

ISSN 2186-9995

第28巻第2号(別冊) 令和3年9月3日発行

日本組織適合性学会誌

Vol. 28 No. 2 (Suppl), 2021

第29回 日本組織適合性学会大会 抄録集



JSHI 2021

# MHCの多様性と 医療における適合性



The 29th 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
ご案内	5
プログラム	17
特別講演	33
シンポジウム	39
学会賞受賞講演	61
教育講演	65
共催セミナー	73
学術奨励賞候補口演	81
一般口演	89
索引	105

日 時：2021年9月3日(金)～5日(日)

会 場：WEB開催

大 会 長：田中 秀則 (公益財団法人HLA研究所 所長)

副大会長：河本 宏 (京都大学ウイルス・再生医科学研究所 再生免疫学分野 教授)

# 第29回 日本組織適合性学会大会

The 29<sup>th</sup> Annual Meeting of the Japanese Society for Histocompatibility and Immunogenetics  
(JSHI)

MHCの多様性と医療における適合性



WEB開催

日時

2021年9月3日(金)～5日(日)

大会長

田中 秀則

公益財団法人HLA研究所 所長

副大会長

河本 宏

京都大学ウイルス・再生医科学研究所 再生免疫学分野 教授

大会事務局

公益財団法人 HLA研究所 内



## ご挨拶

第29回日本組織適合性学会大会  
大会長 **田中 秀則**  
(公益財団法人 HLA研究所 所長)



第29回日本組織適合性学会大会を2021年9月3日～5日に、WEB(オンライン)で開催を致します。本大会は、本来、昨年9月開催を予定しておりましたが、新型コロナ蔓延防止への対応として、開催を1年延期することとなり関係者の皆様には大変ご迷惑をお掛けしました。今年度は、現地での開催を切望しておりましたが、新型コロナの感染再拡大も懸念される状況であることから、現地開催を避け、ライブ配信を中心としたWEB開催に変更することと致しました。また、大会終了後も参加登録者に限定ですが、大会の内容を視聴出来ます、オンデマンド配信を予定しております。

本大会のテーマは「MHCの多様性と医療における適合性」であり、様々な分野の専門家からのご講演によりHLA(MHC)の特性に即した多様性に富んだ大会を計画しております。

特別講演では、奥野恭史先生、Daniel E Geraghty先生、坂口志文先生に「疾患関連ゲノム変異のデータベース」、「non classical HLAの免疫的機能制御」、「MHCにおける制御性T細胞」をテーマとしたご講演をいただきます。

シンポジウムでは、日本移植学会および日本造血・免疫細胞療法学会との合同シンポジウムを始め、QCWS、iPS細胞を用いた再生医療および副大会長である河本 宏先生には「がん免疫療法の新潮流：免疫反応をデザインする戦略」をテーマとしたシンポジウムを開催することになっています。また、恒例ではありますが、HLA検査技術者の検査レベル向上を目指した教育講演(HLA技術者講習会)およびQCWS集会は、3日目(9月5日)に開催を致します。

今年の大会は、京都での現地開催とはなりませんでしたが、コロナ禍で定着しつつあるWEB開催のメリットを最大限に生かし、多くの会員のご参加をいただき、参加された皆様に医療における多様性を実感していただくことで、本学会のますますの発展に寄与していただけますことを望んでおります。

## 大会組織 (Organizing Committee)

### ■ 大会長 (President)

田中 秀則 (Hidenori TANAKA)

### ■ 副大会長 (Vice-President)

河本 宏 (Hiroshi KAWAMOTO)

### ■ プログラム委員 (Program Committee)

江川 裕人 (Hiroto EGAWA)

加藤 格 (Itaru KATO)

河本 宏 (Hiroshi KAWAMOTO)

諫田 淳也 (Jyunya KANDA)

黒田ゆかり (Yukari KURODA)

椎名 隆 (Takashi SHIINA)

### ■ 査読委員 (Reviewers)

間 陽子 (Yoko AIDA)

安藤 麻子 (Asako ANDO)

岩崎 研太 (Kenta IWASAKI)

大橋 順 (Jun OHHASHI)

黒田ゆかり (Yukari KURODA)

細道 一善 (Kazuyoshi HOSOMICHI)

宮寺 浩子 (Hiroko MIYADERA)

村田 誠 (Makoto MURATA)

森島 聡子 (Satoko MORISHIMA)

吉澤 淳 (Atsushi YOSHIZAWA)

# 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

参加受付は会期当日の2021年9月5日(日)まで、大会ホームページより行っております。

<https://procomu.jp/jshi2020/jizen.html>

参加費のお支払いにつきましては、下記のとおりとなっております。

- クレジットカード決済：2021年9月5日(日)
- 銀行振り込み：8月27日(金)

※上記期日までにご入金がない場合、お申込みは無効となります。

#### ◇参加費

参加区分	参加登録費
理事・評議員	12,000円
非会員	12,000円
会 員	10,000円
学 生※	6,000円

※学生の方：参加登録フォーム内に学生証を添付ください。

#### ◇IDとPWならびに参加証について

参加登録・参加費お支払い完了後、参加のためのIDが付与されます(ご自身で設定したe-mailアドレス)。パスワードはご自身で設定いただきます(PWは暗号化され、ご本人しかわかりませんので、忘れないようご注意ください)。参加証は2021年8月中旬頃より専用サイトのマイページからダウンロードいただけるようになります。郵送はいたしません。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、8月4日(水)までに事前参加登録を完了された方は8月下旬に、8月13日(金)までに事前参加登録された方は会期前に発送する予定です。なお、プログラム(一般演題を含む)は事前に第29回学会大会ホームページに掲載いたします。

#### ◇意見交換会

意見交換会は行いません。

## 2. 視聴について

### ◇視聴方法

参加登録時に設定したID（メールアドレス）とパスワードで、オンライン学術集会ページ (<https://online-conference.jp/jshi29/login>) へアクセスし、各セッションの視聴ボタンからご視聴いただけます。

また、各セッションのウェビナーに入ります際に、参加登録番号をご入力いただくことが必要になります。

※ライブ視聴の際、視聴者は運営側で画像と音声をオフにしていますので、画面に映ることはありません。

事前に接続テスト用の下記URLにアクセスし、当日視聴するPCネットワーク環境から接続テストをお願いします。

<https://zoom.us/test>

### ◇ライブ視聴での質疑応答方法

Zoomシステムの「手を挙げる」の機能を使用して質問ができます。質問のある方は質疑応答時間に「手を挙げる」ボタンをクリックしてください。座長が指名し、音声ミュートの解除の権限を付与しますので、音声ミュートをご自身で解除してご発言ください。

### ◇PCネットワーク環境

ネットワーク環境は有線LANを推奨いたします。外部の音声の混入を防ぐため、ヘッドセットやマイク付きイヤホンのご使用をお願いいたします。

### ◇注意事項・禁止事項

- ライブ配信動画、配信動画、講演スライド等の録画・録音・撮影・印刷や画面をスクリーンショット等でキャプチャーする行為は一切禁止します。また、無断転用・複製も一切禁止します。
- 事前参加登録時の登録内容の変更や参加取り消しをされる場合は、メールにて運営事務局までご連絡ください。ただし、一度納入された参加費は理由の如何に関わらず返金はできません。あらかじめご了承ください。また、虚偽の申請あるいはオンライン学術集会上での上記の不正行為や迷惑行為などが発覚した場合は、参加権利が取り消され、一切返金いたしませんのであらかじめご了承ください。



## ■ 座長の皆様へ

---

### 1. 学会当日の発表形式について

第29回日本組織適合性学会大会は2021年9月3日(金)～5日に、Zoomシステムを使用したライブ配信によるオンライン開催です。ライブ配信を行った一部のセッションは、後日オンデマンド配信の予定です。

### 2. 当日のセッションについて

#### ◇当日のセッションについて

- 当日は、セッション開始の40分前に、事前にご案内するURLにて入室をお願い致します(URLは追ってご案内させていただきます)。進行係が最終チェックを行います。
- 質疑応答は、座長が質問を募ります。Zoomの「手を挙げる」の機能を使用して、挙手された方を指名していただき、視聴者に質問していただきます。
- 会期前日の9月2日(木)に接続テストおよびリハーサルを行う予定です。各セッションのリハーサル時刻につきましては追ってご案内させていただきます。調整の上、必ず参加をお願いいたします。また、リハーサルは会期本番と同じ環境にて参加をお願いいたします。
- シンポジウムや講演の打合せが必要な場合は、各自事前に行ってください。各演者の連絡先は運営事務局へお問い合わせください。抄録は事前にお送りいたします。
- セッション時間は厳守をお願いいたします。

シンポジウム1 ..... 発表15分・質疑5分 × 3シンポジスト・総合討論なし

シンポジウム2 ..... 発表15分・質疑5分 × 4シンポジスト・総合討論なし

シンポジウム3 ..... 発表15分・質疑5分 × 3シンポジスト・総合討論20分

シンポジウム4 ..... 発表15分・質疑3分 × 4シンポジスト・総合討論8分

シンポジウム5 ..... 発表15分・質疑3分 + 発表12分・質疑3分 + 発表8分・質疑2分  
(3シンポジスト)・総合討論15分

学術奨励賞候補演題 .... 口演10分・質疑応答5分

一般口演 ..... 口演8分・質疑応答2分

#### ◇ネットワーク環境について

ネットワーク環境は、有線LANを推奨いたします。また、PCはカメラ付きPCをご準備ください(外付けWebカメラでも結構です)。外部の音を防いだり、音質トラブルを避けるため、ヘッドセットやマイク付きイヤホンの使用をお願いいたします。

#### ◇Zoom環境について

Zoomは頻繁にバージョンアップいたします。前日リハーサル前までにZoom環境を最新バージョンへアップデートしていただきますよう、お願いいたします。

<https://support.zoom.us/hc/ja/articles/201362233>

### 3. 事前参加登録について

日本組織適合性学会会員の先生は会期までに必ず参加登録を済ませてください。



## ■ 発表者の皆様へ

### 1. 学会当日の発表形式について

第29回日本組織適合性学会大会は2021年9月3日(金)～5日(日)に、Zoomシステムを使用したライブ配信によるオンライン開催です。ライブ配信を行った一部のセッションは、後日オンデマンド配信の予定です。

### 2. ライブ発表について

- 発表はMicrosoft Power Point等のプレゼンテーションソフトをを使用して作成したスライド(スライドサイズ16:9)を画面共有の上、ご講演いただきます。
- 質疑応答は座長が質問を募ります。Zoomの「手を挙げる」の機能を使用して、挙手された方を座長が指名し、視聴者に質問していただきますので、回答をお願いいたします。
- 9月2日(木)に事前リハーサルを行う予定です。各セッションのリハーサル時刻につきましては追ってご案内させていただきます。ご調整の上、必ず参加をお願いいたします。また、リハーサルは会期本番と同じ環境にて参加をお願い致します(URLは追ってご案内させていただきます)。進行係が最終チェックを行います。

### 3. 著作権に関する注意事項

- オンラインでの発表は著作権法上の公衆送信にあたるため、発表の際に使用されるスライドや、スライド内の映像・音声などのコンテンツは著作権上の問題のないものに限り、ご注意ください。
- 受託研究や共同研究の場合は、オンライン学会での発表であることを事前にご確認いただきますよう、お願いいたします。
- ご発表にあたり、発表者の著作権利用許諾への同意が必要です。追ってご案内させていただきます。

### 4. 個人情報保護に関するお願い

2006年4月より、上記法律が施行されております。個人が識別され得る症例の提示に関しては発表内容につきまして演者が患者のプライバシー保護の観点から十分な注意を払い、ご発表いただくよう、お願いいたします。

### 5. 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。

スライドのサンプルは以下のURLから入手できます。

[http://jshi.umin.ac.jp/coi/file/COI\\_yoshiki1.ppt](http://jshi.umin.ac.jp/coi/file/COI_yoshiki1.ppt)

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

**日本組織適合性学会**  
**COI 開示**

発表者名: 組織太郎、東京次郎、◎京都三郎(◎代表者)

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

(様式1-A) 申告すべきCOI状態(過去1年)がある場合

**日本組織適合性学会**  
**COI 開示**

発表者名: 組織太郎、東京次郎、◎京都三郎(◎代表者)

演題発表に関連し、発表者らが開示すべきCOI関係にある企業などとして、 ①顧問: ②株保有・利益: ③特許使用料: ④講演料: ⑤原稿料: ⑥治験・受託研究・共同研究費: ⑦奨学金: 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: □□社
--	---

## 6. ネットワーク環境について

ネットワーク環境は、有線LANを推奨いたします。また、PCはカメラ付きPCをご準備ください(外付けWebカメラでも結構です)。外部の音を防いだり、音質トラブルを避けるため、ヘッドセットやマイク付きイヤホンの使用をお願いいたします。

## 7. Zoom環境について

Zoomは頻繁にバージョンアップいたします。前日リハーサル前までにZoom環境を最新バージョンへアップデートしていただきますよう、お願いいたします。

<https://support.zoom.us/hc/ja/articles/201362233>

## 8. 事前参加登録について

一般演題の演者の方および指定演題の演者で非会員の方以外は、必ず会期までに参加登録を済ませてください。

## 9. 学術奨励賞候補口演

一般演題に応募された方の中から、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。

セッション日時	9月3日(金) 16:40~17:55
受賞発表	9月4日(土) 18:40~19:00 ※対象者は全員ご入室ください

## ■ プログラム・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：令和3年9月5日(日)

時 刻：9：00～11：00

開催方法：WEB開催

テキスト：テキストの販売はいたしません。以下のURLに掲載されたテキストを必要に応じてご使用ください。

<http://jshi.umin.ac.jp/journals/latestlist.html>

受講証明書：認定制度に関わる受講証明書は、オンライン受講に限り発行いたします。オンデマンドで受講された場合は、受講証明書発行の対象外になりますのでご注意ください。

受講証明書を必要とされる方は以下の点にご留意ください。

1. 講習会への入室時刻を確認するために必ず自らのログインIDとパスワードで入室し視聴していただくことをお願いします。また、当日までに視聴可能なデバイス(PC、タブレット、スマートフォン)を各自ご準備ください。Wi-Fi環境で視聴することをお勧めします。
2. 原則として、途中退出、中途入場の場合は受講証明書を発行しません。開始時間までに指定URLから余裕をもって入室し、終了後に退室していただくことを厳守してください。なお、予期せぬ通信トラブル等により、やむを得ず短時間で退出された方は9月10日までに認定制度関連事務支局に理由を添えてご連絡ください。
3. 大会専用サイトに掲載されるアンケートを期日(9月19日24：00)までに必ずご提出ください。
4. アンケート項目「受講証明書の発行を希望」には、「希望する」とご回答ください。
5. アンケート項目「講習会でお知らせした2桁の番号を記入してください」には、講習会で掲示する2桁の番号をご入力ください。
6. 講習会開催1か月後を目途に受講証明書を発行します。準備が整いましたらメール等でお知らせしますので、各自マイページからダウンロードをお願いします。

内 容：

- (1) HLAに関する基礎医学的な講演  
成瀬 妙子 先生(長崎大学熱帯医学研究所)  
「基礎知識：認定制度試験問題－解説とポイント整理－」
- (2) HLAタイピングあるいは抗HLA抗体検査に関する講演  
東 史啓 先生(日本赤十字社血液事業本部)  
「HLA DNAタイピング検査技術」
- (3) 移植に関する臨床医学的な講演  
大段 秀樹 先生(広島大学大学院医系科学研究科)  
「臓器移植のための免疫プロファイリングと免疫モニタリング」

## ◇認定制度指導者講習会

第29回日本組織適合性学会大会中の下記の教育講演（認定HLA検査技術者講習会）、特別講演3企画、シンポジウム4企画、合計8企画から、5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。大会専用サイトの単位申請用フォームにおける自己申告をもって受講証明といたします。

内 容：

- (1) シンポジウム1 「iPS細胞を用いた再生医療のこれから」  
9月3日(金) 13:00～14:00
- (2) 特別講演1 「日本人疾患ゲノム情報統合データベース “MGeND”」  
9月3日(金) 14:10～15:00
- (3) シンポジウム2 「がん免疫療法の新潮流：免疫反応をデザインする戦略」  
9月3日(金) 15:10～16:30
- (4) シンポジウム3 「第25回QCWSレポート –そこから見える現状と課題」  
9月4日(土) 9:00～10:20
- (5) 特別講演2 「From structure to function to polymorphism: the discovery of the HLA-E, F, G genes to genotyping the immune system through novel approaches for deciphering polymorphism – my path of research」  
9月4日(土) 10:30～11:10
- (6) シンポジウム4 「日本造血・免疫細胞療法学会総会との合同シンポジウム  
造血細胞移植における組織適合性研究 –エビデンス作りを目指して–」  
9月4日(土) 11:20～12:40
- (7) 特別講演3 「制御性T細胞研究の40年」  
9月4日(土) 16:10～17:00
- (8) 教育講演（認定HLA技術者講習会を兼ねる）  
9月5日(日) 9:00～11:00

◇25<sup>th</sup> QCWS集会

日 時：9月5日(日) 12:40～15:10

参加費：無料（集会参加には、第29回学会大会への参加登録が必要です。）

QCWS集会「参加証明書」は会期終了後、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。再発行は致しませんので紛失にご注意ください。QCWS集会「参加証明書」を事前申し込みされた方は、会期終了後二週間後以降にマイページからダウンロードいただけます。

QCWS集会プログラム

タイピング結果解析（12:40～13:55）

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. 資料説明

奥平 裕子（ジェノダイブファーマ株式会社）

## 2. SSP法

石本 倫子（高知県・高知市病院企業団立高知医療センター）

## 3. SSOルミネックス法－LABType

竹ノ内 博之(宮崎大学医学部附属病院)

## 4. SSOルミネックス法－WAKFlow,Genosearch

下北 希美(日本赤十字社 近畿ブロック血液センター)

## 5. SBT法－Sanger,NGS

高田 慎之介(日本赤十字社 血液事業本部 中央血液研究所)

## 6. 総合解析(表記法含む)

奥平 裕子(ジェノダイブファーマ株式会社)

質疑応答

休憩 13:55～14:00

## 抗体検査結果解析(14:00～15:10)

座長:高 陽淑(日本赤十字社 近畿ブロック血液センター)

## 1. 資料説明

高橋 大輔(日本赤十字社 血液事業本部 中央血液研究所)

## 2. FCM法－FlowPRA

藤田 龍司(東京女子医科大学病院)

## 3. 抗体ルミネックス法－LABScreen

成海 仁在(独立行政法人国立病院機構 宇多野病院)

## 4. 抗体ルミネックス法－WAKFlow

栗田 絵美(広島大学病院)

## 5. 抗体ルミネックス法－LIFECODES

万木 美紀子(京都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

高橋 大輔(日本赤十字社 血液事業本部 中央血液研究所)

質疑応答

## ◇初心者講習会－(講義)

日 時:9月5日(日)15:40～16:40

会 場:WEB開催

## ◇初心者講習会－WS1、WS2

日 時:9月5日(日)16:40～18:00

会 場:WEB開催

## ◇会議等日程

理事会	9月3日(金)	9:00~11:00	WEB開催
評議員会	9月3日(金)	11:10~12:10	WEB開催
QCWS部会	9月4日(土)	12:40~13:20	WEB開催
総会	9月4日(土)	14:30~15:00	WEB開催
QCWS集会	9月5日(日)	12:40~15:10	WEB開催

## ■ 事務局・問い合わせ先

## ◇大会事務局

第29回日本組織適合性学会大会 事務局  
 公益財団法人HLA研究所内  
 〒600-8813  
 京都府京都市下京区中堂寺南町134  
 京都市リサーチパーク1号館2階  
 TEL: 075-313-5201  
 E-mail: jshi2020@hla.or.jp

## ◇学術集会運営事務局

株式会社プロコムインターナショナル  
 〒135-0063  
 東京都江東区有明3-6-11  
 TFTビル東館9階  
 TEL: 03-5520-8821  
 E-mail: jshi29@procom-i.jp

## 2021年9月3日(金)

	9:00	10:00	11:00	12:00	13:00
<b>第1会場</b> (WEB会場1)	9:00-11:00 理事会		11:10-12:10 社員総会		開 会 挨拶 13:00-14:00 シンポジウム1 (iPS細胞を用いた再生医療の これから) 座長：田中秀則 演者：森美飛鳥・堀田秋津・増田高子
<b>第2会場</b> (WEB会場2)					13:00-13:50 一般口演1 技術・方法 座長：石塚 敏・高 陽淑
<b>第3会場</b> (WEB会場3)					
<b>機器展示</b> (展示WEB)	機器展示				

## 2021年9月4日(土)

	9:00	10:00	11:00	12:00	13:00
<b>第1会場</b> (WEB会場1)	9:00-10:20 シンポジウム3 第25回QCWSレポート ーそこから見える現状と課題 座長：橋口裕樹・高 陽淑 演者：奥平裕子・小山暁史・宮城 徹		10:30-11:10 特別講演2 座長：河本 宏 講師：Daniel E Geraghty	11:20-12:40 シンポジウム4 造血細胞移植における組織適合性研究 ーエビデンス作りを目指してー 座長：森島聡子・諫田淳也 演者：森島聡子・諫田淳也・有馬靖佳・村田 誠	
<b>第2会場</b> (WEB会場2)	9:00-10:00 一般口演3 疾患・免疫・人類 座長：大橋 順・宮寺 浩子	From structure to function to polymorphism: the discovery of the HLA-E, F, G genes to genotyping the immune system through novel approaches for deciphering polymorphism – my path of research		11:20-12:30 一般口演4 臓器移植・血液型不適合 座長：岩崎研太・吉澤 淳	13:20-14:20 共催セミナー1 演者：吉田雅弥 共催：株式会社イムコア
<b>第3会場</b> (WEB会場3)				12:40-13:20 QCWS部会	13:20-14:20 共催セミナー2 演者：Daniel E Geraghty・Seik-Soom Khor・小川貴裕 共催：Scisco Genetics
<b>機器展示</b> (展示WEB)	機器展示				

## 2021年9月5日(日)

	9:00	10:00	11:00	12:00	13:00
<b>第1会場</b> (WEB会場1)	9:00-11:00 教育講演 HLA認定技術者講習会 座長：椎名 隆 演者：成瀬妙子・東 史啓・大段秀樹		11:10-12:10 共催セミナー3 演者：吉田雅弥 共催：株式会社ベリタス		12:40-15:10 25th QCWS集会
<b>第2会場</b> (WEB会場2)					
<b>第3会場</b> (WEB会場3)					
<b>機器展示</b> (展示WEB)	機器展示				



14:00	15:00	16:00	17:00	18:00	19:00
14:10-15:00 <b>特別講演1</b> 座長：徳永勝士 講師：奥野恭史	15:10-16:30 <b>シンポジウム2</b> がん免疫療法の新潮流： 免疫反応をデザインする戦略 座長：河本 宏 演者：池田裕明・藤井真一郎・上羽悟史・河本 宏	16:40-17:40 <b>教育講演</b> Advanced Stage 座長：椎名 隆 演者：石田英樹・土屋尚之			
日本人疾患ゲノム情報 統合データベース "MGeND"	15:10-15:50 <b>一般口演2</b> 技術・方法・ 異種MHC 座長：安藤麻子 細道一善		16:40-17:55 <b>学術奨励賞候補口演</b> 座長：間 陽子		
機器展示					

14:00	15:00	16:00	17:00	18:00	19:00
14:30-15:00 <b>会員総会・ 学会賞 授与</b>	15:10-16:00 <b>学会賞受賞講演</b> 座長：一戸辰夫 演者：徳永勝士	16:10-17:00 <b>特別講演3</b> 制御性T細胞研究の40年 座長：木村彰方 講師：坂口志文	17:10-18:30 <b>シンポジウム5</b> DSA subclass and clinical outcome 座長：小林孝彰・大段秀樹 演者：保田朋波流・川井信太郎・井手健太郎・ 江川裕人・三輪祐子	18:40- 19:00 <b>受賞 発表</b> 学術 奨励賞・ 大会長賞	
	HLAと疾患感受性 HLAに学ぶ ーゲノム多様性と疾患感受性ー		17:10-18:10 <b>一般口演5</b> 造血幹細胞移植 座長：加藤 格・諫田淳也		
機器展示					

14:00	15:00	16:00	17:00	18:00	19:00
	閉会挨拶				
		15:40-16:40 <b>初心者講習会</b> 基礎講習会	16:40-18:00 <b>初心者講習会</b> WS1・WS2		
機器展示					

## 第29回日本組織適合性学会大会 協賛企業・医療機関・団体等一覧 (五十音順)

本大会を開催するにあたり、下記の企業の方々には、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。

アステラス製薬株式会社

株式会社イムコア

公益財団法人HLA研究所

久保田商事株式会社

Scisco Genetics

JCRファーマ株式会社

ジェノダイブファーマ株式会社

タカラバイオ株式会社

中外製薬株式会社

ノバルティス ファーマ株式会社

ベックマン・コールター株式会社

株式会社ベリタス

ミヤリサン製薬株式会社

ルミネックス・ジャパン株式会社

湧永製薬株式会社

和研薬株式会社

プログラム



**特別講演 1****9月3日(金) 14:10 - 15:00 第1会場**

座長：徳永 勝士 (国立国際医療研究センター ゲノム医科学プロジェクト)

**SL-1 日本人疾患ゲノム情報統合データベース “MGeND”**

奥野 恭史

京都大学大学院医学研究科 ビックデータ医科学分野

**特別講演 2****9月4日(土) 10:30 - 11:10 第1会場**

座長：河本 宏 (京都大学 ウイルス・再生医科学研究所 再生免疫学分野)

**SL-2 From structure to function to polymorphism:  
the discovery of the HLA-E, F, G genes to genotyping the immune system  
through novel approaches for deciphering polymorphism – my path of research**

Daniel E Geraghty

Fred Hutchinson Cancer Research Center, Seattle WA, USA

**特別講演 3****9月4日(土) 16:10 - 17:00 第1会場**

座長：木村 彰方 (東京医科歯科大学 役員室)

**SL-3 制御性T細胞研究の40年**

坂口 志文

大阪大学 免疫学フロンティア研究センター

## シンポジウム 1

9月3日(金) 13:00 - 14:00 第1会場

## 「iPS細胞を用いた再生医療のこれから」

座長：田中 秀則 (公益財団法人 HLA研究所)

- S1-1** iPS細胞を用いたパーキンソン病に対する細胞移植治療におけるHLA適合  
森実 飛鳥  
神戸市立医療センター中央市民病院 臨床研究推進センター 再生医療研究部
- S1-2** CRISPR-Casゲノム編集ツールによるiPS細胞でのHLA改変と再生医療応用  
堀田 秋津  
京都大学 iPS細胞研究所
- S1-3** iPS細胞由来再生細胞を他家移植で用いたときに起こりうる免疫反応とその制御法の開発  
増田 喬子  
京都大学 ウイルス・再生医科学研究所

## シンポジウム 2

9月3日(金) 15:10 - 16:30 第1会場

## 「がん免疫療法の新潮流：免疫反応をデザインする戦略」

座長：河本 宏 (京都大学 ウイルス・再生医科学研究所 再生免疫学分野)

- S2-1** 非自己のリンパ球を用いたがん免疫療法の開発  
池田 裕明  
長崎大学大学院医歯薬学総合研究科 腫瘍医学分野
- S2-2** 自然免疫と獲得免疫の両者を誘導する人工アジュバントベクター細胞・エーベック療法  
藤井 眞一郎  
国立研究開発法人 理化学研究所  
生命医科学研究センター [IMS] 免疫細胞治療研究チーム/科技ハブ産連本部 創薬・医療技術基盤プログラム
- S2-3** 免疫チェックポイント阻害剤は腫瘍反応性クローンの多様化を通じて持続的な抗腫瘍効果を発揮する  
上羽 悟史  
東京理科大学 生命医科学研究所 炎症・免疫難病制御部門
- S2-4** iPS細胞を材料とした即納型汎用性T細胞製剤の開発  
—急性骨髄性白血病を対象とした臨床試験に向けて—  
河本 宏<sup>1,2)</sup>、増田 喬子<sup>1)</sup>、永野 誠治<sup>1,3)</sup>  
1) 京都大学 ウイルス・再生医科学研究所 再生免疫学分野  
2) 藤田医科大学 国際再生医療センター 免疫再生医学研究部門  
3) 京都大学大学院医学研究科 血液・腫瘍内科学

**シンポジウム 3****9月4日(土) 9:00 - 10:20 第1会場****「第25回QCWSレポート –そこから見える現状と課題」**

座長：橋口 裕樹 (福岡赤十字病院 移植センター)

高 陽淑 (日本赤十字社 近畿ブロック血液センター 検査三課)

**S3-1 方法別解析の解説 –DNA-QC–**

奥平 裕子

ジェノダイブファーマ株式会社 ゲノム解析部門HLA検査課

**S3-2 方法別解析の解説 –抗体-QC–**

小山 暁史

東海大学医学部附属病院 臨床検査技術科輸血室

**S3-3 バーチャルクロスマッチの解説**

宮城 徹

日本赤十字社 関東甲信越ブロック血液センター

**シンポジウム 4****9月4日(土) 11:20 - 12:40 第1会場**

日本造血・免疫細胞療法学会との合同シンポジウム

**「造血細胞移植における組織適合性研究 –エビデンス作りを目指して–」**

座長：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))

諫田 淳也 (京都大学医学部附属病院 血液内科)

**S4-1 TRUMPデータを用いた造血細胞移植におけるHLA研究**

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)

**S4-2 HLA不適合造血幹細胞移植におけるハプロタイプ適合性の意義**

諫田 淳也

京都大学医学部附属病院 血液内科

**S4-3 造血細胞移植でのKIR/HLAは白血病の移植後再発を左右する**

有馬 靖佳

神鋼記念病院 血液病センター

**S4-4 ヒト急性GVHD組織におけるT細胞応答**

村田 誠

名古屋大学大学院医学系研究科 血液・腫瘍内科学



**シンポジウム 5****9月4日(土) 17:10 - 18:30 第1会場**

日本移植学会との合同シンポジウム

「DSA subclass and clinical outcome」

座長：小林 孝彰 (愛知医科大学 外科学講座 (腎移植外科))

大段 秀樹 (広島大学大学院 消化器・移植外科学)

**S5-1 免疫グロブリンの構造と生理的役割**

保田 朋波流

広島大学大学院医系科学研究科 免疫学

**S5-2 WAKFlow抗HLA抗体 サブクラス同定試薬の原理**

川井 信太郎

湧永製薬株式会社 試薬・診断薬事業部

**S5-3 臓器移植患者に対するLuminex法を用いたDSA-IgGサブクラス解析の経験**井手 健太郎<sup>1)</sup>、田中 友加<sup>1)</sup>、柏原 真由<sup>2)</sup>、山岡 愛子<sup>2)</sup>、野間 慎尋<sup>2)</sup>、周藤 聡美<sup>3)</sup>、川井 信太郎<sup>3)</sup>、大段 秀樹<sup>1)</sup>

1) 広島大学病院 消化器外科 移植外科

2) 広島大学病院 診療支援部

3) 湧永製薬株式会社

**S5-4 当院の肝移植症例抗ドナー抗体IgG subclass測定から得られた知見**江川 裕人<sup>2)</sup>、石塚 敏<sup>2)</sup>

1) 東京女子医科大学 消化器・一般外科

2) 東京女子医科大学 中央検査部 移植関連検査室

**S5-5 ABO血液型不適合腎移植に起因する急性抗体関連型拒絶反応 (ABMR) の移植前リスク評価におけるIgGサブクラスおよびC1qの潜在的価値**三輪 祐子<sup>1)</sup>、岩崎 研太<sup>1)</sup>、岡田 学<sup>2)</sup>、渡井 至彦<sup>2)</sup>、岩瀬 勇人<sup>3)</sup>、長坂 隆治<sup>3)</sup>、奥村 真衣<sup>4)</sup>、安次 嶺聡<sup>4)</sup>、石山 宏平<sup>4)</sup>、小林 孝彰<sup>4)</sup>

1) 愛知医科大学医学部 腎疾患・移植免疫学寄附講座

2) 名古屋第二赤十字病院 移植外科・内分泌外科

3) 豊橋市民病院 移植外科

4) 愛知医科大学医学部 腎移植外科学講座

共催：湧永製薬株式会社

## 学会賞受賞講演

9月4日(土) 15:10 - 16:00 第1会場

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)

