と言ひ、日本各地に見られている。銅鐸文化の集団を違った側面から見ると、青銅器製造の技術を持った集団であり、青銅器製造技術は、テリトリー争いに使用する武器製造技術にもつながる可能性がある。そこで、A33-CBL-B44-DR13-DR52-DQ6ハプロタイプを特徴とする集団が、青銅器文化（ここでは、銅鐸文化と表現した）を携え日本に渡来し、その武器製造技術を背景に、小さなムラを併合し、東にその勢力を拡大した可能性があるのでは？

前述した銅鐸の発見以外に、「出雲文化圏」の可能性を示唆する発見があった。それは、1970年島根県安来市で他の地域では見られない、特徴的な墳墓（古墳とは異なる墓）が発見された。その特徴は、四角に角を伸ばすように石が敷き詰められており、「四隅突出墳」と名づけられた。その後の調査で、この墳墓は、島根・鳥取県を中心に、中国地方（広島・岡山）から北陸地方（石川・富山）に分布することが判明した。また、その造営年代は、1～3世紀、つまり弥生中期から後期であり、荒神谷遺跡や加茂岩倉遺跡と同時期とされている。この墳墓から出土する土器も、九州や近畿のものとは異なり、吉備地方の土器に似ている。以上のことから、出雲を中心とした山陰から北陸地方にかけて、ひとつの文化圏が存在したことが推察される。また、四隅突出墳は、朝鮮半島の墓制に似ており、朝鮮半島から渡来した集団によってつくられた可能性がある。この文化圏にA24-Cw7-B7-DR1-DQ5ハプロタイプが高い頻度で見られる地域を重ね合わせることも可能である。しかし、この「出雲文化圏」については、まだ十分な調査がされていないことから定説とは言い難い部分も多い。しかし、A24-Cw7-B7-DR1-DQ5ハプロタイプが中国地方に多いことは、事実である。

以上が、弥生時代における、渡来の第二・三波（中期及び後期弥生人）の渡来に関する推察である。しかし、4～5世紀には古墳文化が始まり、この時期に様々な文物

が新たに登場する。そのひとつが鉄製農具である。また、上田正昭の研究では、5世紀後半から、多くの技術者が朝鮮半島から移住。朝鮮半島南部の政治情勢が動揺するにつれ百濟人が多く渡来した。7世紀後半には、百濟が新羅及び唐によって滅ぼされ、さらに高句麗も滅亡したため、大量の移民があったとしている¹⁾。このように、古墳～飛鳥時代にも多くの朝鮮半島からの移民があり、飛鳥文化の発祥の地、高市郡では人口の8～9割が渡来人の後裔であり、河内国では68氏の内、70%を超える48氏が渡来系であった。また、豊前国は、秦氏の国であり、秦氏が約93%を占めていた。このように、古墳～飛鳥時代における朝鮮半島からの移民により、現在でも韓国で多く見られるA33-CBL-B44-DR13-DR52-DQ6ハプロタイプが、近畿地方において、その頻度を高くする要因であったことも推察できる。

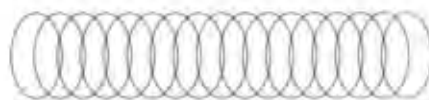
このようにA24-Cw7-B7-DR1-DQ5ハプロタイプは、山陰地方を中心とした文化圏（出雲文化圏）を築き上げた集団に、特徴的なタイプであった可能性が推察される。しかし、A33-CBL-B44-DR13-DR52-DQ6ハプロタイプを特徴とする集団については、文化的な特徴が見当たらないが、弥生中期と古墳～飛鳥時代の2回にわたって渡来があった可能性がある。

以上、2回にわたって、北東アジアに由来するハプロタイプから弥生時代以降の渡来人について推察を行った。今回は、東南アジア及び琉球に由来または関連するハプロタイプから、日本人に成り立ちについて推察してみたい。

参考文献

- 1) 李 進熙、姜 在彦「日朝交流史」有斐閣（1996）
- 2) 出口宗和「古代遺跡発掘105の謎」二見書房（1997）
- 3) 埴原和郎「日本人の成り立ち」人文書院（1995）

DNA基礎講座



成熟mRNAから未成熟タンパク質へ

核酸の生物学 その3

湧永製薬（株） 創薬研究所 川井 信太郎

前回までに核内でDNAから未成熟mRNAができ（Transcription）、それがスプライシングを含んださまざまな修飾を受け成熟mRNAとなるまでを説明しました。今回は細胞質（cytoplasm）に移行した成熟mRNAから、未成熟タンパク質が合成される過程について説明します。

細胞質に移行した成熟mRNAは、細胞質にあるリボソームに結合します。リボソームとはDNAからの情報を受け取ったmRNAの司令のもとにタンパク質を組み立てていく工場です。このタンパク質が合成されるプロセスのことを翻訳（Translation）といいます。成熟mRNAのもつDNAからの情報といっても最初説明したようにA、G、C、及びUの4種類の塩基の並びでしかありません。この4種類の塩基で全部で20種類あるアミノ酸を司令しなくてはなりません。そのために生物はこの4種類の塩基の中から3種類を使用して1つのアミノ酸を司令しています。2種類だと16種類（ $4 \times 4 = 16$ ）のアミノ酸しか司令できませんが、これが3種類になると64種類（ $4 \times 4 \times 4 = 64$ ）となり20種類あるアミノ酸を司令できるようになるわけです。このアミノ酸を司令する3種類の塩基のことをコドンと言います。また、先程から使用している「司令」という言葉は通常「コード」と表現されることが多いと思われます。例えば、アミノ酸のメチオニンをコードしているコドンはAUGです、という様に。教科書に必ず載っている各アミノ酸をコードしているコドンを表1に示します。例えばAUGは、メチオニン、CGCは、アルギニンをコードしています。この様に、3種類の塩基を使用することにより全部で20種類あるアミノ酸をすべてカバーしています。全部で64種類の組み合わせができますが、その内の61種類の組み合わせがアミノ酸をコードしています。また表にも示してある（網がけ）ように3種類のアミノ酸をコードしていないコドン（UAA、

UAG、及びUGA）が存在しますがこれらのコドンのことをストップコドン（タンパク質の合成を停止させるので）或いはナンセンスコドン（対応するアミノ酸がないので）と言います。この各コドンがコードしているアミノ酸は大腸菌からヒトまですべての生物に共通です。ただしミトコンドリアでは、特別の遺伝コードがあるのでこのコード表は使用できません。

タンパク質の製造工程を図1に従ってもう少し詳しく見てみましょう。

細胞質に移行したmRNAは、タンパク質の製造工場であるリボソームに結合します。表2にラット肝臓の細胞

表1 遺伝暗号表

		2番目の塩基							
		U		C		A		G	
コ ド ン	U	UUU	Phe	UCU	Ser	UAU	Tyr	UGU	Cys
		UUC	Phe	UCC	Ser	UAC	Tyr	UGC	Cys
		UUA	Leu	UCA	Ser	UAA	stop	UGA	stop
		UUG	Leu	UCG	Ser	UAG	stop	UGG	Trp
	C	CUU	Leu	CCU	Pro	CAU	His	CGU	Arg
		CUC	Leu	CCC	Pro	CAC	His	CGC	Arg
		CUA	Leu	CCA	Pro	CAA	Gln	CGA	Arg
		CUG	Leu	CCG	Pro	CAG	Gln	CGG	Arg
	A	AUU	Ile	ACU	Thr	AAU	Asn	AGU	Ser
		AUC	Ile	ACC	Thr	AAC	Asn	AGC	Ser
		AUA	Ile	ACA	Thr	AAA	Lys	AGA	Arg
		AUG	Met	ACG	Thr	AAG	Lys	AGG	Arg
G	GUU	Val	GCU	Ala	GAU	Asp	GGU	Gly	
	GUC	Val	GCC	Ala	GAC	Asp	GGC	Gly	
	GUA	Val	GCA	Ala	GAA	Glu	GGA	Gly	
	GUG	Val	GCG	Ala	GAG	Glu	GGG	Gly	

質リボソームの成分を示しています。この様にリボソームは、2種類のサブユニット（真核生物の場合は大きい60Sサブユニットと小さい40Sサブユニット）とからなる巨大なタンパク質の複合体です。リボソームには、図1に示すようにA部位（A site）及びP部位（P site）の2つの部位があります。A部位はアミノ酸が結合したtRNAが入

ることができる唯一の場所で、P部位はペプチド鎖（アミノ酸がつながったもの）に付加されたばかりのアミノ酸のコドンが入ります。ともかくリボソームのこの2つの部位がタンパク質を合成するための重要な場所です。

翻訳工程にはこのリボソームともう一つtRNA（トランスファーRNA或いは転移RNA）とよばれるRNA（75

図1
リボソームは mRNA 上を
アミノ酸を付加しながら移動する

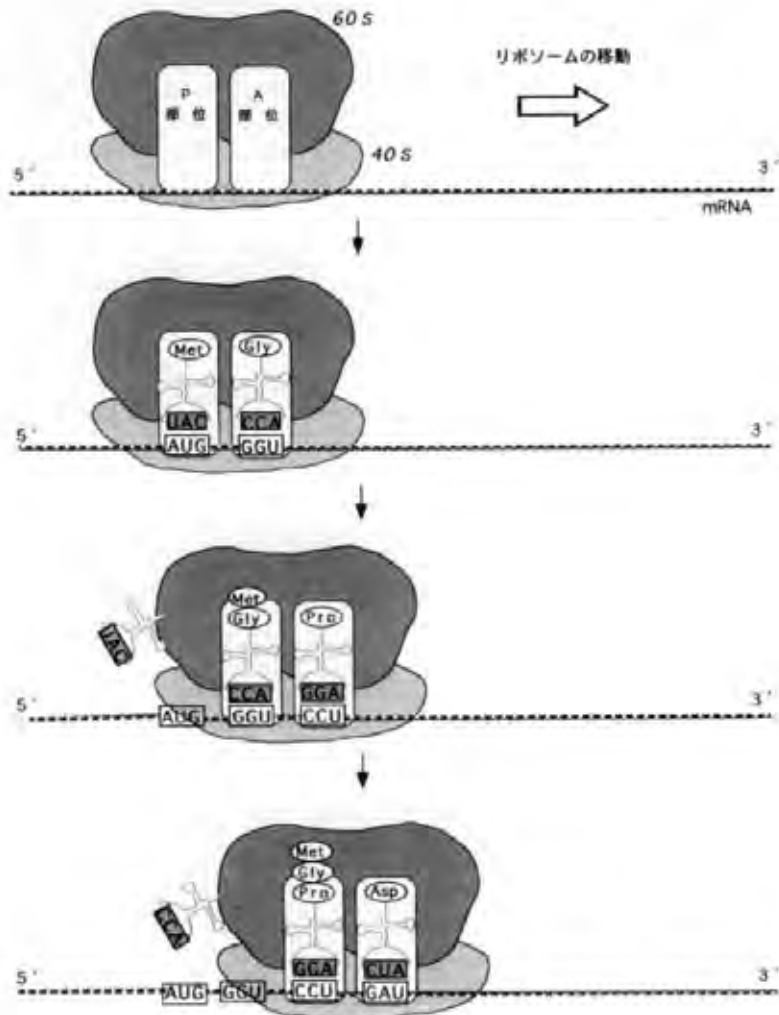


表2
ラット肝臓の
細胞質リボソームの成分

	リボソーム	小サブユニット	大サブユニット
沈降速度	80S	40S	60S
分子量 (ダルトン)	4,420,000	1,400,000	2,820,000
RNA			
主成分		18S = 1900塩基	28S = 4700塩基
副成分			5.8S = 160塩基 5S = 120塩基
合計分子量		700,000	1,820,000
RNAの含有率	60%	50%	65%
タンパク質の種類		33ポリペプチド	49ポリペプチド
タンパクの合計分子量		700,000	1,000,000
タンパクの含有率	40%	50%	35%

