

第26回
日本組織適合性学会大会

The 26th Annual Meeting of
the Japanese Society for Histocompatibility and Immunogenetics (JSHI)
in Hiroshima

組織適合性学の医療と社会への新展開



日 時：2017年10月27日（金）～29日（日）

会 場：JMS アステールプラザ

広島県広島市中区加古町4-17

大 会 長：一戸 辰夫 (President: Tatsuo Ichinohe)

広島大学 原爆放射線医科学研究所 血液・腫瘍内科研究分野

副 大 会 長：大段 秀樹 (Vice-President: Hideki Ohdan)

広島大学大学院 医歯薬保健学研究科 応用生命科学部門消化器・移植外科学

大会事務局：広島大学原爆放射線医科学研究所 血液・腫瘍内科研究分野内

ご挨拶



第26回 日本組織適合性学会大会
大会長 一戸 辰夫
広島大学原爆放射線医科学研究所
血液・腫瘍内科研究分野 教授

広島へようこそ。このたび、皆様を第26回日本組織適合性学会大会にお招きするにあたり、準備に当たった全てのスタッフに代わり、心から歓迎のご挨拶を申し上げます。本学会の長い歴史の中で、中四国地方で大会を開催することは初めてであり、皆様には、本大会をぜひ錦秋の安芸／広島を楽しんでいただく好個の機会としていただければと願っております。

思えば今から20年前、HLA 不適合移植を受けた一人の患者さんとの出会いがなければ、一介の浅学な医師であった私が、「組織適合性学」の門を叩くことは、あり得なかったことでした。当時から現在まで、相も変わらぬ不明の門徒であるにも関わらず、皆様のお力添えをいただき、本大会をお世話させていただく機会を頂戴いたしましたことは望外の喜びであり、この場を借りて平伏して御礼申し上げます。この間に時代は大きく変わり、ヒトの全ゲノム配列の解読が完了したことに驚く間もなく、次世代シーケンシング技術が実用化され、生命科学は1950年代の分子生物学の黎明期以来の大きなパラダイム転換の時代を迎えております。その中で、組織適合性学・免疫遺伝学は、医療の領域のみならず、人類の起源や進化を理解するための根幹的学術として、一層の大きな発展が期待されていると認識しております。このような背景のもと、本学会が、人々の健康や社会の進歩に貢献する学術組織として、さらなる成長を続けていってほしいという強い願いを込めて、大会のテーマは「組織適合性学の医療と社会への新展開」とさせていただきました。

最後になりますが、本大会の開催にあたり、温かいご指導とご支援をいただきましたすべての皆様に深く感謝を申し上げます。また、本学会の最大の魅力である自由闊達な討議を通じて、本大会が皆様の日々の研究と実践の新しい発展の場となることを心より祈念いたします。

大会組織 (Organizing Committee)

大会長 (President)

一戸 辰夫 (Tatsuo Ichinohe)

副大会長 (Vice-President)

大段 秀樹 (Hideki Ohdan)

プログラム委員 (Program Committee)

間 陽子 (Yoko Aida) 椎名 隆 (Takashi Shiina)

諫田 淳也 (Junya Kanda) 田中 友加 (Yuka Tanaka)

査読委員 (Reviewers of Abstracts)

安藤 麻子 (Asako Ando) 石谷 昭子 (Akiko Ishitani)

黒田 ゆかり (Yukari Kuroda) 剣持 敬 (Takashi Kenmochi)

高 陽淑 (Yoshuku Ko) 高原 史郎 (Shiro Takahara)

田中 秀則 (Hidenori Tanaka) 中島 文明 (Fumiaki Nakajima)

成瀬 妙子 (Taeko Naruse) 橋口 裕樹 (Hiroki Hashiguchi)

細道 一善 (Kazuyoshi Hosomichi) 宮寺 浩子 (Hiroko Miyadera)

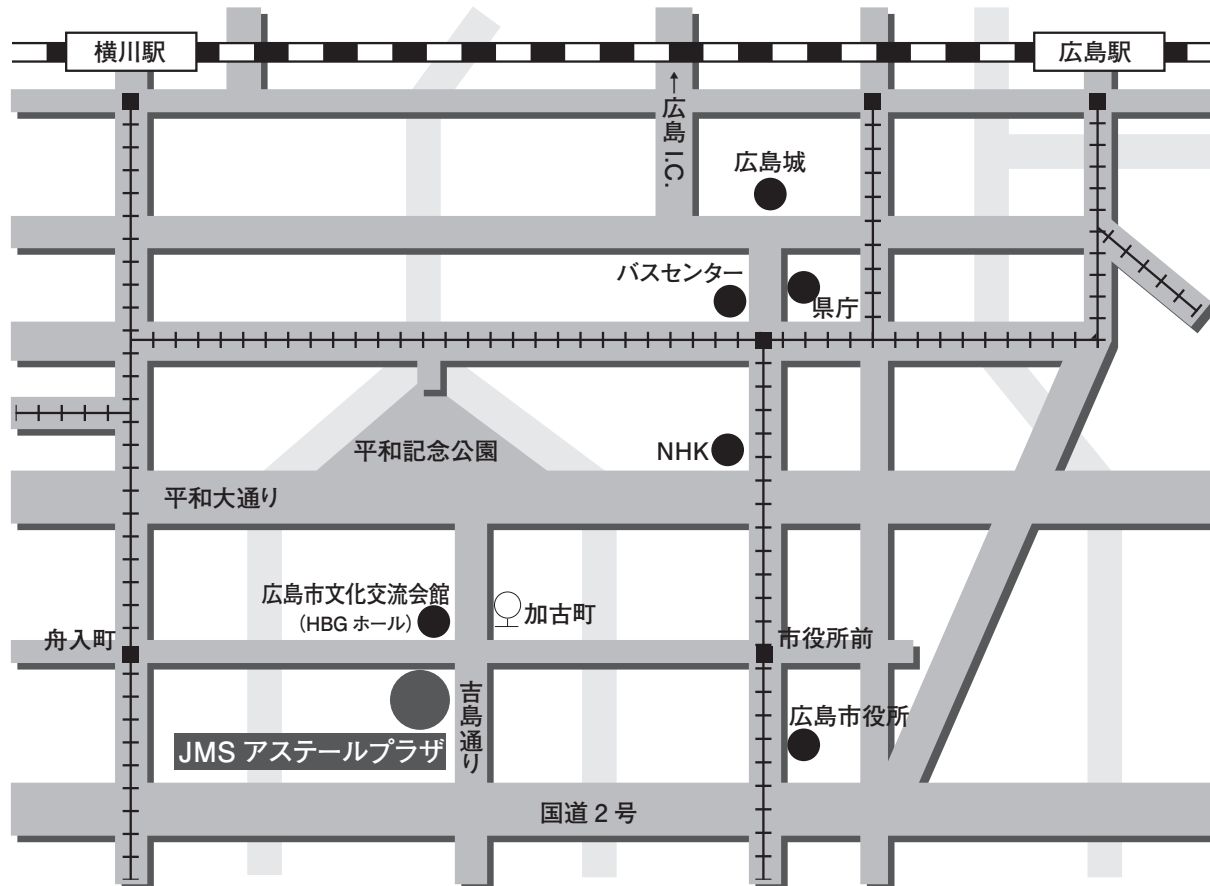
森島 聡子 (Satoko Morishima) 湯沢 賢治 (Kenji Yuzawa)

運営事務局 (Local Organizing Committee)

川瀬 孝和 (Takakazu Kawase) 本庶 仁子 (Yasuko Honjo)

二宮 昌子 (Masako Ninomiya)

会場周辺案内図

**JR 広島駅からの交通手段**

- | | |
|-----------|---|
| 市内電車利用の場合 | 広島港行（紙屋町経由）－市役所前下車（600m）
江波行－舟入町下車（400m） |
| バス利用の場合 | 広島バス 24 号路線
吉島営業所行または吉島病院行－加古町下車（200m） |
| タクシー利用の場合 | 約 15 分 |

大会会場

JMS アステールプラザ
〒730-0812 広島県広島市中区加古町 4-17
TEL：082-244-8000

意見交換会会場

グランドプリンスホテル広島
〒734-8543 広島県広島市南区元宇品町 23-1
TEL：082-256-1111
<http://www.princehotels.co.jp/hiroshima/>

会場図

4F

第2会場（大会議室）

27日(金)

□演2
□演4
シンポジウム2
初心者講習会

28日(土)

□演7
シンポジウム4

29日(日)

市民公開講座

第3会場（中会議室）

27日(金)

理事会
評議員会
□演5
初心者講習会

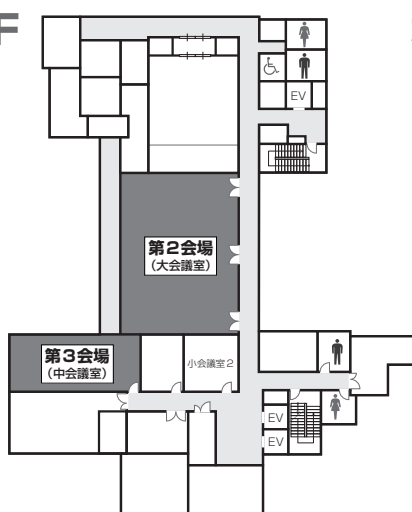
28日(土)

将来構想委員会
□演8
QCWS部会

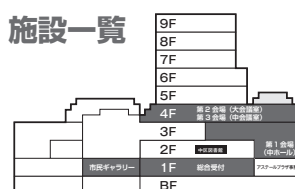
29日(日)

認定本試験
認定制度委員会

4F



施設一覧



2F

第1会場（中ホール）

27日(金)

開会挨拶
□演1
ランチョンセミナーⅠ
特別講演1
□演3
シンポジウム1

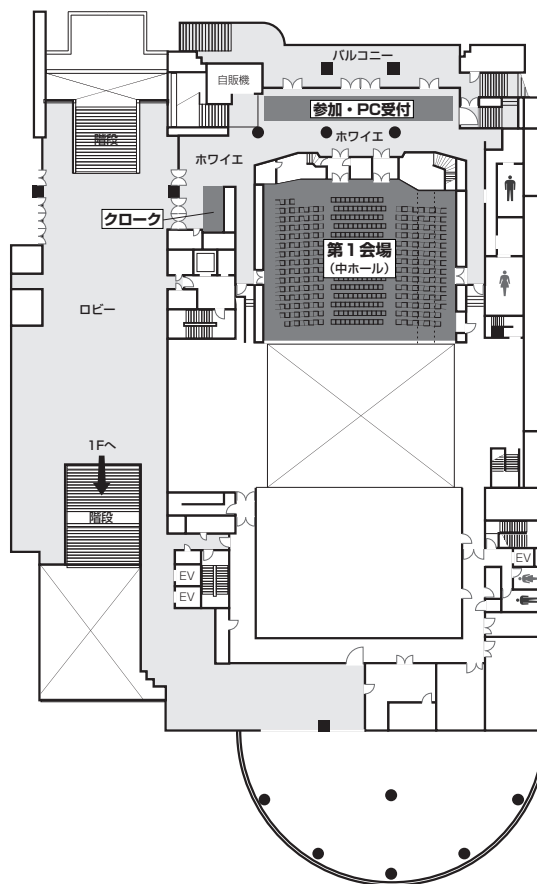
28日(土)

□演6
学術奨励賞候補口演
特別講演2
ランチョンセミナーⅡ
総会/学会賞授与式
学会賞受賞講演
特別講演3
Young Investigator Cutting-Edge Lecture
シンポジウム3

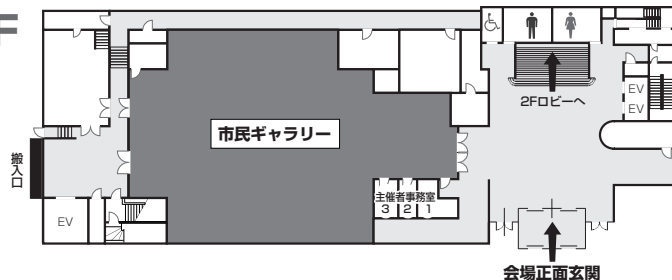
29日(日)

教育講演
認定模擬試験
21st QCWS集会
閉会挨拶

2F



1F



1F

ポスター企業展示（市民ギャラリー）

ポスター（示説）展示
企業展示
イブニングポスターセッション
モーニングポスターセッション

意見交換会会場について

広島市内周辺マップ



グランドプリンスホテル広島



臨時のシャトルバスで

意見交換会開催当日は、臨時のシャトルバスを運行いたします。

10月28日(土)

迎え：18:30 発 [アステール⇄PH]

※マイクロ3台、大型1台

送り：21:10 発 [PH⇄広島市内⇄広島駅]

※マイクロ3台、大型1台

※経路は変更する可能性があります。

無料シャトルバスで

JR 広島駅新幹線口(北口)から無料シャトルバスで約30分

プリンス無料シャトル時刻表

広島駅⇄グランドプリンスホテル広島		グランドプリンスホテル広島⇄広島駅	
広島駅 新幹線口・北口(発)	グランドプリンス ホテル広島(着)	グランドプリンス ホテル広島(発)	広島駅 新幹線口・北口(着)
10:30	11:00	9:50	10:20
11:50	12:20	11:10	11:40
13:10	13:40	12:30	13:00
15:20	15:50	14:40	15:10
16:40	17:10	16:00	16:30
18:00	18:30	17:20	17:50
19:20	19:50	18:40	19:10

2017.1.2現在

※ダイヤは改定する場合がございます。

※ホテル到着後のチェックインは混み合う場合がございます。

※交通事情により遅れる場合がございます。

※満席の場合はご乗車にならない場合もございます。

電車で

JR 広島駅からタクシーで20分(約¥2,400)

広島電鉄 元宇品口電停から徒歩約15分

路線バスで

広島バス21号(宇品)線グランドプリンスホテル広島行
(向洋ー広島駅南口バスのりばA-(2)ー八丁堀ー紙屋町ー
広島港ーグランドプリンスホテル広島停留所)

JR 広島駅から平常時40分

お車で

広島港から車で約3分。広島高速3号線宇品出口から約3分

広島空港から55km(山陽自動車道 平常時約60分・

広島高速利用約45分)

[関西方面から] 山陽自動車道広島東I.C. から17km

(平常時約35分・広島高速利用約18分)

[九州方面から] 広島岩国道路廿日市I.C. から24.4km

(平常時約45分)

駐車場(440台・1泊\500)

飛行機で

■広島空港からエアポートリムジンにて

JR 広島駅新幹線口まで約45分(片道¥1,340)

(広島空港ー約45分ーJR 広島駅新幹線口ー徒歩ーJR 広島駅

南口ー広島バスー約40分ーグランドプリンスホテル広島)

船で

宮島よりホテル前桟橋まで高速船で26分

 ご案内

◆ 大会参加の皆様へ ◆

1. 参加手続きについて

◇ 参加登録

参加登録は、JMS アステールプラザ 2階ロビーにて行います。

事前参加登録をされた方は、総合受付にて、事前にご送付させていただいた参加証と引き換えに抄録集をお渡しいたします。ただし、登録のみで参加費を振り込まれていない方は、事前参加登録扱いにはなりませんので、当日参加登録をお願いします。

当日参加登録の方は、総合受付にて当日参加費をお支払いください。

◇ 当日参加登録受付

JMS アステールプラザ 2階ロビー

10月27日（金） 9：30～18：00

10月28日（土） 8：00～18：00

10月29日（日） 8：00～12：00

◇ 当日参加費

理事・評議員・非会員	12,000円
会員	10,000円
学生	6,000円（学生証の提示が必要となります）

※現金のみのお取り扱いとなります。

◇ 参加証

参加証は認定 HLA 検査技術者・認定組織適合性指導者の申請・更新の際に必要となりますので、大会後も大切に保管してください。紛失の際は再発行できませんのでご了承ください。

◇ 抄録集

抄録集は、大会当日、参加受付時にお渡し致します。なお、プログラム（一般演題を含む）は事前に第26回学会大会ホームページに掲載いたします。

◇ 年会費支払い・入会受付

日本組織適合性学会への入会手続きおよび年会費の納付に関しましては、大会会場では行っておりません。

2. クローク

会場内にクロークを設けます。利用時間は下記のとおりです。貴重品やパソコンは、お預かりできません。

クロークの場所は登録受付でお伝えします。

10月27日（金） 9：00～18：30

10月28日（土） 8：00～18：30

10月29日（日） 8：00～15：30

3. 意見交換会

日 時：10月28日（土）19：30～21：00

会 場：グランドプリンスホテル広島 広島市南区元宇品町23-1 2階 瀬戸

参加費：一般5,000円 学生4,000円

会場まではシャトルバスを運行いたします。

詳しくは7ページをご覧ください。

4. その他

- ・講演会場内では携帯電話の電源を切るかマナーモードに設定してください。
- ・大会会場はすべて禁煙とさせていただきます。
- ・会員へのメッセージはすべて掲示板（総合受付付近）で行います。

◆ 座長の皆様へ ◆

1. 特別講演・YIL・シンポジウム・教育講演・QCWS 集会・セミナー

◇ 座長受付

ご担当セッション開始10分前に、講演会場内の右前方の「進行席」までお越しください。

なお、受付後は講演会場内の右前方に設けております「次座長席」にご着席ください。

◇ 講演時間

講演・討論の時間について変更が生じた場合は、進行係にご指示ください。

指示がない場合、第1会場では経過時間を以下のとおり、計時回線でお知らせいたします。

黄色：講演時間終了1分前

赤色：講演時間終了

赤色：討論終了（発表者の持ち時間終了）

第2会場、第3会場では経過時間をスタッフが合図いたします。

2. 一般口演発表・学術奨励賞候補口演

◇ 座長受付

ご担当のセッション開始10分前に、講演会場内の右前方の「進行席」までお越しください。

なお、受付後は講演会場内の右前方に設けております「次座長席」にご着席ください。

◇ 発表時間

発表・討論の時間は、一般口演は発表7分、討論3分、学術奨励賞候補口演は発表10分、討論5分です。

第1会場では、経過時間を計時回線でお知らせいたします。

黄色：発表時間終了1分前

赤色：発表時間終了

赤色：討論終了（発表者の持ち時間終了）

第2会場、第3会場では経過時間をスタッフが合図いたします。

3. 示説発表

◇ 座長受付

ご担当のセッションの開始10分前に「ポスター受付」にお越しください。座長用のリボンをお渡しいたします。

◇ 発表時間

発表・討論の時間は、発表3分、討論2分です。

◆ 発表者の皆様へ ◆

1. 特別講演・YIL・シンポジウム・教育講演・QCWS 集会・セミナー

◇ 講演方法

パソコンによるプレゼンテーションとなります。(会場には Microsoft PowerPoint 2013を用意してあります。)スライド原稿は、原則としてデータ持込み(USB フラッシュメモリー)となります。動画再生などの都合上、ご自身のノートパソコンをご持参される方は、必ず下記の【ノートパソコンを持ち込まれる際の留意事項】をお読みください。

※ ただし、音声の出力には対応していません。

◇ 講演者受付

発表データを USB フラッシュメモリーに保存の上、発表30分前までに「PC 受付」までご持参ください。スライドはその場で試写し、ご確認ください。

ノートパソコンをご持参される方は、開始30分前までにノートパソコン持参の上、「PC 受付」までお越しください。スライドはその場で試写し、ご確認ください。

※ 持参される媒体およびファイルは、必ず事前にウイルスチェックを行ってください。

◇ 講演時間

あらかじめご連絡いたしました時間をお願いいたします。

第1会場では、経過時間を計時回線でお知らせいたします。

黄色：講演時間終了1分前

赤色：講演時間終了

赤色：討論終了(講演者の持ち時間終了)

第2会場、第3会場では経過時間をスタッフが合図いたします。

【ノートパソコンを持ち込まれる際の留意事項】

- 1) 会場の液晶プロジェクターとお持込みのパソコンとの接続は、D-sub15ピンとなります。Macintosh のノートパソコンでは付属のコネクターが必要な場合がありますので、お忘れなくご持参ください。
- 2) バッテリー切れに備え、必ず電源アダプターをご持参ください。
- 3) 発表中にスクリーンセーバーや省電力モードにならないよう、設定しておいてください。

2. 一般口演発表・学術奨励賞候補口演

◇ 発表方法

パソコンによるプレゼンテーションとなります。(会場には Microsoft PowerPoint 2013を用意してあります。)スライド原稿は、原則としてデータ持込み(USB フラッシュメモリー)となります。動画などの都合上、ご自身のノートパソコンをご持参される方は、必ず下記の【PC を持参される方へのお願い】をお読みください。

※ ただし、音声の出力には対応していません。

◇ 発表者受付

発表データを USB フラッシュメモリーに保存の上、余裕を持って(発表30分前まで)「PC 受付」までご持参ください。スライドはその場で試写し、ご確認ください。

ノートパソコンをご持参される方は、開始30分前までにノートパソコン持参の上、「PC 受付」までお越しください。スライドはその場で試写し、ご確認ください。

※ 持参される媒体およびファイルは、必ず事前にウイルスチェックを行ってください。

◇ 発表時間

発表・討論の時間は、一般口演は発表7分、討論3分、学術奨励賞候補口演は発表10分、討論5分です。時間厳守をお願いいたします。

第1会場では、経過時間を計時回線でお知らせいたします。

黄色：講演時間終了1分前

赤色：講演時間終了

赤色：討論終了（発表者の持ち時間終了）

第2会場、第3会場では経過時間をスタッフが合図いたします。

【PCを持参される方へのお願い】

- 1 動画や音声を含む場合やMacintoshを使用される方は、ご自身のPCでの発表をお願いいたします。
- 2 トラブルに備え、バックアップメディアも忘れずにご持参ください。
- 3 PC本体をお持ち込みいただく場合はPC受付にて動作確認後、セッション開始30分前までにPCをご自身で各会場左前方のPCオペレーター席へお持ちください。発表終了後、PCオペレーター席にてPCを返却いたします。
- 4 PC受付にて事前の映像のチェックを必ず行ってください。
- 5 PCの機種やOSにより出力設定方法が異なりますので事前にご確認ください。
- 6 会場で用意するPCケーブルコネクタの形状は、MiniDsub 15ピンです。この形状に変換するコネクタを必要とする場合には必ずご自身でお持ちください。特にVAIOあるいはMacintoshなどのPCは別途コネクタが必要な場合が多いのでご注意ください。
- 7 スクリーンセーバー、ウイルスチェック、並びに省電力設定はあらかじめ解除しておいてください。解除されておりませんと発表中にスクリーンセーバー等が作動してしまうことがあります。
- 8 コンセント用電源アダプタは必ずご持参ください。バッテリーのみの場合、トラブルの原因になることがあります。

◇ 学術奨励賞候補口演

一般演題に応募された中から、事前にエントリーされ、選考された4演題を学術奨励賞候補口演として発表していただきます。

特に優秀と認められた演題の筆頭演者に学術奨励賞が授与されます。

日 時	10月28日（土）10：00～11：00
会 場	JMS アステールプラザ 中ホール（第1会場）
授 与	10月28日（土）19：30からの意見交換会にて選考結果を発表し授与式を執り行います。 応募者は全員意見交換会にご参加ください。

3. 示説発表

◇ 掲示期間

できるだけ10月27日（金）～10月28日（土）の2日間通して掲示してください。

◇ 示説貼付、発表・討論、撤去時間

貼 付	10月27日（金）11：30～13：00
閱 覧	10月27日（金）13：00～17：30 10月28日（土）9：20～18：00
発表・討論	10月27日（金）17：30～18：20 10月28日（土）8：30～9：20 ※プログラムの日程にしたがって、順番にご自身の示説の前で発表していただきますので、座長の指示に従ってください。
撤 去	10月28日（土）18：00～18：30

◇ 発表者受付

発表開始15分前までに、「示説受付」にお越しください。発表時にご自身の示説前で待機してください。

◇ 発表時間

発表・討論の時間は、発表3分、討論2分です。

◇ 掲示要項

- ・パネルの左上に演題番号 (W 20 cm × H 20 cm) が貼付してありますので、所定のパネルに掲示してください。
- ・示説の貼付に必要な押しピンは、各パネルに用意してあります。
- ・示説を掲示できるスペースは、およそ W 90 cm × H 160 cm です。示説上部に、演題名、著者名および所属を記載してください。
- ・発表者名の左に、○を付けてください。
- ・発表内容は2m程度離れた位置からでも読めるように、十分大きな文字を用いて作成してください。
- ・図・表もできるだけ大きなものにしてください。
- ・所定時間内に撤去されていない示説は、大会事務局にて処分させていただきます。

◆ プログラム・試験・会議案内 ◆

◇ 認定 HLA 技術者講習会（大会教育講演を兼ねる）

本講習会は、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方々を対象に実施されます。大会参加者は自由に参加することができます。受講に関しましては、事前登録をしていただく必要はありません。

日 時：10月29日（日）8：30～10：30

会 場：第26回日本組織適合性学会大会会場

テキスト：会場でのテキスト販売はありません。学会ホームページに掲載されたテキストを必要に応じて印刷し、ご持参下さい。

受講証明書：認定制度に関わる受講証明書は、会場入口の受付にて受講者1人につき1枚を発行いたします。各自で所属、氏名を記入していただき、講習会終了時に回収致します。途中退出、中途入場の場合は受講証明書を発行できませんので、ご注意ください。

内 容：1) HLA と KIR システム～基礎と臨床応用

八幡 真人（シンガポール国立大学医学部小児科）

2) 技術者認定制度試験問題の解説

木村 彰方（東京医科歯科大学難治疾患研究所分子病態分野）

3) 肝臓移植における抗ドナー HLA 抗体の臨床的意義について

吉澤 淳（京都大学大学院医学研究科外科学講座肝胆膵・移植外科分野）

◇ 認定制度指導者講習会

第26回日本組織適合性学会大会中の下記の教育講演（認定 HLA 検査技術者講習会）、特別講演3企画、シンポジウム4企画、合計8企画から、3企画以上の受講をもって、指導者新規申請および更新申請に必要な講習を受講したものと認めます。会場入口に用意されている、受講者記帳名簿へのサインをもって受講証明といたします。

内 容：1) 教育講演（認定 HLA 技術者講習会を兼ねる）

10月29日（日）8：30～10：30

2) 特別講演1『わが国における腎移植の到達点と未来』

10月27日（金）14：00～15：00

3) 特別講演 2 『獲得免疫の驚くべき幸運：Serendipities of acquired immunity』

10月28日（土）11：00～11：50

4) 特別講演 3

『Toward a comprehensive understanding of the human alloresponse and immune tolerance』

10月28日（土）14：30～15：20

5) シンポジウム 1 『臓器移植における HLA 適合性の新たな意義』

10月27日（金）16：00～17：30

6) シンポジウム 2 『造血細胞移植の HLA 適合性：2017 up-to-date』

10月27日（金）16：00～17：30

7) シンポジウム 3 『NGS による HLA タイピング法の現状と未来展望』

10月28日（土）16：30～18：00

8) シンポジウム 4 『感染症領域における MHC 研究の新展開』

10月28日（土）16：30～18：00

◇ 21th QCWS 集会

日 時：10月29日（日）12：30～15：00

会 場：JMS アステールプラザ 中ホール（第1会場）

参加費：無料（集会参加には、学会参加証が必要となります。）

QCWS 集会「参加証明書」は、認定 HLA 技術者、認定指導者の申請・更新の際に必要となります。再発行はいたしませんので紛失にご注意ください。

QCWS 集会「参加証明書」を事前申込みされた方は、集会終了後、会場前受付にて引き渡しをいたします。また、QCWS 集会終了後に QCWS 集会「参加証明書」の発行を行いますので、ご希望の方は会場前の受付にお越しください。

QCWS 集会プログラム

タイピング結果解析（12：30～13：30）

- 1 試料説明
- 2 SSP 法
- 3 SSO ルミネックス法①*
- 4 SSO ルミネックス法②*
- 5 SBT 法（Sanger、NGS）
- 6 総合解析
- 7 総合討論・質疑応答

* SSO ルミネックス法① LABType、② WAKFlow, Genosearch

休憩（13：30～13：40）

アレル表記法改定作業について（13：40～13：50）

抗体検査結果解析（13：50～15：00）

- 1 試料説明
- 2 FCM 法（FlowPRA）
- 3 抗体ルミネックス法①**
- 4 抗体ルミネックス法②**
- 5 その他抗体検査法及びクロスマッチ
- 6 移植学会連携 全血クロス
- 7 総合解析
- 8 総合討論・質疑応答

** 抗体ルミネックス法① WAK Flow、② LABScreen

◇ 認定制度 模擬試験

日 時：10月29日（日）10：45～11：45

会 場：JMS アステールプラザ 中ホール（第1会場）

◇ 認定制度 本試験

日 時：10月29日（日）10：45～11：45

会 場：JMS アステールプラザ 4階 中会議室（第3会場）

◇ 認定制度 面接試験

日 時：10月29日（日）11：45～12：30

会 場：JMS アステールプラザ 4階 小会議室A（打ち合せ室）

◇ 認定証授与のご案内

認定試験合格者ならびに更新者は10月29日（日）14：30以降、中ホール（第1会場）入口ロビー（ホワイエ）に掲示します。認定証（新規分、更新分）の授与は、29日（日）15：00～15：30に合格者掲示板近くの認定証受付にて行います。

◇ 初心者講習会-1

日 時：10月27日（金）18：30～20：30

会 場：JMS アステールプラザ 4階 大会議室（第2会場）

◇ 初心者講習会-2

日 時：10月27日（金）18：30～20：30

会 場：JMS アステールプラザ 4階 中会議室（第3会場）

◇ 会議等日程

理事会	10月27日（金）	8：00～10：00	4階 中会議室（第3会場）
評議員会	10月27日（金）	10：30～11：30	4階 中会議室（第3会場）
将来構想委員会	10月28日（土）	8：00～9：00	4階 中会議室（第3会場）
QCWS 部会	10月28日（土）	12：00～13：00	4階 中会議室（第3会場）
総会	10月28日（土）	13：00～13：30	中ホール（第1会場）
認定制度委員会	10月29日（日）	11：45～13：15	4階 中会議室（第3会場）
QCWS 集会	10月29日（日）	12：30～15：00	中ホール（第1会場）
認定証授与	10月29日（日）	15：00～15：30	中ホール入口ロビー

◇ 企業展示

日 時：10月27日（金）13：00～18：30

10月28日（土）10：00～18：30

10月29日（日）9：00～14：00

会 場：JMS アステールプラザ 市民ギャラリー

◆ 事務局・問い合わせ先 ◆

◇ 大会事務局

広島大学原爆放射線医科学研究所 血液・腫瘍内科研究分野内

〒734-8553

広島県広島市南区霞1-2-3

TEL：082-257-5861 FAX：082-256-7108

E-mail：jshi2017@hiroshima-u.ac.jp

◇ 事前参加登録事務取扱・交通・宿泊のご案内について

株式会社 JTB 中国四国 『第26回日本組織適合性学会大会』係

〒730-0031

広島市中区紙屋町2-2-2

平成29年10月27日(金)

会 場	8:00	9:00	10:00	11:00	12:00	13:00
第1会場 中ホール					開 会 挨拶 □演1 臓器移植 1 座長：瀧沢 賢治 12:10～12:50	ランチョンセミナーI 演者：Wietze Mulder、 Erik Rozemuller 共催：株式会社理研ジェネ シス・GenDx 13:00～14:00
第2会場 4階 大会議室					□演2 基礎技術 1 座長：石谷 昭子 12:10～12:50	
第3会場 4階 中会議室	理事会 8:00～10:00			評議員会 10:30～11:30		
ポスター企業展示 市民ギャラリー					ポスター（示説）貼付	ポスター（示説）展示 企業展示

平成29年10月28日(土)

会 場	8:00	9:00	10:00	11:00	12:00	13:00
第1会場 中ホール		□演6 疾患感受性 座長：宮寺 浩子 9:20～10:00	学術奨励賞候補口演 座長：笠原 正典 10:00～11:00	特別講演2 獲得免疫の驚くべき幸運 座長：徳永 勝士 演者：本庶 佑 11:00～11:50	ランチョンセミナーII 演者：西川 博嘉 共催：プリストル・マイヤーズ スクイブ株式会社 12:00～13:00	総会／ 学会賞 授与式 13:00～13:30
第2会場 4階 大会議室		□演7 動物 MHC 座長：安藤 麻子 9:20～10:00				
第3会場 4階 中会議室	将来構想委員会 8:00～9:00		□演8 その他 座長：黒田 ゆかり 9:20～10:00		QCWS部会 12:00～13:00	
ポスター企業展示 市民ギャラリー		モーニングポスター セッション	ポスター（示説）展示			
			企業展示			

平成29年10月29日(日)

会 場		8:00	9:00				10:00				11:00				12:00				13:00			
第1会場	中ホール	教育講演								認定模擬試験				21st QCWS集会								
		座長：太田 正穂 演者：八幡 真人、木村 彰方、吉澤 淳 8:30～10:30								10:45～11:45				12:30～15:00								
第2会場	4階 大会議室									市民公開講座												
										座長：西村 泰治、一戸 辰夫 シンポジスト：廣橋 伸之、嘉陽 礼文、松井 啓隆 特別発言：久保田 明子 10:45～12:30												
第3会場	4階 中会議室									認定本試験				認定制度委員会								
										10:45～11:45				11:45～13:15								
ポスター企業展示 市民ギャラリー																						
										企業展示												

14:00	15:00	16:00	17:00	18:00	19:00	20:00
特別講演1 腎移植の到達点と未来 座長：大段 秀樹 演者：小林 孝彰 14:00～15:00	口演3 基礎技術 2 座長：高 陽淑 15:10～15:50	シンポジウム1 臓器移植における HLA 適合性 コーディネーター：田中 友加、江川 裕人 シンポジスト：奥見 雅由、吉澤 淳、陳 豊史 16:00～17:30				
	口演4 造血細胞移植 座長：森島 聡子 15:10～15:50	シンポジウム2 造血細胞移植の HLA 適合性 コーディネーター：課田 淳也、川瀬 孝和 シンポジスト：熱田 由子、河村 浩二、課田 淳也 16:00～17:30			初心者講習会 18:30～20:30	
	口演5 臓器移植 2 座長：剣持 敬 15:10～15:50				初心者講習会 18:30～20:30	
ポスター (示説) 展示				イブニングポスター セッション		
企業展示						

