

第 20 回 移植免疫の話-どうして他人の組織は拒絶されるか

ヒトの MHC 分子を HLA という

今回と次回で移植に関する免疫について解説する。おさらいになるが、T 細胞は、MHC 分子の上に乗った抗原を、MHC 分子とセットで認識する (図 1)。MHC 分子には 2 種類あり、クラス I 分子は細胞質内の抗原を、クラス II 分子は貪食した抗原を提示し、それぞれ「こんな感染しています」と「こんな食べました」という情報を T 細胞に伝える (第 14 回参照)。ヒトの MHC 分子を特に HLA (Human leukocyte antigen: ヒト白血球抗原) と呼ぶ。

HLA 型はヒトによって大きく異なる

ヒトの場合、クラス I に属する分子は 3 種類 (A、B、C)、クラス II に属する分子は 3 種類 (DR、DP、DQ) 存在する (図 2)。重要なことは、例えば同じ HLA-A 分子であっても、そのアミノ酸の配列が個人ごとに大きく異なるということである。これは、遺伝子の情報 (塩基配列) が、人によって異なるからである。このように同じ遺伝子なのに個体間で違いがあることを、

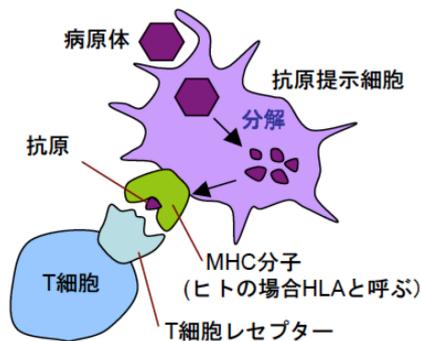


図1 MHC分子は抗原を提示する分子

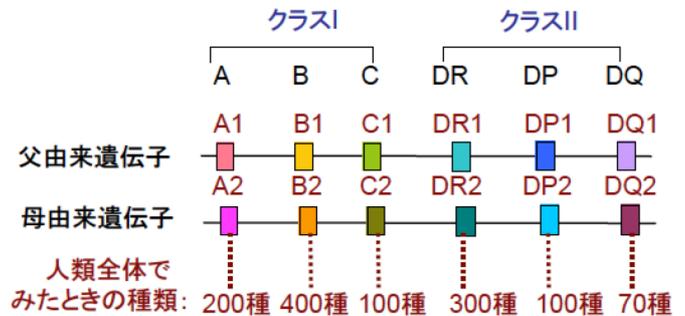


図2 ヒトHLA遺伝子の構造と多型性

その遺伝子に多型性があるという。ヒトという種でみると、ほとんどの遺伝子は均一で、多型性があるとしてもせいぜい数種類である。HLA は突出して多型であり、人類全体でみると、6 種類の HLA 遺伝子のそれぞれに百種類以上が存在する (図 2)。遺伝子は父由来と母由来の 2 組を持つので、一人のヒトが 12 個の HLA 遺伝子を有することになり、それぞれに百以上のバリエーションがあるとすると、組み合わせの数は膨大になる。そのため、他人同士の HLA 型が一致する確率はきわめて低い。

HLA 型が合わないと移植片が拒絶される

自分の体の中に無い分子は、免疫の攻撃対象になりうる。他人の皮膚や臓器を移植すると拒絶されるのは、主にこの HLA 型の違いに対して免疫反応が起こるからである。例えば骨髄移植では、原則として HLA 型の合った提供者から移植をする必要がある。そのため、数万人という規模で提供者が登録した骨髄バンクが不可欠なのである。腎臓や肝臓の移植は、実際には多少の不一致があっても行われるが、その

場合は拒絶反応を抑えるために免疫抑制剤を服用し続ける必要がある。

多型性は移植片の拒絶のために存在しているのではない

何のためにこんな多型性があるのだろうか。免疫学の入門書などでは「HLA型は人によって異なります。つまり、HLAは“自己の目印”として働いているのです。」という表現をみかける事があるが、これは誤解を招きかねない。まるで「HLAの多型性は他人の組織を拒絶するために存在している」かのように思えてしまうからだ。進化の過程で、他の個体の組織の侵入を防ぐ必要など無かったはずだ。