～79塩基からなる)が必要です。tRNAは、コドンを読み取るために必要なアダプター分子です。tRNAについて少し説明しましょう。細菌からヒトにいたるまで現在までに数百種類におよぶtRNAが分離され、塩基配列も決定されています。これらは図2に示すようなすべて同じクローバー型の2次構造をもっています。tRNAは、2つの重要な特徴を持っています。第一にただ一個のアミノ酸しか認識しないのでそのアミノ酸と共有結合を作ります。第2には、アミノ酸をコードするコドンに対して相補的な3塩基の配列を持っています。tRNAがもつ相補的配列のことをコドンに対合するのでアンチコドンといいます。このtRNAには、その構造や機能にちなんで命名された4つのアーム(アクセプターアーム、Dアーム、アンチコドンアーム、及びTΨCアーム)があります。3'末端部分にはアミノ酸が結合したアクセプターアームがあり、中央部分にはアンチコドンを持つアンチコドンアームがあります。残りのアームについては説明が長くなるので今回は省略します。アンチコドンは、コドンに相補的であるため、習慣的に5'から3'方向に向かって書かれるコドンの第3番目の塩基と対を成すのは、アンチコドンの第1番目の塩基となります。そこで、次のような場合は、コドンCGA/アンチコドンUCGと書きます。つまり、コドンと相補的にするには、アンチコドンを逆向きに読む必要があります。

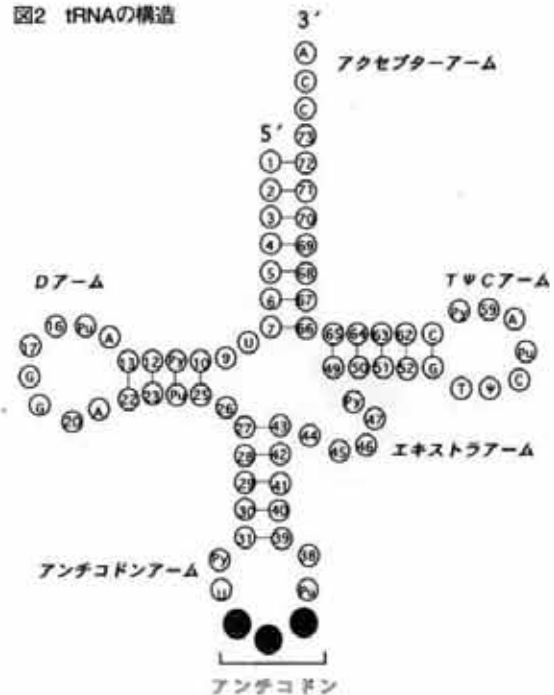
コドン 5' ...CGA...3'
アンチコドン 3' ...GCU...5'

リボソームとtRNAがどのようなものか理解してもらったと判断してリボソーム上でのタンパク質の合成(翻訳過程)を説明しましょう。翻訳には開始(Initiation)、伸長(Elongation)、及び終了(Termination)の3つのプロセスがあります。図1を見ながら順を追って説明します。

① 開始 (Initiation)

まず最初に、リボソームのmRNAへの結合が起こります。タンパク質の最初のアミノ酸はメチオニンと決まっていますのでメチオニンをコードするコドンAUG(細菌ではたまにGUGが代用されることがあります)とメチオニンを運ぶtRNAが持つアンチコドンUACとがリボソーム

図2 tRNAの構造



のP部位で対を作ります。この様を書くると簡単に翻訳の開始が起こっているように思われますが実際には、さまざまなタンパク質(開始因子: Initiation Factor; IF、真核生物の場合はeIFと書きます)が、関わっています(今回は省略します)。

② 伸長 (Elongation)

次に2番目のコドン(例えばこの場合はグリシンをコードするGGU)は、グリシンを運ぶtRNAとA部位で対を作ります。この隣あったメチオニンとグリシンがペプチド結合により結合します。そして、メチオニンを運んできたtRNAはリボソームから離れます。リボソームはmRNA上を移動して2つのアミノ酸(メチオニン-グリシン)が結合したtRNAがP部位に移動します。と同時に3番目のアミノ酸であるプロリンを運ぶtRNAがA部位に入り、メチオニン-グリシンが今入ったチロシンと結合します。この反応を繰り返すことによりペプチドの伸長が行われます。タンパクをコードしているDNAの塩基配列を、5'→3'の方向に書くとこれはN末端からC末端の方向に書いたタンパク質のアミノ酸配列に対応します。このペプチド鎖の伸長反応は、大腸菌で毎秒約15個のアミノ酸(37℃で生育した場合)がポリペプチド鎖に付加されます。正確な値はその生育条件によります

が、300個のアミノ酸からなるタンパク質を合成するのに僅か20秒しかかかりません。真核生物ではタンパク質の合成速度はもっと遅く、例えば赤血球では37℃で毎秒2個のアミノ酸がポリペプチドに付加されます。この様にリボソームから伸長しているペプチドのことをnascent polypeptide chain (新生ポリペプチド鎖)と言います。

③ 終結 (Termination)

表1に示したように61個のコドンがアミノ酸に対応し、残りの3個は対応するアミノ酸がありません。そのためこれらのコドンを前述した名前とは別にタンパクの合成を終わらせるということから最初説明した呼び方以外に、終始コドン (termination codon) とも呼ばれます。終始コドンそれぞれに通称がありUAGはアンバー (amber)、UAAはオーカー (ochre)、UGAはオパール (opal) とそれぞれ呼ばれています。

終結反応は、最後のtRNAから完成したポリペプチドを遊離すること、リボソームからそのtRNAを追い出すこと、及びmRNAからリボソームを遊離することの3つの反応からなります。これらを触媒するタンパク質として大腸菌では2種類の遊離因子 (Release Factor: RF1とRF2) の存在が知られていて、真核生物では、1つの遊離因子 (eRF) が知られています。さらに多くの因子が関わっていると思われます。

今回、コドンということの説明しましたがこれに関連して知っておくと便利なことを数個説明します。

◆フレームシフト変異 (Frameshift mutation)

コドンが重複しないトリプレットで読まれるとすれば、ある塩基配列をタンパク質に翻訳するにはその開始点のとり方によっては次のように3つの枠が考えられます。ACGACGACG...ACGの場合だと、ACGACGACG...ACGとCGACGA...C *GA及びGACGAC...GACの3つが考えられます。この枠のことを、読取り枠 (Reading Frame) と言います。変異により塩基が挿入或いは欠失するとそのあとに続くreading frameは、すべて変わってしまいます。このようなreading frameが変わってしまう変異のことをフレームシフト変異と言います。reading frameが出てきたついでに、開始コドン (ATG) から終始コドン (TAA、TGA或いはTAG) にはさまれたタンパク質をコ

ードしていると思われる領域のことをOpen Reading Frame (ORF) と言います。

◆トランジション (transition) とトランスバージョン (transversion)

上で変異のことを書いたのもう一つ変異のことを説明します。DNAの塩基対はみな変異を受けます。1塩基対の変異のことを点変異 (point mutation或いはsingle base mutation) と言います。この中で一番おきやすいのがピリミジン塩基 (CとT) が別のピリミジン塩基に、或いはプリン塩基 (AとG) が別のプリン塩基に置換されたものでこの変異をトランジションと言います。例えばトランジションによりG-C対がA-T対に変わることになります。また、プリン塩基がピリミジン塩基に、ピリミジン塩基がプリン塩基に変わることをトランスバージョンと言います。この置換によりA-T対がT-A対またはC-G対になります。

◆コドンについて

表1のコドンの表を見るとトリプトファンとメチオニン以外のアミノ酸は2種類以上のコドンに対応しています。同じアミノ酸をコードするコドンは同義 (synonym) コドンと呼ばれています。1つのアミノ酸をコードするコドンは同じような傾向をもっています。つまり、1番目の塩基と2番目の塩基は同じで、3番目の塩基だけが異なります。つまり3番目の塩基はほとんど意味をもたないことが分かります。さらに、似たアミノ酸 (極性、疎水性など) 同士は似たコドンがコードしている傾向にあります。こうすることにより変異の影響を最小限に抑えているわけです。つまり、ランダムに点変異がおきてもアミノ酸の置換が起こらない、たとえ置き換わっても性質の似たアミノ酸に置換される確立が高くなっています。素晴らしい防御だと思いませんか？

この様にしてコドンというものに書き込まれた設計図通りにタンパク質は合成されていきます。しかし、このままではまだその本来の活性を持ったタンパク質ではありません。まだ未成熟なタンパク質です。今回は、この未成熟なタンパク質が受けるさまざまな修飾について説明します。

HLAとこころ変われば



ゲラティ・ラボ(フレッド・ハッチンソン癌研究センター)

奈良県立医科大学法医学 石谷 昭子

ハッチンソン

アメリカ西海岸のシアトル市にあるFred Hutchinson Cancer Research Center は骨髄移植のバイオニアとして、国際的に名が通った所である。骨髄移植はこの研究所のDr. Donnal Thomasにより開発され、このことにより、Dr. Thomasは1990年ノーベル医学賞を、腎移植のDr. Joseph Murrayと共に受賞している。この研究所は Basic Science Division、Clinical Research Division、Public Health Division、Molecular Medicine Divisionの4部門で構成されており、こ



れらは、South Lake Union、First Hill、Metropolitan Parkの3キャンパスに分かれている。臨床部門はFirst Hillに在り、隣接するSwedish Medical Centerの4フロアを含めて、今はすべて骨髄移植専用のもので、ここに世界各国から多くの医師がトレーニングを受けに来ている。以前はPublic Health以外の部門はすべてここに在ったが、数年前から、研究部門はユニオン湖の畔South Lake Unionキャンパスに移転をはじめ、Dr. GeraghtyのLabを含むClinical Researchのいくつかははこの3月16日に移転するところである。

私はこの研究所のClinical Research DivisionのDr. Daniel GeraghtyのLabに、1989年から1991年の2年間留学していた(当時、東大輸血部教授の十字猛夫先生に、Dr. John Hansenを通してご紹介頂いたものである)。幸運なことに、私の滞在中にDr. Thomasがノーベル賞を受賞され、私もその祝賀会に出席できた。後日、ここでのHLA-Gに関する研究を論文にし、Pro. Natl. Acad. Sci.に投稿する時、彼にCommunicateして頂いた。また、1990年の冬(?)であったと思うが、ハッチンソンが世界でも骨髄移植においてはトップレベルにあることを認識した出来事があった。ある朝出勤すると、広い玄関フロアにTVカメラがたくさんセットされていて、日本のTV局も来ていた。聞くところによると、チェルノブイリ原発事故で被曝し白血病になったソ連の飛行士に骨髄移植をするために、今日、フランスから骨髄が届くというのである。”アメリカにおいて、フランス人の骨髄が、ソ連人に移植される”という、まさしくインターナショナルな出来事として大ニュースとされたのであった。