14:00	15:00	16:00	17:00	18:00	19:00	20:00
学会賞 受賞講演 座長：猪子 英俊 13:30～14:20	特別講演3 Comprehensive understanding of human allotolerance 演者：Megan Sykes 14:30～15:20	Young Investigator Cutting-Edge Lecture 座長：木村 彰方 演者：杉本 直志 15:30～16:15	シンポジウム3 NGS タイピング法の現状 コーディネーター：椎名 隆、中島 文明 演者：椎名 隆、人見 祐基、立川 (川名) 愛 16:30～18:00			意見交換会 19:30～21:00 プリンスホテル広島
			シンポジウム4 感染症領域における MHC 研究 コーディネーター：間 陽子、細道 一善 シンポジスト：徳永 勝士、上野 貴将、宮澤 正順 16:30～18:00			
ポスター (示説) 展示				ポスター 撤収		
企業展示						

14:00	15:00	16:00	17:00	18:00	19:00	20:00
21st QCWS集会 12:30～15:00	閉会 挨拶					

第26回 日本組織適合性学会大会

協賛企業・医療機関・団体等一覧（五十音順）

本大会を開催するにあたり、下記の企業、医療機関、団体等の方々には、本大会の趣旨にご賛同いただき、多くのご援助をいただきました。ここに、ご芳名を記し、心より感謝の意を表します。

企業

アステラス製薬株式会社
アルファバイオ株式会社
一般社団法人日本血液製剤機構
MSD 株式会社
小野薬品工業株式会社
株式会社エスアールエル
株式会社イムコア
株式会社医学生物学研究所
株式会社ベリタス
株式会社理研ジェネシス
株式会社ワールドフュージョン
ジェノダイブファーマ株式会社
中外製薬株式会社
帝人ファーマ株式会社
トミー・デジタルバイオロジー株式会社
ビッツ株式会社
ブリストル・マイヤーズ スクイブ株式会社
ルミネックス・ジャパン株式会社
Repertoire Genesis 株式会社
湧永製薬株式会社

医療機関・団体等

医療法人社団ひかり会 木村眼科内科病院
医療法人翠清会梶川病院
医療法人翠清会介護老人保健施設ひばり
医療法人社団 清風会 五日市記念病院・廿日市記念病院
広島大学医師会
広島県
広島市

2017年10月18日 現在

プログラム

総会／学会賞授与式	10月28日 (土) 13:00～13:30	第1会場 中ホール
-----------	------------------------	-----------

学会賞受賞講演	10月28日 (土) 13:30～14:20	第1会場 中ホール
---------	------------------------	-----------

座長：猪子 英俊（東海大学名誉教授）

HLA と造血細胞移植

森島 泰雄

愛知医科大学客員教授、中部さい帯血バンク理事長、中頭（なかがみ）病院 血液腫瘍科

特別講演 I	10月27日 (金) 14:00～15:00	第1会場 中ホール
--------	------------------------	-----------

座長：大段 秀樹（広島大学大学院医歯薬保健学研究科消化器・移植外科学）

SL-1 わが国における腎移植の到達点と未来への課題

小林 孝彰

愛知医科大学 医学部 外科学講座（腎移植外科）

特別講演 II	10月28日 (土) 11:00～11:50	第1会場 中ホール
---------	------------------------	-----------

座長：徳永 勝士（東京大学医学系研究科人類遺伝学教室）

SL-2 獲得免疫の驚くべき幸運：Serendipities of acquired immunity

本庶 佑

京都大学大学院医学研究科免疫ゲノム医学講座・京都大学高等研究院

特別講演 III	10月28日 (土) 14:30～15:20	第1会場 中ホール
----------	------------------------	-----------

座長：一戸 辰夫（広島大学原爆放射線医科学研究所血液・腫瘍内科研究分野）

SL-3 Toward a comprehensive understanding of the human alloresponse and immune tolerance

Megan Sykes, MD, Susan DeWolf, MD, Jianing Fu, PhD, Boris Grinshpun, PhD, Heather Morris, MD, Aleksander Obradovic, BSc, Thomas Savage, BA, Yufeng Shen, PhD, Brittany Shonts, BSc, Julien Zuber, MD, PhD

Columbia University, New York, New York, USA

Young Investigator Cutting-Edge Lecture	10月28日 (土) 15:30～16:15	第1会場 中ホール
---	------------------------	-----------

座長：木村 彰方（東京医科歯科大学難治疾患研究所分子病態分野）

YIL HLA gene knockout in human iPS cells: a tool in developing versatile cellular regenerative therapy

杉本 直志¹、鈴木 大助^{1,2}、江藤 浩之^{1,3}

¹ 京都大学 iPS 細胞研究所（CiRA）

² 京都大学医学研究科

³ 千葉大学イノベーション再生医学

シンポジウム 1

10月27日 (金) 16:00~17:30

第1会場 中ホール

臓器移植における HLA 適合性の新たな意義

コーディネーター：田中 友加（広島大学大学院医歯薬保健学研究科消化器・移植外科学）
江川 裕人（東京女子医科大学消化器外科）

S1-1 腎移植における HLA 適合性と DSA の現状

奥見 雅由¹、角田 洋一¹、海上 耕平²、石田 英樹¹、田邊 一成¹¹ 東京女子医科大学泌尿器科² 東京女子医科大学腎臓内科

S1-2 肝移植後長期経過症例における肝障害と HLA および抗ドナー HLA 抗体の影響

吉澤 淳¹、菱田 理恵²、万木 紀美子²、前川 平²、羽賀 博典³、上本 伸二¹¹ 京都大学医学部附属病院 肝胆膵・移植外科² 京都大学医学部附属病院 輸血細胞治療部³ 京都大学医学部附属病院 病理診断科

S1-3 肺移植における組織適合性の最新知見

陳 豊史¹、合地 史明¹、中島 大輔¹、濱路 政嗣¹、本山 秀樹¹、青山 晃博¹、
万木 紀美子²、菱田 理恵²、前川 平²、伊達 洋至¹¹ 京都大学医学部呼吸器外科² 京都大学医学部輸血細胞治療部

シンポジウム 2

10月27日 (金) 16:00~17:30

第2会場 4階 大会議室

造血細胞移植の HLA 適合性：2017 up-to-date

コーディネーター：諫田 淳也（京都大学医学部附属病院血液・腫瘍内科）
川瀬 孝和（広島大学原爆放射線医科学研究所血液・腫瘍内科研究分野）

S2-1 非血縁者間さい帯血移植における HLA 適合度の影響

熱田 由子

日本造血細胞移植データセンター

S2-2 非血縁者間骨髄移植における HLA 適合性の最新知見

河村 浩二

自治医科大学附属さいたま医療センター 血液科

S2-3 血縁者間骨髄・末梢血幹細胞移植における HLA 不適合の意義

諫田 淳也

京都大学大学院医学研究科 血液・腫瘍内科学

シンポジウム 3**10月28日 (土) 16:30~18:00**

第1会場 中ホール

NGS による HLA タイピング法の現状と未来展望

コーディネーター：椎名 隆（東海大学医学部基礎医学系分子生命科学）

中島 文明（日本赤十字社血液事業本部 中央血液研究所）

S3-1 臨床応用に向けた NGS による HLA タイピングの現状

椎名 隆

東海大学 医学部 基礎医学系 分子生命科学

S3-2 NGS 法による HLA タイピングのスティープンス・ジョンソン症候群 (SJS) への応用

人見 祐基

東京大学大学院医学系研究科人類遺伝学分野

S3-3 NGS 法 HLA 解析の HIV 及び関連疾患研究への応用

立川 (川名) 愛

国立感染症研究所 エイズ研究センター

シンポジウム 4**10月28日 (土) 16:30~18:00**

第2会場 4階 大会議室

感染症領域における MHC 研究の新展開

コーディネーター：間 陽子（理化学研究所牛白血病ワクチン開発チーム）

細道 一善（金沢大学医薬保健研究域医学系 革新ゲノム情報学分野）

S4-1 MHC と B 型肝炎ウイルス関連疾患

徳永 勝士

東京大学 大学院医学系研究科 人類遺伝学分野

S4-2 MHC と HIV-1 Nef との相互作用と免疫制御への影響

上野 貴将

熊本大学 エイズ学研究センター 上野プロジェクト研究室

S4-3 T 細胞受容体親和性による感染防御性 CD4陽性 T 細胞分化の制御

宮澤 正顯

近畿大学医学部免疫学教室

教育講演**10月29日（日） 8：30～10：30**

第1会場 中ホール

（認定 HLA 技術者講習会）

座長：太田 正穂（信州大学医学部内科学第二講座）

EL-1 HLA と KIR システム～基礎と臨床応用

八幡 真人

シンガポール国立大学医学部小児科

EL-2 技術者認定制度試験問題の解説

木村 彰方

東京医科歯科大学難治疾患研究所分子病態分野

EL-3 肝臓移植における抗ドナー HLA 抗体の臨床的意義について

吉澤 淳

京都大学大学院医学研究科外科学講座肝胆膵・移植外科分野

ランチョンセミナーⅠ**10月27日（金） 13：00～14：00**

第1会場 中ホール

“New developments in transplantation diagnostics : a closer look at NGS HLA typing and chimerism monitoring”

演者：Wietze Mulder（GenDx）

Erik Rozemuller（GenDx）

（共催：株式会社理研ジェネシス・GenDx）

ランチョンセミナーⅡ**10月28日（土） 12：00～13：00**

第1会場 中ホール

免疫チェックポイント阻害剤治療に対する基礎的視点からの考察

演者：西川 博嘉（国立がん研究センター先端医療開発センター）

（共催：ブリストル・マイヤーズ スクイブ株式会社）

21st QCWS 集会プログラム

10月29日 (日) 12:30~15:00

第1会場 中ホール

タイピング結果解析 (12:30~13:30)

座長：黒田 ゆかり (日本赤十字社 九州ブロック血液センター)

- 1 試料説明
黒田 ゆかり (日本赤十字社 九州ブロック血液センター)
- 2 SSP 法
高山 智美 (大阪府立急性期・総合医療センター)
- 3 SSO ルミネックス法①*
石塚 敏 (東京女子医科大学)
- 4 SSO ルミネックス法②*
奥平 裕子 (ジェノダイブファーマ株式会社)
- 5 SBT 法 (Sanger、NGS)
小島 裕人 (公益財団法人 HLA 研究所)
- 6 総合解析
黒田 ゆかり (日本赤十字社 九州ブロック血液センター)
- 7 総合討論・質疑応答

* SSO ルミネックス法① LABType、② WAKFlow, Genosearch

休憩 (13:30~13:40)

アレル表記法改定作業について (13:40~13:50)

中島 文明 (日本赤十字社 中央血液研究所)

抗体検査結果解析 (13:50~15:00)

座長：高 陽淑 (日本赤十字社 近畿ブロック血液センター)

- 1 試料説明
高 陽淑 (日本赤十字社 近畿ブロック血液センター)
- 2 FCM 法 (FlowPRA)
金本 人美 (日本赤十字社 福岡赤十字病院)
- 3 抗体ルミネックス法①**
小林 洋紀 (日本赤十字社 関東甲信越ブロック血液センター)
- 4 抗体ルミネックス法②**
前島 理恵子、蟹井 はるか、藤原 孝記 (帝京大学医学部附属病院)
- 5 その他抗体検査法及びクロスマッチ
藤原 孝記 (帝京大学医学部附属病院)
- 6 移植学会連携 全血クロス
橋口 裕樹 (日本赤十字社 福岡赤十字病院)
- 7 総合解析
高 陽淑 (日本赤十字社 近畿ブロック血液センター)
- 8 総合討論・質疑応答

** 抗体ルミネックス法① WAK Flow、② LABScreen

市民公開講座

10月29日（日）10：45～12：30

第2会場 4階 大会議室

激甚災害時におけるアカデミアの連携と地域復興

座長：西村 泰治（熊本大学生命資源研究・支援センター）

一戸 辰夫（広島大学原爆放射線医科学研究所血液・腫瘍内科研究分野）

基調講演 大災害発生！地域復興に対して大学は何ができるのか？

廣橋 伸之

広島大学原爆放射線医科学研究所 放射線医療開発研究分野

講演1 東北大震災と広島土砂災害は何を教えたか～救援ボランティアから見た課題～

嘉陽 礼文

広島大学国際室

講演2 熊本地震後の大学病院の復興と地域医療機関との連携

松井 啓隆

熊本大学医学部附属病院 中央検査部

特別発言 学術研究は災害や復興に役立つのか？～原爆からの広島の復興を振り返って～

久保田 明子

広島大学原爆放射線医科学研究所 附属被ばく資料調査解析部

会員研究発表（学術奨励賞候補口演）

学術奨励賞候補口演
10月28日（土）10：00～11：00
第1会場 中ホール
座長：笠原 正典（北海道大学大学院医学研究科病理学講座分子病理学分野）
PL-1 肝発がん抵抗性 HLA 遺伝子型を有する症例における HBV-DNA 変異解析

 ○西田 奈央^{1,2}、杉山 真也¹、土浦 貴代¹、徳永 勝士²、溝上 雅史¹
¹ 国立国際医療研究センター 肝炎・免疫研究センター

² 東京大学大学院医学系研究科 人類遺伝学分野

PL-2 膀胱癌関連がん精巢抗原由来の長鎖ペプチドに特異的な HLA 拘束性 T 細胞の免疫応答と TCR の解析

 ○鶴田 未季^{1,2}、上田 翔平^{1,3}、平山 真敏^{1,2}、矢津田 旬二⁴、入江 厚¹、千住 覚¹、
神波 大己⁴、江藤 正俊^{3,4}、中山 秀樹²、西村 泰治^{1,5}
¹ 熊本大学 大学院生命科学研究部 免疫識別学分野

² 熊本大学 大学院生命科学研究部 歯科口腔外科学分野

³ 九州大学 大学院医学研究院 泌尿器科学分野

⁴ 熊本大学 大学院生命科学研究部 泌尿器科学分野

⁵ 熊本大学 生命資源研究・支援センター 西村プロジェクト研究室

PL-3 慢性骨髄性白血病における KIR と HLA のアリル多型はチロシンキナーゼ阻害剤の治療効果と関連する

 ○進藤 岳郎¹、嬉野 博志²、小島 裕人³、楠木 靖史³、宮崎 有紀³、田中 秀則³、
佐治 博夫³、川口 淳⁴、木村 晋也²
¹ 京都大学医学部附属病院血液・腫瘍内科

² 佐賀大学医学部附属病院血液・呼吸器・腫瘍内科

³ 公益財団法人 HLA 研究所

⁴ 佐賀大学地域医療科学教育センター

PL-4 内皮細胞 HLA-class II DR とアロ応答する CD4 T 細胞は、anti-A/B 抗体接着により抑制される

 ○岩崎 研太¹、三輪 祐子¹、打田 和治¹、堀見 孔星²、松岡 裕²、岡田 学³、
浜名 洋⁴、岸 裕幸⁴、村口 篤⁴、小林 孝彰²
¹ 愛知医科大学医学部 腎疾患・移植免疫学寄附講座

² 愛知医科大学医学部 腎移植外科

³ 名古屋第二赤十字病院

⁴ 富山大学医学部 免疫学講座

会員研究発表（口演）

一般口演1／臓器移植1

10月27日（金）12：10～12：50

第1会場 中ホール

座長：湯沢 賢治（国立病院機構水戸医療センター臓器移植外科）

O-1 FCXM 及び FlowPRA 検査を併用した献腎移植患者選定基準の検討

○西村 憲二、木下 朋子、橋本 光男、深江 彰太、谷口 歩、米本 佐代子、
山中 和明、林 大祐、中川 勝弘、藤井 直彦、岸川 英史
兵庫県立西宮病院

O-2 ICFA 法を用いたアログラフト生検材料からの組織内吸着 DSA 検出結果と病理学的診断結果の比較

○今西 唯¹、牛込 秀隆²、大坂 雅史²、増田 康史²、松山 剛久²、原田 俊平²、
中村 緑佐²、昇 修治²、白水 隆喜³、川井 信太郎³、堀池 重夫¹、吉村 了勇²

¹ 京都府立医科大学附属病院 輸血・細胞医療部² 京都府立医科大学大学院 移植再生外科学³ 湧永製薬株式会社 試薬・診断薬事業部

O-3 腎移植患者の FlowPRA 経過

○酒巻 建夫¹、石川 政志¹、岡村 康子¹、八木 翔吾¹、下井 佑太¹、丸山 通広²、
大月 和宣²、青山 博道²、西郷 健一²、坪 尚武²、北村 博司³

¹ 千葉東病院臨床検査科 HLA 検査室² 外科³ 臨床研究部腎病理研究部

O-4 生体腎移植後の de-novo AMR 発症例での graft-ICFA における g-DSA の変動

○大坂 雅史¹、牛込 秀隆¹、今西 唯²、川井 信太郎³、白水 隆善³、増田 康史¹、
松山 剛久¹、原田 俊平¹、中村 緑佐¹、飯田 拓¹、昇 修治¹、吉村 了勇¹

¹ 京都府立医科大学付属病院移植一般外科² 京都府立医科大学付属病院腎移植センター³ 湧永製薬株式会社試薬診断薬事業部

一般口演2／基礎技術1

10月27日（金）12：10～12：50

第2会場 4階 大会議室

座長：石谷 昭子（奈良県立医科大学法医学）

O-5 次世代シーケンサーを用いたアンプリコン・シーケンシングによる HLA、KIR、MICA/B の同時タイピング —1000 Genome Project DNA のタイピングデータ—

○石谷 昭子¹、Chul-Woo Pyo²、Anajane Smith³、中西 真理¹、Daniel E Geraghty^{2,3}

¹ 奈良県立医科大学法医学² Fred Hutchinson Cancer Research Center³ Scisco Genetics Inc.

O-6 International HLA & KIR imputation network

○Seik-Soon Khor、徳永 勝士、International HLA and KIR imputation network

東京大学大学院医学系研究科、国際保健学専攻、人類遺伝学教室

O-7 結核菌抗原 T 細胞エピトープ領域と HLA-DR, DQ との網羅的結合解析○宮寺 浩子^{1,2}、徳永 勝士³、吉山 崇⁴、永井 英明⁵、星野 仁彦⁶¹ 筑波大学医学医療系 遺伝医学² 国立国際医療研究センター研究所 ゲノム医科学プロジェクト³ 東京大学大学院医学系研究科⁴ 結核予防会複十字病院⁵ 国立病院機構東京病院⁶ 国立感染症研究所**O-8 NGS による HLA タイピングによる HLA アリルおよびハプロタイプ頻度の解析**○宮崎 有紀、末上 伸二、小島 裕人、楠木 靖史、堀江 友人、西川 美年子、
佐治 博夫、田中 秀則

公益財団法人 HLA 研究所

一般口演3/基礎技術2**10月27日 (金) 15:10~15:50**

第1会場 中ホール

座長：高 陽淑（日本赤十字社近畿ブロック血液センター）

O-9 高力価の抗 A、抗 B 抗体が ICFA 法に及ぼす影響について○高 陽淑¹、井上 広子¹、辻 ゆかり¹、岸上 彩香¹、黒石 歩¹、西宮 紘子¹、
石井 博之¹、百瀬 俊也¹、中島 文明²、藤村 吉博¹¹ 日本赤十字社 近畿ブロック血液センター² 日本赤十字社 血液事業本部 中央血液研究所**O-10 男性献血者が保有する HLA を標的とした抗体の解析**○鎌田 裕美、中島 文明、内田 みゆき、安藤 萌、清水 まり恵、柴 雅之、
永井 正、佐竹 正博

日本赤十字社血液事業本部中央血液研究所

O-11 WAKFlow HLA 抗体クラス I & II (ICFA) によるアログラフト生検材料を用いた移植組織吸着 DSA のクラス II 抗体の解析○白水 隆喜¹、小川 貴裕¹、川井 信太郎¹、中島 文明²、今西 唯³、大坂 雅史⁴、
増田 康史⁴、中村 緑佐⁴、牛込 秀隆⁴、吉村 了勇⁴¹ 湧永製薬株式会社 試薬・診断薬事業部² 日本赤十字社 血液事業本部 中央研究所³ 京都府立医科大学附属病院 輸血・細胞医療部⁴ 京都府立医科大学大学院 移植再生外科学**O-12 弘前大学における DQ 高値12症例の検討**○盛 和行¹、樺澤 憲治^{1,2}、米山 美穂子²、村上 礼一³、藤田 雄³、畠山 真吾¹、
今井 篤⁴、米山 高弘¹、橋本 安弘⁴、古家 琢也¹、山谷 金光²、齋藤 久夫²、
大山 力^{1,4}¹ 弘前大学大学院 医学研究科 泌尿器科学講座² 公益財団法人 鷹揚郷腎研究所 弘前病院³ 弘前大学大学院 医学研究科 循環器腎臓内科学講座⁴ 弘前大学大学院 医学研究科 先進移植再生医学講座

一般口演4／造血細胞移植

10月27日(金) 15:10~15:50

第2会場 4階 大会議室

座長：森島 聡子（琉球大学医学部第二内科）

O-13 HLA 半合致造血細胞移植後再発症例における HLA typing を用いた腫瘍細胞の不適合 HLA 欠失の検討（第2報）

○小野 智¹、皆川 敬治¹、小野 貴子²、鈴木 裕恵¹、渡邊 万央¹、川畑 絹代¹、
安田 広康²、池田 和彦¹、高橋 信久³、大原 喜裕³、小林 正悟³、望月 一弘³、
伊藤 正樹³、佐野 秀樹³、菊田 敦³、大戸 齊¹

¹ 福島県立医科大学附属病院 輸血・移植免疫部² 前 福島県立医科大学附属病院 輸血・移植免疫部³ 福島県立医科大学附属病院 小児腫瘍内科

O-14 造血幹細胞移植におけるγグロブリン補充療法と制御性 T 細胞関連バイオマーカーの検討

○野村 昌作^{1,2}、山岡 学²、阿部 操²、伊藤 量基^{1,2}

¹ 関西医科大学第一内科² 関西医科大学附属病院 輸血・細胞療法部

O-15 骨髓非破壊的前処置を用いた同種造血幹細胞移植後に残存するレシピエント由来微小 T 細胞クローンの解析

○美山 貴彦¹、川瀬 孝和¹、本庶 仁子¹、北浦 一孝²、新井 理³、鈴木 隆二^{2,4}、
一戸 辰夫¹

¹ 広島大学原爆放射線医科学研究所 血液・腫瘍内科研究分野² レパトア・ジェネシス株式会社³ ビッツ株式会社⁴ 国立病院機構相模原病院臨床研究センター

O-16 Sequence Capture 法による KIR ハプロタイプ構造決定と日本人におけるその多様性

○細道 一善¹、井ノ上 逸朗²、田嶋 敦¹、中岡 博史²、椎名 隆³、東 史啓⁴、
猪子 英俊⁵、屋部 登志雄⁴、森島 泰雄⁶

¹ 金沢大学 医薬保健研究域医学系 革新ゲノム情報学分野² 国立遺伝学研究所 総合遺伝研究系 人類遺伝研究部門³ 東海大学 医学部 分子生命科学⁴ 日本赤十字社 関東甲信越ブロック血液センター⁵ ジェノダイブファーマ株式会社⁶ 愛知医科大学 医学部 血細胞移植振興寄附講座

一般口演5／臓器移植2

10月27日(金) 15:10~15:50

第3会場 4階 中会議室

座長：剣持 敬（藤田保健衛生大学医学部臓器移植科）

O-17 肝移植患者の血中抗ドナー特異的 HLA 抗体が肝臓に及ぼす影響と肝組織 HLA class II の関係

○金城 昌克¹、吉澤 淳¹、上田 大輔¹、八木 真太郎¹、秦 浩一郎¹、岡島 英明¹、
海道 利実¹、鶴山 竜昭²、上本 伸二¹

¹ 京都大学大学院医学研究科外科学講座² 京都大学大学院医学研究科附属総合解剖センター

O-18 演者都合により P-19 に変更

O-19 生体腎移植前 DSA 検査の比較と TCMR/ABMR への影響

○藤山 信弘¹、齋藤 満²、山本 竜平²、沼倉 一幸²、井上 高光²、奥山 慎¹、
羽瀧 友則²、佐藤 滋¹

¹ 秋田大学医学部附属病院腎疾患先端医療センター

² 秋田大学大学院医学系研究科腎泌尿器科学講座

O-20 臓器移植におけるリンパ球交差試験に影響を与える薬剤除去の検討

○石塚 敏¹、安尾 美年子¹、小林 悠梨¹、藤田 龍司¹、三浦 ひとみ¹、村上 徹²、
岩藤 和宏²、中島 一郎²、瀧之上 昌平²

¹ 東京女子医科大学 中央検査部 移植関連検査室

² 東京女子医科大学 腎臓外科

一般口演6／疾患感受性

10月28日（土）9：20～10：00

第1会場 中ホール

座長：宮寺 浩子（筑波大学医学医療系遺伝医学）

O-21 Genome-wide association study reveals strong association of *HLA-DR/DQ* region with childhood nephrotic syndrome

○Xiaoyuan Jia¹, Tomoko Horinouchi², Yuki Hitomi¹, Akemi Shono², Seik-Soon Khor¹,
Yosuke Omae¹, Kandai Nozu², Kaname Kojima³, Yosuke Kawai³, Masao Nagasaki³,
Katsushi Tokunaga¹, Kazumoto Iijima²

¹ Department of Human Genetics, Graduate School of Medicine, The University of Tokyo, Tokyo, Japan

² Department of Pediatrics, Graduate School of Medicine, Kobe University, Kobe, Japan

³ Department of Integrative Genomics, Tohoku Medical Megabank Organization, Tohoku University, Sendai, Japan

O-22 *FOXP3* rs3761548 genotype は 肝移植後急性拒絶反応におけるステロイド抵抗性のリスクファクターである

○田中 友加、大段 秀樹

広島大学大学院医歯薬保健学研究科 消化器・移植外科学

O-23 MICA-129多型は高安病の感受性因子である

○成瀬 妙子、木村 彰方

東京医科歯科大学 難治疾患研究所

O-24 *SH2B3*遺伝子多型は自己免疫性肝炎の疾患抵抗性と関連する

○杉浦 亜弓¹、城下 智¹、梅村 武司¹、山崎 智生¹、齊藤 博美¹、平山 敦大¹、
赤羽 由紀¹、山崎 麻美¹、田中 榮司¹、勝山 善彦²、太田 正穂¹

¹ 信州大学医学部消化器内科

² 長野市民病院薬剤部

一般口演7/動物 MHC

10月28日 (土) 9:20~10:00

第2会場 4階 大会議室

座長: 安藤 麻子 (ジェノダイプファーマ株式会社・東海大学医学部)

O-25 ヒト化マウスを用いた DSA 産生機序の解明へ向けて

○柳川 泉一郎¹、田原 裕之¹、川井 信太郎²、大段 秀樹¹¹ 広島大学 消化器・移植外科² 湧永製薬 (株)

O-26 次世代シーケンサー (NGS) を用いたアカゲザル MHC クラス I 遺伝子群タイピング法の開発

○谷本 幸介¹、成瀬 妙子²、俣野 哲朗³、木村 彰方²¹ 東京医科歯科大学 難治疾患研究所 ゲノム解析室² 東京医科歯科大学 難治疾患研究所 分子病態分野³ 国立感染症研究所 エイズ研究センター

O-27 牛白血病ウイルスの病態進行を規定するプロウイルス量を制御する新規宿主因子の全ゲノム相関解析による同定

○竹嶋 伸之輔^{1,2}、佐々木 慎二³、Polat Meripet¹、杉本 喜憲³、間 陽子^{1,2}¹ 理化学研究所伊藤ナノ医工学分子ウイルス学研究分野² 理化学研究所牛白血病ワクチン開発チーム³ 動物遺伝研究所

O-28 マイクロミニピッグにおけるブタ MHC (SLA) クラス II ハプロタイプと繁殖成績との関係

○安藤 麻子¹、今枝 紀明²、松原 達也²、高須 正規²、宮本 あすか¹、大島 志乃¹、
西村 崇史³、西村 俊明³、西飯 直仁²、亀谷 美恵¹、北川 均²¹ 東海大学医学部基礎医学系分子生命科学² 岐阜大学応用生物科学部共同獣医学科³ 富士マイクラ株式会社

一般口演8/その他

10月28日 (土) 9:20~10:00

第3会場 4階 中会議室

座長: 黒田 ゆかり (日本赤十字社九州ブロック血液センター)

O-29 正常な抗原発現を認めなかった C ローカスアリルの解析 (I)

○黒田 ゆかり¹、清水 まり恵²、中島 文明²、中山 みゆき¹、浦上 晶生¹、
藤本 量¹、山口 恵津子¹、橋口 聖一¹、島村 益広¹、松山 博之¹、入田 和男¹¹ 日本赤十字社九州ブロック血液センター² 日本赤十字社血液事業本部中央血液研究所

O-30 正常な抗原発現を認めなかった C ローカスアリルの解析 (II)

○清水 まり恵¹、黒田 ゆかり²、中島 文明¹、安藤 萌¹、鎌田 裕美¹、内田 みゆき¹、
橋口 聖一²、柴 雅之¹、永井 正¹、佐竹 正博¹¹ 日本赤十字社血液事業本部中央血液研究所² 日本赤十字社九州ブロック血液センター

O-31 腫瘍細胞株における HLA-E、-F、-G 分子の発現

○王寺 - 下嶋 典子¹、石谷 昭子²、Daniel E Geraghty³、伊藤 利洋¹

¹ 奈良県立医科大学免疫学講座

² 奈良県立医科大学法医学教室

³ Fred Hutchinson Cancer Research Center

O-32 新鮮凍結血漿中の HPA-3a 抗体により輸血後血小板減少をきたした一例

○河野 真由¹、井上 暢子²、宗本 聖³、栗田 絵美¹、広瀬 祥子¹、山岡 愛子¹、
矢内 綾佳¹、野間 慎尋¹、山崎 尚也²、藤井 輝久²、椿 和央⁴、一戸 辰夫⁵

¹ 広島大学病院 診療支援部

² 広島大学病院 輸血部

³ 呉共済病院 検査部

⁴ 日本赤十字社中四国ブロック血液センター

⁵ 広島大学原爆放射線医科学研究所 血液・腫瘍内科研究分野

会員研究発表（ポスター）

イブニングポスター

10月27日（金）17：30～18：20

市民ギャラリー

座長：橋口 裕樹（日本赤十字社福岡赤十字病院輸血細胞治療部）

P-1 HLA 抗体スクリーニング（Flow PRA）で血清を無処理と処理した場合で顕著に乖離した一例

○黒木 聖久¹、坂本 慎太郎¹、野澤 真裕美¹、松原 るみ奈¹、近田 満里奈¹、
阿知波 雅人³、渡井 至彦²¹ 名古屋第二赤十字病院 医療技術部検体検査第二課 組織適合検査室² 名古屋第二赤十字病院 移植外科³ 名古屋第二赤十字病院医療技術部

P-2 エピトープの異なる HLA 抗体の貪食活性に関する検討

○高橋 大輔¹、徳島 恵里奈¹、中野 学¹、小野垣 沙知¹、村井 悠紗¹、宮崎 孔¹、
佐藤 進一郎¹、加藤 俊明¹、山本 哲²、池田 久實²、紀野 修一¹、牟禮 一秀¹¹ 日本赤十字社北海道ブロック血液センター² 日本赤十字社北海道赤十字血液センター

P-3 LABScreen Single Antigen Supplement 導入により HLA 遺伝子レベルでの DSA 判定をし得た一例

○上床 貴代、伊藤 誠、渡邊 千秋、魚住 諒、林 泰弘、秋沢 宏次、
早瀬 英子、清水 力

北海道大学病院 検査・輸血部

P-4 生体肺移植におけるグラフト毎のドナー特異的抗体の検討

○合地 史明、陳 豊史、上田 聡司、徳野 純子、栢分 秀直、岡部 亮、
山岸 弘哉、高萩 亮宏、齋藤 正男、近藤 健、本山 秀樹、濱路 政嗣、
青山 晃博、伊達 洋至

京都大学医学部附属病院 呼吸器外科

P-5 ドナー・レシピエント間の KIR-HLA 遺伝子型ミスマッチによりドナー肝由来活性化 NK 細胞療法で肝細胞癌再発抑制効果は増強される

○栗田 絵美¹、谷峰 直樹²、矢野 琢也²、中野 亮介²、今岡 祐輝²、清水 誠一²、
大平 真裕²、田原 裕之²、井手 健太郎²、小林 剛²、田中 友加²、大段 秀樹²¹ 広島大学病院 診療支援部遺伝子・細胞療法部門² 広島大学病院 消化器・移植外科

P-6 腎再移植希望者における抗 HLA 抗体陽性率と抗 HLA 抗体産生要因について

○石川 政志¹、岡村 康子¹、八木 翔吾¹、下井 佑太¹、酒巻 建夫¹、助野 麻理奈²、
大月 和宣³、青山 博道³、西郷 健一³、坪 尚武³、北村 博司⁴¹ 国立病院機構千葉東病院 臨床検査科² 国立病院機構千葉東病院 薬剤部³ 国立病院機構千葉東病院 外科⁴ 国立病院機構千葉東病院 臨床病理診断部

P-7 血液型不適合腎移植における適正 rituximab 投与量の検討

○堀見 孔星¹、奥村 真衣¹、友杉 俊英¹、松岡 裕¹、小林 孝彰¹、三輪 祐子²、
岩崎 研太²、打田 和治²

¹ 愛知医科大学 腎移植外科

² 愛知医科大学 腎疾患・移植免疫寄附講座

P-8 蛍光ビーズ法の非特異反応の解析

○中野 学¹、徳島 恵里菜¹、小野垣 沙知¹、高橋 大輔¹、宮崎 孔¹、佐藤 進一郎¹、
加藤 俊明¹、山本 哲²、池田 久實²、紀野 修一¹、牟禮 一秀¹

¹ 日本赤十字社北海道ブロック血液センター

² 北海道赤十字血液センター

P-9 超高精度 HLA タイピングキット NXtype™ を利用した、感冒薬関連重症薬疹感受性 HLA アレルの探索

○仲谷 健¹、Khor Seik-Soon¹、人見 祐基¹、上田 真由美²、奥平 裕子³、
榎屋 安里³、和田 有紀⁴、外園 千恵⁵、木下 茂²、猪子 英俊³、徳永 勝士¹

¹ 東京大学大学院医学系研究科人類遺伝学分野

² 京都府立医科大学感覚器未来医療学

³ ジェノダイブファーマ株式会社

⁴ 大阪大学大学院医学系研究科附属最先端医療イノベーションセンター

⁵ 京都府立医科大学眼科学教室

モーニングポスター**10月28日 (土) 8:30~9:20**

市民ギャラリー

座長：佐治 博夫（公益財団法人 HLA 研究所）

P-10 ターゲット細胞の HLA 発現量の増加は ICFA の感度を上げる

○飯田 悠介¹、岩崎 研太²、三輪 祐子²、川井 信太郎³、白水 隆喜³、中島 文明⁴、
小林 孝彰¹

¹ 愛知医科大学 腎移植外科

² 愛知医科大学腎疾患・移植免疫学寄附講座

³ 湧永製薬

⁴ 日本赤十字社

P-11 九州大学病院における HLA タイピング検査

○亀井 美沙、宮本 京子、清島 久美

九州大学病院 遺伝子・細胞療法部

P-12 流行性角結膜炎を起こすグループ D アデノウイルスの HLA クラス I・活性型 NK 受容体リガンドを介した NK 細胞からの逃避機構

○八幡 信代^{1,2,3}、Liu Yu-Chi^{2,3,4}、Siak Jay^{2,4}、ArundhatiI Anshu⁴、Singh Mehta Jodhbir^{2,3,4,5}、
八幡 真人⁶

¹ 福岡歯科大学総合医学眼科

² Singapore Eye Research Institute, Singapore

³ Ophthalmology & Visual Sciences, Duke-NUS Medical School, Singapore

⁴ Singapore National Eye Centre, Singapore

⁵ Department of Ophthalmology, National University of Singapore, Singapore

⁶ Department of Pediatrics, School of Medicine, National University of Singapore, Singapore

P-13 C型肝炎患者における肝癌発症と MICA 遺伝子多型の関連

○城下 智¹、梅村 武司¹、山崎 智生¹、赤羽 由紀¹、山崎 麻美¹、勝山 善彦²、
田中 榮司¹、太田 正穂¹

¹ 信州大学医学部消化器内科

² 長野市民病院薬剤部

P-14 HLA-DPB1の量的形質遺伝子座は HLA-DP の発現多様性に影響し、自己免疫性肝疾患と関連する

○山崎 智生¹、城下 智¹、梅村 武司¹、齊藤 博美¹、平山 敦大¹、赤羽 由紀¹、
山崎 麻美¹、田中 榮司¹、勝山 善彦²、太田 正穂¹

¹ 信州大学 消化器内科

² 長野市民病院 薬剤部

P-15 免疫介在性壊死性ミオパチー (IMNM) と HLA 多型との関連解析

○大貫 優子¹、鈴木 重明²、渡邊 由里香²、漆葉 章典³、重成 敦子¹、鈴木 進悟¹、
鈴木 則宏²、西野 一三³、椎名 隆¹

¹ 東海大学医学部基礎医学系分子生命科学

² 慶應義塾大学医学部神経内科

³ 国立精神・神経医療研究センター神経研究所疾病研究第一部

P-16 当院において脳死下臍腎同時移植直前に DSA 陽性が判明した1例

○宮本 京子¹、清島 久美¹、亀井 美沙¹、岡部 安博²、野口 浩司²、加来 啓三²、
栗原 啓²、土井 篤²、中村 雅史²

¹ 九州大学病院 遺伝子・細胞療法部

² 九州大学大学院 臨床・腫瘍外科

P-17 炎症性腸疾患の病態形成における MKL1 の役割

○安 健博¹、永石 宇司²、渡部 太郎³、成瀬 妙子¹、渡辺 守³、木村 彰方¹

¹ 東京医科歯科大学 難治疾患研究所 分子病態分野

² 東京医科歯科大学 大学院医歯学総合研究科 消化管先端治療学講座

³ 東京医科歯科大学 大学院医歯学総合研究科 消化器病態学分野

P-18 フンボルトペンギン MHC クラス II β 遺伝子のゲノム構造

○吉川 枝里¹、田中 正史²、津田 とみ^{3,6}、村田 浩一⁴、成瀬 妙子⁵、木村 彰方⁵

¹ 東海大学医学部血液腫瘍内科

² 東海大学医学部分子生命科学

³ 徳島文理大学人間生活学部

⁴ 日本大学生物資源科学部

⁵ 東京医科歯科大学難治疾患研究所

⁶ 東海大学医学部

P-19 当院において腎移植後に HLA 抗体に変化が見られた症例の検討

○清島 久美¹、宮本 京子¹、亀井 美沙¹、岡部 安博²、野口 浩司²、加来 啓三²、
栗原 啓²、土井 篤²

¹ 九州大学病院 遺伝子細胞療法部

² 九州大学病院 臨床腫瘍外科

抄 録 集

特 別 講 演

特別講演 I

SL-1

わが国における腎移植の到達点と未来への課題

小林 孝彰

愛知医科大学 医学部 外科学講座 (腎移植外科)

Recent advancements in HLA testing as well as immunosuppressive therapy have improved the outcome of renal transplantation. Pre-transplant HLA testing including HLA-DNA typing, flow cytometry crossmatching and HLA antibody screening/identification by Luminex technology has greatly contributed to the progress of transplant medicine. We can now avoid transplants in patients at high risk of acute antibody-mediated rejection, and furthermore take measures to deal with such sensitized transplants. We have achieved the excellent results in living donor renal transplantation, reaching around 95% graft survival at 5 years.

