

MHC

日本組織適合性学会誌

Major Histocompatibility Complex

Vol. 15 No. 3, 2008

Contents

日本組織適合性学会からのお知らせ

会告	195
第 18 回日本組織適合性学会大会のご案内	196
学術奨励賞について	197
2009 年度学術奨励賞の募集について	198
第 13 回 HLA-QC ワークショップのご案内	200
平成 21 年度認定 HLA 検査技術者講習会のお知らせ	205
認定 HLA 検査技師者及び認定組織適合性指導者認定規則の変更について	206
平成 21 年度認定 HLA 検査技術者認定試験申請要領	213
平成 21 年度認定組織適合性指導者資格認定試験申請要領	215
平成 21 年度認定組織適合性指導者および認定 HLA 検査技術者認定証更新申請要領	217
平成 20 年度新規認定者名簿	219
平成 20 年度認定技術者および指導者更新者名簿	220
平成 20 年度技術者認定試験に関する報告 太田正穂, 石川義英, 石谷昭子, 大橋 順, 小河原悟, 柏瀬貢一, 木村彰方, 小林 賢, 高原史郎, 田中秀則, 徳永勝士, 中島文明, 西村泰治, 平山謙二, 丸屋悦子, 矢部登志雄	221
第 7 回日本組織適合性学会近畿地方会ご案内	233

[シリーズ: 疾患と組織適合性]

第 2 回

関節リウマチと HLA	土屋 尚之 235
1 型糖尿病の疾患感受性と HLA 領域遺伝子	浜口 和之 249

[シリーズ: 各臓器移植についての拒絶反応の解説・移植の新しい治療法]

第 1 回

肺移植の免疫	伊達 洋至 263
--------------	-----------

日本組織適合性学会 平成 19 年度決算報告書	273
日本組織適合性学会誌 MHC 投稿規定	275
編集後記	278

Major Histocompatibility Complex
Official Journal of Japanese Society for Histocompatibility and Immunogenetics

● Contents ●

日本組織適合性学会誌 第 15 巻第 3 号 平成 20 年 12 月 20 日発行

日本組織適合性学会からのお知らせ

会告	195
第 18 回日本組織適合性学会大会のご案内	196
学術奨励賞について	197
2009 年度学術奨励賞の募集について	198
第 13 回 HLA-QC ワークショップのご案内	200
平成 21 年度・認定 HLA 検査技術者講習会のお知らせ	205
認定 HLA 検査技術者及び認定組織適合性指導者認定制度規則の変更について	206
平成 21 年度認定 HLA 検査技術者認定試験申請要領	213
平成 21 年度認定組織適合性指導者資格認定試験申請要領	215
平成 21 年度認定組織適合性指導者及び認定 HLA 検査技術者認定証更新申請要	217
平成 20 年度認定 HLA 検査技術者登録名簿	219
平成 20 年度認定技術者及び指導者更新者名簿	220
平成 20 年度 HLA 検査技術者認定試験に関する報告 太田正穂, 石川義英, 石谷昭子, 大橋 順, 小河原悟, 柏瀬貢一, 木村彰方, 小林 賢, 高原史郎, 田中秀則, 徳永勝士, 中島文明, 西村泰治, 平山謙二, 丸屋悦子, 矢部登志雄	221
第 7 回日本組織適合性学会・近畿地方会のご案内	233

[シリーズ: 患者と組織適合性]

第 2 回

関節リウマチと HLA	土屋尚之 235
1 型糖尿病の疾患感受性と HLA 領域遺伝子	浜口和之 249

[シリーズ: 各臓器移植についての拒絶反応の解説・移植の新しい治療法の紹介]

第 1 回

肺移植の免疫	伊達洋至 263
--------------	----------

日本組織適合性学会 平成 19 年度決算報告書	273
日本組織適合性学会誌 MHC 投稿規定	275
編集後記	278

日本組織適合性学会誌 MHC 編集委員会

編集委員長

高原 史郎 大阪大学大学院医学系研究科先端移植基盤医療学

編集委員

赤座 達也	特定非営利活動法人 HLA 研究所
一戸 辰夫	京都大学医学部付属病院血液腫瘍内科
江川 裕人	京都大学医学部付属病院臓器移植医療部
木村 彰方	東京医科歯科大学難治疾患研究所分子病態分野
佐治 博夫	特定非営利活動法人 HLA 研究所
佐田 正晴	国立循環器病センター研究所再生医療部移植外科
下嶋 典子	奈良県立医科大学細菌学教室
椿 和央	近畿大学医学部奈良病院血液免疫内科
成瀬 妙子	東京医科歯科大学難治疾患研究所分子病態分野
難波 行臣	兵庫県立西宮病院泌尿器科

編集協力者

安藤 麻子	東海大学医学部基礎医学系分子生命科学
石川 善英	日本赤十字社血液事業本部中央血液研究所研究開発部
石谷 昭子	奈良県立医科大学法医学教室
猪子 英俊	東海大学医学部分子生命科学系遺伝情報部門
太田 正穂	信州大学医学部法医学教室
大谷 文雄	北里大学医学部免疫学講座
小河原 悟	福岡大学病院腎臓・膠原病内科
小幡 文弥	北里大学医療衛生学部免疫学
柏瀬 貢一	東京都赤十字血液センター検査部
小林 賢	日本薬科大学 生物科学研究室
酒巻 建夫	国立病院機構千葉東病院 HLA 検査室
杉谷 篤	九州大学大学院医学系研究科臨床腫瘍外科学分野
千住 覚	熊本大学大学院医学薬学研究部免疫識別学分野
田中 秀則	東京都赤十字血液センター検査部
田邊 一成	東京女子医科大学泌尿器科
徳永 勝士	東京大学大学院医学系研究科人類遺伝学分野
中島 文明	日本赤十字社中央血液研究所研究開発部
永尾 暢夫	神戸常盤短期大学衛生技術科
西村 泰治	熊本大学大学院医学薬学研究部免疫識別学講座
平山 謙二	長崎大学熱帯医学研究所環境医学部門疾病生態分野
森島 泰雄	愛知県がんセンター中央病院
安波 道郎	長崎大学熱帯医学研究所国際連携研究戦略本部
屋部登志雄	東京都赤十字血液センター製剤部

日本組織適合性学会 会告

1. 新役員選挙結果について

日本組織適合性学会会則第 11 条, 第 12 条に基づいて行われた役員選挙の結果, 理事 9 名, 監事 2 名が選出されました。任期は平成 20 年 9 月 19 日から 2 年間です。

2. 新役員人事について

平成 20 年 9 月 19 日に開催された理事会において, 以下の新役員人事案が決議され, 評議員会, ならびに総会において承認されました。

理 事

氏 名	担 当
木村 彰方	会長、事務局
猪子 英俊	将来構想、学術奨励
五條堀 孝	渉外(海外)
佐田 正晴	認定制度
高原 史郎	編集
徳永 勝士	標準化、倫理
西村 泰治	教育、会計
前田 平生	選挙
森島 泰雄	渉外(国内)

監 事

赤座 達也	監事
佐治 博夫	監事

第 18 回 日本組織適合性学会大会のご案内

第 18 回 日本組織適合性学会大会
大会長 森島 泰雄

厳寒の候、皆様におかれましては益々ご清祥のこととお慶び申し上げます。本大会は、「MHC は面白い」を合言葉にして、MHC 研究の最新の進歩とその臨床応用につき討議し、MHC の展望を見据えたいと考えています。MHC の基礎・臨床に関わる多数方々のご参加をお待ち致しております。

会 期: 2009 年 9 月 25 日(金)～9 月 27 日(日)

会 場: 名古屋国際会議場
名古屋市熱田区熱田西町 1-1
TEL: 052-683-7711

大会内容(予定)

1. 特別講演・教育講演
2. シンポジウム 3 題(仮題)
 - 造血幹細胞移植と組織適合性(会長シンポジウム)
 - 拒絶反応と HLA 抗体
 - MHC 基礎研究の新たな展開
3. 一般演題・学術奨励賞発表
4. QC ワークショップ, 認定技術者講習会
5. ランチョンセミナー, その他

一般演題募集要項, 参加登録費, プログラムの詳細, その他については MHC Vol. 16, No. 1, 2009 に掲載するとともに, 日本組織適合性学会ホームページで順次お知らせします)

学術奨励賞について

学術奨励賞選考委員会
委員長 木村彰方

厳正な審査の結果，2008 年度学術奨励賞を下記の通り決定致しました。

記

最優秀賞

宮寺浩子(東京大学大学院医学系研究科)

「HLA-DQ のトランス型二量体形成能と二量体発現安定性の解析」

優秀賞

藤原孝記(東京都赤十字血液センター)

「非血縁者間臍帯血移植におけるレシピエント HLA 抗体と生着の関連性について」

以上

2009 年度学術奨励賞の募集について

会員の皆様

研究助成を目的とした日本組織適合性学会学術奨励賞を以下の要領で募集します。

1. 助成内容

2009 年度学術集会大会(第 18 回大会)に応募された一般演題の中から、特に優秀と認められた演題の筆頭演者(応募者)に学術奨励賞を授与します。授与件数は若干件で、助成金授与を予定しております。

2. 募集分野

- (1) 基礎研究系(主に基礎医学系の研究。理学, 生物学的な研究を含む)
- (2) 臨床研究系(臨床関連研究。基礎医学的な疾患研究などを含む)
- (3) 技術応用系(実務関連研究。実務を通じた発見, 技術応用などを含む)

3. 応募資格

助成金応募にあたっては、以下の条件のすべてを満たしていることが必要です。

- 1) 応募者は本学会の正会員であり、かつ 2008 年度までの会費を納入済であること
- 2) 応募者は応募しようとする演題の筆頭演者であること
- 3) 応募しようとする演題の内容において、応募者が中心的な役割を果たしたこと
- 4) 応募しようとする演題の内容が、本学会にふさわしく、かつ未発表であること
- 5) 応募者は 2009 年 9 月 27 日時点で満 45 才未満であること。ただし、技術応用系については年齢制限はありません。

4. 応募方法

大会の演題抄録募集とは別途の手続きで行いますので、以下の書類を次のアドレス宛にメール添付で送って下さい。(HLA 学会事務局, Email: jshijimu.tis@mri.tmd.ac.jp)

必要書類

1) 抄録

一般演題に応募した抄録

(Word 形式で保存し、ファイル名を応募者名抄録.doc {例; 木村彰方抄録.doc} とする。ただし、Word が使えない場合はテキスト形式で保存しファイル名を応募者名抄録.txt とする)

2) 応募ファイル

1 頁目に、演題名、演者(全員)、所属(全員)、応募分野(基礎研究系、臨床研究系、技術応用系のいずれかひとつ)、および応募者(筆頭演者)の連絡先住所、電話番号、FAX、e-mail アドレス、生年月日、年令を記入する。

2 頁目以降に、応募した (1) 研究の背景、(2) 研究の意義、(3) 応募の動機、(4) 日本組織適合性学会との関わり(これまでと今後の方針・希望など)を、各項目ごとに 300-400 字程度でまとめる。

(Word 形式で保存し、ファイル名を応募者名申込.doc {例; 木村彰方申込.doc} とする。ただし、Word が使えない場合はテキスト形式で保存しファイル名を応募者名申込.txt とする)

5. 応募締め切り

2009 年 5 月 21 日(必着)

(5 月末までに応募ファイル受領を連絡しますが、受領連絡がない場合は、学会事務局までお問い合わせください)

6. 選考および結果通知について

第 18 回大会期間中に実施される「学術奨励賞応募演題セッション」において発表を行っていただきます。数名の評価委員が発表内容の評価を行います。その評価結果を参考にして学術奨励賞選考委員会にて選考を行います。第 18 回大会期間中に選考結果を公表し、表彰式を実施します。

7. 助成金の使途

使途について特に制限はありませんが、学術奨励賞であることの趣旨をご理解の上、適切に使用ください。なお、使途とその内訳を後述の報告書に記載するものとします。

8. 受賞者にかかる義務について

- 1) 受賞者は、助成が行われた研究課題についての報告書(様式は別途通知します)を学会宛に提出して頂きます。

9. 助成が行われた研究課題の成果発表について

研究課題の研究成果については、原著論文もしくは総説等の形式にて、学会誌 MHC への積極的な発表をお願いします。

10. 問い合わせ先

本件に関しての問い合わせは学会事務局 (Tel; 03-5280-8054, Fax; 03-528-8055, Email; jshijimu.tis@mri.tmd.ac.jp) または、学術奨励賞・学会賞担当理事猪子英俊 (TEL; 0463-93-1121 内線 2312, FAX; 0463-94-8884, Email; hinoko@is.icc.u-tokai.ac.jp) をお願いします。

第 13 回 HLA-QC ワークショップのご案内

日本組織適合性学会

認定制度委員会 委員長 佐田正晴

QC ワークショップ部会長 田中秀則

2009 年度 QC ワークショップ(第 13 回 QCWS)を開催致しますので、下記の通り案内致します。これまでと同様、DNA タイピング QC (DNA-QC) と抗体検査 QC (抗体 QC) を実施します。別紙の QCWS 概要説明書をよく読んだ上で、参加申込書と同意誓約書を提出していただきますが、同意誓約書の提出がない場合には QC サンプルを送付出来ませんのでご注意ください。

記

1. スケジュール(すべて予定ですので、今後変更があり得ます)

平成 21 年 3 月上旬	参加申し込み締め切り
平成 21 年 4 月中旬	DNA サンプル、抗体サンプル配布(原則として、ラボ単位で配布)
平成 21 年 5 月下旬	データ提出締め切り(原則として、電子媒体による)
平成 21 年 6 月～8 月	データ解析
平成 21 年 9 月上旬	解析結果公表(原則として、QCWS 部会 HP による)

2. QC ワークショップ集会

場 所: 第 18 回日本組織適合性学会(名古屋, 国際会議場)

日 時: 平成 21 年 9 月 25 日(金)午後を予定しています。

3. 参加費

- 認定制度との関連で、参加は原則として個人を対象とします。
- QC ワークショップにかかる資料代等の実費として、一名 1,000 円を申し受けます。
- 参加費用は、何れの参加方法(DNA-QC のみ、抗体 QC のみ、DNA・抗体 QC 両方、集会のみ)においても一律 1,000 円となります。

4. 参加申し込み

- QC ワークショップ部会専用 HP (<http://www.tmd.ac.jp/mri/mri-mpath/jshiqcws.htm>) から参加申込書および同意誓約書をダウンロードし記入する。
(HP から参加申込書等がダウンロード出来ない場合は、本誌の申込書を FAX でお送り下さい。)
- 参加申込書は E メール添付で、同意誓約書は FAX または郵送で QC ワークショップ部会事務局まで送付ください。(なお、QCWS 集会だけの参加者は、参加申込書のみの送付で結構です)
- 参加費の払い込みをもって参加申し込み完了と致します。
- 参加費振込は、以下の口座に振込んでください。原則として、振込の控えをもって領収書とさせていただきます。集会のみの参加の場合も同様です。参加申し込み(参加費払い込み)の期限は、平成 21 年 3 月 6 日(金)とします。

5. 振込口座

郵便振替口座 00160-7-482142

組織適合技術者認定制度委員会

振替用紙の通信欄に、「第 13 回 QCWS 参加費」および参加者氏名を必ず記載してください。

第13回 HLA-QC ワークショップ参加申込書

(QC ワークショップ集会のみ参加する場合も、同様に申し込んでください)

参加申し込み締め切り(参加費払い込みを含む)は平成21年3月6日(金)です。

参加申込書は必ず電子メール (E メール) で以下のアドレスにお送りください。

e-mail: jshiqcws@bs.jrc.or.jp

以下の通り、第13回 HLA-QC ワークショップに参加致します

1) 参加者情報

重要: 参加内容・部門選択は該当する項目を残し、それ以外は削除してください

- 参加内容: DNA-QC 抗体 QC 集会のみ
- 部門選択: 臓器移植 造血細胞 輸血関連 その他()

代表者名: _____

氏 名: _____

氏 名: _____

氏 名: _____

氏 名: _____

氏 名: _____

氏 名: _____

氏 名: _____

氏 名: _____

氏 名: _____

2) 連絡先情報

実際にサンプル (DNA および抗体) を受取る方の住所・氏名等の送付先ご記入下さい。

(注: QCWS 集会のみの参加の場合も記入してください。)

住 所: (〒 -) _____

施 設 名: _____

所属部署: _____

氏 名: _____

E-mail: _____ 電 話: _____

具体的な QCWS 実施方法、結果記入方法、結果返送方法等の詳細は、学会ホームページに掲載するとともに、代表者宛に連絡します。

参加申込書は必ずメールでお送りください

日本組織適合性学会 QCWS への参加について(説明文書)

目的

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

実施方法と概要

QCWS の実施内容と予定は学会誌や HP 上に公表され、それに対して参加希望者は認定制度委員会 QCWS 部会事務局に参加申し込み(登録)を行います。QCWS 部会事務局では匿名化されたヒト由来試料(DNA および抗体)を参加者(施設)に配布し、それを用いて各参加者がそれぞれの施設で行っている手法による DNA タイピングや抗体検査などの組織適合性関連検査・研究を実施します。一方、QCWS 部会長は参加施設に施設 ID を割り振り、この施設 ID を用いて以後のデータ収集、解析、結果の公表が行われます。各参加者は、得た結果(データ)を施設ごとにまとめてエクセルファイルに入力し、施設名を符号化した上で電子媒体(メールなど)により QCWS 部会事務局に送付します。ついで、QCWS 部会委員が分担してこれらのデータを集計、比較解析し、検査者間の相違のみならず、検査手法の特徴や精度の相違を検討します。さらに、データとその集計・解析結果は電子媒体(MO や CDR など)を用いて、参加施設に配布されます。その後、参加者が一同に会する QCWS 集会において、この検討結果に基づいて参加者全員で討論することで、組織適合性関連検査・研究に関する最新情報を参加者が共有できることになります。また、QCWS で得られた結果は、集計データとして、個々の参加者が特定されない形式で学会誌(MHC)に公表します。

ヒト由来試料の取り扱いについて

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

参加者情報の取り扱い

QCWS への参加は参加者の自由意思によるものですが、日本組織適合性学会による組織適合性検査技術者、指導者の認定には QCWS 集会への参加が義務付けられています。参加者の氏名、住所、所属などの情報は QCWS 部会事務局において保管されます。データ提出にあたっては、前述のように参加施設ごとに割り振られた施設 ID を用いますので、どの施設がいかなるデータを提出したのかは、データ解析を担当するデータ解析者にも分からないようになっています。ただし、参加者が同意した場合に限って、解析を行う上で必要な場合に

は参加施設名が解析者に伝えられ、直接連絡することも可能とします。

知的財産について

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

費用負担について

QCWS および QCWS 集会への参加費として 1 名 1,000 円を徴収します。ヒト由来試料の配布、集計データの配布にかかる費用は認定制度委員会 QCWS 部会事務局が負担しますが、組織適合性関連検査・研究に要した費用は個々の参加者(施設)の負担とします。

本件に関する問い合わせ先

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

〒135-8521 東京都江東区辰巳 2-1-67

日本赤十字社 血液事業本部 中央血液研究所 中央骨髄データセンター

日本組織適合性学会認定制度委員会 QCWS 部会 部会長 田中 秀則

FAX: 03-5534-7520, e-mail: jshiqcws@bs.jrc.or.jp

以上

日本組織適合性学会認定制度委員会 QCWS 部会 構成員 (H20. 12. 1 現在)

田中秀則(部会長), 中島文明(副部会長兼抗体 QC 試料担当), 成瀬妙子(副部会長), 安波道郎 (DNA-QC 試料担当), 佐藤 壯(臓器移植), 森島泰雄(造血幹細胞移植), 高 陽淑(輸血), 太田正穂, 木村彰方, 佐田正晴, 橋口裕樹, 山本 賢

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

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

- ☐ QCWS への参加は任意であること
- ☐ QCWS の目的
- ☐ QCWS の実施方法と概要
- ☐ QCWS で得られた結果の取り扱いと公表
- ☐ QCWS で配布されるヒト由来試料の取り扱い(組織適合性関連検査および研究目的に限って、適正に管理し、使用する。他の目的には転用しない。QCWS 後のヒト由来試料は責任をもって廃棄または標準試料として保管、使用する。)
- ☐ QCWS で配布されるヒト由来試料を用いた検査結果を提出すること(提出出来ない場合には、理由書を提出すること)
- ☐ QCWS 参加者情報の取り扱い
- ☐ QCWS から生じる知的財産権の帰属

平成 年 月 日

- QCWS への参加(参加部門に応じて□にチェックを入れてください)
 - ☐ DNA-QC のみ ・ ☐ 抗体 QC のみ ・ ☐ DNA-QC と抗体 QC の両方
- データ解析に必要な場合、解析担当者に施設情報を伝える(□にチェックしてください)
 - ☐: 同意します(必要な場合には解析担当者とは直接コンタクトします)
 - ☐: 同意しません(解析担当者とは直接コンタクトしません)

施設名: _____

参加代表者(署名): _____

参加者(署名): _____

参加者(署名): _____

参加者(署名): _____

参加者(署名): _____

参加者(署名): _____

参加者(署名): _____

参加者(署名): _____

参加者(署名): _____

同意誓約書はファックスまたは郵送してください

事務局の住所、ファックス番号は昨年とは変わっていますのでご注意ください

組織適合性検査技術者認定制度 平成 21 年度・認定 HLA 検査技術者講習会のお知らせ

組織適合性検査技術者認定制度委員会

委員長 佐田 正晴

組織適合性検査技術者認定制度委員会教育部会

部会長 西村 泰治

日 時: 平成 21 年 9 月 26 日(土曜日) 9 時～11 時の予定

場 所: 名古屋国際会議場(名古屋市熱田区熱田西町 1-1)

テキスト代金: 1,000 円(認定講習証明書をテキストに綴じ込みますので、認定技術者の申請あるいは更新を希望される方は、テキストを購入してください。)

内容: 各講習とも質疑応答を含めて、35 分を予定しています。なお講師と講演タイトルについては、今後決定次第、2009 年 3 月上旬ごろに学会ホームページに掲載すると共に、MHC Vol.16, No.1(2009 年 4 月末発刊予定)に掲載します。

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

この講習会は、今後 HLA 検査技術者認定を取得、あるいは更新しようとする者を対象に実施されますが、それ以外の大会参加者であっても自由に参加することができます。受講希望者は、平成 21 年 7 月 31 日(金)までに、件名を「HLA 講習会」とし、以下の申込書の必要事項を書き込んだ E-mail (miohta@kumamoto-u.ac.jp) を熊本大学大学院医学薬学研究部・免疫識別学分野宛に送付してください。E-mail を使用できない場合は、下記申込書を FAX (096-373-5314) にて、上記締め切り日までに送信してください。認定申請の際に必要な受講証明と領収書を綴じこんだテキストを、事前受講申込者数に応じて印刷し、事前申込者に優先して当日配布します。そのため当日の申込者が非常に多数になった場合については、受講証明書と領収書は差し上げますが、テキストの配布を受けられない場合がありますことを、あらかじめ御了承ください。なおテキストは講習会終了後の 10 月上旬には、学会ホームページに掲載する予定です。参加費の支払い方法につきましては、後日、学会ホームページならびに MHC Vol. 16, No. 1 にて、ご案内いたします。

平成 21 年度・認定 HLA 検査技術者講習会 受講申込書

(学会ホームページからダウンロードできますので、そちらも御利用ください。)

FAX 送信先: 096-373-5314, E メール送信先: miohta@kumamoto-u.ac.jp

氏 名:

所 属:

住 所: 〒

電話番号:

FAX 番号:

E メールアドレス:

HLA 検査技術者認定取得予定 ☐ なし ☐ あり → 平成__年度を予定

認定 HLA 検査技術者及び認定組織適合性指導者認定制度規則の変更について

組織適合性技術者認定制度委員会

委員長 佐田 正晴

会員各位

平成 20 年 9 月 21 日の総会において、認定 HLA 検査技術者および認定組織適合性指導者認定制度規則の一部変更が承認されましたのでお知らせします。

以下に規則の全文(変更箇所は下線で表示)を掲載します。

認定 HLA 検査技術者及び認定組織適合性指導者認定制度規則

(目的)

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

(定義)

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

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

(2) 認定 HLA 検査技術者の英語略称は、HT/JSHI とする。

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

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

(2) 認定組織適合性指導者の英語略称は、DH/JSHI とする。

(組織適合性技術者認定制度委員会)

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

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

3 委員会の組織、運営については別に定める。

(指定履修課程)

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

(認定 HLA 検査技術者認定制度指定施設)

第 5 条 認定 HLA 検査技術者育成のために、適当と認めた施設を認定 HLA 検査技術者認定制度指定施設

(以下「指定施設」という。)として認定する。

- 2 委員会は、認定した施設に対して、「認定 HLA 検査技術者認定制度指定施設認定証」を交付する。ただし、認定証の有効期間は 5 年とする。
- 3 指定施設は、5 年ごとに更新の手続きをしなければならない。
- 4 指定施設は、次の場合に認定が解除される。
 - (1) 第 5 条第 1 項に該当しなくなったとき。
 - (2) 指定施設の認定を辞退したとき。
 - (3) 更新手続きを行わなかったとき。

(認定 HLA 検査技術者認定制度指定施設の基準)

第 6 条 指定施設は、次の各項のすべてを備えていなければならない。

- (1) 認定組織適合性指導者または HLA 検査技術者が勤務し、組織適合性検査に関する教育指導体制がとられていること。
- (2) 研修に関する要員、設備等が十分であること。
- (3) 備えるべき組織適合性検査の内容については別に定める。
- 2 外国における施設については委員会が別に定める。

(指定施設の認定及び認定更新)

第 7 条 指定施設の認定及び認定更新については、委員会の審議による。

(認定 HLA 検査技術者の認定試験受験資格基準及び申請手続き)

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

- (1) 日本組織適合性学会(以下「学会」という。)の会員歴が通算して 3 年以上あること。
- (2) 組織適合性検査に関する業務経験が 3 年以上あること。
- (3) 5 年間で技術者履修課程に定められた講習の受講歴があること。
- (4) 別表により、5 年間で資格審査基準が 30 単位以上あること。但し、当学会の大会への参加が 5 単位以上含まれていなければならない。
- 2 認定 HLA 検査技術者の認定試験の受験を申請しようとする者は、次の各項の書類を委員会事務局に所定の期日までに提出しなければならない。
 - (1) 認定 HLA 検査技術者認定試験受験申請書(別記様式第 1)
 - (2) 資格・更新審査基準証明書(別記様式第 2)
 - (3) 講習修了証の写し
- 3 認定 HLA 検査技術者の認定試験の受験を申請する者は、受験料を委員会事務局に所定の期日までに納入しなければならない。
 - (1) 受験料は、15,000 円とする。

(認定 HLA 検査技術者申請者の認定資格審査、研修、試験及び登録)

第 9 条 委員会は、年 1 回申請書類に基づき申請者の資格審査を行う。

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

- 3 研修の日時、場所等は資格審査終了後に各申請者に文書で通知する。
- 4 委員会は、年1回試験(実技試験を含む)を行う。但し、実技試験はQCワークショップの参加歴がある場合には免除される。
- 5 認定試験に不合格の場合、研修歴は翌年の試験まで有効とする。
- 6 委員会は、認定HLA検査技術者としての適否を審査し、適格者を認定HLA検査技術者として「認定HLA検査技術者認定登録原簿」に登録する。

(認定HLA検査技術者の認定効力)

第10条 認定HLA検査技術者の資格は認定登録原簿に登録後発効する。

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

(認定HLA検査技術者の認定登録更新資格基準及び申請手続き)

