ISSN 2186-9995
第 25 巻第 2 号（別冊） 平成 30 年 9 月 21 日発行
日本組織適合性学会誌
Vol. 25 No. 2 (Suppl), 2018

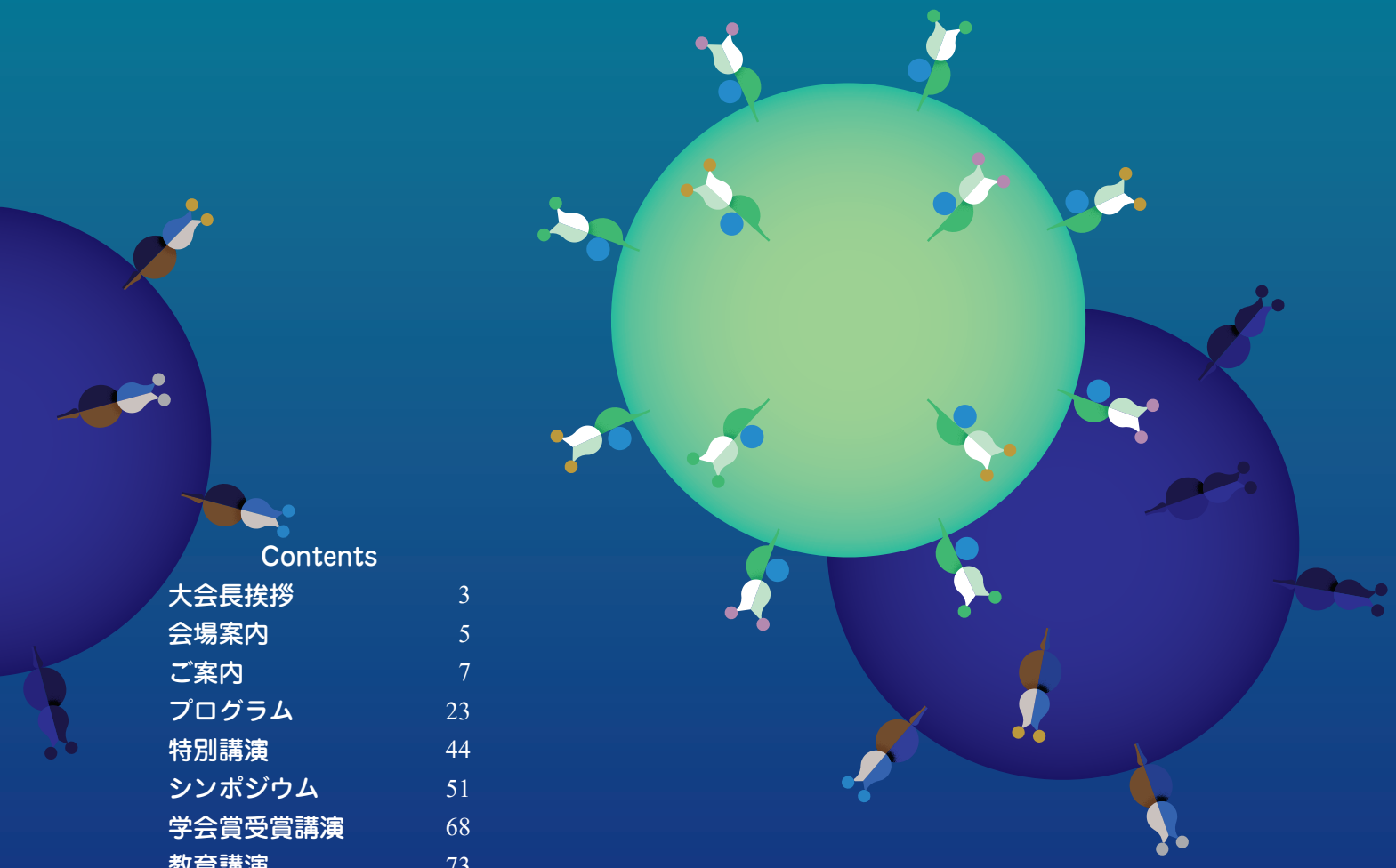
第 27 回 日本組織適合性学会大会　抄録集

MHC　多様性の科学

―基礎から“Precision Medicine”の実現へ―

The 27th Annual Meeting of the Japanese Society for Histocompatibility and Immunogenetics

Official Journal of the Japanese Society for Histocompatibility and Immunogenetics



Contents

大会長挨拶	3
会場案内	5
ご案内	7
プログラム	23
特別講演	44
シンポジウム	51
学会賞受賞講演	68
教育講演	73
ランチョンセミナー	79
学術奨励賞候補口演	89
一般口演発表	95
一般ポスター発表	119
索引	129

日　　時：2018年9月21日(金)～9月23日(日)
会　　場：まつもと市民芸術館（長野県松本市深志3-10-1）
大 会 長：太田 正穂　信州大学医学部 内科学第Ⅱ教室
副大会長：田中 榮司　信州大学医学部 内科学第Ⅱ教室

第27回
日本組織適合性学会大会

The 27th Annual Meeting of

the Japanese Society for Histocompatibility and Immunogenetics (JSHI)

In Matsumoto

MHC　多様性の科学
－基礎から“Precision Medicine”の実現へ－

日　　時：2018 年 9 月 21 日（金）～ 9 月 23 日（日）
会　　場：まつもと市民芸術館（長野県松本市深志 3-10-1）
大 会 長：太田　正穂　信州大学医学部　内科学第 II 教室
副 大 会 長：田中　榮司　信州大学医学部　内科学第 II 教室
大会事務局：信州大学医学部　内科学第 II 教室　内

ご挨拶

第 27 回日本組織適合性学会大会
大会長　太田 正穂
（信州大学医学部内科学第Ⅱ教室　特任教授）

このたび、第 27 回日本組織適合性学会大会を、2018 年 9 月 21 日（金）、22 日（土）、23 日（日）の 3 日間にわたり、まつもと市民芸術館で開催させていただくことになりました。松本では、1977 年に本学会の前身である日本組織適合性研究会を開催して以来、41 年ぶりの開催であり、感慨深く光栄に存じております。このような歴史と伝統のある本大会の会長を拝命していただき、理事長徳永先生はじめ、会員の皆様方にお礼申し上げます。

本大会は、高度な多型性と機能を有する MHC 研究の最新の進歩・進捗状況、臨床応用を見据えて「MHC 多様性の科学 ― 基礎から “Precision Medicine” の実現へ ― 」をテーマとしました。HLA の臨床現場への有用性は、個別化医療（personalized medicine）と言うよりもまさしく適確医療（precision medicine）の実現と思われます。特別講演には、Seiamak Bahram 先生（ストラスブール大学）と Marco Colonna 先生（ワシントン大学）のお二人をお招きいたしました。両先生は、獲得免疫と自然免疫における HLA の機能について顕著な業績を残しております。シンポジウムでは、「MHC の新たな非自己認識機構の解明に向けて－診断と治療システムの構築－」、「進化するがん免疫療法」、「移植と HLA：移植医療の現状と未来」および「HLA と疾患感受性」の 4 課題を企画致しました。大会最終日まで会員の皆様に満足していただけるような会になります様、スタッフ一丸となって準備をしております。本年度は会員皆様方の御協力により 55 題の一般演題を賜り誠にありがとうございました。また、開催にあたり、副会長の田中榮司教授、シンポジウムを企画して頂いた間陽子、安藤麻子、西村泰治、江川裕人、成瀬妙子、土屋尚之の諸先生方、このような企画に賛同し講演を快く引き受けて頂いた諸先生方、本学会の役員・評議員の先生方、学術集会運営委員の諸先生には篤く御礼申し上げます。さらに多大な協賛をいただきました企業・団体の皆様方には心より感謝申し上げます。

会場となるまつもと市民芸術館は、松本駅から徒歩 10 分程で、国宝松本城、美術館、松本の中心街にも気軽に出向くことが可能であります。気候に恵まれたこの時期、城下町松本にぜひ多くの皆様方に御参加して頂き、活発な御議論をお願い申し上げるとともに、本学会のますますの発展に寄与して頂けることを心より祈念しております。

大会組織（Organizing Committee）

大会長（President）

太田　正穂（Masao Ota）

副大会長（Vice-President）

田中　榮司（Eiji Tanaka）

プログラム委員 (Program Committee)

間　陽子（Yoko Aida）

安藤　麻子（Asako Ando）

江川　裕人（Hiroto Egawa）

土屋　尚之 (Naoyuki Tsuchiya)

成瀬　妙子（Taeko Naruse）

西村　泰治（Yasuharu Nishimura）

運営事務局 (Local Organizing Committee)

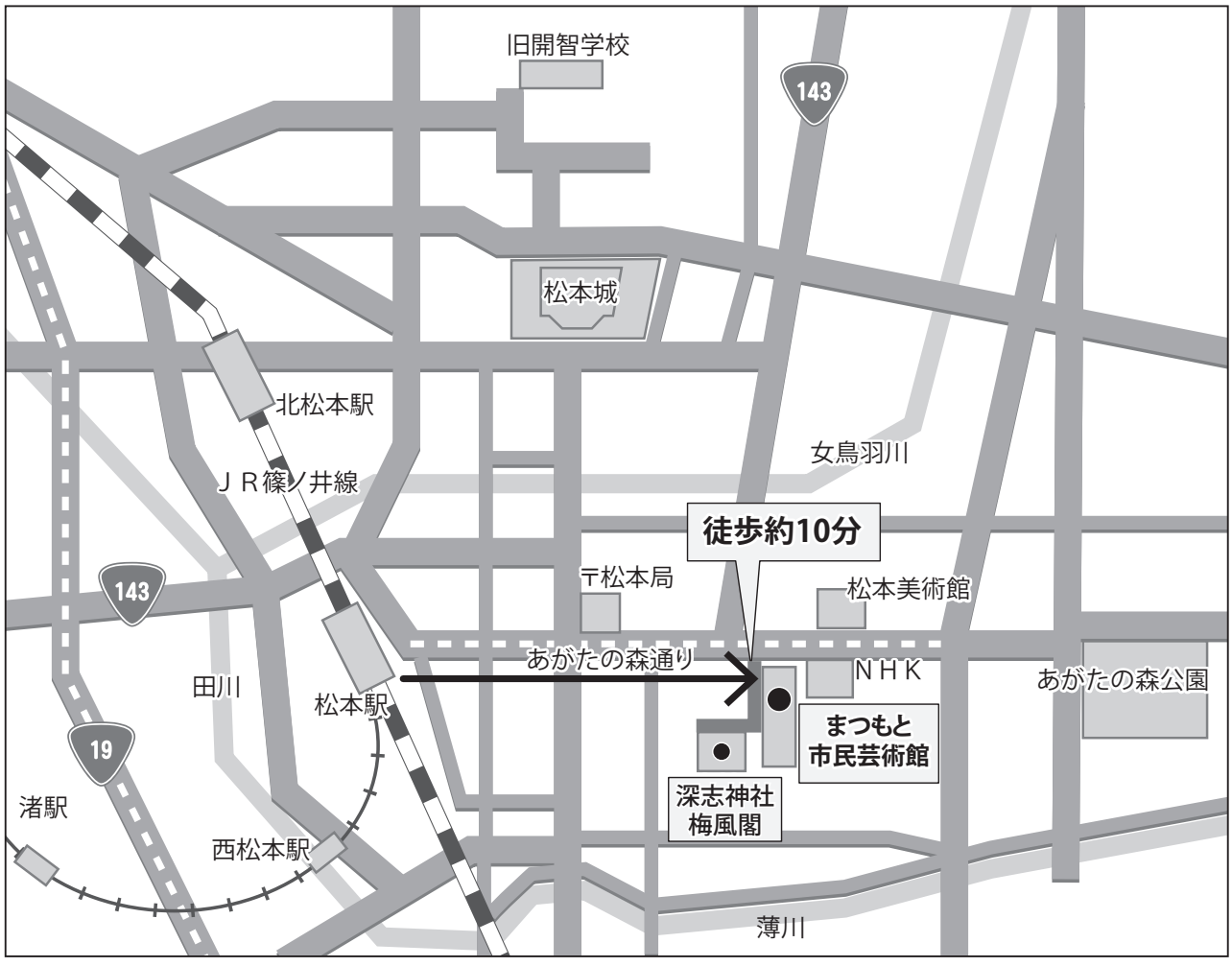
城下　智（Satoru Joshita）

佐々木　かほり（Kahori Sasaki）

北林　薫（Kaoru Kitabayashi）

羽尾　道子（Michiko Hao）

会場周辺案内図



■ JR 松本駅からの交通手段

駅前からあがたの森通りをまっすぐ徒歩で約 10 分

路線バス　• 北市内線東回り（系統番号 100）• 北市内線西回り（系統番号 110）
• 横田信大循環線（系統番号 120）• 信大横田循環線（系統番号 130）
• 並柳団地線（系統番号 23）
• 松本周遊バス「タウンスニーカー」東コース、南コース
いずれも「市民芸術館」で下車

タクシーの場合約５分

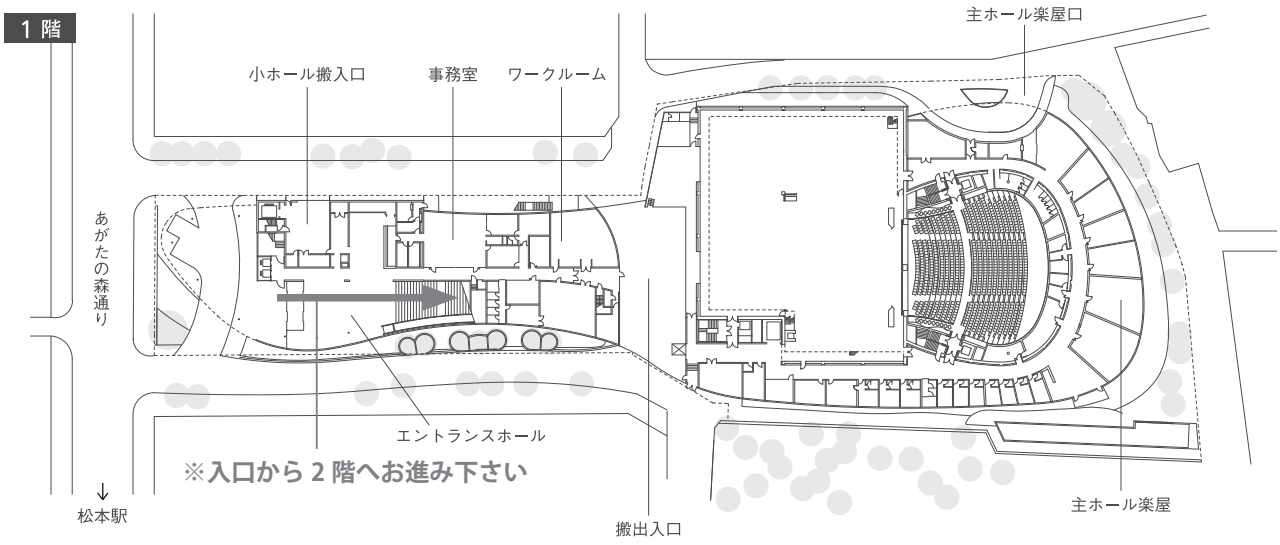
■大会会場

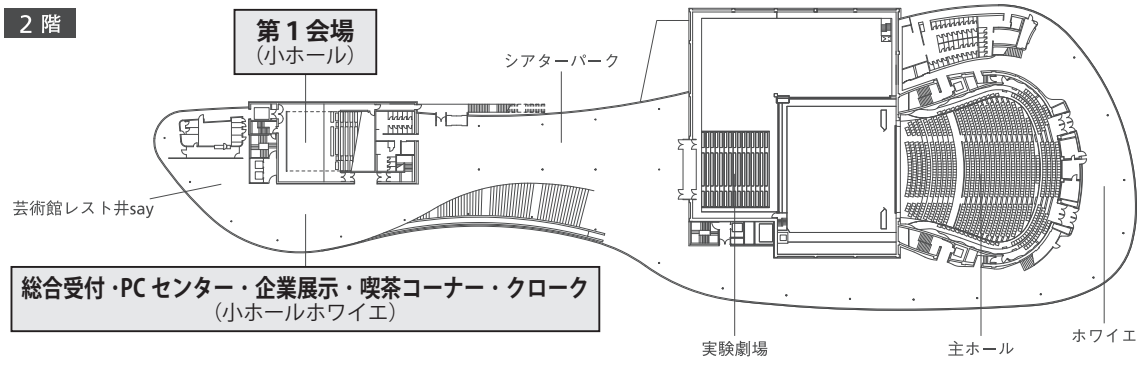
まつもと市民芸術館
〒 390-0815 長野県松本市深志 3-10-1
TEL 0263-33-3800

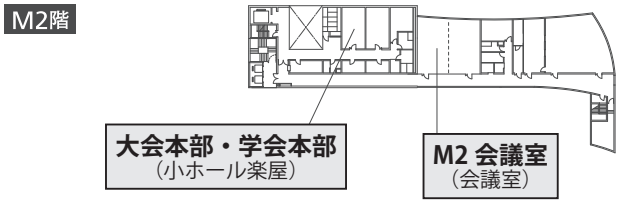
■意見交換会会場

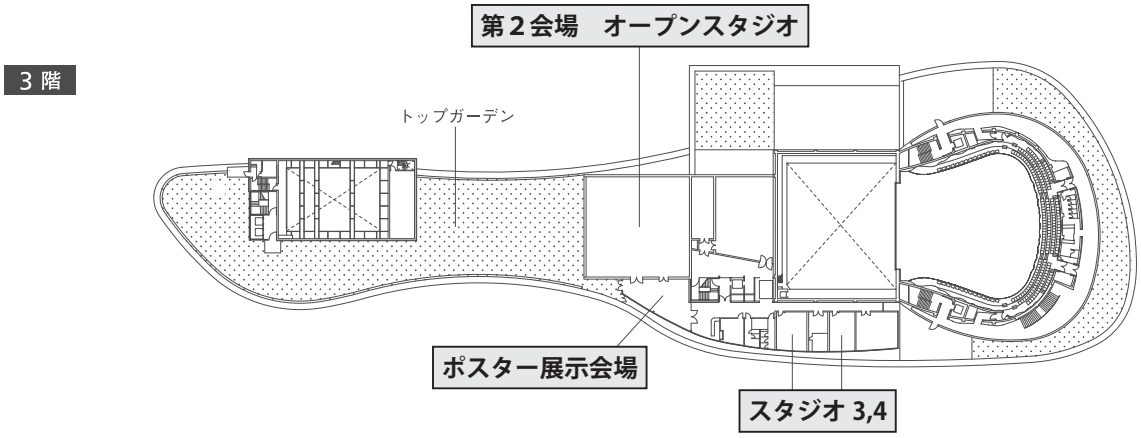
深志神社　梅風閣　３F 飛梅の間
〒 390-0815 長野県松本市深志 3-7-43
TEL 0263-32-6310
まつもと市民芸術館の脇の道をまっすぐ徒歩で約３分

会場図


1 階
主ホール楽屋口
小ホール搬入口
事務室
ワークルーム
あがたの森通り
エントランスホール
※入口から 2 階へお進み下さい
↓
松本駅
搬出入口
主ホール楽屋


2 階
第 1 会場
（小ホール）
シアターパーク
芸術館レスト井say
総合受付・PC センター・企業展示・喫茶コーナー・クローク
（小ホールホワイエ）
実験劇場
主ホール
ホワイエ


M2階
大会本部・学会本部
（小ホール楽屋）
M2 会議室
（会議室）


第 2 会場　オープンスタジオ
3 階
トップガーデン
ポスター展示会場
スタジオ 3,4

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、まつもと市民芸術館 2 階 小ホール（第 1 会場）ホワイエにて行います。

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

まつもと市民芸術館 2 階 小ホール（第 1 会場）ホワイエ

9 月 21 日（金） 11：30 ～ 18：30

9 月 22 日（土） 8：30 ～ 18：30

9 月 23 日（日） 8：30 ～ 15：30

◇ 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 27 回学会大会ホームページに掲載いたします。

◇ 年度会費支払い・入会受付

日本組織適合性学会への入会手続きおよび年度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。当日お預かりした荷物は必ず当日お受け取り下さい。

クロークの場所は登録受付でお伝えします。

9 月 21 日（金） 10：30 ～ 21：30

9 月 22 日（土） 8：30 ～ 19：20

9 月 23 日（日） 8：30 ～ 16：30

3．意見交換会

日　時：9 月 22 日（土）19：20 ～ 21：00
会　場：深志神社　梅風閣　3F　飛梅の間
参加費：一般 5,000 円　学生 4,000 円
　　まつもと市民芸術館より徒歩 3 分

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）で行ないます。

◆ 座長の皆様へ ◆

1．特別講演・シンポジウム・教育講演・QCWS 集会・学会賞・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、第 2 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）

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 2 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、第 2 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）

3．ポスター発表

◇ 座長受付

ご担当のセッションの開始 10 分前に会場にお越しください。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 5 分、討論 3 分です。

◆ 発表者の皆様へ ◆

1．特別講演・シンポジウム・教育講演・学会賞講演・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。（Microsoft PowerPoint 2013、2016 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おりません。

◇ 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、ご確認いただきます。

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、ご確認いただきます。

※　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でお願いいたします。

第 1 会場、第 2 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）

【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。

◇ COI に関する表示

スライドの冒頭に以下の表示を必ず挿入してください。

（様式1－A）口頭発表におけるCOI状態の開示
申告すべきCOI状態（過去1年）がない場合

日本組織適合性学会
COI開示

発表者名：組織太郎、東京次郎、◎京都三郎（◎代表者）

演題発表に関連し、発表者らに開示すべきCOI関係にある企業などはありません。

（様式1－A）申告すべきCOI状態（過去1年）がある場合

日本組織適合性学会
COI開示

発表者名：組織太郎、東京次郎、◎京都三郎（◎代表者）

演題発表に関連し、発表者らが開示すべきCOI関係にある企業などとして、
①顧問：
②株保有・利益：
③特許使用料：
④講演料：
⑤原稿料：
⑥治験・受託研究・共同研究費：
⑦奨学寄付金：
⑧寄付講座所属：
⑨贈答品などの報酬：

開示すべき内容がある項目のみ記載

（記載例）
講演料：　○○社
原稿料：　△△社
奨学寄付金：　□□社

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、2016 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おりません。

◇ 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、ご確認いただきます。

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、ご確認いただきます。

※　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 2 分、学術奨励賞候補口演は発表 10 分、討論 5 分です。時間厳守でお願いいたします。

第 1 会場、第 2 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）

【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３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。

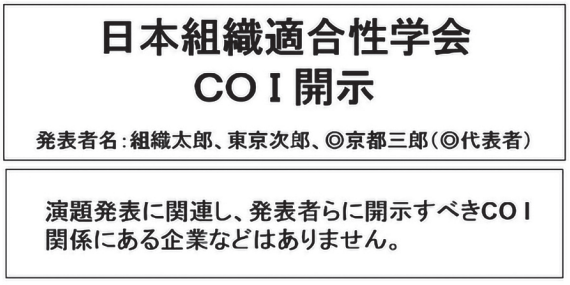
特に優秀と認められた演題の筆頭演者に学術奨励賞が授与されます。

日　時	9月22日（土）10：00 ～ 11：00
会　場	まつもと市民芸術館　小ホール（第１会場）
授　与	9月22日（土）19：20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。

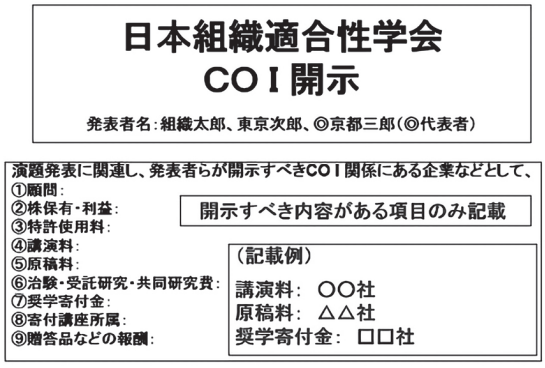
◇ COIに関する表示

スライドの冒頭に以下の表示を必ず挿入してください。

（様式１－A）口頭発表におけるCOI状態の開示
申告すべきCOI状態（過去1年）がない場合



（様式１－A）申告すべきCOI状態（過去1年）がある場合



３．ポスター発表

◇ 掲示期間

できるだけ9月21日（金）～ 9月22日（土）の２日間通して掲示してください。

◇ ポスター貼付、発表・討論、撤去時間

貼　付	9月21日（金）11：30 ～ 12：00
閲　覧	9月21日（金）12：00 ～ 18：30 9月22日（土）8：30 ～ 16：40
発表・討論	9月22日（土）16：40 ～ 17:40 ※プログラムの日程にしたがって、順番にご自身のポスター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	9月22日（土）17：40 ～ 18：10

◇ 発表者受付

発表開始15分前までに、会場にお越しください。発表時はご自身のポスター前で待機してください。

◇ 発表時間

発表・討論の時間は、発表５分、討論３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 2 m 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。
・COI に関する表示をポスターの末尾に必ず入れて下さい。

（様式1－B）ポスター発表におけるCOI状態（過去1年）の開示
ポスターの末尾に以下の様に開示する

演題発表に関連し、発表者らに開示すべきCOI関係にある企業などはありません。

或いは、

発表者のCOI開示

①顧問:
②株保有・利益:
③特許使用料:
④講演料:
⑤原稿料:
⑥治験・受託研究・共同研究費:
⑦奨学寄付金:
⑧寄付講座所属:
⑨贈答品などの報酬:

開示すべき内容がある項目のみ記載

（記載例）
講演料: ○○社
原稿料: △△社
奨学寄付金: □□社

・所定時間内に撤去されていないポスターは、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ございません。

日　　時：9 月 23 日（日）8：50 ～ 10：50
会　　場：まつもと市民芸術館　2 階　小ホール（第 1 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、ご留意ください。
内　　容：1）HLA の基礎知識（認定制度試験問題の解説を中心に）
　　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）
　　2）HLA と疾患の関連研究で用いる統計学的仮説検定
　　大橋順（東京大学大学院理学系研究科生物科学専攻）
　　3）同種造血幹細胞移植における HLA 適合度と移植成績
　　諫田淳也（京都大学医学部附属病院血液内科）

◇ 認定制度指導者講習会

第 27 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 2 企画、シンポジウム 4 企画、合計 7 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）シンポジウム 1『ＭＨＣの新たな非自己認識機構の解明に向けて　―診断と治療システムの構築―』
9 月 21 日（金）14：00 ～ 15：30
2）特別講演 1『MIC GENES : FROM THE LABORATORY TO THE CLINIC』
9 月 21 日（金）15：30 ～ 16：30
3）シンポジウム 2『がん免疫療法』
9 月 21 日（金）16：30 ～ 18：00
4）特別講演 2『Diversity, functions and immunoreceptors of Innate Lymphoid Cells』
9 月 22 日（土）11：00 ～ 12：00
5）シンポジウム 3『抗 HLA 抗体診療ガイドライン第一版について』
9 月 22 日（土）14：20 ～ 15：50
6）シンポジウム 4『HLA と疾患感受性』
9 月 22 日（土）17：40 ～ 19：10
7）教育講演（認定 HLA 技術者講習会を兼ねる）
9 月 23 日（日）8：50 ～ 10：50

◇ 22nd QCWS 集会

日　時：9 月 23 日（日）13：30 ～ 16：00
会　場：まつもと市民芸術館　2 階　小ホール（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	（13：30 ～ 14：20）	1　試料説明
		2　SSP 法
		3　SSO ルミネックス法－ LABType
		4　SSO ルミネックス法－ WAKFlow,Genosearch
		5　SBT 法－ Sanger、NGS
		6　総合解析（表記含む）
休　憩	（14：20 ～ 14：35）	
抗体検査結果解析	（14：35 ～ 15：25）	1　試料説明
		2　FCM 法－ FlowPRA
		3　抗体ルミネックス法－ LABScreen
		4　抗体ルミネックス法－ WAKFlow
		5　抗体ルミネックス法－ LIFECODES
		6　その他検査法およびクロスマッチ
		7　日本移植学会連携　全血クロスマッチ
		8　総合解析

総合討論・質疑応答（15：25 ～ 16：00）

◇ 認定制度 模擬試験

日　時：9 月 23 日（日）11：00 ～ 12：00
会　場：まつもと市民芸術館　3 階オープンスタジオ（第 2 会場）

◇ 認定制度 本試験

日　時：9 月 23 日（日）11：00 ～ 12：00
会　場：まつもと市民芸術館　M2 階　M2 会議室

◇ 認定証授与のご案内

認定試験合格者ならびに更新者は 9 月 23 日（日）14：00 ～ 16：30 に総合受付に掲示します。認定証（新規分、更新分）の授与は、9 月 23 日（日）14：00-16：30 にスタジオ 4（3 階）にて行います。

◇ 初心者講習会 –（講義）

日　時：9 月 21 日（金）19:00 ～ 19:40
会　場：まつもと市民芸術館　3 階　オープンスタジオ（第 2 会場）

◇ 初心者講習会 –1

日　時：9 月 21 日（金）19：50 ～ 21：00
会　場：まつもと市民芸術館　3 階　オープンスタジオ（第 2 会場）

◇ 初心者講習会 –2

日　時：9 月 21 日（金）19：50 ～ 21：00
会　場：まつもと市民芸術館　3 階　スタジオ 4

◇ 会議等日程

理事会	9 月 21 日（金）	8 ：40 ～ 10：40	M2 階　M2 会議室
評議員会	9 月 21 日（金）	10：50 ～ 11：50	M2 階　M2 会議室
将来構想委員会	9 月 22 日（土）	8 ：40 ～ 9 ：00	M2 階　M2 会議室
QCWS 部会	9 月 22 日（土）	12：00 ～ 13：00	M2 階　M2 会議室
総会	9 月 22 日（土）	13：00 ～ 13：30	2 階　小ホール（第 1 会場）
認定制度委員会	9 月 23 日（日）	12：00 ～ 13：30	M2 階　M2 会議室
QCWS 集会	9 月 23 日（日）	13：30 ～ 16：00	2 階　小ホール（第 1 会場）
認定証授与	9 月 23 日（日）	14：00 ～ 16：30	3 階　スタジオ 4

◇ 企業展示

日　時：9 月 21 日（金）11：30 ～ 18：30
　　9 月 22 日（土）　9：00 ～ 18：30
　　9 月 23 日（日）　9：00 ～ 15：00
会　場：まつもと市民芸術館　2 階　小ホール（第 1 会場）ホワイエ

◆ 事務局・問い合わせ先 ◆

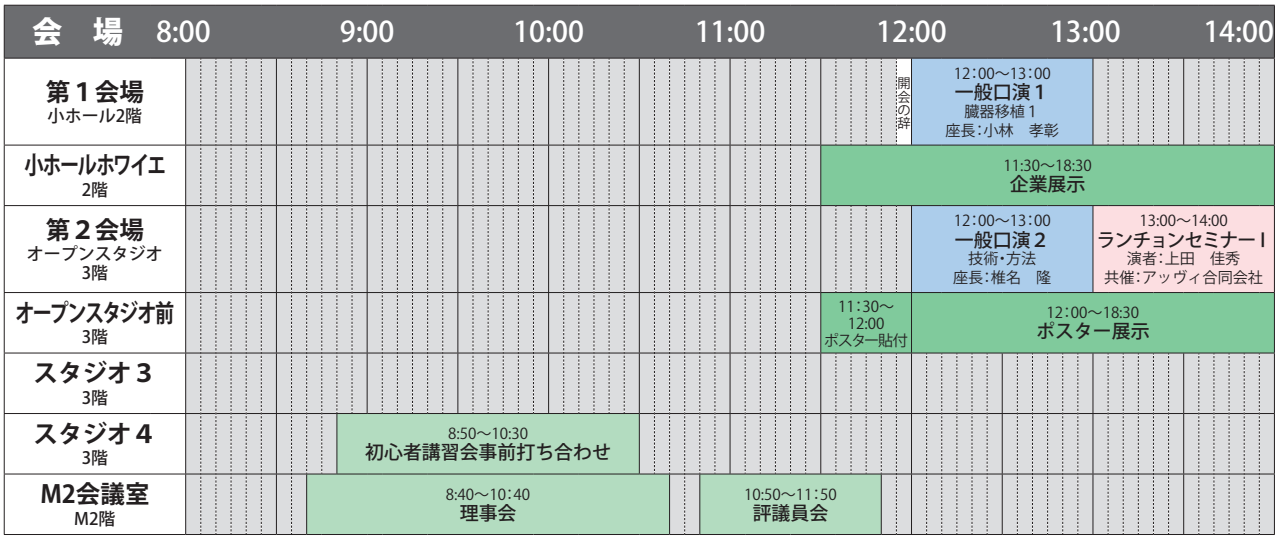
◇ 大会事務局

第 27 回日本組織適合性学会大会　事務局
信州大学医学部内科学第Ⅱ教室
〒 390-8621
長野県松本市旭 3-1-1
TEL：0263-37-2634
E-mail：jshi2018@shinshu-u.ac.jp

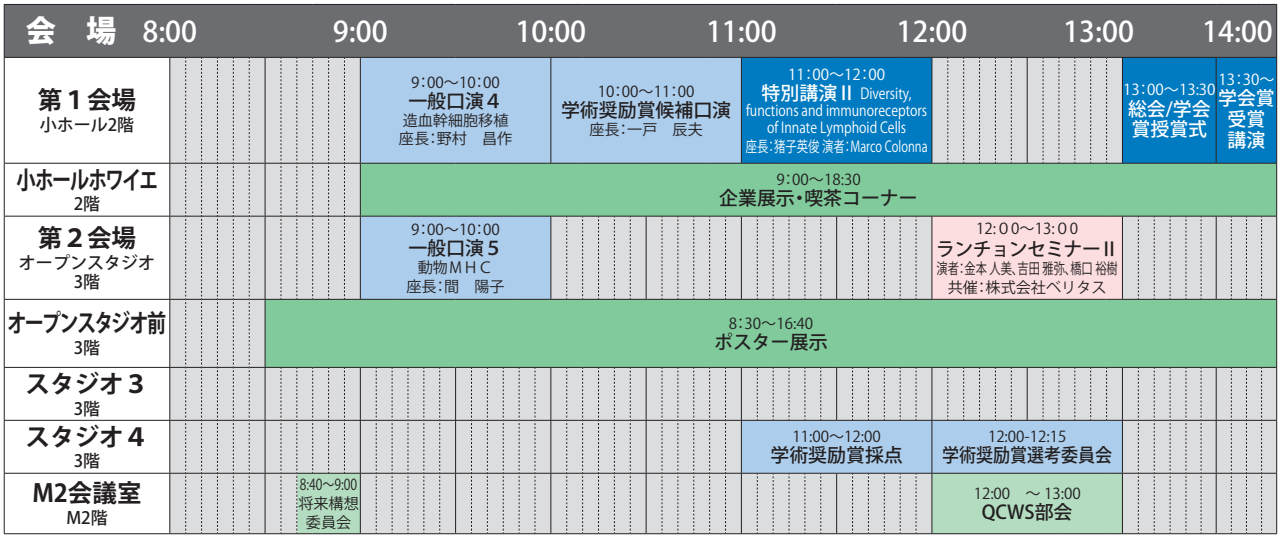
◇ 学術集会運営事務局

株式会社プロコムインターナショナル
〒 135-0063
東京都江東区有明 3-6-11　TFT ビル東館 9F
TEL：03-5520-8821
E-mail：jshi27@procomu.jp

