

# 日本組織適合性学会誌

第 20 卷第 3 号 平成 25 年 12 月 20 日発行

## 目 次

### 日本組織適合性学会からのお知らせ

第 23 回 日本組織適合性学会大会のご案内	137
日本組織適合性学会会則および細則 一部改訂のお知らせ	138
2014 年度学会賞ならびに学術奨励賞の募集について	140
第 18 回 HLA-QC ワークショップのご案内	143
平成 26 年度 認定 HLA 検査技術者講習会のお知らせ	148
認定 HLA 検査技術者及び認定組織適合性指導者認定制度規則	149
平成 26 年度 認定 HLA 検査技術者認定試験申請要領	156
平成 26 年度 認定組織適合性指導者資格認定試験申請要領	158
平成 26 年度 認定組織適合性指導者および認定 HLA 検査技術者認定証更新申請要領	160
平成 25 年度 認定組織適合性指導者および認定 HLA 検査技術者登録名簿	162

平成 25 年度 HLA 検査技術者認定試験に関する報告	木村彰方, 石川善英, 一戸辰夫, 太田正穂 田中秀則, 徳永勝士, 成瀬妙子, 西村泰治 平山謙二, 湯沢賢治	163
------------------------------	--	-----

### 総説

pH 応答性ポリマー修飾リポソームを用いた抗原デリバリーとがん免疫治療への応用	弓場英司	181
IκBL mapped within the HLA region is a novel regulator of alternative splicing involved in the pathogenesis of immune-related diseases	Jianbo An, Akinori Kimura	191
第 12 回日本組織適合性学会・近畿地方会のご案内		199
日本組織適合性学会 平成 24 年度決算報告書		200
日本組織適合性学会誌 MHC の投稿規定		201
編集後記		204

## 第 23 回 日本組織適合性学会大会のご案内

第 23 回日本組織適合性学会大会

大会長 平山謙二

初冬の候、皆様におかれましては益々ご清祥のことと思います。第 23 回大会は「MHC 最前線一個性差の科学と先端医療」をテーマとして、MHC の生物学的な意味を掘り下げるとともに、とくに移植や再生医療など MHC を基盤とした臨床での最前線の成果を取り上げたいと準備しています。会場（長崎大学坂本（医学部）キャンパス）は浦上駅から直ぐで交通便の良いところにあります。多数のご参加をお待ち致しております。

**会 期：**平成 25 年 9 月 13 日（土）～ 15 日（月・祝）

**会 場：**長崎大学医学部キャンパス（坂本キャンパス）

〒 852-8523 長崎市坂本 1-12-4

TEL 095-819-7820

### 大会内容（予定）

1. 特別講演 3 題
2. シンポジウム 2 題
3. 一般演題・学会賞・学術奨励賞候補者発表
4. QC ワークショップ，認定技術者講習会（大会・教育講演を兼ねる）
5. ランチョンセミナー，その他

### 大会事務局

本大会に関するお問い合わせは、下記の大会事務局にお願いいたします。

長崎大学大学院 移植・消化器外科

〒 852-8102 長崎市坂本 1-7-1

第 23 回 日本組織適合性学会大会 事務局（高槻光寿）

E-mail: [jshi23@nagasaki-u.ac.jp](mailto:jshi23@nagasaki-u.ac.jp)

※一般演題募集要項，参加費，プログラムの詳細，その他については、日本組織適合性学会ホームページで順次お知らせします。なお、演題登録期間は 2014 年 4 月 16 日～ 5 月 31 日を予定しています。

## 日本組織適合性学会会則および細則 一部改訂のお知らせ

平成 25 年 9 月 15 日に開催された、第 22 回日本組織適合性学会の総会で承認されました、会則および細則の一部改訂につきまして、お知らせ致します。新旧対照表は以下のとおりで、修正箇所を下線で示します。

## 日本組織適合性学会会則の一部改正 新旧対照表

新	旧
<p>(事業)</p> <p>第 4 条 本会は、前条の目的を達成するために次の事業を行う。</p> <p>1. (略)</p> <p>2. <u>会員間の研究情報交換ならびに社会への情報発信に資する資料や研究成果の発表</u></p> <p>3. ~ 5. (略)</p>	<p>(事業)</p> <p>第 4 条 (同左)</p> <p>1. (略)</p> <p>2. <u>研究資料の刊行</u></p> <p>3. ~ 5. (略)</p>
<p>(役員)</p> <p>第 11 条 本会に次の役員を置く。</p> <p>会長：1 名</p> <p>理事：<u>原則として 9 名</u></p> <p>監事：2 名</p> <p>評議員：<u>50 名程度</u></p> <p>指名理事：若干名</p>	<p>(役員)</p> <p>第 11 条 (同左)</p> <p>会長：(同左)</p> <p>理事：<u>若干名</u></p> <p>監事：(同左)</p> <p>評議員：<u>若干名</u></p> <p>指名理事：(同左)</p>
<p>(職務)</p> <p>第 13 条 本会の役員の職務は次のとおりとする。</p> <p>1. (略)</p> <p>2. 理事及び指名理事は理事会を構成し、この会則に定められた事項を議決する。各理事は、<u>認定制度</u>、庶務、会計、編集、渉外などの業務を分掌する。</p> <p>3., 4. (略)</p>	<p>(職務)</p> <p>第 13 条 (同左)</p> <p>1. (略)</p> <p>2. 理事及び指名理事は理事会を構成し、この会則に定められた事項を議決する。各理事は、庶務、会計、編集、渉外などの業務を分掌する。</p> <p>3., 4. (略)</p>
<p>(学術集会)</p> <p>第 16 条 学術集会は、原則として年 1 回行い、大会長がこれを主宰する。大会長は、理事会および評議員会の議を経て会長が委嘱する。また、大会長は、学術集会を主催する上でその補佐を行う大会幹事 1 名をおくことができる。大会幹事は、大会長が推薦し、理事会、評議員会の議を経て、大会長が任命するものとする。<u>大会長は参加者が支払う参加費等を、大会運営経費に充てること</u>ができる。</p>	<p>(学術集会)</p> <p>第 16 条 学術集会は、原則として年 1 回行い、大会長がこれを主宰する。大会長は、理事会および評議員会の議を経て会長が委嘱する。また、大会長は、学術集会を主催する上でその補佐を行う大会幹事 1 名をおくことができる。大会幹事は、大会長が推薦し、理事会、評議員会の議を経て、大会長が任命するものとする。<u>学術集会の費用は必要に応じ参加者の負担において開催する。</u></p>

## 日本組織適合性学会細則の一部改正 新旧対照表

新	旧
<p>1. (理事選挙被選挙人の資格)  <u>理事選挙における被選挙人資格者は、選挙年度開始日において65歳以下である者とする。</u>  <u>変更：平成19年9月10日</u></p>	(新規)
<p>2. (評議員候補の資格)            新評議員は会員歴(旧日本組織適合性研究会の会員歴を通算)3年以上、組織適合性、HLA等に関する研究発表または論文2編以上を有し、2名の評議員の推薦のあるものとする。  <u>変更：平成21年9月27日</u></p>	<p>1. (評議員候補の資格)            (同左)</p>
<p>3. (選挙結果同数得票の場合について)            理事、監事の選挙結果で同数得票の場合は、旧理事により、理事、監事を決定する。<u>変更：平成7年7月14日</u></p>	<p>2. (選挙結果同数得票の場合について)            (同左)</p>
<p>4. (委員会委員長及び委員の選任について)            本会の運営上必要な委員会の委員長は、<u>理事の互選により選出する。</u>委員は、<u>会員の中から当該委員長が選任し、理事会の議を経て、評議員会の承認を受けるものとする。</u>  <u>変更：平成10年7月17日、平成25年9月15日</u></p>	<p>3. (委員会委員長及び委員の選任について)            本会の運営上必要な委員会の委員長は、<u>理事の互選とする。</u>委員は、<u>会員の中から当該委員長が選任し、理事会の議を経て、評議員会の承認を受けるものとする。</u>  <u>変更：平成10年7月17日</u></p>

会則の改訂版の全文については、下記の学会ホームページ

<[http://jshi.umin.ac.jp/jshi\\_inf/index.html](http://jshi.umin.ac.jp/jshi_inf/index.html)>の「学会組織」→「文書」→「日本組織適合性学会会則(pdf)」に掲載されていますので、ご参照願います。

## 2014 年度学会賞ならびに学術奨励賞の募集について

### 会員の皆様

日本組織適合性学会においては、これまで学術奨励賞をもうけて、若手の学会員の奨励に努めてまいりましたが、このたびより権威のある高い賞として位置づけた学会賞も新たに設けることとしました。

この学会賞は組織適合性分野において顕著な業績をあげられた学会員に学会賞として、表彰するものです。その趣旨からいえば、学会を代表する学会員を選ぶ慎重を要する作業であり、推薦された候補者について、公平かつ十分な審議をへて、受賞者を決定すべきものと考えられます。そこでこの機にあたり、学術奨励賞も含めて、各賞候補の資格や選考の手続きなどを明確にした、規定を作成いたしました。本規定において、学会賞は組織適合性ならびに免疫遺伝学の分野において顕著な業績をあげ、本会の発展に特筆すべき功績を残した者を表彰し、もってその栄誉をたたえることを目的とし、一方学術奨励賞は組織適合性ならびに免疫遺伝学の分野における秀でた学術的研究を若い会員に奨励するために優れた若手研究者を表彰し、もって組織適合性分野の発展に寄与することを目的としています。

本規定に則り、2014 年度日本組織適合性学会賞並びに学術奨励賞を以下の要領で募集します。従来の学術奨励賞についても若干の変更がありますので、以下の要領にしたがい、ふるってご応募ください。

### 1. 助成内容

組織適合性ならびに免疫遺伝学の分野において顕著な業績をあげ、本会の発展に特筆すべき功績を残した学会員または名誉会員（年齢制限無し）を授与します。また、2014 年度学術集会大会（第 23 回大会）に応募された一般演題の中から、特に優秀と認められた演題の筆頭演者（応募者）に学術奨励賞（原則として 2013 年 9 月 16 日時点で満 45 才未満）を授与します。授与件数は学会賞 1 名（賞金 10 万円）、学術奨励賞若干名（賞金 5 万円、あるいはそれ以下）を予定しています。

### 2. 応募資格

#### (1) 学会賞

本学会の正会員として、5 年以上の会員歴があり、以下の条件を満たす者とする。

- 1) 組織適合性ならびに免疫遺伝学の分野において顕著な業績をあげ、組織適合性学会の発展に特筆すべき功績を残した実績を有すること。
- 2) 本学会の正会員または名誉会員であること。
- 3) 正会員である場合は、当該年度の会費を納入済みであること。

#### (2) 学術奨励賞

本学会の正会員であり、以下の条件をすべて満たす者とする。

- 1) 組織適合性ならびに免疫遺伝学の分野に関する学術研究において、その業績が優れていること。
- 2) 当該年度の会費を納入済みであること、または当該年度の大会までに正会員として会費を納入すること。
- 3) 学術奨励賞を受賞した者は、原則として次年度以降も正会員を継続すること。
- 4) 当該年度の大会に、筆頭演者として演題を応募すること。
- 5) 応募しようとする演題の内容において、応募者が中心的な役割を果たしたこと。
- 6) 応募しようとする演題の内容が、本学会にふさわしく、かつ未発表であること。

- 7) 受賞後に、受賞対象となった研究の内容について、MHC へ原著論文あるいは総説を執筆すること。
- 8) 過去 3 年間に学術奨励賞を受賞していないこと。
- 9) 学術奨励賞の応募者は当該年度の 4 月 1 日において、原則として 45 才以下であること。

### 3. 応募・推薦方法

#### (1) 学会賞

学会賞は自薦または他薦とし、前年度の 3 月末までに、候補者に関する以下の書類を日本組織適合性学会事務局 (e-mail: mxnishim@gpo.kumamoto-u.ac.jp) にメール添付で提出する。なお、他薦の場合には、推薦者は正会員であることが必要です。

##### 1) 履歴書

書式は自由とし、A4 用紙にて 1 枚程度とする。連絡先住所、電話番号、FAX、e-mail アドレス、生年月日、年齢を記入する。

##### 2) 業績概要

書式は自由とし、A4 版用紙にて 2～3 枚程度とする。

##### 3) 論文業績リスト

書式は自由とし、代表的な論文 3 編について、各 1 部 (コピーも可) 添付する。

##### 4) 応募動機 (他薦の場合は推薦書)

書式は自由とし、学会賞への応募理由 (他薦の場合は推薦理由) を A4 版用紙 1 枚に記載する。

#### (2) 学術奨励賞

学術奨励賞に応募しようとする会員は、演題申込み締切りまでに、以下の書類を日本組織適合性学会事務局 (e-mail: mxnishim@gpo.kumamoto-u.ac.jp) にメール添付で提出する。

##### 1) 抄録

一般演題に応募した抄録

##### 2) 応募ファイル

1 頁目に、演題名、演者 (全員)、所属 (全員)、および応募者 (筆頭演者) の連絡先住所、電話番号、FAX、e-mail アドレス、生年月日、年齢を記入する。2 頁目以降に、応募した (1) 研究の背景、(2) 研究の意義、(3) 日本組織適合性学会との関わり (これまでと今後の方針・希望など) を、項目ごとに 300～400 字程度でまとめる。

### 4. 選考および結果通知について

#### (1) 学会賞

会長および学術賞担当理事と、会長が推薦し理事会が承認した 5 名の評議員により構成される学会賞選考委員会が選考を行う。委員会は、応募・推薦のあった学会賞受賞候補者より、1 名を受賞候補者として選考した後に、これを理事会に推薦するものとする。なお、委員は密接な利害関係者の審査に加わらない。理事会は、学会賞選考委員会から推薦された受賞候補者 1 名について審議し、受賞者を決定した後に、評議員会の承認を経て総会に報告するものとする。

#### (2) 学術奨励賞

学術奨励賞学術賞担当理事により推薦された若干名の評議員によって構成される学術奨励賞選考委員会が選考を行う。委員会は、応募のあった奨励賞受賞候補者の中から、第 23 回大会中の各候補者の口頭発表内容の評価等を参考にして、奨励賞選考委員会にて若干名を受賞候補者として選考した後、これを

会長に推薦し、承認を得る。なお、委員は密接な利害関係者の審査に加わらない。第 22 回大会期間中に選考結果を公表し、表彰式を実施する。

## 5. 受賞者にかかる義務について

### (1) 学会賞

学会賞受賞者は、原則として受賞年度に開催される大会期間中に、受賞講演を行う。

### (2) 学術奨励賞

学術奨励賞受賞者は、助成が行われた研究課題についての報告書（様式は別途通知します）を学会宛に提出する。

## 6. 助成金の使途

使途について特に制限はないが、学会賞・学術奨励賞であることの趣旨をご理解の上、適切に使用しなければならない。なお、学術奨励賞受賞者については使途とその内訳を後述の報告書に記載する。

## 7. 問い合わせ先

本件に関する問い合わせは学会事務局（Tel: 096-373-5310, Fax: 096-373-5314, e-mail: jshijimu@kumamoto-u.ac.jp 及び mxnishim@gpo.kumamoto-u.ac.jp）または学術奨励賞担当理事 猪子英俊（e-mail: hinoko@is.icc.u-tokai.ac.jp）にお願いします。

## 第 18 回 HLA-QC ワークショップのご案内

日本組織適合性学会 認定制度委員会 委員長  
(兼) QC ワークショップ部会長 田中秀則

平成 26 年度 QC ワークショップ (第 18 回 QCWS) として、DNA タイピング QC (DNA-QC) と抗体検査 QC (抗体 QC) を下記の要領で実施致します。つきましては、別紙「日本組織適合性学会 QCWS への参加について」をお読みになり「参加申込書」及び「同意誓約書」の提出をお願い致します。「同意誓約書」の提出がない場合、QC サンプルが送付出来ませんのでご注意ください。

### 記

1. 日程 (変更もございますので、ご了解下さい。)

平成 26 年 2 月 21 日	参加申込み締め切り
平成 26 年 4 月 1～3 日	DNA サンプル, 抗体サンプル配布 (原則として, ラボ単位で配布)
平成 26 年 5 月上旬	データ提出締め切り (原則として, 電子媒体による)
平成 26 年 5 月～8 月中旬	データ解析および解析結果の公表
平成 26 年 9 月 13 日 (予定)	QCWS 集会
2. 実施 QC (参加費): DNA-QC, 抗体 QC, クロスマッチを実施 (**参加費: 6,000 円**)
3. QCWS 集会「参加証明書」発行 (**発行費: 2,000 円**)

QCWS 集会への参加歴は、認定組織適合性指導者の受験申請及び認定制度資格の更新の要件となっております。QCWS 集会「参加証明書」の発行が必要な方は、「QCWS 参加申込」とは別に、QCWS 集会「参加証明書発行」の申込書での申し込みと、発行費 (2,000 円) の振込を行なってください。事前の申し込みがない場合は、参加証明書を発行しませんので、十分ご注意ください。
4. 参加申込み
  - 1) 参加申込書および同意誓約書は、学会ホームページ (<http://jshi.umin.ac.jp/qcws/index.html>) からダウンロードし必要事項を記入する。 (ダウンロード出来ない場合、本誌申込書を使用)
  - 2) 参加申込書: 電子メールの添付ファイルで、QCWS 事務局 ([jshiqcws@jrc.or.jp](mailto:jshiqcws@jrc.or.jp)) に送付。
  - 3) 同意誓約書: 参加者が自筆のうえ、FAX、郵送または PDF ファイルを QCWS 事務局に送付。
  - 4) 参加申込の締め切り:
    - ① QCWS 参加の申込及び参加費の払込: 平成 26 年 2 月 21 日 (金)
    - ② QCWS 集会「参加証明書発行」の申込及び発行費の払込: 平成 26 年 7 月 25 日 (金)
  - 5) 参加費及び発行費の振込:

振込先は、以下の口座になります。参加費及び発行費の振込により、申込みを完了と致します。また、振込の控えをもって領収書と致しますのでご了承下さい。
5. 振込口座

郵便振替口座 番号: 01720-6-72462, 口座名: 日本組織適合性学会認定制度委員会事務局

注意事項: 通信欄に以下事項を必ず記載下さい。

  - ① QCWS 参加の場合: 第 18 回 QCWS 参加費, 施設名, 代表者氏名
  - ② QCWS 集会参加証明書発行の場合: 参加証明書発行, 施設名, 発行希望者氏名

※インターネット振込で振込まれる場合

インターネット振込では、通信欄での記載文字数に制限がありますので、振込終了後、認定制度事務局に FAX (096-373-5314) または e-mail ([ishijimu@kumamoto-u.ac.jp](mailto:ishijimu@kumamoto-u.ac.jp)) にてご連絡お願いいたします。



## 第18回 HLA-QC ワークショップ (18th QCWS) 申込書

### 1. 申込書の送付方法

必ず電子メール (Eメール) にて [jshiqcws@jrc.or.jp](mailto:jshiqcws@jrc.or.jp) にお送り下さい。また、「QCWS 参加申込」と QCWS 集会「参加証明書」発行の両方を申し込む場合は、別々に申込み下さい。

### 2. 具体的な QCWS 実施方法について

代表者宛に電子メールで連絡致します。また、解析結果は学会ホームページに掲載致します。

### 3. 申込書の提出及び参加費の払込について

1) QCWS 参加申込 :

①締切り : 平成 26 年 2 月 21 日 (金), ②参加費 : 6,000 円 (1 施設)

2) QCWS 集会「参加証明書」発行の申込 :

①締切り : 平成 26 年 7 月 25 日 (金), ②発行費 : 2,000 円 (希望者)

#### QCWS 参加申込

以下の通り, 18th QCWS に参加致します。

**施設情報 (QCWS 試料送付先及び連絡先をご記入下さい。)**

①施設名 : \_\_\_\_\_

②住所 : (〒 \_\_\_\_\_ - \_\_\_\_\_ ) \_\_\_\_\_

③所属部署 : \_\_\_\_\_

④代表者氏名 : \_\_\_\_\_ (施設氏名 : \_\_\_\_\_ )

⑤E-mail : \_\_\_\_\_ ⑥電話 : \_\_\_\_\_

⑦参加 QC : a. DNA-QC, b. DNA-QC (SSP), c. 抗体 QC, d. クロスマッチ (ダイレクト・仮想)

注 1 : DNA-QC で SSP 法をご使用の場合は, SSP 法に対応した DNA 濃度及びサンプル量をお送りしますので, 「b. DNA-QC (含 SSP)」をご選択して下さい。

注 2 : クロスマッチには, ダイレクト・クロスマッチと仮想クロスマッチがあります。

・ダイレクト・クロスマッチ : 指定した試料を各施設で準備した細胞でクロスマッチを行う。

・仮想クロスマッチ : 指定した試料の抗体特異性と指定した DNA 試料のタイプで, 仮想的にクロスマッチを行います。クロスマッチの参加には, DNA-QC と抗体 QC の参加が必須となります。

⑧参加部門 : ( \_\_\_\_\_ ) a. 輸血部門, b. 臓器移植部門, c. 造血幹移植部門, d. その他 ( \_\_\_\_\_ )

注 : 参加部門の選択は, 該当する記号をカッコ ( ) 内に記入してください (複数可)

#### QCWS 集会「参加証明書」発行申込

以下のとおり, 18th QCWS 集会に参加致しますので, 「参加証明書」の発行を申込みます。また, QCWS 集会に参加出来ない場合は, 証明書を受領できないことを了承致します。

### 申込み者情報

①依頼者氏名 : \_\_\_\_\_

②施設名 : \_\_\_\_\_

③所属部署 : \_\_\_\_\_

④E-mail : \_\_\_\_\_ ⑤電話 : \_\_\_\_\_

## 日本組織適合性学会 QCWS への参加について（説明文書）

### 目的

日本組織適合性学会では、認定制度委員会 QCWS 部会が担当して、HLA タイピングや抗体検査などの組織適合性関連検査および組織適合性関連検査研究（以下、組織適合性関連検査・研究）に携わる実務者や研究者及び組織適合検査・研究施設を対象とし、種々の方法論に基づく検査・研究の技術や精度の維持、向上をはかる目的で、年に1度ずつ QCWS（クオリティコントロールワークショップ）を実施しています。

### 実施方法と概要

QCWS の実施内容と予定は学会誌や HP 上に公表され、それに対して参加希望者は認定制度委員会 QCWS 部会事務局に参加申込み（登録）を行います。QCWS 部会事務局では匿名化されたヒト由来試料（DNA および抗体）を参加者（施設）に配布し、それをを用いて各参加者がそれぞれの施設で行っている手法による DNA タイピングや抗体検査などの組織適合性関連検査・研究を実施します。一方、QCWS 部会長は参加施設に施設 ID を割り振り、この施設 ID を用いて以後のデータ収集、解析、結果の公表が行われます。各参加者は、得た結果（データ）を施設ごとにまとめてエクセルファイルに入力し、施設名を符号化した上で電子媒体（メールなど）により QCWS 部会事務局に送付します。

QCWS 部会委員または指名された学会員が分担して、送付されたデータの集計、比較解析を行い、検査者間または検査・研究施設間の相違のみならず、検査手法の特徴や精度の相違を検討します。さらに、データとその集計・解析結果及び施設毎の結果を評価し、電子媒体（CDR など）を用いて、参加施設に配布されます。その後、参加者が一同に会する QCWS 集会において、この検討結果に基づいて参加者全員で討論することで、組織適合性関連検査・研究に関する最新情報を参加者が共有できることとなります。また、QCWS で得られた結果及び結果の評価を、集計データとして、個々の参加者・参加施設が特定されない形式で学会誌（MHC）に公表します。