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

- (1) 認定証の登録年から更新申請時までの5年間に別表により資格審査基準が30単位以上あること。但し、当学会の大会への参加が5単位以上含まれていなければならない。
- (2) 更新申請日前の2年間に技術者履修課程に定められた講習を1回以上受講していること。
- (3) 更新申請日前の5年間に学会が主催するQCワークショップ集会への参加があること。
- 2 登録更新の申請をする者は、認定証の有効期間満了の1年前から半年前までの間に委員会事務局に次の各項の書類を提出しなければならない。
 - (1) 認定HLA検査技術者認定登録更新申請書(別記様式第3)
 - (2) 資格・更新審査基準証明書(別記様式第2)
 - (3) 講習修了証の写し
- 3 認定HLA検査技術者の認定更新を申請する者は、登録更新料を委員会事務局に所定の期日までに納入しなければならない。
 - (1) 登録更新料は、15,000円とする。

(認定組織適合性指導者の認定試験受験資格基準及び申請手続き)

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

- (1) 認定HLA検査技術者として登録された年度から3年を経過した者。
- (2) 学会の会員歴が通算して7年以上あること。
- (3) 組織適合性検査に関する業務経験が7年以上あること。
- (4) 5年間で指導者履修課程に定められた講習の受講歴があること。
- (5) 5年間で学会が主催するQCワークショップ集会の参加歴があること。
- (6) 別表により、5年間で資格審査基準が70単位以上あること。但し、当学会の大会への参加が10単位以上含まれていなければならない。
- 2 認定組織適合性指導者の認定試験の受験を申請しようとする者は、次の各項の書類を委員会事務局に所定の期日までに提出しなければならない。

- (1) 認定組織適合性指導者認定試験受験申請書(別記様式第 4)
- (2) 資格・更新審査基準証明書(別記様式第 2)
- (3) 講習修了証の写し
- 3 認定組織適合性指導者の認定試験の受験を申請する者は、受験料を委員会事務局に所定の期日までに納入しなければならない。
- (1) 受験料は、30,000 円とする。

(認定組織適合性指導者認定申請者の認定資格審査、試験及び登録)

第 13 条 委員会は、年 1 回申請書類に基づき申請者の資格審査を行う。

- 2 委員会は、資格基準を満たす申請者に対して、年 1 回試験を行う。
- 3 委員会は、認定組織適合性指導者としての適否を審査し、適格者を認定組織適合性指導者として「認定組織適合性指導者認定登録原簿」に登録する。

(認定組織適合性指導者の認定効力)

第 14 条 認定組織適合性指導者の資格は認定登録原簿に登録後発効する。

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

(認定組織適合性指導者の認定登録更新資格基準及び申請手続き)

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

- (1) 認定証の登録年から更新申請時までの 5 年間に別表により更新資格審査基準が 70 単位以上あること。
但し、日本組織適合性学会誌における原著論文、総説、または学会の大会における発表が 15 単位以上含まれていなければならない。また、原則として、当学会の大会への参加が 15 単位以上含まれていなければならない。
- (2) 更新申請日前の 2 年間に指導者履修課程に定められた講習会を 1 回以上受講していること。
- (3) 更新申請日前 5 年間に学会が主催する QC ワークショップ集会への参加歴があること。
- 2 登録更新の申請をする者は、認定証の有効期間満了の 1 年前から半年前までの間に委員会事務局に次の各項の書類を提出しなければならない。
- (1) 認定組織適合性指導者認定登録更新申請書(別記様式第 5)
- (2) 資格・更新審査基準証明書(別記様式第 2)
- (3) 講習修了証の写し
- 3 認定組織適合性指導者の認定更新を申請する者は、登録更新料を委員会事務局に所定の期日までに納入しなければならない。
- (1) 登録更新料は、30,000 円とする。

(認定組織適合性指導者の認定更新基準を満たさない場合の措置)

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

- 2 申請手続きは、第 11 条第 2 項及び第 3 項に従う。

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

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

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

- 2 変更手数料は、2,000 円とする。

(認定 HLA 検査技術者及び認定組織適合性指導者認定証の再交付手続き)

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

- 2 再交付手数料は、1,000 円とする。

(認定の取り消し)

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

- (1) 認定 HLA 検査技術者又は認定組織適合性指導者の認定更新をしなかったとき。
 - (2) 学会を退会したとき。
 - (3) 認定 HLA 検査技術者又は認定組織適合性指導者としてふさわしくない行為があったとき。
- 2 前項(3)の判定は、委員会が審議に基づき、これを行う。

(規則の変更)

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

(細則)

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

附 則

この規則は、平成 13 年 11 月 2 日から施行する。

平成 14 年 9 月 25 日改正

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

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

(平成 14 年 9 月 25 日追加)

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

(平成 19 年 9 月 11 日追加)

病気、出産などやむを得ない事情により更新資格基準を満たすことが出来なかった認定 HLA 検査技術者および認定組織適合性指導者は、理由書を添えて更新延長を申請することが出来るものとする。但し、認定有効期間は更新延長申請の有無によらず認定証に記載された期日までとする。

(平成 20 年 9 月 21 日追加)

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

(平成 20 年 9 月 21 日追加)

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

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

別表 (第 8 条, 第 11 条, 第 12 条及び第 15 条関係)

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

平成 21 年度 認定 HLA 検査技術者認定試験申請要領

日本組織適合性学会
会 長 木村 彰方
組織適合性技術者認定制度委員会
委員長 佐田 正晴

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

平成 22 年度に受験を予定している人は、今年度までに講習会のみを受講しておく必要があります。また、平成 23 年度以降に受験を予定している人も講習会の受講は可能です。なお、講習会の詳細については本誌別頁に記載の「平成 21 年度認定 HLA 検査技術者講習会のお知らせ」をご覧ください。

1 申請資格: 認定 HLA 検査技術者の資格認定試験を申請する人は、申請の前年度までに次の各項の認定試験受験資格基準をすべて備えていなければなりません。

- (1) 日本組織適合性学会(以下「学会」といいます。)の会員歴が通算して 3 年以上あること。
- (2) 組織適合性検査に関する業務経験が 3 年以上あること。
- (3) 5 年間で技術者履修課程に定められた講習の受講歴があること。
- (4) 5 年間で資格審査基準が 30 単位以上あること。但し、当学会の大会への参加が 5 単位以上含まれていなければなりません。

なお、(2)の業務とは、組織適合性に関する検査、研究および教育をいいます。

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

2 申請書提出期限: 平成 21 年 4 月 24 日(金)までに到着するよう簡易書留で下記の事務局へ送付してください。

3 申請書送付先: 〒113-8510 東京都文京区湯島 1-5-45 医歯学総合研究棟(II)22F
東京医科歯科大学難治疾患研究所分子病態分野内
組織適合性技術者認定制度委員会事務局
電話 03-5803-4906, ファックス 03-5803-4907

4 提出書類: (1) 認定 HLA 検査技術者認定申請書と別記様式第 1 および別記様式第 2 の 1 から 2 の 6
(2) 申請料振り込み用紙の写し
(3) 80 円切手を貼った受験票をお送りするための返信用封筒(申請者へ送れるように住所・氏名などを記載しておいてください。)

必要な申請書類は、学会ホームページ <http://jshi.umin.ac.jp/> からダウンロードして下さい。なお、別記様式第 2 の 5 の貼付用台紙には学会参加証および講習会修了証などの原本を貼り付けてください。資格審査基準証明書(別記様式 2 の 1)の所属長署名・捺印は

なくともかまいません。

資格審査結果については、5月下旬にメールで通知する予定です。

5 申請料: 15,000 円

振込先

郵便振替口座: 00160-7-482142

口座名義: 組織適合性認定制度委員会

郵便振替用紙の通信覧に、「技術者資格認定試験申請料」と記入し、その下に、「申請者名」を必ず書き込んでください。

6 実技研修会: 実施日時・場所等は、申請者に希望場所・日時をメール等で調査した上で決定し、本人に通知します。

実技研修は、規則第9条2項により、全員が受講しなければなりません(QCWS参加歴の有無によらず、実技研修は必須です)。

実施日時としては、7月から8月の2ないし3日間(施設によって異なります)を予定しています。なお、開催都市は、東京、京都、大阪を予定しています。5月下旬に資格審査結果と同時に実施施設と日時についてのアンケートをメールでお送りいたします。

7 実技・筆記試験: 実技試験: 平成21年9月25日(金) 時間未定

筆記試験: 平成21年9月25日(金) 時間未定

会 場: 名古屋国際会議場

(名古屋市熱田区熱田西町1-1)

MHC誌次号に掲載するとともにHPにアップします。

試験の日時および会場については本人に郵送で8月下旬ごろ通知する予定です。但し、実技試験は規則第9条4項により、QCワークショップの参加歴がある場合、免除されます。

平成21年度 認定組織適合性指導者資格認定試験申請要領

日本組織適合性学会
会 長 木村 彰方
組織適合性技術者認定制度委員会
委員長 佐田 正晴

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

平成22年度に受験を予定している人は、今年度までに講習会のみを受講しておく必要があります。また、平成23年度以降に受験を予定している人も講習会の受講は可能です。なお、認定組織適合性指導者講習会は、2009年9月26,27日に開催される第18回日本組織適合性学会大会(名古屋市)の講演などの受講をもって代えます。詳細については本誌別頁に記載の「平成21年度認定組織適合性指導者講習会のお知らせ」をご覧ください。

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

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

なお、(2)の業務とは、組織適合性に関する検査、研究および教育をいいます。

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

2 申請書提出期限: 平成21年4月25日(金)までに到着するよう簡易書留で下記の事務局へ送付すること。

3 申請書送付先: 〒113-8510 東京都文京区湯島1-5-45 医歯学総合研究棟(II)22F
東京医科歯科大学難治疾患研究所分子病態分野内
組織適合性技術者認定制度委員会事務局
電話 03-5803-4906, ファックス 03-5803-4907

4 提出書類: (1) 認定組織適合性指導者認定申請書と別記様式第4および別記様式2の1から2の6
(2) 申請料振り込み用紙の写し
(3) 80円切手を貼った受験票をお送りするための返信用封筒(申請者へ送れるように住所・氏名などを記載しておいてください)

必要な申請書類は、学会ホームページ <http://jshi.umin.ac.jp/> からダウンロードして下さい。なお、別記様式第2の5の貼付用台紙には学会参加証および講習会修了証等の原本を貼り付けてください。資格審査基準証明書(別記様式2の1)の所属長署名・捺印はなく

てもかまいません。

資格審査結果については、5月下旬にメールで通知する予定です。

5 申請料: 30,000 円

振込先

郵便振替口座: 00160-7-482142

口座名義: 組織適合性認定制度委員会

郵便振替用紙の通信覧に、「指導者資格認定試験申請料」と記入し、その下に、「申請者名」を書き込んでください。

6 試験: 筆記試験: 平成 21 年 9 月 25 日(金) 時間未定

会場: 名古屋国際会議場

(名古屋市熱田区熱田西町 1-1)

試験の日時および会場については本人に郵送で 8 月下旬ごろ通知する予定です。

平成 21 年度 認定組織適合性指導者及び認定 HLA 検査技術者認定証更新申請要領

日本組織適合性学会
会 長 木村 彰方
組織適合性技術者認定制度委員会
委員長 佐田 正晴

平成 16 年度(2004 年度)に認定を受けられた方は、来年度(平成 21 年度)に更新を迎えられます。下記の更新基準を満たしているかをご確認いただき、必要書類を提出して更新手続きを行ってください。

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

1 申 請 資 格:

(認定 HLA 検査技術者)

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

(認定組織適合性指導者)

- (1) 認定証の登録年度から 5 年間に更新資格審査基準が 70 単位以上あること。但し、日本組織適合性学会誌における原著論文、総説、または学会の大会における発表が 15 単位以上含まれていなければならない。また、原則として当学会の大会への参加が 15 単位以上含まれていなければならない。
- (2) 認定証の有効期間満了前の 2 年間に指導者履修課程に定められた講習会を 1 回以上受講していること。
- (3) 認定証の登録年度から 5 年間に学会が主催する QC ワークショップ集会への参加歴があること。資格審査基準の詳細については、本号別項に記載された規則または学会ホームページ <http://jshi.umin.ac.jp/certification/> をご覧ください。

2 申請書提出期限: 平成 21 年 4 月 25 日(金)までに到着するよう簡易書留で下記の事務局へ送付してください。

3 申請書送付先: 〒113-8510 東京都文京区湯島 1-5-45 医歯学総合研究棟 (II) 22F
東京医科歯科大学難治疾患研究所分子病態分野内
組織適合性技術者認定制度委員会事務局
電話 03-5803-4906, ファックス 03-5803-4907

4 提出書類: (1) 認定 HLA 検査技術者の場合
認定 HLA 検査技術者認定更新申請書(様式第 4)および様式第 2 の 1 から 2 の 6
(2) 認定組織適合性指導者の場合
認定組織適合性指導者更新申請書(様式第 5)および様式第 2 の 1 から 2 の 6

(2) 申請料振り込み用紙の写し

必要な申請書類は、学会ホームページ <http://jshi.umin.ac.jp/> からダウンロードして下さい。なお、別記様式第2の5の貼付用台紙には学会参加証および講習会修了証等の原本を貼り付けてください。資格審査基準証明書(別記様式2の1)の所属長署名・捺印はなくてもかまいません。

資格審査結果については、5月下旬にメールで通知する予定です。

5 申請料: 認定 HLA 検査技術者 15,000 円

認定組織適合性指導者 30,000 円

振込先

郵便振替口座: 00160-7-482142

口座名義: 組織適合性認定制度委員会

郵便振替用紙の通信覧に、「認定 HLA 検査技術者登録更新料」または「認定組織適合性指導者登録更新料」と記入し、その下に、「申請者名」を必ず書き込んでください。

6 認定証交付: 認定証の交付は、第18回大会の2日目(9月26日)に大会事務局にて行います。大会当日に受け取れない方は、120円切手を貼付したA4用紙が入る封筒(申請者へ送れるように住所・氏名などを記載しておいてください)を同封してください。

平成 20 年度認定 HLA 検査技術者登録名簿（敬称略）

（2008 年 9 月 20 日から 2013 年 12 月 31 日）

認定番号	氏 名
G08001	松永 泉
G08002	水谷 保彦
G08003	下村 由美
G08005	藤井 明美
G08006	杉本 達哉
G08007	岡村 康子
G08008	大西 民子
G08009	兵藤 理
G08010	齋藤 敬

平成 20 年度認定 HLA 検査技術者更新登録名簿（敬称略）

（2008 年 9 月 20 日から 2013 年 12 月 31 日）

認定番号	氏 名	認定番号	氏 名
G03001	館農 美香	G03007	梅津 昭子
G03002	立野 順子	G03008	寺木 佳子
G03003	阿部 操	G03010	峯元 睦子
G03004	大塚 裕子	G03011	辻 博昭
G03005	山下 省一		

平成 20 年度認定組織適合性指導者更新登録名簿（敬称略）

（2008 年 9 月 20 日から 2013 年 12 月 31 日）

認定番号	氏 名
S02002	荒木 延夫
S02003	吉川 枝里
S02007	野村 昌作
S02009	重成 敦子
S02010	田中 秀則
S02011	西村 泰治

平成 20 年度 HLA 検査技術者認定試験に関する報告

太田正穂¹⁾, 石川義英²⁾, 石谷昭子³⁾, 大橋順⁴⁾, 小河原悟⁵⁾, 柏瀬貢一⁶⁾, 木村彰方^{7),8)}, 小林賢⁹⁾, 高原史郎¹⁰⁾, 田中秀則⁶⁾, 徳永勝士⁴⁾, 中島文明²⁾, 西村泰治¹¹⁾, 平山謙二¹²⁾, 丸屋悦子¹³⁾, 矢部登志雄⁶⁾
(日本組織適合性学会組織適合性技術者認定制度委員会試験問題検討部会)

1) 信州大学医学部法医学, 2) 日本赤十字中央血液研究所研究開発部, 3) 奈良県立医科大学法医学, 4) 東京大学大学院医学系研究科人類遺伝学分野, 5) 福岡大病因第 4 内科, 6) 東京都赤十字血液センター, 7) 東京医科歯科大学難治疾患研究所分子病態分野, 8) 東京医科歯科大学大学院疾患生命科学研究部ゲノム多様性研究室, 9) 日本薬科大学生物科学, 10) 大阪大学大学院医学系研究科先端移植基盤医療学, 11) 熊本大学大学院医学系研究科免疫識別学教室, 12) 長崎大学熱帯医学研究所環境医学部門, 13) 特定非営利活動法人 HLA 研究所

日本組織適合性学会 HLA 検査技術者, 組織適合性指導者認定制度による第 5 回の認定試験が, 第 17 回日本組織適合性学会大会中の平成 20 年 9 月 19 日(金)大阪国際会議場 10 回 A 会場にて行われた。また同時に別会場にて同問題を使用して模試試験が行われた。模試試験は, 過去実施された試験と同様,

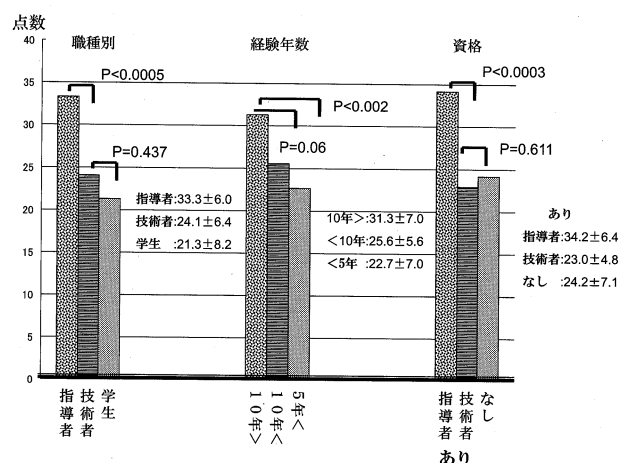


図 1 平均値の比較

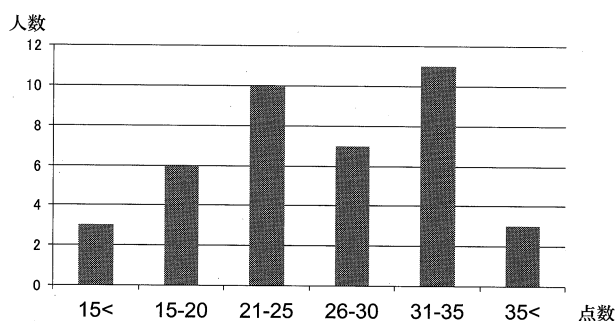


図 2 正解者のヒストグラム

試験問題の難易度を評価し, HLA 検査技術者および指導者の合格ラインの参考にするため, 学会参加者に協力をお願いし, 無記名で行った。本年度は 40 人が模試試験に参加した。その内訳は技術者が 26 人, 研究者が 10 人, 学生が 4 人であり, 50 問の平均点は 26.1 点, 標準偏差は 7.6 であった。50 問のうち, 1 問は設問形式に問題があったため全員正解とした。今回の模試試験結果の平均点を職種別, 仕事の経験年数, 資格の有無で比較すると図 1 に示したように, 研究者で 10 年以上の経験歴があり, 資格を有する指導者が最も高い平均点値を示した。これは組織適合性に必要な事項に数多く接しているグループが高得点を示したのではないかと考えられる。

図 2 に正解数 15 問以下, 15 問~20 問, 21 問~25 問, 26 問~30 問, 31 問~35 問, 35 問以上の正

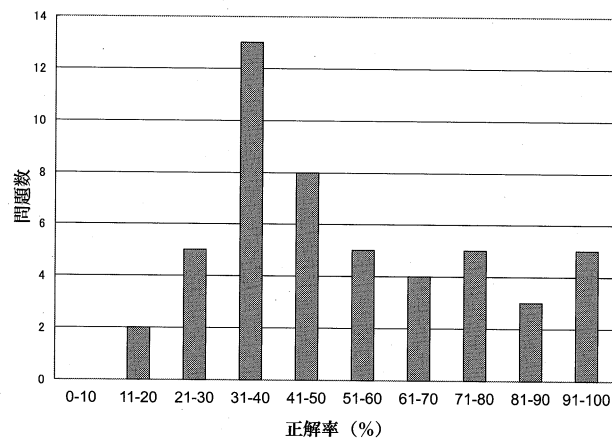


図 3 正解率と問題数

解者数のヒストグラムを示した。また、図 3 には 10% 間隔における問題の正解数をグラフに示した。今年度の問題には正解率 10% 以下の問題はなかったが、難易度は高かったように思われる。

本年度も例年のように過去問を 8 問使用したが、

いずれの問題にも正解率に大きな相違は認められていない。過去の問題正解率と使用年度はそれぞれ相当する問題に記載した。尚、本年度使用した各問題についての詳細な解説は、次回の MHC 誌に掲載する予定である。

平成 20 年度 認定 HLA 検査技術者試験問題

問 1 最初に主要組織適合抗原遺伝子座 (MHC) が発見された動物はどれか。

- a. ヒト
- b. アカゲザル
- c. ラット
- d. マウス
- e. ヒツジ

(答え d 28%)

問 2 遺伝子について誤りはどれか。

- a. ヒトゲノムハプロイドあたり約 3×10^9 塩基対から成る。
- b. プロモーターは遺伝子発現を制御する領域である。
- c. イントロンも mRNA として転写される。
- d. mRNA にはポリ A テールが付加される。
- e. スプライシングは DNA レベルで起こる。(解答が 2 問 (c, e) のため不適問題として全員正解とする。)

問 3 連鎖する 3 つの遺伝子座 A, B, C に、それぞれ、2 個、3 個、2 個の対立遺伝子が存在する。この場合、理論上はハプロタイプの組み合わせはいくつ存在するか。

- a. 3
- b. 7
- c. 8
- d. 12
- e. 21

(答え d 92.5%)

問 4 主要組織適合遺伝子について誤っているものはどれか。

- a. 主要組織適合遺伝子座 (MHC) は多重遺伝子族の遺伝子によって構成される。
- b. ヒトの主要組織適合遺伝子座 (HLA 遺伝子座) で観察される対立遺伝子は、50 種類程度である。
- c. 遺伝子変換は、MHC 遺伝子座の高度な多型性を生み出す 1 つの要因と考えられている。
- d. MHC 遺伝子座の高度な多型性を維持している要因は、超優性淘汰や頻度依存性淘汰などの平衡淘汰である。
- e. MHC 遺伝子中には、種を超えて(複数種において)存在している多型がある。

(答え b 80.0%)

問 5 HLA 遺伝子座に関して誤った記述の組み合わせはどれか。

- 1. 6 番染色体短腕上に存在する。
- 2. クラス III 領域はクラス I とクラス II の間に存在する。
- 3. クラス II 分子を構成する 2 本鎖ポリペプチドをコードする遺伝子を含む。
- 4. クラス I 分子を構成する 2 本鎖ポリペプチドをコードする遺伝子を含む。
- 5. クラス I, II, III 領域を合わせた全長は約 2 Mb である。

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

(答え e 50.0%)

問6 HLA ワークショップについて正しい記述の組み合わせはどれか。

1. ワークショップに参加することは、最新の情報や知識を知る上で重要である。
 2. ワークショップでは、血清学的検査法や DNA タイピング法の評価がおこなわれる。
 3. 国際 HLA ワークショップで許可された方法のみが、HLA タイピング法として使用できる。
 4. 様々な民族の HLA タイピングを行うことから、人類遺伝学的調査のデータとして有用である。
 5. HLA 遺伝子座の対立遺伝子は国際ワークショップで公認される。
- a) 1, 2, 3 b) 1, 2, 4 c) 2, 3, 4 d) 2, 4, 5 e) 3, 4, 5

(答え b 77.5%)

問7 HLA クラス I 分子の機能について正しいのはどれか。

- a. 結合する抗原ペプチドの大きさは 20 個以上のアミノ酸により構成されている。
- b. 主にエンドサイトーシスで取り込んだ外因性の抗原ペプチドを提示する。
- c. 提示した抗原ペプチドとの複合体は CD4 陽性 T 細胞により認識される。
- d. 提示する抗原ペプチドはプロテアソームにより分解されて出来たものである。
- e. ゴルジ装置内で抗原ペプチドを結合する。

(答え d 35.0%)

問8 HLA クラス II 分子の特徴について正しい記述の組み合わせはどれか。

1. 主にウイルス抗原や癌抗原などの細胞内在性のペプチドを CD4 陽性 T 細胞に提示する。
 2. HLA クラス I 分子よりも、長い抗原ペプチドを結合する。
 3. クラス II 分子に結合しているインバリアント鎖がリソゾーム内で分解された後、抗原ペプチドとクラス II 分子が結合する。
 4. クラス II 遺伝子領域の遺伝子によりコードされる LMP と TAP は、クラス II 分子に結合する外来抗原の由来ペプチドの産生に関する。
 5. 自己蛋白由来のペプチドは HLA クラス II 分子には結合しない。
- a) 1, 4 b) 2, 3 c) 2, 5 d) 3, 4 e) 4, 5

(答え b 35.9%)

問9 古典的 HLA クラス I 分子のドメイン構造について誤りはどれか。

- a. 糖鎖結合部位は $\alpha 1$ ドメインに含まれる。
- b. α ヘリックス構造は $\alpha 1$ と $\alpha 2$ ドメインに含まれる。
- c. ジスルフィド結合に関与するシステインは $\alpha 2$ と $\alpha 3$ ドメインに含まれる。
- d. CD8 結合部位は $\alpha 2$ ドメインに含まれる。
- e. $\beta 2$ ミクログロブリン結合部位は $\alpha 3$ ドメインに含まれる。

(答え d 25.0%)

問10 非古典的クラス I 分子に関して正しい記述の組み合わせはどれか。(H17, 42%)

1. HLA-G は選択的スプライシングにより一つの遺伝子から数種類の isoform を産生する。
 2. HLA-G には可溶性抗原も存在する。
 3. HLA-E は細胞内の各種タンパク質由来のペプチドを結合し、抗原提示する。
 4. HLA-E の発現は胎盤に限られている。
 5. HLA-F は多型性に富んでいる。
- a) 1, 2 b) 1, 3 c) 2, 3 d) 3, 4 e) 4, 5

(答え a 30.8%)

問 11 HLA 分子の多型性について基本的に正しいのはどれか。(H19, 46.5%)

- HLA-A 分子では、主に $\alpha 1$ ドメインのみに集中する。
- HLA-B 分子では、主に $\alpha 3$ ドメインのみに集中する。
- HLA-C 分子では、主に $\alpha 2$ ドメインのみに集中する。
- HLA-DR 分子では、主に $\beta 1$ ドメインのみに集中する。
- HLA-DQ 分子では、主に $\alpha 2$ ドメインのみに集中する。

(答え d 66.7%)

問 12 MIC 分子について正しい記述の組み合わせはどれか。

- $\beta 2$ ミクログロブリンと会合して発現する。
- 8-12 個のアミノ酸により構成されるペプチドを結合して NK 細胞に提示する。
- 主にマクロファージや樹状細胞などの抗原提示細胞に発現する。
- NKG2D レセプターのリガンドである。
- がん患者の血中には遊離 MIC 分子が検出されることがある。

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

(答え e 47.5%)

問 13 非古典的 HLA クラス II 分子について正しい記述の組み合わせはどれか。

- HLA-DM はペプチドを結合して細胞表面に発現する。
- HLA-DM は古典的 HLA クラス II 分子への外因性ペプチドの結合を促進する。
- HLA-DM は HLA-DR 分子からの CLIP の解離を主に促進する。
- HLA-DO は HLA-DR 分子からの CLIP の解離を主に促進する。
- HLA-DO はペプチドを結合して細胞表面に発現する。

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

(答え b 34.2%)

問 14 HLA クラス II 分子を発現していない細胞はどれか。

- 活性化 T 細胞
- 樹状細胞
- 単球
- 好中球
- ランゲルハンス細胞

(答え d 45.0%)

問 15 日本人で通常観察される HLA ハプロタイプの組み合わせはどれか。(H16, 96%)

- A24-B52-DR15
- A1-B8-DR17
- A33-B44-DR13
- A29-B7-DR10
- A33-B58-DR17

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

(答え a 90.0%)