## HLAと疾患感受性

## HLAに学ぶーゲノム多様性と疾患感受性ー

徳永 勝士

国立国際医療研究センター ゲノム医科学プロジェクト

## 教育講演 (Advanced Stage)

9月3日(金) 16:40 - 17:40 第1会場

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)

## EL1-1 腎臓移植後の新生抗HLA抗体

石田 英樹

東京女子医科大学 泌尿器科講座 移植管理科

## EL1-2 HLA多様性とリウマチ性疾患の関連

土屋 尚之

筑波大学医学医療系 分子遺伝疫学研究室

## 教育講演 (HLA認定技術者講習会)

9月5日(日) 9:00 - 11:00 第1会場

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)

## EL2-1 基礎知識：認定制度試験問題ー解説とポイント整理ー

成瀬 妙子

長崎大学 熱帯医学研究所 原虫学分野

## EL2-2 HLA-DNAタイピング検査技術

東 史啓

日本赤十字社 血液事業本部

## EL2-3 臓器移植のための免疫プロファイリングと免疫モニタリング

大段 秀樹

広島大学大学院 消化器・移植外科学

**共催セミナー 1****9月4日(土) 13:20 - 14:20 第1会場**

座長：藤原 孝記 (帝京大学医学部附属病院 輸血・細胞治療部)

**LS1-1 信頼されるHLA検査室を目指して ～HLA検査室立ち上げからこれまでの歩み～**

吉田 雅弥

熊本赤十字病院 検査部

共催：株式会社イムコア

**共催セミナー 2****9月4日(土) 13:20 - 14:20 第2会場**

座長：小川 貴裕 (湧永製薬株式会社 試薬・診断薬事業部)

**LS2-1 Scisco Genetics Inc., a product and services company toward understanding immune response genetics.**

Daniel E Geraghty, Wyatt Nelson, Chul-Woo Pyo, Ruihan Wang, Akiko Ishitani

Scisco Genetics Inc., Seattle WA; Scisco Genetics Japan, Kobe

**LS2-2 Next-generation HLA alleles & KIR copy number imputation system**

Seik-Soon Khor (Charles)

国立国際医療研究センター ゲノム医科学プロジェクト

**LS2-3 次世代シーケンサーを用いた簡便かつ迅速なHLAタイピングキット  
～ScisGo HLA v6～の紹介**

小川 貴裕

湧永製薬株式会社 試薬・診断薬事業部

共催：Scisco Genetics

**共催セミナー 3****9月5日(日) 11:10 - 12:10 第1会場**

座長：横沢 佑弥 (株式会社ベリタス 技術グループ)

**LS3-1 エピトープの基礎から臨床応用まで ～抗HLA抗体検査データをより意味のある解釈へ～**

吉田 雅弥

熊本赤十字病院 検査部

共催：株式会社ベリタス

25<sup>th</sup> QCWS集会

9月5日① 12:40 - 15:10 第1会場

## ■ タイピング結果解析 12:40 - 13:55

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. 資料説明

奥平 裕子 (ジェノダイブファーマ株式会社)

## 2. SSP法

石本 倫子 (高知県・高知市病院企業団立高知医療センター)

## 3. SSOルミネックス法－LABType

竹ノ内 博之 (宮崎大学医学部附属病院)

## 4. SSOルミネックス法－WAKFlow, Genosearch

下北 希美 (日本赤十字社 近畿ブロック血液センター)

## 5. SBT法－Sanger, NGS

高田 慎之介 (日本赤十字社 血液事業本部 中央血液研究所)

## 6. 総合解析 (表記法含む)

奥平 裕子 (ジェノダイブファーマ株式会社)

## ■ 抗体検査結果解析 14:00 - 15:10

座長：高 陽淑 (日本赤十字社 近畿ブロック血液センター 検査三課)

## 1. 資料説明

高橋 大輔 (日本赤十字社 血液事業本部 中央血液研究所)

## 2. FCM法－FlowPRA

藤田 龍司 (東京女子医科大学病院)

## 3. 抗体ルミネックス法－LABScreen

成海 仁在 (独立行政法人国立病院機構 宇多野病院)

## 4. 抗体ルミネックス法－WAKFlow

栗田 絵美 (広島大学病院)

## 5. 抗体ルミネックス法－LIFECODES

万木 美紀子 (京都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 全血クロマッチ

橋口 裕樹 (日本赤十字社 福岡赤十字病院)

## 8. 総合解析

高橋 大輔 (日本赤十字社 血液事業本部 中央血液研究所)

## 学術奨励賞候補口演

9月3日(金) 16:40 - 17:55 第2会場

座長：間 陽子 (東京大学大学院農学生命科学研究科 農学国際専攻・地球規模感染症制御学講座)

**PL-01** 日本人の後天性血栓性血小板減少性紫斑病患者における疾患感受性HLAアレルの同定及び高親和性ADAMTS13ペプチドの*in silico*解析○酒井 和哉<sup>1)</sup>、桑名 正隆<sup>2)</sup>、田中 秀則<sup>3)</sup>、細道 一善<sup>4)</sup>、宮寺 浩子<sup>5)</sup>、松本 雅則<sup>1)</sup>1) 奈良県立医科大学 輸血部 2) 日本医科大学 リウマチ・膠原病内科 3) HLA研究所  
4) 金沢大学医薬保健研究域医学系 革新ゲノム情報学分野 5) 筑波大学 遺伝医学**PL-02** 腎移植後患者における新規ドナー特異的抗体産生リスク予測のためのT細胞およびB細胞エピトープ解析○坂本 慎太郎<sup>1,2)</sup>、岩崎 研太<sup>3)</sup>、友杉 俊英<sup>4)</sup>、M. Niemann<sup>5)</sup>、E. Spierings<sup>6)</sup>、三輪 祐子<sup>3)</sup>、堀見 孔星<sup>1)</sup>、武田 朝美<sup>7)</sup>、後藤 憲彦<sup>8)</sup>、鳴海 俊治<sup>4)</sup>、渡井 至彦<sup>4)</sup>、小林 孝彰<sup>1)</sup>1) 愛知医科大学 腎移植外科 2) 名古屋第二赤十字病院 組織適合検査室  
3) 愛知医科大学 腎疾患・移植免疫寄附講座 4) 名古屋第二赤十字病院 移植外科 5) PIRCHE AG  
6) UMC Utrecht 7) 名古屋第二赤十字病院 腎臓内科 8) 名古屋第二赤十字病院 移植内科**PL-03** HLA class I抗体エピトープは、非血縁者間骨髄移植後における重症急性GVHD発症の増加と関連する○岩崎 惇<sup>1)</sup>、諫田 淳也<sup>1)</sup>、田中 秀則<sup>2)</sup>、進藤 岳郎<sup>1)</sup>、土岐 典子<sup>3)</sup>、福田 隆浩<sup>4)</sup>、小澤 幸泰<sup>5)</sup>、衛藤 徹也<sup>6)</sup>、内田 直之<sup>7)</sup>、片山 雄太<sup>8)</sup>、片岡 圭亮<sup>9)</sup>、鬼塚 真仁<sup>10)</sup>、神田 善伸<sup>11)</sup>、一戸 辰夫<sup>12)</sup>、熱田 由子<sup>13)</sup>、森島 聡子<sup>14)</sup>1) 京都大学大学院医学研究科 血液・腫瘍内科学 2) HLA研究所 3) がん・感染症センター 都立駒込病院  
4) 国立がん研究センター 中央病院 5) 名古屋第一赤十字病院 6) 国家公務員共済組合連合会 浜の町病院  
7) 国家公務員共済組合連合会 虎の門病院 8) 広島赤十字・原爆病院 9) 慶應義塾大学 医学部  
10) 東海大学医学部附属病院 11) 自治医科大学附属さいたま医療センター  
12) 広島大学 原爆放射線医科学研究所 13) 日本造血細胞移植データセンター  
14) 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**PL-04** B型肝炎におけるKIRとHLAの遺伝学的特徴と肝細胞癌合併との関連

○城下 智、赤羽 由紀、田中 榮司、太田 正穂、梅村 武司

信州大学医学部 内科学第二教室

**PL-05** Association of Bovine Leukemia Virus-Induced Lymphoma with BoLA-DRB3 Polymorphisms at DNA, Amino Acid, and Binding Pocket Property Levels○Chieh-Wen Lo<sup>1)</sup>、竹嶋 伸之輔<sup>2,3)</sup>、岡田 幸助<sup>4)</sup>、斉藤 恵津子<sup>5)</sup>、藤田 達男<sup>6)</sup>、松本 安喜<sup>1)</sup>、和田 智之<sup>7)</sup>、猪子 英俊<sup>8)</sup>、間 陽子<sup>1,2)</sup>1) 東京大学大学院農学生命科学研究科 地球規模感染症制御学講座 2) 理研分子ウイルス学研究ユニット  
3) 十文字学園女子大学 食物栄養学科 4) 岩手大学 農学部 5) 兵庫県淡路食肉衛生検査所  
6) 大分県農林水産研究指導センター 畜産研究部 7) 理研工学研究センター 光量子制御技術開発チーム  
8) ジェノダイブファーマ株式会社

**一般口演 1 技術・方法****9月3日(金) 13:00 - 13:50 第2会場**

座長：石塚 敏 (東京女子医科大学 中央検査部 移植関連検査室)  
高 陽淑 (日本赤十字社 近畿ブロック血液センター 検査三課)

**O-01 SSP B27キットにて非特異バンドを生じた原因の探索**

○柘屋 安里、奥平 裕子、朝治 桜子、葉畑 美和、法花津 匠、福島 香織、中島 文明、猪子 英俊  
ジェノダイブファーマ株式会社

**O-02 検体の前処理がLABScreenの測定結果に与える影響**

○禿 蘭子<sup>1)</sup>、藤原 千恵<sup>2)</sup>、山本 希<sup>2)</sup>、益尾 清恵<sup>2)</sup>、横沢 佑弥<sup>2)</sup>、佐藤 繁樹<sup>1)</sup>  
1) 札幌北楡病院 臨床検査技術科 2) 株式会社ベリタス

**O-03 腎臓移植に適したHLA抗体検査スクリーニング法の検討**

○法花津 匠<sup>1)</sup>、奥平 裕子<sup>1)</sup>、柘屋 安里<sup>1)</sup>、朝治 桜子<sup>1)</sup>、葉畑 美和<sup>1)</sup>、福島 香織<sup>1)</sup>、中島 文明<sup>1)</sup>、  
小林 孝彰<sup>2)</sup>、猪子 英俊<sup>1)</sup>  
1) ジェノダイブファーマ株式会社 2) 愛知医科大学医学部 外科学講座 腎移植外科

**O-04 Single Antigen Beadsによる抗HLA抗体特異性同定検査の比較検討**

○濱野 京子<sup>1)</sup>、万木 紀美子<sup>1)</sup>、菱田 理恵<sup>1)</sup>、白水 隆喜<sup>2)</sup>、中田 勝也<sup>2)</sup>、岩本 美紀<sup>1)</sup>、  
西山 有紀子<sup>1)</sup>、城 友泰<sup>1)</sup>、新井 康之<sup>1)</sup>、長尾 美紀<sup>1)</sup>  
1) 京都大学医学部附属病院 検査部 2) 湧永製薬株式会社 試薬診断薬事業部

**O-05 LCT陰性・陽性抗HLA抗体のLuminex法とFCXM法における蛍光強度の比較  
-nMFIが高値のクラスI抗体について-**

○安尾 美年子、石塚 敏、藤田 龍司、古屋 海、笹野 まゆ、小林 悠梨、三浦 ひとみ  
東京女子医科大学 中央検査部 移植関連検査室

**一般口演 2 技術・方法・異種MHC****9月3日(金) 15:10 - 15:50 第2会場**

座長：安藤 麻子 (東海大学 医学部基礎医学系分子生命科学)  
細道 一善 (金沢大学 医薬保健研究域医学系)

**O-06 HLA-C座におけるnull alleleの検出**

～特にHLA-C\*03:23NとHLA-C\*03:03IntVN (仮名)～

○清水 まり恵<sup>1)</sup>、水谷 晃子<sup>2,3)</sup>、高田 慎之介<sup>1)</sup>、高橋 大輔<sup>1)</sup>、中島 文明<sup>4)</sup>、宮田 茂樹<sup>1)</sup>、椎名 隆<sup>2)</sup>、  
佐竹 正博<sup>1)</sup>  
1) 日本赤十字社 血液事業本部 中央血液研究所 2) 東海大学 医学部 3) 帝京平成大学 健康メディカル学部  
4) ジェノダイブファーマ株式会社

**O-07 HLA-C座におけるnull alleleの検出 ～Ectopic Expression Assayによる検証～**

○水谷 晃子<sup>1,2)</sup>、清水 まり恵<sup>3)</sup>、重成 敦子<sup>1)</sup>、高田 慎之介<sup>3)</sup>、高橋 大輔<sup>3)</sup>、田中 正史<sup>1)</sup>、  
中島 文明<sup>4)</sup>、椎名 隆<sup>1)</sup>  
1) 東海大学 医学部 2) 帝京平成大学 健康メディカル学部 3) 日本赤十字社 血液事業本部 中央血液研究所  
4) ジェノダイブファーマ株式会社

**O-08** ウシMHCクラスII 6遺伝子のコピー数とNGS解析を組み合わせた新規アリル同定およびそのハプロタイプ構造の推定○福永 航也<sup>1)</sup>、山下 祐輔<sup>2)</sup>、八木沢 拓也<sup>2)</sup>

1) 理化学研究所 生命医科学研究センター ファーマコゲノミクス研究チーム 2) 北海道中央農業共済組合

**O-09** マイクロミニピッグにおけるブタMHC (SLA) ハプロタイプと出産率との関係○安藤 麻子<sup>1)</sup>、松原 達也<sup>2)</sup>、鈴木 進悟<sup>1)</sup>、今枝 紀明<sup>2)</sup>、高須 正規<sup>2)</sup>、宮本 あすか<sup>1)</sup>、大島 志乃<sup>1)</sup>、重成 敦子<sup>1)</sup>、亀谷 美恵<sup>1)</sup>、椎名 隆<sup>1)</sup>、北川 均<sup>2,3)</sup>

1) 東海大学 医学部 2) 岐阜大学 応用生物科学部 3) 岡山理科大学 獣医学部

**一般口演 3 疾患・免疫・人類****9月4日(土) 9:00 - 10:00 第2会場**

座長：大橋 順 (東京大学大学院 理学系研究科)

宮寺 浩子 (筑波大学 医学医療系)

**O-10** HLA-A\*11:01:01:01, HLA\*C\*12:02:02:01-HLA-B\*52:01:02:02, age and sex are associated with severity of Japanese COVID-19 with respiratory failure○Seik-Soon Khor<sup>1)</sup>, Yosuke Omae<sup>1)</sup>, Nao Nishida<sup>2)</sup>, Masaya Sugiyama<sup>2)</sup>, Noriko Kinoshita<sup>3)</sup>, Tetsuya Suzuki<sup>3)</sup>, Michiyo Suzuki<sup>3)</sup>, Satoshi Suzuki<sup>4)</sup>, Shinyu Izumi<sup>5)</sup>, Masayuki Hojo<sup>5)</sup>, Norio Ohmagari<sup>3)</sup>, Masashi Mizokami<sup>2)</sup>, Katsushi Tokunaga<sup>1)</sup>

1) Genome Medical Science Project, National Center for Global Health and Medicine Hospital, Tokyo, Japan

2) Genome Medical Sciences Project, National Center for Global Health and Medicine, Chiba, Japan

3) Disease Control and Prevention Center, National Center for Global Health and Medicine Hospital, Tokyo, Japan

4) Biobank, National Center for Global Health and Medicine, Tokyo, Japan

5) Department of Respiratory Medicine, National Center for Global Health and Medicine Hospital, Tokyo, Japan

**O-11** SARS-CoV-2 Spike抗原のHLA II結合部位探索○宮寺 浩子<sup>1)</sup>、江 年<sup>1)</sup>、平山 令明<sup>2)</sup>

1) 筑波大学医学医療系 遺伝医学 2) 東海大学 先進生命科学研究所

**O-12** HLA imputation法を用いた小児ネフローゼ症候群の疾患感受性遺伝子同定○Xiaoyuan Jia<sup>1)</sup>, Seik-Soon Khor<sup>1)</sup>, Yosuke Kawai<sup>1)</sup>, Tomoko Horinouchi<sup>2)</sup>, Kazumoto Iijima<sup>2,3)</sup>, Katsushi Tokunaga<sup>1)</sup>

1) Genome Medical Science Project (Toyama), National Center for Global Health and Medicine (NCGM), Tokyo, Japan.

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

3) Hyogo Prefectural Kobe Children's Hospital.



**O-13 皮膚筋炎とHLA-DRB1多型との関連解析**

○大貫 優子<sup>1)</sup>、鈴木 重明<sup>2)</sup>、漆葉 章典<sup>3)</sup>、重成 敦子<sup>4)</sup>、鈴木 進悟<sup>4)</sup>、井上 道雄<sup>5)</sup>、西野 一三<sup>5)</sup>、椎名 隆<sup>4)</sup>

1) 東海大学医学部 基盤診療学系 医療倫理学 2) 慶應義塾大学医学部 神経内科学  
3) シャリテ医科大学 神経病理学 4) 東海大学医学部 基礎医学系 分子生命科学  
5) 国立精神・神経医療研究センター 神経研究所 疾患研究第一部

**O-14 アマゾン先住民ワオラニ族のHLA遺伝子の多様性**

○細道 一善<sup>1)</sup>、岩内 陽子<sup>2)</sup>、田嶋 敦<sup>1)</sup>、Vanessa Romero<sup>3)</sup>

1) 金沢大学医薬保健研究域医学系 革新ゲノム情報学分野 2) ジェノダイブファーマ株式会社  
3) Universidad San Francisco de Quito

**O-15 タイ人集団におけるDRB1\*15:02-DRB5\*01:08Nハプロタイプ**

○朝治 桜子<sup>1)</sup>、奥平 裕子<sup>1)</sup>、榎屋 安里<sup>1)</sup>、葉畑 美和<sup>1)</sup>、法花津 匠<sup>1)</sup>、中島 文明<sup>1)</sup>、野口 博司<sup>2)</sup>、Nuntana Kasitanon<sup>3)</sup>、Worawit Louthrenoo<sup>3)</sup>、竹内 二士夫<sup>3)</sup>、猪子 英俊<sup>1)</sup>

1) ジェノダイブファーマ株式会社 2) 静岡県立大学 薬学部 3) タイチェンマイ大学医学部附属病院 リウマチ内科

**一般口演 4 臓器移植・血液型不適合****9月4日⊕ 11:20 - 12:30 第2会場**

座長：岩崎 研太 (愛知医科大学 腎疾患・移植免疫学講座)

吉澤 淳 (関西電力病院 外科)

**O-16 弘前大学病院における生体肝移植46例の検討**

○盛 和行<sup>1)</sup>、對馬 優子<sup>2)</sup>、脇屋 太一<sup>3)</sup>、石戸 圭之輔<sup>3)</sup>、鳴海 俊治<sup>3,4)</sup>、袴田 健一<sup>3)</sup>、大山 力<sup>1,5)</sup>

1) 弘前大学病院 泌尿器科 2) 弘前大学大学院医学研究科 COI 3) 弘前大学病院 消化器外科  
4) 名古屋第二赤十字病院 第二移植外科 5) 弘前大学大学院医学研究科 先進移植再生医学講座

**O-17 リンパ球クロスマッチとHLA抗体検査結果の乖離症例における補体活性の検討**

○濱野 京子<sup>1)</sup>、万木 紀美子<sup>1)</sup>、秦 浩一郎<sup>2)</sup>、菱田 理恵<sup>1)</sup>、澁谷 江里香<sup>1)</sup>、新井 康之<sup>1)</sup>、上本 伸二<sup>2)</sup>、平位 秀世<sup>2)</sup>

京都大学医学部附属病院 1) 検査部輸血部門 2) 肝胆膵移植外科

**O-18 腎移植後長期フォロー患者におけるde novo DSAの特異性と傾向**

○藤山 信弘<sup>1)</sup>、齋藤 満<sup>1,2)</sup>、山本 竜平<sup>2)</sup>、提箸 隆一郎<sup>2)</sup>、齋藤 拓郎<sup>2)</sup>、青山 有<sup>2)</sup>、沼倉 一幸<sup>2)</sup>、羽瀧 友則<sup>2)</sup>、佐藤 滋<sup>1)</sup>

1) 秋田大学医学部附属病院 腎疾患先端医療センター 2) 秋田大学医学部 腎泌尿器科学講座

**O-19 PIRCHE-IIIによる移植前既存記憶CD4陽性T細胞診断の臨床応用**

○友杉 俊英<sup>1)</sup>、岩崎 研太<sup>2)</sup>、坂本 慎太郎<sup>3)</sup>、小笠 大起<sup>1)</sup>、木下 航平<sup>1)</sup>、大原 希代美<sup>1)</sup>、寺下 真帆<sup>1)</sup>、二村 健太<sup>1)</sup>、岡田 学<sup>1)</sup>、平光 高久<sup>1)</sup>、後藤 憲彦<sup>1)</sup>、鳴海 俊治<sup>1)</sup>、渡井 至彦<sup>1)</sup>、小林 孝彰<sup>4)</sup>

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

**O-20 生体肝移植におけるHLAエピトープ適合度の意義**○平田 真章<sup>1)</sup>、進藤 岳郎<sup>2)</sup>、伊藤 孝司<sup>1)</sup>、八木 真太郎<sup>3)</sup>、羽賀 博典<sup>4)</sup>1) 京都大学 肝胆膵・移植外科 2) 京都大学 血液・腫瘍内科 3) 金沢大学 肝胆膵・移植外科  
4) 京都大学 病理診断科**O-21 ヒトDCを用いたIndirectアロ抗体の検出**○岩崎 研太<sup>1)</sup>、友杉 俊英<sup>2)</sup>、関谷 高史<sup>3)</sup>、三輪 祐子<sup>1)</sup>、石山 宏平<sup>1)</sup>、安次 嶺聡<sup>1)</sup>、奥村 真衣<sup>1)</sup>、  
小林 孝彰<sup>1)</sup>

1) 愛知医科大学 2) 名古屋第二赤十字病院 3) 国立国際医療研究センター 研究所

**O-22 ABO不適合生体腎移植ではHLAエピトープミスマッチ数の安全域の広さがde novo DSA産生抑制にはたらく**○安次嶺 聡<sup>1)</sup>、友杉 俊英<sup>2)</sup>、坂本 慎太郎<sup>3)</sup>、奥村 真衣<sup>1)</sup>、岡田 学<sup>2)</sup>、三輪 祐子<sup>4)</sup>、岩崎 研太<sup>4)</sup>、  
鳴海 俊治<sup>2)</sup>、渡井 至彦<sup>2)</sup>、石山 宏平<sup>1)</sup>、小林 孝彰<sup>1)</sup>1) 愛知医科大学 外科学講座 腎移植外科 2) 名古屋第二赤十字病院 移植外科  
3) 名古屋第二赤十字病院 臨床検査科 4) 愛知医科大学 腎疾患・移植免疫学寄附講座**一般口演 5 造血幹細胞移植****9月4日(土) 17:10 - 18:10 第2会場**

座長：加藤 格 (京都大学医学部附属病院 小児科)

諫田 淳也 (京都大学医学部附属病院 血液内科)

**O-23 複数のHLA座不適合が単一臍帯血移植後の成績に与える影響：JSTCT HLA WG研究**○諫田 淳也<sup>1)</sup>、平林 茂樹<sup>1)</sup>、横山 寿行<sup>2)</sup>、川瀬 孝和<sup>3)</sup>、田中 秀則<sup>4)</sup>、内田 直之<sup>5)</sup>、谷口 修一<sup>5)</sup>、  
高橋 聡<sup>6)</sup>、鬼塚 真仁<sup>7)</sup>、田中 正嗣<sup>8)</sup>、杉尾 康浩<sup>9)</sup>、衛藤 徹也<sup>10)</sup>、神田 善伸<sup>11)</sup>、木村 貴文<sup>12)</sup>、  
一戸 辰夫<sup>3)</sup>、熱田 由子<sup>13,14)</sup>、森島 聡子<sup>15)</sup>1) 京都大学医学部附属病院 血液内科 2) 東北大学病院 血液免疫科  
3) 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 4) HLA研究所 5) 虎の門病院 血液内科  
6) 東京大学医科学研究所附属病院 造血細胞移植チーム 7) 東海大学医学部附属病院 血液腫瘍内科  
8) 神奈川県立がんセンター 血液内科 9) 北九州市立医療センター 内科 10) 浜の町病院 血液内科  
11) 自治医科大学 血液科 12) 日本赤十字社 近畿ブロック血液センター 製剤部  
13) 日本造血細胞移植データセンター 14) 名古屋大学大学院医学系研究科 医療行政学  
15) 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**O-24 HLAアレル不適合とKIRリガンド不適合の共在は臍帯血移植後早期のウイルス感染症のリスクとなる**○家村 知樹<sup>1)</sup>、諫田 淳也<sup>1)</sup>、新井 康之<sup>1,2)</sup>、北脇 年雄<sup>1)</sup>、近藤 忠一<sup>1)</sup>、上田 恭典<sup>3)</sup>、森 拓人<sup>1,4)</sup>、  
今田 和典<sup>5)</sup>、米澤 昭仁<sup>6)</sup>、野吾 和宏<sup>7)</sup>、安齋 尚之<sup>8)</sup>、小谷 槇一<sup>9)</sup>、直川 匡晴<sup>10)</sup>、山下 浩平<sup>1)</sup>、  
高折 晃史<sup>1)</sup>1) 京都大学医学研究科 血液・腫瘍内科学 2) 京都大学医学部附属病院 検査部・細胞療法センター  
3) 倉敷中央病院 血液内科 4) 神戸市立医療センター 中央市民病院 血液内科 5) 大阪赤十字病院 血液内科  
6) 小倉記念病院 血液内科 7) 静岡県立総合病院 8) 高槻赤十字病院 血液内科  
9) 天理よろづ相談所病院 血液内科 10) 日本赤十字社 和歌山医療センター 血液内科

**O-25 HLA-KMR assayを用いた造血幹細胞移植患者の移植後キメリズムモニタリングの検討**

○小野 智<sup>1)</sup>、皆川 敬治<sup>1)</sup>、佐藤 友香<sup>2)</sup>、高橋 沙樹<sup>1)</sup>、渡邊 万央<sup>1)</sup>、川畑 絹代<sup>1)</sup>、植田 航希<sup>1,2)</sup>、安齋 紀<sup>3)</sup>、池添 隆之<sup>4)</sup>、菊田 敦<sup>5)</sup>、池田 和彦<sup>1,2)</sup>

- 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 輸血・移植免疫学講座  
3) 福島県立医科大学附属病院 患者サポートセンター 4) 福島県立医科大学 血液内科学講座  
5) 福島県立医科大学附属病院 小児腫瘍内科

**O-26 HLAテロメア側ゲノム領域における新規急性GVHD感受性多型の探索**

○鈴木 進悟<sup>1)</sup>、伊藤 さやか<sup>1)</sup>、重成 敦子<sup>1)</sup>、田中 正史<sup>1)</sup>、岡 晃<sup>1)</sup>、森島 聡子<sup>2)</sup>、森島 泰雄<sup>3)</sup>、椎名 隆<sup>1)</sup>

- 1) 東海大学医学部 基礎医学系 分子生命科学 2) 琉球大学医学部 内分泌代謝・血液・膠原病 内科学講座  
3) 愛知医科大学 造血細胞移植振興寄附講座

**O-27 血液悪性腫瘍に対する臍帯血移植におけるHLAエピトープミスマッチの意義**

○森田 真梨<sup>1)</sup>、進藤 岳郎<sup>1)</sup>、家村 知樹<sup>1)</sup>、新井 康之<sup>1)</sup>、諫田 淳也<sup>1)</sup>、近藤 忠一<sup>1)</sup>、上田 恭典<sup>2)</sup>、石川 隆之<sup>3)</sup>、安齋 尚之<sup>4)</sup>、米澤 昭仁<sup>5)</sup>、今田 和典<sup>6)</sup>、北野 俊行<sup>7)</sup>、伊藤 満<sup>8)</sup>、池田 宇次<sup>9)</sup>、渡邊 光正<sup>10)</sup>、高折 晃史<sup>1)</sup>

- 1) 京都大学医学部附属病院 血液内科 2) 倉敷中央病院 血液内科  
3) 神戸市立医療センター中央市民病院 血液内科 4) 高槻赤十字病院 血液腫瘍内科 5) 小倉記念病院 血液内科  
6) 大阪赤十字病院 血液内科 7) 北野病院 血液内科 8) 京都市立病院 血液内科  
9) 静岡がんセンター 血液・幹細胞移植科 10) 兵庫県立尼崎総合医療センター 血液腫瘍内科

**O-28 HLAハプロタイプ頻度を用いたDQB1アレルの推定**

○池田 奈未、宮崎 有紀、水江 遼、酒井 奨希朗、檀尾 美幸、木野 佑亮、田中 秀則  
公益財団法人 HLA研究所



抄 錄

---

特別講演

## 日本人疾患ゲノム情報統合データベース “MGeND”

奥野 恭史

京都大学大学院医学研究科 ビックデータ医科学分野

患者個人個人のゲノムに基づき個々の患者に最適な診断・治療・予防を行う「ゲノム医療」が、我が国においても臨床実装され始めている。ゲノム医療では、次世代シーケンサーなどで検出されるバリエーションに対して臨床的な解釈を行い、それに基づき診断および治療方針決定を行う。臨床的解釈付けは、家系情報などを含めた症例の臨床的背景に加え、集団内での頻度情報、そして学術論文や症例報告、公的データベースなどで共有される疾患との関連性情報を活用して行われる。そのため、バリエーションに関する知識の蓄積と共有は、世界的共通課題として進められてきた。

疾患に関わるゲノムバリエーションを収載したデータベースの代表的なものとして、米国NCBIが開発・運用するClinVarが世界的に広く活用されている。ClinVarは、研究機関や臨床検査会社などから提供されたバリエーションと疾患との関連性情報を提供している。しかしながら、遺伝的背景の異なる集団において疾患に関わる遺伝子・バリエーションに違いがあること、さらに現在の公的データベースに蓄積される情報には地域・人種の偏りがあり、これが解釈において影響することが指摘されている。そのため、我が国における高精度なゲノム医療の実現には、日本人集団でのバリエーション情報の蓄積と共有が重要となる。このような背景から、2016年、日本医療研究開発機構 (Japan Agency for Medical Research and Development, AMED) による「臨床ゲノム情報統合データベース整備事業」が開始された。本事業では、「がん」「稀少・難治性疾患」「感染症」「認知症」「難聴」の各疾患領域で臨床ゲノム情報を集約する国内の研究班、そして京都大学・国立国際医療研究センター・慶應義塾大学との協働により、日本人疾患ゲノム情報統合データベース「MGeND (Medicak Genomics Japan Database)」を開発してきた。本講演では、MGeNDを中心に我々のゲノム医療のデータサイエンス研究について紹介する。

**略歴** 奥野 恭史

京都大学大学院医学研究科 ビッグデータ医科学分野 教授

平成 5年 京都大学薬学部卒業、同大学大学院薬学研究科進学

平成12年 博士(薬学) 学位取得

平成13年 京都大学化学研究所バイオインフォマティクスセンター  
博士研究員、助手

平成15年 京都大学大学院薬学研究科 助手、准教授

平成20年 京都大学大学院薬学研究科 寄附講座 特定教授

平成25年 先端医療振興財団 先端医療センター研究所  
シミュレーション創薬グループ 客員グループリーダー

平成25年 理化学研究所 計算科学研究センター 客員主管研究員

平成26年 京都大学大学院医学研究科 寄附講座 特定教授

平成26年 理化学研究所 生命機能科学研究センター 客員主管研究員

平成27年 神戸医療産業都市推進機構 クラスタ推進センター  
連携・事業化推進グループ 客員部長

平成28年 理化学研究所 科技ハブ産連本部  
健康生き活き羅針盤リサーチコンプレックス推進プログラム  
融合研究推進グループディレクター

平成28年 (現) 京都大学大学院医学研究科 人間健康科学系専攻  
ビッグデータ医科学分野 教授 (現職)

平成29年 理化学研究所 科技ハブ産連本部  
医科学イノベーションハブ推進プログラム 副プログラムディレクター

令和 3年 (現) 理化学研究所 計算科学研究センター  
HPC/AI駆動型医薬プラットフォーム 部門長 (併任)  
(現) 一般社団法人ライフインテリジェンスコンソーシアム 代表理事 (併任)

**【受賞】**

令和 2年度 第2回日本オープンイノベーション大賞 厚生労働大臣賞

平成23年度 第43回市村学術賞

平成21年度 文部科学大臣表彰 科学技術賞 (科学技術振興部門)

平成20年度 日本薬学会 奨励賞

平成20年度 第8回バイオビジネスコンペJAPAN 優秀賞

平成18年度 日本薬学会 薬学ビジョン部会 部会賞



## From structure to function to polymorphism: the discovery of the HLA-E, F, G genes to genotyping the immune system through novel approaches for deciphering polymorphism – my path of research

Daniel E Geraghty

Fred Hutchinson Cancer Research Center, Seattle WA, USA

The major histocompatibility complex (MHC) is one of the most important and intensively studied gene systems in the human genome, central to transplantation and a plethora of genetic disease associations. The MHC region spanning over 4 Mbp includes the HLA class I and II genes and was among the first regions sequenced in the human genome project<sup>1</sup>. Prior to that, and toward further characterizing all of the of HLA class I genes, we identified three novel non-classical Class I genes, now referenced as HLA-E, F, and G<sup>2-5</sup>, each with specialized functions unique from the classical Class I. Among their distinguishing characteristics are low allelic polymorphism, unique expression patterns, distinct peptide binding repertoires and structural characteristics, and distinct functions. We found all three genes expressed in the placenta, with the functions of HLA-G and -E providing immunological protection from maternal immune reaction to paternal antigens, primarily as ligands to NK receptors ILT2 and NKG2A,B,C respectively<sup>6</sup>. HLA-F is also expressed on placental tissue and activated lymphocytes and can act as a ligand of KIRs among other proposed functions<sup>7,8</sup>. Recently, these genes attracted attention in iPS cell transplantation studies as possible agents to protect the cells from NK cell attack.