### ヒト由来試料の取り扱いについて

QCWS において配布するヒト由来試料は、市販品ないしバンクなどに寄託され連結不可能匿名化された試料、あるいは抗体検査目的で収集された試料を連結不可能匿名化した上で日本組織適合性学会が入手したものを用います。これらのヒト由来試料は、いずれも連結不可能匿名化されたものですので試料提供者に不利益を与えることはないと考えられますが、組織適合性関連検査・研究の目的に限って使用するものとし、参加者より「組織適合性関連の検査・研究目的に限って、適正に管理・使用する。他の目的には転用しない」旨の同意書を得ることとします。QCWS 試料を受け取った場合には、検査結果を所定の期日までに QCWS 部会あてに提出してください。検査結果を提出しない場合は、その理由等を記載した理由書（形式自由）を QCWS 部会あてに提出することとします。なお、QCWS における検査後の残存試料の取り扱いについては、これらの試料が多数の施設において種々の方法論で検査されることに鑑みて、組織適合性関連検査・研究の標準試料として使用することが出来るものとします。

### 参加者情報の取り扱い

QCWS への参加は参加者の自由意思によるものですが、日本組織適合性学会による組織適合性検査技術者、指導者の認定には QCWS 集会への参加が義務付けられています。参加者の氏名、住所、所属などの情

報は QCWS 部会事務局において保管されます。データ提出にあたっては、前述のように参加施設ごとに割り振られた施設 ID を用いますので、どの施設がいかなるデータを提出したのかは、データ解析を担当するデータ解析者にも分からないようになっていきます。ただし、参加者が同意した場合に限って、解析を行う上で必要な場合には参加施設名が解析者に伝えられ、直接連絡することも可能とします。また、各参加施設の検査精度の向上に役立てる為、QCWS 事務局が第 14 回 QCWS 以降の各参加施設の施設 ID を、参加施設ごとに管理すると共に評価結果も施設毎の管理を致します。

### 知的財産について

QCWS によって得られた結果から特許などの知的財産が派生したとしても、個々の参加者および参加施設には知的財産権は帰属しません。

### 費用負担について

- QCWS 参加費：QCWS (DNA-QC または抗体-QC) への参加費として 1 施設 6,000 円を徴収します。ヒト由来試料の購入および配布、集計データの配布にかかる費用は、日本組織適合性学会事務局が負担しますが、組織適合性関連検査・研究に要した費用は個々の参加者および施設での負担とします。
- QCWS 集会「参加証明書」発行：QCWS 集会「参加証明書」の発行を希望する場合は、「QCWS 参加申込」とは別に、QCWS 集会「参加証明書」発行の申込書の送付と、発行費 (2,000 円) の振込が必要です。

### 本件に関する問い合わせ先

不明な点があれば下記の QCWS 事務局あてに FAX またメールにて問い合わせてください。

〒105-8521

東京都港区芝大門 1-1-3

日本赤十字社 血液事業本部 中央血液研究所 中央骨髄データセンター

日本組織適合性学会認定制度委員会 QCWS 部会 部会長 田中 秀則

FAX: 03-3437-7745, e-mail: jshiqcws@jrc.or.jp

以上

日本組織適合性学会認定制度委員会 QCWS 部会構成員 (H25.11.18 現在)

田中秀則 (部会長), 中島文明 (副部会長兼抗体 QC 試料担当), 成瀬妙子 (副部会長), 安波道郎 (DNA-QC 試料担当), 一戸辰夫 (造血幹細胞移植), 湯沢賢治 (臓器移植), 高 陽淑 (輸血), 石塚 敏, 太田正穂, 木村彰方, 吉川枝里, 小林孝彰, 佐田正晴, 橋口裕樹, 宮崎 孔, 森島泰雄, 山本 賢

## 日本組織適合性学会 QCWS への参加同意ならびに誓約について（同意誓約書）

私（達）は、日本組織適合性学会 QCWS に参加することに関して、以下のことを十分理解した上で、組織適合性関連検査を実施することに同意します。また、ヒト由来試料の取り扱いについては、これを適正に管理し、目的外使用をしないことを誓約します。（□にチェックに入れて下さい）

- QCWS への参加は任意であること
- QCWS の目的
- QCWS の実施方法と概要
- QCWS で得られた結果の取り扱いと公表
- QCWS で配布されるヒト由来試料の取り扱い（組織適合性関連検査および研究目的に限って、適正に管理し、使用する。他の目的には転用しない。QCWS 後のヒト由来試料は責任をもって廃棄または標準試料として保管、使用する。）
- QCWS で配布されるヒト由来試料を用いた検査結果を提出すること（提出出来ない場合には、理由書を提出すること）
- QCWS 参加者および参加施設の情報の取り扱い
- QCWS から生じる知的財産権の帰属
- 参加する QC（□にチェックに入れて下さい）
  - DNA-QC,  抗体 QC,  クロスマッチ
- データ解析に必要な場合、解析担当者に施設情報を伝える（□にチェックに入れて下さい）
  - : 同意します（必要な場合には解析担当者と直接コンタクトします）
  - : 同意しません（解析担当者とは直接コンタクトしません）
- QCWS 評価結果を管理するために、14thQCWS 以降の各参加施設の施設 ID を連結する（□にチェックに入れて下さい）
  - : 同意します（評価結果管理のため、毎年 QCWS 施設 ID を管理します）
  - : 同意しません（毎年の QCWS 施設 ID は管理しないで下さい）

平成 \_\_\_\_\_ 年 \_\_\_\_\_ 月 \_\_\_\_\_ 日

施設名： \_\_\_\_\_

参加者代表（署名）： \_\_\_\_\_, 参加者（署名）： \_\_\_\_\_

参加者（署名）： \_\_\_\_\_, 参加者（署名）： \_\_\_\_\_

参加者（署名）： \_\_\_\_\_, 参加者（署名）： \_\_\_\_\_

参加者（署名）： \_\_\_\_\_, 参加者（署名）： \_\_\_\_\_

参加者（署名）： \_\_\_\_\_, 参加者（署名）： \_\_\_\_\_

参加者（署名）： \_\_\_\_\_, 参加者（署名）： \_\_\_\_\_

### 【注意事項】

同意誓約書は参加者が自著した書面を、以下の何れかの方法でお送り下さい。

- ①ファックス, ②郵送, ③電子メール（PDF ファイルを事務局に送付）また参加内容が「集会に参加」の場合、送付の必要はありません。

**組織適合性検査技術者認定制度  
平成 26 年度 認定 HLA 検査技術者講習会のお知らせ**

組織適合性検査技術者認定制度委員会  
委員長 田中 秀則  
組織適合性検査技術者認定制度委員会教育部会  
部会長 太田 正穂

**日 時**：平成 26 年 9 月 13 日（土曜日）時刻：10 時～12 時の予定

**会 場**：第 23 回・日本組織適合性学会 大会会場  
長崎大学医学部キャンパス（坂本キャンパス）の予定  
日時と会場は確定次第，学会ホームページに掲載します。

**テキスト**：テキストは講習会の約 1 ヶ月前に，学会ホームページ上に掲載しますので各自，御参照ください。  
会場でのテキストの販売は，いたしません。

**受講証明書**：認定制度に関わる受講証明の受領を希望される方には，会場入口の受付にて，1 人につき 1 枚を発行いたします。

**内 容**：各講習とも質疑応答を含めて，35 分を予定しています。なお講師と講演タイトルについては，今後決定次第，平成 26 年 3 月上旬ごろに学会ホームページに掲載いたします。

- (1) HLA に関する基礎医学的な講演
- (2) HLA タイピングあるいは抗 HLA 抗体検査に関する講演
- (3) 臓器移植の臨床医学に関する講演

この講習会は，今後 HLA 検査技術者認定を取得，あるいは更新しようとする者を対象に実施されますが，それ以外の大会参加者であっても自由に参加することができます。従来のように，事前に受講希望届けを提出し，事前登録していただく必要はございません。

## 認定 HLA 検査技術者及び認定組織適合性指導者認定制度規則

(目的)

**第 1 条** この制度は、組織適合性に関する専門知識並びに精度の高い検査の施行を通じて、医療及び社会へ貢献できる認定 HLA 検査技術者及び認定組織適合性指導者の育成を目的とする。

(定義)

**第 2 条** 認定 HLA 検査技術者とは、HLA 検査に関する基礎的な知識を有し、HLA 検査を正確に行える技能を有する者をいう。

(1) 認定 HLA 検査技術者の英語名称は、Certified HLA Technologist (JSHI) とする。

(2) 認定 HLA 検査技術者の英語略称は、HT/JSHI とする。

2 認定組織適合性指導者とは、HLA 検査に関する広範な知識を有し、かつ指導的立場に立てる者をいう。

(1) 認定組織適合性指導者の英語名称は、Certified Director for Histocompatibility (JSHI) とする。

(2) 認定組織適合性指導者の英語略称は、DH/JSHI とする。

(組織適合性技術者認定制度委員会)

**第 3 条** 組織適合性技術者認定制度委員会（以下「委員会」という。）は、認定 HLA 検査技術者及び認定組織適合性指導者認定制度に関する必要事項を審議する。

2 委員会は、第 1 条の目的を達成するために、認定 HLA 検査技術者及び認定組織適合性指導者を認定する。

3 委員会の組織、運営については別に定める。

(指定履修課程)

**第 4 条** 委員会は、認定 HLA 検査技術者及び認定組織適合性指導者育成のために、認定 HLA 検査技術者認定制度指定履修課程（以下「技術者履修課程」という。）及び認定組織適合性指導者認定制度指定履修課程（以下「指導者履修課程」という。）を別に定める。

(認定 HLA 検査技術者認定制度指定施設)

**第 5 条** 認定 HLA 検査技術者育成のために、適当と認めた施設を認定 HLA 検査技術者認定制度指定施設（以下「指定施設」という。）として認定する。

2 委員会は、認定した施設に対して、「認定 HLA 検査技術者認定制度指定施設認定証」を交付する。ただし、認定証の有効期間は 5 年とする。

3 指定施設は、5 年ごとに更新の手続きをしなければならない。

4 指定施設は、次の場合に認定が解除される。

(1) 第 5 条第 1 項に該当しなくなったとき。

(2) 指定施設の認定を辞退したとき。

(3) 更新手続きを行わなかったとき。

(認定 HLA 検査技術者認定制度指定施設の基準)

**第 6 条** 指定施設は、次の各項のすべてを備えていなければならない。

(1) 認定組織適合性指導者または HLA 検査技術者が勤務し、組織適合性検査に関する教育指導体制が

とられていること。

(2) 研修に関する要員、設備等が十分であること。

(3) 備えるべき組織適合性検査の内容については別に定める。

2 外国における施設については委員会が別に定める。

(指定施設の認定及び認定更新)

**第7条** 指定施設の認定及び認定更新については、委員会の審議による。

(認定 HLA 検査技術者の認定試験受験資格基準及び申請手続き)

**第8条** 認定 HLA 検査技術者の認定試験受験資格基準は、申請の前年度までに次の各項のすべてを備えていなければならない。

(1) 日本組織適合性学会（以下「学会」という。）の会員歴が、入会年度を含み通算して3年度以上あること。

(2) 組織適合性検査に関する業務経験が3年以上あること。

(3) 過去5年間で技術者履修課程に定められた講習の受講歴があること。

(4) 別表に示した「認定組織適合性制度の資格申請に係る研究・検査実績等の単位換算表」に従い、過去5年間に総単位数30単位以上を取得していること。但し、当学会の大会への参加が5単位以上含まれていなければならない。

2 認定 HLA 検査技術者の認定試験の受験を申請しようとする者は、次の各項の書類を委員会事務局に所定の期日までに提出しなければならない。

(1) 認定 HLA 検査技術者認定試験受験申請書（別記様式第1）

(2) 資格・更新審査基準証明書（別記様式第2）

(3) 講習修了証の写し

3 認定 HLA 検査技術者の認定試験の受験を申請する者は、受験料を委員会事務局に所定の期日までに納入しなければならない。

(1) 受験料は、15,000円とする。

(認定 HLA 検査技術者申請者の認定資格審査、研修、試験及び登録)

**第9条** 委員会は、年1回申請書類に基づき申請者の資格審査を行う。

2 資格基準を満たす申請者は、委員会が定めた技術者履修課程に基づき指定施設で所定の実技等の研修を受講しなければならない。

3 研修の日時、場所等は資格審査終了後に各申請者に文書で通知する。

4 委員会は、年1回試験（実技試験を含む）を行う。但し、実技試験はQCワークショップの参加歴がある場合には免除される。

5 認定試験に不合格の場合、研修歴は翌年の試験まで有効とする。

6 委員会は、認定 HLA 検査技術者としての適否を審査し、適格者を認定 HLA 検査技術者として「認定 HLA 検査技術者認定登録原簿」に登録する。

(認定 HLA 検査技術者の認定効力)

**第10条** 認定 HLA 検査技術者の資格は認定登録原簿に登録後発効する。

- 2 登録者には登録時に「認定 HLA 検査技術者認定証」を学会の会長から交付する。
- 3 登録者は、日本組織適合性学会誌に公告する。
- 4 認定証の有効期間は、登録した日から 5 年目の年末日までとする。

(認定 HLA 検査技術者の認定登録更新資格基準及び申請手続き)

**第 11 条** 認定 HLA 検査技術者の認定更新を申請する者は、更新申請日までに次の各項のすべてを備えていなければならない。

- (1) 別表に示した「認定組織適合性制度の資格申請に係る研究・検査実績等の単位換算表」に従い、認定資格取得後 5 年間で、総単位数 30 単位以上を取得していること。但し、当学会の大会への参加が 5 単位以上含まれていなければならない。
  - (2) 更新申請年度の過去 2 年間に技術者履修課程に定められた講習を 1 回以上受講していること。
  - (3) 更新申請年度の過去 5 年間に学会が主催する QC ワークショップ集会への参加があること。
- 2 登録更新の申請をする者は、認定証の有効期間満了の 1 年前から半年前までの間に委員会事務局に次の各項の書類を提出しなければならない。
- (1) 認定 HLA 検査技術者認定登録更新申請書（別記様式第 3）
  - (2) 資格・更新審査基準証明書（別記様式第 2）
  - (3) 講習修了証の写し
- 3 認定 HLA 検査技術者の認定更新を申請する者は、登録更新料を委員会事務局に所定の期日までに納入しなければならない。
- (1) 登録更新料は、15,000 円とする。

(認定組織適合性指導者の認定試験受験資格基準及び申請手続き)

**第 12 条** 認定組織適合性指導者の認定試験受験資格基準は、申請の前年度までに次の各項のすべてを備えていなければならない。

- (1) 認定 HLA 検査技術者として登録された年度を含み 3 年度を経過した者。
  - (2) 学会の会員歴が、入会年度を含み通算して 7 年度以上あること。
  - (3) 組織適合性検査に関する業務経験が 7 年以上あること。
  - (4) 5 年間で指導者履修課程に定められた講習の受講歴があること。
  - (5) 5 年間で学会が主催する QC ワークショップ集会の参加歴があること。
  - (6) 別表に示した「認定組織適合性制度の資格申請に係る研究・検査実績等の単位換算表」に従い、過去 5 年間に総単位数 70 単位以上を取得していること。但し、当学会の大会への参加が 10 単位以上含まれていなければならない。
- 2 認定組織適合性指導者の認定試験の受験を申請しようとする者は、次の各項の書類を委員会事務局に所定の期日までに提出しなければならない。
- (1) 認定組織適合性指導者認定試験受験申請書（別記様式第 4）
  - (2) 資格・更新審査基準証明書（別記様式第 2）
  - (3) 講習修了証の写し
- 3 認定組織適合性指導者の認定試験の受験を申請する者は、受験料を委員会事務局に所定の期日までに納入しなければならない。
- (1) 受験料は、30,000 円とする。



(認定組織適合性指導者認定申請者の認定資格審査、試験及び登録)

**第 13 条** 委員会は、年 1 回申請書類に基づき申請者の資格審査を行う。

2 委員会は、資格基準を満たす申請者に対して、年 1 回試験を行う。

3 委員会は、認定組織適合性指導者としての適否を審査し、適格者を認定組織適合性指導者として「認定組織適合性指導者認定登録原簿」に登録する。

(認定組織適合性指導者の認定効力)

**第 14 条** 認定組織適合性指導者の資格は認定登録原簿に登録後発効する。

2 登録者には登録時に「認定組織適合性指導者認定証」を学会の会長から交付する。

3 登録者は日本組織適合性学会誌に公告する。

4 認定証の有効期間は、登録した日から 5 年目の年末日とする。

(認定組織適合性指導者の認定登録更新資格基準及び申請手続き)

**第 15 条** 認定組織適合性指導者の認定更新を申請する者は、更新申請日までに次の各項のすべてを備えていなければならない。

(1) 別表に示した「認定組織適合性制度の資格申請に係る研究・検査実績等の単位換算表」に従い、認定資格取得後 5 年間で、総単位数 70 単位以上を取得していること。但し、日本組織適合性学会誌における原著論文、総説、または学会の大会における発表が 15 単位以上含まれていなければならない。また、原則として、当学会の大会への参加が 15 単位以上含まれていなければならない。

(2) 更新申請年度の過去 2 年間に指導者履修課程に定められた講習会を 1 回以上受講していること。

(3) 更新申請年度の過去 5 年間に学会が主催する QC ワークショップ集会への参加歴があること

2 登録更新の申請をする者は、認定証の有効期間満了の 1 年前から半年前までの間に委員会事務局に次の各項の書類を提出しなければならない。

(1) 認定組織適合性指導者認定登録更新申請書 (別記様式第 5)

(2) 資格・更新審査基準証明書 (別記様式第 2)

(3) 講習修了証の写し

3 認定組織適合性指導者の認定更新を申請する者は、登録更新料を委員会事務局に所定の期日までに納入しなければならない。

(1) 登録更新料は、30,000 円とする。

(認定組織適合性指導者の認定更新基準を満たさない場合の措置)

**第 16 条** 第 15 条第 1 項の更新申請資格基準を満たさない者であっても、第 11 条第 1 項の更新申請資格基準を満たしている場合には認定 HLA 検査技術者として更新することができる。

2 申請手続きは、第 11 条第 2 項及び第 3 項に従う。

3 次回の更新時に認定組織適合性指導者の更新申請資格基準を満たしていれば、認定組織適合性指導者へ認定変更することができる。

(認定 HLA 検査技術者及び認定組織適合性指導者認定証の記載事項変更手続き)

**第 17 条** 認定 HLA 検査技術者及び認定組織適合性指導者認定証の記載事項に変更が生じた者は、すみやかに委員会事務局に認定証記載事項変更申請書 (別記様式第 6) を提出しなければならない。

2 変更手数料は、2,000 円とする。

(認定 HLA 検査技術者及び認定組織適合性指導者認定証の再交付手続き)

**第 18 条** 認定証を紛失、破損などにより認定証の再交付を申請しようとする者は、別記様式第 7 でそれが気が付いた日から 30 日以内に申請しなければならない。

2 再交付手数料は、1,000 円とする。

(認定の取り消し)

**第 19 条** 認定 HLA 検査技術者及び認定組織適合性指導者は次の各項の事由によりその資格を取り消される。

(1) 認定 HLA 検査技術者又は認定組織適合性指導者の認定更新をしなかったとき。

(2) 学会を退会したとき。

(3) 認定 HLA 検査技術者又は認定組織適合性指導者としてふさわしくない行為があったとき。

2 前項 (3) の判定は、委員会が審議に基づき、これを行う。

(規則の変更)

**第 20 条** この規則の変更は、委員会及び学会の理事会並びに評議員会の議決を経たのち、学会の総会の承認を得なければならない。

(細則)

**第 21 条** この規則の実施に関し必要事項は、委員会の議決を経たのち、学会の理事会及び評議員会の承認を得て別に定める。

附 則

この規則は、平成 25 年 9 月 15 日から施行する。

平成 14 年 9 月 25 日改正

この規則が施行された日から 2 年間に限り、認定組織適合性指導者の認定は、別に定める資格特例認定実施要領によって実施する。

平成 14 年度の認定 HLA 検査技術者の認定試験は、別に定める認定 HLA 検査技術者認定試験実施要領によって実施する。

(平成 14 年 9 月 25 日追加)

平成 15 年度の認定 HLA 検査技術者の認定試験は、別に定める認定 HLA 検査技術者認定試験実施要領によって実施する。

(平成 19 年 9 月 11 日追加)

病気、出産などやむを得ない事情により更新資格基準を満たすことが出来なかった認定 HLA 検査技術者お

よび認定組織適合性指導者は、理由書を添えて更新延長を申請することが出来るものとする。但し、認定有効期間は更新延長申請の有無によらず認定証に記載された期日までとする。

(平成 20 年 9 月 21 日追加)

実技研修、試験（実技試験を含む）にやむを得ない事情により、申請年度の受講または受験ができないが、翌年度の受講または受験を希望する場合は、文書により認定制度委員会に申請しなければならない。承認された場合には、翌年度の受講または受験を可となる。但し、申請年度において試験を受験して不合格となった場合は、その申請者は不合格となる。

(平成 20 年 9 月 21 日追加)

筆記試験が不合格となった場合には、その翌年度から 2 年度間に限り再試験を受験することができる。認定 HLA 検査技術者の認定再試験の受験を申請しようとする者は、別記様式第 7 の 1 を委員会事務局に所定の期日までに提出しなければならない。また、認定組織適合性指導者の認定再試験の受験を申請しようとする者は、別記様式第 7 の 2 を委員会事務局に所定の期日までに提出しなければならない。なお、認定再試験の受験を申請する者は、再試験料を委員会事務局に所定の期日までに納入しなければならない。

- (1) 認定 HLA 検査技術者の認定再試験料は、5,000 円とする。
- (2) 認定組織適合性指導者の認定再試験料は、10,000 円とする。

別表

「認定組織適合性制度の資格申請に係る研究・検査実績等の単位換算表」  
(第 8 条, 第 11 条, 第 12 条及び第 15 条関係)

種 類	単 位 数	備 考
原 著 論 文	筆頭者は一つにつき 15 単位とする。	日本組織適合性学会誌に限る。
	共著者は一つにつき 10 単位とする。	
	筆頭者は一つにつき 10 単位とする。	上記以外の組織適合性に関連するものに限る。
	共著者は一つにつき 7 単位とする。	
著 書・ 総 説	筆頭者は一つにつき 10 単位とする。	組織適合性に関連するものに限る。
	共著者は一つにつき 7 単位とする。	
学 会 発 表	筆頭者は一つにつき 10 単位とする。	日本組織適合性学会大会に限る。
	共著者は一つにつき 7 単位とする。	
	筆頭者は一つにつき 7 単位とする。	日本組織適合性学会地方会, 米国組織適合性学会大会, 欧州組織適合性学会大会, 国際組織適合性ワークショップ及びアジア・オセアニア組織適合性ワークショップ, オーストラリア・東南アジア組織適合性検査学会に限る。
	共著者は一つにつき 5 単位とする。	
	筆頭者は一つにつき 5 単位とする。	
	共著者は一つにつき 3 単位とする。	
学 会 参 加	一回につき 5 単位とする。	日本組織適合性学会大会に限る。
	一回につき 3 単位とする。	日本組織適合性学会地方会, 米国組織適合性学会大会, 欧州組織適合性学会大会, 国際組織適合性ワークショップ及びアジア・オセアニア組織適合性ワークショップ, オーストラリア・東南アジア組織適合性検査学会に限る。
	一回につき 2 単位とする。	上記以外の組織適合性に関する学会に限る。但し, 5 年間で 10 単位を限度とする。
実技研修参加	一回につき 5 単位とする。	但し, 認定 HLA 検査技術者の更新時において更新資格審査基準が規定単位数に達しない場合に限り 5 単位まで認める。
講 習 会 参 加	一回につき 5 単位とする。	日本組織適合性学会または組織適合性技術者認定制度委員会が主催するものに限る。
	一回につき 2 単位とする。	日本組織適合性学会または組織適合性技術者認定制度委員会が主催する以外の講習会で委員会が承認したものに限り, 5 年間で 10 単位まで認める。但し, 認定 HLA 検査技術者に限る。
QC ワークショップ 集 会 参 加	一回につき 5 単位とする。	