問 16 HLA クラス II 分子の構造と多型性について正しい記述の組み合わせはどれか。

- α 鎖遺伝子は、5 個のエキソンにより構成されている。
- α 鎖と β 鎖の細胞外ドメインは、各々 2 つのドメインにより構成されている。

3. 古典的 HLA クラス II 遺伝子の転写開始点の上流には, X, Y, CAAT, TATA ボックスが位置し, 発現を制御している。
 4. 多型は, $\alpha 2$ ドメインと $\beta 2$ ドメインの超可変領域に集中している。
 5. 非同義置換は, 抗原認識部位に多く認められる。
- a) 1, 2, 4 b) 1, 4, 5 c) 2, 3, 5 d) 2, 4, 5 e) 3, 4, 5 (答え c 37.5%)

(答え c 37.5%)

問 17 HLA クラス III 領域に存在する遺伝子について、誤った記述の組み合わせはどれか。

1. プロテアソーム関連遺伝子が存在する。
 2. 熱ショックタンパク質をコードする遺伝子が存在する。
 3. 多型に乏しい遺伝子が多く存在する。
 4. 補体成分をコードする遺伝子が存在する。
 5. 非古典的 HLA クラス I 遺伝子が存在する。
- a) 1, 3 b) 1, 5 c) 2, 3 d) 3, 5 e) 4, 5

(答え b 27.5%)

問 18 古典的 HLA クラス I 分子について正しい記述の組み合わせはどれか。

1. ケモカイン受容体に認識される。
 2. サイトカイン受容体に認識される。
 3. NK 細胞受容体に認識される。
 4. Toll 様受容体に認識される。
 5. T 細胞受容体に認識される。
- a) 1, 3 b) 1, 5 c) 2, 4 d) 3, 5 e) 4, 5

(答え d 69.2%)

問 19 古典的 HLA クラス II 分子について正しい記述の組み合わせはどれか。

1. 胸腺での T 細胞分化に関与する。
 2. NK 細胞によるウイルス感染細胞排除を担う。
 3. 胎盤に発現し母親 NK 細胞の攻撃から逃れる機構を担う。
 4. KT 細胞による糖脂質認識に関与する。
 5. 樹状細胞による抗原提示を担う。
- a) 1, 3 b) 1, 5 c) 2, 4 d) 3, 5 e) 4, 5

(答え b 45.0%)

問 20 ステロイド 21 水酸化酵素欠損症の発症率は日本では約 16,000 出生に 1 例と報告されている。いま仮にある民族集団での本症の発症率が 10,000 出生に 1 例であったとすると、本症原因遺伝子の変異の保因者はこの集団の何人に 1 人程度いると推定できるか。

- 1000 人
- 200 人
- 100 人
- 50 人
- 10 人

(答え d 20.0%)

問 21 免疫グロブリン(抗体)のアイソタイプ(クラス)のうち、抗原刺激を受けたことがないナイーブ成熟 B 細胞の表面に発現するものの組み合わせはどれか。

1. IgG
2. IgA
3. IgM
4. IgD
5. IgE

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

(答え d 35.0%)

問 22 NKT 細胞について誤りはどれか。(H16, 19%)

- a. T 細胞と NK 細胞の特性を併せ持つリンパ球である
- b. CD1d とセラミドの刺激で活性化し増殖する。
- c. HLA クラス I 分子上の抗原ペプチドを認識する。
- d. 腫瘍転移抑制効果をもつ。
- e. サイトカインを産生する。

(答え c 41.0%)

問 23 T 細胞が示すアロ反応性の記述について、誤った記述の組み合わせはどれか。(H16, 33%)

1. アロ反応とは、遺伝的背景が異なる同種個体に発現する抗原に対する反応である。
2. ヒトの場合、T 細胞にアロ反応性を誘導する最も強い要因は、HLA の違いである。
3. HLA が完全に一致していれば、T 細胞のアロ反応は起こりえない。
4. 臓器移植の際に起こる拒絶反応には、ヘルパー T 細胞とキラー T 細胞の両方のアロ反応性が関与する。
5. 造血幹細胞移植に際し、レシピエント由来の T 細胞のアロ反応により、GVH (移植片対宿主)反応が発生することがある。

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

(答え d 52.5%)

問 24 下記の免疫担当細胞のうち、CD1d 分子により提示された α GalCer (α Galactosyl Ceramide) を認識するものはどれか。

- a. NKT 細胞
- b. ナチュラルキラー (NK) 細胞
- c. 樹状細胞
- d. T 細胞
- e. B 細胞

(答え a 48.7%)

問 25 免疫グロブリン(抗体)のアイソタイプ(クラス)のうち、消化管や気道の粘膜、ならびに乳汁の中に分泌されて、体外で抗原の排除に関わるものはどれか。

- a. IgG
- b. IgA
- c. IgM
- d. IgD
- e. IgE

(答え b 75.0%)

問 26 正しい記述の組み合わせはどれか。

1. T 細胞は抗原をどん食して抗原提示を行う。
2. T 細胞は自身で抗体産生を行う。
3. T 細胞は自然免疫を担う細胞である。
4. T 細胞は細胞性免疫を担う細胞である。
5. T 細胞は B 細胞の抗体産生を助ける。

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

(答え e 72.5%)

問 27 NK 細胞受容体について正しい記述の組み合わせはどれか。

1. KIR のリガンドはクラス I 分子である。
2. KIR のリガンドはクラス II 分子である。
3. KIR のリガンドはクラス III 分子である。
4. NKG2D は MIC 抗原を認識し活性化シグナルを伝達する。
5. NKG2D は MIC 抗原を認識し抑制性シグナルを伝達する。

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

(答え a 36.8%)

問 28 T 細胞抗原レセプターに関して誤りはどれか。

- a. MHC 分子上に提示されたペプチド抗原を認識する。
- b. 多様性は遺伝子再構成によって生まれる。
- c. $\alpha\beta$ 型から $\gamma\delta$ 型へクラススイッチする。
- d. 可変領域と定常領域を持つ。
- e. 細胞外へは分泌されない。

(答え c 32.5%)

問 29 感染免疫に記述した文章で誤った記述の組み合わせはどれか。

1. 通常、ワクチンを接種する際には、被接種者の HLA を考慮する必要がある。
2. ウイルス感染症からの回復には、HLA 結合性ウイルス抗原ペプチドを認識する T 細胞が重要な役割を担っている。
3. ある種のウイルス感染細胞は、HLA の発現を減じることにより、T 細胞からの攻撃を免れる。
4. 感染を契機にして発症する疾患の中には、特定の HLA 対立遺伝子を有する人が疾患感受性を示すものがある。
5. HLA 遺伝子の多型性により、微生物抗原に対する免疫応答に個人差が発生することはない。

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

(答え b 95.0%)

問 30 臓器移植における拒絶反応について正しいのはどれか。(H18, 12%)

- a. 超急性拒絶反応は細胞性拒絶反応が主体である。
- b. 急性拒絶反応は治療抵抗性である。
- c. 急性拒絶反応は液性拒絶反応が主体である。
- d. 慢性拒絶反応は高齢者ドナーに多い。
- e. 慢性拒絶反応は治療反応性である。

(答え d 17.5%)

問 31 臓器移植について正しい記述の組み合わせはどれか。

1. わが国における脳死下での臓器提供数は年々増加している。
2. 世界で一番移植症例数が多いのは腎移植である。
3. 欧米でもわが国と同様に、肝移植では血縁間が主体である。
4. 免疫抑制療法の進歩により組織適合性検査は重要ではなくなってきた。
5. レシピエントの移植適応拡大により移植成績は著しく向上した。

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

(答え a 37.5%)

問 32 HLA 適合度と生着率の相関関係が最も低い臓器はどれか。

- a. 腎
- b. 心
- c. 肝
- d. 肺
- e. 脾

(答え c 27.5%)

問 33 死体腎移植のレシピエント選択に関する HLA の取り扱いで正しいのはどれか。(H19, 34.9%)

- a. クラス I, クラス II とも同等でドナーとレシピエントの適合数が多いものを上位とする。
- b. クラス I 抗原よりクラス II 抗原を優先し、ドナー側のミスマッチ数が少ないものを上位とする。
- c. クラス I 抗原よりクラス II 抗原を優先し、ドナーとレシピエントの適合数が多いものを上位とする。
- c. クラス II 抗原よりクラス I 抗原を優先し、ドナーとレシピエントの適合数が多いものを上位とする。
- e. クラス II 抗原よりクラス I 抗原を優先し、ドナー側のミスマッチ数が少ないものを上位とする。

(答え b 37.5%)

問 34 腎移植の術前クロスマッチの検査結果について正しい記述の組み合わせはどれか。

1. LCT(-), FACS(+) の症例は LCT(-), FACS(-) の症例よりも術後の急性拒絶反応の頻度が高い。
2. LCT(-), FACS(+) の症例は LCT(-), FACS(-) の症例よりも術後の急性拒絶反応が発症した場合、その重症度が高い。
3. LCT(-), FACS(+) の症例は LCT(-), FACS(-) の症例よりも長期生着率が低い。
4. LCT(-), FACS(+), FLOW-PRA(+) の症例は存在するが、LCT(-), FACS(+), FLOW-PRA(-) の症例は存在しない。
5. LCT(-), FACS(+), FLOW-PRA(+) の症例は存在するが、LCT(-), FACS(-), FLOW-PRA(+) の症例は存在しない。

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

(答え a 57.5%)

問 35 組織適合性検査の用語について誤りはどれか。

- a. CDC-XM 法は LCT 法を用いた交差試験である。
- b. FCXM 法は間接蛍光抗体法を用いた交差試験である。
- c. DSA とはドナー特異抗体のことである。
- d. PRA とは Panel Reactive Antigen のことである。
- e. CREG とは交差反応性抗原グループのことである。

(答え d 32.5%)

問 36 組織適合性の交差適合試験として正しい記述の組み合わせはどれか。

1. ドナーの血清とレシピエントの血清を反応させる。
2. ドナーの血清とレシピエントのリンパ球を反応させる。
3. ドナーのリンパ球とレシピエントの血清を反応させる。
4. ドナーのリンパ球とレシピエントのリンパ球を反応させる。

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

(答え c 65.0%)

問 37 胎盤について誤った記述の組み合わせはどれか。

1. 脱落膜細胞は母体由来の HLA を発現する。
2. 栄養膜細胞(トロホブラスト)は母体由来の HLA を発現する。
3. 脱落膜細胞は HLA-G を発現する。
4. 栄養膜細胞は HLA-G を発現する。
5. 栄養膜細胞は HLA-E を発現する。

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

(答え b 65.0%)

問 38 HLA 適合血小板輸血について正しいのはどれか。

1. 患者とドナーの HLA クラス II 抗原を適合させる。
2. 患者とドナーの HLA クラス I 抗原を適合させる。
3. ドナーとして選択されるには HLA 完全一致が不可欠である。
4. 患者血清中に HLA クラス II 抗体が存在すれば輸血不可である。
5. 輸血適合なのは患者血清とドナーリンパ球のクロスマッチが陰性の時である。

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

(答え c 85.0%)

問 39 ES 細胞(胎生胚細胞)を用いた再生医療の臨床試験を行うには、安全性を確保する必要がある。現時点で最も危険と考えられている因子はどれか。

- a. ES 細胞由来の細胞が悪性腫瘍化すること。
- b. ES 細胞由来の細胞が老化すること。
- c. ES 細胞由来の細胞からのレトロウイルス感染。
- d. ES 細胞由来の細胞が拒絶反応によって排除されること。
- e. ES 細胞由来の細胞によって骨髄抑制が起こること。

(答え a 55.0%)

問 40 正しい記述の組み合わせはどれか。

1. ステロイド 21 水酸化酵素欠損症の原因は、CYP21A 遺伝子の欠失である。
2. C4 遺伝子と CYP21 遺伝子は連鎖しており、セットとして重複している。
3. C4 遺伝子の数はパプロイドあたり 3 個以上のことがある。
4. ステロイド 21 水酸化酵素欠損症は優性遺伝形式をとる。
5. ステロイド 21 水酸化酵素欠損症は、日本人では HLA-B44 と関連することが多い。

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

(答え b 26.3%)

問 41 疾患に伴って認められることが多い自己抗体について、正しい記述の組合せはどれか。

1. 関節リウマチ → リウマチ因子(リウマトイド因子)

2. 全身性エリテマトーデス (SLE) → 抗核抗体
 3. 自己免疫性甲状腺炎 → 抗アセチルコリン受容体抗体
 4. 強直性脊椎炎 → 抗血小板抗体
 5. I 型糖尿病 → 抗膵島抗体 PRA
- a) 1, 2, 3 b) 1, 2, 4 c) 1, 2, 5 d) 2, 3, 4 e) 3, 4, 5

(答え c 50.0%)

問 42 原発性ヘモクロマトーシスの多くの症例では HLA-A 遺伝子座位より遠位側に位置する HFE 遺伝子に変異が認められる。北欧の民族集団では、HLA-A3 との関連(相関)が見られるが、南欧の民族集団や日本人では、A3 との関連は見られない。その原因について正しいのはどれか。

- a. HLA-A3 と連鎖したハプロタイプ上の HFE 遺伝子に変異を生じたある一人の祖先の子孫が発症している。
- b. 北欧の民族集団で HLA-A3 ハプロタイプに連鎖不平衡にある HFE 対立遺伝子に変異を起こし易い。
- c. 北欧、南欧、日本の三つの民族集団すべてで HFE の変異とサラセミア(地中海貧血)の原因となる遺伝子変異が負の連鎖不平衡にある。
- d. (a)~(c) のすべて。
- e. (a)~(c) いずれでもない。

(答え a 24.2%)

問 43 LCT 法について正しいのはどれか。

- a. 白血球の分類を画像処理で解析する方法である。
- b. 白血球による cytometry 法のことである。
- c. 微量白血球を用いた白血球凝集試験のことである。
- d. 微量白血球を用いた補体結合反応による細胞傷害試験のことである。
- e. Leukocyte chemotactic factor (白血球走化性因子)を測定する方法である。

(答え d 94.9%)

問 44 PCR-SSOP 法について正しいのはどれか。(H18, 48%)

- a. 新しいアレルの発見に適する。
- b. アリル特異的なプライマーを用いて PCR を行う。
- c. DNA-DNA ハイブリダイゼーションを応用している。
- d. 従来、化学発光や発色が用いられたが現在は RI が主流である。
- e. DNA をスポットした一枚のフィルターに同時に複数のオリゴプローブを反応させることができる。

(答え c 53.9%)

問 45 アリルの同定と判定について誤りはどれか。

1. PCR-SSCP 法はすべての変異が検出できる。
 2. PCR-SSP 法は 2 桁レベルの同定しかできない。
 3. PCR-SBT 法はすべてのアリルが同定可能である。
 4. PCR-SSOP 法は最も解像度が低い方法である。
 5. PCR-RFLP 法は 2 桁レベルの同定しかできない。
- a) 1 b) 2, 4 c) 2, 3, 4 d) 1, 2, 4, 5 e) 1, 2, 3, 4, 5

(答え e 71.1%)

問 46 HLA 遺伝子と抗原型の対応で正しいのはどれか。

1. A*0203 と A203

2. A*0215N と A2
3. B*1502 と B75
4. Cw*0302 と Cw9
5. DRB3*0301 と DR53

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

(答え a 34.2%)

問 47 *HLA-DRB1*130101N* が示す表現で正しいのはどれか。

1. *はアレル名であることを示す。
2. *の後の 2 桁 13 は抗原型を表す。
3. *の後の 3 桁と 4 桁の 2 桁の数字は命名された順に表す。
4. *の後の 5 桁と 6 桁の 2 桁の数字は非同義置換であることを示す。
5. N は新しい (New) 遺伝子であることを示す。

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

(答え a 52.6%)

問 48 造血幹細胞移植後の急性移植片対宿主病 (GVHD) について正しい記述の組み合わせはどれか。

1. 移植後 1 ヶ月以内に発症することはまれである。
2. 主な標的臓器は皮膚・消化管と肺である。
3. 治療にはステロイド剤の投与が行われる。
4. 生着が確認される前の発症も知られている。
5. 前処置に抗胸腺細胞グロブリンを用いると発症リスクが低下する。

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

(答え e 41.0%)

問 49 同種造血幹細胞における急性移植片対宿主病 (graft versus host disease: GVHD) 発症時に特徴的な臨床所見の組み合わせはどれか。

1. 皮疹
2. 黄疸
3. 咳
4. 下痢
5. 頭痛

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

(答え b 84.6%)

問 50 ヒトの組織適合性検査の応用について正しい記述の組み合わせはどれか。

1. 移植医療に応用される。
2. 親子鑑定の検査に応用される。
3. 人類学研究に応用される。
4. 犯罪捜査には利用されない。
5. マイナー抗原検査や SNP 検査は組織適合性検査ではない。

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

(答え a 94.9%)

第 7 回日本組織適合性学会・近畿地方会のご案内

会 期：2009 年 2 月 7 日(土) 10:00～18:00
会 場：参天製薬株式会社本社(大阪市東淀川区下新庄 3-9-19)
世話人：玉木茂久(山田赤十字病院血液内科)
会 費：正会員 2000 円，学生 1000 円(懇親会費を含む)
共 催：財団法人 大阪腎臓バンク
演 題：11 月 30 日 締め切り
送付先：516-0805 三重県伊勢市御薮町高向 810
山田赤十字病院血液内科
玉木茂久
e-mail: stamaki@carrot.ocn.ne.jp

本会参加は，JSHI 認定技術者・指導者の新規および更新時の単位となります

● 総 説 ●

[シリーズ: 疾患と組織適合性]

第2回

関節リウマチと HLA

土屋 尚之

筑波大学大学院 人間総合科学研究科生命システム医学専攻

要約: 関節リウマチ (RA) の発症および重症度と、HLA-DR β 鎖の position 7-74 に QKRAA, QRRAA, RRRAA のいずれかをコードする HLA-DRB1 アリルとの有意な関連は、集団を超えて確認され、RA におけるもっとも確立した疾患感受性遺伝子と認識されている。これらの配列は“shared epitope”と総称され、HLA-DRB1*0401, 0404, 0405, 0410, 0101, 1001, 1402 などがこれをコードする代表的なアリルである。この関連の分子機構は未解明であるが、近年、HLA-DRB1 shared epitope と RA の関連は、特に抗環状シトルリン化ペプチド (CCP) 抗体陽性RA群において顕著に認められることが明らかになった。また、MHC 領域には、HLA-DRB1 以外にも RA 感受性遺伝子が存在することが強く示唆されている。今後、これらの知見を、病因解明、創薬、個別化医療、予防医学に連結する研究が期待される。

キーワード: 関節リウマチ, HLA-DRB1, HLA-DR4, shared epitope, 抗 CCP 抗体

1. はじめに

関節リウマチ (rheumatoid arthritis, RA) は、日本人に約 30~60 万人の患者が存在すると推測される、かなり頻度の高い疾患である。多くの場合、慢性進行性の経過をとり、徐々に全身諸関節の破壊による機能障害をきたすことから、若年層における要介護・要支援の大きな原因であるとともに、必ずしも直ちに生命予後に関わる疾患ではないものの、平均死亡時年齢は一般集団と比較すると、約 10 年早いと言われている。

RA の病態には、白血球、滑膜細胞、破骨細胞、血管内皮細胞など、種々の細胞種が複雑なネットワークを形成して惹起される炎症、自己免疫、滑膜増殖、骨・軟骨破壊、血管新生などの病態が複雑に関与し、いずれが本質的・病因的意義を有する細胞・現象であるのかの同定すら困難である。ゲノム解析は、こ

のような疾患において、特に意義が高いと思われる。ゲノム DNA 多型は、二次的現象ではあり得ないので、多型と疾患の発症や病態に確かな関連が証明される場合、多型は原因的意義を有すると考えざるを得ないからである。

RA には、ある程度の遺伝的背景が認められ¹⁾ (表 1)、複数の遺伝因子と環境因子の相互作用によって発症に至る多因子疾患と考えられる。現在までに見出された疾患感受性遺伝子のうち、集団を超えてもっとも確実な関連を示すものは、HLA である。後述する HLA-DRB1 の shared epitope と RA の疾患感受性や重症度、臨床病型との関連は確立しているものの、その分子機序の詳細は未解明であるが、RA の本態解明上、大きな手がかりを与えるものと言うことができる。

代表者連絡先 〒305-8575 茨城県つくば市天王台 1-1-1
筑波大学大学院 人間総合科学研究科生命システム医学専攻
土屋 尚之

電話 029-853-3071
FAX 029-853-3071
E-mail tsuchiya@md.tsukuba.ac.jp

表1 RAの遺伝素因(文献¹⁾に基づく)

一般集団におけるリスク	0.24-1.0 %
患者同胞におけるリスク	2-4%
sibling relative risk (λ_s)	2-17
一卵性双生児における一致率	12-15 %
二卵性双生児における一致率	3.5 %前後

λ_s : 患者同胞におけるリスク / 一般集団におけるリスク

2. Shared epitope 仮説の提唱に至るまで

RA と HLA との関連の研究史は興味深く, Winchester による総説に要領よくまとめられている²⁾。HLA との関連を示唆する最初の報告は, Astorga と Williams による 1969 年の報告とされる³⁾。彼らは, RA 患者において混合リンパ球培養 (mixed lymphocyte culture, MLC) を試みたところ, 22 例中 14 例において, 反応がきわめて弱いか見られないことを報告した。RA 患者の約 60% に共通のアリルの存在を示唆するこのデータは, 現在の RA 患者における疾患関連 HLA アリルの陽性率とも合致し, その観察の正確性に驚かされるが, この当時は, この現象が共通の HLA の存在によるという認識はまだ見られなかった。

その後, 1973 年の強直性脊椎炎と HLA-B27 のきわめて顕著な関連の発見を経て, リウマチ性疾患と HLA との関連に関心が集まる中, 1976 年, Stastny は, MLC による解析から, RA 患者の多くが HLA-Dw4 を共有していることが, 上記 Astorga と Williams による発見の原因と考えられることを報告した⁴⁾。

引き続き, HLA-class II の血清学的タイピングの確立とともに, RA と HLA-DR4 との関連が, 多くの集団において認められることが報告された⁵⁻⁷⁾。このようにして, 日本人を含む多くの Caucasian 集団, Asian 集団において, RA と HLA-DR4 との関連が確立するに至った⁸⁾。ところが, これには例外が存在した。たとえば, スペインなどの南ヨーロッパ集団, ユダヤ人, インド人などでは, HLA-DR1, DR10 が RA に増加している可能性が報告された^{9, 10)}。このため, HLA-DR4 自体ではなく, これと連鎖不平衡に

ある何らかの別の原因的多型が存在し, 連鎖不平衡の違いにより, 各集団で検出される HLA の関連が異なる可能性も提唱された。

その後, 血清学的タイピングによる DR4 と RA との関連の集団間の違いは, MLC タイピングによる Dw サブタイプの違いで説明しうることが明らかになってきた。すなわち, DR4 サブタイプのうちで, RA と DR4 との関連が認められる集団においては, Dw4, Dw14, Dw15 が主要なサブタイプであり, RA と DR4 との関連が弱い, 認められない集団では, Dw10, Dw13 が主要なサブタイプであることが示された¹¹⁻¹⁵⁾。

このような背景と, HLA-DR の多様性を産み出す DR β 鎖をコードする HLA-DRB1 遺伝子の配列の DNA レベルでの決定を受け, Gregersen らは, “shared epitope” 仮説を提唱した¹⁶⁾ (表 2)。すなわち, 各集団において, RA と関連する HLA-DRB1 アリルの配列を比較してみると, RA と関連するアリルは, position 67-74 のアミノ酸配列に共通性が認められる。特に position 70-74 のアミノ酸配列は, QKRAA, QRRRAA あるいは RRRAA のいずれかであり, K, R という塩基性アミノ酸が複数含まれ, 酸性アミノ酸が含まれない。これに対し, HLA-DR4 に属していても RA との関連が見られない DRB1 *0402, 0403 では, この配列の中に D, E といった酸性アミノ酸が存在することが明らかになった。重要なことに, HLA-DR1, DR10 など, HLA-DR4 以外の RA 関連アリルにも, このモチーフは共通していた。この共通配列は, 蛋白レベルでは, DR β 鎖の第 3 超可変領域に位置し, α ヘリックスの一部を構成していた。Gregersen らは, このモチーフを “shared epitope” と命名した。

3. RA の発症と shared epitope との関連

RA と shared epitope との関連は, 多くの集団で確認された。なかでも shared epitope 仮説に強力な支持を与えたのは, アメリカ北西部に居住する先住民である Yakima 族における研究結果である。Yakima 族では, RA の有病率が高いものの, HLA-DR4 頻度は低く, RA と HLA-DR6Dw16 (DRB1 *1402) の関連が認められるが, 驚くことに, この

表 2 主な HLA-DRB1 のアミノ酸配列

DRB1	67	68	69	70	71	72	73	74
Shared epitope を有するアレル								
*0101	L	L	E	Q	R	R	A	A
*0102	-	-	-	-	-	-	-	-
*0401	-	-	-	-	K	-	-	-
*0404	-	-	-	-	-	-	-	-
*0405	-	-	-	-	-	-	-	-
*0408	-	-	-	-	-	-	-	-
*0410	-	-	-	-	-	-	-	-
*1001	-	-	-	-	-	-	-	-
*1402	-	-	-	-	-	-	-	-
*1406	-	-	-	-	-	-	-	-
Shared epitope を有しない主なアレル								
*0301	-	-	-	-	K	-	G	R
*0402	I	-	-	D	E	-	-	-
*0403, *0406, *0407	-	-	-	-	E	-	-	-
*0701	I	-	-	D	-	-	G	Q
*0801, *0802, *0803, *0809	F	-	-	D	-	-	-	L
*0901	F	-	-	R	-	-	-	E
*1101	F	-	-	D	-	-	-	-
*1102	I	-	-	D	E	-	-	-
*1201	I	-	-	D	-	-	-	-
*1202	F	-	-	D	-	-	-	-
*1301, *1302	I	-	-	D	E	-	-	-
*1401, *1404, *1405, *1407	-	-	-	R	-	-	-	E
*1403	-	-	-	D	-	-	-	L
*1501, *1502	I	-	-	-	A	-	-	-
*1602	-	-	-	D	-	-	-	-

日本人集団に認められるアレルを中心に示した。DRB1*0101 と同じアミノ酸が見られる場合、-で示した。

HLA-DRB1*1402 は、shared epitope のモチーフを有していたのである(表 2)¹⁷⁾。

Shared epitope 仮説は、日本人集団においても、正しいことが証明されている。Watanabe らは、いち早く、日本人集団における主要な shared epitope 配列である QRRAA の塩基配列に相当するプローブを用いた PCR-SSOP 法を開発し、RA との関連を報告している¹⁸⁾。筆者らによる日本人 RA と健常対照群

の HLA-DRB1 頻度データを表 3 に示す¹⁹⁾。RA との関連が単独で有意に上昇するアレルは DRB1 *0405, 0410, 1001 で、いずれも shared epitope をコードしている。Shared epitope 保有者全体では、非保有者と比較して、RA 発症リスクが 3.33 倍上昇する(表 4)。Shared epitope と RA の関連には、量効果が認められ、shared epitope を 2 個有する場合(2SE)、有しない場合(0SE)と比較して、リスクは