Currently, we confront two problems; (i) organ donor shortage and (ii) unfavorable long-term graft outcome. Refinement of HLA testing is essential for solving these issues in Japan.

Compared with living donor renal transplantation, the number of deceased donor is extremely low. Pre-transplant HLA testing for deceased donor renal transplantation is inadequate, because neither HLA antibody screening for all waiting list patients nor B cell flow cytometry crossmatch for recipient selection has been required. Although the issue on the accuracy management (inter-institutional difference) has been addressed by Japanese Society for Histocompatibility and Immunogenetics (JSHI)-driven quality control (QC) survey, proficiency test for accreditation conducted by government organization has not been established yet. Regarding the improvement of long-term graft outcome, early diagnosis and treatment of donor specific HLA antibody (DSA)-induced chronic antibody-mediated rejection may be one of key issues. Post-transplant HLA antibody monitoring may be a valid way. However, since the significance of routine monitoring has not been demonstrated from a cost-effectiveness perspective, an approach to more effective biomarker and therapy as well as refined HLA antibody detection would be an important challenge.

In the future, regenerative medicine and xenotransplantation using pig organs may solve the problem of organ donor shortage. Unless autologous cells are utilized, HLA tests are indispensable, even in pig organs, because cross-reactivity between HLA antibodies and swine leukocyte antigen (SLA) molecules has been reported. In the light of long term graft outcome and patient QOL (Patient Reported Outcome: PRO), personalized medicine should be introduced. Considering the side effect of long-term use of pharmacological immunosuppression, tolerance induction would be the most promising way. Alternatively, minimization (optimization) base on reliable immune monitoring could be safely implemented without causing rejection.

Close cooperation between clinic and HLA lab is necessary for the development of transplant medicine. Creativity in research, performance/professionalism, enthusiasm and active communication among physicians/surgeons, researchers and technicians would certainly lead us towards the goal. Although we have a lot to learn from other advanced countries, we should build a Japan's own system for HLA testing and research project, exploiting our characteristics, "effective teamwork". The role and responsibilities of JSHI are of critical importance. Let's move forward together.

小林 孝彰

Takaaki Kobayashi

Aichi Medical University School of Medicine,
Department of Surgery (Renal Transplant Surgery)



略歴

1985年	名古屋大学 医学部 卒業
1985-1990年	西尾市民病院、安城更生病院、愛知県がんセンター
1990-1991年	名古屋第二赤十字病院
1991-1993年	名古屋大学 第二外科 医員
1994-1995年	アメリカ、Oklahoma Transplantation Institution 留学
1995-1999年	名古屋大学 第二外科 医員
1999-2002年	名古屋大学 材料部 助手
2002-2004年	名古屋大学 第二外科 非常勤講師
2004-2007年	名古屋大学 留学生専門教育担当 講師
2007-2012年	名古屋大学 免疫機能制御学寄附講座 教授
2012-2015年	名古屋大学 移植免疫学寄附講座 教授
2015年	愛知医科大学 医学部 外科学講座（腎移植外科） 教授

現在に至る

特別講演 II

SL-2

獲得免疫の驚くべき幸運：Serendipities of acquired immunity

本席 佑

京都大学大学院医学研究科免疫ゲノム医学講座・京都大学高等研究院

1992年 PD-1と遭遇し、これが免疫のブレーキ役を担うことを見出し、2002年には動物モデルで PD-1阻害によってがん治療が可能であることを発見した。22年の歳月を経て今日、がん治療のペニシリンとも称される新しい画期的な治療法として結実した。ペニシリンに続いて発見された多くの抗生物質により人類が感染症の脅威から解放されたように、今後はがん免疫療法が改良され、がんによる死を恐れなくなってもすむようになるだろう。

本席 佑

Tasuku Honjo

Department of Immunology and Genomic Medicine
Kyoto University Graduate School of Medicine・
Kyoto University Institute for Advanced Study



略歴

1942年生。医学博士。京大医学研究科博士課程終了後、米国のカーネギー研究所、NIHで客員研究員。1974年帰国、東大医学部助手、阪大医学部教授等を経て、1984年京大医学部教授。以降、京大遺伝子実験施設長、京大医学研究科長、医学部長に就任。2005年退官後に京大医学研究科客員教授。2017年5月より京都大学高等研究院特別教授。2015年7月より先端医療進行財団理事長。その他、高等教育局科学官、日本学術振興会学術システム研究センター所長、内閣府総合科学技術会議議員、静岡県公立大学法人理事長を歴任。日本学士院会員。米国科学アカデミー外国人会員。ドイツ自然科学者アカデミー・レオポルディナ会員。1981年野口英世記念医学賞1982年朝日賞、1984年大阪科学賞、同年木原賞、1985年ベルツ賞、1988年武田医学賞、1992年ベーリング北里賞、1994年上原賞、1996年恩賜賞・学士院賞、2000年度文化功労者、2012年ロベルト・コッホ賞、2013年文化勲章、2014年唐奨 (Tang prize)、2014年アメリカ合衆国 Cancer Research Institute ウィリアム・コーリー賞、2015年アメリカ合衆国 癌免疫療法学会 リチャード・スモーリー賞、2016年京都賞、慶応医学賞、Fudan-Zhongzhi Science Award、2017年アメリカ合衆国 Warren Alpert 財団賞、バイオインダストリー大賞 (いずれも10月に授賞式) など、多数受賞。

特別講演 III

SL-3

Toward a comprehensive understanding of the human alloresponse and immune tolerance

Megan Sykes, MD, Susan DeWolf, MD, Jianing Fu, PhD,
Boris Grinshpun, PhD, Heather Morris, MD, Aleksander Obradovic, BSc,
Thomas Savage, BA, Yufeng Shen, PhD, Brittany Shonts, BSc,
Julien Zuber, MD, PhD

Columbia University, New York, New York, USA

Induction of host-vs-graft tolerance would avoid the many complications of long-term immunosuppressive therapy in organ allograft recipients. Our team performed combined HLA-mismatched (haploidentical) related donor kidney and bone marrow transplantation (CKBMT) to induce transient (<3 weeks) chimerism and tolerance in patients with renal failure in two Immune Tolerance Network (ITN)-sponsored trials. CKBMT recipients have tolerated their allografts for >7 to >15 years without immunosuppression and developed donor-specific hypo- or unresponsiveness in *in vitro* assays^{1,2}. While regulatory T cells (Tregs) were implicated in early graft acceptance^{3,4}, MLR, CML and limiting dilution assays at later time points were suggestive of a deletional mechanism of tolerance^{3,5}. Assessing deletional tolerance directly was previously impossible due to the myriad allogeneic HLA/peptide specificities assumed to be recognized. We therefore developed a new strategy for identifying donor-reactive T cell clones using high-throughput deep sequencing of TCRB chain CDR3s. A fingerprint of the donor-reactive T cell repertoire is identified prior to transplantation and tracked post-transplant⁵. Post-transplant reductions in donor-reactive T cell clones were seen in three tolerant CKBMT patients but not in a fourth, non-tolerant, CKBMT patient or in two conventional kidney transplant recipients on standard immunosuppression. In fact, conventional transplant recipients showed expansion of these donor-reactive clones, despite extensive repertoire turnover. Moreover, loss of donor-reactive T cell clones more closely associated with tolerance induction than *in vitro* functional assays⁵. Our analysis suggests gradual and partial clonal deletion as a mechanism of allograft tolerance following CKBMT. TCR sequencing confirmed the absence of infiltrating alloreactive T cells in the accepted allografts⁴. An analysis of Treg populations by TCR sequencing confirmed the early enrichment of Tregs in circulation of these patients and phenotypic studies suggested that these increases reflected a combination of lymphopenia-driven expansion and new emigrants from the thymus⁴. We have recently developed a high throughput TCR sequencing-based approach to identifying and tracking donor-reactive natural and induced donor-specific Tregs in transplant patients. Preliminary results on their role in the tolerance observed in these patients will be discussed.

Further validation of this alloreactive TCR tracking approach is provided by studies in intestinal transplant recipients, in whom host-vs-graft-reactive and graft-vs-host-reactive fingerprints can be identified prior to transplant and tracked post-transplant both in the peripheral blood and the graft itself. These studies have demonstrated that host-vs-graft alloreactive T cells comprise the bulk of recipient graft-infiltrating T cells during a rejection episode, and are markedly expanded in the graft tissue compared to peripheral blood at the same times. Use of the TCR tracking approach combined with multi-parameter phenotypic studies have provided new insights into the impact of two-way alloreactivity on outcomes following transplantation of these lymphocyte-rich and highly immunogenic organs and on

the role of antigen in establishing tissue resident memory cell populations⁶.

The TCR tracking approach also has potential as a biomarker and possibly even predictor of allograft rejection and studies addressing this potential in kidney and liver allograft recipients will be discussed. The approach we have developed has also provided new insights into the magnitude and nature of the human alloresponse, which has been thought to involve a high proportion of the entire TCR repertoire. Our studies suggest that the fraction of the repertoire contributing to a given alloresponse is on the low side of those predictions, but that collectively, a very high proportion of our TCRs is likely to recognize an alloantigen.

1. Kawai T, Cosimi AB, Spitzer TR, et al. HLA-mismatched renal transplantation without maintenance immunosuppression. *N Engl J Med*. 2008; 358(4): 353–361.
2. Kawai T, Sachs DH, Sykes M, Cosimi AB, Immune Tolerance N. HLA-mismatched renal transplantation without maintenance immunosuppression. *N Engl J Med*. 2013; 368(19): 1850–1852.
3. Andreola G, Chittenden M, Shaffer J, et al. Mechanisms of Donor-Specific Tolerance in Recipients of Haploidentical Combined Bone Marrow/Kidney Transplantation. *Am J Transplant*. 2011; 11(6): 1236–1247.
4. Sprangers B, DeWolf S, Savage TM, et al. Origin of Enriched Regulatory T Cells in Patients Receiving Combined Kidney-Bone Marrow Transplantation to Induce Transplantation Tolerance. *Am J Transplant*. 2017; 17(8): 2020–2032.
5. Morris H, DeWolf S, Robins H, Sprangers B, Locascio SA, Shonts B, Kawai T, Wong W, Yang S, Zuber J, Shen Y, Sykes M. Tracking Donor-Reactive T cells: Evidence for Clonal Deletion in Tolerant Kidney Transplant Patients *Sci Transl Med*. 2015; 7(272).
6. Zuber J, Shonts B, Lau SP, Obradovic A, Fu J, Yang S, Lambert M, Coley S, Weiner J, Thome J, DeWolf S, Farber DL, Shen Y, Caillat-Zucman S, Bhagat G, Griesemer A, Martinez M, Kato T, Sykes M. Bidirectional intra-graft alloreactivity drives the repopulation of human intestinal allografts and correlates with clinical outcome. *Science Immunology*. 2016; 1(eaah3732): 1–10.

Megan Sykes, MD

Columbia University, New York, New York, USA



Dr. Sykes is the Michael J. Friedlander Professor of Medicine and Professor of Microbiology & Immunology and Surgical Sciences (in Surgery), Columbia University. She is Director of the Columbia Center for Translational Immunology, Columbia University College of Physicians and Surgeons. She also serves as Director of Research for the Transplant Initiative and Director of Bone Marrow Transplantation Research at Columbia University Medical Center. Dr. Sykes joined Columbia University in April, 2010 after spending 19 years at Massachusetts General Hospital/Harvard Medical School, where she was the Harold and Ellen Danser Professor of Surgery and Professor of Medicine (Immunology) and Associate Director of the Transplantation Biology Research Center.

Dr. Sykes' research career, during which she has published >420 papers and book chapters, has focused on hematopoietic cell transplantation, organ allograft tolerance induction, xenotransplantation tolerance and Type 1 diabetes. She has developed novel strategies for achieving GVL effects without GVHD following hematopoietic cell transplantation (HCT). One such approach provided safety and efficacy data in clinical trials of non-myeloablative haploidentical HCT that permitted the use of HCT for the intentional achievement of organ allograft tolerance in humans. Dr. Sykes dissected mechanisms and pioneered minimal conditioning approaches for using HCT to achieve allograft and xenograft tolerance. She devised an approach to identifying and tracking the alloreactive T cell receptor repertoire in human transplant recipients. Her work on xenogeneic thymic transplantation for tolerance induction permitted long-term kidney xenograft survival in non-human primates. She has extended the HCT approach to the problem of reversing autoimmunity while replacing destroyed islets of Langerhans in Type 1 diabetes and developed novel "humanized mouse" models that allow personalized analysis of human immune disorders and therapies.

Dr. Sykes is Past President of the International Xenotransplantation Association, past Vice President of the Transplantation Society, has repeatedly been a member of TTS Council and is a member of the National Academy of Medicine.

Young Investigator Cutting-Edge Lecture

YIL

HLA gene knockout in human iPSC cells: a tool in developing versatile cellular regenerative therapy

杉本 直志¹、鈴木 大助^{1,2}、江藤 浩之^{1,3}

¹ 京都大学 iPS 細胞研究所 (CiRA)

² 京都大学医学研究科

³ 千葉大学イノベーション再生医学

Human induced pluripotent stem cells (iPSCs) can be established from essentially any individual with least ethical issues and invasiveness, limitlessly proliferate and differentiate to most kind of cells and they are also manipulative in gene modifications. These properties give iPSCs potential advantages as cell sources in regenerative medicine and enable several approaches for iPSC-derived cells to overcome rejection. First is to re-differentiating as autograft for the original donor. However, generating iPSCs and inducing them to differentiated cells for transplantation is a long and costly process with divergence in quality and efficiency. An alternative strategy is to stably manufacture allogeneic products from quality pre-assured iPSC-derived master cells with standardized operating procedure. For this purpose, iPSCs from donors with homologous HLA haplotypes are currently stocked, since homologous phenotype requires matching of just one allele to avoid HLA mediated rejection by T cells. Another approach is to nullify HLA expression by gene editing or silencing. Master cell with HLA-null phenotype can be the one best product for all, which could contribute to further decrease cost.

As for iPSC-derived platelets, protocols are being developed to manufacture platelets ex vivo in clinical scale. Platelet products are expected to become short of supply due to our ageing society, especially for patients with platelet transfusion refractoriness (PTR). The dominant cause of immune PTR is the alloantibodies against class I HLA expressed on platelets, occurring in 5–15% of patients receiving platelet transfusion. Currently, transfusion to immune PTR patients is limited to HLA-compatible platelets. Expandable and cryopreservable immortalized megakaryocyte progenitor cell lines from hiPSCs have been established as the master cell source for generating platelets. In addition, bioreactors and novel agents are developed for efficient yield of final platelet products. Class I HLA knockout and knockdown approaches are further studied to produce class I HLA-downregulated platelets.

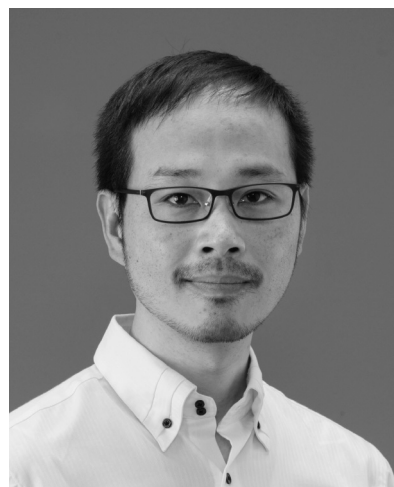
While homologous HLA haplotype and HLA nullified cells can evade allogeneic T cell response, a concern is that they may be attacked by natural killer (NK) cells which show cytotoxic activity against cells downregulated for HLA class I, the so-called “missing self”. This includes cells derived from hiPSCs and we are currently studying how NK cells respond to iPSC-derived hematopoietic cells.

In summary, generating HLA-nullified cells and tissues from hiPSCs are expected to become a practical tool to overcome HLA barriers in allotransplant settings. How NK cells in recipients react to these allografts should be studied in each cell type. Elucidating the mechanisms for these responses and application of immunological methods to harness NK cell reactivity could further the practical application of the HLA-modified iPSC-products.

杉本 直志

Naoshi Sugimoto

Center for iPS Cell Research and Application (CiRA),
Kyoto University



略歴

1997年 京都大学 医学部 卒業
2014年 京都大学 医学部 シニア医員
2015年 京都大学 iPS 細胞研究所 特命助教
2016年 京都大学 iPS 細胞研究所 特定拠点助教

現在に至る

シンポジウム

シンポジウム 1

S1-1

腎移植における HLA 適合性と DSA の現状

奥見 雅由¹、角田 洋一¹、海上 耕平²、石田 英樹¹、田邊 一成¹¹ 東京女子医科大学泌尿器科² 東京女子医科大学腎臓内科

ABO 血液型不適合腎移植の普及、免疫抑制薬の進歩や患者管理の向上により腎移植の成績は飛躍的に向上し、2011年以降はわが国での年間実施件数は1600件前後になった。

近年、CDCXM、FCXM に加え、solid phase assay が普及し、低力価の抗ドナー HLA 抗体 (DSA) も測定できるようになり、前感作状態をより正確に把握することが可能となった。輸血歴・妊娠歴・移植歴のある患者では、DSA を有する確率も高くなっている。これにより DSA 陽性患者に対しても、術前脱感作療法を行うことで腎移植を実施する機会が増加している。しかし、慢性抗体関連型拒絶反応 (CAMR) は移植腎喪失のもっとも大きな要因であり、DSA の存在が移植腎機能に最も悪影響を及ぼすと考えられる。CAMR に対しては積極的に様々な治療が施行されてきたが、その効果も様々であり、未だ一定の治療法は確立していない。

その一方で、術前予防として脱感作療法の報告は散見され、移植腎長期成績への可能性が示唆されている。当科では腎移植術前検査として、2004年より全例に CDCXM、FCXM および Luminex single antigen beads assay による DSA 測定を行い、レシピエントの感作状態を評価している。これらを組み合わせて、術前の免疫学的リスクを層別化し、脱感作・免疫抑制療法を決定している。脱感作療法の基本的戦略としては、1) T 細胞系の反応の抑制、2) 既存抗体の除去、3) 残存する抗体の抑制と補体活性の抑制、4) 抗体産生細胞あるいはその前駆細胞の除去、の4点である。現時点でのわが国における具体的な選択肢としては、CNI、血漿交換療法、MMF、免疫グロブリン大量療法、抗 CD20抗体 (rituximab) および脾臓摘出が挙げられる。施設間によりこれらの組合せ、投与量は異なるものの、免疫学的ハイリスクである高感作症例に対して脱感作を行い、移植に導くことに成功している。

奥見 雅由 (Masayoshi Okumi)

Impact of HLA incompatibility and donor-specific antibody in kidney transplantation

1997年 3月 大阪大学医学部医学科 卒業
 1997年 6月 大阪大学医学部附属病院 研修医
 1998年 6月 大阪府立急性期・総合医療センター 研修医
 1999年 6月 大阪府立急性期・総合医療センター 泌尿器科医員
 2004年 6月 Harvard Medical School/Massachusetts General Hospital 留学
 2006年 8月 鹿児島大学フロンティアサイエンス研究推進センター留学
 2008年 4月 大阪大学医学部附属病院 泌尿器科医員
 2008年 3月 大阪大学大学院医学系研究科博士課程 修了 (医学博士)
 2009年 5月 大阪府立急性期・総合医療センター 泌尿器科診療主任
 2010年 4月 大阪大学大学院医学系研究科器官制御外科学 (泌尿器科) 助教
 2014年 4月 東京女子医科大学泌尿器科 助教
 2014年 8月 東京女子医科大学泌尿器科 講師
 2017年 5月 東京女子医科大学泌尿器科 准教授

シンポジウム 1

S1-2

肝移植後長期経過症例における肝障害と HLA および抗ドナー HLA 抗体の影響

吉澤 淳¹、菱田 理恵²、万木 紀美子²、前川 平²、羽賀 博典³、上本 伸二¹

¹ 京都大学医学部附属病院 肝胆膵・移植外科

² 京都大学医学部附属病院 輸血細胞治療部

³ 京都大学医学部附属病院 病理診断科

【背景】肝移植長期経過における抗ドナー HLA 抗体 (DSA) の臨床的意義については、いまだ明らかになっていない。肝移植における慢性抗体関連型拒絶反応の組織像は炎症細胞浸潤と肝線維化が特徴的であるが、これまで当施設において、小児症例および成人症例において DSA 陽性と肝線維化に有意な相関があることを報告してきた。今回、肝移植後長期経過における線維化に加え、肝障害の原因である移植後特発性肝炎 (IPTH)、慢性拒絶反応 (CR)、自己免疫性肝疾患 (PBC, PSC) における DSA の影響について検討を行った。また、HLA のミスマッチと自己免疫性肝疾患の再発率についても検討を行った。

【方法】当院で2009年12月から2016年12月までに肝移植後1年以上経過した症例で DSA の測定を行った症例は小児症例 (移植時20歳未満) 355例、成人症例 (移植時20歳以上) 242例であった。DSA を測定した症例のうち、IPTH の診断をした症例は34例、CR の症例は23例、PBC 症例は41例、PSC 症例は20例であった。DSA は Single Antigen Beads を用いて Luminex で測定した。長期生存をした PBC70症例、PSC32症例について HLA 相同性と再発について検討した。

【結果】今回検討した症例の DSA 陽性率は成人症例17%、小児症例38%であった。成人症例において DSA 陽性症例の中心静脈領域に架橋形成を認める進行した線維化が50%に認める一方、DSA 陰性症例では3%と有意に DSA 陽性症例に線維化を認めた ($p=0.001$)。小児症例においても DSA 陽性症例の架橋形成をともし線維化は41.4%に認めたが、DSA 陰性症例では22.4%と有意差を認めた ($p=0.04$)。

IPTH を発症した症例の DSA 陽性率は12%であった。一方、CR を発症した症例の DSA 陽性率は64.3%であった。

PBC 症例の DSA 陽性率は41.5%であった。PBC 組織学的再発と DSA 陽性との間に有意な相関は認めなかった ($p=0.348$)。PSC 症例のうち DSA 陽性率は31.6%であった。DSA 陽性と PSC 再発に有意差を認めなかった ($p=0.342$)。

長期生存症例に対する PBC 再発に対する HLA ミスマッチ数による検討は ClassI (HLA-A, B)、ClassII (HLA-DR, DQ)、ClassI と ClassII の合計、いずれも有意な再発の危険因子として検出されなかった。PSC についても、同様に HLA ミスマッチ数が再発の有意な危険因子として検出されなかった。PSC についてはドナーが HLA-DR15 を有している症例は PSC 再発率が有意に高かった ($p=0.0263$)。

【考察】長期経過における DSA 陽性症例は、小児症例および成人症例において肝線維化との相関が強かった。晩期移植肝障害の原因となる IPTH では DSA との相関は認めなかったが、CR では有意に相関を認めた。PBC 症例では術後 DSA 陽性率が他の疾患と比べ有意に高かった ($p=0.0068$)。一方、PSC 症例の術後 DSA 陽性率は他疾患と有意差を認めなかった ($p=0.215$)。しかし、原疾患の再発と DSA に有意な相関は認めなかった。また、HLA の相同性と PBC, PSC の再発に相関は認めなかったが、レシピエントとドナーの関係では相関があり、PBC では血縁がないこと、PSC では1親等であることが有意に再発との相関を認めた。

吉澤 淳 (Atsushi Yoshizawa)

The Impact of HLA and Donor-Specific Anti-HLA Antibodies on Late Liver Allograft Dysfunction

1997年 京都大学 医学部 卒業

2002-2006年 京都大学大学院 医学部研究科 移植免疫学講座 大学院生

2006年 St James Uniertsity Hospital (Leeds, UK) 留学

2007年 京都府立医科大学 臓器応答医学講座 助教

2010年 京都大学医学部附属病院 臓器移植医療部 特定助教

2016年 京都大学医学部附属病院肝胆膵・移植外科 助教

現在に至る

シンポジウム 1

S1-3

肺移植における組織適合性の最新知見

陳 豊史¹、合地 史明¹、中島 大輔¹、濱路 政嗣¹、本山 秀樹¹、青山 晃博¹、
万木 紀美子²、菱田 理恵²、前川 平²、伊達 洋至¹

¹ 京都大学医学部呼吸器外科

² 京都大学医学部輸血細胞治療部

【背景と目的】近年、肺移植における抗体関連拒絶や抗 HLA 抗体が注目されている。他臓器に遅れをとっていることは否めないが、2012年から、国際的なコンセンサスレポートが相次いで発表され、2016年には、国際心肺移植学会から出された最新のコンセンサスステートメントで、肺における AMR の定義が初めて明文化されるに至った。まず、グラフト機能の低下があるか否かで、clinical AMR と subclinical AMR に、大別された。次に、他臓器と同様に、①他の原因の排除、②肺の組織学的所見、③ C4d の沈着、④ DSA (ドナー特異的 HLA 抗体) の証明が、揃っている場合に、definite AMR、それが欠けるたびに、probable, possible という診断とすることも明記された。本ステートメントにより、診断における国際的な用語が統一され、肺移植においても、様々な議論がスムーズに行いえる環境が整った。今回、肺移植における組織適合性検査について、抗 HLA 抗体を中心に検討する。

【方法】京都大学では、2010年以降、術前並びに術後定期的に、抗 HLA 抗体のモニタリングを行っている。今回、検出された DSA (ドナー特異的 HLA 抗体) を中心に検討した。

【結果】術前から抗 HLA 抗体のモニタリングがなされた140例のうち、術前から DSA が存在した症例は5例で、クロスマッチ陰性の場合に肺移植が施行された。術前に DSA が存在した症例を除外した135例 (生体64例、脳死71例) のうち、18例 (13%) に、肺移植後に de novo DSA が出現した。生体肺移植は4例 (6%)、脳死肺移植は14例 (20%) と、脳死肺移植の方が有意に多かった ($p=0.02$)。生体肺移植では、4例全てで、class II (DQ) を両側のドナーに対して認め、class I は認めなかった。また、生体肺移植では、4例中1例が術後3か月以内に DSA が検出されたが、脳死肺移植では14例中で12例が術後3か月以内に検出された ($p=0.02$)。また、DSA が残存した症例の予後は、一過性で検出された症例に比べ、DSA 検出後の予後は有意に不良であった ($p=0.02$)。

【結論】肺移植後の de novo DSA の頻度は、生体肺移植で有意に低かった。また、生体肺移植と脳死肺移植では、DSA の出現時期が異なった。近年、HLA を Eplet レベルで解析することが肺移植領域でも報告されているが、今後も抗 HLA 抗体のモニタリングを継続し、肺移植における組織適合性につき理解を深めたい。

陳 豊史 (Fengshi Toyofumi Chen-Yoshikawa)

Update on histocompatibility in lung transplantation

1997年 京都大学 医学部 卒業

2007年 京都大学 医学部 臓器機能保存学 助教

2008年 Toronto General Hospital Clinical Fellow

2009年 京都大学 医学部 呼吸器外科 助教

2014年 京都大学 医学部 呼吸器外科 講師

現在に至る

シンポジウム 2

S2-1

非血縁者間さい帯血移植における HLA 適合度の影響

熱田 由子

日本造血細胞移植データセンター

本邦における非血縁者間臍帯血移植数 (UCBT) はこの15年間に於いてその件数が飛躍的に増加し、2015年には年間件数1,200件を超えた。この件数はヨーロッパ全土の年間件数を超える件数であり、世界的に見ても我が国の UCBT の成果およびその活動性は注目されている。臍帯血は、骨髄や末梢血などの他の幹細胞と異なり、HLA 不一致度の許容度が高いとされてきており、HLA-A, -B, -DR の6座のうち2座血清型ミスマッチまでの臍帯血ユニットが選択されている。

欧米からの主に小児患者を対象とした研究では、HLA 一致度が高い方が、加えて輸注細胞数が多い方が、生存成績が良好であるという研究成果が出されている。Barker らは、2010年に HLA 一致度が高い方が、加えて輸注細胞数が多い方が生存成績が良好であると報告した。2011年に Eapen らが遺伝子型 HLA 適合度の移植成績に与える影響に関して、不一致座数が増加するに従い、非再発死亡が増えることを報告している。欧米ではこれらの研究成果より細胞数と HLA 情報を合わせた臍帯血ユニット選択の方法が提示されている。

本邦では、年間1,000件を超える UCBT の8割以上が成人患者に対して行われており、ほぼ全てが単一ユニット臍帯血の移植である点において欧米の現状と大きく異なる。日本の造血細胞移植レジストリ (TRUMP) データを用いた小児・成人別々での解析では、小児においては欧米からの報告と同様に、HLA 適合度が高い方が移植後の死亡リスクが高いという結果であった。一方、成人においては、HLA 不一致の場合に全死亡リスクの増加を認めず、HLA 2座不一致までの臍帯血を積極的に選択することを肯定する結果となった (熱田ら、2013年)。成人患者における UCBT 後の軽症の急性または慢性 GVHD は、再発リスクの低下だけでなく、再発のない死亡のリスク低下とも関連していることも明らかとなった (諫田ら、2017年)。寺倉らが、2016年に成人患者における遺伝子型 HLA 適合度の移植成績に与える影響を報告したが、HLA 適合度数の移植後の生存成績への影響は認められなかった。HLA 不適合の場合の GVH もしくは HVG の方向に関しては、移植後の生存成績への影響は認められなかった (諫田ら、2013年)。キラー細胞免疫グロブリン様受容体 (KIR) リガンド不適合の影響に関しては、欧米からの報告も一定の結果にはなっていないが、TRUMP データを用いた解析では、GVH 方向での KIR リガンド不適合の影響はなかった。ただし、生着については、HVG 方向の KIR 不適合に注意を払う必要があるという結果が出された (田中ら、2013年)。日本においては、成人患者では HLA 2座不適合までの臍帯血を積極的に選択することを肯定する結果と考えられる。

