HLAの基礎知識
-認定試験問題から-

木村彰方
東京医科歯科大学
特命副学長（研究・評価担当）
統合研究機構・リサーチコアセンター長

はじめに

日本組織適合性学会認定HLA検査技術者認定制度では、指導者および技術者の認定要件として筆記試験を課しています。2018年度試験において、正答率が40%未満の問題（難問）を中心に、HLAの基礎について解説を行いますので、知識を確認してください.

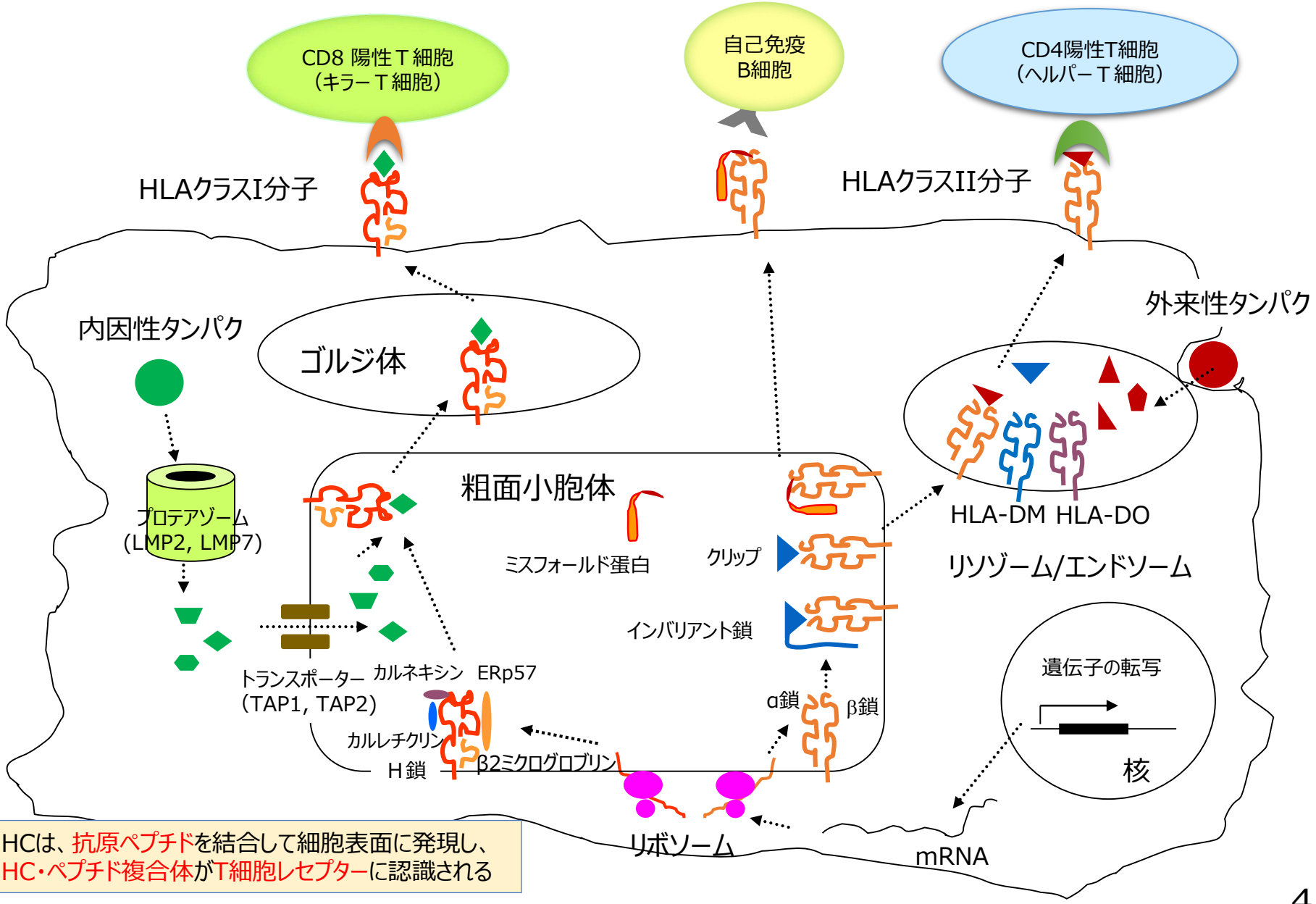
問題1.
MHCクラスII分子のα鎖とβ鎖が会合する細胞内小器官として、最も適切なものをa～eのうちから一つ選べ。

a. エンドソーム
b. リボソーム
c. 滑面小胞体
d. 粗面小胞体
e. プロテアゾーム

正解：d　（正答率：38.8%、代表的な誤答：a, b)

【解説】
MHCクラスII分子は粗面小胞体内でα鎖とβ鎖が会合する。エンドソームではMHCクラスII分子にペプチド分子が結合する。リボソームはタンパク質の翻訳を行うが、リボソームが結合している小胞体を粗面小胞体と呼ぶ。プロテアゾームは細胞質内でユビキチン化されたタンパク質を分解する。

図1．HLA分子による抗原提示機序



MHCは、抗原ペプチドを結合して細胞表面に発現し、
MHC・ペプチド複合体がT細胞レセプターに認識される

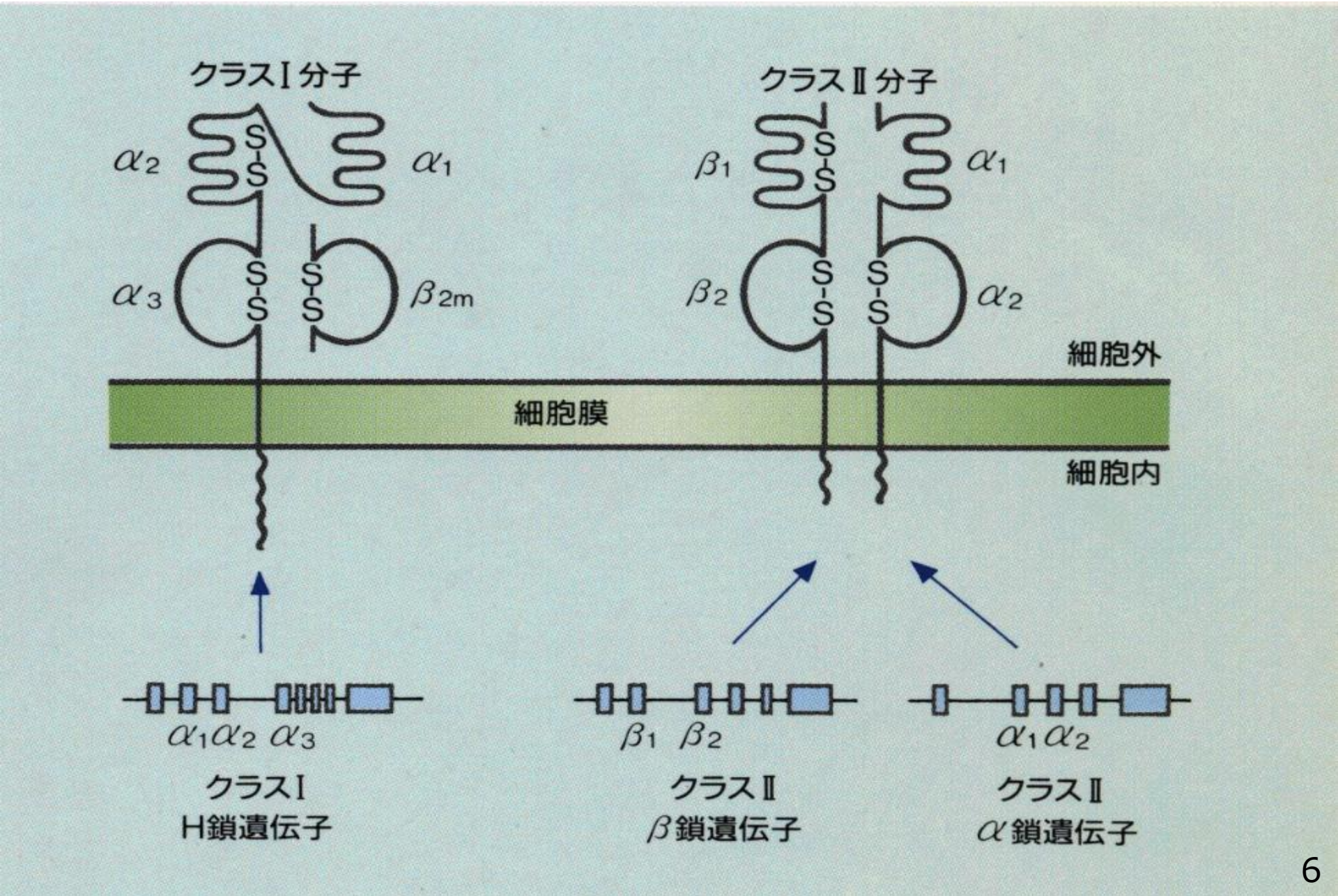
問題2.
MHCクラスII分子のα鎖とβ鎖との会合に**関与しない**化学結合をa～eのうちから一つ選べ。
a. ジスルフィド結合
b. イオン結合
c. 疎水結合
d. 水素結合
e. ファンデルワールス力