表3 日本人 RA における HLA-DRB1 陽性率

DRB1	RA (n=545)		健常対照群 (n=265)		P	オッズ比 (95%信頼区間)
*0101	77	(0.141)	26	(0.098)	7.0×10^{-10}	2.73 (1.97-3.78)
*0401	25	(0.046)	6	(0.023)		
*0403	20	(0.037)	13	(0.049)		
*0404	6	(0.011)	4	(0.015)		
*0405	256	(0.470)	65	(0.245)		
*0406	24	(0.044)	19	(0.072)		
*0407	1	(0.002)	6	(0.023)	0.006	0.08 (0.01-0.66)
*0410	34	(0.062)	5	(0.019)	0.005	3.46 (1.34-8.96)
*0701	2	(0.004)	2	(0.008)	0.04	2.96 (0.66-13.3)
*0801	1	(0.002)	0	(0)		
*0802	24	(0.044)	18	(0.068)		
*0803	60	(0.110)	37	(0.140)		
*0809	0	(0)	1	(0.004)		
*0901	158	(0.290)	77	(0.291)		
*1001	12	(0.022)	2	(0.008)		
*1101	27	(0.050)	5	(0.019)		
*1201	32	(0.059)	19	(0.072)		
*1202	12	(0.022)	11	(0.042)		
*1301	0	(0)	2	(0.008)		
*1302	35	(0.064)	51	(0.192)	8.9×10^{-8}	0.29 (0.18-0.46)
*1401	21	(0.039)	13	(0.049)		
*1402	1	(0.002)	0	(0)		
*1403	11	(0.020)	10	(0.038)		
*1404	0	(0.000)	1	(0.004)		
*1405	8	(0.015)	17	(0.064)		
*1406	16	(0.029)	7	(0.026)		
*1407	0	(0)	1	(0.004)		
*1501	57	(0.105)	29	(0.109)		
*1502	85	(0.156)	54	(0.204)		
*1602	19	(0.035)	8	(0.030)		

Shibue ら¹⁹⁾ の研究のデータに基づく。

6.19 倍, 1個有する場合 (1SE) は 2.93 倍上昇する (表 4)¹⁹⁾。

一方, アフリカ系アメリカ人およびアフリカ人においては, 集団中の HLA-DR4 頻度が低く, 最近の研究では, アフリカ系アメリカ人に RA における shared epitope 陽性率は 42.1% で, 対照群における

25.3% と比較すると, 有意な関連は認められるものの, RA 患者の shared epitope 陽性率が 50-70% であるヨーロッパ系集団や日本人と比較するとかなり低い²⁰⁾。ちなみに, HLA と関係のない 1,200 以上のマーカーを用いて祖先集団を推定すると, shared epitope 陽性群は, ヨーロッパ系集団に由来する多型

表4 日本人集団における RA 発症と shared epitope との関連

	RA (n=545)	健常対照群 (n=265)	オッズ比 (95%信頼区間)
2 SE	86 (0.158)	13 (0.049)	6.19 (3.32-6.19)
1 SE	288 (0.528)	92 (0.347)	2.93 (2.12-4.02)
0 SE	171 (0.314)	160 (0.604)	1
SE+	374 (0.686)	105 (0.396)	3.33 (2.46-4.52)
SE-	171 (0.314)	160 (0.604)	1

SE: shared epitope. 2 SE: SEを両方の染色体に持つもの。1 SE: SEを一方の染色体に持つもの。0 SE: SEを持たないもの。Shibue ら¹⁹⁾の研究データに基づく。

表5 日本人 RA における HLA-DRB1 と関節破壊との関連

	Control (n=652)	LES (n=345)	MES (n=345)	MUD (n=80)
DRB1*0405 +	29.0%	42.3%	61.9%	63.8%
DRB1*1001 +	1.2%	0.6%	1.8%	5.0%
2 SE	4.8%	13.6%	17.9%	30.0%
1 SE	31.3%	44.9%	54.6%	43.8%
0 SE	64.0%	41.4%	27.5%	26.3%

LES: least erosive subset, MES: more erosive subset, MUD: most erosive subset with mutilating disease. SE: shared epitope. 関節破壊の重症例ほど, DRB1*0405, 1001 の陽性率が高く, SE 保有数も増加する。Wakitani ら²³⁾のデータに基づく。

を多数保有していることが示されている。

4. Shared epitope と RA 重症度との関連

Shared epitope は, RA 発症と関連するのみならず, 臨床病型, 臨床経過とも関連する。Shared epitope と RA の骨破壊との関連を検討した 29 論文, 患者数 3,240 名のメタアナリシスによると²¹⁾, shared epitope の存在は, オッズ比 (OR) 2.0, 95% 信頼区間 (95% CI) 1.8–2.2 で有意に骨破壊と関連していたが, 報告間には有意な異質性が検出された。その一つの原因は集団差であり, 特にギリシア人集団では, 関連の傾向が認められなかった。一方, 両方の染色体に shared epitope を持った場合 (2SE), 南ヨーロッパ集団 (スペイン, 南フランス) では OR 6.2 (95% CI 5, 2–7.5), アジア集団では 5.4 (4.6–6.1) で, 骨破壊との顕著な関連が検出された。北ヨーロッパ集団では, 2SE 群の OR は 2.9 (2.5–3.4) であった。

日本人では, 横断的研究あるいは後向き研究によ

り, 2SE 群において骨破壊が有意に早期に出現すること²²⁾, DRB1*0101 が軽症例に, DRB1*0405 が重症例に有意に増加していること, 特に*0405/*0405 のホモ接合体が重症例に集積していることが報告されている²³⁾ (表 5)。

一方, オランダの前向きコホート研究では, HLA-DRB1 の 70–74 番目に DERAA という配列を持つアリル (日本人では DRB1*1301, 1302 などがこれに相当する) が, RA 発症のみならず, 骨破壊に対しても有意な抑制因子であると報告された²⁴⁾。DRB1*1302 は日本人集団においても RA 群に有意に減少している¹⁹⁾ (表 3)。

また, フランスにおける 4 年間の前向きコホート研究により, 71–74 に KRAA を有するアリル (この研究では, すべて DRB1*0401) に骨破壊の進行との有意な関連が, 逆に 70–74 に DRRAA を持つアリル (DRB1*1101, 1104, 12, 16) では, 骨破壊の進展が有意に抑制されることが報告されている²⁵⁾。

表6 血管炎合併と shared epitope

遺伝子型	オッズ比 (95%信頼区間)
2 SE	2.1 (0.98 - 4.7)
0401/0401	6.2 (1.01 - 37.9)
0401/0404	4.1 (1.1 - 16.2)
0101/0401	4.0 (1.4 - 11.6)
それ以外の 2 SE	1.9 (0.6 - 6.2)
1 SE	1.1 (0.5 - 2.3)
0401/X	1.6 (0.6 - 3.9)
0404/X	3.7 (0.7 - 18.9)
0405/X	1.2 (0.2 - 7.7)
0101/X	1.2 (0.4 - 3.6)

Gormanら²⁹⁾によるメタアナリシスによる。Caucasian 集団が主体のデータである。X: SE をコードしない DRB1。

以上のように、集団により若干の差違は存在するものの、shared epitope を構成するアレルのうち、特に DRB1*0401, 0404, 0405 などのアレルが、発症のみならず、骨破壊とも関連すること、DRB1*0101 は発症・進行ともに、上記のアレルと比較すると関与の程度は弱いこと、逆に DRB1*1302 など、骨破壊の進行の遅い病型と関連するアレルが存在することは、多くの研究により支持される知見である。

一方、Caucasian 集団の RA で、関節外症状、特に、血管炎、肺線維症、Felty 症候群などの臓器合併症を伴う例では、shared epitope のなかでも DRB1*0401, 0404 を 2 コピー持つもの(ホモ接合体あるいは 0401/0404 のヘテロ接合体)が増加していることが報告された²⁶⁻²⁸⁾。その後のメタアナリシスでは、0401/0101 のヘテロ接合体も含め、血管炎との関連が確認されている²⁹⁾(表6)。

5. Shared epitope 改訂の試み

Shared epitope 仮説は、RA と HLA の関連をきわめてよく説明しうるものの、これのみでは、いくつかの説明し得ない点が残る。たとえば、Caucasian 集団にはきわめてまれであるが、アジア集団において頻度の高い HLA-DRB1*0901 は、position 70-74 の配列が RRRAE であるにもかかわらず、RA との

関連が報告されている³⁰⁻³²⁾。また、shared epitope 仮説は risk allele のみを規定しているが、protective allele の存在を報告している研究も多数ある。これらの点を改善するために、いくつかのグループが、shared epitope の modification を提唱している。

Mattey らは、イギリス人集団、スペイン人集団を対象とした研究において、position 70 のアミノ酸に注目し、position 70 が D(Asp) のアレルが存在すると、shared epitope による RA 発症リスクが消失することから、D70 を含むアレルを protective allele であると報告した³³⁾(表7)。一方、オランダの de Vries らは、position 67 に注目し、position 67, 70, 71, 73, 74 のアミノ酸の配列が、1) LQRAA/LQKAA/LRRAA の場合 (shared epitope に相当) を susceptible allele (S)、2) position 67 が I の場合を protective allele (P)、3) それ以外を neutral allele (N) と定義した場合、P の数に比例して発症リスクの低下が見られることを報告した³⁴⁾(表8)。

さらに、フランスの Tezenas du Montcel らは、position 70-74 のアミノ酸のみに注目し、まず、72-74 に RAA を有するアレルを感受性アレル (S) と考え、これに position 70, 71 のアミノ酸配列による修飾が加わるという仮説のもとに、表9のような分類を考案した。この分類にもとづいて関連解析を施行すると、リスクの強さは、 $S_2 > S_3 > L(S_1, S_{3D}, X)$ をあわせた群)となった³⁵⁾。

Morgan らは、最近、イギリス人集団の大規模研究により、以上のモデルの検証を試みた。リスクアレルに関してはいずれのモデルにおいても同様の関連が確認できたものの、抵抗性アレルに関しては、D⁷⁰ に関しては同様の傾向は観察されたものの、I⁶⁷ に関しては、明確に確認することはできなかった³⁶⁾。

これらのモデルは、HLA-DRB1 の配列のみに注目しているが、後述のように、連鎖不平衡にあるほかの遺伝子の違いによるリスクの違いの可能性も考慮に入れる必要があると思われる。

6. 抗 CCP 抗体、喫煙との関連

Shared epitope と RA との関連は疑う余地のないものであるが、その分子機序については、まだ解明されていない。これまでに、軟骨に存在する HC gp39、

表 7 Shared epitope 改訂の試み-Matthey らのモデル³³⁾

(A) position 70 のアミノ酸に注目したグループ分類

グループ	Position 70-74 の アミノ酸配列	HLA-DRB1 アリル
Q ^{70SE+}	QRRAA	*0101, *0102, *0404, *0405, *0408, *0410, *1402, *1406
	QKRAA	*0401, *0409
Q ^{70SE-}	QARAA	*1501, *1502
	QRRAE	*0403, *0406, *0407
R ^{70SE+}	RRRAA	*1001
R ^{70SE-}	RRRAE	*1401, *0901
D ^{70SE-}	DERAA	*0103, *0402, *1102, *1103, *1301, *1302
	DRRAA	*1101, *1201, *1305, *1601
	DRRAL	*0801
	DRRGQ	*0701

文献³³⁾に示されたアリルに、日本人集団にしばしば見られるアリルを追加して示す。

(B) イギリス人集団における各遺伝子型のオッズ比(文献³³⁾より引用)

遺伝子型	オッズ比 (95%信頼区間)
Q ^{70SE+} /Q ^{70SE+}	7.93 (4.06-15.9)
Q ^{70SE+} /Q ^{70SE-}	1.96 (1.20-3.22)
Q ^{70SE+} /D ^{70SE-}	0.93 (0.59-1.47)
Q ^{70SE-} /Q ^{70SE-}	0.33 (0.17-0.63)
Q ^{70SE-} /D ^{70SE-}	0.25 (0.15-0.42)
D ^{70SE-} /D ^{70SE-}	0.23 (0.12-0.46)

D^{70SE-} の存在下では、Q^{70SE+} による発症リスクの上昇が消失する。

II 型コラーゲン, melanoma inhibitory activity (MIA) などに由来する「関節炎原因抗原ペプチド」が shared epitope を有する HLA-DR に提示されるとする仮説³⁷⁻³⁹⁾, RA 抵抗性の HLA-DRB1 由来の DERAA 配列を含むペプチドが HLA-DQ に提示されると Treg が誘導され、関節炎が抑制されるが、shared epitope には DERAA 配列が含まれず、抑制機序が働かないため、RA に感受性となるとする仮説⁴⁰⁾などが提唱されているが、いずれも決定的な証拠に欠ける。

近年、RA において、アルギニン残基の側鎖が修飾を受けてシトルリン化した抗原に対する自己抗体が高率に出現することが見出され、これを臨床検査

として測定可能な形とした抗環状シトルリン化ペプチド抗体(抗 CCP 抗体)が RA にきわめて高い特異性を有することが知られるに至り、これとともに、shared epitope の意義についても、新たな発見がなされた。すなわち、RA と shared epitope との関連は、抗 CCP 抗体陽性群において顕著に観察されるものの、抗 CCP 抗体陰性群では関連が弱い、あるいは観察されないことが相次いで報告された⁴¹⁻⁴⁴⁾。さらに、これを裏付けるかのように、通常は shared epitope を有する HLA-DR に提示されにくいペプチドの一部が、シトルリン化を受けると、提示されやすくなるという実験結果も報告された⁴⁵⁾。

日本人 RA においても、抗 CCP 抗体陰性群では、

表 8 Shared epitope 改訂の試み-de Vries らのモデル³⁴⁾

(A) グループの定義

グループ	アミノ酸配列					HLA-DRB1 アリル
	67	70	71	73	74	
Susceptibility alleles (S)	L	Q	R	A	A	0101, 0102, 0404, 0405, 0408, 0410, 1402, 1406, 1409
	L	Q	K	A	A	0401, 0409
	L	R	R	A	A	1001
Neutral alleles (N)	L	Q	K	G	R	0301, 0302, 0303
	F	R	R	A	E	0901
	F	D	R	A	A	0805, 1101, 1104, 1105, 1202, 1305, 1601
	L	Q	R	A	E	0403, 0406, 0407, 0411
	L	R	R	A	E	1401, 1404, 1405, 1407, 1408, 1410
	others					1602, 1103, 1403, 0801, 0802, 0804, 0809
Protective alleles (P)	I	D	E	A	A	0103, 0402, 1102, 1301, 1302, 1304
	I	Q	A	A	A	1501, 1502, 1503
	I	D	R	A	L	0412, 0803
	I	D	R	A	A	1201, 1306
	I	D	K	A	A	1303
	I	D	R	G	Q	0701, 0702

(B) オランダ人集団における古典的 SE モデルと de Vries モデルの比較³⁴⁾

SE モデル	OR	de Vries モデル	OR
2 SE	5.94	S/S	2.82
1 SE	2.67	S/N	1.31
		S/P	1.23
0 SE	1	N/N	1
		N/P	0.57
		P/P	0.17

shared epitope との関連が弱いことが報告されている³²⁾ (図 1)。興味深いことに、抗 CCP 抗体陰性 RA 群では、ヨーロッパ系集団では HLA-DR3 が^{46, 47)}、日本人では HLA-DR9 が有意に関連する⁴⁵⁾。これは、HLA-DR3 が日本人にはほとんど存在しない一方、HLA-DR9 はヨーロッパ系集団にはほとんど存在しないこと、いずれも、それぞれの集団において、多彩な自己免疫疾患と関連することを考えると、興味

深い知見である。

喫煙は、RA 発症との関連が確立した唯一の環境因子と言っても過言ではないが、Klareskog らは、スウェーデンにおける研究から、喫煙と shared epitope は、相乗的に抗 CCP 抗体陽性 RA のリスクを高めると報告した⁴⁸⁾。彼らは、喫煙がシトルリン化を引き起こし、これが shared epitope を有する個体において、シトルリン化蛋白に対する免疫応答の引き金

表9 Shared epitope 改訂の試み-Tezenas du Montcel らのモデル³⁵⁾

HLA-DRB1	70	71	72	73	74	分類
Susceptibility alleles						
*0401	Q	K	R	A	A	S ₂
*1303	D	K	R	A	A	S ₂
*0101, *0102, *0404, *0405, *0408, *1402, *1406	Q	R	R	A	A	S _{3P}
*1001	R	R	R	A	A	S _{3P}
Low-risk alleles						
*15	Q	A	R	A	A	S ₁
*0103, *0402, *1102, *1103, *1301, *1302	D	E	R	A	A	S _{1E}
*1101, *1202, *1305, *16	D	R	R	A	A	S _{3D}
72-74 が RAA 以外のアレル						X

RA 発症に対するリスクは, $S_2 > S_{3P} > L (S_1, S_{1E}, S_{3D}, X)^{35)}$

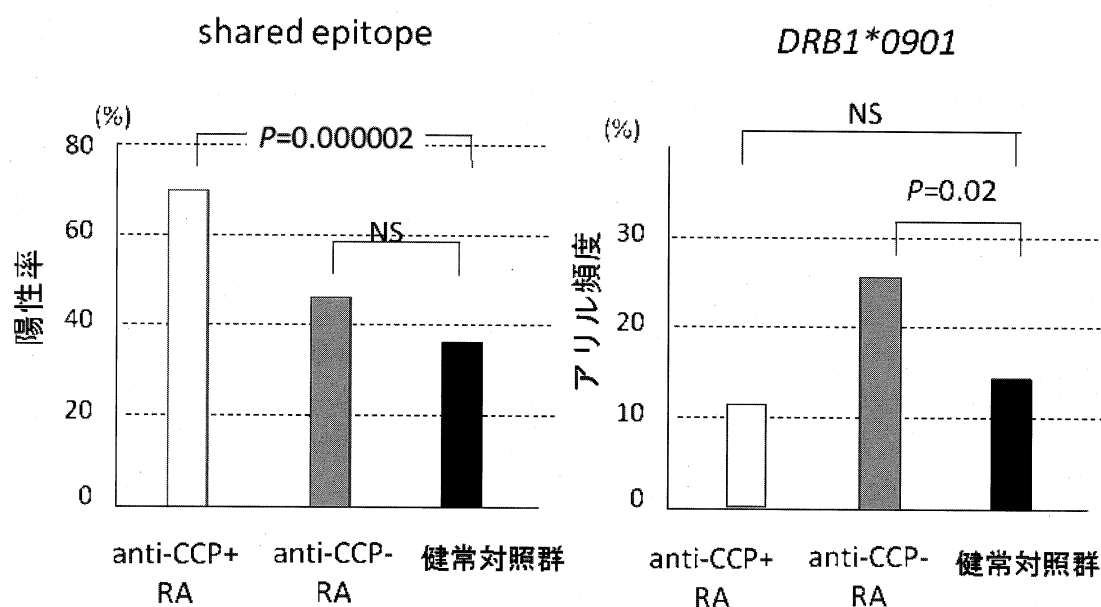


図1 日本人抗CCP抗体陽性および陰性RA群における関連HLA-DRB1の違い

抗CCP抗体陽性RA群ではshared epitope陽性率が有意に高いのに対し、抗CCP抗体陰性RA群では、shared epitopeの増加は有意差に到達せず、DRB1*0901アレル頻度の有意な増加が見られる。NS: not significant. Furuyaら³²⁾に基づく。

になり、それが関節炎に結びつく、との仮説を提唱している。一方、オランダでは、shared epitopeと喫煙との相乗作用はDR1, DR10の場合に認められると報告され⁴⁹⁾、北米集団では、shared epitopeと喫煙の相乗効果は検出されないと報告されており⁵⁰⁾、本件にはなお今後の検討が必要である。

7. MHC領域におけるHLA以外の感受性遺伝子

MHC領域には、HLA以外にも、多数の免疫系候補遺伝子が存在する。MHC領域におけるRAの最大の感受性遺伝子がHLA-DRB1であることには異論は少ないが、そのみでは説明できない点も多い。たとえば、前述のように、shared epitopeをコード

する各アレル間でも、感受性との関連の強さあるいは重症度との関連の程度には差があり、DRB1*0101はDRB1*0401や0405ほど強い関連が見られないことが知られている。このような現象は、たとえば連鎖不平衡にあるほかの遺伝子の多型などの要素を考慮しないと、説明しがたい。

MHC領域には、言うまでもなく、HLA-DRB1以外のHLA遺伝子が存在するとともに、ヒトRAの病態における重要な関与が阻害薬の治療効果からも証明されているTNF α の遺伝子が存在する^{19,51}。これらに加えMICA, MICB, TAP, HSP70, IKBLなどとRAとの関連が検討され、HLA-DRB1との連鎖不平衡では説明できない有意な関連もしばしば報告されてきたものの、十分確立した知見はない⁵²⁻⁵⁴。

Gregersenらのグループは、ゲノムワイド関連研究によって得られたデータを用いて、MHC領域のDRB1以外の遺伝子の包括的な検討を試みた。彼らは、アレルレベルでDRB1をマッチさせるのみならず、祖先集団をもマッチさせた患者対照群を抽出するという慎重な方法で解析を行い、1) HLA-C周辺領域、2) TAP2, DPB1, COL11A2遺伝子などが含まれるclass IIのセントロメア側の領域、3) HLA-class Iのテロメア側の領域の3個所に有意な関連が検出された。興味深いことに、1) 2)においては、種々の自己免疫疾患と関連するHLA-A1-B8-DR3ハプロタイプに見られるアレルがRA群に増加していた。これは、前述のように、DRB1をマッチさせた患者対照群を用いた結果であるため、DR3との連鎖不平衡に由来する現象ではなく、このハプロタイプに含まれるDRB1以外の自己免疫関連にアレルが関与する可能性が高い⁵⁵。

この知見と、前述のように、抗CCP抗体陰性群においては、shared epitopeではなく、欧米集団ではDR3、日本人ではDRB1*0901がRAに関連することを考え合わせると、このような群では、HLA-DRB1ではなく、MHC領域のほかの感受性遺伝子が発症に関与している可能性も考えられる。

8. 将来への展望

本稿の主旨からはずれるため、ここでは詳細は記述しないが、近年、ほかの多因子疾患同様、RAに

においても、PTPN22⁵⁶、STAT4⁵⁷、TRAF1-C5領域⁵⁸、PADI4⁵⁹、FCRL3⁶⁰、IRF5⁶¹、TNFAIP3周辺領域^{62,63}など、HLA以外の疾患感受性遺伝子が多数明らかになってきた。しかし、RAに関する限り、HLA-DRB1以上に関連の強い感受性遺伝子は、いまだに明らかになっていない。

将来に対する期待の一つとして、臨床経過や薬剤応答性予測マーカーとしての可能性が挙げられる。前述したように、HLA-DRB1 shared epitope、なかでもDR4のグループとRAの重症度との関連は確立していることから、この情報を治療薬の選択に利用できないかと考えるのは、自然な発想である。実際、オランダのグループが、リウマチ早期例に対し、sulfasalazineのみという比較的軽い治療をした場合と、methotrexate + prednisolone + sulfasalazineという強力な治療を行った群に分けて、1年後の関節破壊の進行度を比較したところ、HLA-DR4陰性群ではどちらの治療でも関節破壊の進行が見られず、HLA-DR4陽性群では、sulfasalazineのみの群では著明な進行が見られたのに対し、3者併用群では進行が見られなかったことを報告している⁶⁴。この結果からは、DR4陽性例では、早期から強力な治療を行った方がよい、と解釈される。RAにおける個別化医療の端緒となりうる研究であるが、実用化につなげる前に、各集団において慎重に検証を重ねることが必要である。

現在、infiximab, etanerceptなどのTNF阻害薬をはじめとして、IL-6受容体、T細胞の共刺激分子、B細胞など、数種類の標的に対する生物学的製剤がRA治療に使用可能になりつつある。生物学的製剤は、従来の薬剤とは比較にならないくらい強力な効果が認められるが、なお一部の患者には有効性がなく、高いコストと、有害事象の出現の可能性を考慮すると、生物学的製剤使用対象例に対し、いずれの薬剤を選択すればもっとも安全性かつ有効性を期待できるかを推測するためのバイオマーカーが求められている。HLAやそれ以外の遺伝子多型はその有力候補の一つである。HLAに関しては、これまでのところ、薬剤有効性との関連に対する報告は見られるものの、一貫した結果は見られていないため、ここでは紹介しないが、今後もあらゆる薬剤に対して検

討を続ける必要がある。

もう一つの期待は、RA に特異的な治療の開発への応用である。前述のように、HLA-DR とRA の関連の分子機構は未確立であるが、HLA-DR 本来の役割を考慮すれば、何らかの抗原提示を介して発症に寄与していることが想定される。たとえ HLA-DR に提示される RA 原因的抗原ペプチドを同定できなくても、altered peptide ligand などの方法により、抗原提示を阻害することは可能と思われる。これらは、長年の研究でも実現していない点ではあるが、新たな解析技術、データベースの充実に背景に、近い将来の実現を期待したい。

文 献

1. Seldin MF, Amos CI, Ward R, et al. The genetics revolution and the assault on rheumatoid arthritis 42: 1071–1079, 1999.
2. Winchester R. The molecular basis of susceptibility to rheumatoid arthritis. *Adv Immunol* 56: 389–466, 1994.
3. Astorga GP, Williams RC Jr. Altered reactivity in mixed lymphocyte culture of lymphocytes from patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 12: 547–554, 1969.
4. Stastny P. Mixed lymphocyte cultures in rheumatoid arthritis. *J Clin Invest* 57: 1148–1157, 1976.
5. Panayi GS, Wooley PH. B lymphocyte alloantigens in the study of the genetic basis of rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 36: 365–368, 1977.
6. Gibofsky A, Winchester RJ, Patarroyo M, et al. Disease associations of the Ia-like human alloantigens. Contrasting patterns in rheumatoid arthritis and systemic lupus erythematosus. *J Exp Med* 148: 1728–1732, 1978.
7. Stastny P. Association of the B-cell alloantigen DRw4 with rheumatoid arthritis. *N Engl J Med* 298: 869–871, 1978.
8. Silman AJ. Rheumatoid arthritis. In *"Epidemiology of the Rheumatic Diseases, second ed"* (Silman AJ, Hochberg MC, eds.) Oxford University Press, Oxford, pp 31–71, 2001.
9. Schiff B, Mizrahi Y, Orgad S, et al. Association of HLA-Aw31 and HLA-DR1 with adult rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 41: 403–414, 1982.
10. Sanchez B, Moreno I, Magarino R, et al. HLADRw10 confers the highest susceptibility to rheumatoid arthritis in a Spanish population. *Tissue Antigens* 36: 174–176, 1990.
11. Nepom GT, Seyfried CE, Holbeck SL, et al. Identification of HLA-Dw14 genes in DR4 + rheumatoid arthritis. *Lancet* 2(8514): 1002–1005, 1986.
12. Nepom GT, Byers P, Seyfried C, et al. HLA genes associated with rheumatoid arthritis. Identification of susceptibility alleles using specific oligonucleotide probes. *Arthritis Rheum* 32: 15–21, 1989.
13. Zoschke D, Segall M. Dw subtypes of DR4 in rheumatoid arthritis: evidence for a preferential association with Dw4. *Hum Immunol* 15: 118–124, 1986.
14. Gao XJ, Olsen NJ, Pincus T, et al. HLA-DR alleles with naturally occurring amino acid substitutions and risk for development of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 33: 939–946, 1990.
15. Wordsworth BP, Lanchbury JS, Sakka LI, et al. HLA-DR4 subtype frequencies in rheumatoid arthritis indicate that DRB1 is the major susceptibility locus within the HLA class II region. *Proc Natl Acad Sci U S A* 86: 10049–53, 1989.
16. Gregersen PK, Silver J, Winchester RJ. The shared epitope hypothesis. An approach to understanding the molecular genetics of susceptibility to rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 30: 1205–1213, 1987.
17. Willkens RF, Nepom GT, Marks CR, et al. Association of HLA-Dw16 with rheumatoid arthritis in Yakima Indians. Further evidence for the "shared epitope" hypothesis. *Arthritis Rheum* 34: 43–47, 1991.

