



多様性と個性、連携と創出： 組織適合性学会の役割と未来

The 28th 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	21
特別講演	42
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	97
一般ポスター発表	117
索引	133

会期 2019年9月21日(土)～23日(月:祝)

会場 ウィンクあいち 愛知県名古屋市中村区名駅4丁目4-38

大会長 小林孝彰 愛知医科大学外科学講座 (腎移植外科)

副大会長 高見昭良 愛知医科大学内科学講座 (血液内科)

第28回 日本組織適合性学会大会

The 28th Annual Meeting of
the Japanese Society for Histocompatibility and Immunogenetics (JSHI)
In Nagoya

多様性と個性、連携と創出：組織適合性学会の役割と未来



日 時：2019年9月21日（土）～9月23日（月：祝）
会 場：ウインクあいち（愛知県名古屋市中村区名駅4丁目4-38）
大 会 長：小林 孝彰 愛知医科大学 外科学講座（腎移植外科）
副 大 会 長：高見 昭良 愛知医科大学 内科学講座（血液内科）
大会事務局：愛知医科大学 外科学講座（腎移植外科）

ご挨拶



第28回日本組織適合性学会大会
大会長 小林 孝彰
(愛知医科大学 医学部 外科学講座(腎移植外科) 教授)

このたび、第28回日本適合性学会大会を名古屋市(ウインクあいち)で2019年9月21日(土)から23日(月:祝)まで開催させていただくことになりました。この地域は、古くから腎移植、造血幹細胞移植が盛んであり、組織適合性検査もこれら臨床とともに発展してまいりました。最近では、2009年に森島泰雄先生が素晴らしい大会を主催されました。前身の研究会での38回を合わせると今回で66回を数える歴史ある大会を開催させていただくことは身に余る光栄です。このような機会を与えていただきました本学会関係者の皆様に心より御礼申し上げます。

本大会では、『多様性と個性、連携と創出：組織適合性学会の役割と未来』をテーマと致しました。本学会の特徴であります幅広い分野に及ぶ会員の皆さまの多様性、個性を最大限に引き出し、他の領域の方々と連携することで新しい成果を創出し、社会の発展に寄与したいと考えております。会員の皆さまが、熱く議論し、親交を深め、学会の将来を一緒に考えていただけるような大会をめざして、プログラムを作成しました。

特別講演では、移植領域で話題となっているHLAエピトープに関する最新の研究内容を、B cell エピトープはFrans H. J. Claas先生(ライデン大学、オランダ)に、T cell エピトープはEric Spierings先生(ユトレヒト大学、オランダ)にご講演いただきます。TCR, BCRの認識するエピトープの違いについて理解を深めるとともに、de novo DSA(ドナー特異的HLA抗体)産生に関わる有用な情報を入手できます。また、生命科学で重要な研究課題となっておりエビジェネティクスの第一人者で、文楽、落語に造詣が深く、多くの著書もある仲野徹先生(大阪大学医学系研究科病理学)の楽しいご講演をお届けします。

シンポジウムでは、2つの新企画がございます。「臨床の中のHLA検査～第23回ワークショップレポートとそこから広がる臨床応用～」では、検査実務者と臨床医がQCWSの内容を踏み込んで、問題点、今後の課題を議論します。「キャリア支援キックオフシンポジウム～ニーズを探る～」では、ワークライフバランス、ダイバーシティ・インクルージョンを考慮したキャリア支援について皆さんで考えたいと思います。その中でスマホを利用した会場参加型のパネルディスカッションも新しい試みです。「動物MHC研究 臨床へのチャレンジ」「新たな移植医療の創出に向けて～造血幹細胞移植と臓器移植の合同シンポジウム～」での、連携と創出を考慮した最先端研究の発表にもご期待ください。一般演題は66題の応募がございました。そのうち約1/3は、会員外(新規入会予定)の方です。他領域の専門家の方々との連携とともに広く開かれた本学会のさらなる発展につながると信じております。

魅力的なシンポジウムを企画していただいたプログラム委員の先生方、ご講演を快諾いただきました先生方、大会準備にあたり助言、激励をいただきました諸先生方、多大なる協賛をいただきました企業、団体の皆様方に重ねて御礼を申し上げます。副会長の高見昭良教授をはじめ、大会の準備に携わった運営事務局、関係者の皆様、私のわがままを受け入れていただき、深く感謝しております。

全国8都市の中で「訪問したくない街」で知られる名古屋ですが、市民の愛着度は東京、大阪を上回っています。学会会場だけでなく、名古屋めし(ひつまぶし、味噌カツ、味噌煮込みうどん、手羽先、台湾ラーメン、あんかけスパゲティなど)で多くの刺激を受け取っていただき、明日への活力となることを願っております。会場は、名古屋駅の近く、徒歩5分です。参加者の皆様が「楽しんで、学び、語り合い、元気がでる」学会になることを祈念しております。

大会組織 (Organizing Committee)

大会長 (President)

小林 孝彰 (Takaaki Kobayashi)

副大会長 (Vice-President)

高見 昭良 (Akiyoshi Takami)

プログラム・査読委員 (Program Committee)

一戸 辰夫 (Tatsuo Ichinohe)

木村 彰方 (Akinori Kimura)

高 陽淑 (Yoshuku Ko)

椎名 隆 (Takashi Shiina)

橋口 裕樹 (Hiroki Hashiguchi)

森島 聡子 (Satoko Morishima)

湯沢 賢治 (Kenji Yuzawa)

査読委員 (Abstract Reviewers)

江川 裕人 (Hiroto Egawa)

田中 秀則 (Hidenori Tanaka)

中島 文明 (Fumiaki Nakajima)

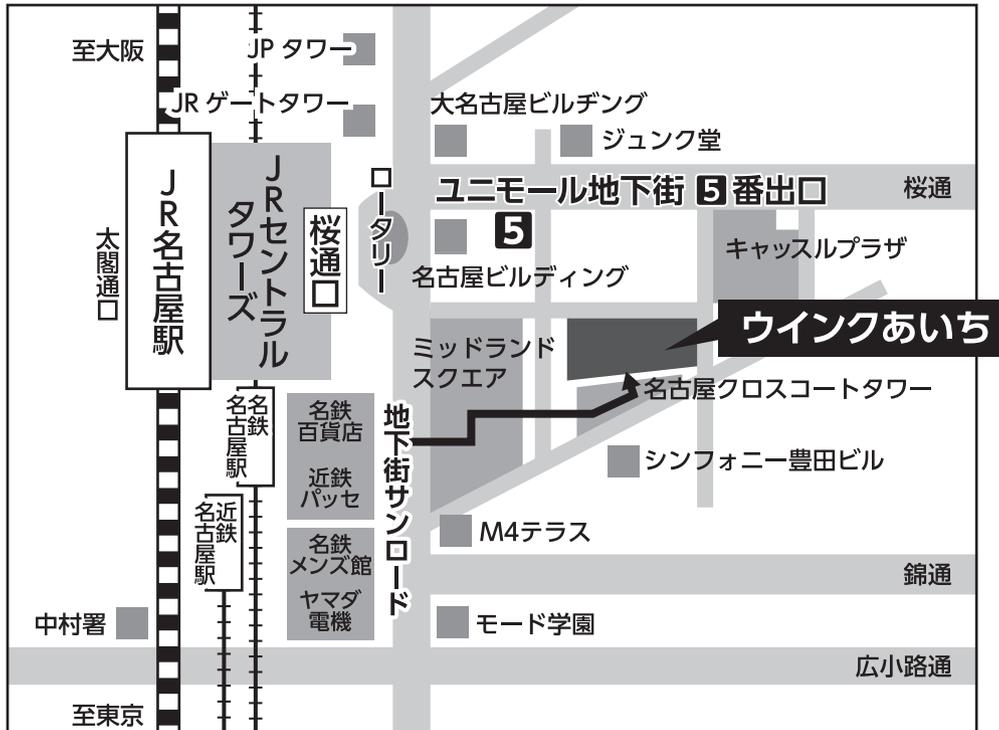
成瀬 妙子 (Taeko Naruse)

宮川 卓 (Taku Miyagawa)

会場周辺案内図

会場：ウインクあいち（愛知県産業労働センター）

〒450-0002 愛知県名古屋市中村区名駅4-4-38



ウインクあいちへのアクセス



電車をご利用の場合

(JR・地下鉄・名鉄・近鉄) 名古屋駅より

◎JR名古屋駅桜通口から…ミッドランドスクエア方面 徒歩5分

◎各線地下鉄名古屋駅から…ユニモール地下街 5番出口 徒歩2分

※名駅地下街サンロードからミッドランドスクエア、マルケイ観光ビル、名古屋クロスコートタワーを經由 徒歩8分

JR(東海道新幹線)をご利用の場合

◎東京…約100分 ◎新大阪…約50分



お車をご利用の場合

名古屋高速都心環状線「錦橋」出口より約6分

駐車場…収容台数123台



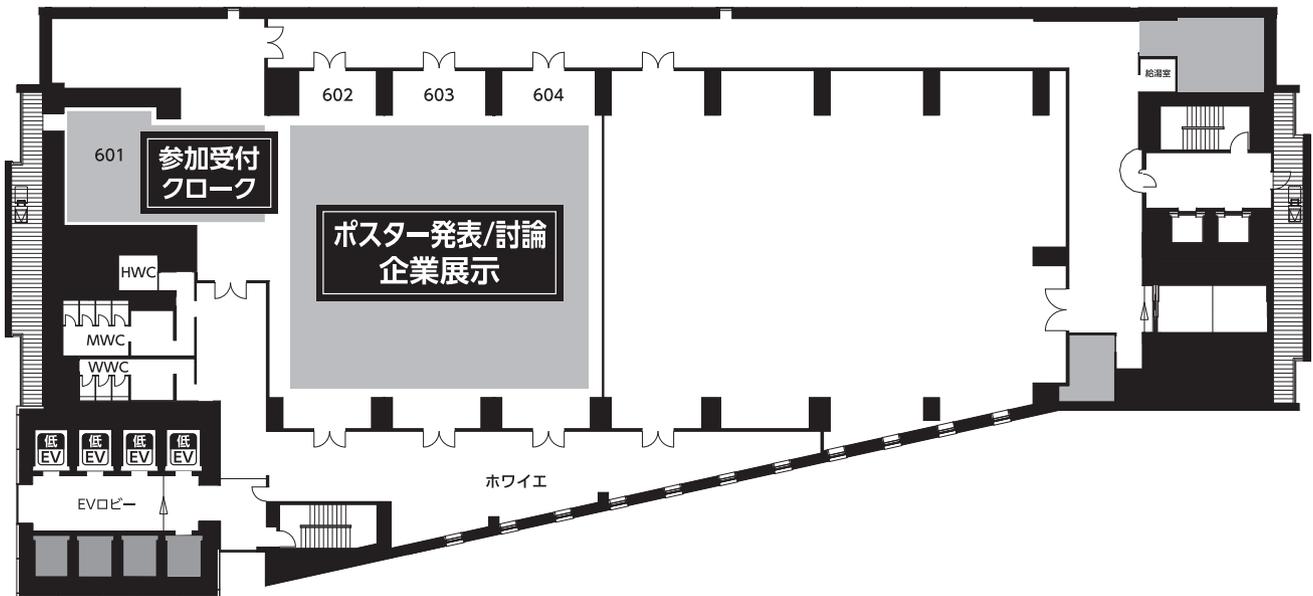
飛行機をご利用の場合

中部国際空港(セントレア)から…約30分(名鉄空港特急利用、名鉄名古屋駅まで)

県営名古屋空港から…約20分(高速バス利用、ミッドランドスクエア前バス停まで)

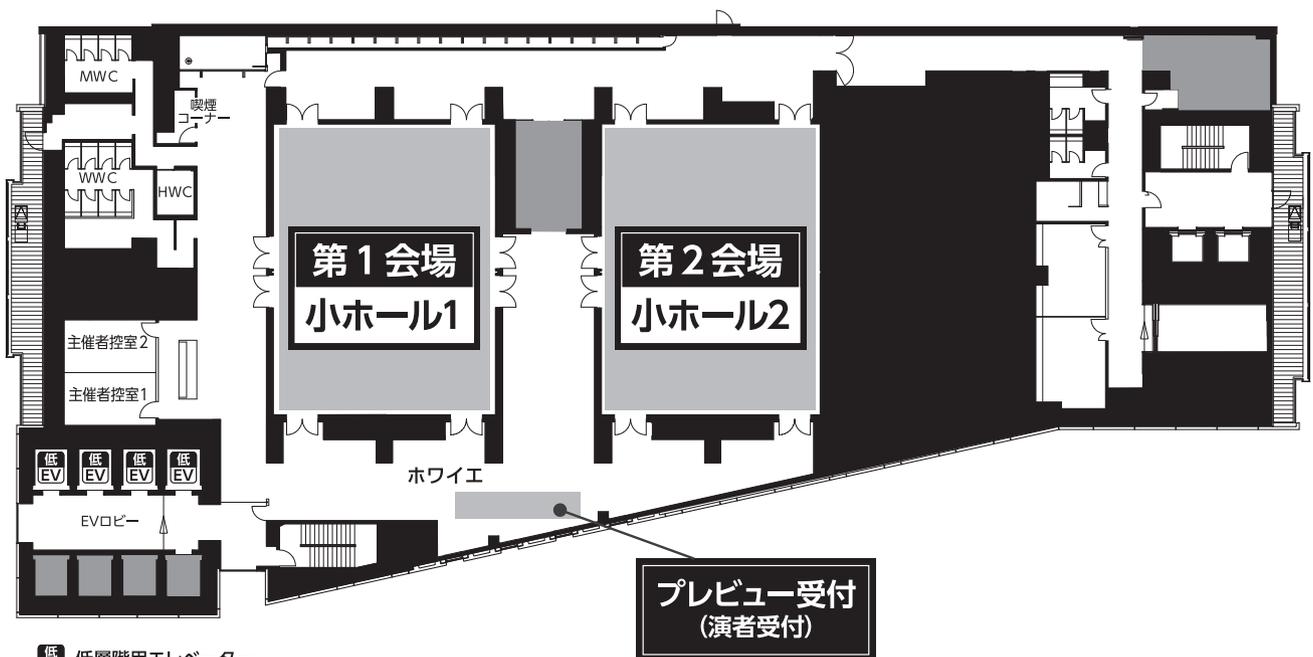
会場図

6階



低EV 低層階用エレベーター (停止階：地下、1F～8F)

5階



低EV 低層階用エレベーター (停止階：地下、1F～8F)

 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、6F 601 展示場内にて行います。
当日、参加登録費を参加受付にてお支払いください。

◇ 参加登録受付

9月21日(土) 9:00～19:00
9月22日(日) 7:45～17:00
9月23日(月:祝) 7:45～16:00

◇ 参加登録費

理事・評議員・非会員	12,000円
会員	10,000円
大学院生	6,000円 (社会人学生は除く。学生証の提示が必要となります。)
意見交換会費(9月22日)	5,000円

※現金のみのお取り扱いとなります。

※学部生の方は無料となります。学生証を提示ください。

◇ 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28回学会大会ホームページに掲載いたします。

追加にて抄録集をご希望の方には、1冊2,000円にて販売いたします。(数量に限りあり)

◇ 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

参加受付付近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。

9月21日(土) 9:00～20:40
9月22日(日) 7:45～19:00
9月23日(月:祝) 7:45～18:00

3. 意見交換会

日 時：9月22日（日） 19：00～20：30

会 場：キャッスルプラザ 4F 鳳凰の間（北）

※別会場となります。ウインクあいちより徒歩2～3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（参加受付付近・小ホールロビー）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

◇ 座長受付

ご担当セッション開始10分前までに、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。

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分前までに、講演会場内の右前方の「進行席」までお越しください。

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

◇ 発表時間

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

第1会場、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

3. ポスター発表

◇ 座長受付

ご担当のセッションの開始10分前までにポスター会場内のポスター受付にお越しください。座長用のリボンをお渡しいたします。

◇ 発表時間

発表・討論の時間は、発表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・QCWS集会・学会賞

◇ 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。(Windows版 PowerPoint 2007、2010、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。

※ 発表スライドは、従来サイズ(4:3)となります。

※ 発表者ツールのご使用はいただけません。

◇ 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5F「プレビュー受付」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、5F「プレビュー受付」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。

【ノートパソコンを持ち込まれる際の留意事項】

- 1) 試写用モニターとお持込みのパソコンとの接続確認をいたします。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。

◇ 講演時間

あらかじめご連絡いたしました時間をお願いいたします。

◇ 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

<p>日本組織適合性学会 COI 開示</p> <p>発表者名: 組織太郎、東京次郎、◎京都三郎(◎代表者)</p>
<p>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。</p>

(様式1-A) 申告すべきCOI状態(過去1年)がある場合

<p>日本組織適合性学会 COI 開示</p> <p>発表者名: 組織太郎、東京次郎、◎京都三郎(◎代表者)</p>	
<p>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、</p> <p>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:</p>	<p>開示すべき内容がある項目のみ記載</p> <p>(記載例) 講演料: ○○社 原稿料: △△社 奨学寄付金: □□社</p>

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。(Windows版 PowerPoint 2007、2010、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。

※ 発表スライドは、従来サイズ(4:3)となります。

※ 発表者ツールのご使用はいただけません。

◇ 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、発表30分前までに5F「プレビュー受付」までご持参ください。スライドはその場で試写し、ご確認いただけます。

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、5F「プレビュー受付」までお越しください。スライドはその場で試写し、ご確認いただけます。

※ 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3分、学術奨励賞候補口演は発表10分、討論5分です。時間厳守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

【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5Fプレビュー受付にて動作確認後、セッション開始15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。
- 5 会場で用意するPCケーブルコネクタの形状は、D-sub15ピン(ミニ)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。
- 6 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。
- 7 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5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(日) 10:00~11:15
会 場	小ホール1(5F)
授 与	9月22日(日) 19:00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

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、

<ul style="list-style-type: none"> 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: 	<p style="text-align: center;">開示すべき内容がある項目のみ記載</p> <p style="text-align: center;">(記載例)</p> <p>講演料: ○○社 原稿料: △△社 奨学寄付金: □□社</p>
---	--

3. ポスター発表

◇ 掲示期間

できるだけ9月21日(土)~9月23日(月:祝)の3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(土)	10:00~17:00
	9月22日(日)	8:30~12:00
閲 覧	9月21日(土)	10:00~18:00
	9月22日(日)	8:30~17:30
	9月23日(月:祝)	8:30~13:00
発表・討論	9月22日(日)	17:30~18:45 ※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23日(月:祝)	13:00~17:00

◇ 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。発表時に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 (W20cm×H20cm) 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等は、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W90cm×H160cm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表示する

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奨学金寄付金: 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 奨学金寄付金: □□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21日(土) 10:30~12:30

会 場: ウィンクあいち 5F 小ホール1

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

受講証明書: 認定制度に関わる受講証明書は、会場入口の受付にて受講者1人につき1枚を発行いたします。

各自で所属、氏名を記入していただき、講習会終了時に回収致します。途中退出、中途入場の場合は受講証明書を発行できませんので、ご注意ください。

内 容: 座長 椎名 隆 (東海大学医学部医学科基礎医学系分子生命科学)

1) HLAの基礎知識 - 認定試験問題から -

木村 彰方 (東京医科歯科大学・統合研究機構・リサーチコアセンター)

2) HLA抗体検査の判定基準と結果の解釈について

中島 文明 (日本赤十字社 血液事業本部 中央血液研究所)

3) 臍帯血バンク事業の現状と将来展望

木村 貴文 (日本赤十字社近畿ブロック血液センター)

◇ 認定制度指導者講習会

第28回日本組織適合性学会大会中の下記の教育講演(認定HLA検査技術者講習会)、特別講演3企画、シンポジウム2企画、合計6企画から、4企画以上の受講をもって、指導者新規申請および更新申請に必要な講習を受講したものと認めます。会場入口に用意されている、受講者記帳名簿へのサインをもって受講証明といたします。

内 容：1) 教育講演(認定HLA技術者講習会を兼ねる)

9月21日(土) 10:30~12:30

座長 椎名 隆(東海大学医学部医学科基礎医学系分子生命科学)

① 木村 彰方(東京医科歯科大学・統合研究機構・リサーチコアセンター)

「HLAの基礎知識－認定試験問題から－」

② 中島 文明(日本赤十字社 血液事業本部 中央血液研究所)

「HLA抗体検査の判定基準と結果の解釈について」

③ 木村 貴文(日本赤十字社近畿ブロック血液センター)

「臍帯血バンク事業の現状と将来展望」

2) 特別講演Ⅰ：9月22日(日) 11:15~12:15

Fans Claas (Leiden University Medical Center)

3) 特別講演Ⅱ：9月22日(日) 15:10~16:10

仲野 徹(大阪大学大学院・医学系研究科・病理学)

4) シンポジウムⅢ：9月23日(月：祝) 10:30~12:00

「動物MHC研究 臨床へのチャレンジ」

5) 特別講演Ⅲ：9月23日(月：祝) 13:15~14:15

Eric Spierings (University Medical Center Utrecht)

6) シンポジウムⅣ：9月23日(月：祝) 14:15~16:15

「新たな移植医療の創出に向けて～造血幹細胞移植と臓器移植の合同シンポジウム～」

◇ 23rd QCWS 集会

日 時：9月21日(土) 13:30~16:00

会 場：ウインクあいち 5F 小ホール1

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、事前申し込みされていない方は、QCWS集会終了後に発行費2,000円(1名)で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ください。

QCWS集会プログラム

タイピング結果解析 (13:30~14:40)

- 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)
- DNA-QCに関する質疑応答

休 憩 (14:40~14:50)

抗体検査結果解析 (14:50~16:00)

- 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 仮想クロスマッチ
 - 7 日本移植学会連携 全血クロスマッチ
 - 8 総合解析
- 抗体-QCに関する質疑応答

◇ 認定制度 模擬試験

日 時：9月21日(土) 16:30～17:30
会 場：ウインクあいち 5F 小ホール2

◇ 認定制度 本試験

日 時：9月21日(土) 16:30～17:30
会 場：ウインクあいち 9F 907会議室

◇ 認定制度 面接試験

日 時：9月21日(土) 17:30～18:30
会 場：ウインクあいち 5F 主催者控室2

◇ 認定試験合格者・更新者の発表

認定試験合格者ならびに更新者は9月21日(土) 19:00に5F小ホールロビー(小ホール1と2の間)、6F参加受付付近に掲示します。

◇ 認定証授与のご案内

認定証(新規分、更新分)の授与は、9月22日(日) 14:10～17:10に5F楽屋501(大会本部)にて行います。

◇ 初心者講習会(講義)

日 時：9月21日(土) 18:30～19:10
会 場：ウインクあいち 5F 小ホール1

◇ 初心者講習会①『検査の基礎』

日 時：9月21日(土) 19:20～20:30
会 場：ウインクあいち 9F 907会議室

◇ 初心者講習会②『臓器移植(検査)』

日 時：9月21日(土) 19:20～20:30
会 場：ウインクあいち 5F 小ホール1

◇ 初心者講習会③『臓器移植(臨床医)』

日 時：9月21日(土) 19:20～20:30
会 場：ウインクあいち 5F 小ホール2

◇ 会議等日程

理事会	9月21日(土)	7:30～9:30	9F 907会議室
評議員会	9月21日(土)	9:30～10:30	5F 小ホール2
QCWS部会	9月21日(土)	12:30～13:30	9F 907会議室
QCWS集会	9月21日(土)	13:30～16:00	5F 小ホール1
認定制度委員会	9月21日(土)	17:30～19:00	9F 907会議室
総会	9月22日(日)	13:40～14:10	5F 小ホール1
認定証授与	9月22日(日)	14:10～17:10	5F 楽屋501
将来構想委員会	9月23日(月:祝)	7:30～8:30	9F 907会議室

◇ 企業展示

日 時：9月21日(土) 10:00～18:00
 9月22日(日) 8:30～17:00
 9月23日(月:祝) 8:30～15:00
 会 場：ウインクあいち 6F 602～604展示場内

◆ 事務局・問い合わせ先 ◆

◇ 大会事務局

第28回日本組織適合性学会大会 事務局
 愛知医科大学外科学講座(腎移植外科)
 〒480-1195
 愛知県長久手市岩作雁又1番地1
 TEL: 0561-62-3311
 E-mail: jshi2019@aichi-med-u.ac.jp

◇ 学術集会運営事務局

株式会社セントラルコンベンションサービス
 〒460-0008
 愛知県名古屋市中区栄三丁目19番28号
 TEL: 052-269-3181
 E-mail: jshi28@ccs-net.co.jp

令和元年9月21日(土)

会場	7:30	8:00	9:00	10:00	11:00	12:00	13:00
第1会場 5階 小ホール1					10:30~12:30 教育講演 (HLA 検査技術者講習会) 座長: 椎名 隆 演者: 木村 彰方、中島 文明、木村 貴文		
第2会場 5階 小ホール2				9:30~10:30 評議員会	第1会場 中継		12:30~13:30 ランチョンセミナーⅠ 演者: 田中 秀則、尾本 和也 共催: 株式会社ベリタス
主催者控室2 5階							
602・603・604 6階				ポスター閲覧/掲示 企業展示			
907 9階		7:30~9:30 理事会					12:30~13:30 QCWS 部会

令和元年9月22日(日)

会場	7:30	8:00	9:00	10:00	11:00	12:00	13:00
第1会場 5階 小ホール1		開 会 式	8:30~10:00 シンポジウムⅠ 臨床中のHLA検査 ~第23回ワークショップ レポートとそこから広がる臨床応用~ 座長: 高 陽淑、橋口 裕樹 演者: 黒田 ゆかり、石塚 敏、高橋 大輔、杉本 達哉、宮本 京子	10:00~11:15 学術奨励賞候補口演 座長: 一戸 辰夫	11:15~12:15 特別講演Ⅰ The highly sensitized patient: prevention and transplantation. 座長: 小林 孝彰 演者: Frans H.J.Claas		12:30~13:30 ランチョンセミナーⅡ 演者: Wietse Mulder, Charles Khor Seik-Soon, Eric Spierings 共催: 株式会社理研ジェネシス/GenDx社
第2会場 5階 小ホール2			第1会場 中継			12:30~13:30 ランチョンセミナーⅢ 演者: 岩崎 研太、鳴海 俊治 共催: /バルティスファーマ株式会社	
主催者控室2 5階							
602・603・604 6階			ポスター閲覧 企業展示				
907 9階							

令和元年9月23日(月:祝)

会場	7:30	8:00	9:00	10:00	11:00	12:00	13:00
第1会場 5階 小ホール1			8:30~9:30 一般口演3 疾患・基礎免疫 座長: 土屋 尚之、宮寺 浩子	9:30~10:30 シンポジウムⅡ キャリア支援キックオフシン ポジウム~ニーズを探る~ 座長: 成瀬 妙子、宮川 卓 演者: 黒木 喜美子、王寺 典子	10:30~12:00 シンポジウムⅢ 動物MHC研究 臨床へのチャレンジ 座長: 椎名 隆、森島 聡子 演者: 宮前 二朗、杉田 直、岩瀬 勇人		13:15~
第2会場 5階 小ホール2			8:30~9:30 一般口演4 移植(基礎・臓器)① 座長: 佐藤 滋、橋本 光男	第1会場 中継			12:10~13:10 ランチョンセミナーⅣ 演者: 石田 英樹 共催: 中外製薬株式会社
主催者控室2 5階							
602・603・604 6階			ポスター閲覧 企業展示				
907 9階		7:30~8:30 将来構想委員会					

14:00	15:00	16:00	17:00	18:00	19:00	20:00
13:30~16:00 23rd QCWS集会					18:30~19:10 初心者講習会 (講義) ①②③	19:20~20:30 初心者講習会② 臓器移植(検査)
第1会場 中継			16:30~17:30 認定制度 (模擬試験)			19:20~20:30 初心者講習会③ 臓器移植(臨床医)
				17:30~18:30 新規認定指導者 面接試験		
ポスター閲覧 企業展示						
			16:30~17:30 認定制度 (本試験)	17:30~19:00 認定制度委員会		19:20~20:30 初心者講習会① 検査の基礎

14:00	15:00	16:00	17:00	18:00	19:00	20:00
13:40~14:10 総会 学術賞 授与式	14:10~15:00 学会賞受賞講演 座長：徳永 勝士 演者：西村 泰治	15:10~16:10 特別講演Ⅱ エビジェネティクスと医学 座長：高見 昭良 演者：仲野 徹	16:10~17:10 一般口演1 技術・方法 座長：田中 秀則、細道 一善			19:00~ 意見交換会 (キャッスルプラザ) ※ウイंकあいちより徒歩2~3分
第1会場 中継			16:10~17:10 一般口演2 動物 座長：間 陽子、安藤 麻子			
ポスター閲覧 企業展示				ワイン 企画	17:30~18:45 ポスター発表 1, 2, 3, 4	
				ポスター1 座長：太田 正徳 ポスター2 座長：平山 謙二 ポスター3 座長：剣持 敬 ポスター4 座長：吉田 一成		

14:00	15:00	16:00	17:00	18:00	19:00	20:00
14:15 特別講演Ⅲ T-cell epitopes in transplantation 座長：徳永 勝士 演者：Eric Spierings	14:15~16:15 シンポジウムⅣ 新たな移植医療の創出に向けて 造血幹細胞移植と臓器移植の合同シンポジウム 座長：一戸 辰夫、湯沢 賢治 演者：堀田 記世彦、大段 秀樹、高見 昭良、一戸 辰夫		16:20~17:20 一般口演5 移植(臨床・臓器)② 座長：小倉 靖弘、宮本 京子	表彰式 閉会式		
第1会場 中継			16:20~17:20 一般口演6 移植(造血幹・細胞)③ 座長：村田 誠、藤原 孝記			
ポスター閲覧/撤去 企業展示(～15:00まで)						

第28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

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。

寄附協賛

医療法人 梅田アンドアソシエイツ
医療法人光寿会
医療法人済衆館
医療法人杉山会
医療法人生寿会 五条川リハビリテーション病院
医療法人敬生会高井病院
医療法人有仁会 守山友愛病院

旭化成ファーマ株式会社
アステラス製薬株式会社
株式会社エスアールエル
グラクソ・スミスクライン株式会社
中外製薬株式会社

企業展示

株式会社イムコア
株式会社エスアイエス・パートナーズ
ジェノダイブファーマ株式会社
株式会社ベリタス
株式会社理研ジェネシス／GenDx社
湧永製薬株式会社

共催会社

中外製薬株式会社
ノバルティス ファーマ株式会社
株式会社ベリタス
株式会社理研ジェネシス／GenDx社

2019年9月6日 現在

プログラム

特別講演 I**9月22日(日) 11:15~12:15**第1会場 5階 小ホール1

座長：小林 孝彰(愛知医科大学 外科学講座(腎移植外科))

SL-I The highly sensitized patient: prevention and transplantation.

Frans H.J.Claas

Dept. Immunohaematology and Blood Transfusion, Leiden University Medical Center, Leiden,
the Netherlands & University of Antwerp, Antwerp, Belgium

特別講演 II**9月22日(日) 15:10~16:10**第1会場 5階 小ホール1

座長：高見 昭良(愛知医科大学 内科学講座(血液内科))

SL-II エピジェネティクスと医学

仲野 徹

大阪大学大学院・医学系研究科・病理学

特別講演 III**9月23日(月:祝) 13:15~14:15**第1会場 5階 小ホール1

座長：徳永 勝士(国立国際医療研究センター)

SL-III T-cell epitopes in transplantation

Eric Spierings

Center for Translational Immunology, University Medical Center Utrecht, Utrecht, The Netherlands

シンポジウムⅠ

9月22日(日) 8:30～10:00

第1会場 5階 小ホール1

臨床の中のHLA検査 ～第23回ワークショップレポートとそこから広がる臨床応用～

座長：高 陽淑(日本赤十字社 近畿ブロック血液センター)
橋口 裕樹(福岡赤十字病院 移植センター 移植細胞研究課)

臨床の中のHLA検査～第23回ワークショップレポートとそこから広がる臨床応用～

高 陽淑¹、橋口 裕樹²¹ 日本赤十字社 近畿ブロック血液センター² 福岡赤十字病院

SI-1 DNA-QCWSの概要報告

黒田 ゆかり

日本赤十字社 九州ブロック血液センター

SI-2 抗体-QCWSの概要報告

石塚 敏

東京女子医科大学 中央検査部 移植関連検査室

SI-3 バーチャルクロスマッチ～輸血～

高橋 大輔

日本赤十字社血液事業本部中央血液研究所 研究開発部

SI-4 バーチャルクロスマッチ～造血幹細胞移植のHLA検査～

杉本 達哉

東海大学医学部附属病院

SI-5 バーチャルクロスマッチ～臓器移植部門～

宮本 京子

九州大学病院 遺伝子・細胞療法部

コメント

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)

齋藤 満

秋田大学医学部附属病院 泌尿器科

シンポジウムⅡ

9月23日(月:祝) 9:30～10:30

第1会場 5階 小ホール1

キャリア支援キックオフシンポジウム～ニーズを探る～

座長：成瀬 妙子(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)
宮川 卓(公益財団法人 東京都医学総合研究所 精神行動医学研究分野)

SII-1 WG設立の目的と経緯

成瀬 妙子(キャリア支援WGリーダー)

SII-2 アンケートの概略説明

宮川 卓(キャリア支援WGリーダー)

SII-3 キャリアパス関連アンケート結果の報告

黒木 喜美子¹、石塚 敏²、王寺 典子³、坂本 慎太郎⁴、奥平 裕子⁶、藤井 明美⁵、宮川 卓⁷、成瀬 妙子^{8,9}

¹ 北海道大学薬学研究院

² 東京女子医科大学病院

³ 奈良県立医科大学

⁴ 名古屋第二赤十字病院

⁵ 県立広島病院

⁶ (株)ジェノダイブファーマ

⁷ 東京都医学総合研究所

⁸ 東京医科歯科大学難治疾患研究所

⁹ 長崎大学熱帯医学研究所

SII-4 ダイバーシティ関連アンケート結果の報告

王寺 典子¹、石塚 敏²、奥平 裕子³、坂本 慎太郎⁴、黒木 喜美子⁵、藤井 明美⁶、宮川 卓⁷、成瀬 妙子^{8,9}

¹ 奈良県立医科大学

² 東京女子医科大学病院

³ (株)ジェノダイブファーマ

⁴ 名古屋第二赤十字病院

⁵ 北海道大学大学院

⁶ 県立広島病院

⁷ 東京都医学総合研究所

⁸ 東京医科歯科大学難治疾患研究所

⁹ 長崎大学熱帯医学研究所

会場参加型パネルディスカッション

シンポジウムⅢ

9月23日(月:祝) 10:30~12:00

第1会場 5階 小ホール1

動物MHC研究 臨床へのチャレンジ

座長：椎名 隆(東海大学医学部医学科基礎医学系 分子生命科学)

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))

SIII-1 イヌとネコのMHC研究の現状と先端獣医療への展望

宮前 二郎¹、岡野 雅春²、森友 忠昭²

¹ 岡山理科大学獣医学部 免疫学講座

² 日本大学獣医学研究科 魚病/比較免疫学研究室

SIII-2 カニクイザルiPS網膜色素上皮細胞移植の解析と臨床への取り組み

杉田 直

理化学研究所 生命機能科学研究センター

SIII-3 異種移植の臨床応用：ブタMHC制御の重要性

岩瀬 勇人¹、原 秀孝¹、山本 貴之¹、David K.C. Cooper¹、小林 孝彰²

¹ University of Alabama at Birmingham (UAB), Department of Surgery, Xenotransplantation Program

² 愛知医科大学 外科学講座(腎移植外科)

シンポジウムⅣ 9月23日(月:祝) 14:15～16:15 第1会場 5階 小ホール1
 新たな移植医療の創出に向けて 造血幹細胞移植と臓器移植の合同シンポジウム

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)
 湯沢 賢治(独立行政法人国立病院機構 水戸医療センター 臓器移植外科)

SIV-1 免疫寛容誘導の臨床応用と将来展望

堀田 記世彦¹、河合 達郎^{2,3}

¹北海道大学病院 泌尿器科

²マサチューセッツ総合病院, Center for Transplantation Sciences

³ハーバード大学医学部

SIV-2 臓器移植における precision medicine の導入と個別化医療

大段 秀樹

広島大学 消化器・移植外科学

SIV-3 造血幹細胞移植における機能的遺伝子変異

高見 昭良

愛知医科大学医学部 内科学講座(血液内科)

SIV-4 網羅的免疫シーケンスによる造血細胞移植後の免疫再構築の解析

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

総合討論

コメント

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

学会賞受賞講演 9月22日(日) 14:10～15:00 第1会場 5階 小ホール1

座長：徳永 勝士(国立国際医療研究センター)

臨床応用をめざしたHLAの機能解析

西村 泰治

熊本大学 大学院生命科学研究所 免疫識別学分野

教育講演 9月21日(土) 10:30～12:30 第1会場 5階 小ホール1

座長：椎名 隆(東海大学医学部医学科基礎医学系 分子生命科学)

EL-1 HLAの基礎知識 - 認定試験問題から -

木村 彰方

東京医科歯科大学・統合研究機構・リサーチコアセンター

EL-2 HLA抗体検査の判定基準と結果の解釈について

中島 文明

日本赤十字社 血液事業本部 中央血液研究所

EL-3 臍帯血バンク事業の現状と将来展望

木村 貴文

日本赤十字社近畿ブロック血液センター

ランチョンセミナー I

9月21日(土) 12:30～13:30

第2会場 5階 小ホール2

エピトープ解析から見えてきた物

座長：古澤 美由紀(東京女子医科大学 泌尿器科)

LSI-1 抗HLA抗体のエピトープ – 造血幹細胞移植症例で得られた情報 –

田中 秀則

公益財団法人 HLA研究所

LSI-2 腎移植におけるエピトープ解析から示唆されること尾本 和也^{1,2}¹東京女子医科大学泌尿器科²医療法人社団ときわ会 余丁町クリニック

(共催：株式会社ベリタス)

ランチョンセミナー II

9月22日(日) 12:30～13:30

第1会場 5階 小ホール1

座長：近藤 直人(株式会社理研ジェネシス 代表取締役社長)

LSII-1 Sensitive strategies for high-resolution HLA typing and accurate chimerism monitoring to support hematopoietic stem cell transplantation

Wietse Mulder PhD, Erik Rozemuller PhD, Evelien Bouwmans PhD, Maarten Penning PhD

GenDx

LSII-2 Identification of novel HLA alleles by combination of short-read and long-read NGS-based HLA typing systems

Charles Khor Seik-Soon

Genome Medical Science Project, National Center for Global Health and Medicine, Tokyo, Japan.

LSII-3 Accurate typing supporting solid organ and stem cell transplantation

Eric Spierings, PhD.

