

4002352

H L A 分子・ペプチド結合体による 疾患感受性制御の機構の研究

(課題番号：09470060)

平成9年度～平成11年度科学研究費補助金(基盤研究(B)(2))研究成果報告書

平成12年3月

研究代表者 片 桐 一
(旭川医科大学 副学長)

はしがき

HLA 分子の特徴の一つは、分子をコードする遺伝子座に多数の対立遺伝子が存在し、そして対立遺伝間の差異は HLA 分子の一次構造の差として発現されることである。

この一次構造の差異（遺伝的多型性）は、そこに結合するペプチドを選択し、そして特定の病原微生物や外来抗原に対する免疫応答の個体差及び HLA との相関が明らかにされている特定の疾患の発症を制御しているものとみなされる。

特定の疾患の発症・経過に関わる HLA 分子、抗原性ペプチド、T 細胞の分子間相互関係を明らかにするために HLA 分子に結合するペプチドのアリル特異的アミノ酸配列（モチーフ）を明らかにしてきた。そして、白樺花粉症の発症に関わる花粉抗原ペプチド、Vogt—小柳—原田病、インスリン依存性糖尿病（IDDM）等の自己免疫疾患の発症に関わる可能性のある抗原性ペプチド、メラノーマ免疫に関わるペプチドを HLA 分子との結合性、T 細胞活性化により解析した。

これらの研究は、主にヒト材料を用いて進められたが、個体レベルでの研究に困難さがあり、十分な数量の成績を得づら難点があるため、一部ではヒト疾患の実験モデル動物を使用した。これらの研究はヒト疾患の病態の分子機構の一端を明らかにし、将来のペプチド療法の基盤となるものと思われる。

研究組織

- 研究代表者 : 片桐 一 (旭川医科大学, 副学長)
研究分担者 : 木村 昭治 (旭川医科大学医学部, 基礎看護学講座, 教授)
研究分担者 : 佐藤 啓介 (旭川医科大学医学部, 第2病理学講座, 講師)
研究分担者 : 小林 博也 (旭川医科大学医学部, 第2病理学講座, 助手)
研究分担者 : 青木 直子 (旭川医科大学医学部, 第2病理学講座, 助手)

研究経費

平成 9 年度	8,800 千円
平成 10 年度	2,200 千円
平成 11 年度	2,500 千円
計	13,500 千円

研究発表

(1) 学会誌 等

1. 水本桂子, 木村昭治, 安部裕介, 植原元晴, 片桐 一 :
白樺花粉抗原 T 細胞エピトープの解析. 北海道医誌, 72(1):59-67, 1997
2. Y. Abe, S. Kimura, T. Kokubo, K. Mizumoto, M. Uehara, and
M. Katagiri: Epitope analysis of birch pollen allergen
in Japanese subjects. J. Clin. Immunol. 17(6):485-493, 1997
3. H. Kobayashi, T. Kokubo, K. Sato, S. Kimura, K. Asano, H. Takahashi,
H. Iizuka, N. Miyokawa, and M. Katagiri: CD4⁺ T cells from
Peripheral Blood of a Melanoma Patient Recognize Peptides
Derived from Nonmutated Tyrosinase. Cancer Res. 58(2):
296-301, 1998
4. 岡本美穂, 木村昭治, 片桐 一: Mtv7 SAG の T 細胞活性化における MHC
クラス II 分子と Mtv 7 SAG 細胞膜近位部の必要性. 北海道医誌, 73(3):205-
214, 1998
5. H. Kobayashi, T. Kokubo, M. Takahashi, K. Sato, N. Miyokawa,
S. Kimura, R. Kinouchi, and M. Katagiri : Tyrosinase epitope
recognized by an HLA-DR-restricted T-cell line from a
Vogt-Koyanagi-Harada disease patient. Immunogenetics,
47 (5): 398-403, 1998
6. 佐藤啓介, 小林博也, 片桐 一 : HLA 分子結合ペプチド-免疫および疾患
感受性制御をめざして-. 移植, 34(1):1-13, 1999
7. T. Ogino, K. Sato, N. Miyokawa, S. Kimura, and M. Katagiri :
Importance of GAD65 peptides and I-A^{g7} in the development of
insulinitis in NOD mice. Immunogenetics, in press

(2) 口頭発表

1. 片桐 一: HLA 分子による免疫及び疾患感受性の制御. 第 77 回北海道医学
大会 (トピックス), 旭川, 9 月 27 日, 1997
2. 小久保 拓, 小林博也, 佐藤啓介, 三代川齊之, 木村昭治, 片桐 一:
ムチンコア蛋白 MUC1 分子抗原ペプチドによる乳癌患者 T 細胞活性化の
解析. 第 86 回日本病理学会総会, 札幌, 6 月 4 日, 1997
3. 荻野 武, 佐藤啓介, 木村昭治, 片桐 一: NOD マウスにおける GAD65
T 細胞エピトープの解析. 第 27 回日本免疫学会総会・学術集会,
札幌, 10 月 31 日, 1997

4. 荻野 武, 佐藤啓介, 三代川齊之, 木村昭治, 片桐 一: NOD マウスにおける GAD65T 細胞エピトープの解析. 第 87 回日本病理学会総会, 広島, 10 月 16 日, 1998
5. 高橋学位, 小林博也, 佐藤啓介, 木村昭治, 片桐 一: 溶連菌 M6 蛋白相同性ヒト 50kDa Type1 keratin peptide による乾癬患者末梢血での T-cell の反応. 第 28 回日本免疫学会総会・学術集会, 神戸, 12 月 4 日, 1998
6. 荻野 武, 佐藤啓介, 三代川齊之, 木村昭治, 片桐 一: NOD マウスにおける GAD65 特異的 T 細胞クローンの活性化に対する I-A^{g7} β鎖 56 番, 57 番の重要性についての検討. 第 28 回日本免疫学会総会・学術集会, 神戸, 12 月 4 日, 1998
7. 佐藤啓介, 小林博也, 小久保 拓, 高橋学位, 木村昭治, 片桐 一: メラノサイト関連疾患 (メラノーマ・原田病) における CD4⁺T 細胞が認識する Tyrosinase エピトープの解析. 第 57 回日本癌学会総会, 横浜, 10 月 1 日, 1998
8. 佐藤啓介, 植原元晴, 荻野 武, 熱田義顕, 青木直子, 小林博也, 木村昭治, 片桐 一: 日本産白樺花粉抗原 Betv1 の T 細胞および IgE エピトープの検討. 第 88 回日本病理学会総会, 東京, 4 月 6 日, 1999
9. 青木直子, 木村昭治, 滝山由美, 佐藤啓介, 片桐 一: マクロファージにおける DAP12 の発現と機能解析. 第 29 回日本免疫学会総会・学術集会, 京都, 12 月 2 日, 1999

(3) 出版物

1. 片桐 一: 主要組織適合系と移植・疾患感受性. 新病理学総論 (菊地浩吉, 吉木敬編), 南山堂, 東京, 1998