18. Watanabe Y, Tokunaga K, Matsuki K, et al. Putative amino acid sequence of HLA-DRB chain contributing to rheumatoid arthritis susceptibility. *J Exp Med* 169: 2263–2268, 1989.
19. Shibue T, Tsuchiya N, Komata T, et al. Tumor necrosis factor alpha 5'-flanking region, tumor necrosis factor receptor II, and HLA-DRB1 polymorphisms in Japanese patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 43: 753–757, 2000. Erratum in: *Arthritis Rheum* 52: 1619, 2005.
20. Hughes LB, Morrison D, Kelley JM, et al. The HLA-DRB1 shared epitope is associated with susceptibility to rheumatoid arthritis in African Americans through European genetic admixture. *Arthritis Rheum* 58: 349–358, 2008.
21. Gorman JD, Lum RF, Chen JJ, et al. Impact of shared epitope genotype and ethnicity on erosive disease. A meta-analysis of 3,240 rheumatoid arthritis patients. *Arthritis Rheum* 50: 400–412, 2004.
22. Toda Y, Minamikawa Y, Akagi S, et al. Rheumatoid-susceptible alleles of HLA-DRB1 are genetically recessive to non-susceptible alleles in the progression of bone destruction in the wrists and fingers of patients with RA. *Ann Rheum Dis* 53: 587–592, 1994.
23. Wakitani S, Murata N, Toda Y, et al. The relationship between HLA-DRB1 alleles and disease subsets of rheumatoid arthritis in Japanese. *Br J Rheumatol* 36: 630–636, 1997.
24. van der Helm-van Mil AHM, Huizinga TWJ, Schreuder GMT, et al. An independent role of protective HLA class II alleles in rheumatoid arthritis severity and susceptibility. *Arthritis Rheum* 52: 2637–2644, 2005.
25. Gourraud P-A, Boyer J-F, Barnetche T, et al. A new classification of HLA-DRB1 alleles differentiates predisposing and protective alleles for rheumatoid arthritis structural severity. *Arthritis Rheum* 54: 593–599, 2006.
26. Weyand CM, Hicok KC, Conn DL, et al. The influence of HLA-DRB1 genes on disease severity in rheumatoid arthritis. *Ann Intern Med* 117: 801–806, 1992.
27. Weyand CM, McCarthy TG, Goronzy JJ. Correlation between disease phenotype and genetic heterogeneity in rheumatoid arthritis. *J Clin Invest* 95: 2120–2126, 1995.
28. Wordsworth P, Pile KD, Buckely JD, et al. HLA heterozygosity contributes to susceptibility to rheumatoid arthritis. *Am J Hum Genet* 51: 585–591, 1992.
29. Gorman JD, David-Vaudey E, Pai M, et al. Particular HLA-DRB1 shared epitope genotypes are strongly associated with rheumatoid vasculitis. *Arthritis Rheum* 50: 3476–3484, 2004.
30. Wakitani S, Imoto K, Murata N, et al. The homozygote of HLA-DRB1*0901, not its heterozygote, is associated with rheumatoid arthritis in Japanese. *Scand J Rheumatol* 27: 381–382, 1998.
31. Lee HS, Lee KW, Song GG, et al. Increased susceptibility to rheumatoid arthritis in Koreans heterozygous for HLA-DRB1*0405 and *0901. *Arthritis Rheum* 50: 3468–3475, 2004.
32. Furuya T, Hakoda M, Ichikawa N, et al. Differential association of HLA-DRB1 alleles in Japanese patients with early rheumatoid arthritis in relationship to autoantibodies to cyclic citrullinated peptide. *Clin Exp Rheumatol* 25: 219–224, 2007.
33. Matthey DL, Dawes PT, Gonzalez-Gay MA, et al. HLA-DRB1 alleles encoding an aspartic acid at position 70 protect against development of rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 28: 232–239, 2001.
34. de Vries N, Tijssen H, van Riel PL, et al. Reshaping the shared epitope hypothesis: HLA-associated risk for rheumatoid arthritis is encoded by amino acid substitutions at positions 67–74 of the HLA-DRB1 molecule. *Arthritis Rheum* 46: 921–928, 2002.
35. Tezenas du Montcel S, Michou L, Petit-Teixeira E, et al. New classification of HLA-DRB1 alle-

- les supports the shared epitope hypothesis of rheumatoid arthritis susceptibility. *Arthritis Rheum* 52: 1063–1068, 2005. Erratum in: *Arthritis Rheum* 52: 3659, 2005.
36. Morgan AW, Haroon-Rashid L, Martin SG, et al. The shared epitope hypothesis in rheumatoid arthritis: evaluation of alternative classification criteria in a large UK Caucasian cohort. *Arthritis Rheum* 58:1275–1283, 2008.
 37. Cope AP, Patel SD, Hall F, et al. T cell responses to a human cartilage autoantigen in the context of rheumatoid arthritis-associated and nonassociated HLA-DR4 alleles. *Arthritis Rheum* 42: 1497–1507, 1999.
 38. Tsark EC, Wang W, Teng YC, et al. Differential MHC class II-mediated presentation of rheumatoid arthritis autoantigens by human dendritic cells and macrophages. *J Immunol* 169: 6625–6633, 2002.
 39. van Lierop MJ, den Hoed L, Houbiers J, et al. Endogenous HLA-DR-restricted presentation of the cartilage antigens human cartilage gp-39 and melanoma inhibitory activity in the inflamed rheumatoid joint. *Arthritis Rheum* 56: 2150–2159, 2007.
 40. Zanelli E, Breedveld FC, de Vries RR. HLA association with autoimmune disease: a failure to protect? *Rheumatology* 39: 1060–1066, 2000.
 41. Bas S, Perneger TV, Mikhnevitch E, et al. Association of rheumatoid factors and anti-filaggrin antibodies with severity of erosions in rheumatoid arthritis. *Rheumatology* 39: 1082–1088, 2000.
 42. van Gaalen FA, van Aken J, Huizinga TW, et al. Association between HLA class II genes and autoantibodies to cyclic citrullinated peptides (CCPs) influences the severity of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 50: 2113–2121, 2004.
 43. Huizinga TW, Amos CI, van der Helm-van Mil AH, et al. Refining the complex rheumatoid arthritis phenotype based on specificity of the HLA-DRB1 shared epitope for antibodies to citrullinated proteins. *Arthritis Rheum* 52: 3433–3438, 2005.
 44. Kallberg H, Padyukov L, Plenge RM, et al. Epidemiological Investigation of Rheumatoid Arthritis study group. Gene-gene and gene-environment interactions involving HLA-DRB1, PTPN22, and smoking in two subsets of rheumatoid arthritis. *Am J Hum Genet* 80: 867–875, 2007.
 45. Hill JA, Southwood S, Sette A, et al. Cutting edge: the conversion of arginine to citrulline allows for a high-affinity peptide interaction with the rheumatoid arthritis-associated HLA-DRB1*0401 MHC class II molecule. *J Immunol* 171: 538–541, 2003.
 46. Irigoyen P, Lee AT, Wener MH, et al. Regulation of anti-cyclic citrullinated peptide antibodies in rheumatoid arthritis: contrasting effects of HLA-DR3 and the shared epitope alleles. *Arthritis Rheum* 52: 3813–3818, 2005.
 47. Verpoort KN, van Gaalen FA, van der Helm-van Mil AH, et al. Association of HLA-DR3 with anti-cyclic citrullinated peptide antibody-negative rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 52: 3058–3062, 2005.
 48. Klareskog L, Stolt P, Lundberg K, et al. A new model for an etiology of rheumatoid arthritis: smoking may trigger HLA-DR (shared epitope)-restricted immune reactions to autoantigens modified by citrullination. *Arthritis Rheum* 54: 38–46, 2006.
 49. van der Helm-van Mil AH, Verpoort KN, le Cessie S, et al. The HLA-DRB1 shared epitope alleles differ in the interaction with smoking and predisposition to antibodies to cyclic citrullinated peptide. *Arthritis Rheum* 56: 425–432, 2007.
 50. Lee HS, Irigoyen P, Kern M, et al. Interaction between smoking, the shared epitope, and anti-cyclic citrullinated peptide: a mixed picture in three large North American rheumatoid arthritis cohorts. *Arthritis Rheum* 56: 1745–1753, 2007.

51. Matsushita M, Tsuchiya N, Nakayama T, et al. Allele typing of human TNFA 5'-flanking region using polymerase chain reaction-preferential homoduplex formation assay (PCR-PHFA): linkage disequilibrium with HLA class I and class II genes in Japanese. *Tissue Antigens* 54: 478–484, 1999.
52. Newton JL, Harney SMJ, Wordsworth BP, et al. A review of the MHC genetics of rheumatoid arthritis. *Genes Immun* 5: 151–157, 2004.
53. Okamoto K, Makino S, Yoshikawa Y, et al. Identification of I kappa BL as the second major histocompatibility complex-linked susceptibility locus for rheumatoid arthritis. *Am J Hum Genet* 72: 303–312, 2003.
54. Kochi Y, Yamada R, Kobayashi K, et al. Analysis of single-nucleotide polymorphisms in Japanese rheumatoid arthritis patients shows additional susceptibility markers besides the classic shared epitope susceptibility sequences. *Arthritis Rheum* 50: 63–71, 2004.
55. Lee HS, Lee AT, Criswell LA, et al. Several regions in the major histocompatibility complex confer risk for anti-CCP-antibody positive rheumatoid arthritis, independent of the DRB1 locus. *Mol Med* 14: 293–300, 2008.
56. Begovich AB, Carlton VE, Honigberg LA, et al. A missense single-nucleotide polymorphism in a gene encoding a protein tyrosine phosphatase (PTPN22) is associated with rheumatoid arthritis. *Am J Hum Genet* 75: 330–337, 2004.
57. Remmers EF, Plenge RM, Lee AT, et al. STAT4 and the risk of rheumatoid arthritis and systemic lupus erythematosus. *N Engl J Med* 357: 977–986, 2007.
58. Plenge RM, Seielstad M, Padyukov L, et al. *TRAF1-C5* as a risk locus for rheumatoid arthritis — a genomewide study. *N Engl J Med* 357: 1199–1209, 2007.
59. Suzuki A, Yamada R, Chang X, et al. Functional haplotypes of PADI4, encoding citrullinating enzyme peptidylarginine deiminase 4, are associated with rheumatoid arthritis. *Nat Genet* 34: 395–402, 2003.
60. Kochi Y, Yamada R, Suzuki A, et al. A functional variant in FCRL3, encoding Fc receptor-like 3, is associated with rheumatoid arthritis and several autoimmunities. *Nat Genet* 37: 478–485, 2005. Erratum in: *Nat Genet* 37: 652, 2005.
61. Sigurdsson S, Padyukov L, Kurreeman FA, et al. Association of a haplotype in the promoter region of the interferon regulatory factor 5 gene with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 56: 2202–2210, 2007.
62. Thomson W, Barton A, Ke X, et al. Rheumatoid arthritis association at 6q23. *Nat Genet* 39: 1431–1433, 2007.
63. Plenge RM, Cotsapas C, Davies L, et al. Two independent alleles at 6q23 associated with risk of rheumatoid arthritis. *Nat Genet* 39: 1477–82, 2007.
64. Lard LR, Boers M, Verhoeven A, et al. Early and aggressive treatment of rheumatoid arthritis patients affects the association of HLA class II antigens with progression of joint damage. *Arthritis Rheum* 46: 899–905, 2002.

● 総 説 ●

[シリーズ: 疾患と組織適合性]

第 2 回

1 型糖尿病の疾患感受性と HLA 領域遺伝子

浜口 和之

大分大学医学部看護学科 地域・老年看護学

要約: 1 型糖尿病は多因子疾患であり, 病因的に必ずしも均一な疾患ではないが, 主に自己免疫が関与しているため, 古くから HLA 遺伝子の関与が知られていた。近年のゲノムワイド相関解析でも, HLA 領域の関与が最も大きいことが確かめられている。一方で, HLA 領域は多型に富み, 広い範囲にわたって連鎖不平衡を示す特異な領域であることから, 何が一次的な遺伝因子なのか, 長年にわたり議論の的となってきた。現在のところ, HLA 遺伝子ではクラス II に属する DRB1 遺伝子と DQB1 遺伝子の多型の組み合わせで疾患の感受性/抵抗性が規定されていると考えられる。また, クラス I に属する HLA-B 遺伝子もクラス II 遺伝子とは独立した遺伝因子であるとする報告が多い。さらに, クラス III に存在する非 HLA 遺伝子も強い相関を示すが, 我々は二遺伝子座解析により TNFA 遺伝子は HLA 遺伝子との連鎖不平衡により二次的な相関を示すこと, IKBL 遺伝子は主に抵抗性に相関し, HLA 遺伝子とは独立した遺伝因子である可能性を報告してきた。

キーワード: 1 型糖尿病, HLA, IKBL, TNF- α , 二遺伝子座解析

1. はじめに

1 型糖尿病では膵 β 細胞が特異的に破壊され, 通常は絶対的インスリン欠乏に陥るため, 発症早期からインスリン治療を必要とする疾患である¹⁾。病因分類では, 膵組織におけるリンパ球の浸潤(膵島炎), 自己抗体の出現などから主に“自己免疫性”であるとされているが, “特発性”に分類されるものもある。その中には, 近年, あらたな疾患概念として注目されている劇症型 1 型糖尿病²⁾が入る。

1 型糖尿病は自己免疫疾患として, 免疫応答の中心をなす HLA 抗原の特定の型(日本人では B54, DR4, DR3)との相関が知られていた³⁾。1980 年代後半になり, 主に PCR 法の開発により HLA の DNA タイピングができるようになると, 個々の HLA 遺

伝子やこの周辺領域の遺伝子(図 1)の多型と 1 型糖尿病の相関が詳細に調べられ, この時期に多くのデータが集積された⁴⁻⁷⁾。近年では, 1 型糖尿病の成因としての疾患感受性遺伝子の興味は非 HLA 遺伝子の解明に移行し, いくつかの候補遺伝子が見つかっている。これらは最近, ゲノムワイド相関解析でも 1 型糖尿病に関与することが証明されている^{8,9)}。これら最近の知見に関しては他稿¹⁰⁾に譲るが, 本稿では私どもがこれまでに行った HLA 遺伝子領域のデータを中心に, 1 型糖尿病の疾患感受性や抵抗性について論じてみたい。

2. 1 型糖尿病と HLA 遺伝子の相関

著者らは 1990 年に行われた第 11 回国際 HLA

代表者連絡先 〒879-5593 大分県由布市挾間町医大ヶ丘 1-1
大分大学医学部看護学科 地域・老年看護学
浜口 和之

電 話 097-586-5091
F A X 097-586-5091
E-mail khamaguc@med.oita-u.ac.jp

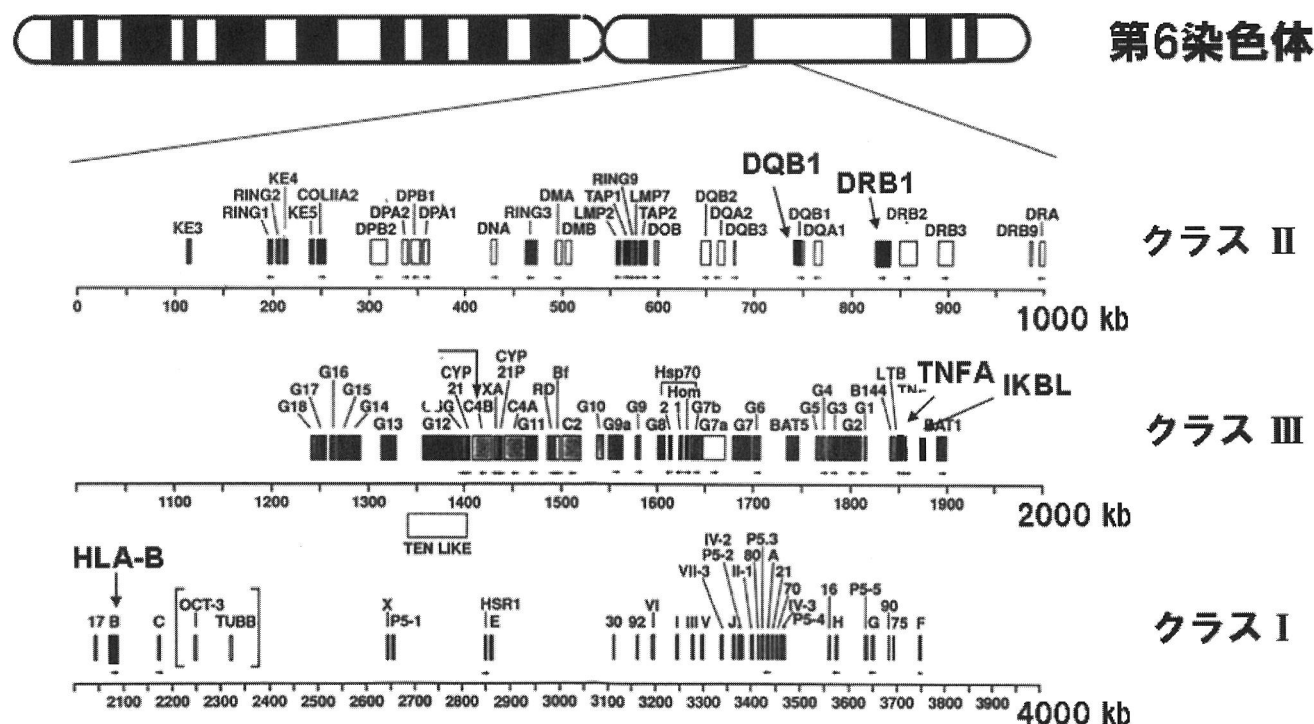


図1 HLA 遺伝子領域の構造と HLA-B, DRB1, DQB1, TNFA, IKBL の各遺伝子の位置

ワークショップの IDDM (1 型糖尿病) 部門¹¹⁾に参加し, HLA クラス II 抗原遺伝子の DRB1, DRB3, DRB4, DRB5, DQA1, DQB1, DPA1, DPB1 の各遺伝子について DNA タイピングを施行した^{6, 12)}。対象は 120 名の 1 型糖尿病患者と 317 名の健常者であった。患者の平均発症年齢は 15.1 歳 (0~47 歳) とほとんどが若年発症の 1 型糖尿病患者であった。

1) HLA クラス II 遺伝子におけるアリル頻度 (表 1)

(1) DRB1 遺伝子

患者群で DRB1*0405, DRB1*0802 の頻度が増加した。中でも, DRB1*0405 が疾患感受性と強い相関を示した ($RR = 3.5$)。血清学的タイピングの DR9 に相当する DRB1*0901 は DRB1*0405 に次ぐ頻度を示すが元来一般人口の 30% がもつ型であり, 1 型糖尿病でやや増加を示す程度である。DR3 に相当する DRB1*0301 は白人や中国人, 韓国人の一般人口に多く, 1 型糖尿病に感受性を示す。日本人では DRB1*0301 は元来ほとんどない型であるが, それでも我々の集団では健常者の 317 名中 3 名 (0.9%) に対し, 1 型糖尿病患者で 120 名中 6 名 (5.0%) と増加していた。一方, 1 型糖尿病で最も抵抗性を示すア

リルは DRB1*1502, DRB1*1501 であり, DRB1*0406, DRB1*0803 がそれに続いていた。

(2) DQA1, DQB1 遺伝子

感受性アリルは DQA1*0301, DQB1*0401, DQB1*0302 であり, 抵抗性アリルは DQA1*0103, DQA1*0102, DQB1*0602, DQB1*0301, DQB1*0601 である。特に DQA1*0301 は患者群の 92.5% (健常者で 68.1%) を占め, 疾患感受性に強い相関を示した ($RR = 5.8$)。

(3) DPA1, DPB1 遺伝子

DPA1*01, DPB1*0501 が感受性を示したが, 相対危険度はそれぞれ 1.7, 1.9 と DR や DQ 遺伝子に比べて低かった。また, DPB1*0901 は抵抗性を示した。

2) DRB1 遺伝子の遺伝子型頻度と 1 型糖尿病の相関 (表 2)

DRB1*0405, DRB1*0802, DRB1*0901 のホモ接合あるいはヘテロ接合の出現頻度を比較したデータを表 2 に示す。この表から, DRB1*0405 は特に DRB1*0802 とのヘテロ接合で相対危険度が 11.2 と著明に増加し, 強い疾患感受性を示すことが分かる。

表 1 日本人 1 型糖尿病における HLA クラス II 遺伝子のアリル頻度と相対危険度

	1型糖尿病 n=120	コントロール n=317	RR	Pc
DRB1* 1501	1.7%	13.9%	0.1	<0.01
1502	4.2	24.0	0.1	<0.001
0301	5.0	0.9	5.5	n.s.
0405	57.5	28.1	3.5	<0.0001
0406	0.0	5.0	0.08	n.s.
0802	15.8	6.3	2.8	<0.05
0803	8.3	17.3	0.4	n.s.
0901	37.5	30.3	—	n.s.
DQA1* 0102	11.7	24.9	0.4	<0.02
0103	13.3	39.1	0.2	<0.0001
0301	92.5	68.1	5.8	<0.0001
0601	0.0	4.4	0.09	n.s.
DQB1* 0601	11.7	38.8	0.2	<0.0001
0602	0.8	12.6	0.06	<0.005
0301	4.2	22.7	0.2	<0.0001
0302	29.2	14.2	2.5	<0.005
0401	58.3	28.4	3.5	<0.0001
0402	0.8	6.0	0.1	n.s.
DPA1* 01	72.5	60.3	1.7	<0.05
DPB1** 0501	75.0	61.5	1.9	n.s.
0901	7.5	20.5	0.3	<0.02

n.s.: 有意差なし

Pc.: 補正 P 値

表 2 HLA-DRB1 遺伝子の遺伝子型頻度と 1 型糖尿病の相関

DRB1	1型糖尿病 n=120	コントロール n=317	RR	P
0802/0802	0.0%	0.0%	—	—
0802/non 0405	3.3	5.0	—	n.s.
0405/0405	5.8	1.3	4.9	<0.05
0405//non 0802	45.0	28.1	2.1	<0.001
0405/0802	12.5	1.3	11.2	<0.0001
0901/0901	13.3	1.6	9.6	<0.0001
0901/non 0901	24.2	28.1	—	n.s.

n.s.: 有意差なし

この強いヘテロ効果は白人集団の DRB1*0410/DRB1*0301 のヘテロ効果に似ているが、日本人と白人では DR4 自体が若干異なり (DRB1*0405 vs. DRB1*0410), DRB1*0802 と DRB1*0301 の間で

アミノ酸上の類似性はなく、これらと連鎖する DQB1*0201 や DQB1*0302 で考えても類似性はない。したがって、このヘテロ効果はゲノム上でトランスに働く何らかの因子の影響としか言えない。

DRB1*0802 は感受性アリルであるが、頻度からすれば DRB1*0405 や DRB1*0901 が疾患感受性として重要なアリルである。DRB1*0405 と DRB1*0901 は感受性において興味深い特徴をもっている。すなわち、DRB1*0405 は上記のように特定のアリルとのヘテロ接合で強い疾患感受性を発揮するアリルであり、ホモ接合でも感受性を示すもののヘテロ接合ほど強くはない。一方、DRB1*0901 はホモ接合で明らかな感受性を示し、ヘテロ接合では感受性を示さない。最近発表された他の研究室からのデータでもこの点が裏づけられている¹³⁾。

3) HLA クラス II 遺伝子ハプロタイプの検討(表 3)

個々のアリル頻度の比較も重要であるが、それぞれのクラス II 遺伝子間には強い連鎖不平衡があるため、DRB1-DQA1-DQB1 のハプロタイプ頻度の検討が必須である。頻度的に多く、しかも確実な感受性を示すハプロタイプは DRB1*0405-DQA1*0301-DQB1*0401 であった(56.7% vs. 27.8%, RR = 3.4)。上述したように白人の場合、一般人口で最も多い DRB1 アリルは DRB1*0410 である。しかし、DRB1*0405 は白人にもあり、黒人、メキシコ人においても感受性を示すアリルである。DRB1*0405 と連鎖不平衡にある DQB1 アリルは、日本人で

DQB1*0401, 白人・メキシコ人で DQB1*0302, 黒人で DQB1*0201 がある。また、各人種で連鎖不平衡にあるクラス I 遺伝子のアリルも異なる。したがって、少なくとも DRB1*0405 が疾患の感受性に重要な役割を担っていることは確実である。一方、DRB1*0410-DQA1*0301-DQB1*0402 は DRB1*0405-DQA1*0301-DQB1*0401 とほとんど同じアミノ酸配列を持つハプロタイプであるにもかかわらず、疾患の感受性を示さない。これらのハプロタイプの DQ, DR 分子の β 鎖第 2 エキソン部分を比較すると、DQB1*0402 は DQB1*0401 の 23 位のアミノ酸がロイシンからアルギニンに置換され、DRB1*0410 は DRB1*0405 の 86 位のアミノ酸がグリシンからバリンに置換されている。疾患感受性が DRB1 アリルに依存しているとすれば、DRB1 アリルの 86 位のアミノ酸がグリシンであることが疾患感受性に関係することになる。DRB1*0406-DQA1*0301-DQB1*0302 と DRB1*0401-DQA1*0301-DQB1*0301 は、DQA1*0301 を持っているにもかかわらず、疾患抵抗性に関係するので DQA1*0301 そのものは感受性を決定してはいないであろう。DQB1*0302 は白人の 1 型糖尿病患者において感受性と強く相関している¹⁴⁾。我々の解析では患者群の 13 人に奇異なハプロタイプが検出されたがそのうち 8 人

表 3 HLA クラス II 遺伝子ハプロタイプと 1 型糖尿病の相関

DRB1		DQA1	DQB1	相対危険度	P	1型糖尿病との相関
アリル	86位アミノ酸					
1502	G	0103	0601	0.14	<0.001	R
0803	G	0103	0601	0.43	<0.02	R
1501	V	0102	0602	0.06	<0.0002	R
0401	G	0301	0301	—	n.s.	N
1201	V	0501	0301	—	n.s.	N
1202	V	0601	0301	—	n.s.	N
0406	V	0301	0302	0.08	<0.01	R
0403	V	0301	0302	—	n.s.	N
0802	G	0301	0302	3.80	<0.002	S
0802	G	0401	0302	8.29	<0.01	S
0405	G	0301	0401	3.40	<0.0001	S

G: グリシン, V: バリン

R: 抵抗性, N: 中立, S: 感受性

(61.5%)においてDQB1遺伝子がDQB1*0302に置換されていた。また、DQB1*0302を持つハプロタイプではDRB1*0802(86Gly)との組合わせで正相関を示し、DRB1*0406(86Val), DRB1*0403(86Val)との組合わせでは正相関を示さなかった。つまり、DQB1*0302を持つハプロタイプにおいてもDR β 鎖の86位のアミノ酸がグリシンのアリルで疾患に正相関がみられた。興味深いことに、DR β 鎖のアミノ酸の86位は抗原ペプチドが結合する“溝”において α 鎖と β 鎖が接する部位にあり、白人において重要とされたDQ β 鎖の57位のアミノ酸⁴⁾と同様に、この部位も“溝”の大きさや形を決める上で重要である(図2¹⁵⁾)。グリシンやバリンは荷電に特徴はないので、親水性/疎水性でDR分子の“溝”の形に影響を及ぼしていると考えられる。一方、DRB1*1501(86Val)-DQA1*0102-DQB1*0602, DRB1*1502(86Gly)-DQA1*0103-DQB1*0601, DRB1*0803(86Gly)-DQA1*0103-DQB1*0601などのハ

プロタイプは負に相関することから、DQB1*0602やDQB1*0601を持つハプロタイプではDR β 鎖の86位のアミノ酸にかかわりなく疾患抵抗性を示すと考えられる(表3)。すなわち、DQB1*0602やDQB1*0601といった抵抗性DQB1アリルは優性に1型糖尿病の抵抗性を決定し、疾患感受性はDQB1*0302, DQB1*0401といった非抵抗性DQB1アリルと86位がグリシンのDRB1アリルの組合わせで決定されることが考えられる^{6,7)}(表3)。ちなみに、白人で感受性の高いDRB1*0301の86位のアミノ酸はバリンであるが、興味深いことに、これに連鎖不平衡を示すDRB3アリルの86位のアミノ酸は日本人のDRB3*0202でも、白人のDRB3*0101でもグリシンであった。

HLAクラスIIアリルに関する我々のデータをまとめると、1) 1型糖尿病の感受性遺伝子はDP遺伝子よりもDRやDQ遺伝子に強く連鎖していること、2) DRB1*0405とDRB1*0802はヘテロ接合で

