

HLA は原発性硬化性胆管炎の発症と関連する

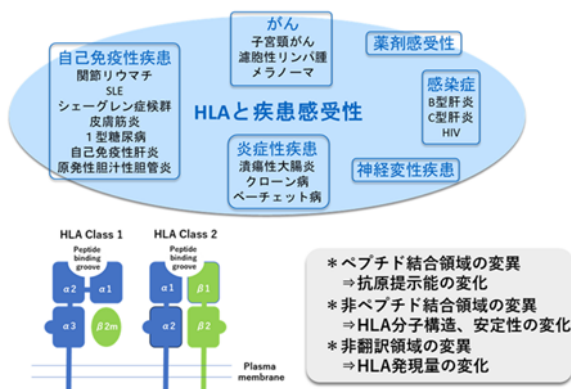
—日本人集団における疾患感受性 HLA アレルの同定—

概要

原発性硬化性胆管炎 (Primary sclerosing cholangitis; PSC) は、肝内及び肝外胆管に慢性炎症及び線維性狭窄を来し、閉塞性黄疸に伴う慢性肝障害から肝不全に至る原因不明の難治性肝疾患であり、世界的に病態解明に向けた努力が続けられています。欧州や北米からの研究によれば、本症には遺伝的素因があり、特にヒト白血球抗原 (HLA) と本症発症との間には強い関連があることが報告されていましたが、日本人集団においてその関連は長らく不明のままです。京都大学大学院医学研究科 外科学講座 岡本 竜弥 助教、同講座 岡島 英明 非常勤講師 (現金沢医科大学教授)、同講座 伊藤 孝司 准教授、同講座 波多野 悦朗 教授らの研究グループは、本症に罹患し、京都大学病院において肝移植を行なった PSC 症例の HLA タイピング結果を集計し、これを健常日本人のコントロールと比較しました。また、HLA 分子のアミノ酸配列についても比較を行ない、疾患と関連するアミノ酸変異の有無を調査しました。その結果、特定の HLA アレルを持つ個体で、本症への罹患が有意に多い事を見出し、さらに、これと有意に関連するアミノ酸変異も同定しました。これらの結果は、本症の発症に、HLA 分子が関連する事を示しており、今後の病態解明に向けた手がかりとなる可能性があります。

本研究成果は、2025 年 10 月 23 日に国際学術誌「Liver International」にオンライン掲載されました。

肝移植時のHLAタイピングデータから肝疾患との関連は見出せるか？



HLA分子は、個人の免疫応答の差を決める重要な因子であり、様々な疾患において病態の鍵となる分子である事が知られている。

原発性硬化性胆管炎 (Primary sclerosing cholangitis; PSC) の31例を解析 (2010-2023年)

HLA B*07:02
HLA C*07:02
HLA DQB1*05:01
HLA DRB1*01:01

これらのアレルは、日本人PSCに対する疾患感受性アレルと考えられ、特にHLA C分子においては、特定のアミノ酸バリエーションが有意に関連する事を明らかにした。

- * ペプチド結合領域の変異
⇒ 抗原提示能の変化
- * 非ペプチド結合領域の変異
⇒ HLA分子構造、安定性の変化
- * 非翻訳領域の変異
⇒ HLA発現量の変化

1. 背景

原発性硬化性胆管炎は、肝外及び肝内胆管に線維性狭窄を来とし、胆汁うっ滞による肝障害から肝硬変に至る原因不明の難治性肝疾患です。確立された内科的治療法が存在せず、病勢の進行により非代償性肝硬変に陥った場合、唯一の救命手段は肝移植となりますが、移植後のグラフト肝にもその病態が再発することが稀ではなく、他肝疾患と比較して移植後成績が不良であるという点においても治療困難な肝疾患の1つです。先に述べた通り、その原因は未だ明らかではありませんが、欧米における研究成果からは、ヒトの免疫系が自己由来と非自己由来の抗原を識別し、免疫応答の制御を行う上で重要な分子であるヒト白血球抗原 (Human leukocyte antigen:以下 HLA)の特定遺伝子座 (アレル) と本症発症には強い関連があることが知られており、また、本症は自己免疫性疾患の1つである潰瘍性大腸炎 (ulcerative colitis; UC) を頻繁に合併する事から、本症の成因に遺伝的な免疫学的素因が関わっている可能性が示唆されています。その一方で、本邦における PSC、もしくは UC を合併する PSC (PSC-UC) において、その発症と特定の HLA アレルとの関連を明らかにした研究は無く、長らくその関連は不明のままでした。