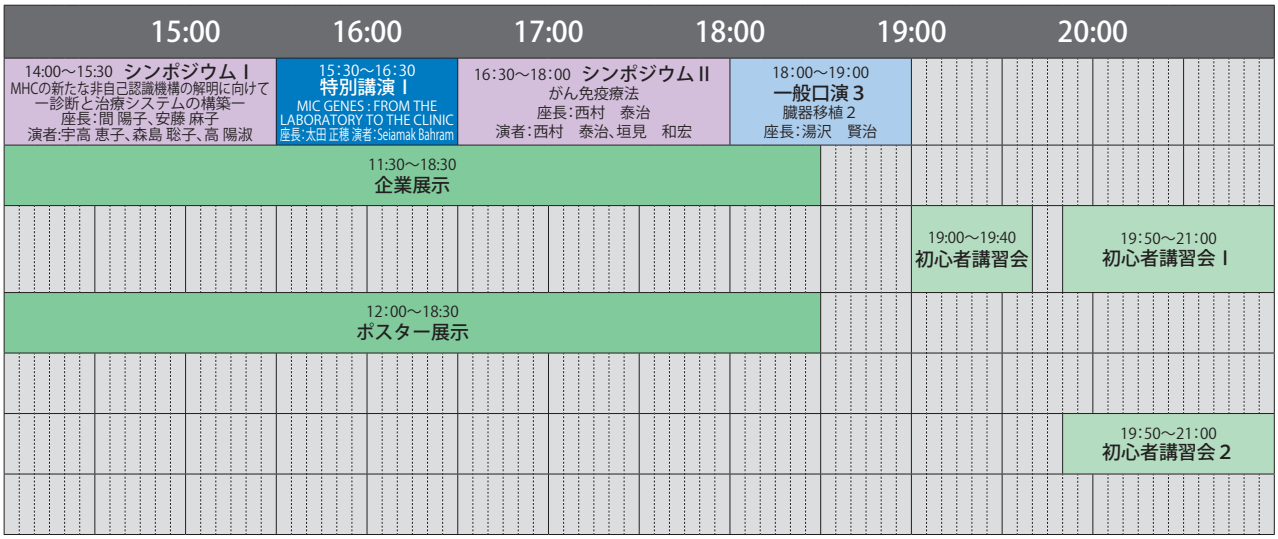
平成30年9月21日（金）

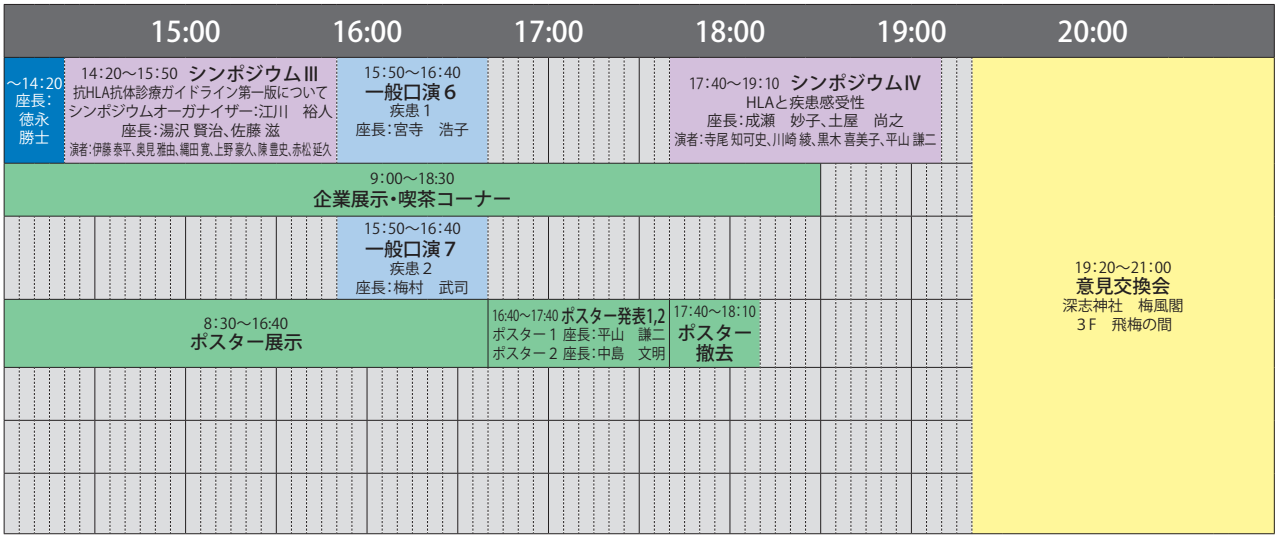


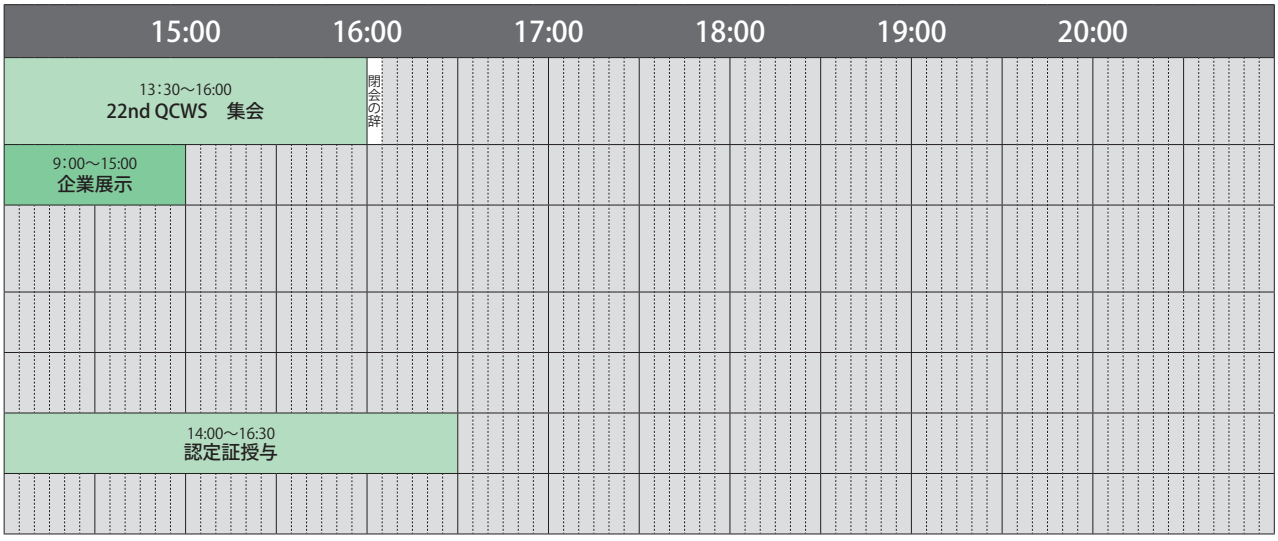
平成30年9月22日（土）



平成30年9月23日（日）


15:00
16:00
17:00
18:00
19:00
20:00
14:00〜15:30 シンポジウムⅠ
MHCの新たな非自己認識機構の解明に向けて
ー診断と治療システムの構築ー
座長:間 陽子、安藤 麻子
演者:宇高 恵子、森島 聡子、高 陽淑
15:30〜16:30
特別講演Ⅰ
MIC GENES : FROM THE LABORATORY TO THE CLINIC
座長:太田 正穂 演者:Seiamak Bahram
16:30〜18:00 シンポジウムⅡ
がん免疫療法
座長:西村 泰治
演者:西村 泰治、垣見 和宏
18:00〜19:00
一般口演3
臓器移植2
座長:湯沢 賢治
11:30〜18:30
企業展示
19:00〜19:40
初心者講習会
19:50〜21:00
初心者講習会Ⅰ
12:00〜18:30
ポスター展示
19:50〜21:00
初心者講習会2


15:00
16:00
17:00
18:00
19:00
20:00
〜14:20
座長:
徳永
勝士
14:20〜15:50 シンポジウムⅢ
抗HLA抗体診療ガイドライン第一版について
シンポジウムオーガナイザー:江川 裕人
座長:湯沢 賢治、佐藤 滋
演者:伊藤 泰平、奥見 雅由、縄田 寛、上野 豪久、隆 豊史、赤松 延久
15:50〜16:40
一般口演6
疾患1
座長:宮寺 浩子
17:40〜19:10 シンポジウムⅣ
HLAと疾患感受性
座長:成瀬 妙子、土屋 尚之
演者:寺尾 知可史、川崎 綾、黒木 喜美子、平山 謙二
9:00〜18:30
企業展示・喫茶コーナー
15:50〜16:40
一般口演7
疾患2
座長:梅村 武司
8:30〜16:40
ポスター展示
16:40〜17:40 ポスター発表1,2
ポスター1 座長:平山 謙二
ポスター2 座長:中島 文明
17:40〜18:10
ポスター
撤去
19:20〜21:00
意見交換会
深志神社 梅風閣
3F 飛梅の間


15:00
16:00
17:00
18:00
19:00
20:00
13:30〜16:00
22nd QCWS 集会
閉会の辞
9:00〜15:00
企業展示
14:00〜16:30
認定証授与

第27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

あすか製薬株式会社

アズサイエンス株式会社

アステラス製薬株式会社

アッヴィ合同会社

株式会社イナリサーチ

株式会社イムコア

エーザイ株式会社

株式会社エスアールエル

MSD 株式会社

小野薬品工業株式会社

ギリアド・サイエンシズ株式会社

久保田商事株式会社

興和創薬株式会社

ジェノダイブファーマ株式会社

GenDx

シスメックス株式会社

大日本住友製薬株式会社

武田薬品工業株式会社

株式会社東芝

東ソー株式会社

トミーデジタルバイオロジー株式会社

日本製薬株式会社

バイエル薬品株式会社

富士フイルム和光純薬株式会社

ブリストル・マイヤーズ スクイブ株式会社

株式会社ベリタス

株式会社理研ジェネシス

ルミネックス・ジャパン株式会社

株式会社ワールドフュージョン

湧永製薬株式会社

医療機関・団体等

かねばこ内科クリニック

佐藤病院

信州大学医学部内科学第二教室

信州大学膵臓グループ

信州大学第二内科同門会

関口内科クリニック

せき内科クリニック

長野県赤十字血液センター

野沢医院

ひろおか上條クリニック

2018年8月7日　現在

プログラム

特別講演 I　　9月21日（金）15 : 30〜16 : 30　　第 1 会場　小ホール

座長：太田　正穂（信州大学医学部　内科学第Ⅱ教室）

SL-1　MIC GENES : FROM THE LABORATORY TO THE CLINIC

Seiamak Bahram, MD, PhD

Professor of Medicine (Immunology), School of Medicine, Strasbourg University, Strasbourg, France

特別講演 II　　9月22日（土）11 : 00〜12 : 00　　第 1 会場　小ホール

座長：猪子　英俊（ジェノダイブファーマ　株式会社）

SL-2　Diversity, functions and immunoreceptors of Innate Lymphoid Cells

Marco Colonna

Washington University School of Medicine, St. Louis, MO, USA

シンポジウム I　　9月21日（金）14 : 00〜15 : 30　　第 1 会場　小ホール

MHCの新たな非自己認識機構の解明に向けて　ー診断と治療システムの構築ー

座長：間　陽子（理化学研究所研究開拓本部）
安藤　麻子（ジェノダイブファーマ株式会社・東海大学医学部）

S1-1　臨床を支える組織適合性検査の現状と課題

高　陽淑

日本赤十字社　近畿ブロック血液センター　検査三課

S1-2　造血細胞移植に関わる新たなアロ免疫認識機構の解明

森島　聡子

琉球大学大学院医学研究科　内分泌代謝・血液・膠原病内科学講座（第二内科）

S1-3　腫瘍組織における抗原提示

宇高　恵子、小松　利広、野口　安史、加藤　絵梨香

高知大学医学部免疫学

シンポジウムII　9月21日（金）16：30〜18：00　第1会場　小ホール

がん免疫療法

座長：西村　泰治（熊本大学 大学院生命科学研究部 免疫識別学分野）

S2-1　がん免疫療法における HLA 多型解析の重要性

西村　泰治[1,2]、冨田　雄介[2,3]、鶴田　未季[2,4]、入江　厚[2]、吉武　義泰[4]、中山　秀樹[4]、千住　覚[2]

[1] 熊本大学　生命資源研究・支援センター
[2] 熊本大学　大学院生命科学研究部　免疫識別学分野
[3] 熊本大学　大学院生命科学研究部　呼吸器内科学分野
[4] 熊本大学　大学院生命科学研究部　歯科口腔外科学分野

S2-2　ネオアンチゲンを標的としたがん免疫療法

垣見　和宏

東京大学医学部附属病院　免疫細胞治療学講座
理化学研究所　医科学イノベーションハブ　がん免疫データ多層統合ユニット

シンポジウムIII　　9月22日（土）14：20〜15：50　　第1会場　小ホール

抗HLA抗体診療ガイドライン第一版について

シンポジウムオーガナイザー：江川　裕人（東京女子医科大学消化器外科学）
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）
佐藤　滋（秋田大学医学部附属病院腎疾患先端医療センター）

S3-1　肝移植における抗 HLA 抗体の意義

赤松　延久、長谷川　潔

東京大学医学部　人工臓器移植外科

S3-2　膵移植における抗体陽性診療に関するエビデンス

伊藤　泰平[1]、剣持　敬[1]、栗原　啓[1]、河合　昭浩[1]、曾田　直弘[1]、佐藤　滋[2]、江川　裕人[3]

[1] 藤田保健衛生大学医学部　移植・再生医学
[2] 秋田大学医学部　腎泌尿器科学
[3] 東京女子医科大学　消化器外科

S3-3　小腸移植と抗 HLA 抗体

上野　豪久[1]、岡島　英明[2]、福田　晃也[3]、松浦　俊治[4]、山田　洋平[5]、和田　基[6]

[1] 大阪大学 医学部 小児成育外科
[2] 京都大学　医学部　肝胆膵移植外科
[3] 国立成育医療研究センター・臓器移植センター
[4] 九州大学　医学部　小児外科
[5] 慶応義塾大学医学部小児外科
[6] 東北大学医学部小児外科

S3-4　臓器移植抗体陽性診療ガイドライン〜腎移植〜

奥見　雅由

東京女子医科大学　泌尿器科

S3-5　肺移植における抗 HLA 抗体診療の現状

陳　豊史、合地　史明、豊　洋次郎、中島　大輔、濱路　政嗣、大角　明宏、伊達　洋至

京都大学大学院医学研究科 呼吸器外科

S3-6　抗 HLA 抗体診療ガイドライン第一版　心臓

縄田　寛[1]、福嶌　教偉[2]、斎藤　俊輔[3]、網谷　英介[4]、木村　祐樹[2]、布田　伸一[5]、佐藤　滋[6]、江川　裕人[7]

[1] 東京大学大学院医学系研究科医療品質評価学講座
[2] 国立循環器病研究センター移植医療部
[3] 国際医療福祉大学心臓血管外科
[4] 東京大学医学部 循環器内科
[5] 東京女子医科大学医学部重症心不全制御学
[6] 秋田大学医学部附属病院腎疾患先端医療センター
[7] 東京女子医科大学医学部消化器・一般外科

シンポジウムIV　9月22日（土）17：40〜19：10　第1会場　小ホール

HLAと疾患感受性

座長：成瀬　妙子（東京医科歯科大学難治疾患研究所分子病態）
土屋　尚之（筑波大学医学医療系　分子遺伝疫学研究室）

S4-1　**デングウイルス感染樹状細胞によるT細胞の活性化**

平山　謙二

長崎大学熱帯医学研究所　免疫遺伝学

S4-2　**多様な免疫抑制タンパク質 HLA-G の機能・構造解析**
Functional and structural analysis of HLA-G isoforms

黒木　喜美子

北海道大学　大学院薬学研究院　生体分子機能学研究室

S4-3　**高安動脈炎の HLA 解析と病態解明**

寺尾　知可史

理化学研究所　生命医科学研究センター　統計解析研究チーム
静岡県立総合病院臨床研究部
静岡県立大学薬学部ゲノム病態解析講座

S4-4　**膠原病と *HLA* - ANCA 関連血管炎を中心に**

川崎　綾

筑波大学　医学医療系　分子遺伝疫学

学会賞受賞講演　9月22日（土）13：30〜14：20　第1会場　小ホール

座長：徳永　勝士（東京大学大学院医学系研究科人類遺伝学分野）

私と HLA

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

教育講演　9月23日（日）8：50〜10：50　第1会場　小ホール

座長：太田　正穂（信州大学医学部　内科学第Ⅱ教室）

EL-1　**HLA の基礎知識（認定制度試験問題の解説を中心に）**

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-2　**HLA と疾患の関連研究で用いる統計学的仮説検定**

大橋　順

東京大学大学院理学系研究科生物科学専攻

EL-3　**同種造血幹細胞移植における HLA 適合度と移植成績**

諫田　淳也

京都大学医学部附属病院　血液内科

ランチョンセミナー I　9月21日（金）13：00〜14：00　第2会場　オープンスタジオ
C型肝炎治療

座長：田中　榮司（信州大学医学部内科学第二教室）

LS1-1　**C 型肝炎の最新知識 〜ウイルス発見から 29 年の医学の進歩〜**

上田　佳秀

京都大学大学院医学研究科　消化器内科

（共催：アッヴィ合同会社）

ランチョンセミナー II　9月22日（土）12：00〜13：00　第2会場　オープンスタジオ
移植におけるクロスマッチ前処理の最適化と抗HLA抗体スクリーニング試薬の比較検討

座長：横沢　佑弥（株式会社ベリタス技術グループ）

LS2-1　**EasySep Direct によるクロスマッチ前処理の最適化**

金本　人美、橋口　裕樹

福岡赤十字病院 移植センター 移植細胞研究課

LS2-2　**抗 HLA 抗体スクリーニング試薬の LABScreen PRA と LABScreen Mixed の比較検討における LABScreen Mixed の有用性**

吉田　雅弥、田中　希歩、黒川　滝、龍　正樹

熊本赤十字病院 検査部

LS2-3　**LABScreen 試薬（Mixed, PRA, Single Antigen）のデータ比較とそこから見えてくるもの**

橋口　裕樹、金本　人美

福岡赤十字病院 移植センター 移植細胞研究課

（共催：株式会社ベリタス）

ランチョンセミナーIII　9月23日（日）12：10〜13：15　第２会場　オープンスタジオ

Update on NGS HLA typing strategies and its clinical use

座長：近藤　直人（株式会社理研ジェネシス）
Wietse Mulder（GenDx）

LS3-1　NGS HLA typing strategies supporting T-cell epitope matching in solid organ transplantation

Eric Spierings

Laboratory of Translational Immunology, University Medical Center Utrecht, Utrecht University, Utrecht, Netherlands,

LS3-2　Update on NGS strategies for high resolution HLA typing and Chimerism Monitoring

Wietse Mulder PhD, CEO

GenDx

LS3-3　がんゲノム解析における HLA 解析の意義と問題点

河津　正人[1]、佐藤　一仁[2]、上野　敏秀[1]、間野　博行[1]

[1] 国立がん研究センター研究所　細胞情報学分野
[2] 埼玉県立がんセンター　消化器外科

（共催：株式会社理研ジェネシス・GenDX）

22nd　QCWS集会　　9月23日（日）13 : 30〜16 : 00　　第 1 会場　小ホール

タイピング結果解析（13 : 30 〜 14 : 20）

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
　　金本　人美（日本赤十字社　福岡赤十字病院）
3　SSO ルミネックス法ー LABType
　　内田　みゆき（日本赤十字社　血液事業本部　中央血液研究所）
4　SSO ルミネックス法ー WAKFlow,Genosearch
　　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）
5　SBT 法ー Sanger,NGS
　　奥平　裕子（ジェノダイブファーマ株式会社）
6　総合解析（表記含む）
　　黒田　ゆかり（日本赤十字社　九州ブロック血液センター）

休憩（14 : 20 〜 14 : 35）

抗体検査結果解析（14 : 35 〜 15 : 25）

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 法ー FlowPRA
　　高山　智美（大阪急性期・総合医療センター）
3　抗体ルミネックス法ー LABScreen
　　石塚　敏（東京女子医科大学病院）
4　抗体ルミネックス法ー WAKFlow
　　前島　理恵子（帝京大学医学部附属病院）
　　蟹井　はるか（帝京大学医学部附属病院）
5　抗体ルミネックス法ー LIFECODES
　　小山　暁史（東海大学医学部付属病院）
6　その他検査法およびクロスマッチ
　　藤原　孝記（帝京大学医学部附属病院）
7　日本移植学会連携　全血クロスマッチ
　　橋口　裕樹（日本赤十字社　福岡赤十字病院）
8　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）

総合討論・質疑応答（15 : 25 〜 16 : 00）

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）
　　高　陽淑（日本赤十字社　近畿ブロック血液センター）

会員研究発表（学術奨励賞候補口演）

学術奨励賞候補口演　　**9月22日（土）10：00〜11：00**　　第1会場　小ホール

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）

PL-1　全ゲノムシークエンス解析を用いた感冒薬関連重症薬疹（CM-SJS/TEN）発症に関わる遺伝要因の網羅的探索

○人見　祐基[1]、Seik-Soon Khor[1]、上田　真由美[2]、河合　洋介[1]、外園　千恵[3]、木下　茂[2]、
長崎　正朗[4]、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] 京都府立医科大学大学院感覚器未来医療学講座
[3] 京都府立医科大学眼科学教室
[4] 東北大学東北メディカル・メガバンク機構

PL-2　次世代シーケンサー（NGS）によるアカゲザル MHC クラス I 遺伝子群新規アレルタイピングの試み

○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

PL-3　KIBAG -- KIR Genotype Imputation with Attribute Bagging

○ Seik-Soon Khor[1]、Xiuwen Zheng[2]、Akiko Ishitani[3]、Fumihiro Azuma[4]、Chul-Woo Pyo[5]、
Yosuke Omae[1]、Toshio Yabe[4]、Daniel E Geraghty[5]、Katsushi Tokunaga[1]

[1] Department of Human Genetics, Graduate School of Medicine, The University of Tokyo, Bunkyo-ku, Japan.
[2] Department of Biostatistics, University of Washington, Seattle, WA, USA.
[3] Nara Medical University, Kashihara, Nara 634, Japan.
[4] Japanese Red Cross Kanto-Koshinetsu Block Blood Center, Tokyo, Japan.
[5] Clinical Research Division, Fred Hutchinson Cancer Research Center, Seattle, WA, USA.

会員研究発表（口演）

一般口演１／臓器移植１　　9月21日（金）12：00〜13：00　　第１会場　小ホール

座長：小林　孝彰（愛知医科大学　医学部　外科学講座）

O-1　DSA 陽性症例に対するクロスマッチテストについての検討

○蔦原　宏一[1]、高山　智美[2]、田中　亮[1]、深江　彰太[1]、吉永　光宏[1]、川村　憲彦[1]、中川　勝弘[1]、谷川　剛[1]、高尾　徹也[1]、山口　誓司[1]

[1] 大阪急性期・総合医療センター　泌尿器科
[2] 大阪急性期・総合医療センター　移植支援検査センター

O-2　De novo DSA 産生を抑制に導く、レシピエント・ドナー HLA の組み合わせの検討

○友杉　俊英[1]、岩﨑　研太[2]、二村　健太[1]、岡田　学[1]、平光　高久[1]、辻田　誠[1]、後藤　憲彦[1]、鳴海　俊治[1]、渡井　至彦[1]、小林　孝彰[3]

[1] 名古屋第二赤十字病院　移植外科
[2] 愛知医科大学　腎疾患・移植免疫学寄附講座
[3] 愛知医科大学　腎移植外科

O-3　de novo DSA 産生と PK 解析

○奥村　真衣[1]、渡邉　恵[3]、松岡　裕[1]、堀見　孔星[1]、三輪　祐子[2]、岩﨑　研太[2]、打田　和治[2]、小林　孝彰[1]

[1] 愛知医科大学腎移植外科
[2] 腎疾患移植免疫学寄付講座
[3] レシピエント移植コーディネーター

O-4　術前 DSA 陽性で LABScreen 継続検査を行った２例

○盛　和行[1]、對馬　優子[2]、樺澤　憲治[1,3]、米山　美穂子[3]、村上　礼一[4]、藤田　雄[4]、得居　範子[1]、山本　勇人[1]、今井　篤[5]、畠山　真吾[1]、米山　高弘[1]、橋本　安弘[5]、古家　琢也[1]、山谷　金光[3]、齋藤　久夫[3]、鈴木　唯司[3]、鳴海　俊治[6]、大山　力[1,5]

[1] 弘前大学大学院 医学研究科 泌尿器科学講座
[2] 弘前大学大学院 医学研究科 社会医学講座
[3] 公益財団法人 鷹揚郷腎研究所 弘前病院
[4] 弘前大学大学院 医学研究科 循環器腎臓内科学講座
[5] 弘前大学大学院 医学研究科 先進移植再生医学講座
[6] 名古屋第二赤十字病院第二移植外科

O-5　DSA 産生 B 細胞の機能解析に向けた in vitro 培養系の確立とヒト化マウスの作製

○野田　貴幸[1,2]、岩﨑　研太[3]、三輪　祐子[3]、相原　祐子[3]、河野　あゆみ[3]、斎藤　寛子[1]、小林　孝彰[2]

[1] 愛知医科大学病院薬剤部
[2] 愛知医科大学腎移植外科
[3] 愛知医科大学腎疾患・移植免疫寄附講座

O-6　移植腎長期生着患者における補体非結合性 DSA について

○安尾　美年子、石塚　敏、小林　悠梨、藤田　龍司、三浦　ひとみ

東京女子医科大学　中央検査部　移植関連検査室

一般口演２／技術・方法　　9月21日（金）12：00〜13：00　　第２会場　オープンスタジオ

座長：椎名　隆（東海大学医学部基礎医学系分子生命科学）

O-7　HLA Expression Typing に向けて：Ectopic Expression Assay による HLA アレルレベルの RNA 発現解析法の開発

○水谷　晃子[1,2]、重成　敦子[1]、佐藤　忠之[3]、田中　正史[1]、椎名　隆[1]

[1] 東海大学医学部基礎医学系分子生命科学
[2] 帝京平成大学健康メディカル学部
[3] 東海大学生命科学統合支援センター

O-8　HLA Expression Typing に向けて：キャプチャー RNA-Seq 解析による末梢単核球における HLA アレル間の RNA 発現量比較

○椎名　隆[1]、Fumiko Yamamoto[1,2]、鈴木　進悟[1]、重成　敦子[1]、伊藤　さやか[1]、水谷　晃子[1]、田中　正史[1]、森島　聡子[3]、村田　誠[4]、森島　泰雄[5]

[1] 東海大学医学部
[2] Stanford Blood Center, Stanford Health Care
[3] 琉球大学医学部
[4] 名古屋大学大学院
[5] 愛知医科大学医学部

O-9　エピトープが異なる HLA 抗体の臨床的意義の評価

○中野　学[1]、髙橋　大輔[2]、宮崎　孔[1]、小林　一[3]、佐藤　進一郎[1]、池田　久實[4]、山本　哲[4]、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] 日本赤十字社中央血液研究所
[3] 帯広厚生病院
[4] 北海道赤十字血液センター

O-10　O-10 は口演２からポスター２（P-13）に変更になりました。

O-11　日赤内臍帯血バンクで使用する LABScreen Mixed のカットオフ検討

○中島　文明[1]、加藤　和江[2]、髙橋　大輔[1]、小林　洋紀[3]、高　陽淑[4]、黒田　ゆかり[5]、宮崎　孔[6]、東　史啓[3]、柴　雅之[1]、高梨　美乃子[2]、永井　正[1]、佐竹　正博[1]

[1] 日本赤十字社中央血液研究所
[2] 日本赤十字社血液事業本部
[3] 関東甲信越ブロック血液センター
[4] 近畿ブロック血液センター
[5] 九州ブロック血液センター
[6] 北海道ブロック血液センター

O-12　*HLA* 遺伝子関連研究における並べ替え検定を用いた有意水準の設定

○大橋　順[1]、西田　奈央[2]、徳永　勝士[3]

[1] 東京大学大学院理学系研究科
[2] 国立研究開発法人国立国際医療研究センター・肝炎免疫研究センター
[3] 東京大学大学院医学系研究科

一般口演３／臓器移植２　　9月21日（金）18：00〜19：00　　第１会場　小ホール

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-13　MEK 阻害剤トラメチニブはラット肺移植後の胸腺機能を温存しつつ遅発性拒絶を抑制する

○進藤　岳郎[1]、高萩　亮宏[2]、陳　豊史[2]、吉澤　明彦[3]、宮本　英[2]、齋藤　正男[2]、田中　里奈[2]、
合地　史明[2]、本山　秀樹[2]、青山　晃博[2]、髙折　晃史[1]、伊達　洋至[2]

[1] 京都大学医学部附属病院血液内科
[2] 京都大学医学部附属病院呼吸器外科

O-14　Follicular helper CD4 T 細胞依存性の B 細胞活性化における CSA の感受性は CD40L の陽性率と相関する

○岩﨑　研太[1]、三輪　祐子[1]、打田　和治[1]、奥村　真衣[2]、友杉　俊英[2]、堀見　孔星[2]、松岡　裕[2]、
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] 同腎移植外科

O-15　心臓移植における移植前の C1q Assay と LCT 法実施の有用性

○成海　仁在[1]、瀬口　周[1]、川村　知織[1]、大賀　彩子[1]、角谷　勇実[1]、福田　修[1]、前田　琢磨[1]、
古田　賢二[1]、宮田　茂樹[1]、福嶌　教偉[2]

[1] 国立研究開発法人　国立循環器病研究センター　臨床検査部　輸血管理室
[2] 国立研究開発法人　国立循環器病研究センター　移植医療部

O-16　ヒト化マウス in vivo model によるドナー特異的抗 HLA 抗体産生機序の解明へ向けて

○柳川　泉一郎[1, 3]、田原　裕之[1]、白水　隆喜[2]、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)
[3] JA 吉田総合病院　外科

O-17　術前からドナー特異的 HLA―B35 抗体陽性患者で術後も AMR をきたし再度の血漿交換 (PE) を行った生体腎移植症例

○酒巻　建夫[1]、下井　佑太[1]、石川　政志[1]、岡村　康子[1]、河合　真由子[1]、岡山　眞唯[1]、
丸山　通広[2]、青山　博道[2]、西郷　健一[2]、圷　尚武[2]、北村　博司[3]

[1] 国立病院機構千葉東病院・臨床検査科
[2] 外科
[3] 臨床研究部腎病理部

O-18　血液型不適合腎移植における Rituximab free regimen の検討

○堀見　孔星[1]、奥村　真衣[1]、松岡　裕[1]、小林　孝彰[1]、三輪　祐子[2]、岩﨑　研太[2]

[1] 愛知医科大学　腎疾患・移植免疫寄附講座
[2] 愛知医科大学　腎移植外科

一般口演４／造血幹細胞移植　　9月22日（土）9：00〜10：00　　第１会場　小ホール

座長：野村　昌作（関西医大附属病院　血液腫瘍内科）

O-19　生体肝臓移植が施行された胆道閉鎖症の乳幼児に検出された母親に対する HLA 抗体の検討

○万木　紀美子[1]、岡島　英明[2]、吉澤　淳[3]、菱田　理恵[1]、小川　絵里[2]、岡本　竜弥[2]、金城　昌克[2]、渋谷　江里香[1]、三浦　康生[1]、上本　伸二[2]、前川　平[4]、平位　秀世[1]

[1] 京都大学医学部附属病院　輸血細胞治療部
[2] 京都大学医学部附属病院　肝胆膵移植外科
[3] 関西電力病院　外科
[4] 京都府保険環境研究所

O-20　造血細胞移植後のモニタリングのための NGS によるキメリズム解析

○石谷　昭子[1]、Wyatt Nelson[2]、Chul-Woo Pyo[2]、Daniel E Geraghty[2]

[1] 奈良県立医科大学法医学
[2] Fred Hutchinson Cancer Research Center

O-21　非血縁間骨髄移植検体を用いた HLA クラスⅠ遺伝子全長レベルの多型解析

○鈴木　進悟[1]、伊藤　さやか[1]、重成　敦子[1]、安次嶺　典子[2]、平野　隆[2]、森島　聡子[3]、村田　誠[4]、一戸　辰夫[5]、森島　泰雄[6]、椎名　隆[1]

[1] 東海大学医学部
[2] 株式会社先端医療開発
[3] 琉球大学医学部
[4] 名古屋大学大学院
[5] 広島大学原爆放射線医科学研究所
[6] 愛知医科大学医学部

O-22　造血幹細胞移植におけるレシピエント HLA ハプロタイプ 頻度と臨床関連因子に関する研究

○野村　昌作[1,2]、小西　晶子[1]、阿部　操[2]、山岡　学[2]、伊藤　量基[1,2]

[1] 関西医大附属病院 血液腫瘍内科
[2] 関西医大附属病院 輸血・細胞療法部

O-23　網羅的に増幅されたウイルス特異的 T 細胞のエピトープマッピングと HLA 拘束性決定法の確立

○立川（川名）　愛[1,2]、小野　敏明[3]、藤田　由利子[4]、俣野　哲朗[1,2]、高橋　聡[4]、森尾　友宏[3]

[1] 国立感染症研究所エイズ研究センター
[2] 東京大学医科学研究所附属病院エイズワクチン開発担当
[3] 東京医科歯科大学医学部付属病院発生発達病態学分野
[4] 東京大学医科学研究所先端医療研究センター分子療法分野

O-24　*KIR* ジェノタイピングを通したシンガポールにおける移植医療サポートの推移と現状

○八幡　真人[1]、Joshua Lim Yew Suang[1]、Winnie Chin Hui Ni[1]、Shirley Kham Koh Yin[1]、Allen Yeo Eng Jun[1]、八幡　信代[2]

[1] シンガポール国立大学医学部小児科学講座
[2] 九州大学医学部眼科学講座、福岡歯科大学眼科学講座

一般口演５／動物ＭＨＣ　　9月22日（土）9：00〜10：00　　第２会場　オープンスタジオ

座長：間　陽子（理化学研究所　開拓研究本部　伊藤ナノ医工学研究室）

O-25　末梢血に発現するネコ MHC クラスⅠ遺伝子の同定

○岡野　雅春[1,2]、宮前　二朗[1,2]、鈴木　進悟[2]、片倉　文彦[1]、西谷　広平[1]、森友　忠昭[1]、椎名　隆[2]

[1] 日本大学 獣医学研究科 魚病／比較免疫学
[2] 東海大学 医学部 基礎医学系 分子生命科学

O-26　イヌ MHC クラスⅠ領域に位置する新規構造多型生成の分子機序の解明

○宮前　二朗[1,2]、岡野　雅春[1,2]、鈴木　進悟[2]、西谷　広平[1]、片倉　文彦[1]、森友　忠昭[1]、椎名　隆[2]

[1] 日本大学獣医学研究科 魚病 / 比較免疫学
[2] 東海大学医学部 基礎医学系分子生命科学

O-27　牛白血病ウイルス感染拡大阻止のための基盤技術の確立

○朝治　桜子[1]、奥平　裕子[1]、桝屋　安里[1]、竹嶋　伸之輔[2]、安藤　麻子[1]、石崎　宏[3]、間　陽子[4]、猪子　英俊[1]

[1] ジェノダイブファーマ株式会社
[2] 十文字学園女子大学　人間生活学部
[3] 農研機構　畜産研究部門
[4] 理化学研究所　伊藤ナノ医工学研究室

O-28　ウシ MHC を指標にした牛白血病ウイルス清浄化対策

○陸　拾七[1]、白　らんらん[1]、横山　佳菜[1]、広瀬　智哉[1]、佐藤　洋隆[1]、綿貫　園子[1]、米山　州二[2]、小渕　裕子[3]、砂長　伸司[4]、藤田　圭佑[5]、猪熊　道仁[5]、田中　なほ子[6]、篠崎　康雄[6]、馬場　未帆[7]、山中　梨沙[7]、安井　杏菜[7]、御村　宗人[8]、石崎　宏[9]、竹嶋　伸之輔[1,10]、間　陽子[1]

[1] 理研開拓研究本部伊藤ナノ医工学
[2] 栃木県県央家保
[3] 群馬県東部家保
[4] 群馬県畜産課
[5] 千葉県中央家保
[6] 千葉県南部家保
[7] 埼玉県熊谷家保
[8] 埼玉県中央家保
[9] 農研機構
[10] 十文字学園女子大

O-29　牛白血病感受性牛における牛白血病ウイルス様粒子ワクチンによるプロウイルス量の上昇抑制効果

○間　陽子[1]、大附　寛幸[1]、白　らんらん[1]、根岸　冴希[1]、綿貫　園子[1]、佐藤　洋隆[1]、竹嶋　伸之輔[1,2]

[1] 理研　開拓研究本部　伊藤ナノ医工学研究室
[2] 十文字学園女子大　食物栄養学科

O-30　牛白血病感受性 MHC ハプロタイプにおける MHC 分子の発現解析

○竹嶋　伸之輔[1,2]、岩崎　信太郎[3,4]、広瀬　智哉[2]、Wlaa Assi[2]、細道　一善[5]、間　陽子[2,3,4]

[1] 十文字学園女子大学　食物栄養学科
[2] 理化学研究所　開拓研究本部　伊藤ナノ医工学研究室
[3] 理化学研究所　開拓研究本部　岩崎 RNA 研究室
[4] 東京大学　新領域創成科学研究科
[5] 金沢大学 医薬保健研究域医学系 革新ゲノム情報学分野

一般口演６／疾患１　　9月22日（土）15：50〜16：40　　第１会場　小ホール

座長：宮寺　浩子（国立国際医療研究センター　肝炎・免疫研究センター　ゲノム医科学プロジェクト）

O-31　Large-scale genome-wide association study reveals strong association of HLA-*DR/DQ* region with childhood nephrotic syndrome in the Japanese population

○ Xiaoyuan Jia[1]、Tomoko Horinouchi[2]、Yuki Hitomi[1]、Yosuke Kawai[1, 3, 4]、Kandai Nozu[2]、China Nagano[2]、Tomohiko Yamamura[2]、Kaname Kojima[3, 4]、Masao Nagasaki[3, 4, 5]、Kazumoto Iijima[2]、Katsushi Tokunaga[1]

[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.
[4] Graduate School of Medicine, Tohoku University, Sendai, Japan.
[5] Graduate School of Information Sciences, Tohoku University, Sendai, Japan.