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

(共催：株式会社理研ジェネシス/GenDx社)

ランチョンセミナーⅢ 9月22日(日) 12:30～13:30 第2会場 5階 小ホール2
腎移植の長期生着・生存達成に向けて

座長：石田 英樹(東京女子医科大学 泌尿器科・移植管理科)

LSIII-1 mTORによるサイトカイン制御

岩崎 研太

愛知医科大学医学部腎疾患・移植免疫学

LSIII-2 腎移植における de novo DSA と抗体関連型拒絶の対策

鳴海 俊治

名古屋第二赤十字病院 腎臓病総合医療センター 移植外科

(共催：ノバルティス ファーマ株式会社)

ランチョンセミナーⅣ 9月23日(月:祝) 12:10～13:10 第2会場 5階 小ホール2
世界における臓器移植レジメンでのMMFの位置付け

座長：渡井 至彦(名古屋第二赤十字病院 移植外科)

LSIV-1 世界における臓器移植レジメンでのMMFの位置付け

石田 英樹

東京女子医科大学 移植管理科

(共催：中外製薬株式会社)

23rd QCWS集会 9月21日(土) 13:30～16:00 第1会場 5階 小ホール1

タイピング結果解析 (13:30～14:40)

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

井上 新吾(沖縄県立中部病院)

3 SSOルミネックス法-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-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-Sanger,NGS

奥平 裕子、榎屋 安里(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)

DNA-QCに関する質疑応答

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(14:40～14:50)

抗体検査結果解析 (14:50~16:00)

座長：石塚 敏 (東京女子医科大学病院)

1 試料説明

石塚 敏 (東京女子医科大学病院)

2 FCM法 - FlowPRA

清島 久美 (九州大学病院)

3 抗体ルミネックス法 - LABScreen

成海 仁在 (南和歌山医療センター)

4 抗体ルミネックス法 - WAKFlow

前島 理恵子 (帝京大学医学部附属病院)

5 抗体ルミネックス法 - LIFECODES

小山 暁史 (東海大学医学部附属病院)

6 仮想クロスマッチ

宮城 徹 (日本赤十字社 関東甲信越ブロック血液センター)

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

石塚 敏 (東京女子医科大学病院)

抗体-QCに関する質疑応答

石塚 敏 (東京女子医科大学病院)

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（日）10:00～11:15

第1会場 5階 小ホール1

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 古代縄文人ゲノムおよび現代日本人集団ゲノムに基づく縄文人のHLA型の推定

○渡部 裕介¹、覺張 隆史²、中 伊津美¹、Khor Seik Soon³、澤井 裕美⁴、人見 祐基⁵、
西田 奈央³、徳永 勝士³、太田 博樹¹、大橋 順¹¹ 東京大学大学院 理学系研究科² 金沢大学 新学術創成研究機構³ 国立国際医療研究センター⁴ 日本赤十字社⁵ 星薬科大学 生物化学域

PL-2 HLA class II領域に作用したオセアニア地域特異的な自然選択

○一色 真理子¹、中 伊津美¹、渡部 裕介¹、木村 亮介²、古澤 拓郎³、夏原 和美⁴、
山内 太郎⁵、中澤 港⁶、石田 貴文¹、稲岡 司⁷、松村 康弘⁸、Eddie Ricky⁹、大塚 柳太郎¹⁰、
大橋 順¹¹ 東京大学大学院理学系研究科² 琉球大学医学研究科³ 京都大学大学院アジア・アフリカ地域研究研究科⁴ 東邦大学看護学部⁵ 北海道大学大学院保健科学研究院⁶ 神戸大学大学院保健学研究科⁷ 佐賀大学農学部⁸ 文教大学健康栄養学部⁹ National Gizo Hospital, Ministry of Health and Medical Services¹⁰ 自然環境研究センター

PL-3 がんの抗PD-1抗体療法との併用に有効なマウスMHC結合性ネオ抗原ペプチドワクチンの開発

○上田 翔平^{1,2}、入江 厚¹、千住 覚¹、江藤 正俊²、西村 泰治¹¹ 熊本大学大学院 生命科学研究部 免疫識別学分野² 九州大学 大学院医学研究院 泌尿器科学分野

PL-4 非血縁者間骨髄移植におけるHLA遺伝子全領域の多型と急性GVHDとの関連

○鈴木 進悟¹、椎名 隆¹、伊藤 さやか¹、重成 敦子¹、平野 隆²、森島 聡子³、森島 泰雄⁴¹ 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 愛知医科大学医学部

PL-5 腎移植周術期の輸血はde novo DSA産生に影響を与えるか？

○齋藤 満¹、藤山 信弘²、提箸 隆一郎¹、齋藤 拓郎¹、山本 竜平¹、奈良 健平¹、神田 壮平¹、
沼倉 一幸¹、成田 伸太郎¹、井上 高光¹、佐藤 滋²、羽瀨 友則¹¹ 秋田大学医学部附属病院 泌尿器科² 秋田大学医学部附属病院 腎疾患先端医療センター

会員研究発表 (口演)

一般口演1 / 技術・方法
9月22日 (日) 16:10~17:10
第1会場 5階 小ホール1

座長：田中 秀則 (公益財団法人HLA研究所)

細道 一善 (金沢大学医薬保健研究域医学系 革新ゲノム情報学分野)

01-1 ICFAの反応が発端となったHLA-Cローカスのnull alleleの解析について

 ○清水 まり恵¹、内田 みゆき¹、高田 慎之介¹、鎌田 裕美¹、猿渡 晃²、平田 康司²、
 高橋 大輔¹、熊本 誠²、中島 文明¹、宮田 茂樹¹、五十嵐 滋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 中四国ブロック血液センター

01-2 FFPEにおけるNGS-Seqcapture法を用いたHLAタイピングの有用性

 ○高田 慎之介、清水 まり恵、鎌田 裕美、内田 みゆき、高橋 大輔、中島 文明、宮田 茂樹、
 五十嵐 滋、佐竹 正博

日本赤十字社 血液事業本部 中央血液研究所

01-3 新たに検出された2種類のhybrid alleleについて

 ○内田 みゆき、清水 まり恵、高田 慎之介、鎌田 裕美、高橋 大輔、中島 文明、宮田 茂樹、
 五十嵐 滋、佐竹 正博

日本赤十字社 血液事業本部 中央血液研究所

01-4 NGSによるHLA (第3区域) タイピング法のSSOルミネックス法との精度および費用・時間対効果における比較—NGS第4区域タイピング法との比較も含めて—

 ○石谷 昭子¹、Smith Anajane²、Geraghty Daniel²
¹ 奈良県立医科大学 未来基礎医学

² Fred Hutchinson Cancer Research Center

01-5 HLA抗体スクリーニング検査において偽陽性が疑われるパネルについての解析

○宮崎 有紀、小島 裕人、杉浦 梓、湊川 遼、西川 美年子、佐治 博夫、田中 秀則

公益財団法人HLA研究所

01-6 Luminex法による抗HLA抗体とFCXM法の反応強度の比較 —nMFIが高値のクラス1抗体について—

○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 / 動物
9月22日 (日) 16:10~17:10
第2会場 5階 小ホール2

座長：間 陽子 (理化学研究所 科技ハブ産連本部)

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)

02-1 家系を用いたネコMHCクラスI遺伝子の多型解析およびハプロタイプの推定

 ○岡野 雅春^{1,2}、鈴木 進悟²、西谷 広平¹、片倉 文彦¹、難波 信一³、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

³ マーブル動物医療センター

- O2-2 ウシ主要組織適合遺伝子複合体の主要なハプロタイプのターゲットリシーケンスによる解析**
- 竹嶋 伸之輔^{1,5}、河村 有理沙¹、石田 茜子¹、村川 雪音¹、Guillermo Giovambattista²、
細道 一善³、間 陽子⁴
- ¹ 十文字学園女子大学 食物栄養学科
² UNLP IGVET
³ 金沢大学 医薬保健研究域医学系
⁴ 理研 科技ハブ産連本部バトンゾーン研究推進プログラム
⁵ 理研 光子工学研究センター光子制御技術開発チーム
- O2-3 乳汁中における牛白血病ウイルスの感染性評価とウシ主要組織適合抗原との関連性**
- 間 陽子^{1,3}、綿貫 園子³、佐藤 洋隆¹、白 ランラン²、陸 拾七¹、佐藤 礼一郎⁴、
村上 裕信⁴、石崎 宏⁵、竹嶋 伸之輔^{2,6}
- ¹ 理研科技ハブ産連本部バトンゾーン研究推進プログラム
² 理研光子工学研究センター光子制御技術開発チーム
³ 東京大学大学院農学生命科学研究科
⁴ 麻布大学獣医学部
⁵ 農研機構畜産研究部門
⁶ 十文字学園女子大学食物栄養学科
- O2-4 牛白血病ウイルス感染拡大阻止のための簡便な採材法を用いた BoLA タイピング技術確立への試み**
- 朝治 桜子¹、奥平 裕子¹、榎屋 安里¹、浅見 啓子¹、陸 拾七²、白 らんらん²、川島 敬二³、
砂長 伸司⁴、石崎 宏⁵、安藤 麻子¹、間 陽子²、猪子 英俊¹
- ¹ ジェノダイブファーマ株式会社
² 国立研究開発法人理化学研究所
³ 群馬県東部家畜保健衛生所
⁴ 群馬県畜産試験場
⁵ 農研機構 畜産研究部門
- O2-5 抵抗性・感受性MHC (BoLA) アレル保有牛のBLV垂直・水平感染リスクの評価**
- 陸 拾七¹、白 ランラン²、佐藤 洋隆¹、米山 洲二³、猪熊 道仁⁴、篠崎 康雄⁵、安田 杏菜⁶、
安田 奏平⁶、竹嶋 伸之輔^{2,7}、間 陽子¹
- ¹ 理研科技ハブ産連本部バトンゾーン研究推進プログラム
² 理研光子工学研究センター光子制御技術開発チーム
³ 栃木県県央家畜保健衛生所
⁴ 千葉県中央家畜保健衛生所
⁵ 千葉県南部家畜保健衛生所
⁶ 埼玉県熊谷家畜保健衛生所
⁷ 十文字学園女子大学食物栄養学科
- O2-6 Association study between bovine leukocyte antigen DRB3 allele and bovine leukemia virus-induced lymphoma in Japanese Holstein cattle**
- 羅 傑文^{1,2}、陸 拾七³、斎藤 督¹、竹嶋 伸之輔^{1,4}、間 陽子^{2,3}
- ¹ 理研光子工学研究センター光子制御技術開発チーム
² 東京大学大学院農学生命科学研究科
³ 理研科技ハブ産連本部バトンゾーン推進プログラム
⁴ 十文字学園女子大学食物栄養学科

一般口演3 / 疾患・基礎免疫

9月23日(月:祝) 8:30~9:30

第1会場 5階 小ホール1

座長：土屋 尚之(筑波大学医学医療系 分子遺伝疫学)
 宮寺 浩子(筑波大学医学医療系 生命医科学域)

O3-1 ネオアンチゲン特異的TCR同定を目的とした迅速スクリーニング法の開発

○加藤 大悟^{1,2}、清谷 一馬³、中村 祐輔³、野々村 祝夫¹¹ 大阪大学医学部 泌尿器科² 大阪大学医学部 泌尿器癌免疫治療学³ がん研究会 がんプレシジョン医療研究センター

O3-2 高い自己複製能とメモリー機能を持つ新たなT細胞サブセットの網羅的T細胞受容体 (TCR) 解析

○川瀬 孝和¹、吉田 奈央²、田辺 季佐²、小林 美咲²、長谷川 七穂²、北浦 一孝³、
鈴木 隆二³、一戸 辰夫¹¹ 広島大学原爆放射線医科学研究所 血液・腫瘍内科研究分野² 広島大学医学部医学科³ Repertoire Genesis株式会社

O3-3 ドナー特異的抗体 (DSA) 検出に向けたヒト化マウスの作製

○野田 貴幸^{1,2}、岩崎 研太³、三輪 祐子³、小林 孝彰²¹ 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・移植免疫学寄附講座

O3-4 原発性胆汁性胆管炎 (PBC) 感受性遺伝子領域を対象とした機能的遺伝子多型 (causal variant) の同定

○人見 祐基^{1,3}、河合 洋介^{2,3}、植野 和子^{2,3}、西田 奈央²、川嶋 実苗⁴、相葉 佳洋⁵、
築地 信¹、長崎 正朗^{6,7}、中村 稔^{5,8}、徳永 勝士^{2,3}¹ 星薬科大学 微生物学研究室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³ 東京大学 大学院医学系研究科 人類遺伝学分野⁴ 科学技術振興機構⁵ 長崎医療センター 臨床研究センター⁶ 東北大学 東北メディカル・メガバンク機構 (ToMMo)⁷ 京都大学 学際融合教育研究推進センター スーパーグローバルコース医学生命系ユニット⁸ 長崎大学 大学院医歯薬学総合研究科 新興感染症病態制御学系専攻 肝臓病学講座

O3-5 サイトメガロウイルス前部ぶどう膜炎患者のKiller Cell Immunoglobulin-like Receptor とリガンドの解析

○八幡 信代^{1,2,3,4}、Siak Jay^{2,4,5}、田中 秀則⁶、小島 裕人⁶、Chee Soon-Phaik^{2,4,5}、川野 庸一⁷、
八幡 真人⁵、園田 康平⁸¹ 九州大学大学院医学研究院眼病理イメージング講座² シンガポール眼科研究所³ Duke-NUS Medical School⁴ シンガポール国立眼センター⁵ シンガポール国立大学⁶ HLA 研究所⁷ 福岡歯科大学眼科⁸ 九州大学大学院医学研究院眼科

O3-6 Allele-specific genome editing using the CRISPR/Cas9 system phenocopies alopecia areata symptomatic patched hair loss in mice

○岡 晃¹、鈴木 進吾²、大友 麻子²、大塚 正人²、高木 敦³、込山 悦子³、吉原 渚³、猪子 英俊²、池田 志孝³

¹ 東海大学 総合医学研究所

² 東海大学 医学部基礎医学系分子生命科学

³ 順天堂大学 医学部皮膚科

一般口演4 / 移植 (基礎・臓器) ①

9月23日 (月:祝) 8:30~9:30

第2会場 5階 小ホール2

座長：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)

橋本 光男 (兵庫県立西宮病院 腎疾患総合医療センター)

O4-1 HLA Molecular Mismatch MethodによるHLA class II de novo DSAの解析

○橋本 光男、木下 朋子、藤田 友梨、山中 和明、松村 聡一、今中 岳洋、吉田 栄宏、岸川 英史、西村 憲二

兵庫県立西宮病院 腎疾患総合医療センター

O4-2 de novo DSA産生に影響を及ぼす、レシピエントHLA class II・ドナー peptideの複合体の検討。

○友杉 俊英¹、岩崎 研太²、坂本 慎太郎³、神田 亜希子¹、二村 健太¹、岡田 学¹、平光 高久¹、後藤 憲彦¹、鳴海 俊治¹、渡井 至彦¹、小林 孝彰⁴、Niemann Matthias⁵、Spierings Eric⁶

¹ 名古屋第二赤十字病院 移植内科・移植外科・内分泌外科

² 愛知医科大学 腎疾患・移植免疫学寄附講座

³ 名古屋第二赤十字病院 医療技術部臨床検査科

⁴ 愛知医科大学 腎移植外科

⁵ PIRCHE AG Berlin Germany

⁶ UMC Utrecht The Netherlands

O4-3 既存DSA陽性肝移植症例におけるHLA eplet ミスマッチの検討

○吉澤 淳^{1,2}、菱田 理絵³、万木 紀美子³、小倉 靖弘¹、上本 伸二²

¹ 名古屋大学医学部附属病院 移植外科

² 京都大学医学部附属病院 肝胆膵・移植外科/小児外科

³ 京都大学医学部附属病院 輸血細胞治療部

O4-4 腎移植患者におけるdenovo DSAとHLAクラスII eplet ミスマッチの関連

○山根 宏昭、田中 友加、井手 健太郎、大平 真裕、田原 裕之、森本 博司、田中 飛鳥、田口 和浩、秋本 修志、今岡 祐輝、佐藤 幸毅、井出 隆太、築山 尚史、大段 秀樹

広島大学病院 消化器・移植外科

O4-5 臓器移植後のde novo DSA発症におけるFOXP3遺伝子多型の影響

○田中 友加、井手 健太郎、山根 宏明、田原 裕之、大平 真裕、森本 博司、大段 秀樹

広島大学大学院医系科学研究科 消化器・移植外科学

O4-6 腎移植後サイトメガロウイルス感染に対するHLAマッチ及びKIRリガンドミスマッチの影響

○藤山 信弘¹、三浦 アヤ子¹、齋藤 満²、山本 竜平²、齋藤 拓郎²、沼倉 一幸²、井上 高光²、羽瀧 友則²、佐藤 滋¹

¹ 秋田大学医学部 腎疾患先端医療センター

² 秋田大学医学部 腎泌尿器科学講座

一般口演5 / 移植 (臨床・臓器) ② 9月23日 (月:祝) 16:20~17:20 第1会場 5階 小ホール1

座長：小倉 靖弘 (名古屋大学医学部附属病院 移植外科)
宮本 京子 (九州大学病院 遺伝子・細胞療法部)

- 05-1 生検サンプルからHLA typingを行い、de novo DSAの有無を診断しえた脳死膵腎同時移植の2例**
○會田 直弘、伊藤 泰平、栗原 啓、河合 昭浩、劍持 敬
藤田医科大学医学部 移植・再生医学
- 05-2 腎移植後抗体関連性拒絶治療症例におけるグラフト内ドナー特異的抗HLA抗体の変動**
○杉本 龍亮、原田 俊平、中村 緑佐、昇 修治、牛込 秀隆
京都府立医科大学附属病院 移植一般外科
- 05-3 血液型不適合腎移植後の抗体関連型拒絶反応の臨床像の検討**
○岩見 大基、堀田 記世彦、篠原 信雄
北海道大学大学院医学研究院 腎泌尿器外科学教室
- 05-4 肺移植におけるドナー特異的抗体の検討**
○陳 豊史、合地 史明、大角 明宏、田中 里奈、山田 義人、豊 洋次郎、中島 大輔、濱路 政嗣、伊達 洋至
京都大学医学部大学院 呼吸器外科
- 05-5 小児腎移植患者におけるde novo DSAと抗体関連型拒絶反応の現状**
○日比野 聡¹、小林 孝彰²、笠置 俊希¹、湯澤 壮太郎¹、北形 綾一¹、西村 竜哉¹、田中 一樹¹、藤田 直也¹
¹ あいち小児保健医療総合センター 腎臓科
² 愛知医科大学 腎移植外科
- 05-6 当院における既存抗体陽性腎移植症例に対する脱感作療法の成績**
○井手 健太郎、田原 裕之、大平 真裕、森本 博司、田中 飛鳥、秋本 修志、田中 友加、大段 秀樹
広島大学病院 消化器外科 移植外科

一般口演6 / 移植 (造血幹・細胞) ③ 9月23日 (月:祝) 16:20~17:20 第2会場 5階 小ホール2

座長：村田 誠 (名古屋大学大学院医学系研究科 血液・腫瘍内科学)
藤原 孝記 (帝京大学医療技術学部 臨床検査学科)

- 06-1 HLA-F分子を標的とした免疫療法の開発に向けて**
○王寺-下嶋 典子¹、石谷 昭子²、Geraghty E Daniel³、伊藤 利洋¹
¹ 奈良県立医科大学免疫学講座
² 奈良県立医科大学未来基礎医学講座
³ Fred Hutchinson Cancer Research Center

06-2 MEK阻害剤トラメチニブはMHC不適合マウス臍島移植で臍島毒性を示すことなく拒絶反応を抑制する

○多田 誠一郎¹、穴澤 貴行¹、進藤 岳郎²、山根 佳¹、井ノ口 健太¹、増井 俊彦¹、海道 利実¹、岡島 英明³、角 昭一郎⁴、上本 伸二¹

¹ 京都大学大学院医学研究科 肝胆膵・移植外科

² 京都大学大学院医学研究科 血液・腫瘍内科

³ 金沢医科大学 小児外科

⁴ 京都大学 ウイルス・再生医科学研究所

06-3 ヒト急性移植片対宿主病組織内高頻度T細胞クローンの経時的変化

○岡崎 翔一郎¹、村田 誠¹、小山 大輔²、堺 寿保¹、牛島 洋子¹、鴨下 園子³、奥野 真吾⁴、高木 えり奈⁴、Jakrawadee Julamanee¹、渡邊 慶介¹、今橋 伸彦¹、寺倉 精太郎¹、西田 徹也¹、清井 仁¹

¹ 名古屋大学医学部 血液・腫瘍内科学

² 豊橋市民病院 血液・腫瘍内科

³ 国立長寿医療研究センター 血液内科

⁴ 公立陶生病院 血液・腫瘍内科

06-4 造血細胞移植におけるTLR関連遺伝子多型の重要性

○内野 かおり¹、水野 昌平¹、堀尾 知弘¹、中村 文乃¹、高杉 壮一¹、花村 一朗¹、Lam Vu Quang¹、小寺 良尚¹、J. Luis Espinoza²、鬼塚 真仁³、柏瀬 貢一⁴、森島 泰雄⁵、福田 隆浩⁶、土岐 典子⁷、宮村 耕一⁸、森 毅彦⁹、森下 英理子¹⁰、中尾 眞二¹⁰、高見 昭良¹

¹ 愛知医科大学病院血液内科

² 近畿大学血液膠原病内科

³ 東海大学血液腫瘍内科

⁴ 日本赤十字社 関東甲信越ブロック血液センター

⁵ 愛知県がんセンター血液細胞療法部

⁶ 国立がん研究センター中央病院造血幹細胞移植科

⁷ がん・感染症センター都立駒込病院血液内科

⁸ 名古屋第一赤十字病院血液内科

⁹ 慶応大学病院血液内科

¹⁰ 金沢大学附属病院血液・呼吸器内科

06-5 HLA-KMR assayを用いたHLA半合致造血細胞移植後再発症例における患者特異的HLA欠失の1症例

○小野 智¹、皆川 敬治¹、渡邊 万央¹、川畑 絹代¹、高橋 信久²、大原 喜裕²、小林 正悟²、望月 一弘²、佐野 秀樹²、菊田 敦²、池田 和彦¹

¹ 福島県立医科大学附属病院 輸血・移植免疫部

² 福島県立医科大学附属病院 小児腫瘍内科

06-6 Conserved Extended Haplotype (CEH) を有するHLAホモ接合ドナーからの非血縁さい帯血移植における移植免疫反応

○森島 泰雄^{1,2}、森島 聡子³、村田 誠⁴、有馬 靖佳⁵、内田 直之⁶、熱田 由子⁷、一戸 辰夫⁸、加藤 俊一⁹、諫田 淳也¹⁰

¹ 中部さい帯血バンク

² 愛知医科大学

³ 琉球大学医学部

⁴ 名古屋大学医学部

⁵ 神戸神鋼病院

⁶ 虎ノ門病院

⁷ 日本造血細胞移植データセンター

⁸ 広島大学原爆放射線医科学研究所

⁹ 東海大学医学部

¹⁰ 京都大学医学部

会員研究発表（ポスター）

ポスター1 / 疾患・技術①

9月22日（日）17:30～18:45

6階 602・603・604

座長：太田 正穂（信州大学医学部医学科 内科学第Ⅱ）

- P1-1 PacBio社ロングリードシーケンサーによるHLAタイピング解析に必要な最小サブリード数の見積り**
 ○伊東（内藤） 郁恵、佐藤 哲也、湯原 悟志、林 浩志
 合同会社みらか中央研究所
- P1-2 ナノポアシーケンサー MinION を用いたNGS-HLAタイピング法**
 ○奥平 裕子¹、榎屋 安里¹、朝治 桜子¹、浅見 啓子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
- P1-3 ブシラミン関連膜性腎症患者におけるHLA-DRB1/DQA1/DQB1の頻度解析**
 ○三浦 アヤ子¹、藤山 信弘¹、小松田 敦²、加賀 一²、涌井 秀樹^{2,3}、佐藤 滋¹
¹秋田大学医学部 腎疾患先端医療センター
²秋田大学医学部 血液・腎臓・膠原病内科
³秋田大学理工学部 生命科学科
- P1-4 Comprehensive HLA analysis of Japanese inflammatory bowel disease (IBD)**
 ○Khor Seik-Soon^{1,2}、Yosuke Kawai^{1,2}、Daisuke Okamoto³、Junji Umeno⁴、Yuta Fuyuno⁴、
 Takehiro Torisu⁴、Yoichi Kakuta³、Katsushi Tokunaga^{1,2}
¹Department of Human Genetics, Graduate School of Medicine, The University of Tokyo, Bunkyo-ku, Japan.
²Genome Medical Science Project, National Center for Global Health and Medicine, Tokyo, Japan
³Division of Gastroenterology, Tohoku University Graduate School of Medicine, Sendai, Japan
⁴Department of Medicine and Clinical Science, Graduate School of Medical Sciences, Kyushu University, Fukuoka, Japan
- P1-5 炎症性腸疾患の病型に関わるKIR-HLAペアリング効果**
 ○鈴木 宏¹、城下 智¹、杉浦 亜弓¹、斎藤 博美³、平山 敦大⁴、赤羽 由紀¹、山崎 麻美¹、
 勝山 善彦²、梅村 武司¹、太田 正穂¹
¹信州大学医学部 内科学第二教室
²長野市民病院 薬剤部
³長野市民病院 消化器内科
⁴横浜市立大学附属市民総合医療センター 炎症性腸疾患センター
- P1-6 KIR/HLAは自己免疫性肝炎の疾患感受性、病態進展と関連する**
 ○梅村 武司^{1,2}、城下 智¹、赤羽 由紀¹、山崎 麻美¹、勝山 善彦³、太田 正穂¹
¹信州大学医学部 消化器内科
²信州大学 バイオメディカル研究所
³長野市民病院

ポスター2 / 疾患・技術②

9月22日(日) 17:30~18:45

6階 602・603・604

座長：平山 謙二(長崎大学熱帯医学研究所 免疫遺伝学分野)

P2-1 ベーチェット病眼発作の季節変動とHLA-A*26の相関

○目黒 明¹、山根 敬浩¹、竹内 正樹¹、益尾 清恵²、太田 正穂³、水木 信久¹¹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

P2-2 HLA遺伝子とダニ抗原感作・通年性アレルギー性鼻炎との関連解析

○森井 航¹、酒井 愛子²、木戸口 正典³、宮寺 浩子¹、須磨崎 亮²、藤枝 重治³、野口 恵美子¹¹筑波大学 医学医療系 遺伝医学²筑波大学 医学医療系 小児科³福井大学 耳鼻咽喉科・頭頸部外科学

P2-3 マイクロミニピッグにおけるSLAハプロタイプとCD4遺伝子多型の免疫学的特徴

○松原 達也¹、吉田 亮佑¹、今枝 紀明¹、亀谷 美恵²、矢原 芳博³、大場 恵典¹、北川 均^{1,4}、安藤 麻子²¹岐阜大学 応用生物科学部²東海大学 医学部³日清丸紅飼料株式会社⁴岡山理科大学 獣医学部

P2-4 “絞り込み”GWASによるHBワクチン応答性に関わる宿主因子の同定

○西田 奈央、杉山 真也、土浦 貴代、石川 美由紀、徳永 勝士、溝上 雅史
国立国際医療研究センター ゲノム医科学プロジェクト

P2-5 HLAクラスI発現系とペプチド結合アッセイ系の構築

○宮寺 浩子^{1,2}、Jiang Nian¹、野口 恵美子¹¹筑波大学 医学医療系²国立国際医療研究センター研究所

P2-6 内皮細胞HLA-class II DRとアロ応答するPD-1+CD25+foxp3+CD4 T細胞の機能解析

○岩崎 研太¹、三輪 祐子¹、打田 和治¹、堀見 孔星²、松岡 裕²、小林 孝彰²¹愛知医科大学医学部腎疾患・移植免疫²愛知医科大学外科学講座腎移植外科

ポスター3 / 移植①

9月22日(日) 17:30~18:45

6階 602・603・604

座長：剣持 敬(藤田医科大学医学部 移植・再生医学)

P3-1 生体肺移植術後denovoDSAとHLAeplet mismatchesの検討

○合地 史明¹、陳 豊史¹、尾田 博美¹、横山 雄平¹、池田 政樹¹、上田 聡司¹、栢分 秀直¹、徳野 純子¹、山岸 弘哉¹、田中 里奈¹、山田 義人¹、大角 明宏¹、豊 洋次郎¹、中島 大輔¹、濱路 政嗣¹、万木 紀美子²、菱田 理恵²、前川 平²、伊達 洋至¹¹京都大学附属病院 呼吸器外科²京都大学附属病院 輸血細胞治療部

P3-2 当科におけるドナー特異的抗体陽性レシピエントに対する生体腎移植の短期成績

○西川 晃平、舛井 覚、大和 俊介、渡邊 晋、杉野 友亮、佐々木 豪、加藤 学、吉尾 裕子、
神田 英輝
三重大学医学部 腎泌尿器外科

P3-3 免疫抑制剤の減量により de novo DSA を産生した症例の検討

○奥村 真衣¹、渡邊 恵³、松岡 裕²、堀見 孔星²、三輪 祐子⁴、岩崎 研太⁴、小林 孝彰²
¹ 市立四日市病院外科
² 愛知医科大学腎移植外科
³ レシピエント移植コーディネーター
⁴ 腎疾患移植免疫学寄付講座

P3-4 術前クロスマッチ検査の再検を要した DSA 陽性生体腎移植の1例

○藤田 高史¹、加藤 真史¹、栃木 宏介¹、石田 昇平¹、舟橋 康人¹、松川 宜久¹、後藤 百万¹、
齊藤 尚二²、丸山 彰一²
¹ 名古屋大学医学部 泌尿器科
² 名古屋大学医学部 腎臓内科

P3-5 非血縁者間造血幹細胞移植において新たに導入される HLA 適合検索のロジックについて

○阿部 和真
日本赤十字社血液事業本部

P3-6 ハプロ半合致造血幹細胞移植：Post-CY法の一例

○宮村 耕一、尾崎 正英、後藤 辰徳、森下 喬允、小澤 幸泰
名古屋第一赤十字病院 血液内科

P3-7 抗HLA抗体陽性血液疾患患者における同種造血幹細胞移植後HLA抗体の推移

○禿 蘭子¹、柴田 貴太¹、佐藤 繁樹¹、重松 明男²
¹ 札幌北楡病院 臨床検査科
² 札幌北楡病院 血液内科

ポスター4／移植②

9月22日(日) 17:30～18:45

6階 602・603・604

座長：吉田 一成(北里大学医学部新世紀医療開発センター 臓器移植学)

P4-1 抗HLA抗体検査保険収載に伴う院内体制の整備経験

○盛 和行¹、村上 礼一²、藤田 雄²、石戸 圭之輔³、山本 勇人¹、今井 篤¹、畠山 真吾¹、
橋本 安弘¹、米山 高弘⁴、大山 力^{1,4}
¹ 弘前大学病院 泌尿器科
² 弘前大学病院 循環器腎臓内科
³ 弘前大学病院 消化器外科
⁴ 弘前大学大学院 医学研究科 先進移植再生医学講座

P4-2 九州地区におけるHLA検査関連認定制度の資格取得・更新条件についての意識調査

○古賀 嘉人¹、福吉 葉子²、下山 治香²、石原 綾子²、宮本 京子³、亀井 美紗³、清島 久美³、
山田 尚友⁴、山田 麻里江⁴、竹ノ内 博之⁵、橋口 裕樹⁶、金本 人美⁶、吉田 雅弥⁷、
前泊 智秋⁸、井上 新吾⁸、新城 愛莉⁸、立川 良昭⁹

¹長崎大学病院

²熊本大学病院

³九州大学病院

⁴佐賀大学医学部附属病院

⁵宮崎大学医学部附属病院

⁶日本赤十字社 福岡赤十字病院

⁷日本赤十字社 熊本赤十字病院

⁸沖縄県立中部病院

⁹日本赤十字社 大分赤十字病院

P4-3 抗HLA抗体スクリーニング検査及び特異性同定検査の関連の検討

○海上 耕平^{1,3,4}、古澤 美由紀^{2,4}、平井 敏仁²、角田 洋一²、土岐 大介²、清水 朋一²、
尾本 和也^{2,4}、奥見 雅由²、新田 孝作³、田邊 一成²、石田 英樹¹

¹東京女子医科大学病院 移植管理科

²東京女子医科大学病院 泌尿器科

³東京女子医科大学病院 腎臓内科

⁴ときわ会 余丁町クリニック

P4-4 腎移植後患者における抗HLA抗体スクリーニング試薬LABScreen Mixedの後方視的検討

○吉田 雅弥¹、田中 希歩¹、内田 有咲¹、黒川 滝¹、龍 正樹¹、北里 浩¹、日高 悠嗣²、
豊田 麻理子³、山永 成美²、吉村 拓巳¹、伊藤 彰彦¹

¹熊本赤十字病院 検査部

²熊本赤十字病院 外科

³熊本赤十字病院 腎臓内科

P4-5 当院における移植後抗HLA抗体スクリーニング・同定検査の検討

○山永 成美¹、日高 悠嗣¹、田中 康介¹、木下 航平¹、椛 朱梨¹、豊田 麻理子²、川端 知晶²、
高野 雄一³、山本 泰弘³、稲留 彰人³、田中 希歩⁴、吉田 雅弥⁴

¹熊本赤十字病院 外科

²熊本赤十字病院 腎臓内科

³熊本赤十字病院 泌尿器科

⁴熊本赤十字病院 検査部

P4-6 抗HLA抗体特異性同定検査試薬の比較検討

○坂本 慎太郎¹、白木 涼¹、西田 昂平¹、深見 晴恵¹、渡井 至彦²、小林 孝彰³

¹名古屋第二赤十字病院 臨床検査科

²名古屋第二赤十字病院 腎臓病総合医療センター 移植外科

³愛知医科大学 腎移植外科

抄録集

特別講演

特別講演 I

SL-I

The highly sensitized patient: prevention and transplantation.

Frans H.J.Claas

Dept. Immunohaematology and Blood Transfusion, Leiden University Medical Center,
Leiden, the Netherlands & . University of Antwerp, Antwerp, Belgium

The presence of donor specific HLA antibodies (DSA) is considered a contra-indication for transplantation, especially when these antibodies are detectable in complement dependent cytotoxicity. Highly sensitized patients have antibodies against almost all potential donors and will accumulate on the transplant waiting list.

The majority of these patients are retransplant candidates, who have formed HLA antibodies during rejection of their previous kidney donor. HLA matching will prevent the induction of donor specific HLA antibodies after transplantation and will improve graft survival. However, the increasing number of HLA alleles makes HLA matching with an unrelated donor often impossible. The challenge is to find HLA mismatched donors, who will not easily induce antibodies. Recent approaches show that HLA epitope matching rather than HLA antigen matching is the way to go. Every HLA antigen can be defined as a string of potential antibody epitopes. An HLA allele is unique with respect to the combination of epitopes present but the individual epitopes can be shared with other HLA alleles. The consequence is that an HLA allele mismatch may have a variable number of foreign epitopes for a patient. Some mismatches have hardly any foreign epitopes and will be less immunogenic.

Indeed, epitope matching has shown to be beneficial for the DSA free survival of kidney grafts leading to less highly sensitized patients.

Nevertheless, highly sensitized patients will always be present on the waiting list as not only previous transplants but also blood transfusions and pregnancies may induce HLA antibodies. Several approaches have been introduced to enhance transplantation of these highly sensitized patients including different protocols for desensitization. Within Eurotransplant a special program has been developed to enlarge the chance that highly sensitized patients are transplanted with a donor towards the patient has no preformed antibodies. The principle of this acceptable mismatch program is the exact definition of those HLA antigens towards which the patient never made antibodies. Donor selection is based on compatibility with the combination of the patients own HLA antigens and the acceptable mismatches . When such a donor becomes available, the highly sensitized patient gets the highest priority. This approach has increased the chance to be transplanted significantly while the clinical outcome of these transplants is excellent. Future strategies will include the definition of acceptable epitopes rather than antigens in order to even improve donor selection for highly sensitized patients.

Frans H.J.Claas

Frans Claas, Ph.D, is director of the Eurotransplant Reference Laboratory and emeritus professor “Immunogenetics of transplantation” at the Leiden University Medical Center in Leiden, the Netherlands. He is also a guest professor at the University of Antwerp in Belgium.

The main topics of his research are the differential immunogenicity of HLA mismatches in clinical transplantation and the immunology of pregnancy as a model for transplantation tolerance. The studies of his research group have generated more than 600 papers in peer-reviewed journals. He was the initiator of a special program within Eurotransplant to enhance transplantation of highly sensitized renal transplant patients on basis of acceptable HLA mismatches. He is an active member of different professional societies as reflected amongst others by his past-presidency of the European Federation for Immunogenetics (EFI) and past-membership of the Board of the American Society for Histocompatibility and Immunogenetics (ASHI). He is the editor-in chief of Transplant Immunology.



特別講演 II

SL-II

エピジェネティクスと医学

仲野 徹

大阪大学大学院・医学系研究科・病理学

ヒトゲノムが解読され、がんをはじめとする医学研究に大きな進歩をもたらしました。しかし、ゲノムだけですべてが決定されるわけではありません。というのは、ゲノム上の遺伝情報がいかにして読み出されるかが、さまざまな生命現象や疾患の発症においてきわめて重要だからです。そのために、ゲノムに上書きされた情報が存在しています。それがエピジェネティクスです。

いきなり重要といわれても「エピジェネティクス」などという言葉は聞いたことがない、とおっしゃる方が多いかもしれません。その重要性の割に知られていないのには訳があります。エピジェネティクスの定義が「DNAの塩基配列の変化を伴わずに、染色体における変化によって生じる、安定的に受け継がれる表現型である」と、すこしわかりにくいのです。むしろ、生命科学を学んだ人たちには「ヒストン修飾とDNAメチル化による遺伝子発現制御」と捉えた方が理解しやすいと考えています。この講演では、まず、その立場からエピジェネティクスの分子基盤についての説明をおこないます。

エピジェネティクスは、1950年代に、発生や細胞分化という基礎生物学から考え出された概念です。しかし、いまでは、アサガオの縞模様のような植物の現象や、記憶と学習、ストレス応答、さらにはネズミの一夫一妻制といった社会行動においても機能することが明らかになっています。それだけではありません、医学においても非常に重要であることがわかってきました。

たとえば、胎内において低栄養に曝露された赤ちゃんは、成長してから生活習慣病になりやすいことが知られています。これは、発生の早い段階において低栄養状態になると、からだが高栄養に適応した状態になるから、と考えられています。低栄養状態が継続すると有利なのですが、生まれてから普通に栄養を摂取すると、相対的に過剰栄養になってしまい、生活習慣病が発症しやすくなるとされています。このように、からだのどこかに「記憶」が刻まれて長期に持続するような現象を、エピジェネティクス以外で解釈することは困難です。また、悪性腫瘍の発症にもエピジェネティクス制御が関係しており、エピジェネティクスを操作する薬剤による治療法も開発されています。

これからの医学を理解するためには、エピジェネティクスは必須科目です。すこしとっつきが悪いかもしれませんが、分子基盤から医学まで、いろいろなトピックスを紹介しながらわかりやすく説明いたします。エピジェネティクスを介した新しい生命像をのぞきみていただけたら幸いです。

仲野 徹

略 歴

昭和32年 3月 大阪市生まれ
昭和56年 3月 大阪大学医学部医学科卒業
昭和56年 7月 内科医として勤務
昭和59年 7月 大阪大学医学部・腫瘍病理部門（北村幸彦教授）
助手
昭和64年 1月 ヨーロッパ分子生物学研究所（EMBL）研究員
平成 2年11月 京都大学医学部・医化学第一教室（本庶佑教授）
助手・講師
平成 7年 7月 大阪大学微生物病研究所・遺伝子動態研究部門
教授
平成16年 4月 大阪大学大学院医学系研究科・病理学 教授

平成24年11月 平成24年度 日本医師会医学賞 受賞



主な著書

「エピジェネティクス 新しい生命像をえがく」（岩波新書 平成26年）
「こわいもの知らずの病理学講義」（晶文社 平成29年）
「(あまり) 病気をしない暮らし」（晶文社 平成30年）
「仲野教授の そろそろ大阪の話をしよう」（ちいさいミシマ社 令和元年）

特別講演Ⅲ

SL-III

T-cell epitopes in transplantation

Eric Spierings

Center for Translational Immunology, University Medical Center Utrecht, Utrecht, The Netherlands

Human Leukocyte Antigens (HLA) matching between donor and recipient is a potent method to avoid alloreactive immune responses after clinical transplantation, thereby limiting graft failure after solid organ transplantation and graft-versus-host-disease (GVHD) after hematopoietic stem-cell transplantation (HSCT). Despite the development and use of immunosuppressive therapies, alloreactive B-cell and T-cell responses towards mismatched HLA still cause GVHD and graft failure nowadays. Therefore, avoidance of these alloreactive B-cell and T-cell responses towards mismatched HLA will significantly improve the transplant outcome.

Although the number of mismatches are a potent manner to estimate the risk for post transplant complications, this mismatching method can be further refined by assessing the immunogenic potential of individual HLA mismatches or their permissiveness. Previous research has shown that the immunogenic potential may vary between individual mismatches; this differential immunogenicity has been described for both HSCT and solid organ transplantation. Some HLA mismatches lead to severe clinical alloreactivity and are consequently considered high-risk HLA mismatches (designated as non-permissible HLA mismatches), whereas other HLA mismatches will not lead to clinical alloreactivity (designated as permissible HLA mismatches). By identifying the permissibility of individual HLA mismatches, B cell- and T cell-mediated alloimmune responses after transplantation can be reduced, and will consequently improve the outcome after transplantation.

Recently, we developed a model to evaluate the involvement of mismatched HLA-derived T-cell epitopes in alloimmune responses. This so-called PIRCHE (i.e. Predicted Indirectly ReCognizable HLA epitopes) algorithm has been established to identify permissible and non-permissible HLA mismatched donor-recipient combinations. This lecture will summarize the current knowledge regarding the PIRCHE algorithm and its application in different HLA-mismatched situations. It will explain the recent improvements of the PIRCHE infrastructure, which facilitate the implementation of the algorithm in the clinic. Finally, the future perspectives of the clinical application of the PIRCHE algorithm will be discussed.

Eric Spierings, Ph.D.