ユニオン湖のほとりに建つ、フレッド・ハッチンソン癌研究所の新しいビル。ゲラティ・ラボもここに移転。



First Hillのハッチンソン研究所の玄関前にて、Geraghty Labのメンバー。左端がDr. Geraghtyで、各自の国の国旗Tシャツを着ている。

ゲラティ・ラボ

Geraghty Labのメンバーは写真に示すようにまさしく国際的である。アメリカ、日本、フランス、ベトナム、ロシア、スペイン、台湾、中国と8カ国におよんでいる。とてもファミリアな、明るいラボであるが、多くのメンバーが1つの不満をもっている。それは、Dr. Geraghtyを除いた12人のメンバーのうち、男性は2人だけで、他はうら若き？女性ばかりであるため、彼女達の要求事項は”もっと男性を！”というものである。Dr. Geraghtyも常に”やる気のある”ポスドクを捜してい

るが、なかなか難しいようである。

私が留学してきた時、このラボでは日本人ははじめてで、しかも私が全く英語を聞き取れず、筆談をせざるをえない状態であったため、Dr. Geraghtyもかなりとまどわれたようであった。それでも私にとっては、教授の雑用係のような生活から脱却して、朝から晩まで研究にのみ没頭できる、まさしく天国であった。そして、仕事をすればそれだけ評価され、より重要なテーマ、より良い研究環境を与えられ、充実感がいっぱいであった。私としては日本にいるときほどハードな働き方をしていないが、



Dr. Geraghtyが京都観光しているとき、小学生達に囲まれて。

1日10から12時間働き、週末の1日を出勤していると、Dr.Geraghtyから感謝され、”ぜひ、今後も日本人を採用したい”と言われた。私の後には、やはり十字先生のご紹介で東大産婦人科の藤井知行先生が留学されたが、その後には、今のところ留学予定者はいないようである。Dr. Geraghtyから、優秀な日本の研究者が留学してくることを大いに期待しているといわれた。

Dr.Geraghtyはこれまでに2～3度来日しており、日本が大好きになったようである。彼の性格がとても素直でオープンであるためか、観光地などで子供たちに取り囲まれるということがよくあった。横浜では女子中学生にサインなど求められたり、京都の清水寺では小学生にとり囲まれて、幸せいっぱいになっていた。

Geraghty Labのあるシアトルは、エメラルド・シテイと呼ばれ、ロッキー山脈と海に囲まれ、湖が点在する非常に美しい都市であって、神戸市の姉妹都市でもある。気候は温暖で、夏はカラッとして涼しく、冬は雨が多いが、気温は関西と同じくらいである。もうすぐラボはユニオン湖の畔に移り、さらにすばらしい環境に囲まれることになる。シアトルの近くには、アメリカはなみずき、特大の石楠花、そして桜などが咲き乱れるワシントン大学の植物園や、チューリップ畑が延々と続くスカジット・バレーなど、研究の疲れを癒してくれるすばらしい

所に事欠かない。

このラボ紹介を読んで頂いた人の中で、1人でもこのラボに興味をもたれる人があることを期待して、ここでの内容について少しくわしく紹介をしたい。

研究

Geraghty Labの研究は大きく2分野に分けられる。一つは、ヒトMHCとそれに関連する疾患についての分子遺伝学的研究であり、もう一つは、HLA class Ib抗原に関する細胞免疫学的研究である。

分子遺伝学的研究としては、これまでHLA class I領域の完全な解明をめざし、YAC、BAC、コスミドクローン等を用いてgenome mappingを行ってきた。そして最近、class I領域の全DNA配列の決定を完了した。そこで次に、この領域にある100個近くの遺伝子の詳細な構造や特性の解析を行い、究極的には免疫に関連する遺伝子の機能を解明しようとしている。この研究は、ワシントン大学ゲノム・センターのDr. Maynard Olsonとの共同研究として、このセンターにおいて行われている。

今Dr. Geraghtyは、これらの遺伝子解析テクノロジーとこれまでに得られたDNA配列の情報を用いて、医学的に重要な問題を解決するため、新しい方法を開発しているところである。すなわち、HLA領域全体のどの部位に



スカジット・バレーのチューリップ畑にて。



HLA class I領域のGenome Mappingの説明
をしてくれる美穂さん（日本人、テクニシャン）。

昨年、ラボを訪問したとき、研究室のドア
をあけたところ。後ろはDr. Geraghty。



多型性が存在するかを調べた地図 single nucleotide polymorphism (SNP) map を作り、その多型性と疾患とにどのような関連があるかを調べようとしている。DNAの変異には、塩基の反復配列の繰り返し数、塩基の挿入、欠失、置換があるが、なかでも1塩基置換が最も多く存在する。1塩基置換の発現頻度が1%以上のものをSNPと呼び、これは反復配列などより安定した変異であり、またその検出法も大規模な機械化に適しており、各種疾患の解明に向けて発展が期待される研究である。

とくに、骨髄移植を専門とするハッチンソン研究所において、GVHDや移植骨髄の拒絶に対する解決が重要な問題である。この観点からDr. Geraghty は、骨髄移植の結果におよぼすHLA-A、-B、-C以外の遺伝子の役割についても研究を進めている。確かに骨髄の生着には古典的class I抗原をマッチさせることが重要な要因であるが、血縁と非血縁のドナーにおけるGVHDの発現頻度を比較すると、明らかに何らかの他の遺伝子の多型が関与していると考えられる。従って、HLA class I領域全体の多型部位を明らかにし、(既知のHLA型のマッチした) 非血縁ドナーにおける移植の結果との相関を調べようとしているのである。

一方、免疫学的研究としては、Geraghty らがgene mappingの過程で発見した遺伝子HLA -E、-F、-GのうちのHLA-EおよびG遺伝子の機能解析を行っている（この研究は私がここに留学中の研究課題でもあり、帰国後も共同研究を続けている）。

HLA-Gは多型性が著しく乏しく、その発現が胎児・母体間の接点である胎盤トロフォブラストのみに局限されていることから、母体の拒絶反応からsemiallograftである胎児を保護する役割に関与しているのではないかと推定されている。トロフォブラストは母体血液に接して、栄養素等を取り込み、また子宮組織内に深く侵入してゆくのであるが、胎児組織であるトロフォブラストをどうして母体免疫細胞は攻撃しないのであろうか。このHLA-Gの機能を解明することにより、移植における拒絶反応の抑制にそれを利用できないかという期待も含めて、この解析が行われている。またHLA-EについてもHLA-Gと同様に、モノクロナル抗体を作製しその発現や機能について解析が行われてきた。その結果、HLA-Eは人体組織中幅広く発現されており、class I抗原として特殊な機能をもっていることが明らかになってきた。HLA-Eは他のHLAのシグナルペプチドのみをその分子内に結合し、それを提示するようである。

このように、HLA-EおよびHLA-Gについては、今、多くの興味ある事実が明らかになりつつある。

世界移植事情

国立循環器病センター研究所
佐田 正晴

-何の移植が何症例位行われているか？-

1950年代よりヒトからヒトへの同種臓器移植は、難治性の末期臓器不全に対する新しい治療法として欧米を中心に急速に実用化が進み、確固たる地位を築いてきました。とくに1980年以降、特異的免疫抑制剤であるサイクロスポリンが開発され臓器移植に導入されてから、移植症例数は飛躍的に増加し、移植成績も著明に改善されました。移植成績の向上はそれまで限定されていたレシピエントの原疾患や年齢などの適応緩和をもたらしましたが、その結果、移植待機レシピエント数が大幅に増大してしまいました。欧米において限りあるドナー臓器をいかに公平かつ有効に用いるか、また再移植を最小限に止めることが急務となり、HLA抗原による適合度を中心に全国規模あるいは国境を越えたネットワークが組織されてきました。代表的な臓器移植ネットワークとしてアメリカのUNOS (United Network for Organ Sharing)、SEOPF (Southeast Organ Procurement Foundation)やヨーロッパのEurotransplant Foundation、また骨髄移植ネットワークとしてアメリカのNMDP (National Marrow Donor Program) などがあり毎年移植に関するデータ集積と詳細な解析を行っています。これらネットワークで集積され解析された移植、どの様な種類の移植がどの位行われてきたか、を今回紹介しようと思います。

現在世界で行われている同種移植の種類は？

臓器移植：心臓、肺(両肺、片肺)、心臓、腎臓、脾臓、

腎臓(同時、時間差)、肝臓、小腸

組織移植：角膜、皮膚、心臓弁、血管、気管、骨、

耳小骨

細胞移植：脾ランゲルハンス島

骨髄移植：骨髄、末梢幹細胞、臍帯血

多臓器移植：腎-骨髄、腎-肝、心-骨髄、心-腎、心-肝、

心-腎-脾、心-肺、心-脾、肝-骨髄、肝-脾、肝-片肺、肝-脾ラ島、肝-小腸

移植が必要となる原疾患患者数は人口比に対し一定率で年毎に確実に増加し、また再移植数も多いため結果的に移植待機レシピエント数がドナー数を遥かに凌ぎ、慢性ドナー不足となり移植実績の伸び悩みが指摘され深刻な社会問題に発展しつつあります。以前はHLA適合度やcrossmatchすら行わずに移植していた心臓や肝臓移植においても再移植を最小限に抑え新しいレシピエントに移植できるようHLA適合度を考慮した移植が行われるようになってきています。数少ないドナー臓器や組織を最大限に有効利用するために患者の同意や倫理委員会の承認のもと、多種多様な移植だけでなく実験的な移植も積極的に行われるようになってきています。

同種移植の症例数と施設数

1987年から1996年末までに、世界中で行われている各種移植の中で代表的な移植についての症例数や施設数を紹介しようと思います(但し1987年以前の大部分の移植症例および中近東、南米、アジアの一部地域が含まれていないので実際の数はいずれもこれより多い)(表1)。いかなる種類の移植を見てもアメリカ一國で総移植数の過半数を占めています。ASHIによる厳格な精度管理と全米移植ネットワークの賜でしょう。アメリカ以外の国別移植数の比較では、やはりヨーロッパ全土に張り巡らされたEurotransplantネットワーク所属国が上位を占めています(図1、2、3、4)。特にこの数年、国を挙げてドネーションに力を入れ急速に移植例数を増やしているスペインのドナープログラムは世界中から注目されています。

表1. 主要な臓器移植症例数と移植施設数

移植臓器	移植数			移植施設数		
	総数	USA	USA以外	総数	USA	USA以外
腎臓	411,071	178,031	233,040	567	235	332
腎臓-膵臓	6,936	4,964	1,972	119	75	44
肝臓	55,421	31,361	24,060	202	101	101
膵臓	2,187	1,610	577	55	42	13
脾ラ鳥	225	116	109	9	3	6
心臓	44,550	23,609	20,941	236	142	94
肺臓	6,726	4,221	2,505	113	73	40
心臓-肺臓	2,417	643	1,774	60	34	26
小腸	85	75	10	6	5	1
骨髄	76,927	33,789	43,138	275	86	189
末梢幹細胞	1,703	777	926	81	23	58
多臓器	321	221	100	18	9	9