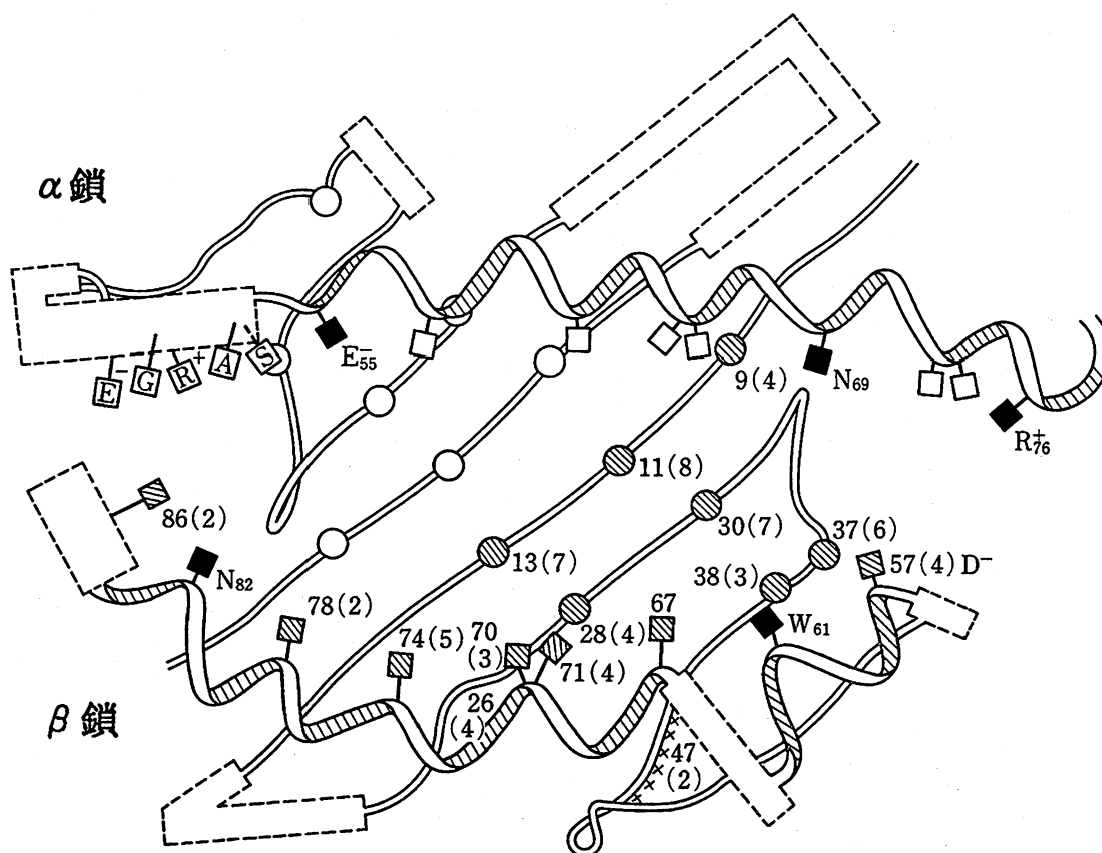


図2 HLA-DR分子の α_1 および β_1 ドメインにおいて多型を示すアミノ酸の位置。()内は多型の数を示す(文献15より抜粋)

感受性に強く関与していること、3) DRB1*0901 はホモ接合でのみ強い感受性があること、4) 抵抗性 DQB1 対立遺伝子が優性に疾患抵抗性を決定し、感受性は非抵抗性 DQB1 アリルと 86 位のアミノ酸がグリシンの DRB1 アリルとの組合わせで決定されることを見出した。

3. 1 型糖尿病と HLA 領域内の非 HLA 遺伝子の相関

HLA 領域は第 6 染色体長腕の 3.6 Mb に及び、3 つの領域に分けられ、セントロメア側からクラス II, クラス III, クラス I の順番に並び、本来の HLA 遺伝子の他、100 個以上の非 HLA 遺伝子を含んでいる¹⁶⁾ (図 1)。HLA クラス III 領域には、補体や TNF の遺伝子の他、機能が未知の遺伝子が多く存在している。様々な自己免疫疾患や慢性炎症性疾患が HLA クラス II ないし I に属する遺伝子の多型と相関することが知られている。HLA 領域は多型に富むが、人種によって特定のアリルないしハプロタイプが保存され、広い範囲に渡って連鎖不平衡が成立している。そのため、HLA 遺伝子のみならず、近傍の遺伝子の多型も軒並み疾患との関連が観察される。このことは、HLA 遺伝子も含めて、疾患に関連する真の遺伝子座の決定を困難にしているが、ハプロタイプ解析、層別化解析によって連鎖不平衡領域の中で一番強く相関する多型をもつ遺伝子が真の遺伝子座であると考えられる。そこで我々はクラス III 領域に存在する TNF- α をコードする TNFA 遺伝子や IkBL (inhibitor of κ B-like) をコードする IKBL (NFKBIL1) 遺伝子と 1 型糖尿病の疾患感受性/抵抗性を検討した。

1) TNFA 遺伝子

TNF- α は免疫系において様々な機能を仲介したり、炎症や糖代謝にも広く関与するサイトカインである¹⁷⁾。1 型糖尿病との関連では、膵 β 細胞に対して直接的な細胞障害作用ももっている。同じく膵 β 細胞の細胞障害性が知られているインターロイキン 1 やインターフェロン γ の効果を増強する働きもある¹⁸⁾。しかし、1 型糖尿病のモデルである NOD マウスは内因性 TNF- α の産生が低く、TNF- α の投与

は膵島炎と糖尿病を予防するといった相反する報告もある¹⁹⁾。このことは、TNF- α 産生のバランスが 1 型糖尿病に関与することを意味しているのかもしれない。

1 型糖尿病では HLA クラス II 遺伝子のみならず、クラス I 遺伝子も相関する^{20, 21)}。TNFA 遺伝子は、MHC クラス III 領域にあり、HLA-B 遺伝子座より 250 kb セントロメア側に、HLA-DR 遺伝子座より 850 kb テロメア側にある。TNFA 遺伝子のゲノム上の位置や特定の HLA ハプロタイプと TNF- α 生産能との相関により^{22, 23)}、1 型糖尿病と TNFA 遺伝子そのもの、もしくは周辺の遺伝子との関連が注目されてきた。デンマーク人、英国白人、米国白人、中国系アメリカ人といった様々な人種において、TNFA 遺伝子 -308A アリル(別名 TNF2 アリル、-308G は TNF1 アリル)と 1 型糖尿病の強い相関が報告されていた²⁴⁻²⁶⁾。この多型に関しては、一般人口において、白人では 17~22% の頻度があるものの、日本人では 1.7% しかないため、日本人では解析できない²⁷⁾。また、欧米白人で相関が報告されている TNFA 遺伝子近傍のマイクロサテライト多型は DR3 (DRB1*0301) との連鎖不平衡である可能性があった。一方、TNFA 遺伝子近傍にある TNF- β 遺伝子の TNFB2 アリルは白人では相関が報告されたが、日本人では相関しない²⁸⁾。

我々の共同研究者らは TNFA 遺伝子の 5' 側鎖(プロモーター)領域に日本人で新しい多型を見つけた²⁷⁾。この多型は頻度が高いので、TNFA 遺伝子多型と日本人 1 型糖尿病の相関を詳細に解析することが初めて可能になった。

1 型糖尿病患者 136 人(平均発症年齢 15.1 歳、0-47 歳)と患者と同じ地域に住む健常者 300 人をコントロールとした。TNFA 遺伝子の 5' 側鎖領域における 5 カ所の SNP は以下のとおりである: -1,031T/C, -863C/A, -857C/T, -308G/A, -238G/A。図 3 に示すように、この領域ではこれらの SNP を組み合わせた 5 種類のハプロタイプが存在していた。すなわち、TNFP-A (野生型), TNFP-B (-1,031C/-863A), TNFP-C (-1,031C/-238A), TNFP-D (-857T), TNFP-E (-308A) である。

表 4 に示すように、TNFP-D の頻度は患者群で増

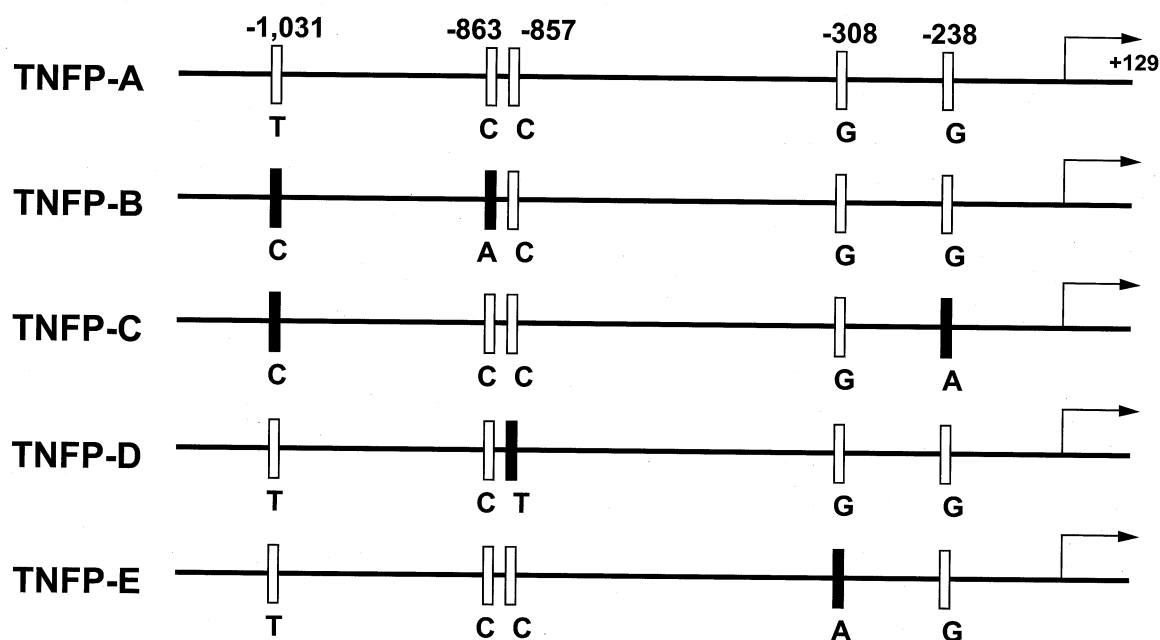


図3 TNFA 遺伝子プロモーター領域の多型とハプロタイプ

表4 TNFA 遺伝子プロモーター領域ハプロタイプによる遺伝子型と1型糖尿病の相関

遺伝子型	1型糖尿病患者 (n=136)	コントロール (n=300)	P	オッズ比
TNFP-D +/+	7.3 (%)	4.0 (%)	0.0007*	
+/-	43.4	27.7		
-/-	49.3	68.3		
+/+ または +/-	50.7	31.7	0.00008	2.3
TNFP-B +/+	8.8	2.0	0.0003*	
+/-	32.4	24.0		
-/-	58.8	74.0		
+/+ または +/-	41.2	26.0	0.002	2.0

*三種類の遺伝子型における χ^2 乗検定

加していた (OR=2.3)。TNFP-B も同様であった (OR=2.0)。TNFP-E の頻度は低く、DRB1*0301 と連鎖不平衡にあり、コントロールと患者群で頻度に差はなかった。また、TNFP-C の頻度は非常に低かった。

TNFA 遺伝子は DR 遺伝子座と HLA-B 遺伝子座の中間に位置するが、この領域は遺伝子座同士が互いに強い連鎖不平衡を示す領域である。我々の共同研究者は、すでに TNFP-D が HLA-B54, B35, B59, DRB1*0405 と、TNFP-B が HLA-B61, B39, DRB1*0901 と連鎖不平衡を示すことを報告してい

る²⁷⁾。これらの中で、DRB1*0405, HLA-B54, B61 だけが1型糖尿病と有意に相関を示す。TNFA 遺伝子多型と1型糖尿病との相関が HLA-B や DRB1 と独立しているか、あるいは連鎖不平衡を反映するのかを検証するために、二遺伝子座解析²⁹⁾を行った(表5)。その結果、TNFP-D は DRB1*0405 や B54 の、TNFP-B は B61 と連鎖不平衡で1型糖尿病と相関することがわかった。また、これらの TNFA 遺伝子多型では、Con A 刺激によるプロモーターの転写活性が野生型である TNFP-A より高いことが報告された²⁷⁾。すなわち、疾患感受性である

表5 TNFP ハプロタイプ, DRB1 アリル, HLA-B アリルの二遺伝子座解析

比較		個別の 相関		独立した 因子Aの相関		独立した 因子Bの相関		因子AとBの相関の差	組み合わせた 相関	因子AとBの間の相関	
因子A	因子B	因子A	因子B	++ vs.-+	+- vs.--	++ vs.-+	+- vs.--	+- vs.-+	++ vs.--	患者	コントロール
TNFP-D	DRB1*0405	2.2	4.0	(1.5)	(1.1)	4.4	3.0	0.4	4.6	9.4	6.5
TNFP-D	B54	2.2	4.9	(1.0)	(1.1)	4.5	5.0	0.2	5.0	15.0	16.5
DRB1*0405	B54	4.0	4.9	5.2	(2.0)	4.3	(1.7)	(0.8)	8.5	16.4	6.3
TNFP-B	B61	3.1	3.6	3.4	(1.2)	4.6	(1.6)	(0.7)	5.3	19.8	6.8

数字はオッズ比を示す。太字は補正後も有意であるもの ($p < 0.05$), 太字でない数字は補正後有意差のなくなったもの, ()内の数字は有意でないものを示す。

DRB1*0405 や DRB1*0901 では同時に TNF- α 産生能が高い TNFA 遺伝子プロモーター多型と連鎖不平衡にあることを示している。

さらに, 本解析では表5に示すように, DRB1*0405 や B54 がそれぞれ独立して1型糖尿病と相関することを示した。我々は先に DRB1*0405-DQA1*0302-DQB1*0401 ハプロタイプとクラス III 領域の特定の C4 アリルとの間には有意の連鎖不平衡があることを認めている。この広い領域のハプロタイプは元来 B54 や B59 の両方と連鎖不平衡にある。もし, HLA-B が DRB1*0405 との連鎖不平衡で増加しているとするなら, 相関は B54 だけでなく B59 にも予想される。しかし, 相関は B54 だけであった。例えば, 関節リウマチは同様に DRB1*0405 に有意な相関を示す自己免疫疾患であるが, この疾患は HLA-B と相関を示さない³⁰⁾。これらのことは, 1型糖尿病における B54 の重要性を示すものである。

以上の TNFA 遺伝子多型の結果をまとめると, TNF- α は病因論的に重要であることが示唆されるが, TNFA 遺伝子多型が1型糖尿病の疾患感受性に関与する可能性は低い。本研究は TNFP-D および TNFP-B が日本人における1型糖尿病の疾患感受性を示す新しいマーカーであることを示し, また, HLA-B と DRB1 に関しては, それぞれが1型糖尿病に独立して関与していることも示した。

2) IKBL 遺伝子

IKBL 遺伝子もまたクラス III 領域にあり, LTA 遺伝子と ATG6 遺伝子に挟まれて存在し, 近傍には TNFA 遺伝子, BAT1 遺伝子, MICB 遺伝子などが

ある³¹⁾ (図1)。

欧米人の1型糖尿病疾患感受性に最も貢献する DR3/DR4 陽性者では, 非 HLA 領域の TNF 遺伝子近傍に存在するマイクロサテライトマーカーである D6S273 の多型で感受性が異なることが分かっている。マイクロサテライトマーカーのタイプによって疾患感受性と疾患抵抗性の2群に分けられたり³²⁾, DR3 ホモ接合の両親から生まれた子どもの遺伝子型を調べる TDT 解析によっても, やはり D6S273 近傍に感受性を示す領域が存在する³³⁾。このように, クラス III 領域内の非 HLA 遺伝子には明らかに感受性遺伝子が存在する。

ゲノム上で近傍の TNFA 遺伝子や LTA 遺伝子が免疫や炎症と関連の深い遺伝子であることから, IKBL 遺伝子も免疫疾患と関連するのではないかと考えられた。さらにその根拠になったのは, IKBL 遺伝子のアミノ酸配列に構造上2つの完全なアンキリンリピートと1つの部分的なアンキリンリピートの続く酸性領域を持っており, これが I κ B α に類似していることである³¹⁾。すなわち, I κ B α の機能として, アポトーシスや炎症, 細胞増殖といった様々な機能を有する NF κ B/Rel family と相互作用することが予想された。アンキリンリピートとは蛋白質間相互作用を担うモチーフであり, このモチーフを介して I κ B α は NF κ B の Rel homology domain (RHD) と結合し, NF κ B の核移行シグナルがマスクされることによって核移行が抑制されている。NF κ B 活性化シグナルによって I κ B α はリン酸化とそれに引き続くユビキチン化をうけ, プロテアソームにより分解される。その結果, I κ B α は NF κ B からはずれ,

NFκB の核移行をきたすと考えられている³⁴⁾。しかし、IkBL そのものの機能に関して分かっていることは少なく、IkBL が骨格筋を除く多くの組織で広範な発現がみられること、細胞内では核に斑点状に分布し、核内の機能的構造である、いわゆる核スペックルに存在することなどである³⁵⁾。

IkBL 遺伝子も疾患に関連する候補遺伝子として、遺伝子の機能の解明より先に遺伝子多型情報から疾患との関連が検討されてきた。その結果、IkBL 遺伝子は 1 型糖尿病³⁶⁾、多発性硬化症³⁷⁾、潰瘍性大腸炎³⁸⁾、関節リウマチ³⁹⁾、高安動脈炎と関連することが報告された。

当初、欧米人に発見された IkBL 遺伝子の 738T/C 多型はエクソン部分に存在するもので、システインからアルギニンへのミスセンス変異をきたす。ちなみに、日本人にはこの多型はない。738C アリルは感受性アリルとして、潰瘍性大腸炎との相関が報告されている³⁶⁾。この場合、連鎖不平衡にある DRB1*0103 や DRB1*1502 も強い相関を示すので、DR 遺伝子と IkBL 遺伝子の両者が関与すると考えられる。ちなみに、DRB1*1502 は 1 型糖尿病の疾患抵抗性アリルであるため、738C アリルが白人における 1 型糖尿病の抵抗性と相関するが、これは DRB1*1502 との連鎖不平衡によって生じた二次的な相関と考えられる。

我々の解析では 124 人の 1 型糖尿病患者と 330 人のコントロールを用いた。1 型糖尿病の平均発症年齢は 18.4 ± 9.8 歳(範囲: 1~52 歳)であった。コントロールは健常者であり、平均年齢が 52.2 ± 17.0 歳(範囲: 19~66 歳)、耐糖能は正常で家系に 1 型糖尿病患者はいなかった。

まず、50 人のコントロールで IKBL 遺伝子領域の SNP をスクリーニングした。その結果、-444T8 → T9、-325C → G、-263A → G、-63T → A の 4 カ所の SNPs を認めた。これらのうち、-63T → A は日本人と欧米人でこれまで報告されている。エクソン領域には SNP を認めなかった。

表 6 に結果を示すが、-63T/A アレルの頻度はコントロールと比較して差はなかった。一方、-263G は 1 型糖尿病で有意に減少していた。遺伝子型頻度は、-63 の 3 種類の遺伝子型で変化はなかった。-263G/G は非常に少なく、コントロールでは 7 例のみであり、1 型糖尿病集団では皆無だったので、G アリル保持者 (AG + GG) として解析したところ、1 型糖尿病で有意に減少がみられた。これらの結果は、-263G が 1 型糖尿病の抵抗性に関係する SNP であること、また、その効果は -263A に対して優性であることを意味する。

次に、プロモーター領域の -263A → G、-63T → A の 2 個の SNP について、EM アルゴリズムを用

表 6 IKBL 遺伝子プロモーター領域の多型と 1 型糖尿病の相関

	1 型糖尿病	コントロール	オッズ比	P
アリル	(n=248)	(n=660)		
-263A	95.6 (%)	82.6 (%)		
-263G	4.4	17.4	0.22	<0.0001
-63T	68.1	63.3		
-63A	31.9	36.7	0.81	0.18
遺伝子型	(n=124)	(n=330)		
-263A/A	91.1 (%)	67.3 (%)		
-263A/G+G/G	8.9	32.7	0.20	<0.0001
-63T/T	46.8	40.9		0.41
-63T/A	42.7	44.8		
-63A/A	10.5	14.2		

いてハプロタイプを決定した。2カ所の SNP から考えられる PA(-263A, -63T), PB(-263A, -63A), PC(-263G, -63T), PD(-263G, -63A) の4種類のハプロタイプのうち, PD(-263G, -63A) の頻度は極端に低く, 今回の症例には存在しなかった。したがって, PA, PB, PC の3種類について検討した。

PA はコントロールと比較して患者群で有意に増加していた。PB は患者群とコントロールで有意な差を認めなかった。PC はコントロールと比較して患者群で有意に減少していた。ディプロタイプ頻度解析の結果では, PA/PA は疾患感受性に相関しており, 一方, PA/PC と PB/PC は抵抗性に相関していた。これらの結果より, PC によってもたらされる1型糖尿病への抵抗性は疾患感受性に働く PA に対して優性であることが判明した。

IKBL 遺伝子は DRB1 遺伝子の 900 kb テロメア側に位置し, その領域は SNP 間で連鎖不平衡の強い領域である。そこで, IKBL 多型と HLA-DRB1 が連鎖不平衡にあるかどうかを二遺伝子座解析²⁹⁾を用いて検討した。

表7に示すように, PA は HLA-DRB1*0405 と連鎖不平衡があった。DRB1*0405 は PA に対して独立していたが, PA の効果ははっきりしなかった。これら2つの因子は協調していた。すなわち, 疾患感受性に関して, DRB1*0405 の効果は PA よりも強く, PA の効果は DRB1*0405 の連鎖不平衡で説明できると考えられた。一方, DRB1*0901 も1型糖尿病の疾患感受性アリルであるが, PA との連鎖不平衡はなかった。PA の疾患感受性との相関が補正後にはっきりしなくなったのは, おそらく症例数が少な

いためと考えられる。

疾患抵抗性に関連する PC は同じく疾患抵抗性が確立されている DRB1*1502 と強い連鎖不平衡の関係にあった。しかし, PC は DRB1*1502 陰性者集団においても抵抗性に相関していた。一方, DRB1*1502 は PC 陰性者集団において, 抵抗性を示さなかったが, これは症例数が少ないことに起因していると考えられる。実際, DRB1*1502 と PC は相乗効果が観察されている。もう一つの抵抗性アリルである DRB1*1501 は PC と連鎖不平衡にはなかった。PC は DRB1*1501 陰性者集団でも, 抵抗性に働いていた。また, DRB1*1501 は PC 陰性者集団において, 抵抗性を示さなかったが, これも症例数が少ないことに起因していると考えられる。DRB1*1501 と PC は相乗効果の傾向が観察されるが有意差はなかった。

胸腺における免疫応答は, 自己の MHC と抗原を認識する TCR をもった T 細胞のみが positive selection され, 次に自己抗原反応性の T 細胞が negative selection を受けるといった過程を通じて決定され, その過程にはアポトーシスが関与している。1型糖尿病では, これら造血細胞の発育過程におけるアポトーシスの異常が関与している可能性があり, また, 膵β細胞自身が膵島の特異的なサイトカインの環境の中で, アポトーシスを介した細胞障害性が関与している可能性も考えられる。IKBL 遺伝子のプロモーター領域の SNP と遺伝子の機能との関連について TFSEARCH (URL: <http://www.cbrc.jp/research/db/TFSEARCHJ.html>) により推定した。興味深いことに, アポトーシスの亢進と関連する E2F-1

表7 IKBL 遺伝子ハプロタイプと HLA-DRB1 アリルとの二遺伝子座解析

比較		個別の相関		独立した因子Aの相関		独立した因子Bの相関		因子AとBの相関の差	組み合わせた相関	因子AとBの間の相関	
因子A	因子B	因子A	因子B	++ vs.+-	+ vs.--	++ vs.+-	+ vs.--	+ vs.+-	++ vs.--	患者	コントロール
PA	DRB1*0405	2.54	2.87	(1.77)	2.06	2.48	(2.88)	(0.72)	5.11	3.31	3.85
PA	DRB1*0901	2.54	(1.13)	3.08	2.28	(1.20)	(0.89)	2.55	2.75	(1.14)	(0.85)
PC	DRB1*1502	0.20	0.19	(1.21)	0.21	(0.83)	(0.17)	(1.40)	0.17	136.8	29.8
PC	DRB1*1501	0.20	0.39	(0.49)	0.19	(0.88)	0.33	(0.56)	(0.16)	(2.16)	(0.82)

数字はオッズ比を示す。太字は補正後も有意であるもの ($p < 0.05$), 太字でない数字は補正後有意差のなくなったもの, () 内の数字は有意でないものを示す。

は-263Aには結合するが、-263Gには結合しない⁴⁰⁾。一方、-263Gには、アポトーシスに抵抗性を示すC-Relや同じく造血系細胞の増殖と関連するMZF-1⁴¹⁾、さらにSp1が結合することが分かっている。E2F-1はNF κ Bの抗アポトーシス作用を阻害することによりアポトーシス作用を促進する。一方、MZF-1は造血細胞系においてアポトーシスを抑制することが報告されている。また、-63Tの配列(CACCT)は、転写因子 δ EF1⁴²⁾やUSFの推定上の結合部位である。チミン(T)からアデニン(A)へ置換は δ EF1の予想される結合部位を乱し、-63Aは δ EF1を結合しないことが予想される。 δ EF1は転写抑制活性を有しており、-63Tは-63Aに比し、プロモーター活性が低下すると考えられる。以上より、PCではIKBL遺伝子の転写活性が抑制され、アポトーシス活性が低下すると考えられ、胸腺でのT細胞のselectionへの関与が示唆される。

このように、プロモーター機能の上からも、1型糖尿病の疾患抵抗性に関連が想定されるSNPであるが、この領域はもともと連鎖不平衡の強い領域である。今回の結果だけでは、疾患抵抗性にIKBL遺伝子そのものが関与することを示すものではない。今後はIKBLのプロモーター活性の解析を行うことと、この領域のハプロタイプブロックのSNPタイピングを網羅することによって、他により強く関連を示す遺伝子がないことを確かめる必要がある。ちなみに、この領域のハプロタイプブロックはすでにOzakiら⁴³⁾が報告しており、テロメア側はP5-1遺伝子、セントロメア側はAIF1遺伝子で囲まれた領域であり、少なくとも、この中に真の病因となり遺伝子が存在すると考えられる。これまで、HLAクラスIII領域のBAT2遺伝子のマイクロサテライトアリルであるBAT2.12が1型糖尿病の疾患抵抗性と関連すると報告された⁴⁴⁾。しかしながら、このアリルもTNF α 13やDRB1*1502アリルと連鎖不平衡があることが指摘されている。

今回の結果はHLA領域内にある非HLA遺伝子で、アポトーシスや炎症に関連が推定されるIKBLが1型糖尿病の疾患抵抗性に関わる新たな候補であることが判明した。すでに、関節リウマチもIKBLの関与が示唆されており⁴⁵⁾、今後、他の自己免疫疾

患においてもIKBL遺伝子は注目を浴びるであろう。

以上IKBL遺伝子多型の結果をまとめると、日本人でIKBL遺伝子のプロモーター領域の-263A/G多型が1型糖尿病の疾患感受性や抵抗性を規定していることを見出した。特に、IKBL-263Gとこれを含むPCハプロタイプは、1型糖尿病に対する抵抗性を優性に決定していた。また、-263Gは日本人で主な抵抗性を決定するHLAクラスII遺伝子DRB1*1502と連鎖不平衡にあるが、DRB1*1502よりも強く関連し、しかもDRB1*1502陰性者においても独立して抵抗性を決定していた。

4. おわりに

本稿では我々のこれまでの解析を中心に述べてきた。近年、全ゲノム解析が進行中であり、1型糖尿病に關与する遺伝子の全容が見え始めている。すなわち、免疫応答の中心をなすHLA(クラスII)遺伝子が最も大きな役割を担い、それに臓器特異性を決定するインスリン遺伝子(胸腺におけるインスリンの発現量)、さらに免疫調整を担うCTLA4、PTPN22、SUMO4 (small ubiquitin-like modifier 4)といった一連の遺伝子が総合的に関与して、疾患感受性や抵抗性を決定していると考えられるようになった。今後、ますます1型糖尿病の遺伝素因の全貌が解明され、次の時代における新しい予防法や治療法の開発につながることを期待される。

文 献

1. Eisenbarth GS. Type I diabetes mellitus. A chronic autoimmune disease. *N Engl J Med* 314: 1360-1368, 1986.
2. Imagawa A, Hanafusa T, Miyagawa J, et al.: A novel subtype of type 1 diabetes mellitus characterized by a rapid onset and an absence of diabetes-related antibodies. Osaka IDDM Study Group. *N Engl J Med*. 342: 301-307, 2000.
3. Kida K, Mimura G, Kobayashi T, et al.: Immunogenetic heterogeneity in Type 1 (insulin-dependent) diabetes among Japanese-HLA antigens and organ-specific autoantibodies. *Diabetologia* 32: 34-39, 1989.