In addition to HLA, the polymorphic Killer Ig-like receptor (KIR) genes likely also play important roles in transplantation and disease associations. Toward furthering our knowledge of KIR polymorphism, we intensively studied KIR genomic sequences, detailing extensive diversity through variation in gene content, haplotype structure and allelic polymorphism<sup>9</sup>.

Using these data and publicly available HLA polymorphism data, we established a methodology to type HLA class I and II genes and KIR using Next Generation Sequencing (NGS) technology for clinical medicine<sup>10,11</sup>. The core technology can be applied to both long-read (PacBio) and short read (Illumina) sequencing to first build de novo population allelic data sets (rule sets) and then utilize those data to establish simple to execute genotyping kits for general use (by Scisco Genetics). These technologies coupled with scalable software for cost effective analysis have significantly improved genotyping for HLA class I and II and KIR loci via NGS. The technology has been extended horizontally to other gene systems including the MICA, MICB gene pair and the FcGR and Fc receptor-ligand gene families. These technologies are now being applied in both clinical support of HCTs and in active research applications, and further promise extension to reveal novel and causal genetic components of disease.



## References

1. Complete sequence and gene map of a human major histocompatibility complex. The MHC sequencing consortium. *Nature* **401**, 921-923, doi:10.1038/44853 (1999).
2. Geraghty, D. E., Koller, B. H. & Orr, H. T. A human major histocompatibility complex class I gene that encodes a protein with a shortened cytoplasmic segment. *Proc Natl Acad Sci USA* **84**, 9145-9149, doi:10.1073/pnas.84.24.9145 (1987).
3. Koller, B. H., Geraghty, D. E., Shimizu, Y., DeMars, R. & Orr, H. T. HLA-E. A novel HLA class I gene expressed in resting T lymphocytes. *J Immunol* **141**, 897-904 (1988).
4. Geraghty, D. E., Wei, X. H., Orr, H. T. & Koller, B. H. Human leukocyte antigen F (HLA-F). An expressed HLA gene composed of a class I coding sequence linked to a novel transcribed repetitive element. *J Exp Med* **171**, 1-18, doi:10.1084/jem.171.1.1 (1990).
5. Ishitani, A. & Geraghty, D. E. Alternative splicing of HLA-G transcripts yields proteins with primary structures resembling both class I and class II antigens. *Proc Natl Acad Sci USA* **89**, 3947-3951, doi:10.1073/pnas.89.9.3947 (1992).
6. Ishitani, A. *et al.* Protein expression and peptide binding suggest unique and interacting functional roles for HLA-E, F, and G in maternal-placental immune recognition. *J Immunol* **171**, 1376-1384, doi:10.4049/jimmunol.171.3.1376 (2003).
7. Goodridge, J. P., Burian, A., Lee, N. & Geraghty, D. E. HLA-F and MHC class I open conformers are ligands for NK cell Ig-like receptors. *J Immunol* **191**, 3553-3562, (2013).
8. Burian, A. *et al.* HLA-F and MHC-I Open Conformers Bind Natural Killer Cell Ig-Like Receptor KIR3DS1. *PLoS One* **11**, e0163297, doi:10.1371/journal.pone.0163297 (2016).
9. Pyo, C. W. *et al.* Recombinant structures expand and contract inter and intragenic diversification at the KIR locus. *BMC Genomics* **14**, 89, doi:10.1186/1471-2164-14-89 (2013).
10. Nelson, W. C. *et al.* An integrated genotyping approach for HLA and other complex genetic systems. *Hum Immunol* **76**, 928-938, doi:10.1016/j.humimm.2015.05.001 (2015).
11. Smith, A. G. *et al.* Comparison of sequence-specific oligonucleotide probe vs next generation sequencing for HLA-A, B, C, DRB1, DRB3/B4/B5, DQA1, DQB1, DPA1, and DPB1 typing: Toward single-pass high-resolution HLA typing in support of solid organ and hematopoietic cell transplant programs. *HLA* **94**, 296-306, doi:10.1111/tan.13619 (2019).



### Daniel E. Geraghty

After receiving a BS in Mathematics in Seattle, Dan studied at the University of Minnesota where he received his PhD in Genetics in 1987. After a research fellowship at the U of M where he collaboratively discovered the HLA-E, F, and G genes, he moved to the Fred Hutchinson Cancer Research Center as a Fellow in the laboratory of Dr. John Hansen. Subsequently, he joined the faculty of Fred Hutch in 1990 and has since headed the Geraghty laboratory in the Clinical Research Division with a present rank at Full Professor. The laboratory's research has focused on the functions of HLA-E, F, and G and in parallel on the genetics of the immune response. As a result of the latter focus, in 2012 he founded Scisco Genetics, Inc. where he is Chief Executive Officer.



## SL-3 特別講演3

## 制御性T細胞研究の40年

坂口 志文

大阪大学 免疫学フロンティア研究センター

制御性T細胞(regulatory T cell, 以下Treg)の研究は、1980年頃、マウスの新生仔胸腺摘出によって誘導される自己免疫病が、正常マウス由来CD4+ T細胞の移入によって抑制できるとの実験結果から始まった。そのような抑制性T細胞、即ちTregを分子マーカーで同定すべく研究が進み、1995年に、CD4+ T細胞の約10%を占めるCD25+CD4+T細胞としてTregが同定された。その結果、Tregの免疫学的解析が可能となり、Tregを生体から容易に除去、また精製可能となった。除去すれば自己免疫のみならず有効な腫瘍免疫を誘導でき、逆に増殖させれば移植臓器に対する免疫寛容を導入できることが示された。2003年には、Tregに特異的転写因子Foxp3が同定され、Tregの発生・機能の分子的基礎の理解が飛躍的に進んだ。ヒトのFoxp3遺伝子の突然変異は、Tregの欠損、機能異常を起し、I型糖尿病など様々な自己免疫病、アレルギー、炎症性腸炎を惹起する。このことから、Tregのヒト免疫疾患への関与、その重要性が証明され、Tregを標的とするヒト免疫応答制御に向けて研究が加速された。本講演では、Tregによる免疫抑制の分子機構、Treg機能、細胞系譜の維持機構について、さらに、如何にTregを増やし、あるいは通常T細胞をTregに転換できるか、またTregを用いた細胞療法による自己免疫病、炎症性腸炎などの予防・治療が可能か、についてヒトTregの臨床応用への展開を議論する。

## 略歴 坂口 志文

1976年京都大学医学部卒業。京大病理、愛知癌センター研究所、京大免疫研究施設を経て1983年医学博士取得。  
1983年よりJohns Hopkins大学、Stanford大学博士研究員、  
1989年Scripps研究所、University of California San Diego校Assistant Professor、1992年科学技術振興事業団「さきがけ」研究専任研究員、  
1995年東京都老人総合研究所免疫病理部門・部門長、1999年より京都大学再生医科学研究所教授、2007年10月より研究所長、2011年4月より大阪大学免疫学フロンティア研究センター教授。2016年4月より特任教授。



抄録

---

シンポジウム



## S1-1 シンポジウム1 「iPS細胞を用いた再生医療のこれから」

## iPS細胞を用いたパーキンソン病に対する細胞移植治療におけるHLA適合 MHC matching in iPSC-based cell therapy for Parkinson's disease

森実 飛鳥

神戸市立医療センター中央市民病院 臨床研究推進センター 再生医療研究部

パーキンソン病に対する人工多能性幹(iPS)細胞を用いた細胞移植治療が2018年より医師主導治験として始まった。海外では80年代後半より中絶胎児をドナーとした細胞移植治療がパーキンソン病患者に対し試験的に行われた臨床実績がある。過去の臨床試験および動物実験の結果を総合的に考えると、中枢神経でも他臓器に比べ免疫反応は少ないものの、移植細胞に対する免疫応答は起こる。細胞の生着や効果を高めるためには免疫反応のコントロールは重要である。iPS細胞を用いる利点の1つとして、移植後の免疫拒絶反応を避けるために自家移植が行える可能性が挙げられる。ただし、科学的にはベストでも、経済的、時間的コストのために現時点では実用的ではない。他の選択肢として他家由来のiPS細胞をドナーとした同種移植に免疫抑制剤を併用することが考えられる。特にヒト白血球抗原(HLA)適合iPS細胞株を用いた同種移植は移植片由来の免疫反応のリスクが低いと考えられる。我々はカニクイザルを用いた動物実験にて、主要組織適合遺伝子複合体(MHC)適合移植の有用性を示した。MHC適合移植では移植4ヶ月後の組織学的検討で移植細胞の生着が確認でき、拒絶反応は見られなかった。一方でMHC型不適合対照群の移植片には活性化マイクログリアの集積やリンパ球の浸潤が見られた。炎症の強い個体ではTSPOトレーサーを用いたPETにより経時的に免疫反応を捉える事ができた。また、移植におけるタクロリムス単剤での免疫抑制剤の効果も示された。現在施行中の医師主導治験では、日本で最頻度のHLA型をホモに持つiPS細胞をドナー株として用いている。ただし、積極的なHLAの適合は行わず、全例にタクロリムスを使用する。約1年後にPETで免疫反応をモニターしながら、タクロリムスを漸減offする計画である。今回の医師主導治験での免疫反応のコントロールについては動物実験の結果に基づいて戦略を立てた。将来的にはHLA分子をノックダウンしたユニバーサル型iPS細胞株を用いた細胞移植なども考えられている。

### 略歴 森実 飛鳥

2004年 京都大学大学院医学研究科博士課程卒業  
 2003-2006年 神戸中央市民病院 脳神経外科 副医長  
 2005-2006年 先端医療センター 脳血管内治療科 副医長  
 2006-2008年 スウェーデンルンド大学 ポスドク研究員  
 2008-2012年 京都大学再生医科学研究所および同iPS細胞研究所 研究員  
 2012-2019年 京都大学PS細胞研究所 特定拠点助教  
 2019-2021年 京都大学PS細胞研究所 特定拠点講師  
 2021年4月 神戸市立医療センター中央市民病院 再生医療研究部 部長  
 現在に至る

## S1-2 シンポジウム1 「iPS細胞を用いた再生医療のこれから」

CRISPR-Casゲノム編集ツールによるiPS細胞での  
HLA改変と再生医療応用

堀田 秋津

京都大学 iPS細胞研究所

iPS細胞を用いた再生医療を普及させ適正な価格で患者に提供するために、他家(同種)由来の細胞移植が期待されている。しかし、他家移植においては移植片と患者レシピエントとの間にHLA型のミスマッチがあると免疫拒絶の原因となりえる。我々は以前、特定のHLA遺伝子を複数同時にCRISPR-Cas9ゲノム編集によって欠失させ、免疫拒絶反応を低減可能な細胞作製方法を報告した[Xu H et al., Cell Stem Cell, 2019]。HLA-AおよびHLA-Bを欠失させることでT細胞の適合性を大幅に高めつつ、HLA-CやHLA-Eを残留させることによりNK細胞の活性を抑えることが可能な独自の方法である。

一方で、HLA-Cに関しては77番目と80番目のアミノ酸の違いにより、HLA-C1グループとHLA-C2グループに分類され、KIRレセプターを介したNK細胞の抑制経路に重要な違いがあることが知られている。即ち、HLA-C1グループはKIR 2DL2と2DL3を介したNK細胞の抑制、HLA-C2グループはKIR 2DL1を介した抑制を行う。そのため、HLA-C1またはHLA-C2を一種類しか持たないドナー細胞は、一部のKIR 2DL2/3およびKIR 2DL1の両方を持つレシピエントのNK細胞を抑制出来ない事が報告されている [Ichise H et al., Stem Cell Reports, 2017]。

そこで我々は、HLA-C1とHLA-C2をゲノム編集で自在に変換する技術の開発を行った。iPS細胞において、Cas9タンパク質とgRNAの複合体を最適化し、一本鎖DNAを2つ鋳型として用いることで、HLA-C1/HLA-C1ホモ接合体iPS細胞を薬剤選択無しで一度にHLA-C1/HLA-C2へと変換可能であることを見出した[Kagita A et al., Stem Cell Reports, 2021]。

このように、ゲノム編集技術の劇的な進歩により、細胞の抗原性を自在に制御可能な時代へと突入しており、今後の新しい既製品細胞製剤のあり方について皆様と議論できれば幸いである。

## 略歴 堀田 秋津

- 2001年 名古屋大学 工学部 化学・生物工学科 卒業
- 2006年 名古屋大学 工学研究科 生物機能工学専攻 博士課程修了 工学博士
- 2006年 トロント小児病院 博士研究員
- 2008年 オンタリオヒトiPS細胞研究施設 博士研究員 兼任
- 2010年 京都大学 iPS細胞研究所 (CiRA) 初期化機構研究部門 特定拠点助教
- 2010年 JST戦略的創造研究推進事業さきがけ研究員 兼任
- 2016年 京都大学 iPS細胞研究所 (CiRA) 未来生命科学開拓部門 特定拠点講師
- 2016年 T-CiRAプログラム 堀田プロジェクト プロジェクトリーダー 兼任
- 2020年 京都大学 iPS細胞研究所 (CiRA) 臨床応用研究部門 講師 (現職)

## S1-3 シンポジウム1 「iPS細胞を用いた再生医療のこれから」

## iPS細胞由来再生細胞を他家移植で用いたときに起こりうる 免疫反応とその制御法の開発

増田 喬子

京都大学 ウイルス・再生医科学研究所

再生医療は、ES細胞あるいはiPS細胞という多能性幹細胞から再生した組織を移植することを目的としているため、移植免疫と切り離して考えることはできない。ES細胞を材料に再生組織を作製する場合は、基本的に「他家」移植になる。iPS細胞の登場により自家移植による再生医療が期待されたが、時間的あるいは経済的な制約が大きいことから、現在は他家移植に適用するという前提で研究が進められている。移植片に対する免疫反応は主にT細胞によるものであるため、その免疫反応を回避するためにはドナーとレシピエントでHLAを合致させる必要がある。そのため、他家移植用として、汎用性が高いとされるHLAハプロタイプホモ型ドナーから作製したiPS細胞株(HLA-ホモiPS細胞)の備蓄がすすめられてきた。一方で、それでも起こりうる免疫学的問題点も指摘されてきた。その問題点とは、i)マイナー抗原不一致による免疫反応、およびii)NK細胞による免疫反応である。

我々は、上記問題点のうちNK細胞に着目し、HLA-ホモiPS細胞由来再生組織をHLA-ヘテロ型レシピエントに移植した場合に起こりうる免疫反応について解析した。NK細胞は抑制性レセプターと活性化レセプターの両方を発現しており、抑制性レセプターにシグナルが入ると活性化されない。ヒトでは主にHLA-C分子がNK細胞の抑制性レセプターのリガンドとして働いており、そのアミノ酸配列によってC1型とC2型に分類することができる。我々は、HLA-ホモiPS細胞由来再生組織をC1/C2型の患者に移植した場合、患者が有する一部のNK細胞は移植した再生組織がどちらかを発現していないことを感知し、活性化して移植片を拒絶するのではないかと考えた。実際に、仮想レシピエントとして用いたC1/C2型健常ボランティアのNK細胞は、C1/C1型のHLA-ホモ再生組織に対して免疫反応を示した。さらに、レシピエントが有するC2分子をHLA-ホモiPS細胞に導入することで、この免疫反応を回避することができることを示した。この方法は、HLA-ホモiPS細胞を用いたときに起こる免疫反応を抑制する方法の一つになり得ると考えられる。

### 略歴 増田 喬子

2006年 京都大学生命科学研究科博士課程修了  
 2005-2007年 日本学術振興会 特別研究員  
 2006-2008年 米ジョージア大学博士研究員  
 2009-2012年 理化学研究所免疫・アレルギー科学総合研究センター(現・生命医科学研究センター) 研究員  
 2012年 京都大学再生医科学研究所 助教  
 2016年 京都大学ウイルス・再生医科学研究所 助教  
 現在に至る



## S2-1 シンポジウム2 「がん免疫療法の新潮流：免疫反応をデザインする戦略」

## 非自己のリンパ球を用いたがん免疫療法の開発

池田 裕明

長崎大学大学院医歯薬学総合研究科 腫瘍医学分野

近年、細胞に新たな治療機能を搭載し、疾患の原因制御を目指す、「デザイナー細胞」医薬品の開発が大きく注目されている。この「デザイナー細胞」開発の一領域として、細胞医薬品のオフ-ザ-シェルフ化、品質保障、安価でタイムリーな提供等を達成し、より汎用性の高い細胞医薬品の開発に向けて、非自己の細胞の利用を可能にすることが極めて重要な課題となっている。そのため、申請者らは難治性腫瘍のT細胞輸注療法に用いる輸注T細胞の内因性T細胞レセプター(TCR)発現やMHC発現を抑制し、移植片対宿主病(GVHD)や拒絶反応を軽減することによってT細胞輸注療法において非自己細胞を利用可能とする「ステルスT細胞」技術の開発を進めてきた。

我々は、がん患者に対して腫瘍抗原特異的なTCR遺伝子改変T細胞輸注療法の臨床開発を行ってきたが、その過程でT細胞の内因性TCRの発現を抑制するsiRNAを搭載したベクター(siTCRベクター<sup>®</sup>)を独自に開発し、本ベクターを用いた遺伝子導入T細胞は非自己への反応性を失いGVHD発症を抑えることを見出した。この特徴を利用し骨髄移植後再発成人T細胞白血病(ATL)患者に対するTCR改変ドナーリンパ球輸注療法の医師主導治験を実施した。本試験では治療を受けた患者においてGVHDの発症を抑え、病変が縮小することを目指している。

さらに、CRISPR/Cas9によるβ2ミクログロブリン(B2M)のゲノム編集またはsiRNAによりT細胞のMHC class I発現を消去/低減し、CD8<sup>+</sup>T細胞による拒絶を抑える方法を樹立すると共に、MHC class I発現低下によるNK細胞からの攻撃を回避する為にNK細胞抑制性リガンドであるHLA-E分子を強制発現させた。このステルスT細胞は抗腫瘍活性を持ちながら、GVHDを起こしにくく、宿主のT細胞及びNK細胞による認識を逃れることが示された。

現在、これらの改変を独自の単一ベクターを用いて効率良く達成することを目指しており、独自ベクターによる非自己細胞を用いたがん免疫療法の開発に繋がることが期待される。

## 略歴 池田 裕明

1990年 長崎大学医学部 卒業  
 1999年 米国ワシントン大学医学部 リサーチアソシエイト  
 2004年 北海道大学遺伝子病制御研究所 免疫制御分野 助教授  
 2006年 三重大学大学院医学系研究科 がんワクチン治療学講座 准教授  
 2015年 三重大学大学院医学系研究科 遺伝子・免疫細胞治療学講座 教授  
 2016年 長崎大学 大学院医歯薬学総合研究科 腫瘍医学分野 教授  
 現在に至る



## S2-2 シンポジウム2「がん免疫療法の新潮流：免疫反応をデザインする戦略」

## 自然免疫と獲得免疫の両者を誘導する 人工アジュバントベクター細胞・エーベック療法

藤井 眞一郎

国立研究開発法人 理化学研究所

生命医科学研究センター [IMS] 免疫細胞治療研究チーム

科技ハブ産連本部 創薬・医療技術基盤プログラム

近年、免疫チェックポイント阻害薬により誘導されるT細胞の再賦活化やT細胞遺伝子改変療法 (CAR-T/TCR-T) による抗がん効果の臨床的有効性が明らかになり、がん免疫療法の分野に注目が集まっている。我々は、これまで樹状細胞の生物学的特性に着目し、自然免疫と獲得免疫の二種類の免疫系を同時に賦活させ得ることで、がんが免疫から回避するのを防ぐワクチンシステムを開発してきた。免疫学的に見るとがん細胞は、その多様性からHLA上にごん抗原を発現しているものとHLA分子が欠損してがん抗原を発現していないものが存在する。がん細胞を駆逐させるよう免疫監視機構を確立させるには、HLA非拘束性に初期防御を担う「自然免疫」と、特定の抗原を認識しHLA拘束性に腫瘍を排除する「獲得免疫」の両者を誘導するシステムの開発が必要である。プロフェッショナルな抗原提示細胞として知られる樹状細胞は、両者を連結させるのに必須な細胞であるため、いかに樹状細胞をコントロールするかが課題克服の鍵となる。我々は、生体内に存在する樹状細胞を標的とする新規がんワクチンを目指し、NK細胞を主とする自然免疫とキラーT細胞を主とする獲得免疫の両者を賦活させる細胞製剤の開発を進め、人工アジュバントベクター細胞 (artificial adjuvant vector cells (aAVC):エーベック) を構築した。このワクチンは、他家細胞を利用した細胞製剤で細胞内にがん抗原を含有し、細胞表面にNKT細胞リガンドを発現させてある。エーベックを投与すると、素早くNKTおよびNK細胞を活性化させた後、全身の生体内樹状細胞にごん抗原を届け、効率良く抗原特異的なT細胞を誘導する。このようにエーベック療法は、生体内の樹状細胞を標的とする結果、異なる2つの免疫系の誘導が可能になる訳である。本ワクチンにより誘導される免疫学的特徴と第一相医師主導型治験について紹介する。

### 略歴 藤井 眞一郎

【専門分野】 免疫、血液、癌

1990年 熊本大学 医学部卒業

1997年 熊本大学医学部 大学院脳免疫統合研究科 医学博士修了

1990年 熊本大学医学部・第二内科研修 (血液内科)

1993年 熊本大学医学部大学院・脳免疫統合研究科 (血液内科) 大学院

1997年 癌研究所癌化学療法センター 研究員

1997年 国立病院機構 熊本医療センター臨床研究部 研究員、血液内科

1999年 米国ピッツバーグ大学 生物療法科 研究員

2000年 米国ロックフェラー大学細胞生理学免疫学 研究員

2004年 理化学研究所 免疫・アレルギー科学総合研究センター・リーダー

2013年-現在 理化学研究所 統合生命医科学研究センター [IMS] 免疫細胞治療研究チーム・リーダー/  
創薬医療技術基盤プログラム・リーダー

2006年4月-2016年3月 千葉大学大学院 医学研究院免疫制御学講座 客員准教授兼任

2016年4月-現在 千葉大学大学院 医学研究院免疫制御学講座 客員教授兼任

2020年7月-現在 大分大学 大分大学 大学院医学臨床薬理学講座 特任教授

## S2-3 シンポジウム2 「がん免疫療法の新潮流：免疫反応をデザインする戦略」

## 免疫チェックポイント阻害剤は腫瘍反応性クローンの多様化を通じて持続的な抗腫瘍効果を発揮する

上羽 悟史

東京理科大学 生命医科学研究所 炎症・免疫難病制御部門

抗PD-1抗体に代表される免疫チェックポイント阻害剤 (ICI) は、T細胞の活性化や機能発現の抑制を解除することで、抗腫瘍効果を発揮する。近年では、ICI単剤では効果が限定的ながん種に対する複合がん免疫療法の臨床開発が精力的に進められており、従来免疫療法に阻害的に働くことが懸念された化学療法とICIの併用が高い治療成績を示すなど、基礎研究に実臨床が先行した形で発展を遂げていると言える。我々は、古くから抗腫瘍効果が報告されてきた抗CD4除去抗体の本質がCD4<sup>+</sup> Foxp3<sup>+</sup>制御性T細胞などの免疫抑制性細胞を除去する免疫チェックポイント阻害であることを報告し、新たながん免疫療法の一つとして開発を進めている。担がんマウスモデルにおいて抗CD4抗体投与は、制御性T細胞を除去しT細胞の反応閾値を下げることで、腫瘍所属リンパ節におけるCD8<sup>+</sup> T細胞の増殖を促進、腫瘍局所に大量のCD8<sup>+</sup> T細胞を供給し、腫瘍増殖を抑制する。次世代DNAシーケンサーを用いたTCRレパトア解析によりこの過程をクローンレベルで解析すると、腫瘍所属リンパ節と腫瘍部位には両組織で重複して検出されるクローンが多く含まれており、その種類と頻度は抗CD4抗体投与により大きく増加することが分かった。さらに、抗CD4抗体および抗PD-L1抗体、そして両抗体の併用が臓器間重複クローンにおよぼす影響を詳細に解析すると、いずれの処置においても頻度上位10位以内のメジャークローンについては有意な変化を認めない一方、頻度11位以下の比較的マイナーなクローンの種類と総頻度が著明に増加しており、この増加の程度が抗腫瘍効果と相関することを見いだした。Single-cell TCR/RNA seq解析により、頻度11位以下のクローンの多くが分裂予備能を有し長期的な抗腫瘍効果に関わるとされる疲弊前駆細胞様の遺伝子発現パターンを有することも認めている。これらの結果から抗CD4抗体や抗PD-1/PD-L1抗体などのICIは、がん免疫サイクルに多様なT細胞クローンを動員することで、抗腫瘍免疫応答に冗長性を与え持続的な抗腫瘍効果をもたらしていると考えている。本発表では、抗ヒトCD4抗体IT1208の第一相臨床治験におけるTCRレパトア解析から得られた結果も交えながら、今後の複合がん免疫療法の開発戦略について議論したい。

### 略歴 上羽 悟史

東京理科大学 生命医科学研究所 炎症・免疫難病制御部門 准教授

1999年 東北大学 農学部 卒業

2001年 東北大学 大学院農学系研究科 修了

2005年 東京大学 大学院医学系研究科 博士課程 修了 (松島 綱治 教授)  
博士 (医学)

2005年 東京大学 大学院医学系研究科 博士研究員

2009年 同上 助教

2012年 ミシガン大学病理学 (Steven Kunkel教授) visiting fellow

2013年 東京大学 大学院医学系研究科 講師

2018年 東京理科大学 生命医科学研究所 准教授

現在に至る

## S2-4 シンポジウム2 「がん免疫療法の新潮流：免疫反応をデザインする戦略」

## iPS細胞を材料とした即納型汎用性T細胞製剤の開発 —急性骨髄性白血病を対象とした臨床試験に向けて—

河本 宏<sup>1,2)</sup>、増田 喬子<sup>1)</sup>、永野 誠治<sup>1,3)</sup>

- 1) 京都大学 ウイルス・再生医科学研究所 再生免疫学分野
- 2) 藤田医科大学 国際再生医療センター 免疫再生医学研究部門
- 3) 京都大学大学院医学研究科 血液・腫瘍内科学

T細胞を用いた養子免疫療法は、有効性が示されている一方で、自家移植の系で行われているため、高くつく、時間がかかる、患者のT細胞の質に依存するので不安定、などの問題点があった。これらの障壁を乗り越えるために、我々はiPS細胞技術を用いる戦略を進めている。抗原特異的T細胞からiPS細胞を作製する(T-iPS細胞)と、再分化誘導した時には、元のT細胞と同じ特異性をもつT細胞が再生する。このアイデアに基づいて、我々はメラノーマ抗原MART-1特異的細胞傷害性T細胞(CTL)の再生に成功し(Cell Stem Cell, 2013)、その後より高品質なWT1抗原特異的CTLの再生に成功した(Cancer Research, 2016)。

引き続き特定のTCR遺伝子をiPS細胞に導入する方法(TCR-iPS細胞法)を開発した(Mol Ther Methods Clin Dev, 2020)。この方法を用いて、CiRAが提供する最頻HLAホモiPS細胞株に愛媛大の安川らが同定したTCR(TAK1)を導入して再生WT1-CTLを作製した。再生WT1-CTLはWT1抗原を発現する腎細胞がんの患者由来ゼノグラフトで腫瘍の増殖を抑制する効果を示した(iScience, 2020)。現在、京大病院の血液・腫瘍内科、細胞療法センター、先端医療研究開発機構と協同で、WT1抗原を標的として急性骨髄性白血病の治療に向けた開発を進めている。

一方で、TCR-iPS細胞法のさらなる改良に取り組み、TCR遺伝子座に外来TCR遺伝子を挿入するという方法を開発した。汎用性を高めるために、まずカセットデッキ構造をTCR遺伝子座に挿入し、後にカセットテープとして外来TCR遺伝子を挿入するという様式をデザインした。カセットデッキの挿入にはゲノム編集法を用い、カセットテープの交換にはRMCE(Recombinase-Mediated Cassette Exchange)法を適用した。こうして作製したiPS細胞から再生したCTLは、抗原特異的な細胞傷害活性を示した。

最近、新型コロナウイルス感染症の治療薬としてのT細胞製剤の開発を開始した。日本人に多いHLA(A2401やA0201など)に拘束性のTCR遺伝子をクローニングし、TCR-iPS細胞法を用いてCTLを作製する。この開発研究は主に藤田医科大学で進めている。

### 略歴 河本 宏

1986年京大医学部卒。

内科研修後、1989年京大病院第一内科大学院伊藤和彦研で遺伝子治療の研究。1994年京大胸部疾患研究所(現ウイルス再生研)の桂義元研で造血過程/T細胞分化の研究を開始。2001年京大医学部湊長博研助手。2002年横浜理化学研究所研免疫・アレルギー科学総合研究センターチームリーダー。2012年より京大再生医科学研究所教授。2016年改組によりウイルス・再生医科学研究所教授、同副所長。最近では再生免疫細胞療法の開発研究に力を入れている。

趣味は絵やマンガを描く事、バンド演奏。

【著書】「もっとよくわかる！免疫学」(2011年羊土社)  
「マンガでわかる免疫学」(2014年オーム社)

## S3-1 シンポジウム3「第25回QCWSレポート –そこから見える現状と課題」

### 方法別解析の解説 –DNA-QC–

奥平 裕子

ジェノダイブファーマ株式会社 ゲノム解析部門HLA検査課

厚生労働省令第93号(平成30年12月1日より施行)による医療法の一部改正で、病院及び検査所の構造設備・組織体制・検査業務・文書整備・精度確保などについて詳細な見直しがなされた。特に遺伝子関連・染色体検査の精度の確保が強く求められており、内部精度管理の実施、外部精度管理の受験、適切な研修の実施が謳われている。

日本組織適合性学会(JSHI)が主催するHLA-QCワークショップの役割は、これまでの認定資格の審査要件という位置づけから、組織適合性検査における外部精度管理に移行しつつある。

遺伝子関連・染色体検査に相当するDNAタイピング試験において、共通する試験サンプルを複数の参加施設に送付し、その結果を解析することで施設間での整合を確認し、各施設の試験結果を評価するDNA-QCは、外部精度管理に相応といえる。