図1. アメリカを除外し、7000例以上の腎臓移植実績のある国別分布

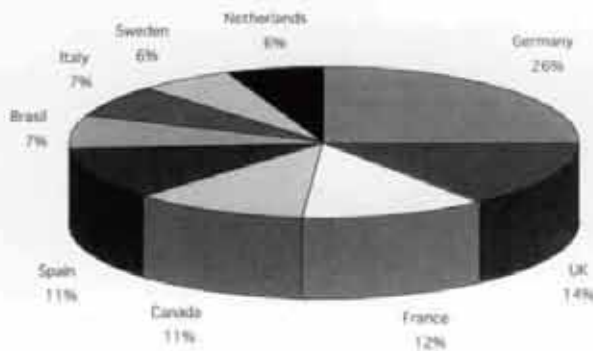


図2. アメリカを除外し、1000例以上の心臓移植実績のある国別分布

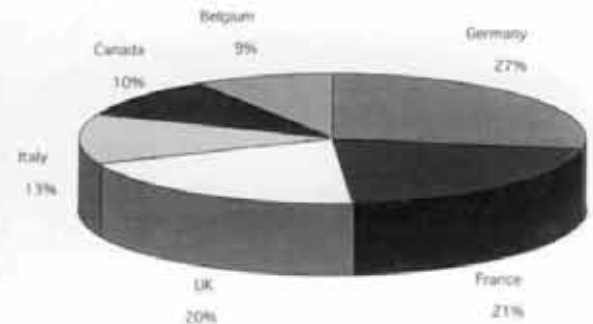


図3. アメリカを除外し、1000例以上の肝臓移植実績のある国別分布

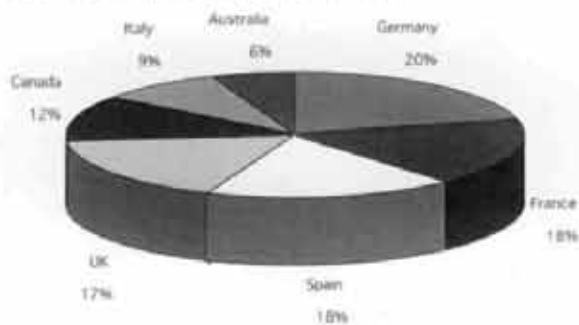
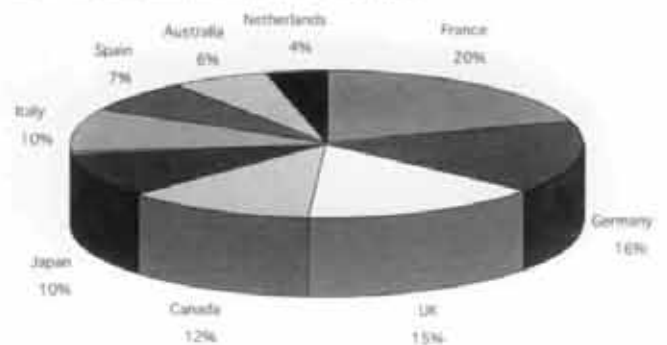


図4. アメリカを除外し、1000例以上の腎臓移植実績のある国別分布



移植されたレシピエントの世界最長生着生存記録は？

年間移植例数と臨床経過についてはそれぞれのネットワークあるいは担当移植施設に集積され詳細なデータ解析が行われ翌年に公表されます。表2、3はその公表された結果の中からピックアップした、それぞれの移植における世界最長生着生存記録です。最近の移植の一つの傾向として多臓器不全に対する多臓器移植や、例えば拒絶反応を起こした心臓を新しい心臓に置換する際に拒絶心から心臓弁を摘出し他のヒトに移植するようなドミノ移植が多く行われています。

日本人の海外渡航移植

以前は日本人が海外で臓器移植をすることが大きなニュースとしてしばしば取り上げられ話題となっていました。日常化してしまっただけ最近あまり報道されなくなりました。1998年2月現在、海外で心臓移植を受けた日本人は35例で29例が生着しています。肝臓移植は159例で延べ181回の移植を受けています。内訳は15歳以下が7例、15歳以上が82例で特に0-4歳の先天性胆道閉塞症に肝移植が行われています。渡航先ではオーストラリアで111例、アメリカで28例の順に多く、その他の国としてはドイツ、スウェーデン、イギリス、フランス、カナダとなっています（5年生着率は小児肝移植で75%、大人で85%）。日本で生体部分肝移植が日常化したため、現在では小児よりむしろ成人日本人が年間14-15人、肝移植のため渡航しています。昨年10月、脳死立法が施行されましたがいろいろの問題や障害から未だに脳死者からの臓器提供がなされていません。膨大な費用を準備し苦勞して海外で移植を受けようとしている人達が、一日も早く国内で移植を受けられる日が来ることを願ってやみません。

表2.単一同種移植における世界最長生着生存記録(1996年現在)

単一同種移植の種類	移植年月日	最長生着生存年	レシピエントの国名
生体血縁腎臓	1963.1.31	33年11ヶ月	アメリカ
1st死体腎臓	1964.10.10	32年2ヶ月	フランス
2nd死体腎臓	1969.9.9	27年3ヶ月	カナダ
3rd死体腎臓	1970.4.27	26年8ヶ月	オーストラリア
4th死体腎臓	1982.4.27	14年8ヶ月	アメリカ
5th死体腎臓	1989.3.4	7年9ヶ月	イギリス
生体非血縁腎臓	1976.3.26	20年9ヶ月	ベルギー
脾臓	1980.12.3	16年	アメリカ
脾臓	1990.7.5	6年5ヶ月	アメリカ
死体肝臓	1970.1.22	26年11ヶ月	イタリア
心臓	1975.4.4	21年8ヶ月	アメリカ
片肺臓	1985.1.1	11年11ヶ月	カナダ
両肺臓	1986.11.26	10年1ヶ月	カナダ
骨髄	1974.2.21	22年	アメリカ
小腸	1994.9.20	2年3ヶ月	アメリカ

表3.複数同種移植における世界最長生着生存記録(1996年現在)

複数同種移植の種類	移植年月日	最長生着生存年	レシピエントの国名
死体腎臓-脾臓	1977.6.14	20年6ヶ月	アメリカ
生体腎臓-脾臓	1994.3.15	2年9ヶ月	アメリカ
心臓-肺臓	1982.11.5	14年1ヶ月	アメリカ
腎臓-脾臓	1992.2.21	4年	アメリカ
心臓-骨髄	1994.3.22	2年	アメリカ
心臓-腎臓	1990.3.15	6年	ドイツ
心臓-腎臓-脾臓	1992.2.13	4年	アメリカ
心臓-肺臓-肝臓	1986.12.17	10年	イギリス
心臓-脾臓	1993.11.9	3年	アメリカ
肝臓-骨髄	1992.6.7	4年	アメリカ
肝臓-心臓	1992.7.7	4年	アメリカ
肝臓-脾臓	1992.11.26	4年	イタリア
肝臓-脾臓	1988.7.1	8年	アメリカ
肝臓-小腸	1990.7.24	6年	アメリカ

生き証人 シリーズ

第4回 移植から6年目をむかえて

武田 万紀子

「気がつくと18:30、会話を試みるが呂律が回らない。右下腹部に熱い重圧感を感じる。私の身体に母の腎臓をしっかりと感じる。術後の母の様子を問う。順調に経過している。少し安心する。バルーンカテーテルの調子が悪いせいだろうか…膀胱充満感続く。両手、中心静脈から点滴フル回転、足からの一時間毎の採血に眠れず…ああ、それでもクレアチニンはどんどん下がっていく。やっと心の底から嬉しさがこみ上げる。深夜勤で、受け持ち看護婦の田中さんの顔を見てほっとする。」

「今はもう10月1日AM1:00、僕は昨日の夕方、術後のお母さんを訪ねた。お母さんは大丈夫。尿もよく出ていて心配いらない様子だったので安心してください。マコ、本当に素敵なお母さんだね。意識がまだもうろうとしている状態の時に、疼痛もあるだろうに口を開けばマコの事を心配している言葉ばかり出ていました。お母さんは感動的な存在です。言い遅れたけれど、マコの手術はうまくいったそうです。お母さんにもそれは伝えてあるから安心してください。お父さん、基子ちゃん、叔母さん達、そして僕で、マコが手術室から病室に帰るとき迎えに行ったよ。マコは眠っていたけれど綺麗な顔をしていました。手術が終わっても、マコとお母さんの二人の笑顔が見えるまでは一緒にがんばるぞという気合いが皆から伝わってくる感じです。マコには皆がついている。大丈夫だぞ…略」

「10月2日、調子が良かったのに朝から胃部膨満感あり、午後よりますますひどくなる。腹部X-Pで小腸の動きが悪いということで、Sチューブを挿入されたが苦しくて我慢できず夜中に抜いてもらう。朝方ようやく眠れる。動いた方がいいと思い10月3日の朝、バルーンカテーテルも抜いてもらう。母と術後初めて面会する。傷を庇いながら、ガウンテクニックをして部屋に入ってくる。思わず二人で泣いて順調に行っている経過を喜び合う。寝

返りすると、母の腎臓が私の下腹部からこぼれ落ちるのではないかという感覚があることに不思議な気持ちになる。」

「10月5日、おはよう！気分はどうか。昨日の夕方、洗髪してもらいました。何がどうあれ、感謝の気持ちでいっぱいです。私の腎臓が万紀子の中で確かに動いているし、息もしているし、元気になっていく様子を見ると皆様の協力なしにはできないことです。私はすべての人達に感謝しています。はつはつ動ける範囲で自分のできることは自分でしなさい…略」

これは私の術後のメモや、主人や母と交換していた手紙の一部です。無菌室収容となり、面会もままならない時期でしたので、よく手紙をやり取りしていました。平成4年の3月に腎生検の結果、末期腎不全と診断されてからおよそ半年後の9月30日に母より左の腎臓をひとつもらい、生体腎移植をしました。今年で6年目に入りました。

術後は心配されていた拒絶反応を起こすこともなく、スタッフの皆様も驚くほど、とても順調に経過し、2ヶ月後には退院となりました。それから1ヶ月ほど自宅で療養して職場復帰ができました。ただ一つ入院中で後悔したことは、バルーンカテーテルを希望して早めに抜いてもらったことです。一日に6000ml程の尿が出る為、IVHの点滴スタンドを引いて創部に2本ついていたポートバックドレーンを抱えながらの30分毎のトイレ通いは甚だ参ってしまいました。

仕事に復帰してからも拒絶反応を起こすこともなく、免疫抑制剤や副腎皮質ホルモンの内服量も徐々に減量していったのですが、平成5年の3月に右足の付け根に痛みが出現、6月に右大腿骨頭壊死の診断を受けました。副腎皮質ホルモンであるプレドニンの副作用です。このときばかりは楽天家の私も、またもや襲ってきた災難に

立ち向かっていく勇氣はありませんでした。でも、立ち止まっても仕方がない。腎臓の方が順調にしているのだから、家族や周囲の人達にもこのままでは申し訳ないと思い、平成6年1月に右内反骨切り術を受けました。リハビリを含めて3ヶ月半の入院生活…退院後も約1年間右足保護のため、杖をつきました。その後は早く健康なときの元の自分の状態に戻れるようにと、身体を庇ってばかりではなく、なるべくごく普通の生活を送るようになり心がけました。早く足を引きずることなく歩けるように…との思いから、朝、夫とウォーキングを始めたりもしました。その成果も現れてきたのか、足の術後2年目には、主治医の許可も得てスキーができるようになり、同時期に股関節の手術を受けた方々がびっくりするほど回復することができたのです。