4. Todd JA, Bell JI, McDevitt HO.: HLA-DQ β gene contributes to susceptibility and resistance to insulin-dependent diabetes mellitus. *Nature* 329: 599–604, 1987.
5. Awata T, Kuzuya T, Matsuda A, et al.: Genetic analysis of HLA class II alleles and susceptibility to Type I (insulin-dependent) diabetes mellitus in Japanese subjects. *Diabetologia* 35: 419–424, 1992.
6. Hamaguchi K, Kimura A, Dong RP, et al.: Specific combinations of HLA-DRB and -DQB alleles confer susceptibility while the DQB gene determines resistance to insulin-dependent diabetes mellitus in Japanese. In: Tsuji K, Aizawa M, Sasazuki T, eds. *HLA 1991*. Vol II. Oxford: Oxford University Press, p. 488–492, 1992.
7. Yasunaga S, Kimura A, Hamaguchi K, et al.: Different contribution of HLA-DR and -DQ genes in susceptibility and resistance to insulin-dependent diabetes mellitus (IDDM). *Tissue Antigens* 47: 37–48, 1996.
8. Wellcome Trust Case Control Consortium. Genome-wide association study of 14,000 cases of seven common diseases and 3,000 shared controls. *Nature* 447: 661–678, 2007.
9. Todd JA, Walker NM, Cooper JD, et al.: Robust associations of four new chromosome regions from genome-wide analyses of type 1 diabetes. *Nat Genet* 39: 857–864, 2007.
10. 池上博司: 1型糖尿病遺伝子 up to date 2008. *糖尿病学* 2008. (岡芳知ほか編), 診断と治療社, p. 157–166, 2008.
11. Kimura A, Sasazuki T.: Eleventh International Histocompatibility Workshop reference protocol for the HLA DNA-typing technique. In: Tsuji K, Aizawa M, Sasazuki T, eds. *HLA 1991*. Vol. I. Oxford: Oxford University Press, p. 397–419, 1992.
12. Rønningen KS, Spurkland A, Tait BD, et al.: HLA class II associations in insulin-dependent diabetes mellitus among Blacks, Caucasoids, and Japanese. In: Tsuji K, Aizawa M, Sasazuki T, eds. *HLA 1991*. Vol I. Oxford: Oxford University Press, 713–722, 1992.
13. Kawabata Y, Ikegami H, Kawaguchi Y, et al.: Asian-specific HLA haplotypes reveal heterogeneity of the contribution of HLA-DR and -DQ haplotypes to susceptibility to type 1 diabetes. *Diabetes* 51: 545–551, 2002.
14. Owerbach D, Gunn S, Gabbay KH.: Primary association of HLA-DQw8 with type 1 diabetes in DR4 patients. *Diabetes* 38: 942–945, 1989.
15. 木村彰方, 笹月健彦. HLA クラス II 遺伝子群. *蛋白質・核酸・酵素* 35: 3091–3103, 1990.
16. The MHC sequencing consortium.: MHC complete sequence and gene map of a human major histocompatibility complex. *Nature* 401: 921–923, 1999.
17. Aggarwal BB, Puri RK, eds. *Human cytokines: their role in disease and therapy*. Cambridge: Blackwell Science, 1995.
18. Rabinovitch A, Suarez-Pinzon WL. Cytokines and their roles in pancreatic islet β -cell destruction and insulin-dependent diabetes mellitus. *Biochem Pharmacol* 55: 1139–1149, 1998.
19. Jacob CO, Aiso S, Michie SA, et al.: Prevention of diabetes in nonobese diabetic mice by tumor necrosis factor (TNF): similarities between TNF- α and interleukin 1. *Proc Natl Acad Sci USA* 87: 968–972, 1990.
20. Kobayashi T, Tamemoto K, Nakanishi K, et al. Immunogenetic and clinical characterization of slowly progressive IDDM. *Diabetes Care* 16: 780–788, 1993.
21. Fennessy M, Metcalfe K, Hitman GA, et al.: A gene in the HLA class I region contributes to susceptibility to IDDM in the Finnish population. Childhood diabetes in Finland (DiMe) Study Group. *Diabetologia* 37: 937–944, 1994.
22. Brinkman BM, Zuijdeest D, Kaijzel EL, et al.: Relevance of the tumor necrosis factor- α (TNF- α) -308 promoter polymorphism in TNF- α gene

- regulation. *J Inflamm* 46: 32–41, 1995.
23. Whichelow CE, Hitman GA, Raafat I, et al.: The effect of TNF* β gene polymorphism on TNF- α and - β secretion levels in patients with insulin-dependent diabetes mellitus and healthy controls. *Eur J Immunogenet* 23: 425–435, 1996.
 24. Pociot F, Wilson AG, Nerup J, et al.: No independent association between a tumor necrosis factor- α promotor region polymorphism and insulin-dependent diabetes mellitus. *Eur J Immunol* 23: 3050–3053, 1993.
 25. Cox A, Gonzalez AM, Wilson AG, et al.: Comparative analysis of the genetic associations of HLA-DR3 and tumour necrosis factor- α with human IDDM. *Diabetologia* 37: 500–503, 1994.
 26. Deng GY, Maclaren NK, Huang HS, et al.: No primary association between the 308 polymorphism in the tumor necrosis factor- α promoter region and insulin-dependent diabetes mellitus. *Hum Immunol* 45: 137–142, 1996.
 27. Higuchi T, Seki N, Kamizono S, et al.: Polymorphism of the 5'-flanking region of the human tumor necrosis factor (TNF) - α gene in Japanese. *Tissue Antigens* 51: 605–612, 1998.
 28. Hamada Y, Ikegami H, Yamato E, et al.: Polymorphism of TNFB gene is associated with specific HLA alleles, but not with insulin-dependent diabetes mellitus in Japanese population. *Diabetes Res* 31: 171–179, 1996.
 29. Svejgaard A, Ryder LP.: HLA and disease associations: detecting the strongest association. *Tissue Antigens* 43: 18–27, 1994.
 30. Tsuchiya K, Kondo M, Kimura A, et al.: The HLA-DRB1 and/or the DQB1 locus controls susceptibility and the DRB1 locus controls resistance to rheumatoid arthritis in the Japanese. In: Sasazuki T, Aizawa M, Tsuji K, eds. *HLA 1991*. Vol. 2. Oxford, Oxford University Press, p. 509–512, 1992.
 31. Albertella MR, Campbell RD.: Characterization of a novel gene in the human major histocompatibility complex that encodes a potential new member of the I kappa B family of proteins. *Hum Mol Genet* 3: 793–799, 1994.
 32. Hanifi Moghaddam P, de Knijf P, Roep BO, et al.: Genetic structure of IDDM1: two separate regions in the major histocompatibility complex contribute to susceptibility or protection. *Belgian Diabetes Registry. Diabetes* 47: 263–269, 1998.
 33. Lie BA, Todd JA, Pociot F, et al.: The predisposition to type 1 diabetes linked to the human leukocyte antigen complex includes at least one non-class II gene. *Am J Hum Genet* 64: 793–800, 1999.
 34. Arenzana-Seisdedos F, Turpin P, Rodriguez M, et al.: Nuclear localization of I kappa B alpha promotes active transport of NF-kappa B from the nucleus to the cytoplasm. *J Cell Sci* 110: 369–378, 1997.
 35. Semple JI, Brown SE, Sanderson CM, et al.: A distinct bipartite motif is required for the localization of inhibitory kappaB-like (IkappaBL) protein to nuclear speckles. *Biochem J* 361: 489–496, 2002.
 36. Price P, Cheong KY, Boodhoo A, et al.: Can MHC class II genes mediate resistance to type 1 diabetes? *Immunol Cell Biol* 79: 602–606, 2001.
 37. Mitterski B, Bohringer S, Klein W, et al.: Inhibitors in the NFkappaB cascade comprise prime candidate genes predisposing to multiple sclerosis, especially in selected combinations. *Genes Immun* 3: 211–219, 2002.
 38. de la Concha EG, Fernandes-Arquero M, Lopez-Nava G, et al.: Susceptibility to severe ulcerative colitis is associated with polymorphism in the central MHC gene IKBL. *Gastroenterology* 119: 1491–1495, 2000.
 39. Okamoto K, Makino S, Yoshikawa Y, et al.: Identification of I kappa BL as the second major histocompatibility complex-linked susceptibility locus for rheumatoid arthritis. *Am J Hum Genet* 72: 303–312, 2003.

40. Phillips AC, Ernst MK, Bates S, et al.: E2F-1 potentiates cell death by blocking antiapoptotic signaling pathways. *Mol Cell* 4: 771–781, 1999.
41. Morris JF, Hromas R, Rauscher FJ III.: Characterization of the DNA-binding properties of the myeloid zinc finger protein MZF1: two independent DNA-binding domains recognize two DNA consensus sequences with a common G-rich core. *Mol Cell Biol* 14: 1786–1795, 1994.
42. Sekido R, Murai K, Funahashi J, et al.: The delta-crystallin enhancer-binding protein delta EF1 is a repressor of E2-box-mediated gene activation. *Mol Cell Biol* 14: 5692–700, 1994.
43. Ozaki K, Ohnishi Y, Iida A, et al.: Functional SNPs in the lymphotoxin-alpha gene that are associated with susceptibility to myocardial infarction. *Nat Genet* 32: 650–654, 2002.
44. Hashimoto M, Nakamura N, Obayashi H, et al.: Genetic contribution of the BAT2 gene microsatellite polymorphism to the age-at-onset of insulin-dependent diabetes mellitus. *Hum Genet* 105: 197–199, 1999.
45. Okamoto K, Makino S, Yoshikawa Y, et al.: Identification of I kappa BL as the second major histocompatibility complex-linked susceptibility locus for rheumatoid arthritis. *Am J Hum Genet* 72: 303–312, 2003.

● 総 説 ●

[シリーズ: 各臓器移植についての拒絶反応の解説・移植 の新しい治療法の紹介]

第 1 回 肺移植の免疫

伊達 洋至

京都大学大学院医学研究科器官外科学講座 呼吸器外科

キーワード: 脳死肺移植, 生体肺移植, 急性拒絶反応, 慢性拒絶反応, BOS

はじめに

1998 年 10 月に岡山大学において日本で初めての生体肺移植が成功し¹⁾, 2000 年には東北大学²⁾と大阪大学³⁾で待望の脳死肺移植が始まった。その後日本の肺移植は着実な発展を遂げ, 2008 年 6 月現在までに, 6 つの肺移植施設(東北大学, 京都大学, 大阪大学, 岡山大学, 福岡大学, 長崎大学)で 113 例(生体 69 例, 脳死 44 例)の肺移植が行われた。国際心肺移植学会が報告した肺移植 23,716 例の 5 年生存率は約 50% である。⁴⁾ 一方, 日本の肺移植数は少ないが, その成績は 5 年生存率約 70% と良好である。⁵⁾

肺移植後のもっとも頻度の高い死亡原因は, 6 ヶ月以上経過してから生じる慢性拒絶反応である。2008 年現在, 慢性拒絶反応に対する明らかに有効な治療法はない。そして, 急性拒絶反応が慢性拒絶反応の引き金となることが推測されていることから, 急性拒絶反応の適切な治療が慢性拒絶反応の予防となることが期待されている。ここでは肺移植の免疫について概説する。

肺移植術後管理の基本的知識

肺移植後の患者を管理する上で以下の重要点を念頭に置いて管理する必要がある。

- 肺は移植後も気道を通じて外気と直接交通しており, しかも免疫抑制剤を使用しているため易感染性である。
- 肺は 50 種類ものいろいろな細胞で構築されており, 抗原性も高い。したがって, 他の臓器移植後よりも多くの免疫抑制剤を必要とする。
- 移植肺の急性拒絶反応は, 移植後 1 ヶ月以内に, ほとんどの場合に起こる。
- 移植肺は虚血再還流障害のために, 肺水腫を生じやすい。特に, 生体肺移植の場合は移植肺が小さいため, 肺水腫に陥りやすい。免疫抑制剤による腎機能障害は肺水腫を助長する。
- 移植肺は除神経(迷走神経肺臓枝の切断)されているため, 咳反射が少なく, 喀痰排泄能が低下している。
- 心機能が低下し, 循環動態が不安定なことが多い。特に肺高血圧患者には著明である。

これらの重要項目のうち, 最初の 4 項目は肺移植の免疫と関与している。肺移植後患者を管理する上で免疫の知識は不可欠である。

免疫抑制療法プロトコール

一般的にシクロスポリンあるいはタクロリムス,

代表者連絡先 〒606-8507 京都市左京区聖護院川原町 54
京都大学大学院医学研究科器官外科学講座 呼吸器外科
伊達 洋至

電 話 075-751-3835
F A X 075-751-4647
E-mail hdate@kuhp.kyoto-u.ac.jp

アザチオプリンあるいはミコフェノール酸モフェチル、そしてステロイドの3剤が投与される。抗リンパ球抗体を導入療法として移植後早期に使用する施設もある。われわれは、移植直後に、レントゲン透視下に経鼻チューブをトライツ靱帯付近まで誘導し、このチューブから免疫抑制剤を投与している。移植後の免疫抑制剤のプロトコルを表1に示した。⁶⁾

1) シクロスポリンとタクロリムス

移植直後からシクロスポリン(ネオール) 100 mgを経管投与し、以後12時間毎にトラフ値を指標に投与量を決定する。経口投与が可能となると12時間毎の内服に切り替える。移植直後はトラフ値を3ヶ月までは250–350 ng/dlに保ち、6ヶ月までは200–300 ng/dl、その後は150–250 ng/dlを目標値にする。

タクロリムス(プログラフ)を使用する場合は、移植直後は2 mgを経管投与し、12時間毎にトラフ値を指標に投与量を決定する。経口可能となると12時間毎の内服に切り替える。移植後3ヶ月まではトラ

フ値を10–20 ng/mlに保ち、6ヶ月までは10–15 ng/ml、その後は8–12 ng/mlを目標値にする。

シクロスポリンもタクロリムスも最も重要な副作用は腎毒性である。高血圧、高脂血症も頻度が高い。

2) アザチオプリンとミコフェノール酸モフェチル

アザチオプリンは、術前に2 mg/kgを内服し、術後も24時間毎に経管あるいは経口投与する。白血球減少がしばしばみられ、3,000/mm³以下の場合には休薬する。

ミコフェノール酸モフェチル(MMF)はプリン代謝系のうちde novo系のみを阻害するために、白血球数の減少がほとんどみられない。一方副作用として下痢が過半数の症例に見られる。欧米では1日2–3 gの投与量の報告があるが、体の小さい日本人では朝夕2回に分けて1日1.0–1.5 g投与するとよい。アザチオプリンに比べてMMFの方が、急性拒絶反応に対する効果が強いとする報告⁷⁾が散見され、慢性拒絶反応に対する効果も期待されている。

表1 肺移植後免疫抑制療法プロトコール

Cyclosporine			
移植前	無		
移植後		目標トラフレベル	
	3ヶ月まで		250 – 350 ng/ml
	6ヶ月まで		200 – 300 ng/ml
	6ヶ月から1年以降		150 – 250 ng/ml
Tacrolimus			
移植前	無		
移植後		目標トラフレベル	
	3ヶ月まで		10 – 20 ng/ml
	6ヶ月まで		10 – 15 ng/ml
	6ヶ月から1年以降		8 – 12 ng/ml
Azathioprine			
移植前	2 mg/kg		
移植後	2 mg/kg/日		
Mycophenolate mofetil			
移植前	500 mg		
移植後	500 – 1000 mg 1日2回		
Corticosteroids			
再灌流前		Methylprednisolone (iv)	500 – 1000 mg
移植後	3日目まで	Methylprednisolone (iv)	125 mg/日
	6ヶ月まで	Prednisone (経口)	0.4 mg/kg/日
	6ヶ月から1年以降	Prednisone (経口)	0.2 mg/kg /隔日

3) ステロイド

移植肺の再灌流直前にメチルプレドニソロン 0.5–1 g を静脈内投与する。術後のステロイド剤投与量は施設によってかなり異なる。われわれはメチルプレドニソロン 125 mg を 3 日間静脈内投与し、以後プレドニン 0.4 mg/kg/day の経管(経口)投与に切り替えている。プレドニンの投与量は 6 ヶ月以降に漸減し、1 年以降は、10–15 mg の隔日投与としている。

4) 抗リンパ球抗体

導入療法として、抗人リンパ球グロブリン(ALG)、抗人胸腺プロブリン(ATG)、抗 CD3 抗体(OKT3)などを使用している施設もある。しかしながら、その効果は不明な点も多く⁸⁾、またサイトメガロウイルス感染を助長する可能性があり、われわれは使用していない。

5) その他の免疫抑制剤

シロリムス: ラパマイシン系の薬剤(mTOR 阻害剤)であるシロリムスは、すでに欧米で肺移植⁹⁾を含む様々な移植後の免疫抑制剤として使用されている。シクロスポリンやタクロリムスに比べると腎障害が少なく、肺移植後に腎機能が低下した場合に利用されることが多い。しかしながら、気管支吻合部の創傷治癒を阻害することが知られており、肺移植直後からの使用は避けるべきである。また、肺リンパ脈管筋腫症の治療薬としても期待されている。¹⁰⁾

バシリキシマブ: IL-2 レセプターの拮抗剤で、ポリクロナール抗体である。移植直後と 4 日目に 20 mg を静脈内投与する導入療法として使用される。その効果に関しては、賛否両論があり、今後の報告が待たれている。^{11, 12)}

免疫抑制剤の組合せの選択

基本的な 2 種類の組み合わせを使い分けている。シクロスポリン(ネオール)・アザチオプリン(イムラン)・ステロイド剤(ソルメドロール, プレドニン)の組み合わせ、あるいは、タクロリムス(プログラフ)・ミコフェノール酸モフェチル(セルセプト)・ステロイド剤の組み合わせである。前者の組み合わせ

は感染性疾患に対して、より免疫抑制力の強い後者の組み合わせは非感染性疾患に使用している。

肺移植の拒絶反応

肺移植後の拒絶反応には、急性拒絶反応と慢性拒絶反応がある。急性拒絶反応は主に血管系(肺動脈)がターゲットとなり、移植後 2 ヶ月以内に起こりやすい。多くの場合ステロイドパルスに反応し、死亡原因となることは比較的少ない。一方で、慢性拒絶反応は、主に細気管支がターゲットとなり、移植後 6 ヶ月以降に起こりやすい。効果的な治療はなく、慢性期の死亡原因の大半を占めている。肺移植後のもっとも大きな未解決問題点といえる。

1) 急性拒絶反応

① 病 理

国際心肺移植学会の Working Formulation に従って分類する。¹³⁾

- A0 (Grade 0): 特記すべき異常所見なし
- A1 (Grade 1): minimal. 血管周囲の単核球浸潤が散在するが低倍率(40 倍)では明らかでない。
- A2 (Grade 2): mild. 小血管周囲の単核球浸潤が低倍率でも明らかで、しばしば血管内皮下への浸潤もみられる(endothelialitis)。しかし肺胞中隔や気腔への浸潤は明らかでない。
- A3 (Grade 3): moderate. 小血管周囲に重層した単核球浸潤が明らかで、通常血管内皮下への浸潤を伴う。また血管や細気管支周囲の肺胞中隔や肺胞腔へと浸潤がひろがる。
- A4 (Grade 4): severe. びまん性の血管周囲、間質、気腔への単核球浸潤がみられ、肺胞細胞も障害される。壊死細胞、マクロファージ、硝子膜、気腔出血、好中球浸潤もみられる。

② 診 断

急性拒絶反応は、そのほとんどは最初の 3 週間に起こる。臨床的には、咳・呼吸困難・発熱(0.5 度以上)・ラ音・胸部レントゲン浸潤影・動脈血酸素分圧低下(10 mmHg 以上)・1 秒量低下(10% 以上)などがみられる。しかしながら、これらは細菌性肺炎やサイトメガロウイルス肺炎によるものとの鑑別がしばしば困難である。

気管支鏡下肺生検がもっとも標準的な診断方法である。局所麻酔下に5ヶ所以上から十分量の組織を採取することが重要である。¹⁴⁾ 開胸あるいは胸腔鏡下に肺生検を行う場合もある。生体部分肺移植の場合には、気管支鏡下生検に際して移植肺が小さいため気胸を起こす可能性が高く、組織あたりの血流量が多いために出血量も増える。さらに、左右の肺が別々のドナーから提供されているために両側肺の生検が必要であることから、気管支鏡下肺生検の適応は脳死ドナーからの移植の場合よりもより慎重でなくてはならない。著者らは、気管支鏡下の肺生検は行っておらず、画像所見と臨床データから、急性拒絶反応の診断を行っている。

③ 治療

ほとんどの急性拒絶反応に対して、ステロイドのパルス療法は有効である。ステロイド治療が無効な場合には、免疫抑制剤の変更(シクロスポリン→タクロリムス、アザチオプリン→ミコフェノール酸モフェチル)を行う。これらの治療が奏効しない場合に、OKT3などの抗リンパ球抗体を使用する。

2) 慢性拒絶反応

Bronchiolitis obliterans syndrome (BOS) は慢性拒絶反応による呼吸機能の低下と考えられている。細気管支の閉塞により、呼吸機能検査では閉塞性障害が起こり、1秒量が低下する。肺移植後患者の28-51%にBOSは発症する事が報告されている。BOSの発症原因として術後早期の急性拒絶反応の頻度と重症度¹⁴⁾、術後移植肺機能不全¹⁵⁾、サイトメガロ肺炎の合併、気管支虚血、逆流性食道炎に起因する誤

嚥¹⁶⁾等が報告されている。いずれにしても、最終的な発症段階には、免疫学的障害が共通に関与していることはほぼ間違いないようである。

① 病理

閉塞性細気管支炎 (bronchiolitis obliterans, BO) は、肺移植後の慢性拒絶反応の病理像である。閉塞性細気管支炎は、軟骨成分を欠く呼吸細気管支に限定する。厚い好酸性硝子線維性分の沈着が粘膜下にみられ、内腔を部分的または完全に占めている。細気管支内あるいは周囲の単核球浸潤の有無により以下の如く分類する。

- C0: 閉塞性細気管支炎の所見なし。
- C1: 閉塞性細気管支炎の所見あり。

② 診断

慢性拒絶反応を組織学的に証明することはしばしば困難である。特に、気管支鏡下肺生検によるBOの診断率は低く、開胸肺生検が必要となることが多い。しかしながら、呼吸機能が低下した状態での肺生検が困難であることも多く、慢性拒絶反応は、組織診断なしに、臨床的に診断されることが多い。そこで、BOSという概念が導入されている。ベースラインからの呼吸機能(主に一秒量)の低下度によって、BOSのstagingが決められている(表2)。¹⁷⁾

著者らは、生体肺移植において、換気シンチグラフィの洗い出し像が慢性拒絶反応の診断に有用であることを報告している。¹⁸⁾

③ 治療

BOSは、一端発症すると進行性で、現在のところ明らかに有効な治療方法は見つかっていない。BOSの治療は、予防することが主体であり、先に挙げた

表2 BOSの分類

BOS 0	FEV ₁ が基準値の90%を超え、かつ FEF ₂₅₋₇₅ が基準値の75%を超える
BOS 0-p	FEV ₁ が基準値の81-90%、あるいは FEF ₂₅₋₇₅ が基準値の75%以下
BOS 1	FEV ₁ が基準値の66-80%
BOS 2	FEV ₁ が基準値の51-65%
BOS 3	FEV ₁ が基準値の50%以下

Estenne M et al. J Heart Lung Transplant 2002;21:297-310.