- | | |
|--------------|--|
| 1989-1994 | Biomedical Sciences (Masters), Leiden University Medical Center, The Netherlands |
| 1995-2000 | PhD, Leiden University Medical Center, The Netherlands, Thesis: "Immunopathogenesis of leprosy neuritis", Prof. Dr. R.R.P de Vries & Prof. Dr. T.H.M Ottenhoff |
| 2000-2004 | Postdoc, Immunohematology and Blood Transfusion, Leiden University Medical Center, The Netherlands, Prof. Dr. E.A.J.M. Goulmy |
| 2004-2008 | Senior Researcher, Immunohematology and Blood Transfusion, Leiden University Medical Center, The Netherlands, Prof. Dr. E.A.J.M. Goulmy |
| 2008-2015 | Assistant Professor, Laboratory of Translational Immunology, University Medical Center Utrecht, The Netherlands |
| 2008-present | EFI accredited Lab Director HLA and Tissue Typing Laboratory, Laboratory of Translational Immunology, University Medical Center Utrecht, The Netherlands |
| 2015-present | Associate Professor, Laboratory of Translational Immunology, University Medical Center Utrecht, The Netherlands |

Specialty and Research Field of Interest

Transplantation Immunology, T-cell epitopes, HLA

Recent Selected Publications

1. Thus KA, Ruizendaal MT, de Hoop T, Borst E, van Deutekom HW, te Boome L, Kuball J, **Spierings E**. Refinement of the definition of permissible HLA-DPB1 mismatches with Predicted Indirectly ReCognizable HLA-DPB1 Epitopes. *Biol Blood Marrow* 2014 Nov;20(11):1705-10
2. Delemarre E, van den Broek T, Mijnheer G, Meerding J, Wehrens E, Olek S, Boes M, van Herwijnen M, Broere F, van Royen A, Wulffraat N, Prakken B, **Spierings E**, and van Wijk F. Autologous stem cell transplantation induces functional regulatory T cell renewal and TCR diversification in experimental and human autoimmune diseases. *Blood*. 2016 Jan 7;127(1):91-101.
3. Lachmann N, Niemann M, Reinke P, Budde K, Schmidt D, Halleck F, Pruß A, Schönemann C, **Spierings E**, Staeck O. Donor recipient matching based on predicted recognizable HLA epitopes predicts the incidence of de novo donor-specific HLA antibodies following renal transplantation. *Am J Transplant*. 2017 Jun 14. doi: 10.1111/ajt.14393
4. Geneugelijk K, Niemann M, Drylewicz J, van Zuilen AD, Joosten I, Allebes WA, van der Meer A, Hilbrands LB, Baas MC, Hack CE, van Reekum FE, Verhaar MC, Kamburova EG, Bots ML, Seelen MAJ, Sanders JS, Hepkema BG, Lambeck AJ, Bungener LB, Roozendaal C, Tilanus MGJ, Vanderlocht J, Voorter CE, Wieten L, van Duijnhoven EM, Gelens M, Christiaans MHL, van Ittersum FJ, Nurmohamed A, Lardy JNM, Swelsen W, van der Pant KA, van der Weerd NC, ten Berge IJM, Bemelman FJ, Hoitsma A, van der Boog PJM, de Fijter JW, Betjes MGH, Heidt S, Roelen DL, Claas FH, Otten HG and **Spierings E**. PIRCHE-II Is Related to Graft Failure after Kidney Transplantation. *Front Immunol*. 2018 9:321. doi: 10.3389/fimmu.2018.00321.
5. Geneugelijk K, Thus KA, van Deutekom HWM, Calis JJA, Borst E, Keşmir C, Oudshoorn M, van der Holt B, Meijer E, Zeerleder S, de Groot MR, von dem Borne PA, Schaap N, Cornelissen J, Kuball J, **Spierings E**. Exploratory Study of Predicted Indirectly ReCognizable HLA Epitopes in Mismatched Hematopoietic Cell Transplantations. *Front Immunol*. 2019 Apr 24;10:880. doi: 10.3389/fimmu.2019.00880. eCollection 2019.

シンポジウム
(SI～SIV)

シンポジウム I

臨床の中のHLA検査～第23回ワークショップレポートとそこから広がる臨床応用～

高 陽淑¹、橋口 裕樹²¹ 日本赤十字社 近畿ブロック血液センター² 福岡赤十字病院

移植・輸血医療において重要な検査項目であるHLA検査は、2000年当初からの十数年間で目覚ましい進化を遂げ、蛍光ビーズ法に代表される簡便で高感度な試薬が安定的に入手可能となった。現在では、国内の主要関連施設における日常検査として実施されている。

蛍光ビーズ法で得られる結果は、数値化された情報であるため客観性が高く、精度管理に適している反面、得られた結果についての正確な解釈や臨床的意義との関連づけは難しく、臨床側での理解も十分とはいえない。

一方、本学会が主催するQCWSは、タイピング検査、抗体検査、クロスマッチ検査（一部は移植学会との共同企画）の3項目を対象とした精度管理プログラムであり、毎年、現状に即した企画を策定している。23回目となる今回は84施設が参加している。

QCWSでは、数本の共通サンプルについて各施設の日常検査の手順で実施した検査の結果を提出するが、それらをQCWS部会が選任した担当者らが詳細に解析し、自施設の精度管理に活用できるような施設間比較や検査方法ごとの課題を提示してきた。

さらに、輸血・造血幹細胞移植・臓器移植の部門別解析も実施しており、検査結果から導かれる解釈や問題点が目的（輸血・移植）によって異なることを示し、理解が浸透するように努めている。

本シンポジウムでは、まず、学会全体での情報共有と理解を深める事を目的として、QCWS解析内容をダイジェストで報告する。

次に、各部門を代表する演者が第23回QCWSサンプルの検査結果を利用したバーチャルクロスマッチを展開し、部門別の特徴や問題点についてディスカッションしながら検査サイドと臨床サイドの相互理解を深め、共通認識でこの分野の医療貢献度の向上を目指す。

高 陽淑

略 歴

1985年 大阪赤十字血液センター入社
血液型検査、感染症検査担当を経てHLA関連業務に従事
2012年 組織改編のため近畿ブロック血液センター所属となる
現在に至る

橋口 裕樹

略 歴

1991年 福岡赤十字病院検査部 入社
2018年 移植センター設立に伴い異動

シンポジウム I

SI-1

DNA-QCWSの概要報告

黒田 ゆかり

日本赤十字社 九州ブロック血液センター

日本組織適合性学会におけるDNA-QCは、参加施設にサンプルを配布し各施設からの提出結果及びデータについて、各担当者が詳細に解析し報告している。

近年の各施設から提出される結果は、PCR-SSP、PCR-SSO及びPCR-SBTを原理とした試薬によるものに大別される。2010年の参加状況ではPCR-SSP 34.5%、PCR-SSO 50.0%、PCR-SBT 10.3%であったが、2018年ではPCR-SSP 28.4%、PCR-SSO 74.3%、PCR-SBT 6.8%となりPCR-SSOによるタイピングが主流となってきた。PCR-SSPは減少傾向にはあるが臓器移植施設では35.3% (2018年)を占め、PCR-SSOは輸血及び造血部門で83%程度 (2018年)と部門毎に使用試薬に若干偏りが見られる。PCR-SBTは減少傾向に見えるが参加施設数はほぼ変化がなく、特定の施設で長く使用されている。

タイピング結果の評価における平均点は、直近の5年間で60点満点中58点以上とミスアサインが少なく良好な結果を得てはいるが、本来あるべき姿はミスアサインが無いことだということを忘れてはならない。また、試験結果評価では、提出された生データから反応性についてABC3段階で評価しているが、2018年で反応に不備があるとされる評価BとCの施設が10施設あり、正解はしているもののミスアサインに繋がる可能性が高い施設が多く潜在していることを示していた。ミスアサインが移植に与える影響を考えると、技術の安定と適切な判断力が重要であることを十分に認識する必要がある。

近年のタイピングでは、蛍光ビーズを用いたPCR-SSOの普及やPCR-SBTではNGSが導入されてきたことにより、検査領域が広がり新規に登録されるアレルは急増した。この10年間でclassI、IIともにアレル数は6～7倍程度増加し、2019年3月現在HLA-A 5,018、HLA-B 6,096、HLA-C 4,852、DRB1 2,479が登録されている。これらのアレルはNGSでも検査試薬の検査可能領域によって判別出来ない場合があり、ambiguityが存在する。現在多くの施設で使用されているPCR-SSO(Luminex)ではプローブ設定のない領域のバリエーションは区別不可能であることや2つのアレルの組み合わせで判定することにより、組み合わせによるambiguity数は数千から数万にも及ぶ。それらのambiguityをどのように報告するかという課題が浮き彫りになり、当学会では2017年に「HLA タイピング結果のアレル表記法と結果報告の原則」を改定した。

今回、23rdDNA-QCにおける各施設の結果、技術面や新表記による報告など、提出データから見えたものについてポイントを絞って報告する。

黒田 ゆかり

略歴

1996年 福岡県赤十字血液センター 入社

2008年 検査集約に伴い日本赤十字社九州ブロック血液センターへ異動

現在に至る

シンポジウム I

SI-2

抗体-QCWSの概要報告

石塚 敏

東京女子医科大学 中央検査部 移植関連検査室

QCWS抗体部門は、年々参加施設が増加し本年度は64施設である。その内訳は、病院・大学に属する施設が7割以上を占め、血液センター・検査センター・その他(研究機関)である。また、輸血・造血幹細胞移植・臓器移植の部門別でも重複している施設が多い現状である。

抗体部門のテーマは、「抗体検出が正確に行えること」「エピトープ(抗原決定基)と許容抗原により正確な抗体特異性解析が行えること」「検査結果から導かれる総合判定結果を正しく報告できること」を掲げている。

本年度は、配布するサンプルを6本にしてHLA Class I & II抗体を正確に検出することに重点を置いた。また、抗体特異性同定は、指定サンプルを昨年度の4本から2本に減らし丁寧な解析を目指す。

検査法別解析は、これまで日本移植学会との共同企画に一部重複していた本学会主催のダイレクトクロスマッチを本年度から廃止し統一化した。

仮想クロスマッチは、輸血・造血幹細胞移植・臓器移植の部門別比較などを含めた解析を目指す。

最近の傾向として臨床検査の品質・精度管理を担保しやすい蛍光ビーズ法が主流になりつつある。また、その一方で自動解析するソフトを操作するための知識やデータの正確な解釈、そして、ソフトウェア上のアップデートなど最新情報の管理が必須である。

QCWSでは、国内のHLA検査関連施設全体のスキルアップを図ることを目的の一つとしている。そのため、本シンポジウムでは、臨床医とHLA検査技術者との相互理解を深めることを目指す。

石塚 敏

略歴

1995年 東京女子医科大学 腎臓病総合医療センター臨床検査室
2003年 東京女子医科大学 腎臓病総合医療センター移植免疫研究室
2007年 東京女子医科大学 腎臓病総合医療センター移植免疫研究室 主任
2012年 東京女子医科大学 中央検査部 移植関連検査室 主任
現在に至る

シンポジウム I

SI-3

バーチャルクロスマッチ～輸血～

高橋 大輔

日本赤十字社血液事業本部中央血液研究所 研究開発部

輸血分野におけるHLA抗体検査は、おもにHLA適合血小板製剤を安定して供給するために存在する。輸血分野のHLA抗体検査の戦略は移植分野と同様に抗体スクリーニング、抗体特異性試験からなるが、その考え方は異なる。

たとえば、頻回輸血を受けている患者では非常に広範囲に抗体を作ってしまう、適合しているドナーを探すのに苦慮するケースが多く見られる。このような場合、患者HLA型と完全一致ないし患者と不一致抗原を含まないドナーを選択することで、抗体依存的な輸血不応を防ぐことが可能である。しかし、このようなドナーの選択方法では、いかに膨大なドナープールを準備しても、安定供給に十分なドナーを確保することが難しい。そのため、患者の抗体と反応しないことを確認できたHLA血清型で適合させるといった考え方が必要となる。つまり、移植分野で見られるような厳密な適合性よりも輸血効果の見込めるドナーの数を優先するという考え方である。このような考え方から、輸血分野での臨床現場への報告は抗体特異性そのものよりも、適合するドナーがどのくらい存在し、安定供給が可能であるか否かという点がより重要となる。このような考え方は合理的である一方で、抗体検出の閾値を厳しくすると適合ドナーは少なくなり、逆に閾値を甘くすると適合ドナーは増加するが輸血効果が得られないといったジレンマを伴う。また、やみくもにミスマッチ抗原をもつ血小板を輸注すると新たな抗体産生につながり、結果としてドナーを減らすことにもなりかねない。そのため、輸血分野の検査担当者は、患者のHLA型やCREG(交差反応性グループ)、抗体特異性、あるいは血小板輸血の頻度や適合ドナー数といった様々な情報をもとに検査結果を解釈し臨床へ報告する必要がある。

蛍光ビーズ法の普及は簡便で感度の高い検査を可能としてきたが、一方でどのような抗体が輸血不応を惹起するかについては未だ不明な点が残されている。今後はHLA抗体の力価やその性状といった観点から、輸血不応を惹起しうる抗体を見極めていくことが重要と考える。

高橋 大輔

略歴

1995年 北海道立衛生学院卒業
1996年 北海道赤十字血液センター検査部
2005-2009年 北海道赤十字血液センター研究部
2009年 日本赤十字社北海道ブロック血液センター検査部
2018年- 日本赤十字社中央血液研究所 研究開発部
現在に至る

シンポジウム I

SI-4

造血幹細胞移植のHLA検査

杉本 達哉

東海大学医学部付属病院

HLA検査は造血幹細胞移植における患者とドナーの適合性を知るための必須の検査である。HLA検査にはHLAタイピング検査やHLA抗体検査があり、その検査方法は複数存在している。HLAタイピング検査は90年代前半まで血清学的方法としてリンパ球細胞毒性試験(Lymphocyte cytotoxicity test以下:LCT)が広く利用されていたが、90年代後半からはDNAを利用した検査が主流となった。現在ではHLAタイピング検査試薬(DNA検査)のキット化、自動DNA抽出装置やHLAタイピング自動解析ソフト等の登場により、HLAタイピング検査の簡便化が図られている。HLAタイピング検査キットにはHLA抗原型レベル(HLA第1区域)を判別する低解像度(Low resolution)のもの、HLAアレルレベル(第2区域)まで判別する高解像度(High resolution)のもの、さらにその中間型(middle resolution)に大別される。造血幹細胞移植ではHLAアレルレベルでその適合性が判断される。自動解析ソフトでは日本人に特化したHLAタイプを判定する機能を有しているものがある。一方、現在日本における外国人割合は増加傾向にある。さらに、近年増え続けているHLAアレルの種類はHLA Class Iで16,000種類以上、HLA Class IIで6,000種類以上存在している。従って本邦で主に実施されているHLAタイピング検査(Luminex法)ではこれら全ての種類のHLAタイプを把握することは不可能である。以上から、今後、造血幹細胞移植における患者とドナーの適合性を知るためのHLAタイピング検査は外国人HLAや増加するHLAタイプに対応して行く必要があると考えられる。

HLA抗体検査はLCTが現在も実施されているが、近年はより高感度であるフローサイトメトリーやLuminex法を利用した検査を実施する施設が増えてきている。HLA抗体検査に用いる検体で血清と血漿の違いにより検査結果が乖離する事例も報告されており、検査の実施には注意が必要である。HLA抗体でドナー特異性抗体(DSA)を保有している場合、臍帯血移植時の生着に不利になる報告がある。さらに現在主流のHLA抗体検査はHLA精製抗原がビーズにコートされた試薬を用いている。HLA精製抗原は生体内で存在しているHLA分子構造が変化している場合があり、非特異的な反応による偽陽性によって移植を受ける機会が失われる可能性が生じることを懸念する報告がある。HLA抗体検査試薬もHLAタイピング検査試薬同様にキット化されているが、非常に多く存在するHLAタイプ全てを網羅できる試薬は存在しない。よって、エピトープ解析による抗体の確認が今後有用になると考えられる。

杉本 達哉

略歴

1995年 3月	北里大学 医療衛生学部 臨床検査技術学科 卒業	2001年	東海大学医学部付属病院 診療支援部輸血・細胞移植技術室
1995年	東海大学医学部付属病院 診療協力部中央臨床検査センター	2003年	東海大学医学部付属病院 診療技術部臨床検査技術科
1997年	東海大学医学部付属病院 診療部中央臨床検査センター	2010年	東海大学医学部付属病院 診療技術部臨床検査技術科 係長
1998年	東海大学医学部付属病院 診療協力部中央臨床検査センター	2017年	東海大学医学部付属病院 診療技術部臨床検査技術科 科長補佐
2000年	東海大学医学部付属病院 診療部細胞移植医療センター		

シンポジウム I

SI-5

バーチャルクロスマッチ～臓器移植部門～

宮本 京子

九州大学病院 遺伝子・細胞療法部

臓器移植のHLAタイピング検査の目的は、DSA(ドナー特異抗体)の決定と肝移植や小腸移植時のGVHDの頻度が高いドナーの回避などである。抗HLA抗体検査の目的は、臓器移植前の抗体拒絶の予測と移植後の抗体拒絶の診断である。クロスマッチ検査は、HLA以外も加味した適合性検査であり、腎移植ではT細胞ダイレクトクロスマッチ陽性では原則ドナーチェンジが必要となり、フロークロスマッチにおいてもT細胞陽性の場合、慎重な対応が必要とされている。

抗HLA抗体検査は遺伝子型によるDSA検索が一般的となっているため、HLAタイピングは遺伝子型での報告が必要となってきた。また、臓器移植ネットワークの登録は、現在もHLA-A, B, DRであるが、DSA検索ではHLA-A,B,C,DR,DP,DQも実施しており、DSAの決定が困難な場合がある。さらに遺伝子型のambiguityも番号順で記されている事が多いため、推測ハプロ併記が望ましいと考えられる。

移植前の抗HLA抗体検査は独立した保険収載検査ではないため、各施設の判断ではあるが、少なくともDSA検索は必要であると考えられる。移植後の抗HLA抗体検査では、保険点数上スクリーニング検査で陰性の場合、特異性同定検査に進めない。しかし、実際にはスクリーニング検査で陰性でも同定検査が陽性の場合もあるため、注意が必要である。また、試薬メーカーによる差がある事を念頭に置く必要がある。

肝移植や小腸移植のHLAタイピング検査では、ドナーのHLA-A,B,DRのすべてにホモ接合体が存在し、レシピエントがドナーのハプロタイプを共有するヘテロ接合体である場合はドナーチェンジが必要のため、迅速に臨床に報告する必要がある。

抗HLA抗体の場合、臨床では未だにMFI値を絶対値と誤解している場合があるため、そうではない事を周知する必要がある。また、患者さんへの投与薬剤や検体の検査前処理により結果が変わる事もあるため、投与薬剤や検体処理方法を結果コメント欄に記載する必要がある。さらに移植後の抗体拒絶早期においては、臓器にDSAが吸着されて検出が出来ない事があるため、エピトープ解析も考慮してコメント欄に記載する事が望ましい。

臓器移植の抗体拒絶に関しては、従来の血清型から遺伝子型、エピトープ解析も含めた結果解釈など日々進歩している。また、抗HLA抗体以外の拒絶の原因も解明されつつある。臓器移植とHLAの関連もまだまだ研究途上である事を常に念頭に置いて、日々新しい情報に接し、臨床と協力していく事が重要である。

宮本 京子

略歴

1983年 九州大学 医療技術短期大学部 卒業

1996年 慶應義塾大学 文学部 卒業

2003年 九州大学大学院 人間環境学府博士課程 単位取得満期退学

1983年 九州大学医学部附属病院 検査部

1985年 九州大学医学部附属病院 腫瘍センター

2004年 九州大学病院 遺伝子・細胞療法部 (改組により) 現在に至る

シンポジウムII

SII-3

キャリアパス関連アンケート結果の報告

黒木 喜美子¹、石塚 敏²、王寺 典子³、坂本 慎太郎⁴、奥平 裕子⁶、藤井 明美⁵、宮川 卓⁷、
成瀬 妙子^{8,9}

¹ 北海道大学薬学研究院

² 東京女子医科大学病院

³ 奈良県立医科大学

⁴ 名古屋第二赤十字病院

⁵ 県立広島病院

⁶ (株)ジェノダイブファーマ

⁷ 東京都医学総合研究所

⁸ 東京医科歯科大学難治疾患研究所

⁹ 長崎大学熱帯医学研究所

日本組織適合性学会キャリア支援ワーキンググループが、2019年4月26日～6月7日に実施したダイバーシティ関連のアンケート集計結果から、学会員の多くが本学会大会に参加することが有用であると考え、半数強が本学会の会員資格を維持することがキャリアの上で必要であると回答していた。本シンポジウムでは、アンケート結果を報告させていただくとともに、学会員のニーズに応えるべく、本学会において長期的に実施可能なキャリアパス支援について、活発な議論を行いたい。

黒木 喜美子

略歴

平成11年 3月 東京理科大学理工学部応用生物科学科卒業
 平成13年 3月 東京大学医学系研究科国際保健学専攻修士課程修了
 平成16年 3月 東京大学医学系研究科国際保健学専攻博士課程修了 博士(保健学)
 平成14年 4月 日本学術振興会特別研究員(DC2)採用(平成16年3月まで)
 平成16年 4月 九州大学生体防御医学研究所非常勤研究員(平成17年3月まで)
 平成17年 4月 九州大学生体防御医学研究所学術研究員(平成20年3月まで)
 平成20年 4月 日本学術振興会特別研究員(PD)採用(平成22年6月まで)
 (九州大学生体防御医学研究所)
 平成22年 7月 北海道大学大学院薬学研究院 助教
 平成30年 4月 北海道大学大学院薬学研究院 准教授 (現在に至る)

シンポジウムII

SII-4

ダイバーシティ関連アンケート結果の報告

王寺 典子¹、石塚 敏²、奥平 裕子³、坂本 慎太郎⁴、黒木 喜美子⁵、藤井 明美⁶、宮川 卓⁷、
成瀬 妙子^{8,9}

¹ 奈良県立医科大学

² 東京女子医科大学病院

³ (株) ジェノダイブファーマ

⁴ 名古屋第二赤十字病院

⁵ 北海道大学大学院

⁶ 県立広島病院

⁷ 東京都医学総合研究所

⁸ 東京医科歯科大学難治疾患研究所

⁹ 長崎大学熱帯医学研究所

日本組織適合性学会キャリア支援ワーキンググループが、2019年4月26日～6月7日に実施したダイバーシティ関連のアンケート集計結果から、本学会員の多くが、家庭環境(家族・子育て)による制約を受ける中で仕事・研究などの活動を続けている一方、現段階では、無理なく活動できている様子がうかがえた。しかし、もし、ステップアップできる機会があるのであれば、制約がある中でも、そのような機会を得たいとする会員が多く、どのような環境においても向上心を失わず、自己研鑽する会員の姿を推察することができた。

本シンポジウムでは、今回のアンケート結果を報告させていただくとともに、家庭環境等で活動に制約を受ける会員が、積極的に活動できるような場を提供できるよう、本学会において可能なダイバーシティ関連支援について、積極的な討論を行いたい。

王寺 典子

略歴

1994年 3月	神戸女子薬科大学 卒業
1994年 4月-1996年 3月	神戸薬科大学大学院 修士課程
1996年 4月-1997年 3月	奈良県立医科大学 研究生
1997年 4月-2001年 3月	奈良県立医科大学大学院医学研究科博士後期課程(法医学)
2001年 4月-2003年 3月	奈良県立医科大学 研究生
2003年 4月-2007年10月	奈良県立医科大学 博士研究員 (法医学教室)
2007年10月-2008年 3月	奈良県立医科大学 助手 (細菌学)
2008年 4月-2014年 5月	奈良県立医科大学 助教 (細菌学)
2014年 6月	奈良県立医科大学 助教 (免疫学)
現在に至る	

シンポジウムⅢ

SIII-1

イヌとネコのMHC研究の現状と先端獣医療への展望

宮前 二郎¹、岡野 雅春²、森友 忠昭²¹ 岡山理科大学獣医学部 免疫学講座² 日本大学獣医学研究科 魚病/比較免疫学研究室

イヌとネコは小動物臨床において主要な対象動物である。近年の獣医療の進展により、それらの寿命が伸びたことに伴い、生活習慣病や腫瘍、自己免疫疾患などヒトと同様な加齢性疾患や難治性疾患の発症例も増加している。この状況を受け、飼い主から求められる獣医療はより高度化し、幹細胞移植による再生医療やがん免疫療法などの先端医療の導入が獣医学領域においても期待されている。

イヌは臓器や造血幹細胞の移植モデルとして、一方、ネコはウイルス性疾病などの感染症モデルとして汎用されてきたことから、それらのMHC研究の重要性は古くから認識されていた。近年では、イヌMHC (Dog leukocyte antigen: DLA) クラスII遺伝子とリウマチや糖尿病など約15種類の疾患との関連が報告されている。また、がん免疫療法に向けたDLAクラスI分子と結合するペプチドモチーフ解析が進められているなど、MHC研究の需要は急速に高まってきている。ところが、イヌでは255種類のDLAアレルがIPD-MHCデータベースから公開されているのみで、ネコMHC (Feline leukocyte antigen: FLA) についてはデータベースすら存在していない状態である。したがってイヌやネコにおける病的形質とMHC多型との関連性を明確にするには、それらのMHC多型を整備する必要がある。

我々は56犬種に及ぶ約800頭のDLA多型解析から、新規アレルを含む計505種類のDLAアレルをこれまでに同定した。また、DLAゲノム領域に構造多型が存在すること、DLAハプロタイプの種類や頻度が犬種間で異なること、DLA遺伝子のホモ接合体頻度が約24%と極めて高いことなどの特徴を明らかにした。ネコにおいても、約100頭のFLA多型解析から、既報の多型情報と合わせて計122種類のFLAアレルをこれまでに見出している。さらに、イヌとネコのMHC遺伝子を比較すると、イヌでは発現MHC座の数は少ないが、それぞれのMHC座で高度な多型性が観察されるのに対し、ネコでは発現MHC座の数が多く、高度なMHC座のコピー数多型が観察されることから、MHC領域の多様性を維持・生成するメカニズムは両種間で大きく異なっていると考えられる。

本発表では、イヌおよびネコのMHC研究の現状と、そこから考えられる先端獣医療、特に骨髄や脂肪由来の間葉系幹細胞や脱分化脂肪細胞 (Dedifferentiated fat cell: DFAT) などを用いた幹細胞他家移植による再生医療実現の可能性について言及したい。

宮前 二郎

略歴

2019年 3月 日本大学獣医学研究科 卒業 博士(獣医学)を取得

2019年 4月 岡山理科大学獣医学部獣医学科 助教

現在に至る

シンポジウムⅢ

SIII-2

カニクイザルiPS網膜色素上皮細胞移植の解析と臨床への取り組み

杉田 直

理化学研究所 生命機能科学研究センター

現在iPS細胞を用いた基礎研究および臨床試験が取り組まれている。我々の研究所ではヒトiPS細胞由来の網膜色素上皮細胞(RPE)の分化・誘導に成功し、2014年に加齢黄斑変性患者にiPS-RPE細胞が自家移植にて投与された。術後4年以上経過したが今のところ有害事象、腫瘍形成、拒絶反応等の問題は見られてなく、生着している。現在もiPS細胞やRPE細胞の患者移植に向けた準備、例えば品質管理試験および動物を用いた安全性試験が定期的に施行されている。また、2017年には、iPSバンクの他人の細胞を用いた他家移植で加齢黄斑変性患者への移植手術を施行した。iPSバンクは京大のiPS研究所が構築したHLAホモ接合体ドナー由来のiPS細胞バンクで、我々はこのHLAホモiPS細胞から樹立したRPE細胞をHLA-A, B, C, DRB1, DQB1, DPB1の6座が合う加齢黄斑変性患者に移植し、現在経過観察中である。この5名の他家移植患者の懸念された免疫拒絶反応は1名のみに見られていたが、この症例を含めた全例で移植RPE細胞は生着している。我々は、この前臨床試験として、カニクイザルを用いたiPS網膜色素上皮細胞移植モデルを作成して解析した。AllograftsでMHC不一致の移植の組み合わせでは、拒絶反応のためグラフトは生着していなかった。一方、AllograftsでもMHC一致の移植の組み合わせでは、拒絶反応は軽微でグラフトは網膜下に生着していた。移植細胞とレシピエント由来の末梢血細胞を用いたIn vitroの試験でも同様の結果が得られていた。この前臨床試験の結果を受けて我々は上記に記述した他家移植の臨床試験を行った。

本講演ではiPS細胞由来RPE細胞の分化・誘導方法、品質管理試験および安全性試験の結果、移植手術方法、自家および他家移植の術後の結果、また、サルの前臨床試験の結果を紹介する。

杉田 直

略歴

- 1993年 久留米大学医学部卒、久留米大学眼科
- 1998年 福岡県立柳川病院
- 1999年 東京医科歯科大学医学部附属病院
- 2001年 米国ハーバード大学スケペンス眼研究所
- 2005年 東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科講師
- 2012年 理化学研究所 発生・再生科学総合研究センター
網膜再生医療研究開発プロジェクト 副プロジェクトリーダー
東京医科歯科大学非常勤講師
神戸市医療センター中央市民病院非常勤
- 2018年 理化学研究所 生命機能科学研究センター
網膜再生医療研究開発プロジェクト 副プロジェクトリーダー
神戸アイセンター病院非常勤

シンポジウムⅢ

SIII-3

異種移植の臨床応用：ブタ MHC 制御の重要性

岩瀬 勇人¹、原 秀孝¹、山本 貴之¹、David K.C. Cooper¹、小林 孝彰²

¹University of Alabama at Birmingham (UAB), Department of Surgery, Xenotransplantation Program

²愛知医科大学 外科学講座(腎移植外科)

免疫抑制剤と移植技術の進歩による移植医療の成績向上に伴い、臓器移植は末期臓器不全に対する根治的治療手段として世界的に定着している。しかし、慢性的なドナー不足は臓器移植における世界共通の深刻な問題であり、毎年多くの移植待機患者が移植を待ちながら死亡している。その解決する先端医療戦略の一つである異種移植は、臓器提供を待つ何万人もの患者を救える可能性があり、実用化に向けて研究が進められている。異種移植の歴史は古く、1960年代に入り、臨床でサル、ヒヒなどの霊長類の移植が行われ、腎臓では、数日から9ヶ月生着した。しかし、ドナーとして霊長類を用いる場合の問題点(供給数、病気感染、倫理)から、現在、臓器提供のための最適の候補としてブタが考えられている。ブタは、解剖学的、生理学的、血液生化学的にヒトに類似しており、臓器の大きさもヒトに近く、繁殖力が強く、安定した供給が可能である。

異種移植の臨床応用に向けて、種差による様々な反応を抑制するために、抗原、抗体、補体、内皮細胞、凝固の活性化、炎症、免疫反応を制御する必要があり、また、ヒト、ブタ間の生理的不適合性を解決する手段として、遺伝子改変ブタの作成が上げられる。

最近では、主要異種抗原である α Gal抗原だけでなく、NeuGc抗原、Sda抗原の生成酵素の3つ遺伝子をノックアウトしたブタの作出が報告され、抗体の接着はかなり減少した。さらには、副刺激経路によるT細胞の制御を試みる、MHC class II transactivator (CIITA) のdominant negative (DN)作用によるSLA class II発現減少ブタの作成(Revivicor)により、GTKO/CD46/CIITA遺伝子改変ブタは、血管内皮細胞の活性化や、CD4T細胞の反応もWTよりも40-50%抑制した。また、HLA抗体は、SLA抗原を認識、反応し、移植されたブタの臓器を危険にさらす可能性があるとの報告もあるが、種における交差反応性はないとの報告もあり、今後更なる、研究、解明が必要である。

近年、異種移植ドナーとして最適、多様な新規遺伝子改変ブタの開発、作成技術の向上・進化(CRISPR/Cas9などゲノム編集)、先進的な免疫抑制療法(costimulation blockade)や抗炎症療法併用など新たな戦略により、前臨床試験(遺伝子改変ブタから霊長類への移植実験)において、成績はかなり向上し、現在、異所性心移植では2年以上、ライフサポート心移植で6ヶ月、ライフサポート(自己腎摘出)腎移植モデルでは1年以上の移植臓器生着が達成され、臨床応用の期待が高まっている。

こうした背景を踏まえ、現在、世界では、今後のさらなる研究推進によって、世界的な移植臓器不足の問題の解決につながる異種移植の臨床応用が、先端医療として着実に進められている。

岩瀬 勇人

略歴

2000年 島根大学医学部医学科卒業。

2001年 名古屋大学第二外科。

2011年 名古屋大学大学院博士号取得。

2015年 University of Pittsburg, Thomas E. Starzl Institute, Department of Surgery, Instructor。

現在、University of Alabama at Birmingham (UAB), Department of Surgery, Xenotransplantation Program, Assistant Professor。

シンポジウムⅣ

SIV-1

免疫寛容誘導の臨床応用と将来展望

堀田 記世彦¹、河合 達郎^{2,3}¹ 北海道大学病院 泌尿器科² マサチューセッツ総合病院, Center for Transplantation Sciences,³ ハーバード大学医学部

免疫抑制剤の開発に伴い急性拒絶反応の発症は激減し、腎移植の短期成績は飛躍的に向上している。一方で、長期的には慢性拒絶反応や免疫抑制剤の合併症により移植腎機能廃絶となる症例が多く、免疫抑制剤を使用せずに移植臓器機能を維持する免疫寛容の誘導は長期成績の向上のために不可欠である。腎移植の臨床において、同一ドナーから骨髄移植を同時に行うことにより血液キメリズムの状態を作りだし免疫寛容を誘導する手法が唯一の方法である。

血液キメリズムが免疫寛容へ応用されるきっかけは1945年Owenらによって報告されたフリーマーチン(雌雄の組み合わせで生まれてくる双子の雌牛)の研究から始まる。胎児期に胎盤が共有している二卵性双子は生後もお互いの血球成分を共有していることが解り、さらに皮膚移植を行うと皮膚が生着することが明らかになった。この研究以降、血液キメリズムの状態を作り出すことにより免疫寛容を誘導する研究が始まった。まず、Medawarらにより胎児期のマウスにドナー細胞を注入することで血液キメリズムの状態を作製し、このマウスが成長後にドナーの皮膚を移植しても拒絶されないことを明らかにした(新生児トレランス)。さらに、Sharabiらは全身放射線照射、胸腺放射線照射、Tリンパ球除去抗体をドナー骨髄移植を行う際に使用することで成体マウスに血液キメリズムの状態を作り出し免疫寛容を誘導する事に成功した。この研究をもとに、マサチューセッツ総合病院(MGH)においてカニクイザルの腎移植モデルにおいて免疫寛容を誘導する成功している。

腎移植の臨床において、スタンフォード大学(SFU)、MGH、ノースウェスタン大学(NWU)の主に3施設においてドナー骨髄移植を用いた免疫寛容の誘導が試みられている。SFUのプロトコールではすべての治療が腎移植後に行われるので、献腎移植にも応用できる。HLA適合症例においては、29例中24例で6ヶ月以上の免疫抑制剤の中止に成功しており、HLA不適合症例への応用も始められている。MGHでは前述のマウスによる基礎実験、サルにおける前臨床実験をもとにHLA不適合腎移植の免疫寛容誘導が試みられている。このプロトコールではドナーの細胞は移植後数週間で消失するためGVHDの懸念はない。10例中7例で免疫抑制剤の中止に成功しており、長期症例では術後10年を超えているが腎機能は良好に維持されている。NWUではMGH同様HLA不適合症例で行っている。相違点は骨髄をすべてドナーの細胞に変えてしまう完全キメリズムの状態となる点である。31例中22例で免疫抑制剤の中止に成功しているが、2症例にGVHD(1例は死亡)の発症を認めている。

以上、腎移植における免疫寛容の歴史と現状、今後の展望について述べる予定である。

堀田 記世彦

略歴

2000年 3月	北海道大学医学部医学科卒業	2010年 4月-2012年 3月	市立札幌病院 腎臓移植外科 副医長
2011年 3月	北海道大学大学院医学研究科卒業	2012年 4月-2013年 8月	北海道大学病院 血液浄化部 助教
2000年 4月	北海道大学病院 泌尿器科	2013年10月-2016年 3月	米国ハーバード大学医学部、マサチューセッツ総合病院にて移植免疫(免疫寛容の誘導)の研究に従事
2001年 1月-2008年 3月	北海道内の病院で泌尿器科一般の臨床に従事		
2008年 4月-2010年 3月	奈良県立医科大学消化器・総合外科にて移植免疫、腫瘍免疫の研究に従事	2016年10月	北海道大学病院 血液浄化部 助教
		2019年 4月	北海道大学病院 泌尿器科 講師

シンポジウムⅣ

SIV-2

臓器移植における precision medicine の導入と個別化医療

大段 秀樹

広島大学 消化器・移植外科学

臓器移植の成否を左右する免疫抑制療法では、免疫抑制薬の血中濃度を測定し効果・副作用をモニタリングしながら投与設計が行われている (Therapeutic Drug Monitoring; TDM)。迅速かつ適切な濃度管理には、薬物代謝酵素 (CYP3A4, CYP3A5) およびトランスポーター (MDR1) の SNP の影響を考慮した投与設計を推奨する意見もあるが、結局、TDMは避けられず、個別の投薬は匙加減の域を出ない。たとえ免疫抑制薬の適切な濃度管理がなされたとしても、拒絶の発症や重症感染症に陥る症例は少なからず経験されるのが現状であり、免疫機能分子の遺伝子多型やエピゲノム制御等の影響に起因する可能性が考えられる。免疫応答の多様性を補完するプレシジョン免疫制御療法が実用化できれば、移植成績は革新的な改善が期待できる。

臓器移植後の特殊な病態下では、通常では疾病とは関連性の低い遺伝子多型が合併症のリスクに影響する可能性がある。本セッションでは、肝移植周術期の免疫抑制下に影響し得る自然免疫および獲得免疫関連の遺伝子情報や個体の免疫監視による個別化免疫療法の取り組みを紹介する。

自然免疫関連：NK細胞はIgGのレセプター (FcγRIII) を発現し、抗体依存性細胞傷害作用 (ADCC) の主要なエフェクター細胞として機能する。獲得免疫応答が抑制される免疫抑制剤の使用下では、ADCCが重要な生体防御機構を担うと推測され、FcγRIIIaの遺伝子多型と肝移植後の感染発症および予後に関連が有意な認められた。

獲得免疫関連：制御性T細胞の機能を司る重要なマスター遺伝子であるFOXP3の遺伝子多型 (Rs3761548) のうち、CC major alleleを持つ者は転写因子との結合が良好で効率よくFOXP3タンパクが合成される。一方で、minor allele A-carrierは転写因子との結合が悪いことが報告されており、FOXP3の遺伝子多型と拒絶反応時のステロイド反応性に有意な関係を認めた。

大段 秀樹

略歴

1988年	広島大学 医学部 医学科 卒業	2011-2014年	広島大学院 医歯薬保健学研究院 消化器・移植外科学 教授
1988-1989年	広島大学医学部附属病院 研修医		
1989-1992年	県立広島病院 医員	2016-2019年	日本学術振興会 学術システム研究センター 主任研究員
1992-1993年	国立循環器病院 レジデント		
1993-1997年	広島大学大学院 医学系研究科 博士課程 外科系専攻	2014-2019年	広島大学院 医歯薬保健学研究科 消化器・移植外科学 教授
1997-2000年	ハーバード大学/マサチューセッツ総合病院 留学	2018-2019年	広島大学院 医歯薬保健学研究科長 兼任
		2019年-現在	広島大学 副学長 広島大学院 医系科学研究科長 兼任
2000-2003年	広島大学医学部附属病院 医員		消化器・移植外科学 教授
2003-2004年	広島大学医学部附属病院 助手		
2004-2007年	広島大学医学部附属病院 学部内講師		
2007-2008年	広島大学院 医歯薬学研究科 先進医療開発科学 外科講座 講師		
2008-2011年	同上 教授		

シンポジウムⅣ

SIV-3

造血幹細胞移植における機能的遺伝子変異

高見 昭良

愛知医科大学医学部 内科学講座血液内科

同種造血幹細胞移植（同種移植）は、血液がんや骨髄不全の根治を期待して行われる。しかし、拒絶反応や感染症など合併症も多く、化学療法や放射線治療、免疫抑制療法より高毒性である。移植成功率の向上を目指し、日本骨髄バンクと共同で、同種移植の成否に関わる免疫調整遺伝子多型の同定、機能解析を行ってきた。もともとは、移植成功率が最も高いドナーを選び、移植後合併症を予測・予防することを主眼に研究を開始した。ところが、解析を進めるうち、免疫調整遺伝子多型の特徴に気付いた。第一に、臨床意義と機能性を有する多型（同種移植関連機能性多型）が下流非翻訳領域に多くみられた。一部プロモーター領域にもみられたが、コード領域には少なかった。第二に、同種移植関連機能性多型は、ドナー側より患者側に多くみられた。同種移植後免疫細胞はほぼドナー由来細胞に置き換わり、主にドナー側免疫が移植後転帰に影響すると考えていたので、予想外であった。下流非翻訳領域の同種移植関連機能性多型として同定された遺伝子の多くは、NK細胞やマクロファージ、顆粒球など自然免疫に深く関わるものであった。血液がん患者とドナー（候補）の免疫病態や分子基盤、感染・がん免疫応答を詳らかにできれば、不要不急の同種移植の回避や、合併症予防・早期治療につながるかもしれない。さらに、自己免疫疾患、重症感染症、臓器移植診療への波及効果を期待している。

高見 昭良

略歴

1991年 金沢大学卒業
1991年 金沢大学第3内科（松田保教授教室）
2000年 金沢大学第3内科・血液内科（中尾眞二教授教室）助手
2007年 金沢大学附属病院准教授（輸血部臨床教授）
2014年 愛知医科大学医学部教授
現在に至る

シンポジウムⅣ

SIV-4

網羅的免疫シーケンスによる造血細胞移植後の免疫再構築の解析

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

ヒトの獲得免疫系を構成するT細胞受容体 (T cell receptor, TCR) とB細胞受容体 (B cell receptor, BCR) 胞のレパトワは、遺伝子再構成により決定され、体内全体では100億程度の多様性を獲得しているとされている。それぞれのクロノタイプを発現するT細胞/B細胞集団の生体内における動態を正確にモニタリングすることが可能となれば、感染症・悪性腫瘍・自己免疫疾患・免疫不全症・移植医療など、きわめて広範囲の医学領域に多くの新知見をもたらすことが期待される。これまでに開発されてきたフローサイトメトリーによるレパトワ解析法や、PCRを用いた抗原特異性決定領域のスペクトラタイピング法には、いずれも網羅性・定量性・再現性の点で大きな限界が存在していたが、近年、大量並行シーケンシング技術を用いて、TCRとBCRの相補性決定部位 (complementarity determining region, CDR) 遺伝子配列を網羅的に取得するテクノロジーが開発され、その臨床応用に向けた研究が急速に展開されている。