腎不全から透析生活を経験することなく、母と私のHLAのタイピングが良かったため、移植をスムーズに迎えることができ、本当に恵まれた経過であったと思っています。日常生活の中で、腎疾患を意識することなく、よく食べ、よく飲み、よく歩き、健康な人と変わらない生活、いえそれ以上に食欲に生活を送ることができ、現在の移植医療に感謝しています。

年に一度の割合で原因がはっきりしない発熱をすることはありますが、母からもらった腎臓と上手につきあっているだけ良い状態を保っていきたいと思っています。そうすることが母や家族への恩返しであり、これから移植を受ける人たちへの励みになることがわかっているからです。

透析生活が落ち着いているからとあえて手術を希望されない方もいると聞いています。登録臓器も少なくてもまだまだ移植件数も少ない現状ではありますが、私のこの味わっている充実感をなるべく多くの方々に経験していただきたいと思っています。

今回このような文章を書く機会を与えられ夫と2人で当時を振り返る良い時間となりました。寝返りするとこぼれてしまうのでは…と感じていた母の腎臓も、今では私の右下腹部にどっしりと根をおろしています。

母と私は夫も羨む(?)程、一卵性双生児のように仲

良しです。右の腎臓一つとなった母は相変わらずスポーツウーマンで、水泳に、トレーニングジムに、と通っているばかりか最近では登山まで始め、身体を動かすことを大いに楽しんでいるようです。

最後になりましたが母の健康に感謝してペンを置きます。



「がんばらないかん」と「がんばらない」

ちょっと前のことになるが、京都の和紙専門店に立ち寄った折に、かわいらしい絵と共に「がんばらないかん」と書いてある表具作品を見つけた。観光地などで「根性」とか「努力」とかの文字入りの物はよく見かけるが、「がんばらないかん」には初めて出会ったので、目に留まった。ちょうどその頃に仕事が重なって、多少疲れていた事もあり、「そうだ。もうひと頑張りしよう」と思ったものである。

ところが、それから2週間位して、今度は新聞で「がんばらない」が話題になっていると読んだ。今年の2月であるが、長野冬季オリンピックが「環境と人間にやさしい」をテーマのひとつとしていた事もあり、障害者の方々の作品展が長野市で開催されているとの記事であった。その作品展にある障害者の方の書が出されており、それが「がんばらない」であった。作者は物心ついた頃から周囲に「がんばりなさい」とずっと言われ続けて育ってきたとの由で、書を始めた当座は「がんばる」と書くようとして一生懸命だったそうである。ところが、書の指導をされていた方がその姿を見て「毎日頑張っているけど、時には頑張らないでもいいんじゃないの？」とアドバイスしたところ、それから「がんばらない」と書き始められたとのことである。新聞の記事でご覧になった方も多いかと思うが、なかなか味のある書であり、「そうだ。時には肩の力を抜いてみることも大事だ」と思わせる。

「がんばらないかん」と「がんばらない」は、どちらも我々の心を打つ響きを持つが、そのどちらが心を打つかは、見る側のその時の精神的・身体的状況によって変わって来るものである。個人的には「がんばらないかん」と思うが、そればかりでは疲れるのも事実である。従って、時には「がんばらない」と、言葉は悪いが「開き直ってみる」のも、また次の「がんばらないかん」の活力を生み出すのではないかと考えている。つまり、「がんばらない」は、いつも頑張っているからこそ、その真価が発揮されると思うのである。

最近よく「〇〇する権利」や「〇〇の自由」との言葉を耳にする。確かに権利や自由は人間が生きていく上で最も大切なものであるが、それは無制限なものではなく、自ずと限界が存在する。つまり、権利や自由は義務の上に成り立っていることを認識しなくてはならない。「他人に迷惑をかけていないから何をしても良い」との考えは、そもそも「他人への迷惑」のなんたるかをよく理解していないために生じる思い違いである。「他人の顔色を見て行動しなければならない」とか「他人と同じ事をしなくてはならない」などと言うつもりはない。むしろ、ルールに従っている範囲ならば、他人と違うことを行うことが許されるべきであり、自分の個性を生かすべきであると考えます。

MHCにおける多様性獲得の進化的意義として、「多様であるからこそ、集団として環境の変化に対応できた」あるいはその逆に「環境の変化に対応出来た集団だからこそ、現在の多様性を獲得している」と論じられている。誠にその通りであろうと思うが、よくよく考えると、MHCの多様性は抗原ペプチドの結合に関与する領域に集中しており、MHC分子としての骨格を崩すような変異は許されていない。すなわち、MHC分子としての機能を維持出来ない様な変化は、多様性をもたらす訳ではなく、もっと根源的な変化であり、新たな遺伝子機能を付与すると考えた方がよい。

その例のひとつがMIC分子であろう。MICA分子やMICB分子には通常のHLAクラスI分子、クラスII分子のようなCD8あるいはCD4との結合ドメイン構造がないため、それらは古典的なMHC分子とは異なる機能を有していると考えられる。つまり、MHCとして機能する上での多様性は必要であるが、その枠からはずれた場合は全く別の機能を有する可能性があると考えなければならない。従ってヒトがヒトであるためには、多様性は許されるが、あくまでも一定の枠内にいなければならないのではなからうか？「新人類」であっても、「人類」である以上同じ枠内にいるのであるから、その範囲で「がんばらないかん」

(き)

去る平成10年2月6日に、慶応義塾大学病院会議室において、平成9年度厚生科学研究「造血細胞移植と免疫応答に関する研究」の公開シンポジウムが開催されました。これは過去に笹月班が行ってきた公開シンポジウムを受けて、小寺班でも公開シンポジウムが開催されたものです。午前10時から班員だけの発表が行われたあと、午後2時30分からの公開シンポジウムでした。内容的には専門的なため、簡単な（簡単すぎる？）私のコメントを各々の後に掲載してあります。コメントに関する部分の責任は私に帰します。

1. 移植関連抗原

司会 愛知県ガンセンター 森島 泰雄

- 1) 各種移植抗原と移植成績との関連について
九州大学 笹月建彦
- 2) 血小板抗原について
中央赤十字血液センター 十字 猛夫
番外編) 名古屋第一赤十字病院 小寺良尚

2. 同種末梢血幹細胞移植と造血幹細胞の体外増殖

司会 東京大学医科学研究所 中畑龍俊

- 1) 世界と日本の末梢血幹細胞移植
岡山大学医学部 原田実根
- 2) 造血幹細胞移植の体外増殖
東京大学医科学研究所 中畑 龍俊

3. 臍帯血移植

司会 兵庫医科大学 原 宏

- 1) 世界と日本の臍帯血移植の現状
東海大学医学部 加藤 俊一
- 2) 臍帯血バンクネットワーク
神奈川県立こども医療センター 西平 浩一
- 3) 臍帯血のクオリティコントロール
東京大学医科学研究所 高橋 恒夫

4. 海外骨髄バンクとの提携と患者相談

- 1) 海外骨髄バンクとの交流の現況
慶応大学医学部 岡本 慎一郎
- 2) 患者相談部門について
三谷史生事務所 三谷 史生

造血細胞移植と免疫応答に関する研究

1. 移植関連抗原

司会 愛知県ガンセンター 森島 泰雄

1) 各種移植抗原と移植成績との関連について

九州大学 笹月建彦

昨年までの6年間で非血縁骨髄移植における遺伝子レベルにおける違いが、臨床レベルにおける違いとなっているかを調べた。例えば、HLA-Aは15のサブタイプに分かれており、それがどのように臨床レベルで異なるかがテーマである。

実際に移植を受けた患者で、20歳以下の患者が半数を占めるため、多少成績が良くなっているかもしれないが、HLA-A、B、C、DRB1、DRB3、DRB4、DRB5、DQB1等を調べた。

HLA-Aで73%、DRB1で82%が一致、それ以外は不一致。DQは80%で一致、DPは半数が不一致。HLAのDNAのマッチングで重症のGVHD発症の違いを見ると、一致では15%以下の発症であるが、Aが一個違っていると30%（約2倍）の頻度となる。またBが異なっていると、一致している場合の17%に対して30%となる。Cでは一致の13%が不一致の30%となる。

HLA-A、B、Cが一致して、DRだけが異なっていると、DRの違いには関係ない。DQの違いも統計学的には有意でないが若干増える傾向がある。

3年目の生存率に関しては、HLA-Aが一致していれば、約50%、異なっていれば約30%と、ミスマッチが生存率に大きく関係している。

同様にHLA-Bの相違では、一致の50%に対して、不一致の35%と有意差を持って異なるが、多変量解析では関係ない。HLA-Cに関しては、生存率には関係なし。（GVHDの発症には関係あったが、生存率には差がないことが分かった。）DRB1に関しては、生存率の違いは不一致、一致とも関係なし。HLA-A、B一致で、DQB1も統計的には関係ないという結果だが、若干多いため、全く無視も出来ないかもしれない

い。DPA1、DPBIも差がなし。そのためDPIに関しては、骨髄移植では無視して良い。

HLA-CがGVHDの発症に影響するが、生存率には関係しない。再発に関しては、HLA-A、Bに関しては再発に関係なし。Cはマッチしている方が再発しやすい。再発率は不一致の10%に対し一致の30%。

この理由は、白血病細胞を殺すナチュラルキラー細胞のキラー活性を抑制する受容体が、HLA-Cを認識し、一致すると殺すことが出来ないが、認識すると殺すためと考えられる。

HLA-A、B、C全て一致したものは4年生存率で50%、Cの不一致の生存率の方がややよい(約60%)が、統計的には有意差無し。HLA-Aの不一致の生存率は約30%、HLA-Bの不一致の生存率は40%となっている。しかし、今後数を増やして、調べなければならない。

(会場からの質問に対して) HLA-BよりもAを会わせた方がいいだろう。

DRの有用性に関しては、統計的には合わなくてもいいが、全く差が無いわけではないので全く関係ないとは言えない。数を増やさなければ分からない。

コメント この部分は、読んだ通りです。HLAをより合わせれば、成績がより良くなるということですが、あまり厳密にしすぎると、適合率が下がるため、どちらを優先するかは、主治医だけではなく、患者側も勉強すべきかもしれません。

2) 血小板抗原について

中央赤十字血液センター 十字猛夫

マウスで移植抗原が研究され、抗原数は40を越えている。そのうちH2というものが、人のHLAと同作用をしている。GVHDを起こした患者から細胞障害性Tクローンを取り出してタイピングしている。これが臨床で関係するかどうかは研究中だが、それほど重要なものではなさそう。細胞障害性T細胞はHLAを認識して、さらにマイナーな抗原を認識する。

細胞障害性T細胞の中にある標的の蛋白質の多形性を調べれば、マイナー抗原となる。血小板抗原を調べてきたが、それがマイナー抗原として役に立つかを調べた。

HPA1、2、3、4、5、6を検討。HPA5は患者、ドナーとも頻度的には変わりなし。しかしHPA5の一致した組み合わせ

だと、生存率は約4年で52%、不一致の組み合わせだと31%と有意に違う。生存率に関しては、スタンダードリスクで、若年で、HPA5の一致が有利。

HPA-5のマッチは移植後の生存率に重要。これがマイナー組織適合性抗原である。

司会 HLAが一致した兄弟でもGVHDが起こる。数年前までは、このマイナーな組織適合性抗原ははっきりしなかったが、血小板抗原が意味のある抗原となった。

コメント HLAだけがGVHDに関係するということではありません。HLAが一致しているからGVHDが起こらないとか、HLAが一致していないからGVHDが必ず起こるとかいうものでは有りません。