2. 研究手法・成果

私達の研究グループは、2010年から2023年までの過去14年間に、当科にて肝移植を行なったPSC18例及びPSC-UC13例、合計31症例について、ヒト免疫応答の重要な分子であるHLAタイピング^{注1}に注目して集計し、既に報告されている健常日本人集団のHLAタイピング結果との比較を行ないました。さらに、HLA分子のアミノ酸配列に注目し、特定のアミノ酸変異とPSC及びPSC-UCとの間の関連性について検討を行ないました。その結果、PSCを発症した31例全例において、HLA-B*07:02, HLA-C*07:02, HLA-DQB1*05:01,及びHLA-DRB1*01:01の4アレルが健常日本人と比較して有意に出現する事を見出し、さらには、PSC-UC症例において、これら4アレルの出現はより顕著である事がわかりました。そこで、それぞれのアレルについてアミノ酸配列の特定バリエーションと本症との関連を検討したところ、HLA-C*07:02アレルにおける15個のアミノ酸バリエーションと本症との間に有意な関連があることを見出しました。さらに、欧米からの研究では、HLA-A*01:01~C*07:01~B*08:01~DRB3*01:01~DRB1*03:01~DQA1*05:01~DQB1*02:01ハプロタイプを持つ個体にPSCが発生しやすい事が報告されていましたが、このハプロタイプを構成するHLA-C*07:01アレルは、今回私達が日本人集団において見出したHLA-C*07:02アレルとアミノ酸配列が2カ所を除いて相同であり、欧米及び日本人PSC患者群の双方において、HLA-Cタンパクが本症発症に直接関連する因子である可能性が示唆されました。

これらの研究成果は、2025年10月23日(協定世界時)に国際学術誌「*Liver International*」にオンライン掲載されました。

3. 波及効果、今後の予定

今回の研究成果は、日本人集団においても、ヒト免疫応答の直接の引き金となるHLA分子が、PSCの病態と関わっている事を示す知見であり、本症の病態解明研究への手がかりとなる可能性を示唆しています。PSCの病因解明を困難にしている要因の1つとして、疾患の診断に直結する検査所見が確立されていない事が挙げられますが、これはまた、現在のPSCという診断が、複数の病態を抱えている可能性を否定し得ないという事を示しており、この点からは、今回観察されたHLA分子と本症発症との関連は、これが有るものと、無いものによって病態が異なる、という可能性も考え得ます。今回の研究は肝移植を要した重症例のみの検討であり、今後は軽症例も含めた広範な症例でのHLAタイピングを確認する事が検討課題と考えられます。さら

には、日本人集団において、本症と有意に関連する可能性がある HLA 以外の遺伝的素因について、ゲノムワイドな検索を行ない明らかにする事も重要な検討課題です。引き続き、当研究グループにおいてこれらの検証を進めて行ければと考えております。

4. 研究プロジェクトについて

本研究は、2025 年度京都大学研究費獲得支援事業「いしずえ」の助成を受けたものです。

<用語解説>

*2023 年 9 月 15 日京都大学 Research-news 掲載「日本人における原因不明重症急性肝炎と HLA との関連を発見」から転記加筆しています。

注 1：HLA（ヒト白血球抗原:Human Leukocyte Antigen[HLA]) タイピングについて

例えば、ヒトの赤血球に血液型があるように、白血球にも「型」が存在し、HLA はこの「型」を決定している抗原として発見されました。その後、HLA は白血球のみならず、有核細胞全てに発現しており、ヒト免疫系が自己由来と非自己由来の抗原を識別する上で重要な分子である事が明らかになり、HLA は組織適応抗原 (Major histocompatibility complex: MHC) とも呼ばれます。現在、骨髄移植や臓器移植など、非自己の細胞や臓器を治療に用いる際には、HLA「型」を確認し、移植を行なっても問題ない組み合わせであるかを確認します。この「型」を調べて決定する事を「タイピング」と言いますが、「HLA タイピング」と「HLA 型」は、ほぼ同義語です。