そこで、第24回DNA-QCにおけるサンプルの選定方法、方法別解析の解説を精度管理という視点から報告する。サンプルは日常検査に使用する検体と同質のもので、DNAタイピングに必要な知識を再認識できるよう考慮し選定されている。また、方法別解析では、SSP法、SSO法、SBT法、それぞれの方法から導きだされる結果のみならず、施設間の整合性を視覚化し、原因を追及することで技術と知識の向上を目指し、さらには検査品質の向上を目指す内容としている。また、評価は判定結果評価点と結果表記評価点の合計より、A(良好)、B(要確認)、C(要改善)とし、コメント欄に確認、改善事項が記されている。

これらについて、ポイントを絞って報告することで、そこから見える外部精度管理としてのDNA-QCの現状と課題について提案したい。

**略歴** 奥平 裕子

2008年 東海大学医学部 基礎医学系分子生命科学  
2015年 ジェノダイブファーマ株式会社 ゲノム解析部門  
現在に至る



## S3-2 シンポジウム3「第25回QCWSレポート –そこから見える現状と課題」

## 方法別解析の解説 –抗体-QC–

小山 暁史

東海大学医学部付属病院 臨床検査技術科輸血室

2018年臓器移植後における抗HLA抗体(スクリーニング検査及び抗体特異性同定検査)の測定が保険収載となった。これに伴い第24回QCWSでは参加施設数が年々増加し69施設まで増加している。第22回QCWSからはLIFECODES試薬が新規に参加し、抗体特異性同定検査試薬では3社の試薬による解析となっている。

QCWSでは日本人HLA遺伝子頻度0.1%以上のHLA抗原について、基準値(0.67)以上の構成比率を示す抗原のみを対象として評価点を算出している。第24回QCWSでの抗体スクリーニング(抗体有無)結果の一致率は、4サンプル中3サンプル(Q24S1・Q24S2・Q24S4)でHLA Class I・Class II共に全体一致率100%であった。

Q24S3ではHLA Class IIにおいて62施設中3施設が判定Score1であり全体の一致率95.2%であったがHLA Class IIは全体一致率100%であった。

近年、複数メーカーの試薬を併用し複数の測定結果を提出している施設が見られるが、試薬別の判定結果をみると差異を認めるケースがある。試薬の使い分けや運用方法までの調査を行うことは難しく判定ロジックの評価は不能である。

QCWSは外部精度管理として正確性を評価しているが、抗HLA抗体測定は結果の解釈などが重要となり、解釈の違いは異なる回答結果提出につながる。解釈の理解には、試薬の特性を理解することが重要である。さらに抗HLA抗体検査試薬は補体結合能(C1q,C3d)やサブクラスを評価できる試薬も登場し、解析ソフトを用いることでエピトープを解析することも可能である。多様な検査結果が得られることから、その解釈が増々大切になる。

評価対象外となっているが、アレル別判定では32施設が回答している。アレル別判定では試薬により含まれるアレルが異なるため、回答結果に差異を認めるがClass IIのDQ,DP抗原の $\alpha$ 鎖に対する特異性の解釈には多くの差異を認める。

このような現状を踏まえ、HLA抗原別や試薬別に行っている評価・解析方法において、各試薬の特性を理解した結果の解釈、補体結合能、サブクラスやエピトープ解析などの新しい知見をどの様に評価すべきなのかが今後の課題になる。

## 略歴 小山 暁史

2003年3月 北里大学医療衛生学部衛生学科臨床検査学専攻 卒業  
 2003年4月 東海大学医学部付属病院 診療技術部臨床検査技術科  
 2006年4月 東海大学医学部付属八王子病院 診療協力部中央臨床検査科  
 2011年4月 東海大学医学部付属病院 診療技術部臨床検査技術科  
 現在に至る

## S3-3 シンポジウム3「第25回QCWSレポート –そこから見える現状と課題」

## バーチャルクロスマッチの解説

宮城 徹

日本赤十字社 関東甲信越ブロック血液センター

バーチャル(仮想)クロスマッチは、ドナーHLA型と患者HLA抗体の情報に基づき、ダイレクトクロスマッチの結果およびHLA抗体の移植・輸血への影響を予測するものである。ドナーリンパ球を要しないといった大きな利点がある一方、抗体同定試薬の非特異反応への対応や判定基準の統一などの課題が残される。臓器移植及び血小板輸血不応への対応についてはダイレクトクロスマッチが重要視されているが、臍帯血移植ではほとんどの場合、ドナー特異的抗体の有無に基づいて移植可否を判断している。

これまでのQCWSにおけるバーチャルクロスマッチの評価では、総合判定はほぼ一致したものの、抗原毎の反応性予測については次のような場合に施設間で不一致がみられた。すなわち、①同定試薬の蛍光値がカットオフ付近にある、②使用する同定試薬が異なる、③ドナーアレルが同定試薬に含まれない、④同じ抗原型のアレル間で同定試薬の結果が異なるなどであった。さらに、解析対象とした抗原が施設間で異なっていることも確認された。今後、各施設の考え方を共有し、議論を継続していくことで、コンセンサスが形成されていくと期待される。ただし、施設間の相違の原因の一つが、回答方法の解釈によるものであると推察され、また、バーチャルクロスマッチの目的が曖昧になっている施設も見受けられたことから、回答方式を改善する必要があると考えられた。

そのため、判定記入表が昨年より変更された。まず、ドナーアレルを記入し、次いで同定試薬におけるドナーアレルの反応、及びその他考慮すべきアレルの反応などを記入し、最終的に細胞との反応予想を回答する形式とし、抗原型回答欄は廃止された。さらに、臓器移植・造血幹細胞移植・輸血において、重要となる抗原がそれぞれ異なることから、回答の前提となる分野を明示する欄が設けられた。これらの変更により総合判定の根拠がより明確に示されるようになった。しかし、ambiguityがある場合や連鎖不平衡を考慮して判定した場合、DQやDPのように $\alpha$ 鎖にも多型がある場合の回答方法などに課題が残ったため、本年はさらに改良が加えられた。また、参加施設からの要望を受け、任意項目として抗原型回答欄が復活した。

本シンポジウムでは、判定記入表の意図を解説するとともに、QCWSにおける実例についてポイントを紹介する。

## 略歴 宮城 徹

1997年 名古屋大学大学院理学研究科 修了  
 1997-2010年 湧永製薬株式会社  
 2010-2012年 東京都赤十字血液センター検査部  
 2012-2016年 日本赤十字社関東甲信越ブロック血液センター検査部  
 2014年 広島大学大学院医歯薬学総合研究科 単位取得退学、博士号(薬学)取得  
 2016-2018年 日本赤十字社血液事業本部技術部  
 2018年- 日本赤十字社関東甲信越ブロック血液センター検査部  
 現在に至る

## S4-1 シンポジウム4「造血細胞移植における組織適合性研究 –エビデンス作りを目指して–」

## TRUMPデータを用いた造血細胞移植におけるHLA研究

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)

本邦では1990年代より骨髄バンクを介した非血縁者間造血細胞移植、臍帯血移植が行われるようになり、同種移植の数は年々増加している。近年では年間約3500例の同種移植が行われている。日本造血・免疫細胞療法学会と日本造血細胞移植データセンターは造血細胞移植登録一元管理プログラム (TRUMP) を用いて本邦の造血幹細胞移植を一元的に管理できるシステムを構築し、全国調査を実施している。原則として各移植施設で実施した自家・同種を含む全ての造血細胞移植を年に1回TRUMPに登録し、調査項目を随時アップデートしていくシステムである。TRUMPには2019年末時点で111,892件の造血細胞移植データが集積されている。

日本造血・免疫細胞療法学会では、移植成績の向上を目的として造血細胞移植一元管理委員会の下に疾患やテーマ別に23のワーキンググループが設置され、TRUMPで集積されたデータを用いた研究が進められている。ワーキンググループに所属するメンバーがprincipal investigatorとしてテーマに沿った研究課題を提案し、造血細胞移植一元管理委員会の承認を得て研究を実施する。本システムが構築された2010年以降、各ワーキンググループから新規研究が次々と提案され、数多くの造血幹細胞移植に関するエビデンスを作ってきた。

HLAと移植成績ワーキンググループには現在73名のメンバーが所属している。これまで、同種移植における患者及びドナーのHLAやKIRの意義に焦点を当てた48の研究課題が提案され、学会・論文発表を活発に行っている。

本シンポジウムでは、HLAと移植成績ワーキンググループで実施された研究内容を中心に活動内容を紹介する。

## 略歴 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) 准教授

1992年 愛媛大学医学部 卒業

1992年 琉球大学医学部附属病院第二内科にて研修、沖縄県内の病院勤務

1998年 愛知県がんセンター病院 血液化学療法部 レジデント

2000年 名鉄病院 血液内科 医師

2003年 名古屋大学大学院

2007年 愛知県がんセンター研究所 腫瘍免疫学部 リサーチレジデント

2009年 米国留学 Fred Hutchinson Cancer Research Center

2010年 藤田保健衛生大学医学部 血液内科学 講師

2016年 琉球大学大学院医学研究科 講師

2017年 琉球大学大学院医学研究科 准教授

現在に至る

## 【所属学会における資格及び役員・委員】

日本組織適合性学会 (評議員)、日本内科学会 (総合内科専門医)、日本血液学会 (血液専門医、血液指導医、評議員)、日本造血細胞移植学会 (造血細胞移植認定医、評議員)、日本輸血・細胞治療学会 (認定医)

## HLA不適合造血幹細胞移植におけるハプロタイプ適合性の意義

諫田 淳也

京都大学医学部附属病院 血液内科

同種造血幹細胞移植においては、免疫学的合併症のリスクを軽減するため、HLA-A, -B, -C, -DRB1座を適合させたドナーが第一選択となる。しかし、近年、GVHD予防法の改良により、そのリスクは軽減され、HLA不適合ドナーを用いた移植数が増加している。

HLA不適合“血縁者間”移植においては、少なくとも1ハプロタイプが一致するドナーから移植が実施されることとなるが、HLA不適合“非血縁者間”移植においては、ハプロタイプを共有しないドナーも候補として存在する。HLA不適合ドナー候補が複数ある場合に、HLA不適合数に加えてHLAハプロタイプを一致させるべきかどうかは明らかではない。

ハプロタイプ適合度の意義を明らかとするため、日本造血・免疫細胞療法学会HLAワーキンググループでは、臍帯血移植のデータを用いて、成人単一臍帯血移植を対象にハプロタイプ適合度の意義を検討した。日本人のハプロタイプ頻度より、ハプロタイプが高い確率で推定される1237例を対象とした。好中球生着率は、ハプロタイプ2本一致、1本一致、0本一致群でそれぞれ88%、82%、79%であった(P=0.008)。多変量解析では、ハプロタイプ0本一致群は、1本一致群と比較し、好中球生着が遅い傾向にあった(ハザード比0.88、P=0.087)。一方、ハプロタイプ2本一致群は有意に生着率は早かった(ハザード比1.39、P=0.005)。ハプロタイプ不一致は、生存には影響を及ぼさなかった。一方、ハプロタイプ2本一致群では有意に再発率が高かった。以上の研究結果から、従来の有核細胞数、CD34数やHLA不適合数に加えて、ハプロタイプの一一致度が生着に影響を及ぼす可能性が示された。臍帯血を選択する際には、ハプロタイプを合わせたほうが、より高い生着率が得られる可能性がある。少なくとも、各座において2アレル不適合が存在する場合は、ハプロタイプは一致しないため、避けた方がよい。また、ハプロタイプ2本一致は、再発リスクが上昇するため避けたほうがよい。

現在、同ワーキンググループでは、HLA不適合非血縁者間骨髄移植におけるハプロタイプ適合の意義に関して検討しており、本シンポジウムでも結果の一部を共有する予定である。

## 略歴 諫田 淳也

2000年 5月 京都大学医学部附属病院(研修医)  
 2001年 6月 大阪赤十字病院(血液内科レジデント)  
 2005年 4月 京都大学医学部附属病院 血液・腫瘍内科(医員)  
 2006年 4月 京都大学大学院医学研究科 血液・腫瘍内科学教室(大学院生)  
 2010年 4月 日本学術振興会 特別研究員(PD)  
 2010年 4月 デューク大学メディカルセンター細胞治療部門成人骨髄移植プログラム  
 2011年10月 自治医科大学附属さいたま医療センター血液科 客員研究員  
 2012年 4月 自治医科大学附属さいたま医療センター 血液科 講師  
 2016年 4月 京都大学医学部附属病院 血液内科 助教  
 現在に至る



## S4-3 シンポジウム4 「造血細胞移植における組織適合性研究 –エビデンス作りを目指して–」

## 造血細胞移植でのKIR/HLAは白血病の移植後再発を左右する

有馬 靖佳

神鋼記念病院 血液病センター

造血細胞移植におけるHLA適合とは何だろうか？ 一致と適合は違うのだろうか？

ドナーの細胞障害性T細胞(CTL)は、患者のHLAが異なれば攻撃し、GvHDを起こすしGvLも担う。が、KIR陽性NK細胞はCTLとは異なっている。標的からの活性化シグナルが閾値を超えてかつ抑制シグナルが不十分な際、NK細胞の攻撃が誘導される。造血細胞移植後にはKIR2DL1かKIR3DL1に由来の抑制シグナルが非常に重要で、患者にKIR2DL1リガンドが無い(∴ HLA-C1/C1)かKIR3DL1リガンドが無い(∴ 患者がHLA-Bw6/Bw6)だと、NK細胞にとってKIRリガンド不適合(∴ HLA不適合)となる。これはドナーと患者のHLAが完全一致であっても成立する。さらに不適合といっても、たとえばHLA-C1/C1患者にとってドナーが(1)HLA一致のHLA-C1/C1、(2)HLA不一致のHLA-C1/C1、(3)HLA-C1/C2、では差が生じていそうである。特に(3)の場合、ドナーKIR2DL1陽性NK細胞は、自らのKIRリガンド(∴ HLA-C2)との前もっての結合(『ライセンシング』と呼ぶ)を経験することによって、一段階上がった活性化状態にあると考えられる。

細胞療法として輸注したドナーNK細胞は、なぜか患者にGvHDをほとんど起こさない。一方で、ドナーNK細胞によるGvL作用に、移植医は期待を寄せる傾向にある。今回TRUMPのHLA一致移植に関する我々の統計学的な解析結果をご提示する。それによると『NK細胞のGvL関与』は、対象疾患によって様々であることが示唆されている。急性or慢性骨髄性白血病ではKIR2DL1リガンドを持たない腫瘍の再発を抑制する一方で、Ph陰性急性リンパ性白血病では腫瘍の再発を増加させるという驚きの解析結果だった。この現象は、活性NK細胞と白血病再発の間において、両者間の直接作用が重要なだけでなく、NK細胞による樹状細胞やCTLの傷害、サイトカイン産生とその抑制などといった間接的な影響も重要と考えると説明可能なのかもしれない。

我々の研究には統計研究ゆえの不確かさが存在することは確かだが、それでも『前処置としてのATG投与』、『患者年齢』、『CMV再活性化の有無』といった要因が、移植成績へ影響すると抽出された。一方で『骨髄か末梢血幹細胞か』、『血縁か非血縁か』、『フル移植かミニ移植か』といった要因は差を生じなかった。

今後これらの要因の関与・非関与の基礎的な裏付けとなる研究結果が出現し、新たなエビデンスが明らかになることに期待したい。

## 略歴 有馬 靖佳

1986年 神戸大学 医学部 卒業  
 1993年 京都大学大学院医学研究科博士課程 修了  
 1993-2003年 大阪赤十字病院 血液内科 医師  
 2003-2005年 大阪赤十字病院 血液内科 副部長  
 2005-2019年 北野病院 血液内科 部長  
 2019年- 神鋼記念病院 血液病センター センター長  
 現在に至る

## S4-4 シンポジウム4「造血細胞移植における組織適合性研究 –エビデンス作りを目指して–」

## ヒト急性GVHD組織におけるT細胞応答

村田 誠

名古屋大学大学院医学系研究科 血液・腫瘍内科学

同種造血幹細胞移植は難治性血液疾患に対する根治療法である。しかし、急性移植片対宿主病 (GVHD) により死に至ることもある。急性GVHDの発症機序は、主としてマウス移植モデルを用いた研究により、以下のよう理解されている。すなわち、ドナーT細胞が患者抗原提示細胞からアロ抗原刺激を受けて細胞傷害性T細胞となり、皮膚などの標的臓器に移動、浸潤し、組織を傷害することで、臓器障害が生じると理解されている。

ヒトの急性GVHD組織において、このアロ反応性ドナーT細胞は組織浸潤T細胞全体の9割以上を占めることもある。しかし、組織浸潤T細胞のレパトアの偏りとGVHD重症度との関係や、レパトアがGVHD治療に伴いどう変化するのかなどについては、生検時期や検体量に制約があるヒトGVHDではほとんど明らかにされていない。

ところで、急性GVHD組織浸潤アロ反応性ドナーT細胞クローンを、GVHD発症前に推定することができれば、例えば末梢血中のT細胞をモニタリングすることで、GVHDの発症を臓器障害が生じる前に (アロ反応性T細胞が増幅する段階で) 予測したり、GVHD治療効果をアロ反応性T細胞の増減といった別の指標で評価したりすることが可能になるかもしれない。ただし造血幹細胞移植において、アロ抗原反応性ドナーT細胞クローンをGVHD発症前に推定できるとの報告はまだない。近年、次世代シーケンサーの普及により、T細胞受容体 (TCR) 塩基配列を網羅的に決定することが比較的容易に可能となった。腎移植領域からは、患者とドナーのリンパ球混合培養を行い、得られた分裂患者T細胞のTCR V $\beta$  CDR3塩基配列を決定することで、移植腎の拒絶に関与するT細胞クローンを移植前に推定する試みが報告されている。

我々は上記のさまざまな視点から、ヒト急性GVHD組織におけるT細胞応答について解析を試みたのでその結果を紹介したい。

## 略歴 村田 誠

- 1992年 名古屋大学医学部 卒業
- 1992年 名古屋第一赤十字病院 臨床研修医、血液内科医員
- 1999年 名古屋大学大学院医学系研究科分子細胞内科学 入学
- 2000年 米国フレッド・ハッチンソン癌研究センター ポストドクトラルフェロー
- 2003年 名古屋大学大学院医学系研究科分子細胞内科学 修了
- 2003年 名古屋大学医学部附属病院難治感染症部 医員
- 2004年 名古屋大学医学部附属病院血液内科 医員、助手、助教、講師
- 2016年 名古屋大学大学院医学系研究科血液・腫瘍内科学 准教授

## S5-1 シンポジウム5 「DSA subclass and clinical outcome」

## 免疫グロブリンの構造と生理的役割

保田 朋波流

広島大学大学院医系科学研究科 免疫学

1890年代初頭、ベーリングと北里柴三郎は、ジフテリアや破傷風に免疫をもつ動物の血清中には、ヒトに感染したジフテリア菌や破傷風菌が産生する毒素に対抗する特異的な「抗毒素活性」が存在することを発見した。この活性は現在「抗体」と呼ばれる蛋白質に由来するものであり、この抗体が毒素に特異的に結合することで毒素の働きが無効化される。つまり「中和抗体」である。これらの抗体が免疫において決定的な役割を果たしていることはボルデによって、抗体と結合して病原性細菌を破壊する血清中の成分である補体が発見されたことによりさらに重要性が認識されることになった。エールリッヒは抗体をつくる細胞の表面には抗原と結合する側鎖が存在し、抗原が結合すると側鎖つまり抗体が大量につくられると考えた。抗原を鍵とするならば抗体は鍵穴であり、この特異性は化学的な性質で決まるだろうと述べている。この考え方は今日においてもほぼそのまま受け入れられ、抗体の構造や抗原-抗体反応の仕組みが明らかにされることで免疫学の理論として確立されてきた。そして病原体に対抗する抗体は、2021年の現在においてもなお、新型コロナウイルス感染症という巨大に膨張してしまったパンデミックを収束させる鍵となっている。ワクチンや中和抗体に関連した技術は今尚革新的技術が生まれ、感染症の克服に向けて大きな役割を果たしている。今後これらの技術をいかに活用して感染症を封じ込めることができるか、人類の英智が試されている。本演題では免疫グロブリンサブクラスの構造と生理的役割を中心に解説する。

## 略歴 保田 朋波流

- 1998年 九州大学大学院農学研究科 修士課程 修了
- 2000年 日本学術振興会特別研究員
- 2001年 東京医科歯科大学難治疾患研究所・助教
- 2003年 東京大学大学院医学系研究科 病因・病理学専攻 博士(医学)取得
- 2005年 理化学研究所免疫アレルギー科学総合研究センター・研究員
- 2008年 Harvard Medical School (Boston)・研究員
- 2009年 日本学術振興会海外特別研究員
- 2011年 Max Delbrück Center (Berlin)・研究員
- 2017年 九州大学 生体防御医学研究所・准教授
- 2019年 広島大学大学院医系科学研究科 免疫学・教授

**S5-2** シンポジウム5 「DSA subclass and clinical outcome」

## WAKFlow抗HLA抗体 サブクラス同定試薬の原理

川井 信太郎

湧永製薬株式会社 試薬・診断薬事業部

近年、抗HLA抗体のIgGサブクラスが移植結果に及ぼす影響について多くの報告がなされ、Donor specific antibody (以下、DSA) のサブクラスが補体結合性の高いIgG3やIgG1である場合は予後が悪く、補体結合性の低いIgG2やIgG4である場合は予後が良好であると多数報告されている。これらの報告では、各ラボで独自にサブクラスに特異的な抗体を購入して解析が行われているが、市販の各サブクラス特異的な抗体の一部は、目的と異なるサブクラスと交差反応することがある。そのため、抗HLA抗体のサブクラスを同定するための規格化された試薬が望まれている。

そこで、我々は、サブクラス間で交差反応を示さない特異的な抗体を用いて、サブクラス同定試薬を開発した。本発表では、サブクラス同定試薬の原理について説明する。

**略歴** 川井 信太郎

- 1983年3月 山梨大学工学部・工学研究科卒業
- 1983年4月 湧永製薬株式会社入社
- 1993年 PCR-MPH法を開発
- 1994年 PCR-MPH法をDRB1のタイピングに応用した試薬開発  
以後HLAタイピング試薬、抗HLA抗体検査試薬の開発に従事し現在に至る

## S5-3 シンポジウム5 「DSA subclass and clinical outcome」

## 臓器移植患者に対するLuminex法を用いた DSA-IgGサブクラス解析の経験

井手 健太郎<sup>1)</sup>、田中 友加<sup>1)</sup>、柏原 真由<sup>2)</sup>、山岡 愛子<sup>2)</sup>、  
野間 慎尋<sup>2)</sup>、周藤 聡美<sup>3)</sup>、川井 信太郎<sup>3)</sup>、大段 秀樹<sup>1)</sup>

1) 広島大学病院 消化器外科 移植外科

2) 広島大学病院 診療支援部

3) 湧永製薬株式会社

抗体関連型拒絶反応 (AMR) は臓器廃絶の主要な原因の1つであり、ドナー特異的抗体 (DSA) の存在はAMRのリスクを高める。しかしDSAのMFIとAMRの診断結果の相関性は高いとは言えず、実際、DSAが存在していても長期生着する症例もあり、臨床経過と必ずしも一致するとは限らない。このような現象には抗体量やエピトープに対する結合力のほか、DSAのIgGサブクラスが影響していると考えられている。IgGはジスルフィド結合の数、ヒンジ領域の長さの違いから、4つのサブクラスに分類され、補体結合活性はIgG3、IgG1サブクラスが強く、Fc-receptorとの結合性はIgG3、IgG1サブクラスが強いため、IgG3およびIgG1サブクラスの存在がAMRに関連すると予測される。

これまでのLuminexを用いたDSAのサブクラス解析では標準プロトコールはなく、施設間で抗体のクローンや添加方法、陽性コントロールやカットオフ値の設定など様々であったため、一定した見解を得ることが困難であった。今回、湧永製薬が開発したWAKFlow<sup>®</sup>HLA抗体サブクラス同定試薬を、当院で施行した移植症例に使用し解析した結果を報告する。

WAKFlowの蛍光値はLABScreenに比べて低い傾向にあり、LABScreenで5,6000程度のMFIであれば、WAKFlowでは陰性と判定される症例を散見した。またサブクラス解析結果では、ほとんどの症例がIgG1サブクラス優位で、IgG2およびIgG4サブクラスのみを有する症例は、今回の検討では数例認めのみであった。

試薬によって同じ血清に対する反応が異なることもあるため、抗HLA抗体特異性同定検査だけではなく、細胞での反応性も確認する必要がある。DSAのIgGサブクラス解析はAMRのリスク判定や治療介入の時期を決定する一助となり得ると思われる、今後も症例の蓄積が必要である。

### 略歴 井手 健太郎

1997年 広島大学医学部 卒業  
 1997年 広島大学医学部附属病院 第二外科 医員 (研修医)  
 1998年 県立広島病院 一般外科 研修医/レジデント  
 2000年 広島厚生連吉田総合病院 外科 医員  
 2002年 広島大学医学部附属病院 第二外科 医員  
 2006年 広島大学大学院 医歯薬学総合研究科 博士課程修了 博士 (医学)  
 2006年 土谷総合病院 人工臓器部 医長  
 2008年 広島大学病院 消化器・移植外科 助教  
 2017年 広島大学病院 消化器・移植外科 診療准教授  
 現在に至る

## S5-4 シンポジウム5 「DSA subclass and clinical outcome」

## 当院の肝移植症例抗ドナー抗体IgG subclass測定から得られた知見

江川 裕人<sup>1)</sup>、石塚 敏<sup>2)</sup>

1) 東京女子医科大学 消化器・一般外科

2) 東京女子医科大学 中央検査部 移植関連検査室

抗体関連拒絶に対する対策が臓器移植後の短期・長期成績に重要であることは今や常識である。その中で抗体測定は基本手技であり、術前・術後の抗ドナー抗体(D S A)のスクリーニング検査と同定検査が保険収載となっている。保険収載され実臨床での症例を積み重ねていく中で、D S Aの臨床へのインパクトを考える要素についてさらなる探索の重要性が明らかになってきた。H L Aクラスの差やM F Iで表される量的評価だけでなく、細胞障害機序である補体活性化のポテンシャルに注目すべきである。腎移植ではLefaucheurらが、C1q結合性Ig GとIg Gサブクラスの重要性を報告している。中でもC1q結合性Ig GとIg G3と急性抗体関連拒絶との関連を報告している。我々も、術前強度感作症例に対する減感作療法後の肝臓移植や術後de novo D S A症例で、C1q結合性Ig GとIg Gサブクラスを検討した。さらに当施設で、血液型不適合抗体におけるC1q結合性Ig GとIg Gサブクラスを測定する方法を開発し、実臨床で検証している。検証中途ではあるが、これまでの知見について情報を共有し、皆様のご批判を乞う。

## 略歴 江川 裕人

東京女子医科大学 消化器病センター 外科 教授

昭和57年 京都大学医学部卒業

平成 4年 京都大学大学院医学研究科博士課程終了

昭和57年 京都大学医学部外科入局

昭和58年 香川県坂出市回生病院外科 医員

昭和61年 国家公務員等共済組合連合会 長尾病院・新香里病院外科 医員

平成 4年 米国 カリフォルニア州 CPMC 移植外科研究員

平成 6年 京都大学医学部 医員

平成 9年 同 助手

平成11年 同 講師

平成14年 同 助教授(准教授)

平成21年 朝日大学村上記念病院 教授

平成23年 東京女子医科大学 消化器病センター 外科 臨床教授

平成26年 同 教授



## S5-5 シンポジウム5 「DSA subclass and clinical outcome」

## ABO血液型不適合腎移植に起因する急性抗体関連型拒絶反応 (ABMR) の移植前リスク評価におけるIgGサブクラスおよびC1qの潜在的価値

三輪 祐子<sup>1)</sup>、岩崎 研太<sup>1)</sup>、岡田 学<sup>2)</sup>、渡井 至彦<sup>2)</sup>、岩瀬 勇人<sup>3)</sup>、  
長坂 隆治<sup>3)</sup>、奥村 真衣<sup>4)</sup>、安次 嶺聡<sup>4)</sup>、石山 宏平<sup>4)</sup>、小林 孝彰<sup>4)</sup>

- 1) 愛知医科大学医学部 腎疾患・移植免疫学寄附講座
- 2) 名古屋第二赤十字病院 移植外科・内分泌外科
- 3) 豊橋市民病院 移植外科
- 4) 愛知医科大学医学部 腎移植外科学講座

【背景・目的】ABO血液型不適合腎移植 (ABO-i) の成績は向上し、現在解決すべき課題は急性抗体型拒絶反応 (ABMR) と、過剰免疫抑制による感染症である。我々は、移植後のABMRを回避し、感染症を抑え、移植腎の免疫順応 (accommodation) を引き出す、ABO-iプロトコル適応基準を置くために、レシピエントにおける移植前検体を用いたABMRのリスク評価を行った。

【方法】傾向スコアマッチングにより抽出したABO-iレシピエント血清42検体 (ABMR =14, non-ABMR=28) 抗A抗体価は、赤血球凝集反応と赤血球FCM法を用い、total IgG, IgM, IgGサブクラス測定、C1q assayを行った。

【結果】total IgG, IgMの中央値は、ABMR群に比較して、non-ABMR群が高かったが、有意差はなかった。(IgG:p=0.072, IgM:p=0.107) またIgGサブクラスは、抗A抗体価において、中央値の分布はIgG2>IgG1>IgG3>IgG4であった。また、ABMR群とnon-ABMR群の比較では、ABMR群が、中央値において高かったが、単独では有意差を認めなかった。(IgG1:p=0.081, IgG2:p=0.072, IgG3:p=0.862, IgG4:0.132) 一方C1q assayは、C1q (IgG+IgM), C1q-DTT (IgG) の陽性率 (%) は、C1q: (ABMR=41.1%, non-ABMR=10.1% P=0.055) cut off 値33.3%, C1q-DTT: (ABMR=9.6%, non-ABMR=6.2% P=0.039) cut off値7.5%であった。

【結論】ABO-iにおいて、IgG サブクラスは、単独では、ABMRのリスク因子にはならないが、IgGサブクラスを反映するDTT-C1qはABMRのリスク因子になることが示された。上記の結果より現在ABO-iプロトコルとしてIgG 32倍以下、C1q-DTT 7.5%以下の場合リツキサン投与 (freeおよび1回, 血漿交換 (DFPP) を2回施行する、脱感作減量プロトコルを実施している。今後このプロトコルを用いた症例の詳細な解析が必要と思われる。

### 略歴 三輪 祐子

- 1993年 3月 神戸大学医療技術短期大学部衛生技術学科 卒業
- 1993年11月 名古屋大学医学部第二外科 移植研究室 実験助手として勤務
- 2005年 4月 名古屋大学大学院医学研究科入学 生物化学分子生物学専攻
- 2009年11月 名古屋大学大学院医学研究科 医学博士号 取得
- 2009年11月 名古屋大学大学院医学研究科 免疫制御学寄附講座 ポスドク
- 2012年 4月 名古屋大学大学院医学研究科 移植免疫学寄附講座 研究員
- 2015年 4月 名古屋大学大学院医学研究科 消化器外科受託研究プロジェクト 特任助教
- 2016年12月 愛知医科大学医学部 消化器外科 (腎移植外科) 特別研究助教
- 2016年 4月 愛知医科大学医学部 腎疾患・移植免疫学寄附講座 助教
- 現在に至る。