番外編) 名古屋第一赤十字病院 小寺良尚

プログラムではない番外編であるが、GVHDの程度と臨床に及ぼす影響を検討した。日本骨髄バンクを介した(NMDPも含む)1500例中、900例を対象として、血縁者間との比較をした、わが国のラージスケールのはじめての比較である。

HLA一致同胞、重症のGVHDが起こったときの生存率の比較をした。ALLは両方とも約50%、非血縁は軽症GVHDの発症した生存率は同じ、重症GVHDが起きた時は、生存率は20%程度。AMLでも同様の結果で、血縁軽症GVHDは70%、重症GVHDで30%、非血縁軽症GVHDで50%、重症GVHDで10%の生存率。CMLでは血縁軽症GVHDで80%、重症GVHDで40%、非血縁軽症GVHDで60%、重症GVHDで10%の違い。

GVHDの予防効果として、タクロリムスの方がサイクロスポリンより重症のGVHDが少ない。(数が少ないため有意差がでなかった)、900例中、全体のGVHDの発症率は30%に対し、タクロリムス2%という非公式の報告がある。重症のGVHDがでると予想されるHLA不一致の移植10例の発症率は10%であった。T細胞除去、CD34陽性細胞移植、等を利用することにより、重症のGVHDの発症を防ぎたい。

コメント GVHDをいかに防ぐかということは、最大の課題です。どんどんいい薬が開発されていますが、保険適応とか厳しい現実があって、難しい問題です。

2. 同種末梢血幹細胞移植と造血幹細胞の体外増殖

司会 東京大学医科学研究所 中畑龍俊

1) 世界と日本の末梢血幹細胞移植

岡山大学医学部 原田実根

健康人にG-CSFを投与すると、末梢血にCD34細胞が著明に増加する。これを連続的に採取して、骨髄の代わりに使う。岡山大学で11例行ったが、造血回復が非常に早い、急性GVHDの発症は少し高い。慢性GVHDの発症は同じ。移植関連毒性も同じ。そこで、標準リスクの同種PBSCT（末梢血幹細胞移植）を多施設で施行した。副作用は腰痛、骨痛は60%、血小板が10万以下に下がった人は70%以上。好中球が500を越えたのは12日、血小板が5万を越えたのは15日目と早い。急性GVHDは29%（6例/21例）と少し高め。重症例は1例のみ。慢性GVHDは15例（75%）と骨髄移植と比べて増加している。1年後の生存率は18/22（82%）、死因は敗血症、間質性肺炎、慢性GVHDに伴う肝不全、再発である。

自家PBSCTは96年には418例行われ、同種PBSCTは41例行われた。同種PBSCTの全国調査を施行した。103例（30施設）のうち、HLA不適合は、1座不一致が6例、2座不一致が2例、3座不一致が5例、5例はCD34陽性細胞移植であった。移植後の細胞回復は早く、好中球が500を越えたのは13日目、血小板が5万を越えたのは18日で、全国的にも同様の成績であった。GVHDは急性Ⅱ度～Ⅳ度が37%と、同種骨髄移植より少し高い。慢性GVHDが52例（68%）と、高い傾向にあった。

世界的にはヨーロッパでは1200例、アメリカでは600例以上行われている。造血回復は速やかで、急性GVHDは日本より高めだが、もともと同種骨髄移植でも日本より高めのため、同種と同等と結論している。慢性GVHDでは87%で、同種骨髄移植より高い。HLA適合非血縁からの同種PBSCTが行われている。急性GVHDは非血縁者間移植でも31%、慢性GVHDは47%で、非血縁でも同種PBSCTが可能というデータが学会で報告されている。同種PBSCTは、全身麻酔の回避、造血能の早期回復、ドナーリクルートの拡大や経費節減等の点で優れており、骨髄移植、臍帯血移植では造血回復が早い、それ以外は長所短所があり、今後の検討を要する。しかし健康人へのG-CSFの投与や、将来的にBMT

よりどんな長所があるかを明らかにすることが大事である。当初懸念されていた末梢血に含まれるT細胞の量は同種骨髄移植より10倍以上であるが、急性GVHDはあまり増えていない。

（司会者が補足）慢性GVHDが多いことが、長期予後でどのような違いをもたらすかは、今後の調査が必要。

コメント ひと頃は、同種末梢血幹細胞移植は、今までの骨髄採取のような全身麻酔に取って変わる幹細胞の採取方法と騒がれましたが、健康人に於ける「脾臓破裂」の報告があったからは、慎重になりつつあります。しかし有用な方法であることは変わりありません。専門家のさらなる研究に期待したいものです。

2) 造血幹細胞移植の体外増殖

東京大学医科学研究所 中畑 龍俊

将来、体外で造血幹細胞を増殖して移植に応用する。造血幹細胞は自己複製と前駆細胞を生み出すという2つの機能があるが、自己複製だけを起こさせることが出来れば、造血幹細胞を少し採取して増殖することが可能となる。

臍帯血でも、採れる量が限られているため、体重の軽い小児に限られているが、増殖することが出来れば成人への応用も可能となるし、また臍帯血は造血能の回復が悪いとされているが、前駆細胞を増やすことにより回復を早くすることが出来る。

造血幹細胞でIL6が出ていない細胞が未分化なものであり、その細胞を何とか刺激できないかが課題であった。そして最近可能となってきた。ある刺激因子を用いると、前駆細胞が5～60倍増やすことができるようになった。最近、さらに別の因子を加えると、さらに効率が良くなる事が分かった。

しかし今までの既知の刺激因子では限界があり、幹細胞そのものが増えている訳ではないことが分かった。そのため、本当の意味での自己増幅因子を手に入れたいといけない。造血幹細胞を増やす因子に関しては、ねずみのある場所からストローマ細胞を取ってきて増やしてみた。非常に大事な因子であれば、種を越えて働くであろうと考えて、人の造血幹細胞に入れてみたらどんどん増えてきた。実際では6週間培養しても、ずっと増え続けた。その後、マウスの体の中で人の細胞が増殖することが出来るようになった。その

ため、いまその因子を同定中である。実際の臨床では、今までは増殖させた細胞を患者に戻しても、あまりいい成績が得られていない。

コメント この増殖技術が臨床応用されるようになれば、局所麻酔で骨髄を少し取って、必要量に増やしたり、余ったものを保存して、必要に応じて解凍、増殖ということも夢ではありません。

3. 臍帯血移植

司会 兵庫医科大学 原 宏

1) 世界と日本の臍帯血移植の現状

東海大学医学部 加藤俊一

臍帯血移植の特徴は、少数の細胞で生着が可能であるが、血小板の回復が遅れる。しかしGVHDが軽度で、しかもHLA不適合の許容度が高い（兄弟間では3抗原不適合まで可能、非血縁では2抗原まで可能かもしれない）

海外の移植では、血縁では200例程度、非血縁ではニューヨークで530例、ミラノで20例、デュッセルドルフで20例、セントルイスで5～10例、バルセロナで5～10例の計600例で、フランスや日本でも数十例行われている。

日本では今までに血縁20例、非血縁13例であるが、これは現時点での通過点であり、数は問題ではない。海外の報告では、フランスでは好中球の回復は血縁、非血縁には差がない。血小板は非血縁の方が回復が遅れる。生存率12カ月後で、非血縁が30%、血縁は60%である。

日本での実施例では1994年～96年は、全てが兄弟間。ミスマッチが4例、他は一致であった。1997年はほとんど非血縁（血縁は2例）15例中、4例がHLA一致、11例が不一致であった。兄弟間は生存率は78%で、兄弟間の臍帯血移植はほぼ確立している。

前処置はこれから成長する小児が多いということもあり、前処置はTBI（全身放射線照射）を含まないものが多く、GVHD予防は確立されたもの、G-CSFはほとんど投与されている。

生存率の成績はまだ移植後1カ月以内の患者も多く、まだ論じるものではないが、13例中すでに2人が生着不全、1例は再発をしている。兄弟間の移植の好中球の回復のスピードは非血縁の方が遅いため、移植後の無菌管理が大事。

GVHDに関しては、兄弟間移植では抗原不一致が増えるとGVHDも増えるが、骨髄移植ではもっと重症なGVHDが起こるため、軽度といえる。非血縁では、同胞間と比べてより重症GVHDがふえているとは思えないが、まだ症例が少なく、論じれない。

コメント 特にありません。

2) 臍帯血バンクネットワーク

神奈川県立こども医療センター 西平浩一

神奈川臍帯血バンクは平成7年9月に発足し2年経過したが、様々な基準を作って始めた。神奈川のシステムは、移植施設が3つ、採取のみの施設があり、赤十字がHLAの検査を引き受けてくれたことが、早く経ち上げることが出来た理由である。登録票は、新生児の情報、分娩情報、母体情報で、母子ともに健康のものだけを保存した。患者の登録依頼票を作り、検索を開始した。最初は神奈川だけの予定だったが、全国レベルになり、検索は北海道、東北で4例、関東で20例、神奈川で23例、東海北陸で2例、近畿8例、中四国8例、九州6例の71例中18例がHLAの5/6以上（25%）の一致であった。

すでに7例が移植が行われた。患者は7カ月～12才8カ月、体重は7kgから36kg。病気が急性白血病が圧倒的に多い、患者の状態はあまりよくなく、3例は非血縁骨髄移植後の再発。CD34陽性細胞移植後の患者、骨髄バンクでは同意が得られなかった患者等、第一寛解期移植は2例、それ以外はハイリスク症例。1例が生着不全を起こした。血小板の回復は3例で2カ月と非常に遅れた。1例がHLA一致、他は1座不一致（遺伝子的には1例が4/6）。GVHDはほとんど0か1。2例が死亡。再発で103日生存。感染症で97日生存した。まだ生存期間が短く、評価不能。生着率は80%のため、特に悪いわけではない。

臍帯血移植でGVHDが少ない理由は、同種抗原に対する反応が悪いとか、インターフェロンの産生が少ない等が示唆される。

全国的にネットワークを形成するには、まだまだ検討が必要。採取、保存等の過程、データセンター、移植センターの問題等、どのような規模で作るか。赤十字社の赤座等のデータでは、日本全体で1万件あれば、患者の90%以上に一

致する。2万件あれば100%近い一致率のため、日本全体で、最低1万件的保存があればいいと思われる。しかし現在では小児に限られているが、たくさん集めれば、成人にも利用できるのでは。概算してみても、日本全体で2万件を集めるには、関東6千、東北、北陸2千、北海道、中四国、九州で2千、近畿で4千、東海で3千を目標に数年で集める。各地区の臍帯血バンクの事務局の設置等、来年度、再来年度の小寺班で軌道に載せる。厚生省の検討会でも、5月までに基準作りを言われているため、全国の関係者の協力が必要。

コメント 臍帯血バンクが、どのような形で作られるか…。あくまで骨髄バンクの補助的立場で作られるのか、いずれかを選択できるようになるのか…。楽しみです。

3) 臍帯血のクオリティコントロール

東京大学医科学研究所 高橋 恒夫

厚生省の小寺班班会議では、現在の地域バンクのデータを一カ所に集めて、ネットワークを計る。全国の品質の統一化を計るようになっている。そのため視察団を作り、各地域バンクを訪問した。自主ガイドラインに則り、各バンクの検討をする。視察マニュアルを参考に、チェックリストを作成。