正解：a　（正答率：25.9%、代表的な誤答：e)

【解説】
ジスルフィド結合は、ＳＳ結合とも呼ばれるが、タンパク質間あるいはタンパク質内の結合に関わり、立体構造を維持する機能がある。クラスII分子では、α１ドメイン、α２ドメイン、β１ドメイン、β２ドメインそれぞれのドメイン中に各１箇所のＳＳ結合が認められる。

※ジスルフィド結合：2組のチオールのカップリングで得られる共有結合。システイン残基間に形成される。

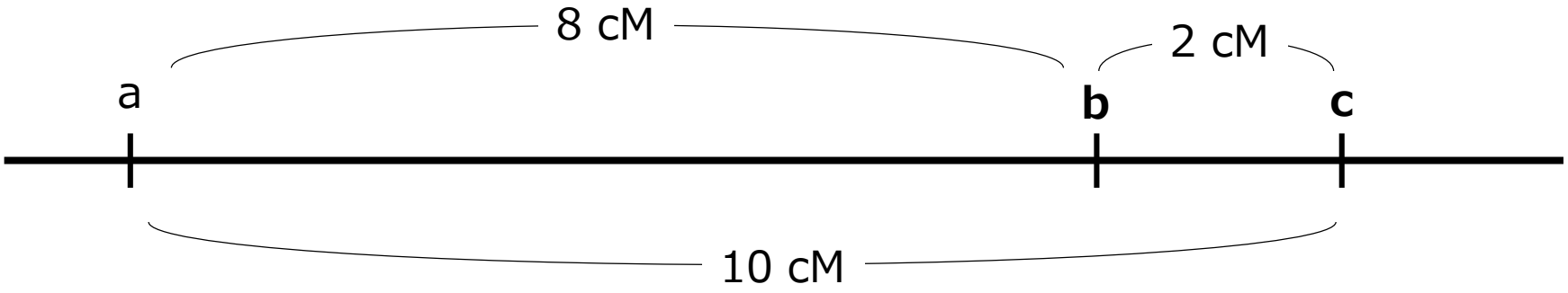
図2．HLA遺伝子とHLA分子の構造模式図



問題5.
同じ染色体上に存在する3つの遺伝子座a,b,cがセントロメア側からこの順序で並んでおり、aとbの距離は8 cM(センチモルガン）、bとcの距離は2 cMであった時、aとcの組換え頻度はbとcの組換え頻度の約何倍になるか。最も適切な値をa～eのうちから一つ選べ。
a. 0.2
b. 0.8
c. 1
d. 4
e. 5

正解：e　（正答率：38.8%、代表的な誤答：a)

【解説】
a-b-cの順に並んでおり、a-b間が8cM、b-c間が2cMであるので、a-c間は10cMと推定され（この場合、一般に組換え頻度は10%より小さくなる）、b-c間の距離（2cM）の約５倍である。

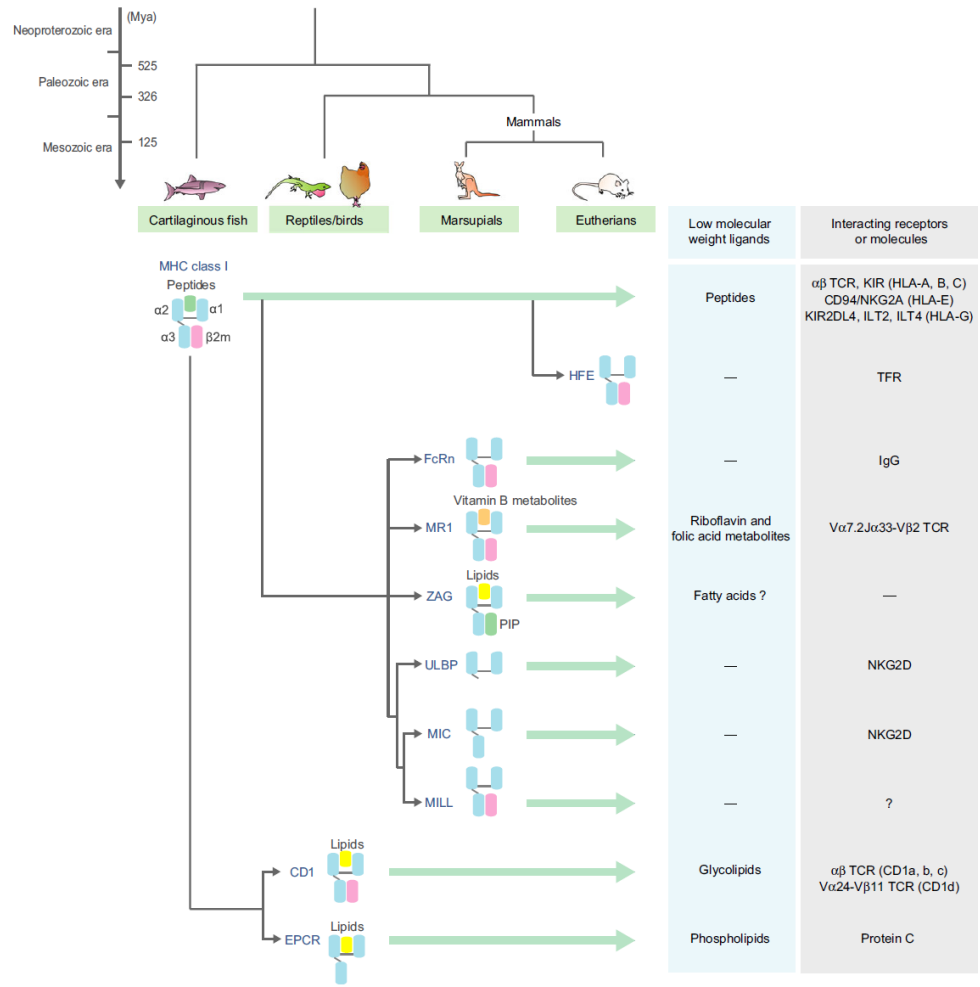


問題6.
MHCの系統発生に関して、正しい記述をa～eのうちから一つ選べ。
a. MHCクラスI, II遺伝子は、最も原始的な脊椎動物である無顎類（円口類）にも存在する。
b. 硬骨魚類では、MHCクラスI遺伝子とMHCクラス II遺伝子が異なる染色体上に存在する。
c. 免疫プロテアソームのサブユニットをコードする遺伝子は、ウニやヒトデなどの棘皮動物にも存在する。
d. 非古典的なクラスII分子であるDM分子は、昆虫にも存在する。
e. MHCクラスI様分子は、ヒトや類人猿にのみ存在する。

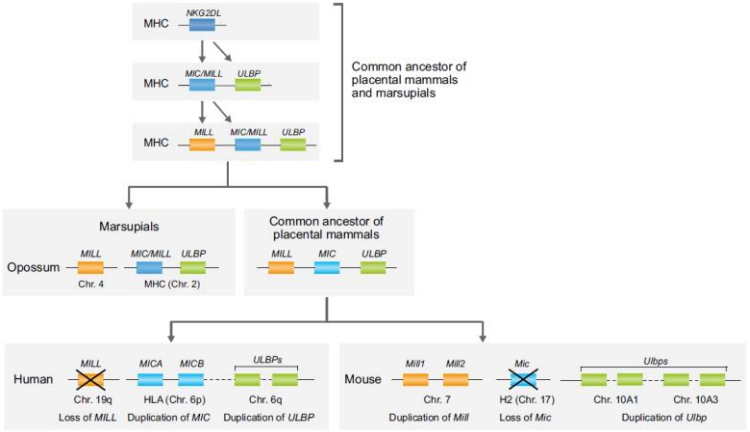
正解：b　（正答率：14.3%、a, cを選択した誤答が正答より多かった)