この HLA タイピングですが、血液型の場合は、「A 型」などですが、HLA 型の場合は、「A-B-C-DQ(B1)-DR(B1)」と組み合わせで表現します。この A や DR などは「Locus:座」と呼び、10 以上の座が存在するのですが、臨床的には A,B,C,DQB1,DRB1 の 5 座を調べる事が通常です。そのタイピングの方法ですが、それぞれの座に複数の抗原があり、当初はこれらの抗原に対応する抗体を用いて決定していました。母親由来の抗原と父親由来の抗原が両方発現しますから、「A2/A24, B35/B52,C3/C12, DQ3/DQ6, DR9/DR15」などと 2 つずつ記載されます。しかしながら、遺伝子検査の進歩に伴い、抗原を同定するよりも、PCR 法などの DNA を調べる手法で、抗原に対応する遺伝子を調べる方が、より容易で正確な HLA タイピングが可能であるため、この方法が HLA タイピングの決定法として主流となります。それぞれの座にある遺伝子（これを Allele:アレルと呼びます）を同定してタイピングを行ない、「A*02:06/A*24:02, B*35:01/B*52:01, C*03:03/C*12:02, DQB1*03:03/DQB1*06:01, DRB1*09:01/DRB1*15:02」、などとそれぞれの座にあるアレルを 4 桁の数字で表記します。この 4 桁の数字は、HLA-A 抗原や B 抗原などのアミノ酸の配列を現しており、数字が異なればアミノ酸の配列が異なります。

ここで、もしこの表記例の母親の HLA タイピングを行なったとして、その結果が「A*02:02/A*24:02, B*35:03/B*52:01, C*03:01/C*12:02, DQB1*03:01/DQB1*06:01, DRB1*09:02/DRB1*15:02」であったとしましょう。そうすると、「A*24:02-B*52:01-C*12:02-DQB1*06:01-DRB1*15:02」が共通しています。つまり、この 5 座のアレルの組み合わせは、母親から遺伝したものであることがわかります。そうすると、残りの「A*02:06-B*35:01-C*03:03-DQB1*03:03-DRB1*09:01」は、父親から遺伝したものに相違ありません。この、親から受け継がれる HLA 座のアレルの組み合わせをハプロタイプと呼びます。この例の通り、個体のハプロタイプは、少なくともどちらか一方の親の HLA タイピングを決定して、どのアレルが受け継がれているかを確認しないと正確にはわかりません。今回の研究では、成人の肝移植症例が多く、ドナーが両親でないケースも多い事から、ハプロタイプの決定に至った症例が少なく、本症とハプロタイプとの関連は明らかに出来ませ

んでした。仮定の考察ではあるのですが、今回私達が集計した最頻出アレルをつないだハプロタイプ、すなわち「HLA-A*24:02-HLA-B*07:02-HLA-C*07:02-HLA DQB1*05:01-HLA DRB1*01:01」は、今回のタイピング結果一覧の中でその最大の出現頻度を予測すると12%程度(12.903%)になるのですが、これは健常日本人集団における3%程度(3.677%)と比較すると高く、本症とハプロタイプとの関連も想像されます。この推論がもし実証されるのなら、欧米からの研究成果と同様に、日本人においても、特定のハプロタイプを受け継ぐ集団に本症の発症が関連する事が示され得るのですが、これは今後の研究課題です。

<研究者のコメント>

原発性硬化性胆管炎は、肝移植を行なった後もその病態の再発がしばしば経験され、他肝疾患と比較して移植後成績が劣るという点においても治療困難な肝疾患の1つであり、その病因の解明が強く望まれます。外科領域にいる私達にとって、HLA タイピングは臓器移植を安全に行なうために必須の検査であって、病因の解明を目的として行なっているわけではありません。しかしながら、その結果を詳細に振り返ってみると、本症発症の手がかりを示している可能性に気づかされます。今回の報告が、本症の解明に向けた努力に僅かでも貢献出来れば幸いです(岡本 竜弥)。

<論文タイトルと著者>

タイトル: Association of Primary Sclerosing cholangitis with HLA-C*07:02 in a Japanese population. (日本人集団において、HLA-C*07:02 アレルは原発性硬化性胆管炎の発症に関連する)

著者: Tatsuya Okamoto, Hideaki Okajima, Masashi Kadohisa, Miki Yamamoto, Elena Yukie Uebayashi, Shinya Okumura, Katsunori Sakamoto, Takashi Ito, and Etsuro Hatano,

掲載誌: *Liver International*. DOI: 10.1111/liv.70376