## 平成 26 年度 認定 HLA 検査技術者認定試験申請要領

日本組織適合性学会  
会 長 西村 泰治  
組織適合性技術者認定制度委員会  
委員長 田中 秀則

認定 HLA 検査技術者及び認定組織適合性指導者認定制度規則（以下「規則」と呼ぶ、本誌別頁に記載）に基づき認定 HLA 検査技術者資格認定試験を下記のように実施します。

平成 26 度に受験を予定している者は、今年度までに講習会のみを受講しておく必要があります。また、平成 27 度以降に受験を予定している者も講習会の受講は可能です。なお、講習会の詳細については本誌別頁に記載の「平成 26 年度認定 HLA 検査技術者講習会のお知らせ」をご覧ください。

- 1 申請資格：** 認定 HLA 検査技術者の資格認定試験を申請する者は、申請の前年度までに次の各項の認定試験受験資格基準をすべて備えていなければなりません。
- (1) 日本組織適合性学会（以下「学会」と呼ぶ。）の会員歴が通算して 3 年以上あること。
  - (2) 組織適合性検査に関する業務経験が 3 年以上あること。
  - (3) 5 年間で技術者履修課程に定められた講習の受講歴があること。
  - (4) 5 年間で資格審査基準が 30 単位以上あること。但し、当学会の大会への参加が 5 単位以上含まれていなければなりません。
- なお、(2) の業務とは、組織適合性に関する検査、研究および教育をいいます。資格審査基準の詳細については、本号別項に記載された規則または学会ホームページ <http://jshi.umin.ac.jp/certification/> をご覧ください。
- 2 申請書提出期限：** 平成 26 年 4 月 18 日（金）までに到着するように、簡易書留で下記の事務局へ送付してください。
- 3 申請書送付先：** 〒 860-8556 熊本市中央区本荘 1 丁目 1 番 1 号  
熊本大学大学院生命科学研究部 免疫識別学分野 内  
日本組織適合性学会 認定制度委員会事務局  
電話：096-373-5313, ファックス：096-373-5314
- 4 提出書類：**
- (1) 認定 HLA 検査技術者認定申請書と別記様式第 1 および別記様式第 2 の 1 から 2 の 6
  - (2) 申請料振り込み用紙の写し
  - (3) 80 円切手を貼った受験票を、お送りするための返信用封筒（申請者へ送れるように住所・氏名などを記載しておいてください。）
- 必要な申請書類のファイルは、学会のホームページ <http://jshi.umin.ac.jp/certification/> からダウンロードしてください。

なお、別記様式第 2 の 5 の貼付用台紙には学会参加証および講習会修了証などの原本を貼り付けてください。資格審査基準証明書（別記様式 2 の 1）の所属長署名・捺印はなくてもかまいません。資格審査結果については、5 月下旬にメールで通知する予定です。

- 5 申請料：** 15,000 円  
振込先：01720-6-72462  
口座名義：日本組織適合性学会認定制度委員会事務局  
郵便振替用紙の通信覧に「技術者資格認定試験申請料」と記入し、その下に、「申請者名」を必ず書き込んでください。
- 6 実技研修会：** 実施日時・場所等は、申請者に希望場所・日時をメール等で調査した上で決定し、本人に通知します。  
実技研修は、規則第 9 条 2 項により、全員が受講しなければなりません（QCWS 参加歴の有無によらず、実技研修は必須です）。  
実施日時としては、7 または 8 月の 2 または 3 日間（施設によって異なります）を予定しています。なお、開催都市は、東京、京都、大阪を予定しています。5 月下旬に資格審査結果と同時に実施施設と日時についてのアンケートをメールでお送りいたします。
- 7 実技・筆記試験：** 実技試験：平成 26 年 9 月 13 日（土曜日）時間は未定  
筆記試験：平成 26 年 9 月 13 日（土曜日）時間は未定  
会場：長崎大学 医学部（坂本）キャンパス（予定）  
但し、実技試験は QC ワークショップの参加歴がある場合、規則第 9 条 4 項により免除されます。試験の日時および会場については、変更の可能性もありますので、7 月下旬までに本人に郵送で通知する予定です。

## 平成 26 年度 認定組織適合性指導者資格認定試験申請要領

日本組織適合性学会  
会 長 西村 泰治  
組織適合性技術者認定制度委員会  
委員長 田中 秀則

認定 HLA 検査技術者及び認定組織適合性指導者認定制度規則（以下「規則」と呼ぶ。）に基づき認定組織適合性指導者資格認定試験を下記のように実施します。

平成 26 年度に受験を予定している者は、今年度までに講習会のみを受講しておく必要があります。また、平成 27 年度以降に受験を予定している者も講習会の受講は可能です。なお、認定組織適合性指導者講習会は、平成 26 年 9 月 13～15 日に開催される第 23 回日本組織適合性学会大会の講演などの受講をもって代えます。詳細については、本誌掲載予定の「平成 26 年度認定組織適合性指導者講習会のお知らせ」をご覧ください。

**1 申請資格：** 認定組織適合性指導者の資格認定試験を申請する者は、申請の前年度までに次の各項の認定試験受験資格基準を、すべて備えていなければなりません。

- (1) 日本組織適合性学会（以下「学会」と呼ぶ。）の会員歴が通算して 7 年以上あること。
- (2) 組織適合性検査に関する業務経験が 7 年以上あること。
- (3) 5 年間で指導者履修課程に定められた講習の受講歴があること。
- (4) 5 年間で資格審査基準が 70 単位以上あること。但し、当学会の大会への参加が 10 単位以上含まれていなければなりません。

なお、(2) の業務とは、組織適合性に関する検査、研究および教育をいいます。資格審査基準の詳細については、本号別項に記載された規則または学会ホームページ <http://jshi.umin.ac.jp/certification/> をご覧ください。

**2 申請書提出期限：** 平成 26 年 4 月 18 日（金）までに到着するよう簡易書留で下記の事務局へ送付してください。

**3 申請書送付先：** 〒 860-8556 熊本市中央区本荘 1 丁目 1 番 1 号  
熊本大学大学院生命科学研究部 免疫識別学分野 内  
日本組織適合性学会 認定制度委員会事務局  
電話：096-373-5313, ファックス：096-373-5314

**4 提出書類：** (1) 認定組織適合性指導者認定申請書と別記様式第 4 および別記様式 2 の 1 から 2 の 6  
(2) 申請料振り込み用紙の写し  
(3) 80 円切手を貼った受験票をお送りするための返信用封筒（申請者へ送れるように住所・氏名などを記載しておいてください）  
必要な申請書類のファイルは、学会のホームページ <http://jshi.umin.ac.jp/>

certification/らダウンロードしてください。

なお、別記様式第 2 の 5 の貼付用台紙には学会参加証および講習会修了証等の原本を貼り付けてください。資格審査基準証明書（別記様式 2 の 1）の所属長署名・捺印はなくてもかまいません。資格審査結果については、5 月下旬にメールで通知する予定です。

- 5 申請料：** 30,000 円  
振込先：01720-6-72462  
口座名義：日本組織適合性学会認定制度委員会事務局  
郵便振替用紙の通信覧に「指導者資格認定試験申請料」と記入し、その下に、「申請者名」を必ず書き込んでください。
- 6 試験：** 筆記試験：平成 26 年 9 月 13 日（土）時間は未定  
会場：長崎大学 医学部（阪本）キャンパス（予定）  
試験の日時および会場については、変更の可能性もありますので、7 月下旬までに本人に郵送で通知する予定です。



## 平成 26 年度 認定組織適合性指導者および認定 HLA 検査技術者認定証更新申請要領

日本組織適合性学会  
会 長 西村 泰治  
組織適合性技術者認定制度委員会  
委員長 田中 秀則

平成 21 年度（2009 年度）に認定を受けられた方は、来年度（平成 26 年度）に更新を迎えられます。下記の更新基準を満たしているか否かをご確認いただき、必要書類を提出して更新手続きを行ってください。

なお、やむを得ない事情により更新資格基準を満たさなかった場合には、更新延長を申請出来ます。詳しくは認定制度規則の附則（平成 19 年 9 月 11 日及び平成 20 年 9 月 21 日追加）をご覧ください。

### 1 申請資格：（認定 HLA 検査技術者）

- (1) 認定証の登録年度から 5 年間に資格審査基準が 30 単位以上あること。但し、当学会の大会への参加が 5 単位以上含まれていなければなりません。
- (2) 認定証の有効期間満了前の 2 年間に技術者履修課程に定められた講習を 1 回以上受講していること。
- (3) 認定証の登録年度から 5 年間に学会が主催する QC ワークショップ集会への参加があること。

### （認定組織適合性指導者）

- (1) 認定証の登録年度から 5 年間に更新資格審査基準が 70 単位以上あること。但し、日本組織適合性学会誌における原著論文、総説、または学会の大会における発表が 15 単位以上含まれていなければなりません。また、原則として当学会の大会への参加が 15 単位以上含まれていなければなりません。
- (2) 認定証の有効期間満了前の 2 年間に指導者履修課程に定められた講習会を 1 回以上受講していること。
- (3) 認定証の登録年度から 5 年間に学会が主催する QC ワークショップ集会への参加歴があること。

資格審査基準の詳細については、本号別項に記載された規則または学会ホームページ <http://jshi.umin.ac.jp/certification/> をご覧ください。

2 申請書提出期限：平成 26 年 4 月 18 日（金）までに到着するように、簡易書留で下記の事務局へ送付してください。

3 申請書送付先：〒 860-8556 熊本市中央区本荘 1 丁目 1 番 1 号  
熊本大学大学院生命科学研究部 免疫識別学分野 内  
日本組織適合性学会 認定制度委員会事務局  
電話：096-373-5313, ファックス：096-373-5314

4 提出書類：(1) 認定 HLA 検査技術者の場合

認定 HLA 検査技術者認定更新申請書（様式第 4）および様式第 2 の 1 から 2 の 6

(2) 認定組織適合性指導者の場合

認定組織適合性指導者更新申請書（様式第 5）および様式第 2 の 1 から 2 の 6

(3) 申請料振り込み用紙の写し

必要な申請書類のファイルは、学会ホームページ <http://jshi.umin.ac.jp/certification/> からダウンロードしてください。

なお、別記様式第 2 の 5 の貼付用台紙には学会参加証および講習会修了証等の原本を貼り付けてください。資格審査基準証明書（別記様式 2 の 1）の所属長署名・捺印はなくてもかまいません。資格審査結果については、5 月下旬にメールで通知する予定です。

**5 申請料：** 認定 HLA 検査技術者 15,000 円  
認定組織適合性指導者 30,000 円  
振込先：01720-6-72462  
口座名義：日本組織適合性学会認定制度委員会事務局  
郵便振替用紙の通信覧に「認定 HLA 検査技術者登録更新料」または「認定組織適合性指導者登録更新料」記入し、その下に「申請者名」を必ず書き込んでください。

**6 認定証交付：** 認定証の交付は、第 23 回大会の 2 日目（9 月 14 日）に大会事務局にて行う予定にしております。大会当日に受け取れない方は、120 円切手を貼付した A4 用紙が入る封筒（申請者へ送れるように住所・氏名などを記載しておいてください）を同封してください。

**平成 25 年度 認定組織適合性指導者登録名簿** (敬称略)

(2013 年 9 月 14 日から 2018 年 12 月 31 日)

認定番号	氏 名
S13001	黒田ゆかり

**平成 25 年度認定 HLA 検査技術者登録名簿** (敬称略)

(2013 年 9 月 14 日から 2018 年 12 月 31 日)

認定番号	氏 名	認定番号	氏 名
G13001	藤原 孝記	G13005	石川 政志
G13002	下山 治香	G13006	坂本慎太郎
G13003	森川 勉	G13007	末上 伸二
G13004	奥平 裕子	G13008	藤井 直樹

**平成 25 年度認定組織適合性指導者更新登録名簿** (敬称略)

(2013 年 9 月 14 日から 2018 年 12 月 31 日)

認定番号	氏 名	認定番号	氏 名
S02018	徳永 勝士	S03009	重成 敦子
S03004	荒木 延夫	S03011	田中 秀則
S03007	吉川 枝里	S03013	西村 泰治
S03008	野村 昌作		

**平成 25 年度認定 HLA 検査技術者更新登録名簿** (敬称略)

(2013 年 9 月 14 日から 2018 年 12 月 31 日)

認定番号	氏 名	認定番号	氏 名
G02052	山口恵津子	G08002	水谷 保彦
G03001	細川 美香	G08003	下村真由美
G03003	阿部 操	G08005	藤井 明美
G03007	梅津 昭子	G08006	杉本 達哉
G03008	寺木 佳子	G08007	岡村 康子
G03010	峯元 睦子	G08010	齋藤 敬
G03011	辻 博昭		

平成 25 年度 HLA 検査技術者認定試験に関する報告

平成 25 年度 HLA 検査技術者認定試験に関する報告

木村 彰方<sup>1)</sup>・石川 善英<sup>2)</sup>・一戸 辰夫<sup>3)</sup>・太田 正穂<sup>4)</sup>・田中 秀則<sup>2)</sup>・徳永 勝士<sup>5)</sup>・成瀬 妙子<sup>1)</sup>・西村 泰治<sup>6)</sup>・平山 謙二<sup>7)</sup>・湯沢 賢治<sup>8)</sup>  
(日本組織適合性学会組織適合性技術者認定制度委員会紙面問題検討部会)

<sup>1)</sup> 東京医科歯科大学難治疾患研究所

<sup>2)</sup> 日本赤十字社血液事業本部中央血液研究所

<sup>3)</sup> 広島大学原爆放射線医科学研究所

<sup>4)</sup> 信州大学医学部

<sup>5)</sup> 東京大学大学院医学研究科

<sup>6)</sup> 熊本大学大学院生命科学研究部

<sup>7)</sup> 長崎大学熱帯医学研究所

<sup>8)</sup> 国立病院機構水戸医療センター

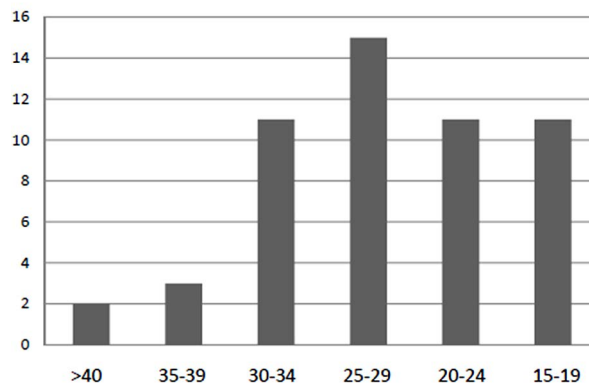
日本組織適合性学会 HLA 検査技術者・組織適合性指導者認定制度による第 10 回認定制度試験を、第 22 回日本組織適合性学会大会中の平成 25 年 9 月 14 日(土)に、大会会場のコラッセふくしま 4 階 403 号室にて実施した。また、同会場の多目的ホールにおいて、同一問題を利用して模擬試験(受験者 53 名)を実施した。

模擬試験受験者の内訳は、検査技術者 39 名、研究者 11 名、その他 3 名であり、認定資格については、認定検査技術者 23 名、認定組織適合性 4 名であった。HLA 検査(または研究)従事歴は、5 年以下が 26 名、5 年以上 10 年以下が 13 名、それ以上が 13 名であった。

試験問題は全 50 問であり、模擬試験の点数分布は図に示す通り、平均 26.3 点、標準偏差 6.2 点であった。

模擬試験における各問の正解率は 11.3% から 100.0% とばらつきが大きく、正答率は平均 52.6%、標準偏差 23.1% であった。

認定制度模擬試験 点数分布



平均点	標準偏差	n
26.3	6.2	53

## 平成 25 年度 認定 HLA 検査技術者認定制度試験問題・正解と難問の解説

試験問題および正解は以下に示す通りであった。また、模擬試験における各問の正解率を記載している。なお、模擬試験正解率が 40% 未満であった難問については、理解の助けとするために解説を加えた。

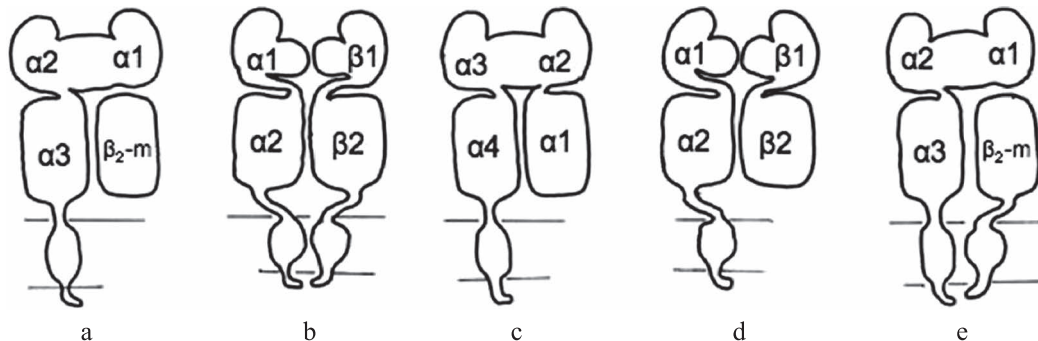
問 1 ウイルスタンパクなどの内因性抗原を分解する細胞内の構造体の組合せを a～e のうちから一つ選べ

- 1 リソソーム
- 2 リボソーム
- 3 ゴルジ装置
- 4 プロテアソーム
- 5 小胞体

a) 1, 2    b) 2, 32    c) 1, 42    d) 3, 42    e) 1, 5

**正解：c**（模擬試験正解率：47.2%）

問 2 MHC クラス II 分子を模式的に表した最も適切な図を a～e のうちから一つ選べ



**正解：b**（模擬試験正解率：71.7%）

問 3 集団遺伝学の基本法則のひとつである Hardy-Weinberg の法則に関する正しい記述の組合せを a～e のうちから一つ選べ

- 1 対立遺伝子頻度と遺伝子型頻度の関係に関する法則である
- 2 連鎖不平衡と突然変異率の関係に関する法則である
- 3 各世代の任意交配を仮定している
- 4 自然淘汰による影響を受けることはない
- 5 集団の大きさによる影響を受けることはない

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

**正解：b**（模擬試験正解率：22.6%）

【解説】平成 24 年度試験にも出題された問題（平成 24 年度正解率 38.9%）である。Hardy-Weinberg の法則とは、集団

内における対立遺伝子頻度が世代を超えて一定に保たれることを前提とし、集団における遺伝子構成について論じる法則であり、Hardy-Weinberg 平衡 (Hardy-Weinberg equilibrium, HWE) の法則ともいう。ある集団内に対立遺伝子 A と a があり、A の対立遺伝子頻度を  $p$ 、a の対立遺伝子頻度を  $q$  とすると、遺伝子型が AA, Aa, aa の個体の頻度 (遺伝子型頻度) は  $p^2$ ,  $2pq$ ,  $q^2$  として表されるが、以下の 5 つの条件を満たす集団では、次世代においても  $p$ ,  $q$  の頻度が変化しない (HWE が成立する)。1) 自由交配 (任意交配) である、2) 集団の個体数が十分に大きい、3) 他集団との間で個体の移動 (移入, 移出) がない、4) 突然変異が生じない、5) 当該遺伝子の遺伝子型や表現型に自然選択 (自然淘汰) がない。従って、選択肢 1, 3 のみが正しいので、正解は b である。

問 4 次の写真の人物は組織適合性に関する研究における功労者であるが、この人物の主な業績として、最も適切な記述を a ~ e のうちから一つ選べ



当該業績の当時



最近

- a マウス皮膚移植拒絶反応が MHC ミスマッチによることを発見した
- b 妊婦の血清中に他人の白血球を凝集させる抗体があることを発見した
- c 微小細胞傷害性テストによる HLA タイピング法を開発した
- d 混合リンパ球培養による HLA-D タイピング法を開発した
- e PCR を用いた HLA-DNA タイピング法を開発した

**正解：c** (模擬試験正解率：71.7%)

問 5 集団中に表現型 A1, A2 を支配する共優性複対立遺伝子  $a_1$ ,  $a_2$  があり、それぞれの遺伝子頻度が 0.25, 0.36 であるとする。この集団において表現型 A1 と A2 のいずれも持たない個体の頻度として最も近い値を a ~ e のうちから一つ選べ

- a 15%
- b 39%
- c 40%
- d 49%
- e 89%

**正解：a** (模擬試験正解率：26.4%)

**【解説】** Hardy-Weinberg 法則を念頭に置き、複対立遺伝子の表現型頻度を考える応用問題。問題設定から、複対立遺伝子  $a_1$  と  $a_2$  のいずれでもない対立遺伝子 ( $a_3$ ) を仮定すると、その対立遺伝子の頻度は 0.39 ( $1 - 0.25 - 0.36 = 0.39$ ) となる。

つまり、a1 と a2 のいずれでもない対立遺伝子が複数あることも想定されるが、それらの対立遺伝子のすべてを含む仮想対立遺伝子を a3 とすると、その頻度を 0.39 であるとする事が出来る (a1, a2 を含むすべての対立遺伝子の頻度を合計すると 1 になるため)。設問にある、この集団において表現型 A1 と A2 のいずれも持たない個体とは、対立遺伝子 a3 のホモ接合体である (上の定義から、a3 を持たない個体とは、a1 もしくは a2 を持つ個体であると言える) ため、その頻度は約 15% ( $0.39 \times 0.39 = 0.1521$ ) となる。

問 6 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** (模擬試験正解率：43.4%)

問 7 5'-GTTACC-3' という配列の DNA がある。この DNA の相補的配列を a ~ e のうちから一つ選べ

- a 5'-CAATGG-3'
- b 5'-GTTACC-3'
- c 5'-CCATTG-3'
- d 5'-GGTAAC-3'
- e 5'-GCATTC-3'

**正解：d** (模擬試験正解率：62.3%)

問 8 MHC の進化に重要であったとされる事象に関して最も適切な記述の組合せを a ~ e のうちから一つ選べ

- 1 エクソンシャッフリングにより、細胞外ドメインをコードするエクソンと細胞内ドメインをコードするエクソンが入れ替わった
- 2 非相同組換えにより、遺伝子のコピー数が変化した
- 3 遺伝子転換により、ある遺伝子座の塩基配列が、ホモログでない遺伝子の配列によって置き換えられた
- 4 遺伝子変異は、究極の進化を遂げたヒトの HLA には起こらない
- 5 免疫系細胞の MHC に高頻度の体細胞変異を起こすことで、個体の抗原認識の多様性を増した

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

**正解：c** (模擬試験正解率：35.8%)

**【解説】** MHC の細胞外ドメインと細胞内ドメインはそれぞれ異なる機能を担っており、それぞれをコードするエクソン間でのシャッフリングは起こっていない。遺伝子変異は、DNA 複製の際に生じるため、進化した生物であっても起こる。T 細胞レセプター遺伝子や免疫グロブリン遺伝子では、可変部 (V) をコードする領域の遺伝子再編成 (例えば、V-D-J 再編成) が起こり、この際に再編成部位 (遺伝子断片のつなぎ目) において高頻度に体細胞変異が生じる。しかし、

MHC 遺伝子にはこのような再編成はない。また、がん細胞などの特殊な場合を除き、正常細胞では体細胞変異は生じないことから、MHC の多様性は高頻度の体細胞変異に起因したものではない。なお、MHC は集団としての多様性が大きい、個体における多様性は限られる。例えば、ヒトの 1 個体では、古典的 MHC クラス I の多様性は、HLA-A, B および C のそれぞれについて最大 2 までである。