熱田 由子 (Yoshiko Atsuta)

Effect of HLA compatibility on clinical outcomes after unrelated cord blood transplantation

学歴

1997年 M.D. 名古屋大学医学部

2006年 Ph.D. 名古屋大学院大学医学研究科 予防医学・医学推計判断学

職歴・研究歴

1997-1999年 名古屋第一赤十字病院 研修医

1999-2002年 名古屋第一赤十字病院 血液内科

2003-2005年 名古屋大学院大学医学研究科 予防医学・医学推計判断学 大学院生

2006-2008年 名古屋大学医学部造血細胞移植情報管理学 助教

2009-2010年 名古屋大学医学部造血細胞移植情報管理・生物統計学 助教

2010-2013年 名古屋大学医学部造血細胞移植情報管理・生物統計学 講師

2014年- 日本造血細胞移植データセンター センター長

シンポジウム 2

S2-2

非血縁者間骨髄移植における HLA 適合性の最新知見

河村 浩二

自治医科大学附属さいたま医療センター 血液科

同種造血幹細胞移植は難治性血液疾患の治療を目指した治療として既に確立されているが、患者にとって最適なドナーを見つけることはそんなに簡単ではない。ドナーを選択する際に、HLA 適合血縁ドナーが第1選択であることに異論はないであろうが、我が国において、HLA 適合同胞が得られる患者は25%に過ぎない。一般的には HLA 適合同胞がいない場合、骨髄バンクに登録してドナーを探すことが多い。現在、HLA-A, -B, -C, -DRB1のアリルレベルで HLA 検査を行っているが、HLA8/8アリル適合の非血縁ドナーからの移植成績は、HLA 適合血縁ドナーからの移植成績と比べても遜色ない結果が得られている (Kanda, et al. Blood 2012)。したがって、第2選択となるのは HLA 適合非血縁ドナーである。しかし、患者の HLA ハプロタイプによっては、HLA 適合非血縁ドナーを見つけることが困難な場合が多々ある。その際の第3選択となる最適な代替ドナーについては、結論は出ておらず、HLA 適合度、ソース（骨髄、末梢血、臍帯血）、ドナー・患者の性別、ドナー年齢等も含めて検討しなければならない。また、場合によっては疾患や病勢も選択する際の判断材料になる。

現在のところ HLA1座不適合非血縁ドナーは、第3選択肢の一つである。しかし、これまでの既報から、主に GVHD や生着不全の増加のために、移植成績は HLA 適合非血縁ドナーからの移植と比べて劣っていると言われていた。そこで、我々は、移植登録一元管理プログラム (TRUMP) データを用いて、HLA 1座不適合非血縁者間骨髄移植の成績を2009年から2014年のデータを用いて後方視的に解析した。まず、HLA 適合非血縁者間骨髄移植の成績と比較したところ、急性 GVHD 発症率、非再発死亡率、無病生存率、全生存率ともに有意に HLA 適合非血縁者間骨髄移植のほうが優れていた。したがって、この移植成績の差を埋めることが大きな課題であると考えられた。その解決策の一つとして考えられたのが、急性・慢性 GVHD の予防・治療として用いられることのある抗ヒト胸腺細胞グロブリン (antithymocyte globulin: ATG) の使用である。次に、本研究では HLA1座不適合非血縁者間骨髄移植において ATG を使用した群と使用していない群にわけて移植成績を比較した。期待通りに ATG 使用群で急性 GVHD 発症率、非再発死亡率、無病生存率、全生存率ともに有意に勝っており、一方で懸念されていた再発率の増加は認められなかった。ATG 群の症例数は比較的少なかったものの、HLA 適合非血縁者間骨髄移植の成績と比べても遜色ない結果であった。本研究の結果を検証する意味でも、現在、日本造血細胞移植学会の主導する第 III 相無作為割付比較試験 (HLA 1座不適合非血縁者間骨髄移植における従来型 GVHD 予防法と抗ヒト胸腺細胞免疫グロブリン併用 GVHD 予防法の無作為割付比較試験) が進行中であり、その結果が待たれる。

河村 浩二 (Koji Kawamura)

Recent findings of HLA compatibility in unrelated bone marrow transplantation

2007年 3 月 鳥取大学医学部医学科 卒業

2007年 4 月 京都第二赤十字病院初期研修

2009年 4 月 鳥取大学附属病院血液腫瘍科

2011年 4 月 自治医科大学附属さいたま医療センター血液科 シニアレジデント

2014年 4 月 自治医科大学総合医学第 I (血液科) 大学院入学

現在に至る

シンポジウム 2

S2-3

血縁者間骨髄・末梢血幹細胞移植における HLA 不適合の意義

諫田 淳也

京都大学大学院医学研究科 血液・腫瘍内科学

HLA1 抗原不適合血縁者間移植は、HLA 適合非血縁者間移植と成績はほぼ同等と考えられ、積極的に選択可能なドナーと考えられていた。しかし HLA-A, -B, -DR 座 GVH 方向 1 抗原不適合移植の成績を再解析したところ、適合移植と比較し重症 GVHD の発症リスクは高く、その結果、全生存率は低下することが明らかとなった。その中でも HLA-B 座不適合が存在する場合、特に成績が劣っていた。HLA-B と C 座は連鎖不平衡であり、HLA-C 座も含めた複数不適合が存在することが、成績が劣る原因であると考えられる。

HLA-A, -B, -DR 座 GVH 方向 1 抗原不適合の成績を改善するためには、急性 GVHD の予防が必要不可欠である。GVH 方向 1 抗原不適合移植の GVHD 発症に有意に影響を与える因子は ATG の不使用と末梢血幹細胞の使用であった。ATG 使用により GVHD 発症の負の影響を克服できる可能性がある。ATG 使用の有無で 2 群にわけて解析を行ったところ、ATG 使用群において、HLA1 抗原不適合移植の GVHD 発症頻度は低下し、生存率が改善する傾向が示された。特に HLA-B 座不適合群において、この差は顕著であった。しかし後方視的試験においては ATG の至適な投与量・投与タイミングは不明である。そのため日本造血細胞移植学会主導の臨床研究として、少量 ATG を用いた HLA1 抗原不適合移植の前方視的試験を実施し、全 39 例の登録を終了、現在観察期間中である。

なお、血縁者間移植における HLA 不適合数は一般的に HLA-A, -B, -DR 座の抗原不適合数でカウントされているが、アレル不適合の意義は明確ではなかった。HLA 1 アレル不適合（抗原適合）と HLA1 抗原不適合の比較が行われたが、重症 GVHD の発症頻度には有意差は認めなかった。1 アレル不適合と 1 抗原不適合の意義は同等と考えるべきである。

HVG 方向の不適合が存在する場合、拒絶のリスクが高くなると報告されていた。患者が HLA ハプロタイプのホモ接合体であった場合、その両親あるいは子供は、患者と 1 ハプロタイプを共有するため、GVH 方向適合 HVG 方向不適合、いわゆる hetero-to-homo 移植となる。この症例を HLA 適合同胞間移植と比較したが、生着率には有意差は認めなかった。全生存率はやや低下するものの両群間に有意差は認められなかった。HVG 方向不適合はドナー特異的 HLA 抗体などを避ける限り、生着不全の高リスクとはならず通常の GVHD 予防にて実施可能である。

近年、HLA 不適合移植後にエンドキサンを投与することにより、宿主に過剰に反応する T 細胞を選択的に除去する GVHD 予防法が開発された。この方法を用いた場合、HLA2 抗原以上不適合移植における重症 GVHD の発症頻度は HLA 適合移植とほぼ同等であった。HLA 不適合による障壁は GVHD 予防法の改良により今後は乗り越えられるものと思われる。引き続き症例の蓄積が必要である。

諫田 淳也 (Junya Kanda)

Impact of HLA mismatch on the outcome of related bone marrow and peripheral blood stem cell transplantation

2000年 京都大学医学部卒業
 2000年 京都大学病院
 2001年 大阪赤十字病院
 2005年 京都大学病院 血液・腫瘍内科
 2006年 京都大学大学院医学研究科 血液・腫瘍内科学 大学院生
 2010年 日本学術振興会 特別研究員 (PD)
 2010年 デューク大学メディカルセンター細胞治療部門
 2012年 自治医科大学附属さいたま医療センター 血液科 講師
 2016年 京都大学大学院医学研究科 血液・腫瘍内科学 助教
 現在に至る

シンポジウム 3

S3-1

臨床応用に向けた NGS による HLA タイピングの現状

椎名 隆

東海大学 医学部 基礎医学系 分子生命科学

次世代シーケンサーを活用した HLA 遺伝子の DNA タイピング法 (NGS-SBT 法) は、1 分子ごとの DNA 断片の塩基配列を決定する NGS の原理 (clonal amplification) から、隣接する多型部位の cis-trans 情報が得られ、その結果、PCR-SSOP 法や SBT 法などの現行の高解像度 DNA タイピング法 (現行法) では不可能な phase ambiguity 問題の多くを解消する HLA 解析技術である。また NGS-SBT 法の long-range 系は、プロモーター領域から 3' 側非翻訳領域までの遺伝子全領域における多型解析が可能であることから、それまで着目されていなかったエキソンやイントロンなどにおける新規多型や変異の同定や null アレルなどの遺伝子発現に係る多型や変異の検出も十分に可能である。よって、この画期的な NGS-SBT 法の活用は、現行法の限界にブレークスルーをもたらし、特定エキソンの HLA 多型に基づいて進められてきた従来の移植研究や疾患関連解析に新たな知見を与えるものと期待されている。例えば、移植分野では非血縁者間造血幹細胞移植に NGS-SBT 法の導入が進められている。これが実現すれば、最適なドナー候補の選択を正確に且つ迅速に行うことを可能とし、その結果、コーディネートの期間短縮と効率向上が期待されるなど本法の導入による波及効果は大きいと考えられる。

2009年に NGS-SBT 法に関する論文が初めて報告されて以来、その原理に基づく試薬キットが複数メーカーから販売されている。いずれのプロトコールとも煩雑で、正確な操作が要求されること、PCR からアレル判定まで最低 3 日間を要することなどの技術的な問題が挙げられる。これらに対処するため、マルチプレックス PCR 法によるプロトコールの簡略化や NGS ライブラリー作製装置による自動化を図る取り組みがなされている。また、最新の解析装置とそれらプロトコールとの組み合わせにより 2 日以内にタイピング結果を得る目途が立っているが、現時点では現行法の域に達していない。NGS-SBT 法を普及させるためには、その他にもコストの低減化が不可欠である。また、ルーチンタイピングの場合は、タイピング結果の質の確保法、日本人の計測標準ゲノムなどを用いた測定機器や検査試薬の精度管理法、保存すべきデータの種類や管理法などについても検討し、国際基準に合わせながら日本独自の NGS-SBT 法を構築していくことも視野に入れる必要があろう。

本講演では、NGS-SBT 法の臨床応用に向けた課題とその解決策について演者らの経験と最新の国際状況を踏まえて議論したい。

椎名 隆 (Takashi Shiina)

Current information of the NGS based HLA DNA typing for clinical applications

1991年 3 月 東京農業大学農学部卒業
1993年 3 月 東京農業大学農学研究科博士前期課程修了
1996年 3 月 東京農業大学農学研究科博士後期課程修了
1996年 4 月-2004年 3 月 東海大学医学部助手
2004年 4 月-2011年 3 月 東海大学医学部講師
2011年 4 月- 東海大学医学部准教授
現在に至る

シンポジウム 3

S3-2

NGS 法による HLA タイピングのスティーブンス・ジョンソン症候群 (SJS) への応用

人見 祐基

東京大学大学院医学系研究科人類遺伝学分野

スティーブンス・ジョンソン症候群 (SJS) およびその重症型である中毒性表皮壊死症 (TEN) は、薬剤摂取等を契機に生ずる皮膚・粘膜の重篤な病変や高熱を特徴とする疾患である。発症率は 100 万人あたり 1～6 人と極めて低い一方で、死亡率は非常に高いばかりか (TEN では 30% 程度)、しばしば失明などの後遺症を併発する。発症には細胞障害性 T 細胞に起因する劇症型免疫反応の関与が想定されているものの、未だ統一された見解はなく、SJS/TEN の発症機序は未解明のままである。

我々は、SJS/TEN 発症に関わる遺伝要因の全貌解明を目指し、重篤な粘膜障害を伴う感冒薬関連 SJS/TEN を対象としたゲノムワイド関連解析 (GWAS) を実施したところ、最も強い関連を示す疾患感受性遺伝子として HLA-A を同定した (Ueta M et al, 2015; Ueta M et al, 2017)。HLA class I アリル (HLA-A*02:06, HLA-B*44:03) は、Luminex 法を用いて実施した候補遺伝子アプローチによる症例対照関連解析においても感冒薬関連 SJS/TEN 感受性との非常に強い関連を示していたことから (Ueta M et al, 2014)、感冒薬関連 SJS/TEN 発症における HLA class I 遺伝子の寄与は明らかである。

近年の次世代シーケンサー (NGS) の登場および大規模情報解析技術の革新的な進歩に伴い、個人を対象とした全ゲノム DNA 配列のシーケンシングだけでなく、ヒトゲノム中において最も多型性に富む複雑な遺伝子領域である HLA 遺伝子群を対象とするターゲット・リシーケンスもまた実施可能となっている。そこで我々は、半導体型 NGS である ion PGM (Thermo-Fisher Scientific 社) および HLA タイピングキット NXType (One Lambda 社) を駆使し、HLA Class I 遺伝子 (HLA-A, HLA-B, HLA-C) を対象とした第 3・第 4 区域 (6 桁～8 桁レベル) に至る超高精度 HLA タイピングを推進している。

本シンポジウムにおいては、NXType およびその専用解析ソフトウェアである TypeStream の正確性の評価に加え、我々が実施した解析によって得られた研究成果を紹介する。さらには、感冒薬関連 SJS/TEN の発症に寄与する遺伝要因の探索において、HLA 遺伝子の解析対象を第 2 区域から第 4 区域まで拡張することによる意義や未来への展望についても、併せて議論したい。

人見 祐基 (Yuki Hitomi)

Application of HLA-genotyping by NGS-based approach to Stevens-Johnson Syndrome (SJS)

2003年 東京大学 医学部 健康科学・看護学科 卒業
 2005年 日本学術振興会 特別研究員 (DC1)
 2008年 東京大学 大学院医学系研究科 国際保健学専攻 博士課程修了
 2008年 理化学研究所 ゲノム医科学研究センター 特別研究員
 2010年 米国 Duke 大学 Postdoctoral Scholar
 2012年 日本学術振興会 海外特別研究員
 2013年 東京大学 大学院医学系研究科 助教
 現在に至る

シンポジウム 3

S3-3

NGS 法 HLA 解析の HIV 及び関連疾患研究への応用

立川（川名） 愛

国立感染症研究所 エイズ研究センター

HIV 感染症は世界三大感染症の一つで、現在約3700万人が HIV に感染しており、年間約180万人が新たに感染している。抗 HIV 薬の劇的な進歩により、先進国では致死性疾患ではなく、コントロール可能な慢性感染症としての側面を持つようになったが、現在の抗 HIV 薬による治療のみでは治癒に至ることはない。そのため、有効なワクチンや、治癒に向けての新たな治療法の開発が急がれている。

感染症は病原体と宿主の相互作用によりその病態が決定する。HIV 感染症では感染初期から非常に強い CTL 応答が誘導され、ウイルスのコントロールに寄与している。HIV 感染症で病態進行に関与する宿主側の遺伝子多型がいくつか知られているが、HLA クラス I 遺伝子型は最も重要な宿主側要因の一つである。複数の HLA クラス I 遺伝子型について、HIV 病態進行との関連が明らかとなっているが、B*58:01 は病態進行の遅延に関連している一方で、B*58:02 は病態進行の促進と関連していることが知られており、4 桁以上のより高精度な HLA タイピングが重要である。一方、HIV は CTL 選択圧から容易に逃避することが知られており、それらの逃避ウイルスは HLA に関連した変異（HLA 関連変異）を有する。これまでに多くの HLA 関連変異が報告されており、これらの研究成果は HIV 感染症における病原体-宿主相互作用の理解や、予防ワクチンや細胞免疫療法開発に重要な情報を提供している。

しかしながら、これらのコホート研究の多くは、欧米あるいは南アフリカ共和国などの限られた地域で行われているため、遺伝的背景の大きく異なり、かつ流行する HIV の異なるアジア地域やその他アフリカ諸国での HLA 遺伝子型の影響、また HLA 関連変異については、十分に明らかとなっていない。各地域において、より高精度な情報を収集することは、HIV 感染症の制圧に向けて重要である。国立感染症研究所エイズ研究センターでは、日本人 HIV 感染者に加えて、アジアではベトナム、西アフリカではガーナの HIV 感染者における HLA タイピングとウイルスゲノム解析を行っている。Luminex 法と従来の SBT 法により HLA タイピングを試みていたが、既存データの乏しい両地域のサンプルでは、4 桁レベルでのタイピングも不可能であったため、NGS でのタイピングを行っている。NGS 法による HLA タイピングに基づいた病態との関連や HLA 関連変異解析について、最新の知見をご紹介します。

立川（川名） 愛（Ai Kawana-Tachikawa）

Application of HLA typing by NGS to research for HIV and related diseases

1993年 東京大学医学部保健学科卒業
 1995年 東京大学医学系大学院保健学専攻修士課程修了
 1997年 東京大学医学系大学院内科学専攻博士課程中途退学
 同年 東京大学医科学研究所感染症研究部 文部技官
 2004年 東京大学医科学研究所先端医療研究センター感染症分野 助手
 2007年 同分野 助教
 2012年 同分野 准教授
 2015年 国立感染症研究所エイズ研究センター第二室 室長

シンポジウム 4

S4-1

MHC と B 型肝炎ウイルス関連疾患

徳永 勝士

東京大学 大学院医学系研究科 人類遺伝学分野

遺伝学的視点に立てば、感染症も遺伝と環境の相互作用で起こる疾患であり、病原微生物への曝露はもっとも重要な環境要因とみなされる。我々はいくつかの感染症に対する感受性・抵抗性、あるいは薬剤応答性に関連する遺伝要因を、主としてゲノム全域関連解析 (GWAS) および HLA 遺伝子群の多型解析によって探索している。C 型肝炎ウイルス関連疾患については、インターフェロン α ・リバビリン併用療法への応答性や副作用 (貧血、血小板減少、好中球減少、うつ、扁平苔癬)、著効達成後の肝がん進展に関わる遺伝要因を報告してきた。また、C 型慢性肝炎の自然治癒には IL28B 多型に加えて HLA-DQB1 多型が関連することも確認した。B 型肝炎ウイルス関連疾患については、慢性肝炎の発症および肝がんへの進展に特定の HLA-DPB1 アリルおよび HLA-DRB1-DQB1 ハプロタイプが関連することを見出した。また興味深いことに、抵抗性アリルの効果は感受性アリルの効果より強いことや、感受性／抵抗性アリルのヘテロ接合型はホモ接合型より強い効果を示すこともわかった。さらに、B 型肝炎ウイルスワクチン接種後に抗体が産生されない非応答性には、特定の HLA-DRB1-DQB1 ハプロタイプが関連することを明らかにした。最近、病原体のゲノム多様性と宿主 (ヒト) 遺伝要因との相互作用の解析を開始した。興味深いことに、B 型肝炎がん抵抗性の HLA アリルを持つにも関わらず肝がんを発症した患者では、肝炎ウイルスゲノム中に特徴的なアミノ酸変異を持つことがわかった。以上のような解析をより詳細かつ大規模に実施することによってより多くの遺伝要因を特定し、臨床の場で有用な遺伝子検査法を開発するとともに、発症・病態の分子機序の理解や効果的な感染症対策の実現に貢献したい。

徳永 勝士 (Katsushi Tokunaga)

MHC and hepatitis B virus-related diseases

1977年 東京大学 理学部 卒業
 1983年 東京大学 理学部 助手
 1989年 東京大学 医学部附属病院 助手
 1992年 日本赤十字中央血液センター 研究部 課長
 1995年 東京大学 大学院医学系研究科 教授
 現在に至る

シンポジウム 4

S4-2

MHC と HIV-1 Nef との相互作用と免疫制御への影響

上野 貴将

熊本大学 エイズ学研究センター 上野プロジェクト研究室

HIV に感染すると、ほぼすべての感染者は数年で免疫不全症を発症して死に至る。ごくまれに治療なしでも病状の進行が著しく遅い人（全感染者の 5 % 以下）や、血漿ウイルス量が極めて低く、ほとんど病状が進行しない人（1 % 以下）が存在し、コントローラーと呼ばれる。コントローラーのゲノムワイド関連解析では、HLA クラス I (HLA-I) のペプチド結合領域（エクソン 2 と 3）が最も強い相関を示すなど、HLA クラス I 拘束性かつ HIV 特異的な細胞傷害性 T 細胞（CTL）が抗ウイルス免疫制御に重要と考えられてきた。一方、欧米やアフリカの大規模な研究から、HLA-A 拘束性 CTL 応答に比べて HLA-B 拘束性 CTL 応答の方が HIV の免疫制御に強く関わるということが報告されてきた。しかしながら、HLA-B 拘束性 CTL の優位性が成立する機序は不明のままであった。

Nef は約 27kDa のウイルス蛋白質で、宿主のクラスリン分子とともに HLA-I の細胞質ドメインに結合して、HLA-I を細胞表面から発現低下させる。これによって、HIV 感染細胞は CTL の認識から逃避する。HLA-I 細胞質ドメイン（エクソン 5 から 8）は、抗原ペプチド結合領域と異なり、アリル間の多型性が極めて少ない。HLA-A と比較した時、HLA-B の細胞質ドメインには GG314-315 と C 末端 3 アミノ酸の欠失という 5 つの違いが認められる。我々は、この細胞質ドメインの違いが、Nef との結合に影響し、HLA 分子の発現低下と CTL 応答の差につながるものと作業仮説を立て、研究を進めた。まず、世界で広く蔓延する HIV サブタイプ 4 種類を北米、中央および南アフリカ地域から集めて（計 248 検体）、Nef の HLA 発現低下機能を解析した。同時に、類人猿 MHC の細胞質ドメインも同じ配列を持つことから、類人猿由来サル免疫不全ウイルスの Nef（35 クローン）についても、同様に解析した。その結果、すべての Nef クローンで、HLA-B よりも、HLA-A に対する発現低下機能が高かった。統計学的手法と部位特異的変異を用いて、Nef の 9 番目のアミノ酸が Ser の場合に、HLA-B に対する発現低下機能が減弱化する（HLA-B の発現量が感染細胞上で高い）ことを明らかにした。さらに、感染者の CTL 応答および血漿ウイルス量との関連性を解析したところ、Nef の 9 番目が Ser の場合は、HLA-B 拘束性の CTL 応答が大きく、血漿ウイルス量が有意に低い（免疫制御が強い）ことが明らかとなった。

これらの結果から、HLA-A および HLA-B 細胞質ドメインの配列と、Nef の 9 番目の変異の組み合わせによって、HLA-B に対する発現低下が減弱化し（感染細胞上の HLA-B が多い）、このために HLA-B 拘束性 CTL 応答の方がより効果的に HIV 免疫制御に寄与すると示唆された。

上野 貴将 (Takamasa Ueno)

Immunological consequence of interaction between MHC and HIV-1 Nef

1989年 早稲田大学理工学研究科修士課程修了

1989-1999年 株式会社ジャパンエナジー研究員

1993-1995年 米国立がん研究所 客員研究員

1999年 熊本大学エイズ学研究センター 助手、講師

2007年 熊本大学エイズ学研究センター 准教授

2012年 熊本大学エイズ学研究センター上野プロジェクト研究室 准教授

現在に至る

シンポジウム 4

S4-3

T 細胞受容体親和性による感染防御性 CD4 陽性 T 細胞分化の制御

宮澤 正顯

近畿大学医学部免疫学教室

CD4陽性 T 細胞の異なるエフェクターサブセットへの分化を制御するのは、ナイーブ T 細胞活性化のサイトカイン環境であると考えられてきた。一方、モデル抗原を用いた最近の研究は、MHC-ペプチド複合体と T 細胞受容体 (TCR) 間の結合力の強さが、CD4陽性 T 細胞分化の方向性決定に関わることを示唆している。

我々は、免疫系の完成した成体マウスへの接種で急性かつ致死性の赤白血病を誘発するフレンドレトロウイルス (FV) を用いて、ウイルス抗原に対する免疫応答遺伝子現象を世界で初めて示し、CD4及び CD8陽性 T リンパ球の認識する抗原エピトープを複数同定、単一の CD4陽性 T 細胞認識エピトープによる唯一回の免疫でほぼ完全な感染防御が誘導可能であること、そのエフェクター機構として、CD8陽性 T リンパ球は必要でなく、B リンパ球と NK 細胞とが必須の役割を果たすことを示してきた。

我々が FV 被膜抗原上に同定した CD4陽性 T リンパ球認識エピトープのうち、N-末端側エピトープは他の研究グループによってドミナントエピトープとして扱われて来たが、このエピトープによる感染防御誘導能は弱く、一回免疫では約半数の個体が抵抗性を得るに過ぎない。一方、C-末端側エピトープは、一回免疫でほぼ完全な感染防御を実現できる。

我々は MHC class II テトラマーを内製し、上記 N-末端及び C-末端エピトープに対する CD4陽性 T リンパ球応答の時間経過を解析した。C-末端エピトープで一回免疫後 FV を接種すると、感染僅か 2 日後から、このエピトープに特異的な CD4陽性 T リンパ球数が増加し始め、4 日後には有意な増加となって、7 日目のピーク値に近付いた。これに対し、N-末端エピトープで免疫後に FV を感染させた場合、このエピトープに特異的な CD4陽性 T リンパ球数の増加は 4 日目からゆっくりと始まり、10日目になると C-末端エピトープ特異的な T リンパ球の数を超えた。テトラマー分離速度の解析から、それぞれのエピトープに対する TCR の親和性は、C-末端エピトープ特異的な T 細胞の方が遥かに高いことがわかり、TCR レパトアの解析で、C-末端エピトープに対する反応は各個体で単クローン性に近く、一方 N-末端エピトープに対する反応は多クローン性で、個体間に共通するレパトアがあることがわかった。

興味深いことに免疫後 FV 感染したマウスでは N-末端エピトープと反応する T 細胞の多くが Th1 分化を示すのに対し、C-末端エピトープに反応する T 細胞は Tfh 分化を示すものが多かった。また、C-末端エピトープで免疫後は、N-末端エピトープに反応する T 細胞の分化も Tfh へと誘導された。抗体によるブロッキングから、C-末端エピトープと反応する Tfh 細胞の産生するサイトカインの、感染防御における役割が示された。

宮澤 正顯 (Masaaki Miyazawa)

TCR affinity-directed early differentiation of follicular helper T cells mediates protective immunity to acute retroviral infection

1982年 東北大学医学部卒業
 1984年 東北大学医学部助手
 1986年 米国 NIH, NIAID Visiting Associate
 1987年 医学博士 (東北大学)
 1990年 東北大学助手復職、東北大学大学院医学研究科担当
 1994年 三重大学医学部講師併任
 1995年 三重大学医学部助教授、三重大学大学院医学研究科担当
 1996年 近畿大学医学部教授、近畿大学大学院医学研究科担当 現在に至る
 2016年 近畿大学大学院医学研究科長 現在に至る

学会賞受賞講演

学会賞受賞講演

HLA と造血細胞移植

森島 泰雄

愛知医科大学客員教授

中部さい帯血バンク理事長

中頭（なかがみ）病院 血液腫瘍科

私の HLA とのかかわりは1975年の1月から当時の愛知県がんセンターで赤座達也先生・吉田孝人先生に HLA タイピングを一からご指導いただいたことです。名古屋大学第1内科で近代的な同種骨髄移植を始めようとしていた時で、卒後5年で帰局したばかりの私に白血病患者と家族の HLA タイピングと同種骨髄移植の臨を命じられたからです。1年2年と経つと、HLA が面白くなり日本 HLA 研究会にも連れてってもらいました。テラサキプレートを用いた micro-cytotoxicity test を連日行い、白血病細胞上の loss などの HLA の変化も解析できましたし、日本で初めての白血病同種骨髄移植に主治医とし参画することができ、いまから思えば、その後の私を運命づけた時期でした。また、臨床に根差した患者検体を用いた研究の重要性を教えられました。名古屋で HLA タイピングと同種骨髄移植をしていたことから、1979年から3年間ニューヨークのスローンケタリングがん研究センターの Bo Dupout 先生の下で研究する幸運を得ました。これまた、今まで全く知らなかったモノクローナル抗体づくりと人の細胞表面抗原の解析をやれと言われて苦労しましたが、この広い視野を持った研究室での経験とすぐれた研究者とのつながりは私の財産となっています。名古屋に帰ると白血病の同種骨髄移植は連敗記録を更新していましたが、その後白血病寛解期で全身状態の良い時期に HLA 適合血縁移植を行うと治癒する患者さんが半数を上回るようになりました。移植の黎明期の苦難の経験から学び、移植法の改善と相まって、1980年代後半には白血病の病期や年齢によっては HLA 適合血縁者間移植が第1選択の治療法になりました。HLA 適合兄弟が見いだせない患者のために、HLA 適合非血縁ドナーを募り HLA タイピングをする骨髄バンクづくりをはじめました。1980年代のアメリカでの骨髄バンクづくりを注視して日本でのバンクづくりの時期を計っていましたが、名古屋骨髄移植グループとボランティア・患者さんの力を結集して1988年には地域バンクとして東海骨髄バンクを設立することが出来ました。55例の患者さんに非血縁ドナー骨髄をお届けすることができ、その後設立された公的全国バンクである日本骨髄バンクに引き継ぎ、東海骨髄バンクの経験を生かしてその活動に関わってきました。1990年代になりこの非血縁者間移植が多数例行われると HLA 適合といえども重症 GVHD の頻度が高率で移植後の生存に影響することが判ってきました。バンク発足と同時に開始された厚生労働科学研究班（笹月健彦班長）とバンクのドナーと患者の検体保存事業の成果は造血細胞移植における HLA 研究にとり画期的なものでした。笹月健彦先生、十字猛夫先生、佐治博夫先生、猪子英俊先生らの研究室による最新の HLA 遺伝子型タイピングとバンクの最初の440ペアーの解析により HLA クラス I の適合の重要性が明らかになり、当時の世界の常識を覆すものであった（Sasazuki T, et al NEJM 339:1177-85）、その後、症例数を増した HLA と移植の解析をお手伝いし、研究班として現在まで継続されています。非血縁移植のドナー選択や GVHD 予防法の選択に役立つ研究成果を約20年間にわたり世界に発信することができました。この過程で学んだことは、しっかりした臨床情報と検体を用いて、最新の基礎の研究者とともに息長く続けることでした。日本赤十字血液センターの先生方はこの HLA タイピングで大きな役割を担っています。また、第13回から国際組織適合性ワークショップの造血細胞移植部門に参加し、共同研究を行っています。現在では次世代シーケンサーによる HLA タイピング法が開発され、我が国の基礎の先生方が世界の最先端で活躍されています。この手法をいち早く取り入れて造血細胞移植と HLA の研究成果を出し、患者さんに還元しなくてはなりません。最後に、現在まで一貫して HLA に関わることであったことの幸いを感じ、ご支援いただいた方々に感謝いたします。

森島 泰雄

Yasuo Morishima



学歴・職歴

- 1971年 名古屋大学医学部卒業
- 1971年 名古屋第1赤十字病院研修医・内科医師
- 1976年 名古屋大学医学部第1内科医員
- 1979年 米国スローンケタリングがんセンター研究所 Human Immunogenetics 研究員
- 1982年 愛知県赤十字血液センター研究課長・名古屋大学医学部第1内科医員
- 1988年 名古屋大学医学部第1内科助手・講師
- 1991年 名鉄病院血液内科部長
- 1996年 愛知県がんセンター病院血液化学療法部長
- 2005年 愛知県がんセンター中央病院 副院長、血液・細胞療法部長、輸血部長
- 2011年 愛知県がんセンター研究所疫学・予防部客員研究員（2017年まで）
- 2011年 愛知県がんセンター中央病院客員臨床医師（現在に至る）
- 2011年 愛知医科大学客員教授 藤田保健衛生大学客員教授（現在に至る）
- 2015年 中部さい帯血バンク理事長（現在に至る）
- 2016年 中頭病院血液腫瘍内科医師（現在に至る）

受賞歴／資格等

- 2016 E.D. Thomas Award, American Society of Blood and Marrow Transplantation.
- Associate editor: Biology of Blood and Marrow Transplantation.
- 日本内科学会認定医 日本血液学会専門医指導医 日本造血細胞移植学会認定医
- 日本輸血・細胞治療学会認定医
- 第21回日本造血細胞移植学会会長（1998年12月）
- 第18回日本組織適合性学会大会長（2009年9月）

學術獎勵賞候補口演

学術奨励賞候補

PL-1

肝発がん抵抗性 *HLA* 遺伝子型を有する症例における HBV-DNA 変異解析○西田 奈央^{1,2}、杉山 真也¹、土浦 貴代¹、徳永 勝士²、溝上 雅史¹¹ 国立国際医療研究センター 肝炎・免疫研究センター² 東京大学大学院医学系研究科 人類遺伝学分野

【目的】 B型肝炎患者815例と健常者2,281例を対象とした *HLA* 関連解析により、*HLA-DPBI* 遺伝子の特定のアリル (*DPBI*02:01*) が B型肝炎による肝発がんのリスクを下げることを明らかにした。本研究は、*DPBI*02:01* を有する肝がん症例におけるウイルス因子の同定を目的とする。

【方法】 *DPBI*02:01* をホモで有する B型肝炎患者の中で、肝がん (HCC) 群の11例と慢性肝炎 (CH) 群の11例を対象として、高速シーケンサーで HBV-DNA 塩基配列を決定した。2群は HBV/C に統一し、年齢と性別を一致させた。得られた塩基配列をアミノ酸 (AA) に変換し、2群間で AA 変異の出現比率を比較した。各領域のリード数は1,000以上を取得し、5%以上の頻度で存在した AA を解析対象とした。