網羅的免疫シーケンスでは、TCR・BCR遺伝子セグメントの再構成領域をPCR法で増幅した後、次世代シーケンサーを用いたアンプリコンシーケンシングを行うことによって検体中に含まれるT細胞・B細胞のクロノタイプを網羅的かつ半定量的に同定することが可能である。本法を用いて、同種造血細胞移植前後の患者末梢血のT細胞およびB細胞レパトワの経時的解析を試みたところ、移植後の末梢血に存在するT細胞クローンおよびB細胞クローンはダイナミックな「入れ替わり (turnover)」を繰り返しており、ほとんどは一過性に出現し、数カ月以内に消失していくことが明らかとなった。また、一般に移植後の末梢血T細胞集団は移植前と比較して多様性を失うことが知られているが、その原因として、特定のT細胞クローンの超優勢な増殖が関与していることを示唆する結果が得られた。極めて興味深いことに、これらの超優勢T細胞クローンのV鎖-CDR3-J鎖の配列は、異なった複数の患者間で共有されており、潜伏感染をしているウイルス抗原等を認識して増殖している可能性が推察された。一方、免疫グロブリンH鎖のCDRを用いた解析を行ったところ、移植後のB細胞クロータイプは新規に出現するIgMクローンの増加により経時的に多様性を増大させており、T細胞集団と同様にB細胞においても異なった患者間で共有されているBCRクローンが一定の頻度で存在していることが判明した。

このように網羅的免疫シーケンスを用いて、造血細胞移植後の末梢血の「免疫フィンガープリント」を解析することにより、将来的には重要な免疫学的合併症である生着不全・GVHD・感染症・再発などのイベントへの先制的な対策に活用していただける可能性がある。

一戸 辰夫

略歴

1989年 3月	京都大学医学部医学科卒業	2011年 4月	佐賀大学医学部附属病院准教授 (血液・腫瘍内科)
1992年 4月	京都大学大学院医学研究科博士課程 (内科系専攻) 入学	2013年 1月	広島大学原爆放射線医科学研究所 血液・腫瘍内科研究分野 教授
1997年 4月	静岡県立総合病院勤務 (第一内科副医長)	現在に至る	
1999年 8月	京都大学大学院医学研究科助手 (血液病態学)		

学会賞受賞講演

学会賞受賞講演

臨床応用をめざしたHLAの機能解析

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

このたびの日本組織適合性学会からの学会賞の授与に、心より厚くお礼を申し上げます。

私は初期の14年間は、東京医科歯科大学ならびに九州大学生体防御医学研究所の教授であらせられます。笹月健彦教授の御指導のもとに大学院学生、助手ならびに助教授として、1) 免疫関連疾患に感受性を示すHLA対立遺伝子の同定、2) ヒトT細胞の免疫応答におけるHLAの機能解析の研究に携わりました。熊本大学の教授に赴任した後の27年間は、以下に示すような自己免疫疾患ならびに腫瘍免疫の基礎、前臨床および臨床研究に精力を注いで参りました。講演では、これらの中から臨床応用に繋がる、いくつかの重要な研究成果について発表させていただきます。本講演が若い会員の皆様方の今後の研究の推進に、お役に立つことを願っております。

1. 疾患感受性HLAクラスII分子に結合するペプチドの構造モチーフと自己抗原ペプチドの同定

過去の研究により同定されていた、インスリン自己免疫症候群や1型糖尿病ほかの自己免疫疾患に感受性を示すHLAクラスII分子に結合する、長鎖ペプチドのアミノ酸配列の構造モチーフを決定した。この情報を基にして自己反応性T細胞が認識する、当該HLAにより提示される自己抗原ペプチドを多数同定し、HLAクラスII対立遺伝子による自己免疫疾患への感受性の決定機序を解析した。

2. T細胞に腫瘍免疫を誘導するがん抗原ペプチドの同定とがん免疫療法への応用

がんと正常組織のゲノムワイド cDNA microarray 解析により新規がん抗原を同定し、さらに HLA-クラスI分子に結合して、がん細胞を傷害する細胞傷害性T細胞 (CTL) を誘導する短鎖ペプチドを多数同定した。これらのペプチドの進行性頭頸部がん43症例への接種により、QOLを損なうことなく生存期間を有意に延長させ、一部の患者で腫瘍の完全消滅を誘導できた。またCTLと1型ヘルパーT細胞(Th1)細胞を共に活性化できる、有望ながん抗原長鎖ペプチドを多数同定した。

3. ES/iPS細胞より分化誘導した樹状細胞とマクロファージのがん免疫療法への応用

千住寛准教授らと共に、世界に先駆けてマウスとヒトES/iPS細胞からマクロファージ(M ϕ)および樹状細胞(DC)を分化誘導する方法を開発し、臨床応用に向けてM ϕ の大量産生に成功した。また、MHC遺伝子を標的破壊したアロM ϕ にインターフェロンなどの腫瘍破壊性のサイトカイン遺伝子を発現させ、がんの腹膜播種や肝転移のマウスモデルに腹腔内投与することにより、著明な抗腫瘍効果を誘導できた。

4. 担がんおよび老齢個体におけるIL-6シグナルを介した腫瘍免疫抑制機序の解明と回避法の開発

塚本博丈助教らと共に、担がんおよび老齢マウスで増加するミエロイド系抑制性細胞が産生するIL-6が、がん抗原特異的Th1細胞の分化とCTLを介した腫瘍免疫を抑制することを発見した。さらに抗体によるIL-6シグナルの阻止により腫瘍免疫を回復させる、新規のがん免疫療法を開発した。

最後に生涯の恩師である笹月健彦教授、研究室に所属した教員スタッフならびに大学院学生の皆様方、さらに臨床研究を支えて下さった多くの医師と患者さんの御協力に、心より厚くお礼を申し上げます。

西村 泰治

Yasuharu Nishimura

熊本大学 大学院生命科学研究部 免疫識別学分野
シニア教授



学 歴

- 1970年 3月31日 福岡県立 明善高等学校 卒業
 1970年 4月 1日 九州大学 医学部医学科 入学
 1976年 3月25日 同 卒業
 1976年 5月28日 医籍登録 (登録番号 第229846号)
 1978年 4月 1日 九州大学 大学院医学研究科 (内科学専攻) 入学
 研究は東京医科歯科大学 難治疾患研究所 人類遺伝学部門で実施
 1982年 3月24日 同 単位取得退学
 1982年 5月 医学博士 (医博甲、九州大学: 登録番号第571号) 取得

職 歴

- 1976年 6月 1日 九州大学 医学部附属病院 研修医 (内科)
 1982年 4月 1日 東京医科歯科大学 難治疾患研究所 人類遺伝学部門 助手
 1984年10月 1日 九州大学 生体防御医学研究所 遺伝学部門 助手
 1985年 9月 1日 ハーバード大学 ダナ・ファーバー癌研究所、小児腫瘍発生学部門
 NIH Fogarty International Postdoctoral fellow (S.J. Burakoff教授に師事)
 1986年 2月 1日 米国留学中に九州大学 生体防御医学研究所 助教授に就任
 1988年 2月27日 九州大学 生体防御医学研究所 助教授に復職
 1992年 4月 1日 熊本大学 大学院医学研究科・大学院独立専攻系
 脳免疫統合科学部門 免疫識別学講座 教授
 2000年 4月 1日 熊本大学 アイソトープ総合センター長併任 (2003年3月31日まで)
 2003年 4月 1日 熊本大学 大学院医学薬学研究部 免疫識別学分野 教授
 熊本大学 評議員 (2005年3月31日まで)
 2008年 4月 1日 熊本大学 大学院医学教育部 副教育部長 (2015年3月31日まで)
 2010年 1月 1日 熊本大学 大学院生命科学研究部 免疫識別学分野 教授
 2015年 4月 1日 熊本大学 大学院生命科学研究部長、大学院医学教育部長、医学部長
 2017年 4月 1日 熊本大学 名誉教授、熊本大学生命資源研究・支援センター
 西村プロジェクト研究室 シニア教授
 2018年 4月 1日 熊本大学 大学院生命科学研究部 免疫識別学分野 学術研究員
 2019年 4月 1日 熊本大学 大学院生命科学研究部 免疫識別学分野 シニア教授
 現在に至る

教育講演

教育講演

EL-1**HLAの基礎知識 - 認定試験問題から -**

木村 彰方

東京医科歯科大学・統合研究機構・リサーチコアセンター

本学会では、組織適合性検査に関する標準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、毎年の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や標準偏差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、過去問やその改変問題を含むが、多くは新作問題である。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年からは模擬試験の正答率が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2013年～2016年までの難問を解説し、2018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したが、本年も2018年の難問を解説するとともに周辺知識を解説する。

教育講演

EL-2

HLA抗体検査の判定基準と結果の解釈について

中島 文明

日本赤十字社 血液事業本部 中央血液研究所

近年のHLA抗体検査は蛍光ビーズ法が主流となり、多くの移植・輸血医療関連施設で採用されている。蛍光ビーズ法を用いたHLA抗体の測定は、抗ヒトIgGの補正蛍光値(nMFI)を指標に判定評価されるため、利便性の高さから臨床側に受け入れられてきた。しかしながら、蛍光ビーズ試薬の特性の理解や臨床評価の検証が進み、この手法が患者の病態を適確に反映しているか疑問視する報告も増えてきた。

HLA抗体は、複数のエピトープに対して複雑な特異性を示し、IgG, IgM, 補体結合性など様々な性状が混在する。判定基準を正しく設定しその結果を適切に解釈するには、(1) 試薬の特性を正しく理解し、(2) 患者が受ける医療に適した評価を導き、(3) 検査精度を適正に管理することが重要と考える。

本講演では、蛍光ビーズ試薬の判定基準(カットオフ)設定方法を例示し、その妥当性を検証した。混合パネル型のスクリーニング試薬では妥当性が認められた。一方、単一抗原型の試薬を用いた確認試験では、エピトープ解析との関係から特定のnMFI値でカットオフを設定することに困難な面があることが認められた。結果の解釈では、交差反応性グループとエピトープ解析の対比、HLA抗体の多様性、HLA抗体の性状から見た臨床上の重要性について解説する。HLA抗体検査の判定基準と結果を解釈する上での考え方を示して、今後の取り組みのヒントになることを期待したい。

教育講演

EL-3**臍帯血バンク事業の現状と将来展望**

木村 貴文

日本赤十字社近畿ブロック血液センター

1982年に臍帯血にも造血幹細胞が存在することが報告されてわずか15年でわが国でもバンクを介した非血縁者間臍帯血移植が実施されました。骨髄ドナーが見つからない患者にとっての大きな福音となり、今や骨髄・末梢血幹細胞移植に匹敵する年間移植症例を数えます。いっぽう、世界で最も多くの臍帯血移植を行うわが国とは異なり、諸外国ではその旺盛な増殖力や多分化能を利用して様々な細胞治療への応用が図られてきました。近年ではわが国でも難治性疾患に対する新たな治療戦略として臍帯血移植が注目を浴びつつあります。本稿では、わが国における臍帯血移植およびそれを支えるバンク事業の現状と、今後の臍帯血を用いた様々な医療への展開について紹介したいと思います。

ランチョンセミナー

ランチオンセミナー I

LSI-1**抗HLA抗体のエピトープ — 造血幹細胞移植症例で得られた情報 —**

田中 秀則

公益財団法人 HLA研究所

抗HLA抗体の抗体特異性は、特定のHLA抗原型だけに反応する単一特異的な例は少なく、多くの場合、様々なHLA抗原型と反応する多特異的な特異性を有していることは、よく知られている。リンパ球傷害性試験 (lymphocyte cytotoxicity test : LCT) 法などの血清学的な検査の時代には、様々なHLA抗原型に反応するパターンを経験により交差反応抗原群 (cross-reactive groups (CREGs)) としてグループ化した。

その後、HLA対立遺伝子の解析によるアミノ酸配列およびHLA分子の3次元構造の解明により、複雑な抗体認識パターンが解読されるようになり、交差反応抗原群のHLA抗原型は共通のアミノ酸配列を保有していることから、エピトープ (epitope) を共有することで構成されていることが明らかになってきた。

一般的に抗体が病原微生物や高分子物質などと結合する際、一部分のアミノ酸配列 (抗原) を認識し結合する。抗体が結合する一部分のアミノ酸配列をエピトープと呼び、このエピトープは抗原性の最小単位であることから、抗原決定基 (antigenic determinant) とも呼ばれる。エピトープは、おおよそ半径15Å以内の共通アミノ酸で形成され、エピトープのなかでも抗体結合に重要なアミノ酸配列 (2-3アミノ酸) を、エピレットと呼称している。

現在、抗HLA抗体は、精製HLA抗原を用いた蛍光ビーズ法で主流となり、特にSingle antigen beads (SAB) を用いた抗体検査では、エピトープを類推することは容易になって来ている。今回、造血幹細胞移植で得られた症例でのエピトープに関する紹介をする予定である。

ランチョンセミナー I

LSI-2

腎移植におけるエピトープ解析から示唆されること

尾本 和也^{1,2}

¹東京女子医科大学泌尿器科

²医療法人社団ときわ会 余丁町クリニック

臓器移植において抗HLA抗体、特にドナー特異的抗HLA抗体 (donor-specific anti-HLA antibody: DSA) の存在は腎予後に大きく関与している。DSAの中でも移植後新規に出現するde novo DSA (dnDSA) は既存DSAよりも腎予後が悪く、dnDSAに起因する慢性抗体関連型拒絶反応による組織障害は治療抵抗性であることから、どのようにしてdnDSAの産生を予防、あるいは事前にその産生を予測して免疫抑制療法を強化するべきかどうかは重要である。エピトープは抗原決定基ともいわれ、抗HLA抗体が結合するHLA上の数個のアミノ酸配列を指すが、最近の報告からそのミスマッチ数はHLAのミスマッチ数より有意にdnDSAの産生に関連しているとされ、その有用性が指摘されている。本セミナーでは臓器移植、特に腎移植の分野においてエピトープ解析がもたらす臨床的意義について検討する。

ランチオンセミナー II

LSII-1**Sensitive strategies for high-resolution HLA typing and accurate chimerism monitoring to support hematopoietic stem cell transplantation***Wietse Mulder PhD, Erik Rozemuller PhD, Evelien Bouwmans PhD, Maarten Penning PhD*

GenDx

High-resolution HLA typing is essential for a successful hematopoietic stem cell transplantation (HSCT). Therefore, we have developed several strategies for accurate HLA typing by next-generation sequencing (NGS). Our NGSgo-AmpX strategy provides a robust amplification of HLA-A, -B, -C, -DRB1, -DQB1, -DPB1, -DRB3/4/5, -DQA1, and -DPA1, resulting in high-quality amplicons that can be processed in the NGSgo workflow for HLA typing by NGS, compatible with Illumina and Ion Torrent.

When it comes to HLA typing, it is preferable to have results as quick as possible. Therefore, we have investigated the possibilities of a multiplex amplification to provide a faster typing result. By experimenting with the PCR reaction mix composition and cycling conditions, we were able to create a six-loci multiplex amplification product that is highly robust and easy to use. As the workflow requires minimal quantifications and bead clean-ups, a typing result for six loci can be obtained in just 24 hours. Currently, an eleven-loci multiplex is in development.

When performing HLA typing by NGS, most laboratories apply the method of short read sequencing, resulting in reads of high quality. However, phasing of heterozygous positions over long distances is not always possible when using short reads, which can lead to genotype ambiguities. Long read sequencing can solve the phasing over long distances, but often produces reads of lower quality. Therefore, we have developed options in NGSengine to analyze combinations of long and short reads, combining the advantages of both technologies. This approach results in high-quality, fully phased data and therefore a reliable typing result for finding the best match for transplantation.

After a HSCT, it is important to perform chimerism monitoring over time, as changes in the chimeric state may indicate impending graft rejection. Therefore we have developed a highly sensitive chimerism monitoring assay based on qPCR. A panel of multiplexed assays allows for the selection of informative markers for specific donor-recipient pairs. After transplantation, the recipient is monitored by collecting samples at different time points, using the selected markers to determine to what degree the cells are of donor or recipient origin. Our KMRengine software assists the assay by generating protocols, performing calculations, and presenting the monitoring outcome over time. Our most recent chimerism development, HLA-KMR, provides an assay to discriminate whether a classical or HLA-loss relapse has occurred.

Taken together, our scientific developments provide excellent solutions for tissue typing and transplant monitoring.

ランチョンセミナー II

LSII-2

Identification of novel *HLA* alleles by combination of short-read and long-read NGS-based *HLA* typing systems

Charles Khor Seik-Soon

Genome Medical Science Project, National Center for Global Health and Medicine, Tokyo, Japan.

Recent advancement of next-generation sequencing (NGS) based *HLA* typing has provided a new perspective for *HLA* specialist to appreciate the power of full-resolution *HLA* typing in fields such as organ transplantation and disease associations. However, Japanese population-based *HLA* databases which consist of NGS-based *HLA* typing (3-field and 4-field) are scarce. Thus, our group has initiated a project to fully sequence *HLA* class I & II genes for 3,000 healthy Japanese individuals using NGS based *HLA* typing systems. This database will serve as an important resource for *the HLA* distribution of Japanese healthy individuals. This project is divided into two stages in which the first round of *HLA* typing was performed using short-read based NGS *HLA* typing (NXtype/AllType NGS Assay) on the Ion GeneStudio S5. The second stage of *HLA* typing was performed using the Pacific Biosciences Sequel system (Pacific Biosciences, Menlo Park, California) to fully resolve phase ambiguity and confirmation of novel *HLA* alleles. In this presentation, we present the proof-of-concept of our workflow by selecting 3 potential Japanese individuals carrying novel *HLA* alleles as suggested by the results from ALLtype NGS Assay on the data obtained from Ion GeneStudio S5. For the confirmation of these 3 novel alleles, these 3 individuals were then subjected to full-length *HLA* sequencing for *HLA-A*, *-B*, *-C*, *-DRB1*, *-DQB1*, *-DPB1* on the Pacbio Biosciences Sequel system using custom primers, experiments were carried out by Miraca Research Institute. Pacbio Biosciences subreads and consensus reads were obtained from SMRT Link software. *HLA* calling was performed using GenDX NGSengine software v.2.13.0.12966 with IMGT 3.35.0 (23/01/2019). Several confirmation steps were carried out using the GenDX NGSengine software including noise level checking and reads distribution balance surrounding the novel nucleotide. All 3 novel alleles were confirmed by long-read sequencing data from the Pacbio Bioscience Sequel system. The sequences needed for submission to the IPD-IMGT/*HLA* Database were generated by the built-in function of the GenDX NGSengine software. The WHO Nomenclature Committee for factors of the *HLA* System has officially named the new *HLA* alleles as *HLA-DQB1*05:03:01:04*¹, *HLA-B*51:01:01:36*² and *HLA-A*02:01:01:58*³ in IPD-IMGT/*HLA* Database release 3.37.0. GenDX NGSengine software provided a one-stop solution from high-quality *HLA* alleles determination to submission of novel *HLA* alleles to the IPD-IMGT/*HLA* Database.

References

1. Khor, S.S., Hitomi, Y., Omae, Y., Shigemori, Y. & Tokunaga, K. Identification of the novel *HLA-DQB1* allele, *HLA-DQB1*05:03:01:04*, in a Japanese individual. *HLA* (2019).
2. Khor, S.S., Hitomi, Y., Omae, Y., Nakayama, A. & Tokunaga, K. Discovery of the novel *HLA-B* allele, *HLA-B*51:01:01:36* in a Japanese individual. *HLA* (2019).
3. Khor, S.S., Hitomi, Y., Omae, Y., Shigemori, Y. & Tokunaga, K. Detection of the novel *HLA-A* allele, *HLA-A*02:01:01:58*, in a Japanese individual. *HLA* (2019).

ランチオンセミナー II

LSII-3**Accurate typing supporting solid organ and stem cell transplantation**

Eric Spierings, PhD.

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

HLA typing by Next Generation Sequencing has drastically improved the quality and level of the typing results while reducing the workload and the costs. Whereas HLA typing at high resolution level or allelic level was initially restricted to recipients and donors in hematopoietic stem cell transplantation (HSCT) procedures in the Sanger Sequencing based era, the introduction of Next Generation-based HLA typing techniques now practically and financially also allows typing of recipients and donors involved in solid organ transplantation procedures. For recipients of a hematopoietic stem cell transplantation, this increased efficiency facilitated the standard inclusion of additional loci apart from the regular HLA-A, -B, -C, -DRB1, -DQB1 typing, providing the option to match at the level of 12/12 or higher. Solid organ transplantation recipients benefit from these developments by a more accurate prediction of antibody epitopes and T-cell epitopes, leading to a better post-transplant risk classification. This presentation will elaborate on how the Dutch guidelines for hematopoietic stem cell transplantation (directive adopted by the Haemato Oncology Foundation for Adults in the Netherlands; HOVON) and for solid organ transplantation (directive adopted by HLA Working Group, The Netherlands) have evolved as a consequence of these developments. Moreover, it will explain how Next Generation HLA typing for these two groups of recipients has been implemented in a medium scale HLA typing laboratory.

ランチョンセミナーⅢ

LSIII-1

mTORによるサイトカイン制御

岩崎 研太

愛知医科大学医学部腎疾患・移植免疫学

近年の臓器移植は、移植前の抗体検査法の進歩や、脱感作療法、また良質な免疫抑制剤を背景に5年生着率が90%を超えると良好な成績を保っている。加えて、mTOR (mammalian Target of Rapamycin) 阻害剤である Everolimus が免疫抑制剤として使用できるようになり、更なる成績向上が期待されているが、その使用法については施設によって異なるのが現状である。個々の薬剤はTDM (Therapeutic Drug Monitoring) の対象薬剤であり、血中濃度を指標とした投与量の調節が行われている。TDMを基本とした厳密な濃度調整をすることで、多剤併用療法が可能となり、移植後早期の拒絶反応は大幅に軽減されてきた。一方で、免疫抑制剤の長期服薬がもたらす副作用(ウイルス感染・腎毒性・がん)により免疫抑制剤を減量しなければならない場面にも遭遇する。特に、T細胞より産生されるサイトカインを強力に抑制し、移植直後に起こる細胞性拒絶反応を減弱することで、移植医療を大きく発展させた Calcineurin inhibitor (CNI) の減量・離脱は細胞性の拒絶反応のみならず、Donor HLA Specific Antibody (DSA) 産生へとつながる危険性を伴う。現在 de novo DSAによる慢性抗体関連型拒絶反応は難治性であり、有効な治療法は確立されていない。

本セミナーでは、mTOR阻害によるT/B細胞への影響について、主にmTORによるサイトカイン制御を中心に最近の研究発表について報告する。

ランチョンセミナーⅢ

LSIII-2

腎移植における de novo DSA と抗体関連型拒絶の対策

鳴海 俊治

名古屋第二赤十字病院 腎臓病総合医療センター 移植外科

近年、免疫抑制剤の進歩はめざましく、mycophenolate mofetil、basiliximab や thymoglobulin などが普及したことで急性拒絶反応の頻度は減少し、生体腎移植、献腎移植のいずれにおいても、生存率・生着率は年代とともに上昇している。特に2001年以降は良好で、生体腎では1983～2000年での1年、5年生着率が92.9%、82.0%であったのに対し2010～2016年では98.7%、93.1%に上昇した。しかしながら未だに移植腎廃絶原因は、いずれの時期でも慢性拒絶反応による移植腎廃絶が最多で、その割合は1983～2000年で61.8%、2001～2009年で26.5%、2010～2016年で16.0%とされる。怠薬がその大きな原因ではあるが、免疫抑制過小状態により移植後に産生される *de novo* donor-specific anti-HLA antibodies (dnDSA) は慢性抗体関連型拒絶 (CAMMR) を惹起し移植予後に影響を与える。当科の症例で2011年から2017年までにdnDSAのスクリーニングを施行したが、10年生着率はdnDSA陰性96.4%に対し、dnDSA陽性例では90.8%と有意に低下していた。dnDSAに対しては血漿交換とrituximabやBortezomib、IVIG等多くの報告があるが、当科でのこれまでの症例では、dnDSAを認めた場合、同意が得られれば腎生検を施行し、clinicalまたはsubclinical ABMRを認めた症例にはDFPPとrituximabの投与を行っている。これらの介入をした群において生着率が延長することが認められた。しかしながらひとたびdnDSAが形成されると一般に治療は困難なことが多い。近年、新規にeverolimusを用いられた症例による2つのprospective studyからeverolimusを使用し、CNIを適正に使用することでdsDSAの発現頻度やMFIが小さいことが判明した。本講演ではこれらのデータを紹介しながら抗体関連型拒絶に対する対策を述べる。

ランチョンセミナーⅣ

LSIV-1

世界における臓器移植レジメンでのMMFの位置付け

石田 英樹

東京女子医科大学 移植管理科

2000年前後における新規免疫検査の開発、および、免疫抑制剤の進歩は、急性期における腎臓移植の著しい成績の向上に寄与しており、2018年における1年の移植腎生着率は95%を超えている。このように急性期における拒絶反応の克服が顕著である一方、中長期的な移植腎の予後に関しては大きな進歩を認めないのが実情である。

中長期的な移植腎成績の予後に影響する因子として最も重要な因子は慢性移植腎症である。慢性移植腎症という呼称は、5年以上経過した移植腎に発生する免疫学的、および非免疫学的な原因疾患の総称である。慢性移植腎症のなかでもとくに移植腎の予後に大きく影響するものとして、慢性抗体関連型拒絶反応が挙げられる。

慢性抗体関連型拒絶反応は移植後の長期にわたる免疫抑制剤の減量や患者の服薬不遵守に伴い、新規に産生されてくる抗HLA抗体がその要因である。このような抗HLA抗体の新規産生患者の移植腎予後はきわめて不良であり、産生が確認された後平均2～5年で約半数の移植腎が蛋白尿などの臨床的な症状を伴って腎機能を喪失することが報告されている。HLA抗体が産生されないような的確な抗体のモニタリングと免疫抑制剤の調整が必要であり、これはカルシニューリンインヒビター (CNI) のみならずミコフェノール酸モフェティール (MMF) でも必要となる。

このランチョンでは現在腎臓移植で用いられている免疫抑制剤についてのお話をする。CNIのほか、臨床の場において用いられる免疫抑制剤の3本柱の1つとしてミコフェノール酸モフェティール (MMF) がある。最近、CNI同様、MMFもある種の薬剤との併用時にはその相互作用から急性拒絶反応の発生が高くなると報告されている。移植患者の内服する免疫抑制剤は通常複数であり、各々のTDMの有用性に関して論じるのは非常に複雑である。中でもMMFにおける薬物動態TDMの測定と臨床的な意義に関しては今もなお、はっきりしないのが現状である。このように免疫抑制剤のTDMに関しては、その臨床的な関連性から改めて重要性が唱われている。

現在の腎臓移植における免疫抑制剤の使用、とくにMMFの免疫抑制剤としての位置づけ、MMFの副作用やTDMの意義についてのお話しをしたいと考えている

學術獎勵賞候補口演

学術奨励賞候補

PL-1

古代縄文人ゲノムおよび現代日本人集団ゲノムに基づく縄文人のHLA型の推定

渡部 裕介¹、覺張 隆史²、中 伊津美¹、Khor Seik Soon³、澤井 裕美⁴、人見 祐基⁵、西田 奈央³、
徳永 勝士³、太田 博樹¹、大橋 順¹

¹ 東京大学大学院 理学系研究科

² 金沢大学 新学術創成研究機構

³ 国立国際医療研究センター

⁴ 日本赤十字社

⁵ 星薬科大学 生物化学域

【目的】HLA領域の多型情報は、人類の集団史を推測する優れた遺伝的マーカーである。日本人は、後期旧石器時代に日本へ移住してきた縄文人と、弥生時代初頭に朝鮮半島から日本に渡来した渡来系弥生人との混血によって成立したとされる。本研究は、日本人の2つの祖先集団のうち縄文人のHLA型を推定することを目的とし、古代縄文人および現代日本人412人の塩基配列情報に基づいて2通りの解析を行った。

【方法】①HIBAGを用いて、伊川津貝塚から出土した縄文人（伊川津縄文人）のHLA遺伝子型のimputationを行った。リファレンスには現代日本人412人のHLA領域の塩基配列（NGSデータ）およびLuminex法により決定したHLA座の遺伝子型を用いた。

②縄文人は日本列島で長期間孤立してきた集団であり、現代日本人に特異的な変異は縄文人に由来すると考えられる。そこで、現代日本人412人の遺伝子型情報を用いて、本土日本人に特異的に見られるHLA領域上のSNP（縄文人由来SNP）と強い連鎖不平衡状態にあるHLAアリルを検出することで、縄文人に由来する日本人のHLAアリルを推定した。

【結果・考察】imputationの結果、伊川津縄文人で最も事後確率の高いHLA型はA*24:02/24:02、C*08:03/03:03、B*40:01/40:01、DRB1*15:01/09:01、DQB1*06:02/03:03、DPB1*05:01/02:01であった。また、日本人において縄文人由来候補SNPと連鎖不平衡状態にあるアリルとして、A*26:02、A*26:03、B*15:07、B*39:01、DRB1*14:03が検出された。これらのHLAアリルのうち、B*39:01は縄文人の遺伝的背景を強く受け継いでいると考えられているアイヌ人において高頻度に見られることが知られている。本発表では、今回推定された縄文人のHLAアリル・ハプロタイプを他集団と比較しつつ、日本人の集団史について論じる。

学術奨励賞候補

PL-2

HLA class II領域に作用したオセアニア地域特異的な自然選択

一色 真理子¹、中 伊津美¹、渡部 裕介¹、木村 亮介²、古澤 拓郎³、夏原 和美⁴、山内 太郎⁵、中澤 港⁶、石田 貴文¹、稲岡 司⁷、松村 康弘⁸、Eddie Ricky⁹、大塚 柳太郎¹⁰、大橋 順¹

¹ 東京大学大学院理学系研究科

² 琉球大学医学研究科

³ 京都大学大学院アジア・アフリカ地域研究研究科

⁴ 東邦大学看護学部

⁵ 北海道大学大学院保健科学研究院

⁶ 神戸大学大学院保健学研究科

⁷ 佐賀大学農学部

⁸ 文教大学健康栄養学部

⁹ National Gizo Hospital, Ministry of Health and Medical Services

¹⁰ 自然環境研究センター

【背景・目的】

オセアニアへのヒトの大規模な移住は過去に2回起きたことが知られている。最初の移住は、約5万年前のパプア人の祖先集団（パプア系祖先集団）による、ニューギニア本島やソロモン諸島などへの移住であり、二度目の移住は約3000年前のアジアに起源をもつラピタ人によるオセアニア全域への移住である。ラピタ人はパプア人と混血しており、現在のソロモン諸島やポリネシアの集団はパプア系とアジア系の2つの祖先集団をもつ。ソロモン諸島とポリネシアの集団において局所的なゲノム混血率を推定したところ、HLA class II領域周辺はゲノム平均に比べて3SD以上高い割合でパプア系祖先集団に由来することがわかった。中立の下では、混血の影響はゲノム全体に均一に及ぶことから、逸脱したゲノム混血率を示す領域は、混血後に自然選択が作用した可能性がある。そこで本研究では、パプア系 HLA class IIハプロタイプはオセアニア地域環境への適応に有利であるという仮説を検証した。

【方法】

パプア人(n=14)の公開NGSデータを用いて、最近の正の自然選択の指標であるiHSを6番染色体全体にわたって計算した。ポリネシアのトンガ人(n=9)、パプアのギデラ族(n=10)に対しNGS解析を行い、変異データをもとにHLA class I遺伝子(A、B、C)およびHLA class II遺伝子(DPB1、DRB1、DQA1、DQB1)のアリルをHIBAG法により推定した。

【結果・考察】

パプア人の6番染色体において、有意なiHSを示すSNPはHLA class II領域周辺に集中しており（最大値7.11、 $p=1.13 \times 10^{-12}$ ）、最近の正の自然選択が作用したことが示唆された。また、オセアニア集団は、アジア系集団由来ではなく、パプア系祖先集団由来のHLA class IIハプロタイプを共有しており、パプア系HLA class IIハプロタイプがオセアニアの環境に対し適応的であることが示唆された。

学術奨励賞候補

PL-3

がんの抗PD-1抗体療法との併用に有効なマウスMHC結合性ネオ抗原ペプチドワクチンの開発

上田 翔平^{1,2}、入江 厚¹、千住 覚¹、江藤 正俊²、西村 泰治¹

¹熊本大学大学院 生命科学研究部 免疫識別学分野

²九州大学 大学院医学研究院 泌尿器科学分野

【背景と目的】CD8⁺T細胞は、がん細胞のMHCと腫瘍抗原ペプチドを認識して細胞傷害活性を示す。がん細胞に固有の非同義遺伝子変異に由来するネオ抗原や、がん細胞に発現特異性が高い腫瘍関連抗原 (TAA) 由来のペプチドは、がんに対する能動免疫を誘導するワクチンとなりうる。本研究は、抗PD-1抗体療法との併用に有効な、ペプチドワクチンの開発を目的とする。

【方法】C57BL/6マウス由来の膀胱がんMB49、悪性リンパ腫RMA、および大腸癌MC38のRNA-seq解析と、ペプチドとMHCの親和性予測アルゴリズムを利用して、各細胞株のネオ抗原やTAAと推定される分子由来で、MHCクラスI結合性ペプチドを網羅的に探索した。発現量が多くMHC結合親和性が高いと推定されるペプチドを合成し、皮下腫瘍移植モデルに対するペプチドワクチンの有効性と抗PD-1抗体との併用効果を検討した。

【結果と考察】MHCクラスI拘束性CD8⁺T細胞に、免疫応答を誘導できるペプチド抗原を多数同定した。これらの予防的免疫により、3種のがん細胞株の皮下移植腫瘍モデルで有意な生存延長効果を認めた。MB49とRMAの治療実験では、ペプチドワクチンあるいは抗PD-1抗体の単独治療では抗腫瘍効果は乏しかったが、両者の併用により強力な抗腫瘍効果を認めた。腫瘍浸潤T細胞 (TIL) の解析により、抗PD-1抗体療法はTIL数を増やすと共にCD8⁺TILのT細胞受容体 (TCR) レパトアを増大させたが、ペプチドワクチンはTIL数を増加させずにCD8⁺TILのTCRレパトアを収束させた。両者を併用すると、TIL数が増加してCD8⁺TILのTCRレパトアが収束し、有用なCD8⁺TILクローンが増加することが併用療法が著効する一因と考えられた。この個別化ペプチドワクチンの同定方法は、予防と治療の両面でがん免疫療法に応用できる可能性が示唆された。

学術奨励賞候補

PL-4

非血縁者間骨髄移植におけるHLA遺伝子全領域の多型と急性GVHDとの関連

鈴木 進悟¹、椎名 隆¹、伊藤 さやか¹、重成 敦子¹、平野 隆²、森島 聡子³、森島 泰雄⁴

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 愛知医科大学医学部

【目的】演者らは本学会第27回大会にて、HLA 6座にて0~1 ミスマッチのAML患者と非血縁者間骨髄移植ドナー406ペア（計812検体）検体を用いてHLAクラスI 4座（HLA-A, -B, -C, -G）全長のアレル塩基配列をそれぞれ決定し、新規アレルなどのHLA多型の特徴について報告した。特にHLA-G座については、既報では3' UTRに位置する14 bpの挿入/欠損と急性GVHD発症との関連性が報告されているが、遺伝子全長レベルのアレル塩基配列を用いた移植成績との関連性を示唆する報告は無い。そこで本研究では、AML患者とドナーペアのHLA-G座を含めたHLA遺伝子全長の多型情報から、両者間の塩基配列の一致度と移植成績との関連性を明らかにすることを目的とした。

【方法】得られたHLAアレル塩基配列情報と移植成績との間にて、ロジスティック回帰分析による単変量および多変量解析を行った。

【結果および考察】HLA-G -A, -B, -C座にて、第2区域レベルでは8種類、20種類、32種類および19種類、第4区域レベルでは22種類、31種類、74種類および30種類のHLAアレル全長配列をそれぞれ決定した。得られたHLAアレル塩基配列情報とクラスII座における既知のタイピング情報を用いて、急性GVHD グレードを0, I とII, III, IVに分けたロジスティック回帰分析を行った。その結果、単変量および多変量解析ともにHLA-G座の第2区域のミスマッチとグレードII, III, IVの急性GVHDとの間に関連性が示唆されたが（ $p=0.017$ および $p=0.021$ ）、第3区域および第4区域では関連性は認められなかった。さらにエクソン2と3（Antigen Recognition domain; ARD）とそれ以外の遺伝子領域の多型に分けて同様の解析を行った結果、ARDでは急性GVHDとの関連性が示唆されたが（ $p=0.007$ ）、それ以外の遺伝子領域では関連性は認められなかった。以上の結果より、グレードII, III, IVの急性GVHDを発症する確率はHLA-G座のARDにおけるミスマッチにより高まることが示唆された。

学術奨励賞候補

PL-5**腎移植周術期の輸血は de novo DSA 産生に影響を与えるか？**

齋藤 満¹、藤山 信弘²、提箸 隆一郎¹、齋藤 拓郎¹、山本 竜平¹、奈良 健平¹、神田 壮平¹、沼倉 一幸¹、成田 伸太郎¹、井上 高光¹、佐藤 滋²、羽瀨 友則¹

¹ 秋田大学医学部附属病院 泌尿器科

² 秋田大学医学部附属病院 腎疾患先端医療センター

【目的】 抗HLA抗体産生のリスクは輸血などの感作により明らかに上昇する。腎移植では様々な要因から周術期に38.0～64.1%の症例に輸血を要したと報告されているが、移植後早期など、強力な免疫抑制状態下での輸血は感作されにくいとの考察もある。腎移植周術期の輸血と新生ドナー特異的抗HLA抗体 (de novo DSA) 産生との関連性について検討した。

【対象と方法】 2004年7月から2013年9月までの期間で、当院で腎移植療法を受け移植1年時点でLabscreenにて de novo DSA 産生の有無を評価できた163例を対象とした。導入療法はタクロリムス、ミコフェノール酸モフェチル、ステロイド、バシリキシマブの4剤併用レジメンで行い、ABO血液型不適合や抗HLA抗体陽性などの免疫学的ハイリスク症例に対しては移植1-3週前にリツキシマブを200 mg/body投与し、適宜抗体除去療法を施行した。血漿交換 (新鮮凍結血漿を40単位使用) も輸血として検討した。

【結果】 163例中、112例 (67.9%) で輸血が施行されており、脱感作または抗体関連型拒絶反応 (ABMR) 治療の目的のみで血漿交換が行われた症例を除くと102例 (62.6%) で輸血が施行されていた。背景因子の比較では、輸血施行群では非施行群と比較して有意に女性が多く ($p=0.03$)、腎移植前日のHbが低値 ($p<0.001$) であった。ABMRの発生頻度は輸血施行群で有意に多かった ($p=0.015$) が、免疫学的ハイリスク症例を除くと両群間で de novo DSA 産生やABMRの頻度に有意差は見られなかった。

【結語】 今回の結果では、輸血は de novo DSA 産生やABMRの独立した危険因子ではなかったものの、輸血施行群でその発生頻度が高い傾向にあった。

口 演 発 表

一般口演1 / 技術・方法

O1-1

ICFAの反応が発端となったHLA-Cローカスのnull alleleの解析について

○清水 まり恵¹、内田 みゆき¹、高田 慎之介¹、
鎌田 裕美¹、猿渡 晃²、平田 康司²、高橋 大輔¹、
熊本 誠²、中島 文明¹、宮田 茂樹¹、五十嵐 滋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 中四国ブロック血液センター

【目的】

HLA 適合血小板ドナーのHLA タイピングは蛍光ビーズ法 (SSO法) で実施している。本法では、非コード領域の発現に影響する多型が確認不能であることが危惧される。今回、HLA 適合血小板のドナーセレクション検査において、ICFAによる血清学的検査結果から、現行のSSO法では検出できないnull alleleを見出したので報告する。

【方法】

被検検体は、SSO法でC*03:03:07:02 (Cw9/7) と同定されていたが、ICFAにおいてCw9への特異性を含む抗血清との反応を認めずnull alleleが疑われた。そこで、ゲノムDNAを用いてCローカスのintron領域を含む全exonの増幅を行い、クローニングとサンガー SBT法によりDNA塩基配列を決定した。さらに、解析ツールによりスプライシング部位の予測を行った。

【結果・考察】

塩基配列決定の結果、C*03:03:01:01と比較してintron 2の6番目の塩基がTからAへの置換 (GTGAGTGA → GTGAGAGA) を確認した [C*03:03IntVN (仮名)]。スプライシング部位の解析では、正常なスプライシングが停止してフレームシフトが起こった結果、ストップコドン形成して正常なCw9抗原の発現に至らないと予測され、血清学的検査結果と一致した。null alleleは造血幹細胞移植でGVHDに影響を及ぼすと考えられる。遺伝子全領域が決定されているHLA alleleは10%にも満たないことから、未知のnull alleleや低発現alleleが存在すると推測され、NGS法で発現に影響を及ぼす領域の解析の進展が期待される。今回我々は、血清学的な反応性と広範囲な塩基配列の解析からnull alleleの検出を可能とした。今後、血清学的手法やRNA-Seqなどの技術で塩基配列と発現量の関連について検証していく予定である。