抄録

---

学会賞受賞講演



## HLAと疾患感受性

### HLAに学ぶーゲノム多様性と疾患感受性ー

徳永 勝士

国立国際医療研究センター ゲノム医科学プロジェクト

私は大学院において各種の補体系タンパクの遺伝的多型をテーマとした。続いて6番染色体上で補体第2成分(C2)、第4成分(C4)、B因子(BF)をコードする遺伝子群と連鎖するHLA遺伝子群の多様性と機能に興味を惹かれ、十字猛夫先生の研究室に出入らせていただいてHLAの基礎を学んだ。1987年のオーストラリア滞在中に開始したパルスフィールドゲル電気泳動法を用いたHLA領域の大規模なゲノム構造解析によって、それぞれのHLA-DRグループは一定の遺伝子数とゲノムサイズを持つことを示した。帰国後の1988年にPCRを用いるHLA-DNAタイピング法を開始し、新しい方法の開発にも参加した。その後は新規アリルを報告するとともに、骨髄バンクのドナータイピングや、各種自己免疫疾患などさまざまな疾患とHLA遺伝子多型の関連解析に適用した。日本が1991年に主催した国際組織適合性ワークショップ・会議では、補体部門の責任者を務めるとともに、血清学、DNA解析、データベース構築などの部門の活動にも参加して、海外の研究者と交流したことは強く記憶に残っている。一方で、HLA遺伝子群の多型に見られる集団差を活かして日本人や近隣集団の集団遺伝学的な解析も行なった。このようにヒトゲノム中で最高度の多様性を示すHLA遺伝子群の研究で得た経験は、その後2006年以降のゲノム全域を対象とした各種の多因子疾患感受性や薬剤応答性に関連する遺伝子多型の探索研究(GWAS)に大いに役立った。これまで数多くの疾患について国内外の共同研究者の協力を得てGWASを行ってきたが、その多くの結果からHLA遺伝子群の重要性を再確認している。近年はGWASのSNPデータからのHLA imputationや、次世代シーケンサーを用いたHLA遺伝子群の全長解析による高精度タイピング、さらに全ゲノムシーケンス解析に基づいて疾患関連研究を進めている。最後に、ご指導をいただいた先生方、および共同研究をしてきた多くの先生方に深く感謝いたします。

#### 略歴 徳永 勝士

1977年 東京大学 理学部 卒業  
 1982年 東京大学 理学系大学院 博士課程単位取得後、学術振興会 奨励研究員  
 1983年 東京大学 理学部 助手  
 1989年 東京大学 医学部 助手  
 1992年 日本赤十字中央血液センター 研究部 課長  
 1995年 東京大学 大学院医学系研究科 教授  
 2019年 国立国際医療研究センター 研究所 プロジェクト長  
 現在に至る





抄錄

---

教育講演



## EL1-1 教育講演 (Advanced Stage)

## 腎臓移植後の新生抗HLA抗体

石田 英樹

東京女子医科大学 泌尿器科講座 移植管理科

さまざまな抗体検査の開発および進歩は、抗HLA抗体の正確な同定と移植後の腎臓に起きる抗体関連型拒絶反応との関連性をより明確にした。抗体産生、すなわち、感作状態の強さを階層化しその原因を究明することは、患者の免疫学的な背景を知るうえできわめて重要である。抗体が産生される要因としては、過去の移植歴、妊娠歴、輸血歴などがありこの順番に抗体が多く産生される。抗体の量が多くなるにしたがって移植を成功に導くことはより困難となり、強力な脱感作療法(抗体除去法)が必要となる。このような移植前よりすでに存在する抗体を既存抗体と分類する一方で、移植をしたことによって産生される抗体は新生抗体と呼ばれる。移植後半年から3年くらいの間に全患者の20~30%程度の患者に新生抗体は認められるようになる。新生抗体が産生される要因としては、①患者の服薬不遵守、②医療側の無理な免疫抑制剤の減量、③患者に合併した重症感染症、などがあると考えられている。

この教育講演では、移植後に産生される新生抗HLA抗体についてのお話をしたい。腎臓移植後に現れるさまざまな新生抗体と移植腎への影響の実際、新生抗体が産生される患者の危険因子、新生抗体ができたときの治療法、ならびに、新生抗体の予防治療の可能性、などについて触れてみたい。

## 略歴 石田 英樹

1987年 北海道大学医学部卒業、同年女子医大腎臓病総合医療センター外科入局  
 1996年~1998年  
     イギリスケンブリッジ大学外科にて異種移植の研究(拒絶されないプタの作成に従事)  
 1998年 帰国後、女子医大泌尿器科助手  
 2005年 同 講師  
 2008年 同 准教授  
 2013年 同 臨床教授  
 2015年 同 診療部長  
 2017年 移植管理科、泌尿器科(兼務)教授

## 【資格】

東京女子医科大学 医学博士  
 日本泌尿器科学会 専門医、同 指導医  
 日本透析医学会 専門医、同 指導医  
 日本臨床腎移植学会 認定医  
 日本移植学会 移植認定医  
 日本外科学会 認定医

## 【所属学会】

日本泌尿器科学会、日本透析医学会、日本外科学会、日本移植学会、日本組織適合性学会、  
 日本腎臓学会、日本臨床腎移植学会、アメリカ移植学会、国際移植学会、日本免疫学会

## E11-2 教育講演 (Advanced Stage)

## HLA多様性とリウマチ性疾患の関連

土屋 尚之

筑波大学医学医療系 分子遺伝疫学研究室

強直性脊椎炎、ベーチェット病、全身性エリテマトーデス、関節リウマチをはじめとするリウマチ性疾患は、1970年代初頭からHLAとの関連が多々報告され、おそらくHLAとの関連が最も研究されてきた疾患群の一つと思われる。いくつかの疾患では、診断基準や分類基準にもHLAの記載がみられる。

強直性脊椎炎や反応性関節炎ではHLA-B\*27、ベーチェット病ではHLA-B\*51の顕著な関連が認められ、これらのアレル頻度の集団差が発症率の集団差にも影響していると思われる。いずれも、HLA-class Iの抗原提示において機能するERAP遺伝子の多型との遺伝子間相互作用が報告されている。

全身性エリテマトーデスでは、ヨーロッパ系集団においてさまざまな自己免疫疾患の感受性との関連が知られているDRB1\*03:01ハプロタイプの関連に加え、各集団において、DR\*15グループの関連が知られており、日本人集団ではDRB1\*15:01ハプロタイプの関連が検出される。DRB1\*03:01はヨーロッパ系集団において補体C4A欠失と連鎖不平衡にあり、最近、アフリカ系集団における解析により、C4のコピー数多様性が一義的である可能性が報告されている。

関節リウマチでは、DRB1\*04:01やDRB1\*04:05などにみられるアミノ酸配列モチーフである“shared epitope”の関連が各集団において認められる。近年、大規模に行われたゲノムワイド関連研究のデータを利用したHLA imputation法により、アミノ酸レベルでの解析が施行され、shared epitopeがアップデートされるとともに、HLA-DR以外の座位においても関連が報告されている。

抗好中球細胞質抗体 (ANCA) 関連血管炎は、近年患者数が増加している難治性膠原病であるが、北部ヨーロッパ系集団に多いサブセットであるPR3-ANCA陽性群ではDPB1\*04:01、日本人集団において大部分を占めるMPO-ANCA陽性群ではDRB1\*09:01-DQA1\*03:02-DQB1\*03:03ハプロタイプの関連が検出される。

MHC領域には、HLA座位以外の領域も含め、複数の独立のバリエーションが関連することが報告されている。これらの関連の分子機構は未確立であるが、提示される抗原ペプチドの特異性に加え、mRNAあるいは蛋白質レベルでのHLA分子の発現との関連の可能性も指摘されている。

本教育講演では、時間の許す限り、これらの知見や、他のリウマチ性疾患に関する知見を概説したい。

## 略歴 土屋 尚之

1983年 3月 東京大学医学部医学科卒業  
 1985年 6月 東京大学医学部内科物理療法学教室医員  
 1987年 7月 Research fellow University of New Mexico, Department of Medicine  
 1988年 5月 Research fellow University of Florida, Department of Medicine  
 1990年 8月 東京大学医学部内科物理療法学教室助手  
 1996年 6月 東京大学大学院医学系研究科人類遺伝学分野助手  
 1997年 8月 東京大学大学院医学系研究科人類遺伝学分野助教授  
 2006年10月 筑波大学大学院人間総合科学研究科社会環境医学専攻教授  
 2011年10月 筑波大学医学医療系教授 (組織改編による名称変更)  
 現在に至る



## EL2-1 教育講演 (HLA認定技術者講習会)

## 基礎知識：認定制度試験問題 ー解説とポイント整理ー

成瀬 妙子

長崎大学 熱帯医学研究所 原虫学分野

日本組織適合性学会では、組織適合性検査の技術標準、知識の向上を目的とした認定制度を設けており、本年で発足20年を迎える。技術者認定においては毎年の大会時に筆記試験と、指導者にはさらに面接試験を実施している。近年の組織適合性検査および知識の重要性は増すばかりで、最近の認定試験受験者数の増加がそのニーズを物語っている。

移植時のHLAタイピングのみならず、組織適合性の応用範囲は多岐に亘るため、筆記試験の出題もまた基礎から臨床応用まで広範囲におよぶ。認定制度委員会内に設置されている試験問題検討部会では、大会会場での本試験に合わせて模擬試験を同時実施し、その結果を分析して試験問題のフィードバックに繋げてきた。2013年からは模擬試験での正答率40%未満の問題を取り上げて難問解説を行っている。また、2017年からは受験者の要望に応える形で本教育講演にて毎年難問解説を行い好評を得てきた。

2020年度より、木村彰方前部会長に代わって当職を拝命し、私が難問解説に挑戦することとなったが、大会は延期、さらに模擬試験も中止となった。幸いにも本試験は多くの関係者の熱意でなんとか実施にこぎつけることができたことから、今回は2019年度の模擬試験に加えて昨年度の本試験についても併せて難問解説を行いたい。

2019年度の模擬試験について考察すると、基礎知識に関する問題での正答率が低い傾向にあった。これは経験や実務が比較的浅い会員が受験を希望しているように読み取れる。本講演は、JSHI初のオンライン開催でもあることから、模擬試験の機会が減少している受験者の方々への一助となるよう、オンラインでの特性を活かして、試験問題のポイント整理も行う予定である。

## 略歴 成瀬 妙子

2000年 慶応義塾大学文学部 卒業 (史学士)  
 2003年 大阪市立大学大学院医学研究科 血液病態診断学 専攻生 博士 (医学)  
 1988年 兵庫県赤十字血液センター 検査課 主事  
 1992年 東海大学医学部分子生命科学系 研究員  
 2000年 東海大学医学部 特定研究員  
 2003年 東海大学医学部 奨励研究員  
 2006年 東京医科歯科大学難治疾患研究所 分子病態分野 特任助教  
 2014年 東京医科歯科大学難治疾患研究所 分子病態分野 プロジェクト助教  
 2018年 東京医科歯科大学難治疾患研究所 助教  
 2019年 長崎大学熱帯医学研究所 助教  
 現在に至る

## EL2-2 教育講演 (HLA認定技術者講習会)

## HLA-DNAタイピング検査技術

東 史啓

日本赤十字社 血液事業本部

HLAは同種(アロ)抗原性を示し、移植および一部の輸血時の適合性に影響を及ぼすことが知られていたため、半世紀前には個人のHLA型を決定(タイピング)することが試みられていた。かつては経産婦から得られた反応性確認ずみの抗血清と、被験者リンパ球との反応を用いた血清学的タイピング(LCT法)を行っていたが、分子生物学的な知見ならびに技術発展によりHLA遺伝子配列からアレルを決定する「DNAタイピング」が可能となり、現在の主流となっている。

1990年以降のPCR技術の普及と試薬キットの市販化により、DNA検査は臨床検査で身近なものとなったが、HLA遺伝子のタイピングはその複雑かつ膨大な多様性により、長らくDNA検査の中でも難易度が高く、またそれを解決するために様々な手法が開発されてきた。現在は主にSSP法、SSO (Luminex) 法、SBT法、そしてNGS-SBT法が研究や検査現場で用いられ、迅速性・多数検体処理能力・解像度・コスト等、それぞれに長所をもつことから、移植・輸血臨床現場、ドナー登録、研究など目的に応じて各種技術が使い分け、もしくは併用されている。

正確なタイピング結果を得るには、用いる検査法の原理を担当者が理解したうえで、適切なDNA試料の品質確保、機器の精度管理、確実な操作、そして得られた結果の正しい解釈が必要となる。特に結果解釈においては、血縁者間でのハプロタイプとその遺伝関係や、人種間でのアレルおよびハプロタイプ頻度の差を考慮し、結果の蓋然性の確認も必要となる。加えて臨床現場では求められるHLA適合性のレベルにも差があることから、目的に合わせた適切な検査法を選択したうえで、タイピング結果が内包するAmbiguityを踏まえて、検査結果でわかること／わからないことを必要に応じて医師へ伝えることも求められる。

NGS-SBT法の実用化により、HLA遺伝子の全エクソンに留まらず、イントロンや遺伝子両末端の非翻訳領域まで配列決定が可能となり、従来技術で課題となっていた非発現(Null)アレルや、Ambiguityも解消されつつある。さらにHLAタイピングは輸血・移植領域だけでなく、免疫療法での薬剤選択や、疾患関連性、薬剤副作用、感染防御といった分野の理解と対策・予防にもつながる技術であることから、今後もその重要性は高まると考えられる。

## 略歴 東 史啓

1996年 信州大学農学部 卒業  
 1998年 奈良先端科学技術大学院大学バイオサイエンス研究科 博士前期課程(修士) 修了  
 1999年 株式会社ゲノムサイエンス研究所に入社  
 2004年 G&G サイエンス株式会社に合併・社名変更 グループリーダー  
 2005年 株式会社医学生物学研究所に出向 グループリーダー  
 2009年 株式会社医学生物学研究所に入社 グループリーダー  
 2010年 東京都赤十字血液センターに入社  
 2011年 関東甲信越ブロック血液センターに組織変更  
 2013年 関東甲信越ブロック血液センター埼玉製造所に異動  
 2015年 関東甲信越ブロック血液センターに異動  
 2016年 関東甲信越ブロック血液センター 検査部検査三課長  
 2019年 日本赤十字社血液事業本部に異動 技術部造血幹細胞業務課長  
 現在に至る

## EL2-3 教育講演 (HLA認定技術者講習会)

## 臓器移植のための免疫プロファイリングと免疫モニタリング

大段 秀樹

広島大学大学院 消化器・移植外科学

優れた免疫抑制薬の開発とともに臓器移植の成績は改善して来た。しかし、服薬管理が十分になされていても、一定の確率で拒絶反応は発症する。また、非特異的な免疫抑制に起因する感染症や、長期的には悪性腫瘍の罹患の問題も解決されていない。我々はレシピエント個人にとって必要最小限の免疫抑制療法を実践する目的で、carboxyfluorescein diacetate succinimidyl ester (CFSE) 細胞質染色とマルチパラメーターフローサイトメトリーを応用したmixed lymphocyte reaction assay (以後、CFSE-MLRと略す)を開発した(ドナー/レシピエントのリンパ球を混合培養し、T細胞のフェノタイプ別に増殖指数を定量化するもの)。2005年以降に経験した肝移植及び腎移植(各200例以上)の全症例に対し、定期的にMLRを施行し、免疫モニタリングに基づくfine tuningにより免疫抑制薬の投与量の最適化に努めて来た。その結果、アロ応答の抑制に必要な免疫抑制薬の血中濃度や投薬量は、個体によってかなり異なることが判明した。

CFSE-MLRは放射性同位元素を用いないものの、細胞培養とフローサイトメトリーの技術を要するため、臓器移植の全症例にルーティン免疫モニタリングとして普及することは期待し難い。そこで、画一的な免疫抑制療法では拒絶や感染症の発症リスクが懸念される免疫学的高リスク症例を免疫機能分子のゲノム情報を基盤として抽出し、CFSE-MLRによって重点的に個別化免疫抑制療法を適用することが現実的であると考え、臓器移植成績に関連する免疫関連分子の候補遺伝子多型を包括的に解析している。その中で、レシピエントのFcγR遺伝子FCGR2A(rs 1801274) [131 H/R]とFCGR3A(rs396991) [158 F/V]の一塩基多型(SNP)が、肝移植患者の敗血症及び腎移植患者の尿路感染症の発症と起因菌に有意に関連すること、そして、FOXP3プロモーター領域(rs3761547) [33499 A/G]のSNPが、肝移植レシピエントは、急性拒絶反応の治療として行われるステロイドパルス療法に感受性に関連することなどを報告して来た。

## 略歴 大段 秀樹

1988年 広島大学 医学部 医学科 卒業  
 1988-1992年 県立広島病院 医員  
 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  
 1997-2000年 ハーバード大学/マサチューセッツ総合病院 留学  
 2000-2003年 広島大学医学部附属病院 医員  
 2002-2007年 広島大学医学部附属病院 助手  
 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年- 同上(現: 医系科学研究科 消化器・移植外科学) 教授  
 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  
 2018-2019年 広島大学院 医歯薬保健学研究科長 兼任  
 2019-2021年 広島大学 副学長 広島大学院 医系科学研究科長 兼任  
 2021年- 広島大学 副学長(研究開発担当) 兼任



抄録

---

共催セミナー



## LS1-1 共催セミナー1

## 信頼されるHLA検査室を目指して ～HLA検査室立ち上げからこれまでの歩み～

吉田 雅弥

熊本赤十字病院 検査部

移植医療に組織適合性検査は欠かせない検査である。移植の可否に限らず、移植後のフォローアップ検査など、需要は高まっている。しかしながら、臨床検査領域の中で組織適合性検査は専門的な知識と技術が要求されるため、移植医療機関の中でも院内で実施する施設は少ない。また、移植術に組織適合性検査の費用が含まれていること、依頼件数が少ないこと、ランニングコストが高いことで院内測定を見送っている施設もある。2018年度よりすべての臓器移植において、移植後の抗HLA抗体検査が保険収載されたことで組織適合性検査の院内測定を検討する施設が増加してきている。当院は2011年に移植医の要望を受けて院内測定を検討したが、当時は抗HLA抗体検査の保険収載がなく、導入予定機器が高額であった。費用面が問題視されたが、導入予定機器で組織適合性検査以外の測定可能項目について、院内測定を開始することで解決することができた。その他にも人員の問題、技術面の問題など多くの課題が挙げられたが、院内外の協力を得ることで乗り越えることができた。2015年度から組織適合性検査を院内導入し、測定件数は年々増加している。院内測定は検査室が移植医療に大きく関わる機会を作り、多職種との連携が強化されるなど、多くの効果が認められた。今回、院内で実施するために取り組んできた内容を「人員・導入費用・検査精度」に分けて紹介するとともに今後の展望・課題についても共有させていただきたい。



**LS2-1** 共催セミナー2

## **Scisco Genetics Inc., a product and services company toward understanding immune response genetics.**

Daniel E Geraghty, Wyatt Nelson, Chul-Woo Pyo, Ruihan Wang, Akiko Ishitani

Scisco Genetics Inc., Seattle WA; Scisco Genetics Japan, Kobe

A detailed understanding of immune response genetics and its causal relationship to disease promises to significantly impact health outcomes. Scisco Genetics was formed with the goal of breaking down the technical barriers for characterizing complex genetics toward building models that can use immune genetics to guide healthcare practices for the general public.

The core technologies we have developed include a next generation sequencing library preparation system that can be applied to any gene system that has a population reference data set.

The key components of our ScisGo technology include

- (1) the ability to apply and generate reference data sets for any gene system
- (2) customized applications of our amplicon-based NGS technology
- (3) cloud-based infrastructure for high-throughput, multi-tenant genetic data analysis and data storage.

Scisco Genetics currently employs these components to offer services for low-cost high-resolution genotyping of

HLA : high-resolution HLA typing

KIR : KIR gene typing, Haplotype typing, Allele typing

MICAB : MICA, MICB typing

FcGR : Fc gamma receptor polymorphisms

Chimerism : high resolution determination for single or multi-donor

Ancestry : determination of closest ancestral population relationship

Analysis is carried out under high stringency laboratory procedures supporting both clinical and research needs.

To enable other laboratories with these technologies directly, Scisco produces and sells ScisGo kits that provide low cost, user-friendly, high-resolution HLA typing and multi-donor Chimerism determination. These systems are currently in use in clinical laboratories supporting hematopoietic cell transplants (HCTs) and in laboratories conducting research on disease associations and immunotherapies.

Here we present a brief summary of the company's structure and activity and introduce two efforts that have used both Scisco generated data and products, together demonstrating the use of Scisco services and kits.

## Next-generation HLA alleles & KIR copy number imputation system

Seik-Soon Khor (Charles)

国立国際医療研究センター ゲノム医科学プロジェクト

Imputation of human leukocyte antigen (HLA) alleles and killer cell immunoglobulin-like receptors (KIR) copy numbers from SNP microarray dataset is appealing due to the strong associations of HLA & KIR in human diseases, the abundance of readily available genome-wide association study (GWAS) dataset and low technical knowledge requirement for HLA/KIR. The high level of both allelic and gene copy number polymorphism of HLA & KIR may have resulted from selection pressure driven by exposure to a wide variety of diseases, possibly in parallel with or causally related to selection pressure underlying HLA polymorphism. Indeed, coordinated KIR-HLA associations have been detected with HIV infection, hepatitis C infection, human papillomavirus (HPV) induced cervical cancer, psoriatic arthritis and type 1 diabetes.

With the recent advancement of next-generation sequencing (NGS) technology, HLA can now be characterized up to 4-field resolution covering all variations in the HLA alleles including exons& introns, 5'UTR and 3'UTR. On the other hand, KIR can be characterized to high resolution including KIR gene copy number (CP), KIR haplotypes and KIR allele types. However, HLA & KIR gene detection is currently very limited when examining genome-wide SNP data from GWAS studies using conventional computational methods, despite the high-density SNP coverage.

Thus, we developed a new methodology named HIBAG (HLA Genotype Imputation with Attribute Bagging) & KIBAG which enables a rapid and inexpensive way to determine HLA & KIR information from a GWAS dataset. KIR copy number and 3 and 4-field HLA typing were performed by Scisco Genetics using their ScisGo genotyping technology. SNP information of these samples was determined by a combination of commercially available genotyping platforms. Both internal validation and external validation achieved an average accuracy of > 95% across 8 HLA genes and 16 KIR genes. Specific HLA alleles frequencies divergence were observed at 3-field and 4-field resolution, these patterns emphasize the importance of NGS-based HLA typing in which higher resolution HLA typing may elucidate the clinical significance of variation in non-coding regions.

## LS2-3 共催セミナー2

## 次世代シーケンサーを用いた簡便かつ迅速なHLAタイピングキット ～ScisGo HLA v6～の紹介

小川 貴裕

湧永製薬株式会社 試薬・診断薬事業部

近年の次世代シーケンシング(NGS)技術の発展に伴い、各社からHLA遺伝子解析用NGS試薬が販売されている。これらの試薬の登場によりPCR-SSO法(Luminex法)の課題であるCis-Trans phase ambiguityが大きく改善され、タイピング精度が飛躍的に向上している。一方で、多くのNGSによるHLAタイピング法は、SSO法に比べて、操作が煩雑であること、シーケンス結果を得るまでに時間が掛かること、試薬コストが高いことなどが、ルーチン検査応用への課題であると言われている。

しかし、Scisco Genetics社のNGS用HLAタイピング試薬であるScisGo HLA v6はこれらの問題点を解決している。このシステムはHLA-A, B, C, DRB1,3,4,5, DQA1, DQB1, DPA1, DPB1の計11-locus について、全 exon と intron (第3区域以上 typing を可能にする) を含む400～500bpsのPCR増幅産物(Amplicon)を作製し、このAmpliconをsequenceし(Illumina社のMiSeq)、HLA型を決定する試薬キットである。

多数のAmplicon毎にPCRすることから、仮にいずれかのexonで一方のアレルの増幅不良が起こったとしても、homozygoteと誤判定される可能性は極めて低い。また、各exonのプライマーセットに加えて、多数のintron解析用プライマーも加えられており、exon間のphase ambiguityを減らすことが可能となっている。最終的に各プライマーセットが4つのセットにまとめられ、96ウェルフォーマットで一度に24検体の解析が可能である。

また、検体数が少ない場合、残りの試薬は冷凍保存でき、そのプレートを再度使用できる。

所用時間はPCR開始からMiSeqでのシーケンス開始まで手技約2時間以内とPCR3時間半の合計5時間半で行うことができ、手技の難易度はSSO法とほぼ同程度である。それにも拘わらず、ほとんどのambiguityを除去でき、SSO法とは比較にならない程解析レベルは高い。

シーケンス後のデータ解析もScisco Genetics提供のソフトウェアGeMS-UIにより各自のパソコン等により簡便に30分ほどで実施でき、タイピング結果、各exonのリード数、確定塩基配列などの情報が分かりやすく表示されている。

このように、ScisGo HLA v6キットは、短時間かつ簡便な操作で再現性の高い結果が得られるため、ルーチン検査に適した試薬であると言える。

## LS3-1 共催セミナー3

## エピトープの基礎から臨床応用まで ～抗HLA抗体検査データをより意味のある解釈へ～

吉田 雅弥

熊本赤十字病院 検査部

抗HLA抗体検査は臓器及び造血幹細胞移植において一般的に行われる検査となった。しかしHLAの多様性により、産生される抗HLA抗体は多種多様であり、他の臨床検査と比較して結果の解釈が非常に困難とされている。その結果を解釈する補助として最近ではエピトープの概念が利用されている。また、症例によっては、抗HLA抗体が補体結合性であるか否かを判断することによって解釈が容易になることがある。本講演の前半ではエピトープの概念や補体結合性抗HLA抗体を検査する意義について解説する。後半では、エピトープ解析や抗HLA抗体の補体結合性検査結果を結果解釈に使用した症例報告を予定している。

症例報告では、妊娠・出産を契機に産生したと推測される抗HLA抗体によって、腎移植可否及びドナー選択に悩んだ事例を紹介する。本邦においては生体腎移植が圧倒的に多く、ドナー候補者も限られているため、レシピエントがドナー特異的抗体 (Donor Specific Antibody; DSA) を保有していても脱感作後に移植する症例があり、DSAが高力価の場合、移植を諦めざるを得ないこともある。今回、レシピエントは3名のドナー候補者すべてに対してDSAを保有していたが、エピトープ解析の他、補体結合性の抗HLA抗体を検出するためにC1qScreenを追加したことでドナー選択に有用な情報を移植医に報告することができた。本症例を通じて、抗HLA抗体検査に限らず、エピトープ解析の他、CDCやFCXMの解釈についても共有したい。



抄 錄

---

學術獎勵賞候補口演





## 日本人の後天性血栓性血小板減少性紫斑病患者における疾患感受性HLAアレルの同定及び高親和性ADAMTS13ペプチドの*in silico*解析

○酒井 和哉<sup>1)</sup>、桑名 正隆<sup>2)</sup>、田中 秀則<sup>3)</sup>、細道 一善<sup>4)</sup>、宮寺 浩子<sup>5)</sup>、松本 雅則<sup>1)</sup>

- 1) 奈良県立医科大学 輸血部
- 2) 日本医科大学 リウマチ・膠原病内科
- 3) HLA研究所
- 4) 金沢大学医薬保健研究域医学系 革新ゲノム情報学分野
- 5) 筑波大学 遺伝医学

【目的】致死性血栓症である後天性血栓性血小板減少性紫斑病 (TTP) ではADAMTS13に対する中和抗体が産生されており、自己免疫性疾患と考えられている。自己抗体を産生する多くの自己免疫性疾患では、複数のHLAが疾患感受性に関与すると報告されている。今回、日本人後天性TTP患者における疾患感受性HLAの同定を行った。

【方法】我々は日本人後天性TTP患者52名を対象とし、次世代シーケンサーを用いたHLA解析を行い、健常人とのアレル頻度を比較した。次に、*in silico*ペプチド結合予測モデル (NetMHCIIpan) を用いて、高親和性ADAMTS13ペプチド配列を推測した。

【結果・考察】後天性TTP患者では健常人と比較して有意にDRB1\*08:03のアレル頻度が高い (17.3% vs 6.4%, オッズ比3.06, 補正p値0.005) ことが示された。一方、白人で報告されているDRB1\*11 (DRB1\*11:01) のアレル頻度は健常人とTTP患者間で有意差はなかった。これらの結果より、日本人の後天性TTP患者では白人で報告されているDRB1\*11:01ではなく、日本人特有のDRB1\*08:03がTTPの疾患感受性HLAとして同定された。また、白人のDRB1\*11に関する基礎研究からDRB1\*11を有する患者の樹状細胞は、ADAMTS13のCUB2ドメインに由来するペプチドFINVAPHARを認識し、CD4<sup>+</sup>T細胞の活性化に関与することが報告されている。DRB1\*08:03およびDRB1\*11:01に由来するDR分子のペプチド結合モチーフとADAMTS13ペプチドの親和性を網羅的に解析したところ、DRB1\*11:01およびDRB1\*08:03より発現されるDR分子は異なる結合モチーフを呈しながらも、共通のペプチドLFINVAPHARを強く認識することが示された。

## 腎移植後患者における新規ドナー特異的抗体産生リスク予測のためのT細胞およびB細胞エピトープ解析

○坂本 慎太郎<sup>1,2)</sup>、岩崎 研太<sup>3)</sup>、友杉 俊英<sup>4)</sup>、M. Niemann<sup>5)</sup>、  
E. Spierings<sup>6)</sup>、三輪 祐子<sup>3)</sup>、堀見 孔星<sup>1)</sup>、武田 朝美<sup>7)</sup>、  
後藤 憲彦<sup>8)</sup>、鳴海 俊治<sup>4)</sup>、渡井 至彦<sup>4)</sup>、小林 孝彰<sup>1)</sup>

- 1) 愛知医科大学 腎移植外科
- 2) 名古屋第二赤十字病院 組織適合検査室
- 3) 愛知医科大学 腎疾患・移植免疫寄附講座
- 4) 名古屋第二赤十字病院 移植外科
- 5) PIRCHE AG
- 6) UMC Utrecht
- 7) 名古屋第二赤十字病院 腎臓内科
- 8) 名古屋第二赤十字病院 移植内科

【目的】de novoドナー特異的抗体(DSA)産生のリスク予測は、臓器移植後の長期生着にとって非常に重要である。本研究は、B細胞エピトープ(エプレットミスマッチ)とT細胞エピトープ(PIRCHEスコア)のそれぞれと、de novo DSA産生との関連を解明することを目的とした。

【方法】生体腎移植患者691名を対象とした後ろ向きコホート研究を行った。HLA-A、B、DRB1、DRB3/4/5、DQA1、DQB1のエプレットミスマッチとPIRCHEスコアは、それぞれHLA Matchmaker (ver 2.1) およびPIRCHE-IIマッチングサービスによって解析した。

【結果・考察】エプレットミスマッチとPIRCHEスコアの間の弱い相関が確認された。クラスIIのエプレットミスマッチは、de novoクラスII DSA産生と有意に相関していた [エプレットミスマッチ $\leq 13$ ; 8/235例(3.4%) vs エプレットミスマッチ $\geq 14$ ; 92/456例(20.2%)、 $p < 0.001$ ]。PIRCHEスコアもde novoクラスII DSA産生と有意に相関していた [PIRCHE $\leq 175$ ; 26/31例(8.2%) vs PIRCHE $\geq 176$ ; 74/373例(19.8%)、 $p < 0.001$ ]。クラスIIエプレットミスマッチとPIRCHEスコアの両方のレベルが低い患者のクラスII de novo DSA産生は、4/179例(2.2%)のみであった。両解析法を用いることで、より正確にde novo DSA産生リスクを予測することができ、移植後の維持免疫抑制療法に対する有益な情報を提供し、個別化医療の実現が期待される。

## PL-03 学術奨励賞候補口演

## HLA class I抗体エピトープは、非血縁者間骨髄移植後における重症急性GVHD発症の増加と関連する

○岩崎 惇<sup>1)</sup>、諫田 淳也<sup>1)</sup>、田中 秀則<sup>2)</sup>、進藤 岳郎<sup>1)</sup>、土岐 典子<sup>3)</sup>、福田 隆浩<sup>4)</sup>、小澤 幸泰<sup>5)</sup>、衛藤 徹也<sup>6)</sup>、内田 直之<sup>7)</sup>、片山 雄太<sup>8)</sup>、片岡 圭亮<sup>9)</sup>、鬼塚 真仁<sup>10)</sup>、神田 善伸<sup>11)</sup>、一戸 辰夫<sup>12)</sup>、熱田 由子<sup>13)</sup>、森島 聡子<sup>14)</sup>