問 9 HLA 抗原に関して最も適切な記述の組合せを a～e のうちから一つ選べ

- 1 ブロード抗原は、スプリットが分割した抗原タイプである
- 2 すべてのスプリット抗原は、何れかのブロード抗原に含まれる
- 3 アソシエート抗原は、HLA アリルに相関する抗原である
- 4 ブロード抗原は、単一の HLA アリルに由来する抗原である
- 5 多くの HLA 抗体と反応する抗原をスーパー抗原とよぶ

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

**正解：c** (模擬試験正解率：62.3%)

問 10 HLA 遺伝子群の多型に関して正しい記述を a～e のうちから一つ選べ

- a HLA クラス I 遺伝子のうち最も多型に富むのは HLA-C である
- b HLA クラス II 遺伝子では、 $\alpha$  鎖、 $\beta$  鎖どちらの遺伝子にもアミノ酸置換を伴う多型がある
- c HLA クラス I 遺伝子の多型は第 1 エクソンにもっとも多く観察される
- d HLA クラス II 遺伝子の多型は第 3 エクソンにもっとも多く観察される
- e HLA クラス II $\beta$  鎖遺伝子の多型は細胞外ドメインに限られる

**正解：b** (模擬試験正解率：62.3%)

問 11 HLA クラス II 分子を発現しない細胞を a～e のうちから一つ選べ

- a 樹状細胞
- b マクロファージ
- c 活性化 T 細胞
- d 顆粒球
- e 成熟 B 細胞

**正解：d** (模擬試験正解率：52.8%)

問 12 HLA 領域に存在する遺伝子について正しい記述の組合せを a～e のうちから一つ選べ

- 1 プロテアソーム関連遺伝子は、クラス II 領域内に存在する
- 2 Bf 遺伝子は、補体第 2 成分欠損症の原因遺伝子である
- 3 二つの TAP 遺伝子は、ペプチド・トランスポーター (輸送体) タンパク質をコードする
- 4 補体遺伝子群の遺伝子数は、すべてのハプロタイプで一定である
- 5 21- ヒドロキシラーゼをコードする遺伝子の変異は、ヘモクロマトーシスの原因になる



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

**正解：a** (模擬試験正解率：41.5%)

問 13 *HLA-DRB* 遺伝子ハプロタイプに関する正しい記述の組合せを a～e のうちから一つ選べ

- 1 *DR1* ハプロタイプでは、発現する *DRB* 遺伝子は 1 個である
- 2 *DR2* ハプロタイプでは、*DRB1* 遺伝子と *DRB3* (*DR52*) 遺伝子が連鎖している
- 3 *DR3* ハプロタイプでは、*DRB1* 遺伝子と *DRB5* (*DR51*) 遺伝子が連鎖している
- 4 *DR4* ハプロタイプでは、*DRB1* 遺伝子と *DRB4* (*DR53*) 遺伝子が連鎖している
- 5 *DR8* ハプロタイプでは、*DRB1* 遺伝子と *DRB3* (*DR52*) 遺伝子が連鎖している

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

**正解：b** (模擬試験正解率：35.8%)

**【解説】**平成 24 年度試験にも出題された問題(平成 24 年度正解率 37.0%)である。*DR2* ハプロタイプでは *DRB5* (*DR51*) 遺伝子、*DR3* ハプロタイプでは *DRB3* (*DR52*) 遺伝子がそれぞれ *DRB1* 遺伝子と連鎖している。*DR8* ハプロタイプでは発現する *DRB* 遺伝子は 1 個のみ (*DRB* 分子をコードする) であるが、*DR8* 分子には *DR52* エピトープが存在するため、見かけ上、*DR8* 分子と *DR52* 分子が発現しているように検出される。

問 14 *MICA* (*MHC class I-related chain A*) 分子に関して誤っている記述を a～e のうちから一つ選べ

- a 非古典的クラス I 分子である
- b  $\beta 2$  ミクログロブリンと会合している
- c *NK* 細胞および  $\gamma\delta T$  細胞を活性化する
- d ウイルス感染細胞やがん細胞で発現が高くなることがある
- e 特定の *microRNA* で発現が制御される

**正解：b** (模擬試験正解率：47.2%)

問 15 古典的 *HLA* クラス I 分子の機能に関して誤っている記述の組合せを a～e のうちから一つ選べ

- 1 ウイルスやある種の細菌など、細胞質内の病原体に由来するペプチドを細胞傷害性 T 細胞に提示する。
- 2 *HLA* クラス I 分子はペプチドを結合しないと、細胞表面に安定して発現できない
- 3 多くの有核細胞は、交差抗原提示により細胞外の抗原に由来するペプチドを、*HLA* クラス I 分子上に提示できる
- 4 スーパー抗原は *HLA* クラス I 分子と T 細胞レセプターに結合して、ペプチド非特異的に T 細胞を活性化する
- 5 ウイルス感染細胞や腫瘍細胞では *HLA* クラス I 分子の発現が低下して、細胞傷害性 T 細胞による傷害を受けにくくなる

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

**正解：d** (模擬試験正解率：35.8%)

**【解説】**細胞外の抗原に由来するペプチドは主にクラス II 分子上に提示される。スーパー抗原(細菌毒素など)は、T 細胞レセプター ( $\beta$  鎖) と *HLA* クラス II 分子に結合して T 細胞を活性化するが、この活性化はいかなるペプチドが

HLA クラス II 分子に結合していても生じるため、ペプチド特異性はない。従って、選択肢 3, 4 が誤り。

問 16 古典的 HLA クラス I 分子について正しいのはどれか

- a 糖脂質を NKT 細胞に提示する
- b シグナルペプチドを NK 細胞に提示する
- c 糖鎖抗原を抗体産生細胞に提示する
- d 主に細胞外から取り込んだ抗原を T 細胞に提示する
- e 細胞内で生成されたペプチドを CD8 陽性 T 細胞に提示する

**正解：e** (模擬試験正解率：47.2%)

【解説】平成 24 年度試験にも出題された問題 (平成 24 年度正解率 35.7%) である。正解率が上がったため特に解説しないが、正解は e であり、他の選択肢はいずれも誤りである。

問 17 古典的 HLA- クラス II 分子の特徴に関して正しい記述の組合せを a～e のうちから一つ選べ

- 1 細胞に感染したウイルス由来ペプチドを主に提示する
- 2  $\alpha 1$  ドメインと  $\beta 1$  ドメインで抗原ペプチドを収容する溝を構成する
- 3 収容される抗原ペプチドは、主に 9 個のアミノ酸により構成される
- 4 抗原ペプチドを収容する溝の両端は開いている
- 5 非自己抗原が存在しない状態では、クラス II 分子の溝にペプチドは収容されていない

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

**正解：c** (模擬試験正解率：71.7%)

問 18 HLA クラス II 分子から CLIP (クラス II 分子関連インバリエント鎖ペプチド) を解離させる分子を a～e のうちから一つ選べ

- a HLA-DR
- b HLA-DQ
- c HLA-DP
- d HLA-DO
- e HLA-DM

**正解：e** (模擬試験正解率：50.9%)

問 19 HLA クラス II 欠損症は常染色体劣性遺伝形質として遺伝する。これは HLA-DR, DQ, DP の発現を制御する転写因子の機能不全が原因である。この疾患で認められる異常を a～e のうちから一つ選べ

- a ナチュラルキラー細胞の欠損
- b マクロファージの欠損
- c 低免疫グロブリン血症
- d 胸腺の過形成
- e T 細胞の欠損

**正解：c**（模擬試験正解率：39.6%）

【解説】HLA クラス II 欠損症は、HLA-DRB (DRB1, DRB3, DRB4, DRB5), -DQB1, -DPB1 遺伝子群の転写調節因子 (CHITA や RF-X) が欠損しているために、これらの HLA クラス II 遺伝子の転写が起こらず、結果として HLA クラス II 分子が産生されないことから生じる疾患であり、Bare Lymphocyte Syndrome と呼ばれる。この疾患では、HLA クラス II 分子による CD4<sup>+</sup>T 細胞への抗原提示が起こらないことから、低免疫グロブリン血症を主徴とする重症免疫不全を来す。

問 20 免疫応答に関して正しい記述を a～e のうちから一つ選べ

- a 抗原提示細胞は B 細胞を活性化する
- b 急性拒絶反応は T 細胞によっておこる
- c B 細胞は拒絶反応に関与しない
- d NK 細胞は MHC クラス II 分子を自己の指標として認識する
- e NKT 細胞は末梢血リンパ球の 30% 程度である

**正解：b**（模擬試験正解率：56.6%）

問 21 自然免疫を構成する細胞あるいは分子を a～e のうちから一つ選べ

- a T cell receptor (TCR)
- b ナイーブ T 細胞
- c 免疫グロブリン
- d メモリー T 細胞
- e Toll-like receptor (TLR)

**正解：e**（模擬試験正解率：32.1%）

【解説】免疫系には自然免疫系と獲得免疫系がある。獲得免疫系とは、多様な抗原に対する特異性と、過去に曝された抗原に対して二度目以降により強い強い免疫応答を生じる免疫学的記憶を特徴とする生体防御機構であり、T 細胞レセプター、免疫グロブリン、ナイーブおよびメモリー T/B 細胞が関わる。自然免疫系とは、微生物に共通した特定の物質を認識する Toll-like レセプター等による外来異物認識機構であり、反応は迅速であるが獲得免疫系のような多様な抗原特異性と記憶を有していない。しかし、両者は密接に連携しており、自然免疫系が作動しないと、十分な獲得免疫系の反応は誘導されない。

問 22 CD4 陽性、CD8 陽性（ダブルポジティブ）T 前駆細胞上の T 細胞抗原受容体 (TCR) が、胸腺皮質上皮細胞に発現する自己ペプチド-MHC クラス I 複合体に弱く結合した場合、その細胞に生じる変化に関して正しい記述を a～e のうちから一つ選べ

- a 負の選択により T 前駆細胞はアポトーシスを起こして死滅する
- b ダブルポジティブ T 前駆細胞が増殖する
- c 正の選択を経て、CD8 シングルポジティブ T 細胞へと分化する
- d 正の選択を経て、CD4 シングルポジティブ T 細胞へと分化する
- e 残されたもう一方の TCR β 鎖遺伝子の再構成が始まる

**正解：c**（模擬試験正解率：34.0%）

【解説】CD4 と CD8 を共に発現するダブルポジティブ T 細胞は、T 細胞レセプターが胸腺皮質上皮に発現する自己ペプ

チドと MHC 分子の複合体に弱く結合した場合に、CD8 陽性あるいは CD4 陽性のシングルポジティブ T 細胞に分化する。胸腺で成熟した CD8 陽性 T 細胞は、MHC クラス I 分子とペプチドの複合体を認識し、CD4 陽性 T 細胞は、MHC クラス II 分子とペプチドの複合体を認識する。このような胸腺における T 細胞の分化機構を、「T 細胞の正の選択」と呼ぶ。また、T 細胞は皮質より胸腺髄質に移動し、胸腺髄質の実質細胞や樹状細胞などの抗原提示細胞に発現した MHC と自己ペプチドの複合体を強く認識する T 細胞レセプターを発現する T 細胞は死滅する。これにより自己反応性 T 細胞の分化が排除され、この過程を「T 細胞の負の選択」と呼ぶ。

問 23 T 細胞の示すアロ反応性に関して正しい記述を a～e のうちから一つ選べ

- a アロ反応とは異種の個体や細胞への反応である
- b アロ反応とは自己の細胞への反応である
- c アロ反応とは一卵性双生児間の反応である
- d アロ反応とは同種で遺伝的背景の異なる個体や細胞に対する反応である
- e アロ反応とは自己のがん細胞への反応である

**正解：d**（模擬試験正解率：71.7%）

問 24 T 細胞に関して正しい記述の組合せを a～e のうちから一つ選べ

- 1 多能性造血幹細胞から分化する
  - 2 リンパ節において正の選択と負の選択をうける
  - 3 MHC クラス I- ペプチド複合体に親和性を示すものは CD4 陽性細胞に分化する
  - 4 非自己認識 T 細胞は MHC- 外来ペプチド複合体に親和性を示す
  - 5 最も未分化な骨髄由来の T 前駆細胞は、CD4 も CD8 も発現していない。
- a) 1, 2, 3    b) 1, 2, 5    c) 1, 4, 5    d) 2, 3, 4    e) 3, 4, 5

**正解：c**（模擬試験正解率：37.7%）

【解説】T 細胞が正および負の選択を受ける場所は胸腺である。また、MHC クラス I- ペプチド複合体に親和性を示す T 細胞は CD8 陽性細胞に分化する。したがって、選択肢 2, 3 は誤りで、その他の選択肢の組合せが正解である。

問 25 MHC の多型性が獲得された機序や要因に関して妥当である記述を a～e のうちから一つ選べ

- a 病原性微生物に対する感染防御における有利性
- b 遺伝子の再構成
- c 偶然に起こる体細胞 DNA の突然変異
- d 妊娠や移植におけるアロ抗原に対する免疫応答の誘導
- e トランスポゾンの転移

**正解：a**（模擬試験正解率：67.9%）

問 26 がん細胞ではしばしば MHC クラス I 分子の発現が低下あるいは欠損している。このようながん細胞を特異的に識別して排除する細胞を a～e のうちから一つ選べ

- a マクロファージ

- b 樹状細胞
- c T 細胞
- d B 細胞
- e NK 細胞

**正解：e**（模擬試験正解率：90.6%）

問 27 HLA のアレルをホモで持つヒトよりもヘテロで持つヒトの方が感染症の防御に有利になることが知られている。

その理由に関して最も適切な記述を a～e のうちから一つ選べ

- a 1 細胞あたりの HLA 分子の発現量が多いから
- b T 細胞が活性化しやすいから
- c マクロファージや樹状細胞の数が増えるから
- d 反応できる抗原の種類が増えるから
- e 胸腺における T 細胞の負の選択が少ないから

**正解：d**（模擬試験正解率：81.1%）

問 28 臓器移植，組織移植に関して正しい記述の組合せを a～e のうちから一つ選べ

- 1 臓器移植では，親族以外の生体ドナーが増えている
- 2 公平，公正な臓器移植の実施のため，日本臓器移植ネットワークを介さない死体移植を行ってはならない
- 3 組織移植には，心臓弁，血管，皮膚，骨，膵臓組織（膵島）がある
- 4 提供された組織は，膵島を除いて，日本組織移植学会を介して各種組織バンクが凍結・保存する
- 5 心臓弁などの組織移植では，血液型や HLA を一致・適合させる必要がある。

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

**正解：d**（模擬試験正解率：32.1%）

**【解説】**臓器移植（腎・肝臓・肺など）における生体ドナーの多くは親族であり，腎臓移植では夫婦間移植も行われているが，非血縁者間での生体臓器移植はわが国では行われず，世界的にみても例外的な事項である。心臓弁置換手術の多くは人工弁（機械弁）を用いるが，感染が生じることがあり，複数回の手術を余儀されることもある。そのような場合には，異種（ウシやブタ由来）生体弁あるいは同種（ヒト由来）生体弁移植が行われる。生体弁は凍結処理等が行われ，生きた細胞がないため，一般に拒絶反応は起こらない。したがって，選択肢 1，5 は誤りで，その他の選択肢の組合せが正解である。

問 29 献腎移植のドナー検査で不必要なものは次のうちどれか

- a 血液型
- b HLA 型
- c 感染症（HIV，HTLV-1，HCV 等）の検査
- d 抗 HLA 抗体
- e ドナーリンパ球とレシピエント血清とのクロスマッチ試験

**正解：d**（模擬試験正解率：64.2%）

【解説】平成 24 年度試験にも出題された問題（平成 24 年度正解率 37.0%）である。献腎移植のレシピエントでは抗 HLA 抗体の有無を検査（ドナーとの交叉試験）するが、献腎ドナーに抗 HLA 抗体があるかどうかの検査は不要である。それ以外の選択肢は、いずれもドナー検査としての必須事項である。

問 30 我が国の腎臓移植に関して正しい記述を a～e のうちから一つ選べ

- a 夫婦間の腎臓移植は禁止されている
- b 生体臓器移植が可能なのは腎臓だけである
- c 腎臓移植の 20% が生体腎移植である
- d 腎臓移植後 1 年で免疫抑制剤はやめられる
- e 死後の腎提供は心停止後でも可能である

**正解：e**（模擬試験正解率：77.4%）

問 31 臓器移植後に発症する移植片対宿主病（GVHD）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 皮疹・発熱に加え、重症例では汎血球減少を伴う
- 2 移植片に含まれるドナーリンパ球がエフェクターとなる
- 3 治療にはカルシニューリン阻害薬が有効である
- 4 他臓器の移植と比較して腎移植での発症率が高い
- 5 発症の予測に HLA 抗体の測定が有用である

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

**正解：a**（模擬試験正解率：43.4%）

問 32 造血幹細胞移植に関して正しい記述を a～e のうちから一つ選べ

- a 臍帯血移植では骨髄移植よりも HLA ミスマッチの許容度が小さい
- b 小児白血病の場合は骨髄移植より臍帯血移植を優先する
- c HLA ミスマッチのない骨髄移植では、非血縁ドナーの場合も血縁ドナーの場合も、レシピエントの生存予後は変わらない
- d 日本骨髄バンクへのドナー登録は 18 歳以上 55 歳未満に限られる
- e 日本骨髄バンクを介した H24 年度の造血幹細胞移植は約 800 件である

**正解：d**（模擬試験正解率：45.3%）

問 33 HLA 型が適合した血小板輸血で効果が得られない場合、その原因調査として適切な組合せを a～e のうちから一つ選べ

- 1 抗 HLA クラス II 抗体の検査を実施する
- 2 抗 HPA 抗体の検査を実施する
- 3 DIC や感染症の有無など患者の状態を確認する
- 4 抗 HLA 抗体の検査をする

## 5 抗 MICA 抗体の検査をする

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

**正解：b**（模擬試験正解率：75.5%）

問 34 輸血後 GVHD に関して誤っている記述を a～e のうちから一つ選べ

- a 輸血を受けて 1～2 週間後に発熱，紅斑が出現し，やがて多臓器不全などを起こす  
 b 免疫不全状態にない場合でも発症する  
 c 新鮮血輸血は出来るだけ行わないなど，供血者由来リンパ球の不活性化に努める  
 d 受血者が HLA ホモ接合の場合に起こりやすい  
 e 親子など，血縁間での輸血には注意を要する

**正解：d**（模擬試験正解率：60.4%）

問 35 日本人における疾患感受性リスクと HLA アリルとの組合せで最も適当なものを a～e のうちから一つ選べ

- a I 型糖尿病と *HLA-DRB1\*15:02*  
 b 関節リウマチと *HLA-DPB1\*09:01*  
 c 高安病（高安動脈炎）と *HLA-B\*53:01*  
 d 強直性脊椎炎と *HLA-A\*27:01*  
 e インスリン自己免疫症候群と *HLA-DRB1\*04:06*

**正解：e**（模擬試験正解率：30.2%）

【解説】日本人において強い感受性リスクとなる典型的な HLA アリルは以下の通りである。I 型糖尿病：*HLA-DRB1\*04:05*，関節リウマチ：*HLA-DRB1\*04:05*，高安病（高安動脈炎）：*HLA-B\*52:01*，強直性脊椎炎：*HLA-B\*27:05*。したがって，選択肢 a～d はいずれも誤りで，選択肢 e のみが正しい。

問 36 ある疾患について HLA との関連を調べたところ，人種によって関連する HLA 型が異なっていた。その原因として考え難い理由を a～e のうちから一つ選べ

- a 疾患感受性に関連する遺伝要因が人種によって異なる  
 b 発症にかかわる環境要因が人種によって異なる  
 c 用いたタイピング法が異なる  
 d 同じ病態であっても人種によって疾患が異なる  
 e 調べたサンプル数が異なる

**正解：e**（模擬試験正解率：11.3%）

【解説】最も正解率が低かった問題である。人種・民族によって関連する HLA 型が異なる場合が報告されているが，調べたサンプル数（対象とした患者・対照の個体数）の多寡で関連が異なって来ることはない。同じ HLA 型が関連している場合を想定すると，サンプル数の違いで有意性が異なるため関連を検出することが出来ないことはあるが，関連そのものが違って来ることは考え難い。一方，もともと違った HLA 型が関連している場合であれば，サンプル数の違いで有意性は異なるものの，それぞれの関連が変化することは考え難い。その他の選択肢は，人種・民族によって関連す

る HLA 型が異なることを説明する理由となる。したがって、選択肢 e がもっとも考え難い。

問 37 HIV 治療薬であるアバカビル (Abacavir) による副作用に関して正しい記述を a ~ e のうちから一つ選べ

- a アバカビルによるもっとも頻度が高い重篤な副作用は脳炎である
- b 重篤な副作用の発生は HLA-B\*53 と関連する
- c アバカビルは HLA-B 分子と  $\beta 2$  ミクログロブリンとの会合を阻害する
- d アバカビルは HLA-B 分子と T 細胞レセプターとの結合を強固にする
- e アバカビルは HLA-B 分子のペプチド結合溝の底に入り込む

**正解：e** (模擬試験正解率：22.6%)

【解説】アバカビルによる重篤な副作用は、重度皮膚炎、Stevens-Johnson 症候群 (中毒性表皮壊死症) であり、HLA-B\*57 との強い関連が知られている。アバカビルが HLA-B\*57:01 に特有の HLA-B 分子のペプチド結合溝内のポケットに入り込むことで、本来とは異なる自己ペプチドが HLA-B 分子と複合体を作るとともに、通常の HLA-B\*57:01 分子に結合する自己ペプチドの形状が変化し、これが非自己ペプチドと見なされて強い CD8<sup>+</sup>T 細胞反応性を惹起するため、GVH 病様の症状が生じる。なお、アバカビルは HLA-B\*57:03 や B\*58:01 のペプチド結合溝のポケットには入り込まないため、これらの HLA-B\*57:01 類似アリルを有していても副作用は生じない。

問 38 父親の HLA ハプロタイプを A/B, 母親の HLA ハプロタイプを C/D とした場合、子供の HLA ハプロタイプとして誤っているものを a ~ e のうちから一つ選べ

- a A/C
- b A/D
- c A/B
- d B/C
- e B/D

**正解：c** (模擬試験正解率：100.0%)

問 39 HLA-G に関して正しい記述の組合せを a ~ e のうちから一つ選べ

- 1 選択的スプライシングにより可溶性分子の isoform を産生する
- 2 古典的クラス I 分子を発現する細胞すべてに発現する
- 3 胎盤脱落膜細胞上に強く発現する
- 4 CD94/NKG2A と反応し NK 活性を抑制する
- 5 ILT2 や ILT4 と反応し NK 活性を抑制する

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

**正解：e** (模擬試験正解率：20.8%)

【解説】HLA-G は、胎盤絨毛細胞、胸腺上皮細胞、一部の腫瘍細胞など、特定の細胞・組織に発現する。抑制性 NK レセプターである CD94/NKG2A のリガンドとなるのは、HLA-E や MIC である。したがって、選択肢 2, 3, 4 は誤りであり、その他の選択肢の組合せが正しい。



問 40 最先端医療に関して最も適切な記述を a～e のうちから一つ選べ

- a ヒトゲノム配列をすべて調べると II 型糖尿病の発症を 95% 以上の確率で予測可能である
- b 妊婦血液を用いた胎児の遺伝子診断では妊婦血清中の胎児由来の白血球を集める
- c iPS 細胞から分化した心筋細胞が拍動した場合、そのリズムは均一である
- d 異種移植における超急性拒絶反応は糖鎖抗原に対する獲得免疫による
- e a～d のいずれもが誤りである

**正解：e** (模擬試験正解率：58.5%)

問 41 2010 年までにヒト患者を対象として実施された、異種動物の臓器や細胞を用いた治療に関して誤っている記述を a～e のうちから一つ選べ

- a ヒヒやチンパンジーからの心臓移植で 1 か月以上の生着はない
- b チンパンジーの腎臓移植で例外的に半年以上生着したことがある
- c ブタからの心臓移植や肝臓移植は超急性反応で拒絶された
- d ブタからの膵島移植で 1 か月以上の生着はない
- e ブタの肝細胞を使った人工肝臓による肝不全治療は米国で治験段階に入っている