O-32　ゲノム全域を対象としたベーチェット病の HLA クラス I 因子と遺伝子間相互作用を示す遺伝要因の検討

○目黒　明[1]、竹内　正樹[1]、山根　敬浩[1]、益尾　清恵[2]、太田　正穂[1, 3]、水木　信久[1]

[1] 横浜市立大学医学部眼科学
[2] 株式会社ベリタス
[3] 信州大学医学部内科学第二

O-33　HLA クラス II と B 型肝炎ウイルス表面抗原 (肝癌関連 HBs 変異部位）との結合解析

○宮寺　浩子[1, 2]、杉山　真也[1]、西田　奈央[1]、徳永　勝士[3]、溝上　雅史[1]

[1] 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
[2] 筑波大学医学医療系　遺伝医学
[3] 東京大学大学院医学系研究科　人類遺伝学

O-34　B 型肝炎ワクチンの応答性に関わる *HLA-DRB1-DQB1* ハプロタイプと *BTNL2* 遺伝子

○西田　奈央[1, 2]、杉山　真也[1]、澤井　裕美[2]、大橋　順[3]、Seik-Soon Khor[2]、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研究所　ゲノム医科学プロジェクト
[2] 東京大学大学院医学系研究科　人類遺伝学分野
[3] 東京大学大学院理学系研究科　生物科学専攻

O-35　HLA-G 遺伝子多型と HCV 感受性解析

○杉浦　亜弓[1]、梅村　武司[1]、山崎　智生[1]、城下　智[1]、鈴木　宏[1]、平山　敦大[1]、赤羽　由紀[1]、山崎　麻美[1]、益尾　清恵[2]、勝山　善彦[3]、田中　榮司[1]、太田　正穂[1]

[1] 信州大学医学部消化器内科
[2] 株式会社　ベリタス
[3] 長野市民病院薬剤部

一般口演7／疾患2　　9月22日（土）15：50〜16：40　　第2会場　オープンスタジオ

座長：梅村　武司（信州大学医学部消化器内科）

O-36　抑制型 NK レセプター（CD94/NKG2A）リガンド HLA-E の疾患感受性解析

○成瀬　妙子、木村　彰方
東京医科歯科大学　難治疾患研究所

O-37　封入体筋炎と HLA-DRB1 多型との関連解析

○大貫　優子[1]、鈴木　重明[2]、漆葉　章典[3]、重成　敦子[4]、鈴木　進悟[4]、西野　一三[5]、椎名　隆[4]
[1] 東海大学医学部基盤診療学系医療倫理学
[2] 慶應義塾大学医学部神経内科
[3] 東京都立神経病院脳神経内科
[4] 東海大学医学部基礎医学系分子生命科学
[5] 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

O-38　HLA-C 遺伝子上流 SNP(rs9264942) と自己免疫性疾患との相関

○鈴木　宏[1]、梅村　武司[1]、杉浦　亜弓[1]、山崎　智生[1]、平山　敦大[1]、城下　智[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

O-39　胆道閉鎖症の発症頻度はその民族における最頻ハプロタイプの頻度と相関する

○連　利博[1, 3]、田中　秀則[2]、桝屋　隆太[3]、向井　基[3]、大西　峻[3]、春松　敏夫[3]、家入　里志[3]
[1] 霧島市立医師会医療センター
[2] HLA 研究所
[3] 鹿児島大学　小児外科

O-40　自己免疫性肝疾患における KIR-HLA の検討

○梅村　武司[1]、城下　智[1]、杉浦　亜弓[1]、山崎　智生[1]、鈴木　宏[1]、平山　敦大[1]、赤羽　由紀[1]、山崎　麻美[1]、益尾　清恵[2]、勝山　善彦[3]、田中　榮司[1]、太田　正穂[1]
[1] 信州大学医学部消化器内科
[2] 株式会社　ベリタス
[3] 長野市民病院薬剤部

会員研究発表（ポスター）

ポスター1　　9月22日（土）16：40〜17：40　　第2会場前

座長：平山　謙二（長崎大学熱帯医学研究所宿主病態解析部門免疫遺伝学分野）

P-1　感冒薬関連重症薬疹を対象とした、次世代シークエンサーによる高解像 HLA タイピングおよび疾患感受性 HLA アリルの探索

○仲谷　健[1]、Seik-Soon Khor[1]、人見　祐基[1]、上田　真由美[2]、奥平　裕子[3]、桝屋　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教室
[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

P-2　B 型肝炎の癌化に関連する HLA クラス I 領域における新規遺伝要因の同定

○澤井　裕美[1]、西田　奈央[1, 2]、杉山　真也[2]、Seik-Soon Khor[1]、溝上　雅史[2]、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] 国立国際医療研究センター　ゲノム医科学プロジェクト

P-3　日本人集団を対象としたベーチェット病における HLA クラス I 因子と ERAP1-ERAP2 領域の遺伝子間相互作用の検討

○遠藤　理紗[1]、目黒　明[1]、竹内　正樹[1]、山根　敬浩[1]、益尾　清恵[2]、太田　正穂[1, 3]、水木　信久[1]

[1] 横浜市立大学医学部眼科学
[2] 株式会社ベリタス
[3] 信州大学医学部内科学第二

P-4　ベーチェット病の臨床症状と HLA-A アリルおよび HLA-B アリルの相関性の検討

○島崎　晴菜[1]、目黒　明[2]、竹内　正樹[2]、山根　敬浩[2]、益尾　清恵[3]、竹内　大[1]、太田　正穂[2, 4]、水木　信久[2]

[1] 防衛医科大学校病院眼科
[2] 横浜市立大学医学部眼科学
[3] 株式会社ベリタス
[4] 信州大学医学部内科学第二

P-5　HLA 抗体の IgG サブクラスと血小板貪食能について

○髙橋　大輔[1]、中島　文明[1]、佐藤　進一郎[2]、柴　雅之[1]、紀野　修一[2]、池田　久實[2]、牟禮　一秀[2]、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] 日本赤十字社北海道ブロック血液センター

P-6　SLA クラス II ホモ接合体マイクロミニピッグにおける豚丹毒ワクチン抗体価

○安藤　麻子[1]、北川　均[2, 3]、今枝　紀明[2]、高須　正規[2]、松原　達也[2]、西飯　直仁[2]、矢原　芳博[4]、椎名　隆[1]、西村　崇史[5]、西村　俊明[5]

[1] 東海大学医学部
[2] 岐阜大学応用生物科学部
[3] 岡山理科大学獣医学部
[4] 日清丸紅飼料株式会社
[5] 富士マイクラ株式会社

ポスター2　　9月22日（土）16：40〜17：40　　第2会場前

座長：中島　文明（日本赤十字社　血液事業本部　中央血液研究所）

P-7　ナノポアシーケンサー MinION を用いた新たな NGS-HLA タイピング法

○奥平　裕子[1]、桝屋　安里[1]、朝治　桜子[1]、安藤　麻子[1]、猪子　英俊[1]、細道　一善[2]

[1] ジェノダイブファーマ株式会社
[2] 金沢大学 医薬保健研究域医学系 革新ゲノム情報分野

P-8　NGS-HLA タイピングソフトウェア数種の比較検討

○桝屋　安里[1]、奥平　裕子[1]、朝治　桜子[1]、安藤　麻子[1]、鈴木　進悟[2]、猪子　英俊[1]

[1] ジェノダイブファーマ株式会社
[2] 東海大学医学部基礎医学系分子生命科学

P-9　Single Antigen Beads(SAB) を用いた HLA 抗体特異性同定試薬の比較検討

○小山　暁史[1]、杉本　達哉[1]、兵藤　理[2]、土田　文子[1]、櫻井　朋美[1]、今泉　満明[1]、豊崎　誠子[3]

[1] 東海大学医学部付属病院臨床検査技術科輸血室
[2] 東海大学医学部付属大磯病院中央臨床検査科
[3] 東海大学医学部血液腫瘍内科

P-10　公的臍帯血バンクにおける HLA 検査の標準化について

○市原　孝浩[1]、髙橋　大輔[2]、小林　洋紀[3]、高　陽淑[4]、黒田　ゆかり[5]、宮崎　孔[6]、東　史啓[3]、石井　博之[4]、中島　文明[2]、加藤　和江[1]、高梨　美乃子[1]

[1] 日本赤十字社血液事業本部
[2] 日本赤十字社血液事業本部中央血液研究所
[3] 関東甲信越ブロック血液センター
[4] 近畿ブロック血液センター
[5] 九州ブロック血液センター
[6] 北海道ブロック血液センター

P-11　磁気ビーズ EasySep Direct Human を用いたリンパ球採取の検討

○金本　人美、橋口　裕樹

福岡赤十字病院 移植センター 移植細胞研究課

P-12　院内 HLA タイピング検査において他施設の協力を得た症例

○禿　蘭子[1]、柴田　貴太[1]、佐藤　繁樹[1]、三浦　正義[2]、重松　明男[3]、大久保　慎司[4]、二神　貴臣[4]、川井　信太郎[4]

[1] 札幌北楡病院　臨床検査科
[2] 札幌北楡病院　腎臓移植外科
[3] 札幌北楡病院　血液内科
[4] 湧永製薬株式会社

P-13　抗 HLA 抗体スクリーニング検査における　Flow PRA 法と LABScreen 法の比較検討

○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

抄 録 集

特 別 講 演

特別講演 I

SL-1

MIC GENES : FROM THE LABORATORY TO THE CLINIC

Seiamak Bahram, MD, PhD

Professor of Medicine (Immunology), School of Medicine, Strasbourg University, Strasbourg, France

The so-called conventional MHC class I gene products (HLA-A, B, C, E, F and G) define a family of glycoproteins interacting with the T-cell - and/or unrelated - receptor(s). The non-conventional MHC class I-like MIC molecules interact on the other hand with the activatory receptor, NKG2D. *MIC* genes encode highly glycosylated MHC class I-like proteins, which are expressed at the cell surface independently of β_2-microglobulin and cytosolic peptides. The genomic and protein structure of *MICA* and *MICB* is similar to those of conventional MHC class I genes and molecules. The proteins are composed of three extra-cellular domains (α1, α2, and α3), a transmembrane region, and a cytoplasmic tail. Unlike other non-conventional MHC class I genes (*CD1*, *MR1*, *ZAG*, *HFE*, *EPCR*, etc) a high degree of diversity has been documented for *MICA* and *MICB* genes: > 100alleles for *MICA* and > 40 for *MICB* thus far (http://hla.alleles.org/data/index.html). *MICA* polymorphism has been associated with a number of diseases such as autoimmune disorders and cancer, but also with allograft rejection and graft versus host disease (GVHD). We did identify these genes in the 1990's and have since aimed to establish whether or not they are *bona fide* transplantation antigens. A recent example of our work will be highlighted. We indeed recently analyzed the consequence of *MICA* mismatches in a multicenter cohort of near 1000 unrelated donor 10/10 allele-matched hematopoietic cell transplant (HCT) pairs. Among them 12.3% were found to be mismatched for MICA. MICA mismatches were significantly associated with an increased incidence of grade III-IV acute GVHD, chronic GVHD, and nonrelapse mortality. The augmented risk for GVHD was mirrored by a lower risk for relapse, hinting to a graft-versus-leukemia effect. In conclusion, selecting a *MICA*-matched donor significantly influences key clinical outcomes of HCT in which a marked reduction of GVHD is paramount. The tight linkage disequilibrium between MICA and HLA-B renders identifying a MICA-matched donor readily feasible in clinical practice (see Carapito et al. Blood 2016 Oct 13;128(15):1979-1986). Additional data will be presented on *MICB* in HCT and *MICA* in kidney transplantation.

Seiamak Bahram

Professor of Medicine ; Immunology
(Professeur des Universités – Praticien Hospitalier
(immunologie biologique)
Senior Member – Institut universitare de France (IUF)
Strasbourg School of Medicine, Strasbourg, France

Director INSERM Unit 1109 Molecular ImmunoRhumatology
Director Laboratory of Excellence (*LabEx*) *TRANSPLANTEX*
University of Strasbourg
Director INSERM International laboratory (LIA) Japan
Head Immunology Department Strasbourg Unibersity Teaching Hospitals, Strasbourg
Head Integrated basic-clinical research initiative in multi-omics of immunemediated diseases Fédération Hospitalo-Universitaire (FHU) OMICARE

Education:

M.D (October 31, 1995): Strasbourg University, School of Medicine, Strasbourg, France.
Ph.D (March 9, 1994): Strasbourg University, Faculty of Sciences, Strasbourg, France.
HDR (Habilitation diploma) (March 25, 1998). Strasbourg University, Strasbourg, France.

Research Experience:

September 1988: Genetic engineering course. "Cloning and sequencing of a *P. Falciparum* surface antigen". Organized by Pr P. Tiollais. Institut Pasteur, Paris.

Oct. 1988-July 89: with Pr G. Hauptmann at the Centre de Recherche d'Immunologie et d'Hématologie, Strasbourg University School of Medicine (as part of the "DEA de Biologie Cellulaire et Moléculaire, option Immunologie").

Aug.-Dec. 1989: Summer student with Drs C. Benoist and D. Mathis in the Department of Immunology of the Laboratoire de Génétique Moléculaire des Eucaryotes du CNRS, Unité 184 de Biologie Moléculaire et de Génie Génétique de I'INSERM (Dir.: Pr P. Chambon), Strasbourg.

Jan. 1990-May 1994: Graduate student at Division of Tumor Virology (Dir.: Pr J. L. Strominger), Dana-Farber Cancer Institute, Harvard Medical School, Bostion. MA (as part of Doctoral Thesis for Ph.D degree obtained March 9, 1994 from Université Louis Pasteur, Strasbourg, France).

May 1994-November 1994: Post-doctoral fellow in Pathology at the Harvard Medical School. Post-doctoral Reserch associate in the Division of Tumor Virology (Dir.: Pr J.L. Strominger), Dana-Farber Cancer Institute, Harvard Medical School, Boston, MA.

November 1995-September 1997: Member, Basel Institute for Immunology, Basel, Switzerland.

September 1997 - 2002: Maître de Conférences des Universités-Praticien Hospitalier, *Immunologie biologique. (equivalent to US Assistant/Associate Professor with tenure, Immunobiology).*

特別講演 II

SL-2

Diversity, functions and immunoreceptors of Innate Lymphoid Cells

Marco Colonna

Washington University School of Medicine, St. Louis, MO, USA

Innate lymphoid cells (ILCs) are a recently discovered class of lymphocytes enriched at mucosal surfaces in both human and mice that are antigen-independent, cytokine-activated correlates of T cells. These cells include Natural Killer (NK) cells, which kill tumor cells and virally infected cells and are the innate counterpart of $CD8^+$ killer T cells. Moreover, ILCs include three additional groups: ILC1s, which produce IFN-γ; ILC2, which secrete IL-5 and IL-13; and ILC3, which produce IL-17 and IL-22. These innate lymphocytes mirror the polarized $CD4^+$ helper T cell subsets Th1, Th2, and Th17. Each ILC and CD4 T cell polarization module shares core transcription factor and the capacity to produce shared signature cytokines effectors. However, ILCs are tissue resident cells, whereas $CD8^+$ and $CD4^+$ T cells recirculate between blood and tissues. I will highlight the functions of ILCs in mucosal environments. I will further show that ILCs express MHC class II molecules and discuss their importance. Finally, I will show that despite the lack of T Cell Receptor, ILCs express a receptor, NKp44, which transmits activating intracellular signals similar to those of T Cell Receptor and has an important role in anti-tumor surveillance.

Marco Colonna

Robert Rock Belliveau, M.D. Endowed Professor of Pathology
Professor of Immunology and Professor of Medicine
Washington University School of Medicine

EDUCATION

1983 M. D., School of Medicine, Parma University, Parma, Italy (with honors)
1988 Specialization in Internal Medicine, Parma University, Parma, Italy (with honors)

POSTDOCTORAL TRAINING

1987-1989 Research Fellow, Istituto Nazionale per la Ricerca sul Cancro, Genova, Italy.
1987-1989 Research Affiliate, Department of Molecular Immunology, Roswell Park Memorial Institute, Buffalo, NY.
1990-1993 Research Fellow in Pathology, Dana-Farber Cancer Institute and Harvard Medical School, Boston, MA. (Supervisor: Prof. Jack L. Strominger)

ACADEMIC POSITIONS

1994-1998 Scientific Member, Basel Institute for Immunology, Basel, Switzerland
1999-2001 Permanent Member, Basel Institute for Immunology, Basel, Switzerland
2001- Professor of Pathology & Immunology and Medicine, Washington University School of Medicine, St. Louis, MO, USA
2013- Robert Rock Belliveau, M.D. Endowed Professor of Pathology, Washington University School of Medicine, St. Louis, MO

EDITORIAL APPOINTMENTS

Deputy Editor, European Journal of Immunology
Editorial board of Immunity, Journal of Experimental Medicine, Journal of Clinical Investigation, Journal of Biological Chemistry, Virology, Blood, Human Immunology
Section Editor, The Journal of Immunology (2002-2006)
Ad hoc reviewer for Nature, Science, Nature Immunology, Nature Reviews Immunology, Trends in Immunology, Journal of Immunology, Journal of Virology, Journal of Immunogenetics
Ad hoc reviewer for Cancer Research UK, Fondazione Cariplo, Milano, Italy, Associazione Italiana Ricerca sul Cancro, Italy, Telethon, Italy, INSERM, France.

シンポジウム

シンポジウムⅠ

S1-1

臨床を支える組織適合性検査の現状と課題

高　陽淑

日本赤十字社　近畿ブロック血液センター　検査三課

【HLA 検査の背景】平成 28 年に制定された認定組織適合性検査登録施設認定制度や、平成 30 年 4 月から運用されている臓器移植後の抗 HLA 抗体測定の保険収載に関連した施設基準の設定など、HLA 検査を取り巻く環境の変化に伴い、関連施設、とりわけ HLA 検査担当者は検査水準の維持向上を求められている。また、本学会主催の QCWS は、同制度下では参加が必須となるため、その参加施設数は昨年度 81 施設（DNA 部門 74、抗体部門 57）、本年度もほぼ同数となり、国内の主な輸血・移植関連施設などの HLA 検査施設における精度管理と多施設間での結果比較および情報収集に役立っている。

【HLA 検査の現状】 平成 16 年頃から HLA 検査室に導入され始めた蛍光ビーズを用いた検査法（蛍光ビーズ法）は、それまで血清学的方法に頼っていた HLA 検査をハイスループットなものへと進化させた。現在では、主な施設の日常業務に最も多く採用されており、国内外の市販キットを用いて、多大な時間と労力を要することなく、HLA 型および抗 HLA 抗体の詳細な結果を得ることができる。

【HLA 検査の課題】 蛍光ビーズ法は、簡便で高感度な反面、従来法では想定できなかった課題も多い。以下にその具体例を挙げる。

① HLA 型検査（DNA タイピング）では、Luminex を用いて測定する SSO 法が最も多く採用されている方法であるが、検査試薬の特性や原理を理解した正確な手技が重要となる。また、検体と各プローブとの反応性を注意深く確認する必要があり、近年増加の一途をたどる新アレルの発見は、日常検査での判定時の気づきに基づくことも多く、検査担当者の経験と知識を要する。

②抗 HLA 抗体検査では、汎用性のある明確な判定基準を設定する事は不可能で、精製抗原・蛍光ビーズ法では、複数の抗原ビーズとの反応から、臨床的意義を判断することは難しい。例えば、当施設ではさい帯血バンクおよび、輸血不応症例を対象とした医療機関からの抗体検査を実施しているが、両者は目的が異なるため用いる試薬も判定基準も異なる。

【まとめ】本講演では、QCWS の動向や解析結果から得られた課題について、自施設での具体例も提示しながら課題を整理し、より臨床に貢献できる HLA 検査の在り方をディスカッションしていきたい。

シンポジウムⅠ

S1-2

造血細胞移植に関わる新たなアロ免疫認識機構の解明

森島　聡子

琉球大学大学院医学研究科　内分泌代謝・血液・膠原病内科学講座（第二内科）

同種造血幹細胞移植は、難治性血液悪性腫瘍や造血不全の治癒を目指す治療法として確立されているが、治療の成功を妨げる合併症として移植片対宿主病（GVHD）が問題となる。HLA は自己と非自己の認識に重要な分子であり、ドナーと患者の HLA の不適合が重症 GVHD を生じさせる。一方、HLA の不適合があっても GVHD を生じない移植患者も存在し、アロ免疫反応を惹起する引き金となる HLA のバリアが HLA のアリルによって異なる機序の解明は同種造血幹細胞移植の成績向上のために必須である。

我々は日本骨髄バンクを介した非血縁者間骨髄移植症例を解析し、患者の所有する HLA-C*14:02 をドナーは所有せずに不適合となっている場合に重症 GVHD と移植後死亡のリスクが最も高く、ドナー選択の際に許容できない不適合であることを報告した (Morishima S, et al. Haematologica. 2016;101:491)。HIV 感染者においては高い発現レベルの HLA-C を持つことが HIV 感染の転帰と関連し、その中でも HLA-C*14 は最も高い発現レベルであることが報告されており (Science 2013;340:87)、ウイルスに対する免疫反応とアロ免疫反応はどちらも HLA 分子発現量の違いで制御されている可能性が示唆される。

最近、HLA-DPB1 遺伝子の 3’ untranslated region (3’UTR) に位置する rs9277534 SNP が HLA-DP 分子の発現と関連し、患者の不適合 HLA-DPB1 が発現の高いアリルとリンクする場合は急性 GVHD のリスクが高くなると報告された (N Engl J Med. 2015;373:599)。興味深いことに、この多型は慢性 B 型肝炎の疾患感受性と関係することが報告されている (J Virol. 2012;86:6979)。これまで HLA アリルのタイピングは、主に多型に富むエクソンのみの情報によって行われていたが、我々は次世代シーケンサーを用いて日本人に頻度の高い 19 の HLA-DPB1 遺伝子の全領域を解析して系統樹を作成し、HLA-DPB1 アリルが exon 3 から 3’UTR (Ex3-3’UTR) の領域で明瞭に二つのグループに分類されることを明らかにした。さらに、前述の rs9277534 は HLA-DPB1 遺伝子進化上、高度に保存された Ex3-3’UTR の tag SNP であり、本領域は exon 2 がコードするペプチド結合部位の多型とは異なる機序で GVHD の発症に関連している可能性を示した（Morishima S, et al. Blood. 2018;131:808）。本研究の成果は、HLA の不適合によって生じるアロ免疫反応の新たなメカニズム解明に貢献すると期待する。

同種造血幹細胞移植における HLA の意義は人種や民族で異なることも多いが、前述した HLA の影響は、欧米からも同様な結果が報告されていることから、人種を超えて普遍的な現象と考えられる。そのメカニズム解明ためには、今後 DNA 解析のみならず、発現や機能解析も含めて統合的に行うことが重要であろう。

シンポジウム I

S1-3

腫瘍組織における抗原提示

宇高　恵子、小松　利広、野口　安史、加藤　絵梨香

高知大学医学部免疫学

我々は、HLA class I 分子結合性ペプチドにアジュバントとして百日咳全菌体ワクチンを加えて細胞傷害性 T 細胞（CTL）を誘導する免疫療法により、ある程度の腫瘍制御効果を観察することができた。しかし、CTL が腫瘍組織に浸潤する効率は悪く、抗腫瘍効果が限られる一因となっていた。一方、過去の報告から、腫瘍縮小効果が見られる場合には、腫瘍組織に、細胞傷害活性のある CD8 T 細胞の他に、CD4 T 細胞が浸潤していることが共通に観察されることに気づいた。そこでまず、腫瘍抗原特異的な CD4 T 細胞が、腫瘍組織に抗原特異的に浸潤するしくみを明らかにしたいと考えた。

マウスの腫瘍接種実験系で、MHC class II 分子を欠損するマウスとの間で骨髄キメラを作製して調べたところ、腫瘍特異的 CD4 T 細胞の腫瘍組織への浸潤が起こるためには、血管内皮細胞（EC）と骨髄由来の抗原提示細胞の両方に MHC class II 分子の発現が必要であることがわかった。一般に EC には MHC class II 分子の発現はないが、腫瘍組織では高頻度に MHC class II 分子の発現が観察され、T 細胞が浸潤した組織においては、さらに発現の頻度も発現量も高いことが明らかとなった。EC の細胞株を用いて抗原提示能を調べたところ、EC は死んだ腫瘍細胞をさかんに貪食し、外因系の抗原提示経路で MHC class II 分子にペプチドを提示することがわかった。CD4 T 細胞は提示されるペプチドの濃度が低くても効率よく腫瘍組織に浸潤し、腫瘍組織内で抗原提示する骨髄由来の樹状細胞（DC）に再度刺激されることにより、至適に活性化し、IFN-γを産生することが明らかとなった。

このことから、腫瘍組織を直接認識する CTL は EC の壁にマスクされて腫瘍組織にアクセスできぬが、外因系の抗原提示経路により腫瘍抗原を提示する EC が腫瘍特異的 CD4 T 細胞に腫瘍の場所を提示し、T 細胞浸潤の突破口を開くことが明らかとなった。

シンポジウムII

S2-1

がん免疫療法における HLA 多型解析の重要性

西村　泰治[1, 2]、冨田　雄介[2, 3]、鶴田　未季[2, 4]、入江　厚[2]、吉武　義泰[4]、中山　秀樹[4]、千住　覚[2]

[1] 熊本大学　生命資源研究・支援センター
[2] 熊本大学　大学院生命科学研究部　免疫識別学分野
[3] 熊本大学　大学院生命科学研究部　呼吸器内科学分野
[4] 熊本大学　大学院生命科学研究部　歯科口腔外科学分野

免疫系による悪性腫瘍細胞の排除において、最も重要な役割を担っているのはT細胞である。腫瘍細胞は腫瘍関連抗原 (TAAs; tumor-associated antigens) を産生し、その多くは細胞内の核や細胞質に局在する。これらの TAAs は細胞質で分解されペプチドとなり小胞体に輸送された後、HLA クラスI分子 (HLA-I) の先端の溝に結合して腫瘍細胞の表面に発現する。これらの TAA ペプチドの多くは、9 〜 11 個のアミノ酸よりなる短鎖ペプチドであり、免疫系の $CD8^+$ 細胞傷害性 T 細胞（CTL；Cytotoxic T lymphocyte) は、T 細胞レセプターを介して HLA-I と TAA 短鎖ペプチドの複合体を認識して細胞を傷害する分子を放出し、腫瘍細胞にアポトーシスを誘導して排除する。

HLA クラス II 分子 (HLA-II) は、樹状細胞などの抗原提示細胞に発現する。樹状細胞は死滅した腫瘍細胞などから放出された TAAs をエンドソーム内に取り込んで分解して、10 数個〜 30 数個のアミノ酸からなる長鎖ペプチドを産生し、これが HLA-II と結合して細胞表面に発現する。$CD4^+$ 1 型ヘルパー T (Th1) 細胞は、HLA-II と TAAs 長鎖ペプチドの複合体を認識して活性化され、CTL の増殖、分化や腫瘍内浸潤を促進する Th1 サイトカインを産生して腫瘍免疫を増強する。さらに樹状細胞は、取り込んだ TAAs をエンドソームから細胞質に放出して短鎖ペプチドを産生し、HLA-I に結合させて細胞表面に提示 (Cross-presentation) できる。

TAAs としては腫瘍ウイルス抗原、がん胎児性抗原、がん精巣抗原あるいは細胞分化抗原などがある。近年、がん細胞に特異的に生じたミスセンス突然変異遺伝子がコードする、アミノ酸変異を伴う蛋白質 (ネオ抗原と呼ぶ) に由来する変異ペプチドが、T 細胞に抗腫瘍免疫応答を誘導することが注目されている。HLA の多型によりペプチド収容溝の形状に個人差が生じ、TAA ペプチドを結合して抗腫瘍活性を担う T 細胞を活性化できる能力も HLA 毎に異なっている。また腫瘍細胞は免疫監視機構から逃れるために、HLA の発現を減じたり消失させる。本講演では腫瘍免疫における HLA の重要な役割と、がん免疫療法における HLA 多型解析の意義について、演者らの研究成果を含めて紹介する。

シンポジウムII

S2-2

ネオアンチゲンを標的としたがん免疫療法

垣見　和宏

東京大学医学部附属病院　免疫細胞治療学講座
理化学研究所　医科学イノベーションハブ　がん免疫データ多層統合ユニット

チェックポイント分子 PD-1 や CTLA-4 による免疫抑制作用を阻害する抗体治療の臨床効果は、それまでがん免疫に懐疑的であった人たちに、がん免疫の存在とがん治療における重要性を確信させるものであった。生体に備わるがん免疫応答をがん治療に応用しようとする試みは 1890 年代から提唱されており、腫瘍免疫に関する研究がすすめられていた。その中心の一つが、がん治療のターゲットとなる分子、がん抗原の探索である。近年バイオインフォマティクス技術の発達によりがん抗原の探索技術が大幅に進歩し、がん抗原はより詳細に、網羅的に探索が可能となってきている。

がん細胞はがん化の過程で多くの体細胞遺伝子突然変異を細胞内に蓄積する。これらの変異遺伝子産物も他のタンパクと同様に、細胞質内でプロテアソームによる分解を受けてペプチドに分解されたのち小胞体内へ輸送され、MHC クラス I 分子への結合とアミノ酸のトリミングを受ける。そして MHC ペプチド複合体として細胞表面に提示される。アミノ酸変異を伴う遺伝子変異産物のうち、一部のものは MHC クラス I 分子に結合し提示され、T 細胞受容体によって認識される抗原となる。がん細胞特異的な遺伝子変異に由来する抗原は正常細胞中に本来存在しないため、ネオアンチゲンと呼ばれる。胸腺内で発現を認めないネオアンチゲンは、胸腺での中枢性の免疫寛容を回避できることから、高い免疫原性を有する可能性があると考えられている。抗腫瘍免疫応答が誘導される際、このネオアンチゲンが T 細胞の標的となり、腫瘍拒絶にかかわる抗原になりうることが示されている。

免疫チェックポイント阻害剤や腫瘍浸潤リンパ球（TIL）治療をはじめとするがん免疫療法において、抗腫瘍免疫応答の中心的な役割を担う腫瘍特異的 T 細胞が認識するがん抗原がネオアンチゲンであることが明らかになり、より積極的にネオアンチゲン特異的 T 細胞を誘導するがんワクチンや、ネオアンチゲン特異的 T 細胞の T 細胞受容体（TCR）遺伝子導入 T 細胞治療など、ネオアンチゲンを標的としたがん免疫治療法の開発が期待されている。

シンポジウムIII

S3-1

肝移植における抗 HLA 抗体の意義

赤松　延久、長谷川　潔

東京大学医学部　人工臓器移植外科

移植肝は他臓器に比べ免疫寛容性が高いとされてきた。一方で、近年は抗 HLA 抗体陽性症例、とくに DSA (donor-specific antibody) 陽性症例において拒絶反応の頻度が高く、ひいてはグラフトロスのリスクを増加させることが認知されている。高 MFI 値を示すハイタイターでの DSA の存在や HLA-ClassII　DSA の存在、IgG3 DSA の存在などがハイリスクと報告されており、肝移植前においてこれらの抗 HLA 抗体のスクリーニングを施行し、ハイリスク症例においては脱感作を含めた移植前処置を施すことが常識となってきている。脱感作療法としては明確なエビデンスを有するものはないが、血液型不適合移植に準じて、リツキシマブ投与の後、MFI 値を指標として血漿交換により一定の抗体価の低下を移植施行前に確認する、という方法が主流である。これに加えて、免疫グロブリン投与やミコフェノール酸モフェチルを併用する方法もある。いずれにせよ、未だ明確な治療指針は確立しておらず、また抗 HLA 抗体に対する脱感作療法そのものが保険収載されていないという問題もあり、本シンポジウムを通して一定のコンセンサスへの前進をみたい。同時に、教室で最近経験した術前抗 HLA 抗体強陽性の生体肝移植症例 2 例について術前脱感作療法の実際と術後経過について提示する。

シンポジウムIII

S3-2

膵移植における抗体陽性診療に関するエビデンス

伊藤　泰平[1]、剣持　敬[1]、栗原　啓[1]、河合　昭浩[1]、曾田　直弘[1]、佐藤　滋[2]、江川　裕人[3]

[1] 藤田保健衛生大学医学部　移植・再生医学
[2] 秋田大学医学部　腎泌尿器科学
[3] 東京女子医科大学　消化器外科

＜背景＞

免疫抑制剤の進歩により , 細胞性拒絶は発生率が低下し , ントロールも以前と比べ良好である . しかし , 抗体関連型拒絶（AMR）は未だに制御が難しく , graft loss の high risk 因子である . 近年 SPI アッセイによる診断の進歩や Rituximab, Bortezomib など B 細胞系を制御する薬剤も開発されている . その臨床的意義を明らかとするために ,「臓器移植における抗体関連型拒絶反応の新規治療法の開発に関する研究（江川班）」の一環として『臓器移植抗体陽性診療ガイドライン』が作成された . 本報告では膵移植に関して summarize する .

＜方法＞

ガイドラインは総説の他 , 各臓器移植に関して 16 のクリニカルクエスチョン（CQ）が策定された . 膵移植は 14 名の膵移植実務者委員に協力を依頼し , 各 CQ に対しシステマティックレビューを行った .

＜結果＞

膵移植において , 既存抗体陽性が移植成績に明らかに影響したエビデンスはなかった . しかし , 膵移植の約 80% は膵腎同時移植であり , 腎移植に準じてすでに脱感作療法を行って移植を施行している症例が多かった . 一方 , 膵移植における de novo DSA と AMR の合併は , 膵グラフトの長期的生着率を明らかに低下させる .de novo DSA は膵移植後 ,14.7 ～ 21.3%のレシピエントに産生が認められる .AMR の診断に関しては血清学的な DSA の有無の確認と移植膵生検による病理学的診断が求められるが , 本邦では拒絶診断に対する移植膵生検は浸透していないのが現状である . 膵移植における AMR に対する治療法は , ステロイドパルス ,IVIG,plasma exchange,rituximab 等が報告されているがいずれも高いレベルのエビデンスはない .

＜結語＞

膵移植おける抗体陽性および AMR の臨床的意義 , 診断 , 治療がレビューされ今後の診療に役立つガイドラインが作成できたと思われる . 一方 , 本邦ではあまり浸透していない移植膵生検の普及が今後の課題であると感じた .

＜背景＞

免疫抑制剤の進歩により , 細胞性拒絶は発生率が低下し , ントロールも以前と比べ良好である . しかし , 抗体関連型拒絶（AMR）は未だに制御が難しく , graft loss の high risk 因子である . 近年 SPI アッセイによる診断の進歩や Rituximab, Bortezomib など B 細胞系を制御する薬剤も開発されている . その臨床的意義を明らかとするために ,「臓器移植における抗体関連型拒絶反応の新規治療法の開発に関する研究（江川班）」の一環として『臓器移植抗体陽性診療ガイドライン』が作成された . 本報告では膵移植に関して summarize する .

＜方法＞

ガイドラインは総説の他,各臓器移植に関して16のクリニカルクエスチョン(CQ)が策定された.膵移植は14名の膵移植実務者委員に協力を依頼し,各CQに対しシステマティックレビューを行った.

＜結果＞

膵移植において,既存抗体陽性が移植成績に明らかに影響したエビデンスはなかった.しかし,膵移植の約80%は膵腎同時移植であり,腎移植に準じてすでに脱感作療法を行って移植を施行している症例が多かった.一方,膵移植における de novo DSA と AMR の合併は,膵グラフトの長期的生着率を明らかに低下させる.de novo DSA は膵移植後,14.7 〜 21.3%のレシピエントに産生が認められる.AMR の診断に関しては血清学的な DSA の有無の確認と移植膵生検による病理学的診断が求められるが,本邦では拒絶診断に対する移植膵生検は浸透していないのが現状である.膵移植における AMR に対する治療法は,ステロイドパルス,IVIG,plasma exchange,rituximab 等が報告されているがいずれも高いレベルのエビデンスはない.

＜結語＞

膵移植おける抗体陽性および AMR の臨床的意義,診断,治療がレビューされ今後の診療に役立つガイドラインが作成できたと思われる.一方,本邦ではあまり浸透していない移植膵生検の普及が今後の課題であると感じた.