O1-2

FFPEにおけるNGS-Seqcapture法を用いたHLAタイピングの有用性

○高田 慎之介、清水 まり恵、鎌田 裕美、内田 みゆき、
高橋 大輔、中島 文明、宮田 茂樹、五十嵐 滋、
佐竹 正博

日本赤十字社 血液事業本部 中央血液研究所

【目的】

近年、FFPE (Formalin-Fixed Paraffin-Embedded tissue) に対するNGSを用いた遺伝子解析が行われつつある。しかし抽出される核酸はホルマリン固定の過程で断片化やデアミネーションの影響があるため、実験や解析の難易度が高いとされる。我々は先に、TRALI発症症例に輸血された製剤中の抗HLA抗体を確認したが、患者HLA型が未検査だったため抗体の発症への関与は明確でなかった。今回、剖検で摘出された肺と心臓のFFPEに対してNGS-Seqcapture法でHLA型検査を実施したので報告する。

【方法】

FFPEからゲノムDNAを抽出し、溶液中に含まれるssDNAまたはdsDNAを熱変性し一本鎖DNAにした断片からライブラリ調製を行った。次いでHLA領域に設計されたSeqcap probeとハイブリダイゼーションさせ、HLA領域のフラグメントを回収し、リード配列をMiseqより得た。タイピング解析はHLA Explore (Omixon社)を用いて確認した。

【結果・考察】

患者HLA型のうちHLA-A, B, C及びDRB1を決定した。輸血製剤に含まれる抗HLA抗体と反応し得るHLAを患者が有しており、TRALIを惹起した可能性が高い。Miseqから得られた総リード数は約2100万リードあり、このうちHLA領域にマッピングされた割合は0.2%(4.2万リード)で、各ローカスともフラグメントサイズは約100bpであった。

核酸の品質低下を認める場合、dsDNAからライブラリ調製するとリードバイアスや片アリドロップアウトなど起こる可能性があり、質の良い核酸からのライブラリ調製が重要と考える。日本病理学会が発行しているゲノム診療病理組織検体取り扱い規程では、ホルマリン固定3日目以降、塩基置換のアーティファクト生成やライブラリ調製に与える影響が顕著となると示されている。我々が対象にしたFFPEのホルマリン固定期間は2-3週間であり、ライブラリ調製に苦勞を要した。今後は有効リード数の向上やduplication rateの改善に向けたライブラリ調製が必要である。

01-3

新たに検出された2種類のhybrid alleleについて

○内田 みゆき、清水 まり恵、高田 慎之介、鎌田 裕美、高橋 大輔、中島 文明、宮田 茂樹、五十嵐 滋、佐竹 正博

日本赤十字社 血液事業本部 中央血液研究所

【目的】HLA適合血小板および骨髄バンク登録者を対象としたHLAタイピングにおいて、蛍光ビーズ法で同定できない症例がある。これら未同定検体の精査にて検出された新規HLA alleleは、DDBJおよびIMGT/HLA Databaseに登録申請を行っている。今回、新たに2種類のhybrid alleleの塩基配列を確定したので報告する。

【方法】蛍光ビーズ法で同定不能のCローカス(#1)およびBローカス(#2)2検体について、SeCore Sequencing Kit (One Lambda社)を用いて、PCR-クローニング法で得た1本鎖DNAの塩基配列を確定した。

【結果】#1は、C*14:02:01のexon3の前半にB51の塩基配列が置換挿入したCw14/B51のhybrid alleleと確定した。WHO Nomenclature CommitteeによってC*14:92と命名された。

#2は、B*55:02:01のexon2中程より上流にB60の塩基配列が置換挿入したB60/B55のhybrid alleleと確定した(LC180218)。当該alleleはIMGT/HLA Databaseに申請中である。

【考察】#1のアミノ酸配列は、Cw14の $\alpha 2$ ドメインの一部にB51の配列が挿入し、分子構造上は β シートに位置する。#2は、 $\alpha 1$ ドメインの一部にB60の配列が挿入しているが、 α ヘリックスはほぼB55の配列で構成される。2種類ともに、転換したアミノ酸が抗原性に影響を与える可能性は低く、血小板輸血において、#1はCw14、#2はB55として問題ないと考えられる。しかし、アミノ酸置換によって生じた分子構造の変化は、結合するペプチドへ影響することが考えられ、造血幹細胞移植での影響は不明である。

この2種類のalleleはすでに2例ずつ検出され、ともにハプロタイプに共通性を認めている。

01-4

NGSによるHLA(第3区域)タイピング法のSSOルミネックス法との精度および費用・時間対効果における比較—NGS第4区域タイピング法との比較も含めて—

○石谷 昭子¹、Smith Anajane²、Geraghty Daniel²

¹ 奈良県立医科大学 未来基礎医学

² Fred Hutchinson Cancer Research Center

【目的】近年、移植分野において、高い精度のHLA解析が求められている。簡便性等から、臨床検査分野においてはSSOルミネックス法(luminex)が主流となっていてambiguityが問題となっている。本研究においては、第3区域まで決定できるNGS法(3f-NGS)とluminexにつき、精度および費用・時間対効果に関して比較検討し、さらに、3f-NGSと第4区域法(4f-NGS)との差異についても検討した。

【方法】米国とカナダの5施設においてLABTypeあるいはXRLABType(One Lambda Inc.)を用いてluminex法で型決定された289検体につき、ScisGo HLA v6(Scisco Genetics Inc.)を用いてIllumina MiSeqをplatformとしてGeMS-UIソフト(SciscoGenetics Inc.)により、HLA-A, B, C, DRB1,3,4,5, DQA1, DQB1, DPA1, DPB1の11 locusにつき3f-NGSを行い、luminexの結果と比較した。一方、3f-NGSと4f-NGSの比較のために、1,000 Genome Projectの2,500 DNAについて、ScisGoキット(3f-NGS)および、この試薬にprimerを増加してclass I全領域をsequenceするキットを用いて4f-NGSタイピングを行った。

【結果】と【考察】NGSとSSOの精度に関しては、SSOは第2区域のみの結果で、ambiguityが多く、class Iで300以上のalleleで見られたが、3f-NGSでは第3区域までではなかった。また、NGSではnew alleleが11種同定され、SSOではNGSと異なった結果を得たものが8検体あった。一方、4f-NGSとの比較においては、約98%のalleleにおいて、3f-NGSの結果から第4区域の型が決定できた。所要時間については、SSO法で約9時間、3f-NGSでは6時間とMiSeq run 24時間で、このrunを夜間にすれば、翌日には解析でき、時間的には変わらない。費用的には、MiSeqの試薬が余分にかかるが、試薬代としては大きくは変わらない。手技の難易度は同じであるが、精度は大きく異なり、3f-NGSは費用・時間対効果が高いといえる。

01-5

HLA抗体スクリーニング検査において偽陽性が疑われるパネルについての解析

○宮崎 有紀、小島 裕人、杉浦 梓、湊川 遼、
西川 美年子、佐治 博夫、田中 秀則

公益財団法人HLA研究所

【背景】当研究所でのHLA抗体検査は、同定検査としてLABScreen Single Antigen(Onelambda社) (以下、SAB)を、スクリーニング検査としてLABScreen PRA (Onelambda社) (以下、PRA)を使用している。PRA Class IIのlot.17への移行に伴い、59番パネルのみが陽性となる検体が多く、偽陽性を疑うことがあるため、他パネルやSABとの反応性比較を実施した。

【材料・方法】当研究所に依頼があり、PRA Class II lot.17で検査を行った653検体を解析対象とした。また、PRA Class II lot.16で検査した587検体を比較対象として解析に用いた。判定基準は、各抗原ビーズのMFI値からNCビーズのMFI値を引いた値(nMFI)が、500以上を陽性とした。

【結果・考察】検体全体では、72.0%(470/653)が抗体陰性であった。16.7%(109/653)が1パネルのみ陽性であり、内訳は59番パネルが90.0%(98/109)、57番パネルが1.8%(2/109)、その他の8パネルが8.2%(1/109)であった。59番パネルのみ陽性であった98検体のSABでの特異性は、DRB1*16:02が71.4%(70/98)、DRB1*04:04が45.9%(45/98)、DPB1*19:01が40.0%(39/98)であった。最頻となったDRB1*16:02のSAB陽性率は15.5%(101/653)であるが、PRAで該当する67番パネルの陽性率は、7.9%(8/653)と低値であり、HLA以外の抗体が関与するものと考えられた。

パネル別の解析では、59番パネルの陽性率が23.4%(153/653)と最も高率であった。陰性パネルのnMFI値の平均が42に対し、59番パネルでは115と、67番パネルの150に次いで高く、偽陽性反応が起りやすいパネルであることが示唆された。

PRA lot.16の59番パネルでは同様の傾向はないが、PRA lot.17と同じ抗原が結合している58番パネルは同様の傾向があり、SABではDRB1*16:02陽性率が高く、また、lot.16で該当する66番の陽性率は低かった。lot.17の59番パネルの反応は、結合しているHLA抗原に依存していると考えられる。

01-6

Luminex法による抗HLA抗体とFCXM法の反応強度の比較 - nMFIが高値のクラス1抗体について -

○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】Luminex法により検出される抗HLA抗体はHLA抗原の共通エピトープを認識して交差反応するため、その種類が多数になる。補体結合性の有無を考慮しなければ、ドナー特異的抗HLA抗体(DSA)とくにクラス1抗体が陽性であればその蛍光強度(nMFI)が重視される。以前、われわれは低いnMFIで検出された抗HLA抗体について、対応するHLA抗原を持つリンパ球を用いたFCXM法によりその相関性を確認した。今回は高いnMFIを示す抗HLAクラス1抗体について同様の確認試験を行った。

【対象および方法】Luminex法(LABScreen Single Antigen)で検出された抗HLAクラス1抗体が強陽性を示す患者血清に対して、それらの抗体に対応するHLAクラス1抗原を1種類だけ持つリンパ球を用いてFCXMを行い、それらの蛍光強度を比較検討した。また、2法において強陽性が認められたクラス1抗体についてはLCT法により補体結合性の有無を確認した。

【結果】Luminex法により検出される抗HLA抗体のうち、とくにnMFIが高い抗体については4桁アレルで見ると多数の異なる抗体が認められるが、検出されたクラス1抗体のうちnMFIが2000~20000を示す抗体についてもLuminex法とFCXMには良い相関が見られた。しかし、検体によっては稀に相関の無いものや、リンパ球の抗原と反応しない抗体が見られた。また、nMFIが10000以上の抗体であっても、LCTで補体結合性が認められない抗体が非常に多いことを再確認した。

当施設でのFCXMの測定条件ではLuminex法のnMFIが2000~20000付近でも良い相関を認めたが、Luminex法で検出される抗体については抗HLA抗体以外の反応も稀に見られるため、エピトープとの関連などについても検討したい。

一般口演2 / 動物

O2-1

家系を用いたネコMHCクラスI 遺伝子の多型解析およびハプロタイプの推定

○岡野 雅春^{1,2}、鈴木 進悟²、西谷 広平¹、片倉 文彦¹、難波 信一³、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

³ マーブル動物医療センター

【目的】ネコ主要組織適合性複合体 (Feline leucocyte antigen; *FLA*) 遺伝子の多型情報は、疾病や感染症との関連解析などに有用な多型マーカーとして期待されている。我々は昨年の本学会大会にて、ネコゲノムに同定された19個の*FLA*クラスI 遺伝子のうち、7個 (*FLA-E, -H, -J, -K, -L, -O, -Q*) が末梢血に発現することを報告した。そこで本研究では、*FLA*クラスI 遺伝子のRNAに基づくタイピング法を新たに開発し、4家系を用いた多型解析により*FLA*クラスI ハプロタイプを推定することを目的とした。

【方法】4家系20個体のイエネコの末梢血からスピナラム法を用いたRNA抽出およびcDNA合成を行った。RNA発現が確認された*FLA*クラスI 遺伝子全てのPCR増幅が可能なプライマーをエキソン2とエキソン3に設計し、Ion PGMを用いたアンプリコンシーケンシングによりリード配列を得た。Sequencherを用いた*de novo* アセンブリー解析並びにGS Reference Mapperを用いた既知の塩基配列とのマッピング解析により*FLA*クラスI 遺伝子の塩基配列を同定した後、各個体の血縁関係に基づいたハプロタイプ推定を行った。

【結果・考察】1個体あたり6~12種類、計29種類の*FLA*クラスI 遺伝子の塩基配列を同定した。それらのうち、17種類は新規の塩基配列であった。また、3~7種類の遺伝子によって構成される計7種類の*FLA*クラスI ハプロタイプが親子間で矛盾することなく推定された。よって、ネコではコピー数多型により*FLA*クラスI 遺伝子の遺伝的多様性を維持していることが示唆された。

O2-2

ウシ主要組織適合遺伝子複合体の主要なハプロタイプのターゲットリシーケンスによる解析

○竹嶋 伸之輔^{1,5}、河村 有理沙¹、石田 茜子¹、村川 雪音¹、Guillermo Giovambattista²、細道 一善³、間 陽子⁴

¹ 十文字学園女子大学 食物栄養学科

² UNLP IGVET

³ 金沢大学 医薬保健研究域医学系

⁴ 理研 科技ハブ産連本部バトンゾーン研究推進プログラム

⁵ 理研 光量子工学研究センター光量子制御技術開発チーム

【目的】ウシ主要組織適合遺伝子複合体(MHC) (BoLA)は、23番染色体上にセントロメア側から、BoLAクラスIIb、BoLAクラスIIa、BoLAクラスIIIおよびBoLAクラスI領域の順に存在している。長い間、ウシのゲノムリファレンスとしてUMD3.1が世界中で使用されていたが、2018年に新たに、ARS-UCD1.2と呼ばれるより新しいリファレンスが公表された。本研究では、UMD3.1とARS-UCD1.2に基づいて設計された2セットのプロープを用いてBoLA領域のリシーケンスを試み、その結果を比較した。

【方法】ゲノムDNAは、9頭の黒毛和種および1頭のホルスタイン種の牛から採取した。BoLA-DRB3はPCR sequence based typing (SBT) によりタイピングした。KAPA HyperPlus Kitを用いて各DNAからDNAライブラリーを構築し、SeqCap EZおよび特注プロープを用いてライブラリーを選択した。

【結果】10頭のBoLA-DRB3遺伝子型はDRB3 * 012 : 01/014 : 01、* 014 : 01 / * 016 : 01、* 016 : 01 / * 016 : 01、* 005 : 03 / * 012 : 01、* 002 : 01 / * 015 : 01、* 007 : 01 / * 010 : 01、* 007 : 01 / * 009 : 02、* 007 : 01 / * 014 : 01、* 011 : 01 / * 012 : 01および* 010 : 01 / * 011 : 01であった。これらの個体について、UMD3.1およびARS-UCD1.2のBoLA領域の配列に基づいて、4種類のプロープを構築し、リシーケンスを実施した。変異コールの結果には、多数の検証が困難なSNPが含まれているため、4つのプロープについて、検証可能なSNPの割合およびシーケンス深度の平均を比較し、全BoLA領域の再配列決定に最も適しているプロープを決定した。

【考察】この結果は、ウシの免疫遺伝学的背景と疾患との相関性を決めるために大変に有用な方法を提供することが可能である。

02-3

乳汁中における牛白血病ウイルスの感染性評価とウシ主要組織適合抗原との関連性

○間 陽子^{1,3}、綿貫 園子³、佐藤 洋隆¹、白 ランラン²、陸 拾七¹、佐藤 礼一郎⁴、村上 裕信⁴、石崎 宏⁵、竹嶋 伸之輔^{2,6}

- ¹ 理研科技ハブ産連本部バトンゾーン研究推進プログラム
² 理研光量子工学研究センター光量子制御技術開発チーム
³ 東京大学大学院農学生命科学研究科
⁴ 麻布大学獣医学部
⁵ 農研機構畜産研究部門
⁶ 十文字学園女子大学食物栄養学科

【目的】牛白血病ウイルス(BLV)は全世界に蔓延し、我が国の抗体陽性率は乳用牛で40%を超えている。本研究は乳汁を介したBLV伝播リスクの可能性を明らかにすることを目的とし、乳汁中プロウイルス量(PVL)とBoLA-DRB3アレルの関連性、および乳汁中の細胞の感染性を評価した。

【方法】発症牛を含む搾乳牛46頭の乳汁100mLおよび全血300 μ LからDNAを抽出し、BLV-CoCoMo-qPCR法にてPVLを定量した。また、BoLA-DRB3タイピングを行い感受性、抵抗性アレル保有牛およびその他の牛を識別した。次に、乳汁中の細胞を分離しTax応答性レポーター細胞を用いた感染試験法(LuSIA)にて蛍光シンシチウム形成能を確認した。

【結果】BLV陽性未発症牛41頭および発症牛3頭のうち20頭の乳汁からプロウイルスが検出された。また、発症牛3頭を除いた未発症牛41頭の血中および乳汁中PVLの値には、正の相関($r=0.7$)が認められた。次に、乳汁中からプロウイルスが検出された個体のアレルと乳汁中PVLの関連性を調べたところ、感受性アレル保有牛26頭のうち、16頭の乳汁からプロウイルスが検出されたが、抵抗性アレル保有牛は、11頭のうち2頭しか検出されなかった。また、抵抗性アレル保有牛は感受性アレル保有牛に比べ、乳汁中PVLが有意に少なかった。次に、LuSIAを行った結果、発症牛1例、未発症牛3例においてBLV特異的な蛍光シンシチウムを確認することに成功し、感染性を有することが明らかとなった。

【考察】乳汁に感染力を有するBLV感染細胞が含まれていたことが確認され、乳汁を介したBLV伝播経路が存在することが示唆された。今後は検査頭数を増やし抵抗性・感受性牛の乳汁における感染性を明らかにすることにより、BLV清浄化対策に大きな効果をもたらすことが期待される。

02-4

牛白血病ウイルス感染拡大阻止のための簡便な採材法を用いたBoLAタイピング技術確立への試み

○朝治 桜子¹、奥平 裕子¹、榎屋 安里¹、浅見 啓子¹、陸 拾七²、白 らんらん²、川島 敬二³、砂長 伸司⁴、石崎 宏⁵、安藤 麻子¹、間 陽子²、猪子 英俊¹

- ¹ ジェノダイブファーマ株式会社
² 国立研究開発法人理化学研究所
³ 群馬県東部家畜保健衛生所
⁴ 群馬県畜産試験場
⁵ 農研機構 畜産研究部門

【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牛白血病(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・産肉およ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。EBL発症を防ぐには、ウイルス排泄量が少ない抵抗性牛と多い感受性牛を識別可能なBoLA-DRB3遺伝子のタイピングが重要である。しかしながら本法は一般的には血液をDNA精製の材料としていることから、農家が直接検査を依頼することができない状況となっている。そこで本試験では、簡単に採取できる鼻汁および唾液からの安定したゲノムDNA抽出技術の獲得を目指した。

【方法】

2施設からPERFORMAgene(PG-100)を用いて採取し、理研にて保有していたウシの鼻汁および唾液を供試材料とし、ゲノムDNA抽出を、以下の4法にて試みた。1)PG-100付属の抽出キット(DNAgenotek)、2)スピнкаラムを用いた血液サンプル用抽出キット(QIAGEN)、3)スピнкаラムを用いたクルードサンプル用抽出キット(QIAGEN)、4)ビーズ法による抽出キット(BECKMAN COULTER)。精製した各ゲノムDNAについて、濃度および純度を比較するとともに、PCR-SBT法によるBoLA-DRB3遺伝子タイピングを行い、タイピング結果および波形データのクオリティを比較した。

さらに、結果の検証のため同一個体の末梢血より抽出したゲノムDNAについても、同様の手順にて試験を行った。

【結果・考察】

何れの方法でも血液由来ゲノムDNAに比べ収量が少なかったが、良好な波形データを獲得することができた。今後は採取されたサンプルの状態などから最適な方法を選択して抽出を行いたいと考える。これにより、農家が直接検査を依頼することができるため、自施設の状況の早急な把握が可能となり、抵抗性牛の選択と増加によるBLV蔓延の抑止につながると考える。

O2-5

抵抗性・感受性MHC (BoLA) アレル保有牛のBLV垂直・水平感染リスクの評価

○陸 拾七¹、白 ランラン²、佐藤 洋隆¹、米山 洲二³、猪熊 道仁⁴、篠崎 康雄⁵、安田 杏菜⁶、安田 奏平⁶、竹嶋 伸之輔^{2,7}、間 陽子¹

¹ 理研科技ハブ産連本部バトンゾーン研究推進プログラム

² 理研光量子工学研究センター光量子制御技術開発チーム

³ 栃木県中央家畜保健衛生所

⁴ 千葉県中央家畜保健衛生所

⁵ 千葉県南部家畜保健衛生所

⁶ 埼玉県熊谷家畜保健衛生所

⁷ 十文字学園女子大学食物栄養学科

【背景と目的】牛白血病ウイルス(BLV)は全世界に蔓延し、畜産界に甚大な被害を与えている。我々は、これまでに血中BLV遺伝子(PVL)量を負に制御する抵抗性(R)ウシ*BoLA-DRB3*^{*0902}及び^{*14011}と、正に制御する感受性(S)*BoLA-DRB3*^{*1501}及び^{*1201}アレルを報告してきた。本研究では、関東の5農場の乳牛を対象にPVL量の定量及びDRB3アレルの同定を行い、R及びSアレル保有母牛の垂直・水平感染リスクを評価した。

【材料と方法】乳牛143頭を2年間渡り経時的に、また、1ヶ月齢未満の仔牛103頭及びそれらの母牛を採血し、ゲノムDNAを抽出した。DRB3アレルはPCR-Sequencing Based Typing (SBT)法により同定し、PVL量はBLV-CoCoMo-qPCR法により定量した。

【結果】PVL量は、Sアレル保有牛では平均20000コピー/10⁵細胞で、2年間維持されたが、Rアレル保有牛では平均3000コピー/10⁵細胞で推移した。全仔牛103頭のうち、16頭(16%)がR、54頭(52%)がS、33頭(32%)が一般アレル保有母牛から生まれた。仔牛の陽性率は20%(21/103)であった。その中で、Sアレル保有母牛から生まれた子牛は14頭(26%)、一般アレル保有母牛から6頭(18%)及びRアレル保有母牛から1頭(6%)であった。

【考察】陽性仔牛の7割がSアレル保有母牛から生まれた。このように、Sアレル保有牛は垂直感染リスクが高いことが示された。また、Sアレル保有牛のPVLは2年間にわたって高く維持されていた。以上から、垂直・水平伝播の可能性が高いSアレル保有牛を優先的に更新することはBLVの感染拡大の防止及び清浄化のために有効な対策である。

O2-6

Association study between bovine leukocyte antigen DRB3 allele and bovine leukemia virus-induced lymphoma in Japanese Holstein cattle

○羅 傑文^{1,2}、陸 拾七³、斎藤 督¹、竹嶋 伸之輔^{1,4}、間 陽子^{2,3}

¹ 理研光量子工学研究センター光量子制御技術開発チーム

² 東京大学大学院農学生命科学研究科

³ 理研科技ハブ産連本部バトンゾーン推進プログラム

⁴ 十文字学園女子大学食物栄養学科

【Objectives】Bovine leukemia virus (BLV) is the causative agent of enzootic bovine leucosis. However, only less than 5% of BLV-infected cattle progress to lymphoma suggesting that host genetic components play a central role in lymphoma development. Bovine leukocyte antigen (*BoLA*) is a highly polymorphic gene cluster which is responsible for antigen presentation thus associated with various infectious diseases. Cumulated studies indicated that *BoLA-DRB3* polymorphism associated with BLV proviral load. Even so, whether *BoLA-DRB3* associated with BLV-induced lymphoma is poorly investigated. Here, we aim to find out the association between *BoLA-DRB3* alleles with BLV-induced lymphoma in Japanese Holstein cattle.

【Methods】222 healthy and 222 lymphoma cattle blood sample were collected in a nationwide survey. BLV proviral load were detected with BLV-CoCoMo-qPCR-2. *BoLA-DRB3* typing was done by PCR-sequence-based typing.

【Results】32 known *BoLA-DRB3* alleles were detected among 444 cattle. Association study showed that two kinds of *BoLA-DRB3* (^{*1201} and ^{*1501}) were significantly associated with susceptible to lymphoma development, whereas ^{*1101} was identified as resistant allele. Comparison of *BoLA-DRB3* heterozygosity in healthy and lymphoma cattle indicated that *BoLA-DRB3* homozygosity is associated with susceptible to lymphoma progression. Indeed, *BoLA-DRB3*^{*0101} is pro-lymphoma progression in homozygote but not heterozygote setting.

【Discussion】This study may be useful for breeding selection to reduce lymphoma progress rate in Japanese Holstein cattle.

一般口演3 / 疾患・基礎免疫

O3-1

ネオアンチゲン特異的TCR同定を目的とした迅速スクリーニング法の開発

○加藤 大悟^{1,2}、清谷 一馬³、中村 祐輔³、
野々村 祝夫¹

¹ 大阪大学医学部 泌尿器科

² 大阪大学医学部 泌尿器癌免疫治療学

³ がん研究会 がんプレジジョン医療研究センター

【背景】

ネオアンチゲンは腫瘍における体細胞変異に由来するペプチドであり、腫瘍特異的な抗原である。ネオアンチゲンには、免疫原性の高い抗原ペプチドが多く含まれており、それに対応するT細胞が多く誘導され得ると考えられる。また個別化医療の観点から、患者検体より腫瘍固有のネオアンチゲンを予測し、迅速にネオアンチゲン特異的T細胞を誘導し、そのT cell receptor (TCR)を同定するスクリーニング法の開発が急務である。

【方法・結果】

我々はHLAが明らかである健常人T細胞を用いて、腫瘍検体におけるネオアンチゲン予測後より約2週間でネオアンチゲン特異的T細胞を誘導し、ネオアンチゲン特異的TCRを同定するスクリーニング法を最適化した。本スクリーニング法を用いて、食道癌細胞株TE-8 (HLA-A24:02) および卵巣癌患者検体 (HLA-A02:01) よりネオアンチゲンを同定し、HLA拘束性のあるネオアンチゲン特異的TCRを同定した。次にネオアンチゲン特異的TCR 遺伝子導入T細胞を作成したところ、それぞれHLA拘束性に標的細胞に対して細胞傷害性を有することが示された。

【結論】

ネオアンチゲン特異的TCRの迅速なスクリーニング法の確立により、進行癌患者などに対するネオアンチゲン特異的TCR 遺伝子導入T細胞療法による新たな免疫療法の可能性が示された。

O3-2

高い自己複製能とメモリー機能を持つ新たなT細胞サブセットの網羅的T細胞受容体 (TCR) 解析

○川瀬 孝和¹、吉田 奈央²、田辺 季佐²、小林 美咲²、
長谷川 七穂²、北浦 一孝³、鈴木 隆二³、一戸 辰夫¹

¹ 広島大学原爆放射線医学科学研究所 血液・腫瘍内科研究分野

² 広島大学医学部医学科

³ Repertoire Genesis株式会社

【目的】

近年新たなメモリーT細胞分画であるmemory T cell with Naive phenotype (Tmnp)が同定された。Tmnpは、Stem cell memory T cell (Tscm)と同様、フェノタイプはナイーブT細胞に近く、自己複製能が高い。しかしTmnpはTscmと比べフェノタイプとしてはよりナイーブT細胞に近いが、サイトメガロウイルスなど持続感染性の病原体に反応性のあるメモリー細胞であり、急性感染やワクチン接種では増殖しないとされている。このようにTmnpは、Tscmと同様に高い自己複製能とメモリー機能を持つ新しいT細胞分画であるが、よりナイーブT細胞のフェノタイプに近く、養子免疫療法に適したT細胞分画である可能性がある。しかしこれまでTscmのT細胞としての機能をTscmと直接比較した研究はない。今回我々は、より効果の高い養子免疫療法を行うために、TmnpとTscmのレパトアやT細胞の抗原特異性を比較検討した。

【方法】

蛍光抗体およびインターフェロン γ キャッチ法を用いてTscmとTmnpを分染し、フローサイトメトリーにて分取する。分取した細胞を次世代シーケンサーを用いて解析しTscmとTmnpのレパトアの多様性および抗原特異性を比較検討する。

【結果・考察】

TmnpはTscmと比べ、末梢血中の存在頻度が低い一方で、多様性は高かった (Simpson's diversity index: 1.0 vs 0.88)。興味深いことに、TCRのパブリックデータベースとの比較により、これまで持続感染性の病原体に反応性のあるメモリー細胞とされていたTmnpのレパトアに、急性感染症特異的なTCRクロノタイプが存在することが明らかとなった。また、TmnpはTscmとレパトアの重なりがなく、機能的に異なるT細胞分画であることが示唆された。

03-3

ドナー特異的抗体(DSA)検出に向けたヒト化マウスの作製

○野田 貴幸^{1,2}、岩崎 研太³、三輪 祐子³、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・移植免疫学寄附講座

【目的】 Donor Specific HLA Antibody (DSA) は、抗体関連型拒絶反応の主たる原因であり、特に *de novo* DSA が引き金となるグラフト傷害は難治性である。早期診断・早期検出はもちろん、その治療法は現在の課題である。今回我々はヒト化マウスを用いた DSA 産生モデル構築を試みた。

【方法】 重症免疫不全である NSG マウスに、健常人由来末梢血単核球 (PBMC) 5×10^5 - 5×10^6 cells を尾静脈より移入しヒト化マウスを作製した。ヒト細胞の生着は FCM で、マウスの生存は体重減少と脱毛を判定指標とした。HLA の異なる健常人 PBMC で複数回の感作後、IgM、IgG 量を ELISA 法で、抗 HLA 抗体を Luminex 法で測定した。

【結果】 マウス PBMC 中のヒト CD3 陽性細胞は、35 日目頃から著明に増え、GVHD 発症との関連を認めた。ヒト IgM、IgG 量は、感作 2 回以上で大幅に増加した。抗 HLA 抗体は、感作 5 回施行例で検出されたがその抗体価は血清中全 IgG 抗体量との相関はなかった。DSA は低値ながらも検出されたが、non-DSA も多く検出された。

【考察】 本実験で構築されたヒト化マウスを用いた感作実験により、DSA を検出することができた。しかし、ヒト細胞の生着・DSA 量など解決すべき課題も明らかとなった。安定した *de novo* DSA 産生の可能性を探る有用なモデルとするために、更なる検討が必要である。

03-4

原発性胆汁性胆管炎 (PBC) 感受性遺伝子領域を対象とした機能的遺伝子多型 (causal variant) の同定

○人見 祐基^{1,3}、河合 洋介^{2,3}、植野 和子^{2,3}、西田 奈央²、川嶋 実苗⁴、相葉 佳洋⁵、築地 信¹、長崎 正朗^{6,7}、中村 稔^{5,8}、徳永 勝士^{2,3}

¹ 星薬科大学 微生物学研究室

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

³ 東京大学 大学院医学系研究科 人類遺伝学分野

⁴ 科学技術振興機構

⁵ 長崎医療センター 臨床研究センター

⁶ 東北大学 東北メディカル・メガバンク機構 (ToMMo)

⁷ 京都大学 学際融合教育研究推進センター スーパーグローバルコース医学生命系ユニット

⁸ 長崎大学 大学院医歯薬学総合研究科 新興感染症病態制御学系専攻 肝臓病学講座

【目的】 原発性胆汁性肝硬変 (PBC) は、中年以降の女性に好発する慢性の非化膿性破壊性胆管炎 (CNSDC) であり、胆管上皮細胞を標的とする臓器特異的自己免疫疾患と考えられているが、その発症機序は未だ不明である。我々はこれまでに、日本人 PBC の発症機序の解明を目指したゲノムワイド関連解析 (GWAS) やメタ解析を実施し、HLA class II をはじめとする多数の PBC 感受性遺伝子領域を同定した。本研究では、一塩基多型 (SNP) インピュテーション解析・*in silico* 解析・*in vitro* 機能解析などを駆使し、エフェクター遺伝子と機能的遺伝子多型 (causal variant) の同定を目指した総合的な解析を実施した。

【方法】 我々が過去に実施した GWAS のデータを対象に、ToMMo の日本人 2,049 例分の健常者全ゲノムシーケンズ配列データ (2KJPN) を用いて、全ゲノム SNP インピュテーション解析を実施した (合計: PBC 患者 2,060 例 vs. 健常対照者 1,985 例)。PBC 感受性との強い関連 ($P < 1.0 \times 10^{-6}$) を示したすべての SNPs を対象に、遺伝子発現などに関与する可能性のあるものを各種データベースを用いた *in silico* 解析にて選択し、*in vitro* 機能解析 (ゲノム編集・Luciferase assay・EMSA) にて causal variant を同定した。

【成績】 *in silico* 解析および *in vitro* 機能解析により、HLA class II 以外のすべての日本人 PBC 感受性遺伝子領域 (*TNFSF15*, *PRKCB*, chromosome 17q12-21, *NFKB1*, *MANBA*, chromosome 3q13.33) における causal variant を同定した。これらの causal variant は、遺伝子領域内外のいずれかの遺伝子発現量との強い相関を示しており、それらのエフェクター遺伝子が PBC の発症に寄与すると想定される。本演題においては、国際共同研究によって得られたさらなる新規知見も含めて報告する。

03-5

サイトメガロウイルス前部ぶどう膜炎患者の Killer Cell Immunoglobulin-like Receptor とリガンドの解析

○八幡 信代^{1,2,3,4}、Siak Jay^{2,4,5}、田中 秀則⁶、
小島 裕人⁶、Chee Soon-Phaik^{2,4,5}、川野 庸一⁷、
八幡 真人⁵、園田 康平⁸

¹九州大学大学院医学研究院眼病理イメージング講座

²シンガポール眼科研究所

³Duke-NUS Medical School

⁴シンガポール国立眼センター

⁵シンガポール国立大学

⁶HLA 研究所

⁷福岡歯科大学眼科

⁸九州大学大学院医学研究院眼科

【目的】 サイトメガロウイルス前部ぶどう膜炎 (CMV-AU) は明らかな免疫能低下のない中高年に好発するがそのメカニズムは不明である。NK細胞は抗CMV免疫応答に関わり、Killer Cell Immunoglobulin-like Receptors (KIR) とそのリガンドである HLA クラス I の多型は NK細胞の教育や免疫応答の個体差を決定している。KIR3DL1 リガンドである HLA-B Bw4 アリルサブグループ (80Ile、80Thr) や KIR2DL1/2DL3 のリガンドである HLA-C サブグループはウイルス感染抵抗性や進行に関わっていることが知られており、CMV 顕性初感染と 80Thr との相関も報告されている。我々は CMV-AU 患者におけるこれらの KIR リガンド分布と KIR の遺伝子多型を解析した。

【方法】 中華系シンガポール人の CMV-AU 患者 118 例の KIR リガンドを次世代シーケンスにて決定し、健常中華系シンガポール人の頻度と比較した。また、中華系シンガポール人 CMV-AU 113 例の KIR3DL1 アリルを次世代シーケンスにて決定した。

【結果】 CMV-AU 患者では Bw4 80Ile アリル頻度がコントロール群と比べて有意に高く、Bw4 80Thr アリルの頻度が低かった。また Bw4 80Thr アリルのうち HLA-B*13 を除いたアリル頻度が CMV-AU で有意に低かった。さらに、Bw4 80Ile を持つ CMV-AU 患者では Bw4 80Ile を持たない患者に比べて KIR3DL1 高発現アリルのホモ接合型が有意に多かった。KIR2DL1/2DL3 の HLA-C リガンド頻度には差がみられなかった。

【結論】 HLA と KIR の多型が CMV-AU の発症に関与している可能性が示唆された。また HLA-B Bw4 80Ile・80Thr アリルとの相関は全身症状を伴う CMV 初感染患者での頻度と相反していることから CMV-AU 発症に関与する独特のメカニズムがある可能性がある。

03-6

Allele-specific genome editing using the CRISPR/Cas9 system phenocopies alopecia areata symptomatic patched hair loss in mice

○岡 晃¹、鈴木 進吾²、大友 麻子²、大塚 正人²、
高木 敦³、込山 悦子³、吉原 渚³、猪子 英俊²、
池田 志孝³

¹東海大学 総合医学研究所

²東海大学 医学部基礎医学系分子生命科学

³順天堂大学 医学部皮膚科

Alopecia areata (AA) is a highly heritable multifactorial and complex disease. However, no convincing susceptibility gene has yet been pinpointed in the major histocompatibility complex (MHC), a region in the human genome known to be associated with AA as compared to other regions. By sequencing MHC risk haplotypes, we identified a variant in the coiled-coil alpha-helical rod protein 1 (*CCHCR1*) gene as the only non synonymous variant in the AA risk haplotype. Using CRISPR/Cas9 for allele-specific genome editing, we then phenocopied AA symptomatic patched hair loss in mice engineered to carry the *Cchcr1* risk allele. Skin biopsies of these alopecic mice showed consistent pathologic findings with human AA. RNA expression analysis showed strong up-regulation of hair related genes, including hair keratin and keratin-associated proteins (KRTAPs). Using transcriptomics findings, we further identified *CCHCR1* as a novel component of hair shafts and cuticles in areas where the engineered alopecic mice displayed fragile and impaired hair. These results suggest *CCHCR1* as a susceptibility gene for AA.