【解説】
進化的に、MHCは有顎類になってから出現する。免疫プロテアソームの出現はMHCクラスI分子と同時である。DM分子の出現時期は正確には分かっていないが、無顎類や無脊椎動物にはDM分子が存在しない。MHCクラスＩ様分子は霊長類のみに存在する訳ではなく、多くの哺乳類に存在する。また，CD1のように鳥類、爬虫類にも存在するものもある。

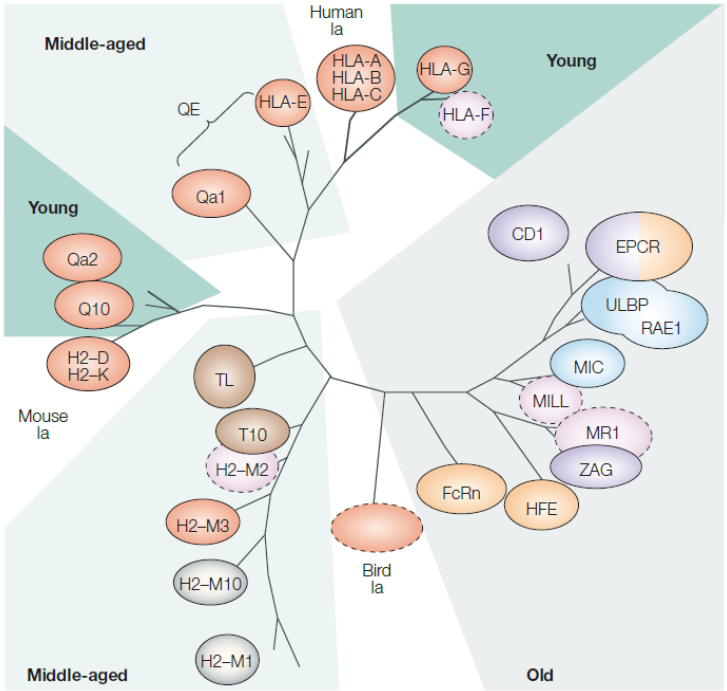
図3. MHCの系統発生



Kasahara, Sutoh. Immunol Rev 267: 72-87, 2015



Kasahara, Sutoh. Immunol Rev 267: 72-87, 2015



Rodgers, Cook. Nat Immunol 5: 459-471, 2005

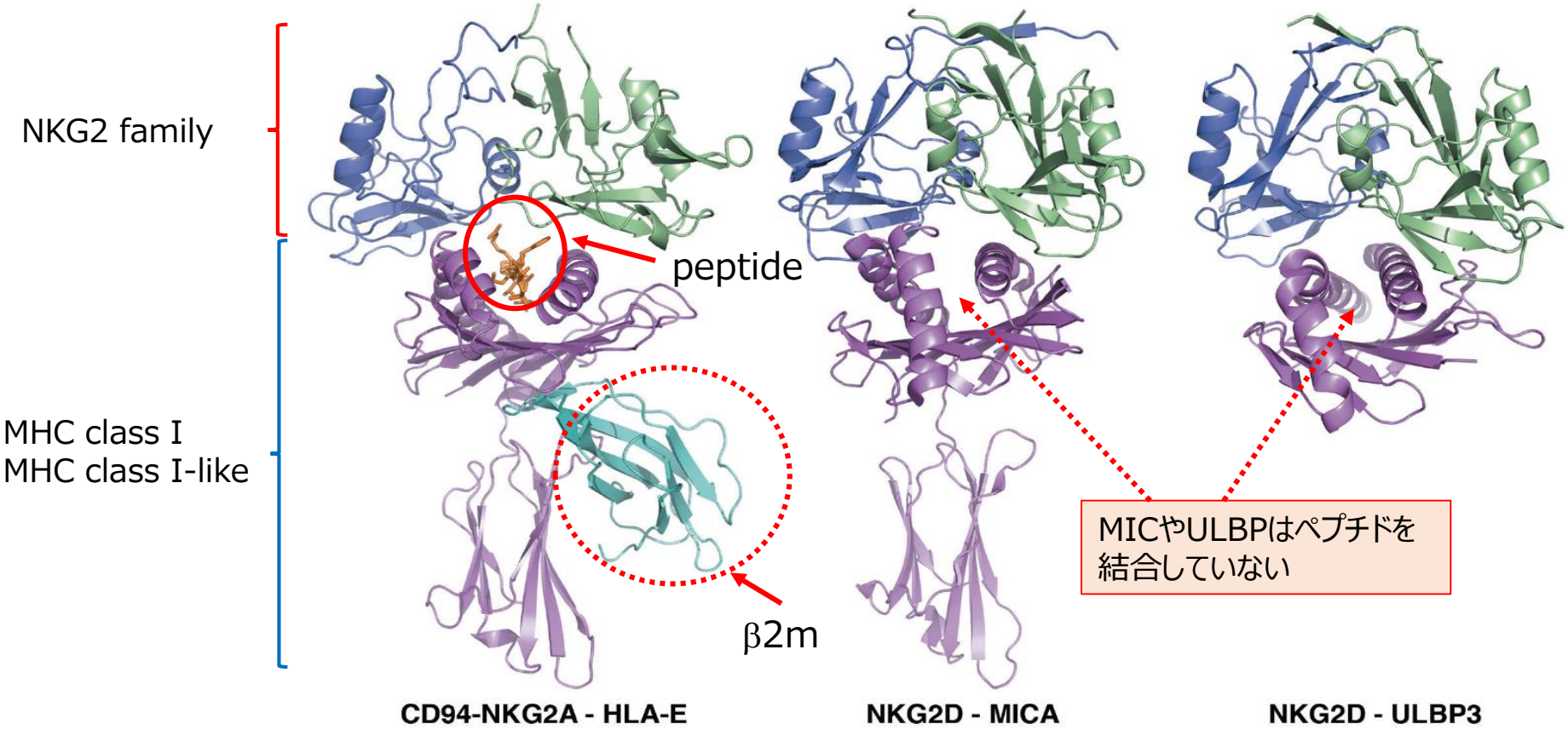
- MHCは有顎類（サメなどの軟骨魚類）で出現
- MHC様分子で最古はCD1, EPCR
- MIC, ULBPは遺伝子重複で生じ、独自に進化

問題12.
リガンドと受容体の関係について、**誤っている**組合せをa～eのうちから一つ選べ。
a.　CD1　-----　Vα24-Vβ8 TCR
b.　MICA　-----　NKG2D
c.　FcTn　-----　IgG
d.　HLA-E -----　αβTCR
e.　HLA-A -----　LILR

正解：d　（正答率：23.5 %、代表的な誤答：b, c, e）

【解説】
HLA-EはNK細胞レセプター（CD94/NKG2A, CD94/NKG2C）のリガンドである。その他の組合せは正しい。

図4. NKG2ファミリーとMHCクラスIおよびMHCクラスI様分子



- CD94/NKG2A, CD94/NKG2Cのリガンドは、HLA-E
- NKG2AはITIMあり（抑制シグナル）
- NKG2CはITAMあり（DAP12と結合＝活性シグナル）

Petrie, et al. J Exp Med 205(3): 725-735, 2008

問題13.
以下の遺伝子のうち、HLA遺伝子と同じ領域に存在しているものをa～eのうちから一つ選べ。

a. HFE
b. CD1
c. MR1
d. AZGP1
e. FCGRT

正解：a　（正答率：37.6 %、代表的な誤答：b, c)

【解説】
HFEはHLA領域と同じ染色体6p23に位置する。また、
CD1は1q22-q23、
MR1は1q25.3、
AZGP1は7q22.1、
FCGRTは19q13.33
にそれぞれマップされる。