シンポジウムIII

S3-3

小腸移植と抗 HLA 抗体

上野　豪久[1]、岡島　英明[2]、福田　晃也[3]、松浦　俊治[4]、山田　洋平[5]、和田　基[6]

[1] 大阪大学 医学部 小児成育外科
[2] 京都大学　医学部　肝胆膵移植外科
[3] 国立成育医療研究センター・臓器移植センター
[4] 九州大学　医学部　小児外科
[5] 慶応義塾大学医学部小児外科
[6] 東北大学医学部小児外科

小腸移植は他の臓器移植に比べて拒絶の制御が難しく成績が悪かったことから、本年の 4 月に保険適用となったばかりの治療である。このセッションでは新しい小腸移植という治療の概略と現状での抗 HLA 抗体との関連について概略する。

小腸移植は短腸症や腸管運動障害のため腸管不全になった患者のうち、中枢ルートの喪失や、腸管不全関連肝障害で静脈栄養を継続できない場合に行われる。

国際小腸移植レジストリーによると　小腸移植は2015年2月までに全世界で3067例が行われた。小腸移植を実施した施設は世界で 84 施設に上る。術式では単独小腸移植が 1531 例、肝小腸同時移植が 943 例、多臓器移植が 744 例行われた。本邦の状況を見れば 2017 年 12 月末までに、本邦では 24 名に対して 27 例の小腸移植が実施された。ドナー別では脳死小腸移植が 14 例、生体小腸移植が 13 例であった。従来小腸移植の成績は悪いと考えられてきたが、治療にあたる医療関係者の努力により 2006 年以降の患者の 1 年生存率は 94％、5 年生存率は 80％、グラフト生着率も 1 年生着率、5 年生着率がそれぞれ 89％、64％と保険適用となるくらいまで治療成績は改善した。特に、小腸移植の全例が移植後に中心静脈栄養から部分的には離脱することが可能であった。しかし、長期成績は短期成績に比べると満足するものとは言えない。

小腸移植の成績の向上には拒絶反応の制御が重要である。短期成績の改善は急性細胞性拒絶反応が導入療法により制御されてきたことが理由としてあげられる。しかしながら長期的には 15% 程度の患者に慢性拒絶が発生し移植腸管を失うことも少なくない。

抗 HLA 抗体が小腸グラフトに及ぼす影響についてはいまだ議論の余地が存在するが、小腸移植でも一般的にリスク因子と考えられている。一般的に抗ドナー HLA 抗体と拒絶反応の間に関連性があるとする論文が多く、移植成績に負の影響をもたらすと考えられる。

抗体関連拒絶（AMR）が予後に影響する報告は、症例報告レベルでは多数みられる。しかしながら、AMR の診断基準が定まっていないため、AMR の結果であるかどうかは推定となっている。

このように抗 HLA 抗体と小腸移植との関連に関してはまだまだ研究するべき余地が多く、小腸移植の長期成績の改善のためにはそれを明らかにしていく必要がある。

シンポジウムIII

S3-4

臓器移植抗体陽性診療ガイドライン～腎移植～

奥見　雅由

東京女子医科大学　泌尿器科

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、昨年の実施件数は年間 1700 件を超えるようになった。特に、2000 年代までの T 細胞免疫制御に重点をおいた免疫抑制薬の開発により、急性拒絶反応の発生率は大幅に低下した。しかし、その反面で抗体関連型拒絶反応（AMR）に対する制御が相対的に欠けていたことが明らかとなり、移植腎予後における AMR の重要性が浮き彫りとなった。

近年、CDC、FCXM に加え、solid phase immunoassay が普及し、低力価のドナー特異的抗 HLA 抗体（DSA）も測定できるようになった。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。AMR の病態への理解が大幅に進歩し、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おり、腎移植後患者の管理にも変化をもたらしている。

しかし、移植前の検査方法の選択と結果の解釈、移植適応判定、治療法の選択、術後 DSA のモニタリング、AMR の治療方法については、一定の見解が得られていない。このことは、全ての臓器移植において共通であり、診療に関わるガイドラインが必要となってきた。

そこで、わが国における「臓器移植抗体陽性診療ガイドライン」を作成することとなり、日本移植学会理事長により「ガイドライン策定（作成）委員」が任命され、策定委員と協力者（システマティックレビューと解説記載を担当）により策定された。

本ガイドラインでは、臓器移植抗体陽性に対する診療にできる限り役立つと考えられるクリニカルクエスチョン（CQ）を第 4 章と第 5 章に設けた。全ての臓器移植における抗体陽性の診療ガイドラインであり、各 CQ に対するステートメントと推奨グレードは臓器別に記載し、これを総合した「臓器共通」ステートメントを提示している。しかし、臓器によって蓄積されたエビデンスや臓器毎の特性が異なることから、腎移植の推奨グレードを「臓器共通」グレードの基本としている。

シンポジウムIII

S3-5

肺移植における抗 HLA 抗体診療の現状

陳　豊史、合地　史明、豊　洋次郎、中島　大輔、濱路　政嗣、大角　明宏、伊達　洋至

京都大学大学院医学研究科 呼吸器外科

【背景と目的】現在、日本移植学会が中心となり、臓器移植における抗体陽性診療におけるガイドライン作成を目指して、現状の総括が個々の臓器においてなされた。近年、肺移植における抗体関連拒絶や抗 HLA 抗体が注目されてきており、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、clinical AMR と sub-clinical AMR に、大別されるなど、初めて明文化されるに至った。また、国内でも、HLA 検査の保険点数化が、一部ではあるが、認められるなど、現状の臨床医療が少しずつ評価されてきている。こうした状況の中で、今回、肺移植における抗体陽性診療の現状について、他臓器の現状と比較しながら、項目ごとに報告する。

【方法】移植学会から要請された委員である発表者の声掛けに対し、本邦の肺移植実施施設全施設となる 9 施設から自主的な参加があった。発表者を含めた総勢 19 名の協力者（レヴューア）が、それぞれの項目を担当し、抗体陽性診療の現状を文献ベースにレビューした。その後、最終調整を行った。

【結果】各協力者が、期日までに現状のまとめを行い、完成度の高いガイドラインの素案が作成された。なお、肺移植においては、多くのエビデンスが、後ろ向き研究であり、また、上述のコンセンサスステートメントや少数しかない既存のガイドラインも、前向きのランダマイズド研究に基づかないものであった。したがって、これらを踏まえたエビデンスレベルの決定を行ったが、推奨度は、現状の医療に基づいたものとなった。また、本ガイドラインの策定により、他臓器との共通点や相違点が判り、臓器移植における抗体陽性診療の理解に非常に有用であった。

【結論】肺移植における抗体陽性診療におけるガイドライン作成を通して、肺移植実施施設間での見解の一致を含め、本邦での肺移植における抗体陽性診療への理解が深まった。なお、次のステップとして、今後、本邦からのエビデンスとなるような発信を行うことが重要である。

シンポジウムIII

S3-6

抗 HLA 抗体診療ガイドライン第一版　心臓

縄田　寛[1]、福嶌　教偉[2]、斎藤　俊輔[3]、網谷　英介[4]、木村　祐樹[2]、布田　伸一[5]、佐藤　滋[6]、
江川　裕人[7]

[1] 東京大学大学院医学系研究科医療品質評価学講座
[2] 国立循環器病研究センター移植医療部
[3] 国際医療福祉大学心臓血管外科
[4] 東京大学医学部 循環器内科
[5] 東京女子医科大学医学部重症心不全制御学
[6] 秋田大学医学部附属病院腎疾患先端医療センター
[7] 東京女子医科大学医学部消化器・一般外科

心臓移植における超急性拒絶反応はドナーの血管内皮に発現する HLA classI 分子に対するレシピエントの preformed 抗体が存在するために、移植片再灌流後数分から数時間に発症する。HLA classII 抗原は通常ドナーの血管内皮には発現していないが、ドナー心の摘出や保存による炎症や障害で誘導される。また、HLA でない血管内皮などの non-HLA 抗体陽性もまた acute AMR(aAMR) の原因となるといわれている。超急性拒絶反応では、ドナー抗原に対する大量の既存抗体の結合によって移植心の血管全体で補体結合を起こし、結果的に、細胞死、炎症細胞の誘導、血小板の凝集と塞栓が生じる。これらのプロセスは迅速で、びまん性のドナー心の虚血と壊死を引き起こし、ほぼ一律に致命的になる。

心臓移植における、超急性拒絶反応という用語は、心臓移植後数分から数時間以内に免疫関連性の急性の移植心不全が発現した時に用いられる。重度の移植心障害は、移植時点でレシピエントの血清内に高力価のドナー抗原に対する抗体が存在すること（DSA 陽性）により引き起こされる。DSA 陽性が心臓移植後の成績を悪化させることから、多くの国で、移植待機者の血清で HLA 抗体についてスクリーニング検査をするようになって、超急性拒絶反応の発生は稀になった。我が国では、ドナーリンパ球を用いた CDC を行い、T 細胞の交差試験で陰性の場合にのみ心臓移植を施行しており、2017 年 12 月末までに施行された 373 例で超急性拒絶反応は発症していない。
本発表では、抗 HLA 抗体ガイドライン第一版策定を受けて、心臓の項目について概説する。

シンポジウムIV

S4-1

デングウイルス感染樹状細胞によるT細胞の活性化

平山　謙二

長崎大学熱帯医学研究所　免疫遺伝学

デング熱はRNAウイルスであるデングウイルスをネッタイシマカが媒介することで人の間に大流行を引き起こす。３９度以上の発熱が特徴で、発熱患者の１０％以下が出血熱やショック症候群を発症し死亡することもある。ウイルスには４つの血清型が存在し、同じ血清型には繰り返し感染しないことから、抗体に高い感染防御効果があることが知られている。重症化は特に２回目の別の血清型による感染の際に頻繁に起こる。

現在ほぼすべての熱帯から亜熱帯の地域で流行しており、毎年５千万人以上が発症し２万２千人が死亡している。死亡のほとんどは重症型のデングによるものである。

温帯に分布するヒトスジシマカ（やぶ蚊）も媒介できるため、人の移動に伴い温帯地域でも流行がみられ、4年ほど前の東京都心でのデング流行は記憶に新しい。

ウイルス感染症の制御にはワクチンが非常に有効である。デングワクチンに求められるプロファイルとしては、中和抗体産生を刺激し、ウイルス感染促進抗体を作らず重症化を促進しないことがまず第一に求められる。それ以外の細胞性免疫については未知の領域である。我々の研究は主に抗体以外のT細胞免疫を誘導するようなワクチン、特に細胞障害性CD8T細胞の有効な刺激を目指すワクチンのデザインを目指している。

ここではワクチンによるナイーブな人のT細胞反応をインビトロ反応により観察する手段としてiPS細胞由来の樹状細胞によるナイーブT細胞の刺激実験行ったので報告する。

シンポジウムIV

S4-2

多様な免疫抑制タンパク質 HLA-G の機能・構造解析
Functional and structural analysis of HLA-G isoforms

黒木　喜美子

北海道大学　大学院薬学研究院　生体分子機能学研究室

HLA-G は胎盤、胸腺、腫瘍細胞で発現する非古典的 HLA クラス I のひとつである。妊娠時の胎盤では、胎児側の細胞が発現する HLA-G が母体側の免疫反応を抑制し、無事に出産へと至る。HLA-G は主要な HLA-G1 アイソフォームだけでなく、ダイマー型やスプライシングによりドメインを欠損した HLA-G2 アイソフォームなど多様な分子形態を有する。中でも、機能的な HLA-G1 欠損者が生存し、妊娠も通常通り可能であることから、代わりに存在する HLA-G2 アイソフォームが、HLA-G1 の機能を十分に補完すると考えられている。

私たちはこれまでに、HLA-G1 蛋白質が生体内で形成するホモ二量体および受容体 LILRB との複合体の立体構造を明らかにし、ホモ二量体は単量体に比べて、シグナル伝達能がおよそ 100 倍程度強くなることを見出した。また、in vivo での HLA-G1 蛋白質の抗炎症効果を検討し、アトピー性皮膚炎モデルマウスにおいて治療効果があること、関節リウマチモデルマウスにおいて、ホモ二量体は単量体に比べて抗炎症効果が強いことを示した。しかし、製剤化に向けて、HLA-G1 受容体の発現分布がヒトとマウスで異なる点、および、HLA-G1 は重鎖、軽鎖、ペプチドからなるヘテロ三量体であるため、調製過程が煩雑である点が懸念された。一方、HLA-G2 アイソフォームは、1 種類のポリペプチド鎖からなるホモ二量体として存在し、特異的受容体の発現分布がマウスとほぼ一致する。さらに、HLA-G1 ホモ二量体よりもさらに少量で関節リウマチモデルマウスにおける抗炎症効果を示したことから、副作用の少ないバイオ製剤としての可能性が示唆された。

シンポジウムIV

S4-3

高安動脈炎の HLA 解析と病態解明

寺尾　知可史

理化学研究所　生命医科学研究センター　統計解析研究チーム
静岡県立総合病院臨床研究部
静岡県立大学薬学部ゲノム病態解析講座

高安動脈炎は 20 世紀初めに本邦より世界で初めて報告された大動脈及びその主要な分枝を侵す血管炎である。遺伝因子として HLA-B52 が人種を越えて関連することが知られている。

我々は、新規高安動脈炎関連 HLA アレルの同定を目的として、173 例の患者 DNA と 2000 例の健常人 HLA-B アレルのタイピングを行い，既知の HLA-B*52:01 に加えて，HLA-B*67:01 が高安動脈炎に関連していること，さらに HLA-B タンパクの 171 番目と，67 番目のアミノ酸が疾患感受性に関連していることを見出した。

次に 379 例の高安動脈炎患者と 1985 例の健常人検体を用いて一塩基多型 (SNP) を用いた全ゲノム関連解析 (GWAS) と追認解析を施行し、IL12B 領域および MLX 領域の 2 領域が高安動脈炎の疾患感受性領域であることを示した．さらに，IL12B 領域は HLA-B*52:01 と疾患感受性において相互作用を示し、重篤な合併症である大動脈弁閉鎖不全症の合併率やその重症度と関連しており、IL12B がコードする IL12/23p40 が病態の中心的分子であることが示唆された。

また，炎症性腸疾患 (IBD) の 1 つである潰瘍性大腸炎との合併例の研究を行い，6.4% の患者に合併していること，両疾患に特に HLA-B52 を中心とした遺伝的な重複があることを示した。この合併は両疾患の共通の分子メカニズムを示唆するものである。

さらに DNA 検体の集積を進め、合計 633 名の高安動脈炎患者と 5928 名の健常人コントロールの DNA を用いて GWAS および追認解析を行った。HLA 領域については日本人の公開データを鋳型に SNP2HLA プログラムを用いてさらに詳細に推定を行った。その結果、HLA 領域については HLA-B の 1 つの SNP で B*52 を含む HLA-B 領域全体の関連を説明可能で、さらに独立して HLA-G 領域が関連していることを見出した。また、HLA-B*52 が相加的ではなく、顕性的に関連することを見出した。新規関連領域を 6 領域同定し、その内の 1 つである LILRA3/LILRB2 領域の多型は LILRA3 の欠損と強く連鎖した多型であり、HLA-B*52 存在下でのみ関連を示す、エピスタシス効果が認められた ($p=1.2x10^{-3}$)。また、非 HLA 関連多型を用いた解析で、ヒストン修飾シグナルは NK 細胞に最も強い集積を示した ($8.8x10^{-5}$)。

以上から、高安動脈炎の HLA 領域および非 HLA 領域の解析を通して、新規関連 HLA アレルや関連非 HLA 領域を同定、病態に中心的役割を果たす分子や細胞、そして他疾患との共通分子メカニズムを同定した。

シンポジウムIV

S4-4

膠原病と *HLA* - ANCA 関連血管炎を中心に

川崎　綾

筑波大学　医学医療系　分子遺伝疫学

ANCA 関連血管炎 (AAV) は抗好中球細胞質抗体 (ANCA) を特徴とする難治性全身性血管炎で、腎臓や肺など多彩な臓器に障害をきたす。臨床症状により顕微鏡的多発血管炎 (MPA)、多発血管炎性肉芽腫症 (GPA)、好酸球性多発血管炎性肉芽腫症 (EGPA) に分類される。ANCA の主要な対応抗原はミエロペルオキシダーゼ (MPO) とプロテイナーゼ 3(PR3) であり、MPA は MPO-ANCA と、GPA は PR3-ANCA と関連している。日本の AAV 患者は約 15000 人で、その大多数は MPA である。AAV には疫学的な集団差が存在し、日本とは対照的にヨーロッパ系集団では GPA の割合が多い。また間質性肺疾患 (ILD) 合併率にも相違が認められ、日本人 AAV では ILD 合併例が多い。ヨーロッパ系集団のゲノムワイド関連研究 (GWAS) では、*HLA classII* 領域に最も強い関連が検出された。臨床病型、ANCA 特異性による解析では、GPA、PR3-ANCA 陽性血管炎と *HLA-DP* 領域、MPA、MPO-ANCA 陽性血管炎 (MPO-AAV) と *HLA-DQ* 領域の関連が報告された。*HLA* アリルの解析では、GPA と *DPB1*04:01* の関連が確立している。日本人集団を対象とした GWAS は未だ報告はない。われわれは、日本人 MPA、MPO-AAV の疾患感受性に、*DRB1*09:01* および *DQB1*03:03* が関連することを報告してきた。*DRB1*09:01*、*DQB1*03:03* は日本人集団では最も頻度の高いアリルのひとつであるが、ヨーロッパ系集団にはほとんど存在しない。一方、GPA の疾患感受性アリルである *DPB1*04:01* はヨーロッパ系集団と比較して日本人集団では頻度が低い。このようなアリル頻度の違いが、疫学データの集団差の一因となっている可能性が示唆される。近年われわれは、*DRB1*13:02* が日本人 MPA/MPO-AAV の疾患抵抗性に寄与することを見出した。興味深いことに、*DRB1*13:02* は、ほかのリウマチ性疾患である関節リウマチや全身性強皮症の疾患抵抗性とも関連が認められている。

本シンポジウムでは、AAV の臨床病型、ANCA 特異性と *HLA* の関連に加え、AAV に合併する ILD と *HLA* の関連について新たな知見を紹介する。あわせて、全身性エリテマトーデスと *HLA-G* の関連についての最近の成果も報告する。

学会賞受賞講演

学会賞受賞講演

私と HLA

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

2018 年度の日本組織適合性学会学会賞を受賞し、身に余る光栄です。

私が HLA を研究しようと志したのは内科研修医の頃ですが、当時は血清学的 HLA タイピングの技術が確立し、いろいろな難病で特定の HLA 型が関係することが国内外報告されていました。当時、いかに多くの難病があり、その原因が分かっていないかに直面していましたので、当時内科の教授であった柳瀬敏幸先生の勧めもあり、HLA と病気との関連を遺伝子レベルで研究したいと考えて大学院に入学しました。大学院では生化学教室にお世話になり、分子生物学的な技術を学びましたが、大学院修了後には、九州大学生体防御医学研究所（笹月健彦教授）の助手となった後に、パスツール研究所（P.Kourilsky 教授）に留学し、マウス MHC クラス I 遺伝子の発現制御機構を研究しました。1986 年に帰国して、笹月教授の下でいよいよ HLA と病気との関連を遺伝子レベルで研究することになりましたが、それから 32 年間の私が辿った HLA 研究の歩みを紹介します。

木村　彰方
Akinori Kimura

東京医科歯科大学・難治疾患研究所・分子病態分野

略歴

1978年3月　九州大学　医学部　卒業
1978年5月　第65回医師国家試験合格（医籍登録）
1978年6月　早良病院内科　研修医
1979年4月　九州大学　大学院医学研究科（内科系専攻）　入学
1983年3月　同上修了。学位取得（医学博士）
1983年4月　九州大学　医学部附属遺伝情報実験施設　助手
1983年5月　九州大学　生体防御医学研究所　助手（配置換え）
1983年9月　パスツール研究所　免疫部門　留学
1986年4月　帰国。復職
1992年4月　九州大学　生体防御医学研究所　助教授
1995年3月　東京医科歯科大学　難治疾患研究所　教授
2005年5月　東京医科歯科大学　学長特別補佐（評価担当）
2008年4月　東京医科歯科大学　副学長（評価担当）
2017年4月　東京医科歯科大学　特命副学長（研究・評価担当）
現在に至る

教育講演

教育講演

EL-1

HLA の基礎知識（認定制度試験問題の解説を中心に）

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

本学会では、組織適合性検査に関する技術および知識を有するスペシャリストを認定する制度を運営しており、その一環として、毎年度に大会開催に合わせて認定試験を実施している。また、会員が知識を確認するための自己研鑽に資することが出来るように認定制度試験問題と同一の問題を用いた模擬試験を実施しており、この模擬試験の平均点等を当該年度の試験問題の難易度を測定する指標としている。

試験問題は全 50 問で構成されており、少数（5 ～ 10 題）の過去問を含むが、大半は新作問題である。試験問題と正解、模擬試験の平均点と分布、模擬試験の正答率、典型的な誤答等の情報に加えて、2013 年より模擬試験正答率が 40％未満であった問題を選択し、その解説（難問解説）を、大会終了後に発行される MHC（第 3 号）に掲載している。

2017 年の教育講演では、過去の 2013 年～ 2016 年までの難問を解説したが、本年の教育講演では 2017 年の難問解説と周辺知識として HLA の基礎について講演する。

教育講演

EL-2

HLA と疾患の関連研究で用いる統計学的仮説検定

大橋　順

東京大学大学院理学系研究科生物科学専攻

症例－対照研究によって、自己免疫疾患・感染症・薬疹など様々な形質と関連する多数の *HLA* アリルが報告されている。*HLA* アリルと疾患の関連を調べる統計学的仮説検定では、帰無仮説が正しい場合に観察データがどれだけ起こりやすいのかを確率（*P* 値）をもとに判断する。通常は、有意水準を 0.05 に設定し、これを下回る *P* 値が得られれば有意差があるとする。1 つの仮説、つまり 1 種類の *HLA* アリルと疾患の関連であれば、仮説検定を 1 回行うだけであるが、クラス I およびクラス II*HLA* 遺伝子座には多数のアリルが存在するため、観察されたアリルの全てに対して仮説検定を行うと、たとえ本当は関連がなくとも偶然 *P* 値が 0.05 を下回る *HLA* アリルがでてくる。そのような偽陽性を減らすために、*HLA* と疾患の関連研究では、0.05 を検定回数で割った値を有意水準とするボンフェローニ補正が行われてきた。しかし、ボンフェローニ補正のような過度な有意水準の補正を行うと、弱い関連を示す *HLA* アリルを見逃すことになる。並べ替え検定を用いれば、偽陽性が 1 回以上起こる確率であるファミリーワイズエラー率を 0.05 に保ちつつ、偽陰性が起きる確率を低く抑えることができる。本講演では、難解な数式などを用いずに、統計学的仮説検定、オッズ比、カイ 2 乗検定、多重検定への対処（有意水準の補正）について初歩的なところから解説したい。

教育講演

EL-3

同種造血幹細胞移植における HLA 適合度と移植成績

諫田　淳也

京都大学医学部附属病院　血液内科

同種造血幹細胞移植において、患者とドナーの HLA に不適合が存在する場合には、移植片対宿主病（graft-versus-host disease、GVHD）や生着不全などの免疫学的合併症のリスクが高まるため、HLA 適合同胞が最適なドナーと考えられている。しかし、少子化や高齢者への移植適応の拡大により、HLA 適合同胞をドナーとして選択できる可能性は 3 割に満たない。HLA 適合同胞が見出せない場合、HLA 適合非血縁骨髄ドナーが代替ドナーとして優先される。しかしドナーコーディネートに 4-5 か月の期間を要するため適切な移植のタイミングを逸する可能性があり、また、患者がまれな HLA ハプロタイプを持っている場合には、適切なドナー候補者を見出すことが困難である点が問題となる。HLA 適合血縁・非血縁ドナーが見出せない場合、あるいは疾患コントロールのため早期の移植実施が必要である場合の代替ドナーとして、HLA 不適合血縁・非血縁ドナーが用いられる機会が急速に増加している。HLA 適合度の評価方法および HLA 適合度と移植成績との関連に関しては、各移植ソースで異なるため、HLA 不適合の意義に関しての解釈に注意が必要である。評価する遺伝子座の組み合わせ、適合レベル（抗原・アリル）、不適合方向（移植片対宿主方向や宿主対移植片方向）に関して十分理解しなければならない。また HLA 不適合と移植成績との関連に関しては様々な研究が実施されているが、GVHD 予防法とともにその意義は変化することも認識しなければならない。本講演では、移植ソースごとの HLA 不適合の意義に関して概説する。

ランチョンセミナー

ランチョンセミナー I

LS1-1

C 型肝炎の最新知識 〜ウイルス発見から 29 年の医学の進歩〜

上田　佳秀

京都大学大学院医学研究科　消化器内科

慢性肝炎から肝硬変、肝細胞癌へと進行する非 A 非 B 肝炎の原因として 1989 年に C 型肝炎ウイルス (HCV) が同定された。その後、現在までの 29 年間に HCV 研究は驚くべき速さで進歩し、現在ほぼすべての患者さんの体内から HCV を排除できる治療が可能となっている。HCV の基本、ウイルス学的特徴、感染後の自然経過、治療法の進歩、最新の治療法、肝移植後の治療成績まで、C 型肝炎のすべてをお伝えしたい。

加えて、難病の病態解明や癌治療における HLA の重要性について、臨床医の視点で話題提供したい。

ランチョンセミナーII

LS2-1

EasySep Direct によるクロスマッチ前処理の最適化

金本　人美、橋口　裕樹

福岡赤十字病院 移植センター 移植細胞研究課

臓器移植でのクロスマッチ検査は、ドナーリンパ球を用いて実施される。そのリンパ球を全血より T/B 細胞を分離する目的で多くの施設では、比重遠心法、磁気ビーズ法等を採用している。これまで当移植センターでは用途に応じて STEMCELL Technologies 社の磁気ビーズ法による EasySep Negative Selection、遠心法による RosetteSep を用いて検査を実施してきた。今回、新たに STEMCELL Technologies 社から発売された全血からダイレクトに磁気ビーズ法に展開し、そのまま T 細胞もしくは B 細胞を分離する EasySep Direct 試薬の検討を実施したので報告する。
従来の方法では比重遠心等により、PBMC を回収してから磁気ビーズ法に展開するという流れであったが、今回の検討製品においては全血からダイレクトに目的細胞が回収できるという構成になった。更に以前は一検体ずつ処理する専用マグネットを使用していたが、8 検体が同時処理可能なマグネットが使用可能となり、細胞採取に関わる時間の大幅短縮につながった。また、採取される細胞の純度、数においても満足のいく結果が得られた。
　本演題では新しい EasySep Direct の試薬及び複数検体の同時処理が可能なマグネットを用いて結果を報告する。更にその有用性に改良を加えた方法を検討した結果を併せて報告する。

ランチョンセミナーII

LS2-2

抗 HLA 抗体スクリーニング試薬の LABScreen PRA と LABScreen Mixed の比較検討における LABScreen Mixed の有用性

吉田　雅弥、田中　希歩、黒川　滝、龍　正樹

熊本赤十字病院 検査部

2018 年 4 月に臓器移植後における抗 HLA 抗体（スクリーニング検査）及び抗 HLA 抗体（抗体特異性同定検査）が保険収載となった。そのスクリーニング検査法は Luminex(LABScan) を用いた方法として、LABScreen Mixed や LABScreen PRA などが存在し、本検査室においては従来 LABScreen PRA を用いてきた。今回の保険収載のタイミングで改めて試薬の精度やコストの見直しを行った報告をする。

従来、使用してきた LABScreen PRA での結果と今回検討を行った LABScreen Mixed の結果を解析する事で、その二法におけるデータの精度確認やカットオフラインの再設定を行なった。

本比較検討により、LABScreen Mixed でも同等のスクリーニング結果が得られることがわかり、尚且つスクリーニングという目的においてはヒト細胞から抽出された精製抗原がコーティングされているという事から、適した試薬であると判断をすることができた。
カットオフにあたってはスクリーニング目的という観点から検討を行う必要があり、従来の試薬での判断やその他のアッセイでの結果を加味し、自施設基準を確立しつつある。
今回はそれぞれの試薬の比較データを示すと同時に、LABScreen Mixed の本検査室におけるカットオフ値の考え方を報告する。

ランチョンセミナーII

LS2-3

LABScreen 試薬（Mixed, PRA, Single Antigen）のデータ比較とそこから見えてくるもの

橋口　裕樹、金本　人美

福岡赤十字病院 移植センター 移植細胞研究課

当移植センターでは、抗 HLA 抗体特異性同定検査は LABScreen Single Antigen を用いて実施している。今回、抗体特異性同定検査試薬とスクリーニング検査（LABScreen Mixed、LABScreen PRA 、FlowPRA）のデータ比較を行い、スクリーニング検査試薬の比較を行った。検討に用いたサンプルは、同意が得られた臓器移植前後の患者凍結血清を用い実施した。試薬の比較は各スクリーニング試薬と同定試薬（LABScreen Single Antigen)、またクロスマッチ検査である CDC、FCXM（フローサイトクロスマッチ）とのデータの相関を確認した。

比較検討では同一サンプルからのデータを様々な角度から解析及び分析を行い、各試薬においての陽性・陰性のバランスを分析及び解析に組み込んだ。

本演題では、各試薬での nMFI や NGB ratio のデータ評価の結果、またそこから見えた各試薬の特性なども併せて報告する予定である。

ランチョンセミナーIII

LS3-1

NGS HLA typing strategies supporting T-cell epitope matching in solid organ transplantation

Eric Spierings

Laboratory of Translational Immunology, University Medical Center Utrecht, Utrecht University, Utrecht, Netherlands,

Individual HLA mismatches may differentially impact graft survival after kidney trans plantation. Therefore, there is a need for a reliable tool to define permissible HLA mismatches in kidney transplantation. We previously demonstrated that donor derived Predicted Indirectly ReCognizable HLA Epitopes presented by recipient HLA class II (PIRCHE-II) play a role in de novo donor-specific HLA antibodies formation after kidney transplantation. The PIRCHE algorithm is a novel in silico algorithm to determine donor–recipient compatibility. The PIRCHE algorithm determines donor–recipient compatibility by counting the number of mismatched HLA-derived epitopes that are involved in indirect T-cell alloimmune responses; these epitopes are designated as PIRCHE. Over the last few years, the PIRCHE algorithm has been investigated in both hematopoietic stem cell transplantation and solid organ transplantation. This presentation will elaborate on the theory of the algorithm, the role of NGS-based HLA typing herein, its application in organ transplantation, and highlights the future perspectives on the clinical application of the PIRCHE algorithm.

ランチョンセミナーIII

LS3-2

Update on NGS strategies for high resolution HLA typing and Chimerism Monitoring

Wietse Mulder PhD, CEO

GenDx

The company GenDx was founded in 2005 by Erik Rozemuller and Wietse Mulder. The research and development is focused on generating reliable and innovative products for sequencing-based HLA typing. The pioneering reagents and software for sanger based strategy quickly gained popularity, leading to sequencing-based typing becoming the gold standard in HLA typing. When next-generation sequencing emerged, GenDx developed a complete workflow for high-resolution HLA typing and accompanying accurate software for data analysis. More recently, GenDx was the first to develop a product line for chimerism monitoring after stem cell or bone marrow transplantation, which includes qPCR-based reagents and a comprehensive software package.

Today, GenDx is still at the forefront of developments in high-resolution typing for transplantation. The GenDx amplification strategy for HLA consist of fully validated amplification primers. Based on this knowledge, recently a multiplex amplification strategy for HLA was developed. The amplification is still resulting in highly reliable NGS data and typing results.
Next to that, assays are developed for other genes that might play a role in transplantation, like MICA, MICB and several KIR genes. All these genes are fully compatible with the well-established NGSgo workflow and can be analyzed with the platform-independent NGSengine analysis software. For all genes analyzed, NGSengine provides a one-button analysis with an intuitive presentation of the results.

During the seminar some of the latest results will be presented on new developments in the field of high-resolution typing and chimerism monitoring.

ランチョンセミナーIII

LS3-3

がんゲノム解析における HLA 解析の意義と問題点

河津　正人[1]、佐藤　一仁[2]、上野　敏秀[1]、間野　博行[1]

[1] 国立がん研究センター研究所　細胞情報学分野
[2] 埼玉県立がんセンター　消化器外科

ここ 10 年間の間に、ゲノムシーケンス技術の発展により、がんのゲノミクス解析も飛躍的に進展し、がんの病態の理解が進んだ。一方でがんの治療において免疫チェックポイント阻害剤の目覚ましい効果が報告され、がんの免疫療法が注目を浴びている。より適切な免疫チェックポイント阻害剤の使用、新たな免疫療法の開発などのために、腫瘍免疫の状態をゲノミクスからも解き明かすことを目指す研究が活発に行われている。HLA の解析は腫瘍免疫の評価には必須であるが、ゲノム解析の分野において必ずしも日常的には行われていない。また、がんゲノム（体細胞）の HLA 解析は生殖細胞系列の HLA 解析とは異なる困難が伴う。我々は GenDX 社のシステムとロングリードシーケンス技術を用いて大腸がんの HLA 解析を行ったので、その概要を紹介する。

マイクロサテライト高度不安定性（microsatellite instability-high, MSI-H）大腸がんは DNA ミスマッチ修復機構異常に起因するが、再発後の予後が悪いことが知られている。免疫チェックポイント阻害が持続的な効果を発揮することが報告されているが、抵抗性を示す症例もある。がんゲノムに見られる変異に由来する異常ペプチドが HLA により腫瘍細胞表面に提示され、腫瘍細胞特異的 T 細胞により認識されると考えられている。そこで、MSI-H 大腸がんの免疫学的微小環境の多面的な解析を試みた。

全エクソンシーケンスデータを用いたコピー数解析により、クラス I HLA 遺伝子座のヘテロ接合性喪失が見られた。また、CD8 陽性リンパ球のがん組織への浸潤が、抗原提示機構の遺伝子変異と関連することを示唆するデータが得られた。HLA 遺伝子配列についてはパックバイオ社のロングリードシーケンス技術を用いて解析を行った。がん細胞の異常ペプチドと HLA の親和性の予測により、腫瘍細胞特異的抗原（ネオアンティジェン）の予測を行った。さらに腫瘍組織から得られた RNA を用いて、T 細胞受容体のレパトア解析を行った。これらの解析結果を紹介しつつ、がんゲノム解析における HLA 解析の意義および問題点について議論したい。

学術奨励賞候補口演

学術奨励賞候補

PL-1

全ゲノムシークエンス解析を用いた感冒薬関連重症薬疹（CM-SJS/TEN）発症に関わる遺伝要因の網羅的探索

人見　祐基[1]、Seik-Soon Khor[1]、上田　真由美[2]、河合　洋介[1]、外園　千恵[3]、木下　茂[2]、長崎　正朗[4]、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] 京都府立医科大学大学院感覚器未来医療学講座
[3] 京都府立医科大学眼科学教室
[4] 東北大学東北メディカル・メガバンク機構

【目的】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。我々はこれまでに、重篤な粘膜障害を伴う感冒薬関連SJS/TEN（CM-SJS/TEN）を対象としたゲノムワイド関連解析（GWAS）を実施し、疾患感受性遺伝子として*HLA-A*をはじめとする合計4か所を同定した（Ueta M *et al,* 2015: Ueta M *et al,* 2017）。本研究においては、次世代シークエンサー（NGS）を利用した全ゲノムシークエンス解析を実施し、GWASでは探索できないRare variantを含めた更なる遺伝要因の解明を目指した。
【方法】日本人SJS/TEN患者134例および日本人健常者419例を対象に、Illumina Hiseq Xを利用して個々の全ゲノムDNA配列を決定した。変異抽出プラットフォームから得られた変異について、Fisherの正確確率検定法による症例対照関連解析を実施した。さらに、有意な関連を示したSNPを対象にしたvalidationおよびe-QTL解析を実施した。
【結果・考察】Minor allele頻度が0.01以上のSNPを対象にした解析において、これまでのGWASと同じく、*HLA-A*において疾患感受性との最も強い関連が見いだされた（$P=5.38 \times 10^{-15}$; OR=3.26）。さらに、疾患感受性との強い関連を示す遺伝子領域が3番染色体・16番染色体・20番染色体にも見いだされ、それらは免疫グロブリンスーパーファミリーに属する遺伝子などの発現量に影響を与えていた（$P=5.5 \times 10^{-8}$）。本演題においては、SKATを用いた疾患感受性rare variant集積遺伝子の探索やCNV解析などの包括的な遺伝要因の探索に加え、発症リスク変異に起因する発症機序の解明等を併せて、成果を報告する。

学術奨励賞候補

PL-2

次世代シーケンサー（NGS）によるアカゲザル MHC クラス I 遺伝子群新規アレルタイピングの試み

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るが、ウィルス感染感受性やワクチン応答性等の評価には MHC の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 タイピングには、遺伝子重複により形成された複数の MHC 遺伝子を有していることを前提とした検出法が求められる。我々は昨年の本学会において次世代シーケンサー（NGS）を用いた既知 MHC クラス I 遺伝子群のハイスループットタイピング法の開発を報告した。今回は新規（未知）アレル検出法の開発を試みた。

【方法】

アカゲザル 82 個体由来の血液 RNA から合成した cDNA をテンプレートとして、exon2-4 の約 580bp を PCR 増幅後に超音波で断片化し、Ion PGM でシーケンスした。IPD-MHC Database に登録されているアカゲザル MHC クラス I アレルのうち、exon2-4 が同一配列となるアレルをグループ化した独自参照配列を作成し、Blast 解析をベースとした独自の手法により既知アレルを特定した。また、Blast 解析で 100% 一致でないリード情報を基に、新規アレル検出用アルゴリズムを開発し、新規配列の検出性を検討した。

【結果・考察】

NGS による新規アレルの検出法として、95% 以上の identity で既知アレルに マッチしたリードから、存在すると予測される新規アレルの配列を推定する手法を構築した。まず、major アレルを参照配列から除くことで疑似的に新規アレルを作り出した検証データを用いて検討したところ、本手法は新規アレルを検出可能であった。そこで過去のシークエンス結果に本手法を適用したところ、これまで未知の新規アレルを同定する結果が得られた。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、高効率な発現 MHC クラス I アリル群の検出法として期待できる。

学術奨励賞候補

PL-3

KIBAG -- KIR Genotype Imputation with Attribute Bagging

Seik-Soon Khor[1]、Xiuwen Zheng[2]、Akiko Ishitani[3]、Fumihiro Azuma[4]、Chul-Woo Pyo[5]、Yosuke Omae[1]、Toshio Yabe[4]、Daniel E Geraghty[5]、Katsushi Tokunaga[1]

[1] Department of Human Genetics, Graduate School of Medicine, The University of Tokyo, Bunkyo-ku, Japan.
[2] Department of Biostatistics, University of Washington, Seattle, WA, USA.
[3] Nara Medical University, Kashihara, Nara 634, Japan.
[4] Japanese Red Cross Kanto-Koshinetsu Block Blood Center, Tokyo, Japan.
[5] Clinical Research Division, Fred Hutchinson Cancer Research Center, Seattle, WA, USA.

Natural killer (NK) cells are essential in innate immunity and determine the outcome of antigen-specific responses. NK cell function based on the complex interactions mediated by membrane-bound and soluble gene products. NK cell activity is genetically modulated by differential expression of inhibitory and activating killer cell immunoglobulin-like receptors (KIR) that recognize HLA class I molecules. The high level of polymorphism of KIR genes together with their functional relation with HLA class I molecules suggest selection pressure driven by exposure to a wide variety of diseases. Indeed, long established KIR-HLA association has been revealed with HIV infection, hepatitis C infection, human papilloma virus (HPV) induced cervical cancer, psoriatic arthritis and type 1 diabetes. With the recent advancement of next generation sequencing (NGS) technology, KIR can now be characterized to high resolution including KIR copy number (CP), KIR A&B haplotypes and KIR allele. NGS based KIR typing remains a costly and laborious method to determine KIR types from a large cohort of individuals. Thus, we developed a new methodology named KIBAG (KIR Genotype Imputation with Attribute Bagging) which enable a rapid and inexpensive way to determine KIR typing from GWAS dataset. KIR typing of 726 Japanese individuals were performed using Scisco Genetics KIR typing kit and Miseq sequencing system. SNP information of these samples were determined using Affymetrix Axiom Japonica V1 and Japonica V2. Internal validation and external validation of KIR CP imputation were performed and an average accuracy of 97.9% and 95.7% were obtained respectively across 16 KIR genes. KIR with > 3 copies remains the most difficulties to impute due to the insufficiency of 3 copies carrying individual in the reference. Re-examination of GWAS with HLA class I associations or GWAS with SNP peaks in KIR region may reveal novel HLA-KIR associations. This work is part of the project of HKIMP.net (HLA & KIR Imputation Network) with the aim of providing population specific HLA & KIR imputation system to research community. KIR imputation system for a wide range of populations is currently undergoing.