1) 京都大学大学院医学研究科 血液・腫瘍内科学

9) 慶應義塾大学 医学部

2) HLA研究所

10) 東海大学医学部附属病院

3) がん・感染症センター 都立駒込病院

11) 自治医科大学附属さいたま医療センター

4) 国立がん研究センター 中央病院

12) 広島大学 原爆放射線医科学研究所

5) 名古屋第一赤十字病院

13) 日本造血細胞移植データセンター

6) 国家公務員共済組合連合会 浜の町病院

14) 琉球大学大学院医学研究科 内分泌代謝・血液・

7) 国家公務員共済組合連合会 虎の門病院

膠原病内科学

8) 広島赤十字・原爆病院

【目的】HLA抗原・アレルの不一致は、造血幹細胞移植後の予後に影響を与える事が知られている。HLAエピトープの一致を検討する事で、HLAアレル不一致症例間における移植後免疫反応の違いを明らかにする事を目的とした。

【方法】Transplant Registry Unified Management Program (TRUMP) に登録されている、2000年から2018年に造血器腫瘍に対して非血縁者間骨髄移植を実施した、HLA-A, -B, -C, -DRB1タイピング情報が存在する9,857症例を後方視的に解析した。DQB1タイピング情報のない4,771症例に関しては、HLA研究所のハプロタイプ情報を基に最頻アレルを選択するアルゴリズムで推定した(タイピング・推定一致率:94.3%)。5座アレル情報を基に、ソフトウェアHLAMatchmaker (HLAMM) を用いて、免疫グロブリン抗体が認識するHLAエピトープを推定した。

【結果】患者年齢中央値は48歳(16-77歳)、6,141症例が8/8 HLAアレル一致、2,622症例は7/8 HLAアレル一致、1,094症例はHLA2アレル以上不一致のドナーからの移植症例であった。8/8 HLAアレル一致症例(A群)、及びGVH方向HLA class Iアレル不一致・エピトープ一致症例(B群: n=2,061)と比較し、アレル不一致・エピトープ不一致症例(C群: n=1,655)は、グレード3以上の重症急性GVHDの発症率が有意に高値であった(B群/A群: adjusted hazard ratio (aHR) 1.02, 95%CI 0.83-1.27; C群/A群: aHR 1.78, 95%CI 1.27-2.49; C群/B群: aHR 1.71, 95%CI 1.30-2.26)。特に、GVH方向のHLA-C座におけるアレル不一致・エピトープ不一致症例(n=2,153)は、アレル不一致・エピトープ一致症例(n=1,563)と比較して重症急性GVHDの発症率が高値であった(aHR: 1.89, 95%-CI 1.30-2.75)。GVH方向HLA class IIアレル不一致・エピトープ不一致症例(n=2,140)は、8/8 HLAアレル一致症例と比較し、重症急性GVHD発症率に有意差を認めなかった(aHR: 1.14, 95%-CI 0.77-1.67)。

【考察】非血縁者間骨髄移植において、GVH方向のHLA class Iエピトープ不一致のドナーは、重症急性GVHD発症リスクが高く、HLAエピトープを考慮したドナー選択が有用である可能性が示された。

## B型肝炎におけるKIRとHLAの遺伝学的特徴と肝細胞癌合併との関連

○城下 智、赤羽 由紀、田中 榮司、太田 正穂、梅村 武司

信州大学医学部 内科学第二教室

【目的】B型肝炎の実臨床では、無症候性キャリアを含む核酸アナログ等治療未介入例(NUC-N)、核酸アナログ治療例(NUC)、ドラックフリー達成例(NUC-F)が存在し、時に肝細胞癌(HCC)を合併することがある。Killer cell Immunoglobulin-like Receptor (KIR)はNK細胞上に発現し、HLAクラスI分子を認識して、NK細胞の細胞傷害活性を抑制化または活性化することから、KIRとHLAはウイルス感染やがん免疫と関連している。本研究では、NUC-N、NUC、NUC-Fにおいて、KIRとHLAの遺伝学的特徴と、HCC合併との関連を明らかにすることを目的とする。

【方法】2018年1月～12月までに当院を受診したB型肝炎の280例(年齢中央値62歳、男/女：147/133)を対象とした。20種類のKIRとHLA-Bw4/Bw6、および、HLA-C1/C2をPCR-SSP法を用いてタイピングし、各種臨床指標と共に比較検討した。

【成績】NUC-Nは146例、NUCは114例、NUC-Fは20例であり、これらのうち39例でHCC合併の既往があった。検討①：NUCとNUC-Fの2群間では、年齢や(NUC vs. NUC-F：62 vs. 64歳、P=NS)、性別に差はなかった(同：男性61 vs. 50%、P=NS)。HBsAg量はNUC-F群で有意に低かったが(同：226.8 vs. 0.07 IU/mL、P<0.001)、臨床検査値では、ALT(同：18 vs. 17 U/L)、PLT(同：18.4 vs. 19.3万/ $\mu$ L)、AFP(同：2.7 vs. 3.0 ng/mL)、FIB-4(同：1.72 vs. 1.37)、M2BPGi(同：0.78 vs. 0.70 COI)に差はなかった(各P=NS)。また、NUC-Fでは、KIR3DL1/HLA-Bw4が有意に少なかった(同：53 vs. 25%、OR=0.29、P=0.021)。

検討②：HCC既往有(n=39)と無(n=241)の2群間では、HCC既往有群は、高齢で(HCC既往有 vs. 無：69 vs. 60歳、P<0.001)、男性に多く(同：76 vs. 50%、P=0.002)、FIB-4(同：2.5 vs. 1.5、P<0.001)やM2BPGi(同：0.9 vs. 0.7 COI、P=0.032)は高く、KIR多様性のうち、KIR2DS3が有意に多かった(同：31 vs. 15%、OR=2.5、P=0.015)。

【考察および結語】B型肝炎の核酸アナログ治療において、宿主側の因子としてKIR3DL1/HLA-Bw4陰性がドラックフリー達成に関連すること、B型肝炎のHCC合併にはKIR2DS3が関連することが示唆された。HCC合併と相関するKIR2DS3のリガンドは不明であり、KIR2DS3の多様性がHCC合併に関連する分子生物学メカニズムについては今後の検討課題である。

## Association of Bovine Leukemia Virus-Induced Lymphoma with BoLA-DRB3 Polymorphisms at DNA, Amino Acid, and Binding Pocket Property Levels

○Chieh-Wen Lo<sup>1)</sup>、竹嶋 伸之輔<sup>2,3)</sup>、岡田 幸助<sup>4)</sup>、斉藤 恵津子<sup>5)</sup>、藤田 達男<sup>6)</sup>、松本 安喜<sup>1)</sup>、和田 智之<sup>7)</sup>、猪子 英俊<sup>8)</sup>、間 陽子<sup>1,2)</sup>

- 1) 東京大学大学院農学生命科学研究科 地球規模感染症制御学講座
- 2) 理研分子ウイルス学研究ユニット
- 3) 十文字学園女子大学 食物栄養学科
- 4) 岩手大学 農学部
- 5) 兵庫県淡路食肉衛生検査所
- 6) 大分県農林水産研究指導センター 畜産研究部
- 7) 理工工学研究センター 光量子制御技術開発チーム
- 8) ジェノダイブファーマ株式会社

**Objectives:** Bovine leukemia virus (BLV) causes enzootic bovine leucosis, a malignant B-cell lymphoma in cattle. The DNA sequence polymorphisms of bovine leukocyte antigen (BoLA)-*DRB3* have exhibited a correlation with BLV-induced lymphoma in Holstein cows. However, little is known about the relationship between BLV-induced lymphoma and *DRB3* at the amino acid and structural diversity levels. Here, we aim to comprehensively analyze the correlation between BLV-induced lymphoma and *DRB3* at DNA, amino acid, and binding pocket property levels.

**Materials and Methods:** Genomic DNAs from 106 BLV-infected but clinically normal Japanese black cattle (asymptomatic cattle) and 227 BLV-infected Japanese black cattle with lymphoma (lymphoma cattle) which were selected from a nationwide survey (12 out of 48 prefectures) across Japan were used in this study. BLV infection was determined using enzyme-linked immunosorbent assays targeting BLV-gp51. *BoLA-DRB3* genotyping was based on PCR-sequence-based typing (SBT) method. *BoLA-DRB3* molecules 3D structures and electrostatic surface potential modeling were analyzed based on the crystal structure of HLA-*DRB1*. Association study based on Fisher's exact test was performed by comparing the allele, genotype, or amino acid frequencies between asymptomatic and lymphoma cows. The results were penalized with the Bonferroni correction procedure to correct for false positive rate. The alleles or genotypes with odds ratios (OR) < 1 were categorized as resistance alleles or genotypes. In contrast, those with OR > 1 were defined as susceptibility alleles or genotypes.

**Results and discussion:** In allele level, *DRB3\*011:01* was identified as a resistance allele, whereas *DRB3\*005:02* and *DRB3\*016:01* were susceptibility alleles. Amino acid association studies showed that positions 9, 11, 13, 26, 30, 47, 57, 70, 71, 74, 78, and 86 were associated with lymphoma susceptibility. Structure and electrostatic charge modeling further indicated that binding pocket 9 of resistance *DRB3* was positively charged. In contrast, alleles susceptible to lymphoma were neutrally charged. Altogether, this is the first association study of *BoLA-DRB3* polymorphisms with BLV-induced lymphoma in Japanese black cattle. In addition, our results further contribute to understanding the mechanisms regarding how *BoLA-DRB3* polymorphisms mediate susceptibility to BLV-induced lymphoma.



抄録

---

一般口演





## 一般口演 1 技術・方法

## O-01

## SSP B27キットにて非特異バンドを生じた原因の探索

○榎屋 安里、奥平 裕子、朝治 桜子、葉畑 美和、  
法花津 匠、福島 香織、中島 文明、猪子 英俊

ジェノダイブファーマ株式会社

【目的】HLA-B\*27遺伝子は強直性脊椎炎と強い関連性を持つことが知られており、当施設でもその有無を判定する検査を受託している。本研究では、市販のSSP B27キットで認めた1例の非特異バンドについて、原因となった夾雑物を探索することを目的とした。

【方法】SSPキットはOneLambda社 SSP B27 Liquid Primer Setを使用した。このキットは2種のPrimer Set(① B73 primer、②B81 primer)から成り、①ではHLA-B\*27やB\*73を持つ検体で陽性バンド(100 bp)が、②ではB\*27やB\*81を持つ検体で陽性バンド(325 bp)が得られる。①と②両方で陽性バンドが得られた場合、B\*27陽性とする。gDNAは唾液検体よりTaKaRa社のNucleoSpin Tissueを使用して抽出した。gDNAをPCR増幅後、電気泳動しバンドサイズを確認したところ、①で100 bpではなく約300 bpの非特異バンドが増幅する偽陽性、②で増幅不良となる結果が得られた。そこで非特異バンドをゲルより切り出し精製し、NGSライブラリー化してThermoFisher Scientific社のIon S5でシーケンシング解析を行った。得られたリードデータに対してBLAST検索し、相同性の高い生物種を探索した。

【結果・考察】NGSデータの相同性検索の結果、口腔細菌 *Rothia mucilaginosa* が候補として挙げられた。唾液検体にこの菌が含まれていたことが、非特異バンド発生の原因となった可能性が考えられる。本現象ではバンドサイズの違いで偽陽性を認識できたが、バンドの有無のみで判定した場合、誤判定となりうる危険な例である。検体間のみならず、特に唾液検体では異種ゲノムのコンタミネーションに対しても注視する必要がある。

## 一般口演 1 技術・方法

## O-02

## 検体の前処理がLABScreenの測定結果に与える影響

○禿 蘭子<sup>1)</sup>、藤原 千恵<sup>2)</sup>、山本 希<sup>2)</sup>、益尾 清恵<sup>2)</sup>、  
横沢 佑弥<sup>2)</sup>、佐藤 繁樹<sup>1)</sup>

1) 札幌北榆病院 臨床検査技術科

2) 株式会社ベリタス

【目的】移植前後の抗HLA抗体検査が保険収載され、移植医療における抗体スクリーニング検査がますます重要となっている。検体中に阻害物質等が存在すると測定精度が低減するため、検査においてはそれらを除去する前処理が必要である。現在様々な前処理方法が実施されているが、多様な検体を測定する中で各手法が測定結果にどのように影響するのか、包括的に評価された例はない。そこで各前処理方法が抗HLA抗体スクリーニング検査にどのような影響を与えるのか、臨床検体を用いて評価した。

【方法】検体は匿名化した抗HLA抗体測定 of 残余血清20検体を用い、前処理5種(Adsorb out(One Lambda)、EDTA、DTT、FBS、3種混合(EDTA+DTT+FBS))をそれぞれの推奨プロトコルに従って実施した。試薬はLABScreen Mixed(One Lambda)を使用、上記前処理実施検体と前処理非実施検体についてLABScan3D(Luminex)で測定した。測定結果について、前処理実施の有無による比較、および各手法による比較を行った。

【結果・考察】バックグラウンドが高い検体(NCビーズ nMFI1500以上)に対して、全ての前処理法において顕著な効果が認められなかった。それ以外のすべての検体においては、Adsorb Outおよび3種混合でNCビーズのnMFI値が減少し、測定精度の改善が見られた。また前処理非実施の場合と結果に乖離のある検体が、各処理で数例見られた。これらについて乖離の見られた前処理法の種類、NBGRatioの変化等の比較結果を報告する。

また、抗HLA抗体の同定試薬であるLABScreen Single Antigenについても、前処理による測定結果への影響を予備評価した。その結果についても併せて報告する。本研究は当院IRBの承認を得ている。

## 一般口演 1 技術・方法

## O-03

## 腎臓移植に適したHLA抗体検査スクリーニング法の検討

○法花津 匠<sup>1)</sup>、奥平 裕子<sup>1)</sup>、榎屋 安里<sup>1)</sup>、朝治 桜子<sup>1)</sup>、  
葉畑 美和<sup>1)</sup>、福島 香織<sup>1)</sup>、中島 文明<sup>1)</sup>、小林 孝彰<sup>2)</sup>、  
猪子 英俊<sup>1)</sup>

1) ジェノダイブファーマ株式会社

2) 愛知医科大学医学部 外科学講座 腎移植外科

【目的】Luminex法でのHLA抗体検査において、目的に応じたカットオフ値の設定は極めて重要である。特にスクリーニング検査では、造血幹細胞移植、輸血、臓器移植などにより、その考え方は異なる。腎臓移植後におけるHLA抗体検査では、スクリーニング検査で疑陽性までを広く検出し、同定検査でその特異性を確認している。しかしその一方で、根拠を明確にしたカットオフ値の設定は非常に困難である。そこで我々は試薬メーカーの異なる2つのスクリーニング試薬を併用し、腎臓移植に適したスクリーニング法の検討を行った。

【方法】腎臓移植後の患者148検体のスクリーニング検査を対象に、LABScreen Mixed I & II (One Lambda) と LifeScreen Deluxe Kit (LIFECODES) を併用し、前者は暫定カットオフ値をNBG Ratio=3、後者はメーカーのカットオフ値を検討用規定値とした。両試薬が陰性の場合には陰性、陽性の場合には陽性、どちらか一方のみが陽性の場合には疑陽性とした。

【結果・考察】148検体の結果は、Class I 陰性62.8%、陽性7.4%で疑陽性29.7%、Class II 陰性67.6%、陽性8.8%で疑陽性23.6%であった。疑陽性から同定検査に進めた結果、Class I 68%(95% CI, 54.4%~81.9%)、Class II 66%(95% CI, 49.9%~81.4%)は陽性と判定されスクリーニング試薬併用による検出感度の向上を認めた。両試薬についてLABScreen Mixedは、本学会QCの状況から臓器移植分野での採用が増加していること、LifeScreenは、メーカー指定のカットオフ値で判定可能なことを選定理由とした。腎臓移植後ではいち早くDSA出現の兆候を検出することが求められる。スクリーニング検査無しにシングル抗原同定検査を行うと非特異反応を拾う機会が増え適切な治療の妨げとなるため、本法のようなスクリーニング検査は必須と考える。今後、両試薬のカットオフをさらに適正化していく必要性から詳細な解析を継続中である。

## 一般口演 1 技術・方法

## O-04

## Single Antigen Beadsによる抗HLA抗体特異性同定検査の比較検討

○濱野 京子<sup>1)</sup>、万木 紀美子<sup>1)</sup>、菱田 理恵<sup>1)</sup>、白水 隆喜<sup>2)</sup>、  
中田 勝也<sup>2)</sup>、岩本 美紀<sup>1)</sup>、西山 有紀子<sup>1)</sup>、城 友泰<sup>1)</sup>、  
新井 康之<sup>1)</sup>、長尾 美紀<sup>1)</sup>

1) 京都大学医学部附属病院 検査部

2) 湧永製薬株式会社 試薬診断薬事業部

【はじめに】当院検査部輸血部門では、固形臓器および造血幹細胞移植症例に対し抗HLA抗体検査を実施している。抗HLA抗体は基本HLA型に対して特異性を認めるが、アレルによって反応性が大きく異なる症例があり、ドナーのアレルに対するnMFIをドナー特異的抗HLA抗体(DSA)として報告している。しかし、現行の同定用試薬では、ドナーのアレルと一致するBeadsがなく判定に苦慮する症例があり、日本人のアレルを高頻度に反映している試薬の使用を検討した。今回は、新規および現行の同定用試薬が持つHLA抗体検出感度について比較検討したので報告する。

【方法】現行法のOne Lambda LABScreen Single Antigen beadsにより陽性と判定した検体に対して、maximum nMFIの値が低値～高値まで偏らないよう検体を選択して新規検討法(WAKFlow HLA抗体特異性同定試薬)の検査結果と比較検討した。

【結果】測定検体数は、HLA Class I 抗体陽性50検体、HLA Class II 抗体陽性54検体について解析した。①新規法と現行法の試薬ビーズで両者に共通しているアレルについて、ローカス毎に相関を検討した。Aローカスの相関係数は0.8011となった。同じくBローカス0.8545、Cローカス0.7015、DRローカス0.8932、DQローカス0.9072、DPローカス0.3647であった。検出感度は新規法、現行法いずれも同等であり、A,B,DR,DQローカスについては高い相関が認められた。DPローカスについては低い結果となった。②DSAのみの相関を検討した結果は、クラス I DSAは0.7919、クラス II DSAは0.9104と高い相関が得られた。

【考察】抗HLA抗体検査報告は、解析画像のカルテへの取り込みに加え、DSAのnMFI値の報告を行っており、同一HLA型の最も高い値を選択するか、同一アレルの値を選択するかについては検査者の主観が入る余地がある。今回の検討により、新規法を用いて、DSAを一律に同一アレルに対するnMFIとして報告することが可能かと考えられた。引き続き試薬の特性について検討して行きたい。

## 一般口演 1 技術・方法

## O-05

## LCT陰性・陽性抗HLA抗体のLuminex法とFCXM法における蛍光強度の比較 -nMFIが高値のクラス1抗体について-

○安尾 美年子、石塚 敏、藤田 龍司、古屋 海、笹野 まゆ、小林 悠梨、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】昨年われわれはLuminex法で、HLA抗原の共通エピトープの交差反応性により検出される抗HLA抗体について、そのnMFIが高値の場合においてもFCXMの蛍光強度と相関が有ることを、Tcellを用いたクラス1抗体について確認したが、その際LCT陽性の抗体ではFCXMのMFIはnMFIとの相関から離れて高値を示した。そのため今回はLCT陽性の抗HLAクラス1抗体を中心にFCXMのMFIとnMFIとの関係について検討し、補体結合性の判定に役立てたい。

【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(nMFIとMFI:ratio)を比較検討した。また、LCT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DTT処理後、LCT法によりその抗体価を確認し、それらの抗体価と蛍光強度についても比較検討した。

【結果・考察】Luminex法により検出された抗HLA抗体のうち、とくに高いnMFIを示す抗体については4桁アレルで見ると多種類の抗体が認められた。検出されたクラス1抗体のうちnMFIが5000~24000を示す抗体について、LCTが陰性の場合の平均nMFIは $12662.2 \pm 4647.8$ 、FCXMの平均ratioは $30.9 \pm 28.2$  (n=57) で比較的良好な相関が見られたのに対し、LCT法が陽性の抗体では平均nMFI:  $14593.1 \pm 2497.5$ 、FCXMの平均ratioは $160.6 \pm 18.4$  (n=20) となり、FCXMのratioはLCT陰性に比べて明らかに高い蛍光強度を示した ( $p < 0.0001$ : Wilcoxon検定)。検出される抗体によっては稀にリンパ球の抗原との反応が弱い抗体が見られたが、nMFIが20000前後の抗体であっても、LCTで補体結合性が認められない抗体が多いことを再確認した。

当施設でのFCXMの測定条件ではLCTが陰性であればFCXMはLuminex法のnMFIが5000~24000付近でも良い相関を認めたのに対し、LCT陽性の抗HLA抗体についてはリンパ球のFCXMにより検出される場合にだけ高い蛍光強度を示した。このような現象についてさらに追及したい。

## 一般口演 2 技術・方法・異種MHC

## O-06

## HLA-C座におけるnull alleleの検出 ~特にHLA-C\*03:23NとHLA-C\*03:03IntVN(仮名)~

○清水 まり恵<sup>1)</sup>、水谷 晃子<sup>2,3)</sup>、高田 慎之介<sup>1)</sup>、高橋 大輔<sup>1)</sup>、中島 文明<sup>4)</sup>、宮田 茂樹<sup>1)</sup>、椎名 隆<sup>2)</sup>、佐竹 正博<sup>1)</sup>

1) 日本赤十字社 血液事業本部 中央血液研究所

2) 東海大学 医学部

3) 帝京平成大学 健康メディカル学部

4) ジェノダイブファーマ株式会社

【目的】近年、造血幹細胞移植を目的とした患者とドナーのHLAタイピングでは、NGSを用いた検査が普及しつつある。これによりエキソンだけでなくイントロンを含む領域の多型を高精度に解析することが可能になったが、一方でその多型が発現にどのように関与するか十分に検討されていない。

今回、過去に検出したHLA-C\*03:23がnull alleleであることを明らかにし、新たにC\*03:23N(推定ハプロタイプA\*26:01-C\*03:23N-B\*40:02-DRB1\*09:01)と命名されたので報告する。

【方法】HLAタイピングはAllType NGS(One Lambda)試薬を用いMiSeq(Illumina)によりリード配列を取得後TypeStream Visual(One Lambda)で解析した。発現状態はCw3モノクローナル抗体(One Lambda)を用いFCM法で確認した。スプライシング予測サイトの解析にはBerkeley Drosophila Genome ProjectとSplice Site Score Calculationを使用した。

【結果・考察】タイピング結果からC\*03:23NはC\*03:04:01:02と比較してエキソン3の406番塩基がGからAへの置換を認め、スプライシング予測サイトの解析からこの塩基置換はスプライシングに影響を及ぼすことが推測された。また、C\*03:23N保有リンパ球とCw3モノクローナル抗体との反応は認めなかった。これらからC\*03:23Nは1塩基置換により新規スプライシングサイトを形成しフレームシフトとストップコドンが生じ、Cw3抗原の発現が抑制されたと推測された。我々は同様のケースと考えられるC\*03:03IntVN(仮名)を一昨年本学会で報告しており、今後はイントロンを含むHLA遺伝子の塩基配列から発現状態を予測できるシステムの構築が必要と考える。



## 一般口演 2 技術・方法・異種 MHC

## O-07

HLA-C座におけるnull alleleの検出  
～Ectopic Expression Assayによる検証～

○水谷 晃子<sup>1,2)</sup>、清水 まり恵<sup>3)</sup>、重成 敦子<sup>1)</sup>、  
高田 慎之介<sup>3)</sup>、高橋 大輔<sup>3)</sup>、田中 正史<sup>1)</sup>、  
中島 文明<sup>4)</sup>、椎名 隆<sup>1)</sup>

- 1) 東海大学 医学部
- 2) 帝京平成大学 健康メディカル学部
- 3) 日本赤十字社 血液事業本部 中央血液研究所
- 4) ジェノダイブファーマ株式会社

【目的】演者らは、本学会第27回大会にて、独自の“Ectopic解析”を用いて任意のHLA-CアレルのRNA発現量を培養細胞系にて測定する手法を開発し、RNA発現量が顕著に異なると考えられる3種のHLA-Cアレルを用いた検証結果を報告した。一方、本学会第28回大会にて清水らは、血清学的検査とクローニング・シーケンシング解析に基づき、C\*03:03:01:01と比較して1塩基のみが異なる新規アレル(C\*03:03IntVN)がnull alleleであることを報告した。そこで本研究では、Ectopic解析によりC\*03:03IntVNの遺伝子発現を検証することを目的とした。

【方法】C\*03:03:01:01の遺伝子全長のDNA断片とC\*03:03IntVNの1塩基変異を持つDNA断片を作製し、各々をEctopic発現用plasmidに挿入した。これらの各plasmidをcontrol plasmid (GFPを発現) と共にK562細胞に導入し、RT-qPCRによりRNA発現を定量するとともに、FACS解析により細胞表面上のHLA分子の発現を測定した。

【結果・考察】C\*03:03IntVNの転写産物量は、先に報告したNull allele C\*03:23Nと同様、C\*03:03:01:01の1/7～1/10程度であり、細胞表面上のHLA発現量はC\*03:03:01:01の1/10以下(検出限界以下)であった。従って、ectopic解析においても、C\*03:03IntVNの発現量はC\*03:03:01:01と比較して大幅に低下しており、さらに、この発現量低下は1塩基の違いに起因することが実験的に証明された。これらの結果は、一昨年大会報告に続いて、本Ectopic解析法がHLA遺伝子発現を規定するDNA多型を1塩基レベルで同定・実証する上での強力なツールであることを示すものである。

## 一般口演 2 技術・方法・異種 MHC

## O-08

## ウシMHCクラスII 6遺伝子のコピー数とNGS解析を組み合わせた新規アレル同定およびそのハプロタイプ構造の推定

○福永 航也<sup>1)</sup>、山下 祐輔<sup>2)</sup>、八木沢 拓也<sup>2)</sup>

- 1) 理化学研究所 生命医科学研究センター ファーマコゲノミクス研究チーム
- 2) 北海道中央農業共済組合

【背景】ウシのmajor histocompatibility complex (MHC) クラスII 遺伝子のBoLA-DRB3は牛白血病や乳房炎などと関連があることが報告されている。しかしながら、その他のBoLAクラスII遺伝子では遺伝子間の相同性が極めて高度であるなどの問題から詳細なアレル情報が不足しており正確な関連を精査することができない。本研究ではcopy number variation (CNV) 解析およびnext generation sequencing (NGS) 解析を用いて、BoLA-DQA2 (DQA2)、BoLA-DQB (DQB2)、BoLA-DQA5 (DQA5)、BLA-DQB (DQB1)、LOC100848815 (DQA1) および BoLA-DRB3 (DRB3) におけるコピー数とアレルを組み合わせて完全なMHCクラスIIアレルを同定し、そのハプロタイプ構造を推定した。

【方法】ゲノムDNAは親子関係のない127頭のホルスタインから採取した。TaqMan Copy Number Assaysを用いてMHCクラスII 6遺伝子のコピー数を同定した。また、6遺伝子のエクソン2領域を増幅するmultiplex PCR法を構築した。このライブラリーをMiSeqでシーケンシング(2 x 250 bp)した後、すべての変異とそのハプロタイプを同定した。また、IPD-MHCデータベースに登録されているBoLAアレルに完全一致するアレルを同定し、それ以外のアレルは新規と判定した。Beagleを用いて、6遺伝子のハプロタイプ構造を推定した。

【結果】ホルスタイン127頭中2、1および0コピーのDQA2をもつ個体の頻度はそれぞれ37.8%、53.5%および8.7%であった。DQB2およびDQA5のCNVは完全連鎖不平衡にあり、2コピーをもつ個体は存在せず、1および0コピーの個体の頻度は、それぞれ12.6%および87.4%であった。NGS解析からDQA2、DQB2、DQA5、DQB1、DQA1およびDRB3において、それぞれ6、1、1、9、8および13アレルを検出した。全38アレル中15アレルは新規であった。6遺伝子の最も頻度の高いハプロタイプは「DQA2新規アレル-DQB2 null-DQA5 null-DQB1\*010:02:01-DQA1\*010:01:01-DRB3\*011:01」であった(25.6%)。

【考察】BoLAクラスIIの6遺伝子中3遺伝子にはCNVが存在し、新規15アレルが認められた。本研究で得られたBoLAアレル情報をインピュテーションパネルとして用いることで、牛の疾患とMHCクラスII 遺伝子の関連解析により原因遺伝子を精査することが可能になった。

## 一般口演 2 技術・方法・異種 MHC

## O-09

## マイクロミニピッグにおけるブタMHC (SLA) ハプロタイプと出産率との関係

○安藤 麻子<sup>1)</sup>、松原 達也<sup>2)</sup>、鈴木 進悟<sup>1)</sup>、今枝 紀明<sup>2)</sup>、高須 正規<sup>2)</sup>、宮本 あすか<sup>1)</sup>、大島 志乃<sup>1)</sup>、重成 敦子<sup>1)</sup>、亀谷 美恵<sup>1)</sup>、椎名 隆<sup>1)</sup>、北川 均<sup>2,3)</sup>

1) 東海大学 医学部

2) 岐阜大学 応用生物科学部

3) 岡山理科大学 獣医学部

【目的】ブタMHC (SLA) ハプロタイプ (Hp) は、古くから産子数などの繁殖形質との関連性が報告されている。我々は、超小型の実験動物ブタであるマイクロミニピッグ (MMPs) において同定した8種類のSLAクラスII-Hp (Hp-II) と出産率、産子数、妊娠期間等の繁殖形質との関係について解析し、Hp-IIにHp-0.13を持つ母豚は比較的の出産率が低いことを見出した (Ando et al. Cells 8: 783, 2019)。今回は、計1,063回の交配におけるSLAクラスI-Hp (Hp-I)、Hp-IIの一致率と分娩数/交配数から計算した出産率との関係を検討した。

【方法】調査対象期間 (2008年6月~2017年2月) に飼育された繁殖母豚114頭と種雄豚44頭を対象として、5種類のSLA遺伝子 (SLA-1, -2, -3, -DRB1, -DQB1) のDNAタイピングをPCR-SSP法により実施し、得られた多型情報に基づいてHp-IとHp-IIを推定した。その後、交配ペア間のSLAアレル、Hp-IおよびHp-IIの一致度と出産率との関連性、並びにアミノ酸配列を用いたDRB1アレル間の遺伝的距離と出産率との関連性をSpearmanの順位相関行列により解析した。

【結果・考察】種豚と母豚間の交配ペアにおけるSLAアレルの一致度と出産率との関連解析を行った結果、SLAアレル一致ペアの出産率は、SLA 1座あるいは2座の不一致ペアよりも低い傾向を示し、特にDRB1およびDQB1では、一致ペアと不一致ペアとの間に有意差がそれぞれ認められた (DRB1:  $p=0.0259$ , DQB1:  $p=0.0309$ )。また、DRB1不一致ペアにおけるアレル間の遺伝的距離は0.0545~0.2218を示したが、その値が交配ペア間で低い程、出産率も低くなる傾向を示した。次いで、SLA Hpの一致度と出産率との関連解析を行った結果、Hp-IおよびHp-IIの一致ペアの出産率は、1 Hpあるいは2 Hp不一致ペアよりも低い傾向を示し、特にHp-IIの一致ペアと不一致ペアとの間に有意差が認められた ( $p=0.0259$ )。以上の結果から、MMPsではSLAアレル及びSLA Hpの適合性が、出産率と関係する傾向が認められた。SLA遺伝子は出産率に対する直接的な責任遺伝子ではないと考えられるが、SLA Hp、特にHp-II情報は、MMPs集団における交配ペアを決定する際の参考データの一つとなりうると考えられた。

## 一般口演 3 疾患・免疫・人類

## O-10

## HLA-A\*11:01:01:01, HLA-C\*12:02:02:01-HLA-B\*52:01:02:02, age and sex are associated with severity of Japanese COVID-19 with respiratory failure

○Seik-Soon Khor<sup>1)</sup>, Yosuke Omae<sup>1)</sup>, Nao Nishida<sup>2)</sup>, Masaya Sugiyama<sup>2)</sup>, Noriko Kinoshita<sup>3)</sup>, Tetsuya Suzuki<sup>3)</sup>, Michiyo Suzuki<sup>3)</sup>, Satoshi Suzuki<sup>4)</sup>, Shinyu Izumi<sup>5)</sup>, Masayuki Hojo<sup>5)</sup>, Norio Ohmagari<sup>3)</sup>, Masashi Mizokami<sup>2)</sup>, Katsushi Tokunaga<sup>1)</sup>

1) Genome Medical Science Project, National Center for Global Health and Medicine Hospital

2) Genome Medical Sciences Project, National Center for Global Health and Medicine

3) Disease Control and Prevention Center, National Center for Global Health and Medicine Hospital

4) Biobank, National Center for Global Health and Medicine

5) Department of Respiratory Medicine, National Center for Global Health and Medicine Hospital

Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2), the virus causing coronavirus disease 2019 (COVID-19) was announced as an outbreak by the World Health Organization (WHO) in January 2020 and as a pandemic in March 2020. The majority of infected individuals have experienced no or only mild symptoms, ranging from fully asymptomatic cases to mild pneumonic disease. However, a minority of infected individuals develop severe respiratory symptoms. The objective of this study was to identify susceptible HLA alleles and clinical markers for the early identification of severe COVID-19 among hospitalized COVID-19 patients. A total of 137 patients with mild COVID-19 (mCOVID-19) and 53 patients with severe COVID-19 (sCOVID-19) were recruited from the Center Hospital of the National Center for Global Health and Medicine (NCGM), Tokyo, Japan for the period of February–August 2020. High-resolution sequencing-based typing for eight HLA genes was performed using next-generation sequencing. In the HLA association studies, HLA-A\*11:01:01:01 [ $P_c = 0.013$ , OR = 2.26 (1.27–3.91)] and HLA-C\*12:02:02:01-HLA-B\*52:01:01:02 [ $P_c = 0.020$ , OR = 2.25 (1.24–3.92)] were found to be significantly associated with the severity of COVID-19. After multivariate analysis controlling for other confounding factors and comorbidities, HLA-A\*11:01:01:01 [ $P = 3.34E-03$ , OR = 3.41 (1.50–7.73)], age at diagnosis [ $P = 1.29E-02$ , OR = 1.04 (1.01–1.07)] and sex at birth [ $P = 8.88E-03$ , OR = 2.92 (1.31–6.54)] remained significant. Early identification of potential sCOVID-19 could help clinicians prioritize medical utility and significantly decrease mortality from COVID-19.