では、何のためにあるのか。それは、種全体として感染症に対抗するためである。例えば、ヒト全てが同じHLA型を持っていたとする(図3)。図では仮にA1としてある。そこへ、ある凶悪なウイルスが出現したとする。そのウイルスの抗原が、仮にA1分子には結合しにくくて、そのため免疫反応が起こせなかったらどうなるか。人類は滅んでしまうかもしれない。しかし、抗原提示ができるHLA分子(図ではA2

としてある)を持つ人がいたら、そういう人は生き残れて、人類は滅亡を免れる。このように、感染症に対抗できる能力に多型性をもたせるために、進化の結果としてMHC分子が多型性を持つようになったのである。

HLA型によって感染症や自己免疫疾患への罹りやすさが異なる

例えば同じように病原体に接しても人により感染したりしなかったりする事がよくある。勿論これには体調とかその病原体への免疫の有無など様々な要因がありうるが、上記の説明から、HLA型も大きな要素として関与している事が理解できよう。また、自己免疫疾患についても同じ事がいえる。あるHLA型を有する人は、特定の自己免疫疾患を発症率しやすいという例が、多数知られている。

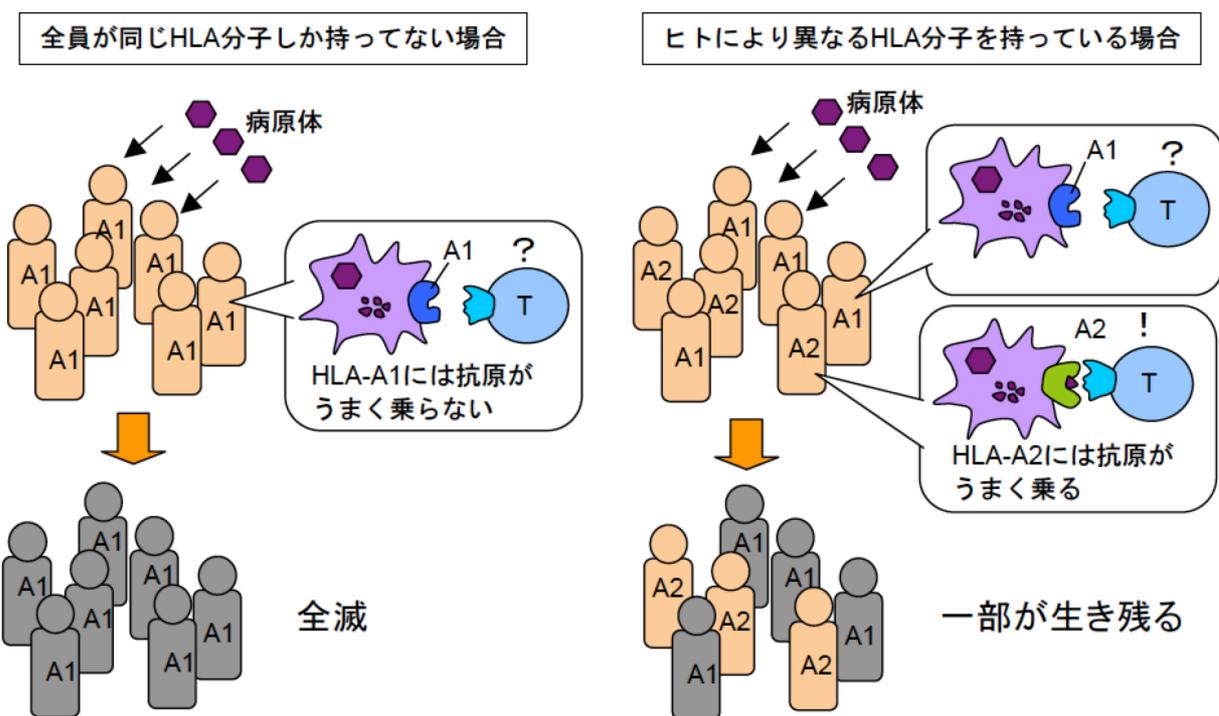


図3 HLAの多型性は、感染症に対して種全体が全滅してしまわないために進化の結果として形成された