口演発表

一般口演１／臓器移植１

O-1

DSA 陽性症例に対するクロスマッチテストについての検討

○蔦原　宏一[1]、高山　智美[2]、田中　亮[1]、深江　彰太[1]、
吉永　光宏[1]、川村　憲彦[1]、中川　勝弘[1]、谷川　剛[1]、
高尾　徹也[1]、山口　誓司[1]

[1] 大阪急性期・総合医療センター　泌尿器科
[2] 大阪急性期・総合医療センター　移植支援検査センター

はじめに：ドナー特異的 HLA 抗体 (DSA) は抗体関連型拒絶反応を引き起こす重要な因子であるが、DSA の MFI 値と臨床経過とに乖離を認める症例も経験する。DSA の検出方法としては LABScreen Single Antigen test (LSSA) などによる間接クロスマッチが主流であるが、精製抗原を用いるために実際の抗原抗体反応との違いを考慮する必要がある。
目的：LSSA で検出された DSA のフローサイトクロスマッチテスト (FCXM) および Immunocomplex capture fluorescence analysis (ICFA) での反応性ついて検討を行い、臨床経過と比較する。
対象と方法：DSA が検出された腎移植患者のうち、ドナーリンパ球採取が可能であった 17 例（Class Ⅰ 3 例、class Ⅱ 14 例)を対象とした。MFI は中央値 4211 (764-23982) であった。DSA 検出時のレシピエント血清を用い、FCXM および ICFA を行った。DSA の MFI 値との関係性について検討した。
結果：Class Ⅰ抗体では B61 陽性 (MFI 15438) であった 1 例で FCXM および ICFA とも陽性であった。Class Ⅱ抗体では DR 抗体を認めた 4 例中 3 例 (うち 2 例は DR53) では FCXM で強陽性となったが、ICFA の結果にはばらつきがあった。DQ 抗体のみの 10 例 (MFI 中央値 4289 (764-20408)) 中 7 例で FCXM が陽性 (ratio 中央値 4.9 (2.3-12.1)) であった。ICFA は全症例で陰性であった。
臨床経過で腎機能が悪化したものは 4 例 (Class Ⅰ 1 例、DR 2 例、DQ 1 例) 認めたが、LSSA の MFI 値は低いものもあった。しかし、4 例とも FCXM は ratio 10 以上と強陽性を示した。
考察：DSA 陽性症例において、その臨床経過は LSSA の MFI 値より FCXM の結果に関係していると考えられた。可能な限り実際の細胞を使った抗原抗体反応を確認することが、治療方針を決定していく上で重要であると考えられた。

O-2

De novo DSA 産生を抑制に導く、レシピエント・ドナー HLA の組み合わせの検討

○友杉　俊英[1]、岩﨑　研太[2]、二村　健太[1]、岡田　学[1]、
平光　高久[1]、辻田　誠[1]、後藤　憲彦[1]、鳴海　俊治[1]、
渡井　至彦[1]、小林　孝彰[3]

[1] 名古屋第二赤十字病院　移植外科
[2] 愛知医科大学　腎疾患・移植免疫学寄附講座
[3] 愛知医科大学　腎移植外科

＜背景＞抗原提示細胞による、ドナー HLA 由来抗原ペプチドの提示は、de novo DSA 産生の最初のプロセスである。＜目的＞本研究では、de novo DSA 産生を抑制性し得るレシピエント HLA class II とドナー HLA 抗原の組み合わせがあると仮定し、統計学的手法と、in vitro での樹状細胞と CD4 T 細胞による Mixed lymphocyte reaction (MLR) で検証した。＜方法＞当院および愛知医科大学における 923 例に対し統計学的手法から de novo DSA 産生を抑制性し得るレシピエントとドナーの HLA の組み合わせを探索した。レシピエント由来樹状細胞は患者 PBMC より CD14 細胞を精製し、IL-4/GM-CSF で 5 日間培養後、IL-1β/TNFα で 3 日間培養することで成熟させた。成熟過程でドナー PBMC を破砕し加え、成熟させた後はレシピエント CD4 陽性 T 細胞を混合培養させた。CD4 陽性 T 細胞の増殖は CFSE-flow cytometry で評価した。＜結果＞ de novo DSA 産生を抑制し得る HLA の組み合わせを数種類同定した。中でもレシピエント DRB1 13:02/ ドナー A26 の組み合わせは、ドナー抗原提示樹状細胞に対する CD4 陽性 T 細胞の MLR 応答が、他のドナー破砕細胞を用いた場合と比べ低値であった。＜考察＞近年 Goodpasture 症候群の知見にて、特定の HLA class II と自己抗原ペプチドから成る複合体が、制御性 T 細胞を優位に活性化し、抗体産生を抑制することが示された。腎移植においてもこのような現象が確認できれば、新たな治療法の開発へとつながる。今後は症例数を更に重ね、その他の HLA の組み合わせにおいても同様の効果があるか検証していく。

O-3

de novo DSA 産生と PK 解析

○奥村　真衣[1]、渡邉　恵[3]、松岡　裕[1]、堀見　孔星[1]、
三輪　祐子[2]、岩﨑　研太[2]、打田　和治[2]、小林　孝彰[1]

[1] 愛知医科大学腎移植外科
[2] 腎疾患移植免疫学寄付講座
[3] レシピエント移植コーディネーター

当院では免疫抑制剤の投与量を決定する際に、トラフ値のみでなく内服１、２、３、４時間後の血中濃度で血中濃度—時間曲線下面積（AUC）を算出し、薬物動態（PK）を解析することで微調整を行っている。今後新たなモニタリング戦略を推奨するにあたり、当院での AUC モニタリングと臨床的な結果を報告する。

2012 年 7 月から 2017 年 6 月までに施行した 133 例の生体腎移植術において、術後早期におけるトラフ値と AUC の相関係数は、シクロスポリン 0.45、タクロリムス 0.67、ミコフェノール酸モフェチル 0.41、エベロリムス 0.89 であり、エベロリムスを除き、強い相関を認めなかった。維持期においても、シクロスポリン 0.59、タクロリムス 0.53、ミコフェノール酸モフェチル 0.44、エベロリムス 0.89 と術後早期と同様の結果であった。したがって、シクロスポリン、タクロリムス、ミコフェノール酸モフェチルの３剤においてはトラフ値のみで AUC 値を推測することは困難であり、免疫抑制療法を適正に施行するためには AUC 測定を用いる必要があると言える。C2 と AUC では、術後早期・維持期ともにシクロスポリン、タクロリムス、エベロリムスで強い相関が認められたが、ミコフェノール酸モフェチルでは相関を認めなかった。PK study での AUC コントロール下において、de novo DSA を産生したのは 8/133(13.5%) であった。多くの症例で目標 AUC からの大きな逸脱は認められなかったが、18 例のうち 6 例で BKV 陽性や肺炎などの感染や挙児希望のため、MMF を一時的に中止していたことがわかった。移植後感染症を来したのは 32/133 例（24%、重複感染を含む）であり、そのうち 84.4% が細菌感染であり、尿路感染症が最も多く認められた。

免疫抑制療法を個別化し、最小限で最適な服薬に調節することが患者の長期予後につながると考えられる。しかしながら、PK study を行ってもなお、de novo DSA の発現や移植後感染症が認められることがわかった。感染症については、PD study と組み合わせることで発症を減少させられる可能性があるが、PK/PD study はどの施設でも簡便にできるものではなく、新たなマーカーの発見に向け努力していく必要がある。

O-4

術前 DSA 陽性で LABScreen 継続検査を行った２例

○盛　和行[1]、對馬　優子[2]、樺澤　憲治[1,3]、米山　美穂子[3]、
村上　礼一[4]、藤田　雄[4]、得居　範子[1]、山本　勇人[1]、
今井　篤[5]、畠山　真吾[1]、米山　高弘[1]、橋本　安弘[5]、
古家　琢也[1]、山谷　金光[3]、齋藤　久夫[3]、鈴木　唯司[3]、
鳴海　俊治[6]、大山　力[1,5]

[1] 弘前大学大学院 医学研究科 泌尿器科学講座
[2] 弘前大学大学院 医学研究科 社会医学講座
[3] 公益財団法人 鷹揚郷腎研究所 弘前病院
[4] 弘前大学大学院 医学研究科 循環器腎臓内科学講座
[5] 弘前大学大学院 医学研究科 先進移植再生医学講座
[6] 名古屋第二赤十字病院第二移植外科

【目的】当院では腎臓内科、泌尿器科、薬剤部、栄養管理部などが移植チームとして生体腎移植を行ってきた。術前の FCXM、LABScreen は泌尿器科の一人の認定 HLA 検査技術者が検査を行なってきた。術後の LABScreen 検査は、術後 4 ～ 7 日に一回必ず実施し、その後は術前の DSA の存在等を考慮し必要に応じて実施している。今回、術前から DSA が検出され、術後頻回に LABScreen 検査を行った２例について報告する。

【方法】症例 1 は、脳死下腎移植で、CDC は陰性だが、DSA の B*39:01 が MFI=2,238 で検出されていた。術中から IVIG を追加し移植を実施、術後 LABScreen によるモニタリングを行なった。症例 2 は夫から妻の ABO 不適合移植 で、FCXM-T 陽 性、DSA の B*07:02 が MFI=2,525、B*40:02 が MFI=4,212、C*03:03 が MFI=8,531 で検出された。PE を 4 回追加し移植を実施、術後 LABScreen によるモニタリングを行なった。

【結果】症例 1 は術後 1 ヶ月で MFI<1,000 となったが、その後も上昇下降を繰り返し、術後 1 年 3 ヶ月経過した直近では MFI=2,108 で上昇傾向となっている。症例 2 は移植直前、B*07:02 は MFI=205、B*40:02 は MFI=517、C*03:03 は MFI=1,601 であった。術後 4 日で MFI<500 であったが、術後 2 週で B*40:02 が MFI=1,448 まで上昇、その後は低下した。C*03:03 は上昇下降を繰り返し、術後 1 年 9 ヶ月経過した直近では MFI=1,427 で上昇傾向となっている。

【考察】夫から妻の有 DSA 症例は当科では症例 2 が 3 例目で、前 2 例は術後 DSA 陰性で、現時点では特に継続検査は行なっていない。本 2 例では LABScreen の結果をもとに免疫抑制剤の量を調整しており、DSA が残存する例では頻回に測定することは有用であると思われた。

O-5

DSA 産生 B 細胞の機能解析に向けた in vitro 培養系の確立とヒト化マウスの作製

○野田　貴幸[1, 2]、岩﨑　研太[3]、三輪　祐子[3]、相原　祐子[3]、河野　あゆみ[3]、斎藤　寛子[1]、小林　孝彰[2]

[1] 愛知医科大学病院薬剤部
[2] 愛知医科大学腎移植外科
[3] 愛知医科大学腎疾患・移植免疫寄附講座

【目的】臓器移植におけるドナー HLA 特異的抗体 (Donor HLA Specific Antibody: DSA) は、抗体関連型拒絶の原因となる。我々はこれまで DSA 産生前駆 B 細胞がレシピエント体内に存在しうると考え、末梢血 B 細胞を培養することで HLA 抗体を検出する in vitro アッセイ系の確立を試みてきた。本研究では培養系の改良による DSA 検出効率とヒト化マウスの有用性を検討した。
【方法】患者 PBMC に IL-2,IL-10, IL-21,R848 を加え 8 日間培養した。IgG 量は ELISA で、DSA は SAB で測定した。ヒト化マウスは NSG マウスに、健常人由来 PBMC $5x10^5$ - $5x10^6$ cells を尾静脈より移入し作製した。ヒト細胞の生着は FCM でモニタリングし、マウスの GVHD は体重減少と脱毛を判定指標として生存期間を検討した。
【結果】13 人の HLA-class II DSA 陽性腎移植患者のうち、38% で PBMC 培養上清中に DSA を検出できた。血清と同程度の MFI 値を示す症例も存在した。血清中 HLA 抗体が MFI 2000 以上の患者検体 PBMC を用いた in vitro 培養系で検出される傾向があった。マウス末梢血中のヒト CD3 陽性細胞の生着は、28 日目には確認でき、35 日目頃から著明に増えた。一方、CD19 陽性細胞は顕著な増加はみられなかった。GVHD 発症は細胞数依存性に関連を認めた。
【考察】DSA 産生 B 細胞が同定できれば、その機能解析から治療へと繋げることが可能になる。本研究では in vitro 培養系で DSA を同定できる患者が存在した。今後は B 細胞の存在の確認とレシピエント PBMC を移入したマウスにドナー細胞で感作させた後のマウス末梢血中 DSA の検出を試みる。

O-6

移植腎長期生着患者における補体非結合性 DSA について

○安尾　美年子、石塚　敏、小林　悠梨、藤田　龍司、三浦　ひとみ

東京女子医科大学　中央検査部　移植関連検査室

【目的】ドナー特異的抗 HLA-IgG 抗体 (DSA) を検出するフローサイトクロスマッチ（FCXM）およびシングルビーズ法において、われわれは以前より蛍光強度が強い抗体でも CDC- クロスマッチが陰性を示す、補体結合性の無い抗 HLA 抗体について報告してきた。このような補体非結合性 DSA は移植前に HLA-Class1 抗体が陽性であっても移植後数年の間に消失し、早〜中期の抗体関連拒絶には繋がらない結果であったが、今回は移植後 10 年〜 34 年の長期生着症例について現在保有する DSA について調べた。
【方法】リンパ球クロスマッチには CDC 法・FCXM 法を用い、DSA に対応する HLA 抗原を持つリンパ球を使用した。また、抗 HLA 抗体特異性検査には LABScreen Single Antigen Test(One Lambda) を使用した。
【対象】2016 〜 18 年の約 2 年間に当院にて HLA 抗体スクリーニング検査が陽性であった患者の中から移植後 10 〜 34 年を経過した症例を選び、抗 HLA 抗体のドナー特異性および CDC 法により補体結合性の有無を調べた。
【結果】今回の検討では、シングルビーズ法の DSA は nMFI：1.500 以上を陽性とした。DSA 陽性であった症例 70 例中 37 例は DSA が DQ 抗体のみ陽性であり、そのうち 26 例は nMFI が 10.000 〜 20.000 以上であった。そして、クラス I の DSA は 21 例中 18 例が nMFI：5.000 以上、DR 抗体の DSA は 9 例で nMFI はすべて 10.000 以上であったが、これらの抗体はすべて CDC 陰性であった。とくに、移植後 32 年以上経過している症例でクラス I DSA(A11) は nMFI が 8865 であったが現在のクレアチニン 0.91・eGFR:49.8、また二次移植後 20 年以上の症例でクラス I の DSA(B54) は nMFI:6552 でありクレアチニン 0.81・eGFR:53.1 で腎機能は良好であった。今回の対象症例のうち最長生着は 34 年 8 ヶ月で、クラス I の DSA(A24) は nMFI：8241 であるが現在のクレアチニン 1.60・eGFR:34.7 であった。
【結語】腎移植長期生着症例で FCXM 法のリンパ球クロスマッチや DSA が強陽性であっても、補体結合性が無い IgG 抗体であれば移植腎機能に影響は無いと考えられる。

一般口演２／技術・方法

O-7

HLA Expression Typing に向けて：Ectopic Expression Assay による HLA アレルレベルの RNA 発現解析法の開発

○水谷　晃子[1, 2]、重成　敦子[1]、佐藤　忠之[3]、田中　正史[1]、椎名　隆[1]

[1] 東海大学医学部基礎医学系分子生命科学
[2] 帝京平成大学健康メディカル学部
[3] 東海大学生命科学統合支援センター

【目的】HLA アミノ酸配列の多様性の役割は広く知られている。他方、HLA 遺伝子の DNA 多型は遺伝子発現にも影響することが予想され、多型による RNA 発現量の増減も疾患や移植成績等に深く関係すると考えられる。演者らは、先に、キャプチャー RNA-Seq による解析を行い、HLA アレル間で RNA 発現量が異なることを示す結果を得た。その次の展開として本研究では、(1)RNA 発現に影響を及ぼす DNA 多型の特定が可能な実験系構築、(2)HLA アレル間の塩基配列の違いが、RT-PCR 反応に及ぼす影響を排除し得る RNA 定量法の確立、及び、(3) そのような実験系を用いた RNA-Seq 結果の検証、更に、(4)RNA 発現に影響を及ぼす多型を特定すること、を目的とした。
【方法】RNA-Seq 解析により RNA 発現量に明確な違いのあった C*04:01、C*03:03、C*03:23 を対象とし、それぞれの遺伝子全長をプラスミドにクローン化した。続いて HLA-C の発現がほとんど認められない K562 細胞に作製プラスミドを導入し、RNA 発現を RT-qPCR 法にて解析した。この際、塩基配列の違いが RT-qPCR 反応に影響する可能性を排除する目的で、解析対象をアレル間で配列が同一の領域に限定した。
【結果･考察】RT-qPCR に基づき RNA 量を比較したところ、C*04:01 が最も高く、続いて、C*03:03、C*03:23 の順であった。得られた結果は、RNA-Seq 法の結果と一致しており、RNA-Seq 法の信頼性が裏付けられた。本実験により約 10 倍の発現量差を示した C*03:03 と C*03:23 遺伝子領域の違いはわずか 4 塩基対であり、RNA 発現量の違いを規定している多型の特定を進めている。本研究にて開発した実験系は、他の HLA 遺伝子や HLA アレルへの適用が可能であることから、他の例についても同様の解析を計画している。

O-8

HLA Expression Typing に向けて：キャプチャー RNA-Seq 解析による末梢単核球における HLA アレル間の RNA 発現量比較

○椎名　隆[1]、Fumiko Yamamoto[1,2]、鈴木　進悟[1]、重成　敦子[1]、伊藤　さやか[1]、水谷　晃子[1]、田中　正史[1]、森島　聡子[3]、村田　誠[4]、森島　泰雄[5]

[1] 東海大学医学部
[2] Stanford Blood Center, Stanford Health Care
[3] 琉球大学医学部
[4] 名古屋大学大学院
[5] 愛知医科大学医学部

【目的】近年、NGS による DNA タイピング法が開発され HLA 遺伝子全長レベルにおける遺伝子多型情報が国際的に収集されつつあるが、HLA 多型に起因する HLA 発現量の変化に関する報告は極めて少ない。演者らは、健常者におけるアレルごとの RNA 発現量の傾向を掴み、それを基に HLA Expression Typing を開発することにより、DNA 多型と RNA 発現の両面から移植成績や疾患との関連性を明確にすることを目標に掲げている。本演題では、古典的 HLA 遺伝子におけるキャプチャー RNA-Seq 解析を行い、各 HLA 座のアレル間に見出された RNA 発現量の特徴について報告する。
【方法】本研究には、骨髄バンクの検体保存事業にて収集されたドナー 96 検体の末梢単核球より抽出した RNA を用いた。日本人に代表的な第 4 区域アレルを対象とした SeqCap RNA システムを用いて HLA 遺伝子の cDNA 断片を濃縮し、そのリード配列を MiSeq により得た。その後、各 HLA 座のヘテロ接合体についてリード数を標準化し、アレルごとにリード数を比較解析した。
【結果・考察】*HLA-DRA* を除く HLA 遺伝子にて 1.3 (*DPA1*) - 8.0 (*DQB1*) 倍の RNA 発現量のアレル間差異が観察された。*HLA-DRB3/4/5* 座では、*DRB4=DRB5>DRB3* の関係を示し、特に DRB4 を DRB1*04 と DRB*09 に連鎖するアレルに分けた場合、*DRB1*09-DRB4* は *DRB1*04-DRB4* よりも有意に RNA 発現量が高いことが示唆された (P=3.4E-03)。*HLA-C* 座では、*C*03:23* は、遺伝子全領域にて 4 塩基対以外の塩基配列が同一である *C:03:03* よりも 4.2 倍低い RNA 発現量を示したことから、それら 4 塩基対のいずれかが RNA 発現量を規定する可能性がある。*HLA-A* 座では、RNA 発現量の高低 2 グループに大まかに分類され (P=2.8E-11)、例として *A*26:01* は高発現グループ、*A*26:02* や *A*26:03* は低発現グループに属した。このような新たな分類に基づく RNA 発現量と移植成績との関連性を従来の分子構造に基づくアレル分類と共に精査する必要があろう。

O-9

エピトープが異なる HLA 抗体の臨床的意義の評価

○中野　学[1]、髙橋　大輔[2]、宮崎　孔[1]、小林　一[3]、
佐藤　進一郎[1]、池田　久實[4]、山本　哲[4]、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] 日本赤十字社中央血液研究所
[3] 帯広厚生病院
[4] 北海道赤十字血液センター

【目的】
WAKFlow クラス I ICFA (ICFA 法) は非常に高い感度と特異度を備えた HLA 抗体検出試薬であり、抗体ビーズの追加により HLA クラス I のα3 ドメインに対する抗体も検出可能になった。α3 ドメインを認識する抗体は in vitro において血小板輸血不応を示唆する報告があるものの、輸血効果について報告例はない。今回我々は、特定の HLA においてα3 ドメインを認識する抗体のみ反応する患者に遭遇し、その臨床的意義について、血小板輸血効果、並びに単球貪食試験により評価した。
【方法】
ICFA 法を実施した HLA 抗体陽性患者血清 28 件のうち、α3 ドメインとのみ反応すると考えられる患者血清を検索した。単球貪食試験は Takahashi らの方法に準じて行った。当該患者へ輸血した血小板と同じ HLA 不適合あるいは適合した血小板を用いて実施し、貪食率 3 % 以上を陽性と判定した。血小板輸血効果の判定は CCI1hr ≧ 7,500/μL を効果ありと判定した。
【結果・考察】
追加ビーズのみで A26, A31 に対する反応を示す血清が 1 件検出され、各ビーズの Index 値はそれぞれ 0.93 ± 0.22（陰性）、37.7 ± 13.3（陽性）であった。この患者は A31 を持つランダム血小板輸血では CCI1hr 3,547/μL の輸血不応、HLA 適合血小板では CCI1hr 20,418/μL で輸血効果が認められた。同様に A31 を持つ血小板を用いた単球貪食試験での貪食率は 15.8 ± 0.4 % と陽性を示し、HLA 適合血小板と同型血小板では 2.23 ± 0.36% と陰性であった。単球貪食試験の結果は血小板輸血効果と一致しており、本症例の HLA 抗体の臨床的意義の評価が可能であった。
【結論】
α3 ドメインを認識する抗体は臨床的意義を有し、血小板輸血不応を惹起することが確認された。単球貪食試験は血小板輸血不応の解析に有用と考えられるため、今後もデータの蓄積が必要である。
1） Takahashi et al. J IMMUNOL M 447 (2017)

O-10

O-10 は口演 2 からポスター 2（P-13）に変更になりました。

O-11

日赤内臍帯血バンクで使用する LABScreen Mixed のカットオフ検討

○中島　文明[1]、加藤　和江[2]、髙橋　大輔[1]、小林　洋紀[3]、
高　陽淑[4]、黒田　ゆかり[5]、宮崎　孔[6]、東　史啓[3]、
柴　雅之[1]、高梨　美乃子[2]、永井　正[1]、佐竹　正博[1]

[1] 日本赤十字社中央血液研究所
[2] 日本赤十字社血液事業本部
[3] 関東甲信越ブロック血液センター
[4] 近畿ブロック血液センター
[5] 九州ブロック血液センター
[6] 北海道ブロック血液センター

【目的】日本赤十字社には 4 カ所の臍帯血バンクが設置されており、ここで運用する臍帯血提供前の患者 HLA 抗体検査を統一するための検討試験を実施した。その中で、選定した HLA 抗体スクリーニング試薬のカットオフ設定について報告する。
【方法】本学会標準化委員会作成の「造血幹細胞移植における抗 HLA 抗体検査に関する指針」に基づき、スクリーニング試薬として LABScreen Mixed（One Lambda 社）を選定した。臍帯血移植予定の患者 600 検体を対象に日赤 4 バンクで分担して Luminex 装置でスクリーニングした。ソフトウェアから出力された 600 検体分の NBG ratio 値について降順ソートし、各検体順に陰性側の平均 +3SD 値を順次求めた。各段階での感度（true positive）% と特異度 %（true negative）% を求め双方の数値が最も高くなる点をカットオフ値とした。
【結果・考察】感度と特異度から HLA クラス I=6.13、II=6.06 と算出されたため、NBG Ratio=6 をカットオフ値とした。検討した 600 検体でこの基準を適応した場合の抗体陽性率は 24.0%（クラスⅠ =19.9%、Ⅱ =9.8%）で高梨らの論文（Blood 2010 116: 2839-2846）で示された結果 23.1%（クラスⅠ =19.2%、Ⅱ =7.5%）と概ね同等であった。本検討は、①不特定多数の患者検体を扱う立場で標準化すること、②複数の検査施設で同質の HLA 抗体検査が実施できること、③スクリーニング試薬のカットフ設定は扱う検体群に対して試薬が最大限の性能を発揮する点から求めることの三つの概念に基づいて取り組んだ。今後の課題として、実測データでのカットオフの定期的検証、グレーゾーン領域の対応、精度管理体制の確立について検討する予定である。

O-12

HLA 遺伝子関連研究における並べ替え検定を用いた有意水準の設定

○大橋　順[1]、西田　奈央[2]、徳永　勝士[3]

[1] 東京大学大学院理学系研究科
[2] 国立研究開発法人国立国際医療研究センター・肝炎免疫研究センター
[3] 東京大学大学院医学系研究科

【目的】
HLA 遺伝子の関連研究では、多数のアリルを検定することで起きる偽陽性を避けるべく、検定をしたアリル数で 0.05 を割った値を有意水準とするボンフェローニ補正（P_c 値）が用いられてきた。しかし、頻度の低いアリルが多数存在する場合や、連鎖不平衡にある 2 座位以上の *HLA* 遺伝子座を対象とする場合に、ボンフェローニ補正を行うと検定が保守的になる。本研究では、ファミリーワイズエラー率を 0.05 に保ちつつ、偽陰性が起きる確率を低く抑えることを目的として、並べ替え検定を用いて *HLA* 遺伝子関連研究の適切な有意水準について検討した。
【方法】
日本人 418 名の 6 つの古典的 *HLA* 座（*HLA-A, B, C, DRB1, DQB1, DPB1*）の遺伝子型（第 2 区域までの判別）を利用した。このデータを無作為に復元抽出することで、1000 人の症例と 1000 人の対照からなる擬似データを 10 万セット作成し、各セットで観察される各アリルに対して 2x2 分割表を用いたカイ 2 乗検定（アリル頻度比較と陽性者頻度比較）を行った。各セットより得られた最小 *P* 値の経験分布を求めることで、ファミリーワイズエラー率が 0.05 となる有意水準を決定した。
【結果と考察】
6 座全てを合わせると 120 種類のアリルが観察され、そのうち 80 種類のアリルが 1%以上の頻度で存在していた。最小 *P* 値の経験分布において、小さい方から 5%点の値は頻度比較では 0.000847、陽性者頻度比較では 0.000963 であった。これらの値に比べて、ボンフェローニ補正を用いた有意水準 0.000417（=0.05/120）はやや保守的であることが確認された。
【結論】
日本人を対象に 6 つの古典的 *HLA* 座の関連解析を行う場合、*P* 値が 0.001 程度のアリルに対しては、ボンフェローニ補正を行うと有意でない場合でも、並べ替え検定を行うことで偽陰性を避ける努力をすべきであろう。

一般口演３／臓器移植２

O-13

MEK 阻害剤トラメチニブはラット肺移植後の胸腺機能を温存しつつ遅発性拒絶を抑制する

○進藤　岳郎[1]、高萩　亮宏[2]、陳　豊史[2]、吉澤　明彦[3]、
宮本　英[2]、齋藤　正男[2]、田中　里奈[2]、合地　史明[2]、
本山　秀樹[2]、青山　晃博[2]、高折　晃史[1]、伊達　洋至[2]

[1] 京都大学医学部附属病院血液内科
[2] 京都大学医学部附属病院呼吸器外科

【目的】我々は、MEK 阻害剤トラメチニブがマウス骨髄移植で移植片対宿主病（Graft-versus-Host Disease: GVHD）を抑制するが、抗腫瘍免疫を温存することを示した。今回ラット肺移植で同剤が拒絶反応を抑制するか、検証した。【方法】MHC 不適合のペア（ドナー：Brown Norway、レシピエント：Lewis）およびマイナー抗原不適合のペア（ドナー：Fischer 344、レシピエント：Lewis）を用いて、ラット同所性片肺移植を行った。同系移植を陰性対照として治療介入を行い、28 日目に肺拒絶とレシピエント免疫系を評価した。MHC 不適合移植では最初の 14 日間はシクロスポリンを投与し、その後 14 日間はシクロスポリンもしくはトラメチニブを投与した。マイナー抗原不適合移植では、28 日間にわたってシクロスポリンまたはトラメチニブを投与した。【結果】MHC 不適合移植でシクロスポリンの後にトラメチニブを投与した群では、グラフト肺の炎症細胞浸潤が著明に軽減され、呼吸機能も保持された。レシピエント免疫系の評価では、トラメチニブは血液や末梢組織における T 細胞の機能分化と液性免疫の活性化を阻害したが、Foxp3 陽性の制御性 T 細胞を温存した。シクロスポリンの投与で胸腺内 T 細胞分化は顕著に抑制されたが、トラメチニブ投与群では温存された。これらの移植で、ドナー由来 B 細胞は 14 日目までにほぼ枯渇していた。マイナー抗原不適合移植では、トラメチニブの 28 日間単剤投与で拒絶が抑制された。【考察】トラメチニブは肺移植後の遅発性拒絶反応を抑制するが、胸腺機能を温存する。同剤はレシピエント由来抗原提示細胞による間接的抗原提示を選択的に抑制する可能性があり、ヒト肺移植における慢性期拒絶（Chronic Lung Allograft Dysfunction: CLAD）を抑制するかもしれない。

O-14

Follicular helper CD4 T 細胞依存性の B 細胞活性化における CSA の感受性は CD40L の陽性率と相関する

○岩﨑　研太[1]、三輪　祐子[1]、打田　和治[1]、奥村　真衣[2]、
友杉　俊英[2]、堀見　孔星[2]、松岡　裕[2]、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] 同腎移植外科

【目的】*de novo* Donor HLA Specific Antibody (DSA) は、follicular helper CD4 T-cell (Tfh) を介した B 細胞活性化によるものであると考えられている。現在の免疫抑制剤が B 細胞を活性化する Tfh に対してどのような効果があるかは必ずしもわかっていない。本研究では、Tfh を介した B 細胞活性化において、特に calcineurin 阻害薬がどのように作用するかについて詳細に検討したのでここに報告する。【方法】ヒト末梢血より B 細胞 (CD19+) と Tfh (CD3+CD4+CD45RA-CXCR5+) 細胞は magnetic beads により精製した。Tfh と B 細胞を混合し免疫抑制剤存在下で SEB により刺激後 6 日間培養した。IgG 産生は ELISA で測定し、Tfh における CD40L・ICOS・PD-1 と、B 細胞における CD38・CD25 の発現は FCM で測定した。細胞増殖は CFSE-FCM で、遺伝子発現は qRT-PCR で測定した。
【結果】CSA による Tfh 依存性の B 細胞活性化と抗体産生は抑制されたが、個人差が生じていた。その個人差は Tfh に発現する CD40L と強い相関を認め、CD40L 強発現下では CSA による抗体産制抑制能は低下していた。CD40L・IL-21 による B 細胞活性化は CSA では抑制出来ず、移植後 *de novo* DSA 産生腎移植患者末梢血で CD40L+Tfh は高値であった。
【考察】腎移植後の *de novo* DSA 発生は、移植腎喪失の主たる原因である。維持期の免疫抑制療法は移植患者間で大きな違いはないが、*de novo* DSA は約 10~20% に認められる。本研究により、免疫抑制薬として広く使用される CSA が *de novo* DSA の産生経路に対し個人差があることが示され、Tfh に発現する CD40L がそのバイオ―マーカとなる可能性が示唆された。

O-15

心臓移植における移植前の C1q Assay と LCT 法実施の有用性

○成海　仁在[1]、瀬口　周[1]、川村　知織[1]、大賀　彩子[1]、
角谷　勇実[1]、福田　修[1]、前田　琢磨[1]、古田　賢二[1]、
宮田　茂樹[1]、福嶌　教偉[2]

[1] 国立研究開発法人　国立循環器病研究センター　臨床検査部　輸血管理室
[2] 国立研究開発法人　国立循環器病研究センター　移植医療部

【緒言】HLA 抗体検査として LABScreen Single Antigen 試薬（LS-SA）が一般的に施行されているが、この検査では細胞障害性を見ることができないため、抗体関連型拒絶反応（AMR）の予測という意味で偽陽性になることがあり、C1q 結合能のある HLA 抗体を測定する検査（C1q assay）か、LCT 法（リンパ球細胞傷害性試験）を行うことが重要である。今回、我々は、補助人工心臓（VAD）装着後に HLA 抗体が増加し、LCT 法によるクロスマッチで 3 回レシピエント候補から外れた症例に対して、IVIG 療法を行い、LS-SA 法、C1q assay と LCT 法で HLA 抗体を経時的測定したので報告する。
【症例】患者は 60 代女性、心サルコイドーシスを基礎疾患とする慢性心不全と診断され、2016 年 3 月に植え込み型左心 VAD を装着。その際、赤血球血液剤と血小板製剤が輸血され、術前より陽性だった HLA 抗体の力価が著増し、ドナー候補とのダイレクトクロスマッチが複数回陽性となったため、IVIG 療法を施行した。
【結果】VAD 装着術以前の HLA 抗体は LS-SA で nMFI<3,000 程度であったが、術後は多くの抗体で nMFI>20,000 となった。術後 3 か月以降の検体や IVIG 投与後検体は、nMFI 値は減少傾向となった。C1q assay では術後 1 か月と 3 か月の検体は陽性であったが、それ以後の検体では陰性化した。また LS-SA 検査で力価の高かった HLA 抗原を含む数種類の自家製パネル細胞を作成して LCT 法で HLA 抗体を検出したところ、多くの HLA 抗原に対して術後 1 か月と 3 か月の検体で陽性であったが、それ以後の検体は陰性であった。
【考察及び結語】LS-SA 法においても経時的変化により HLA 抗体は nMFI、陽性数ともに減少傾向を示したが、C1q assay と LCT 法の結果と相関せず、AMR を起こすことのない HLA 抗体を多く検出している可能性がある。また IVIG 投与後の結果においても C1q assay と LCT 法は良好な相関を示しており、治療効果の評価に一助していた。補体結合能を評価する C1q assay と LCT 法を移植前に実施することは心臓移植後に AMR を発症させる HLA 抗体の評価に有用である。

O-16

ヒト化マウス in vivo model によるドナー特異的抗 HLA 抗体産生機序の解明へ向けて

○柳川　泉一郎[1, 3]、田原　裕之[1]、白水　隆喜[2]、
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)
[3] JA 吉田総合病院　外科

【目的】
臓器移植においてドナー特異的抗 HLA 抗体（DSA）は、慢性抗体関連型拒絶反応によるグラフト機能不全の原因と考えられているが、発症メカニズムは不明で、対症療法を行っているのが現状である。マウスの心移植モデルにおいて、DSA 産生細胞が脾臓や骨髄に多く存在する報告も散見されるが、ヒトの細胞を用いた in vivo model での DSA 産生細胞同定の報告は皆無である。重症免疫不全である NSG マウスに、ヒトの細胞を生着させたヒト化マウスに着目し、抗 HLA 抗体産生マウスモデル作製した。
【方法】
HLA(class1) の異なる 2 種類の末梢血単核球 (Responder PBMC と放射線照射した stimulator PBMC) を、human-CD40Ligand を発現しているマウス繊維芽細胞 (フィーダー細胞) 上で、3 日間混合培養した後に、NSG マウスへ投与し (Day 0)、翌日に放射線照射した同一 stimulator PBMC で免疫を行った (Day 1)。このヒト化マウスの末梢血中の抗 HLA 抗体価は WAKFlow^{R} を用いた Luminex 法で計測し、mean fluorescence intensity (MFI) 100 以上を抗体価陽性と判定した。
【結果・考察】
3 通りの HLA の組み合わせで、抗 HLA 抗体の産生を認めた。全てのヒト化マウス (N=6) の血清で、抗 HLA 抗体価を検出し、一部のアリルの DSA 産生を認めたが (最高 MFI:4134)、産生された大部分は様々なアリルの Non-DSA であった (最高 MFI:2811)。また DSA 産生促進のために、フィーダー細胞に human-BAFF の transfection を行ったプロトコール (N=6)、培養前に Responder PBMC から制御性 T 細胞を除去したプロトコール (N=6) も行ったが、産生された抗 HLA 抗体価については同様の傾向であった。産生された Non-DSA については、半分は cross-reactive-group(CREG) 内であったが､残り半分は CREG 外であった。この結果より、DSA 産生抑制因子が、培養系にあると考えられ、解析を継続中である。
この抗 HLA 抗体産生ヒト化マウスモデルは、DSA 産生メカニズム解析に有用な in vivo model となる可能性がある。

O-17

術前からドナー特異的 HLA―B35 抗体陽性患者で術後も AMR をきたし再度の血漿交換 (PE) を行った生体腎移植症例

○酒巻　建夫[1]、下井　佑太[1]、石川　政志[1]、岡村　康子[1]、河合　真由子[1]、岡山　眞唯[1]、丸山　通広[2]、青山　博道[2]、西郷　健一[2]、圷　尚武[2]、北村　博司[3]

