

HLA-DRB1*14:01 と DRB1*14:54 に関するアナウンスメント

日本組織適合性学会
標準化委員会

経緯:

HLA-DRB1*14:54 は 2005 年に報告された比較的新しいアレルであるが、欧米の調査で既にタイプされている HLA-DRB1*14:01 の多くが DRB1*14:54 であることが判明してきた。

近年、韓国、台湾などアジア地域の調査結果が公表され、ほぼ 100%HLA-DRB1*14:54 であった。日本国内でも、いくつかの施設で調査が行われており、本学会の呼びかけで集計したところ 6 施設 728 検体の全検体で HLA-DRB1*14:54 と判定された。

両アレルの塩基配列の違いは HLA-DRB1 座の Exon3 に存在しており、現在使用されている多くの HLA-DRB1 座タイピング試薬が Exon2 の変異を検出していることから、両者の分布を明確にすることが出来ず、現在の混乱を招いている。

詳細:

HLA-DRB1*14:54 は、DRB1*14:01:01 のコドン 112 (Exon3) が TAC (Tyr) → CAC (His) に置換したアレルである。HLA-DRB1*14:01 には同義置換アレルが他に 2 種類 (DRB1*14:01:02 と DRB1*14:01:03) 報告されており、これらの Exon3 領域の塩基配列は未報告である。また、HLA-DRB1*14:01:01 のコドン 112 と同じ塩基配列を持つ DRB 座のアレルは、DRB4*01:06 だけでありユニークな配列といえる。

コドン 112 の塩基置換によるアミノ酸変異は、HLA-DRB1 分子の β_2 ドメインに位置しており、HLA-DR 分子の抗原認識あるいは T 細胞受容体との相互作用には直接影響しない部位と考えられている。

HLA-DRB1*14:01 と DRB1*14:54 の分布は、欧米の調査で 1:9 の比率であるが、アジア各集団では 0:10 の比率であった。両アレルの特徴的なクラス II ハプロタイプは、以下のとおりである。

DRB1*14:01-DRB3*02:01-DQB1*05:03

DRB1*14:54-DRB3*02:02-DQB1*05:02 or DQB1*05:03

問題点:

- ①過去に HLA-DRB1*14:01 とタイプされた結果は、アジアの集団では DRB1*14:54 である可能性が極めて高い。
- ②今後もタイピング法によって、HLA-DRB1*14:01 と DRB1*14:54 が混在することになる。
- ③ドナーの表記と患者の表記に食違いが生じ、適切な適合検索が出来なくなる。

対応:

- ① Exon2 だけの HLA タイピングの場合, 結果を HLA-DRB1*14:01/54 と表記するべきである。
- ② Exon3 までの HLA タイピングを行った場合, 確定したアリル (HLA-DRB1*14:01 または DRB1*14:54) を表記する。
- ③ 2010 年 4 月から施行された新表記法の”P”, ”G”を付記するアリル表記法も活用する。
新表記法については, 日本組織適合性学会「タイピング結果のアリル表記法と結果報告の原則」を参照 (<http://jshi.umin.ac.jp/standarization/index.html>)。また”G”を付記する新表記法の例として, HLA-DRB1*14:01:01 と DRB1*14:54 のように Exon 2 の塩基配列が一致する場合, DRB1*14:01:01G と表記する。
- ④ 適合検索では, HLA-DRB1*14:01 を含むアリルコードに DRB1*14:54 を要素アリルとして追加して管理することが望ましい。
- ⑤ 日本人で多くみられるアリル (高頻度アリル) は, HLA-DRB1*14:01 から DRB1*14:54 に変更する。

参考文献:

- IMGT HP : http://www.ebi.ac.uk/cgi-bin/imgt/hla/get_allele.cgi?DRB1*14:54
- Corell A, Cox ST, Soteriou B, Ramon D, Madrigal JA, Marsh SGE. Complete cDNA sequences of the HLA-DRB1*14011, *1402, *1403 and *1404 alleles. *Tissue Antigens* 2002; 59: 66-69.
- Horn PA, Albis-Camps M, Verboom M, Bunce M, Yousaf K, Williams S, et al. The nature of diversity of HLA-DRB1 exon 3. *Tissue Antigens* 2007; 70: 335-337.
- Nagy M, Entz P, Otremba P, Schoenemann C, Murphy N, Dapprich J. Haplotype-specific extraction: a universal method to resolve ambiguous genotypes and detect new alleles – demonstrated on HLA-B. *Tissue Antigens* 2007; 69: 176-180.
- Lee KW, Jung YA. Additional sequence analysis outside exon 2 clarifies DRB1*12 and DRB1*14 allelic frequencies in Koreans. *Hum Immunol* 2009; 70: 464-467.
- Yang KL, Chen SP, Shyr MH, Lin PY. High-resolution human leukocyte antigen (HLA) haplotypes and linkage disequilibrium of HLA-B and -C and HLA-DRB1 and -DQB1 alleles in a Taiwanese population. *Hum Immunol* 2009; 70: 269-276.
- Xiao Y, Lazaro AM, Masaberg C, Haagenson M, Vierra-Green C, Spellman S, et al. Evaluating the potential impact of mismatches outside the antigen recognition site in unrelated hematopoietic stem cell transplantation. HLA-DRB1*1454 and DRB1*140101. *Tissue Antigens* 2009; 73: 595-598.
- Furst D, Solgi G, Schrezenmeier H, Mytilineos J. The frequency of DRB1*1454 in South German Caucasians. *Tissue Antigens* (Early View, Date: February 2010).
- S. G. E. Marsh, E. D. Albert, W. F. Bodmer, et al. Nomenclature for factors of the HLA system, 2010. *Tissue Antigens* 2010; 75: 291-455.