## 一般口演 3 疾患・免疫・人類

## O-11

## SARS-CoV-2 Spike抗原のHLA II結合部位探索

○宮寺 浩子<sup>1)</sup>、江 年<sup>1)</sup>、平山 令明<sup>2)</sup>

1) 筑波大学医学医療系 遺伝医学

2) 東海大学 先進生命科学研究所

【背景】HLAはペプチド提示に伴いHLA-ペプチド複合体を安定化し、細胞表面に発現する。我々はこの特性に着目し、細胞表面に発現するHLA量を定量測定することで、HLAクラスII (HLA II) とペプチドとの相互作用の強さを評価しうることを見出した (Miyadera et al. 投稿中)。本研究ではこの測定系を用いてHLA IIが提示しうるSARS CoV-2 Spike抗原領域を探索した。

【方法】HLA-DP5 (*DPA1\*02:02-DPB1\*05:01*) および、DP0401 (*DPA1\*01:03-DPB1\*04:01*) を解析対象とした。DP5は東アジア集団、DP0401は欧米・インドを含む様々な集団で高頻度に保持される。HLA IIベータ鎖とペプチド (Spike抗原由来) を融合タンパク質として培養細胞株に発現し、細胞表面HLA発現量をフローサイトメーターで測定した。測定値を内部コントロールで定量化し、ネガティブコントロールペプチドと比較することで、HLA IIとペプチドとの相互作用の強さを評価した。

【結果】Spikeタンパク質全長をカバーするペプチド (211本) について、DP5との結合測定を行った結果、強く結合しうる領域、中程度に結合しうる領域を各数箇所以上、見出した。これらの領域の一部はSARS-CoVのT細胞エピートプ (DR4, DR7拘束性) (Yang et al. 2008)、およびSARS-CoV-2患者・健康人T細胞が認識する領域 (HLA拘束性未同定) (Knierman et al. 2020; Tarke et al. 2021) と重複していたことから、今回見出したDP5結合領域の一部はT細胞に認識される可能性がある。DP5結合領域については、アンカー残基の推定、ウイルス変異による結合性変化の解析を進めている。

## 一般口演 3 疾患・免疫・人類

## O-12

## HLA imputation法を用いた小児ネフローゼ症候群の疾患感受性遺伝子同定

## High resolution HLA fine-mapping reveals the HLA associations with Japanese childhood nephrotic syndrome

○Xiaoyuan Jia<sup>1)</sup>, Seik-Soon Khor<sup>1)</sup>, Yosuke Kawai<sup>1)</sup>, Tomoko Horinouchi<sup>2)</sup>, Kazumoto Iijima<sup>2,3)</sup>, Katsushi Tokunaga<sup>1)</sup>

1) Genome Medical Science Project (Toyama), National Center for Global Health and Medicine (NCGM), Tokyo, Japan.

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

3) Hyogo Prefectural Kobe Children's Hospital.

**Background:** Idiopathic nephrotic syndrome (INS) is the most common kidney disease in children. Corticosteroids are used as the first-line treatment and are effective in around 80% pediatric patients (steroid-sensitive nephrotic syndrome, SSNS). About 10-20% patients showed resistant to the steroid therapy and have poor outcome, which are named as steroid-resistant nephrotic syndrome (SRNS). *HLA-DR/DQ* region has been recognized as the most important genetic factor by previous genome wide association studies (GWASs) in multiple populations.

**Methods:** To obtain a comprehensive understanding of HLA association with Japanese childhood INS, pediatric patients with SSNS (N=1,088), SRNS (N=266) and healthy adults (N=3,331) with Japanese ancestry were recruited. Samples were genotyped by Japanese-specific Affymetrix 'Japonica Array'. HLA-imputation was conducted for 14 HLA genes (*HLA-A, -C, -B, -DRB1, -DQB1, -DPB1, -DRA, -DQA1, -DPA1, -DPA2, -DMA, -DMB, -DOA* and *-DOB*) at 3-field level, using our in-house Japanese-specific reference panel by 'HIBAG'.

**Results:** In total, 838 SSNS patients, 220 SRNS patients and 2,822 controls passed the post quality control using a cut-off threshold (CT)  $\geq 0.4$  for the probability of imputed HLA genes. *HLA-DRB1\*08:02:01-DQB1\*03:02:01* was the most significant risk factor associated with Japanese childhood INS (SSNS vs. controls: OR=3.31 [2.55-4.29], P-corrected=1.33E-21; SRNS vs. controls: OR=6.29 [4.46-8.79], P-corrected=9.22E-35). *HLA-DQA1\*01:02:01* was identified as the most significant protective allele for childhood INS (SSNS vs. controls: P-corrected=2.01E-28, odds ratio [OR]=0.28 [0.22-0.35]; SRNS vs. controls: P-corrected=7.36E-10, OR=0.22 [0.13-0.36]). *HLA-DRB1\*08:02:01-DQB1\*03:02:01* showed an increased frequency in SRNS patients than SSNS patients (13.2% in SRNS while 7.4% in SSNS, P-corrected=2.24E-03, OR=1.90 [1.34-2.67]).

**Conclusions:** We clarified HLA factors associated with childhood INS and the responsiveness to steroid therapy in the Japanese population using high resolution HLA-imputation, providing deeper insight into the disease mechanism and useful biomarker for predicting patients' responsiveness to steroid treatment.



## 一般口演 3 疾患・免疫・人類

## O-13

## 皮膚筋炎とHLA-DRB1多型との関連解析

○大貫 優子<sup>1)</sup>、鈴木 重明<sup>2)</sup>、漆葉 章典<sup>3)</sup>、重成 敦子<sup>4)</sup>、鈴木 進悟<sup>4)</sup>、井上 道雄<sup>5)</sup>、西野 一三<sup>5)</sup>、椎名 隆<sup>4)</sup>

- 1) 東海大学医学部 基盤診療学系 医療倫理学
- 2) 慶應義塾大学医学部 神経内科学
- 3) シャリテ医科大学 神経病理学
- 4) 東海大学医学部 基礎医学系 分子生命科学
- 5) 国立精神・神経医療研究センター 神経研究所 疾患研究第一部

【目的】炎症性筋疾患とは、骨格筋の炎症とそれに伴う筋組織の変性をきたす病態の総称を指し、筋炎と呼ばれることも多い。このうち、特徴的な皮膚症状を呈する一群を皮膚筋炎(DM)と称する。皮膚症状のみならず、肺炎や内臓悪性腫瘍が合併することもあり、幅広い疾患スペクトラムであるといえる。臨床症状、病理学的所見および特異的抗体の検討が近年急速に進んでいるが、遺伝学的背景は未だ十分解明されていない。炎症性筋疾患の中でも、特に多臓器にわたり症状を呈するDMの遺伝学的検討は重要であるといえる。これまで我々は、炎症性筋疾患のうち、免疫介在性壊死性ミオパチー(IMNM)のHLA解析を行い、DRB1\*08:03、DRB1\*11:01がIMNM患者に有意に多いアレルであることを報告している。今回、日本人DMの病態解明の一助とすることを目的として、HLA-DRB1の多型解析を行った。

【方法】病理所見に基づき日本人DM患者176名の末梢血由来のDNAを対象とした。SBT法によりHLA-DRB1のHLA DNAタイピングを実施し、Fisher's exact testにより患者および日本人健常者間の有意差検定を行った。

【結果・考察】DM患者群においては、DRB1\*04:07(OR: 4.8,  $p=4.1 \times 10^{-3}$ )、DRB1\*07:01(OR: 10.5,  $p=2.3 \times 10^{-2}$ )、DRB1\*08:03(OR: 1.8,  $p=6.4 \times 10^{-3}$ )が有意に多かった。これは、我々がこれまで報告してきたIMNMに多いアレルと相違ある結果であり、より遺伝的背景及び病態機序に忠実な病型分類を検討するための一助になると考えられた。

## 一般口演 3 疾患・免疫・人類

## O-14

## アマゾン先住民ワオラニ族のHLA遺伝子の多様性

○細道 一善<sup>1)</sup>、岩内 陽子<sup>2)</sup>、田嶋 敦<sup>1)</sup>、Vanessa Romero<sup>3)</sup>

- 1) 金沢大学医薬保健研究域医学系 革新ゲノム情報学分野
- 2) ジェノダイブファーマ株式会社
- 3) Universidad San Francisco de Quito

【目的】エクアドルは豊かな人種の多様性と文化を持つ国である。この多様性は、コロブス以前の時代から存在していた複数の先住民族に加え、ヨーロッパやアフリカからの移民によって構成されたものである。エクアドルにおける集団の一つ、アマゾンで生活する先住民族ワオラニ族については、これまでの文化と言語による研究から、集団の先祖起源を明らかにできていない。本研究はワオラニ族における遺伝的多様性解析の一つとして、HLA遺伝子の多様性を明らかとすることを目的とした。

【方法】唾液からDNAを抽出し、KAPA Hyper Plusキットにより固有のindexを付加したDNAライブラリを調整し、等モル量にて混合した後、HLA領域の33遺伝子について遺伝子全長をカバーするようにデザインしたxGen Custom Target Capture Probesにてターゲット領域のDNAを濃縮した。これをIllumina MiSeq Reagent Kit v3 600 Cyclesにてシーケンズした。Broad InstituteのGATK Best Practices Workflowによるデータ解析に加え、HLAタイピングにはOmixon HLA Explore、GenDX NGSengineおよびTypeStream Visualを併用した。

【結果および考察】122検体のHLA-A、-Cおよび-Bについて、第3区域でのHLAタイピングを実施した結果、HLA-Aに5アレル、HLA-Cに6アレル、HLA-Bに9アレルのみが認められ、HLA-A、-Cおよび-Bそれぞれにおいて28、30および21検体がホモ接合であった。さらに、このうち13検体は3つの遺伝子がすべてホモ接合であり、3つのHLAハプロタイプ、A\*02:11:01-C\*04:01:01-B\*48:02:01、A\*31:01:02-C\*04:01:01-B\*35:04:01、A\*02:01:01-C\*01:02:01-B\*15:04:01が認められた。これらの結果は4000人にも満たない集団でありながら、各血縁集団が比較的小さなグループとして別々に暮らすというワオラニ族の社会構造を反映していると考えられる。

## 一般口演 3 疾患・免疫・人類

## O-15

## タイ人集団におけるDRB1\*15:02-DRB5\*01:08Nハプロタイプ

○朝治 桜子<sup>1)</sup>、奥平 裕子<sup>1)</sup>、榎屋 安里<sup>1)</sup>、葉畑 美和<sup>1)</sup>、法花津 匠<sup>1)</sup>、中島 文明<sup>1)</sup>、野口 博司<sup>2)</sup>、Nuntana Kasitanon<sup>3)</sup>、Worawit Louthrenoo<sup>3)</sup>、竹内 二士夫<sup>3)</sup>、猪子 英俊<sup>1)</sup>

- 1) ジェノダイブファーマ株式会社
- 2) 静岡県立大学 薬学部
- 3) タイチェンマイ大学医学部附属病院 リウマチ内科

【目的】日本人をはじめ多くの人種でDRB1\*15:02とDRB5\*01:02は高い連鎖傾向が認められる。我々はタイ人のDRB1およびDRB3,4,5をタイプングする機会を得たが、DRB1\*15:02との連鎖はDRB5\*01:02の他にDRB5\*01:08Nも多数検出された。そこで、タイ人集団におけるDRB1\*15:02のアレル頻度およびDRB3,4,5とのハプロタイプ頻度を調査した。

【方法】予備調査として、タイ人51名のDNA検体より、Luminex法でDRB1 (WAKFlow)とDRB3,4,5 (LABType)のタイプングを行い、DRB1\*15:02とDRB5\*01:08N双方をもつ検体を多数確認した。続いて、これら51検体を含む232検体についてNGS法(AllType NGS 11-Loci Amplification Kit)にてDRB1、DRB3,4,5およびその他のHLA遺伝子を網羅的にタイプングし、フリーソフトウェアPHASEでハプロタイプ推定した。

【結果・考察】タイ人232検体464アレルのうちDRB1\*15:02は86例(19%)であった。ハプロタイプ頻度の推定では、DRB1\*15:02のうち、DRB1\*15:02-DRB5\*01:02は31例(36%)であったのに対し、DRB1\*15:02-DRB5\*01:08Nは43例(50%)であり、明確な有意差は認められないものの両ハプロタイプとも多数確認され、日本人集団でほぼ検出されないDRB5\*01:08Nが高頻度に存在することが示された。DRB5\*01:08Nはexon3の19base欠失からstop codon形成に至るnull alleleであり、タイ人集団ではそのような適応に至る特定疾患や環境要因があったと想定される。今後の基礎研究に役立つ情報であり、他のローカスとの関連も精査する予定である。

## 一般口演 4 臓器移植・血液型不適合

## O-16

## 弘前大学病院における生体肝移植46例の検討

○盛 和行<sup>1)</sup>、對馬 優子<sup>2)</sup>、脇屋 太一<sup>3)</sup>、石戸 圭之輔<sup>3)</sup>、鳴海 俊治<sup>3,4)</sup>、袴田 健一<sup>3)</sup>、大山 力<sup>1,5)</sup>

- 1) 弘前大学病院 泌尿器科
- 2) 弘前大学大学院医学研究科 COI
- 3) 弘前大学病院 消化器外科
- 4) 名古屋第二赤十字病院 第二移植外科
- 5) 弘前大学大学院医学研究科 先進移植再生医学講座

【目的】生体肝移植は緊急性が高く移植が前提のため、組織適合性検査が不十分なまま突然移植が行われることも多い。今回当院における検査の現状についてまとめたので報告する。また、その中から唯一AMRが疑われた症例を提示する。

【方法】生体肝移植例中LABScreen実施歴のある46例について、FCXM、Mixed、SAの結果を集計した。症例は子(A26 31 B35 44 DR8 -)から母(A2 31 B62 35 DR8 -)への生体肝移植例。CDC陰性でFCXMは実施せず、術前LABScreenの結果DSA陽性のため、Rituximabを投与して移植を行った。術後肝機能の回復が遅く、定期的にLABScreenを行った。

【結果・考察】術前FCXM実施は11例でFCXM・B陽性2例、FCXM・T、B陽性が1例でいずれもDSA陰性であった。術後のFCXM実施も13例あり、FCXM・T陽性2例、FCXM・B陽性4例(1例DSA陽性)であった。術前Mixed実施は11例、術後Mixed実施は41例で、MFI>1,000のDSAは術前でclass I陽性1例、術後でclass II陽性3例であった。移植後10年以上経過して肝機能低下により検査する例も多く、DSAの存否は治療方針決定に非常に有用である。術前検査も算定され、今後も適正に検査を行う予定である。症例は、術前のMixedはclass Iが48.6倍、SAはnDSAのB\*27:08がMFI=17,941など、CREGのA\*25:01はMFI=9,362、B\*44:02(A26-B44-DR8は日本人はB\*44:03のみ)はMFI=4,698、DSAのA\*26:01がMFI=4,121、B\*44:03はMFI=36で検出された。術直後、DSAのA\*26:01はMFI=134に低下、B\*44:03はMFI=37で、吸着によるAMRが疑われた。以降1年以上にわたって低値のままであった。nDSAのB\*27:08はMFI=8,372と低下したがその後上昇に転じ、1年後には術直後よりは高値を示した。CREGのA\*25:01はMFI=1,887、B\*44:02はMFI=1,742と低下したが、以降も同程度のまま消失せずに残存した。nDSA、CREG、DSAは移植後一旦graftに吸着するものの、その後それぞれ遊離、平衡、吸着の三者三様の動態を示すものと示唆された。MFI高値のnDSAは、epitope analysisの結果9種類のepitopeが検出されたが、これらは検索の結果全てDSAを認識しなかった。MFI高値が検出された場合、epitope analysisによるDSA鑑別も有用と思われた。

## 一般口演 4 臓器移植・血液型不適合

## O-17

## リンパ球クロスマッチとHLA抗体検査結果の乖離症例における補体活性の検討

○濱野 京子<sup>1)</sup>、万木 紀美子<sup>1)</sup>、秦 浩一郎<sup>2)</sup>、菱田 理恵<sup>1)</sup>、  
澁谷 江里香<sup>1)</sup>、新井 康之<sup>1)</sup>、上本 伸二<sup>2)</sup>、平位 秀世<sup>2)</sup>

京都大学医学部附属病院 1) 検査部輸血部門 2) 肝胆臓移植外科

【はじめに】当院検査部輸血部門では、臓器移植予定患者に対してリンパ球クロスマッチおよびリミネックスビーズをもちいたHLA抗体検査、HLAタイピング検査を実施している。患者が保有するドナー特異的HLA抗体(DSA)のnMFIが高値であるにもかかわらず、リンパ球クロスマッチのLCT(Lymphocyte cytotoxicity test)法が陰性となった症例を経験し、HLA抗体の補体活性およびIgGサブクラスの検討を行ったので報告する。

【症例】患者は60代女性、ドナー候補は長女、次女、三女であった。クラスIのDSAのnMFIは、長女に対するHLA-B27が24,180、次女および三女に対するHLA-A26が24,292、HLA-B35が23,450であったが、いずれもT-cellのLCT法が陰性となった。DSAのnMFIが高値であるが、DSAの補体活性が低いことが考えられた。なおAHG-LCTは強陽性であった。

【方法】リンパ球クロスマッチはEasySep™にてドナーリンパ球をT-cell, B-cellに分離した上でLCT法, AHG-LCT法、フローサイトメトリー法で実施した。HLA抗体検査はLABScreen Mixed Beads™でスクリーニング検査を実施したのち、陽性症例はSingle antigen Beadsで特異性の同定を実施した。IgGサブクラスはWAKFlow®サブクラス同定試薬を用いて検討した。

補体活性の検討は①LABScreen C1qアッセイ™、②WAKFlow® C3dアッセイ、③LIFECODES LSA™ C3dアッセイの3法で検討した。

【結果】IgGのサブクラスは、抗ヒトIgG1に主な活性が認められDSAのサブクラスはIgG1であることが判明した。HLA抗体の通常アッセイでは、HLA-B27抗原ビーズでアレルの異なるものが複数存在するが、アレルによるnMFIの差異は認められなかった。しかし、LABScreen C1qアッセイ™、LIFECODES LSA™ C3dアッセイにおいては、アレルにより強陽性となるアレルと陰性のアレルがありドナーとアレルが一致するビーズがなく判定に苦慮した。WAKFlow® C3dアッセイについてはドナーとアレル一致のビーズがあり補体活性が強いことが判明した。

【考察】補体活性の有無は臨床的意義を考える上で非常に重要な要素と考えられる。今後導入に向けてされに症例を重ね検討して行きたい。また、LCT法に関する検査精度の検討も必要と思われた。

## 一般口演 4 臓器移植・血液型不適合

## O-18

## 腎移植後長期フォロー患者におけるde novo DSAの特異性と傾向

○藤山 信弘<sup>1)</sup>、齋藤 満<sup>1,2)</sup>、山本 竜平<sup>2)</sup>、提箸 隆一郎<sup>2)</sup>、  
齋藤 拓郎<sup>2)</sup>、青山 有<sup>2)</sup>、沼倉 一幸<sup>2)</sup>、羽淵 友則<sup>2)</sup>、  
佐藤 滋<sup>1)</sup>

1) 秋田大学医学部附属病院 腎疾患先端医療センター

2) 秋田大学医学部 腎泌尿器科学講座

【目的】腎移植後の移植腎喪失の最大のリスクは拒絶であり、抗体関連拒絶反応の直接的な要因であるドナー特異的抗HLA抗体(DSA)を長期的に評価する必要がある。本検討は、保険収載されて以降の抗HLA抗体検査データを元に傾向を評価した。

【方法】2001年以降の秋田大学医学部附属病院における腎移植症例を対象とし、2018~2020年度に抗HLA抗体検査を行った245名で評価を行った(2018年以前の死亡またはGL、抗体検査未実施、他院フォロー患者を除く)。抗体検査にはLABScreen PRA及びSingle Antigen試薬を用い、HLA-6座遺伝子タイピングを実施のうえ、de novo (dn) DSA判定を行った。

【結果】DSA陰性は219名、Preformed DSA陽性は5名、dnDSA陽性は21名であった。dnDSAの特異性はA、B、Cw、DR、DQ及びDP座それぞれ5、1、1、3、13及び0名であった。4例でdnDSAが消失みられたが、HLA型に共通性はなく、C1q反応性抗体が消失した例もあった。基本免疫抑制療法ごとの症例は、①タクロリムスBID+ミコフェノール酸+ステロイドが27名、②バシリキシマブ+①が53名、③バシリキシマブ+タクロリムス徐放製剤+ミコフェノール酸+ステロイドが51名、④エベロリムス+③が114名であった。それぞれでdnDSA陽性は①2例(7.4%)、②6例(11.3%)、③8例(15.6%)、④5名(4.4%)に見られた。dnDSA累積発生率は3年で1.0%、5年で1.5%、7年で3.5%、10年で9.4%、15年で22.3%と、7年目以降に陽性率が上昇する傾向が見られた。

【考察】dnDSAの発生頻度やDQ抗体が多い特徴は過去の報告と同様であった。また、dnDSA産生は7年目に増加傾向があり、今後はこの産生要因の解析と対策の検討が必要と考えられた。



## 一般口演 4 臓器移植・血液型不適合

## O-19

## PIRCHE-IIIによる移植前既存記憶CD4陽性T細胞診断の臨床応用

○友杉 俊英<sup>1)</sup>、岩崎 研太<sup>2)</sup>、坂本 慎太郎<sup>3)</sup>、小笠 大起<sup>1)</sup>、木下 航平<sup>1)</sup>、大原 希代美<sup>1)</sup>、寺下 真帆<sup>1)</sup>、二村 健太<sup>1)</sup>、岡田 学<sup>1)</sup>、平光 高久<sup>1)</sup>、後藤 憲彦<sup>1)</sup>、鳴海 俊治<sup>1)</sup>、渡井 至彦<sup>1)</sup>、小林 孝彰<sup>4)</sup>

- 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

【背景】獲得免疫系では、外来抗原への感作が生ずると非自己HLAに対し免疫記憶が構築される。免疫記憶細胞は非自己HLAの全てではなく、抗原性の最小単位であるエピトープを認識し記憶する。臓器移植においてはドナーが、レシピエントが過去に感作を受けた抗原と同一エピトープを有していた場合、迅速な抗ドナー免疫反応が生じ予後不良であることが知られている。免疫記憶のうち抗体記憶では、ドナーHLAがレシピエント既存抗体の標的とするエピトープ(B cell epitope)を有するか否かについては、抗体特異性検査やHLAMatchmakerの様な*in silico*解析により、詳細な術前診断が可能となった。一方でドナーHLAが既存記憶T細胞の標的とするエピトープ(T cell epitope: TE)を有し、記憶T細胞を活性化し得るかを術前診断する方法は未だ確立されていない。

【目的】本研究では、既存記憶T細胞のうち抗体産生に重要な役割を果たすと考えられている既存記憶CD4陽性T細胞の存在を、TEシミュレーターであるPIRCHE-IIアルゴリズムを用いた*in silico*解析により試みた。

【方法】当院で生体腎移植を施行した578例を対象に、後方視的に解析を行った。578例中69例で、ドナー以外の非自己HLAへの感作歴を示唆する、術前ドナー非特異的HLA抗体(NDSA)を認め、そのNDSAを基にHLA感作歴を推定した。更にその感作歴から*in silico*解析を用い既存記憶CD4陽性T細胞の標的とするエピトープを推定した。ドナーHLA抗原が既存記憶CD4T細胞の標的とするエピトープを有した症例(Shared TE (+) 群; n=40)と、有しなかった症例(Shared TE (-) 群; n=29)に分類し、術後早期の抗ドナー特異的HLA抗体(de novo DSA: dnDSA)産生の有無を比較した。

【結果】Shared TE (+) 群は術前HLA抗体陰性群(n=509)やShared TE (-) 群と比較して、有意に術後早期のdnDSA産生が多かった(p=0.001)。

【考察】*In silico*解析によるエピトープ解析は既存記憶CD4陽性T細胞診断に有効であり、更には術後早期のdnDSA産生予測に有効である可能性が示唆された。

## 一般口演 4 臓器移植・血液型不適合

## O-20

## 生体肝移植におけるHLAエピトープ適合度の意義

○平田 真章<sup>1)</sup>、進藤 岳郎<sup>2)</sup>、伊藤 孝司<sup>1)</sup>、八木 真太郎<sup>3)</sup>、羽賀 博典<sup>4)</sup>

- 1) 京都大学 肝胆脾・移植外科
- 2) 京都大学 血液・腫瘍内科
- 3) 金沢大学 肝胆脾・移植外科
- 4) 京都大学 病理診断科

【背景】肝移植後に産生されるドナー特異的抗HLA抗体de novo (dn) DSAは慢性抗体関連拒絶と相関し予後不良因子である。近年HLA分子のエピトープ(抗原決定基)レベルでの多型が明らかになり、腎移植でその適合度がdnDSA発生と相関したと報告された。今回、肝移植においてエピトープ適合度とdnDSA発生、拒絶との関係を解析した。

【方法】2010-2019年の生体肝移植418例中、preformed DSA陽性例を除き、HLA-A/B/C/DRB1/DQB1のアレル情報が入手可能で、移植後6ヶ月以上生存した321例(小児(<18歳)144例、成人(>18歳)177例)を対象とした。エピトープ適合度はHLA Fusion Matchmakerで解析し、エピトープミスマッチ数(EM)のcut-offはROC曲線から設定、dnDSA、T細胞性拒絶(TCMR)(肝生検による診断)との相関性について小児と成人に分けて検討した。

【結果】小児：dnDSA陽性は59例(41%)で、移植後5年で45%の発生率であった(観察期間1,983±973日)。Class I/II EM(平均値±SD)は28±14/17±12であった。Class I/IIに対するdnDSAの発生はClass I EMとは相関しなかったが、Class II EM(p<0.0001)、DRB1 EM(p=0.0005)、DQB1 EM(p<0.0001)と相関した。特にClass II-dnDSAの発生はClass II EM 9個以上で、DQB1-dnDSAの発生はDQB1 EM 6個以上で多く、層別化できた(ともにp<0.0001)。またdnDSAは移植6ヶ月以降の晩期TCMRと相関し(p=0.0004)、HLA-C EMと晩期TCMRとが相関(p=0.045)した。

成人：dnDSA陽性は17例(9.6%)で、移植後5年で11%の発生率であった(観察期間1,967±992日)。Class I/II EM(平均値±SD)は29±20/20±15であった。小児同様、dnDSAの発生はClass I EMとは相関しなかったがClass II EM(p=0.034)、DQB1 EM(p=0.019)と相関し、晩期TCMRと相関(p=0.044)した。DQB1 EM(Ab verified)とTCMRが相関(p=0.046)した。

小児/成人ともdnDSAはグラフト生存率とは相関しなかった(p=0.815/0.514)

【結語】肝移植においてエピトープ適合度はdnDSA発生と相関し、TCMRの発症要因となる可能性がある。

## 一般口演 4 臓器移植・血液型不適合

## O-21

## ヒトDCを用いたIndirectアロ応答の検出

○岩崎 研太<sup>1)</sup>、友杉 俊英<sup>2)</sup>、関谷 高史<sup>3)</sup>、三輪 祐子<sup>1)</sup>、  
石山 宏平<sup>1)</sup>、安次 嶺聡<sup>1)</sup>、奥村 真衣<sup>1)</sup>、小林 孝彰<sup>1)</sup>

1) 愛知医科大学

2) 名古屋第二赤十字病院

3) 国立国際医療研究センター 研究所

【目的】ドナー特異的HLA抗体 (Donor Specific HLA Antibody; DSA) 産生へと至るIndirectアロ応答の理解は臓器移植において必要である。本研究ではヒトCD14 Monocyteより作成した樹状細胞 (Dendritic Cell; DC) と、CD4 T細胞のin vitro培養系を用い、DSA産生とIndirectアロ応答の強度について検討した。

【方法】CD14陽性細胞を単離し、X線照射したドナーPBMCと混合した。IL-4/GM-CSFで4日間、IL-1 $\beta$ /TNF $\alpha$ で2日間培養したものをDCとした。IFN $\gamma$ /IL-21産生をELISPOTアッセイで、濾胞性T細胞 (Tfh) への分化をFCMで、細胞増殖はCFSE-FCMで評価した。TCRはone-step PCR法で増殖しCDR3領域を解析した。

【結果】未感作健常人検体を用いた細胞増殖実験では、ドナー細胞を貪食させたDCとの混合培養でCD4 T細胞増殖が強くなり、IFN $\gamma$ とIL-21の産生が確認された。CD4 T細胞の約1%程度のTfh様細胞 (PD-1<sup>high</sup>CXCR5<sup>+</sup>ICOS<sup>+</sup>CD40L<sup>+</sup>) の新たな分画が現れた。サイトカイン産生とTfhへの分化はnaïve細胞からのみ確認され、特定のTCRの増幅が確認された。同様の実験をDSA陽性腎移植患者検体で行ったところ、memory CD4 T細胞からもサイトカイン産生が確認された。さらに移植前にnaïve反応のみを示した患者においても、de novo DSA産生時ではmemory応答が確認された。

【結語】臓器移植におけるIndirectアロ応答の理解は、現在の長期生着を阻むDSA産生に対する戦略に必要不可欠である。本研究により、レシピエントのドナーに対する感作状態を把握できる実験系の確立ができた。感作状態を把握することのみならず、DSAに対する新たな戦略構築への応用が期待される。

## 一般口演 4 臓器移植・血液型不適合

## O-22

## ABO不適合生体腎移植ではHLAエピトープミスマッチ数の安全域の広さがde novo DSA産生抑制にはたらく

○安次嶺聡<sup>1)</sup>、友杉 俊英<sup>2)</sup>、坂本 慎太郎<sup>3)</sup>、奥村 真衣<sup>1)</sup>、  
岡田 学<sup>2)</sup>、三輪 祐子<sup>4)</sup>、岩崎 研太<sup>4)</sup>、鳴海 俊治<sup>2)</sup>、  
渡井 至彦<sup>2)</sup>、石山 宏平<sup>1)</sup>、小林 孝彰<sup>1)</sup>