視察の目的は、各施設が保有する保存細胞が、将来において移植のために相互提供を目的としたHLA登録をするに足る品質管理レベルを有するかを判定するとともに、さらなる品質の安定を目指した助言を行うことであり、1) 現状調査を行い、2) 細胞処理の方法等や、3) 品質システムの評価などを行った。

品質に関しては、A) HLA登録を許可 B) 許可するが早急に一部改善を進めていただきたい。C) HLAの登録許可は

保留とし、指摘事項が是正されたことを確認した後に許可する。の3段階で評価し、バンク体制に関しては、さらにA'としてHLA登録に関し、施設内の同意が得られたならば許可する。を加えて検討した。(実際の資料により様式の説明があり、各施設の評価が提示された)。

全体で1500検体が集められており、A-Aで800検体がすぐ登録可能。A'も含めて1000検体が可能。

具体的には「全体的に臍帯血分離、凍結保存は担当者により慎重に行われているものの、それを示す手順、記録等が不十分である。品質保証管理者等、運用面で欠けているところがある。」とか、「環境管理は良くなされている。産院での記録のバンク側での管理、責任体制の確立が必要である。」とか、「全体的によく運営管理されている。」等のコメントがある。今後の問題点としては、クローズな方法での臍帯血採取とクリンベンチの徹底化、保存方法の統一と記録、コンピューターデータ管理の徹底。保存手順の整備。自主ガイドラインの遵守。(ウイルス検査、家族歴、病歴、記録等)今回は1バンク1施設のみでの視察であったため、保存全施設の視察が必要。さらにチェックリストの妥当性の評価も必要。みんなで検討しながら、品質の向上に努めることが必要である。

コメント 先ほどの話でもあったように、既に1000検体ほどが、HLA等の品質、バンク体制においてすぐにも登録可能ということでしたが、将来的に日本臍帯血バンクが出来たときには、これらの検体は使われずに破棄?になるとか。また一から集め直さなければいけないのか、難しいものです。今まで臍帯血を提供していただいた方達の善意が報われるようにして欲しいものです。

視察報告

	品質	バンク体制		品質	バンク体制		品質	バンク体制
施設1	C	C	施設2	C	C	施設3	A	A
施設4	A	C	施設5	A	B	施設6	A	A'
施設7	A	A'	施設8	A	A	施設9	A	A

4. 海外骨髄バンクとの提携と患者相談

1) 海外骨髄バンクとの交流の現況

慶応大学医学部 岡本慎一郎

世界の骨髄ドナー数、97年6月で470万人。BMDW（世界の骨髄バンクの登録HLAをコンピューターに組み込んである）で、自分の患者のHLAがどのバンクにいるかを調べることが出来る。

現在、骨髄だけではなく、臍帯血も含まれている。日本も登録の準備をしている。国際協力に向けてのシステム医療体制の確立に関しては、国際間骨髄移植のガイドラインに沿った検索、コーディネートシステムの改善。予備検索の導入、検索プログラムの充実。（ミスマッチ、臍帯血等をどう組み込んでいくか）。海外情報収集と海外対応の迅速化をしなければならない。そのため、中央事務局に於ける海外協力関連事務の充実。移植コーディネーターの育成が必要となる。さらにアジア諸国の骨髄バンクの協力体制の確立と技術的援助も重要。

海外検索では、日本からアメリカは165例で半数に一致者、日本から台湾で71例で2例に一致。アメリカから日本では8例で7例に一致、台湾から1例で0例に一致した。しかしお互いのバランスからすれば、少し崩れている。何故かという事を検討することが必要。

他のバンクでも、適合ドナーが見つかる可能性のあるバンクがあるが、日本では、個人的に登録しなければならず、一つの窓口で登録できるよう検討する必要がある。

いままでに23例のNMDPドナーの移植が行われた。92年～96年では11例でこれは、ある一施設での移植。97年以降は12例で、日本骨髄バンクを介しての移植であった。内訳は、Asia/Pacific Islander (API) が15例 (65%)、白人5例 (22%)、アメリカ原住民2人 (9%)、ヨーロッパ/西部ロシア人1人 (4%)。生着は全例で行われた。急性GVHDでは2度～4度は9/19 (47%)、3度～4度が8例 (42%) で少し高い。人種別の重症度は、APIで (6/14) 43%、その他で2/7 (29%) で、人種間ではあまり関係ない。

生存率は約40% (22日～1411日) 死亡14/23 (61%)。病気別の生存率は、スタンダードリスクで、5:1 (生:死)、ハイリスクで2:2、スーパーハイリスクで1:8、

骨髄異形成症候群で1:3であった。これは日本の非血縁骨髄移植と比べて、同等の成績と思われる。(会場から、将来的に血縁の1座不一致骨髄移植と比べてどうかという質問に) 将来的には日本の移植成績に近づいていくため、同等か少しいいのかという成績と思われる。

コメントは特にないです

2) 患者相談部門について

三谷史生事務所 三谷 史生

経緯は、12月13日で骨髄バンク推進全国大会で発表され、15日にスタートした。月～金の午後1時～5時に原則毎日2名づつ、その他、医療分野に関しては、医師約30名に委嘱している。全体で109件、相談内容は、病気について、治癒率、後遺症（ドナー側の提供した後の後遺症も含めて）、セカンドオピニオン、骨髄移植に関する参考資料等の相談が多い。

また費用に関すること（たとえばバンクのこと、保険適応のこと。費用支払いの援助の相談等）や、患者や患者家族の漠然とした不安、他の患者と話したい等の相談などもある。非血縁者間の相談でありながら、血縁者間の問い合わせもある。(これは、血縁者間の情報提供は主治医側からだけに限られている現状がある。) 家族間の問題（ドナーにならなければならないのか、お礼はどうなのか等）も深刻である。

相談者は家族が多いが、友人や社長さん等、さまざま。全国から相談を受ける。相談部門の方針としては、よい聞き手であること。匿名であること等が、患者・家族の判断の幅を広げる一助となればと思って行っている。いままで行ってきて、日本にもセカンドオピニオンの意識が育ってきたと感じた。

今後も患者のノンメディカルケアの立場からも、この窓口を広げていきたいので、諸先生も相談窓口の存在を患者家族にアピールして下さい。

コメントは特にないです。

急性拒絶反応をのり越えるために研究が重ねられている段階であるが、細胞移植はすでに臨床トライアルに入っている。超急性拒絶は血管内皮が激しく傷害されることによって起こる。臓器には血管内皮があるが、細胞や組織にはこれがない、よって臨床応用により近い、というわけである。

スエーデンでは1990年前半から10人の腎性糖尿病患者にブタ胎児の膵島細胞を移植した。うち2人にはブタ腎臓で体外環流を試みている。ポストンでも24人の多発性硬化症やパーキンソン病患者などへブタ神経細胞の移植を行いフォローアップしている。スイスのある会社がコーディネートして150人の患者にブタ皮膚移植（重症火傷）、ブタ膵島移植、ブタ肝臓の体外環流などが進行中という。膵島や神経細胞移植は効果が認められている。

パンドラの箱を開ける？

パンドラはギリシア神話における人類最初の女性である。プロメテウスが天から盗んだ火を人間に与えたため人間が高慢になったので、災いの詰まった箱をもたせてゼウスが地上に送った女である。彼女が好奇心からこの箱を開けたので、地上には「不幸」が広がり、「希望」だけが箱の底に残ったという。パンドラの箱は予期せぬ災いを世にもたらす。(女性の名誉のための註：パンドラという女性自身が災いをもたらすわけではない。PandoraはPandronというギリシャ語に発する。pan-すべての+dron贈物や才能であり、すべての美質を授けられたもの、の意である)

ブタの臓器はパンドラの箱かも知れないのである。真核生物はすべからず特異なウイルスと共生している。哺乳類もしかりであり、その種ごとに共生できるウイルスは異なっている。ブタと人間ではどこがちがうか？その種間のバリエーションはなにか？その一つが糖鎖で

ある。多くの哺乳類は内皮細胞の表面はgalactose α (1-3) - galactose (以下 α Gal) という糖残基におおわれていて、旧世界サルとヒトはそれを欠いている。欠いているから抗- α Galという異種抗体を大量に産生している。これがブタ臓器移植の超急性拒絶の主因になっているのだが、さらに重要なことは、共生ウイルスの種のバリエーションのひとつにもなっているのである。すなわち、超急性拒絶を阻止することはウイルスの種のバリエーションを破壊することにつながり、本来ブタに制限的に共生していたウイルスをヒトに感染させる可能性を著しく高めかねないのである。因みにヒトは α Galの代わりにFucoseがついていて、おなじみのABO血液型のH糖鎖になっている。

異種間のウイルス伝播

異種間でもウイルスは伝播することがある。「香港インフルエンザ事件」は耳新しいひとつの例である。インフルエンザウイルスは鶏・あひるなどで変異して、ブタに感染しそこでさらに変異してヒトに感染するようになるという。H5N1は鶏からヒトに直接感染したから騒ぎになったのである。エボラやマルブルグウイルスはサルからヒトに感染し、HIVも同様の経路でヒトウイルスになり、パンデミーを起こしたと考えられる。つい近年に人知が検出したこのようなイベントは、氷山の一角かもしれないし、人類の歴史という時間尺度では以外に多いイベントかもしれない。ほとんどは局地で起こっていたこのようなイベントが、ヒトの動きが激しい現代社会では、またたく間にパンデミーになるおそれがある。進化という時間をかけないで、人為的に種間のバリエーションを取り払われたブタウイルスが、ヒトとどのような共生状態をもつのか、それは予測できないようだ(さ)。

急性拒絶反応をのり越えるために研究が重ねられている段階であるが、細胞移植はすでに臨床トライアルに入っている。超急性拒絶は血管内皮が激しく傷害されることによって起こる。臓器には血管内皮があるが、細胞や組織にはこれがない、よって臨床応用により近い、というわけである。

スエーデンでは1990年前半から10人の腎性糖尿病患者にブタ胎児の膵島細胞を移植した。うち2人にはブタ腎臓で体外環流を試みている。ポストンでも24人の多発性硬化症やパーキンソン病患者などへブタ神経細胞の移植を行いフォローアップしている。スイスのある会社がコーディネートして150人の患者にブタ皮膚移植（重症火傷）、ブタ膵島移植、ブタ肝臓の体外環流などが進行中という。膵島や神経細胞移植は効果が認められている。

パンドラの箱を開ける？

パンドラはギリシア神話における人類最初の女性である。プロメテウスが天から盗んだ火を人間に与えたため人間が高慢になったので、災いの詰まった箱をもたせてゼウスが地上に送った女である。彼女が好奇心からこの箱を開けたので、地上には「不幸」が広がり、「希望」だけが箱の底に残ったという。パンドラの箱は予期せぬ災いを世にもたらす。(女性の名誉のための註：パンドラという女性自身が災いをもたらすわけではない。PandoraはPandronというギリシャ語に発する。pan-すべての+dron贈物や才能であり、すべての美質を授けられたもの、の意である)

ブタの臓器はパンドラの箱かも知れないのである。真核生物はすべからず特異なウイルスと共生している。哺乳類もしかりであり、その種ごとに共生できるウイルスは異なっている。ブタと人間ではどこがちがうか？その種間のバリエーションはなにか？その一つが糖鎖で