**正解：d** (模擬試験正解率：17.0%)

【解説】ブタの膵島細胞をマイクロカプセルに入れてヒトに移植した治療で、10 年以上生着が見られたとの報告がある。d 以外の選択肢の記述はいずれも正しい。

問 42 HLA タイピングに関して正しい記述を a～e のうちから一つ選べ

- a LCT 法では、IgG 性の HLA 抗体が必須である
- b PCR-SSP 法は、蛍光標識したストレプトアビジンを測定する方法である
- c 蛍光ビーズ法 (Luminex) は、多数のマイクロビーズを同時測定する
- d PCR-SBT 法では、HLA 型不確定状態となる ambiguity は、全て解消される
- e 次世代シーケンシングによるタイピングでは、イントロンの DNA 塩基配列を測定できない

**正解：c** (模擬試験正解率：98.1%)

問 43 血清学的 HLA 検査法に関して正しい記述を a～e のうちから一つ選べ

- a 血液採取後は出来るだけ速やかにリンパ球分離を行う
- b 抗原抗体反応を起こしたリンパ球を染色し、染まらなかった割合を算定して判定する
- c 検査に用いる抗血清は 1 種類でも多くの HLA 抗原に特異性を示すものが良い
- d T/B 細胞は、リンパ球を 4°C で 30 分静置し、沈渣を B 細胞として分離する
- e ウサギ補体は出来るだけ希釈して用いる

**正解：a** (模擬試験正解率：84.9%)

問 44 リンパ球混合培養反応に関して正しい記述の組合せを a～e のうちから一つ選べ

- 1 患者とドナーの HLA-C 座抗原の違いを検出する

- 2 患者とドナーの HLA-D 領域の抗原の違いを検出する
- 3 この反応でリンパ球の幼若化が起きた否かは、エオジン染色で確認する
- 4 患者またはドナーのどちらか片方のリンパ球の DNA 合成を抑える必要がある
- 5 この反応は in vivo で免疫応答を観察する方法で、適切なドナーの選定に有用である

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

**正解：c** (模擬試験正解率：28.3%)

**【解説】** リンパ球混合培養反応 (Mixed Lymphocyte Reaction; MLR) では HLA-C 座の違いは検出できない。MLR におけるリンパ球 (T 細胞) の幼若化は、 $^3\text{H}$  チミジンの取り込み (細胞増殖に伴う DNA 合成反応の指標) で測定する。エオジン染色では、細胞の生死は確認できるが、幼若化の有無は確認できない。MLR は細胞レベルでのアロ免疫応答性を観察する方法であるが、反応性の強弱には HLA-D ミスマッチ (主に HLA-DR ミスマッチ) 以外の要素 (疾患, 全身状態, 服用薬剤等) が大きく影響することから、ドナー選定には用いられていない。

問 45 HLA アリルを決定する方法に関して最も適切な記述の組合せを a～e のうちから一つ選べ

- 1 RFLP 法は、プローブを用いてアリルの同定を行う方法である
- 2 SSP 法は、塩基配列に特異的プライマーを用いることでアリルを同定する方法である
- 3 SBT 法は、HLA 遺伝子の塩基配列を決定することでアリルを同定する方法である
- 4 SSOP 法は、制限酵素を用いてアリルを同定する方法である
- 5 SSCP 法は、全てのアリルを同定することが可能な方法である

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

**正解：b** (模擬試験正解率：84.9%)

問 46 複数の遺伝子領域を 1 本の PCR チューブで増幅する場合の記述として正しい組合せを a～e のうちから一つ選べ

- 1 プライマーの長さはできる限り短く設計する
- 2 増幅産物はできる限り長くなるようにする
- 3 プライマーの塩基数をそろえる
- 4 増幅領域が重ならないようにする
- 5 プライマー間の干渉が起こらないよう配列を考える

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

**正解：e** (模擬試験正解率：81.1%)

問 47 FCXM 法に関して誤っている記述を a～e のうちから一つ選べ

- a FCXM 法は LCT 法より感度が高い。
- b 2 次抗体として anti human IgG-FITC を使用する。
- c FCXM 法陽性の場合、抗 HLA 抗体によるものである。
- d FCXM 法は補体依存性および補体非依存性の抗体が検出出来る。

e 陽性、陰性のカットオフ値はラボにより異なる。

**正解：c**（模擬試験正解率：49.1%）

問 48 臓器移植で行われる組織適合性検査に関して正しい記述を a～e のうちから一つ選べ

- a 献腎移植のレシピエント登録では HLA-A, -B, -C, -D, -DP, -DQ, -DR を検査する
- b 直接リンパ球クロスマッチにはドナー（臓器提供者）のリンパ球が必要である
- c 混合リンパ球培養検査（MLR）は、心臓移植の候補者選択のために常に行われている
- d リンパ球細胞傷害試験（LCT 法）で加える補体はヒトの補体である
- e リンパ球細胞傷害試験（LCT 法）に抗ヒトグロブリン（AHG）を加えると感度が下がる

**正解：b**（模擬試験正解率：92.5%）

問 49 疾患感受性と HLA 対立遺伝子との相関の強さを示す指標として、オッズ比が用いられる。下記の表より、ベーチェット病と HLA-B\*51:01 の相関におけるオッズ比を計算した場合に、正しいのはどれか

	B*51:01 陽性	B*51:01 陰性
患者群（人）	178	122
健常者群（人）	54	246

- a 0.3
- b 1.6
- c 3.1
- d 3.3
- e 6.6

**正解：e**（模擬試験正解率：26.4%）

**【解説】**平成 24 年度試験にも出題された問題（平成 24 年度正解率 27.6%）である。関連のオッズ比は、B\*51:01 陽性者における患者：健常者の比と B\*51:01 陰性者における患者：健常者の比の違いをオッズ比率として表す。具体的には、 $(B*51:01 \text{ 陽性患者} \times B*51:01 \text{ 陰性健常者}) \div (B*51:01 \text{ 陰性患者} \times B*51:01 \text{ 陽性健常者})$  でオッズ比が求められるため、 $(178 \times 246) \div (122 \times 54) \approx 6.6$ となる。

問 50 関連解析法に関して正しい記述の組合せを a～e のうちから一つ選べ

- 1 2 世代以上の家族試料を必要とする。
- 2 統計学的検出力が比較的高い。
- 3 偽陽性関連が観察されやすい。
- 4 ゲノム全域の探索研究には利用できない。
- 5 2005 年以降はあまり用いられなくなった。

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

**正解：c**（模擬試験正解率：28.3%）

【解説】関連解析（患者・対照比較解析）では、互いに血縁関係のない患者集団と対照者集団を比較するため、家系試料は必要ない。また、ヒトゲノム配列が解明された 2004 年以降も良く用いられている研究方法である。このため、選択肢 1 と 5 は誤り。関連解析は連鎖解析や伝達不平衡テスト等に比較すると統計学的検出力が比較的高い。また、有意水準を例えば 5% ( $p=0.05$ ) に設定したとすると、20 個の遺伝マーカーをテストすれば 1 個 (5%) くらいは有意性をもった関連が観察されることになるため、偽陽性関連が観察されやすいと言える。したがって、選択肢 2 と 3 は正しい。選択肢 4 は明確な誤りとは言い難いが、ゲノム全域を対象とした関連解析から疾患の真の原因遺伝子（変異）を究明しようとする研究（探索研究）を行う場合、全ゲノム領域について調べる（全ゲノム配列を患者・対照者で比較する）ことは現実的でなく、実際には有限数の遺伝マーカーを調べて、疾患の原因となる変異と連鎖不平衡にある遺伝マーカーを同定する方法がとられる。この場合、多くの遺伝マーカーを利用するほど偽陽性関連が観察されるため、全ゲノム関連解析（Genome-Wide Association Study; GWAS）では一般に有意水準を  $5 \times 10^{-9}$  程度に設定することになるが、オッズ比が 1.1 ～ 1.2 程度の関連の有意性を担保するには数万～数十万の対象を調べることが必要となる。このことから、最適な選択肢の組合せは c である。

## pH 応答性ポリマー修飾リポソームを用いた 抗原デリバリーとがん免疫治療への応用

弓場 英司<sup>1)</sup>

<sup>1)</sup> 大阪府立大学大学院工学研究科

がん免疫治療の達成には、樹状細胞のサイトゾルに抗原を導入し、抗原特異的な細胞性免疫を誘導できるキャリアが必要である。我々はこれまで、線状もしくは多分岐状の 3-メチルグルタリル化ポリグリシドール（それぞれ MGlu-LPG, MGlu-HPG）を固定化したリポソームによるサイトゾルデリバリーについて検討してきた。本稿では、pH 応答性ポリマーを固定化したリポソームによる抗原のサイトゾルデリバリーと、がん免疫治療への応用について検討を行った。MGlu-LPG もしくは MGlu-HPG 修飾リポソームは、樹状細胞のサイトゾルにモデル抗原オボアルブミン（OVA）を効率良く導入し、MHC クラス I を介した抗原提示を誘導した。これらのリポソームをマウスに皮下投与すると、抗原特異的な細胞性免疫が誘導され、抗原を発現したがん細胞のみが担がんマウスから排除された。したがって、pH 応答性ポリマー修飾リポソームはがん免疫治療のための抗原キャリアとして有用である。

**キーワード：** pH 応答性リポソーム、クロスプレゼンテーション、がん免疫治療、樹状細胞、細胞性免疫

### 1. はじめに

2012 年 9 月 15 日から 17 日に明治大学アカデミーコモンにて開催された第 21 回日本組織適合性学会大会において、学術奨励賞最優秀賞をいただく幸運に恵まれた。本受賞を励みとし、さらなる高機能がんワクチン開発を目指して研究に取り組んでいきたいと考えている。

本稿では、がん免疫治療のための抗原キャリアシステムに関する背景を述べた後に、今回の受賞対象となった、pH 応答性ポリマー修飾リポソームを用いた抗原デリバリーシステムについて紹介させていただく。

#### (1) 樹状細胞を用いたがん免疫治療

専門的抗原提示細胞である樹状細胞は、自然免疫と獲得免疫の双方を活性化できることから、樹状細胞を用いたがん免疫治療が検討されている。2010 年 4 月には、前立腺がんに対する樹状細胞ワクチンである Sipuleucel-T が米国 FDA に承認され、より一層の注目を集めている。

樹状細胞による抗原提示には二つのルートがある（図 1）。外来性抗原がエンドサイトーシスによって樹状細胞に取り込まれた場合、抗原はリソソームにおいてペプチドフラグメントに分解され、主要組織適合性抗原複合体（MHC）クラス II 分子上に提示されて、液性免疫が誘導される。一方、樹状細胞のサイトゾルに存在する内在性抗原は、プロテアソームで分解され、MHC クラス I 分子上に提示されて、細胞傷害性 T 細胞（CTL）を中心とした細胞性免疫を誘導する。がん免疫治療においては、腫瘍に特異的な CTL を誘導することが重要であることから、細胞性免疫を誘導するために、樹状細胞のサイトゾルに抗原をデリバリーしてクロスプレゼンテーションを誘起できるキャリアシステムが求められている<sup>1,2)</sup>。

#### (2) クロスプレゼンテーションのための抗原キャリアデザイン

これまでに、抗原をデリバリーするための様々なナノ

受付日：2013 年 11 月 5 日，受理日：2013 年 11 月 7 日

代表者連絡先：弓場 英司 〒599-8531 大阪府堺市中区学園町 1-1 大阪府立大学大学院工学研究科  
TEL: 072-254-9913 FAX: 072-254-9913 E-mail: yuba@chem.osakafu-u.ac.jp

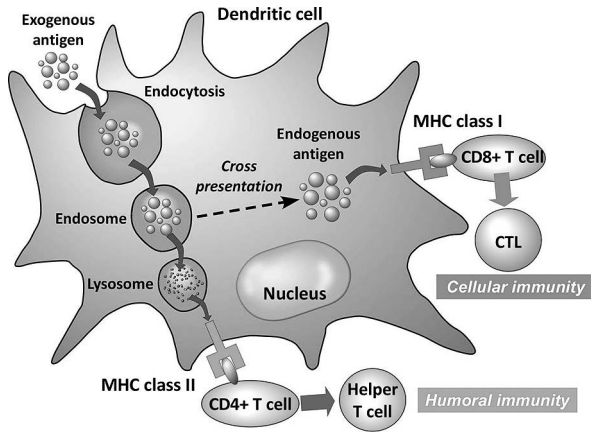


図1 樹状細胞による抗原提示経路

粒子が研究されてきた。たとえば、生分解性に優れるポリ乳酸-グリコール酸ナノ粒子は抗原デリバリーに広く使用されている<sup>3)</sup>。納豆菌由来の $\gamma$ -PGAに疎水性アミノ酸残基を導入することによって得られるポリマーナノ粒子も、内部にトラップしたモデルタンパク質オボアルブミン(OVA)を樹状細胞にデリバリーすることが示されている<sup>4)</sup>。また、酸性環境で切断されるアセタール結合を持つデキストラン誘導体を用いたナノ粒子も樹状細胞に抗原をデリバリーし、MHCクラスIを介した抗原提示が引き起こされることが確認されている<sup>5,6)</sup>。これらのナノ粒子は、樹状細胞にエンドサイトーシスで取り込まれた後、エンドソーム~リソソームでの分解過程において、エンドソーム膜/リソソーム膜と相互作用することで、抗原のサイトゾルへの移行を促しMHCクラスIを介した抗原提示(クロスプレゼンテーション)を誘導しているものと考えられる。抗原の効率良いサイトゾルデリバリーが、MHCクラスIを介した抗原提示の重要なステップであることから、抗原をエンドソームもしくはリソソームからサイトゾルへ効率良く移行させる機能を付与することが抗原キャリアのデザインにおいて重要である。

リボソームのように、膜をベースにしたナノ粒子は、膜融合などの生物学的プロセスを利用して抗原をデリバリーすることができるため、抗原キャリアとして有用である。例えば、センダイウイルスもしくはインフルエンザウイルス由来の膜融合タンパク質を含有したリボソームは、それぞれ原形質膜もしくはエンドソーム膜と膜融合することでリボソーム内部に封入した抗原をサイトゾ

ルに導入し、抗原のクロスプレゼンテーションを誘起することが示されている<sup>7-9)</sup>。しかし、ウイルスタンパク質に由来する予期せぬ免疫応答が惹起される可能性があるため、膜融合機能や膜不安定化機能を持つ人工合成分子の開発が進められてきた<sup>10-14)</sup>。これまでに、膜融合性ペプチドや合成ポリマーなどが検討されてきたが、抗原のクロスプレゼンテーション、という観点からは、エンドソームの弱酸性環境に反応して機能発現する分子が求められる。その典型としてポリカルボン酸が挙げられる。ポリ(エチルアクリル酸)のようなポリカルボン酸は弱酸性においてカルボキシ基がプロトン化されることでポリマーが疎水化し、脂質膜を不安定化する性質を持つ<sup>10,11)</sup>。この膜不安定化には、ポリマーのカルボキシ基とリン脂質極性基との水素結合の形成や疎水性相互作用によって両者の混合ミセルが形成されることが関係していると考えられている。ポリ(エチルアクリル酸)よりもさらに疎水性の高い側鎖をもつポリ(プロピルアクリル酸)はさらに強い脂質膜破壊能を持つことが報告されている<sup>11)</sup>。

一方、我々はこれまで、ポリエチレングリコールと類似の構造で、生体適合性の高いポリグリシドールを主鎖とし、側鎖にカルボキシ基を持つポリグリシドール誘導体を開発してその機能について検討してきた<sup>13,14)</sup>。卵黄ホスファチジルコリンリボソームにポリグリシドール誘導体を固定化すると、中性では安定だが、弱酸性以下になると内包物を放出するpH応答性リボソームが得られる。ポリグリシドール誘導体のpH応答機能は、その側鎖構造と主鎖構造に強く影響される。これまでに、疎水性の高い側鎖構造を持ち、線状もしくは多分岐状の主鎖構造を持つポリグリシドール誘導体、3-メチルグルタリル化ポリグリシドール誘導体(それぞれMGluc-LPG, MGluc-HPG, 図2)が、高いpH応答性を持つことを明らかにした<sup>15)</sup>。本稿では、これらのpH応答性ポリマーを固定化したリボソームに抗原を封入して樹状細胞への抗原デリバリーへと応用した。pH応答性ポリマーの修飾が、リボソームの抗原デリバリー機能及びがん免疫誘導機能に及ぼす影響について詳細に検討を行った。

## 2. 材料と方法

### (1) 試薬等

卵黄ホスファチジルコリン(EYPC)及びジオレオイ

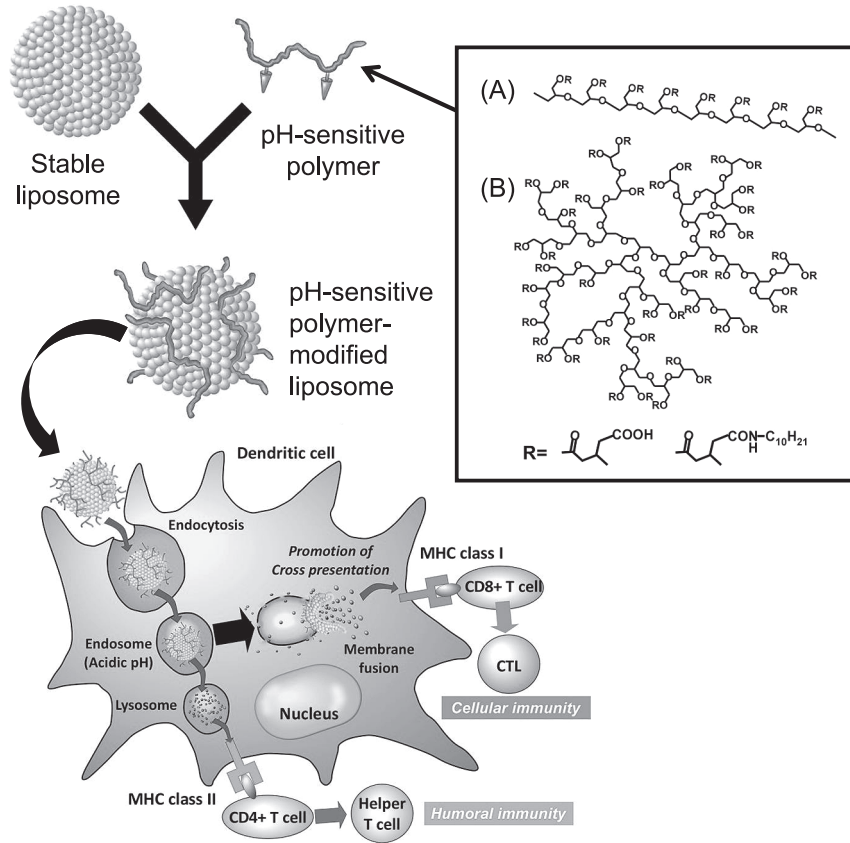


図2 pH 応答性ポリマー修飾リポソームによる抗原デリバリー

安定なリポソームに (A) 線状 3-メチルグルタリル化ポリグリシドール (MGLu-LPG) もしくは (B) 多分岐状 3-メチルグルタリル化ポリグリシドール (MGLu-HPG) を複合化することで pH 応答性リポソームを得る。このリポソームは細胞内に取り込まれた後、エンドソームの弱酸性 pH に応答して膜融合し、サイトゾルに抗原を導入することでクロスプレゼンテーションを促進できる。

ルホスファチジルエタノールアミン (DOPE) は日油より提供された。ローダミン脂質は Avanti Polar Lipids より購入した。OVA, モノホスホリルリピド A (MPLA) は Sigma より購入した。pH 応答性高分子 MGLu-LPG 及び MGLu-HPG は既報に基づき合成した<sup>15)</sup>。

(2) リポソームの作製

EYPC・DOPE・pH 応答性高分子のクロロホルム/メタノール溶液を減圧留去することにより得た薄膜に、OVA を含むリン酸緩衝生理食塩水 (PBS) を加え超音波照射することによってリポソーム分散液を得た。凍結-融解を 5 回行った後、エクストルーダーを用いて粒径を 100 nm に揃え、PBS で平衡化したセファロース 4B カラムに通すことで、リポソームを精製した。脂質濃度はテストワコー C (和光純薬) により定量した。

(3) リポソームの細胞との相互作用

FITC ラベル化した OVA を封入し、ローダミン脂質を

含有したリポソームを作製した。既報<sup>16)</sup>に基づいて得たマウス骨髄由来樹状細胞 (BMDC) にリポソームを加え、血清非存在下の培養液中 37°C で 4 時間インキュベートした。PBS で 3 回洗浄した後、フローサイトメーター (ベックマンコールター社) を用いてリポソームの細胞による取り込み量を、共焦点レーザー顕微鏡 (Carl Zeiss 社) を用いてリポソームの細胞内動態を評価した。

(4) 抗原提示効率の評価

BMDC と OVA を封入したリポソームとを 4 時間共培養した。PBS にて 3 回洗浄後、CD8-OVA1.3 細胞 (OVA ペプチドと MHC クラス I 複合体を特異的に認識する T-T ハイブリドーマ) もしくは OT4H.1D5 細胞 (OVA ペプチドと MHC クラス II 複合体を特異的に認識する T-T ハイブリドーマ) と 24 時間共培養した。培養液中の IL-2 を、PeproTech 社製 ELISA キットを用いて測定した。

### (5) 抗腫瘍効果の評価

C57BL/6 マウス (♀, 7 週齢) の背部に, MPLA をアジュバントとして含み, OVA を封入したリボソームを 1 週間毎に 2 回皮下投与した。2 回目の免疫から 1 週間後, 脾臓から細胞を回収し, マイトマイシン C (ナカライテスク) 処理した E.G7-OVA 細胞と 5 日間共培養することで再刺激を加えた。得られたエフェクター細胞を種々のエフェクター/ターゲット細胞比 (E/T 比) となるように 4 時間共培養し, 培養液中に放出された乳酸脱水素酵素 (LDH) をタカラバイオ社製のキットを用いて測定することで評価した。また, E.G7-OVA 細胞及び EL4 細胞を背部に皮下接種して腫瘍を形成させたマウスにサンプルを皮下投与し, その後の腫瘍成長をモニターした。

## 3. 結果

### (1) リボソームと樹状細胞の相互作用

まず, pH 応答性ポリマー修飾リボソームを用いた抗原デリバリーについて検討を行った。リボソームの検出のために, ローダミン脂質を含み, FITC-OVA を封入したリボソームを作製した。これらのリボソームをマウス骨髄由来樹状細胞に取り込ませ, 共焦点レーザー顕微鏡を用いて観察を行った結果が図 3A である。ポリマーを固定化していない未修飾リボソームの場合, FITC-OVA の蛍光は弱く, ほとんど観測されなかった。一方, MG-

lu-LPG もしくは MGlu-HPG を修飾したリボソームを用いた場合, FITC-OVA の蛍光が細胞全体に広がっていた。リボソームの細胞による取り込み量を定量化するため, リボソーム処理した細胞のフローサイトメーターによる評価を行った。図 3B に示すように, 未修飾リボソームに比べて, ポリマー修飾リボソームは高い平均蛍光強度を示し, 樹状細胞により効率良く取り込まれることが分かった。特に MGlu-LPG 修飾リボソームは 3 倍以上の取り込み量を示した。