急性拒絶反応が原因となる可能性が高いことからその早期の適切な治療が BOS 発症の予防に最も重要と考えられている。

著者らは、まず、免疫抑制剤の変更(シクロスポリン→タクロリムス、アザチオプリン→MMF)を行い、次にステロイドパルス療法とステロイドの増量を行っている。感染症を併発してない場合にはさらに、OKT3 を投与している。

同時骨髄移植による chimerism の導入¹⁹⁾、cyclosporine の吸入療法²⁰⁾ 等、アジスロマイシの投与、laparoscopic Nissen fundoplication²¹⁾ などが行われており、その効果が期待されている。しかしながら、現在でも BOS は、肺移植後の慢性期の死亡原因の大部分を占めている。

生体肺移植後の拒絶反応

生体肺移植は脳死ドナー不足対策の一つとして南カリフォルニア大学の Starnes 教授らによって開発された手術術式(図 1)である²²⁾。健常なドナー二人が、それぞれの右あるいは左下葉を提供し、これら

をレシピエントの両肺として移植する。レシピエントにとっては、比較的小さい肺が移植されることになるが、虚血時間が短いなどの利点もある。あくまでも、ドナーの愛情に基づく自発的な意思によって成り立つ移植術式である。

生体肺移植では、二人のドナーから二つ異なった抗原性を有するグラフトが移植されるため、拒絶反応も左右別々に生じる事が多い。

1998 年 10 月から 2006 年 12 月までの岡山大学²³⁾での両側生体肺移植 42 例(両側 40 例、片側 2 例)を 2007 年 8 月の時点で評価したものをまとめた。男性 8 例、女性 34 例で、年齢は 6 歳から 55 歳、平均 32.1 歳であった。8 例の小児が含まれていた。原疾患は、原発性肺高血圧 13 例、特発性間質性肺炎 12 例、閉塞性細気管支炎 7 例、気管支拡張症 4 例、肺リンパ脈管筋腫症 3 例、その他 3 例であった。ドナーは、血縁関係者が 72 肺葉(両親 27、兄弟姉妹 32、子供 13)、非血縁関係者 10 肺葉(夫 9、妻 1)であった。免疫抑制剤は、シクロスポリンが 27 例、タクロリムスが 15 例であった。最初の 1 ヶ月間のシク

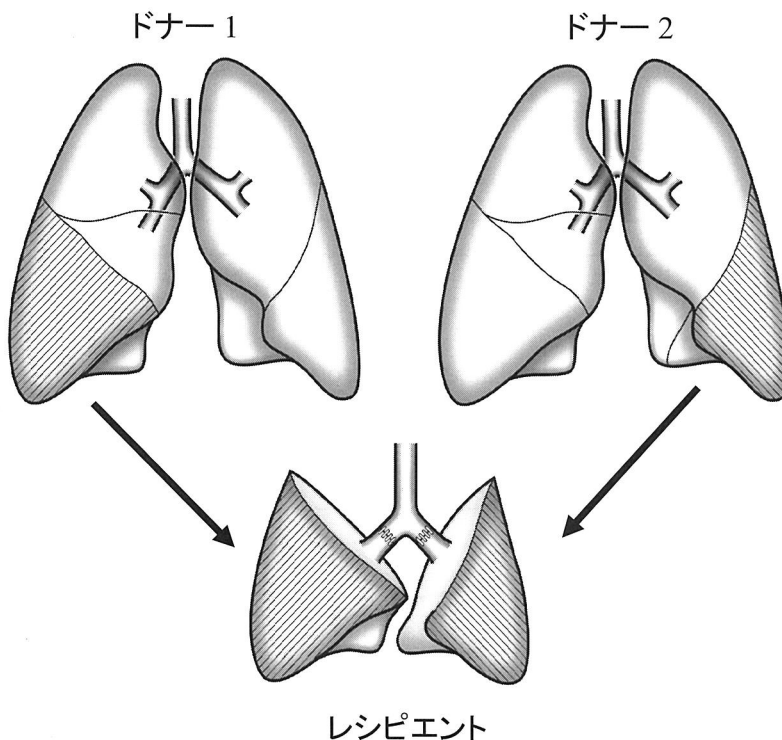


図 1 両側生体肺移植。

二人の健康なドナーが右あるいは左下葉を提供し、レシピエントの両肺として移植する。

ロスボリンおよびタクロリムスのトラフ値の変化を図2に示した。最初の2週間は、シクロスポリンは250 ng/ml, タクロリムスは15 ng/ml 以内にトラフ値が抑えられているのがわかる。腎機能を考慮した結果である。

1) 急性拒絶反応

先にもあげたように、急性拒絶反応の診断は、原則的に生検は行わず、画像所見と臨床的データに基づいては行った。最初の1ヶ月以内にレントゲン上指摘できる急性拒絶反応が 0.76 ± 0.13 回、臨床的に判断される急性拒絶反応が 0.95 ± 0.11 回、合計 1.71 ± 0.17 回起こった。このために、ステロイドパルスが、 1.90 ± 0.18 回必要であった。しかしながら、82気管支吻合のうち吻合部合併症はアスペルギルス

による1吻合(1.2%)に見られたのみであった。シクロスポリンとタクロリムスでは、それぞれ 1.81 ± 0.19 回、 1.53 ± 0.32 回 ($p=0.16$)で有意差はなかった。ステロイド抵抗性の急性拒絶反応5例に対して、OKT3を使用した。OKT3を使用した5例中4例は著明な効果が見られた(図3)。一方、1例をOKT3の副作用による肺水腫で失った。

レントゲン上指摘できる急性拒絶反応について検討してみると、血縁関係者からの肺葉は 0.35 ± 0.07 回、非血縁関係者からの肺葉は 0.90 ± 0.28 回であった。有意差 ($p=0.016$)をもって、非血縁関係者からの肺葉が頻回に拒絶反応を示した。

2) 慢性拒絶反応

42症例中40例(95%)が6ヶ月以上生存した。観

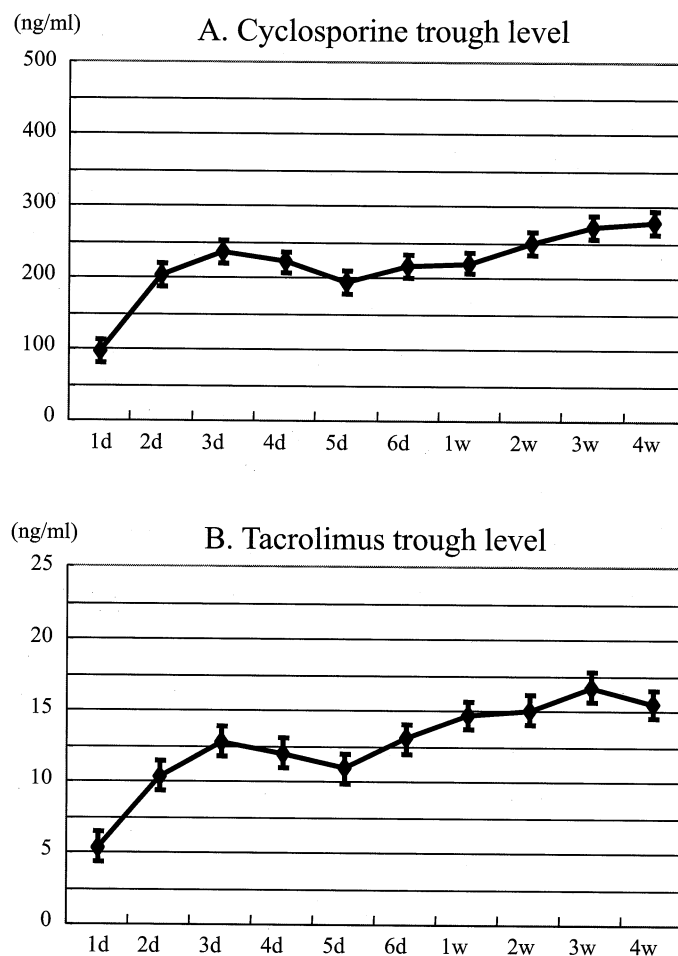


図2 生体肺移植後急性期の免疫抑制剤のトラフ値。

A. シクロスポリン B. タクロリムス

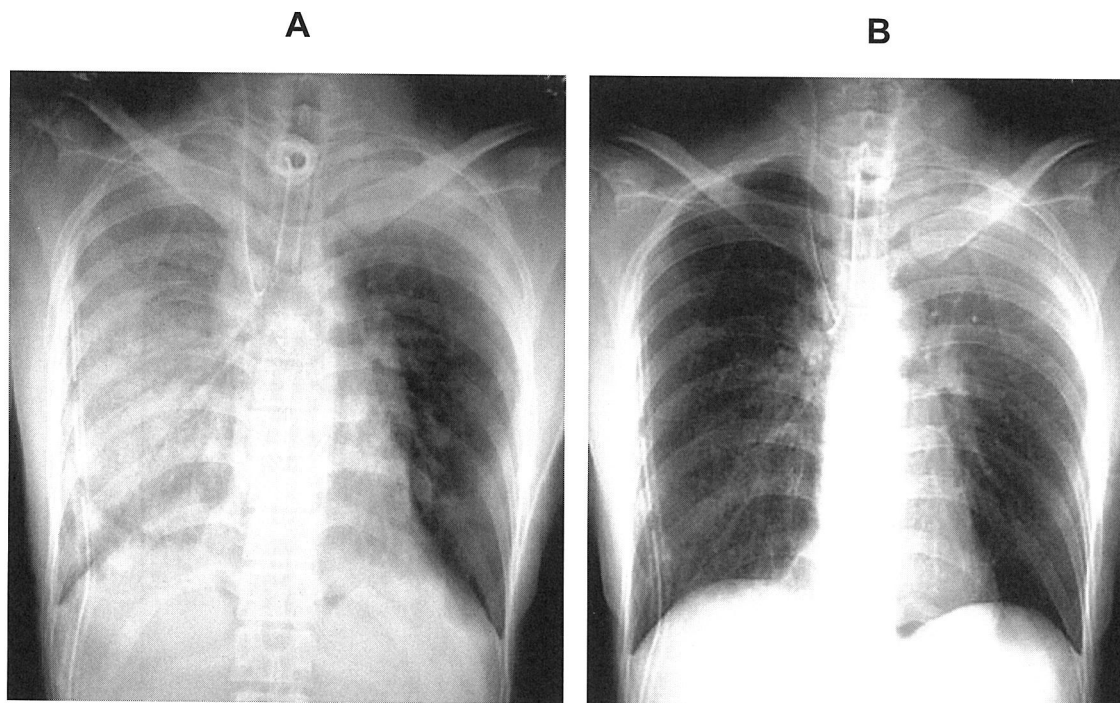


図3 生体肺移植後に OKT3 が著効したステロイド抵抗性急性拒絶反応

- A. 生体肺移植後 14 日目。右肺に著明な浸潤影をみとめる。開胸肺生検で A3 と診断した。
 B. 生体肺移植後 21 日目。OKT3 5 mg を一週間使用したところ、浸潤影は著明に改善した。

察期間 8–106 ヶ月(平均 50 ヶ月)において、10 例(25%)に BOS をみとめた。10 例中 6 例は片側性 BOS (図 4)であり、4 例は両側性であった。片側性 BOS は、全例が生存したのに対して、両側性 BOS4 例のうち 2 例は BOS の進行により死亡した。6 ヶ月以上生存した 40 例 79 肺葉について検討すると、血縁関係者からの 70 肺葉のうち 9 肺葉(12.9%)が BOS を発症したのに対して、非血縁関係者からの 9 肺葉中 5 肺葉(55.5%)が BOS を発症した。非血縁関係者からの肺葉は有意差 ($p=0.007$)をもって、高頻度に BOS を発症した。

全 42 例の 5 年生存率は 90% であった(図 5)

まとめ

肺移植と免疫について概説した。注意深い経過観察なくして拒絶反応の正しい診断はできない。拒絶反応の適切な診断と迅速な治療は、良好な成績には不可欠である。

文 献

1. Date H, Yamashita M, Nagahiro I, et al. Living-donor lobar lung transplantation for primary ciliary dyskinesia. *Ann Thorac Surg* 71: 2008–9, 2001
2. Miyoshi S, Minami M, Ohta M, et al. Single lung transplantation from a brain-dead donor for a patient with idiopathic pulmonary fibrosis. A breakthrough after new legislation in Japan. *JJTCV* 49: 398–403, 2001
3. 松村輔二, 岡田克典, 佐渡 哲他: 本邦初の脳死肺移植—右片肺移植—. *今日の移植* 13: 418–25, 2000
4. Trulock EP, Christie JD, Edwards LB, et al. Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: Twenty-fourth official adult lung and heart-lung transplant report — 2007. *J Heart Lung Transplant* 26: 782–95, 2007.
5. Bando T, Date H, Minami M, et al. First registry report: lung transplantation in Japan: The Japa-

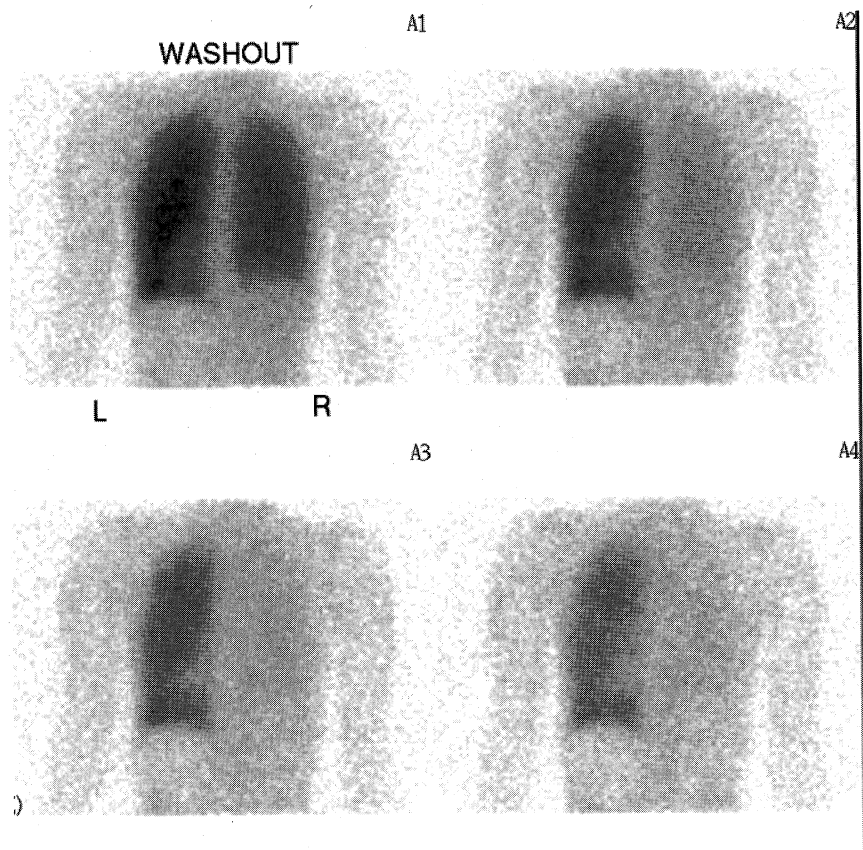


図4 両側生体肺移植後の左片側性 BOS。

肺換気シンチグラフィーで左肺にのみ、著明な洗い出し遅延を認める。

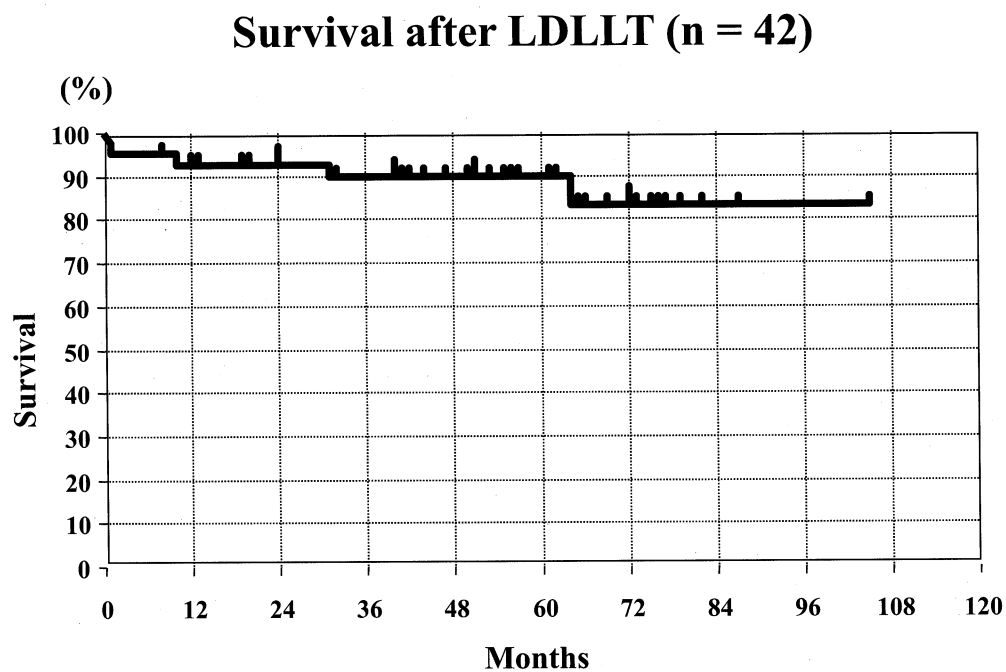


図5 生体肺移植 (LDLLT) 後の生存率

5年生存率は90%であった。

- nese Society for Lung and Heart-Lung Transplantation. *General Thorac Cardiovasc Surg* 56: 1–2, 2008
6. Date H, Aoe M, Nagahiro I, et al. Living-donor lobar lung transplantation for various lung diseases. *J Thorac Cardiovasc Surg* 126: 476–81, 2003
 7. O'Hair DP, Cantu E, McGregor C, et al: Preliminary experience with mycophenolate mofetil used after lung transplantation. *J Heart Lung Transplant* 17: 864–68, 1998
 8. Kriett JM, Smith CM, Hayden AM, et al: Lung transplantation without the use of antilymphocyte antibody preparations. *J Heart Lung Transplant* 12: 915–22, 1993
 9. Villanueva J, Boukhamseen A, Bhorade SM. Successful use in lung transplantation of an immunosuppressive regimen aimed at reducing target levels of sirolimus and tacrolimus. *J Heart Lung Transplant* 24: 421–5, 2005
 10. Bissler JJ, McCormack FX, Young LR, et al. Sirolimus for angiomyolipoma in tuberous sclerosis complex or lymphangiomyomatosis. *N Engl J Med* 358: 140–51, 2008
 11. Borro JM, la Torre M, Fernandez MR, et al. Comparative study of basiliximub treatment in lung transplantation. *Transplant Proc* 37: 3996–8, 2005
 12. Hachem RR, Chakinala MM, Yusen RD, et al. A comparison of basiliximub and anti-thymocyte globulin as induction agents after lung transplantation. *J Heart Lung Transplant* 24: 1320–6, 2005
 13. Stewart S, Fishbein MC, Snell GI, et al. Revision of the 1996 working formulation for the standardization of nomenclature in the diagnosis of lung rejection. *J Heart Lung Transplant* 26: 1229–42, 2007
 14. Khalifah AP, Hachem RR, Chakinala MM, et al. Minimal acute rejection after lung transplantation: a risk for bronchiolitis obliterans syndrome. *Am J Transplant* 5: 2022–30, 2005
 15. Daud SA, Yusem RD, Meyers BF, et al. Impact of immediate primary lung allograft dysfunction on bronchiolitis obliterans syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 175: 507–13, 2007
 16. D'Ovidio F, Mura M, Ridsdale R, et al. The effect of reflux and bile acid aspiration on the lung allograft and its surfactant and innate immunity molecules SP-A and SP-D. *Am J Transplant* 6: 1930–8, 2006
 17. Estenne M, Maurer JR, Boehler A, et al. Bronchiolitis obliterans syndrome 2001: an update of the diagnostic criteria. *J Heart Lung Transplant* 21: 297–310, 2002
 18. Shinya T, Sato S, Kato K, et al. Assessment of mean transit time in the engrafted lung with ¹³³Xe lung ventilation scintigraphy improves diagnosis of bronchiolitis obliterans syndrome in living-donor lobar lung transplant recipients. *Ann Nucl Med* 22: 31–9, 2008
 19. Pham SM, Rao AS, Zeevi A, et al. Effects of donor bone marrow infusion in clinical lung transplantation. *Ann Thorac Surg* 69: 345–50, 2000
 20. Iacono AT, Johnson BA, Grgurich WF, et al. A randomized trial of inhaled cyclosporine in lung-transplant recipients. *N Engl J Med* 354: 141–50, 2006
 21. O'Halloran EK, Reynolds JD, Lau CL, et al. *J Gastrointest Surg* 8: 132–7, 2004
 22. Starnes VA, Bowdish ME, Woo MS, et al. A decade of living lobar lung transplantation. Recipient outcomes. *J Thorac Cardiovasc Surg* 127: 114–22, 2004
 23. Date H, Aoe M, Sano Y, et al. Improved survival after living-donor lobar lung transplantation. *J Thorac Cardiovasc Surg* 933–40, 2004

日本組織適合性学会
平成 19 年度 決算報告書

自 平成 19 年 4 月 1 日
至 平成 20 年 3 月 31 日

(収入の部)	予 算	決 算	差 異
会 員 年 会 費	3,500,000	3,288,000	-212,000
寄 付			0
学 会 誌 広 告 費	800,000	1,120,000	320,000
学 会 誌 販 売 等	100,000	185,175	85,175
学 会 誌 掲 載 料	250,000	293,973	43,973
利 息	300	4,128	3,828
当 期 収 入 合 計	4,650,300	4,891,276	240,976
前 年 度 繰 越 金	1,766,992	1,766,992	0
収 入 合 計	6,417,292	6,658,268	240,976

(支出の部)	予 算	決 算	差 異
大 会 援 助 金	1,000,000	1,000,000	0
学 会 誌 作 成 費	2,700,000	3,592,332	-892,332
学 術 奨 励 賞 金	205,000	0	205,000
倫 理 委 員 会	100,000	100,000	0
旅 費	100,000	73,200	26,800
事 務 局 費	360,000	360,000	0
事 務 費	180,000	153,327	26,673
当 期 支 出 合 計	4,645,000	5,278,859	-633,859
次 期 繰 越 金	1,772,292	1,379,409	-392,883
支 出 合 計	6,417,292	6,658,268	240,976
当 期 収 支 差 額	5,300	-387,583	-392,883

(繰越内訳 振替口座: 603,310 普通預金: 729,688 現金: 46,411)

平成 19 年度日本組織適合性学会会計を監査し、適正であったことを認めます。

平成 20 年 9 月 16 日

日本組織適合性学会 監事

日本組織適合性学会 監事

笹月 健彦

十字 猛夫

日本組織適合性学会
平成 19 年度 認定制度決算報告書

自 平成 19 年 4 月 1 日
至 平成 20 年 3 月 31 日

(収入の部)	予 算	決 算	差 異
QC ワークショップ	400,000	384,000	-16,000
講 習 会	200,000	214,000	14,000
申 請 料	1,000,000	1,568,657	568,657
利 息	200	4,648	4,448
当 期 収 入 合 計	1,600,200	2,171,305	571,105
前 年 度 繰 越 金	3,296,509	3,296,509	0
収 入 合 計	4,896,709	5,467,814	571,105

(支出の部)	予 算	決 算	差 異
QC ワークショップ	300,000	327,459	-27,459
事 業 経 費	250,000	276,870	-26,870
実技研修費委託費	50,000	0	50,000
会 場 費	100,000	0	100,000
技 術 奨 励 賞 金	100,000	0	100,000
旅 費	150,000	82,520	67,480
学 会 誌 掲 載 料	250,000	293,973	-43,973
事 務 局 費	200,000	216,000	-16,000
事 務 費	60,000	98,580	-38,580
当 期 支 出 合 計	1,460,000	1,295,402	164,598
次 期 繰 越 金	3,436,709	4,172,412	-735,703
支 出 合 計	4,896,709	5,467,814	-571,105
当 期 収 支 差 額	140,200	875,903	735,703

(繰越内訳 振替口座: 4,077,380 普通預金: 53,905 現金: 41,127)

平成 19 年度日本組織適合性学会認定制度会計を監査し、適正であったことを認めます

平成 20 年 9 月 16 日

日本組織適合性学会 監事

笹月 健彦

日本組織適合性学会 監事

十字 猛夫

日本組織適合性学会誌 MHC の投稿規定

I. 投稿について

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

資 格: 著者(共著者を含む)は原則として本学会会員に限る。

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

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

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

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

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

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

II. 原著執筆書式

1. 執筆要項

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

表、写真は Microsoft PowerPoint を使用する。原稿は全て CD-ROM に保存し、CD-ROM に A4 サイズでプリントアウトした原稿 1 部を添えて編集長宛に送付する。

2. 第 1 頁目

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

Susceptibility gene for non-obstructive azoospermia in the HLA class II region: correlations with Y chromosome microdeletion and spermatogenesis. Tetsuya Takao¹⁾, Akira Tsujimura¹⁾, Masaharu Sada²⁾, Reiko Goto²⁾, Minoru Koga³⁾, Yasushi Miyagawa¹⁾, Kiyomi Matsumiya¹⁾, Kazuhiko Yamada²⁾, Shiro Takahara¹⁾

- 1) Department of Urology, Osaka University Graduate School of Medicine, Suita, Osaka, Japan
- 2) Department of Regenerative Medicine, National Cardiovascular Center, Suita, Osaka, Japan
- 3) Department of Urology, Osaka Central Hospital, Osaka, Japan

心移植における FlowPRA 法を用いた HLA 抗体検出の意義

山本 賢¹⁾, 佐藤 清¹⁾, 佐田 正晴²⁾, 永谷 憲歳²⁾, 中谷 武嗣³⁾

- 1) 国立循環器病センター臨床検査部
- 2) 国立循環器病センター再生医療部
- 3) 国立循環器病センター臓器移植部

3. 本文—1: 日本語での投稿

• 2 頁目に 400 字以内の英文要旨、日本語および英語のキーワード(5 語以内)を記載する。尚、英文要旨作成については編集委員会による対応も可能(希望の

場合、400字以内の日本語要旨を記載しその旨明記)。

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

- ① 専門用語以外は常用漢字、新かなづかいに従い記述する。
- ② 本文中の英単語は固有名詞を除き全て小文字で統一する。
- ③ 地名、人名、学名は原語のまま用い、薬品名は一般名を用い商品名は括弧内に記す。
- ④ 単位、数量は国際単位 (cm, ml, g, Kg, pg, μ l, %, $^{\circ}$ C など) を、数字はアラビア文字を用いる。

4. 本文—2: 英語での投稿

• 2頁目に400字以内の要旨、キーワード(5語以内)を記載する。

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

- ① 地名、人名、学名は原語のまま用い、薬品名は一般名を用い商品名は括弧内に記す。
- ② 単位、数量は国際単位 (cm, ml, g, Kg, pg, μ l, %, $^{\circ}$ C など) を、数字はアラビア文字を用いる。

5. 引用文献

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

1. Shi Y, Yoshihara F, Nakahama H, et al.: A novel immunosuppressant FTY720 ameliorates proteinuria and alterations of intrarenal adrenomedullin in rats with autoimmune glomerulonephritis. *Regulatory Peptides* (127): 233–238, 2005.
2. Tongio M, Abbai M, Bignon JD, et al.: ASH#18: HLA-DPB1. *Genetic diversity of HLA Functional and Medical Implication* (ed. Charron D), Medical and Scientific International Publisher, p. 134–

136, 1997.

3. 難波行臣, 今尾哲也, 石黒 伸 他: 既存抗体陽性生体腎移植後に生じた抗体関連型拒絶反応に対して血漿交換および免疫グロブリン大量療法 (IVIG) が奏効した1例. *腎移植・血管外科* 17: 36–40, 2005
4. 佐田正晴, 高原史郎: 腎移植—組織適合と拒絶反応. 新図説泌尿器科学講座6「腎疾患, 神経泌尿器科, 老年泌尿器科」(吉田 修 監), Medical View 社, p. 120–125, 2000.

III. 短報(研究速報, 技術速報などを含む), 症例報告執筆書式

1. 執筆要項

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

2. 第1頁目

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

3. 本文(日本語および英語での投稿)

- 短報, 症例報告には要旨は不要。
- 2頁目以降は, 原著執筆書式3.の3頁目以降に準じる。

IV. 総説, シリーズその他

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

V. 原稿送付先

〒565-0871 大阪府吹田市山田丘 2-2

大阪大学大学院医学系研究科 J8

先端移植基盤医療学

日本組織適合性学会誌 MHC

編集長 高原 史郎

担当 谷本 佳澄 〈E-mail: tanimoto@att.med.osaka-u.ac.jp〉

Tel: 06-6879-3746 Fax: 06-6879-3749

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

編集後記

2008 年は MHC の発信源は大阪。組織適合性学会近畿地方会(第 6 回, 2008 年 2 月 2 日開催)抄録にも出ているが, オープニングセミナー(顆粒球抗原の臨床的意義), 教育講演(HLA はおもしろい), シンポジウムは(造血幹細胞移植における組織適合性を見直す)など MHC の臨床に深く関わったテーマであり, その有用性さらには同種免疫応答とその制御がいかに重要かを物語っている。

9 月には佐田正晴大会長によって「MHC の臨床応用: 移植医療から再生医療へ」をメインテーマに第 17 回日本組織適合性学会が開かれ, さらに高原史郎会長によって第 44 回日本移植学会が同時開催され, 共同のシンポジウムや学術発表の相互聴講を可能にされ, 討議が盛んに行われていました。

さて学会誌の MHC はシリーズが移植医療と組織適合性だけでなく, 疾患と組織適合性が始まっています。それぞれの筆者の力作によってわくわくする内容であり, 興味深くまた非常に勉強にもなっているものと確信しています。今後ともご期待ください。

椿 和央

「MHC」バックナンバー

一冊 ¥2,000 にて購入できます。学会事務局までお問い合わせ下さい。なお在庫僅少の号もありますので, 万一品切れの際にはご容赦ください。

入・退会, 所属・住所・連絡メールアドレス変更

各種の申請は, 学会事務局で受け付けます。

日本組織適合性学会事務局

〒113-8510

東京都文京区湯島 1-5-45

医歯学総合研究棟 (II) 22F

東京医科歯科大学 難治疾患研究所

分子病態分野 内

電話 03(5803)4906

FAX 03(5803)4907

電子メール jshijimu.tis@mri.tmd.ac.jp

日本組織適合性学会ホームページ

学会活動に関する情報や HLA 遺伝子の塩基配列情報が利用できます。

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

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

MHC

Major Histocompatibility Complex

Official Journal of Japanese Society for Histocompatibility and Immunogenetics

2008 年 12 月 20 日発行 15 巻 3 号, 2008

定価 2,000 円

発行 日本組織適合性学会(会長 木村 彰方)

編集 日本組織適合性学会編集委員会(編集担当理事 高原 史郎)

平成 8 年 7 月 24 日 学術刊行物認可

日本組織適合性学会(事務局担当理事 木村 彰方)

〒113-8510 東京都文京区湯島 1-5-45 医歯学総合研究棟 (II) 22F

東京医科歯科大学難治疾患研究所分子病態分野内

印刷・研究社印刷株式会社

〒352-0011 埼玉県新座市野火止 7-14-8