ある。多くの哺乳類は内皮細胞の表面はgalactose α (1-3) - galactose (以下 α Gal) という糖残基におおわれていて、旧世界サルとヒトはそれを欠いている。欠いているから抗- α Galという異種抗体を大量に産生している。これがブタ臓器移植の超急性拒絶の主因になっているのだが、さらに重要なことは、共生ウイルスの種のバリエーションのひとつにもなっているのである。すなわち、超急性拒絶を阻止することはウイルスの種のバリエーションを破壊することにつながり、本来ブタに制限的に共生していたウイルスをヒトに感染させる可能性を著しく高めかねないのである。因みにヒトは α Galの代わりにFucoseがついていて、おなじみのABO血液型のH糖鎖になっている。

異種間のウイルス伝播

異種間でもウイルスは伝播することがある。「香港インフルエンザ事件」は耳新しいひとつの例である。インフルエンザウイルスは鶏・あひるなどで変異して、ブタに感染しそこでさらに変異してヒトに感染するようになるという。H5N1は鶏からヒトに直接感染したから騒ぎになったのである。エボラやマルブルグウイルスはサルからヒトに感染し、HIVも同様の経路でヒトウイルスになり、パンデミーを起こしたと考えられる。つい近年に人知が検出したこのようなイベントは、氷山の一角かもしれないし、人類の歴史という時間尺度では以外に多いイベントかもしれない。ほとんどは局地で起こっていたこのようなイベントが、ヒトの動きが激しい現代社会では、またたく間にパンデミーになるおそれがある。進化という時間をかけないで、人為的に種間のバリエーションを取り払われたブタウイルスが、ヒトとどのような共生状態をもつのか、それは予測できないようだ(さ)。

「Micro SSP Trouble Shooting」

今回 マイクロSSP使用上のテクニカルな事について何でもということで原稿依頼を引き受けましたが（実際のところ引き受けさせられたのですが）、器用な人が多い日本のユーザーの方々のお役に立ちそうなチップと言うと、少々筆先が重くなりつつあります。とは言いますがV社のこわいスタッフの方々のご依頼ですので、短いながらもTrouble Shootingの形式でテックチップらしきものを書かせていただきます。

マイクロSSPに関してアメリカのユーザーから比較的頻繁に受ける質問として次のようなものが上げられます。

1. バンドが全体的に弱くでる。
2. D-ミックスの容量が足りない。
3. ゲルのLoading中にサンプルが漏れる。
4. PCR後、サンプルが蒸発している。

それぞれの問題に対して幾つもの原因が考えられますが、基本的にはTechnique、Equipment、そして、Reagent関係の3つのカテゴリーに分別することができます。Technique関係はその名の通りテクニックに大きく依存する問題です。Pipetting、ゲルの作製やLoadingなど、ビギナーの方々には少し練習が必要なステップに起こりがちです。Equipment関係はピペットのCalibrationやサーモサイクラーなどの機器のトラブルにより起こる原因です。そして最後のReagent関係は使用する試薬の調製ミスや管理ミスによるものと考えられます。

質問1の場合、最初に考えられる原因はサンプルDNAの量と純度です。DNA抽出の段階で量と純度が規定以外（ $100\text{ng}/\mu\text{l}$, $\text{OD}_{260}/\text{OD}_{280}=1.65\text{-}1.80$ ）の場合、バンドの強弱に大きく影響が出る可能性が高まります。抽出されたDNAの吸光度の測定をしなかったり、DNA抽出プロトコルにあまり慣れていないユーザーの方々に多い原因です。使用されている抽出法の理論を良く理解し、大事なステップでは細心の注意をはらうことで殆どのトラブルを防げると思います。現在、一般的に使われているDNA抽出キットの多くは細胞溶解後、High Saltバッファ内でDNAのみをカラムやビーズに吸着させ、蛋白などの不純物を洗い流す方法が定着しています。この方法の場合、DNAをしっかり吸着させ、Gentleに洗浄することが大切です。筆者の友人で少し神経質な研究者はBindingとElutionを行なう際にプロトコルで指定された時間を約3倍に延長しています。その上、Bindingは氷上で行い、洗浄は最低三回、Elutionは真水を使用し、最後、抽出されたDNAに10倍濃度のバッファを加えます。Bindingは低温で行い、不純物をしっかり洗い流し、塩濃度を出来るだけ下げてElutionの効率化を図りDNAの回収率と純度を上げるというのが彼の狙いです。特にWashingは血液中のPCR阻害物質などを取り除くステップなので、めんどくさくても最低マニュアル通りに行なうのが望まれます。

質問1の他の原因として、Taqポリメラーゼ、電気泳動、エチジウムブロマイドの濃度、UVトランスイルミネーターの異常、写真撮影ミスなど様々なものが上げられます。純度の高いコントロールDNAをタイピングする

ことで各ステップでのReagentやEquipmentのコンディションを定期的かつシステムチェックにモニターすることを勧めます。



他のTechniqueが原因で良く起きる問題として質問3のLoading中のサンプル漏れが上げられます。これは特に8連ピペットを使用する際に起きる問題ですが、8連ピペットでLoadingする場合、まず曲がっていないチップをしっかりと装着することが大切です。特にオートクレープで滅菌されたチップは高温処理で先が曲がっていることが多いので高温処理されていないチップをお勧めします。チップを装着する場合も8本のチップを一本ずつ回しながらしっかりと装着します。装着後、各チップの先端が一線上に揃っているかどうか確認します。揃っていない場合はそのチップを回して先端を他のチップと揃えます。曲がったチップがある場合は真っ直ぐなものを取り替えます。Loadingはチップの先があまりゲル自体に触れないようにウェルの中にサンプルを落とす感じで行なうのがコツです。

質問2のD-ミックスの容量が足りないというのは米国

の結構DNAタイピングで名の知れたラボからの苦情でした。ClassIIのLow Resolutionキットを使用の際、サンプルとTaqを加えて約400 μ lあるDミックスを32回10 μ lずつ分注していくと最後に足りなくなるというわけです。いろいろ検索した結果、ピペットマンをカリブレーションすることで解決しました。Equipment関係の問題は知らぬまに起きていることが多いので、定期的な機器のメンテナンスをすることが大事です。特にサーモサイクラーはSSP法の命ですので、毎週一回の手入れと最低年に一回のカリブレーションを行なうことが望まれます。

最後のサンプル蒸発はほとんどの場合がキャッピングの問題と考えられます。キャップ装着後、トレーを横から見て各列のキャップがしっかりとトレーに密着するようにはまっているか確かめるのも一つの方法です。

Come On!

だじゃれ

井伊KAMMONの守
—— (さ)

青い鳥、ジロジロ・ミチル
—— 仁田 浩

タネマキとかげ
—— いのま



人と感染症のうつり変わり

大阪大学名誉教授 栗村 敬

マサイ族は遊牧の民であり、国境を越えて自由に移動している。彼らがイヌを飼うことを始めたためジステンパーがケニアのライオンの中に入って行き、死亡するライオンがでたということである。まさに、ライオンにとっては Emerging 感染症であった。また、ジュネーブより外に出たことのない婦人がマラリアで死亡するという例もある。エアポート・マラリアと言われるものである。今、トリインフルエンザがヒトの中に入るのではないかとということで香港が注目を集めている。このウイルスが異変をおこしてヒトに適応するようになれば、パンデミーを起こすことは間違いない。

人類は地球にあふれ、地球温暖化が進み、国際的交流が盛んになる一方で微生物は進化を続けている。人類がもたらした環境の変化、ライフスタイルの変化、居住地の拡大などに伴い、経験することのなかった感染症に出会うようになる。これも Emerging 感染症である。

その例としてエボラ出血熱がよく引き合いに出される。しかし、その原因ウイルス（フィロウイルスの一つ）がどのような自然宿主をもっているのかは不明である。どこからヒトやサルにやってきて致命的感染を起こすのかも不明である。非常に致死率の高い病気である。それはアフリカに局在しているようであるが気道感染はみられないようなので急に世界中に広がるようなことは考える必要がない。アジアでもフィリピン産のサルにエボラ出血熱ウイルス（レストン株）が存在し、気道感染を起こすといわれている。幸いにもヒトにこのウイルスは感染しても発病しないといわれている。ただ、進化して（突然変異を起こして）ヒトに病原性をもつようになるとそれは大変なことで、気道感染をするという点と併せて常に監視を怠らないようにせねばならない。トリインフル

エンザウイルスも同様である。

数100万年の人類の歴史の中で、最近の100年ほど人類とそのまわりの環境に大きな変化があったことはない。地球の片隅で起こることはすぐ世界へと広がる可能性は大となった。ヒトが足をふみ入れなかったところに立ち入るようになり黄熱に罹患する例もある。ベクター（媒介節足動物）の分布に変化を来しデング出血熱がアフリカ全体で問題になっている。人類の動きとそれをとりまく環境の変化がヒトと病原体の出会いを変えている。おそらくは昔よりアフリカの一部に局在していたエイズも急速に世界へと広がった。このウイルスは今日も変異をつづけながらヒトからヒトへと移って行く、一応流行の頭打ちといわれるアメリカでも、今、10秒に1人が新たに感染し、5分に1人がエイズで死亡しているという。感染経路はよくわかっているのに人間の本能の場に入り込んだHIVは止まるところを知らずわれわれを襲っている。



子供の時代にわれわれは水痘に罹患している。その原因ウイルスはその後、一生、知覚神経節に潜伏し、回帰発症した場合は带状疱疹の形をとる。従って、社会の中で水痘は流行するが带状疱疹は流行しないはずである。しかし、アフリカやインドでは若者の間で带状疱疹が流行しているように見える。実際はエイズが若者の間で流行し、免疫不全状態の人々の中で起こる日和見疾患である带状疱疹をわれわれはみているのである。その日和見感染症の中で一番われわれの恐れるのは結核である。エイズの流行とともに結核が大きく取り上げられるようになった。

エイズの日和見疾患としての結核はextra-pulmonaryの症例が多いのであるが肺結核も多い。肺結核は日和見疾患の中で、唯一、他のヒトに伝播するという社会的にみても非常に重要なもので、Reemerging感染症として最大の注目を浴びるのは当然であると思われる。

全ての人間は微生物のキャリアである。例外はない。その体の中で微生物は進化しつづけている。



他の動物の体内でもそれは起こっている。種の壁を越えてヒト⇄動物の間で行き来することは自然に起こるであろう。検査技術の進展はこれまで原因不明とされていた病気の原因を明らかにしてきた。非A非B肝炎とされていたものが数種のウイルスによることも判った。呼

吸器のハンタウイルス感染症もアメリカ大陸で明らかにされた。

今後もこのような例は数多くみられることであろう。医学（医療）についても注目しておく必要がある。ヒトの硬膜移植でヒトからヒトへとプリオン病が広がるのが問題となっているが、狂牛病がウシよりヒトやネコに被害を与えたことは有名である。これは飼料（ウシの）やペットフードが変わったからである。ブタの内存性ウイルスがヒトの細胞で増殖したというレポートもある。異種動物臓器移植も常に予測できない感染の可能性を考えて対処する必要がある。

世は高齢化社会となってきた。長い潜伏期を持つ感染症や免疫力低下に伴う日和見疾患が増えるであろう。人間がとる行動の一つ一つに対応して感染症も動いているように思われる。しかし、どのような感染症も人類を滅亡させることは出来ず、逆に人類も病原体を完全に駆逐することは不可能であり、どのように共生して行くかを真剣に考える必要がある。