一般口演4 / 移植 (基礎・臓器) ①

O4-1

HLA Molecular Mismatch MethodによるHLA class II de novo DSAの解析

○橋本 光男、木下 朋子、藤田 友梨、山中 和明、
松村 聡一、今中 岳洋、吉田 栄宏、岸川 英史、
西村 憲二

兵庫県立西宮病院 腎疾患総合医療センター

【背景】腎移植後に産生されるDSAは移植予後の危険因子で移植後5~10年で20-30%のレシピエントはHLA class II DSA陽性となるが全てのDSAが抗体関連型拒絶反応を発症するとは限らない。近年、HLAの免疫原性と病因性を抗原単位ではなく分子レベルで捉える試みが注目されている。【目的】ドナーとレシピエントのミスマッチアレル(MMA)のアミノ酸非共有結合力、Epitope(Ep) 特異性、補体結合能でDSA産生機序を検討する。【対象と方法】当院で腎移植を施行し、移植後DSA陽性で腎生検を行った26症例の119 MMAを対象とし、病因性はABMR群(n=14)とNon-ABMR群(n=12)で検討した。非共有結合力はCambridge HLA Immunogenicity Algorithm、補体結合能はC3d-binding Ab Kitを用いた。【結果】119 MMAをDSA陽性(n=50)と陰性アレル(n=69)に分けて非共有結合力を比較した。DSA陽性MMAの結合力はDSA陰性MMAよりも強く、特にDQ Conformation Epは最も強い結合力であった(静電相互作用力: 31.7 vs13.7, 疎水結合力: 31.1 vs12.0)。次にDSAの病因性をC3d補体結合能で検討した。ABMR群で検出されたDSAは全例C3d陽性DSAを含むのに対し、Non-ABMR群のDSAは全例C3d陰性であった。C3d陽性DSAのMMAの非共有結合力は陰性DSAより強く、Conformation Epの結合力が最も強かった(静電相互作用力: 36.9 vs23.8, 疎水結合力: 37.5 vs21.5)。【まとめ】HLA免疫原性と病因性について以下の結論を得た。(1) 腎移植後のDSA産生を惹起する免疫原性はドナーとレシピエントのミスマッチアミノ酸の非共有結合力の強さに依存する。(2) ABMR発症の病因性はDSAのミスマッチアレルの非共有結合力と補体結合能に関連する。(3) HLA適合性を分子レベルで検証する方法は腎移植の免疫学的リスク評価に有用と考える。

O4-2

de novo DSA産生に影響を及ぼす、レシピエントHLA class II・ドナー peptideの複合体の検討。

○友杉 俊英¹、岩崎 研太²、坂本 慎太郎³、
神田 亜希子¹、二村 健太¹、岡田 学¹、平光 高久¹、
後藤 憲彦¹、鳴海 俊治¹、渡井 至彦¹、小林 孝彰⁴、
Niemann Matthias⁵、Spierings Eric⁶

¹名古屋第二赤十字病院 移植内科・移植外科・内分泌外科

²愛知医科大学 腎疾患・移植免疫学寄附講座

³名古屋第二赤十字病院 医療技術部臨床検査科

⁴愛知医科大学 腎移植外科

⁵PIRCHE AG Berlin Germany

⁶UMC Utrecht The Netherlands

<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 (dnDSA) 産生の最初のプロセスである。近年ある特定のHLA class IIとペプチドから成る複合体が、それを認識するCD4陽性T細胞を活性化し、もしくは制御性T細胞を介して抑制することで、その後の抗体産生に影響を及ぼすことが示された。<目的>本研究では、dnDSA産生に影響を及ぼし得るdonor-HLA-derived peptide and recipient HLA class II complexes (pHLAs)が存在すると仮定し、統計学的手法で検証した。<方法>当院および愛知医科大学にて実施した生体腎移植症例536例に対して、PIRCHE-IIアルゴリズムを用いてpHLAsを各ドナー、レシピエントのペアでシミュレーションし、統計学的手法からdnDSA産生に影響を及ぼし得るpHLAsを探索した。<結果>dnDSA陽性群(n=115)では、dnDSA陰性群(n=421)と比較してより多くのpHLAsがシミュレーションされた。(PIRCHE-II score 256.9 ± 142 vs 206.0 ± 140, p<0.05)。pHLAsのうちDRB1*12:01/SFTVQRRVQPKVTYVY (recipient HLA class II / donor-HLA-derived peptide)はdnDSA陽性群で多く(p=0.002)、de novo DSA産生促進に影響を及ぼしている可能性が示唆された。一方でDRB1*13:02/VVNITWLSNGHAVTEはdsDSA陰性群で多く(p=0.011)、de novo DSA産生抑制に関与している可能性が示唆された。<考察>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、in vitroにおいてもpHLAsがレシピエントCD4陽性T細胞の活性化に影響を及ぼし得るか検証していく。

O4-3

既存 DSA 陽性肝移植症例における HLA eplet ミスマッチの検討

○吉澤 淳^{1,2}、菱田 理絵³、万木 紀美子³、小倉 靖弘¹、
上本 伸二²

¹ 名古屋大学医学部附属病院 移植外科

² 京都大学医学部附属病院 肝胆膵・移植外科／小児外科

³ 京都大学医学部附属病院 輸血細胞治療部

【目的】HLAに対する抗体の認識するエピトープに注目して、epletのミスマッチ数(MM)が腎移植後のドナー特異的抗体(DSA)の発生頻度と相関するとの報告がされている。今回、術前 DSA 陽性肝移植症例について、epilet MM と術前 DSA および、拒絶反応への影響を検討した。

【方法】2010年から2015年に京都大学で施行した肝移植症例のうち、Single Antigen Beadsを用いたLuminex法で既存 DSA 陽性 29 例を対象とした。HLA matchmakerを用いて eplet MM を算定した。HLA Class I DSA 陽性症例は 12 例、HLA-DR DSA 陽性症例は 8 例、HLA-DQ DSA 陽性症例は 3 例、HLA Class I と DR に DSA 陽性症例は 3 例、HLA Class I, DR, DQ に DSA 陽性症例は 3 例であった。

【結果】eplet MM と既存 DSA : HLA Class I eplet MM と HLA Class I DSA ($p=0.57$)、および HLA-DQ eplet MM と HLA-DQ DSA について有意な相関は認めなかった ($p=0.82$) が、HLA-DR eplet MM と HLA-DR DSA に相関を認めた。 ($p=0.467$) epilet MM と拒絶反応 : 急性細胞性拒絶反応 (ACR) を認めた症例は 10 例。HLA Class I eplet MM と有意な相関があり ($p=0.0071$)、HLA-DR+DQ の eplet MM と有意な相関を認めた。 ($p=0.0428$) 一方、HLA-DR eplet MM および HLA-DQ eplet MM は有意な相関を認めなかった。 ($p=0.446$, $p=0.062$) また、抗体関連型拒絶反応 (AMR) は 6 例。HLA-Class I epilet MM, HLA-DR epilet MM, HLA-DQ epilet MM, HLA-DR+DQ epilet MM に有意な相関は認めなかった。 ($p=0.210$, $p=0.593$, $p=0.478$, $p=0.485$) HLA-Class I, DR, DQ に対する DSA と ACR 及び AMR に相関は認めなかった。

【考察】既存 DSA 陽性症例において、DSA と eplet MM に相関があった。De novo DSA と eplet MM との相関についても今後検討が必要である。今回検討した、前感作があり、拒絶を起こしやすいと考えられる症例で、eplet MM と拒絶反応に相関があった。肝移植においても eplet MM と拒絶反応の発生および予後の検討が必要である可能性が示唆された。

O4-4

腎移植患者における denovo DSA と HLA クラス II eplet ミスマッチの関連

○山根 宏昭、田中 友加、井手 健太郎、大平 真裕、
田原 裕之、森本 博司、田中 飛鳥、田口 和浩、
秋本 修志、今岡 祐輝、佐藤 幸毅、井出 隆太、
築山 尚史、大段 秀樹

広島大学病院 消化器・移植外科

【はじめに】

組織適合性を評価する HLA 抗体検査は臓器移植において重要な検査である。移植後に新たに発現する de novo DSA (dnDSA) とこれに伴う拒絶反応は長期予後に影響する因子として知られており、移植前だけでなく移植後においても DSA 対策が重要な課題である。近年は、HLA に対する抗体の Fab 部分が HLA 抗原の立体構造を認識するための、エピトープのミスマッチ (MM) が dnDSA の出現に関連していると報告されている。今回当院で施行した腎移植患者における、エピトープ MM と移植成績、予後、抗ドナー応答を解析した。

【方法】

対象は 2012 年から 2018 年の間に初回腎移植を行った、HLA エピトープ (class I, class II) を評価している 53 例を対象とした。平均年齢は 47 歳 (18~73 歳)、男性が 34 例であった。52 例が生体移植であり、1 例が脳死移植であった。急性拒絶反応は 1 例、グラフトロスは 1 例認められた。dnDSA は 7 例で認められた。Eplet MM の解析は HLA-matchmaker を用いた。HLA ミスマッチ、Eplet MM の cut off 値は ROC 曲線を用いて設定した。急性拒絶反応とグラフトロスの有無の比較では、有意な差は認められなかった。一方で dnDSA の未発現群と発現群の 2 群に分け比較したところ、HLA ミスマッチ (MM) 4 以上では両群間で差は認めなかった ($p=0.104$) が、Eplets MM において、HLA クラス II MM 数 19 以上、DR MM 数 11 以上、DQMM13 以上で有意な差を認めた。

【結語】

腎移植患者において、術前に検知できる HLA クラス II eplet MM が dnDSA の出現に関連する可能性が考えられた。

O4-5

臓器移植後のde novo DSA発症におけるFOXP3遺伝子多型の影響

○田中友加、井手健太郎、山根宏明、田原裕之、大平真裕、森本博司、大段秀樹

広島大学大学院医系科学研究科 消化器・移植外科学

【はじめに】

我々は、肝臓移植において、術後細胞性急性拒絶反応発症率と制御性T細胞(Treg)のマスター遺伝子であるFOXP3のプロモーター領域の(rs3761548)[3279 A/C]のSNPとの関連性を解析し、拒絶反応発症率には差がないものの、(rs3761548)[3279 A/C]において、有意差をもって拒絶治療に用いたステロイドパルス感受性/抵抗性に分類され、FOXP3の遺伝子多型が個々のステロイドパルス感受性と相関することを発見した。また、FOXP3[3279 A/A, A/C] genotypeのレシピエントにおいて拒絶反応を合併した80%にde novo DSAが出現することを確認した。de novo DSAは慢性拒絶反応や生命予後に影響する因子であり、肝移植とともに腎移植症例のFOXP3のSNPを解析し、de novo DSA発症との相関性を解析した。

【方法】

広島大学病院において成人間生体移植を施行した腎臓移植82例および肝臓移植47例を対象とした。レシピエント末梢血単核球からDNAを抽出したのち、FOXP3(rs3761548)[3279 A/C]の遺伝子多型についてPCR-RFLP法により測定した。術後5年以内のde novo DSA発症率との相関を解析した。

【結果・考察】

肝臓移植では、非拒絶反応症例においてFOXP3(rs3761548)のCCジェノタイプで30例中5例(16.7%)にde novo DSA出現を認めた一方、A carrierでは17例中5例(29.4%)であった。同様に、腎臓移植においても、CCジェノタイプ65例中8例(12.3%)に対し、A carrierでは17例中4例(23.5%)の出現率であり、FOXP3(rs3761548)のA carrierはDSA出現のリスクファクターである可能性が示唆された。

O4-6

腎移植後サイトメガロウイルス感染に対するHLAマッチ及びKIRリガンドミスマッチの影響

○藤山 信弘¹、三浦 アヤ子¹、齋藤 満²、山本 竜平²、齋藤 拓郎²、沼倉 一幸²、井上 高光²、羽瀧 友則²、佐藤 滋¹

¹ 秋田大学医学部 腎疾患先端医療センター

² 秋田大学医学部 腎泌尿器科学講座

【目的】腎移植後サイトメガロウイルス(CMV)感染は罹患率が高く、移植腎廃絶リスクにもつながる。ヒトCMVは、unique short (US) タンパク質による抗原提示阻害やHLAクラス1類似のunique long (UL) タンパク質産生など、様々なメカニズムにより潜伏感染することが知られる。本検討では腎移植後CMV感染におけるレシピエント及びドナーのHLA及びKIR適合性を評価した。【方法】対象は、2007年12月～2014年11月に当院で生体腎移植を施行され、移植前CMV抗体がレシピエント陽性とドナー陽性の組み合わせの157症例とした。血中CMVアンチゲネミア陽性細胞2以上をCMV感染症とし、HLA及びKIR遺伝子の決定にはタイピング試薬WAKflow及びLABtypeを用いた。【結果】腎移植後CMV感染と診断された79症例と非感染78症例であった。腎移植後CMV感染はHLAフルマッチ群ではHLAミスマッチ群に比べ有意に発症率が低く(12.5vs51.6%, p=0.033)、特にHLA-A、-Cw及び-DQの2マッチ症例群では0または1マッチ症例群と比較して有意に発症率が低かった(それぞれ25.0vs52.5%, p=0.033、16.7vs52.5%, p=0.017及び13.3vs53.5%, p=0.003)。一方、血清型HLA-A、-B、-Cw、-DR及び-DQのレシピエント-ドナー間HLAマッチは、いずれのHLA座においてもCMV感染抑制との関連を示す結果は得られなかった。KIRリガンドミスマッチとの解析では、HLA-CwのC1グループ及びC2グループのどちらかにミスマッチがあると有意に発症率が高いことも示された(66.7vs45.7%, p=0.044)。【考察】腎移植におけるHLAマッチ及びKIRリガンドマッチは、アロ応答を抑制するだけでなく、CMV等の感染リスク低減のためにも重要である。

一般口演5 / 移植 (臨床・臓器) ②

O5-1

生検サンプルからHLA typingを行い、de novo DSAの有無を診断しえた脳死膵腎同時移植の2例

○會田 直弘、伊藤 泰平、栗原 啓、河合 昭浩、
劍持 敬

藤田医科大学医学部 移植・再生医学

献腎移植のmatchingにおいて、ドナーHLA typingはHLA class I A,B、HLA class II DRは同定されるが、通常HLA class II DQ,DPは同定されていない。しかし、臨床においては移植後、DQ,DPに対するde novo DSAが陽性化、抗体関連型拒絶(ABMR)の原因となり、問題となることがある。当院で施行した脳死膵腎同時移植で移植後DQ,DPに対する抗HLA抗体が陽性化し、腎生検サンプルからドナーのHLA typingを行い、DSAであるか否かを診断しえた2例を経験したので報告する。

症例1:ドナーは60歳代男性。死因は頭部外傷。レシピエントは30歳代男性で糖尿病歴19年、透析歴1年半、待機期間27日で脳死膵腎同時移植を施行した。術後4か月でCreが上昇し、移植腎生検を施行した。急性T細胞関連型拒絶(ATMR)とABMRが疑われ、HLA抗体検査を施行したところDP7,DP8,DP9,DQ7,DQ28に対する抗HLA抗体が陽性であった。DSAか否かを同定するため再度施行した移植腎生検サンプルからドナーHLA typingを外注で依頼した。ドナーHLA class IIはDQ7を含むことがと判明したため、de novo DSA陽性と診断、ABMRが確定診断された。

症例2:ドナーは40歳代男性。死因は低酸素脳症。レシピエントは30歳代女性、糖尿病歴18年、透析歴2年、待機期間109日で脳死膵腎同時移植を施行した。移植後3年目に妊娠出産し、その後も移植膵腎機能は安定して推移していた。第二子妊娠希望があったが、直前のHLA抗体スクリーニングにおいてDP5に対するde novo抗HLA抗体が陽性であった。移植腎生検サンプルからドナーHLA typingを外注した。ドナーHLA class IIはDP5を含まず、この抗HLA抗体はnone DSAであることが確認できたため、妊娠許可とした。

本手法は、献腎移植に限らずドナーからの組織提供が困難である生体間移植においても応用が可能である。術後にドナーHLAの検索が必要となった場合は、本手法によるドナーHLA typingが有用である。

O5-2

腎移植後抗体関連性拒絶治療症例におけるグラフト内ドナー特異的抗HLA抗体の変動

○杉本 龍亮、原田 俊平、中村 緑佐、昇 修治、
牛込 秀隆

京都府立医科大学附属病院 移植一般外科

【背景】ドナー特異的抗HLA抗体(DSA)より生じる抗体関連性拒絶(AMR)、とりわけ慢性活動性抗体関連拒絶(CAAMR)は長期グラフト生着に対して大きな障壁となる。AMR治療の効果を確証するため、グラフト内DSA(g-DSA)の推移を評価した。

【方法】2016年4月から2019年3月にかけて15名のレシピエントの移植腎生検を行い、検体はグラフトICFA法で分析。class Iのみ陽性6例、class IIのみ陽性4例、class I/IIともに陽性5例(計20のg-DSA)、治療後にフォローアップ生検を施行した。また、治療後6-12ヶ月の時点でg-DSA値の再検を行い、class I、class II、g-DSAそれぞれの変化を検討した。

【結果】治療により、11/20のg-DSAが陰性化した(g-DSA6-12-群)($3.56 \pm 2.76 \rightarrow 1.03 \pm 0.23$)一方、残り9/20のg-DSAでは消失を認めなかった(g-DSA6-12+群)($15.89 \pm 16.07 \rightarrow 11.2 \pm 13.58$)。治療前g-DSA値はg-DSA6-12+群で有意に高かった($p < 0.05$)。g-DSA6-12+群は全例CAAMRであり、g-DSA6-12-群ではCAAMRが5例、急性AMRが4例、不全AMRが2例であった。原因となるDSAがclass IIに属する割合はg-DSA6-12-群では3/11例であったのに対し、g-DSA6-12+群では6/9例と高い傾向にあった(NS)。

【結論】慢性的なDSAへの曝露はグラフトに対して重大で非可逆的な障害を与えるが、適切な治療介入により早期のAMR症例ではg-DSAを完全に消失しうることが示唆された。

O5-3

血液型不適合腎移植後の抗体関連型拒絶反応の臨床像の検討

○岩見 大基、堀田 記世彦、篠原 信雄

北海道大学大学院医学研究院 腎泌尿器外科学教室

背景：血液型不適合腎移植 (ABOiKTx) 後の抗体関連型拒絶反応 (AMR) は、治療介入が遅れると移植腎予後に悪影響を及ぼしうる。今回我々はAMRの臨床像から、AMR診断の問題点について検討した。

対象と方法：1996年以降のABOiKTx例65例(脾摘10例、リツキサン投与55例)に対し、AMR発症時期、1時間生検病理、治療内容と治療成績を検討した。

結果：AMRは11例に発症し、内訳は脾摘3例(30.0%)、リツキサン8例(14.5%)、発症時期は中央値3日(最短1日、最長11日)であった。AMR例と非AMR例の血液型抗体価(IgG/IgM、中央値)は初期値(AMR 64x/16x、非AMR 16x/16x)、移植当日4x(4x/2x、4x/2x)とともに有意差はなかった。1時間生検で典型的なAMR、糸球体炎または糸球体内微小血栓のいずれかを8例に認め(うち7例は3日以内にAMR発症)、非AMR例ではいずれの所見も認めなかった。治療は血漿交換およびステロイドパルスを全例に行い、リツキサンもしくはサイモグロブリンの追加投与を2例、1例に行った。1例(移植後7日でAMR発症、9日で移植腎摘)を除き治療は奏功し、長期成績として5年、10年生着率はAMR例と非AMR例とで有意差は認められなかった。

結語：ABOiKTx後のAMRは移植時に存在する血液型抗体が引き金である可能性を示唆するものであるが抗体価のみでは発症予測困難で、1時間生検の所見の重要性が示唆された。脱感作療法においては既存抗体の除去と抗体産生細胞抑制がともに重要であると考えられた。移植腎予後には早期診断および治療が成績向上のために重要であると考えられた。

O5-4

肺移植におけるドナー特異的抗体の検討

○陳 豊史、合地 史明、大角 明宏、田中 里奈、山田 義人、豊 洋次郎、中島 大輔、濱路 政嗣、伊達 洋至

京都大学医学部大学院 呼吸器外科

【背景と目的】本邦においても、肺移植数の増加とともに、ドナー特異的抗体(DSA: donor-specific antibody)陽性や抗体関連型拒絶(AMR: antibody-mediated rejection)といった臨床状況に遭遇する機会が増えている。また、HLA抗体検査も2018年より保険収載化されるに至った。そこで、今回、肺移植におけるDSAやAMRについて、自験例を用いて、臨床的特徴につき検討する。

【方法】これまで自施設で前向きに集積してきた、術前並びに術後定期的な抗HLA抗体について、preformed DSAとde novo DSAについて、その臨床的特徴につき検討した。

【結果】まず、preformed DSAについては、術前後に抗HLA抗体を測定した178例中、生体肺移植で76例中2例(3%)、脳死肺移植で102例中4例(4%)に認めた。6例全例でCDCクロスマッチは陰性であったが、2例でFCMクロスマッチが陽性であった。次に、de novo DSAについては、術前から抗HLA抗体のモニタリングがなされ、かつ、術前にDSAが存在した症例を除外した172例のうち、22例(13%)に出現した。脳死肺移植では98例中17例(17%)で、生体肺移植では74例中5例(7%)であり、生体肺移植の方が有意にde novo DSAが出現しにくいという結果であった($p=0.04$)。また、脳死肺移植では、DSAの出現時期が、術後90日以内の症例が15例(88%)であったのに対し、生体肺移植では、1例(20%)であった($p<0.01$)。国際心肺移植学会の基準を用いると、clinical AMRは13例、subclinical AMRは9例であった。clinical AMRのうち、definiteは2例、possibleは11例であった。【結論】肺移植において、preformed DSAの頻度は5%未満と低かったが、FCMクロスマッチ陽性肺移植も行われていた。de novo DSAの頻度は、生体肺移植で有意に低く、出現時期も異なる傾向にあった。

O5-5

小児腎移植患者におけるde novo DSAと抗体関連型拒絶反応の現状

○日比野 聡¹、小林 孝彰²、笠置 俊希¹、湯澤 壮太郎¹、北形 綾一¹、西村 竜哉¹、田中 一樹¹、藤田 直也¹

¹ あいち小児保健医療総合センター 腎臓科

² 愛知医科大学 腎移植外科

【目的】移植腎予後を悪化させる因子としてドナー特異的抗体 (DSA) による抗体関連型拒絶反応 (AMR) は重要であるが、小児における情報は少ない。小児腎移植患者におけるde novo DSA検出とAMRの現状を検討した。

【方法】2015年1月から2019年6月の期間にあいち小児保健医療総合センター単施設でDSA検査を行った小児腎移植患者14例(男6例、女8例)を対象とした。臨床的背景、DSA検査時の推定糸球体濾過量 (eGFR)、DSAの有無と種類、移植腎生検の有無と腎病理結果から、DSA検出やAMRの頻度、内訳を評価した。AMRの診断歴が複数ある患者は初回診断時を評価した。

【結果】対象14例の原疾患は低形成/異形成腎6例、囊胞腎3例、先天性ネフローゼ症候群2例、その他3例、腎移植時平均年齢は8.4歳、DSA検査時期は移植後平均3.4年であった。維持免疫抑制療法はカルシニューリン阻害剤(シクロスポリンまたはタクロリムス)、ミコフェノール酸モフェチル、プレドニゾロンの3剤で行った。DSA陽性は57%(8/14例)に認め、種類の内訳はDQ 4例、DR 2例、B 2例であった。陽性のうち63%(5/8例)に病理診断で急性または慢性のAMRを認めた。DSAの検査契機別の結果では、「進行性のeGFR低下」契機が6/14例、そのうちDSA陽性は83%(5/6例)で腎病理は慢性活動性AMR(CAAMR) 3例、急性AMR(AAMR) 1例、T細胞型急性拒絶反応+AMR 1例であった。DSA陰性1例に拒絶はなかった。8/14例の検査契機は「スクリーニング」であり、そのうちDSA陽性は38%(3/8例)で腎病理はCAAMR 2例、拒絶なし1例であった。「スクリーニング」のうち、非進行性ながらもeGFR低値(65 mL/min/1.73m²未満と定義)は4/8例であり、DSA陽性3例を全て含んでいた。T細胞型急性拒絶反応の既往は3/14例にあり、全てCAAMR症例であった。

【考察】De novo DSAは進行性のeGFR低下例、eGFR低値例に高頻度に認め、DQ抗体の割合が多かった。

O5-6

当院における既存抗体陽性腎移植症例に対する脱感作療法の成績

○井手 健太郎、田原 裕之、大平 真裕、森本 博司、田中 飛鳥、秋本 修志、田中 友加、大段 秀樹

広島大学病院 消化器外科 移植外科

広島大学病院ではFCXM陽性症例のみではなくCDC-XM陽性症例に対しても脱感作療法を行い、十分な脱感作が得られたことを確認した後に移植に臨んでいる。これまで17例のXM陽性症例に対して脱感作療法を行った後に腎移植を施行した。17例中、CDC-XM陽性であった症例が8例、FCXMのみが陽性であった症例は9例だった。iDSAのMFIはCDC-XM陽性症例の方が高かったが、統計学的有意差は認めなかった。CDC-XM陽性症例ではリツキシマブのみで脱感作できた症例が2例、ボルテゾミブの追加投与が必要であった症例が6例だった。一方FCXMのみ陽性であった症例ではリツキシマブのみで脱感作できた症例が5例、ボルテゾミブの追加投与が必要であった症例が4例だった。ボルテゾミブの追加投与が必要であった症例のiDSAのMFIは、リツキシマブのみで脱感作できた症例のiDSAのMFIよりも高かったが統計学的有意差は認めなかった。この移植を行った17例中、術前のリンパ球混合試験の結果、CD4陽性T細胞の抗ドナー応答が亢進していたため移植時にATGの投与を行った症例は10例あった。ATGを投与した症例では術後にACRを認めなかったが、非投与症例の1例にACRを認めステロイドパルスを要した。現在のところ全例AMRは認めず生存生着中で経過良好であるが、更なる症例の蓄積と観察期間の延長による再評価を行う必要がある。

一般口演6 / 移植 (造血幹・細胞) ③

06-1

HLA-F分子を標的とした免疫療法の開発に向けて

○王寺-下嶋 典子¹、石谷 昭子²、Geragty E Daniel³、
伊藤 利洋¹

¹ 奈良県立医科大学免疫学講座

² 奈良県立医科大学未来基礎医学講座

³ Fred Hutchinson Cancer Research Center

【目的】 HLA-Fは多型性に乏しいHLAクラスIb遺伝子の一つであり、正常組織における発現は胎盤トロホプラストに限られている。また、*in vitro*で強く活性化された免疫担当細胞にHLAクラスI分子のopen conformerと会合して発現することが明らかとなっている。このようなHLA-Fはkiller immunoglobulin like receptor (KIR)-3DL2のリガンドとなり、NK細胞等の免疫担当細胞の活性を制御することも明らかになっている。

我々は、新鮮凍結標本の解析から、腫瘍悪性度の高い腫瘍にHLA-Fが高発現すること、大腸癌細胞株の解析から、HLA-FのmRNAが腫瘍悪性度に伴い増強傾向にあることをすでに確認している。

以上のことから、腫瘍悪性度に伴い発現するHLA-Fが、KIRを介して腫瘍免疫に関与し、腫瘍悪性化に寄与しているのではないかと考えた。

これを検証するため、大腸癌組織ホルマリン標本および腫瘍組織におけるHLA-Fの発現解析を行った。

【方法】 ヒト大腸癌組織37例(低分化癌12例、中～高分化大腸癌25例)のホルマリン標本を使用して免疫組織染色によりHLA-Fの発現解析を行った(奈良県立医科大学医の倫理委員会、No.1167、1784)。

さらに手術により新たに摘出された腫瘍組織12例におけるHLA-F発現解析を行った(奈良県立医科大学医の倫理委員会、No.1784)。

【結果】 HLA-Fは全ての低分化大腸癌に検出され、19例中15例の中～高分化大腸癌にも検出された。また発現強度をスコア化して比較したところ、低分化大腸癌において有意にHLA-Fの発現強度が増加していた(t-test; $p=0.0017$)。また、手術摘出標本におけるHLA-Fの発現解析を行ったところ、HLA-Fを細胞表面に強く発現する腫瘍細胞を12例中3例に検出した。

【考察】 この結果はHLA-Fが新たながん免疫療法の標的分子となりうることを示唆しているものと考え、今後、HLA-Fの抗腫瘍効果の解析を進めると共に、HLA-F発現が病態に与える影響等の解析を進めていく予定である。

06-2

MEK阻害剤トラメチニブはMHC不適合マウス膵島移植で膵島毒性を示すことなく拒絶反応を抑制する

○多田 誠一郎¹、穴澤 貴行¹、進藤 岳郎²、山根 佳¹、
井ノ口 健太¹、増井 俊彦¹、海道 利実¹、岡島 英明³、
角 昭一郎⁴、上本 伸二¹

¹ 京都大学大学院医学研究科 肝胆膵・移植外科

² 京都大学大学院医学研究科 血液・腫瘍内科

³ 金沢医科大学 小児外科

⁴ 京都大学 ウイルス・再生医科学研究所

【目的】 膵島移植は1型糖尿病に対するβ細胞を補充する低侵襲な細胞移植として確立されつつある。しかし現行の免疫抑制剤は膵島毒性を持ち、腎機能障害や悪性腫瘍の発生などを来し得る。分子標的薬MEK阻害剤はアロ反応性T細胞を抑制し、耐糖能を改善することが知られ、今回膵島移植における同剤の応用可能性について検証した。

【方法】 Streptozotocinで誘導した糖尿病モデルマウス(C57BL/6: H-2k^b)にMHC不適合を有するドナーマウス膵島(Balb/c: H-2k^d)を経門脈的に輸注し、トラメチニブ0.1ないし0.3mg/kgを28日間経口投与した。血糖値でグラフトの生着期間を評価し、グラフトの組織学的評価とフローサイトメトリーによるT細胞のサブセット解析、さらに定量的PCR法で炎症性サイトカインの肝臓内発現量を評価した。最後に*in vitro*で膵島に対するトラメチニブの毒性を評価した。【結果・考察】 トラメチニブ投与群ではコントロール群に比してグラフト生着期間が延長し(30日 vs. 11.5日; $p<0.01$)、膵島グラフトへのリンパ球浸潤が抑制された。トラメチニブ投与群では肝臓内のeffector memory CD4⁺ T細胞が減少し(43.0% vs. 60.0%; $p<0.01$)、naïve CD4⁺ T細胞が温存された(49.0% vs. 33.4%; $p=0.02$)。さらにトラメチニブの投与で肝臓内IL-2およびIFN- γ のmRNA発現が抑制された($p<0.01$, $p<0.05$)一方、抗炎症性サイトカインIL-10の発現はむしろ亢進した($p=0.18$)。トラメチニブ存在下で24時間培養した膵島は、良好なviabilityとインスリン分泌能を示した。トラメチニブは従来の免疫抑制剤と異なり、膵島毒性を示さず単剤で膵島移植の生着を延長する。移植後耐糖能の改善をもたらす革新的免疫抑制療法になり得る。

O6-3

ヒト急性移植片対宿主病組織内高頻度T細胞クローンの経時的変化

○岡崎 翔一郎¹、村田 誠¹、小山 大輔²、堺 寿保¹、
牛島 洋子¹、鴨下 園子³、奥野 真吾⁴、高木 えり奈⁴、
Jakrawadee Julamanee¹、渡邊 慶介¹、今橋 伸彦¹、
寺倉 精太郎¹、西田 徹也¹、清井 仁¹

¹ 名古屋大学医学部 血液・腫瘍内科学

² 豊橋市民病院 血液・腫瘍内科

³ 国立長寿医療研究センター 血液内科

⁴ 公立陶生病院 血液・腫瘍内科

【目的】

同種造血幹細胞移植後の急性移植片対宿主病 (GVHD) はアロ反応性ドナーT細胞によって引き起こされる。最近我々は、ヒトGVHD発症時の組織内T細胞が僅か数クローンのアロ反応性ドナーT細胞によって占められていることを報告した (Koyama D et al. Biol Blood Marrow Transplant 2019)。今回、GVHD組織内高頻度T細胞クローンを治療前後に渡って経時的に解析する機会を得たので、結果を報告する。

【方法】

急性GVHDを発症した移植患者2症例から治療前後のGVHD組織を採取し、組織内T細胞のT細胞受容体 (TCR) 塩基配列を次世代シーケンサーにより網羅的に決定した。高頻度T細胞クローンを治療前後で比較するとともに、シンプソンの多様性指数によりT細胞レパトアの多様性を評価した。

【結果】

症例1: Colon GVHDの一次治療開始直前 (day46)、一次治療不応時 (day56)、二次治療開始直前 (day91) における組織内頻度1位のT細胞クローンは全て異なっていた。T細胞レパトアの多様性は一次治療不応時以降さらに低下していた。

症例2: Skin GVHDの一次治療開始前 (day18) 組織内頻度1位T細胞クローンは一次治療不応時 (day46) にも頻度1位だったが、day46のGVHD組織内には新たに2種類の高頻度T細胞クローンが出現していた。T細胞レパトアの多様性は一次治療不応時にさらに低下していた。

【考察】

GVHD組織内高頻度T細胞クローンは、治療開始後に入れ替わる症例もあれば、新たなクローンが加わる症例もあった。すなわちこのことは、一次治療によりGVHD組織内のあるアロ反応性ドナーT細胞クローンを抑えたとしても、その後に異なるアロ反応性ドナーT細胞クローンが出現しGVHDが治療抵抗性となる可能性を示唆している。症例の蓄積が求められる。

O6-4

造血細胞移植におけるTLR関連遺伝子多型の重要性

○内野 かおり¹、水野 昌平¹、堀尾 知弘¹、中村 文乃¹、
高杉 壮一¹、花村 一郎¹、Lam Vu Quang¹、
小寺 良尚¹、J. Luis Espinoza²、鬼塚 真仁³、
柏瀬 貢一⁴、森島 泰雄⁵、福田隆浩⁶、土岐 典子⁷、
宮村 耕一⁸、森 毅彦⁹、森下 英理子¹⁰、
高見 昭良¹

¹ 愛知医科大学病院血液内科

² 近畿大学血液膠原病内科

³ 東海大学血液腫瘍内科

⁴ 日本赤十字社 関東甲信越ブロック血液センター

⁵ 愛知県がんセンター血液細胞療法部

⁶ 国立がん研究センター中央病院造血幹細胞移植科

⁷ がん・感染症センター都立駒込病院血液内科

⁸ 名古屋第一赤十字病院血液内科

⁹ 慶応大学病院血液内科

¹⁰ 金沢大学附属病院血液・呼吸器内科

造血細胞移植において、もっとも重要なのはHLA適合性である。しかし、HLA一致同胞間移植においてすら、移植後合併症は一定の確率で発症するため、非HLA遺伝子多型の影響も大きいと思われる。一方、Toll-like receptor (TLR) familyは自然免疫誘導に不可欠で、造血細胞移植後の炎症過程に寄与する。我々は、TLR遺伝子多型やそのシグナル伝達に関わる分子の遺伝子多型を解析してきた。その結果、TLR (rs11536889,3725G > C) の遺伝子多型とHLA一致非血縁者間造血細胞移植後転帰 (365ペア) との関連を調べた結果、G/G遺伝子型ドナーからの移植患者の5年無病生存率は、有意に改善し、致死性感染症の発症率も有意に低下することを明らかにした。また機能解析として健常者21名の単球上のTLR4発現量を定量した結果、TLR 3725C/C遺伝子型では、有意に単球上のTLR4発現量が増加した。以上より、炎症性サイトカインの増加が、かえって臓器障害を助長し、感染症死をもたらす可能性を見出した。さらに、TLR関連遺伝子であるUnc93 homolog B1 (Unc93B1) はTLR7とTLR9の核酸認識に関連し、各々の免疫応答バランスをコントロールする。Unc93B1 rs308328遺伝子多型はUnc93B1の発現に関連することから、この遺伝子多型と非血縁者間骨髄移植後転帰 (237ペア) の関連を後方視的に解析した。その結果、ドナーのUnc93B1C/C遺伝子多型が3年生存率を有意に改善させた。以上より、移植前にドナーのTLRやTLR関連分子の遺伝子多型を決定すれば、最適ドナーの選択や、移植後の予後予測・治療に役立つ可能性がある。これらの遺伝子多型の同種移植後免疫構築・臓器機能における役割が解明できれば、ゲノム・分子標的治療法開発への発展も期待される。

O6-5

HLA-KMR assayを用いたHLA半合致造血細胞移植後再発症例における患者特異的HLA欠失の1症例

○小野 智¹、皆川 敬治¹、渡邊 万央¹、川畑 絹代¹、高橋 信久²、大原 喜裕²、小林 正悟²、望月 一弘²、佐野 秀樹²、菊田 敦²、池田 和彦¹

¹ 福島県立医科大学附属病院 輸血・移植免疫部

² 福島県立医科大学附属病院 小児腫瘍内科

【はじめに】

HLA半合致造血細胞移植後の再発症例の一部で、患者特異的HLAに欠失が生じることが報告されている。

今回、患者特異的HLAの欠失の有無を評価するqPCR法を用いたHLA-KMR assay kitが発売され、HLA半合致移植後再発を認めた1症例について検討したので報告する。

【症例】

若年性骨髄単球性白血病(JMML)の患児。HLA一致同胞からの骨髄移植後4ヶ月で再発。その後父親をドナーとしたHLA半合致移植施行。再度寛解が得られたが移植後5ヶ月で再発。第2再発時の骨髄血由来DNA(芽球:5%,キメリズム:患者44%,ドナー56%)を用いたHLA typingは患者特異的HLAの欠失が示唆された。

【方法】

キメリズム解析(STR-PCR法):HLA半合致移植後再発時の患者由来DNA(骨髄血中芽球,顆粒球,CD3陽性細胞)を用いた。

患者特異的HLA欠失の評価(HLA-KMR assay):10種類のマーカー(HLA-A, -C, -DPB1)のうち、1種類(KMR505-A, 標的アレルHLA-A*24:02, GENDX)が評価可能であった。ドナー末梢血由来DNA、患者由来DNA(移植前末梢血,再発時骨髄血中芽球,顆粒球)を用いてqPCRを実施した。結果は専用ソフト(KMREngine, GENDX)にて解析した。

【結果・考察】

キメリズム解析:芽球(患者97%,ドナー3%)、顆粒球(患者60%,ドナー40%)、CD3陽性細胞(患者0%,ドナー100%)。

HLA-KMR assayによるHLA-A*24:02発現の有無:HLA半合致ドナー(陰性)、患者移植前(陽性)、患者再発時芽球(陰性)、患者再発時顆粒球(陰性)であった。

これらの結果は、HLA typingによる検査結果と同様の結果を示しており、HLA半合致移植後再発時における患者由来細胞は芽球を含む分化段階の細胞において、患者特異的HLAが欠失していることが示唆された。

HLA半合致移植後に再発を認めた症例については、免疫逃避による患者由来細胞の特異的HLA発現の抑制や欠失が生じている可能性があり、キメリズム解析とHLA-KMR assayを併用することで患者特異的HLA発現の評価が可能であると考えられる。

O6-6

Conserved Extended Haplotype (CEH)を有するHLAホモ接合ドナーからの非血縁さい帯血移植における移植免疫反応

○森島 泰雄^{1,2}、森島 聡子³、村田 誠⁴、有馬 靖佳⁵、内田 直之⁶、熱田 由子⁷、一戸 辰夫⁸、加藤 俊一⁹、諫田 淳也¹⁰

¹ 中部さい帯血バンク

² 愛知医科大学

³ 琉球大学医学部

⁴ 名古屋大学医学部

⁵ 神戸神鋼病院

⁶ 虎ノ門病院

⁷ 日本造血細胞移植データセンター

⁸ 広島大学原爆放射線医科学研究所

⁹ 東海大学医学部

¹⁰ 京都大学医学部

【背景と目的】HLAホモ接合体のハプロタイプ(ホモHP)を有するiPS細胞からの移植が試みられている。さい帯血移植はこのiPS細胞移植の生着度を検証する良いモデルになる可能性がある。そこで、わが国のさい帯血バンクを介した単一さい帯血移植5017症例で、HLA-A~DRB1ホモHPドナーの末梢血好中球の生着ならびに急性GVHDの発症を解析した。

【方法】HLA-A, B, C, DRB1の各アレル(第1領域、第2領域)がすべて1つしか見いだせない個人が有するHLA-A, B, C, DRB1をホモHPとした。急性GVHDや生着不全(好中球500/ μ l以下)のリスクをCompeting risk regression法を用い臨床変数で調整し解析した。

【結果】[1]ドナーホモ・患者ヘテロのHLA HPはドナーHPは39例中37例がconserved extended haplotype (CEH)としてHLA領域が高度に保存されている日本人特異的なCEHであった。HP=1 n=18, HP=2 n=8, HP=3 n=7, HP=4 n=3, HP=5 n=1。患者のヘテロHPの一つはドナーのホモHPを共有していた。また、この39ペアはKIR ligand適合の組み合わせであった。[2]ドナーホモ・患者ヘテロの組み合わせが39組見出された。HLAアレルの不適合数はHVG方向は全例で0で、GVH方向は1アレル不適合が14症例、2不適合が5、3不適合が19、4不適合1であった。全例が好中球500/ μ l以上に到達し、II度以上とIII度以上のGVHDは38例中それぞれ17例と3例に発症した。HLA適合ドナーヘテロ・患者ヘテロの組み合わせ(n=236)に比べ生着はHR 1.18 p=0.2585とほぼ同じで、II度以上GVHDのHRは1.69 p=0.065と高い傾向にあった。

【考察】ドナーHLAホモ・患者HLAヘテロは全例生着していることから、1. さい帯血移植において患者のHLA型に対し広範なHLA抗体が生じている場合には選択枝になり得る。2. HLAハプロタイプホモiPS移植で生着不全のリスクは高くないと推測され、さらにCEHを有する患者がホモHP iPS細胞を得られやすいと考えられた。

ポスター発表／討論

ポスター1 / 疾患・技術①

P1-1

PacBio社ロングリードシーケンサーによるHLAタイピング解析に必要な最小サブリード数の見積り

○伊東(内藤) 郁恵、佐藤 哲也、湯原 悟志、林 浩志
合同会社みらか中央研究所

【目的】

PacBio社ロングリードシーケンサーの登場により、HLA遺伝子全長配列からアレルを正確に決定できるようになった。同社Sequelシステムは、RSIIシステムと比較してランニングコストは下がったものの、ショートリードシーケンサーと比較すると高価であるため、1回のRunで効率的に多くのサンプル数を解析するための実験計画を立案する必要がある。しかし、現状ではHLAアレルをタイピングするためにどれぐらいのサブリード数を要するかが不明なため、過剰にシーケンスしてしまう可能性がある。そこで、本研究では、SequelシステムでHLAタイピング解析する際に目安となる最小サブリード数を見積りのための解析を実施した。

【方法】

まず、培養細胞と末梢血単核細胞(PBMC)など8種類のサンプルについて、HLA Class I (HLA-A, -B, -C) 及びHLA class II (HLA-DPB1, -DQB1, -DRB1) の6種類の遺伝子に対して、Sequelシステムでアンプリコンシーケンス解析を実施してサブリードを取得した。次に、取得したサブリードから一定回数のランダム抽出を実施することによりサブリードの部分集合を生成し、そのサブリード配列からHLAタイピングを実施した。この作業を繰り返すことで、正確なHLAタイピングができるランダム抽出回数(サブリード数)の最低限界値を調査した。

【結果・考察】

Sequelシステムにより、各HLA遺伝子あたり10,000サブリード以上の配列を取得することができた。これらサブリードを用いて、HLAタイピングに必要な最小リード数を調査したところ、各遺伝子で特徴的な値を得ることができた。さらに、HLA-DRB1については、アレルの違いを反映した最小サブリード数を得ることができた。解析結果の詳細については、発表時に議論したい。本研究の結果は、これからロングリードシーケンサーでHLA領域をシーケンスしようとする研究者に対して有益な情報となるであろう。

P1-2

ナノポアシーケンサーMinIONを用いたNGS-HLAタイピング法

○奥平 裕子¹、榎屋 安里¹、朝治 桜子¹、浅見 啓子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は、解像度や精度において優位性がある反面、費用対効果をもって行うには一定の検体数を揃える必要がある。HLAアレルにより、ヘテロ接合におけるフェーズアンビギュイティも解決すべき課題である。これらの問題を打開する方法として、MinIONによるタイピングの検討を行った。ロングリードシーケンサーであるMinIONは、フェーズアンビギュイティの解消に有益ではあるものの、高いエラー率の影響も大きいいため、精度の担保されたIon S5と比較しながらMinIONの精度を評価した。

【方法】

検体は、HLA-A、-B、-Cおよび-DRB1について、日本人頻度1%以上のアレルを網羅するよう選択し、計14検体を用いた。HLA遺伝子の増幅はAllType NGS Assaysを使用し、シーケンサーはMinIONとIon S5、データ解析にはNGSEngineを使用した。

【結果】

MinIONは繰り返し配列やIndel部分でのミスアライメントが、Ion S5より高頻度に認められた。一方で、シーケンスエラーについてはその十分なデータ量は、コンセンサス配列の補正に足るものであり、タイピング結果は概ね良好であった。PCR増幅産物の断片化が必要なIon S5に対して、MinIONはPCR増幅産物の全長の連続したシーケンスを得ることが可能であることから、フェーズアンビギュイティの解消が可能であった。

【考察】

MinIONは、ポータブルなシーケンサー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う可能性を秘めている。精度面に関してもIon S5などの第2世代のシーケンサーには及ばないものの、HLAタイピングが可能で水準に近づいているといえる。特に、フェーズアンビギュイティを解決するための手段として有効なツールである。

P1-3

ブシラミン関連膜性腎症患者におけるHLA-DRB1/DQA1/DQB1の頻度解析

○三浦 アヤ子¹、藤山 信弘¹、小松田 敦²、加賀 一²、
涌井 秀樹^{2,3}、佐藤 滋¹

¹ 秋田大学医学部 腎疾患先端医療センター

² 秋田大学医学部 血液・腎臓・膠原病内科

³ 秋田大学理工学部 生命科学科

【背景・目的】抗リウマチ薬ブシラミンの使用により、ブシラミン関連膜性腎症(BMN)を発症することがある。これまでBMN発症日本人集団の遺伝子の背景としてHLA-DR8との関連が報告されている(Biomark Insights,2014,19;23-8)が、HLA-DQA1/DQB1の解析は十分なされていないことから検討を行った。【方法】腎生検でBMNと診断された23例につきLuminex用試薬を用いてHLA-DRB1、-DQA1及び-DQB1遺伝子タイピングを行った。日本人母集団とBMN患者のHLA抗原型頻度またはアリル頻度をそれぞれ比較した。【結果】HLA抗原型頻度解析では、発症リスク因子としてDR8 (P=0.0117, OR;2.47)、DR12 (P=0.0423, OR;2.53)及びDQ7 (P=0.0082, OR;2.73)が、発症抑制因子としてDR15 (P=0.001, OR;0.09)が有意な相関を示した。アリル頻度解析では、発症リスク因子としてDRB1*04:01 (P=0.0010, OR;9.95)、DRB1*12:01 (P=0.0299, OR;3.09)、DRB1*08:02 (P=0.0425, OR;2.80)及びDQB1*03:01 (P=0.0083, OR;2.73)が、発症抑制因子としてDRB1*15:02 (P=0.0132, OR;0.09)が有意な相関を示した。DQA1単独では関連性は見られなかったが、DQA1*03:03-DQB1*03:01のハプロタイプ保有者で有意な相関がみられた (P=0.0014, OR;9.66)。【考察】リスク因子として既報通りDR8の関連が示唆されたが、これに加えて新たにDQ7 (特にDQA1*03:03-DQB1*03:01) 保有者で発症リスクが高いことが示唆された。アリル頻度解析でDRB1*04:01及びDRB1*12:01が関連性を示したのはDQ7との連鎖によると考えられた。また、DR15保有者で発症頻度が低く、抑制因子としての可能性も示唆された。

P1-4

Comprehensive HLA analysis of Japanese inflammatory bowel disease (IBD)

○Khor Seik-Soon^{1,2}、Yosuke Kawai^{1,2}、Daisuke Okamoto³、
Junji Umeno⁴、Yuta Fuyuno⁴、Takehiro Torisu⁴、
Yoichi Kakuta³、Katsushi Tokunaga^{1,2}

¹ Department of Human Genetics, Graduate School of Medicine, The University of Tokyo, Bunkyo-ku, Japan.