[1] 国立病院機構千葉東病院・臨床検査科
[2] 外科
[3] 臨床研究部腎病理部

【目的】術前から DSA とノン DSA 抗体を有し、術後の HLA 抗体評価に PRA 検査ではなく単一抗原検査が有効であった症例を提示する。【症例および方法】リンパ球クロスマッチ陽性と判定された血型 A 型同士の 40 歳の娘から透析未導入 64 歳の母への腎移植症例である。患者には 3 回の出産歴と 3 年前には 2 回の輸血歴があった。HLA タイピングには WAKFlow キットを用い、クロスマッチ方法は LCT 法、FCM 法、ICFA 法を、抗体検査にはワンラムダ社の Flow　PRA と単一抗原キット、湧永製薬の単一抗原キットを用いた。当初、夫をドナーとして検査したところ強力にリンパ球クロスマッチ陽性であったために娘に変更した。抗体除去には CNI 投与、リツキサン、2 回の PE を施行した。【結果・考察】クロスマッチでは LCT（T）法（-）、FCM 法 T リンパ球（+）（ratio 9.1）、B リンパ球（+）(5.0)、ICFA 法クラス　I（+）（index 10.3）、クラス II（-）(0.9)、PRA ではクラス I(+)(76.6％)、クラス II（-）(0.12%) であった。術前の抗体除去後、ICFA 法では 1.5（-）に下がり移植を実施した。術後 12 日の腎生検にて AMR と診断され 13-16 日にかけて PE とリツキサンの投与を受けた。術後 19 日の ICFA 法では 1.1 とさらに低下していた。後日に行われた単一抗原テストでは DSA の HLA-B35 に対し Calmed 値で初回検査時 9858 から術前 2 回の PE で 1608 と大幅に低下していた。移植翌日には DSA を含め HLA 抗体の上昇がみられ AMR につながったと考えられた。その後 2 回の PE とリツキサン投与により DSA 抗体と血清 Cr 値が低下した。ノン DSA 抗体、夫のミスマッチ抗原の B48 を例に取ると初回 13073、術前 4690、3 か月で 6685 と緩やかなに低下した。このことは PRA 検査ではほとんど判定できないことに関連していた。データから DSA 抗体の結合力の低下と検出感度、可溶化抗原、移植臓器への影響を考察したい。

O-18

血液型不適合腎移植における Rituximab free regimen の検討

○堀見　孔星[1]、奥村　真衣[1]、松岡　裕[1]、小林　孝彰[1]、三輪　祐子[2]、岩﨑　研太[2]

[1] 愛知医科大学　腎疾患・移植免疫寄附講座
[2] 愛知医科大学　腎移植外科

【はじめに】血液型不適合腎移植に対する rituximab(RIT) 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、RIT 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 RIT free regimen を試みているので報告する。
【方法】対象は 2012 年 8 月から 2018 年 3 月の間に当院で施行した血液型不適合腎移 55 例中、術前ドナー特異抗体 (DSA) 陽性の 4 症例を除く 51 例とした。血液型不適合に対する通常プロトコールは手術 14 日前より MMF と PSL 内服と手術 14 日前と 1 日前に RIT200mg 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。RIT free 抗血液型抗体価 32 倍以下、且つ DTT 処理後の抗血液型抗体における C1q 活性で 7.5% 以下の症例に対して術前の RIT 投与を行わず DFPP を 2 回のみと減らしている。
【結果】現在のとこ RIT free で 7 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ール 44 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。

一般口演４／造血幹細胞移植

O-19

生体肝臓移植が施行された胆道閉鎖症の乳幼児に検出された母親に対する HLA 抗体の検討

○万木　紀美子[1]、岡島　英明[2]、吉澤　淳[3]、菱田　理恵[1]、
小川　絵里[2]、岡本　竜弥[2]、金城　昌克[2]、渋谷　江里香[1]、
三浦　康生[1]、上本　伸二[2]、前川　平[4]、平位　秀世[1]

[1] 京都大学医学部附属病院　輸血細胞治療部
[2] 京都大学医学部附属病院　肝胆膵移植外科
[3] 関西電力病院　外科
[4] 京都府保険環境研究所

【はじめに】HLA 抗体は妊娠・出産や輸血などの抗原刺激により誘導される。当院での移植前検査においても成人女性での HLA 抗体保有率が高い。その一方で、輸血歴のない胆道閉鎖症の乳幼児患者 2 例において、母親の HLA に対する特異性を有する HLA 抗体が検出された (2015 年総会)。今回、新たに乳幼児患者 2 症例で HLA 抗体を検出し、その特異性と移植後の HLA 抗体の推移について検討した。
【方法】2009 年 1 月～ 2018 年 3 月に実施された生体肝臓移植のうち 2 歳未満の症例について検討した。
【結果】2 歳未満の生体肝臓移植は 97 例実施され、そのうち DSA 陽性症例は 4 症例（4.1％　いずれも胆道閉鎖症）であった。
症例①、生後 9 カ月の女児。ドナーは母親。DSA は抗 HLA-A24（MFI=3,996）,B44（MFI=7,523）,DR8（MFI=16,274）,DQ6（MFI=22,737）。術前に Rituximab を投与して、移植を実施した。移植後 4 日に肝生検で抗体関連拒絶反応の所見を認めた。大量 IVIG とステロイドパルス療法で治療され、軽快した。症例②、10 カ月の女児。ドナーは父親。DSA は抗 HLA-DR4（MFI=11,745）で母親は父親と同じ HLA-DR4 陽性であった。移植後 3 日に急激な肝酵素上昇を伴う広範な肝細胞の脱落壊死を認めたが、交換輸血、大量 IVIG によって軽快した。症例③、1 歳 10 カ月女児。ドナーは父方祖母。DSA は抗 HLA-DR8（MFI=3,014）、DQ6（MFI=1,829）。母親は HLA-DR8、DQ6 陽性。症例④、6 カ月女児。ドナーは父親。DSA は抗 HLA-Cw15（MFI=2,687）、DR53（MFI=3,011）であった（母親の HLA は検討予定）。症例③及び④は移植後、抗体関連拒絶も無く、軽快退院された。検討し得た 3 症例 (①、②、④) は術後 3 日の時点で DSA が陰性化したが、11 ～ 38 日には再び陽性となった。症例③については、肝ドナーに対する新規の DSA の産生を認めた。症例②は術後 6 カ月で HLA 抗体が陰性化したが、症例①③の HLA-DQ に対する抗体は高値で推移している。
【考察】母親の HLA に特異性を有する抗体は、近年胆道閉鎖症の病因との関連で注目されている。今回の解析では、移植後に抗体関連拒絶反応が認められた症例もあり、胆道閉鎖症では輸血歴が無くとも既存抗体の検索および対策が重要であると考えられた。

O-20

造血細胞移植後のモニタリングのための NGS によるキメリズム解析

○石谷　昭子[1]、Wyatt Nelson[2]、Chul-Woo Pyo[2]、
Daniel E Geraghty[2]

[1] 奈良県立医科大学法医学
[2] Fred Hutchinson Cancer Research Center

【目的】
現在、キメリズム解析は一般的に STR 領域の PCR 増幅産物を電気泳動で検出する方法や、SNPs 多型を qPCR で検出される方法が多く用いられている。STR 法の検出感度は１－５％であり、qPCR では感度は高いが DNA 量を要するため、血球数が減少している血液疾患患者では用いることが難しい。そこで我々は、NGS 法により SNPs および InDels 多型を検出し、キメリズム解析を行う方法を開発した。
【方法】
本法は、DNA 試料 5ng を用いて、18 種の染色体上の 37 SNPs と 10 種の染色体上の 12 InDels を multiplex PCR により増幅し、この増幅産物を NGS により解析する方法である。本法の感度を検討するために、2 種の DNA を、1/10~1/1000 (10~0.1%) の濃度比に混合して検体を調整し、検出限界を調べた。さらに、実際の移植患者における qPCR 法での結果と本法での結果の比較を行った。
【結果】
DNA を各濃度比に混合した検体の試験から、0.1% の DNA まで検出可能であった。また、移植患者における qPCR 法の結果を比較したところ、比率に大きな差がみられないところから、本法が実際のキメリズム検査に使用できることが明らかになった。本法の所要時間は、ライブラリー調整に約 6 時間（前処理 2 時間以内、PCR に 4 時間）以内で終了し、MiSeq による解析が 7 時間で終了することから、検体受領後、翌日の朝には解析結果が得られこととなる。

O-21

非血縁間骨髄移植検体を用いた HLA クラス I 遺伝子全長レベルの多型解析

○鈴木　進悟[1]、伊藤　さやか[1]、重成　敦子[1]、
安次嶺　典子[2]、平野　隆[2]、森島　聡子[3]、村田　誠[4]、
一戸　辰夫[5]、森島　泰雄[6]、椎名　隆[1]

[1] 東海大学医学部
[2] 株式会社先端医療開発
[3] 琉球大学医学部
[4] 名古屋大学大学院
[5] 広島大学原爆放射線医科学研究所
[6] 愛知医科大学医学部

【目的】演者らは本学会第 25 回大会にて、日本人に観察される代表的な 253 種類の遺伝子全長 HLA アレル配列を決定し、その特徴について報告した。本研究の次段階の課題の一つは、ドナーと患者間の塩基配列の一致度と移植成績との関連解析を行うことである。そこで本研究では非血縁間骨髄移植ドナーと患者ペア検体を用いて古典的 HLA クラス I 遺伝子 (*HLA-A, -B, -C*) 全長の塩基配列を高精度に決定し、既知の DNA タイピングの結果との比較、新規多型の同定など HLA 多型の特徴付けを行うことを目的とした。
【方法】日本骨髄バンクより供試を受けた 2344 ペアの保存細胞における PCR-SSOP 法によるタイピング結果から HLA 6 座にて 0~1 ミスマッチの AML 患者とドナー 406 ペア (計 812 検体) を選択した。既知の PCR 法 (Shiina et al. 2012) により得た PCR 産物を用いて Multiplex SMRT Sequencing 法によるライブラリーの調製、PacBio RSII を用いた解読、Long Amplicon Analysis (LAA) pipeline による塩基配列決定を行った。その後、既知アレル配列を含めた塩基配列間の比較解析により新規配列を決定し、それら配列の特徴付けを行った。
【結果および考察】812 検体より 33 種類の *HLA-A* 座の塩基配列を決定した。ドナー検体から 25 種類の塩基配列（17 種類の既知配列、2 種類の伸長配列および 6 種類の新規配列）が同定され、新規配列の内の 1 種類は、エキソン 3 に非同義置換を伴い、*A*11:01:01:01* と最も類似するものであった。また、2 種類の伸長配列の一つは、当時の DNA タイピング技術では判定が困難な null アレル (*A*02:15N*) であった。よって、ドナーにおける HLA 遺伝子全長の DNA タイピングは、新規アレルや null アレルの検出を可能とする有用な方法であることが強く示唆された。一方、患者検体にも 1 種類の伸長配列および 7 種類の新規配列が同定されていることから、現在、それらを精査すると共に *HLA-B* と *HLA-C* についても同様の塩基配列解析を進めている。

O-22

造血幹細胞移植におけるレシピエント HLA ハプロタイプ 頻度と臨床関連因子に関する研究

○野村　昌作[1, 2]、小西　晶子[1]、阿部　操[2]、山岡　学[2]、
伊藤　量基[1, 2]

[1] 関西医大附属病院 血液腫瘍内科
[2] 関西医大附属病院 輸血・細胞療法部

【目的】造血幹細胞移植 (HSCT) におけるレシピエントの HLA ハプロタイプは、移植の成否に関して重要な鍵を握る要因のひとつである。今回われわれは、当院で経験した同種 HSCT 症例に関して、骨髄バンクで公開されている日本人ドナーの HLA ハプロタイプ頻度と臨床に関連したいくつかの因子について解析したので報告する。
【対象・方法】対象は 2006 年～ 2017 年に当院で同種 HSCT を受けた患者 134 例 (BMT 68 例、PBSCT 34 例、CBT 32 例) である。これらの患者を HLA ハプロタイプの頻度によって 3 つのグループに分類 (A 群：1 ～ 20 位、B 群：21 ～ 100 位、C 群：101 位以下) し、生着率・生存日数・各種臨床バイオマーカーとの関連を解析した。
【結果】症例全体の結果としては、生存日数が HLA 適合率と年齢との間に有意な正の相関が確認された。また同生存日数は、移植前のバイオマーカーのうち IgG、D-dimer、CRP、大型血小板比率との間に有意な正の相関関係が観察された。HLA ハプロタイプに関しては、A 群が 86 例と最も多く、続いて B 群が 26 例、C 群が 22 例であった。A 群 vs. B & C 群で比較すると、適合率が A 群において有意に高く、生着までの日数・生着不全率・死亡率・移植前の D-dimer 値が B & C 群で有意に高値であった。
【考察】同種 HSCT の移植成績を向上させるためには、GVHD をはじめとする移植関連合併症に対する対策が極めて重要である。今回の解析結果からは、HLA ハプロタイプ頻度が低い症例での HSCT においては、特別の治療ストラテジーが必要であり、その構築のためには免疫や感染症、止血凝固系に関するレシピエントの遺伝的背景や治療に対する反応性について詳細に解析することが重要であると考えられた。

O-23

網羅的に増幅されたウイルス特異的T細胞のエピトープマッピングとHLA拘束性決定法の確立

○立川（川名） 愛[1, 2]、小野 敏明[3]、藤田 由利子[4]、
俣野 哲朗[1, 2]、高橋 聡[4]、森尾 友宏[3]

[1] 国立感染症研究所エイズ研究センター
[2] 東京大学医科学研究所附属病院エイズワクチン開発担当
[3] 東京医科歯科大学医学部付属病院発生発達病態学分野
[4] 東京大学医科学研究所先端医療研究センター分子療法分野

【目的】移植後ウイルス感染症に対するウイルス特異的T細胞免疫療法は、海外では既に臨床実用化され、その効果が確認されている。ウイルスタンパク質をカバーするオーバーラッピングペプチド（OLP）を抗原とした刺激培養では、ウイルス特異的T細胞を網羅的に刺激・増幅させることができるため、大量のウイルス特異的T細胞を増幅できる一方で、どのような部位が標的となっているか、どのHLA拘束性にエピトープが提示されているかが不明である。本研究ではウイルス特異的T細胞のエピトープマッピング法、HLA拘束性決定法の確立を行った。
【方法】健常成人（日本人）33名を対象とし、CMV(pp65, IE1), EBV(EBNA1, LMP2, BZLF1), AdV(Penton) の3ウイルス6タンパク質をカバーする718種類のOLPを抗原として末梢血単核球 (PBMC) をIL-4/IL-7存在下で刺激培養し、ウイルス特異的T細胞を増幅した。718種類のOLPでマトリックスを作成し、IFN-γ ELISpot assayによりウイルス特異的T細胞応答の標的となっている部位を特定した。また、単一HLA class I分子を発現するK562細胞株パネルを作成し、ELISpot法、フローサイトメトリーによるHLA拘束性決定法を構築した。
【結果・考察】718種類のOLPのうち、T細胞応答の見られたOLPは283種類（39.4%）におよび、一人の対象者において平均13領域（min-max, 2-46）がT細胞の標的となっており、本刺激培養法により多種類のウイルス特異的T細胞が増幅されていることが示唆された。さらに、各反応性OLPに対するT細胞応答のHLA拘束性を決定するため、対象者の保有するHLA-A,Bを単独発現するK562細胞を抗原提示細胞としてIFN-γ ELISpot assay、IFN-γ細胞内染色 (ICS) を行ったところ、いずれの検出系でも特定のHLAを発現するK562でのみT細胞応答が検出された。今回確立した方法を用いることで、網羅的に増幅されたウイルス特異的T細胞について、細胞製剤として品質管理上最も重要な抗原特異性・HLA拘束性情報を入手することが可能となる。

O-24

KIR ジェノタイピングを通したシンガポールにおける移植医療サポートの推移と現状

○八幡 真人[1]、Joshua Lim Yew Suang[1]、
Winnie Chin Hui Ni[1]、Shirley Kham Koh Yin[1]、
Allen Yeo Eng Jun[1]、八幡 信代[2]

[1] シンガポール国立大学医学部小児科学講座
[2] 九州大学医学部眼科学講座、福岡歯科大学眼科学講座

東南アジア諸国における移植医療は、今後大きな進展が期待されている。私達はシンガポール国立大学小児科において移植医療の推進のために *KIR* ジェノタイプのタイピングラボを設立し、2011年より国内の *KIR* ジェノタイプ受注サービスを提供してきた。これまでの7年間にクライアントは、シンガポール国立大学小児科血液腫瘍部門、成人血液腫瘍科、シンガポール総合病院（Singapore General Hospital）、KKH産科小児科病院などシンガポール国内の複数の施設に及び、当施設は国内の移植医療をサポートしてきた。
タイピング法の選択時に考慮された点は、（1）限られた運営予算にて迅速にタイピング情報を提供できること、（2）スタッフのトレーニングの容易さ、（3）国際的水準の精度を達成・維持できること、（4）移植医療分野の *KIR*・*HLA* タイピングの研究や臨床治験の結果を生かすことのできるプラットフォームを採用すること、が主要なものであった。この結果、SSP-PCR法による gene content typing を選択した。
これまでに、総計400件あまりのタイピングを施行した。タイピングを開始直後の2年間は市販の *KIR* ジェノタイプキットと併用し、タイピングの成績を比較した。その結果、PCR反応の失敗は0.5%以下、市販キットのタイピング結果との不一致は約3%であった。当施設におけるジェノタイプ頻度は、出身国や人類集団において大きく異なっていた。ファミリースタディから予測された *KIR* ハプロタイプにはローカスの欠損や重複と思われるハプロタイプも存在した。世界の他の人類集谷おいては比較的にレアなハプロタイプであっても、当施設の検索においてはある程度の頻度で遭遇した。
東南アジア諸国における移植医療の発展に伴い、血液幹細胞移植、固形臓器移植における *HLA* および *KIR* ジェノタイプの臨床情報が重要になると考えられる

一般口演５／動物ＭＨＣ

O-25

末梢血に発現するネコ MHC クラスⅠ遺伝子の同定

○岡野　雅春[1, 2]、宮前　二朗[1, 2]、鈴木　進悟[2]、
片倉　文彦[1]、西谷　広平[1]、森友　忠昭[1]、椎名　隆[2]

[1] 日本大学 獣医学研究科 魚病／比較免疫学
[2] 東海大学 医学部 基礎医学系 分子生命科学

【目的】ネコ主要組織適合性複合体 (Feline leucocyte antigen ; Feline MHC, FLA) 遺伝子群の多型情報は、疾病や感染症との関連解析などに有用な多型マーカーになると期待されている。ところが、FLA クラスⅠ (*FLA-I*) 領域には 19 個の *FLA-I* 座が位置することが報告されているが、それらの遺伝子発現、多型性およびハプロタイプ構造に関する研究報告は乏しい。そこで本報告では、FLA タイピング法を開発する基礎情報として、末梢血に発現する *FLA-I* 座を同定することを目的とした。
【方法】日本大学付属動物病院より供試されたネコ 5 個体の末梢血からスピンカラム法を用いて RNA を抽出した。発現可能な遺伝子構造を持つ FLA 11 座 (*FLA-A, -E, -F, -H, -J, -K, -L, -M, -O, -Q, -S*) のうち、RNA 発現の報告のある *FLA-E, -H, -K* 3 座のコーディング領域 (CDS) を網羅するプライマーを設計した。それらを用いた RT-PCR、PCR 産物のサブクローニングを経てサンガー法により CDS 配列を決定した。一方、FLA 11 座全ての DNA 増幅が可能なプライマーをエキソン 3-4 に設計し、それらを用いた RT-PCR、Ion PGM を用いたアンプリコンシークエンシングによりリード配列を得た。その後、先に決定した CDS 配列や既知のネコ *FLA-I* 配列を参照配列としたリード配列のマッピングを GS Reference Mapper を用いて行い、発現 *FLA-I* 遺伝子を同定した。
【結果・考察】1 個体あたり平均 47 個のサブクローンの塩基配列を決定した結果、計 17 種類の CDS を網羅する *FLA-I* 配列を得た。FLA 11 座を含めた分子系統樹解析の結果、17 種類の CDS 配列は、*FLA-E, -H, -J, -K* のいずれかに近縁な系統関係を示した。アンプリコンシークエンシングにより、*FLA-E, -K, -J, -L, -Q* は全ての個体に、*FLA-H* は 4 個体に、*FLA-O* は 2 個体にそれぞれ発現していることを確認した。よって、*FLA-I* ハプロタイプ構造により *FLA-I* 座のコピー数多型が存在する可能性が示唆された。

O-26

イヌ MHC クラスⅠ領域に位置する新規構造多型生成の分子機序の解明

○宮前　二朗[1, 2]、岡野　雅春[1, 2]、鈴木　進悟[2]、
西谷　広平[1]、片倉　文彦[1]、森友　忠昭[1]、椎名　隆[2]

[1] 日本大学獣医学研究科 魚病 / 比較免疫学
[2] 東海大学医学部 基礎医学系分子生命科学

【目的】イヌの第 12 番染色体上に位置するイヌ主要組織適合性複合体 (Dog Leukocyte Antigen: DLA) クラスⅠ遺伝子 (*DLA-88*、*DLA-12* および *DLA-64* (DLA-I 3 座)) の内、我々は、*DLA-12* が *DLA-88* 様遺伝子 (*DLA-88L*) に置換されている新規構造多型 (*DLA-88 – DLA-88L - DLA-64*) を見出した。本研究では、*DLA-88 - DLA-12/88L - DLA-64* のゲノム比較解析並びに DLA-I 3 座の多型解析を行うことにより、この構造多型が生じたメカニズムを明らかにすることを目的とした。
【方法】404 頭における DLA-I 3 座の DNA タイピングから 22 犬種 39 頭のホモ接合体を選抜した。それらの内、*DLA-12* または *DLA-88L* をホモ接合体として有する 2 頭ずつを用いて *DLA-88 - DLA-12 - DLA-64* のゲノム領域 (約 95 kb) の塩基配列を次世代シークエンシングにより決定した。また、39 頭のホモ接合体を用いて DLA-I 3 座の 5'UTR から 3'UTR を含む遺伝子領域 (約 4.0 ～ 5.5 kb) をそれぞれ特異的に DNA 増幅させ、それらの塩基配列をサンガー法により決定した。
【結果および考察】既知のゲノム配列を含めた計 5 種類の 95 kb に渡る DLA クラスⅠ遺伝子領域 (*DLA-88 - DLA-88L/12 - DLA-64*) の塩基配列を比較した結果、平均 0.8% の塩基多様性を示したが、5 kb 毎に比較した結果、*DLA-12/88L* が位置する領域が 3.1% と最も高い塩基多様性を示した。次に、*DLA-88, DLA-88L* および *DLA-12* の全長配列をそれぞれ 27、4 および 10 アレル決定した。それら計 41 アレルにおける塩基配列を比較した結果、*DLA-88L* のプロモーター領域を含む開始コドンの約 300 bp 上流から exon 7 までの約 3.0 kb は *DLA-88* および *DLA-12* と 95.6% および 89.4% の類似性をそれぞれ示したが、intron 7 から 3'UTR 領域の約 500 bp は *DLA-88* および *DLA-12* と 81.5% および 94.0% の類似性をそれぞれ示した。以上の結果より *DLA-88L* は *DLA-88* と *DLA-12* の組換えによって生成された遺伝座であることが示唆された。

O-27

牛白血病ウイルス感染拡大阻止のための基盤技術の確立

○朝治　桜子[1]、奥平　裕子[1]、桝屋　安里[1]、竹嶋　伸之輔[2]、安藤　麻子[1]、石崎　宏[3]、間　陽子[4]、猪子　英俊[1]

[1] ジェノダイブファーマ株式会社
[2] 十文字学園女子大学　人間生活学部
[3] 農研機構　畜産研究部門
[4] 理化学研究所　伊藤ナノ医工学研究室

【目的】
牛白血病ウイルス（BLV）感染牛は、5 ～ 10 年の潜伏期間を経て数％が、悪性 B リンパ腫である地方病性白血病（EBL）を惹起する。EBL は有効な治療法や予防法が確立されていない感染症であり、未発症牛においても免疫機能の低下から感染症罹患率の上昇、産乳・産肉及び繁殖能力の低下がみられ、大きな経済的損失をもたらす。
理化学研究所の間グループにより、リアルタイム PCR により細胞内に組み込まれた BLV プロウイルス量を定量する qPCR 法、及び BLV 抵抗性・感受性診断のための PCR-SBT 法による BoLA-DRB3 遺伝子のタイピング法の開発が行われている。本研究では、理研及びジェノダイブファーマの 2 施設が同一の牛検体を用いてこれら 2 法を実施し、結果の整合性を検討することにより、BLV 抵抗性・感受性牛を識別しうる基盤技術の確立を目指すこととした。
【方法】
理研が保有し既に検査が行われている牛のゲノム DNA を用いて、リアルタイム PCR による qPCR 及び SBT による BoLA-DRB3 遺伝子のタイピングを実施し、両施設間の結果の比較検討を行った。また別途新たに採取した牛の末梢血より抽出したゲノム DNA について、両法を用いて BLV 抵抗性・感受性の関連解析を行った。
【結果・考察】
qPCR 法により測定された各個体のプロウイルス量を両施設間で比較したところ、同様の BLV 遺伝子定量値を得ることができ、両施設間の回帰直線の相関係数は 0.98 となった。また、BoLA-DRB3 遺伝子のタイピング法の結果も両施設間で同じであった。これにより 2 法ともに安定した手法と考えられる。さらに別途採取した検体について解析を行ったところ、ウイルス遺伝子量が高く、他の牛への水平伝播の可能性が高い BLV 伝播高リスク牛、及びウイルス遺伝子量が低く、他の牛への水平伝播の可能性が低い BLV 伝播低リスク牛とそれぞれ関連する BoLA-DRB3 アレルが確認された。

O-28

ウシ MHC を指標にした牛白血病ウイルス清浄化対策

○陸　拾七[1]、白　らんらん[1]、横山　佳菜[1]、広瀬　智哉[1]、佐藤　洋隆[1]、綿貫　園子[1]、米山　州二[2]、小渕　裕子[3]、砂長　伸司[4]、藤田　圭佑[5]、猪熊　道仁[5]、田中　なほ子[6]、篠崎　康雄[6]、馬場　未帆[7]、山中　梨沙[7]、安井　杏菜[7]、御村　宗人[8]、石崎　宏[9]、竹嶋　伸之輔[1, 10]、間　陽子[1]

[1] 理研開拓研究本部伊藤ナノ医工学
[2] 栃木県県央家保
[3] 群馬県東部家保
[4] 群馬県畜産課
[5] 千葉県中央家保
[6] 千葉県南部家保
[7] 埼玉県熊谷家保
[8] 埼玉県中央家保
[9] 農研機構
[10] 十文字学園女子大

【背景と目的】牛白血病ウイルス（BLV）は全世界に蔓延し、甚大な被害を与えている。最近我々は、血中 BLV 遺伝子（PVL）量を制御するウシ MHC（*BoLA*）-*DRB3* アリルを同定した。本研究では、関東の 5 農場を対象に、PVL を負に制御する抵抗性（R）と正に制御する感受性（S）牛の分布調査を行い、それらを利用した新たな BLV 清浄対策を実施した（2017 年 1 月～ 11 月）。
【材料と方法】5 農場の合計 322 頭のホルスタイン種を対象に全頭採血を行い、ゲノム DNA を抽出した。*BoLA-DRB3* アリルは PCR-SBT 法によりタイピングし、PVL 量は BLV-CoCoMo-qPCR 法により定量した。
【結果】R アリル（*BoLA-DRB3*0902* または **14011*）を有し、PVL 量が 10000 copies / 10^5cells 以下の牛を抵抗性（R）牛と定義し、感染牛と非感染牛の中間に配置し、新たな陽転を防ぐ生物学的な防壁として活用した。その結果、並べ替えが徹底できた E 農場や A 農場の一部エリアでは新たな陽転を防ぐことに成功し、R 牛の陽転を防ぐ効果を実証できた。一方、S アリル（*BoLA-DRB3*1201* または **1501*）を有し、PVL 量が 10000 copies / 10^5cells 以上の牛を感受性（S）牛と定義し、S 牛を中心にして高 PVL 量の牛を積極的に更新した。その結果、各農場における平均 PVL 量は、C 農場で有意に、その他の 4 農場でも減少する傾向があった。農場内全頭に占める陽性率は農場 A では 12%、B では 22%、C では 14%、D では 7%、E では 4% 低下した。一方、搾乳牛の陽性率は農場 A では 16%、B では 16%、C では 16%、D では 16%、E では 4% 低下した。
【考察】R 牛を新たな陽転を防ぐための生物学的防壁として活用する、S 牛を優先的に更新する対策は BLV 清浄化のために有効であることが立証された。

O-29

牛白血病感受性牛における牛白血病ウイルス様粒子ワクチンによるプロウイルス量の上昇抑制効果

○間　陽子[1]、大附　寛幸[1]、白　らんらん[1]、根岸　冴希[1]、綿貫　園子[1]、佐藤　洋隆[1]、竹嶋　伸之輔[1, 2]

[1] 理研　開拓研究本部　伊藤ナノ医工学研究室
[2] 十文字学園女子大　食物栄養学科

【背景】牛白血病ウイルス（BLV）は成人 T 細胞白血病ウイルスに近縁なレトロウイルスで、畜産界に甚大な被害を与えている地方病性牛白血病（EBL) を惹起する。我々は、ウシ MHC クラス II には､BLV 体内ウイルス量を上昇させ、白血病発症を促進する感受性アレルと、逆の効果を持つ抵抗性アレルが存在することを報告してきた。この疾患感受性の個体差が牛白血病ワクチンの開発を困難にしている。そこで、発症感受性アレルを持つ個体に強力な細胞性免疫を誘導できるワクチンを作製するために、インシリコおよびナノ技術を駆使して MHC アリルに最適化した牛白血病ペプチドワクチンを創製し、牛白血病感受性牛において BLV プロウイルス量を減少させる事に成功した。本研究では、さらにその抗原性を高めるために、ウイルス様粒子 (VLP) に着目した

【方法と結果】

BLV-Gag と Env 表面ユニットを発現する組換えバキュロウイルスを作成し、昆虫細胞 Sf9 に感染させ、培養上清を超遠心分離して VLP を作成し、電子顕微鏡観察により約 100nm 径の粒子を確認した。さらに、マウス 5 匹およびタイピングにより選択した感受性 BoLA-DRB3*1601 アレル保有牛 2 頭に接種し、抗 BLV 抗体の上昇を確認した。次に、牛白血病感受性牛を受精卵移植により作製し、BLV-VLP で 2 回免疫後に BLV を攻撃接種し、BLV プロウイルス量、抗体、血球細胞サブセットの割合を経時的に測定した。その結果、非免疫牛と比較して VLP 接種牛ではプロウイルス量と BLV の標的細胞 $CD5^{+}B$ 細胞数の上昇が抑制され、抗 BLV 抗体の迅速な誘導、および IFN-γ 誘導を確認した。

【結論】

本研究において作製した BLV-VLP は、マウス及びウシにおける抗原性と、牛白血病感受性牛におけるプロウイルス量の上昇抑制効果を示し、新規 BLV ワクチンとして有用であることが示された。

O-30

牛白血病感受性 MHC ハプロタイプにおける MHC 分子の発現解析

○竹嶋　伸之輔[1, 2]、岩崎　信太郎[3, 4]、広瀬　智哉[2]、Wlaa Assi[2]、細道　一善[5]、間　陽子[2, 3, 4]

[1] 十文字学園女子大学　食物栄養学科
[2] 理化学研究所　開拓研究本部　伊藤ナノ医工学研究室
[3] 理化学研究所　開拓研究本部　岩崎 RNA 研究室
[4] 東京大学　新領域創成科学研究科
[5] 金沢大学 医薬保健研究域医学系 革新ゲノム情報学分野

【目的】これまで、ウシ MHC(BoLA) 領域と疾患感受性の個体差の相関性を解析するために、BoLA 全体、約 6M 塩基対をターゲットにしてプローブを設定し、ターゲットリシークエンスを行ってきた。一方、BoLA 領域と病態進行との相関性を、十分なシークエンス深度を稼いでターゲット領域を絞り込む必要性があった。

【方法】我々は、多検体のシークエンスを行うために、シークエンス領域をよりコンパクトにすることを目的として、牛白血病ウイルス（BLV）感染前および感染後の MHC 領域内の遺伝子発現を RNA-seq によって解析する事で、各遺伝子の発現の有無の調査を行った。

【結果・考察】PCR-Sequence Based Typing 法を用いてウシ主要組織適合遺伝子複合体 (*BoLA*)-*DRB3*、*BoLA-DQA1*、クラス III の SNP1（rs29026690）およびクラス I の SNP2(rs17872126) をタイピングし、BLV プロウイルス量を増加させるアレルである BoLA-DRB3*016:01-DQA1*12:01:01-SNP1(A)-SNP2(A) をホモで有する黒毛和種 5 頭について、BLV 感染牛由来白血球を静脈内に投与・感染させ、そのプロウイルス量を CoCoMo-qPCR 法で測定し､全ウシ遺伝子の mRNA 発現を次世代シークエンサーにより解析した。

抗原提示に関与する MHC 遺伝子の中で、発現が強くみられたものは、*BoLA-A*、*JSP.1*、*DQB, DRB3, DQA5, DQA2, DRA, NC1, DMA, DMB, TAP1* などであった。一方、*BoLA-DYA, DYB, DSB* といった、反芻動物特異的な MHC 遺伝子や発現が弱いとされている *DRB2* の発現は非常に弱かった。驚いたことに *BoLA-DQA1* 遺伝子の発現は殆ど見られず、この感受性ハプロタイプの特徴である可能性が考えられた。

さらに、MHC 分子の中で BLV 感染により大きく発現が増強された遺伝子として 2 つに大きく分断された BoLA 遺伝子の狭い方に含まれるクラス IIb 領域にマップされる *BoLA-DOB* 遺伝子が検出され、BoLA 領域と疾患との相関性の検出のためには、クラス II b 領域の情報も同時に得ることが重要である可能性が示唆された。

一般口演６／疾患１

O-31

Large-scale genome-wide association study reveals strong association of HLA-*DR/DQ* region with childhood nephrotic syndrome in the Japanese population

○ Xiaoyuan Jia[1]、Tomoko Horinouchi[2]、Yuki Hitomi[1]、Yosuke Kawai[1, 3, 4]、Kandai Nozu[2]、China Nagano[2]、Tomohiko Yamamura[2]、Kaname Kojima[3, 4]、Masao Nagasaki[3, 4, 5]、Kazumoto Iijima[2]、Katsushi Tokunaga[1]

[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.
[4] Graduate School of Medicine, Tohoku University, Sendai, Japan.
[5] Graduate School of Information Sciences, Tohoku University, Sendai, Japan.

Idiopathic nephrotic syndrome (INS) is the most common cause of kidney disease in children. Our group has conducted the first genome-wide association study (GWAS) for Japanese childhood INS, genome-wide significant association was identified in HLA-DR/DQ region and disease-associated HLA alleles were further clarified.

To identify the other candidate loci contributing to the susceptibility of childhood INS, we performed an extended GWAS in the Japanese population with large samples. A total of 1,152 patients with childhood-onset INS and 2,807 adult healthy controls were genotyped using 'Japonica Array' in the discovery stage. Whole-genome imputation was conducted using 2KJPN panel. Association analysis was conducted using logistic regression with adjustment of gender and principal components (PCs).

In GWAS, the most significant association was detected in HLA-DR/DQ region as we reported before (rs754421875, P=5.42 × 10-47, odds ratio (OR)=0.32). Another signal on chromosome 19 achieved genome-wide significance (P=9.69 × 10-18, OR=1.83). The validation and replication of candidate variants will be done to confirm the associations. With this large sample size, the power of the current GWAS exceeded 80% to detect common variants (MAF>=5%) with genotypic relative risk above 1.95, making it's possible to detect disease-associated genetic factors with modest associations as well as the associated variants with low allele frequencies. This study will improve our knowledge of the genetic background of childhood INS, providing a better understanding of the pathogenic mechanism.