【結果】 2群間で AA 変異を比較したところ、PreS-S 領域の166、236、251、275、310番目に有意な差を認めた ($P<0.05$)。166番 AA は、CH 群では S/L/N (それぞれ50、30、12%) が混在したが、HCC 群では L に集約された。同様に236番 AA は P/Q/L (40、40、20%) が Q (約90%)、251番 AA は L/R (60%、40%) が R (約90%)、275番 AA は Q/L (60、40%) が L (約90%)、310番 AA は T/E/S (50、40、10%) が S (約95%) にそれぞれ集約した。続いて、5つの集約した AA 変異の組み合わせを検討したところ、166L と310S が同時に導入されたペプチドが HCC 群で約11%検出され、5つ同時に導入されたペプチドが約84%検出された。

【考察】 *DPBI*02:01* を有する HCC 群では、5つの AA 部位に顕著な集約を認め、そのペプチド配列は2パターンのみであったことから、特定の抗原ペプチド配列が選択・蓄積されることで HCC 発症に関連すると推察される。

学術奨励賞候補

PL-2

膀胱癌関連がん精巢抗原由来の長鎖ペプチドに特異的な HLA 拘束性 T 細胞の免疫応答と TCR の解析

○鶴田 未季^{1,2}、上田 翔平^{1,3}、平山 真敏^{1,2}、矢津田 旬二⁴、入江 厚¹、千住 覚¹、
神波 大己⁴、江藤 正俊^{3,4}、中山 秀樹²、西村 泰治^{1,5}

¹ 熊本大学 大学院生命科学研究部 免疫識別学分野

² 熊本大学 大学院生命科学研究部 歯科口腔外科学分野

³ 九州大学 大学院医学研究院 泌尿器科学分野

⁴ 熊本大学 大学院生命科学研究部 泌尿器科学分野

⁵ 熊本大学 生命資源研究・支援センター 西村プロジェクト研究室

【目的】正常細胞と比較して、精巣や膀胱がんを高頻度の高発現している癌精巣抗原である、DEPDC1または MPHOSPH1由来のヘルパー T (Th) 細胞エピトープと CTL エピトープを自然配列として含み、Th 細胞と CTL の誘導活性を併せ持つがん抗原長鎖ペプチド (LP) を同定し、がん免疫療法への応用に資する。

【方法】HLA クラス II 分子に高親和性を示すペプチドを予測するアルゴリズムと、既知の短鎖ペプチド (SP) の情報を基に、Th 細胞エピトープ候補を選定し、22 ～ 29個のアミノ酸からなる LP を合成した。健康人由来の末梢血単核球細胞 (PBMC) を各 LP で刺激し、特異的 Th 細胞の免疫応答を観察した。さらに、*HLA-I* transgenic mice に LP を免疫し、内包する CTL エピトープに特異的な HLA-A2または A24拘束性 CTL が誘導可能か、in vivo 実験で解析した。また、LP に特異的な Th 細胞に発現する TCR 遺伝子の cDNA を、次世代シーケンサーを用いた Deep sequencing により解析した。

【結果・考察】LP を用いて、日本人で頻度が高い複数の HLA クラス II 分子に拘束性を示す Th 細胞を誘導できた。LP により誘導した Th 細胞は、INF- γ などの Th1 サイトカインを主に産生する Th1 細胞であった。同定した LP の多くが樹状細胞において、蛋白質抗原より自然なプロセッシングにより産生されることを確認した。また LP は、交差抗原提示経路を介して、内包された CTL エピトープに特異的な CTL を誘導できることを観察した。さらに、誘導した Th 細胞は、単一の TCR α 鎖および TCR β 鎖遺伝子を発現しており、この TCR α 鎖および TCR β 鎖のペアが、がん抗原特異性と HLA 拘束性を担っていることを証明した。DEPDC1および MPHOSPH1由来の LP は、Th1細胞と CTL の両方の誘導活性を併せ持ち、がん免疫療法に応用できる可能性が示唆された。

学術奨励賞候補

PL-3

慢性骨髄性白血病における KIR と HLA のアリル多型はチロシンキナーゼ阻害剤の治療効果と
 関連する

○進藤 岳郎¹、嬉野 博志²、小島 裕人³、楠木 靖史³、宮崎 有紀³、田中 秀則³、
 佐治 博夫³、川口 淳⁴、木村 晋也²

¹ 京都大学医学部附属病院血液・腫瘍内科

² 佐賀大学医学部附属病院血液・呼吸器・腫瘍内科

³ 公益財団法人 HLA 研究所

⁴ 佐賀大学地域医療科学教育センター

【目的】BCR-ABL チロシンキナーゼ阻害剤 (TKI) は慢性骨髄性白血病 (CML) の予後を劇的に改善したが、治療反応性は一様ではない。興味深いことに、TKI 内服中に NK 細胞が増加する症例は良好な経過を取ることが知られる。今回、TKI が直接的な抗腫瘍作用に加えて CML に対する NK 細胞免疫を賦活し、その強弱に KIR と HLA のアリル多型が関与するという仮説を検証した。

【方法】76例の慢性骨髄性白血病症例 (慢性期) において次世代シーケンサーで KIR と HLA のアリルタイピングを行い、deep molecular response (DMR) の達成・未達成との相関性につき、解析した。

【結果】初期治療としての第二世代 TKI の使用 ($HR=7.305$, $p<0.001$) および性別 (女性: $HR=1.709$, $p=0.039$) が、DMR の達成と強く相関した。この 2 因子で調整して解析すると、*KIR2DL4*008* もしくは **011/005* ($HR=1.942$, $p=0.012$)、*KIR2DS4*003*, **007/010* もしくは **015* ($HR=2.811$, $p<0.001$)、また *KIR3DL1*005* ($HR=3.634$, $p<0.001$) が DMR と正の相関を示した。これらのアリルは互いに強く連鎖し、共通のハプロタイプを形成すると考えられる。*KIR3DL1* と *HLA-B* の結合親和性は両アリルの組み合わせで定義されるが、親和性を有さない群は高親和性を示す群に比して高率に DMR に到達した ($p=0.039$)。さらに低親和性を示す群において、*KIR3DL1*005* アリルを持つことは DMR の達成と強く相関した ($p<0.001$)。DMR 到達例の NK 細胞は、K562細胞株との共培養において非到達例に比して顕著な CD107a の脱顆粒を示した。

【結語】*KIR3DL1*005* を始めとする複数の KIR アリル、また *KIR3DL1* と *HLA-B* のアリルの組み合わせは CML における TKI の治療効果と関連する。抑制型 KIR である *KIR3DL1* と *HLA-B* の結合親和性がないもしくは弱いことは、NK 細胞による強力な抗腫瘍免疫と関連する可能性がある。

学術奨励賞候補

PL-4

内皮細胞 HLA-class II DR とアロ応答する CD4 T 細胞は、anti-A/B 抗体接着により抑制される

○岩崎 研太¹、三輪 祐子¹、打田 和治¹、堀見 孔星²、松岡 裕²、岡田 学³、
浜名 洋⁴、岸 裕幸⁴、村口 篤⁴、小林 孝彰²

¹ 愛知医科大学医学部 腎疾患・移植免疫学寄附講座

² 愛知医科大学医学部 腎移植外科

³ 名古屋第二赤十字病院

⁴ 富山大学医学部 免疫学講座

【目的】現在 ABO 不適合腎移植は、適合移植と遜色ない成績であるが、その原因は必ずしも明らかではない。本研究では、内皮細胞抗体接着が、補体・凝固非依存的に、内皮細胞 HLA を標的とした CD4 T 細胞のアロ応答を制御する可能性を示唆する結果を見出したのでここに報告する。

【方法】内皮細胞 MHC class II は IFN γ で48時間刺激し誘導した。ヒト末梢血リンパ球より CD4 T 細胞を negative selection により精製した。増殖は CFSE-FCM 法で評価した。CD4 T 細胞サブセットは、表面マーカーで区別した (Treg; CD25+foxp3+, Tfh; CXCR5+, Th1; CXCR3+, Th2; CCR4+, Th17; CCR6+, Tfr; CXCR+foxp3+)。TCR α/β は OX40をマーカーにシングルセルより CDR3領域を同定した。

【結果】ヒト内皮細胞 HLA class II DR に対して、memory タイプの CD4 T 細胞 (Th1, Th2, Th17, Tfh) アロ応答は上昇した。HLA class I 抗体存在下ではアロ応答が上昇、A/B 抗体接着内皮細胞ではアロ応答は減弱した。シングルセルアッセイより同定したアロ応答 T 細胞クローンの一つは、最も細胞分裂をした画分に存在していた。そのクローンは、anti-A/B 抗体接着により増殖が減弱された。Treg・Tfh・Tfr の存在比を調べたところ、各反応群において大きな変化は認めなかった。

【考察】抗体が存在しても拒絶反応の所見を認めない免疫順応により、ABO 不適合移植は比較的安全だと考えられている。実際の臨床では、ABO 不適合移植における de novo DSA は、適合移植と比べて、DR 抗体が少ないことも最近では明らかとなってきた。本研究により、ABO 不適合腎移植が成績良好である一つの原因は、AB 抗体接着による内皮細胞の T 細胞アロ応答制御であることが示唆された。

口 演 発 表

一般口演 1 / 臓器移植 1

O-1

FCXM 及び FlowPRA 検査を併用した献腎移植患者選定基準の検討

○西村 憲二、木下 朋子、橋本 光男、深江 彰太、
谷口 歩、米本 佐代子、山中 和明、林 大祐、
中川 勝弘、藤井 直彦、岸川 英史

兵庫県立西宮病院

【目的】近年では高感度に HLA 抗体検出可能な FCXM 法がリンパ球交差試験として標準的になっており、その結果に FlowPRA や DSA 検査を加味して生体腎移植患者選定を行っている。一方、献腎移植の場合は LCT 法 (LCT-T) かつ FCXM 法 (FCXM-T) のみで患者選定が行われており、FlowPRA は必須ではないため、両法の結果が異なる場合は患者選択に難渋する場合がある。我々は第50回日本移植学会において献腎移植の患者選定として FCXM と FlowPRA を推奨した。今回、当院の腎移植症例を FCXM と FlowPRA の結果から分別し移植後の成績から献腎移植におけるネットワークの選定基準を検討した。

【方法】対象は2000年3月から2017年3月に当院で施行され検査可能であった腎移植症例171例。これらの症例を FCXM 及び FlowPRA の結果で FCXM 陰性/FlowPRA 陰性、FCXM 陽性/FlowPRA 陰性、FCXM 陰性/FlowPRA 陽性、FCXM 陽性/FlowPRA 陽性群に分け、それぞれの移植腎生着率を比較検討した。

【結果・考察】各群別の5年及生着率は FCXM 陰性/FlowPRA 陰性 (84例): 93.6%、FCXM 陽性/FlowPRA 陰性 (22例): 90.9%、FCXM 陰性/FlowPRA 陽性 (41例): 87.4%、FCXM 陽性/FlowPRA 陽性 (24例): 59.0% であった。FCXM 陰性/FlowPRA 陰性に比較して FCXM 陽性/FlowPRA 陽性は有意に生着率が低下していたが ($P < 0.0001$)、他の二群間との間に有意差を認めなかった。FCXM 陽性/FlowPRA 陰性群を DSA の有無で検討したところ、陽性例 (平均 DSA は MESF で 894) では FCXM 陰性/FlowPRA 陰性に比べ生着率が低下する傾向にあった ($P = 0.08$)。FCXM が陽性であっても FlowPRA が陰性であれば共に陰性症例と比較しても移植後の成績は変わらず、献腎移植の適応になりうると思われる。しかしながら低力価 DSA 存在の可能性はあり、留意する必要がある。

O-2

ICFA 法を用いたアログラフト生検材料からの組織内吸着 DSA 検出結果と病理学的診断結果の比較

○今西 唯¹、牛込 秀隆²、大坂 雅史²、増田 康史²、
松山 剛久²、原田 俊平²、中村 緑佐²、昇 修治²、
白水 隆喜³、川井 信太郎³、堀池 重夫¹、吉村 了勇²

¹ 京都府立医科大学附属病院 輸血・細胞医療部

² 京都府立医科大学大学院 移植再生外科学

³ 湧永製薬株式会社 試薬・診断薬事業部

【目的】抗ドナー特異抗体 (donor specific anti-HLA antibodies: DSA) による腎移植後の抗体関連拒絶反応 (antibody-mediated rejection: AMR) の診断には一般的に病理学的組織診断及び血清中の DSA が用いられる。しかし病理組織診断において様々な要因により AMR の診断が困難となる場合がある。そこで当院では腎生検材料からの新たな AMR 診断の方法として、ICFA 法によるアログラフト組織吸着 DSA (g-DSA) 検出 (グラフト ICFA 法) を行っている。g-DSA の測定結果と病理学的診断結果 (Banff 2013分類) の比較を行ったので報告する。

【方法】2016年6月から2017年7月に病理組織診断目的に生検を実施し g-DSA を同時解析した67検体を対象とした。生検組織を溶解し WAKflow HLA 抗体クラス I & II (ICFA) (湧永製薬株式会社) を用いて測定し解析を行った。「HLA ビーズの蛍光強度/ブランクビーズの蛍光強度」が1.0を超える場合を陽性とした。

【結果】g-DSA (-) 46検体、g-DSA (+) 21検体において g-DSA (-) 群に比較し、g-DSA (+) 群では有意に Banff 分類 g (糸球体炎) ((-) 群 0.15 ± 0.05 、(+) 群 0.76 ± 0.17 、 $p < 0.0001$)、cg (グラフト糸球体症) ((-) 群 0.02 ± 0.02 、(+) 群 0.62 ± 0.26 、 $p < 0.0014$)、ptc (PTC への炎症細胞集積) ((-) 群 0.43 ± 0.12 、(+) 群 1.62 ± 0.25 、 $p < 0.0001$)、ptc-bm (PTC 多層化) ((-) 群 0.15 ± 0.05 、(+) 群 0.67 ± 0.16 、 $p < 0.0003$) で高スコアを示した。C4d は (-) 群 0.85 ± 0.14 、(+) 群 1.5 ± 0.28 、 $p = 0.018$ となった。

【考察】以上の結果より g-DSA は AMR 病理組織診断結果と良好な相関が得られると考えられ、AMR 診断法の1つとして使用できることが示唆された。また g-DSA (-) 群での C4d 陽性例については ABO 不適合症例による影響が考えられた。

O-3

腎移植患者の FlowPRA 経過

○酒巻 建夫¹、石川 政志¹、岡村 康子¹、八木 翔吾¹、
下井 佑太¹、丸山 通広²、大月 和宣²、青山 博道²、
西郷 健一²、坪 尚武²、北村 博司³

¹ 千葉東病院臨床検査科 HLA 検査室

² 外科

³ 臨床研究部腎病理研究部

【目的】HLA 抗体は FlowPRA スクリーニングキットにより
存否が容易に確認できる。現時点の本院での症例の経過を報
告する。

【方法】術後13年までで、生体移植が372名、死体移植が83名
の合計455名の症例である。移植後の検査は臨床上必要と認め
られた時点に行われたものをまとめた。免疫抑制剤は CNI、
ステロイド、MMF を基本としている。現在、術前の HLA 関
連検査はタイピングに加え LCT、FCM、ICFA 法によるクロ
スマッチと FlowPRA 検査を実施している。単一抗原検査は
必要時に行っている。

【結果・考察】術前の HLA クラス I、II 抗体ともに陰性 (NN)
群が89%、クラス I 陰性クラス II 陽性 (NP) 群が2%、ク
ラス I 陽性クラス II 陰性 (PN) 群が5.7%、クラス I、II と
もに陽性だった (PP) 群が3.3%であった。6 年以上前に移
植していた242名の群では NN が82.2%、NP が3.3%、PN が
9.1%、PP が5.4%であった。最近 5 年間で移植した213名の
群では NN が96.7%、NP が0.5%、PN が1.9%、PP が0.9%
であった。このことから最近の症例では術前に HLA 抗体を
持っていない症例が多いことが明らかとなった。移植後の経
過では術前陰性 (NN) だった405名のうち経過が追跡でき
た347名では80%が引き続き陰性であったが20%は陽性を示
した。これらはほとんどが Non-DNA 抗体と考えられた。術
前では陰性だったが過去に輸血等で感作されたメモリー細胞
から抗体産生が起こったものと考えられる。一方、術前 NP
群、PN 群、PP 群から陰性に転じたのはそれぞれ50%、62%、
41%であった。FlowPRA 検査で陽性%が増加した場合に
ICFA 法を実施し、不可能な場合には単一抗原検査を行って
いる。治療は生化学、尿検査などから腎機能評価、超音波検
査、最終的には腎生検所見などから総合的に決定している。

O-4

生体腎移植後の de-novo AMR 発症例での graft-ICFA における g-DNA の変動

○大坂 雅史¹、牛込 秀隆¹、今西 唯²、川井 信太郎³、
白水 隆喜³、増田 康史¹、松山 剛久¹、原田 俊平¹、
中村 緑佐¹、飯田 拓¹、昇 修治¹、吉村 了勇¹

¹ 京都府立医科大学付属病院移植一般外科

² 京都府立医科大学付属病院腎移植センター

³ 湧永製薬株式会社試薬診断薬事業部

【序】移植後抗体関連拒絶診断に、病理、血清中 DNA (donor
specific antibody, s-DNA) 測定に加え、graft-ICFA が診断に
有用であると報告されている。

【方法】graft-ICFA は移植臓器生検の一部を可溶化し、DNA/
HLA 複合体を捕捉、Luminex を用いてグラフト内 DNA
(g-DNA) の存在を明らかにする方法で、当施設では blank
beads との MFI の比が1を超える結果を陽性と診断している。

【症例】54歳女性。血液型一致生体腎移植施行。術前 cross-
match test は LCT、FCXM、ICFA とともに陰性。免疫抑制は
導入に Basiliximab を用い、FK、MZ、PSL で維持。s-cre は
1 前後で経過していたが、術一年後、無尿および s-cre の急
激な増悪 (7.24) を認めた。同日の FK trough は検出感度未
満。graft-ICFA にて g-DNA は class I:10.0/DQ:5.6/DR:2.0、
s-DNA は B62:9860.5,DR9:11651.7,DQ7:1205,DR53:10166.04
であり、病理結果は Banff 分類:t3,i3,v1,g1,ptc3,C4d2であり、
ACR/AMR の併発と診断。治療は steroid pulse、Rituximab、
DFPP 2 回を施行し、退院時には s-cre は1.7まで改善した
が、それ以上は低下しなかった。治療後は g-DNA (class
I:0.8,DQ:1.3 (>1),DR:0.4)、s-DNA (B62:542.6,DR9:894.7,
DQ7:5395.4,DR53:2146.6) であり g-DNA、s-DNA とともに DQ
のみ治療抵抗性を認めた。

【考察】早急に治療介入が必要な場合 graft-ICFA は生検から約
3 時間で半定量的な結果が得られるため有用である。g-DNA
は病理学的所見や s-DNA 検査よりも鋭敏に s-cre と相関して
いる可能性がある。また de novo AMR での g-DNA、s-DNA
の変動を報告した例は過去になく、AMR に対する研究の一
助になる可能性がある。

一般口演 2 / 基礎技術 1

O-5

次世代シーケンサーを用いたアンプリコン・シーケンシングによる HLA、KIR、MICA/B の同時タイピング—1000 Genome Project DNA のタイピングデータ—

○石谷 昭子¹、Chul-Woo Pyo²、Anajane Smith³、
中西 真理¹、Daniel E Geraghty^{2,3}

¹ 奈良県立医科大学法医学

² Fred Hutchinson Cancer Research Center

³ Scisco Genetics Inc.

【目的】近年、HLA、KIR、MICA/B 遺伝子は造血幹細胞移植における重要性はもとより、多くの疾患との関連が研究されつつある。そのため、これら遺伝子多型を安価で、短期間で、しかも high resolution での結果が求められている。本研究においては、この要請に応えるべく、これら遺伝子領域をカバーするシーケンス可能なサイズの PCR 増幅産物、アンプリコン (Amp) を作製し、これを NGS で多型を決定するという方法について、その結果の検証を行う目的で、国際的 project の panel DNA を用いて解析を行った。さらにこの結果は、現在、入手困難な KIR や MICA/B の健常群頻度を提供することになる。

【方法】1000 Genome Project の2500 DNA (日本人120 DNA を含む) を用いて、Scisco Genetics 社の HLA、KIR、MICA/B Typing Kit により、Illumina MiSeq を platform としてタイピングした。本法において sequence される Amp は、HLA class I については全領域をカバーする多数の Amp を重複して作製されており、全領域を phasing できる。他の遺伝子領域については、exon およびその周辺の intron を含むように作製されている。また、HLA の既知の N や L allele は全て検出されるように設計されている。これらの HLA の結果については、既報の SBT 法、Luminex 法での結果と比較した。

【結果】比較した全ての結果において、既知の結果と差違はなく、ただ本法がより high resolution であった (class I は第 4 区域、class II は第 3 区域)。本法の HLA typing は手技も簡単で、hands on time は2.5時間 (PCR を含めても 6 時間) で、一度に192検体 (Miseq v2試薬使用) を sequence することが出来た。また、class I において多数の primer を用いているが、たとえ primer 領域に変異があっても、Amp が重複していることにより検出されるため、allele drop off による問題は経験されなかった。

O-6

International HLA & KIR imputation network

○Seik-Soon Khor、徳永 勝土、
International HLA and KIR imputation network

東京大学大学院医学系研究科、国際保健学専攻、人類遺伝学教室

Statistical imputation of *HLA* genes is becoming an indispensable tool for fine-mappings of disease association signals from case-control genome-wide association studies (GWASs). Among the *HLA* imputation tools, the HIBAG R package is a flexible *HLA* imputation tool that is equipped with the ability to impute *HLA* alleles with high accuracy. For high accuracy *HLA* genotype imputation in specific population, it is essential to build a custom population training datasets to cover rare *HLA* types that confined to a specific population. An International HLA & KIR imputation network is build with the aim of generate population-based reference for each of the participating populations. To date, we have gathered data from over 50,000 individuals from 8 populations from over 13 research institute and universities that include GWAS and experimental 4-digit *HLA* genotype data (*HLA-A*, *HLA-B*, *HLA-DRB1*, *HLA-DQB1*, *HLA-DPB1*).

O-7

結核菌抗原 T 細胞エピトープ領域と HLA-DR, DQ との網羅的結合解析

○宮寺 浩子^{1,2}、徳永 勝士³、吉山 崇⁴、永井 英明⁵、
星野 仁彦⁶

¹ 筑波大学医学医療系 遺伝医学

² 国立国際医療研究センター研究所 ゲノム医科学プロジェクト

³ 東京大学大学院医学系研究科

⁴ 結核予防会複十字病院

⁵ 国立病院機構東京病院

⁶ 国立感染症研究所

【目的】結核菌 (*Mycobacterium tuberculosis*) に対する免疫応答には、culture filtrate protein 10kDa (CFP-10)、および early secreted antigenic protein (ESAT-6) への T 細胞応答が関与する。その詳細な機序および HLA 遺伝子型との関連を明らかにするため、我々は肺結核症患者を対象とした HLA クラス II タイピング、及び細胞免疫解析を行い、CFP-10、ESAT-6 抗原の T 細胞エピトープ領域を報告した (Nagai et al. 2014 *J. Immunol. Res.*)。本研究では、各 T 細胞エピトープの HLA 拘束性を明らかにすることを目的として、患者群に高頻度で見られる HLA クラス II ハプロタイプ上の *HLA-DRB1*, *DRB3*, *4*, *5*, *DQ* アリル産物について CFP-10, ESAT-6 抗原 T 細胞エピトープ領域の結合性を解析した。

【方法】HLA 発現量を指標としたアッセイ系を用いて、HLA クラス II とペプチドとの結合の強さを推定した。このアッセイ系では、HLA クラス II と抗原ペプチド配列とを融合タンパク質として培養細胞株に表面発現し、細胞表面の HLA 発現量をフローサイトメーターで定量化することにより、各 HLA アリル産物のペプチド結合能を評価する。

【結果・考察】肺結核症患者群に高頻度に認められた *HLA-DR-DQ* ハプロタイプがコードする HLA-DR (*DRB1*, *3*, *4*, *5* を含む 14 種類)、HLA-DQ (7 種類) について、CFP-10, ESAT-6 の主要 T 細胞エピトープ領域 (9 領域) の結合能を解析した。この結果を基に、各 *HLA-DR-DQ* ハプロタイプにおいて、T 細胞エピトープを強く提示しうる *HLA-DR*, *DQ* アリルを推測した。例えば CFP-10 の C 端近傍領域は複数の *HLA-DQ* アリル産物に提示されることから、多様な *HLA* ハプロタイプに共通の T 細胞エピトープであることが示唆された。本発表ではこれらの結果の概要を報告する。

O-8

NGS による HLA タイピングによる HLA アリルおよびハプロタイプ頻度の解析

○宮崎 有紀、末上 伸二、小島 裕人、楠木 靖史、
堀江 友人、西川 美年子、佐治 博夫、田中 秀則

公益財団法人 HLA 研究所

【目的】NGS (Next Generation Sequencing) による HLA タイピングは、HLA 遺伝子領域の詳細かつ網羅的なタイピング手法であり、患者とドナー適合性、疾患や薬剤感受性に応用されている。現状、日本列島人の HLA タイプの基礎データは、第 2 区域の報告にとどまっていることから、今回、NGS による HLA タイピングで得られた結果からアリル及びハプロタイプについて解析したので報告する。

【方法】MiSeq をプラットフォームとし Scisco Genetics 社製タイピングキットを用い、HLA 11 座タイピングを実施し、得られた結果からアリル及びハプロタイプ頻度を算出した。

【結果・考察】HLA 11 座で検出されたアリル数は、HLA-A:23,-B:41,-C:22,-DRB1:28,-DRB3/4/5:14,-DQA1:18,-DQB1:18,-DPA1:4,-DPB1:19 種類であった。また、Luminex 法での HLA-A,B,C,DRB1 の結果比較では、PCR 増幅対象外での多型もしくはアンピグニティは 3,4,3,2 種類であり、新規アリルは HLA-C で 2 種類確認された。また、A*11:01,B*67:01,B*39:01,B*39:02,C*03:04,DRB1*04:10 において Luminex 法では判別できない第 3 区域の多型が確認された。一方、ハプロタイプ解析では、HLA-DRB3/4/5,DQA1,DPA1 座のアリル情報を含んだ 532 種類ハプロタイプが明らかになった。第 3 区域の多型の違いにより異なるハプロタイプを形成している可能性もあり、さらなる解析を進める予定である。

一般口演 3 / 基礎技術 2

O-9

高力価の抗 A、抗 B 抗体が ICFA 法に及ぼす影響について

○高 陽淑¹、井上 広子¹、辻 ゆかり¹、岸上 彩香¹、
黒石 歩¹、西宮 紘子¹、石井 博之¹、百瀬 俊也¹、
中島 文明²、藤村 吉博¹

¹ 日本赤十字社 近畿ブロック血液センター

² 日本赤十字社 血液事業本部 中央血液研究所

【はじめに】血液センターでは PC-HLA 供給時のクロスマッチに ICFA 法を実施している。本法は、血液20 μ Lから96ウェルプレートで検査可能な点、HLA 抗体を高感度かつ特異的に検出可能な点がクロスマッチに適している。その一方、ABO 異型ペアのクロスマッチで偽陽性となる場合があり、2016年度に実施したクロスマッチ（4,481件）で、陽性であった57件中5件（8.8%）は、抗 A、抗 B 抗体によるものと推測された。さらに、2016年度の日赤サーベイランスの解析でも ABO 異型ペアのクロスマッチにおける偽陽性反応が一部の施設で認められた。そこで、高力価抗 A 抗体を含む血清を用いて追加調査を実施した。

【対象および方法】① A 型および B 型献血者（各6本）の血液と各血液から分離した白血球を対象に、4,096倍（IAT 法）の抗 A 抗体を有する O 型および AB 型献血者の血清（共に HLA 抗体陰性）を用いてクロスマッチを実施し、結果を比較した。②6本の A 型血液と O 型血清の希釈系列を用いてクロスマッチを実施し、全てが陰性となる抗 A 抗体価を調べた。【結果】①で実施した白血球とのクロスマッチ（12件）は全て陰性であった。一方、O 型血清と A 型血液のペア6件中4件は陽性で、それらの Class I ピーズ別反応は、全て Class I-2 ピーズの INDEX が10.0以上、Class I-1 ピーズの INDEX は2.0以下であった。②今回用いた6本の A 型血液では抗 A 抗体価が512倍まで希釈された場合に全て陰性となった。

【考察】全血から検査可能で高感度な ICFA 法は、輸血や臓器移植でのクロスマッチに有用な方法である。しかし、高力価の抗 A、抗 B 抗体を保有する患者では、偽陽性反応を示す場合があり、Class I ピーズへの影響も種類によって異なることが示唆された。異型ペアのクロスマッチでは溶血操作後の赤血球を十分に除去することが必要である。

O-10

男性献血者が保有する HLA を標的とした抗体の解析

○鎌田 裕美、中島 文明、内田 みゆき、安藤 萌、
清水 まり恵、柴 雅之、永井 正、佐竹 正博

日本赤十字社血液事業本部中央血液研究所

【目的】これまで、男性献血者が保有する HLA 抗体の持続性、性状解析について本学会で報告し、HLA 2017;89に公表した。新たに、男性献血者由来でインタクト HLA を標的とした抗体反応を示す血清2例を見出した。各種方法を用いて性状解析し、輸血における有害事象を惹起する可能性を持つか検討した。

【方法】対象サンプルは、59歳（D1）と63歳（D2）の男性献血者血清。LABScreen Single Antigen（LS-SA）の通常使用と C1qScreen、酸処理ビーズの比較をした。酸処理方法は、Junchao Cai らの報告（Transplantation 2009;88）に従い、ビーズ上 HLA から β 2-Microglobulin を切断し、w6/32、b2M-02、HC10モノクローナル抗体をコントロールとした。リンパ球を用いる方法は、LCT、FCM、ICFA を実施し、それぞれの結果を総合的に比較した。

【結果・考察】D1は A11+A2+A33+B12+B15+、D2は B13+B15+B22+B40+DR4 といった特異性で、ともに LS-SA で nMFI 値10,000以上を示した。方法別では、D1は、C1q（+）、酸処理（-）、D2は、C1q（-）、酸処理（-）で、ともに LCT、FCM、ICFA（+）であった。男性献血者血清による Flow beads assay 陽性例は、同種免疫の機会を持たないため、多くの場合 HLA 以外のクロス反応とされる。対象2例は、酸処理で陰性化し、生細胞と反応していることから、明らかにインタクト HLA を標的とした抗体と考えられる。抗体産生要因として、母子間マイクロキメリズムで乳児が HLA 抗体を産生した報告があり、このようなことも可能性の一つと考える。現状では状況証拠の域に留まるが、ともに輸血された患者は輸血関連急性肺障害（TRALI）の確定診断が下され、その原因であった可能性は極めて濃厚といえる。

O-11

WAKFlow HLA 抗体クラス I & II (ICFA) によるアログラフト生検材料を用いた移植組織吸着 DSA のクラス II 抗体の解析

○白水 隆喜¹、小川 貴裕¹、川井 信太郎¹、中島 文明²、今西 唯³、大坂 雅史⁴、増田 康史⁴、中村 緑佐⁴、牛込 秀隆⁴、吉村 了勇⁴

¹ 湧永製薬株式会社 試薬・診断薬事業部

² 日本赤十字社 血液事業本部 中央研究所

³ 京都府立医科大学附属病院 輸血・細胞医療部

⁴ 京都府立医科大学大学院 移植再生外科学

【目的】WAKFlow HLA 抗体クラス I & II (ICFA) [以下、ICFA (I & II)] は、Luminex ビーズ上の抗 HLA モノクローナル抗体により、HLA とアロ抗体の複合体を特異的に検出する試薬である。第15回日本組織適合性学会近畿地方会にて、抗体検出ビーズの追加により、レシピエント血清中の DSA (s-DSA) 解析において、DR、DQ 及び DP 抗体をそれぞれ特異的に検出可能となったことを報告した。また、近年、生検材料から HLA と抗体の複合体を可溶化し、アログラフト組織に吸着した DSA (g-DSA) の検出を ICFA (I & II) 法で試みる方法 (グラフト ICFA 法=g-ICFA 法) の有用性について報告がなされた。今回、我々は g-ICFA 法による DR、DQ 及び DP 抗体の特異的検出を試みた。

【方法】s-DSA を同時に解析したレシピエントの移植腎生検組織を対象に、ICFA (I & II) を使い、g-ICFA 法を実施した。s-DSA の解析結果と、g-ICFA 法による g-DSA の解析結果を比較した。「HLA ビーズの蛍光強度/ブランクビーズの蛍光強度」が1.0を超える場合に g-DSA 陽性と判定した。

【結果・考察】s-DSA の解析結果と g-ICFA 法による g-DSA の解析結果が複数検体で一致した。

例) Case 1・・・Donor の HLA 型：DR15/DR4, DQ6/DQ4
s-DSA (LSSA)：DQ4 (11359.6), DR53 (2064.9)
g-DSA (g-ICFA)：DR 陽性 (DR-1ビーズ：5.1、DR-2ビーズ：3.3)、
DQ 陽性 (DQ-1ビーズ：1.6、DQ-2ビーズ：3.0)

この結果から、g-ICFA 法による解析を行うことで、アログラフト組織に吸着した DSA について、DR 及び DQ 抗体の特異的検出が可能であることが示唆された。今回調査した検体中に DP 抗体陽性症例がなかったことから、今後、DP 抗体陽性症例における解析を実施したいと考えている。

また、g-ICFA 法によって検出された DR、DQ 及び DP 抗体それぞれと抗体関連拒絶反応の関係性についても解析を実施する予定である。

O-12

弘前大学における DQ 高値12症例の検討

○盛 和行¹、樺澤 憲治^{1,2}、米山 美穂子²、村上 礼一³、藤田 雄³、畠山 真吾¹、今井 篤⁴、米山 高弘¹、橋本 安弘⁴、古家 琢也¹、山谷 金光²、齋藤 久夫²、大山 力^{1,4}

¹ 弘前大学大学院 医学研究科 泌尿器科学講座

² 公益財団法人 鷹揚郷腎研究所 弘前病院

³ 弘前大学大学院 医学研究科 循環器腎臓内科学講座

⁴ 弘前大学大学院 医学研究科 先進移植再生医学講座

【目的】腎移植において、抗 DQ 抗体陽性は拒絶例も報告されており、ドナーとレシピエントの精密な typing と LABScreen 等での正確な判定が重要視されるようになった。一方で、長期生着例や渡航移植例など、ドナーの DQ typing の情報が不足している例も存在し、その場合の follow up は難しい面もある。今回これまでの LABScreen 検査例から DQ 高値を示した症例をまとめたので報告する。