² Genome Medical Science Project, National Center for Global Health and Medicine, Tokyo, Japan

³ Division of Gastroenterology, Tohoku University Graduate School of Medicine, Sendai, Japan

⁴ Department of Medicine and Clinical Science, Graduate School of Medical Sciences, Kyushu University, Fukuoka, Japan

Inflammatory bowel disease (IBD) which are categorized by chronic inflammation of the gastrointestinal tract, can be further classified into two subtypes: Crohn's disease (CD) and ulcerative colitis (UC). CD and UC are clinically distinctive in disease localization and histological findings. HLA alleles association with these two autoimmune disorders are reported to be in opposite direction indicating different gene pathways might involve in the manifestation of the disease. In order to elucidate the full spectrum of HLA associations with CD and UC, 474 UC, 590 CD and 1446 Japanese healthy controls were genotyped by Affymetrix Axiom Japonica array. 2-field HLA alleles (HLA-A, -B, -C, -DRB1, -DQB1, -DPA1 and -DPB1) were imputed using in-house Japanese population reference. 15 HLA alleles and 20 HLA alleles were significantly associated with CD and UC in comparison to healthy control respectively. Of these, we successfully replicated some of the previously reported HLA alleles associations and identified several novel HLA alleles associations. When we perform a direct comparison between CD and UC cases, 22 HLA alleles showed significant opposite direction of associations suggesting potential biomarkers for the stratification of CD and UC. Clinical importance of differential diagnosis of UC and CD has been clinically recognized and through the integration of HLA information would aid in providing a more curated diagnosis for the patients.

P1-5

炎症性腸疾患の病型に関わるKIR-HLAペアリング効果

○鈴木 宏¹、城下 智¹、杉浦 亜弓¹、斎藤 博美³、
平山 敦大⁴、赤羽 由紀¹、山崎 麻美¹、勝山 善彦²、
梅村 武司¹、太田 正穂¹

¹ 信州大学医学部 内科学第二教室

² 長野市民病院 薬剤部

³ 長野市民病院 消化器内科

⁴ 横浜国立大学附属市民総合医療センター 炎症性腸疾患センター

【目的】炎症性腸疾患は潰瘍性大腸炎(UC)とクローン病(CD)の2つを含む。この疾患は遺伝的に感受性の高い腸内微生物に対する炎症性反応の結果おこると推定されている。我々は疾患発症の遺伝要因としてKIR-HLAの組み合わせ(KIR3DL1-HLA-Bw4)が炎症性腸疾患発症に関与していることを報告した。本報告では、これらの疾患の病状とKIR-HLAペアの関連について検討した。

【方法】UC患者では直腸炎型(31名)、左側大腸炎型(55名)および全大腸型(73名)の総数159名を解析した。また、CD患者では大腸型(45名)、小腸型(48名)、および小腸大腸型(182名)の総数275名を解析した。14種類のKIR遺伝子とリガンドHLA-Bw4,C1,C2のタイピングはPCR-SSP法にて行った。

【結果および考察】

UC患者の各病型と健常者との関連は、直腸炎型と全大腸炎型でKIR3DL1-HLA-Bw4ペアが患者群に有意に増加しており(P=0.00012, OR 4.83, P<0.0001, OR 3.73)、左側大腸炎型ではKIR3DS1-HLA*Bw4が有意に増加していた(P=0.01131, OR2.26)。

CDにおいては、大腸型および小腸大腸型ではKIR3DS1-HLA-Bw4ペア頻度が有意に高値(P=0.0089, OR2.48, P=0.0214, OR 1.7)を示したが、小腸型では有意差は認められなかった。腸管手術歴がない群と健常者との比較でも3DS1-Bw4が有意に高値であった(P=0.0004, OR 2.51)。

今回の解析では、いずれもHLA*Bw4の頻度がコントロール群に比較してUC,CD群に有意に増加しており、これがKIRとのペアリング効果で病型に関連性を示したと考えられる。現在KIR-HLAペアリングについて、UCにおいては治療法との関連、CDにおいては腸管手術歴との関連について解析している。

P1-6

KIR/HLAは自己免疫性肝炎の疾患感受性、病態進展と関連する

○梅村 武司^{1,2}、城下 智¹、赤羽 由紀¹、山崎 麻美¹、
勝山 善彦³、太田 正穂¹

¹ 信州大学医学部 消化器内科

² 信州大学 バイオメディカル研究所

³ 長野市民病院

【目的】自己免疫性肝炎は原因不明の肝疾患で、病因に自己免疫機序が関与することが想定され、遺伝的素因が関与して発症する。KIRはNK細胞に発現する受容体群であり、HLAクラスIはリガンドとなる。本研究ではKIRとHLAの組み合わせが自己免疫性肝炎の疾患発症、肝不全への進展と肝関連死との関連性について検討を行った。

【方法】自己免疫性肝炎患者154名、健常者201名を対象とし、患者の観察期間の中央値は11.1年であり、経過中に19例が肝不全に進行し、13例が肝関連死となった。患者、コントロールについてKIR遺伝子とHLAアレルのタイピングを行い、KIR-HLAについて疾患発症、肝不全・肝関連死との関連性について統計解析を行った。

【結果・考察】KIR3DL1/HLA-B Bw4-80Ile (64% vs. 50%; P = 0.0062)とHLA-DRB1*04:05-DQB1*04:01 ハプロタイプ (67% vs. 21%; P < 0.001) は自己免疫性肝炎の独立した疾患感受性遺伝子であった。一方、KIR3DL1/HLA-B Bw4-80Thr (15% vs. 26%; P = 0.0092) とKIR2DL1/HLA-C2 (12% vs. 24%; P = 0.0025) は疾患抵抗性であった。Cox回帰分析では診断時に肝硬変であることは予後不良因子であり、KIR3DL1/HLA-B Bw4陽性であることが独立した予後良好因子であった(肝不全: P = 0.037, HR = 0.37; 肝関連死: P = 0.038, HR = 0.26)。さらに、Kaplan-Meier解析法でもKIR3DL1/HLA-B Bw4陽性者は有意に予後良好であった(log-rank test; 肝不全:P = 0.043; 肝関連死: P = 0.042)。本研究からKIR3DL1/HLA-B Bw4陰性かつ肝硬変の自己免疫性肝炎は予後不良であり、積極的な治療介入が必要である。

ポスター2 / 疾患・技術②

P2-1

ベーチェット病眼発作の季節変動とHLA-A*26の相関

○目黒 明¹、山根 敬浩¹、竹内 正樹¹、益尾 清恵²、
太田 正穂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難治性炎症性疾患であり、再発と寛解を繰り返す。ベーチェット病患者の50-70%が眼症状を有し、長期間に渡って再発と寛解を繰り返す重症例では失明に至ることもある。ベーチェット病の眼発作の頻度が季節により異なることが以前から指摘されているが、ベーチェット病の眼発作の季節変動を対象とした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、日本人集団を対象にベーチェット病の眼発作の季節変動をレトロスペクティブに調査した。

【方法】1998年3月から2018年9月までの間に横浜市立大学附属病院眼科のぶどう膜炎クリニックを受診した174例のベーチェット病患者を対象に、月別の発作回数を集計した。眼発作の季節変動の評価はRoger's testを用いて実行した。本評価では、眼発作の季節変動と性別およびHLAリスク因子(HLA-B*51、HLA-A*26)の関連も調査した。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】174例の患者において、計899回の眼発作が認められた。眼発作の回数が最も多かった月は11月であり、次いで12月、10月、3月であった。一方、眼発作の回数が最も少ない月は6月、7月、8月の夏の時期であり、ベーチェット病の眼発作の回数が季節により有意に変動することが認められた。眼発作の季節変動と性別およびHLAリスク因子の関連を調査した結果、眼発作の季節変動にはHLA-A*26が有意に影響を与えていることが分かった。本研究の成果を明確にするため、今後サンプルサイズを増やして同様の解析を実行する。

P2-2

HLA 遺伝子とダニ抗原感作・通年性アレルギー性鼻炎との関連解析

○森井 航¹、酒井 愛子²、木戸口 正典³、宮寺 浩子¹、
須磨崎 亮²、藤枝 重治³、野口 恵美子¹

¹ 筑波大学 医学医療系 遺伝医学

² 筑波大学 医学医療系 小児科

³ 福井大学 耳鼻咽喉科・頭頸部外科学

【目的】HLA class II分子はI型アレルギーの発症機序における、抗原提示細胞とCD4陽性T細胞間との抗原提示において関わりを持ち、アレルギー疾患発症に影響を与える因子の一つである。しかし各HLAアレルとアレルギーの関連解析は特に日本においては乏しく、HLAアレルの多様性がアレルギー疾患の抗原提示に与える影響についてはほとんど解明されていない。本研究では日本人大学生集団を用いて、HLAアレルの多様性がダニ抗原に対する免疫応答性に与える影響について検証した。

【方法】日本人大学生544名を対象にダニ由来通年性鼻炎についてのアンケート調査、抗原特異的IgE検査、更に各HLAアレルの遺伝子型決定を行った。HLAアレルとアレルギー関連表現型について、ロジスティック回帰モデルを用いて統計学的解析を行った。更にHLAアレルをアミノ酸多型に変換し、各アミノ酸多型との関連についても同様に解析を行った。

【結果・考察】ダニ抗原特異的IgE値に対し疾患感受性を示すHLAアレルとして、HLA-DRB1*15:02 ($p = 0.002$)、HLA-DQB1*06:01 ($p = 0.003$)、HLA-DPB1*09:01 ($p = 0.009$)が検出された。これらのHLAアレルにおけるアミノ酸多型解析では、多重検定の補正を行った上で有意水準を満たすアミノ酸多型がHLA-DQB1では5箇所、HLA-DPB1で2箇所検出された。今回検出されたHLAアレルは日本人集団においてlong-range haplotypeとして報告されている。アミノ酸多型解析では複数の領域においてダニ抗原との関連性が検出され、今後In silico解析によるHLA-抗原結合予測を行う予定である。

P2-3

マイクロミニピッグにおけるSLAハプロタイプとCD4遺伝子多型の免疫学的特徴

○松原 達也¹、吉田 亮佑¹、今枝 紀明¹、亀谷 美恵²、
矢原 芳博³、大場 恵典¹、北川 均^{1,4}、安藤 麻子²

¹ 岐阜大学 応用生物科学部

² 東海大学 医学部

³ 日清丸紅飼料株式会社

⁴ 岡山理科大学 獣医学部

【目的】マイクロミニピッグ(MMPs)は、11種類のSLAハプロタイプと3種類のCD4遺伝子型(AA、AB、BB)を有する実験用ミニブタである。MMPsでは、SLAおよびCD4多型に関する免疫学的特徴が明らかでない。今回、免疫機能の検討として豚丹毒不活化ワクチン接種後の抗体価と混合リンパ球反応(MLR)について評価した。

【方法】SLAクラスIIハプロタイプホモ接合であり、移行抗体が無いことを確認した70-80日齢のMMPs(69頭)に豚丹毒不活化ワクチンを接種し、84-94日齢に2回目の接種をした。2回目の接種2週間後に血清または血漿中の豚丹毒菌ワクチン抗体価を生菌凝集反応により測定した。CD4遺伝子型の違いによる抗体価についてSteel-Dwass法により解析した。MLRに用いたSLAホモ個体は、Hp-35.23,-が8頭、Hp-10.11,-が6頭であり、確認されたCD4遺伝子型はABとBBのみであった。SLAハプロタイプが一致したブタの末梢血単核細胞を用いて、Stimulatorの細胞は放射線を照射し、Responderの細胞は蛍光色素CFSEで染色して5日間混合培養した。組織適合性の評価はCD3陽性細胞についてFlowJoのProliferationで解析しStimulation index(SI)を算出した。CD4遺伝子型の違いによるSIをSteel-Dwass法により解析した。

【結果・考察】豚丹毒ワクチン抗体価について、CD4遺伝子型AAの群は2回目のワクチン接種後における抗体価が高く、ABおよびBBの遺伝子型を保有する群は抗体価が低い傾向を示し、AAとBBの群間に有意差が認められた($p<0.05$)。MLRでは、SLAハプロタイプが一致したいずれの場合においても、StimulatorとResponderのCD4遺伝子型がともにBBのSIよりStimulatorがBBでResponderがABの組み合わせのSIが高い傾向にあった。本研究の結果から、CD4遺伝子型が豚丹毒ワクチンに対する抗体産生能やMLRに関与することが考えられた。MMPsでは免疫機能の評価において、SLAとCD4の両者の多型から検討することができる。

P2-4

"絞り込み"GWASによるHBワクチン応答性に関わる宿主因子の同定

○西田 奈央、杉山 真也、土浦 貴代、石川 美由紀、
徳永 勝士、溝上 雅史

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】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以下)が知られている。日本人成人における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】HBワクチン低反応群(HBsAb ≤ 10)、中反応群($10 < \text{HBsAb} \leq 100$)、高反応群($100 < \text{HBsAb}$)の3群に分け、GWAS1: ワクチン低反応群とワクチン反応群(中反応群+高反応群)、およびGWAS2: ワクチン低反応群とワクチン高反応群、を比較するGWASを実施した。ワクチン中反応群は、ワクチン低反応群や高反応群に入るべき人が一部混在した集団であることが示唆されたことから、GWAS2で得られたオッズ比(OR)がGWAS1で得られたORより強まる(もしくは弱まる)SNPを選択する("絞り込み"GWAS)ことで新たな宿主因子の同定を試みた。さらに選択されたSNPを用いてパスウェイ解析および上流因子解析を実施した。

【結果】絞り込みGWASにより計11,704個のSNPsが選択された。6番染色体を除いて最も低いP値を示したのはrs2732977($P=5.95 \times 10^{-6}$ 、OR=0.49)であった。続いて、選択された11,704 SNPsの中で $P < 0.0001$ となった301 SNPsを対象として、IPAソフトウェアを用いてパスウェイ解析および上流因子解析を実施した結果、EBI3をはじめとする複数の上流因子が同定された。

【考察】絞り込みGWASにより選択された候補SNPを用いたパスウェイ解析や上流因子解析により、HBワクチン応答性にはHLA分子によるHBV由来ペプチド抗原の認識やT細胞上のBTNL2分子などの副刺激分子を介した抗原提示細胞からの共刺激シグナルの伝達が重要な役割を果たしていることが示された。

P2-5

HLAクラスI発現系とペプチド結合アッセイ系の構築

○宮寺 浩子^{1,2}、Jiang Nian¹、野口 恵美子¹

¹ 筑波大学 医学医療系

² 国立国際医療研究センター研究所

【背景】HLAクラスI提示ペプチドの結合測定、結合ペプチドのスクリーニングを行うことを目的として、アッセイの構築を行った。

【方法】アッセイ系構築のモデルとして、結晶構造が既知のアリル (HLA-B*57:01 および、ペプチド結合ポケットの一部が異なる B*57:02, B*57:03) を材料とした。マウス線維芽細胞 (NIH3T3) を宿主として HLA class I 発現株を構築した。これらの HLA アリルと結合することが既知のペプチド (24 種類) およびその部位特異的変異ペプチドを解析に用いた。

まず、beta-2 macroglobulin (b2m) 安定発現株を作成し、高発現株を選択し、ここに HLA-B*57:01 を安定発現させた。HLA-B の C 末端には His-tag を付加した。HLA class I のアクセサリ分子である tapasin, TAP1, TAP2 を共発現することで、HLA-B 高発現株を得た。この発現株を大量培養し、細胞抽出液に含まれる HLA-B を Ni-NTA プレートに固相化した。非結合分画を除去した後、ビオチン標識ペプチドを加えて一晩 (16-20h)、37 度で反応させ、各 well のペプチド量を定量した。

【結果】HLA-B*57:01 と結合することが既知の 24 種類のペプチドのうち、少数のペプチドについてのみ、HLA-B*57:01 との結合を検出することが出来た。それらのペプチドについては、部位特異的変異ペプチドを用いた追加実験および、B*57:02, B*57:03 との結合解析を行い、結晶構造データと結合データとが矛盾しないことを確認した。一方、解析対象とした 24 種類のペプチドのうち大半については、今回の測定系では HLA-B*57:01 との相互作用を検出できなかった。その理由を配列の共通性などで説明することは難しく、結合が検出できない原因を明らかにすることは出来なかった。

結論として、今回の測定系は HLA クラス I 結合ペプチドのスクリーニング系としては不向きであり、改善もしくは異なる手法開発が必要であると考えた。

P2-6

内皮細胞 HLA-class II DR と アロ応答する PD-1+CD25+foxp3+CD4 T 細胞の機能解析

○岩崎 研太¹、三輪 祐子¹、打田 和治¹、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

² 愛知医科大学外科学講座腎移植外科

【目的】以前我々は anti-A/B の内皮細胞抗体接着が、内皮細胞で PD-L1 を上昇させ、補体・凝固非依存的に CD4 T 細胞のアロ応答を制御する可能性を示唆する結果を見出した。本研究では、応答性 CD4 T 細胞の機能解析を行ったので報告する。

【方法】内皮細胞 MHC class II は IFN γ で 48 時間刺激し誘導した。ヒト末梢血リンパ球より CD4 T 細胞を negative selection により精製した。増殖は CFSE-FCM 法で評価した。Treg は、表面マーカーで区別した (naïve Treg; CD45RA+foxp3+, effector Treg; CD45RA-foxp3+, non-Treg; CD45RA-foxp3+)。

【結果】ヒト内皮細胞 HLA class II DR 応答性 CD4 T 細胞は PD-1+CD25+foxp3+ 細胞であった。しかしながら、この細胞群に CD4 T 細胞増殖抑制能はなかった。内皮細胞 HLA-DR と混合培養した Treg を用いた場合、内皮細胞応答性 CD4 T 細胞増殖抑制は、末梢血より取り出したばかりの Treg に比べてより抑制した。しかし、これら一連の反応において、anti-HLA class I、anti-A/B 抗体の影響はなかった。

【考察】ABO 不適合移植は比較的安全だと言われているが、Treg の影響については明らかではない。Treg はヒトにおいてはヘテロな集団であり、必ずしも foxp3 や CD25 がマーカーとはならない。Anti-A/B 抗体接着で見られる CD4 T 細胞増殖抑制における Treg の関与は今後の研究課題となる。

ポスター3 / 移植①

P3-1

生体肺移植術後 denovo DSA と HLA eplet ミスマッチの検討

○合地 史明¹、陳 豊史¹、尾田 博美¹、横山 雄平¹、池田 政樹¹、上田 聡司¹、栢分 秀直¹、徳野 純子¹、山岸 弘哉¹、田中 里奈¹、山田 義人¹、大角 明宏¹、豊 洋次郎¹、中島 大輔¹、濱路 政嗣¹、万木 紀美子²、菱田 理恵²、前川 平²、伊達 洋至¹

¹ 京都大学附属病院 呼吸器外科

² 京都大学附属病院 輸血細胞治療部

【はじめに】

近年、他の固形臓器同様に肺移植領域でも抗体関連拒絶 (AMR) の認識が広がりドナー特異的 HLA 抗体 (DSA) が予後不良因子として注目を集めている。組織適合性の評価として、遺伝子座の HLA の 3次元構造から抗ドナー抗体が結合する部位である eplet の同定が可能となり、DSA および AMR との関連性が注目されているが、本邦よりの報告は乏しい。生体肺移植術後 denovo DSA と HLA eplet ミスマッチの検討を行ったので報告する。

【方法】京都大学医学部附属病院で生体肺移植を施行した症例のうち、術前後の抗 HLA 抗体の測定がなされ、ドナーおよびレシピエントの HLA-A,B,DR,DQ の 8locus が判明している 57 症例 (移植時平均年齢 37.8 歳、男性 29 例) 109 ドナー (再移植症例、術前 DSA 陽性例を除く) について、denovo DSA と ミスマッチ (MM) eplet 数との関連を eplet 解析ソフトである HLA Matchmaker を用いて比較した。

【結果】denovo DSA 陽性は 4 例 8 ドナーであった。DSA の対象となった locus は DQ4/DQ6/DQ7/DQ8 でそれぞれ 3/2/2/2 ドナーであった。

ドナーの検討で DSA 陽性 8 例と陰性 101 例の比較では、両群間で ABDR の 6locus の MM HLA 数 (DSA 陽性群 4.12 vs 陰性群 2.51, $p=0.0087$) と有意差を認めた。

Class I に関して ABCwMM HLA 数 (3.62 vs 2.52, $p=0.08$), MM eplet 数 (15.62 vs 10.17, $p=0.085$) と有意差を認めなかったが、Class II では DR MM HLA 数 (1.63 vs 0.86, $p=0.0012$) MM eplet 数 (12.75 vs 8.32, $p=0.0114$) 及び DQ MM HLA 数 (1.5 vs 0.82, $p=0.0074$), MM eplet 数 (17.63 vs 7.56, $p=0.0002$) で有意差を認めた。DSA 陽性群では DQ の 9Y, 56PD, 66EV, 70RT, 74EL, 125GQ, 185T, 185L の eplet mismatch が多く見られた。

【結語】生体肺移植術後 denovo DSA と HLA eplet ミスマッチの検討を行った。DQ・DR locus のミスマッチが denovo DSA の出現に関連する可能性がある。

P3-2

当科におけるドナー特異的抗体陽性レシピエントに対する生体腎移植の短期成績

○西川 晃平、舛井 覚、大和 俊介、渡邊 晋、杉野 友亮、佐々木 豪、加藤 学、吉尾 裕子、神田 英輝

三重大学医学部 腎泌尿器外科

【緒言】以前より、術前のドナー特異的抗体 (DSA) の存在が腎移植後の機能廃絶に対するリスクファクターであることが知られている。一方で、これらの症例に対する血漿交換、Rituximab の投与、 γ グロブリン大量療法 (IVIG) などの有効性も報告されている。今回、術前 DSA 陽性レシピエントへの生体腎移植の短期成績について検討を行ったので報告する。

【対象・方法】2015年1月から2018年5月までに当院にて施行した生体腎移植 42 例のうち、術前の DSA が陽性であった 5 例を対象とした。術前の DSA は、Class 1 のみが 2 例、Class 2 のみが 1 例、Class 1、2 共に陽性が 2 例であった。また、フローサイトクロスマッチ (FCXM) は陰性が 2 例、Bcell のみ陽性が 1 例、Tcell、Bcell 共に陽性が 2 例であった。腎移植時の免疫抑制療法は、通常の Tacrolimus、Mycophenolate mofetil、Methylperone、Bsiliximab に加え、FCXM が陰性の症例では Rituximab の投与および血漿交換を施行、FCXM が陽性の症例では更に 2g/kg の IVIG を追加した。これらの症例の移植後 1 年目における、腎機能および DSA の変化、Protocol 生検の組織像について検討した。

【結果】移植後 2 ヶ月目から 1 年目までの血清 Cre の上昇は、中央値で 0.14 (0.06-0.26) mg/dl と軽微であった。DSA は 4 例で消失、1 例では Class 1 は消失するも、Class 2 は残存していた。1 年目の Protocol 生検では、抗体関連型拒絶反応の診断基準を満たすものは存在しなかったが、微小毛細血管炎 (MVI) を 4 例に認め、中等度以上のものも 2 例に認めた。更に 3 例ですでに動脈繊維性肥厚 (cv 病変) を認めた。

【考察】今回の症例では、移植後 1 年では、腎機能の低下は認めず、DSA も多くの症例で消失しているため、短期の成績は良好と考えられる。しかし、腎生検において、急性及び慢性の抗体関連の反応を示唆する所見が存在しており、長期的には腎機能の悪化が危惧される。今後、更に多数の症例における長期の経過観察が必要と考えられる。

P3-3

免疫抑制剤の減量により de novo DSA を産生した症例の検討

○奥村 真衣¹、渡邊 恵³、松岡 裕²、堀見 孔星²、
三輪 祐子⁴、岩崎 研太⁴、小林 孝彰²

¹ 市立四日市病院外科

² 愛知医科大学腎移植外科

³ レシピエント移植コーディネーター

⁴ 腎疾患移植免疫学寄附講座

緒言：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。PK studyによるAUCコントロール下においてもなお de novo DSA を産生した症例について検討を行う。

方法：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、de novo DSA を産生した症例について検討を行う。

結果：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17例 (12.8%) であった。17例のうち6例でBKV陽性、肺炎などの感染症や挙児希望のため、免疫抑制剤の中止や減量、変更を行っていた。

結語：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、de novo DSA の産生を防ぐことは重要な課題である。PK studyによるAUCコントロールの有用性は示唆されるが、感染症に起因する免疫抑制剤の中止や減量、変更による de novo DSA 産生を防ぐためにBKVの早期発見や感染症に対するサーベイランスの強化を行うことが必要である。

P3-4

術前クロスマッチ検査の再検を要した DSA 陽性生体腎移植の1例

○藤田 高史¹、加藤 真史¹、栃木 宏介¹、石田 昇平¹、
舟橋 康人¹、松川 宜久¹、後藤 百万¹、斉藤 尚二²、
丸山 彰一²

¹ 名古屋大学医学部 泌尿器科

² 名古屋大学医学部 腎臓内科

症例は64歳女性。原疾患不明の腎不全に対して、夫をドナーとした生体腎移植を希望して当院を受診した。3回の妊娠歴を有しており、血液型はB適合で、HLA-A、B、DRは5ミスマッチであった。CDCクロスマッチはT細胞、B細胞ともに陰性であったが、FCXMはT細胞陽性、B細胞陰性であった。しかしながら、HLA抗体同定検査ではA26、B52に対するクラスI抗体と、DR4、DR16、DR18、DQ5、DP2、DP11に対する複数のクラスII抗体が検出されたため、High volumeセンターの他施設へ再度クロスマッチ検査を依頼した。結果、FCXMはT細胞陰性、B細胞陽性、HLA抗体同定検査でB52に対するクラスI抗体 (DSA, MFI4221) と複数のクラスII抗体 (non-DSA) を検出した。

移植術4週間前からグラセプター0.1mg/Kg、セルセプト500mg、プレドニン10mgを開始し、手術3週前にリツキサン300mg投与、手術2週前にグラセプターを0.15mg/Kg、セルセプト1500mg、プレドニン20mgに増量した。手術11日、9日、7日前にDFPPを施行し、手術5日前から連日4日間IVIGを行い、手術前日に全血漿交換およびリツキサン200mgを追加投与して手術に臨んだ。

術後1日目の夕方から尿量が減少し、利尿剤で尿量を確保する状態となった。術後2日目にHb7g/dlの貧血と血小板7万/ μ lへの低下を認め、臨床的に抗体関連型の拒絶反応を疑い、血漿交換療法、IVIGおよびステロイドパルスを開始した。血漿交換は連日二日間、IVIGは連日5日間 (一回20g)、ステロイドパルスはmPSL500mgを3日間投与した。術後6日目ごろから血小板の増加、血清クレアチニン値の低下を認めた。腎移植後1時間での移植腎生検所見では異常を認めず、術後18日目、術後3ヶ月と1年で行った移植腎生検はABMR疑いであった。

現在術後から1年9か月経過したが、血清クレアチニン値は0.98mg/dl、eGFRは44ml/min/1.73m²、尿たんぱくは0.07g/日と安定しているため、抗体スクリーニング検査を行い慎重に経過観察中である。

P3-5

非血縁者間造血幹細胞移植において新たに導入されるHLA適合検索のロジックについて

○阿部 和真

日本赤十字社血液事業本部

【はじめに】同種造血幹細胞移植におけるドナーと患者のHLA適合度は、移植片対宿主病や生着不全などの免疫学的合併症及び移植成績に影響を与えることが知られている。移植において最適なドナーはHLAが適合した同胞であるが、HLA適合同胞がない場合には、非血縁骨髄・末梢血幹細胞ドナーあるいは臍帯血を選択する場合がある。過去に収集された移植データからHLA適合度と移植成績に関する詳細な解析が行われ、ドナー選択の順位付けに役立てられてきた。

【目的】近年の解析では、HLA 1座不適合血縁者間移植とHLAアレル適合非血縁者間骨髄移植の比較では、前者のほうが重症GVHD発症が高いという報告があがっている。また、HLA各座の不適合が移植後死亡リスクに与える負の影響も報告されている。それらの結果や海外の造血幹細胞バンクの検索ロジックを参考に新たなロジックを検討し、骨髄バンク及び臍帯血バンクの適合検索ロジックに採用することとした。

【結果】HLA適合について以下の項目で評価することとした。(1) 検索対象のHLA座を3座6抗原(A,B,DR座)から4座8抗原(A,B,C,DR座)とした。(2) ホモ接合体のミスマッチカウントを、1ミスマッチから2ミスマッチとした。(3) GVH方向0ミスマッチドナーを適合とした。(4) HLA適合評価が座により異なっていたが、各座同じとした。(5) 骨髄バンクのドナー検索において、成績不良のHLAアレル組み合わせを廃止し評価することとした。(6) 骨髄バンクのドナー検索において、適合検索に用いるドナーHLA型をNMDPコードから参考アレルとした。

【結語】新ロジックを実装した新たな適合検索システムは令和2年3月より試験運用を開始し、1年間、現システムとの並行稼働予定である。新ロジックの導入により今後の移植成績のさらなる向上につながると期待される。

P3-6

ハプロ半合致造血幹細胞移植：Post-CY法の一例

○宮村 耕一、尾崎 正英、後藤 辰徳、森下 喬允、小澤 幸泰

名古屋第一赤十字病院 血液内科

造血幹細胞移植は臓器移植と比較してHLA不適合の壁は高く、HLA不適合の移植については骨髄(末梢血幹細胞)移植では1座不適合まで、臍帯血移植においては2座不適合までが、一般臨床として行われている。一方血縁者間では同じハプロタイプを共有するHLA半合致移植の試みが古くから行われてきたが、HLAが複数座異なることより、重症のGVHDが発症するだけでなく、拒絶のリスクにもなるためT細胞除去が行われてきた。一般的には移植前にATGを投与し、患者の体内のT細胞を除去し拒絶を予防し、移植後のドナーT細胞を除去することによりGVHDの予防を行う。近年になり、Post-CY法が普及しつつある。ハプロ半合致の血縁者間造血幹細胞移植ドナーより、通常の前処置後にGVHD予防をせず移植を行う。ドナーT細胞は患者細胞に反応し結果として高熱が起る。数日後に大量のエンドキサンを投与し、同種反応性のリンパ球を患者体内から除去する。典型的な1例を示す。

50歳時に急性骨髄性白血病(AML with MRC)と診断された。化学療法で完全寛解に至ったものの、治療終了から1年で再発をきたした。化学療法を施行したものの、完全寛解に至らず、非寛解で同種移植を行う方針とした。血縁、骨髄バンク、臍帯血に適切なドナーが見つからず、息子をドナーとしてハプロ半合致移植を行うこととした。HLAは血清4/8 match, アリル4/8 matchであり、HLA抗体はClass I/IIとも陰性であった。Flu 150mg/m²+BU 12.8mg/kg+TBI 4Gyの前処置後移植を行った。Day1より同種反応である高熱を認めたが、day3,4に大量CYを投与し、この反応は収まった。GVHD：認めなかった。CMV腸炎、ウイルス性膀胱炎、肺胞出血をきたしたが、day227に退院し、移植後2年慢性GVHDを認めず再発なく経過している。

P3-7

抗HLA抗体陽性血液疾患患者における同種造血幹細胞移植後HLA抗体の推移

○禿 蘭子¹、柴田 貴太¹、佐藤 繁樹¹、重松 明男²

¹ 札幌北楡病院 臨床検査科

² 札幌北楡病院 血液内科

【目的】

同種造血幹細胞移植（同種移植）患者において抗HLA抗体（HLA抗体）の有無は重要な情報である。HLA適合血小板製剤（HLA-PC）の使用が必要になること、また近年普及しているHLA不一致移植を検討する際、患者のHLA抗体の特異性がドナー特異的抗体（donor specific antibody : DSA）であった場合にはドナーとして選定出来ないためである。

当院では同種移植前にHLA抗体を測定しており、この機会にHLA抗体が検出されHLA-PCの供給を血液センターに申し込むケースも増加している。

同種移植後はドナー免疫に置き換わるため、HLA抗体陽性症例において抗体が低下・消失することが推測される。同種移植を施行されたHLA抗体陽性血液疾患患者において、HLA抗体の定期的なモニタリングを行った。

【方法】

対象は当院で同種移植を実施したHLA抗体陽性血液疾患患者27例。LABScreen Single Antigen(One Lambda)を用いて移植前、移植1ヶ月後、3ヶ月後、その後は3ヶ月毎にHLA抗体を測定し、抗体の推移・消失までの期間を検討した。HLA抗体陽性の基準はnMFI 1000以上とし、Class I・Class IIとも陽性であった場合はClass Iのみ追跡した。

【結果】

移植後3ヶ月まで測定できたのは17例、抗体の消失まで追跡できたのは9例であった。抗体消失例のうちClass IIは1例、HLA-PC使用4例、陰性化までの平均日数123日、男女比は1:2で、このうち1例は陰性化後にHLA-PCからランダムPCに変更し、その5ヵ月後の再移植時もHLA抗体陰性であった。また追跡継続中の症例で移植後3ヶ月以上陽性を持続しているのは4例、全てClass I、HLA-PC使用、女性で、うち1例は1年以上、もう1例は約3年抗体を保有しておりその特異性は移植前と変化していない。

【考察】

抗体が消失しランダムPCが使用可能になった症例がある一方、抗体を長期間保有している例があることも判明した

ポスター4／移植②

P4-1

抗HLA抗体検査保険収載に伴う院内体制の整備経験

○盛 和行¹、村上 礼一²、藤田 雄²、石戸 圭之輔³、
山本 勇人¹、今井 篤¹、畠山 真吾¹、橋本 安弘¹、
米山 高弘⁴、大山 力^{1,4}

¹ 弘前大学病院 泌尿器科

² 弘前大学病院 循環器腎臓内科

³ 弘前大学病院 消化器外科

⁴ 弘前大学大学院 医学研究科 先進移植再生医学講座

【目的】2018年4月、抗HLA抗体検査が保険収載された。当院では腎移植では腎臓内科が、生体肝移植では消化器外科が術後のレシピエント管理、泌尿器科所属の一人の認定HLA検査技術者が必要に応じ検査を行っていた。今回保険収載に伴い院内体制の整備を経験したので報告する。

【方法】2018年3月末、検査部より保険収載に向けて地方厚生局に提出する様式について照会があった。しかし、院内で検査する場合の前提となる「関係学会による抗HLA抗体検査の実施に関する指針の遵守」の具体的な条件や、最初にスクリーニング検査を実施して陽性の場合に抗体特異性検査が可能であるというような、実際の運用に関しては情報が無いようであった。そのため院内でコンセンサスを得るべく体制の整備を行った。

【結果】正式な算定条件は2018年6月に入手した。2018年12月に東北厚生局に問い合わせたところ、測定機器が医学研究科に設置されている場合は算定が認められないという回答であった。そこで、2019年2月測定機器を附属病院泌尿器科外来に移設し、算定が認められた。その後事務からは黒字になることの確認を求められ、術前検査を含めた試算を回答、さらに、電子カルテの実際の運用、会計伝票の流れ、検体の管理や結果報告書など、院内各部署での運用詳細を決定した。また、これまで研究費で賄っていたが、シース液なども全て診療経費からの支出が可能となった。

【考察】保険収載によりこれまで以上に厳格な検査体制が求められている。各施設により体制は異なると思われるが、学会からの情報を提示することは、適正な保険請求に向けた院内体制の整備に貢献できると思われる。

P4-2

九州地区におけるHLA検査関連認定制度の資格取得・更新条件についての意識調査

○古賀 嘉人¹、福吉 葉子²、下山 治香²、石原 綾子²、
宮本 京子³、亀井 美紗³、清島 久美³、山田 尚友⁴、
山田 麻里江⁴、竹ノ内 博之⁵、橋口 裕樹⁶、
金本 人美⁶、吉田 雅弥⁷、前泊 智秋⁸、井上 新吾⁸、
新城 愛莉⁸、立川 良昭⁹

¹ 長崎大学病院

² 熊本大学病院

³ 九州大学病院

⁴ 佐賀大学医学部附属病院

⁵ 宮崎大学医学部附属病院

⁶ 日本赤十字社 福岡赤十字病院

⁷ 日本赤十字社 熊本赤十字病院

⁸ 沖縄県立中部病院

⁹ 日本赤十字社 大分赤十字病院

【目的】HLA検査は現代の移植医療、輸血医療に必要不可欠なもので、移植ドナー選定やドナー特異的抗体の確認、血小板輸血不応の精査などに関わる重要な検査である。検査を実施するにあたっては広く正しい知識と技術を持った認定HLA検査技術者が実施することが望ましいが、2018年度での認定HLA検査技術者数は98名と少ないのが現状である。今回、検査従事者がHLA検査関連認定制度の受験資格、更新条件についての難易度をどう感じているかを調査した。

【方法】九州地区でHLA検査を実施している11施設、23名の検査担当者を対象にアンケート調査を行い、認定HLA検査技術者受験資格の取得・更新条件および認定組織適合性検査施設申請資格についての意識調査を実施した。回答は、「無理、極めて難しい、難しい、可能な範囲、容易」の5段階とした。

【結果】認定HLA検査技術者受験資格基準では「過去5年間に30単位以上取得」について資格未取得者13名中5名(38.5%)が難しいとの回答であり最も多かった。認定登録更新資格基準では「資格取得後5年間で総単位数30単位以上」および「更新申請2年以内に技術者履修課程に定められた講習を1回以上受講」の2項目で資格既取得者10名中4名(40%)が難しいとの回答であった。認定組織適合性検査登録施設申請資格については「認定組織適合性指導者による検査業務の指導・管理体制」について12施設中10施設(83.3%)が難しいとの回答であった。

【結語】認定HLA検査技術者資格未取得者、既取得者ともに、5年以内での30単位以上の取得が困難と考えていた。単位は限られた学会でしか取得できないことや、単位を必要とする技師が複数いるため学会参加頻度に制限があるなど、思うように更新の条件を整えられず条件クリアが困難と感じるものと考えられる。認定組織適合性検査登録施設申請資格は、努力目標ではあるものの認定組織適合性指導者の在籍要件が大きくハードルを上げていると思われる。

P4-3

抗HLA抗体スクリーニング検査及び特異性同定検査の相関の検討

○海上 耕平^{1,3,4}、古澤 美由紀^{2,4}、平井 敏仁²、
角田 洋一²、土岐 大介²、清水 朋一²、尾本 和也^{2,4}、
奥見 雅由²、新田 孝作³、田邊 一成²、石田 英樹¹