### (2) リボソームによるクロスプレゼンテーションの促進

次に, リボソーム処理した樹状細胞を, MHC 分子とペプチド複合体を認識して IL-2 を産生する CD8-OVA1.3 細胞 (OVA ペプチドと MHC クラス I 複合体を特異的に認識) もしくは OT4H.1D5 細胞 (OVA ペプチドと MHC クラス II 複合体を特異的に認識) と共培養し, 培養上清中の IL-2 を ELISA 法により測定することで, 抗原提示の経路を調べた (図 4)。図 4 に示されるように, OVA 水溶液や未修飾リボソームで処理した場合に比べて, ポリマー修飾リボソームで処理した場合は高い IL-2 の産生が認められた。特に, MHC クラス I とペプチド複合体を認識する T 細胞を用いた場合はより顕著な IL-2 産生が見られた (図 4A)。

### (3) リボソームによる抗原特異的免疫の誘導

pH 応答性ポリマー修飾リボソームによって, 抗原提

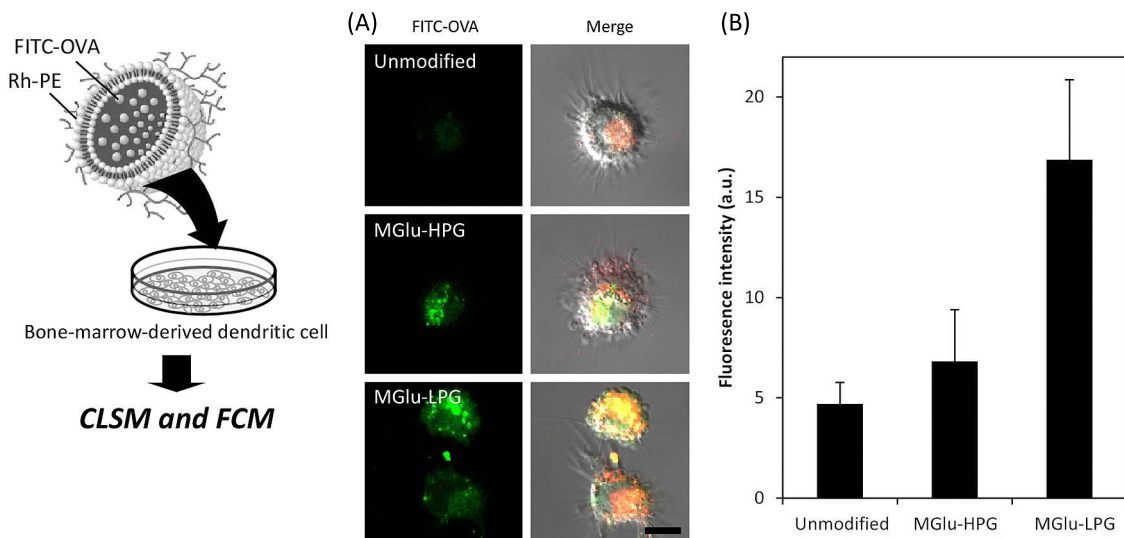


図 3 リボソームによる樹状細胞への抗原デリバリー

FITC ラベル化 OVA を封入し, ローダミンで脂質膜を蛍光ラベルしたリボソームをマウス骨髄由来樹状細胞の培養液へ加え, 4 時間取り込ませた。洗浄後, (A) レーザー共焦点顕微鏡 (CLSM) もしくは (B) フローサイトメーター (FCM) を用いた抗原の細胞内動態・取り込み量を評価した。スケールバー: 10  $\mu$ m



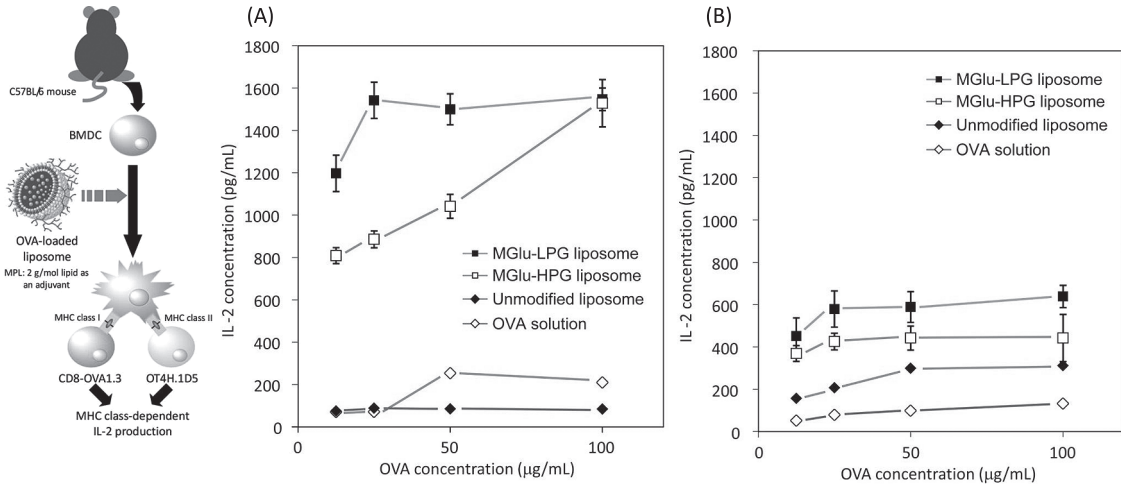


図4 リポソーム処理した樹状細胞の抗原提示経路

OVA を封入したリポソームを樹状細胞に取り込ませた後、MHC class I/OVA ペプチド複合体を特異的に認識する CD8-OVA1.3 細胞 (A) もしくは MHC class II/OVA ペプチド複合体を特異的に認識する OT4H.1D5 細胞 (B) と 24 時間共培養し、培養上清中の IL-2 を測定した。

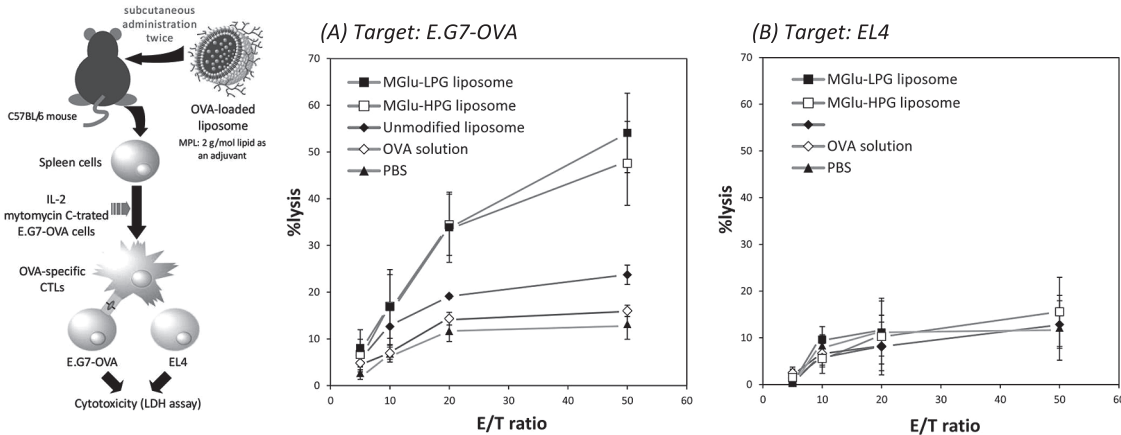


図5 リポソーム投与による細胞性免疫の誘導

OVA を封入したリポソームを 1 週間毎に 2 回マウスに皮下投与し、最後の投与から 7 日後に脾細胞を回収した。脾細胞をマイトマイシン C 処理した E.G7-OVA 細胞と 5 日間共培養してエフェクター細胞を得た。エフェクター細胞を様々な比率 (E/T 比) で (A) E.G7-OVA 細胞もしくは (B) EL4 細胞と 4 時間接触させ、培養上清中の乳酸脱水素酵素 (LDH) を測定した。

示が促進できることがわかったため、これらのリポソームが in vivo でも機能するかどうかを検証した。C57BL/6 マウスに、OVA を封入したリポソームを皮下投与し、所定期間後に脾細胞を回収して OVA に特異的な CTL 活性を測定した (図 5)。図 5A はターゲット細胞として抗原を発現した E.G7-OVA 細胞を用いた場合の結果を示している。PBS や OVA 水溶液で免疫したマウスの脾細胞からは細胞傷害活性はほとんど得られなかったが、OVA を封入した未修飾リポソームで免疫したマウスの脾細胞では E/T 比の増加に伴い、細胞傷害活性が見られた。さ

らに、pH 応答性ポリマー修飾リポソームで免疫したマウスの脾細胞を用いた場合は、未修飾リポソームに比べて 2 ~ 3 倍高い細胞傷害活性が得られた。同じ脾細胞を用いても、ターゲット細胞として OVA を発現していない EL4 細胞を用いた場合は細胞傷害活性が見られなかった (図 5B)。

#### (4) リポソームによる抗腫瘍免疫の誘導

リポソームの投与によって CTL が効率良く誘導できることが分かったため、リポソームを用いたがん治療実験について検討した。両肩に E.G7-OVA 細胞・EL4 細胞

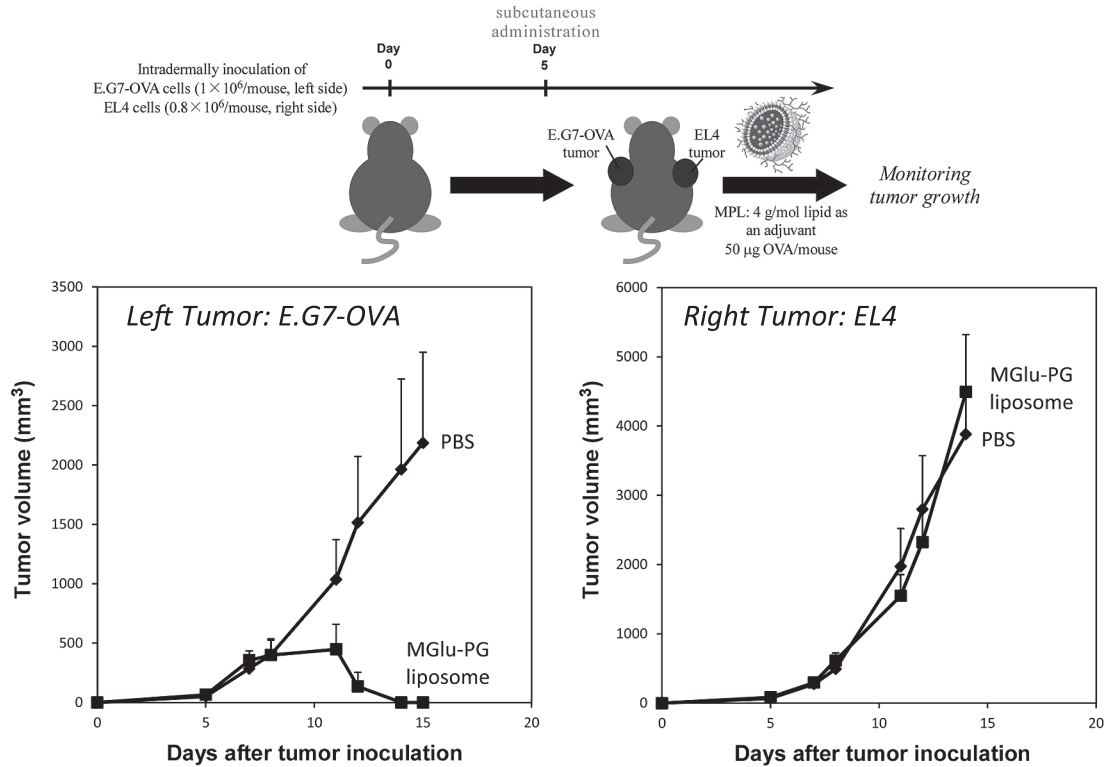


図6 リポソーム投与によるがん免疫の誘導

E.G7-OVA 細胞と EL4 細胞 OVA を接種して腫瘍を形成させたマウスに、PBS もしくは OVA 封入したリポソームを皮下投与し、両腫瘍の成長をモニターした。

を接種して腫瘍を形成させた後、5日目にサンプルを皮下投与し、その後の腫瘍成長をモニターした(図6)。PBS 投与群では、E.G7 腫瘍・EL4 腫瘍共に著しく成長した。一方、pH 応答性ポリマー修飾リポソームを投与した場合、サンプル投与の数日後から腫瘍の成長が抑制され、著しく減少し、最終的に消滅した。一方、EL4 腫瘍は PBS 投与群と同様に成長した。

#### 4. 考察

効果的ながん免疫治療の達成のためには、免疫反応の司令塔である樹状細胞に抗原を効率良くデリバリーし、しかもクロスプレゼンテーションによって細胞性免疫を誘導して腫瘍を排除する必要がある。これまでに様々な抗原キャリアが検討されてきたが<sup>3-12)</sup>、本論文で開発された pH 応答性ポリマー修飾リポソームはこれまでの抗原キャリアと比較して以下の特色がある。① pH 応答性ポリマーを安定なリポソームと複合化することによって、抗原をデリバリーするためのキャリアを得る。そのため、抗原を安定に保持しつつ、高い機能性を実現でき

る。② pH 応答性ポリマーがエンドソーム内の弱酸性 pH に応答して疎水化することによって自身の膜とエンドソーム膜を不安定化し、抗原のサイトゾルへの導入・クロスプレゼンテーションを誘起する。③ 修飾する pH 応答性ポリマーの性能を高めることによって、原理的にはリポソームの性能を極限まで高められる。実際、本研究で用いた MGLu-PG に比べて、より疎水性の高い側鎖構造を用いた場合、抗腫瘍効果を高められることが示されている<sup>21)</sup>。

pH 応答性ポリマー修飾リポソームをマウス骨髄由来樹状細胞に添加すると、封入した抗原が細胞全体に導入されたことが分かった(図3A)。これは上述のように、pH 応答性ポリマーがエンドソーム内に取り込まれた後、弱酸性 pH に曝されることでポリマー側鎖カルボキシ基がプロトン化され、その結果ポリマーが疎水化する。疎水化したポリマーは自身の膜及びエンドソーム膜を不安定化することで、リポソーム内に封入した抗原をエンドソームからサイトゾルへと導入したと考えられる。しかも、ポリマーの固定化はリポソームの細胞による取り込

みを飛躍的に向上させた (図 3B)。これは、ポリマーの固定化によって、リポソームの表面電位 (ゼータ電位) が負に傾くことと相関している (data not shown)。樹状細胞やマクロファージは、ホスファチジルセリンなどの負に帯電した分子を認識して取り込むスカベンジャーレセプターを有しており<sup>17)</sup>、ポリマー固定化リポソームは、樹状細胞上のスカベンジャーレセプターによって効率良く認識された結果、高い取り込みを示したものと考えられる。ポリカルボン酸を固定化したリポソームがスカベンジャーレセプターによって認識されることが既に報告されており<sup>18)</sup>、MGLu-PG 修飾リポソームについても証明されている<sup>19)</sup>。

サイトゾルへの抗原デリバリーによって、抗原のクロスプレゼンテーションが促進されるかどうかを検証したところ、pH 応答性ポリマー修飾リポソームで処理した場合は、MHC クラス II に比べて MHC クラス I を介した抗原提示が強く起こっており、クロスプレゼンテーションが促進されたことが分かった (図 4)。これは上述のように pH 応答性ポリマーの作用によって、抗原がサイトゾルに導入されたことが直接的な理由と考えられるが、スカベンジャーレセプターを介して取り込まれた抗原がクロスプレゼンテーションされやすいことも知られており<sup>17)</sup>、ポリマー修飾リポソームがスカベンジャーレセプターを介して取り込まれていることも関係していると考えられる。

クロスプレゼンテーションが促進されるということは、細胞性免疫の誘導が期待される。そこで、*in vivo* において細胞性免疫が誘導できるかを検証したところ、ポリマー修飾リポソームの皮下投与によって、強い細胞性免疫が誘導されることが分かった (図 5)。しかも、抗原を発現した E.G7-OVA 細胞に対してのみ細胞傷害活性が得られ、抗原を発現していない EL4 細胞に対して細胞傷害は見られなかった。これは、誘導された細胞性免疫が抗原特異的であるということの意味している。また、*in vivo* でポリマー修飾リポソームが体内の免疫担当細胞に取り込まれることによって抗原のクロスプレゼンテーションを誘起し、細胞性免疫を誘導できることがわかった。

細胞性免疫の誘導によって、がん治療が行えるかどうかを検証したところ、細胞性免疫の誘導結果と相関して、抗原を発現した E.G7-OVA 腫瘍に対してのみ、強い抗腫

瘍効果が得られた (図 6)。しかもサンプルを投与した群の全てのマウスで腫瘍が消滅したことから、抗原特異的で、強力な抗腫瘍免疫を誘導できたと考えられる。

このように、ポリマー修飾リポソームを用いることによって、抗原のクロスプレゼンテーションを促進し、強い細胞性免疫を誘導した結果、腫瘍を縮退・消滅させることに成功した<sup>20)</sup>。リポソーム内には抗原タンパク質だけでなく、ペプチド、遺伝子なども封入することが可能であることから、がんペプチドワクチン、DNA ワクチンへの応用も可能である。今後は、pH 応答性ポリマーの改良によって、より強力な抗腫瘍効果を発揮する pH 応答性リポソームの開発を進めると共に、抗原ペプチド、腫瘍ライセートなどを用いてより汎用性の高いがんワクチンの研究開発を進めていく。

## 謝 辞

本研究は、大阪府立大学大学院 工学研究科 応用化学分野 生体高分子化学研究グループにおいて、河野健司教授のご指導のもと遂行させていただいたものです。また、大阪府立大学大学院 工学研究科 原田敦史先生、大阪府立大学 21 世紀科学研究機構 児島千恵先生には、多くの技術指導やご助言を賜りました。この場を借りて御礼申し上げます。また、大阪府立大学大学院 生命環境科学研究科 渡来仁先生には、動物実験の基礎から、免疫学的実験に関する技術指導・ご助言を賜りました。ダイセル化学の坂西裕一様には、多分岐ポリグリシドールの提供、及び合成に関するご助言を賜りました。理化学研究所 間陽子先生、伊藤嘉浩先生、竹嶋伸之輔博士、蛇島武久博士には、免疫学的実験に関する技術指導・ご助言を賜りました。この場をお借りして御礼申し上げます。また、本研究の遂行に協力していただいた数多くの大学院生・学部生・卒業生に深謝いたします。

## 引用文献

- 1) Banchereau J, Palucka AK: Dendritic cells as therapeutic vaccines against cancer. *Nature Review Immunology* (5): 296–306, 2005.
- 2) Mellman I, Coukos G, Dranoff G: Cancer immunotherapy comes of age. *Nature* (480): 480–489, 2011.
- 3) Panyam J, Zhou WZ, Prabha S, et al.: Rapid endo-lysosomal escape of poly (DL-lactide-co-glycolide) nanoparticles: implications for drug and gene delivery. *FASEB Journal* (16): 1217–1226, 2002.
- 4) Akagi T, Baba M, Akashi M: Biodegradable nanoparticles as vaccine adjuvants and delivery systems: regulation of immune responses by nanoparticle-based vaccine. *Advances in Polymer Science* (247): 31–64, 2012.

- 5) Bachelder EM, Beaudette TT, Broaders KE, et al.: In vitro analysis of acetalated dextran microparticles as a potent delivery platform for vaccine adjuvants. *Molecular Pharmacology* (7): 826–835, 2010.
- 6) Cui L, Cohen JA, Broaders KE, et al.: Mannosylated dextran nanoparticles: a pH-sensitive system engineered for immunomodulation through mannose targeting. *Bioconjugate Chemistry* (22): 949–957, 2011.
- 7) Kunisawa J, Nakanishi T, Takahashi I, et al.: Sendai virus fusion protein mediates simultaneous induction of MHC class I/II-dependent mucosal and systemic immune responses via the nasopharyngeal-associated lymphoreticular tissue immune system. *Journal of Immunology* (167): 1406–1412, 2001.
- 8) Yoshikawa T, Okada N, Tsujino M, et al.: Vaccine efficacy of fusogenic liposomes containing tumor cell-lysate against murine B16BL6 melanoma. *Biological & Pharmaceutical Bulletin* (29): 100–104, 2006.
- 9) Bungener L, Serre K, Bijl L, et al.: Virosomemediated delivery of protein antigens to dendritic cells. *Vaccine* (20): 2287–2295, 2002.
- 10) Seki K, Tirrell DA: pH-Dependent complexation of poly(acrylic acid) derivatives with phospholipid vesicle membrane. *Macromolecules* (17): 1692–1698, 1984.
- 11) Murthy N, Robichaud JR, Tirrell DA, et al.: The design and synthesis of polymers for eukaryotic membrane disruption. *Journal of Controlled Release* (61): 137–143, 1999.
- 12) Nakamura T, Moriguchi R, Kogure K, et al.: Efficient MHC class I presentation by controlled intracellular trafficking of antigens in octaarginine-modified liposomes. *Molecular Therapy* (16): 1507–1514, 2008.
- 13) Kono K, Igawa T, Takagishi T: Cytoplasmic delivery of calcein mediated by liposomes modified with a pH-sensitive poly(ethylene glycol) derivative. *Biochimica et Biophysica Acta* (1325): 143–154, 1997.
- 14) Sakaguchi N, Kojima C, Harada et al.: Preparation of pH-sensitive poly(glycidol) derivatives with varying hydrophobicities: their ability to sensitize stable liposomes to pH. *Bioconjugate Chemistry* (19): 1040–1048, 2008.
- 15) Yuba E, Harada A, Sakanishi Y, et al.: Carboxylated hyperbranched poly(glycidol)s for preparation of pH-sensitive liposomes. *Journal of Controlled Release* (149): 72–80, 2011.
- 16) Lutz MB, Kukutsch N, Ogilvie AL, et al.: An advanced culture method for generating large quantities of highly pure dendritic cells from mouse bone marrow. *Journal of Immunological Methods* (223): 77–92, 1999.
- 17) Albert ML, Pearce SF, Francisco LM, et al.: Immature dendritic cells phagocytose apoptotic cells via avb5 and CD36, and cross-present antigens to cytotoxic T lymphocytes. *The Journal of Experimental Medicine* (188): 1359–1368, 1998.
- 18) M. Fujiwara, J.D. Baldeschwieler, R.H. Grubbs, Receptor-mediated endocytosis of poly(acrylic acid)-conjugated liposomes by macrophages, *Biochimica et Biophysica Acta* (1278): 59–67, 1996.
- 19) Yuba E, Kojima C, Harada A, et al.: pH-Sensitive fusogenic polymer-modified liposomes as a carrier of antigenic proteins for activation of cellular immunity. *Biomaterials* (31): 943–951, 2010.
- 20) Yuba E, Harada A, Sakanishi Y, et al.: A liposome-based antigen delivery system using pH-sensitive fusogenic polymers for cancer immunotherapy. *Biomaterials* (34): 3042–3052, 2013.
- 21) Yuba E, Kono Y, Harada A, et al.: The application of pH-sensitive polymer-lipids to antigen delivery for cancer immunotherapy. *Biomaterials* (34): 5711–5721, 2013.