問題14.
次の遺伝子のうち、MHCクラスI分子による抗原ペプチドの提示に関連する遺伝子として、最も適切な組合せをa～eのうちから一つ選べ。

1. TNF
2. PSMB8
3. C2
4. NOTCH4
5. TAP1

a 1, 3　b 1, 5　c 2, 4　d 2, 5　e 3, 4

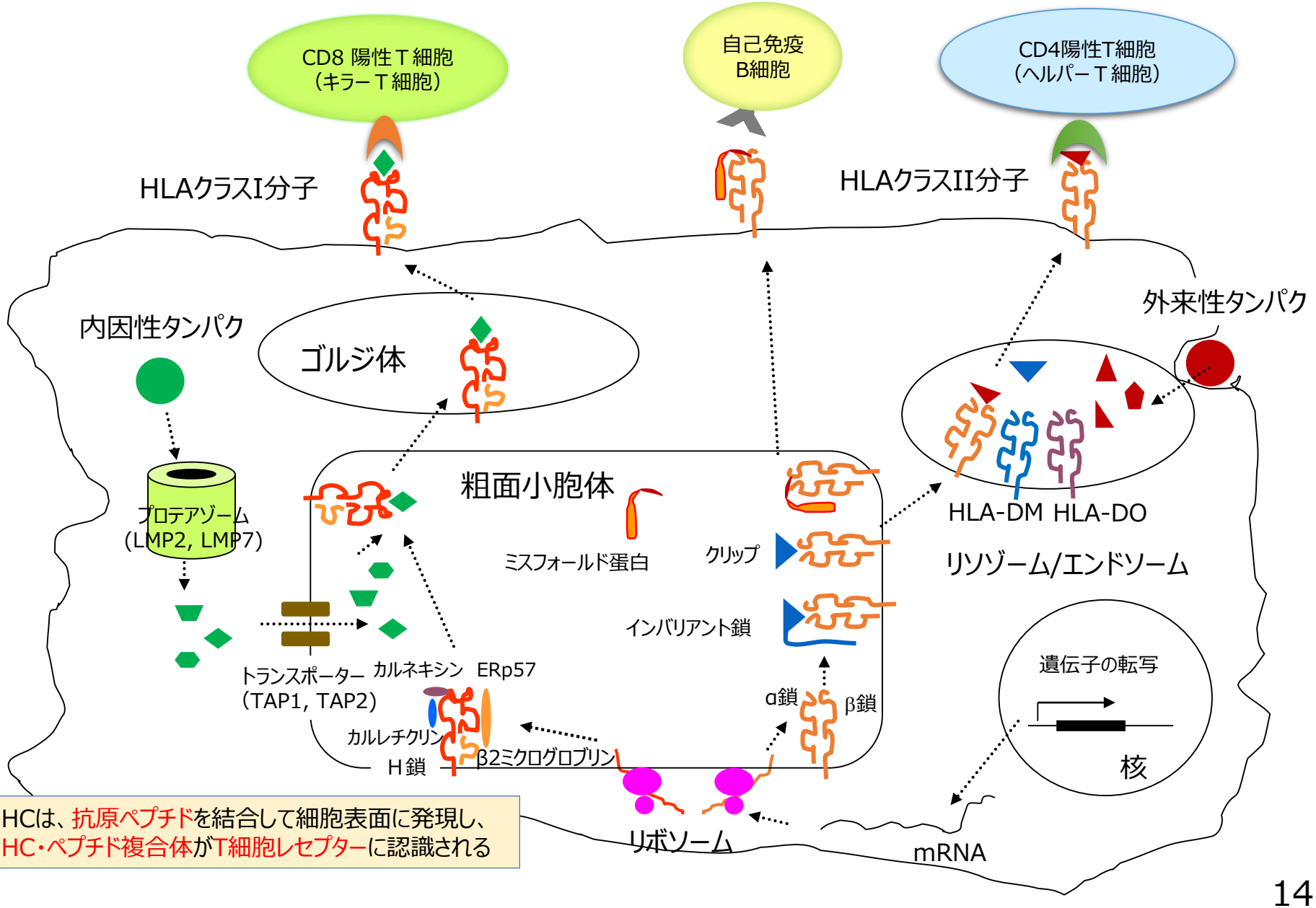
正解：d　（正答率：29.4 %、代表的な誤答：b)

テキスト原稿訂正：
（誤）滑面→（正）粗面

【解説】
細胞内タンパクがプロテアゾームで分解されて出来たペプチドは、トランスポーター(TAP;Transporter associated with Antigen Processing)の働きで**滑面粗面小胞体**内に輸送され、そのうちの一部がMHCクラスⅠ分子に結合する。PSMB8（Proteasome subunit beta type-8遺伝子）は、プロテアゾームのサブユニット（20S proteasome subunit beta-5i）の遺伝子である。なお、プロテアゾームのサブユニットには恒常的に発現するもの（beta-1, -2, -5）と、炎症時に誘導（インターフェロンγで誘導）されるもの（beta-1i, -2i, -5i）があり、炎症時には恒常性サブユニットが誘導性サブユニットに置き換わる（※）。また、TAP1はトランスポーターを構成する二量体分子の一つであり、ATPをエネルギー源としてペプチドの輸送を担う。なお、TNFはサイトカインであり、MHCクラスⅠ分子の発現を増強するが、抗原ペプチドを提示する機能を直接制御するものではない。C2は補体C2の遺伝子であり、NOTCH4は細胞内シグナル伝達分子をコードする。

※ポイント：恒常時のプロテアゾームと炎症時のプロテアゾームはサブユニットが異なる

図1．HLA分子による抗原提示機序



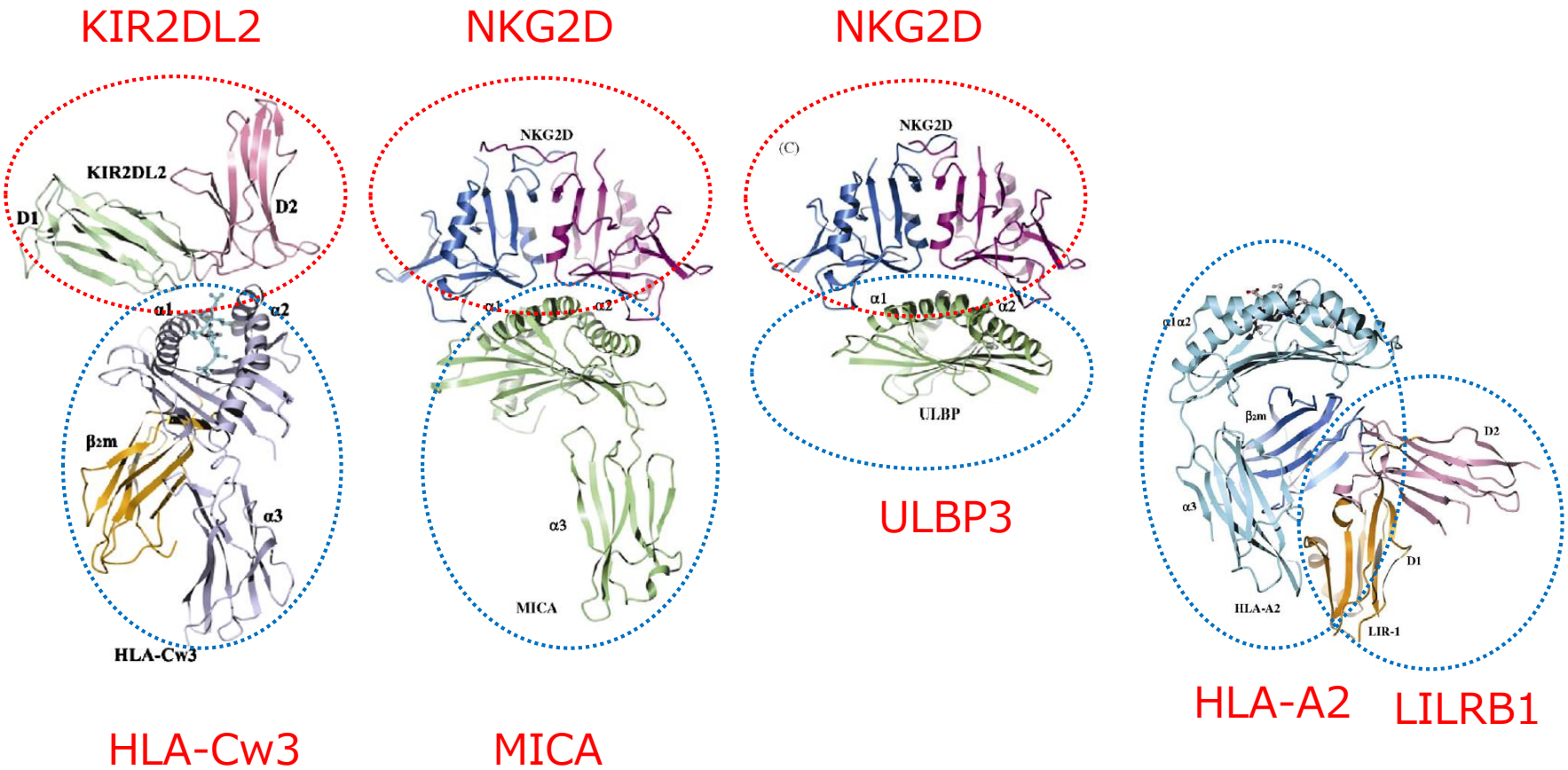
MHCは、抗原ペプチドを結合して細胞表面に発現し、
MHC・ペプチド複合体がT細胞レセプターに認識される