¹ 東京女子医科大学病院 移植管理科

² 東京女子医科大学病院 泌尿器科

³ 東京女子医科大学病院 腎臓内科

⁴ とぎわ会 余丁町クリニック

全ての臓器移植医療において、抗ドナーHLA抗体の存在は、予後や加療に影響を及ぼす重要な因子である。しかし、抗HLA抗体測定検査は非常に高価であり、また、測定手技的な面からも、これまでその実施は難しい現状があった。

本邦において、2018年4月1日より抗HLA抗体のスクリーニング検査及び抗体特異性同定検査が保険収載され、腎移植を含む全ての臓器移植後患者において測定することが可能になった。これに伴い、今後、抗HLA抗体のスクリーニング検査及び特異性同定検査に関して、その施行件数の増加が想定されるが、両検査の相関に関する知見が少ない。今回、両検査の相関に関して検討を行った。

【対象】当院に通院中の腎移植レシピエント患者98名に対して、HLAスクリーニング検査(LABScreen Mixed®; One Lambda, Canoga Park, CA, USA)及び特異性同定検査(LABScreen Single Antigen®; One Lambda, Canoga Park, CA, USA)を施行した。スクリーニング検査ではClass I 陽性28名、陰性70名、Class II 陽性27名、陰性71名であった。特異性同定検査ではClass I 陽性30名、陰性68名、Class II 陽性24名/陰性74名であった。スクリーニング検査の感度及び特異度は、感度Class I 66.7%、Class II 66.7%、特異度Class I 88.2%、Class II 85.1%であった(陽性尤度比Class I 5.67, Class II 4.48、陰性尤度比Class I 0.68, Class II 0.39)。有病率を10%とした場合、陽性的中率はClass I 38.6%、Class II 33.2%、陰性的中率Class I 96.0%、Class II 95.8%であった。考察を加えて報告する。

P4-4

腎移植後患者における抗HLA抗体スクリーニング試薬LABScreen Mixedの後方視的検討

○吉田 雅弥¹、田中 希歩¹、内田 有咲¹、黒川 滝¹、
龍 正樹¹、北里 浩¹、日高 悠嗣²、豊田 麻理子³、
山永 成美²、吉村 拓巳¹、伊藤 彰彦¹

¹ 熊本赤十字病院 検査部

² 熊本赤十字病院 外科

³ 熊本赤十字病院 腎臓内科

【はじめに】腎移植における抗HLA抗体検査は術前評価、抗体関連拒絶反応の鑑別に重要である。平成30年度診療報酬改定にて、移植後の抗HLA抗体検査が新設されたことから、コストを考慮して、LABScreen Mixed(以下Mixed)を導入した。今回、腎移植後の抗HLA抗体スクリーニング検査を実施した185件について、Mixedの結果を後方視的に解析したので報告する。

【対象及び方法】2018/4/1～2019/3/31に腎移植後抗HLA抗体検査を実施した185件のうち、Mixedの結果がClass1,2のどちらか一方のみ陰性となった67件(Class1:29件、Class2:38件)。Mixed陰性(NBG ratio<1.5に設定)が妥当であるか確認するためにLABScreen Single Antigen(以下SA)をClass1,2ともに実施し、SA陽性はnMFI \geq 1,000とした。

【結果】Class1はMixed陰性、SA陽性となった症例が15/29件であり、Mixed陰性、SA陰性となった症例は14/29件であった。Class2はMixed陰性、SA陽性の症例が10/38件であり、Mixed陰性、SA陰性となった症例は28/38件であった。Mixed陰性とSAは解離する結果となったが、MixedのClass1陰性でSAを実施した症例にドナー特異的抗体(DSA: Donor specific antibody)は検出されなかった。Class2陰性でSAを実施した症例についても同様の結果であった。

【考察】Mixedは細胞株から抽出したHLA抗原、SAは精製抗原がコーティングされており、組成が異なる。SAは製造過程でHLA抗原の一部変性が起こり、非特異反応が検出される事、また生体内では各ローカスのHLA分子の発現量が異なる事なども考慮しなければならない。今回の検討においてもMixed陰性、SA陽性となった症例の中に、これらの影響があったと思われる。

【まとめ】Mixedにて陰性となった場合、今回の検討にてDSAが検出されなかったことから、SAを省略できる可能性が示唆された。しかしながら、移植後の抗体検査については、移植腎に抗体が吸着している可能性があるため、SAの省略は慎重に検討したい。

P4-5

当院における移植後抗HLA抗体スクリーニング・同定検査の検討

○山永 成美¹、日高 悠嗣¹、田中 康介¹、木下 航平¹、
 椛 朱梨¹、豊田 麻理子²、川端 知晶²、高野 雄一³、
 山本 泰弘³、稲留 彰人³、田中 希歩⁴、吉田 雅弥⁴

¹熊本赤十字病院 外科

²熊本赤十字病院 腎臓内科

³熊本赤十字病院 泌尿器科

⁴熊本赤十字病院 検査部

【目的】2018年4月より臓器移植後の抗HLA抗体スクリーニングおよび特異性同定検査が保険収載され、当院でも検査を開始した。検査開始から1年経過し、現状を報告する。

【方法】2018年4月から2019年5月末まで、重複例を除き194例に対し検査施行した。194例の検査結果につき解析した。

【結果】特異性同定検査を行ない、DSAを特異性同定検査で指摘されたのは13.6%(26例)であった。検出抗体はClass Iのみが4例、ClassI+DQが2例、DR+DQが1例、DQのみが19例であった。多くの症例でDe novo DSA産生の理由として、CNIが低濃度で管理されていた、あるいはノンアドヒアランスが影響していると考えられた。

【考察】De novo DSAは、発見された時点では治療介入効果は乏しい。一方で施設の免疫抑制剤適正使用のクオリティコントロールの指標として今後重要になってくると考えられる。当院における抗HLA抗体スクリーニング及び特異性同定検査の結果について報告する。

P4-6

抗HLA抗体特異性同定検査試薬の比較検討

○坂本 慎太郎¹、白木 涼¹、西田 昂平¹、深見 晴恵¹、
 渡井 至彦²、小林 孝彰³

¹名古屋第二赤十字病院 臨床検査科

²名古屋第二赤十字病院 腎臓病総合医療センター 移植外科

³愛知医科大学 腎移植外科

【目的】抗HLA抗体特異性同定検査は、ドナー特異的抗体(DSA)の判定において欠くことのできないものである。国内ではいくつかの試薬が販売されているが、試薬を選択する際には試薬の特徴を考慮する必要がある。今回2種類の試薬について検討を行った。

【方法】当院で腎移植を行った100例を対象とし、特異性同定検査を行った。試薬はLABScreen Single Antigen (LS-SA; One Lambda)とWAKFlow 特異性同定試薬 (HR; 湧永製薬)を用いた。陽性判定は補正值 (LS-SA; nMFI, HR; Calmed) ≥ 1000 とし、両試薬間で共通するアレル、Class I:57種、Class II:42種について比較検討を行った。

【結果・考察】各試薬の陽性数はLS-SAがClass I:27例、Class II:40例、HRがClass I:87例、Class II:21例であり、両試薬の結果一致率はClass Iが36%、Class IIが71%であった。陽性を示したピーズのうち他方の試薬のピーズも陽性を示したものの割合は、LS-SAがClass I:32%、Class II:49%、HRがClass I:17%、Class II:72%であった。陽性ピーズを結果が一致した群(一致群)と一致しなかった群(非一致群)に分け補正值の平均を比較したところ、一致群:非一致群はLS-SA Class I(7402:2810)、Class II(8797:2093)、HR Class I(6734:3125)、Class II(7112:2554)であり、それぞれ有意差がみられた($p<0.01$)。以上より、高力価の抗体は両試薬で同等の結果を示すが、低中力価の抗体については注意が必要であることが示唆された。試薬の傾向を把握し同一試薬でモニタリングを継続することが必要と思われる。

索 引

あ

會田 直弘 05-1
 間 陽子 02-2
 02-3
 02-4
 02-5
 02-6
 相葉 佳洋 03-4
 赤羽 由紀 P1-5
 P1-6
 秋本 修志 04-4
 05-6
 朝治 桜子 02-4
 P1-2
 浅見 啓子 02-4
 P1-2
 熱田 由子 06-6
 穴澤 貴行 06-2
 阿部 和眞 P3-5
 新城 愛莉 P4-2
 有馬 靖佳 06-6
 安藤 麻子 02-4
 P1-2
 P2-3
 い
 五十嵐 滋 01-1
 01-2
 01-3
 池田 和彦 06-5
 池田 志孝 03-6
 池田 政樹 P3-1
 石川 美由紀 P2-4
 石崎 宏 02-3
 02-4
 石田 茜子 02-2
 石田 昇平 P3-4
 石田 貴文 PL-2
 石田 英樹 LSIV-1
 P4-3
 石谷 昭子 01-4
 06-1

石塚 敏 SI-2
 SII-3
 SII-4
 QCWS
 01-6
 石戸 圭之輔 P4-1
 石原 綾子 P4-2
 一戸 辰夫 SIV-4
 03-2
 06-6
 一色 真理子 PL-2
 井手 健太郎 04-4
 04-5
 05-6
 井出 隆太 04-4
 伊東(内藤) 郁恵
 P1-1
 伊藤 さやか PL-4
 伊藤 泰平 05-1
 伊藤 彰彦 P4-4
 伊藤 利洋 06-1
 稲岡 司 PL-2
 稲留 彰人 P4-5
 井上 新吾 QCWS
 P4-2
 井上 高光 PL-5
 04-6
 井ノ口 健太 06-2
 猪熊 道仁 02-5
 猪子 英俊 02-4
 03-6
 P1-2
 今井 篤 P4-1
 今枝 紀明 P2-3
 今岡 祐輝 04-4
 今中 岳洋 04-1
 今橋 伸彦 06-3
 入江 厚 PL-3
 岩崎 研太 LSIII-1
 03-3
 04-2
 P2-6
 P3-3

岩瀬 勇人 SIII-3
 岩見 大基 05-3
 う
 上田 聡司 P3-1
 上田 翔平 PL-3
 植野 和子 03-4
 上本 伸二 04-3
 06-2
 牛込 秀隆 05-2
 牛島 洋子 06-3
 内田 有咲 P4-4
 打田 和治 P2-6
 内田 直之 06-6
 内田 みゆき QCWS
 01-1
 01-2
 01-3
 内野 かおり 06-4
 海上 耕平 P4-3
 梅村 武司 P1-5
 P1-6
 え
 江藤 正俊 PL-3
 お
 王寺 典子 SII-3
 SII-4
 王寺-下嶋 典子 06-1
 大角 明宏 05-4
 P3-1
 太田 博樹 PL-1
 太田 正穂 P1-5
 P1-6
 P2-1
 大段 秀樹 SIV-2
 04-4
 04-5
 05-6
 大塚 正人 03-6
 大塚 柳太郎 PL-2
 大友 麻子 03-6

大場 恵典 P2-3
 大橋 順 PL-1
 PL-2
 大原 喜裕 06-5
 大平 真裕 04-4
 04-5
 05-6
 大山 力 P4-1
 大和 俊介 P3-2
 岡 晃 03-6
 岡崎 翔一郎 06-3
 岡島 英明 06-2
 岡田 学 04-2
 岡野 雅春 SIII-1
 02-1
 奥平 裕子 SII-3
 SII-4
 QCWS
 02-4
 P1-2
 奥野 真吾 06-3
 奥見 雅由 P4-3
 奥村 真衣 P3-3
 小倉 靖弘 04-3
 尾崎 正英 P3-6
 小澤 幸泰 P3-6
 尾田 博美 P3-1
 鬼塚 真仁 06-4
 小野 智 06-5
 尾本 和也 LS1-2
 P4-3
 か
 海道 利実 06-2
 加賀 一 P1-3
 角田 洋一 P4-3
 覺張 隆史 PL-1
 笠置 俊希 05-5
 柏瀬 貢一 06-4
 片倉 文彦 02-1
 勝山 善彦 P1-5
 P1-6
 加藤 俊一 06-6

加藤 大悟	O3-1	清井 仁	O6-3	さ		清水 まり恵	O1-1
加藤 真史	P3-4	清島 久美	QCWS	齊藤 尚二	P3-4		O1-2
加藤 学	P3-2		P4-2	齋藤 督	O2-6		O1-3
金本 人美	P4-2	清谷 一馬	O3-1	齋藤 拓郎	PL-5	下山 治香	P4-2
椛 朱梨	P4-5				O4-6	城下 智	P1-5
鎌田 裕美	O1-1	く		齋藤 博美	P1-5		P1-6
	O1-2	熊本 誠	O1-1	齋藤 満		白木 涼	P4-6
	O1-3	栗原 啓	O5-1		SI (コメント)	進藤 岳郎	O6-2
禿 蘭子	P3-7	黒川 滝	P4-4		PL-5	す	
亀井 美紗	P4-2	黒木 喜美子	SII-3		O4-6	杉浦 梓	O1-5
亀谷 美恵	P2-3		SII-4	酒井 愛子	P2-2	杉浦 亜弓	P1-5
鴨下 園子	O6-3	黒田 ゆかり	SI-1	堺 寿保	O6-3	杉田 直	SIII-2
河合 昭浩	O5-1		QCWS	坂本 慎太郎	SII-3	杉野 友亮	P3-2
河合 達郎	SIV-1				SII-4	杉本 達哉	SI-4
河合 洋介	O3-4	け			O4-2	杉本 龍亮	O5-2
川島 敬二	O2-4	剣持 敬	O5-1	提箸 隆一郎	PL-5	杉山 真也	P2-4
川嶋 実苗	O3-4			佐々木 豪	P3-2	鈴木 進悟	PL-4
川瀬 孝和	O3-2	こ		佐治 博夫	O1-5		O2-1
川野 庸一	O3-5	高 陽淑	SI	佐竹 正博	O1-1	鈴木 進吾	O3-6
川畑 絹代	O6-5	合地 史明	O5-4		O1-2	鈴木 宏	P1-5
川端 知晶	P4-5		P3-1		O1-3	鈴木 隆二	O3-2
河村 有理沙	O2-2	古賀 嘉人	P4-2	佐藤 幸毅	O4-4	砂長 伸司	O2-4
栢分 秀直	P3-1	小島 裕人	O1-5	佐藤 繁樹	P3-7	須磨崎 亮	P2-2
神田 亜希子	O4-2		O3-5	佐藤 滋	PL-5	角 昭一郎	O6-2
諫田 淳也	O6-6	小寺 良尚	O6-4		O4-6	せ	
神田 壮平	PL-5	後藤 辰徳	P3-6		P1-3	千住 覚	PL-3
神田 英輝	P3-2	後藤 憲彦	O4-2	佐藤 哲也	P1-1	そ	
き		後藤 百万	P3-4	佐藤 洋隆	O2-3	園田 康平	O3-5
菊田 敦	O6-5	小林 正悟	O6-5		O2-5	た	
岸川 英史	O4-1	小林 孝彰	SIII-3	佐藤 礼一郎	O2-3	高木 敦	O3-6
北浦 一孝	O3-2		O3-3	佐野 秀樹	O6-5	高木 えり奈	O6-3
北形 綾一	O5-5	小寺 良尚	O6-4	猿渡 晃	O1-1	高杉 壮一	O6-4
北川 均	P2-3	後藤 辰徳	P3-6	澤井 裕美	PL-1	高田 慎之介	O1-1
北里 浩	P4-4	後藤 憲彦	O4-2				O1-3
木戸口 正典	P2-2	後藤 百万	P3-4	佐藤 哲也	P1-1	高田 慎之介	O1-2
木下 航平	P4-5	小林 正悟	O6-5	佐藤 洋隆	O2-3	高野 雄一	P4-5
木下 朋子	O4-1	小林 孝彰	SIII-3		O2-5	高橋 大輔	SI-3
木村 彰方			O3-3	佐藤 礼一郎	O2-3		O1-2
	SIV (コメント)	小林 洋紀	QCWS	佐野 秀樹	O6-5	高田 慎之介	O1-2
	EL-1	小林 美咲	O3-2	猿渡 晃	O1-1	高野 雄一	P4-5
木村 貴文	EL-3	小林 悠梨	O1-6	澤井 裕美	PL-1	高橋 大輔	SI-3
木村 亮介	PL-2	小松田 敦	P1-3				O1-2
		込山 悦子	O3-6	し			O1-3
		小山 暁史	QCWS	椎名 隆	PL-4		
		小山 大輔	O6-3		O2-1		
				重成 敦子	PL-4		
				重松 明男	P3-7		
				篠崎 康雄	O2-5		
				篠原 信雄	O5-3		
				柴田 貴太	P3-7		
				清水 朋一	P4-3		

高橋 大輔	O1-1				
高橋 信久	O6-5				
高見 昭良	SIV-3				
	O6-4				
田口 和浩	O4-4				
竹内 正樹	P2-1				
竹嶋 伸之輔	O2-2				
	O2-3				
	O2-5				
	O2-6				
竹ノ内 博之	P4-2				
多田 誠一郎	O6-2				
立川 良昭	P4-2				
伊達 洋至	O5-4				
	P3-1				
田中 飛鳥	O4-4				
	O5-6				
田中 一樹	O5-5				
田中 希歩	P4-4				
	P4-5				
田中 康介	P4-5				
田中 里奈	O5-4				
	P3-1				
田中 秀則	LSI-1				
	O1-5				
	O3-5				
田中 友加	O4-4				
	O4-5				
	O5-6				
田邊 一成	P4-3				
田辺 季佐	O3-2				
田原 裕之	O4-4				
	O4-5				
	O5-6				
ち					
陳 豊史	O5-4				
	P3-1				
つ					
築地 信	O3-4				
築山 尚史	O4-4				
土浦 貴代	P2-4				
て					
寺倉 精太郎	O6-3				
と					
土岐 大介	P4-3				
土岐 典子	O6-4				
徳永 勝士	PL-1				
	O3-4				
	P2-4				
徳野 純子	P3-1				
栃木 宏介	P3-4				
友杉 俊英	O4-2				
豊田 麻理子	P4-4				
	P4-5				
な					
中 伊津美	PL-1				
	PL-2				
中尾 眞二	O6-4				
長崎 正朗	O3-4				
中澤 港	PL-2				
中島 大輔	O5-4				
	P3-1				
中島 文明	EL-2				
	O1-1				
	O1-2				
	O1-3				
仲野 徹	SL-II				
中村 文乃	O6-4				
中村 緑佐	O5-2				
中村 稔	O3-4				
中村 祐輔	O3-1				
夏原 和美	PL-2				
奈良 健平	PL-5				
成田 伸太郎	PL-5				
成瀬 妙子	SII-1				
	SII-3				
	SII-4				
鳴海 俊治	LSIII-2				
	O4-2				
成海 仁在	QCWS				
難波 信一	O2-1				
に					
西川 晃平	P3-2				
西川 美年子	O1-5				
西田 昂平	P4-6				
西田 徹也	O6-3				
西田 奈央	PL-1				
	O3-4				
	P2-4				
西村 憲二	O4-1				
西村 竜哉	O5-5				
西村 泰治					
	学会賞受賞講演				
	PL-3				
西谷 広平	O2-1				
新田 孝作	P4-3				
ぬ					
沼倉 一幸	PL-5				
	O4-6				
の					
野口 恵美子	P2-2				
	P2-5				
野田 貴幸	O3-3				
野々村 祝夫	O3-1				
昇 修治	O5-2				
は					
白 ランラン	O2-3				
	O2-5				
白 らんらん	O2-4				
橋口 裕樹	SI				
	QCWS				
	P4-2				
橋本 光男	O4-1				
橋本 安弘	P4-1				
長谷川 七穂	O3-2				
島山 真吾	P4-1				
花村 一朗	O6-4				
羽瀧 友則	PL-5				
	O4-6				
濱路 政嗣	O5-4				
	P3-1				
林 浩志	P1-1				
原 秀孝	SIII-3				
原田 俊平	O5-2				
ひ					
菱田 理絵	O4-3				
菱田 理恵	P3-1				
日高 悠嗣	P4-4				
日高 悠嗣	P4-5				
人見 祐基	PL-1				
	O3-4				
日比野 聡	O5-5				
平井 敏仁	P4-3				
平田 康司	O1-1				
平野 隆	PL-4				
平光 高久	O4-2				
平山 敦大	P1-5				
ふ					
深見 晴恵	P4-6				
福田 隆浩	O6-4				
福吉 葉子	P4-2				
藤井 明美	SII-3				
	SII-4				
藤枝 重治	P2-2				
藤田 高史	P3-4				
藤田 雄	P4-1				
藤田 直也	O5-5				
藤田 友梨	O4-1				
藤田 龍司	O1-6				
藤山 信弘	PL-5				
	O4-6				
	P1-3				
二村 健太	O4-2				
舟橋 康人	P3-4				
古澤 拓郎	PL-2				
古澤 美由紀	P4-3				
ほ					
細道 一善	O2-2				
	P1-2				

堀田 記世彦	SIV-1	宮前 二郎	SIII-1	矢原 芳博	P2-3	吉原 渚	O3-6
	O5-3	宮村 耕一	O6-4	山内 太郎	PL-2	米山 洲二	O2-5
堀尾 知弘	O6-4		P3-6	山岸 弘哉	P3-1	米山 高弘	P4-1
堀見 孔星	P2-6	宮本 京子	SI-5	山崎 麻美	P1-5		
	P3-3		P4-2		P1-6	り	
ま		三輪 祐子	O3-3	山田 尚友	P4-2	龍 正樹	P4-4
前川 平	P3-1		P2-6	山田 麻里江	P4-2		
前島 理恵子	QCWS		P3-3	山田 義人	O5-4	ろ	
前泊 智秋	P4-2	む			P3-1	羅 傑文	O2-6
舛井 覚	P3-2	村上 裕信	O2-3	山中 和明	O4-1	陸 拾七	O2-3
増井 俊彦	O6-2	村上 礼一	P4-1	山永 成美	P4-4		O2-4
益尾 清恵	P2-1	村川 雪音	O2-2		P4-5		O2-5
榊屋 安里	QCWS	村田 誠	O6-3	山根 佳	O6-2		O2-6
	O2-4		O6-6	山根 敬浩	P2-1	わ	
	P1-2	め		山根 宏昭	O4-4	涌井 秀樹	P1-3
松岡 裕	P2-6	目黒 明	P2-1	山根 宏明	O4-5	渡邊 慶介	O6-3
	P3-3			山本 貴之	SIII-3	渡邊 晋	P3-2
松川 宣久	P3-4	も		山本 勇人	P4-1	渡邊 万央	O6-5
松原 達也	P2-3	望月 一弘	O6-5	山本 泰弘	P4-5	渡邊 恵	P3-3
松村 聡一	O4-1	盛 和行	P4-1	山本 竜平	O4-6	渡部 裕介	PL-1
松村 康弘	PL-2	森 毅彦	O6-4	山本 竜平	PL-5		PL-2
丸山 彰一	P3-4	森井 航	P2-2	八幡 信代	O3-5	綿貫 園子	O2-3
み		森下 英理子	O6-4	八幡 真人	O3-5	渡井 至彦	O4-2
三浦 アヤ子	O4-6	森下 喬允	P3-6	ゆ			P4-6
	P1-3	森島 聡子		湯澤 壮太郎	O5-5		
三浦 ひとみ	O1-6		SI (コメント)	豊 洋次郎	O5-4		
水木 信久	P2-1		PL-4		P3-1		
水野 昌平	O6-4		O6-6	湯原 悟志	P1-1		
溝上 雅史	P2-4	森島 泰雄	PL-4	万木 紀美子	O4-3		
皆川 敬治	O6-5		O6-4		P3-1		
湊川 遼	O1-5		O6-6	よ			
宮川 卓	SII-2	森友 忠昭	SIII-1	横山 雄平	P3-1		
	SII-3		O2-1	吉尾 裕子	P3-2		
	SII-4	森本 博司	O4-4	吉澤 淳	O4-3		
宮城 徹	QCWS		O4-5	吉田 栄宏	O4-1		
宮崎 有紀	O1-5		O5-6	吉田 奈央	O3-2		
宮田 茂樹	O1-1	や		吉田 雅弥	P4-2		
	O1-2	安尾 美年子	O1-6		P4-4		
	O1-3	安田 杏菜	O2-5		P4-5		
宮寺 浩子	P2-2	安田 奏平	O2-5	吉田 亮佑	P2-3		
	P2-5			吉村 拓巳	P4-4		

B

Bouwman, Evelien
LSII-1

C

Chee, Soon-Phaik O3-5

Claas, Frans H.J. SL-I
Cooper, David K.C. SIII-3

E

Eddie, Ricky PL-2
Espinoza, J. Luis O6-4

F

Fuyuno, Yuta P1-4

G

Geraghty, Daniel O1-4
Geraghty E, Daniel O6-1
Giovambattista, Guillermo
O2-2

J

Jiang, Nian P2-5
Julamanee, Jakrawadee
O6-3

K

Kakuta, Yoichi P1-4
Kawai, Yosuke P1-4
Khor, Seik Soon PL-1
Khor, Seik-Soon P1-4
Khor, Seik-Soon Charles
LSII-2

L

Lam, Vu Quang O6-4

M

Mulder, Wietse LSII-1

N

Niemann, Matthias
O4-2

O

Okamoto, Daisuke P1-4

P

Penning, Maarten LSII-1

R

Rozemuller, Erik LSII-1

S

Siak, Jay O3-5
Smith, Anajane O1-4
Spierings, Eric SL-III
LSII-3
O4-2

T

Tokunaga, Katsushi
P1-4
Torisu, Takehiro P1-4

U

Umeno, Junji P1-4

第28回 日本組織適合性学会大会 抄録集

2019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28回 日本組織適合性学会大会 事務局（大会長 小林 孝彰）

日本組織適合性学会（理事長 徳永 勝士）

〒162-8655 東京都新宿区戸山1-21-1

国立国際医療研究センター ゲノム医科学プロジェクト（戸山）内

日本組織適合性学会 事務局

印刷：株式会社コームラ

〒501-2517 岐阜県岐阜市三輪ぶりとびあ3

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。

一人ひとりの 繋がりを 科学する

研究検査
Research Testing

HLA検査を必要とする
研究の発展を目指して

HLA検査を必要とするさまざまな研究のために、
共同研究や研究支援研究目的の検査を行っています。

当研究所は、HLAを専門として、検査やコンサルティングを提供し
医療従事者・研究者・患者とその家族、それぞれの想いを繋げます。



検査項目

HLA遺伝子型検査(NGS法)
移植後キメリズム検査

HLA遺伝子型検査(Luminex法)
HLA抗体検査



公益財団法人HLA研究所

〒600-8813 京都市下京区中堂寺南町134
京都リサーチパーク1号館2F

TEL : 075-313-5201 MAIL : hla@hla.or.jp
<http://www.hla.or.jp>

たった一度のいのちと歩く。

私たちの志

ここに在る責任と幸福。

私たちの前には、いつもかけがえのないいのちがあり、
祝福されて生まれ、いつくしみの中で育ち、夢に胸を膨らませ、
しあわせになることを願って生きるいのち。
まず、私たちは、この地球上でもっとも大切なもののために、
胸の奥深くに刻みこもう。

そのために、私たち製薬会社にできることは無数にある。
自分たちを信じよう、自分たちの力を、自分たちを信じよう。

私たちは、決して大きな会社ではない。でも、どこにもない歴史があり、どこにもマネのできない、どこにもない優秀な人材がいる。
そしてどこにも負けない優秀な人材がいる。困難をおそれない勇気を持つよう、飛躍を志す。本業とは、ただの成長ではない。飛躍を志す。その真は、現状に満足する者には永久につくもの、薬だけでは足りない。私たちが、人がどれほど生きることを選んでい、医療に従事する人がどれほどひと、人間に与えられた感受性をサビつ、世界を救うのは強さだけではなく、人間

最高のチームになろう。どんな力もあわせた人間というものが、スピードをあげよう。いまこころ、私たちは、その調子がどんな、急ぎ、走ってはいけな、そして、どんな時も誠実であり、私たちは薬をつくら、

仕事は、人をしあわせにできる。いつも、私たちはそのことを忘れないでいよう。
私たちは、さまざまな場所で生まれ、さまざまな時間を経て、さながら奇蹟のように、この仕事、この会社、この仲間に出会った。そのことを心からよろこぼう。
そして、いまここにいる自分に感謝し、その使命に心血をそそぎ、かけがえのないいのちのために働くことを、誇りとしよう。

人間の情熱を、人間のために使うしあわせ。私たちは、ひとりひとりが協和キリンです。
たった一度の、いのちと歩く。



私たちの志 検索



名古屋エリアに特化した 20年以上の実績

20年以上にわたるノウハウを生かし、
安心の賃貸経営をサポートします。



自社対応だからできる 抜群の安心感

現場の声が直接自社スタッフへ届き、
迅速な対応・対策が可能です。

2019年7月現在

94.9%

ご満足いただいている 高い入居率

200店を超える賃貸仲介会社との
ネットワークによって空室募集を
多角的にアプローチします。



物件価値を高める リノベーション提案

専門知識のあるスタッフが
入居者の心に響く
リノベーションをご提案します。



マンション管理だけではない 幅広いサービス

テナントビル・商業施設・駐車場
不動産・建築・資産運用も含め、
幅広くオーナー様をサポートします。

何十年にもわたる
賃貸経営に
クルーズという選択を。

管理会社をご探し中の
賃貸マンションのオーナー様
テナントビルのオーナー様
お気軽にお問合せください。



クルーズ HP へ

CRUISE

株式会社クルーズ

☎052-321-3331

<https://cruise-net.co.jp>

名古屋市中区富士見町3-7

深化するアメリカ不動産をあなたの資産運用に。



広い庭、大きな住宅、安定した資産価値、
急成長するアメリカ（テキサス州）の
不動産投資の魅力をご紹介します！

<https://chc-us.com>

▶ 経済発展が著しい米国テキサスの現状や
不動産投資がよくわかる動画を公開中！



クルーズハウジングコーポレーション

検索



テキサス州の不動産投資をおすすめする理由

北米トヨタ本사를始め、全米大手企業がテキサスに移転し、安定的な経済成長が見込めることや、分散投資としてドル資産を（現物で）持てることなどが大きな魅力です。テキサス州はアメリカ2位の面積を誇り、人口も若年層のシェアが高いため、経済成長に直結し、安定した住宅市場が形成されています。

お問い合わせ 【受付】 月～金 9:00～18:00 ※土日祝休み

☎052-324-3334

「アメリカ不動産投資の広告を見た」とお伝えください。
日本・アメリカどちらも日本人スタッフがご対応します。

Cruise Housing Corporation

【テキサス事務所】 5068 W Plano Pkwy, Suite 277, Plano, TX 75093
(アメリカ合衆国テキサス州プレイノ市)

【名古屋本社】 〒460-0014 名古屋市中区富士見町3番7号



INVENTING FOR LIFE

人々の生命を救い
人生を健やかにするために、挑みつける。

最先端の医薬品の創造。それは長く険しい道のりです。
懸命な研究開発の99%以上は実を結ばない現実。
でも、決してあきらめない。
あなたや、あなたの大切な人の「いのち」のために、
革新的な新薬とワクチンの発見、開発、提供を
私たちは続けていきます。



MSD株式会社 www.msd.co.jp 東京都千代田区九段北1-13-12 北の丸スクエア



高脂血症治療剤

薬価基準収載

パルモディア[®]錠0.1mg
PARMODIA[®] TAB. 0.1mg (ペマフィブラート錠)

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 **興和株式会社**
(資料請求先) 東京都中央区日本橋本町三丁目4-14

2019年4月作成

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

多項目自動血球分析装置
XN-Lシリーズ

医療機器製造販売届出番号:28B2X10007000129



XNシリーズ
XN-1500

XNシリーズ
XN-2000

XNシリーズ
XN-3000

XNシリーズ
XN-3100

- 小型～大型モデルまで運用・要望に応じたラインナップ
- 安心・安全の予防保守でダウンタイム低減
- 濃縮試薬採用によるトータルコスト低減
- 専用モードによる低値白血球、体液の測定
- 自動再検機能による検査効率向上
※XN-LシリーズはXN-550のみ
- 新原理搭載による低値血小板の更なる高精度な測定
※XNシリーズのみ



XN-Lシリーズ
XN-350



XN-Lシリーズ
XN-450



XN-Lシリーズ
XN-550

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丁目5番1号 〒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		
跡 東 方 物 産 部	03-5434-8565				



www.sysmex.co.jp



抗CD20モノクローナル抗体
 生物由来製品、処方箋医薬品^{注)}

薬価基準収載

リツキサ[®] 点滴静注 100mg

リツキサ[®] 点滴静注 500mg

Rituxan[®] Intravenous Infusion

リツキシマブ(遺伝子組換え)製剤

注)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、警告・禁忌を含む使用上の注意等は添付文書をご覧ください。



資料請求先

全薬工業株式会社

ZENYAKU 〒112-8650 東京都文京区大塚5-6-15

2018年6月作成



薬価基準収載

ヒト型抗RANKLモノクローナル抗体製剤

プラリア[®] 皮下注60mg シリンジ

一般名 / デノスマブ(遺伝子組換え)

生物由来製品、劇薬、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きましては、製品添付文書をご参照ください。

製造販売元(資料請求先)



第一三共株式会社
東京都中央区日本橋本町3-5-1

提携



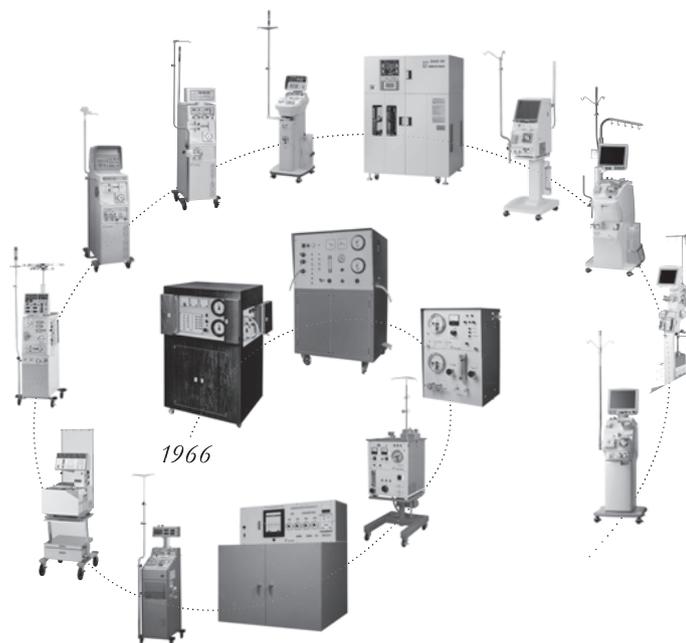
2018年9月作成



いのちに携わる 責任と使命

1966年、医療機器事業を
スタートしてから50年。

これまで培ってきた技術や製品、
お客さまとのつながりを大切に
して
独創的な発想と高度な技術で、
これからも医療に貢献していきます。



日機装株式会社

本社 〒150-6022 東京都渋谷区恵比寿4丁目20番3号 TEL: 03-3443-3751 FAX: 03-3473-4965

かけがえのない「いのち」、 守り続けたい。



日本製薬株式会社は、
人々の健やかさに貢献する
企業として、一段の努力と
研鑽を重ね、ユーザーの
信頼に応えていきます。

日本製薬株式会社
<http://www.nihon-pharm.co.jp/>

2016年9月作成 (K)

Nobelpharma
ノーベルファーマ株式会社

アンメットニーズに応えるノーベルファーマ
必要なのに顧みられない医薬品・医療機器の提供を通して、社会に貢献する



光線力学診断用剤 処方箋医薬品^(注1) 薬価基準収載

アラベル[®]内用剤 1.5g¹⁾
アミノレプリン酸塩塩化塩 製造販売元 ノーベルファーマ株式会社

未熟児動脈管閉存症治療剤 創薬、処方箋医薬品^(注1) 薬価基準収載

インダシン[®] 静注用 1mg¹⁾
静注用インドメタシンナトリウム 製造販売元 ノーベルファーマ株式会社

抗悪性腫瘍剤 創薬、処方箋医薬品^(注1) 薬価基準収載

ギリアデル[®] 脳内留置用剤 7.7mg^{1,2)}
カルムスチン脳内留置用剤 製造販売元 エーザイ株式会社
販売提携 ノーベルファーマ株式会社

抗腫瘍性抗生物質 創薬、処方箋医薬品^(注1) 薬価基準収載

コスメゲン[®] 静注用 0.5mg¹⁾
注射用アクチノマイシンD 製造販売元 ノーベルファーマ株式会社

抗悪性腫瘍剤 創薬、処方箋医薬品^(注1) 薬価基準収載

ザノサー[®] 点滴静注用 1g¹⁾
注射用ストレプトゾシン 製造販売元 ノーベルファーマ株式会社

月経困難症治療剤 処方箋医薬品^(注1) 薬価基準収載

ジェミーナ[®] 配合錠^{1,3)}
レボノルゲステル・エチニルエストラジオール配合錠 製造販売元 ノーベルファーマ株式会社
提携 あすか製薬株式会社

抗けいれん剤 創薬、向精神薬、処方箋医薬品^(注1)、習慣性医薬品^(注2) 薬価基準収載

ノーベルバール[®] 静注用 250mg¹⁾
フェノバルビタールナトリウム凍結乾燥剤 製造販売元 ノーベルファーマ株式会社

ウィルソン病治療剤(銅吸収阻害剤)、低亜鉛血症治療剤 創薬、処方箋医薬品^(注1) 薬価基準収載

ノベルジン[®] 錠 25mg・50mg¹⁾
酢酸亜鉛水和物製剤 製造販売元 ノーベルファーマ株式会社

抗けいれん剤 創薬、処方箋医薬品^(注1) 薬価基準収載

ホストイン[®] 静注 750mg²⁾
ホスフェニトインナトリウム注射液 販売元 エーザイ株式会社
製造販売元 ノーベルファーマ株式会社

悪性胸水治療剤 処方箋医薬品^(注1) 薬価基準収載

ユニタルク[®] 胸膜腔内注入用懸濁剤 4g¹⁾
タルク胸膜腔内注入用 製造販売元 ノーベルファーマ株式会社

結節性硬化症に伴う皮膚病変治療剤(mTOR阻害剤) 創薬、処方箋医薬品^(注1) 薬価基準収載

ラパリムスゲル 0.2%¹⁾
シロリムス外用ゲル剤 製造販売元 ノーベルファーマ株式会社

リンパ脈管筋腫症治療剤(mTOR阻害剤) 創薬、処方箋医薬品^(注1) 薬価基準収載

ラパリムス錠 1mg¹⁾
シロリムス錠 製造販売元 ノーベルファーマ株式会社

月経困難症治療剤 処方箋医薬品^(注1) 薬価基準収載

ルナバル[®] 配合錠 LD^{4,5)}
ルナバル[®] 配合錠 ULD
ルネチステロン・エチニルエストラジオール配合錠 販売元 日本新薬株式会社
販売元 富士製薬工業株式会社
製造販売元 ノーベルファーマ株式会社

未熟児無呼吸発作治療剤 処方箋医薬品^(注1) 薬価基準収載

レスピア[®] 静注・経口液 60mg¹⁾
カフェインクエン酸塩注射液・経口液 製造販売元 ノーベルファーマ株式会社

甲状腺骨固定用器具 高度管理医療機器 特定保険医療材料

チタンブリッジ[®] 1)
製造販売業者 ノーベルファーマ株式会社

注1) 注意-医師等の処方箋により使用すること 注2) 注意-習慣性あり

※「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。ノーベルファーマ医療関係者向けサイト <https://nobelpark.jp>

資料 1) ノーベルファーマ株式会社 東京都中央区新川1-17-24 2) エーザイ株式会社 東京都文京区小石川4-6-10
請求先 3) あすか製薬株式会社 東京都港区芝浦二丁目5番1号 4) 日本新薬株式会社 京都市南区吉祥院西ノ庄門口町14 5) 富士製薬工業株式会社 富山県富山市水橋辻ヶ堂1515番地 2019年4月作成



G-CSF製剤

薬価基準収載

フィルグラスチムBS注 75 μ g/150 μ g/300 μ g シリンジ[F]

フィルグラスチム(遺伝子組換え)[フィルグラスチム後続1]注射液

Filgrastim BS Injection Syringe「F」 処方箋医薬品^(注)

注) 注意・医師等の処方箋により使用すること

「効能・効果」、「用法・用量」、「禁忌を含む使用上の注意」等の詳細につきましては、
製品添付文書をご参照ください。

製造販売元【資料請求先】



富士製薬工業株式会社

〒939-3515 富山県富山市水橋辻ヶ堂1515番地
<http://www.fujipharma.jp>

2016年8月作成

YAGAMI

歴史に学び
今を考え
未来につなぐ

明治4年(1871年)の創業以来、
医療・介護・保健に関わる事業を営みながら、
いち早く予防医療・健康開発にも取り組むなど
常に先進の活動に努めてまいりました。
これからも、人のいのちに携わる企業として
社会的責任を果たしてまいります。

医療機器 福祉用具 健康開発機器

株式会社 八神製作所

〒460-8318 名古屋市中区千代田二丁目16番30号 TEL. 052-251-6671 (代) www.yagami.co.jp

 セイエイエル・サンテ グループ



医療法人 敬生会



高 井 病 院

理事長・病院長 高 井 弘 之

東濃腎センター(人工透析)

岐阜県土岐市妻木町 1658 番地

TEL 0572-57-6516