1) 愛知医科大学 外科学講座 腎移植外科

2) 名古屋第二赤十字病院 移植外科

3) 名古屋第二赤十字病院 臨床検査科

4) 愛知医科大学 腎疾患・移植免疫学寄附講座

【目的】HLAエピトープ解析は、慢性抗体関連型拒絶反応の原因となるde novo DSA (Donor Specific Antibody) 産生予測に有用である。ABO不適合腎移植では、適合移植と比較してde novo DR DSA産生率が低い。本研究では、ABO不適合腎移植におけるHLAエピトープミスマッチ数がde novo DR/DQ DSA産生に及ぼす影響について解明する。

【方法】2008年から2015年までの間に愛知医科大学と名古屋第二赤十字病院で生体腎移植を受けた793名のうち、102名 (preformed DSAを認めた66名、術後1年以内にフォローアップから逸脱した36名) を除く691名 (ABO適合群454名、ABO不適合群237名) を対象に、HLAエピトープミスマッチ数とde novo DSA産生の関連について後方視的に解析した。de novo DR/DQ DSAはLABScreen SAB (Single Antigen Beads, MFI $\geq$ 1000を陽性) により、HLAエピトープミスマッチ数はHLA matchmaker (ver. 2.1) により判定した。

【結果】全体のde novo DSA産生率は16.5% (114/691) で、そのうち87.7% (100/114) はde novo DR/DQ DSAだった。リツキシマブ (CD20モノクローナル抗体) 投与の有無はde novo DSA産生に影響を与えなかった。多変量解析では、ABO不適合腎移植 (HR 0.465, p = 0.008)、DR/DQ HLAエピトープミスマッチ多数 (HR 1.035, p < 0.001)、急性T細胞性拒絶反応の発症 (HR 2.777, p = 0.004) が、統計学的有意差をもってde novo DR/DQ DSA産生に関連していた。DR/DQ HLAエピトープミスマッチ数に応じてde novo DSA産生率を比較したところ、ABO不適合群では、DRミスマッチ数6-15 (p = 0.006)、DQミスマッチ数1-5 (p = 0.013)、の場合に、適合群と比較して統計学的有意差をもってde novo DSA産生率が低かった。

【結語】DR/DQ HLAエピトープミスマッチ数は、de novo DSA産生の予測因子となり得る。ABO不適合腎移植では、適合移植と比べてDR/DQ HLAエピトープミスマッチ数の安全域が広く、de novo DSA産生が潜在的に抑制されると考えられた。

## 一般口演 5 造血幹細胞移植

## O-23

## 複数のHLA座不適合が単一臍帯血移植後の成績に与える影響：JSTCT HLA WG研究

○諫田 淳也<sup>1)</sup>、平林 茂樹<sup>1)</sup>、横山 寿行<sup>2)</sup>、川瀬 孝和<sup>3)</sup>、田中 秀則<sup>4)</sup>、内田 直之<sup>5)</sup>、谷口 修一<sup>5)</sup>、高橋 聡<sup>6)</sup>、鬼塚 真仁<sup>7)</sup>、田中 正嗣<sup>8)</sup>、杉尾 康浩<sup>9)</sup>、衛藤 徹也<sup>10)</sup>、神田 善伸<sup>11)</sup>、木村 貴文<sup>12)</sup>、一戸 辰夫<sup>3)</sup>、熱田 由子<sup>13,14)</sup>、森島 聡子<sup>15)</sup>

- 1) 京都大学医学部附属病院 血液内科
- 2) 東北大学病院 血液免疫科
- 3) 広島大学 原爆放射線医学研究所 血液・腫瘍内科研究分野
- 4) HLA研究所
- 5) 虎の門病院 血液内科
- 6) 東京大学医科学研究所附属病院 造血細胞移植チーム
- 7) 東海大学医学部附属病院 血液腫瘍内科
- 8) 神奈川県立がんセンター 血液内科
- 9) 北九州市立医療センター 内科
- 10) 浜の町病院 血液内科
- 11) 自治医科大学 血液科
- 12) 日本赤十字社 近畿ブロック血液センター 製剤部
- 13) 日本造血細胞移植データセンター
- 14) 名古屋大学大学院医学系研究科 医療行政学
- 15) 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

【背景】単一臍帯血移植において、HLA各座の複数不適合の意義は明らかではない。

【方法】対象は、日本造血・免疫細胞療学会に登録され、2003年から2017年の間に初回臍帯血移植を受けた、16歳以上の急性白血病・骨髄異形成症候群患者4074例。年齢中央値54歳。臍帯血の有核細胞数およびCD34陽性細胞数の中央値は各々 $2.6 \times 10^7/\text{kg}$ 、 $0.8 \times 10^5/\text{kg}$ であった。各座アレル不適合数はHLA-A座1/2アレル不適合2099/292例、HLA-B座1/2アレル不適合2699例/341例、HLA-C座1/2アレル不適合2555例/609例、HLA-DRB1座1/2アレル不適合2593例/571例。HLA-A、-B、-C、-DRB1座の各座アレル不適合数が移植成績に及ぼす影響に関して多変量解析を行った。

【結果】HLA-DRB1座1/2アレル不適合は、グレードII-IV急性GVHD発症と有意に関連していた（1アレル不適合：ハザード比1.29,  $P < 0.001$ , 2アレル不適合：ハザード比1.49,  $P < 0.001$ ）。また、HLA-DRB1座1/2アレル不適合と、HLA-A座、HLA-B座1アレル不適合は、グレードIII-IV急性GVHD発症と有意に関連していた。HLA-B座1/2アレル不適合およびHLA-DRB1座2アレル不適合は非再発死亡リスク上昇と有意に関連していた。一方、HLA-A座2アレル不適合、HLA-DRB1座2アレル不適合およびHLA-B座1アレル不適合は再発リスク低下と有意に関連していた。

【結論】HLA-DRB1座の複数不適合は急性GVHD発症および非再発死亡リスク上昇と関連していたが、一方、再発リスク低下と関連していた。臍帯血選択に、アレル不適合数のみならず、不適合座の不適合数も考慮すべきである。

## 一般口演 5 造血幹細胞移植

## O-24

## HLAアレル不適合とKIRリガンド不適合の共在は臍帯血移植後早期のウイルス感染症のリスクとなる

○家村 知樹<sup>1)</sup>、諫田 淳也<sup>1)</sup>、新井 康之<sup>1,2)</sup>、北脇 年雄<sup>1)</sup>、近藤 忠一<sup>1)</sup>、上田 恭典<sup>3)</sup>、森 拓人<sup>1,4)</sup>、今田 和典<sup>5)</sup>、米澤 昭仁<sup>6)</sup>、野吾 和宏<sup>7)</sup>、安齋 尚之<sup>8)</sup>、小谷 槇一<sup>9)</sup>、直川 匡晴<sup>10)</sup>、山下 浩平<sup>1)</sup>、高折 晃史<sup>1)</sup>

- 1) 京都大学医学研究科 血液・腫瘍内科学
- 2) 京都大学医学部附属病院 検査部・細胞療法センター
- 3) 倉敷中央病院 血液内科
- 4) 神戸市立医療センター 中央市民病院 血液内科
- 5) 大阪赤十字病院 血液内科
- 6) 小倉記念病院 血液内科
- 7) 静岡県立総合病院
- 8) 高槻赤十字病院 血液内科
- 9) 天理よろづ相談所病院 血液内科
- 10) 日本赤十字社 和歌山医療センター 血液内科

【背景】臍帯血移植後はレシピエント胸腺でのT細胞の造血が遅れるため、移植後早期のリンパ球分画はNK細胞と、移植片に含まれていたドナーHLA拘束性のT細胞が優位となる。HLAはNK細胞とT細胞の両者にとって感染細胞の識別に重要であるため、HLAの不適合があると、NK細胞やT細胞の免疫応答が機能せず、感染防御機構に影響を及ぼす可能性がある。近年、臍帯血移植においてHLAアレル不適合が全生存率(OS)や無再発死亡(NRM)を悪化させることがわかってきた。しかしながら、HLAアレル不適合とKIRリガンド不適合の臍帯血移植後ウイルス感染症への影響については未だ明らかになっていない。

【方法】Kyoto Stem Cell Transplantation Groupにおいて、2003年から2019年に行われた臍帯血移植のうち、同種移植の既往がある症例や生着不全、生着前の早期再発例を除外した429例について、100日以内に発症したウイルス感染症を後方視的に解析した。

【結果】105例がウイルス感染症を発症した。100日以内にウイルス感染症を発症した症例は有意にOS、NRMが悪かった(OS, hazard ratio [HR] 1.74,  $p < 0.01$ ; NRM, HR 2.57,  $p < 0.01$ )。HLAアレルGVH方向3/8以上不適合かつ抑制性KIRリガンドGVH方向不適合がある(HLA&KIR mismatches)と有意にウイルス感染症が増加した(adjusted HR 1.66,  $p = 0.04$ ) HLA&KIR mismatchesは非再発死亡率が高い(HR 1.61,  $p = 0.05$ )が再発率は低く(HR 0.57,  $p = 0.10$ )、結果OSは同等であった(HR 1.13,  $p = 0.56$ )。

【結論】HLAアレル不適合とKIRリガンド不適合の共在は臍帯血移植後早期のウイルス感染症の有意なリスク因子であった。このような高リスクの症例でウイルス感染予防や先制治療を強化したり、移植片の選択アルゴリズムを最適化したりすることで臍帯血移植の予後を向上できる可能性がある。



## 一般口演 5 造血幹細胞移植

## O-25

## HLA-KMR assayを用いた造血幹細胞移植患者の移植後キメリズムモニタリングの検討

○小野 智<sup>1)</sup>、皆川 敬治<sup>1)</sup>、佐藤 友香<sup>2)</sup>、高橋 沙樹<sup>1)</sup>、渡邊 万央<sup>1)</sup>、川畑 絹代<sup>1)</sup>、植田 航希<sup>1,2)</sup>、安斎 紀<sup>3)</sup>、池添 隆之<sup>4)</sup>、菊田 敦<sup>5)</sup>、池田 和彦<sup>1,2)</sup>

- 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 輸血・移植免疫学講座
- 3) 福島県立医科大学附属病院 患者サポートセンター
- 4) 福島県立医科大学 血液内科学講座
- 5) 福島県立医科大学附属病院 小児腫瘍内科

【はじめに】同種造血幹細胞移植後のキメリズムモニタリングは生着や再発の有無を確認するために重要である。しかし、本邦ではキメリズムモニタリングを主目的として承認された検査法が無く、その標準化は造血幹細胞移植において重要な課題と考えられる。近年、qPCRを用いたキメリズムモニタリングキット(KMR, GENDX社)が発売されたため、日本人集団で本試薬が使用可能かを、既存検体を用いて従来法と比較検討した。

【方法】2009年から2020年に当院で同種造血幹細胞移植を受けた65組のドナーとレシピエント(血縁33、非血縁32)を対象とした。KMRtype試薬を用いて17個の染色体上における遺伝子多型(SNP)に基づき設定された30種類のマーカーについて検査し識別率を評価した。一部のマーカーは、KMRtrack試薬を用いてキメリズムモニタリングを実施し従来法[short tandem repeat (STR)-PCR法、SNP-qPCR法]の検査結果と比較した。解析には専用ソフトウェア(KMRengine)を使用した。

【結果】65組すべてのペアは30種類のマーカーの中で識別が可能であった。平均識別可能マーカー数は、 $8.6 \pm 3.4$ (レシピエント特異的： $4.9 \pm 2.7$ 、ドナー特異的： $3.7 \pm 2.2$ )であり、非血縁間ペア( $10.6 \pm 3.2$ )では血縁間ペア( $6.8 \pm 2.8$ )に比べ有意に多かった( $P < 0.001$ )。識別率が高く判定不能率の低い(5%未満)、上位7種類のマーカーにより、95%(62/65)のペアを識別することが可能であった。この7種類のマーカーを用いたキメリズムモニタリング( $n=30$ )では従来法の検査結果と良好な相関( $r=0.97$ )を示した。

【考察】KMR試薬は日本人集団における識別とキメリズムモニタリングが可能であり、従来法の検査結果と良好な相関を示した。30種類のマーカーのうち、反応が安定しなかったマーカーについては、手技や検体による影響も考慮し今後も検討が必要である。また、識別が困難と思われるマーカーも一部存在したため、日本人集団に適したマーカーを選択することにより効率良く検査が可能になると考えられた。

## 一般口演 5 造血幹細胞移植

## O-26

## HLAテロメア側ゲノム領域における新規急性GVHD感受性多型の探索

○鈴木 進悟<sup>1)</sup>、伊藤 さやか<sup>1)</sup>、重成 敦子<sup>1)</sup>、田中 正史<sup>1)</sup>、岡 晃<sup>1)</sup>、森島 聡子<sup>2)</sup>、森島 泰雄<sup>3)</sup>、椎名 隆<sup>1)</sup>

- 1) 東海大学医学部 基礎医学系 分子生命科学
- 2) 琉球大学医学部 内分泌代謝・血液・膠原病 内科学講座
- 3) 愛知医科大学 造血細胞移植振興寄附講座

【目的】演者らは本学会第28回大会にて、AML患者における非血縁間骨髄移植ドナーおよび患者338症例(HLA-A、-B、-C、-DRB1および-DQB1が一致)を用いたHLA-Gの多型解析から、HLA-G多型のミスマッチが急性GVHD発症に感受性を示すことを報告した。ところが、HLA-G近傍に位置し、より感受性を示す未知の感受性多型が存在する可能性があるが、その詳細な解析は行われていない。本研究では、HLA-Gテロメア側のHLAゲノム領域における多型解析を実施し、新規の急性GVHD発症感受性多型を同定することを目的とした。

【方法】95種類のHLAゲノム領域ホモ接合体の既知ゲノム塩基配列から、HLA-Gから約100 kbテロメア側に座位するHLA-F-AS1(FAS1)に多型マーカーを新たに設定した。日本骨髄バンクより提供された338症例のPBMC由来のDNAを用いたFAS1マーカーの多型解析を実施し、患者ドナー間のミスマッチと急性GVHDのグレード間の統計解析(Fisherの正確性検定など)をHLA-GやHLA-DPB1のミスマッチ情報を含めて行った。

【結果および考察】FAS1の多型解析の結果、7箇所の隣接したSNPの組み合わせから成る7種類のアレルを検出した。次いで、患者ドナー間のFAS1ミスマッチと急性GVHDグレード間の関連解析を行った結果、グレードII-IVやIII-IVに感受性が認められた( $OR=1.96$ ;  $P=0.019$ ,  $OR=3.21$ ;  $P=0.004$ )。また、HLA-GミスマッチとグレードIII-IV、HLA-DPB1ミスマッチとグレードII-IVとの間にも感受性が認められた( $OR=4.50$ ;  $P=0.015$ ,  $OR=1.91$ ;  $P=0.011$ )。そこでHLA-G並びにHLA-DPB1ミスマッチを有する症例を除いた138症例を用いてFAS1の関連解析を行った結果、グレードIII-IVのみに強い感受性が認められた( $OR=6.50$ ;  $P=0.019$ )。これらの結果からHLA-Gテロメア側のゲノム領域には、急性GVHDと強く関連する多型が位置しており、このゲノム領域における患者ドナー間の遺伝子型の一致が急性GVHDの発症率低下に繋がる可能性が示唆された。

## 一般口演 5 造血幹細胞移植

## O-27

## 血液悪性腫瘍に対する臍帯血移植におけるHLAエピトープミスマッチの意義

○森田 真梨<sup>1)</sup>、進藤 岳郎<sup>1)</sup>、家村 知樹<sup>1)</sup>、新井 康之<sup>1)</sup>、諫田 淳也<sup>1)</sup>、近藤 忠一<sup>1)</sup>、上田 恭典<sup>2)</sup>、石川 隆之<sup>3)</sup>、安齋 尚之<sup>4)</sup>、米澤 昭仁<sup>5)</sup>、今田 和典<sup>6)</sup>、北野 俊行<sup>7)</sup>、伊藤 満<sup>8)</sup>、池田 宇次<sup>9)</sup>、渡邊 光正<sup>10)</sup>、高折 晃史<sup>1)</sup>

- 1) 京都大学医学部附属病院 血液内科
- 2) 倉敷中央病院 血液内科
- 3) 神戸市立医療センター中央市民病院 血液内科
- 4) 高槻赤十字病院 血液腫瘍内科
- 5) 小倉記念病院 血液内科
- 6) 大阪赤十字病院 血液内科
- 7) 北野病院 血液内科
- 8) 京都市立病院 血液内科
- 9) 静岡がんセンター 血液・幹細胞移植科
- 10) 兵庫県立尼崎総合医療センター 血液腫瘍内科

【目的】臍帯血移植(CBT)では2/6抗原のHLA不適合が許容されるが、GVHDを回避しGVT効果を最大化する至適臍帯血の選定法は未確立である。近年、非血縁者間移植やHLA半合致移植でHLA分子のエピトープ多型の意義が報告されている。レジストリKyoto Stem Cell Transplantation Group (KSCTG)のCBTを対象として、ドナー・レシピエント間のHLAエピトープ適合度と予後の相関性を後方視的に解析した。

【方法】2001年1月から2019年12月に寛解期造血器腫瘍の成人患者に初回移植として行われたCBTで、生着が得られた308例を対象とした。公開ソフトウェアHLA matchmakerを用いてHLA-A/B/C/DRB1座エピトープの不一致数(Epitope mismatch load: EM load)を算出した。HLA Class IとDRB1座におけるGVH/HVG方向のEM loadを、中央値をcutoffとして低値・高値群に分類し、全生存(OS)、再発、非再発死亡(NRM)、急性・慢性GVHDとの相関性を単変量・多変量解析で検証した。

【結果】GVH方向EM loadの中央値は、Class Iで5 (range, 0-23)、DRB1座で4 (range, 0-19)であった。DRB1座におけるGVH方向EM load高値群(n=151)は、同低値群(n=157)に比して再発が少なく(29.5% vs 16.6% at 5 years from HSCT; adjusted HR [HR], 0.51; 95%CI, 0.26-0.81; p=0.01)、良好なDFSを示した(62.8% vs 48.9%; HR, 0.69; 95%CI, 0.48-0.99; p=0.04)。同EM load高値は、Grade 2-4急性GVHD (45.4% vs 35.3% at 200 days, p=0.06)と広範型慢性GVHD (13.2% vs 8.0%, p=0.14)のリスクが高い傾向を示したが、NRMは同等であった(p=0.83)。Class IのGVH方向EM load高値群は、Grade 3-4急性GVHDのリスクが高い傾向を示したが(p=0.11)、他のエンドポイントとは関連しなかった。HVG方向のEM loadと予後の相関性は認められなかった。

【考察】寛解期造血器腫瘍に対するCBTにおいて、HLA-DRB1のGVH方向EM loadはGVT効果と相関する可能性がある。HLAエピトープに基づく適合度の評価は、至適臍帯血の選択に有用である可能性が示唆された。

## 一般口演 5 造血幹細胞移植

## O-28

## HLAハプロタイプ頻度を用いたDQB1アレルの推定

○池田 奈未、宮崎 有紀、水江 遼、酒井 奨希朗、  
檀尾 美幸、木野 佑亮、田中 秀則

公益財団法人 HLA研究所

【背景と目的】HLAミスマッチ移植症例の適合性評価は、主としてミスマッチとなる対立遺伝子(アレル)数または抗原数で評価されて来た。今般、ミスマッチとなるアレルでのエピトープの差異を、Match MakerおよびPIRCHEを用いることにより、抗HLA抗体産生の可能性やミスマッチアレルでの適合性評価が行われている。

移植分野、特に造血幹細胞移植症例ではHLA-A, B, C, DRB1(4座)タイピングが多く、DQB1座のタイピングは実施されていない。そのため、エピトープの適合性評価に必要なDQB1アレルの推定方法について、ハプロタイプ頻度データを用いて検討を行ったので報告する。

【方法】推定方法：DQB1座を含むハプロタイプ頻度データ3種類(DRB1-DQB1(2座)、B-DRB1-DQB1(3座)およびA-B-C-DRB1-DQB1(5座))を使用し、HLA各座の組み合わせから可能性が高いDQB1アレルを推定アレルとした。また、DQB1座のアレルを含まないA-B-C-DRB1(4座)のハプロタイプ頻度を用いハプロタイプを推定後、DQB1座を含むハプロタイプ頻度データから可能性が高いDQB1アレルを推定アレルとした。

推定精度の確認：NGS SBT法によりHLA-A~DP座(11座)のアレルが判明している1,162検体のHLAタイピング結果を用い、上記の方法でDQB1アレルを推定し、タイピング結果との一致度から推定精度の確認を行った。

【結果】DQB1座を含むDRB1-DQB1(2座)およびB-DRB1-DQB1(3座)を用いた推定アレルの一致率は、87~90%であった。4座ハプロタイプ推定後にDQB1座を含むB-DRB1-DQB1(3座)およびA-B-C-DRB1-DQB1(5座)を用いた推定アレルの一致率は、91~94%であった。

【考察】ハプロタイプ推定後にDQB1アレルを推定する方法で一致率が高くなったのは推定に用いた4座ハプロタイプ頻度の精度が高かったためと考える。今後、更に高い精度でDQB1アレルを推定するためには、NGSタイピングで得られたデータからのハプロタイプ集計が必要と考える。



# 索引



## あ

間 陽子	PL-05
青山 有	O-18
赤羽 由紀	PL-04
朝治 桜子	O-01 O-03 <b>O-15</b>
安次嶺 聡	S5-5 O-21 <b>O-22</b>
東 史啓	<b>EL2-2</b>
熱田 由子	PL-03 O-23
新井 康之	O-04 O-17 O-24 O-27
有馬 靖佳	<b>S4-3</b>
安齋 尚之	O-24 O-27
安斎 紀	O-25
安藤 麻子	<b>O-09</b>

## い

家村 知樹	<b>O-24</b> O-27
池添 隆之	O-25
池田 和彦	O-25
池田 宇次	O-27
池田 奈未	<b>O-28</b>
池田 裕明	<b>S2-1</b>
石川 隆之	O-27
石田 英樹	<b>EL1-1</b>
石塚 敏	S5-4 O-05
石戸圭之輔	O-16
石山 宏平	S5-5 O-21 O-22

一戸 辰夫	PL-03 O-23
井手健太郎	<b>S5-3</b>
伊藤さやか	O-26
伊藤 孝司	O-20
伊藤 満	O-27
井上 道雄	O-13
猪子 英俊	PL-05 O-01 O-03 O-15
今枝 紀明	O-09
今田 和典	O-24 O-27
岩内 陽子	O-14
岩崎 研太	S5-5 PL-02 O-19 <b>O-21</b> O-22
岩崎 惇	<b>PL-03</b>
岩瀬 勇人	S5-5
岩本 美紀	O-04

## う

植田 航希	O-25
上田 恭典	O-24 O-27
上羽 悟史	<b>S2-3</b>
上本 伸二	O-17
内田 直之	PL-03 O-23
梅村 武司	PL-04
漆葉 章典	O-13

## え

江川 裕人	<b>S5-4</b>
衛藤 徹也	PL-03 O-23

## お

大島 志乃	O-09
太田 正穂	PL-04
大段 秀樹	S5-3 <b>EL2-3</b> <b>O-13</b>
大貫 優子	O-19
大原希代美	O-19
大山 力	O-16
岡 晃	O-26
小笠 大起	O-19
岡田 幸助	PL-05
岡田 学	S5-5 O-19 O-22
小川 貴裕	<b>LS2-3</b>
奥平 裕子	<b>S3-1</b> O-01 O-03 O-15
奥野 恭史	<b>SL-1</b>
奥村 真衣	S5-5 O-21 O-22
小澤 幸泰	PL-03
鬼塚 真仁	PL-03 O-23
小野 智	<b>O-25</b>

## か

榎尾 美幸	O-28
柏原 真由	S5-3
片岡 圭亮	PL-03
片山 雄太	PL-03
禿 蘭子	<b>O-02</b>
亀谷 美恵	O-09
川井信太郎	<b>S5-2</b> S5-3
川瀬 孝和	O-23

川畑 絹代	O-25
河本 宏	<b>S2-4</b>
諫田 淳也	<b>S4-2</b> PL-03 <b>O-23</b> O-24 O-27
神田 善伸	PL-03 O-23

## き

菊田 敦	O-25
北川 均	O-09
北野 俊行	O-27
北脇 年雄	O-24
木下 航平	O-19
木野 佑亮	O-28
木村 貴文	O-23

## く

桑名 正隆	PL-01
-------	-------

## こ

小谷 慎一	O-24
後藤 憲彦	PL-02 O-19
小林 孝彰	S5-5 PL-02 O-03 O-19 O-21 O-22
小林 悠梨	O-05
小山 暁史	<b>S3-2</b>
近藤 忠一	O-24 O-27

## さ

斎藤恵津子	PL-05
齋藤 拓郎	O-18

齋藤 満	O-18	周藤 聡美	S5-3	<b>と</b>		秦 浩一郎	O-17
酒井 和哉	<b>PL-01</b>			土岐 典子	PL-03	葉畑 美和	O-01
酒井奨希朗	O-28	<b>せ</b>		徳永 勝士			O-03
坂口 志文	<b>SL-3</b>	関谷 高史	O-21	<b>学会賞受賞講演</b>			O-15
坂本慎太郎	<b>PL-02</b>			友杉 俊英	PL-02	羽淵 友則	O-18
	O-19	<b>た</b>			<b>O-19</b>	濱野 京子	<b>O-04</b>
	O-22	高折 晃史	O-24		O-21		<b>O-17</b>
提箸隆一郎	O-18		O-27		O-22	<b>ひ</b>	
笹野 まゆ	O-05	高須 正規	O-09	<b>な</b>		菱田 理恵	O-04
佐竹 正博	O-06	高田慎之介	O-06	長尾 美紀	O-04		O-17
佐藤 繁樹	O-02		O-07	長坂 隆治	S5-5	平位 秀世	O-17
佐藤 滋	O-18	高橋 沙樹	O-25	中島 文明	O-01	平田 真章	<b>O-20</b>
佐藤 友香	O-25	高橋 聡	O-23		O-03	平林 茂樹	O-23
		高橋 大輔	O-06		O-06	平光 高久	O-19
			O-07		O-07	平山 令明	O-11
<b>し</b>		竹内二士夫	O-15	中田 勝也	O-04	<b>ふ</b>	
椎名 隆	O-06	竹嶋伸之輔	PL-05	永野 誠治	S2-4	福島 香織	O-01
	O-07	武田 朝美	PL-02	成瀬 妙子	<b>EL2-1</b>		O-03
	O-09	田嶋 敦	O-14	鳴海 俊治	PL-02	福田 隆浩	PL-03
	O-13	田中 榮司	PL-04		O-16	福永 航也	<b>O-08</b>
	O-26	田中 秀則	PL-01		O-19	藤井真一郎	<b>S2-2</b>
重成 敦子	O-07		PL-03	<b>に</b>	O-22	藤田 達男	PL-05
	O-09	田中 正嗣	O-23	西野 一三	O-13	藤田 龍司	O-05
	O-13	田中 正史	O-07	西山有紀子	O-04	藤山 信弘	<b>O-18</b>
	O-26		O-26	<b>ぬ</b>		藤原 千恵	O-02
澁谷江里香	O-17	田中 友加	S5-3	沼倉 一幸	O-18	二村 健太	O-19
清水まり恵	<b>O-06</b>	谷口 修一	O-23	<b>の</b>		古屋 海	O-05
	O-07	<b>ち</b>		直川 匡晴	O-24	<b>ほ</b>	
城下 智	<b>PL-04</b>	江 年	O-11	野口 博司	O-15	細道 一善	PL-01
城 友泰	O-04	<b>つ</b>		野間 慎尋	S5-3		<b>O-14</b>
白水 隆喜	O-04	對馬 優子	O-16	<b>は</b>		法花津 匠	O-01
進藤 岳郎	PL-03	土屋 尚之	<b>EL1-2</b>	羽賀 博典	O-20		<b>O-03</b>
	O-20			袴田 健一	O-16	堀田 秋津	<b>S1-2</b>
	O-27	<b>て</b>				堀見 孔星	PL-02
<b>す</b>		寺下 真帆	O-19				
杉尾 康浩	O-23						
鈴木 重明	O-13						
鈴木 進悟	O-09						
	O-13						
	<b>O-26</b>						

## ま

益尾 清恵 O-02  
 増田 喬子 **S1-3**  
 S2-4  
 榎屋 安里 **O-01**  
 O-03  
 O-15  
 松原 達也 O-09  
 松本 雅則 PL-01  
 松本 安喜 PL-05

## み

三浦ひとみ O-05  
 水江 遼 O-28  
 水谷 晃子 O-06  
**O-07**  
 皆川 敬治 O-25  
 宮城 徹 **S3-3**  
 宮崎 有紀 O-28  
 宮田 茂樹 O-06  
 宮寺 浩子 PL-01  
**O-11**  
 宮本あすか O-09  
 三輪 祐子 **S5-5**  
 PL-02  
 O-21  
 O-22

## む

村田 誠 **S4-4**

## も

盛 和行 **O-16**  
 森実 飛鳥 **S1-1**  
 森島 聡子 **S4-1**  
 PL-03  
 O-23  
 O-26

森島 泰雄 O-26  
 森 拓人 O-24  
 森田 真梨 **O-27**

## や

八木沢拓也 O-08  
 八木真太郎 O-20  
 野吾 和宏 O-24  
 安尾美年子 **O-05**  
**S5-1**  
 保田朋波流 **S5-1**  
 S5-3  
 山岡 愛子 S5-3  
 山下 浩平 O-24  
 山下 祐輔 O-08  
 山本 希 O-02  
 山本 竜平 O-18

## ゆ

万木紀美子 O-04  
 O-17

## よ

横沢 佑弥 O-02  
 横山 寿行 O-23  
 吉田 雅弥 **LS1-1**  
**LS3-1**  
 米澤 昭仁 O-24  
 O-27

## わ

脇屋 太一 O-16  
 和田 智之 PL-05  
 渡邊 万央 O-25  
 渡邊 光正 O-27  
 渡井 至彦 S5-5  
 PL-02  
 O-19  
 O-22

## G

Geraghty, Daniel E  
**SL-2**  
**LS2-1**

## H

Hojo, Masayuki O-10  
 Horinouchi, Tomoko  
 O-12

## I

Iijima, Kazumoto O-12  
 Ishitani, Akiko LS2-1  
 Izumi, Shinyu O-10

## J

Jia, Xiaoyuan **O-12**

## K

Kasitanon, Nuntana  
 O-15  
 Kawai, Yosuke O-12  
 Khor, Seik-Soon **LS2-2**  
 (Charles) **O-10**  
 O-12  
 Kinoshita, Noriko O-10

## L

Lo, Chieh-Wen **PL-05**  
 Louthrenoo, Worawit  
 O-15

## M

Mizokami, Masashi  
 O-10

## N

Nelson, Wyatt LS2-1  
 Niemann, M. PL-02  
 Nishida, Nao O-10

## O

Ohmagari, Norio O-10  
 Omae, Yosuke O-10

## P

Pyo, Chul-Woo LS2-1

## R

Romero, Vanessa  
 O-14

## S

Spierings, E. PL-02  
 Sugiyama, Masaya  
 O-10  
 Suzuki, Michiyo O-10  
 Suzuki, Satoshi O-10  
 Suzuki, Tetsuya O-10

## T

Tokunaga, Katsushi  
 O-10  
 O-12

## W

Wang, Ruihan LS2-1

## 第29回 日本組織適合性学会大会 抄録集

2021年9月3日発行

発行 日本組織適合性学会 (理事長 一戸 辰夫)

編集 第29回 日本組織適合性学会大会 事務局 (大会長 田中 秀則)

一般社団法人 日本組織適合性学会  
(理事長 一戸 辰夫)

事務所

〒113-0033 東京都文京区本郷二丁目27番地16 大学通信教育ビル5F

京都事務局

〒602-8048 京都市上京区下立売通小川東入ル 中西印刷株式会社内

広島事務局

〒734-8553 広島市南区霞一丁目2-3 広島大学原爆放射線医科学研究所 血液・腫瘍内科研究分野内

印刷

株式会社プロコムインターナショナル

〒135-0063 東京都江東区有明三丁目6番地11 TFTビル東館9F