問題17.
抗原提示におけるHLA分子の機能に関して、正しい記述をa～eのうちから一つ選べ。
a. HLA-C分子はT細胞の活性化に抗原ペプチドを必要としない。
b. TAP遺伝子の転写産物はMHCクラスIIコンパートメントへのペプチドの輸送を行う。
c. HLA-DOおよびDM分子はHLAクラスI分子を介した抗原提示を制御する。
d. MICA/MICB分子はγδT細胞を活性化する事ができるが、ペプチドは提示しない。
e. HLA-C分子はNK細胞レセプター（NKG2A/CD94）のリガンドである。

正解:d　（正答率：25.9%、代表的な誤答：b, c, e)

【解説】
HLA-C分子によるT細胞活性化は抗原ペプチドを必要とする。
TAP1はMHCクラスI分子に結合するペプチドの輸送に関わる。
HLA-DOおよびDM分子はクラスII分子に結合する高親和性ペプチドの選択を制御する。
HLA-C分子はNK細胞レセプター（KIR）のリガンドであり、NK細胞レセプター（NKG2A/CD94）のリガンドはHLA-Eである。

図5. NK細胞レセプターとリガンドとの対応関係と結合位置



- KIRはHLAクラスI分子のα1, α2ドメインに結合
- NKG2DはMIC分子やULBP分子のα1, α2ドメインに結合
- LILRはHLAクラスI分子のα3ドメイン-β2mに結合

Deng et al. Sem Immunol 18: 159-166, 2006

問題18.
HLAはどのような分子によって識別されるか。正しい記述の組合せをa～eのうちから一つ選べ。
1. 抗体によって識別される。
2. KIR受容体群によって識別される。
3. MICA、MICB分子によって識別される。
4. TLR受容体群によって識別される。
5. LILR（またはILT）受容体群によって識別される。

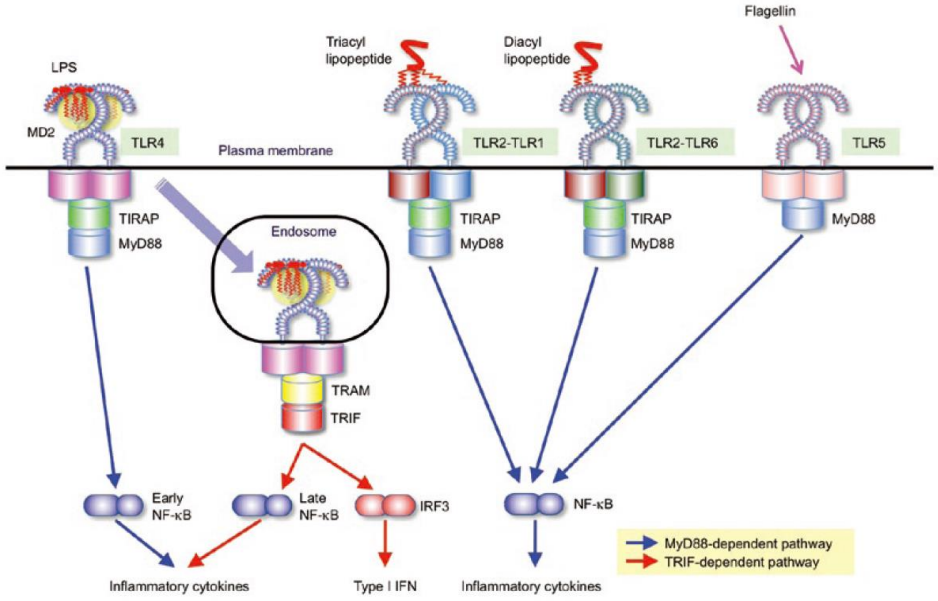
a 1, 2, 3　　b 1, 2, 5　　c 1, 4, 5　　d 2, 3, 4　　e 3, 4, 5

正解：b　（正答率：35.3 %、代表的な誤答：a, d)

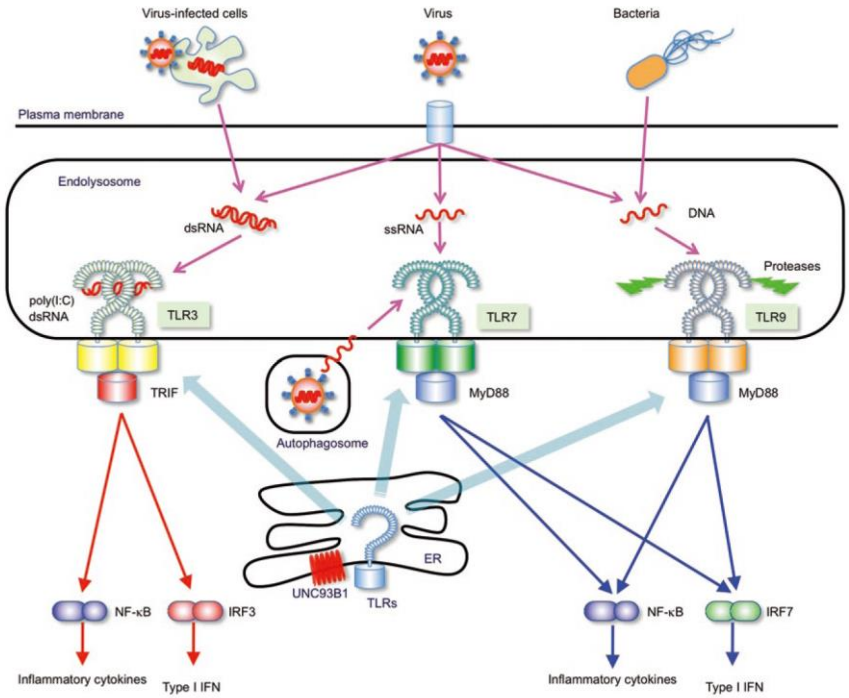
【解説】
MICA, MICB分子はNK細胞レセプター（NKG2D）によって認識される。TLR受容体群は自然免疫を担う細胞表面受容体ファミリーであり、TLR-1～TLR-11が知られている。TLR（toll-like receptor）受容体はそれぞれ特異的にリポ多糖（LPS）、リポタンパク質、フラジェリン、一本鎖RNA、二本鎖RNA、非メチルCpG DNAなどの外来微生物（細菌、ウイルス）由来の物質を認識する。その他の分子はいずれもHLAを識別（認識）する。

図6. Toll-like receptor (TLR)の多様性

細胞表面のTLR



細胞内のTLR



- TLR4 – LPS
- TLR2/TLR1 – 3アシル化リポペプチド
- TLR2/TLR6 –2アシル化リポペプチド
- TLR5 – フラジェリン

TLR3 – dsRNA, poly I:C
TLR7 – ssRNA
TLR9 - DNA

Kawai, Akira. Nat Immunol 11: 373-384, 2010

問題20.
自然免疫に関連する語句として、最も適切なものをa～eのうちから一つ選べ。
a. 抗体産生
b. 免疫記憶
c. HLA
d. パターン認識受容体
e. Tリンパ球

正解：d　（正答率：36.5 %、代表的な誤答：a, b, c）

【解説】
パターン認識受容体とは、微生物にしか存在しない物質PAMP（pathogen-associated molecular pattern）を認識する受容体の総称であり、その代表がTLRであるが、自然免疫を担う。その他の選択肢はいずれも獲得免疫に関連する。

問題23.
T細胞レセプターに関して、正しい記述をa～eのうちから一つ選べ。
a. MHC分子に結合したペプチドを認識するが、MHCの抗原性の認識には関与しない。
b. 胸腺内において、まずα鎖遺伝子の再編成が起こる。
c. 個々のT細胞の多くでは、単一のα鎖とβ鎖のペア、あるいはγ鎖とδ鎖のペアからなるヘテロ二量体として細胞表面に発現している。
d. T細胞の成熟に伴なって、γδ型からαβ型へのクラススイッチを生ずる。
e. 出生時期前後に、胎児型のγδ型から成人型αβ型へと変化する。