## Antigen delivery using pH-sensitive polymer-modified liposomes and their application to cancer immunotherapy

Eiji Yuba<sup>1)</sup>

<sup>1)</sup>Graduate School of Engineering, Osaka Prefecture University, Sakai, Osaka, Japan

For establishment of cancer immunotherapy, efficient antigen carriers are needed to deliver antigen into cytosol of dendritic cells (DCs) and induce antigen-specific cellular immune responses. Many studies have been done to achieve cytoplasmic delivery of exogenous antigens into the DCs and induction of antigen-specific cellular immune responses. Among these delivery systems, pH-sensitive liposomes are useful as an intracellular delivery system for their ability to transfer their contents into cytosol by pH-responsive fusion with endosomal membrane. We previously reported cytoplasmic delivery using liposomes modified with 3-methylglutarylated linear or hyperbranched poly(glycidol) (MGLu-LPG or MGLu-HPG, respectively). These polymers become fusogenic under weakly acidic condition and hence modification with these polymers provides stable liposomes with pH-sensitive fusion ability. In this study, we applied these pH-sensitive polymer-modified liposomes to antigen delivery system. First, these liposomes were used for delivery of FITC-labeled OVA into bone marrow-derived DCs (BMDCs). Compared with the case of polymer-unmodified liposomes, BMDCs treated with polymer-modified liposomes showed more intensive diffuse fluorescence of FITC-OVA within cells, indicating that polymer-modified liposomes delivered their contents into cytosol of BMDCs by efficient fusion with endosomal membranes. To confirm the antigen presentation pathway, BMDCs were treated with these liposomes and co-cultured with two kinds of T cells, CD8-OVA1.3 or OT4H.1D5 cells, which recognize the MHC class I/peptide complexes and MHC class II/peptide complexes, respectively. Highly enhanced IL-2 production was observed from the supernatant of polymer-modified liposome-treated BMDCs co-cultured with CD8-OVA1.3 cells, indicating that polymer-modified liposomes induced MHC class I-restricted immune responses due to their ability to deliver the loaded proteins into cytosol of DCs. These liposomes were administered to mice subcutaneously and cytotoxic T-lymphocyte (CTL) responses in spleen were evaluated. Administration of polymer-modified liposomes induced strong CTL responses against antigen-expressing tumor cells (E.G7-OVA cells), while no CTL response was observed against antigen-non-expressing tumor cells (EL4 cells). These results indicate that polymer-modified liposomes induced antigen-specific and MHC class I-restricted immune responses *in vivo*. Finally, the OVA-loaded liposomes were administered to E.G7-OVA and EL4 tumor-bearing mice and then tumor growth was monitored. E.G7-OVA-tumor volumes of mice treated with polymer-modified liposomes decreased drastically and disappeared completely. In contrast, EL4 tumor volumes of same mice increased. These results indicate that only E.G7-OVA tumor cells were killed by strong OVA-specific CTL responses induced by immunization with pH-sensitive polymer-modified liposomes. Therefore, they might have potential usefulness as delivery vehicles for cancer immunotherapy.

**Key Words:** pH-sensitive liposome, cross-presentation, cancer immunotherapy, dendritic cell, cellular immunity

## **IkBL mapped within the HLA region is a novel regulator of alternative splicing involved in the pathogenesis of immune-related diseases**

Jianbo An<sup>1)</sup>, Akinori Kimura<sup>1)</sup>

<sup>1)</sup>Department of Molecular Pathogenesis, Medical Research Institute, Tokyo Medical and Dental University (TMDU), Tokyo, Japan

HLA region contains a set of genes that play crucial roles in the immune system. In addition to the central function of antigen-presentation, which is conducted by HLA class I and II genes, function of the other HLA-linked genes may also contribute to the immune regulation. *IKBL*, alternatively named as *NFKBIL1*, mapped within the HLA class III region is a newly emerged gene, of which sequence variations are associated with the susceptibility or resistance to autoimmune and/or inflammatory diseases. We recently have revealed that the *IKBL*-coded protein, IkBL, is involved in the regulation of alternative splicing in human immune-related genes and a viral gene, which unravel an unexpected function of the HLA-linked gene and provided a novel understanding of *HLA* in the regulation of immunity and infection. In this review, we summarize the latest trends in the study of *IKBL*.

**Key Words:** NFKBIL1, CLK1, alternative splicing, susceptibility, autoimmune disease, influenza virus

### **HLA region in immune regulation**

Human leukocyte antigen (HLA) system located on chromosome 6p21.31 is the major histocompatibility complex in human. HLA genes have initially been recognized as the major determinants in the allo-recognition in blood transfusion and tissue transplantation. HLA region contains a large number of genes, of which products are essential in the immune regulation and coordinate the innate and adaptive immune responses.

HLA region is usually classified into three subregions, named HLA class I, II and III. HLA class I region contains genes encoding for HLA class I molecules, *HLA-A*, *-B* and *-C*, which are expressed by nearly all nucleated cells. Cytoplasmic proteins including pathogens like virus are degraded into short peptides by proteasome, which are subsequently presented in the context with HLA class I molecules to be recognized by CD8<sup>+</sup> killer T cells. CD8<sup>+</sup> T cells recognize a complex of HLA molecules with the

“non-self” peptides to eliminate the virus-infected cells by exhibiting cytotoxicity. HLA class I molecules also play a role in the interaction with NK cells. Cells expressing HLA class I molecules bound by self- or non-self-peptides are the prerequisite determinants whether attacked by NK cells or not.

HLA class II region contains genes encoding for HLA class II molecules, *HLA-DR*, *-DQ* and *-DP*, mainly expressed by antigen-presenting cells (APCs) such as macrophages, dendritic cells and B cells. Exogenous proteins including outer microorganisms are digested into peptides in endosomes of APCs, which are bound and presented by HLA class II molecules on the cell surface. CD4<sup>+</sup> T cells are mainly sensing HLA class II molecules, of which activation may result in induction of inflammation and immune response, via for example macrophages to secrete inflammatory cytokines and B cells to produce specific antibodies, respectively.

HLA class I and II molecules as described above are

Received: November 6, 2013, Accepted: November 13, 2013

Corresponding author: Akinori Kimura Department of Molecular Pathogenesis, Medical Research Institute, Tokyo Medical and Dental University (TMDU), Tokyo 113-8510, Japan

TEL: +81-3-5803-4905 FAX: +81-3-5803-4907 E-mail: akitis@mri.tmd.ac.jp

provided with the function in antigen presentation to CD4<sup>+</sup> or CD8<sup>+</sup> T cells, respectively. On the other hand, HLA class III region contains a number of genes not involved in the antigen-presentation. It has been well known that these non-antigen-presentation genes are also important in the immune regulation. For examples, genes in the HLA class III region encode components of complement system, Bf, C2, and C4, which are involved in the clearance of pathogens. In addition, lymphotoxins including TNF- $\alpha$  are encoded by the genes in the HLA class III region and play roles as central mediators in the inflammatory response as well as in the programmed cell death.

### A potential role of I $\kappa$ BL in the immune regulation

Inhibitor of  $\kappa$ B-like (*IKBL*), also named as NF- $\kappa$ B inhibitor-like 1 (*NFKBIL1*), is mapped within the HLA class III region about 25 kb telomeric to *TNFA*. A considerable number of studies reported the association between genetic variations of *IKBL* with the susceptibility or resistance to autoimmune and/or inflammatory diseases, suggesting that *IKBL* might mediate underlying mechanisms in the immune regulation.

As far as we know, the genetic variations of *IKBL*, which are reported to link with immune-related diseases, include five different single nucleotide polymorphisms (SNPs); -421 8T/9T (rs3219186), -324 C/G (rs3219185), -262 A/G (rs3219184), -62 A/T (rs2071592) and +738 T/C (rs3130062), as well as haplotypes composed of promoter SNPs, from I $\kappa$ BLp\*01 to I $\kappa$ BLp\*05<sup>1</sup>. The first study carried out by Okamoto et al identified *IKBL* as a candidate risk locus for rheumatoid arthritis (RA), in which the -62T allele conferred the susceptibility<sup>2</sup>. Subsequent study conducted by different group using independent samples supported that the -62T allele was associated with RA<sup>3</sup>, but the other SNPs in close linkage disequilibrium (LD) with the -62T may also shape the susceptibility to RA<sup>1</sup>. Another autoimmune disease, systemic lupus erythematosus (SLE), was also reported to be associated with SNPs of *IKBL*. The -62A and +738C alleles showed decreased and increased odds risk for SLE, respectively, while the -62A+738T haplotype was found to decrease the risk<sup>4</sup>. Furthermore, +738C allele in an ancestral haplotype 7.1 was reported to confer a resistance to multiple sclerosis (MS)<sup>5</sup>. The associations with *IKBL* were also reported for other autoimmune diseases; Graves disease (susceptibility with -62A)<sup>6</sup> and type I diabetes (T1D) (resistance with

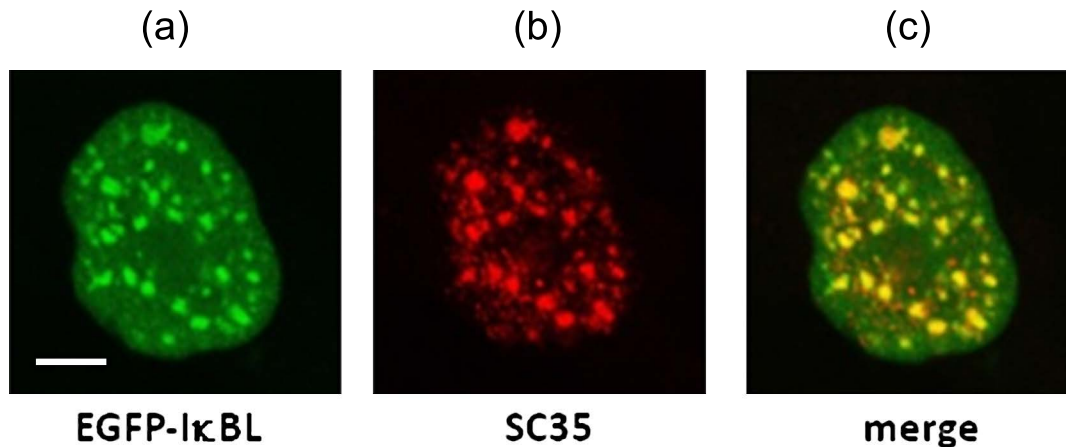
I $\kappa$ BLp\*03 haplotype)<sup>7</sup>.

Genetic variations of *IKBL* are also associated with series of chronic inflammatory diseases. A meta-analysis in Japanese populations revealed that -262G and -62T were the candidate loci for susceptibility to ulcerative colitis<sup>8</sup>, although another European group additionally reported an association with +738C<sup>9</sup>. In addition, the associations were found for other inflammatory diseases such as chronic Chagas cardiomyopathy (susceptibility with -262A and -62A alleles, and -262A-62A haplotype)<sup>10</sup>, Takayasu arteritis (TA) (susceptibility with I $\kappa$ BLp\*03 haplotype)<sup>11</sup>, and chronic thromboembolic pulmonary hypertension (susceptibility with I $\kappa$ BLp\*03 haplotype)<sup>11</sup>. These lines of evidence strongly suggested the involvement of *IKBL* in autoimmune and/or inflammatory diseases. However, the molecular function of I $\kappa$ BL, as well as the molecular basis underlying the pathogenesis of these immune-related diseases, remained largely unknown.

### Molecular function of I $\kappa$ BL

Evidence has mounted that SNPs in the promoter region of *IKBL* influence the expression of *IKBL*. Shibata *et al.* have reported that the promoter SNPs consist of five different haplotypes, I $\kappa$ BLp\*01 to I $\kappa$ BLp\*05, which conferred different transcriptional activities of *IKBL*<sup>1</sup>. Interestingly, I $\kappa$ BLp\*01 and p\*03, which showed the lowest and highest promoter activities, were associated with the susceptibility to RA and TA, respectively<sup>1</sup>. Furthermore, the -62 position was predicted to be a binding site for  $\delta$ EF1, USF1 and E47 transcription factors, and the -62 SNP was indeed demonstrated to affect the binding of these transcription factors, which was supposed to have an impact on the expression of *IKBL*<sup>2,12</sup>. Taken these observations into account, it could be speculated that the association between *IKBL* with immune-related diseases may attribute to the altered expression of I $\kappa$ BL.

Overexpression and/or knockdown of *IKBL* were reported for investigating the functional role of I $\kappa$ BL in the context of immune regulation. First, the role of I $\kappa$ BL in IKK-I $\kappa$ B-NF- $\kappa$ B signaling pathway was examined. Inflammatory signal-induced phosphorylation of I $\kappa$ B leads to its degradation, releasing NF- $\kappa$ B dimer to translocate into nucleus and to initiate transcription. As compared with the members of I $\kappa$ B family, such as I $\kappa$ B $\alpha$  and I $\kappa$ B $\beta$ , which are central molecules in the inflammatory signaling, the amino acids sequences of I $\kappa$ BL showed only a limited homology.



**Figure 1** Subcellular localization of I $\kappa$ BL

EGFP-tagged *IKBL* construct was transfected into HeLa cells. The transfected cells were immunostained by anti-SC35 antibody followed by Alexa-Fluor 568-conjugated secondary antibody. (a) EGFP signals (green) representing the localization of I $\kappa$ BL, (b) localization of SC35 (red), and (c) merged image of left and middle images. Scale bar; 5  $\mu$ m.

In addition, I $\kappa$ BL did not show any transactivation activity<sup>13)</sup> (our unpublished observation).

We and others investigated the intracellular localization of I $\kappa$ BL<sup>13-15)</sup>. It was found that EGFP-tagged I $\kappa$ BL localized within nuclear speckles, the punctuate staining pattern under microscope, which are known as typical localization pattern of RNA splicing factors, such as serine/arginine rich (SR) proteins<sup>16)</sup>, as evidenced by the co-localization of I $\kappa$ BL and a SR protein, SC35 (Figure 1). In addition, immunoprecipitation assay revealed that I $\kappa$ BL bound RNA<sup>13)</sup>. These lines of evidence implied that I $\kappa$ BL might participate in the processing of RNA. Transcribed pre-mRNA undergoes post-transcriptional splicing, categorized into constitutive and alternative splicing. Depending on the *cis*-regulatory elements and splicing-related factors, splicing events discriminate introns from pre-mRNAs and combine exons to form mature RNA transcripts in the constitutive splicing. On the other hand, the alternative splicing is an important mechanism in the post-transcriptional control of gene function in eukaryotes, in which target exons in pre-mRNAs could be either excluded or included depending on specific cellular contexts.

To clarify the role of I $\kappa$ BL, we made an effort to investigate its function in the alternative splicing. Because abnormal alternative splicing in several immune-related genes was reported to link with autoimmune diseases including MS, SLE and T1D<sup>17-19)</sup>, mini-gene of *CD45*, *CD72* and *CTLA4* were designed and constructed to be tested for the alternative splicing in the context of I $\kappa$ BL function. It was

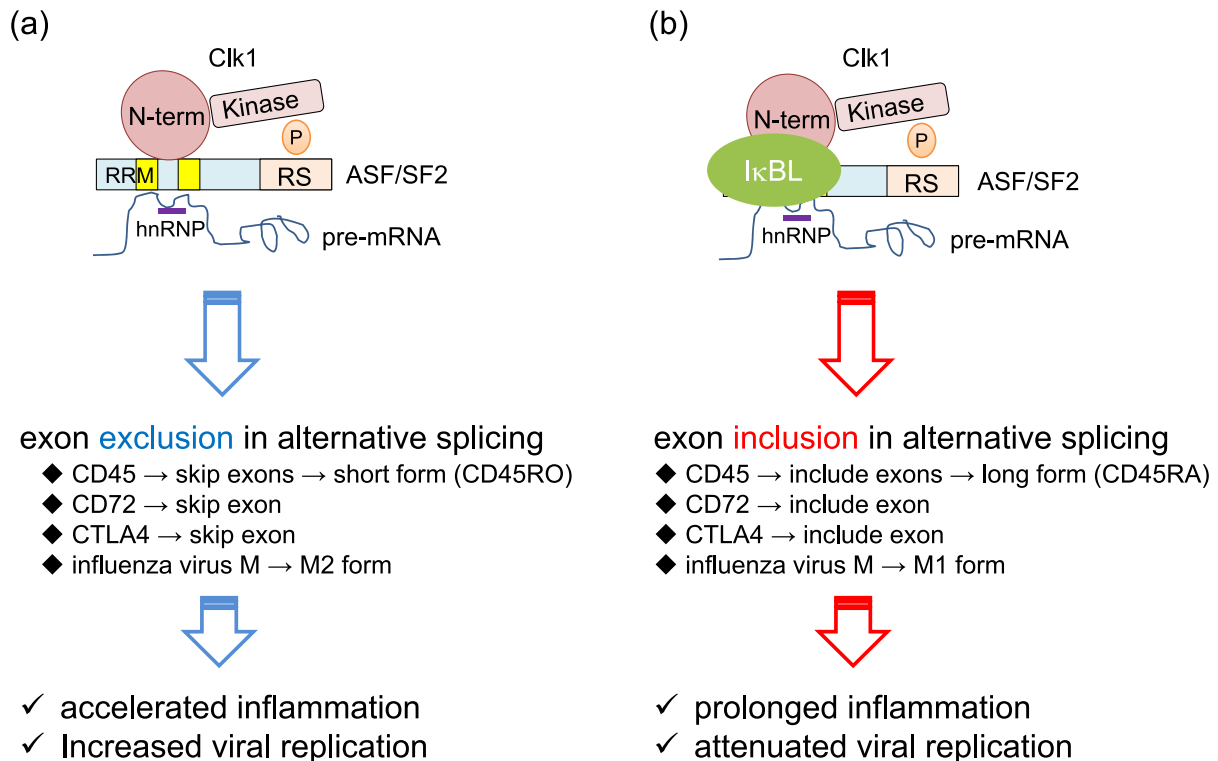
found that knockdown of *IKBL* promoted the exon exclusion, whereas overexpression of *IKBL* counteracted the exon skipping<sup>15)</sup>. On the other hand, I $\kappa$ BL affected the alternative splicing of Influenza A virus *M* gene<sup>15)</sup>. These results for the first time demonstrated that I $\kappa$ BL played role as a regulator of alternative splicing in the immunity and infection (Figure 2).

#### Molecular mechanism of I $\kappa$ BL in the alternative splicing

We further asked the molecular mechanism of I $\kappa$ BL-mediated regulation of alternative splicing. By yeast two hybrid screening, I $\kappa$ BL was found to interact with CDC-like kinase 1 (CLK1), a well-known factor to regulate the alternative splicing by phosphorylating SR proteins<sup>20-22)</sup>. The effects of CLK1 in the alternative splicing of immune-related genes were found to counteract I $\kappa$ BL, leading to a hypothesis that I $\kappa$ BL may interfere with the kinase activity of CLK1. However, I $\kappa$ BL did not affect the CLK1-induced phosphorylation of SR protein<sup>15)</sup>. Furthermore, kinase activity of CLK1 was dispensable for the alternative splicing<sup>15)</sup>. These results have suggested that I $\kappa$ BL and CLK1 regulate the alternative splicing by a novel mechanism distinct from the CLK1-dependent phosphorylation (Figure 2).

Our works contribute to understanding the function of I $\kappa$ BL. However, there are several topics to be discussed. First, CLK1, as the interacting partner of I $\kappa$ BL, may serve as a clue to investigate the mechanism of I $\kappa$ BL-mediated





**Figure 2** Involvement of I $\kappa$ BL in the Clk1-mediated alternative splicing

Clk1-mediated alternative splicing process is schematically represented. (a) In the absence of I $\kappa$ BL, pre-mRNA binds RRM domain of ASF/SF2 and undergoes splicing mediated by heterogeneous nuclear ribonucleoprotein (hnRNP) such as hnRNPL, hnRNPLL and FOX1. Clk1 usually enhances the splicing process by phosphorylating RS domain of ASF/SF2. In the Clk1-mediated phosphorylation process by its kinase domain, N-terminal domain of Clk1 binds RRM domain of ASF/SF2. The process may result in skipping exons of human immune-related genes including CD45, CD72 and CTLA4 as well as an influenza virus M gene, which might lead to accelerated inflammation and increased viral replication. It should be noted that the alternative splicing process of these genes could be found in the absence of kinase function. (b) In the presence of I $\kappa$ BL, Clk1-mediated alternative splicing is attenuated. I $\kappa$ BL binds both RRM domain of ASF/SF2 and N-terminal domain of Clk1. Clk1-mediated phosphorylation of RS domain of ASF/SF2 is not inhibited by I $\kappa$ BL. The attenuated splicing process may result in the inclusion of exons, leading to prolonged inflammation and attenuated viral replication.

alternative splicing. We found that the N-terminal regulatory domain of CLK1 played an important role in the alternative splicing<sup>15</sup>, but no definite function was deciphered for the N-terminal domain of CLK1. Second, it is well known that phosphorylation of SR proteins has significant impacts on the RNA splicing<sup>23</sup>. Albeit that I $\kappa$ BL did not affect the phosphorylation of ASF/SF2, it should be considered that I $\kappa$ BL might affect the phosphorylation status of other splicing factors. In addition, SR proteins interacting with I $\kappa$ BL may not limit to ASF/SF2. Third, given that the regulation of alternative splicing by I $\kappa$ BL is independent from the kinase activity of CLK1, the exact mechanism for the involvement of I $\kappa$ BL in the alternative splicing remains elusive. I $\kappa$ BL was found to associate with the RNA recognition motifs (RRMs) of ASF/SF2 (Figure 2), implying that I $\kappa$ BL would interfere with the RNA binding of SR proteins. On the other hand, it was reported that

RRM2 of ASF/SF2 mediated autoregulation in their expression<sup>24</sup>. The fact that I $\kappa$ BL associates with RRM2 of ASF/SF2 suggests that I $\kappa$ BL might control the expression of ASF/SF2 or other SR proteins. Fourth, a fundamental issue still remains to be uncovered; that is, how I $\kappa$ BL is induced and where it is expressed in the context of immune-related diseases. It was found that the expression of *IKBL* was relatively low in human tissues and organs, although the overexpression and knockdown assays demonstrated that altered expression of *IKBL* could affect the alternative splicing events. Indeed, the expression of *IKBL* was inhibited by activation stimuli with PMA to affect the alternative splicing in an established human T cell line<sup>15</sup>. It is worth to assess whether stimulations of primary immune cells would change the *IKBL* expression.

## I $\kappa$ BL and diseases

We have demonstrated that I $\kappa$ BL might regulate the immune system via modulating alternative splicing of immune-related genes, which coincides with the notion that the disturbance of alternative splicing in immune-related genes would link with autoimmune diseases<sup>17–19</sup>. However, functional evidence for that the pathogenesis of immune-related diseases is attributable to the deregulation of alternative splicing is still lacking. Even though splice variants of *CD45*, *CD72* and *CTLA4* have been suggested to regulate the function of B and T cells<sup>25–27</sup>, further studies illustrating the causal relationship between the alternative splicing and diseases are required. Furthermore, I $\kappa$ BL appears to control a large variety of alternative splicing, but the mechanisms controlling the gene-specificity are waiting to be identified, and a comprehensive analysis of target genes is particularly essential. For this purpose, next generation sequencing could be applied for exploring the RNAs regulated by I $\kappa$ BL in cells involved in the immune regulation, appended with the information of exact interacting sites or motifs. These results will not only propose the characteristics of I $\kappa$ BL-interacting RNAs, but also provide an overview to which extent I $\kappa$ BL is involved in the alternative splicing of immune-related genes.

In order to investigate the role of I $\kappa$ BL in the autoimmune and inflammatory diseases, *IKBL*-knockout (KO) mice will undoubtedly be required. On the other hand, it was reported that *IKBL*-transgenic (Tg) mice show resistance to collagen-induced arthritis, an experimental model for RA<sup>28</sup>. It is worth trying to apply *IKBL*-KO or -Tg mice into other models of immune-related diseases such as myelin-induced experimental autoimmune encephalomyelitis, a model of MS. Besides, examining the alternative splicing of target genes in *IKBL*-KO or -Tg mice will be valuable for establishing the link between the alternative splicing and immune-related diseases.

*IKBL* also regulates the alternative splicing of influenza A virus *M* gene<sup>15</sup>. Given that inhibition of the synthesis of M2 variant accounts for decreased virus titer<sup>29</sup>, *IKBL* provides us with an insight into the host-dependent control of viral replication. It also suggests that I $\kappa$ BL, as well as splicing factors, would be useful to prevent viral infection by modulating alternative splicing of viral genes. Beside of influenza A virus *M* gene, genes of other virus are known to undergo alternative splicing in infected cells, such as *tat*, *rev* genes of human immunodeficiency virus (HIV)<sup>30</sup>.

