

【目的】 HLA は免疫応答を司る最も重要な分子である。HLA の個人差が免疫応答性を決定し、感染症や自己免疫疾患の疾患感受性に大きく影響する。HLA class I は CD8 陽性 T 細胞への抗原提示をするだけでなく、NK 細胞受容体のリガンドとなり NK 細胞の機能を制御する。ウイルスが持続感染した細胞やがん細胞では HLA class I 発現レベルの低下が認められ、T 細胞から認識されなくなり、NK 細胞の攻撃対象となる。抑制型受容体は HLA class I をリガンドとしており、個人の HLA class I アレルの組み合わせによってライセンスを受ける NK 細胞の免疫応答性が異なる可能性が報告されている。我々は ATL が予後不良である要因として、ATL 細胞に生じる HLA 遺伝子異常が免疫回避機構に重要である可能性に着目して研究を進めてきた。特に、HLA の発現が低下した細胞を標的として応答をする NK 細胞が ATL 発症や病勢進展の制御に重要であるという作業仮説を検証することを目的に、ATL に生じる HLA の異常について基盤となるデータを解析し、さらに HTLV-1 キャリアから ATL の発症に特定の HLA が関与するか探索する。

【方法】 1. ATL 細胞に生じるゲノムレベルの HLA 遺伝子全領域の解析は、long-range 法を用いた super high resolution for single molecule-sequence-based typing (SS-SBT) で実施した。ATL 細胞における HLA 遺伝子の発現解析については、Capture-RNA-Seq 法で行った。2. HTLV-1 感染 CD4⁺T 細胞における HLA class I と HLA-DR の細胞表面上の発現はフローサイトメトリーで解析した。3. ATL 症例 110 例、HTLV-1 キャリア 70 例の DNA を用いて、Luminex 法による *HLA-A*、*-B*、*-C*、*-DRB1*、*-DQB1*、*-DPB1* のタイピングを実施し、ATL 発症に関連する HLA アレルの探索を行った。

【結果】 ATL の急性型 20 症例中 8 症例に LOH (loss of heterozygosity : ヘテロ接合性喪失) を認め、2 例は *HLA-A*、2 例は *HLA-B*、*-C*; 2 例は *HLA-A*、*-C*、*-B*; 1 例は *HLA-DRB1*、*-DQA1*、*-DQB1*、*-DPA1*、*-DPB1*、1 例は *HLA-A* から *-DQB1* のすべての遺伝子に LOH を認めた。20 例中 8 例に 17 個の non-silent variants (NSVs) を認め、*HLA-A* に 8 個、*HLA-B* に 7 個、*HLA-C* に 2 個であった。HLA class II 遺伝子においてはゲノム異常をほとんど認めなかったが、HLA class II の RNA 及び細胞表面上の発現は慢性型よりも急性型において発現が低下していた。ATL と HTLV-1 キャリアの HLA アレル頻度の比較より、ATL のリスクとなる可能性のある *HLA-C* が検出された。

ATL 細胞に生じる HLA の変化