O-32

ゲノム全域を対象としたベーチェット病の HLA クラスⅠ因子と遺伝子間相互作用を示す遺伝要因の検討

○目黒　明[1]、竹内　正樹[1]、山根　敬浩[1]、益尾　清恵[2]、太田　正穂[1, 3]、水木　信久[1]

[1] 横浜市立大学医学部眼科学
[2] 株式会社ベリタス
[3] 信州大学医学部内科学第二

【目的】ベーチェット病は口腔内アフタ性潰瘍、眼症状、皮膚症状、外陰部潰瘍を主症状とする再発性の難治性炎症性疾患であり、有力な遺伝要因として HLA-B*51 と HLA-A*26 がベーチェット病と強固な相関を示す。近年我々は、ベーチェット病において、小胞体アミノペプチダーゼをコードする ERAP1 遺伝子と HLA-B*51 の遺伝子間相互作用を見出し、ERAP1 のリスク SNP と HLA-B*51 の同時保有によるベーチェット病発症リスクの相乗効果を報告した（Nat Genet 2013;45:202-7.）。一方、他の遺伝子領域を対象とした遺伝子間相互作用の詳細な検討はこれまでに行われていない。したがって本研究では、ベーチェット病の HLA リスク因子である HLA-B*51 または HLA-A*26 と遺伝子間相互作用を示す遺伝要因をゲノム全域に渡って検討した。

【方法】我々が以前に実施した日本人集団（ベーチェット病患者 611 例、健常者 737 例）を対象としたベーチェット病のゲノムワイド関連解析（Nat Genet 2010;42:703-6.）で取得した 347,429 個の SNPs を対象に、PLINK の Epistasis 機能を用いて、HLA リスク因子（HLA-B*51、HLA-A*26）と SNP 間の相互作用をゲノム全域に渡って解析した。HLA-B*51 および HLA-A*26 の判定は PCR-SSOP-Luminex 法により実行した。

【結果・考察】日本人集団を対象とした遺伝子間相互作用解析により、ベーチェット病の発症に対して HLA-A*26 と統計学的有意に遺伝子間相互作用を示す遺伝子領域を 1 領域同定した（$P=8.9 \times 10^{-9}$）。また、統計学的有意に達しないものの、HLA-A*26 または HLA-B*51 と遺伝子間相互作用の可能性を示唆する遺伝子領域を複数同定した（$P<1.0 \times 10^{-5}$）。以上より、ベーチェット病の発症には HLA リスク因子と複数の遺伝要因の相互作用が重要であることが示唆された。今後、新たな日本人集団および海外人種集団を対象に同様の解析を実行し、ベーチェット病の HLA リスク因子と遺伝子間相互作用を示す遺伝要因を明確にする。

O-33

HLA クラス II と B 型肝炎ウイルス表面抗原 (肝癌関連 HBs 変異部位）との結合解析

○宮寺　浩子[1, 2]、杉山　真也[1]、西田　奈央[1]、徳永　勝士[3]、溝上　雅史[1]

[1] 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
[2] 筑波大学医学医療系　遺伝医学
[3] 東京大学大学院医学系研究科　人類遺伝学

【目的】B 型肝炎慢性化、B 型肝炎ウイルス（HBV）ワクチン応答は個体間で大きく異なることが知られており、HLA クラス II が強く関連する (Kamatani et al. (2009) *Nat Genet*; Nishida et al. (2012) *PLoS One*; Sakai et al. (2017) *Vaccine*; Nishida et al. 2018 *Hepatol*)。このメカニズムを明らかにするため、我々は HLA クラス II と B 型肝炎ウイルス (HBV) 表面抗原 (HBs)、コア抗原（HBc）全領域との結合解析を進めている。本研究では肝細胞癌 (HCC) 抵抗性との関連が示唆される HBs 抗原変異 (Sugiyama, 論文投稿準備中) を含む部位についても HLA 結合能を解析した。
【方法】B 型肝炎慢性化感受性・抵抗性・中立性アリルを含む *HLA-DP* アリル 6 種類を対象とした。HBV 抗原の配列として genotype C コンセンサス配列を用いた。HLA とペプチドとの相互作用を、線維芽細胞株を用いた HLA- ペプチド発現アッセイ (Miyadera, 論文投稿準備中) により評価した。
【結果】主要な *HLA-DP* アリル (6 種類) と HBs, HBc 抗原との結合を網羅的に測定した結果、提示領域および、提示しうるペプチド数が *HLA-DP* アリル間で異なることが明らかとなった。また、HCC との関連が示唆される HBs 抗原変異部位数か所について HLA への結合能を解析し、病態への寄与について推測した。今後、これらの知見を基に、T 細胞エピトープの同定、抗原特異的 T 細胞受容体の解析を進め、B 型肝炎慢性化、ワクチン応答、再活性化に関わる免疫応答機序の一端を明らかにしたい。

O-34

B 型肝炎ワクチンの応答性に関わる *HLA-DRB1-DQB1* ハプロタイプと *BTNL2* 遺伝子

○西田　奈央[1, 2]、杉山　真也[1]、澤井　裕美[2]、大橋　順[3]、Seik-Soon Khor[2]、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研究所　ゲノム医科学プロジェクト
[2] 東京大学大学院医学系研究科　人類遺伝学分野
[3] 東京大学大学院理学系研究科　生物科学専攻

【目的】B 型肝炎（HB）ワクチンの一つであるビームゲン接種において、成人接種者の約 1 割では十分な抗体が産生されないこと（HBsAb 10mIU/mL 未満）が知られている。成人日本人における B 型肝炎ワクチンの効果に関連する宿主因子の同定を本研究の目的とする。
【方法】成人日本人 1,193 例を対象としてゲノムワイド SNP タイピングを実施し、ワクチン低反応群（107 例、HBsAb 10mIU/mL 未満）、ワクチン中反応群（351 例、HBsAb 10mIU/mL 以上、100 mIU/mL 未満）、ワクチン高反応群（735 例、HBsAb 100mIU/mL 以上）の 3 群に分けて GWAS を実施した。さらに、ゲノムワイド SNP タイピングデータを用いて *HLA* imputation を実施し、HLA アリルおよびハプロタイプと HB ワクチン効果の関連を詳細に解析した。
【結果】ワクチン低反応群と高反応群を比較した結果、*HLA* class III 領域に存在する *BTNL2* 遺伝子が有意な関連を示した。また、3 群を従属変数とした Multiple regression 解析を実施した結果、*HLA* class II 領域に存在する *DRB1-DQB1* 遺伝子と *DPB1* 遺伝子がそれぞれワクチン応答性に関連することを明らかにした。HB ワクチン低反応群と B 型慢性肝炎患者群 815 例について、*HLA* アリルおよびハプロタイプの頻度を比較した結果、HB ワクチン応答性に特異的に関わる *DRB1-DQB1* ハプロタイプが存在することを見出した。さらに HB ワクチン高反応群と健常対照群 2,281 例について同様の比較をした結果、*HLA* class II 遺伝子（*DR-DQ*、*DP*）はワクチン高反応に有意な関連を示さなかった。ワクチン高反応群と低反応群の GWAS で *BTNL2* 遺伝子が検出されたことから、*BTNL2* 遺伝子はワクチン高反応に関連すると考えられる。
【考察】特定の HLA-DR-DQ 分子による HBs 抗原の認識（ワクチン低反応）、および BTNL2 分子による T 細胞や B 細胞の活性制御（ワクチン高反応）が HB ワクチンの効果に重要な役割を果たすことが明らかとなった。

O-35

HLA-G 遺伝子多型と HCV 感受性解析

○杉浦　亜弓[1]、梅村　武司[1]、山崎　智生[1]、城下　智[1]、
鈴木　宏[1]、平山　敦大[1]、赤羽　由紀[1]、山崎　麻美[1]、
益尾　清恵[2]、勝山　善彦[3]、田中　榮司[1]、太田　正穂[1]

[1] 信州大学医学部消化器内科
[2] 株式会社　ベリタス
[3] 長野市民病院薬剤部

【目的】非古典的 HLA クラス I 分子である HLA-G は、免疫担当細胞上で免疫抑制効果を示すことから免疫寛容を誘導する重要な分子である。この分子は胎盤やがん細胞で発現が見られるが、HCV　(Hepatitis C virus) に感染した一部の患者の肝内肥満細胞でも発現が認められている。 また、HLA-G 発現は NK や Treg 細胞の機能制御と関係していることから、HCV 感染性、慢性化、癌化（HCC）に影響していると考えられる。今回日本人において、HLA-G 遺伝子多型と HCV 感受性について検討した。今回は、HLA-G 遺伝子内 3'UT 領域内にある多型 3142G>C (rs1063320) と 14bp Del/Ins (rs1704) について検査した。
【方法】HCV-RNA 陽性患者（104 名）と健常人（301 名）から得た DNA サンプルについて、3142G>C, 14bp　Del/Ins 多型解析を行った。3142G>C 多型解析は PCR 後、制限酵素（BaeGI）を用いる PCR-RFLP 法にて調べた。また、14bp Del/Ins 多型については、Genetic analyzer を用いた fragment 解析と PCR 増幅 fragment の電気泳動図で測定した。
【結果】3142G>C 多型解析では、HCV 感染群と健常者群においてアリル頻度に有意な差は認められなかった（HCV; C:26.4% Control; C:26.9%, P = 0.895）。14bp Del/Ins 多型については、 両群の Del/Ins 分布に差は認められなかった （HCV; Ins:39.4, Control; Ins:35.5%, P=0.493）。
【結語】mRNA 安定性および alternative splicing に影響する Del/Ins 多型と、micorRNA 結合し HLA-G mRNA 発現と関連する 3142G>C について、今回 HCV 感受性との相関は見られていないが、サンプル数を増やし HCV 感染性、慢性化、癌化（HCC）における関連を検討している。さらに、5'UT 領域の多型も HLA-G 発現に影響する事からこの領域の多型についても検討している。

一般口演 7 ／疾患 2

O-36

抑制型 NK レセプター（CD94/NKG2A）リガンド HLA-E の疾患感受性解析

○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] 非古典的 HLA クラス I である HLA-E は、抑制型 NK レセプター（CD94/NKG2A）のリガンドであることが知られており、発現量の相違や可溶化分子の存在が自己免疫疾患やウイルス感染への感受性と関連することが報告されている。HLA-E には、レセプターとの結合性が異なる機能的多型（Arg107Gly）が存在することから、今回我々は日本人集団において、クローン病（CD）、潰瘍性大腸炎（UC）などの炎症性疾患、および HIV 感染と HLA-E 多型との関連を検討した。

[対象と方法] 日本人 CD 患者 131 例、UC 患者 86 例、HIV 感染者 103 例、健常対象者 290 例を対象として、HLA-E の Arg107Gly 多型に対応する一塩基多型である rs1264457 の多型頻度を TaqMan PCR を用いて比較検討した。

[結果] CD 患者集団においては、107Gly アレル頻度の有意な増加（75.19% vs 67.76%, OR=1.44, p=0.029）および 107Arg アレル頻度の有意な減少（24.81% vs 32.24%, OR=0.69, p=0.029）を認めた。一方、UC では機能的多型との有意な相関はみられなかった。HIV との関連については、107Gly ホモ接合体頻度は、HIV 感染後の AIDS 発症が緩徐な群では、通常進行群および健常対照群と比較して多く、それぞれ OR=2.91, p=0.02 および OR=1,89, p=0.05 と、有意な関連を示した。以上のことより、CD 発症感受性および HIV 感染後の AIDS 病態進行には HLA-E を介する NK 細胞の機能制御機構が関与していると考えられた。

O-37

封入体筋炎と HLA-DRB1 多型との関連解析

○大貫　優子[1]、鈴木　重明[2]、漆葉　章典[3]、重成　敦子[4]、鈴木　進悟[4]、西野　一三[5]、椎名　隆[4]

[1] 東海大学医学部基盤診療学系医療倫理学
[2] 慶應義塾大学医学部神経内科
[3] 東京都立神経病院脳神経内科
[4] 東海大学医学部基礎医学系分子生命科学
[5] 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】炎症性筋疾患は、免疫学的機序により筋線維が傷害される疾患の総称であり、「筋炎」と呼ばれることが多い。筋炎は臨床像においても病理所見においても均一ではなく、様々な病態機序を背景に持つ疾患の総称である。この中でも封入体筋炎 (sIBM) は、骨格筋に縁取り空胞と呼ばれる特徴的な組織変化を生じる。主に 50 歳以上で発症する慢性進行性の筋炎である。診断の難しさや受診の遅れなどから 5 年以上診断がつかない例も多い。HIV、HTLV-1、HCV などのウイルス感染症を合併しやすい一方、悪性腫瘍、肺病変の合併は比較的少ないなど、多発筋炎、皮膚筋炎とは異なった臨床像を呈する。厚生労働省、希少難治性筋疾患班では sIBM の患者把握、診断、治療改善に取り組んでいるが、遺伝学的背景を調べた報告はほとんどない。我々は、これまで炎症性筋疾患の HLA 解析に取り組んでおり、今回は、sIBM と HLA-DRB1 多型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、筋病理所見から sIBM と診断した日本人 83 名の末梢血由来の 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、日本人健常者 460 名を対象とした Fisher's exact test により有意差検定を行った。

【結果・考察】sIBM 患者群において、日本人健常者に比し HLA-DRB1*01:01 (OR: 3.0, p=2.7 × 10^{-5}, 95%CI: 1.7-5.0)、DRB1*04:10 (OR: 5.9, p=1.3 × 10^{-5}, 95%CI: 2.6-13.8)、DRB1*15:02 (OR: 2.2, p=1.6 × 10^{-4}, 95%CI: 1.5-3.4) の出現頻度が有意に多かった。一方、DRB1*04:06、DRB1*12:01 は患者群に認められず、日本人に最も頻度の高い DRB1*09:01 は 1 アレルのみ観察された。さらに DRB1*08:03(OR: 0.2, p=3.7 × 10^{-3}, 95%CI: 0.04-0.7) は有意に少なかった。これは、我々がこれまで報告してきた炎症性筋疾患の一病型である免疫介在性壊死性ミオパチー (IMNM) に多いアレル DRB1*08:03、DRB1*11:01 とは異なる結果であり、病態機序に何らかの相違があると考えられた。

O-38

HLA-C 遺伝子上流 SNP(rs9264942) と自己免疫性疾患との相関

○鈴木　宏[1]、梅村　武司[1]、杉浦　亜弓[1]、山崎　智生[1]、
平山　敦大[1]、城下　智[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】HLA-C 遺伝子上流 35 kb に存在する SNP（single nucleotide polymorphism) rs9264942（T>C）は、HLA-C mRNA 発現レベルと関連する eQTL(expression quantitative trait loci) として報告されている。この多型は HIV 感染経過や自己免疫性疾患（尋常性乾癬）との相関が示されていることから、今回、自己免疫性肝炎（AIH)、原発性胆汁性胆管炎（PBC）および炎症性腸疾患（IBD)；潰瘍性大腸炎（UC）とクローン病（CD）と rs9264942 多型との関連解析を行った。
【方法】AIH 患者（171 名)、PBC 患者（360 名)、IBD 患者（143 名）(UC:90 名、CD:53 名）、および健常人 (325 名) について、TaqMan Probe を用いた Real Time PCR 法で rs9264942 のタイピングを行った。
【結果】rs9264942 のアリル頻度 (T>C) は、AIH 患者 (OR=0.91, P=0.519）と PBC 患者 (OR=0.96, P=0.715) で健常者群と比較して有意差は認められなかった IBD においては、UC 患者（allele C:47.2%, OR=1.63, P=0.00064）は、allele C 頻度が有意に高い頻度を示した。一方 CD 患者においては健常者に比べアリル頻度に有意差は認められなかった（OR=1.30, P=0.224)。
【結語】rs9264942 のアリル C は、細胞表面上の高 HLA-C 発現と関連していることが報告されているが、自己免疫性疾患 AIH、PBC および CD とはアリル頻度差に相関を示さなかったが、UC とは強い相関を示した。UC において相関を示した要因、rs9264942 のアリル C の機能的意義については、現在検討中である。

O-39

胆道閉鎖症の発症頻度はその民族における最頻ハプロタイプの頻度と相関する

○連　利博[1, 3]、田中　秀則[2]、桝屋　隆太[3]、向井　基[3]、
大西　峻[3]、春松　敏夫[3]、家入　里志[3]

[1] 霧島市立医師会医療センター
[2] HLA 研究所
[3] 鹿児島大学　小児外科

[目的] 胆道閉鎖症（BA）は原因不明の疾患であるが、ユニークな現象の一つとしてその発症頻度における民族差があげられる。民族による違いは HLA の関与を示唆し、日本人 BA 患者の HLA の特徴は A24-B52-DR2 のハプロタイプが高頻度に出現することである（Yuasa, Human Immunol. 2004)。その個々のアレルは日本人に最頻のアレルから構成され、イギリスでも同様の現象があるので、今回過去に BA 発症頻度が報告された 10 カ国おける最頻のハプロタイプの頻度を調べ、BA 発症頻度と比較したところ、興味ある知見を得たので報告する。
[方法] BA 発症頻度が報告されている国（民族)、日本、韓国、台湾、フィリピン、ニュージーランド（マオリ族）イギリス、フランス、ドイツ、ノルウエー、スエーデンを対象とし、最頻のアレルおよびその連鎖しているハプロタイプの出現頻度を EUROSTAM が提供する Allele Frequency Net Database (AFND)(http://www.allelefrequencies.net/) で調査し、各民族おける BA 発症頻度と統計学的に比較した。(Nonparametric correlation, Spearman's test, two-tailed).
[結果・考察] 結果を国別に、ハプロタイプおよびその頻度（%)、BA 発症頻度 (/10,000 出生) の順に示す。
日　本：A*24:02-B*52:01, 8.3%, 1.0；　台　湾：A*24:02-B*40:01 / A*11:01-B*40:01, 20.4%, 2.7
(台湾ではいくつかの民族でハプロタイプ頻度に違いがあり、上位 2 種類の頻度を用い平均値を算出した。BA の発症率も 2 つの異なる報告があり、その平均値を算出した)；
韓　国：A*01-B*57, 10.0, 1.06;　イギリス：A<SUP*>02:01:01-B*07:02:01, 3.6%, 0.6;　フランス：A*02-B*18, 4.4%, 0.6;　ドイツ：A*02:01-B*07-DRB1*15, 6.2%; ノルウェー：A*01-B*08-C*07-DRB1*03-DQB1*02-DPB1*04, 4.5, 0.55；スエーデン：A*03:01-B*07:02-DRB1*11:01, 11.1%, 0.71;　フィリピン：A*24:02-B*40:01, 10.5%, 2.0; マオリ族（ニュージーランド）：A*02:06-B*55:02-DRB1*12:01, 22.8%, 1.9
各民族の最頻のハプロタイプの出現頻度と BA の発症頻度が有意に相関した（ p=0.0126, r=0.766)。各民族には特有の HLA ハプロタイプが存在し、それらの頻度が高いほどその民族の多型性が低く、その民族内の免疫学的近似性は高いことが想定される。われわれは BA における母児間 HLA の合致度が高いことを以前に報告し（Irie,JPGN 2009)、maternal microchimerism が病因に関連した背景因子であることを報告してきた。今回の各民族の HLA ハプロタイプ解析はこの仮説を補強するものであると考えられる。

O-40

自己免疫性肝疾患における KIR-HLA の検討

○梅村　武司[1]、城下　智[1]、杉浦　亜弓[1]、山崎　智生[1]、
鈴木　宏[1]、平山　敦大[1]、赤羽　由紀[1]、山崎　麻美[1]、
益尾　清恵[2]、勝山　善彦[3]、田中　榮司[1]、太田　正穂[1]

[1] 信州大学医学部消化器内科
[2] 株式会社　ベリタス
[3] 長野市民病院薬剤部

【目的】自己免疫性肝炎と原発性胆汁性胆管炎は原因不明の自己免疫性肝疾患である。Killer cell immunoglobulin-like receptor（KIR）は NK 細胞に発現する活性化および抑制性受容体群であり、自己免疫疾患との相関が報告されている。本邦の自己免疫性肝炎と原発性胆汁性胆管炎について検討はされていないため本研究で検討を行った。
【方法】自己免疫性肝炎患者 161 名、原発性胆汁性胆管炎 381 名、健常者 325 名を対象とし、14 種類の KIR 遺伝子とリガンド HLA-Bw4,C1, C2 のタイピングを PCR-SSP 法にて行い、KIR 遺伝子、HLA、KIR-HLA の組み合わせについてそれぞれ相関解析を行った。
【結果】自己免疫性肝炎では健常者と比較して HLA-Bw4Bw6 保有率（P = 0.024）と HLA-C1C1 保有率 (P = 0.014) が有意に高率であり、HLA-C1C2 保有率 (P = 0.036) は有意に低率であった。KIR 遺伝子は差がなく、KIR2DL1-HLA-C2 組み合わせが有意に低率であった（12% vs. 21%, P = 0.014, OR = 0.51）。原発性胆汁性胆管炎では HLA、KIR、KIR-HLA ペアについて何れも有意な相関は認めなかった。
【結語】KIR 遺伝子と HLA の組み合わせが自己免疫性肝炎の発症に関与している可能性が示唆された。

ポスター発表

ポスター 1

P-1

感冒薬関連重症薬疹を対象とした、次世代シークエンサーによる高解像 HLA タイピングおよび疾患感受性 HLA アリルの探索

○仲谷　健[1]、Seik-Soon Khor[1]、人見　祐基[1]、
上田　真由美[2]、奥平　裕子[3]、桝屋　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教室
[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、第 3・第 4 区域に至る高解像 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 213 例を対象に、NXType HLA タイピングキットおよび Ion PGM を用いて、HLA Class I 遺伝子におけるイントロンも含めた DNA 配列情報を取得した。これを NXType 専用ソフトである Typestream Visual 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* に属する第三区域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=4.11 × 10^{-11}, OR=4.39)。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、第三区域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、また本演題では HLA 領域の全ゲノムシークエンスデータを用いた SNP レベルでの解析等、新たな知見も併せて報告する。

P-2

B 型肝炎の癌化に関連する HLA クラス I 領域における新規遺伝要因の同定

○澤井　裕美[1]、西田　奈央[1, 2]、杉山　真也[2]、
Seik-Soon Khor[1]、溝上　雅史[2]、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] 国立国際医療研究センター　ゲノム医科学プロジェクト

【目的】近年日本人を含むアジア人サンプルを用いたゲノムワイド関連解析 (GWAS) により、HBV 持続感染やウイルス排除における *HLA-DPA1, -DPB1* や *HLA-DQ* の関連が報告された。また肝癌においても、我々のグループは日本人において *HLA-DPB1* との関連を報告し、中国グループは *HLA-DQ* や *STAT4* など免疫関連遺伝子上の SNP の関連を報告している。本研究では、B 型慢炎の肝癌に関与する新たな遺伝要因を同定する事を目的として GWAS を行った。
【方法】２８施設において収集された HBV 感染者の DNA 約 3,000 検体のうち 1,356 検体について、Affymetrix AXIOM ASI Array を用いたゲノムワイド SNP タイピングを行った。臨床情報に基づきケース群およびコントロール群を選択し、GWAS を実施した。
【結果】B 型肝炎患者の癌化に関与する遺伝要因を同定する為、ケース群：HBV 関連肝癌 (473 検体)、コントロール群：B 型慢性肝炎患者群および無症候性 HBV キャリア群 (計 516 検体) を用いた GWAS を実施した。HLA クラス I 領域に $P<10^{-4}$ の SNP が 65 か所見られたため、そこから連鎖不平衡等を考慮して 3SNP を選択し、独立のアジア集団の検体（日本、香港、タイ）を用いて再現性を検証した。メタ解析の結果、3SNP 中 2SNP でゲノムワイド有意水準に達した (rs2523961: $P = 5.81 \times 10^{-11}$; and rs1110446: $P = 9.09 \times 10^{-13}$)。また、HLA インピュテーションを実施し、HLA アリルと癌化の関連を解析した結果、*HLA-A*33:03* との関連が示された (OR = 1.97, $P = 4.58 \times 10^{-4}$)。
【考察】*HLA-A*33:03* の影響調べるためにロジスティック回帰分析を実施した結果、上記の 2SNP における関連は完全には消えず、HLA クラス I 領域における *HLA-A*33:03* 以外の遺伝要因の存在も示唆された。

P-3

日本人集団を対象としたベーチェット病におけるHLAクラスI因子とERAP1-ERAP2領域の遺伝子間相互作用の検討

○遠藤 理紗[1]、目黒 明[1]、竹内 正樹[1]、山根 敬浩[1]、
益尾 清恵[2]、太田 正穂[1, 3]、水木 信久[1]

[1] 横浜市立大学医学部眼科学
[2] 株式会社ベリタス
[3] 信州大学医学部内科学第二

【目的】ベーチェット病は口腔内アフタ性潰瘍、眼症状、皮膚症状、外陰部潰瘍を主症状とする全身性炎症性疾患である。本病は遺伝要因と環境要因が作用して発症する多因子疾患であり、有力な遺伝要因としてHLA-B*51とHLA-A*26が報告されている。近年、トルコ人およびスペイン人集団において小胞体アミノペプチダーゼ遺伝子の1つであるERAP1（endoplasmic reticulum aminopeptidase 1）が本病の発症に対してHLA-B*51と遺伝子間相互作用を示すことが報告されている。一方、日本人および韓国人集団ではHLA-B*51とERAP1の遺伝子間相互作用は弱いため、HLA-B*51とERAP1間の相互作用には人種差があることが示唆される。本研究では、日本人集団を用いて小胞体アミノペプチダーゼ遺伝子であるERAP1とERAP2を対象に、本病の発症に対するHLA-B*51およびHLA-A*26との遺伝子間相互作用の評価を行い、日本人集団におけるHLA因子と小胞体アミノペプチダーゼ遺伝子間の相互作用を詳細に検討した。

【方法】日本人集団（患者611例、健常者737例）を対象としたベーチェット病のゲノムワイド関連解析（Nat Genet 2010;42:703-6.）のデータからERAP1-ERAP2領域を網羅するSNPを抽出し、MACH v1.0を用いてERAP1-ERPA2領域のimputationを実行した。リファレンスとして1000ゲノムプロジェクトの東アジア人集団を使用した。HLA-AおよびHLA-Bアリルの判定はPCR-SSOP-Luminex法により行った。

【結果・考察】日本人集団においてベーチェット病の発症に対するHLA-B*51とERAP1の遺伝子間相互作用が認められたが、その作用はトルコ人やスペイン人集団に比べて弱いことが分かった。一方、日本人集団ではHLA-B*51とERAP2の間に強固な遺伝子間相互作用が認められた。HLA-A*26はERAP1およびERAP2と遺伝子間相互作用を示さなかった。日本人集団では、HLA-B*51とERAP2の遺伝子間相互作用がベーチェット病の発症に重要であることが示唆された。

P-4

ベーチェット病の臨床症状とHLA-Aアリルおよび HLA-Bアリルの相関性の検討

○島崎 晴菜[1]、目黒 明[2]、竹内 正樹[2]、山根 敬浩[2]、
益尾 清恵[3]、竹内 大[1]、太田 正穂[2, 4]、水木 信久[2]

[1] 防衛医科大学校病院眼科
[2] 横浜市立大学医学部眼科学
[3] 株式会社ベリタス
[4] 信州大学医学部内科学第二

【目的】

ベーチェット病は口腔内アフタ性潰瘍、眼症状、皮膚症状、外陰部潰瘍を主症状とする慢性炎症性疾患であり、副症状として関節炎、副睾丸炎、消化器症状、血管病変、中枢神経病変などを伴う。本病は多因子疾患であり、最も主要な感受性遺伝子としてHLA-Bが、HLA-Bに次ぐ感受性遺伝子としてHLA-Aが報告されている。本研究ではHLA-AおよびHLA-Bの各アリルと本病の臨床症状の相関性を調査した。

【方法】

日本人本病患者608例と日本人健常者2,955例を対象とした。HLA-AおよびHLA-Bアリルの判定はPCR-SSOP-Luminex法またはゲノムワイド関連解析データを用いたimputation法により行った。

【結果・考察】

患者群全体を健常群と比較すると、既報の通りHLA-B*51が本病発症リスクと最も顕著な相関を示した（$Pc=5.1 \times 10^{-71}$, OR=3.82）。また、HLA-Aでは、A*26が本病の発症リスクと最も顕著な相関を示し（$Pc=4.0 \times 10^{-12}$, OR=1.84）、B*51陰性群の比較では、既報の通り本病とA*26の相関性はより強固になった（$Pc=1.8 \times 10^{-17}$, OR=2.44）。他のアリルでは、A*31、B*39、B*55、B*59、B*61、B*70がリスクアリルとして、A*11、A*33、B*44、B*52、B*54、B*56、B*67が保護アリルとして本病と有意に相関した（Pc<0.05）。

本病の臨床的特徴で見ると、B*51が特定の臨床症状と相関する傾向は認められなかったが、B*51のアリル頻度は女性患者（22.4%）に比べて男性患者（31.8%）において有意な上昇を示した（Pc=0.0079, OR=1.61）。一方、A*26のアリル頻度に性差は認められなかったが、A*26はB*51陰性群において、眼症状と中枢神経病変の発症リスクを有意に上昇させた（眼症状: OR=3.06; 中枢神経病変: OR=5.97）。他のアリルでは、A*01、B*54、B*67が血管病変、A*31とB*60が副睾丸炎、さらにA*31が関節炎の発症リスクと有意に相関した（Pc<0.05）。

本研究により、複数のHLA-AおよびHLA-Bアリルが本病の臨床症状の形成に重要である可能性が示唆された。

P-5

HLA 抗体の IgG サブクラスと血小板貪食能について

○髙橋　大輔[1]、中島　文明[1]、佐藤　進一郎[2]、柴　雅之[1]、
紀野　修一[2]、池田　久實[2]、牟禮　一秀[2]、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] 日本赤十字社北海道ブロック血液センター

目的
HLA 抗体は臓器移植あるいは血小板輸血において抗体関連拒絶や免疫学的輸血不応を引き起こすことが知られている。近年、臓器移植分野において、DSA の IgG サブクラスついて種々の報告がなされているが、血小板輸血不応について十分な知見は得られていない。今回我々は、献血者から検出された HLA 抗体の IgG サブクラスを調べ、血小板貪食能との関連について検討を行った。
方法
LCT 法により検出された献血者 HLA 抗体陽性血清、160 例を対象に LABScreen Mix により IgG サブクラスを調べた。各サブクラスに対する二次抗体のクローンは、IgG_1：4E3, IgG_2：HP6002, IgG_3：HP6050, IgG_4：HP6025 (Southern Biotech 社) を用い、Hugo らの報告 (Liver Transplantation. 2012) に準じて測定した。これらの血清のうち 34 例について LABScreen Single Antigen (LS-SA) 試薬を用い各抗原に対する IgG サブクラスを調べ、種々の IgG サブクラスを示した血清について血小板貪食試験を実施した。血小板貪食試験は補体非活性化条件下にて実施し、貪食率をインデックス化し評価に用いた。抗体感作量を PIFT-FCM により測定し、抗体感作量と貪食能の関連について検討を行った。
結果・考察
献血者抗血清中の抗体サブクラスは IgG_1: 68 例 (42.5%), IgG_{1+3}: 36 例 (22.5%), IgG_{1+2}: 16 例 (10.0%), IgG_{1+4}: 11 例 (6.9%), IgG_{1+2+4}: 9 例 (5.6%), IgG_{1+2+3}: 7 例 (4.4%), IgG_{1+3+4}: 5 例 (3.1%) であった。反応を認めなかったサンプルを 8 例 (5.0%) 認めたが、これらはすべて IgM であった。種々のサブクラスで構成される HLA 抗体の抗体結合量当たりの貪食能は IgG_1=50.3, IgG_{1+2}=18.9, IgG_{1+2+3}=32.7, IgG_{1+2+4}=7.00, IgG_{1+3}=69.7, IgG_{1+4}=7.4 とサブクラスの構成により異なり、特に IgG_2、IgG_4 を含む場合では貪食が抑えられる傾向を認めた。このことから、サブクラスの優位性によって血小板のクリアランス、すなわち輸血効果が異なる可能性が示唆された。今後、臨床データを用いた抗体の性状と血小板輸血不応の解析が必要と考えられる。

P-6

SLA クラス II ホモ接合体マイクロミニピッグにおける豚丹毒ワクチン抗体価

○安藤　麻子[1]、北川　均[2, 3]、今枝　紀明[2]、高須　正規[2]、
松原　達也[2]、西飯　直仁[2]、矢原　芳博[4]、椎名　隆[1]、
西村　崇史[5]、西村　俊明[5]

[1] 東海大学医学部
[2] 岐阜大学応用生物科学部
[3] 岡山理科大学獣医学部
[4] 日清丸紅飼料株式会社
[5] 富士マイクラ株式会社

【目的】ブタの MHC (SLA) タイプ は、古くからワクチンや卵白リゾチームなどの各種の外来抗原に対する免疫応答性への関与が報告されてきた。本研究では我々がこれまでに SLA ハプロタイプの解析を行ってきた超小型の実験動物ブタであるマイクロミニピッグ (MMPs) の免疫関連研究における実験動物としての特性を明らかにするために、豚丹毒不活化ワクチン接種後抗体価と SLA ハプロタイプとの関係を検討した。
【方法】5 種類の SLA クラス II ハプロタイプ (Lr-023、0.37、0.17、0.11、0.18) をホモに持つ 70 ～ 80 週齢の MMPs（合計 69 頭）に豚丹毒不活化ワクチンを接種し、さらに 84 ～ 94 日齢に 2 回目の接種を行った。2 回目接種 2 週間後に血清または血漿中の豚丹毒ワクチン抗体価を生菌凝集反応により測定し、SLA ハプロタイプ間の抗体価を多重比較検定（Sheffe's F test）により解析した。
【結果・考察】Lr-0.37 ホモの MMPs 個体グループでは 2 回ワクチン接種後における抗体価が高く、Lr-0.23 または Lr-0.11 のホモ個体の両グループでは低い傾向を示した。多重比較検定では、Lr-0.23 と Lr-0.37 の各ホモ個体グループ間、Lr-0.11 と Lr-0.37 の 各ホモ個体グループ間に、それぞれ有意差が認められた (P=0.0383, P=0.0039)。このことは、Lr-0.37 をホモに持つ MMPs は、豚丹毒不活化ワクチンに対する抗体産生能が高く、Lr-0.11 または Lr-0.23 をホモに持つ MMPs は低いことを示している。これらの各ハプロタイプのワクチン抗体価の傾向は、各ハプロタイプの生時体重でこれまでに認められた傾向と類似していた。すなわち、MMPs では、生時体重が重く、体格の大きい個体である Lr-0.37 を持つグループで豚丹毒不活化ワクチンに対する免疫応答性が高い傾向にあると考えられた。今回の研究で用いた MMPs の SLA クラス II ハプロタイプは家畜ブタや他のミニブタでも認められるため、MMPs の抗体価のデータは家畜ブタにも適用できる可能性がある。今後、MMPs を用いて他の外来抗原に対する免疫応答性と SLA ハプロタイプの関係を検討することにより、免疫応答能と SLA との関係をさらに解析していく予定である。

ポスター 2

P-7

ナノポアシーケンサー MinION を用いた新たな NGS-HLA タイピング法

○奥平　裕子[1]、桝屋　安里[1]、朝治　桜子[1]、安藤　麻子[1]、猪子　英俊[1]、細道　一善[2]

[1] ジェノダイブファーマ株式会社
[2] 金沢大学 医薬保健研究域医学系 革新ゲノム情報分野

【目的】
NGS によるタイピング検査の問題点として、データ量及びコスト面から、ある程度の検体数が揃わないと検査が行いにくいこと、検査に有する時間を他法に比べて要すること、また変異部位間の距離によって、稀に塩基配列の組み合わせによる曖昧さ（フェーズアンビギュイティ）を排除できないことが挙げられる。一方 MinION は少数検体の解析が可能であり、長い配列 (PCR 産物全長) を読むことが出来る。そこで、我々は問題点を解消する方法として、MinION の使用を検討した。
【方法】
検体は、Ion S5 を用いたタイピングで、フェーズアンビギュイティが見られた 1 検体と *HLA-C* のエキソン 1 に置換が見られた 1 検体を含めた計 4 検体を使用した。HLA 遺伝子の増幅は AllType NGS Assays を使用し、シーケンサーは MinION、データ解析には NGSengine を使用した。
【結果】
MinION は 1 から 4 検体の解析が可能であった。ライブラリー調整にかかるハンズオンタイムは、Ion S5 が 6.5 時間に対し、MinION は 2 時間と簡便であった。全行程では、S5 が 3 日間に対し、MinION は最短で 2 日間でタイピング結果を得ることが出来た。また、フェーズアンビギュイティが解消され、1 塩基置換についても問題なく検出された。
【考察】
MinION は、手のひらに乗るほど小型でポータブルなシーケンサーであると共に、ノートパソコンでも解析可能であるためスペースの制限がなく、大きな初期投資も必要ないことから、NGS による HLA タイピングをより手軽に行いうる可能性を秘めている。1 検体から検査を行うことが出来る点にも有用性がある。今回、フェーズアンビギュイティの解消と 1 塩基置換の検出が可能であったことから、新規アレルの登録にも使用可能である。今後は検体数を増やし、精度の検証を進めていく予定である。

P-8

NGS-HLA タイピングソフトウェア数種の比較検討

○桝屋　安里[1]、奥平　裕子[1]、朝治　桜子[1]、安藤　麻子[1]、鈴木　進悟[2]、猪子　英俊[1]

[1] ジェノダイブファーマ株式会社
[2] 東海大学医学部基礎医学系分子生命科学

【目的】
NGS による HLA タイピング法は、従来法と比較し、Ambiguity の減少と HLA 遺伝子全領域の解析が可能となる新たな手法として、既に国際的に普及している。同時に、各アレルのリファレンス登録数の増加および解析ソフトの改良に伴い、タイピング精度も向上しつつある。その一方で、医療分野における使用も増加しており、今後、その正確性や解析速度がより求められることとなった。しかし現在、世界では多種多様の解析ソフトが発表されており、利用者としてどれを選択すべきか迷うことも多い。そこで本研究では、同一の NGS データに対して数種のタイピングソフトを用い、様々な観点から比較を行うことによって、各ソフトの特徴を明らかにし、選択の助けとなる情報を提供することを目的とした。
【方法】
第 21 回および第 22 回 JSHI-QCWS 検体 8 検体を用い、Ion PGM システムより得られたリードデータ (fastq) を、商用の HLA タイピングソフト 3 種（OneLambda 社 TypeStreamVisual、GenDx 社 NGSengine、Omixon 社 HLA Twin）、インハウスの HLA タイピングプログラム 1 種 (SeaBass) で解析した。解析時間、カバー率、平均デプス、アレルバランス、その他特徴を比較し、タイピング結果および検出された変異箇所をまとめた。
【結果・考察】
各ソフトで生じた Ambiguity の数には違いがあり、また間違ったアレルをアサインしたり、アレルを決定できない場合もあった。これは使用されているアルゴリズム等が異なるためと考えられる。また解析時間はソフトにより大きく異なっており、多数検体を扱う際にはより速いソフトを選択する必要性が感じられた。結果確認画面もソフトにより様々であり、解析時に何に主眼を置くかによってソフトを選択する必要があると考えられた。

P-9

Single Antigen Beads(SAB) を用いた HLA 抗体特異性同定試薬の比較検討

○小山　暁史[1]、杉本　達哉[1]、兵藤　理[2]、土田　文子[1]、
櫻井　朋美[1]、今泉　満明[1]、豊崎　誠子[3]

[1] 東海大学医学部付属病院臨床検査技術科輸血室
[2] 東海大学医学部付属大磯病院中央臨床検査科
[3] 東海大学医学部血液腫瘍内科

【目的】
H30 年診療報酬改定により臓器移植後の HLA 抗体検査が保険収載された . 当院では SAB を用いた LABScreen Single Antigen (LS-SA,OneLambda) を使用しているが , 判定基準などは各施設が任意に設定している . 今回 , 国内で主に販売されている 3 社の試薬を入手し同一サンプルを用いて各社の反応性の比較を行ったので報告する .
【方法】
試薬は LS-SA ,LIFECODES Single Antigen (LSA, Immucor),WAKFlow HR (HR, 湧永製薬) を用い , 過去実施された QCWS サンプル (JSHI)8 検体を各メーカーの添付文書に従い (LSA: プロトコール 1, 血清 10μl) 実施した . 全てのサンプルにおいて超遠心処理 , 非特異吸収処理を行った . 判定基準は LS-SA は nMFI>1,000 以上を陽性とし ,LSA,HR は各社デフォルト設定値を用いた . 反応性の評価はアレル判定を行い , 各試薬間に共通するアレル Class Ⅰ :53 種 ,Class Ⅱ :42 種を評価の対象とした .
【結果・考察】
対象 8 検体に共通するアレルの合計は Class Ⅰ (N=424),Class Ⅱ（N=333）であり , 各社判定の一致率は Class Ⅰ :75.9% ,Class Ⅱ :90.4%であった .
不一致となった Class Ⅰ（N=102）のうちメーカー別の反応態度は ,LS-SA(Pos=91,Neg=11),LSA(Pos=0,Neg=102),HR (Pos=67,Neg=35) であり ,Class Ⅱ (N=32) LS-SA(Pos=17,Neg=15),LSA(Pos=12,Neg=20),HR(Pos=10,Neg=22) であった . 不一致アレルは各ローカスに一様にみられ , 傾向は観察されなかった .Class Ⅰにおいて LSA が他社とは特徴的な乖離を認めた .LSA は標準プロトコールとして血清 10μl と血清 20μl が設定されており , 今回の検討では血清 10μl で実施したことが一つの要因かもれない . また ,LS-SA の判定基準を nMFI>1500 と設定変更すると , 各社判定の一致率は Class Ⅰ :78.1% ,Class Ⅱ :92.2%と向上し , 当院で判定基準として用いている nMFI を再考する必要性も考えられた . 今回の検討では , 各社とも良好な一致率を示し HLA 抗体特異性同定試薬として十分な機能を有しているが , メーカーによりサンプル血清（血漿）とビーズ量の反応比率や洗浄方法が異なり製品の特徴を勘案し検討を行う必要があると考えられた .