【方法】弘前大学医学部附属病院と公益財団法人鷹揚郷腎研究所弘前病院で現在も LABScreen 測定中の症例116例を対象とし、DQ の MFI>3000の12症例 (生体 8 例、脳死下 1 例、心停止下 2 例、他院 1 例) を選択した。なお、いずれも 4 桁レベルでの DQ typing は行っておらず、HLA 研究所のハプロタイプ頻度検索を参照した。

【結果・考察】12例の follow up 期間は 0 か月 (術前高値)～32年 4 か月であった。DSA 検出が 6 例、nDSA 検出が 1 例、絞り込めずに不明が 3 例、他院移植で情報無し 1 例、外国人判定不能 1 例であった。術前の抗 DQ 抗体は陽性 3 例、陰性 3 例、不明 6 例であった。DSA 例では LABScreen でのモニタリングを行いながらタクロリムスを高めに設定、MMF も増量して対応し、一部の症例で MFI の低下を認めた。BK 感染の 2 例では LABScreen でのモニタリングを行いながら減量幅を調整して対応し、BK の軽快とともに MFI も低下した。他の locus の DSA も複数検出された 1 例ではグラフトロスに至った。DQ 高値でも特に拒絶兆候のない症例もあるが、拒絶例も報告されており、DQ についても LABScreen によるモニタリングを免疫抑制剤の調整に反映させることは有用であると考えられた。

一般口演 4 / 造血細胞移植

O-13

HLA 半合致造血細胞移植後再発症例における HLA typing を用いた腫瘍細胞の不適合 HLA 欠失の検討 (第2報)

○小野 智¹、皆川 敬治¹、小野 貴子²、鈴木 裕恵¹、
渡邊 万央¹、川畑 絹代¹、安田 広康²、池田 和彦¹、
高橋 信久³、大原 喜裕³、小林 正悟³、望月 一弘³、
伊藤 正樹³、佐野 秀樹³、菊田 敦³、大戸 斉¹

¹ 福島県立医科大学附属病院 輸血・移植免疫部

² 前 福島県立医科大学附属病院 輸血・移植免疫部

³ 福島県立医科大学附属病院 小児腫瘍内科

【背景】近年、HLA 半合致造血細胞移植 (Haplo-HSCT) は代替ドナーからの移植として、また、再発や治療抵抗性、予後不良因子を認める造血器腫瘍症例を対象に、ドナーからみて不適合となる患者 HLA を標的とした強力な抗白血病 (GVL: graft versus leukemia) 効果を期待し実施されるようになり症例数は増加している。一方、Haplo-HSCT 後再発した症例の一部では、腫瘍細胞の患者のみが保有する不適合 HLA に欠失が生じることが報告された。

【対象・方法】2005年9月から2017年3月に当院小児腫瘍内科にて Haplo-HSCT を実施し、その後再発した16症例 [急性骨髄性白血病 (AML): 7、急性リンパ性白血病 (ALL): 8、混合性急性白血病 (MPAL): 1] を対象とした。再発時の腫瘍細胞を含む末梢血、骨髓液、腫瘍組織由来 DNA を用いて HLA typing (MBL ジェノサーチ HLA) を実施した。解析ソフト (MBL UniMAG) にてドナーからみて不適合となる患者 HLA と特異的に反応する蛍光ビーズとの反応性より欠失の有無を調べた。

【結果】再発した16症例中8症例 (AML: 3, ALL: 4, MPAL: 1) にてドナーからみて不適合となる患者 HLA の欠失を腫瘍細胞内に認めた。不適合 HLA の欠失を認めた8症例中5症例は、共有した haplotype が初回移植ドナーと異なる血縁ドナーによる再移植を実施し、うち3症例が生着、2症例は完全寛解が得られた。

【考察】Haplo-HSCT 後再発した症例の一部では、腫瘍細胞は HLA 遺伝子が存在する6番染色体短腕における後天性片親性ダイソミーによってドナーからみて不適合となる HLA haplotype を消失、ドナーの GVL 反応による免疫学的ストレスから escape し再発が生じていると考えられている。再発機序が腫瘍細胞の後天性片親性ダイソミーによる場合、同一ドナーによる GVL 効果は期待できないと予想される。Haplo-HSCT 後の再発症例では、その後の治療方針や再移植に向けたドナー選択において不適合 HLA 欠失の有無を評価することは有用である。

O-14

造血幹細胞移植におけるγグロブリン補充療法と制御性 T 細胞関連バイオマーカーの検討

○野村 昌作^{1,2}、山岡 学²、阿部 操²、伊藤 量基^{1,2}

¹ 関西医科大学第一内科

² 関西医科大学附属病院 輸血・細胞療法部

【目的】同種の造血幹細胞移植 (HSCT) 患者においては、前処置などの化学療法による低γグロブリン血症のため、重篤な感染症を併発する可能性が危惧される。特に、TBI を含む強力な前処置を行った症例では著明な低γグロブリン血症を引き起こすことが多く、γグロブリン補充療法 (IVIG) が実施されることがある。一方 IVIG は制御性 T 細胞 (Treg) を誘導し、この機能は MHC Class II の T 細胞エピトープ (Tregitope) に起因することが判明している。今回我々は、同種の HSCT 症例を対象に、Treg 関連の分子マーカーを測定し、IVIG との関連性について検討を行ったので報告する。

【方法】50例の同種の HSCT を対象として、移植前後の血液を採取し、ELISA 法によって、sHLA-G、IL-10、IL-12、トランスフォーミング成長因子 (TGF)-β1、可溶性細胞傷害性 T リンパ球抗原 (sCTLA)-4を測定した。

【結果】50例中31例に IVIG が実施された。IVIG 群と非 IVIG 群の2群において、移植後7日目までは各種バイオマーカーに有意な差は認められなかったが、それ以降には、sHLA-G、IL-10、TGF-β1、sCTLA-4が IVIG 群において有意な増加傾向がみられた。一方 IL-12は逆に有意な低下傾向が観察された。

【考察】同種 HSCT 後の Treg 関連の分子マーカーは、IVIG 群において有意な変化が観察された。これらの変化は移植後の移植片対宿主病 (GVHD) のメカニズムに関連している可能性があり、HSCT における IVIG の感染症以外の臨床的意義が示唆された。

O-15

骨髓非破壊的前処置を用いた同種造血幹細胞移植後に残存するレシピエント由来微小T細胞クローンの解析

○美山 貴彦¹、川瀬 孝和¹、本庶 仁子¹、北浦 一孝²、
新井 理³、鈴木 隆二^{2,4}、一戸 辰夫¹

¹ 広島大学原爆放射線医科学研究所 血液・腫瘍内科研究分野

² レパトア・ジェネシス株式会社

³ ビッツ株式会社

⁴ 国立病院機構相模原病院臨床研究センター

【目的】骨髓非破壊的前処置（RIC）を用いた同種造血幹細胞移植（allo-HSCT）では、しばしば移植後にドナーとレシピエントの免疫細胞が混合キメラ状態となり拒絶や再発のリスクとなることから、高感度かつ定量的なキメリズム解析法の開発が望まれる。今回我々は、次世代シーケンサー（NGS）を用いることによりレシピエント由来T細胞クローンの定量的測定が可能かどうかを検証した。

【方法】対象はRICを用いてallo-HSCT（非血縁骨髓2例、血縁末梢血1例、さい帯血1例）を施行された4例の造血器腫瘍患者（骨髓系腫瘍2例、B細胞系腫瘍1例、T細胞系腫瘍1例）。移植前と移植後1、2、3、4、6、8週目、3、6カ月目に末梢血単核球から抽出したRNAを用いて、TRB遺伝子配列をNGSで網羅的に同定し、各クロノタイプのリード数を算出し、移植後各時点における移植前の検体で同定されたTRBクロノタイプ（レシピエントT細胞クローン）のリード集計を行い、その頻度を解析した。

【結果】全例で生着（中央値24日、範囲18-27日）とSTR法あるいはXY-FISH法を用いたキメリズム解析で完全ドナータイプとなっていることを確認した。また全例で移植後に原疾患の再発を認め、再発診断日の中央値は226.5日（範囲184-301日）であった。移植後1、2、3、4、6、8週目、3、6カ月目におけるレシピエントT細胞クローンの頻度（%総リード数）の中央値は19.3%→6.16%→2.18%→7.57%→20.4%→20.5%→20.2%→15.9%と全経過を通じてほとんどの症例で5%以上のレシピエントクローンの残存を認めた。

【考察】NGSを用いることにより従来のキメリズム解析では検出できないレシピエント微小残存T細胞クローンを追跡することができた。今後、再発予測への有用性を検証するために、症例数を蓄積して解析する必要がある。

O-16

Sequence Capture 法による KIR ハプロタイプ構造決定と日本人におけるその多様性

○細道 一善¹、井ノ上 逸朗²、田嶋 敦¹、中岡 博史²、
椎名 隆³、東 史啓⁴、猪子 英俊⁵、屋部 登志雄⁴、
森島 泰雄⁶

¹ 金沢大学 医薬保健研究域医学系 革新ゲノム情報学分野

² 国立遺伝学研究所 総合遺伝研究系 人類遺伝研究部門

³ 東海大学 医学部 分子生命科学

⁴ 日本赤十字社 関東甲信越ブロック血液センター

⁵ ジェノダイブファーマ株式会社

⁶ 愛知医科大学 医学部 血細胞移植振興寄附講座

【目的】ナチュラルキラー細胞（NK細胞）に発現し、HLAを認識する受容体であるキラー細胞免疫グロブリン様受容体（KIR）は約150kbほどの領域に遺伝子クラスター（15遺伝子、2偽遺伝子）を形成し、各遺伝子の機能は活性型と抑制型に大別される。遺伝子座の有無としての多型も存在することから、個人ごとに各ハプロタイプのもつ活性型と抑制型のKIRの遺伝子数は異なり、そのバランスによって各個人のNK細胞活性が調節される。KIR型はI型糖尿病などの自己免疫性疾患やマラリア、C型肝炎ウイルスおよびHIVなどの感染症とオッズ比10以上の強い関連を示すことが報告されている。本研究ではNGSを用いたKIRゲノム領域の解析により、日本人におけるKIRハプロタイプの集団遺伝学的特徴を明らかにすることを目的とした。

【方法】863検体の日本人由来DNAを対象に、Tn5トランスポゼース活性によるDNAの切断と末端へのアダプタ連結し、個々に96種類のインデックス配列を付加する手法でライブラリ調製した。ライブラリ調製後のKIR遺伝子由来DNAはカスタムデザインで合成したSeqCap EZ choice（ロシュ）のオリゴプロープにより濃縮し、MiSeq（イルミナ）の600サイクルキットによりシーケンスリードを得た。リードデータをヒトゲノムリファレンス配列のKIR遺伝子群にアライメントし、そのリード数からコピー数多型を検出した。

【結果・考察】KIR遺伝子群の多型・変異の網羅的な検出に加えて、各KIR遺伝子それぞれのコピー数からKIRハプロタイプを推定した。解析検体のKIRハプロタイプと既知KIRハプロタイプの情報との整合性を精査したところ、6.4%の検体で新規KIRハプロタイプ構造に起因すると予測されるコピー数の矛盾が認められた。今後、KIRアレルも含め、日本人集団におけるKIRハプロタイプのカatalog化を進めていく必要がある。

一般口演 5 / 臓器移植 2

O-17

肝移植患者の血中抗ドナー特異的 HLA 抗体が肝臓に及ぼす影響と肝組織 HLA class II の関係

○金城 昌克¹、吉澤 淳¹、上田 大輔¹、八木 真太郎¹、
秦 浩一郎¹、岡島 英明¹、海道 利実¹、鶴山 竜昭²、
上本 伸二¹

¹ 京都大学大学院医学研究科外科学講座

² 京都大学大学院医学研究科附属総合解剖センター

【目的】我々は、肝移植後に出現する抗ドナー特異的 HLA 抗体 (DSA) は、主に HLA class II に反応する抗体であり、移植肝線維化と関連することを報告した。HLA class II は主に抗原提示細胞や B 細胞に発現しており、DSA が移植肝に作用する機序は不明である。今回、移植肝組織における HLA class II 発現の有無・分布を調べ、DSA と移植肝線維化との関係を検討した。

【方法】原疾患が胆道閉鎖症で血管および胆管合併症を認めない21症例を対象とした。肝生検時に、血中抗 HLA 抗体をLuminex 法により測定した。移植肝線維化は METAVIR スコアによって評価した。肝生検組織の免疫化学組織染色を行い、HLA-DR の発現を門脈域、静脈域に分けて、強度と分布の広さによりスコアリングを行った (4 段階: 0 ~ 3 点)。

【結果】肝生検組織 HLA-DR 発現スコアの中央値は門脈域で 2、静脈域で 1 であった。肝生検組織 HLA-DR 発現スコアと血中 ALT 値に相関を認めた ($p=0.035$)。血中 DSA 陽性率は 52% であった。肝生検組織門脈域の HLA-DR が高発現 (スコア = 3) であった 8 症例では低発現 (スコア ≤ 2) であった 13 症例と比べ有意に血中 DSA 陽性率が高かった (88% vs 31% : $p=0.024$)。血中 DSA 陽性症例において、HLA-DR 高発現症例は低発現症例に比べて移植肝線維化の進行を認めた (F [中央値] 2 vs 0 : $p=0.037$)。一方、DSA 陰性症例では、肝線維化と肝組織 HLA-DR 発現スコアに相関を認めなかった。

【結論】肝障害と移植肝組織 HLA-DR 発現に相関があることが推察され、肝組織 HLA-DR 発現に加え、血中 DSA が存在することが、移植肝線維化進行の背景となると考えられた。

O-18

演者都合により P-19 に変更

O-19

生体腎移植前 DSA 検査の比較と TCMR/ABMR への影響

○藤山 信弘¹、齋藤 満²、山本 竜平²、沼倉 一幸²、
井上 高光²、奥山 慎¹、羽淵 友則²、佐藤 滋¹

¹ 秋田大学医学部附属病院腎疾患先端医療センター

² 秋田大学大学院医学系研究科腎泌尿器科学講座

【目的】ドナー特異的抗 HLA 抗体 (DSA) 検査がいくつか確立されているが、検査方法による判定の不一致率は高い。本検討では、Preformed DSA 検査法の違いによる判定の乖離を比較し、また T 細胞関連型拒絶及び抗体関連拒絶への影響を評価した。

【方法】2013年9月以降に生体腎移植検査を施行した89症例を対象とした。DSA 検査にはリンパ球交差試験 (LCT、SRL 社、カットオフ値 T 細胞: スケール 2、B 細胞: スケール 4)、フローサイトクロスマッチ (FCXM、カットオフ値 T 細胞: median ratio 1.4、B 細胞: 1.7)、固相ビーズアッセイによるバーチャルクロスマッチ (VXM、カットオフ値クラス I 及びクラス II: それぞれ MFI1000) の 3 法を用いた。拒絶反応の有無は 1 年以内の病理生検及び治療内容から総合的に評価した。

【結果】LCT-T、FCXM-T、VXM-C1 の 3 法で DSA を比較したところ、89 例あたり 24 例で DSA 反応があり、いずれか 1 法が陽性となったのは 14 例、2 法が陽性となったのは 10 例、3 法とも陽性となった症例はゼロであった。次に、LCT-B、FCXM-B、VXM-C2 の 3 法で DSA を比較したところ、89 例あたり 45 例で DSA 反応があり、いずれか 1 法のみ陽性となったのは 24 例、2 法が陽性となったのは 15 例、3 法とも陽性となったのは 6 例であった。89 例のうち移植に至ったのは 54 例で、1 年以内の TCMR は 12 例、1 年以内の ABMR は 5 例だった。DSA 検査毎に拒絶反応との関連性を評価したところ、TCMR はいずれの検査とも有意な相関は見られなかったが、ABMR では、FCXM-B 及び VXM-C2 の陽性群と正の相関が見られた (それぞれ $p=0.038$ 及び 0.007)。

【考察】T 細胞または HLA クラス I に対する DSA では、3 法の一致性は小さく、いずれも拒絶反応との関連性は低かった。一方で、VXM-C2 の結果は LCT-B または FCXM-B の結果と一致する傾向があり、移植後 1 年以内の ABMR 発症と相関したことから、いずれか 1 つでも陽性であれば早期から ABMR に留意する必要がある。

O-20

臓器移植におけるリンパ球交差試験に影響を与える薬剤除去の検討

○石塚 敏¹、安尾 美年子¹、小林 悠梨¹、藤田 龍司¹、
三浦 ひとみ¹、村上 徹²、岩藤 和宏²、中島 一朗²、
洲之上 昌平²

¹ 東京女子医科大学 中央検査部 移植関連検査室

² 東京女子医科大学 腎臓外科

【背景】臓器移植では、ドナー特異的抗体 (DSA) を正確に把握し治療することは移植臓器の生着率向上に大きく関与する。しかし、移植前から投薬する薬剤によっては、リンパ球交差試験が陽性となり薬剤による反応か DSA なのか鑑別が困難な場合が生じる。

【目的】我々は、リンパ球交差試験の結果判定に影響を与える主な Rituximab・Thymoglobulin の 2 薬剤についてレシピエント血清中から出来る限り薬剤を除去する方法とドナーリンパ球上の細胞表面抗原を処理する方法の有用性について基礎的検討を行なったので報告する。

【対象および方法】対象は、東京女子医科大学 腎臓外科にて生体腎移植を施行した症例である。方法は、レシピエント血清中から薬剤を除去する方法とドナーリンパ球上の細胞表面抗原を処理する方法の有無においてリンパ球交差試験 (CDC-XM・FCXM-IgG) と Solid phase assay を行った。

【結果】薬剤を投薬した DSA 陰性検体では、薬剤の未処理血清において CDC-XM・FCXM-IgG は共に陽性反応を示したが処理済血清では陰性化した。また、薬剤を投薬した DSA 陽性検体では、薬剤の除去処理を実施ことで未処理血清と比べると CDC-XM や FCXM-IgG の MFI 値が減弱化した。Solid phase assay ではほとんど nMFI 値の変動が生じなかった。

【考察】本研究結果から臓器移植における Rituximab や Thymoglobulin など薬剤を投薬したレシピエントでも血清中から出来る限り薬剤を除去する方法やドナーリンパ球上の細胞表面抗原を処理する方法を実施することで正確な CDC-XM・FCXM-IgG の結果判定が可能になると考えられる。

一般口演 6 / 疾患感受性

O-21

Genome-wide association study reveals strong association of *HLA-DR/DQ* region with childhood nephrotic syndrome

○Xiaoyuan Jia¹, Tomoko Horinouchi², Yuki Hitomi¹, Akemi Shono², Seik-Soon Khor¹, Yosuke Omae¹, Kandai Nozu², Kaname Kojima³, Yosuke Kawai³, Masao Nagasaki³, Katsushi Tokunaga¹, Kazumoto Iijima²

¹ Department of Human Genetics, Graduate School of Medicine, The University of Tokyo, Tokyo, Japan

² Department of Pediatrics, Graduate School of Medicine, Kobe University, Kobe, Japan

³ Department of Integrative Genomics, Tohoku Medical Megabank Organization, Tohoku University, Sendai, Japan

Aim: To identify genetic factors of childhood nephrotic syndrome (NS), we performed a genome-wide association study (GWAS) in Japanese.

Methods: 285 cases and 419 healthy controls were used for GWAS and whole-genome imputation was performed. Replication was performed in 288 cases and 719 controls. Genotyping for *HLA-DRB1/-DQB1* was conducted by PCR-SSO (sequence-specific oligonucleotide probing) method. **Results:** In GWAS, the most significant signal was detected in *HLA-DR/DQ* region (rs3134996, $P=2.39 \times 10^{-12}$). *HLA-DRB1*08:02* ($P_c=1.19 \times 10^{-16}$, P_c indicates corrected P-value), *DRB1*13:02* ($P_c=5.30 \times 10^{-14}$) and *DQB1*06:04* ($P_c=9.17 \times 10^{-16}$) were highly associated with disease. *HLA-DRB1*08:02-DQB1*03:02* ($P_c=5.73 \times 10^{-18}$, Odds ratio (OR) = 4.50) and *HLA-DRB1*13:02-DQB1*06:04* ($P_c=1.83 \times 10^{-15}$, OR=0.11) were identified as the strongest susceptible and protective haplotype, respectively. *HLA-DRB1*08:02-DQB1*03:02* showed a higher frequency in patients with steroid resistant history than the ones without such history ($P_c=2.01 \times 10^{-2}$).

O-22

***FOXP3* rs3761548 genotype は 肝移植後急性拒絶反応におけるステロイド抵抗性のリスクファクターである**

○田中 友加、大段 秀樹

広島大学大学院医歯薬保健学研究科 消化器・移植外科学

【目的】 制御性 T 細胞は急性細胞性拒絶反応 (ACR) の際、抗ドナー免疫応答の抑制に寄与する細胞で、*FOXP3* はその機能的マスター遺伝子であり polymorphism が存在することが知られている。本研究の目的は、ACR における *FOXP3* の polymorphism の意義を検討した。

【方法】 成人間生体肝移植102例のレシピエント末梢血単核球を用いて、*FOXP3*-3279 A/C (rs3761548) の SNP を測定した。ACR、抗ドナー T 免疫応答性、de novo DSA に対する *FOXP3*-SNP の関連を解析した。

【結果・考察】 術後40日以内の ACR は16例 (15.7%) に認め、うち 5 例がステロイド抵抗性であった。治療に要したステロイド総量はステロイド感受性 ACR が 920.45 ± 392.39 mg に対し、抵抗性 ACR は 1995.00 ± 985.42 mg であった。*FOXP3*rs3761548 の SNP による ACR 発症との関連性は認めなかったが、A/C+A/A genotype は、C/C genotype に比べて有意に SRAR の発症率が高いことを確認した (A/C+A/A vs C/C; 拒絶なし, SSAR, SRAR, 85.71%, 0%, 14.29% vs. 83.58%, 16.42%, 0%)。ACR 発症時における、MLR での抗ドナー CD4⁺T 細胞応答は、A/C+A/A genotype が C/C genotype に比べて高応答性を示した。また、全ての ACR 発症例は術前の DSA が陰性であったが、術後 1 か月での de novo DSA 出現率は C/C genotype : A/C+A/A genotype で 20% : 80% であり、DSA 産生における *FOXP3*-SNP の関与が示唆された。急性細胞性拒絶反応 (ACR) において、ステロイド抵抗性を早期に診断することは、無用なステロイドの過剰投与や治療の遅れによる病態悪化を防ぐうえで重要である。

O-23

MICA-129多型は高安病の感受性因子である

○成瀬 妙子、木村 彰方

東京医科歯科大学 難治疾患研究所

【目的】MICやULBPなどのMHCクラスI様分子は、活性型NKレセプターであるNKG2Dのリガンドとして知られている。一方、炎症性腸疾患や高安病などの炎症性疾患においては、 $\gamma\delta$ T細胞やCD8⁺T細胞上に発現するNKレセプターが関与すると推定されているが、明確な因果関係は示されていない。最近、MICA分子の129番アミノ酸残基における多型(V129M)がNKG2D活性を制御するとの報告がなされ、我々は昨年の本会において炎症性腸疾患におけるMICA-129多型との関連を報告した。今回は高安病におけるMICA-129とHLA多型の関連を検討した。

【方法】HLAが既知の日本人高安病患者102名、健常対照者200名を対象として、MICA-V129Mに対応するSNP(rs1051792)の多型頻度を比較検討した。

【結果・考察】患者集団におけるMICA-129V頻度の有意な増加(91.1% vs 74.7%, OR=3.44, Pc=7.61E-06)を認めた。高安病は以前よりHLA-B*52やDRB1*15:02との関連が報告されているため、HLA-B, MICA, DRB1の3座で検討したところ、B*52-MICA-129V-DRB1*15:02間の連鎖不平衡が認められた(HF=0.162)。また、B*52-MICA-129V(26.2% vs 14.4%, OR=2.11, Pc=0.001)のリスク(オッズ比)は、B*52-MICA-129V-DRB1*15:02(21.6% vs 13.6%, OR=1.74, Pc=0.029)より高く、B*52(26.8% vs 14.4%, OR=2.18, Pc=0.0006)と同等であった。さらに、2ローカス解析を行ったところ、B*52とMICA-129Vはそれぞれ単独に高安病発症のリスク因子となっていることが示唆された。

O-24

SH2B3遺伝子多型は自己免疫性肝炎の疾患抵抗性と関連する

○杉浦 亜弓¹、城下 智¹、梅村 武司¹、山崎 智生¹、
齊藤 博美¹、平山 敦大¹、赤羽 由紀¹、山崎 麻美¹、
田中 榮司¹、勝山 善彦²、太田 正穂¹

¹ 信州大学医学部消化器内科

² 長野市民病院薬剤部

【目的】自己免疫性肝炎(AIH)と原発性胆汁性胆管炎(PBC)は無治療の場合、肝硬変、肝不全に至る自己免疫性肝疾患である。我々はHLAハプロタイプがこの二つの病気の疾患感受性と関連することを明らかにしてきた。*Src homology 2 adaptor protein 3 (SH2B3)* 遺伝子は12q24に位置し、T細胞活性化、TNFの負の調節因子の一つであり、GWAS解析の結果、ミスセンス遺伝子多型であるrs3184504は白人の自己免疫疾患(自己免疫性肝炎、1型糖尿病、セリアック病など)と強い関連があることが報告されている。本研究ではSH2B3遺伝子多型が自己免疫性肝疾患の疾患感受性に関連するかどうかについて検討を行った。

【方法】AIH患者(158名)、PBC患者(327名)、自己免疫性膵炎(AIP)患者(160名)および健常人(325名)についてSH2B3遺伝子内のrs3184504を含む4つのアリルタイピングを行った。タイピングはTaqMan Probeを用いたReal Time PCR法(StepOne Plus, ABI)で行った。

【結果】機能的SNPであるrs3184504は患者、健常人を併せた970名に多型は存在しなかった。残りの3つの多型はLDマップでD'²>0.9と連鎖不平衡であった。唯一、rs11065904のminor allele frequencyはAIH患者において健常者と比較して有意に低率であり(OR=0.68, Pc=0.025)、疾患抵抗性と関連していると推測された。推定ハプロタイプ解析の結果では1つのハプロタイプがAIH(OR=0.67, P=0.013)、AIP(OR=0.70, P=0.035)と有意に疾患抵抗性と関連していることが判明した。

【考察】SH2B3遺伝子多型は日本人における自己免疫性肝疾患の疾患抵抗性と関連のある重要な役割を果たしている可能性がある。

一般口演 7 / 動物 MHC

O-25

ヒト化マウスを用いた DSA 産生機序の解明へ向けて

○柳川 泉一郎¹、田原 裕之¹、川井 信太郎²、
大段 秀樹¹

¹ 広島大学 消化器・移植外科

² 湧永製薬 (株)

【目的】 Donor-specific-antibody (DSA) は、慢性抗体関連型拒絶反応の原因と考えられているが、発症のメカニズムは不明であり、現状では根治的治療方法は確立されていない。マウスモデルでは、DSA 産生細胞が脾臓や骨髄に存在する報告は散見されるが、ヒト細胞の DSA 産生細胞同定の報告は皆無である。DSA 産生メカニズム解析のため、重症免疫不全である NSG マウスに、ヒトの免疫担当細胞を生着させたヒト化マウスを用いて、抗 HLA 抗体産生マウスモデル作製した。【方法】 HLA の異なる 2 種類の末梢血単核球 (レシピエント側と放射線照射したドナー側) を、human-CD40Ligand を発現しているマウス繊維芽細胞上で、3 日間混合培養して、全ての細胞を NSG マウスへ投与し、翌日に放射線照射した同一ドナー側 PBMC で免疫を行った。このマウスの末梢血中の human-total IgG 値を Cytometric Bead Array^R で、抗 HLA 抗体価は WAKFlow^R を用いた Luminex 法で計測した。抗 HLA 抗体価について、mean fluorescence intensity (MFI) 100 以上を抗体価陽性と判定した。

【結果・考察】 複数の HLA の組み合わせを行い、全てのヒト化マウス (N=9) において、免疫後早期より、ヒト化マウスの血清中で、human total-IgG 値の上昇を認めた (最大値: 3379 μ g/ml)。抗 HLA 抗体価について、一部のアレルのみ DSA 産生を認めた (最高 MFI: 4134)、様々なアレルの Non-DSA 産生を認めた (最高 MFI: 2811)。産生された Non-DSA について、一定の傾向を認めなかったが、全体的に Non-DSA と比較して、DSA の産生が抑制傾向であり、DSA 産生抑制を担う因子が、in vitro 培養系にあると考え、解析を継続中である。作製したマウスモデルは、DSA 産生のメカニズム解析に有用な in vivo モデルとなる可能性や臓器移植を考慮する症例に対して、移植前に de novo DSA 産生の可能性を探る有用なモデルとなりうると考えられる。

O-26

次世代シーケンサー (NGS) を用いたアカゲザル MHC クラス I 遺伝子群タイピング法の開発

○谷本 幸介¹、成瀬 妙子²、俣野 哲朗³、木村 彰方²

¹ 東京医科歯科大学 難治疾患研究所 ゲノム解析室

² 東京医科歯科大学 難治疾患研究所 分子病態分野

³ 国立感染症研究所 エイズ研究センター

【目的】 アカゲザルは最も汎用されている実験動物サルであり、ウイルス感染感受性やワクチン応答性等の評価には MHC 多様性を考慮することが重要である。アカゲザルをはじめとする旧世界ザルの MHC は、遺伝子重複により複数の MHC アレルを有していることから、我々はこれまでに cDNA クローニング法によりタイピングを行ってきたが、今回、よりハイスループットにタイピングを行うために次世代シーケンサー (NGS) を用いた MHC クラス I 遺伝子群タイピング法の開発を試みた。

【方法】 4 系統の既知 MHC クラス I アカゲザル個体由来 cDNA34 種をそれぞれテンプレートとして、exon2-4 の約 580bp を PCR 増幅後超音波で断片化し、Ion PGM でシーケンスした。リファレンスは、IPD-MHC Database に登録されているアカゲザル MHC クラス I アレル塩基配列のうち、exon2-4 が同一配列となるアレルをグループ化した独自のファイルを作成し用いた。得られたシーケンスデータから Blast 解析をベースとした独自の手法によりアレルまたはアレルグループを特定した。

【結果・考察】 上記方法で検出したアレルと cDNA クローニングでの結果を比較したところ、本方法により cDNA クローニング法で検出されたアレルをほぼ全て検出できることが明らかになった。本方法により検出されたリード数は cDNA クローニングで得られたクローン数の割合と高い相関があり、各アレルの発現量を定量的に検出可能であった。また、複数の major アレルを有する個体についても両 major アレルを定量的に検出することができた。さらに、クローニングでは検出できなかった低発現の minor アレルについても検出可能であった。本手法は一連の解析をパイプライン化しており、Ion PGM を用いた簡便かつ高感度、高効率な MHC タイピング手法として期待できる。

O-27

牛白血病ウイルスの病態進行を規定するプロウイルス量を制御する新規宿主因子の全ゲノム相関解析による同定

○竹嶋 伸之輔^{1,2}、佐々木 慎二³、Polat Meripet¹、
杉本 喜憲³、間 陽子^{1,2}

¹ 理化学研究所伊藤ナノ医工学分子ウイルス学研究分野

² 理化学研究所牛白血病ワクチン開発チーム

³ 動物遺伝研究所

【目的】牛白血病ウイルス (BLV) はB細胞性腫瘍である地方病性牛白血病を引き起こすレトロウイルスで、世界中に蔓延し大きな経済的被害を与えている。宿主遺伝子に組み込まれた BLV 遺伝子のコピー数として表される BLV のプロウイルス量は、病態進行および BLV 伝播リスクの評価に有用な指標である。これまで我々は、プロウイルス量が特定のウシ MHC (BoLA) アリルと相関を示す事を本学会で発表してきたが、全ゲノムを対象とした検証はなされていなかった。そこで本研究では、プロウイルス量と相関する宿主遺伝子を同定するため、444頭の黒毛和種牛のゲノム遺伝子を用いて、プロウイルス量の測定および全ゲノム SNP 多型タイピングを行った。【方法】444頭の黒毛和種を、低プロウイルス量 (266頭)、中プロウイルス量 (85頭)、高プロウイルス量 (93頭) の3群に群分けした後、低プロウイルス量個体と高プロウイルス量個体を用いて、全ゲノム相関解析を行った。

【結果】チップ上の54,001SNPのうち、本研究のサンプルで、コール率>99%, マイナーアリル頻度>1%, Hardy-Weinberg 平衡 $p>0.001$ を満たした SNP マーカーが32,919 SNP 検出され、そのゲノムインフレーション因子 (λ_{GC}) は1.021であった。続いて相関解析によりプロウイルス量と有意に相関する SNP を検索したところ、23番染色体上のウシ MHC (BoLA) 領域内から2カ所 (rs29026690と rs17872126)、22番染色体上の CNTN3遺伝子内から1カ所 (rs110616206) 検出された。

【総括】本研究により、BoLA領域が確かに BLV プロウイルス量を規定している事が明らかとなり、さらにプロウイルス量を制御する新たな SNP も検出され、BLV の宿主因子による病態進行予測や感染源となるリスクの判定などをより精密に実施する事が可能となった。

O-28

マイクロミニピッグにおけるブタ MHC (SLA) クラス II ハプロタイプと繁殖成績との関係

○安藤 麻子¹、今枝 紀明²、松原 達也²、高須 正規²、
宮本 あすか¹、大島 志乃¹、西村 崇史³、西村 俊明³、
西飯 直仁²、亀谷 美恵¹、北川 均²

¹ 東海大学医学部基礎医学系分子生命科学

² 岐阜大学応用生物科学部共同獣医学科

³ 富士マイクラ株式会社

【目的】ブタの産子数などの繁殖形質は、ブタ MHC (SLA) ハプロタイプ (Hp) との関連性が報告されている。我々は、超小型の実験動物ブタであるマイクロミニピッグ (MMPs) において8種類の Hp を同定し、Hp と体重や混合リンパ球反応との関係について報告してきた。今回は、繁殖用豚の SLA クラス II- Hp と繁殖成績の関係を検討した。

【方法】調査対象期間 (2008年6月~2017年2月) に飼育された繁殖母豚132頭と種雄豚58頭について、PCR-SSP 法により DRB1, DQB1 タイプを同定し、Hp を推定した。これらの豚における延べ1,146の交配について、Hp 間の繁殖成績 (受胎率、妊娠期間、総産子数、異常産子数) を多重比較検定により解析した。