正解：c　（正答率：36.5 %、代表的な誤答：a, b, d）

【解説】
T細胞レセプターは、MHC-抗原ペプチド複合体を認識するが、MHCの抗原性（アロMHC）も認識する。胸腺内では、β鎖遺伝子の再構成が先行する。
クラススイッチはB細胞レセプター（免疫グロブリン）で生じる現象であり、T細胞レセプターでは生じない。
T細胞レセプター（γδ型とαβ型）には、胎児型、成人型の区別はない。

図７．T細胞レセプター遺伝子の再編成

ヒトTCRβ鎖遺伝子座 7q34 (620 kb)

ゲノムDNA
(再編成前)

DNA再編成（体細胞遺伝子組換え）

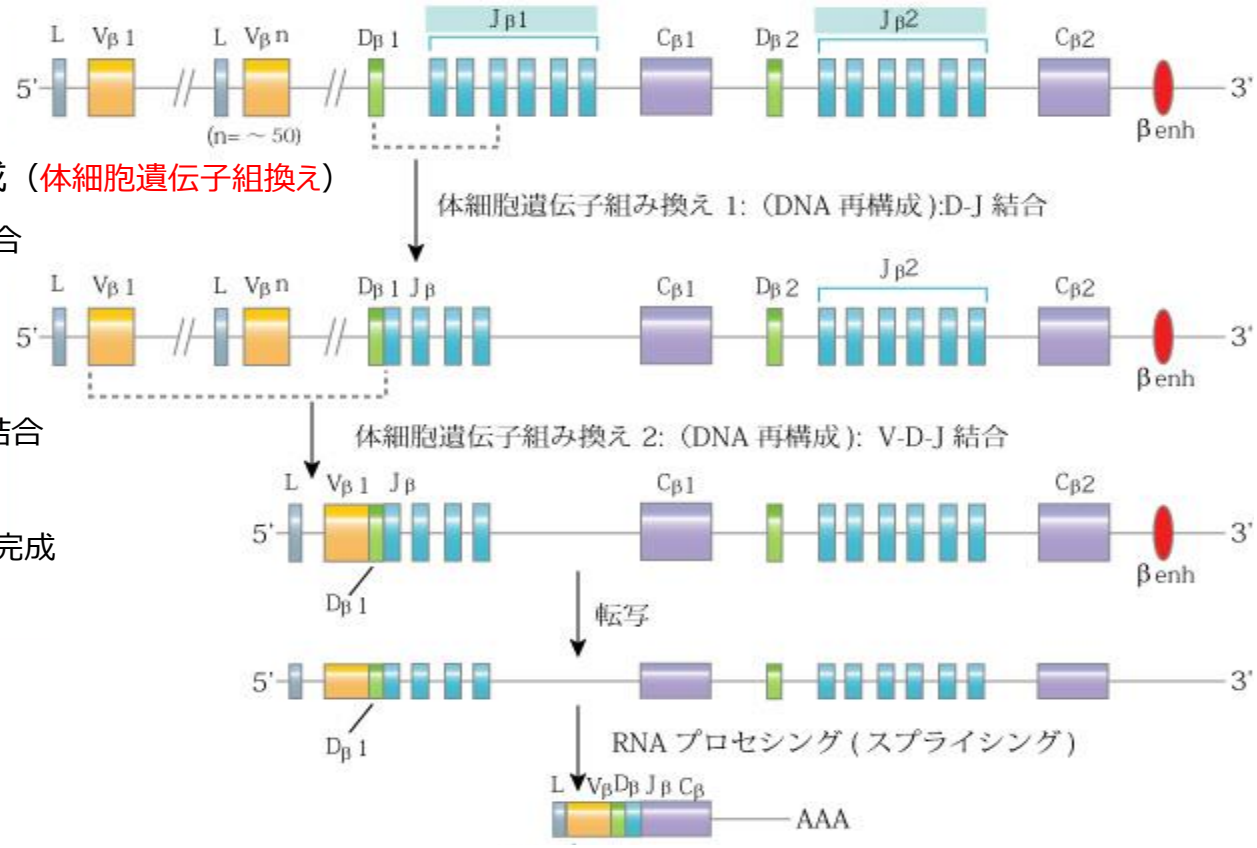
① D-J結合

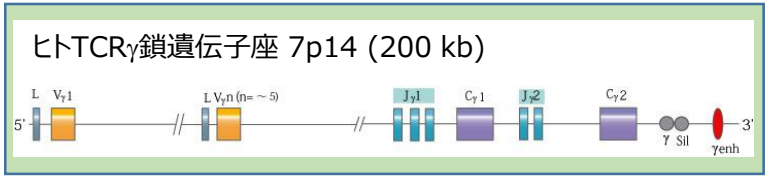
② V-DJ結合

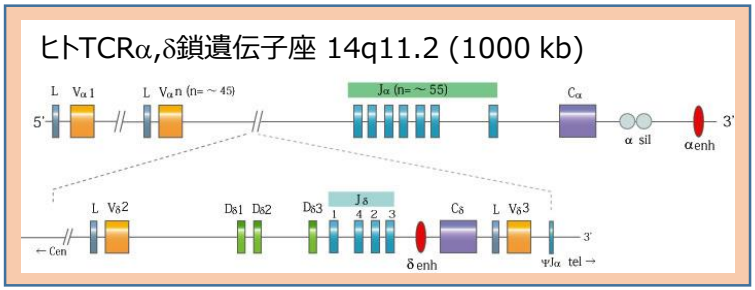
V-D-J結合の完成

転写RNA

mRNA







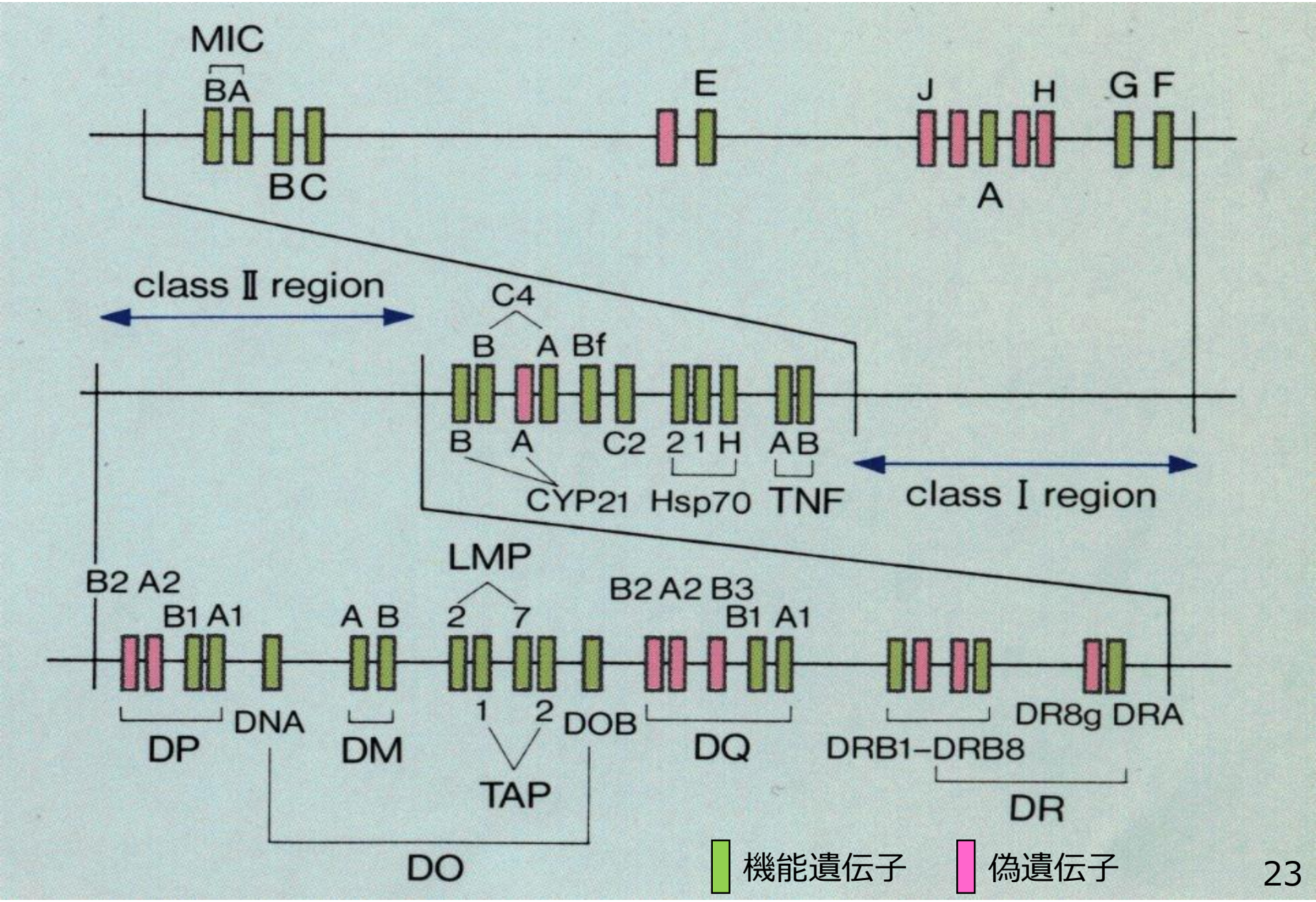
WikiPathologicaより改変引用：http://www.ft-patho.net/index.php?T-cell%20receptor%28TCR%29%20gene