Whether I $\kappa$ BL affects expressivity of HIV genes and lead to an impact on virus replication will be an attractive issue for investigation.

## Conclusion remark

Acknowledging to genetic association studies, *IKBL* was identified to be a candidate gene involved in the immune regulation. Albeit several issues remain to be clarified, recent studies have suggested that I $\kappa$ BL modulates the alternative splicing in both human and viral genes. These observations led to further understanding about the function of HLA region in the immune system and in the pathogenesis of immune-related diseases. In the future, as an excellent achievement of biomedical research, we expect I $\kappa$ BL as a potential target of therapeutic strategy in clinical treatments.

## Acknowledgments

This work was supported in part by research grants from the Ministry of Health, Labour and Welfare.

## References

- 1) Shibata H, Yasunami M, Obuchi N, *et al.*: Direct determination of single nucleotide polymorphism haplotype of NFKBIL1 promoter polymorphism by DNA conformation analysis and its application to association study of chronic inflammatory diseases. *Hum Immunol.* (67): 363–373, 2006.
- 2) Okamoto K, Makino S, Yoshikawa Y, *et al.*: Identification of I kappa BL as the second major histocompatibility complex-linked susceptibility locus for rheumatoid arthritis. *Am J Hum Genet.* (72): 303–312, 2003.
- 3) Lin CH, Cho CL, Tsai WC, *et al.*: Inhibitors of  $\kappa$ B-like gene polymorphisms in rheumatoid arthritis. *Immunol Lett.* (105): 193–197, 2006.
- 4) Castiblanco J and Anaya JM: The IkappaBL gene polymorphism influences risk of acquiring systemic lupus erythematosus and Sjögren's syndrome. *Hum Immunol.* (69): 45–51, 2008.
- 5) Allcock RJ, de la Concha EG, Fernandez-Arquero M, *et al.*: Susceptibility to multiple sclerosis mediated by HLA-DRB1 is influenced by a second gene telomeric of the TNF cluster. *Hum Immunol.* (60): 1266–1273, 1999.
- 6) Kurylowicz A, Miśkiewicz P, Bar-Andziak E, *et al.*: Association of polymorphism in genes encoding kappaB inhibitors (IkappaB) with susceptibility to and phenotype of Graves' disease: a case-control study. *Thyroid Res.* (2): 10, 2009.
- 7) Yamashita T, Hamaguchi K, Kusuda Y, *et al.*: IKBL promoter polymorphism is strongly associated with resistance to type 1 diabetes in Japanese. *Tissue Antigens.* (63): 223–230, 2004.
- 8) Arimura Y, Isshiki H, Onodera K, *et al.*: Characteristics of

- Japanese inflammatory bowel disease susceptibility loci. *J Gastroenterol.*, 2013. Epub ahead of print
- 9) de la Concha EG, Fernandez-Arquero M, Lopez-Nava G, *et al.*: Susceptibility to severe ulcerative colitis is associated with polymorphism in the central MHC gene IKBL. *Gastroenterology.* (119): 1491–1495, 2000.
  - 10) Ramasawmy R, Faé KC, Cunha-Neto E, *et al.*: Variants in the promoter region of IKBL/NFKBIL1 gene may mark susceptibility to the development of chronic Chagas' cardiomyopathy among *Trypanosoma cruzi*-infected individuals. *Mol Immunol.* (45): 283–288, 2008.
  - 11) Kominami S, Tanabe N, Ota M, *et al.*: HLA-DPB1 and NFKBIL1 may confer the susceptibility to chronic thromboembolic pulmonary hypertension in the absence of deep vein thrombosis. *J Hum Genet.* (54): 108–114, 2009.
  - 12) Boodhoo A, Wong AM, Williamson D, *et al.*: A promoter polymorphism in the central MHC gene, IKBL, influences the binding of transcription factors USF1 and E47 on disease-associated haplotypes. *Gene Expr.* (12): 1–11, 2004.
  - 13) Greetham D, Ellis CD, Mewar D, *et al.*: Functional characterization of NF-kappaB inhibitor-like protein 1 (NFKappaBIL1), a candidate susceptibility gene for rheumatoid arthritis. *Hum Mol Genet.* (16): 3027–3036, 2007.
  - 14) Semple JI, Brown SE, Sanderson CM, *et al.*: A distinct bipartite motif is required for the localization of inhibitory kappaB-like (IkappaBL) protein to nuclear speckles. *Biochem J.* (361): 489–496, 2002.
  - 15) An J, Nakajima T, Shibata H, *et al.*: A novel link of HLA locus to the regulation of immunity and infection: NFKBIL1 regulates alternative splicing of human immune-related genes and influenza virus M gene. *J Autoimmun.*, 2013. Epub ahead of print (doi: 10.1016/j.jaut.2013.07.010)
  - 16) Lamond AI and Spector DL: Nuclear speckles: a model for nuclear organelles. *Nat Rev Mol Cell Biol.* (4): 605–612, 2003.
  - 17) Jacobsen M, Schweer D, Ziegler A, *et al.*: A point mutation in PTPRC is associated with the development of multiple sclerosis. *Nat Genet.* (26): 495–499, 2000.
  - 18) Ueda H, Howson JM, Esposito L, *et al.*: Association of the T-cell regulatory gene CTLA4 with susceptibility to autoimmune disease. *Nature.* (423): 506–511, 2003.
  - 19) Hitomi Y, Tsuchiya N, Kawasaki A, *et al.*: CD72 polymorphisms associated with alternative splicing modify susceptibility to human systemic lupus erythematosus through epistatic interaction with FCGR2B. *Hum Mol Genet.* (13): 2907–2917, 2004.
  - 20) Colwill K, Pawson T, Andrews B, *et al.*: The Clk/Sty protein kinase phosphorylates SR splicing factors and regulates their intranuclear distribution. *EMBO J.* (15): 265–275, 1996.
  - 21) Duncan PI, Stojdl DF, Marius RM, *et al.*: In vivo regulation of alternative pre-mRNA splicing by the Clk1 protein kinase. *Mol Cell Biol.* (17): 5996–6001, 1997.
  - 22) Muraki M, Ohkawara B, Hosoya T, *et al.*: Manipulation of alternative splicing by a newly developed inhibitor of Clks. *J Biol Chem.* (279): 24246–24254, 2004.
  - 23) Chen M and Manley JL: Mechanisms of alternative splicing regulation: insights from molecular and genomics approaches. *Nat Rev Mol Cell Biol.* (10): 741–754, 2009.
  - 24) Sun S, Zhang Z, Sinha R, *et al.*: SF2/ASF autoregulation involves multiple layers of post-transcriptional and translational control. *Nat Struct Mol Biol.* (17): 306–312, 2010.
  - 25) Xu Z and Weiss A: Negative regulation of CD45 by differential homodimerization of the alternatively spliced isoforms. *Nat Immunol.* (3): 764–771, 2002.
  - 26) Hitomi Y, Adachi T, Tsuchiya N, *et al.*: Human CD72 splicing isoform responsible for resistance to systemic lupus erythematosus regulates serum immunoglobulin level and is localized in endoplasmic reticulum. *BMC Immunol.* 13: 72, 2012.
  - 27) Vijaykrishnan L, Slavik JM, Illés Z, *et al.*: An autoimmune disease-associated CTLA-4 splice variant lacking the B7 binding domain signals negatively in T cells. *Immunity.* (20): 563–575, 2004.
  - 28) Chiba T, Matsuzaka Y, Warita T, *et al.*: NFKBIL1 confers resistance to experimental autoimmune arthritis through the regulation of dendritic cell functions. *Scand J Immunol.* (73): 478–485, 2011.
  - 29) Karlas A, Machuy N, Shin Y, *et al.*: Genome-wide RNAi screen identifies human host factors crucial for influenza virus replication. *Nature.* (463): 818–822, 2010.
  - 30) Purcell DF and Martin MA: Alternative splicing of human immunodeficiency virus type 1 mRNA modulates viral protein expression, replication, and infectivity. *J Virol.* (67): 6365–6378, 1993.

## I $\kappa$ BL mapped within the HLA region is a novel regulator of alternative splicing involved in the pathogenesis of immune-related diseases

Jianbo An<sup>1)</sup>, Akinori Kimura<sup>1)</sup>

<sup>1)</sup>Department of Molecular Pathogenesis, Medical Research Institute, Tokyo Medical and Dental University (TMDU), Tokyo, Japan

HLA 領域には免疫にかかわる多数の遺伝子が存在するが、抗原提示において重要な役割を果たす HLA クラス I およびクラス II 遺伝子群以外の遺伝子も免疫制御に関わると考えられる。なかでも、HLA クラス III 領域内にマップされる IKBL (NFKBIL1) 遺伝子は、その多型自己免疫疾患や慢性炎症疾患などの疾患感受性と関連することが知られている遺伝子であるが、その機能は不明であった。最近我々は、IKBL がコードする I $\kappa$ BL タンパクがヒト免疫関連遺伝子やインフルエンザウイルス遺伝子の選択的スプライシングを制御することを明らかにしたが、この知見は HLA 領域による免疫と感染の制御する機構として新たな視点をもたらすものである。本総説では、IKBL 研究に関する最近の動向を紹介する。

キーワード：NFKBIL1, CLK1, 選択的スプライシング, 疾患感受性, 自己免疫疾患, インフルエンザウイルス

## 第 12 回日本組織適合性学会・近畿地方会のご案内

**会 期**：2014 年 2 月 1 日（土）9:30 ～ 17:00

**会 場**：大阪府赤十字血液センター 7 階会議室（大阪市城東区森之宮 2 丁目 4 番 43 号）

**世話人**：木村 貴文（京都大学 iPS 細胞研究所 基盤技術研究部門）

t.kimura@cira.kyoto-u.ac.jp

**会 費**：正会員 2,000 円，学生 1,000 円

**共 催**：財団法人 大阪腎臓バンク，大阪府赤十字血液センター

**内 容**：オープニングセミナー

「赤血球抗原の遺伝子検査」

「HLA-F と古典的クラス I の新しい側面」

一般演題

シンポジウム テーマ「iPS 細胞にとっての組織適合性（仮）」

特別講演 「造血幹細胞移植と HLA（仮）」

**抄 録**：2013 年 12 月 20 日 締め切り

**送付先**：〒 589-8511 大阪府大阪狭山市大野東 377-2

近畿大学医学部附属病院 輸血・細胞治療センター

日本組織適合性学会近畿支部事務局

金光 靖 宛

yuketsu@med.kindai.ac.jp

本会参加は、JSHI 認定技術者・指導者の新規および更新時の単位となります

## 日本組織適合性学会 平成24年度決算報告書

自 平成24年4月 1日  
至 平成25年3月31日

(収入の部)	予算	決算	差異(決算-予算)
会 員 年 会 費	3,000,000	3,509,000	509,000
過 年 度 年 会 費 (H23以前の年会費)	0	452,000	452,000
前 受 分 年 会 費 (H25以降の年会費)	0	1,463,000	1,463,000
学 会 誌 広 告 費	800,000	480,000	-320,000
学 会 誌 販 売 等	100,000	26,732	-73,268
QCワークショッ プ	456,000	409,000	-47,000
認 定 申 請 料	885,000	1,185,000	300,000
払 戻 金	0	0	0
寄 附 息	0	200,000	200,000
利 息	2,000	1,176	-824
当 期 収 入 合 計	5,243,000	7,725,908	2,482,908
前 年 度 繰 越 金	6,544,022	6,544,022	0
収 入 合 計	11,787,022	14,269,930	2,482,908

(支出の部)	予算	決算	差異(決算-予算)
大 会 援 助 金	2,000,000	2,500,000	500,000
学 会 誌 作 成 費	2,500,000	1,731,108	-768,892
学 術 奨 励 賞 金	200,000	150,000	-50,000
倫 理 委 員 会	100,000	0	-100,000
QCワークショッ プ	213,428	217,550	4,122
事 業 経 費	60,000	103,260	43,260
実 技 研 修 委 託 費	50,000	0	-50,000
会 議 費	100,000	19,522	-80,478
事 務 局 費	700,000	737,676	37,676
事 務 費	250,000	105,140	-144,860
当 期 支 出 合 計	6,173,428	5,564,256	-609,172
次 期 繰 越 金 前受分年会費の金額も含む	5,613,594	8,705,674	3,092,080
支 出 合 計	11,787,022	14,269,930	2,482,908
当 期 収 支 差 額	-930,428	2,161,652	3,092,080

(繰越内訳 振替口座 : 8,705,674 )

平成24年度日本組織適合性学会会計を監査し、適正であったことを認めます。

平成25年 9月 2日

日本組織適合性学会 監事

赤座達也 赤座 達也

日本組織適合性学会 監事

佐藤博夫 佐藤 博夫

## 日本組織適合性学会誌 MHC の投稿規定

### I. 投稿について

**内 容**：MHC に関する基礎研究から臨床研究まで全てを対象にし、未発表の論文、他誌に投稿中ではないものに限る。

**資 格**：著者（共著者を含む）は原則として本学会会員に限る。

**倫 理**：ヒトおよびヒトの試料を用いた臨床研究・基礎研究の場合、1980年ヘルシンキ宣言（第18回 World Medical Assembly にて採択）に基づくと共に、当該施設の倫理委員会の承諾を得たものでなければならない。また動物を用いた研究については「実験動物の飼育及び保管等に関する基準」（1980年日本学術会議決議）などを遵守し行われた研究でなければならない。

**種 類**：原著、総説、シリーズ、短報（研究速報、技術速報などを含む）、症例報告などとし、日本語、英語を問わない。

**審 査**：投稿論文掲載の採否は当誌編集委員会において決定し、審査は複数の査読制で行う。審査の結果を踏まえ修正、削除、加筆などをお願いする場合がある。

**著作権**：本誌に掲載された論文などの著作権は日本組織適合性学会が有し、インターネットを通じて電子配信されることがある。

**掲載料**：掲載は無料であるが、カラー写真など特別印刷に関わる経費は著者の実費負担とする（カラー印刷を希望の場合にはその旨明記）。

**別 冊**：別冊は有料とし、その経費は別冊部数やページ数による（別冊希望の場合は著者校正の際にその旨明記）。

### II. 原著執筆書式

#### 1. 執筆要項

400字詰め原稿用紙換算で30枚（刷り上がり12頁程度）以内とする。図、表、写真は1個につき原稿用紙1枚分に該当しタイトルを必ず記載し挿入箇所を本文に明記する。本文は Microsoft Word

で作成し、図、表、写真は Microsoft PowerPoint を使用する。原稿は全て CD ロムに保存し、CD ロムに A4 サイズでプリントアウトした原稿 3 部 を添えて編集長宛に送付する。

#### 2. 第1頁目

表紙とし「原著」を明記し、日本語と英語でタイトル、著者全員の氏名と所属を記し、脚注として連絡責任者の住所、氏名、電話、FAX、E-mail アドレスを記載する。タイトル、著者名、所属は下記の形式に従う。

Susceptibility gene for non-obstructive azoospermia in the HLA class II region: correlations with Y chromosome microdeletion and spermatogenesis.

Tetsuya Takao<sup>1)</sup>, Akira Tsujimura<sup>1)</sup>, Masaharu Sada<sup>2)</sup>, Reiko Goto<sup>2)</sup>, Minoru Koga<sup>3)</sup>, Yasushi Miyagawa<sup>1)</sup>, Kiyomi Matsumiya<sup>1)</sup>, Kazuhiko Yamada<sup>2)</sup>, Shiro Takahara<sup>1)</sup>

1) Department of Urology, Osaka University Graduate School of Medicine, Suita, Osaka, Japan

2) Department of Regenerative Medicine, National Cardiovascular Center, Suita, Osaka, Japan

3) Department of Urology, Osaka Central Hospital, Osaka, Japan

心移植における FlowPRA 法を用いた HLA 抗体検出の意義

山本 賢<sup>1)</sup>, 佐藤 清<sup>1)</sup>, 佐田 正晴<sup>2)</sup>, 永谷 憲歳<sup>2)</sup>, 中谷 武嗣<sup>3)</sup>

1) 国立循環器病センター臨床検査部

2) 国立循環器病センター再生医療部

3) 国立循環器病センター臓器移植部

#### 3. 本文一：日本語での投稿

・2頁目に400 words 以内の英文要旨（和文要旨必要なし）、日本語および英語のキーワード（5語以内）を記載する。尚、英文要旨作成については編

集委員会による対応も可能（希望の場合、400字以内の日本語要旨を記載しその旨明記）。

・3頁目より、「はじめに」、「材料と方法」、「結果」、「考察」、「引用文献」の順に記載する。

①専門用語以外は常用漢字、新かなづかいに従い記述する。

②本文中の英単語は固有名詞を除き全て小文字で統一する。

③地名、人名、学名は原語のまま用い、薬品名は一般名を用い商品名は括弧内に記す。

④単位、数量は国際単位（cm, ml, g, Kg, pg, μl, %, °Cなど）を、数字はアラビア文字を用いる。

#### 4. 本文—2：英語での投稿

・2頁目に250 words以内の要旨、キーワード（5語以内）を記載する。

・3頁目より、「Introduction」、「Materials and Methods」、「Results」、「Discussion」、「References」の順に記載する。

①地名、人名、学名は原語のまま用い、薬品名は一般名を用い商品名は括弧内に記す。

②単位、数量は国際単位（cm, ml, g, Kg, pg, μl, %, °Cなど）を、数字はアラビア文字を用いる。

#### 5. 引用文献

引用文献は本文中の引用箇所の右肩に片カッコ付きで番号を付し、引用順に一括し記載する。著者名、編集者名は筆頭者から3名まで列記し、他または *et al.* とする。

1. Shi Y, Yoshihara F, Nakahama H, *et al.*: A novel immunosuppressant FTY720 ameliorates proteinuria and alterations of intrarenal adrenomedullin in rats with autoimmune glomerulonephritis. *Regulatory Peptides* (127): 233–238, 2005.

2. Tongio M, Abbal M, Bignon JD, *et al.*: ASH#18: HLA-DPB1. *Genetic diversity of HLA Functional and Medical Implication* (ed. Charron D), Medical and

Scientific International Publisher, p. 134–136, 1997.

3. 難波行臣, 今尾哲也, 石黒 伸 他: 既存抗体陽性生体腎移植後に生じた抗体関連型拒絶反応に対して血漿交換および免疫グロブリン大量療法 (IVIG) が奏効した1例. *血管外科* 17: 36–40, 2005.

4. 佐田正晴, 高原史郎: 腎移植—組織適合と拒絶反応. 新図説泌尿器科学講座6「腎疾患, 神経泌尿器科, 老年泌尿器科」(吉田 修 監), Medical View 社, p. 120–125, 2000.

### III. 短報（研究速報, 技術速報などを含む）, 症例報告執筆書式

#### 1. 執筆要項

400字詰め原稿用紙換算で15枚（刷り上がり6頁程度）以内とする。図、表、写真は1個につき原稿用紙1枚分に該当しタイトルを必ず記載し挿入箇所を本文に明記する。本文は Microsoft Word で作成し、図、表、写真は Microsoft PowerPoint を使用する。原稿は全てCD-ROMに保存し、CD-ROMにA4サイズでプリントアウトした原稿3部を添えて編集長宛に送付する。

#### 2. 第1頁目

表紙とし「短報」「症例報告」を明記し、日本語と英語でタイトル、著者全員の氏名と所属を記し、脚注として連絡責任者の住所、氏名、電話、FAX、E-mailアドレスを記載する。タイトル、著者名、所属は「原著」の形式に従う。

#### 3. 本文（日本語および英語での投稿）

・2頁目に、英文要旨（200 words以内）, キーワード（3語以内）を記載。

・3頁目以降は、原著執筆書式3.の3頁目以降に準じる。

### IV. 総説, シリーズその他

編集委員会からの依頼を原則とするが、会員からの投稿も大いに歓迎する。日本語を原則とする。総原稿枚数は編集委員会で指定し、原則的に原著執筆書式に準じる。



## V. 原稿送付先

〒 565-0871 大阪府吹田市山田丘 2-2  
 大阪大学大学院医学系研究科 J8  
 先端移植基盤医療学  
 日本組織適合性学会誌 MHC  
 編集長 高原 史郎  
 担当 谷本 佳澄 <E-mail: tanimoto@att.med.osaka-u.ac.jp>  
 Tel: 06-6879-3746 Fax: 06-6879-3749

	総原稿枚数 (図表, 文献含む)	図表数	文献数	要旨	原稿タイトル 所属, 著者	キーワード 数	査読	著者 校正
原著	30 枚以内	5~10個 以内	20 個以内	英文原著 英文 250 words 以内 和文原著 英文 400 words 以内	和英併記	5 個	有り	1 回
短報, 症例報告	15 枚以内	5 個以内	10 個以内	和文、英文とも英文 200 words 以内	和英併記	3 個以内	有り	1 回
総説, その他	その都度指定	適宜	20 ~ 30 個前後	和文 400 字以内	和英併記	5 個	なし	1 回

## 編集後記

本年9月には福島市で第22回大会が開催され2ヶ月が過ぎようとしており、他のイベントや台風の来襲が重なったにも関わらず、滞りなく盛会に終わったことは記憶に新しいことです。

この度、2013年第3号MHCを発刊することとなりました。本号は来年度に開催される第23回大会ならびに平成26年度の募集及び案内事項が数多く掲載されております。認定制度に関する申請要領も掲載しておりますが、毎年認定資格の取得を希望される方が数多くいらっしゃることは、この資格の価値を会員の皆様に、ご理解いただいていることの結果だと思えます。またQCWS部会では、多くの若手の皆様に基礎的なHLA（組織適合性）を学んでいただくことを目的として、ミニQC集会を開催することを計画しております。

また、総説として「修飾リポソームを用いたがん免疫治療への応用」及び「HLA領域内に位置しているIkBL」の2題が掲載されています。現在、「細胞免疫を応用したがん治療」及び「iPS細胞を用いた再生医療」が薬事法改正に伴い現実的な治療になろうとしています。今後、細胞を用いた治療にはHLAの適合性は重要な因子となり、これまで以上に再生医療との関わりが深くなることと考えられます。

田中 秀則

## 日本組織適合性学会ホームページ

学会活動に関する情報やHLA遺伝子の塩基配列情報が利用できます。

<http://square.umin.ac.jp/JSHI/index.html>

<http://jshi.umin.ac.jp/index.html>

## 学会事務局からのお知らせ

平成23年度総会で承認されました通り、平成24年度より、学会事務の一部を外部委託することとなりました。

委託業務は以下の通りです。

入退会手続

届け出事項の変更手続き

年会費請求手続き

学会誌等の発送

平成24年5月より、ご自身で会員情報にアクセスするオンラインシステムの利用が可能となりました。各種申請については、日本組織適合性学会ホームページ URL：<http://jshi.umin.ac.jp/>より行えます。

詳しくは、学会ホームページ URL：<http://jshi.umin.ac.jp/>にアクセスの上、「学会事務局からのお知らせ」をご覧ください。

また、これらに関するお問い合わせ、届け出については、学会事務支局 Email:[jshi@nacos.com](mailto:jshi@nacos.com)にて取り扱います。

その他の学会業務に関するお問い合わせは、従来通り学会事務局にて受け付けます。

## 学会事務局

〒860-8556

熊本市中央区本荘1-1-1

熊本大学大学院生命科学研究部 免疫識別学分野内

電話：096-373-5313

FAX：096-373-5314

E-mail：[jshijimu@kumamoto-u.ac.jp](mailto:jshijimu@kumamoto-u.ac.jp)

## 事務支局

〒602-8048

京都市上京区下立売通東入ル

中西印刷株式会社 学会部内

日本組織適合性学会事務支局

電話：075-415-3662

FAX：075-415-3661

Email：[jshi@nacos.com](mailto:jshi@nacos.com)