【結果・考察】繁殖母豚の受胎率は、Hp-0.13を持つ母豚が低く、0.16, 0.17, 0.18, 0.37のいずれかを持つ母豚が高かった ($P<0.05$)。Hp-0.13または0.16を持つ種雄豚の授胎率は低く、Hp-0.18または0.23を持つ種雄豚では高かった ($P<0.05$)。総産子数は、Hp-0.23を持つ母豚では少なく、0.17, 0.18, 0.37のいずれかを持つ母豚では多かった ($P<0.001$)。異常産子数、異常産発生率は、Hp-0.7を持つ種雄豚を交配した場合に他の Hp を持つ種雄豚を交配した場合より有意に高かった ($P<0.05$)。また、妊娠期間に Hp 間の有意差はなく、母豚の異常産子数も Hp 間で有意差がなかった。Hp-0.23を持つ母豚の産子数が少ないという結果は、この Hp の豚は他の Hp の豚と比べて軽体重で、より小型体形の傾向にあるという我々のこれまでの報告と一致した。その他の受胎率や異常産子数についても各 Hp による特徴が見られたことから、SLA クラス II 遺伝子は、これらの形質に対する直接の責任遺伝子ではないが、MMPs の繁殖成績による改良・選抜に有用であると考えられた。

一般口演 8 / その他

O-29

正常な抗原発現を認めなかった C ローカスアリの解析 (I)

○黒田 ゆかり¹、清水 まり恵²、中島 文明²、
中山 みゆき¹、浦上 晶生¹、藤本 量¹、山口 恵津子¹、
橋口 聖一¹、島村 益広¹、松山 博之¹、入田 和男¹

¹ 日本赤十字社九州ブロック血液センター

² 日本赤十字社血液事業本部中央血液研究所

【目的】HLA-C*03:23は、C*03:04:01:02 (Cw10) の1塩基置換であり、選択的スプライシングから正常な発現が抑制されている可能性が高いと推測される。今回、C*03:23と判定された検体について血清学的検査により抗原の発現を確認し、さらに、日本人集団での地域分布を解析したので報告する。

【方法】PCR-rSSOPを原理としたWAKFlowタイピング試薬でC*03:23と判定され新鮮なリンパ球が得られた1検体について、LCTで抗血清との反応性を確認した。また、2010年4月から81か月間に全国で実施したHLA適合血小板ドナーのタイピング結果から、C*03:23の遺伝子頻度、推定ハプロタイプおよび日本における地域分布について調査した。

【結果】当該検体は、LCTでCw9およびCw10の抗血清との反応を認めなかった。C*03:23は、全国で81か月間に実施したDNAタイピングにおいて240,686検体中60検体(0.025%)に検出され、推定ハプロタイプはA*26:01-C*03:23-B*40:02(53/60検体)であった。全国における遺伝子頻度は、中四国(0.026%)、九州(0.023%)、東海北陸(0.016%)、関東甲信越(0.010%)、北海道(0.008%)、近畿(0.005%)、東北(0.002%)と地域差を認めた。

【まとめ・考察】C*03:23は血清学的検査で正常なCw10抗原の反応が認められず、エクソン3の1塩基置換でエクソンのスキッピングによる異常スプライシングを生じた可能性が示唆される。このC*03:23は日本人集団で複数検出されていることやC*03:23およびC*03:04 (Cw10)はいずれもA*26:01-B*40:02との連鎖不平衡が認められること、さらにHLA-CはKIRリガンドであることなどから、移植の際には慎重な判断が求められる。

遺伝子検査では発現状態を推測することは可能だが、今回のような血清学的検査による抗原確認は移植医療において大変有用であると考えられる。

O-30

正常な抗原発現を認めなかった C ローカスアリの解析 (II)

○清水 まり恵¹、黒田 ゆかり²、中島 文明¹、安藤 萌¹、
鎌田 裕美¹、内田 みゆき¹、橋口 聖一²、柴 雅之¹、
永井 正¹、佐竹 正博¹

¹ 日本赤十字社血液事業本部中央血液研究所

² 日本赤十字社九州ブロック血液センター

【目的】日本赤十字社では、骨髄ドナー登録者のHLAタイピングにNGS法の導入を検討しており、HLAデータベースの補完及び拡充という差し迫った課題の解決に取り組んでいる。その中で、抗原発現に影響があり、一定の検出頻度を保つ、2種類のCローカスのアリルを対象として、イントロン領域を含むエクソン1から8までの塩基配列を確認したので報告する。

【方法】血清学的検査で抗血清との反応が陰性のHLA-C*07IntV(仮名)とHLA-C*03:23を対象とした。Cローカス特異的な増幅を行い、クローニングとダイレクトシーケンス法で塩基配列を決定した。また、Nextera DNA Sample Prep kit(イルミナ社)を用いてMiSeqでシーケンスを行い、HLA Analysis Pipeline(ピッツ社)によりデータを解析した。取得した塩基配列をC*07IntVはC*07:02:01:01とC*03:23はC*03:04:01:02の塩基配列と比較した。

【結果・考察】C*07IntVはイントロン3の5'スプライシング部位の一塩基置換によって、GT-AG則が崩れ、本来型のスプライシングが起らずフレームシフトを生じ、正常なCw7抗原を形成しなかったと考えられる。C*03:23はエクソン3の一塩基置換による新たなスプライシング部位がフレームシフトを生じ、正常なCw10抗原を形成しなかった可能性がある。それぞれ、他の部位に発現に影響を与える変異は認めなかった。

NGS法で信頼性の高い結果を目指すには塩基配列情報の構築が必須であり、今後、日本人集団特有、或いは抗原発現が抑制されるアリルを精査する予定である。HLA全領域の塩基配列を取得できるNGS法は、発現に影響する因子も確認可能なことから、移植医療に有益であると考えられる。

O-31

腫瘍細胞株における HLA-E、-F、-G 分子の発現

○王寺 - 下嶋 典子¹、石谷 昭子²、Daniel E Geraghty³、
伊藤 利洋¹

¹ 奈良県立医科大学免疫学講座

² 奈良県立医科大学法医学教室

³ Fred Hutchinson Cancer Research Center

【目的】HLA-E、-F、-G は、それぞれ抑制性あるいは活性化型 NK レセプターのリガンドであり、これを介して NK 細胞などの免疫担当細胞の活性を制御していると考えられている。そのため、これらは免疫制御分子としてあらゆる分野で注目され、特に腫瘍分野においては、これらの腫瘍における発現と腫瘍増悪化・予後との関連が多く報告されている。しかし、HLA-E、HLA-F、HLA-G の全ての発現と腫瘍増悪化等との関連を解析したものはなく、腫瘍細胞株において HLA-E、-F、-G 分子の発現を網羅的に調べた報告もない。そこで腫瘍細胞株における HLA-E、-F、-G 抗原の発現解析を目的として、腫瘍細胞株における HLA-E、-F、-G の発現解析を行った。

【方法】大腸癌細胞株（高分化：HT-29、中分化：DLD-1、低分化：Colo205）における HLA-E、-F、-G 分子の発現を FACS にて解析した。抗 HLA-E 抗体、3 種の抗 HLA-G 抗体、6 種の抗 HLA-F 抗体および抗 pan HLA class I 抗体を使用し、解析を行った。

【結果・考察】HLA クラス I 分子は、Colo205、HT-29 に発現し、DLD-1 には検出されなかった。HLA-E は Colo205 にのみ検出された。HLA-F は 3 株全ての細胞質に検出された。HLA-G は 3 株全てに検出されなかった。近年、癌細胞上の HLA-G が腫瘍増悪化に寄与するという報告が多いが、我々が検討した大腸癌細胞株では HLA-G は検出されなかった。HLA クラス I 分子を発現していない DLD-1 にも HLA-F は強く発現していたこと、我々はすでに、免疫組織染色において臨床標本においても HLA-F が腫瘍細胞に発現していることを確認しており、以上の結果から、我々は、HLA-F の発現が細胞の癌化を規定する可能性があるのではないかと考え、細胞株を増やし解析を進めている。

O-32

新鮮凍結血漿中の HPA-3a 抗体により輸血後血小板減少をきたした一例

○河野 真由¹、井上 暢子²、宗本 聖³、栗田 絵美¹、
広瀬 祥子¹、山岡 愛子¹、矢内 綾佳¹、野間 慎尋¹、
山崎 尚也²、藤井 輝久²、椿 和央⁴、一戸 辰夫⁵

¹ 広島大学病院 診療支援部

² 広島大学病院 輸血部

³ 呉共済病院 検査部

⁴ 日本赤十字社中四国ブロック血液センター

⁵ 広島大学原爆放射線医科学研究所 血液・腫瘍内科研究分野

【はじめに】現在、輸血用血液製剤の製品化検査として、HLA 抗体や HPA 抗体の検査は行われていない。この度、新鮮凍結血漿-LR480（以下 FFP）を使用した血漿交換療法（PE）後に発熱と重篤な血小板減少を認め、FFP 中に含まれていた HPA 抗体が原因と考えられた症例を経験したので報告する。

【症例及び臨床経過】37歳女性、AB 型 RhD 陽性。19XX 年に巣状糸球体硬化症と診断され、透析導入となった。診断から 15 年後、父親をドナーとした生体腎移植を施行したが、半年後に原疾患が再発した。ステロイド・免疫抑制薬・リツキシマブの投与などを施行したが奏効せず、PE が間欠的に継続されていた。20XX 年 Y 月に前医にて、PE 開始 1 時間後に発熱と悪寒がみられ、終了後から鼻出血が出現した。翌日も止血がえられず、前医を受診したところ血小板数が PE 開始前の 20.1 万/μL から 0.1 万/μL 以下に低下していた。四肢にも紫斑の出現を認めたため、照射濃厚血小板（PC）10 単位を輸血しながら当院へ搬送された。翌日も血小板数の回復がみられず、鼻出血が持続していたため、2 日間連続で PC を 10 単位ずつ輸血した。その後は、徐々に血小板数と出血症状の回復を認め、第 12 病日には血小板数が 19.6 万 /μL まで上昇し、退院に至った。PE に使用した FFP5 本のうち 1 本に HPA-3a 抗体、別の 1 本に HPA-5b 抗体が検出された。患者 HPA 型は HPA-3a/3a、-5a/5a であり、HPA-3a 抗体は 10 倍希釈でも PIFT-FCM 法で陽性となり、HPA-3a 抗体による免疫性血小板減少症と診断した。患者血清と血小板の反応を PIFT-FCM 法にて確認したところ、輸血前は陰性、輸血直後は弱陽性、血小板数回復後は陰性であった。

【考察】供血者由来の HPA 抗体が原因となっており、輸血直後に重篤な血小板減少が発生することは非常に稀であるが、FFP に含まれていた Nak^a 抗体により同様の血小板減少が起こった事例が報告されている。血漿製剤使用後に、急速な血小板減少が見られた際には、供血者の HPA 抗体をスクリーニングする必要がある。

表 発 説 示

イブニングポスター

P-1

HLA 抗体スクリーニング (Flow PRA) で血清を無処理と処理した場合で顕著に乖離した一例

○黒木 聖久¹、坂本 慎太郎¹、野澤 真裕美¹、
松原 るみ奈¹、近田 満里奈¹、阿知波 雅人³、
渡井 至彦²

¹ 名古屋第二赤十字病院 医療技術部検体検査第二課 組織適合検査室

² 名古屋第二赤十字病院 移植外科

³ 名古屋第二赤十字病院医療技術部

【目的】腎移植前に HLA 抗原検査、リンパ球クロスマッチ検査、HLA 抗体検査を実施する事は不可欠な検査となっている。今回 HLA 抗体スクリーニング (Flow PRA) で血清を無処理と処理した場合で顕著に乖離した症例を経験したので報告する。

【方法】本人、提供者の HLA タイピング A,B,DRB1,DQB1 実施、リンパ球クロスマッチは LCT 法、AHG-LCT 法、FCM 法実施、HLA 抗体は Flow PRA 法 (クラス I、クラス II) Labscreen Single Antigen (以下 LSSA) (クラス I、クラス II) を用いて判定した。

【結果】リンパ球クロスマッチは LCT 法、AHG-LCT 法、FCM 法とすべて陰性であった。HLA 抗体は Flow PRA でクラス I で非特異的な反応を示し、クラス II は陰性と思われる結果だった。血清を処理して再検査した結果クラス I とクラス II も陽性反応を示した。そこで LSSA を実施した結果クラス I、クラス II 共に陽性反応を示したが、いずれもドナー特異的抗体 (以下 DSA) は陰性であり、クラス II は自己抗原も MFI (1146) を示した。

【考察】HLA 抗体を実施するにあたり非特異反応を示すことは少なからず存在する。DSA を見逃さないように血清処理して検査して実施する事は大変重要な事であると考えられる。しかしながら今回の症例では自己抗体も検出する事が示唆された。今後さらに症例を重ねて検討したい。

P-2

エピトープの異なる HLA 抗体の貪食活性に関する検討

○高橋 大輔¹、徳島 恵里奈¹、中野 学¹、小野垣 沙知¹、
村井 悠紗¹、宮崎 孔¹、佐藤 進一郎¹、加藤 俊明¹、
山本 哲²、池田 久實²、紀野 修一¹、牟禮 一秀¹

¹ 日本赤十字社北海道ブロック血液センター

² 日本赤十字社北海道赤十字血液センター

【はじめに】HLA 適合血小板供給時の交差適合試験として用いられている WAKFlowICFA は、高感度かつ特異度の高いセルベースアッセイ試薬であり、2 種類のモノクローナル抗体を用いることで $\alpha_{1,2}$ だけでなく α_3 ドメイン近傍にエピトープを持つ HLA 抗体も検出可能である。多くの HLA 抗体は、 $\alpha_{1,2}$ ドメインにエピトープを有し、血小板輸血不応を惹起することが知られているが、 α_3 ドメインにエピトープを持つ HLA 抗体については十分な検討がなされていない。今回我々は、in vitro 血小板貪食試験を用いて認識部位の異なる HLA 抗体の意義を評価し、本試薬の有用性について検討を行ったので報告する。

【材料および方法】HLA 分子の $\alpha_{1,2}$ または α_3 ドメイン近傍にエピトープを有するモノクローナル抗体 (3F10, w6/32) を使用した。また、HLA 抗体陽性献血者のうち、 α_3 ドメイン近傍にエピトープを有すると推測された 3 名の血清を使用した。対照として $\alpha_{1,2}$ ドメインのみを認識する献血者血清を使用した。モノクローナル抗体は 0-1,000ng/mL、抗血清は 2^o に希釈し、種々の濃度において PIFT 法により抗体感作量を、また in vitro 血小板貪食試験を用いて貪食能を測定した。

【結果および考察】モノクローナル抗体 (w6/32) の貪食率は、抗体濃度 31.3ng/mL から有意な貪食を認めた ($19.2 \pm 10.0\%$, $p < 0.01$)。同様に、3 名の献血者由来血清においても有意な貪食 ($83.7 \pm 10.7\%$, $p < 0.01$) を認めたことから、 α_3 ドメインを認識する抗体は血小板輸血不応を惹起する可能性が示唆された。また、 $\alpha_{1,2}$ および α_3 ドメインを認識するモノクローナル抗体および血清のいずれも、抗体感作量あたりの貪食能に差を認めなかった。このことから、HLA 抗体の結合部位の違いは血小板貪食に影響を与えず、その意義も同程度であることが示唆された。

【結論】認識部位の異なる HLA 抗体の血小板輸血不応への影響は同程度と推測されることから、エピトープの異なる抗体を検出可能な本試薬は有用と考えられた。

P-3

LABScreen Single Antigen Supplement 導入により HLA 遺伝子レベルでの DSA 判定をし得た一例

○上床 貴代、伊藤 誠、渡邊 千秋、魚住 諒、
林 泰弘、秋沢 宏次、早瀬 英子、清水 力

北海道大学病院 検査・輸血部

【はじめに】HLA 抗体検査は造血幹細胞移植や臓器移植においてドナーの選定や抗体関連拒絶を診断するにあたって必要不可欠な検査である。

当院では2010年より LABScreen Single Antigen を用いた HLA 抗体検査を行っており、2017年4月より、日本人の約99%の HLA 遺伝子型を網羅できる LABScreen Single Antigen Supplement を導入した。

今回、本試薬を導入したことにより生体肝移植後に HLA 遺伝子レベルでドナー特異的抗体（以下 DSA）判定をし得た症例を経験したので報告する。

【症例】生後6ヶ月時に父親をドナーとした生体肝移植術を施行した女兒。移植前のリンパ球クロスマッチは LCT、FCXM 共に陰性であった。

移植7年後に施行したリンパ球クロスマッチにて LCT、FCXM が陽性となったため、LABScreen Single Antigen を測定したところ、DQB1*05:01、DQB1*05:02に対する抗体が検出されたが、ドナー HLA タイプである DQB1*05:03のピーズが試薬に含まれていないため、DQB1*05:03に対する反応は不明であった。LABScreen Single Antigen Supplement 試薬導入後に再検査した結果、DQB1*05:03に対する抗体が検出されたため、HLA 遺伝子レベルで DSA が陽性であることが判明した。

【考察】本症例では LABScreen Single Antigen で DQB1*05:01、DQB1*05:02 が陽性となり、LABScreen Single Antigen Supplement で DQB1*05:03が陽性となり、DQ5に対する反応が一致した。しかし、同じ HLA 抗原であっても HLA 遺伝子による反応性が異なるという報告があるため、HLA 遺伝子レベルでの DSA 判定を行うことが重要であると考えられる。

P-4

生体肺移植におけるグラフト毎のドナー特異的抗体の検討

○合地 史明、陳 豊史、上田 聡司、徳野 純子、
栢分 秀直、岡部 亮、山岸 弘哉、高萩 亮宏、
齋藤 正男、近藤 健、本山 秀樹、濱路 政嗣、
青山 晃博、伊達 洋至

京都大学医学部附属病院 呼吸器外科

【目的】近年、他の固形臓器同様に肺移植領域でもドナー特異的 HLA 抗体（DSA）が予後不良因子として注目を集めている。我々は以前より、生体肺移植においては脳死肺移植に比べ DSA の出現頻度が低いことを報告している。生体肺移植では、ドナーが近親者であることや臓器虚血時間の短さがその要因ではないかと推察されるが、詳細は不明である。今回、我々は生体肺移植におけるドナーグラフトごとの DSA に付き後方視的に検討したので報告する。

【方法】2008年6月から2017年3月までに京都大学医学部附属病院で行われた生体肺移植77例のうち、術前後のデータ欠損、再移植後症例、術前 DSA 陽性症例を除いた61例・116ドナーグラフトを対象とした。

【結果】術後新規 HLA 抗体陽性例は9例で、DSA 陽性例は5例9ドナーであった。DSA の標的となった HLA ローカスの内訳は DQ のみが3例、DR・DQ が1例、Cw・DR・DQ が1例であった。3例で左右のドナーに共通するミスマッチに対する DSA が認められた。

ドナーのレシピエントに対する関係は、配偶者16例、親39例、同胞24例、子34例、その他3例であった。そのうち8例が骨髄移植ドナーであった。ドナーグラフトごとで DSA 群（ $n=9$ ）と DSA なし群（ $n=107$ ）で検討した所、HLA ミスマッチ数は DSA 群で有意に多く（ABDR6座：4.3 vs 2.5抗原、 $p=0.0021$ ）、B・DR・DQ のそれぞれにおいても有意差が認められた。

レシピエントとドナーの関係ごとの検討では、配偶者群の ABDR6座で平均4.6抗原のミスマッチをみると、同群において DSA 出現率が有意に高かった（16例中4例 vs 100例中5例、 $p=0.0204$ ）。

【考察】生体肺移植において、ミスマッチ数が DSA 出現のリスク因子である可能性が考えられた。

P-5

ドナー・レシピエント間の KIR-HLA 遺伝子型ミスマッチによりドナー肝由来活性化 NK 細胞療法の肝細胞癌再発抑制効果は増強される

○栗田 絵美¹、谷峰 直樹²、矢野 琢也²、中野 亮介²、
今岡 祐輝²、清水 誠一²、大平 真裕²、田原 裕之²、
井手 健太郎²、小林 剛²、田中 友加²、大段 秀樹²

¹ 広島大学病院 診療支援部遺伝子・細胞療法部門

² 広島大学病院 消化器・移植外科

【目的】NK 細胞は自己の HLA を認識する抑制性 Killer immunoglobulin-like receptors (KIRs) の表出により、細胞傷害活性を抑制する機構を備えている。また、KIR は特定の HLA 配列を認識し、遺伝的保有に関して多様性に富んでいる。肝移植術後は免疫抑制剤により獲得免疫が強く抑制されることから、生体防御における監視免疫の重要性が殊更示唆される。当施設では肝細胞癌合併肝移植症例に対し IL-2 添加培養にて抗腫瘍活性を増強したドナー肝由来活性化 NK 細胞を用いた養子免疫細胞療法 (NK 細胞療法) を行い、肝細胞癌再発抑制効果を報告してきた。本細胞療法における KIR-HLA 遺伝多型の臨床的意義を解析した。

【方法】当科にて肝細胞癌に対して生体肝移植を施行し、術後 NK 細胞療法を行った症例のうち、遺伝子解析が可能であった 37 例を対象とした。5 種の抑制性 KIR (KIR2DL1、2DL2、2DLD3、3DL1、3DL2) と HLA の遺伝型解析を Luminex 法 (ONE LAMBDA 社; KIR SSO Genotyping Test) にて行った。

【結果・考察】培養肝内 NK 細胞の表面分子の検討において、IL-2 刺激により抗腫瘍活性分子の増強とともに CD158a (KIR2DL1)、CD158b (KIR2DL2/3) の表出も増強することが確認された。ドナーおよびレシピエント個体内での機能的 KIR-HLA 遺伝子ペアは肝細胞癌再発に影響を認めなかったが、レシピエント HLA がドナー KIR に適合しない組み合わせ (Receptor-Ligand mismatch) が多い症例で再発が少ない傾向を認めた。mismatch number, n=0: 0% (0/1), n=1: 28.5% (2/7), n=2: 16.0% (4/25), n=3: 0% (0/4)

本研究により KIR-HLA 遺伝子型の組み合わせにより肝細胞癌に対する NK 細胞療法効果が増強されることが示唆された。

P-6

腎再移植希望者における抗 HLA 抗体陽性率と抗 HLA 抗体産生要因について

○石川 政志¹、岡村 康子¹、八木 翔吾¹、下井 佑太¹、
酒巻 建夫¹、助野 麻理奈²、大月 和宣³、青山 博道³、
西郷 健一³、坪 尚武³、北村 博司⁴

¹ 国立病院機構千葉東病院 臨床検査科

² 国立病院機構千葉東病院 薬剤部

³ 国立病院機構千葉東病院 外科

⁴ 国立病院機構千葉東病院 臨床病理診断部

【目的】抗 HLA 抗体産生の主な原因の 1 つに移植がある。臓器移植ネットワークに登録している献腎移植希望者の中には再移植希望者も存在し、その多くは移植腎廃絶後、透析を行いながら再度の臓器提供を待っている。今回、我々は腎再移植希望者における抗 HLA 抗体陽性率と抗 HLA 抗体産生要因について検討したので報告する。

【方法】平成 27 年 4 月 1 日から平成 28 年 3 月 31 日までの間に、当院を移植希望施設として献腎移植登録していた患者のうち、過去に腎移植を行ったことのある患者 14 名について Flow-PRA (flow panel reactive antibody) 検査を行い、抗 HLA 抗体陽性率を算出した。Flow-PRA は FlowPRA Screening Test (One Lambda 社) を使用し、測定は FACSCalibur を用いた。また、抗 HLA 抗体が陽性であった患者の経過情報を診療録から取得し、当時の Flow-PRA 検査歴と輸血歴が把握できた 2 名について、その産生要因を検討した。

【結果・考察】14 名中 12 名が HLA Class I または Class II またはその両方で陽性となり、抗 HLA 抗体陽性率は 85.7% と高率であった。現在、献腎移植においては初回移植希望者および再移植希望者ともに同様の登録方法とレシピエント選定基準により臓器提供を待つ。しかし、今回の検討から再移植希望者は抗 HLA 抗体が高率で陽性のため、レシピエント選定の際に行われるクロスマッチ検査でも陽性となる確率が高いことが考えられた。また、Flow-PRA 検査歴と輸血歴が把握できた 2 名について、輸血前後においては抗 HLA 抗体陰性であったが、移植腎廃絶による透析導入後に陽性となっていた。これは移植腎廃絶により、移植腎保護よりも副作用軽減を目的とした免疫抑制薬の減量が行われたことが要因であると考えた。

P-7

血液型不適合腎移植における適正 rituximab 投与量の検討

○堀見 孔星¹、奥村 真衣¹、友杉 俊英¹、松岡 裕¹、
小林 孝彰¹、三輪 祐子²、岩崎 研太²、打田 和治²

¹ 愛知医科大学 腎移植外科

² 愛知医科大学 腎疾患・移植免疫寄附講座

【はじめに】血液型不適合腎移植に対する rituximab 投与は本邦においても保険適応となり、その有効性については周知の通りである。しかしながらその使用方法においては施設間において様々であり明確な指針はない。また、rituximab 投与による合併症出現の増加や生命予後にも影響するとの報告も散見されるため、投与量は可能な限り減量したいところである。現在当院では、血液型不適合移植における rituximab 減量プロトコルを試みている。

【方法】対象は2012年8月から2017年7月に当院で施行した血液型不適合腎移植49例中、術前ドナー特異抗体（DSA）陽性の3症例を除く46例とした。血液型不適合に対する通常プロトコルは手術14日前より MMF と PSL 内服と手術14日前と1日前に rituximab 200mg を投与する事で抗体産生抑制を行い、DFPP4回にて抗体除去を行っている。減量プロトコルは、抗血液型抗体価16倍以下である症例に対して行い、手術14日前の rituximab 投与を行わず DFPP を2回と減らしている。

【結果】現在のところ減量プロトコルで8例の血液型不適合腎移植を行っているが、術後抗体関連型拒絶反応は認めていない。また、術後経過について観察期間は短期間であるが通常プロトコル38例と比較検討を行ったので若干の文献的考察も含めて報告する。

P-8

蛍光ビーズ法の非特異反応の解析

○中野 学¹、徳島 恵里奈¹、小野垣 沙知¹、高橋 大輔¹、
宮崎 孔¹、佐藤 進一郎¹、加藤 俊明¹、山本 哲²、
池田 久實²、紀野 修一¹、牟禮 一秀¹

¹ 日本赤十字社北海道ブロック血液センター

² 北海道赤十字血液センター

【目的】HLA 抗体検査法は Luminex を用いた蛍光ビーズ法が広く普及しているが、non-HLA 抗体の存在が指摘されている。昨年度本学会で LIFECODES Single Antigen (LSA, Immucor)、WAKFlow HR (HR, 湧永製薬)、LABScreen Single Antigen (LS-SA, Onelambda) の有用性と最適なカットオフ値について報告した。今回我々はセルベースアッセイを実施し、蛍光ビーズ法の非特異反応について検討を行った。

【対象と方法】複数の HLA 抗体特異性を持つ28名の血清を用い、3試薬の HLA 抗原毎の判定結果不一致例（44抗原）、陽性一致例（21抗原）、陰性一致例（27抗原）について解析を行った。LSA, HR, LS-SA の各カットオフ値は昨年度本学会で発表した補正蛍光値1,032, 2,007, 3,358を用い、インタクトな細胞との反応性を WAKFlow ICFA クラス I (ICFA) で確認した。

【結果・考察】ICFA の陽性率は3試薬の陰性一致例で0% (0/27)、判定不一致例で27.3% (12/44)、陽性一致例で52.3% (11/21) であり、不一致と陽性一致例でICFA との乖離を認めた。これらの LSA, HR, LS-SA の補正蛍光値は0～13,474（中央値2,201）、0～13,815（同1,923）、0～16,529（同4,869）であり、このうち補正蛍光値10,000を超えたものは不一致例で3抗原、陽性一致例で6抗原検出された。これらは A2, A24, A26, A33, B39, B60, B44, B46 に対する反応であり、日本人に高頻度に認められる抗原に対する非特異反応と考えられた。これまで蛍光ビーズ法に特有な非特異反応の特徴として単一特異性や日本人で低頻度の抗原に対する特異性を示すことが指摘されてきたが、今回日本人で高頻度に検出される抗体や広範囲に特異性を持つ抗体中にも非特異反応が認められた。【結論】蛍光ビーズ法の非特異反応の鑑別には ICFA 等のセルベースアッセイが重要と考えられた。

P-9

**超高精度 HLA タイピングキット NXtype™ を利用した、
感冒薬関連重症薬疹感受性 HLA アリルの探索**

○仲谷 健¹、Khor Seik-Soon¹、人見 祐基¹、
上田 真由美²、奥平 裕子³、榎屋 安里³、和田 有紀⁴、
外園 千恵⁵、木下 茂²、猪子 英俊³、徳永 勝士¹

¹ 東京大学大学院医学系研究科人類遺伝学分野

² 京都府立医科大学感覚器未来医療学

³ ジェノダイブファーマ株式会社

⁴ 大阪大学大学院医学系研究科附属最先端医療イノベーションセンター

⁵ 京都府立医科大学眼科学教室

【目的】 ステイーンブンス・ジョンソン症候群 (SJS) およびその重症型である中毒性表皮壊死症 (TEN) は、薬剤等を契機に生ずる皮膚・粘膜の重篤な病変や高熱を特徴とする疾患である。我々はこれまでに、Luminex 法を用いて、感冒薬関連重症薬疹感受性 HLA アリルとして *HLA-A*02:06* および *HLA-B*44:03* を同定した。本研究においては、HLA Class I 遺伝子 (*HLA-A*, *HLA-B*, *HLA-C*) を対象として、さらに 6 桁～8 桁レベル (第 3・第 4 区域) に至る超高精度 HLA タイピング法を活用し、より詳細な疾患感受性アリルの探索を目指した。

【方法】 日本人 SJS/TEN 患者 123 例および日本人健常者 112 検体を対象に、NXType™ (One Lambda 社) および ion PGM (Thermo-Fisher Scientific 社) を用いて、HLA Class I 遺伝子における intron も含めた DNA 配列情報を取得した。これを NXType 専用ソフトである Typestream にて解析し、HLA class I 遺伝子のアリルタイピングを実施した。一部の領域については、サンガー法を用いて塩基配列を確認したのち、最終的なアリル判定を実施した。さらに、カイ二乗検定による症例対照関連解析を実施した。

【結果・考察】 HLA class I 遺伝子における各アリルのうち、*HLA-A*02:06* に属する 8 桁レベルでのアリルの一つが、患者群において有意な関連を示した ($P=3.16 \times 10^{-5}$, $OR=3.6$)。即ち、感冒薬関連重症薬疹感受性との関連が報告されている *HLA-A*02:06* については、8 桁レベルでも単一のアリルが有意な関連を示すことが明らかとなった。現在、サンプル数を増やした解析を実施中であり、本演題では新たな知見も併せて報告する。

モーニングポスター

P-10

ターゲット細胞の HLA 発現量の増加は ICFA の感度を上げる

○飯田 悠介¹、岩崎 研太²、三輪 祐子²、川井 信太郎³、
白水 隆喜³、中島 文明⁴、小林 孝彰¹

¹ 愛知医科大学 腎移植外科

² 愛知医科大学腎疾患・移植免疫学寄附講座

³ 湧永製薬

⁴ 日本赤十字社

【背景】ICFA (Immunocomplex capture fluorescence analysis) は DSA (donor specific HLA antibody) の検出が可能である。しかしながら HLA class I と比べて class II、特に DQ の検出率については議論されている。加えて FCXM と比較した際の感度にも課題がある。今回我々は、ターゲット細胞として PBMC を用い、さらに mitogen により HLA 抗原量を増加させることで ICFA の感度、特に HLA-DQ 抗体検出率が上昇するかどうかを検討した。

【方法】検体はすべて HLA 既知の健常人のものをを用いた。PBMC はフィコール遠心法で分離した。培養液 RPMI1640 (10%FBS) を用い、PBMC を PHA で 2 日間刺激した。HLA 発現は FCM で確認した。血清はターゲット細胞の DQ に対する抗体を含むものを使用した。ICFA には全血・PBMC・PBMC (PHA-)・PBMC (PHA+) を用いた。FCXM・ICFA は QCWS プロトコルに従った。

【結果】PBMC で ICFA を行った場合、全血を使用したときよりも HLA-DQ に対する感度は上昇した。PHA で HLA 抗原量を増加させた PBMC においては、DQ に対する感度が増加する傾向を示した。全血使用の場合は FCXM-B よりも感度が劣っていた。PBMC の場合でも FCXM-B 並みの感度を獲得したが、FCXM-B 陽性でも ICFA では HLA-DQ 陰性となるケースを数例認めた。

【考察】DSA 検出検査の中で ICFA は簡便で安価に DSA を測定できる利点がある。FCXM-B とは異なり、非特異的な反応が少なく、リツキシマブ投与後の血清でも検査可能である。本研究で、ターゲット細胞の HLA 発現量を増やせば ICFA の感度が上がることが分かった。移植前、後の効率的な検出方法について検討を進めている。

P-11

九州大学病院における HLA タイピング検査

○亀井 美沙、宮本 京子、清島 久美

九州大学病院 遺伝子・細胞療法部

【目的】日本赤十字社 九州ブロック血液センターでの HLA タイピング検査の受託廃止に伴い、当院では2013年から検査実施者のトレーニング及び基礎検討を開始した。そこで、当院において HLA タイピング検査を行っていく上で生じた問題点と対策について報告する。

【方法】当院での検査数は年間約465件であり、これらの検査を通して、検体取り違い・アサインミス・報告書記載ミス等の対策について検討した。

【結果・考察】検体取り違い対策として、検体に通し番号を付けている。PCR プレーットの縁等に通し番号を記入し、操作過程において常に確認することで、取り違いを未然に防いでいる。また、buffy coat や抽出 DNA 以外に、buffy coat 採取後の残余検体から得られる顆粒球も保存しており、buffy coat 取り違い等、万が一の場合には顆粒球による再検査も可能となっている。

検査には WAKFlow®HLA タイピング試薬を用いており、PCR 増幅不良や BG 上昇等の場合には、同試薬を用いて再検査を行っている。尚、w (weak) や x (cross) 等で判定が困難な場合には、LABType®HD を用いた再検査も行っている。これらの試薬を用いても判定困難な場合は、SeCore™Sequencing Kits (SBT 法) を用いて再検査を行い、アサインミス対策としている。また、親子や兄弟の HLA タイピング結果がある場合は、ハプロタイプチェックにより、妥当性の確認も行っている。