問題34.
HLA領域内における遺伝子の配置に関して、正しい記述をa～eのうちから一つ選べ。
a. 先天性副腎過形成症候群の原因遺伝子はHLA-DRB1とHLA-DQA1の間に位置する。
b. 遺伝性ヘモクロマトーシスの原因遺伝子はHLA-AとHLA-Cの間に位置する。
c. 補体C4遺伝子はCYP21遺伝子と対をなして存在する。
d. TAP遺伝子はHLA-DPB1遺伝子と対をなして存在する。
e. TNF遺伝子はHLA-B遺伝子とMICA遺伝子の間に位置する。

正解：c　（正答率：19.0 %、代表的な誤答：a, b, e)

【解説】
先天性副腎過形成症候群の原因遺伝子はCYP21Bであり、C4B遺伝子に隣接して存在する。なお、CYP21Aは偽遺伝子であり、C4A遺伝子に隣接している。つまり、C4とCYP21は対をなして存在する。
遺伝性ヘモクロマトーシスの原因はHFE遺伝子の変異であるが、HFE遺伝子はHLA-AやHLA-Fよりもさらにテロメア側にマップされる。
TAP遺伝子にはTAP1, TAP2があるが、DPB1と対をなすものではない。
TNF遺伝子はMICA遺伝子よりもセントロメア側（HLA-B遺伝子と反対側）に存在する。

図８．HLA領域の遺伝子構成の概要

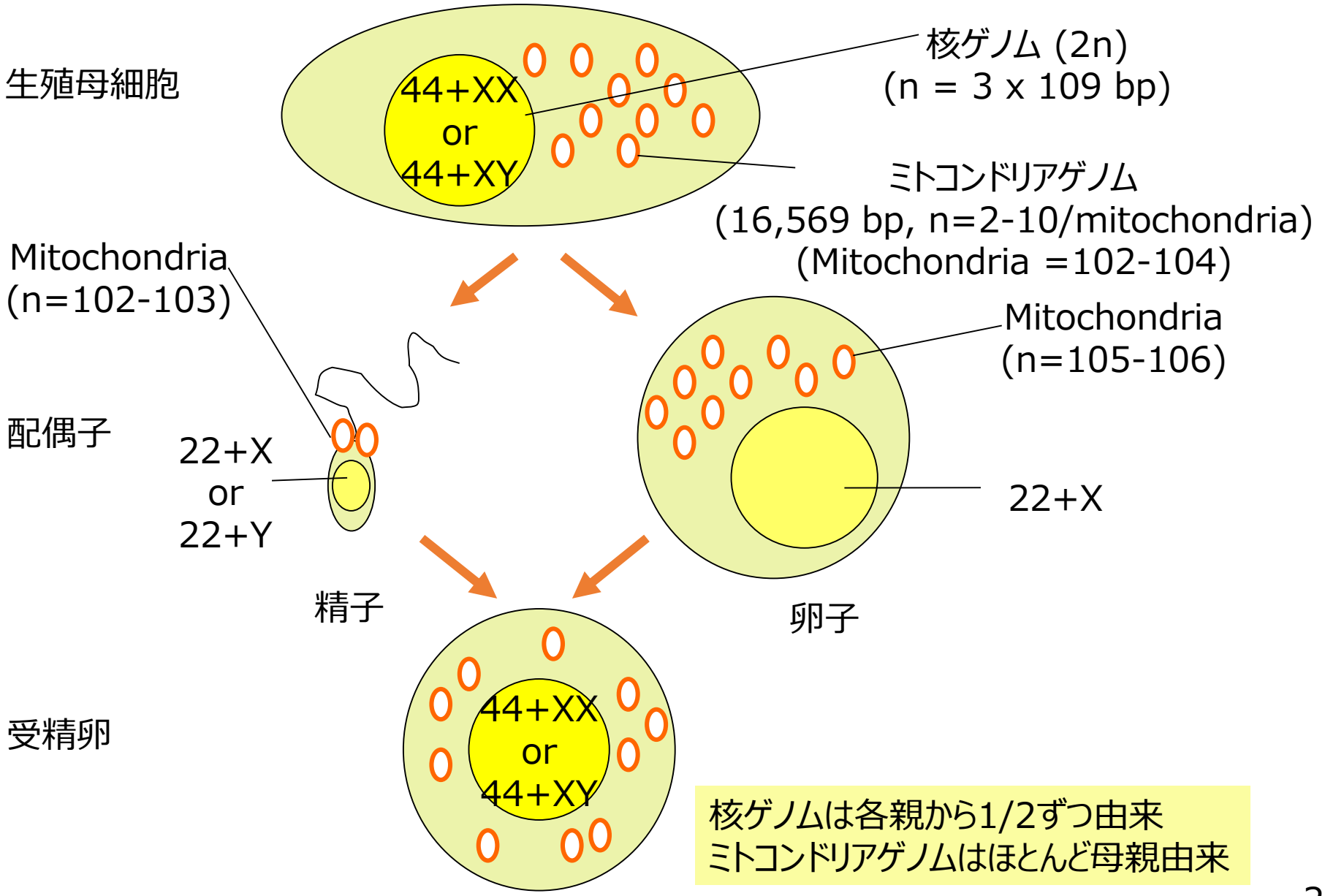


問題35.
父子鑑定を行うための遺伝マーカーとして**不適切なもの**をa～eのうちから一つ選べ。
a. 第1染色体上の多型遺伝子
b. X染色体上の多型遺伝子
c. Y染色体上の多型遺伝子
d. ミトコンドリア上の多型遺伝子
e. a～eのいずれでも父子鑑定が可能である

正解：d　（正答率：38.8 %、代表的な誤答：b, c, e)

【解説】
ミトコンドリアは卵子の成熟過程で増加する。また、精子にもミトコンドリアがある（中片）が、受精の際には精子の頭部のみが卵子に入る（中片は卵子内に入らない）ため、受精卵のミトコンドリアは卵子由来である。すなわち、ミトコンドリア遺伝子は母親由来であるため、父子鑑定には使えない。