P-10

公的臍帯血バンクにおける HLA 検査の標準化について

○市原　孝浩[1]、髙橋　大輔[2]、小林　洋紀[3]、高　陽淑[4]、
黒田　ゆかり[5]、宮崎　孔[6]、東　史啓[3]、石井　博之[4]、
中島　文明[2]、加藤　和江[1]、高梨　美乃子[1]

[1] 日本赤十字社血液事業本部
[2] 日本赤十字社血液事業本部中央血液研究所
[3] 関東甲信越ブロック血液センター
[4] 近畿ブロック血液センター
[5] 九州ブロック血液センター
[6] 北海道ブロック血液センター

【はじめに】
日本赤十字社は、平成 26 年に施行された法律に基づき臍帯血提供事業者として許可を受け、4 施設の臍帯血バンクを運営している。臍帯血提供事業として、北海道、関東甲信越、東海北陸、近畿、及び九州ブロック血液センターで臍帯血及び臍帯血を移植する患者の HLA 検査を行っている。加えて、日赤以外の公的臍帯血バンク（中部及び兵庫さい帯血バンク）の HLA 検査を東海北陸及び近畿ブロック血液センターが受託している。
【目的】
臍帯血バンク業務における HLA 検査は、使用している試薬及び判定基準等が、検査施設毎に異なる状況であったことから、共通の試薬及び判定基準等の共通手順を作成して業務の標準化をすることを目的とした。
【方法】
平成 26 年に HLA 検査状況を調査した結果、HLA タイピング検査では DNA 抽出試薬及び判定ファイル等に違いがあり、また、HLA 抗体検査では HLA 抗体検査試薬の違いがあったことから臍帯血バンク関連業務の HLA 検査の標準化に向けて臍帯血 HLA 検査作業部会を設置し、試薬の検討と手順書の整備を進めた。
【結果】
HLA タイピング検査は、骨髄バンクドナー登録者と同一試薬及び判定基準で実施することとした。HLA 抗体検査については、国内で安定的に入手可能な試薬であることと、検査費用を考慮した上で選定し評価を行なった。その結果、HLA 抗体検査（スクリーニング及び確認検査）の判定基準を臍帯血 HLA 関連検査手順として作成し、平成 30 年 4 月から同一手順で実施している。
【考察】
臍帯血移植における HLA 検査は、移植成績に影響する重要な検査であることから標準化が必要であった。今後は、臍帯血を用いた HLA タイピング検査の精度管理試験の導入を検討している。また、HLA 抗体検査については、非特異的反応の判定への影響が懸念されていることから、今回作成した判定基準の検証と適正化について検討を進める予定である。

P-11

磁気ビーズ EasySep Direct Human を用いたリンパ球採取の検討

○金本　人美、橋口　裕樹
福岡赤十字病院 移植センター 移植細胞研究課

臓器移植において実施されるクロスマッチ検査は , 材料として末梢血からのリンパ球を使用することが多い . ただし , ドナー血液サンプルが潤沢に準備されることは少なく , 特に脳死ドナーや小児ドナーにおいては採血量をさらに制限される . 今回 , 限られた血液サンプルよりリンパ球を効率よく採取するために STEMCELL EasySep™ Direct Human Kit の検討を行ったので報告する . サンプルは当院の生体移植ドナー候補 50 人を対象とした .

試薬は , 免疫磁気ビーズを用いた Negative Selection を原理とし , 分離操作は 20 分と短時間で , 遠心分離操作は２回のみであった . キットは , Total Lymphocyte, Tcell, Bcell の３種類を採用 , 操作は全試薬共通であり , 最大 16 サンプルを同時に調整可能であった . 全血から直接の抽出も可能であったが , 血液サンプルを遠心 , バッフィーコートからの抽出に変更することで , 赤血球混入は減少した . 比重勾配法で分離が悪いサンプルでは , 溶血処理が必要となるが , このような検体においても溶血処理を追加することなく採取可能であった . 採血から日数が経過しているサンプルにおいては最長４日まで検討をおこなったが , 採取量に大きな影響は認めなかった . 各細胞純度については , FACSCanto Ⅱで CD ３と CD19 を用いて確認した . 抽出したリンパ球純度が平均は約 95% で 90%を下回るサンプルは認めなかった . これらのリンパ球を用いてクロスマッチ検査（CDC, FCXM）を実施 , 非特異反応は認めなかった .

従来の比重勾配法や , 他の磁気ビーズ法と比較し , 短時間で効率良く採取できるこのキットは , 生体臓器移植検査では元より , 限られた時間で大量のリンパ球を調整しなければならない脳死 , 心停止移植においても , 検査結果の報告時間の短縮及び検査数増加時にも簡単に対応可能であった . リンパ球を用いたクロスマッチ検査においては , 有効な細胞採取方法と考える .

P-12

院内 HLA タイピング検査において他施設の協力を得た症例

○禿　蘭子[1]、柴田　貴太[1]、佐藤　繁樹[1]、三浦　正義[2]、
重松　明男[3]、大久保　慎司[4]、二神　貴臣[4]、
川井　信太郎[4]

[1] 札幌北楡病院　臨床検査科
[2] 札幌北楡病院　腎臓移植外科
[3] 札幌北楡病院　血液内科
[4] 湧永製薬株式会社

【はじめに】
当院は造血幹細胞移植・生体腎移植・免疫細胞療法目的に WAKFlowHLA タイピング試薬（湧永製薬）を用いて HLA タイピングを行っており、ここ数年の検査件数は年間 150 件前後で推移している。昨年度経験した症例のうち、他施設・試薬メーカーの協力を得て検討した症例を報告する。

【症例】
症例 1) 生体腎移植ドナー候補者。HLA-B が判定できず、湧永製薬に精査を依頼し、エクソン２と３のシークエンスから HLA-B*51:218 という結果を得た。これは 2017 年４月に IMGT に登録されたアリルであり、この時点では WAKFlowHLA タイピング試薬の解析ソフトである WAKFlow　Manager にも入っていなかった。
症例 2) 白血病患者。院内にて HLA タイピングした結果 (HLA-A*11:01, HLA-A*31:01) を用いて骨髄バンクに登録したが、確認検査にて HLA-A が判定不能である (HLA-A*31:01 しか確認できない) との結果が報告された。後日院内で DNA 抽出から再検査したが問題なく判定できたため、骨髄バンクを通じて検査施設に判定不能となった DNA の返却を依頼し院内で検査すると報告と同じく判定不能となった。そこで初回検査時･骨髄バンク確認検査時･院内再検査時の３ポイントの DNA で湧永製薬に精査を依頼した。WAKFlowHLA タイピングを用いて同時再検査の結果、初回検査時の HLA-A*11:01 はカットオフの変更無くとも判定はできるもののシグナルが低く、骨髄バンク確認検査時は判定不能、院内再検査時は HLA-A*11:01 のシグナルは強くなっていた。いずれのポイントでも HLA-B,HLA-C,HLA-DR は問題なく判定できていたため、LOH を疑った。

【考察】
昨年度当院で経験した症例を報告した。この２例では、検査施設との連絡や DNA 返却にご了承いただいた骨髄バンク、検査結果の問い合わせや DNA 返却に対応していただいた SRL、そして精査には湧永製薬にご協力を頂いた。一民間病院で採用できる検査法のみでは、精査に限界がある。今後とも、関係施設のご協力を頂いて、臨床側に適切な結果報告と情報提供を行いたい。

P-13

抗 HLA 抗体スクリーニング検査における　Flow PRA 法と LABScreen 法の比較検討

○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】当院では 2006 年から腎臓移植前後において，Flow PRA 法による抗 HLA 抗体検査を行ってきた。2018 年 4 月からは，保険収載に伴い，全診療科を対象に LABScreen 法による抗 HLA 抗体検査を開始する運びとなった。この度，両法の比較検討を行ったので報告する。
【方法】Flow PRA Screening(試薬 F) および LABScreen PRA(試薬 L) によるスクリーニング検査を行った 60 検体を対象とした。未処理血清 (凍結融解・超遠心のみ) を用いて検査を行い，NC 高値・PC 低値の検体については前処理を適宜追加して再検査を行った。試薬 F では陰性 control のヒストグラムを参考に，多峰性やショルダー形ヒストグラムが認められたものを陽性と判定した。試薬 L では MFI 500 以上を陽性と判定した。
【結果・考察】試薬 F と試薬 L において，class Ⅰと class Ⅱの各々の判定が一致したものは 42 検体 (70%) となった。class Ⅰのみ乖離したものは 4 検体 (7%) 認められ，そのうち 3 検体は試薬 F のみで陽性，1 検体は試薬 L のみで陽性となった。class Ⅱのみ乖離したものは 12 検体 (20%) 認められ，そのうち 2 検体は試薬 F のみで陽性，10 検体は試薬 L のみで陽性となった。class Ⅰと class Ⅱの両方で乖離したものは 2 検体 (3%) 認められ，そのうち 1 検体は試薬 F にて (class Ⅰ -/ class Ⅱ -)，試薬 L にて (+/+) となり，1 検体は試薬 F にて (+/-)，試薬 L にて (-/+) となった。
　陽性判定が一致した検体における %PRA は，試薬 F にて 3 ～ 94%，試薬 L にて 2 ～ 100% となり，試薬 L にて MFI 2,000 以上のものが多い傾向が認められた。判定が乖離した検体における %PRA は，試薬 F にて 3 ～ 19%，試薬 L にて 3 ～ 18% となり，試薬 L にて MFI 1,000 未満のものが多い傾向が認められた。
　以上の点から，試薬 F・L どちらかを単独で用いたスクリーニング検査では，狭域かつ低力価の抗体を検出できず，同定検査を行うことなく DSA を見落としてしまう可能性も高まると考えられる。臨床上，抗 HLA 抗体の存在が濃厚な場合には，他法との併用を視野に入れる必要性が示唆された。

索　引

あ

曾田　直弘　S3-2
間　陽子　O-27
O-28
O-29
O-30
相原　祐子　O-5
青山　晃博　O-13
青山　博道　O-17
赤羽　由紀　O-35
O-38
O-40
赤松　延久　**S3-1**
圷　尚武　O-17
朝治　桜子　**O-27**
P-7
P-8
安次嶺　典子　O-21
東　史啓　O-11
P-10
阿部　操　O-22
網谷　英介　S3-6
安藤　麻子　O-27
P-6
P-7
P-8

い

家入　里志　O-39
池田　久實　O-9
P-5
石井　博之　P-10
石川　政志　O-17
石崎　宏　O-27
O-28
石谷　昭子　**O-20**
石塚　敏　**QCWS**
O-6
一戸　辰夫　O-21
市原　孝浩　**P-10**
伊藤　さやか　O-8
O-21
伊藤　泰平　**S3-2**
伊藤　量基　O-22
猪熊　道仁　O-28
猪子　英俊　O-27
P-1
P-7
P-8
今井　篤　O-4
今泉　満明　P-9
今枝　紀明　P-6
入江　厚　S2-1
岩﨑　研太　O-2
O-3
O-5
O-14
O-18
岩崎　信太郎　O-30

う

上田　真由美　P-1
PL-1
上田　佳秀　**LS1-1**
上野　豪久　**S3-3**
上野　敏秀　LS3-3
上本　伸二　O-19
宇高　恵子　**S1-3**
打田　和治　O-3
O-14
内田　みゆき　**QCWS**
梅村　武司　O-35
O-38
O-40
漆葉　章典　O-37

え

江川　裕人　S3-2
S3-6
遠藤　理紗　**P-3**

お

大賀　彩子　O-15
大久保　慎司　P-12
大角　明宏　S3-5
太田　正穂　O-32
O-35
O-38
O-40
P-3
P-4
大段　秀樹　O-16
大附　寛幸　O-29
大西　峻　O-39
大貫　優子　**O-37**
大橋　順　**EL-2**
O-12
O-34
大山　力　O-4
岡島　英明　O-19
S3-3
岡田　学　O-2
岡野　雅春　**O-25**
O-26
岡村　康子　O-17
岡本　竜弥　O-19
岡山　眞唯　O-17
小川　絵里　O-19
奥平　裕子　**QCWS**
O-27
P-1
P-7
P-8
奥見　雅由　**S3-4**
奥村　真衣　**O-3**
O-14
O-18
小野　敏明　O-23
小渕　裕子　O-28

か

垣見　和宏　**S2-2**
角谷　勇実　O-15
片倉　文彦　O-25
O-26
勝山　善彦　O-35
O-38
O-40
加藤　絵梨香　S1-3
加藤　和江　O-11
P-10
金本　人美　**QCWS**
LS2-1
LS2-3
P-11
蟹井　はるか　**QCWS**
金城　昌克　O-19
樺澤　憲治　O-4
禿　蘭子　**P-12**
亀井　美沙　**P-13**
河合　昭浩　S3-2
川井　信太郎　O-16
P-12
河合　真由子　O-17
河合　洋介　PL-1
川崎　綾　**S4-4**
河津　正人　**LS3-3**
川村　知織　O-15
川村　憲彦　O-1
諫田　淳也　**EL-3**

き

北川　均　P-6
北村　博司　O-17
紀野　修一　O-9
P-5
木下　茂　P-1
PL-1
木村　彰方
学会賞受賞講演
EL-1
O-36
PL-2
木村　祐樹　S3-6
清島　久美　P-13

く

栗原　啓　S3-2
黒川　滝　LS2-2
黒木　喜美子　**S4-2**
黒田　ゆかり　**QCWS**

O-11
P-10

け

剣持　敬　S3-2

こ

古家　琢也　O-4
高　陽淑　**QCWS**
O-11
P-10
S1-1
合地　史明　S3-5
O-13
河野　あゆみ　O-5
後藤　憲彦　O-2
小西　晶子　O-22
小林　孝彰　O-2
O-3
O-5
O-14
O-18
小林　一　O-9
小林　洋紀　**QCWS**
O-11
P-10
小林　悠梨　O-6
小松　利広　S1-3
小山　暁史　**QCWS**
P-9

さ

西郷　健一　O-17
斎藤　俊輔　S3-6
齋藤　久夫　O-4
斎藤　寛子　O-5
齋藤　正男　O-13
酒巻　建夫　**O-17**
櫻井　朋美　P-9
佐竹　正博　O-11
P-5
佐藤　一仁　LS3-3
佐藤　繁樹　P-12
佐藤　滋　S3-2
S3-6
佐藤　進一郎　O-9
P-5
佐藤　忠之　O-7
佐藤　洋隆　O-28
O-29
澤井　裕美　O-34
P-2

し

椎名　隆　O-7
O-8
O-21
O-25
O-26
O-37
P-6
重成　敦子　O-7
O-8
O-21
O-37
重松　明男　P-12
篠崎　康雄　O-28
柴　雅之　O-11
P-5
柴田　貴太　P-12
渋谷　江里香　O-19
島崎　晴菜　**P-4**
下井　佑太　O-17
城下　智　O-35
O-38
O-40
白水　隆喜　O-16
進藤　岳郎　**O-13**

す

杉浦　亜弓　**O-35**
O-38
O-40
杉本　達哉　P-9
杉山　真也　O-33
O-34
P-2
鈴木　重明　O-37
鈴木　進悟　O-8
O-21
O-25
O-26
O-37
P-8
鈴木　唯司　O-4
鈴木　宏　O-35
O-38
O-40
砂長　伸司　O-28

せ

瀬口　周　O-15
千住　覚　S2-1

そ

外園　千恵　P-1
PL-1

た

高尾　徹也　O-1
髙折　晃史　O-13
高須　正規　P-6
高梨　美乃子　O-11
P-10
高萩　亮宏　O-13
高橋　聡　O-23
髙橋　大輔　O-9
O-11
P-5
P-10
高山　智美　**QCWS**
O-1
竹内　正樹　O-32
P-3
P-4
竹内　大　P-4
竹嶋　伸之輔　O-27
O-28
O-29
O-30
立川（川名）　愛　**O-23**
伊達　洋至　O-13
S3-5
田中　榮司　O-35
O-38
O-40
田中　希歩　LS2-2
田中　里奈　O-13
田中　なほ子　O-28
田中　秀則　O-39
田中　正史　O-7
O-8
田中　亮　O-1
谷川　剛　O-1
谷本　幸介　**PL-2**
田原　裕之　O-16

ち

陳　豊史　O-13
S3-5

つ

辻田　誠　O-2
對馬　優子　O-4
蔦原　宏一　**O-1**
土浦　貴代　O-34
土田　文子　P-9
鶴田　未季　S2-1

て

寺尾　知可史　**S4-3**

と

得居　範子　O-4
徳永　勝士　O-12
O-33
O-34
P-1
P-2
PL-1
冨田　雄介　S2-1
友杉　俊英　**O-2**

O-14
豊崎　誠子　P-9

な

永井　正　O-11
P-5
中川　勝弘　O-1
長崎　正朗　PL-1
中島　大輔　S3-5
中島　文明　**O-11**
P-5
P-10
仲谷　健　**P-1**
中野　学　**O-9**
中山　秀樹　S2-1
成瀬　妙子　**O-36**
PL-2
鳴海　俊治　O-2
O-4
成海　仁在　**O-15**
縄田　寛　**S3-6**

に

西飯　直仁　P-6
西田　奈央　O-12
O-33
O-34
P-2
西野　一三　O-37
西村　崇史　P-6
西村　俊明　P-6
西村　泰治　**S2-1**
西谷　広平　O-25
O-26
布田　伸一　S3-6

ね

根岸　冴希　O-29

の

野口　安史　S1-3
野田　貴幸　**O-5**
野村　昌作　**O-22**

は

白　らんらん　O-28
O-29
橋口　裕樹　**QCWS**
LS2-1
LS2-3
P-11
橋本　安弘　O-4
長谷川　潔　S3-1
畠山　真吾　O-4
馬場　未帆　O-28
濱路　政嗣　S3-5
春松　敏夫　O-39

ひ

菱田　理恵　O-19
人見　祐基　P-1
PL-1
兵藤　理　P-9
平位　秀世　O-19
平野　隆　O-21
平光　高久　O-2
平山　敦大　O-35
O-38
O-40
平山　謙二　**S4-1**
広瀬　智哉　O-28
O-30

ふ

深江　彰太　O-1
福嶌　教偉　O-15
S3-6
福田　晃也　S3-3
福田　修　O-15
藤田　圭佑　O-28
藤田　雄　O-4
藤田　由利子　O-23
藤田　龍司　O-6
藤原　孝記　**QCWS**
二神　貴臣　P-12
二村　健太　O-2
古田　賢二　O-15

ほ

細道　一善　O-30
P-7
堀見　孔星　O-3
O-14
O-18

ま

前川　平　O-19
前島　理恵子　**QCWS**
前田　琢磨　O-15
益尾　清恵　O-32
O-35
O-40
P-3
P-4
桝屋　安里　O-27
P-1
P-7
P-8
桝屋　隆太　O-39
俣野　哲朗　PL-2
O-23
松浦　俊治　S3-3
松岡　裕　O-3
O-14
O-18
松原　達也　P-6
間野　博行　LS3-3
丸山　通広　O-17

み

三浦　ひとみ　O-6
三浦　正義　P-12
三浦　康生　O-19
水木　信久　O-32
P-3
P-4
水谷　晃子　**O-7**
O-8
溝上　雅史　O-33
O-34
P-2
御村　宗人　O-28
宮崎　孔　O-9
O-11
P-10
宮田　茂樹　O-15
宮寺　浩子　**O-33**
宮前　二朗　O-25
O-26
宮本　英　O-13
宮本　京子　P-13
三輪　祐子　O-3
O-5
O-14
O-18

む

向井　基　O-39
村上　礼一　O-4
連　利博　**O-39**
村田　誠　O-8
O-21
牟禮　一秀　O-9
P-5

め

目黒　明　**O-32**
P-3
P-4

も

本山　秀樹　O-13
盛　和行　**O-4**
森尾　友宏　O-23
森島　聡子　O-8
O-21
S1-2
森島　泰雄　O-8
O-21
森友　忠昭　O-25
O-26

や

安井　杏菜　O-28
安尾　美年子　**O-6**
柳川　泉一郎　**O-16**
矢原　芳博　P-6
山岡　学　O-22
山口　誓司　O-1
山崎　麻美　O-35
O-38
O-40
山崎　智生　O-35
O-38
O-40
山田　洋平　S3-3
山中　梨沙　O-28
山根　敬浩　O-32
P-3
P-4
山本　哲　O-9
山本　勇人　O-4
山谷　金光　O-4
八幡　信代　O-24
八幡　真人　**O-24**

ゆ

豊　洋次郎　S3-5
万木　紀美子　**O-19**

よ

横山　佳菜　O-28
吉澤　明彦　O-13
吉澤　淳　O-19
吉田　雅弥　**LS2-2**
吉武　義泰　S2-1
吉永　光宏　O-1
米山　州二　O-28
米山　高弘　O-4
米山　美穂子　O-4

り

龍　正樹　LS2-2

ろ

陸　拾七　**O-28**

わ

和田　基　S3-3
和田　有紀　P-1
渡邉　恵　O-3
綿貫　園子　O-28
O-29
渡井　至彦　O-2

A

Assi, Wlaa　O-30
Azuma, Fumihiro　PL-3

B

Bahram, Seiamak　**SL-1**

C

Chin Hui Ni, Winnie
O-24
Colonna, Marco　**SL-2**

G

Geraghty, Daniel E
PL-3
O-20

H

Hitomi, Yuki　O-31
Horinouchi, Tomoko
O-31

I

Iijima, Kazumoto　O-31
Ishitani, Akiko　PL-3

J

Jia, Xiaoyuan　**O-31**

K

Kawai, Yosuke　O-31
Kham Koh Yin, Shirley
O-24
Khor, Seik-Soon　O-34
P-1
P-2
PL-1
PL-3
Kojima, Kaname　O-31

L

Lim Yew Suang, Joshua
O-24

M

Mulder, Wietse　**LS3-2**

N

Nagano, China　O-31
Nagasaki, Masao　O-31
Nelson, Wyatt　O-20
Nozu, Kandai　O-31

O

Omae, Yosuke　PL-3

P

Pyo, Chul-Woo　O-20
PL-3

S

Spierings, Eric　**LS3-1**

T

Tokunaga, Katsushi
O-31
PL-3

Y

Yabe, Toshio　PL-3
Yamamoto, Fumiko
O-8
Yamamura, Tomohiko
O-31
Yeo Eng Jun, Allen
O-24

Z

Zheng, Xiuwen　PL-3

第27回 日本組織適合性学会大会 抄録集

2018年9月21日発行

発行　日本組織適合性学会（理事長　徳永　勝士）
編集　第27回　日本組織適合性学会大会　事務局（大会長　太田　正穂）

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所　人類遺伝学分野内

印刷：株式会社プロコムインターナショナル
〒135-0063東京都江東区有明3-6-11　TFTビル9F

製薬会社は、
幸せな未来を
描けているだろうか？

MSDは、医薬品やワクチンの提供を通じて、日本の、そして世界の医療ニーズにお応えしています。そこで思い描いているのは、皆さまのすこやかな未来。薬の力を未来の力につなげるために。これからもMSDは、時代を切りひらく革新性と科学への揺るぎない信念で、画期的な新薬やワクチンの開発に取り組んでいきます。

新薬で、未来をひらく。

MSD

MSD株式会社　東京都千代田区九段北一丁目13番12号 北の丸スクエア　www.msd.co.jp

肝臓の線維化進展の診断の補助に

体外診断用医薬品
承認番号 22900EZX00022000

オートタキシンキット

Eテスト「TOSOH」Ⅱ（オートタキシン）

特長

- 簡便・迅速 結果報告約20分
- 肝線維化の進展度を反映
  肝線維化早期から血中濃度上昇
- 運動、食事、腎機能などの影響小
- AIA装置各機種で同じ試薬を使用可能

全自動エンザイムイムノアッセイ装置
AIA-900
製造販売届出番号 13B3X90002000012

自動エンザイムイムノアッセイ装置
AIA-360
製造販売届出番号 13B3X90002000004

全自動エンザイムイムノアッセイ装置
AIA-2000
製造販売届出番号 13B3X90002000009

東ソー株式会社
バイオサイエンス事業部
TOSOH

東京本社営業部 ☎(03)5427-5181 〒105-8623 東京都港区芝3-8-2
大阪支店バイオサイエンスG ☎(06)6209-1948 〒541-0043 大阪市中央区高麗橋4-4-9
名古屋支店バイオサイエンスG ☎(052)211-5730 〒460-0008 名古屋市中区栄1-2-7
福岡支店 ☎(092)781-0481 〒810-0001 福岡市中央区天神1-13-2
仙台支店 ☎(022)266-2341 〒980-0014 仙台市青葉区本町1-11-1
カスタマーサポートセンター ☎(0467)76-5384 〒252-1123 神奈川県綾瀬市早川2743-1
ホームページ http://www.diagnostics.jp.tosohbioscience.com/

MI803GX.A

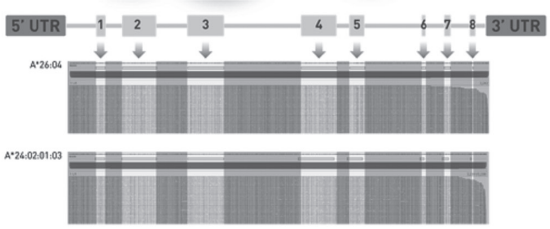
次世代ロングリードシークエンサー

PACBIO®

PacBio Sequel™

～ 難しい領域も、8桁レベルの精度で読み取り可能 ～
新規アリル判定のグローバルスタンダード

- HLA クラスⅠ、Ⅱ 遺伝子より長いRead配列（平均10kb以上）
- 他社製プライマーにも対応、マルチプレックス可能



輸入/販売元
トミーデジタルバイオロジー株式会社
パシフィックバイオサイエンス事業部
〒113-0031　東京都文京区根津　1 - 4 - 6　SBビル7F
TEL　03-5815-7789
URL　http://www.digital-biology.co.jp

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。

astellas
アステラス製薬株式会社

www.astellas.com/jp/

Life is Beautiful.

病を治して明日を届け、その先につづく毎日を支えたい。それが、私たちギリアド・サイエンシズの想いです。

肝疾患に代表されるような命を脅かす疾患。
これまでギリアドは、治療が難しいとされる病気に挑みつづけ、革新的な治療薬を開発してきました。

ただ薬をつくるだけではなく、その先にある患者さんの毎日を想う。
私たちの使命は、患者さんのかけがえのない日常を一日でも早く取り戻すことです。

普段はつい忘れてしまいがちな、当たり前の生活の尊さ。そのささやかな、それでいて大きな価値を大切にしたい。
そばにいる大切なひとの健康とその毎日に、しっかりと寄り添っていきたい。

明日へとつづく道を、どんなときも前を向き、進んでゆく。私たちは、ギリアド・サイエンシズです。

ありふれた、かけがえのない毎日へ。

GILEAD
Advancing Therapeutics.
Improving Lives.

ギリアド・サイエンシズ株式会社
www.gilead.co.jp/

選択的SGLT2阻害剤 −2型糖尿病治療剤− 薬価基準収載

デベルザ®錠20mg

DEBERZA®（トホグリフロジン水和物錠）

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、禁忌を含む使用上の注意等については、
製品添付文書をご参照ください。

製造販売元（資料請求先）
興和株式會社
東京都中央区日本橋本町三丁目4-14

販売元
興和創薬株式会社
東京都中央区日本橋本町三丁目4-14

2015年10月作成

Photography by ハービー・山口

命のために、できること すべてを。

大日本住友製薬

Innovation today, healthier tomorrows

いっしょに行こう。

いっしょに行こう、仲のいい友達と。
いっしょに行こう、大切な恋人と。
いっしょに行こう、かけがえのない家族と。
ひとりより、仲間といっしょなら楽しいから。
ひとりより、恋人といっしょなら心強いから。
ひとりより、家族といっしょなら安心できるから。
ひとりじゃなかなかできないことも、誰かといっしょならできる気がする。
だから、いっしょに行こう。
ひとりより誰かといっしょなら、助かるいのちも増えるから。

そのつながりを、いのちのつながりに。 献血

日本赤十字社 Japanese Red Cross Society 長野県赤十字血液センター

抗悪性腫瘍剤 / キナーゼ阻害剤

スチバーガ®錠40mg

Stivarga® tablets 40 mg
劇薬，処方箋医薬品注)

レゴラフェニブ錠
注)注意－医師等の処方箋により使用すること

薬価基準収載

効能・効果，用法・用量，警告・禁忌を含む使用上の注意等につきましては製品添付文書をご参照ください.

弊社製品情報サイト
(http://pharma-navi.bayer.jp/stivarga/)をご参照ください

Bayer

資料請求先
バイエル薬品株式会社
大阪市北区梅田2-4-9 〒530-0001
http://byl.bayer.co.jp/

(2018年2月作成) L.JP.MKT.OH.02.2018.2860

先端の創薬を通じて、
人々の健康と明日の医療に貢献する。

あすか製薬株式会社
〒108-8532　東京都港区芝浦二丁目5番1号
TEL:03-5484-8361（代）

http://www.aska-pharma.co.jp/

患者さん自らが持つ免疫力を、
がん治療に大きく生かすことはできないだろうか——。
小野薬品とブリストル・マイヤーズ スクイブは、
従来のがん治療とは異なる
「新たながん免疫療法」の研究・開発に取り組んでいます。
詳しくは「がん免疫.jp」www.immunooncology.jp

小野薬品工業株式会社

ブリストル・マイヤーズ スクイブ株式会社

2016年4月作成

Immuno-Oncology
未来をひらく
新たながん免疫療法

sysmex

Next to you

シスメックスは常にお客様とともに歩んでまいりました。
正確な検査結果が適切な診断に役立ち効果的な治療につながるように。
検体検査のリーディングカンパニーとして
提供するさまざまなソリューションを通して
医療の質とQOLの向上を見つめ続けて
これからも医療現場と患者様に貢献してまいります。

多項目自動血球分析装置
XNシリーズ
医療機器製造販売届出番号:28B2X10007000082

- □モジュールコンセプトによる最適なシステム構築
- □安心・安全の予防保守でダウンタイム低減
- □検査室のコストパフォーマンス向上
- □濃縮試薬採用によるトータルコスト低減
- □自動再検機能による検査効率向上
- □低値白血球、低値血小板の正確な測定
- □専用モードによる体液測定

●パンフレット、資料は下記にご請求ください。

製造販売元
シスメックス株式会社
本　社　神戸市中央区脇浜海岸通1-5-1〒651-0073

（お問い合わせ先）

支　店	仙　台	022-722-1710	北関東	048-600-3888	東　京	03-5434-8550	名古屋	052-957-3821
	大　阪	06-6337-8300	広　島	082-248-9070	福　岡	092-411-4314		
営業所	札　幌	011-700-1090	盛　岡	019-654-3331	長　野	0263-31-8180	新　潟	025-243-6266
	千　葉	043-297-2701	横　浜	045-640-5710	静　岡	054-287-1707	金　沢	076-221-9363
	京　都	075-255-1871	神　戸	078-251-5331	高　松	087-823-5801	岡　山	086-224-2605
	鹿児島	099-222-2788						

日本・東アジア地域本部　03-5434-8565

Management System ISO 9001:2008 ISO 13485:2003 ISO 14001:2015
TÜVRheinland CERTIFIED
www.tuv.com ID 0910589004
注：活動及びサイトの適用範囲は規格により異なります。詳細は www.tuv.com の ID 0910589004 を参照。
Note: Scopes of sites and activities vary depending on the standard. For details, refer to the ID 0910589004 at www.tuv.com

www.sysmex.co.jp

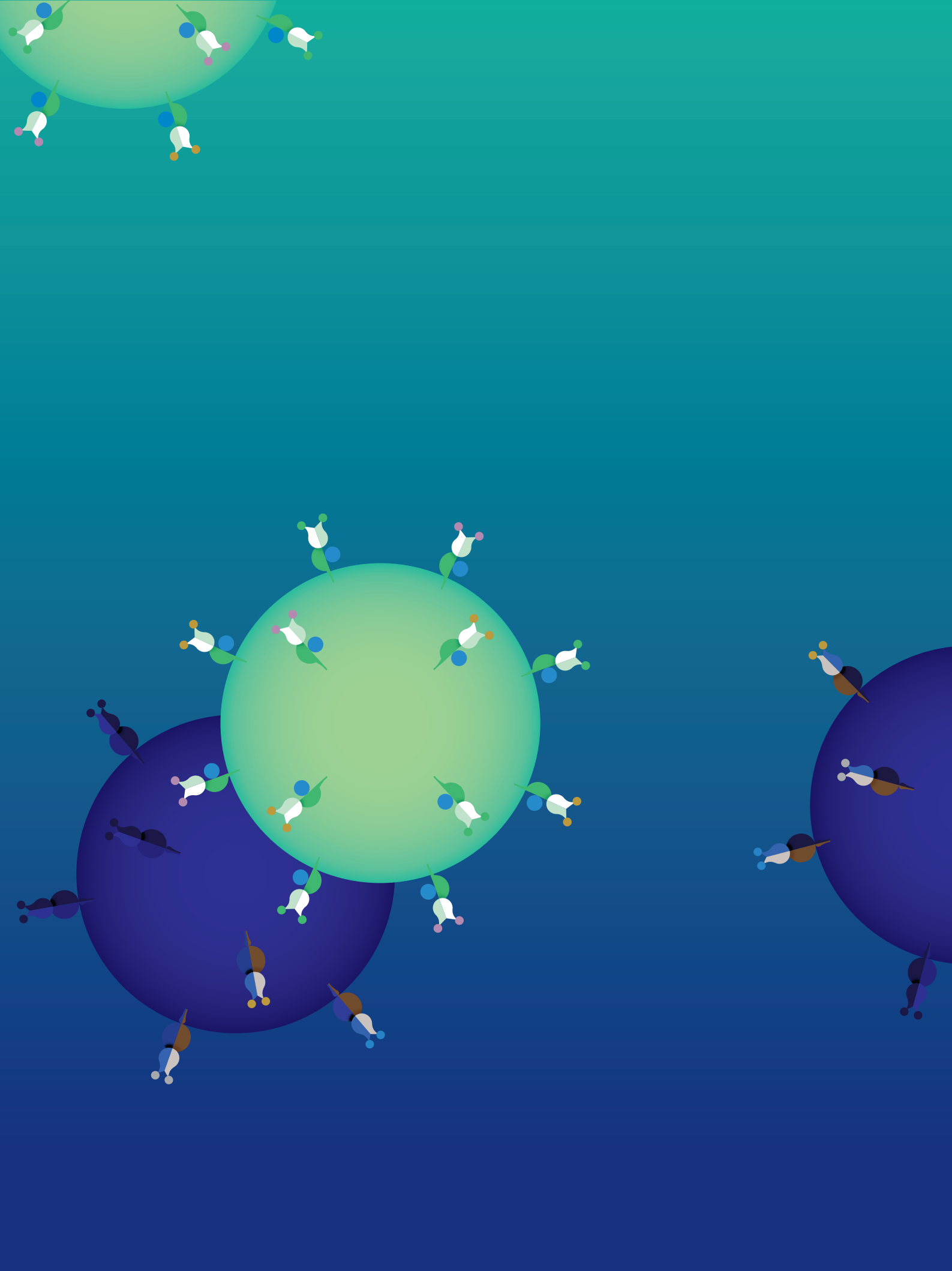
Better Health, Brighter Future

タケダから、世界中の人々へ。より健やかで輝かしい明日を。

一人でも多くの人に、かけがえのない人生をより健やかに過ごしてほしい。タケダは、そんな想いのもと、1781年の創業以来、革新的な医薬品の創出を通じて社会とともに歩み続けてきました。

私たちは今、世界のさまざまな国や地域で、予防から治療・治癒にわたる多様な医療ニーズと向き合っています。その一つひとつに応えていくことが、私たちの新たな使命。よりよい医薬品を待ち望んでいる人々に、少しでも早くお届けする。それが、いつまでも変わらない私たちの信念。

世界中の英知を集めて、タケダはこれからも全力で、医療の未来を切り拓いていきます。

武田薬品工業株式会社

www.takeda.com/jp