報告書記載ミス対策として、FileMaker を使用している。解析ソフトから export した CSV データを FileMaker に import することで、手入力することなく、自動的に報告書が作成されるように設定している。また、レシピエントとドナー候補の関連付けにより、複数名の結果を自動で統合することも可能となった。

各検査施設の状況に合わせて、必要な対策を講じることで、正確かつ迅速な HLA タイピング検査が可能になると考えられた。

P-12

流行性角結膜炎を起こすグループ D アデノウイルスの HLA クラス I・活性型 NK 受容体リガンドを介した NK 細胞からの逃避機構

○八幡 信代^{1,2,3}、Liu Yu-Chi^{2,3,4}、Siak Jay^{2,4}、
Arundhati Anshu⁴、Singh Mehta Jodhbir^{2,3,4,5}、
八幡 真人⁶

¹ 福岡歯科大学総合医学眼科

² Singapore Eye Research Institute, Singapore

³ Ophthalmology & Visual Sciences, Duke-NUS Medical School, Singapore

⁴ Singapore National Eye Centre, Singapore

⁵ Department of Ophthalmology, National University of Singapore, Singapore

⁶ Department of Pediatrics, School of Medicine, National University of Singapore, Singapore

【目的】アデノウイルスは多様なウイルスファミリーで A-G の 7 つのグループに分類される。B・D・E グループは結膜炎を起こすが、重度の炎症を伴う流行性角結膜炎の主因は D グループであり、このメカニズムはよくわかっていない。NK 細胞はウイルス感染早期からの免疫応答に重要であることから、これらのアデノウイルスに対する NK 細胞免疫応答を調べた。

【方法】高次元フローサイトメトリーを用いて急性濾胞性結膜炎患者結膜擦過物中の NK 細胞 profile を健常成人と比較した。涙液中ウイルス DNA の PCR・direct sequencing によりウイルス型を決定した。また、ウイルス感染上皮細胞と NK 細胞を共培養し、NK 細胞活性や、活性型・抑制型 NK 細胞受容体のリガンドの発現を調べた。

【結果・考察】健常成人の結膜中 NK 細胞は末梢血中 NK 細胞に近い表現型であった。EKC の結膜には多くの CD56^{bright} NK 細胞が集積し、NKG2A を高発現していた。アデノウイルス感染細胞と共培養した NK 細胞のうち、IFN- γ 産生は自己 HLA 特異的 KIR⁺CD56^{dim} NK 細胞にみられたが、NKG2A⁺CD56^{dim} NK 細胞や CD56^{bright} NK 細胞からの IFN- γ 産生は抑制されていた。また、D グループ感染細胞に対する CD56^{dim} NK 細胞の IFN- γ 産生率は他のグループに比べて低かった。感染細胞上の HLA-A/B/C の発現は低下したが、HLA-E の低下は見られなかった。さらに D グループ感染細胞上では活性型受容体 DNAM-1 のリガンドである CD155/CD112 の発現が大幅に低下していた。

これらの結果より、自己 HLA 特異的 KIR⁺CD56^{dim} NK 細胞は、アデノウイルス感染細胞上の古典的 HLA クラス I 分子の発現低下により活性化されるが、感染結膜に集積する CD56^{bright} NK 細胞は感染細胞上の HLA-E の発現により抑制されることが示唆された。さらに、D グループは活性型 NK 受容体のリガンドを低下させることで CD56^{dim} NK 細胞の活性化も抑制し、感染初期における NK 細胞免疫応答から逃避をしていることが示唆された。

P-13

C 型肝炎患者における肝癌発症と MICA 遺伝子多型の関連

○城下 智¹、梅村 武司¹、山崎 智生¹、赤羽 由紀¹、
山崎 麻美¹、勝山 善彦²、田中 榮司¹、太田 正穂¹

¹ 信州大学医学部消化器内科

² 長野市民病院薬剤部

【目的】C 型慢性肝炎は肝硬変、さらに肝細胞癌 (HCC) へと進行する慢性肝疾患であり本邦における HCC の原因の約 6 ~ 7 割を占めている。HCC 患者では血中 MICA が上昇し NK 細胞による防御機構が働なくなるため発がんリスクが高くなることが報告されていたがその機構は明らかにされていなかった。近年、GWAS 解析において血中 MICA 分泌に関連のある MICA 遺伝子上の SNP (rs2596542A アリル) が HCC のリスクと関連することが報告された。今回、我々は C 型肝炎感染 HCC 発症のリスクと MICA SNPs との関連について検討した。さらに、65 歳未満の若年発症の HCC との関連性についても検討を加えた。

【方法】C 型慢性肝炎 787 名 (HCC 174 名を含む) と健常人 325 名について rs2596542 と rs1051792 の測定を Real-time PCR system で行った。

【結果および考察】C 型慢性肝炎患者は rs2596542 A アリル (P=0.029; OR=1.24) と rs1051792 A アリル (P=0.00078; OR=1.29) が健常人より有意に高率であった。HCC 発症例 174 例と HCC 非発症例 613 例を比較したが両 SNPs に有意な差は認められなかった。65 歳未満での HCC 発症例 52 例と 65 歳以上の 122 例で比較すると rs2596542 A アリル (P=0.020; OR=2.17) と rs1051792 A アリル (P=0.038; OR=2.01) が、同様に AA 遺伝子型の検討でも rs2596542 (P=0.015; OR=3.83) と rs1051792 (P=0.010; OR=3.26) は 65 歳未満群で有意に高率であった。以上より MICA 遺伝子の SNPs は 65 歳未満の若年における HCC 発症のリスクになる可能性がある。

P-14

HLA-DPB1の量的形質遺伝子座は HLA-DP の発現多様性に影響し、自己免疫性肝疾患と関連する

○山崎 智生¹、城下 智¹、梅村 武司¹、齊藤 博美¹、
平山 敦大¹、赤羽 由紀¹、山崎 麻美¹、田中 榮司¹、
勝山 善彦²、太田 正穂¹

¹ 信州大学 消化器内科

² 長野市民病院 薬剤部

【目的】自己免疫性肝炎（AIH）と原発性胆汁性胆管炎（PBC）は原因不明の慢性進行性の自己免疫性肝疾患である。我々はこれまでに、HLA の多型が自己免疫性肝疾患の疾患感受性や病態進展と関連することを報告してきた。本研究では、HLA-DPB1の量的形質遺伝子座とされる一塩基多型（SNP）（rs9277534、G/A）が、自己免疫性肝疾患の疾患感受性に関連するかどうかについて検討を行った。また、この SNP と HLA-DP の発現との関連についても検討を行った。

【方法】AIH 患者（172名）、PBC 患者（360名）、および健常人（326名）について、TaqMan Probe を用いた Real Time PCR 法で rs9277534 のタイピングを行った。また、各アリルを持った健常人末梢血中の mRNA レベルを qPCR 法で、蛋白レベルをフローサイトメトリーで測定した。

【結果】rs9277534 のアリル頻度（G vs. A）は、AIH 患者（OR=1.46、P=0.0059）と PBC 患者（OR=1.28、P=0.022）において、健常者と比較して有意に高率であった。また、遺伝子頻度（GG+GA vs. AA）は、AIH 患者において、健常者と比較して有意に高率（OR=2.08、P=0.0066）であり、疾患感受性と関連していると推測された。rs9277534 のそれぞれのアリルを持った健常人（各10名）において、末梢血単核球中の mRNA は、GG+GA 群では AA 群に比して有意に高かった（p=0.028）。さらに、末梢血中の FSC^{high}、SSC^{low}、CD11b^{high}、CD19⁺ のマクロファージ集団における HLA-DP 発現量は MFI 値で GG : GA : AA=259 : 202 : 177 であった。

【結語】HLA-DPB1の量的形質遺伝子座の SNP（rs9277534）は、HLA-DP の発現調節を介して、自己免疫性肝疾患の疾患感受性と関連している可能性がある。

P-15

免疫介在性壊死性ミオパチー（IMNM）と HLA 多型との関連解析

○大貫 優子¹、鈴木 重明²、渡邊 由里香²、漆葉 章典³、
重成 敦子¹、鈴木 進悟¹、鈴木 則宏²、西野 一三³、
椎名 隆¹

¹ 東海大学医学部基礎医学系分子生命科学

² 慶應義塾大学医学部神経内科

³ 国立精神・神経医療研究センター神経研究所疾病研究第一部

【目的】免疫介在性壊死性ミオパチー（IMNM）は炎症性筋疾患の中で高頻度を占めており、リンパ球細胞浸潤が乏しく、筋線維の壊死・再生を特徴とする。近年、抗 SRP 抗体やスタチン誘発性ミオパチーと関連する抗 HMGCR 抗体が IMNM の疾患標識マーカーになること、悪性腫瘍や膠原病が IMNM の危険因子であることが報告されている。演者らは IMNM の遺伝要因を特定すべく HLA との関連解析を行い、昨年の本学会大会において HLA 4座（HLA-A, -B, -C, -DRB1）の結果を報告した。本研究では小児型症例を含む HLA 6座における関連解析を行い、IMNM との関連性を明らかにすることを目的とした。

【方法】臨床像、筋病理所見、自己抗体から IMNM と診断した日本人166例の末梢血由来の DNA を対象とした。HLA DNA タイピングは、PCR-SSOP 法または SBT 法にて行い、Fisher's exact test により有意差検定を行った。また、抗 HMGCR 抗体陽性の小児型（2-13歳）6例についても同様の解析を行った。

【結果・考察】IMNM 患者群の A*02:07（OR 2.4, p=7.4×10⁻³）、B*46:01（OR 1.7, p=4.1×10⁻²）、C*01:02（OR 1.6, p=5.0×10⁻³）、DRB1*08:03（OR 2.3, p=3.9×10⁻⁵）、DRB1*11:01（OR 2.1, p=2.8×10⁻²）、DQB1*06:01（OR 1.6, 4.2×10⁻²）、DPB1*05:01（OR 1.8, p=7.0×10⁻⁴）の出現頻度は日本人健常者群よりも有意に多かった。一方、抗 HMGCR 抗体陽性の小児 IMNM では、HLA-C*03:04 と強い関連が観察された（対日本人健常者：OR 6.8, p<0.0005、成人患者：OR 5.2, p<0.005）。したがって、IMNM は特定の HLA 多型と関連することが強く示唆された。また、抗 HMGCR 抗体陽性の小児型は成人型と異なるリスクアレルを有することから病態機序に何らかの相違があると考えられた。

P-16

当院において脳死下腎同時移植直前に DSA 陽性が判明した1例

○宮本 京子¹、清島 久美¹、亀井 美沙¹、岡部 安博²、
野口 浩司²、加来 啓三²、栗原 啓²、土井 篤²、
中村 雅史²

¹ 九州大学病院 遺伝子・細胞療法部

² 九州大学大学院 臨床・腫瘍外科

【はじめに】脳死下腎同時移植レシピエントは、日本臓器移植ネットワークにより、決定される。今回、6月に中絶を行い、7月に臓器移植ネットワークの保存血清を更新し、翌年1月に第一候補となったが、移植前日の血清では、FCXM (+), DSA (+) であった症例を経験したので報告する。また、当院で移植により HLA 抗体が陰性から陽性になった症例の陽性化までの期間を検討したので、併せて報告する。

【症例】患者は36歳女性。15歳時に1型糖尿病を発症。脳死下腎同時移植の第一候補となったため、当院に入院となった。血液型一致、HLA は2 mismatch であった。臓器移植ネットワークではリンパ球交差試験の CDC、FCXM 共に T 細胞 (-) B 細胞 (-)、HLA 抗体 (-) であった。当院で移植前日に検査したところ、FCXM T 細胞 (+) B 細胞 (+)、HLA 抗体検査 (FlowPRA) は、DSA (+)、C1q DSA (dim) であった。移植後9日目に腎機能悪化を認めたが、迅速な治療により回復し、移植後22日で退院となった。

【方法と結果】当院では、2006年から FloePRA 法による HLA 抗体測定を開始しており、2017年6月までに32例が腎移植後に HLA 抗体が陰性から陽性となった。HLA 抗体が陽性となるまでの期間は、2日から2713日であった。1年未満で陽性化した25例では、陽性化までの平均は73日であった。

【考察】HLA 抗体は移植後早期拒絶の原因の1つであり、移植、輸血、妊娠などで産生されることが多いが、陽性になるまでの期間は個人差が大きいとされている。当院で移植後1年以内に HLA 抗体が陽性となった症例で、陽性化までの平均期間は約2ヶ月であった。今後、輸血や妊娠歴などのイベントがあるレシピエントは、臓器移植ネットワークの保存血清の頻回の更新や移植直前に移植施設での再検査が必要であると考えられた。

P-17

炎症性腸疾患の病態形成における MKL1の役割

○安 健博¹、永石 宇司²、渡部 太郎³、成瀬 妙子¹、
渡辺 守³、木村 彰方¹

¹ 東京医科歯科大学 難治疾患研究所 分子病態分野

² 東京医科歯科大学 大学院医歯学総合研究科 消化管先端治療学講座

³ 東京医科歯科大学 大学院医歯学総合研究科 消化器病態学分野

【目的】クローン病や潰瘍性大腸炎といった難治性炎症性腸疾患は、腸管組織における慢性的な炎症を特徴とする免疫疾患であり、マクロファージの機能異常に起因する恒常性の破綻がその病態に寄与すると近年考えられている。一方、serum response factor の co-activator として知られている megakaryoblastic leukemia-1 遺伝子 (*Mkl1*) がマクロファージの活性化に関与することや、*Mkl1* 欠損マウスがデキストラン硫酸ナトリウム (DSS) 誘導性腸炎モデルの発症に抵抗性を示すことが報告されている。我々は DSS 腸炎において腸管マクロファージにおける *Mkl1* の発現量が顕著に上昇することを見出したことから、マクロファージ特異的に *MKL1* を高発現するトランスジェニックマウス (*MKL1-Tg*) を作製し、炎症性腸疾患の発症感受性を検討した。

【方法】*MKL1-Tg* の臨床像 (体重減少、大腸の短縮) や病理組織像 (陰窩膿瘍、炎症細胞浸潤) といった自然誘発的な表現型とともに、このマウスに DSS 腸炎を誘発しその感受性を解析した。また骨髄由来および腸管マクロファージの分化・活性化能を評価した。

【結果・考察】*MKL1-Tg* では自然誘発的に体重の減少、大腸の短縮、直腸脱が観察され、病理学的には陰窩膿瘍の形成と漿膜下あるいは粘膜下層への細胞浸潤を認めた。また *MKL1-Tg* は DSS 誘導性腸炎に強い感受性を示した。さらに、*MKL1-Tg* の骨髄由来マクロファージには M1、M2 分化に偏りが生じていること、腸管マクロファージの恒常性維持に重要である *Mrcl*、*Il10r* などの遺伝子発現が低下していることを見出した。これらのことは、腸管マクロファージにおける *Mkl1* 発現の亢進が炎症性腸疾患の発症や進展に寄与し得ることを示唆する。

P-18

フンボルトペンギン MHC クラス II β 遺伝子のゲノム構造

○吉川 枝里¹、田中 正史²、津田 とみ^{3,6}、村田 浩一⁴、
成瀬 妙子⁵、木村 彰方⁵

¹ 東海大学医学部血液腫瘍内科

² 東海大学医学部分子生命科学

³ 徳島文理大人間生活学部

⁴ 日本大学生物資源科学部

⁵ 東京医科歯科大学難治疾患研究所

⁶ 東海大学医学部

【目的】ペンギン類では、全18種が絶滅危惧種に指定されており、とくに温暖な地域に生息する種の個体数は、生息環境悪化等の要因により激減傾向にある。希少種の保全では、集団の分断や近親交配等によって生じる遺伝的多様性の損失にも配慮した遺伝学的管理が欠かせないが、ペンギン類のゲノム情報に関する研究はきわめて少ない。MHC 遺伝子は、高度な多型性に富むことから、保全遺伝学分野において、有用な遺伝マーカーとして注目されている。本研究では、ペンギン類のゲノム情報の蓄積を目的として、MHC クラス II 遺伝子の全長配列を決定することを目的とした。

【方法】既報のフンボルトペンギン MHC クラス II 遺伝子の配列情報 (1.4kb) を基に、1 個体のゲノム DNA を用いて inverse PCR 法を施行し、周辺の塩基配列を決定した。

【結果・考察】フンボルトペンギン MHC クラス II 遺伝子全長 (2kb) およびその周辺領域の計4.4kb を決定した。同定した遺伝子は、6つのエクソンおよび5つのイントロンで構成され、トキ (*Nipponia nippon*) のクラス II 遺伝子である *DAB* 遺伝子と89%、*DBB* 遺伝子と90%、*DCB* 遺伝子と89%の相同性を示した。ヒトや鳥類 MHC 遺伝子の塩基配列に基づく系統解析では、MHC クラス II β 鎖遺伝子で構成された分岐群に位置した。さらに、同定遺伝子の塩基配列から予測したアミノ酸配列において、古典的 MHC クラス II 遺伝子に特徴的なアミノ酸残基を16箇所確認した。以上より、今回決定した遺伝子配列は、MHC クラス II β 鎖をコードする遺伝子であると考えられた。今後は、ペンギン集団における多様性を明らかにし、遺伝的多様性管理において有用となりうる情報を蓄積する予定である。

P-19

当院において腎移植後に HLA 抗体に変化が見られた症例の検討

○清島 久美¹、宮本 京子¹、亀井 美沙¹、岡部 安博²、
野口 浩司²、加来 啓三²、栗原 啓²、土井 篤²

¹ 九州大学病院 遺伝子細胞療法部

² 九州大学病院 臨床腫瘍外科

【背景】当院では2006年より脾、腎移植の前後において、HLA 抗体を FlowPRA 法により測定している。移植前の患者におけるドナー特異的抗体 (donor specific antibody: DSA) の検出は抗体関連拒絶を予測するものであり、移植急性期を過ぎた後にレシピエント体内で新たに産生される DSA は慢性的炎症が長期にわたり続く拒絶反応を引き起こすことが知られている。

【方法】2006年1月から2017年6月までに当院で施行された脾、腎移植前後に遺伝子細胞療法部にて Flow PRA 法による検査を行い、HLA 抗体に変化がみられた症例を対象とした。

【結果】移植後に HLA 検査に変化がみられた68例のうち、移植後、新たに class I のみ陽性となったものは12例、class II のみ陽性となったものは4例、class I、II 同時に両方陽性となったものは11例、時間差があったものの class I、II 両方陽性となったものは5例であった。class I が移植前から陽性で、移植後、新たに class II も陽性となったものは15例、class II が移植前から陽性で、移植後、新たに class I が陽性となったものが6例であった。また、移植前に HLA 抗体が陽性、弱陽性であったが移植直前に陰性となり、移植後に再び陽性となったものは12例、移植前は弱陽性であったが、移植後に陽性になったものが3例あった。

【考察】移植後の HLA 抗体の変化について検討した結果、移植前に HLA 抗体が陰性であった症例の中で、class I が陽性化した症例が87.5% (28例/32例) と多い傾向が見られたが、拒絶との相関は不明であった。本発表では、FlowPRA 法による HLA 抗体測定結果と臨床との相関および DSA の変化についても併せて報告する。

索 引

あ

間 陽子 O27
 青山 晃博 S1-3
 P4
 青山 博道 O3
 P6
 赤羽 由紀 O24
 P13
 P14
 秋沢 宏次 P3
 坪 尚武 O3
 P6
 東 史啓 O16
 阿知波 雅人 P1
 熱田 由子 **S2-1**
 阿部 操 O14
 安 健博 **P17**
 安藤 麻子 **O28**
 安藤 萌 O10
 O30

い

飯田 拓 O4
 飯田 悠介 **P10**
 池田 和彦 O13
 池田 久實 P2
 P8
 石井 博之 O9
 石川 政志 O3
P6
 石田 英樹 S1-1
 石谷 昭子 **O5**
 O31
 石塚 敏 **O20**
 一戸 辰夫 O15
 O32
 井手 健太郎 P5
 伊藤 利洋 O31
 伊藤 量基 O14
 伊藤 誠 P3
 伊藤 正樹 O13
 井ノ上 逸朗 O16
 井上 高光 O19
 井上 暢子 O32
 井上 広子 O9
 猪子 英俊 O16

P9
 今井 篤 O12
 今枝 紀明 O28
 今岡 祐輝 P5
 今西 唯 **O2**
 O4
 O11
 入江 厚 PL2
 入田 和男 O29
 岩崎 研太 P7
 P10
 岩崎 研太 **PL4**
 岩藤 和宏 O20

う

上田 聡司 P4
 上田 翔平 PL2
 上田 大輔 O17
 上田 真由美 P9
 上野 貴将 **S4-2**
 上本 伸二 S1-2
 O17

魚住 諒 P3
 牛込 秀隆 O2
 O4
 O11
 打田 和治 P7
 PL4
 内田 みゆき O10
 O30
 海上 耕平 S1-1
 梅村 武司 O24
 P13
 P14
 浦上 晶生 O29
 漆葉 章典 P15
 嬉野 博志 PL3
 上床 貴代 **P3**

え

江藤 浩之 YIL
 江藤 正俊 PL2

お

王寺 - 下嶋 典子 **O31**
 大坂 雅史 O2
O4

O11
 大島 志乃 O28
 太田 正穂 O24
 P13
 P14
 大段 秀樹 O22
 O25
 P5
 大月 和宣 O3
 P6
 大戸 斉 O13
 大貫 優子 **P15**
 大原 喜裕 O13
 大平 真裕 P5
 大山 力 O12
 岡島 英明 O17
 岡田 学 PL4
 岡部 安博 P16
 P19
 岡部 亮 P4
 岡村 康子 O3
 P6
 小川 貴裕 O11
 奥平 裕子 P9
 奥見 雅由 **S1-1**
 奥村 真衣 P7
 奥山 慎 O19
 小野 智 **O13**
 小野 貴子 O13
 小野垣 沙知 P2
 P8

か

海道 利実 O17
 加来 啓三 P16
 P19
 角田 洋一 S1-1
 勝山 善彦 O24
 P13
 P14
 加藤 俊明 P2
 P8
 金城 昌克 **O17**
 樺澤 憲治 O12
 鎌田 裕美 **O10**
 O30
 亀井 美沙 **P11**

P16
 P19
 亀谷 美恵 O28
 栢分 秀直 P4
 川井 信太郎 O2
 O4
 O11
 O25
 P10
 川口 淳 PL3
 川瀬 孝和 O15
 川畑 絹代 O13
 河村 浩二 **S2-2**
 諫田 淳也 **S2-3**
 神波 大己 PL2

き

菊田 敦 O13
 岸 裕幸 PL4
 岸上 彩香 O9
 岸川 英史 O1
 北浦 一孝 O15
 北川 均 O28
 北村 博司 O3
 P6
 吉川 枝里 **P18**
 紀野 修一 P2
 P8
 木下 茂 P9
 木下 朋子 O1
 木村 彰方 O23
 O26

P17
 P18
 木村 晋也 PL3
 清島 久美 P11
 P16
P19

く

楠木 靖史 O8
 PL3
 栗田 絵美 O32
P5
 栗原 啓 P16
 P19
 黒石 歩 O9

黒木 聖久	P1	柴 雅之	O10	田嶋 敦	O16		O30
黒田 ゆかり	O29		O30	立川 (川名) 愛	S3-3	永井 英明	O7
	O30	島村 益広	O29	伊達 洋至	S1-3	永石 宇司	P17
こ		清水 誠一	P5		P4	中岡 博史	O16
古家 琢也	O12	清水 力	P3	田中 榮司	O24	中川 勝弘	O1
高 陽淑	O9	清水 まり恵	O10		P13	中島 一朗	O20
合地 史明	S1-3		O29		P14	中島 大輔	S1-3
	P4	下井 佑太	O30	田中 秀則	O8	中島 文明	O9
河野 真由	O32		O3		PL3		O10
小島 裕人	O8	城下 智	P6	田中 正史	P18		O11
	PL3		O24	田中 友加	O22		O29
小林 正悟	O13		P13		P5		O30
小林 孝彰	SL-1	白水 隆喜	P14	田邊 一成	S1-1		P10
	P7		O2	谷口 歩	O1	仲谷 健	P9
	P10		O4	谷峰 直樹	P5	中西 真理	O5
	PL4		O11	谷本 幸介	O26	中野 学	P2
小林 剛	P5	新井 理	P10	田原 裕之	O25		P8
小林 悠梨	O20	進藤 岳郎	O15		P5	中野 亮介	P5
近藤 健	P4		PL3	ち		中村 緑佐	O2
さ		す		近田 満里奈	P1		O4
西郷 健一	O3	末上 伸二	O8	陳 豊史	S1-3		O11
	P6	杉浦 亜弓	O24		P4	中村 雅史	P16
齋藤 久夫	O12	杉本 直志	YIL	つ		中山 秀樹	PL2
齊藤 博美	O24	杉本 喜憲	O27	辻 ゆかり	O9	中山 みゆき	O29
	P14	杉山 真也	PL1	津田 とみ	P18	成瀬 妙子	O23
齋藤 正男	P4	助野 麻理奈	P6	土浦 貴代	PL1		O26
齋藤 満	O19	鈴木 重明	P15	椿 和央	O32		P17
酒巻 建夫	O3	鈴木 進悟	P15	鶴田 未季	PL2		P18
	P6	鈴木 大助	YIL	鶴山 竜昭	O17	に	
坂本 慎太郎	P1	鈴木 則宏	P15	と		西飯 直仁	O28
佐々木 慎二	O27	鈴木 裕恵	O13	土井 篤	P16	西川 美年子	O8
佐治 博夫	O8	鈴木 隆二	O15		P19	西田 奈央	PL1
	PL3	せ		徳島 恵里奈	P2	西野 一三	P15
佐竹 正博	O10	千住 覚	PL2		P8	西宮 紘子	O9
	O30	そ		徳永 勝士	S4-1	西村 憲二	O1
佐藤 滋	O19	外園 千恵	P9		O6	西村 崇史	O28
佐藤 進一郎	P2	た			O7	西村 俊明	O28
	P8	高須 正規	O28		P9	西村 泰治	PL2
佐野 秀樹	O13	高萩 亮宏	P4	ぬ		の	
し		高橋 大輔	P2	徳野 純子	P4	沼倉 一幸	O19
椎名 隆	S3-1		P8	友杉 俊英	P7		
	O16	高橋 信久	O13	な		野口 浩司	P16
	P15	竹嶋 伸之輔	O27	永井 正	O10		P19
重成 敦子	P15					野澤 真裕美	P1

昇 修治 O2
O4
野間 慎尋 O32
野村 昌作 **O14**

は

羽賀 博典 S1-2
橋口 聖一 O29
O30
橋本 光男 O1
橋本 安弘 O12
秦 浩一郎 O17
畠山 真吾 O12
羽淵 友則 O19
濱路 政嗣 S1-3
P4
浜名 洋 PL4
林 大祐 O1
林 泰弘 P3
早瀬 英子 P3
原田 俊平 O2
O4

ひ

菱田 理恵 S1-2
S1-3
人見 祐基 **S3-2**
P9
平山 敦大 O24
P14
平山 真敏 PL2
広瀬 祥子 O32

ふ

深江 彰太 O1
藤井 輝久 O32
藤井 直彦 O1
藤田 雄 O12
藤田 龍司 O20
藤村 吉博 O9
藤本 量 O29
藤山 信弘 **O19**
洲之上 昌平 O20

ほ

星野 仁彦 O7
細道 一善 **O16**

堀池 重夫 O2
堀江 友人 O8
堀見 孔星 **P7**
PL4
本庶 佑 **SL-2**
本庶 仁子 O15

ま

前川 平 S1-2
S1-3
増田 康史 O2
O4
O11
梶屋 安里 P9
俣野 哲朗 O26
松岡 裕 P7
PL4
松原 達也 O28
松原 るみ奈 P1
松山 剛久 O2
O4
松山 博之 O29
丸山 通広 O3

み

三浦 ひとみ O20
溝上 雅史 PL1
皆川 敬治 O13
宮崎 孔 P2
P8
宮崎 有紀 **O8**
PL3
宮澤 正顯 **S4-3**
宮寺 浩子 **O7**
美山 貴彦 **O15**
宮本 あすか O28
宮本 京子 P11
P16
P19
三輪 祐子 P7
P10
PL4

む

宗本 聖 O32
村井 悠紗 P2
村上 徹 O20

村上 礼一 O12
村口 篤 PL4
村田 浩一 P18
牟禮 一秀 P2
P8
も
望月 一弘 O13
本山 秀樹 S1-3
P4
百瀬 俊也 O9
盛 和行 **O12**
森島 泰雄 **学会賞受賞講演**
O16

や

八木 翔吾 O3
P6
八木 真太郎 O17
安尾 美年子 O20
安田 広康 O13
矢津田 旬二 PL2
矢内 綾佳 O32
柳川 泉一郎 **O25**
矢野 琢也 P5
屋部 登志雄 O16
山岡 愛子 O32
山岡 学 O14
山岸 弘哉 P4
山口 惠津子 O29
山崎 麻美 O24
P13
P14
山崎 智生 O24
P13
P14
山崎 尚也 O32
山中 和明 O1
山本 哲 P2
P8
山本 竜平 O19
山谷 金光 O12
八幡 信代 **P12**
八幡 真人 P12

ゆ

万木 紀美子 S1-2

S1-3

よ

吉澤 淳 **S1-2**
O17
吉村 了勇 O2
O4
O11
吉山 崇 O7
米本 佐代子 O1
米山 高弘 O12
米山 美穂子 O12

わ

和田 有紀 P9
渡邊 千秋 P3
渡邊 万央 O13
渡辺 守 P17
渡邊 由里香 P15
渡部 太郎 P17
渡井 至彦 P1

A

ArundhatiI, Anshu P12

D

DeWolf, Susan SL-3

F

Fu, Jianing SL-3

G

Geraghty, Daniel E O5

O31

Grinshpun, Boris SL-3

H

Hitomi, Yuki O21

Horinouchi, Tomoko O21

I

Iijima, Kazumoto O21

International, HLA and
KIR imputation network O6**J**Jia, Xiaoyuan **O21****K**

Kawai, Yosuke O21

Khor, Seik-Soon **O6**
O21
P9

Kojima, Kaname O21

L

Liu, Yu-Chi P12

M

Morris, Heather SL-3

N

Nagasaki, Masao O21

Nozu, Kandai O21

O

Obradovic, Aleksander SL-3

Omae, Yosuke O21

P

Polat, Meripet O27

Pyo, Chul-Woo O5

S

Savage, Thomas SL-3

Shen, Yufeng SL-3

Shono, Akemi O21

Shonts, Brittany SL-3

Siak, Jay P12

Singh Mehta, Jodhbir P12

Smith, Anajane O5

Sykes, Megan **SL-3****T**

Tokunaga, Katsushi O21

Z

Zuber, Julien SL-3

第26回 日本組織適合性学会大会 抄録集

2017年10月18日発行

発行 日本組織適合性学会（理事長 徳永 勝士）

編集 第26回 日本組織適合性学会大会 事務局（大会長 一戸 辰夫）

日本組織適合性学会（理事長 徳永 勝士）

〒113-0033 東京都文京区本郷 7-3-1

東京大学大学院医学系研究科 人類遺伝学分野内

印刷：レタープレス株式会社

〒739-1752 広島県広島市安佐北区上深川町809番地の 5

一人ひとりの Quality of Lifeの向上。 それが帝人ファーマの使命です。

帝人ファーマは医薬品と医療品の両分野から
医療に貢献できるトータルヘルスケアを
提供してまいります。



帝人ファーマ株式会社 〒100-8585 東京都千代田区霞が関3-2-1 (霞が関コモンゲート西館) <http://www.teijin-pharma.co.jp/>

善意と医療のかけ橋

善意の献血による血液製剤を通じ 高い倫理観と使命感をもって人びとの健康に貢献します

血漿分画製剤(液状・静注用免疫グロブリン製剤)

献血ヴェノグロブリン®IH5%静注

0.5g/10mL・1g/20mL・2.5g/50mL・5g/100mL・10g/200mL

(生物学的製剤基準 ポリエチレングリコール処理免疫グロブリン) **献血**

血漿分画製剤[静注用免疫グロブリン製剤(液状)]

献血ポリグロビン®N5%静注

0.5g/10mL
2.5g/50mL
5g/100mL

献血ポリグロビン®N10%静注

2.5g/25mL
5g/50mL
10g/100mL

(生物学的製剤基準「pH4処理酸性免疫グロブリン」) **献血**

血漿分画製剤(血液凝固阻止剤)

ノイアート®静注用 500単位・1500単位

(生物学的製剤基準 乾燥濃縮人アンチトロンビンⅢ) **献血**

血漿分画製剤

**クロスエイトMC静注用 250単位・500単位
1000単位・2000単位**

(生物学的製剤基準「乾燥濃縮人血液凝固第Ⅳ因子」) **献血**

血漿分画製剤

献血アルブミン5%静注 5g/100mL 12.5g/250mL **「JB」**

献血アルブミン25%静注 5g/20mL 12.5g/50mL **「ベネシス」**

(生物学的製剤基準 人血清アルブミン) **献血**

献血アルブミン20%静注 4g/20mL 10g/50mL **「JB」**

赤十字アルブミン25%静注 12.5g/50mL

薬価基準収載 **特定生物由来製品** **処方箋医薬品** (注意-医師等の処方箋により使用すること)

※効能・効果、用法・用量、禁忌・原則禁忌を含む使用上の注意等については、添付文書をご参照ください。

製造販売元

一般社団法人

JB 日本血液製剤機構

2016年12月作成

まだないくすりを
創るしごと。

世界には、まだ治せない病気があります。

世界には、まだ治せない病気とたたかう人たちがいます。

明日を変える一錠を創る。

アステラスの、しごとです。

明日は変えられる。



アステラス製薬株式会社

www.astellas.com/jp/

新発売

抗悪性腫瘍剤/プロテアソーム阻害剤

薬価基準収載

カイプロリス® 点滴静注用
10mg, 40mg

カルフィルゾミブ製剤

毒薬、処方箋医薬品^(注)

(注) 注意—医師等の処方箋により使用すること

Kyprolis
(carfilzomib)

効能・効果、用法・用量、警告、禁忌を含む使用上の注意等は添付文書をご参照ください。

資料請求先



小野薬品工業株式会社

〒541-8564 大阪市中央区久太郎町1丁目8番2号

2016年8月作成