図９．生殖細胞における核とミトコンドリアの遺伝情報



核ゲノムは各親から1/2ずつ由来
ミトコンドリアゲノムはほとんど母親由来

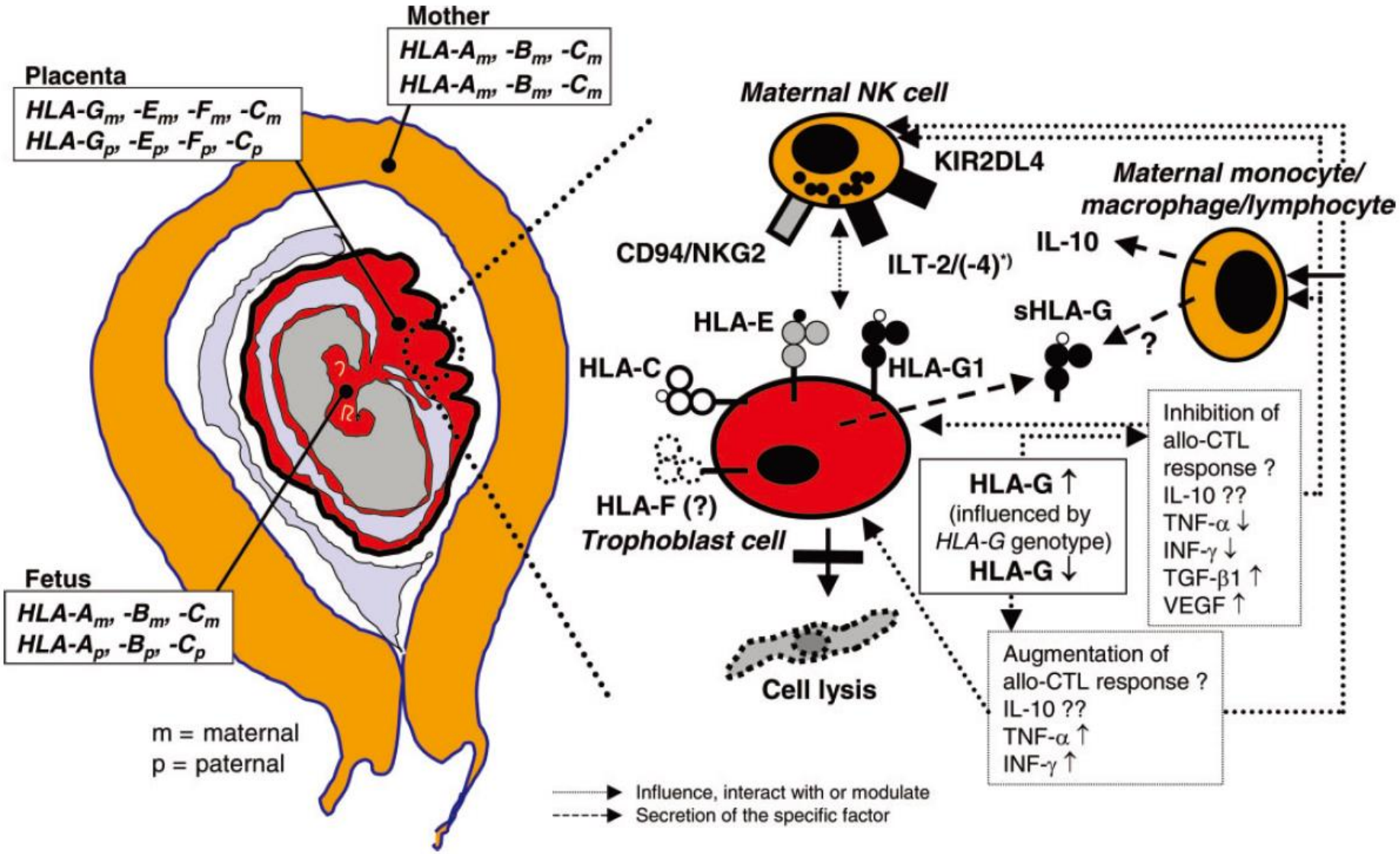
問題36.
胎児成長に関わる胎盤の機能維持には、母体のNK細胞から分泌される種々のサイトカインが重要であるが、これはどのHLA分子の認識によるものか。もっとも適切なものをa～eのうちから一つ選べ。

a. 胎盤トロホブラスト上のHLA-G
b. 胎盤トロホブラスト上のHLA-E
c. 母体樹状細胞上のHLA-E
d. 母体樹状細胞上のHLA-G
e. a～dのいずれでもない

正解：b　（正答率：26.2 %、代表的な誤答：a）

【解説】
HLA-Gは、古典的HLAクラスI分子と同様に、細胞内に存在するタンパクの分解産物であるペプチドを結合している。一方、HLA-Eは、HLAクラスⅠ分子のシグナルペプチドを結合している。胎盤トロホブラストにはHLA-GおよびHLA-Eが発現しているが、この際HLA-Gはトロホブラスト由来ペプチドを結合し、HLA-Eはトロホブラストに強発現するHLA-Gのシグナルペプチドを結合している。HLA-EはNK細胞レセプター（抑制型CD94/NKG2Aおよび活性型CD94/NKG2C）のリガンドであるが、これはCD94/NKG2AよりもCD94/NKG2Cの方に強く結合する。母体NK細胞はCD94/NKG2Cを発現しており、このためHLA-Eを認識すると活性化する。HLA-Gは抑制型NK細胞レセプターであるLILR-B1/B2のリガンドである。なお、HLA-Gが活性型NK細胞レセプターであるKIR2DL4のリガンドであるとする報告もあるが、今のところコンセンサスを得られていない。このように、胎児成長に関わる胎盤の機能維持に重要な種々のサイトカインは、胎盤トロホブラスト上のHLA-Eの認識により活性化された母体NK細胞から分泌される。

図10. 胎盤におけるHLA-GおよびHLA-Eの機能



Hviid. Hum Reprod Update 12: 209-232, 2009

問題42.
血清学的HLA検査方法に関して、正しい記述の組み合わせをa～eのうちから一つ選べ。
1. LCT法は、Leukocyte Cytotoxicity Testの略である。
2. HLA-ABCのタイピングにはB細胞が、HLA-DRの場合にはT細胞が用いられる。
3. ナイロンウールカラム法は、B細胞がナイロンウールによく付着することを利用したB細胞分離法である。
4. HLA抗原の判定では、2種類以上の抗血清による反応性を考慮することが望ましい。
5. HLA抗原頻度は集団・民族によって異なるため、日本人のタイピングを目的とする場合は、日本人由来の抗血清を収集することが効率的である。

a. 1, 2, 3　b. 1, 2, 5　c. 1, 4, 5　d. 2, 3, 4　e. 3, 4, 5

正解：e　（正答率：34.1 %、代表的な誤答：c)

【解説】
LCT法は、Lymphocyte Cytotoxicity Testの略語である。
血清学的タイピングにおいて、HLAクラスIのタイピングにはT細胞、クラスIIのタイピングにはB細胞が用いられる。

問題43.
HLAの歴史に関して、正しい記述をa～eのうちから一つ選べ。
a. HLA-MICAの多型は経産婦の子に対する抗血清から明らかになった。
b. HLA-A, B, Cの多型は、当初MLR反応で解析された。
c. HLA-DR, DQの多型はPCRを用いたDNA解析で発見された。
d. HLA-DPの多型は、感作リンパ球試験(primed lymphocyte test)により明らかとなった。
e. マイナー組織適合性抗原はゲノム解析により発見された。

正解：d　（正答率：25.0%、代表的な誤答：a, c, e)

【解説】
MICAの多型は遺伝子レベルの解析から明らかになったものである。
MLR反応で多型が解析されていたのはHLA-Dであり、これはHLAクラスII分子（主にHLA-DR）の多型を反映したものである。なお、HLA-DRの名称は、HLA-D related antigenに由来する。つまり、HLA-DR, DQの多型は、PCRを用いたDNA解析が行われる以前から、抗血清への反応性の違いとして知られていた。
また、マイナー組織適合性抗原にはHA-1, HA-2など約20種類が知られているが、特定のHLAクラスI分子が提示する抗原ペプチドに多型がある場合に、これをT細胞が識別する。つまり、HLA一致ペア間の造血幹細胞移植におけるGVHDはマイナー組織適合性抗原の違いに起因するものである。

図11. HLA分子の多様性の命名は歴史的産物である-1

血清学的分類（国際ワークショップで討議→WHO命名委員会）

国際ワークショップで決めた群にwをつける
→本体分子が明らかにされるとwを除くが、
wを除くと混乱が生じる場合は残す

1）抗血清などで区別ができた順に座位を命名
座位名は歴史的産物である
HL-A
→ HLA-A, HLA-B, HLA-C, (HLA-Dw→DR, DQ, DP),
HLA-E, HLA-F, HLA-G・・・

2）特異性が決まった順に抗原を命名
抗原名（番号）には生物学的な意味はない
HL-A1, -A2, -A3, -A4, -A5, -A6, -A7, -A8・・・
→ HLA-A1, -A2, -A3, -Bw4, -B5, -Bw6, -B7, -B8・・・

3）同じ特異性が細分化されて命名（スプリット抗原）
区別する抗血清がみつかると細分化される
HLA-A10→A25, A26, A66
HLA-B5→B51, B52, B5102, B5103
など

図12. HLA分子の多様性の命名は歴史的産物である-2

4) 混合リンパ球反応(MLR)で決まった座位に対応する血清型を命名
　HLA-D座（Dw）の発見
　→対応するHLA-DR抗原（Dw1とDR1の対応など）を命名

5) 刺激混合リンパ球反応(PLT)で決まる座位の抗原型を命名
　HLA-DP座の発見
　→HLA-DP抗原（DPw1など）を命名

6) 異なるHLA型のグループが抗原性（エピトープ）を共有することがある
　HLA-Bw4, -Bw6（Bパブリックエピトープ）
　など

7) 連鎖した座位の抗原が発現する
　HLA-DR15, -DR16 と DR51
　HLA-DR3, -DR5, -DR6 と DR52
　HLA-DR4, -DR7, -DR9 と DR53
　はそれぞれ連鎖