第７回日本組織適合性学会・近畿地方会抄録集

会　期：2009年２月７日（土）
会　場：参天製薬株式会社
大阪市東淀川区下新庄 3-9-19
TEL: 06-6321-7000
世話人：玉木　茂久
山田赤十字病院　第４内科（血液内科）
〒516-0805　三重県伊勢市御薗町高向 810
TEL: 0596-28-2171　　FAX: 0596-27-5020
E-mail: stamaki@carrot.ocn.ne.jp
共　催：財団法人　大阪腎臓バンク

【参加費】

1. 正会員：2,000円
2. 学　生：1,000円
3. 世話人：3,000円

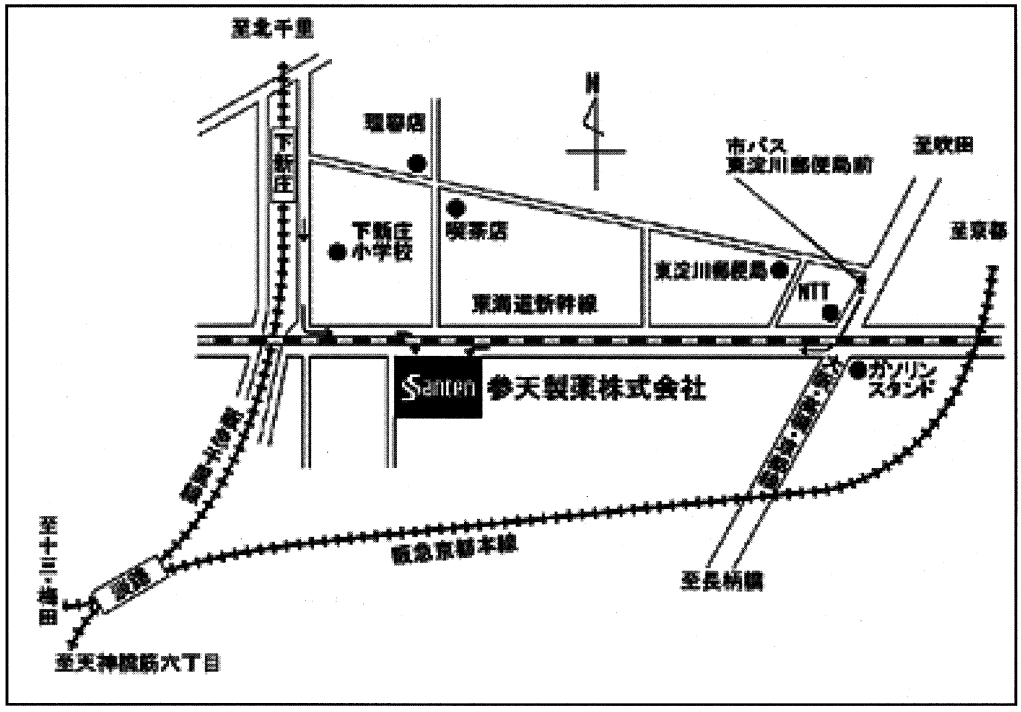
【会議等】

1. 総　　会：２月７日（土）12:45～13:00
2. 世話人会：２月７日（土）12:00～12:45
3. 意見交換会：２月７日（土）18:00～

【会場地図】

参天製薬株式会社　本社案内図

大阪市東淀川区下新庄 3–9–19　TEL 06–6321–7000



新大阪駅より（所要時間：約 30 分）

地下鉄御堂筋線・新大阪駅よりなかもず行きに乗車し，一駅目の西中島南方駅で下車。阪急千里線に乗換え，南方駅より北千里行きに乗車，下新庄駅下車。下新庄駅から徒歩 5 分。

地下鉄堺筋線日本橋，北浜方面より（地下鉄と阪急が相互乗り入れ）

北千里行きに乗車し，下新庄駅下車。下新庄駅から徒歩 5 分。

JR 大阪駅，阪神・地下鉄・阪急　梅田方面より

阪急電車・梅田駅から北千里行きに乗車し，下新庄駅下車。下新庄駅から徒歩 5 分。

プログラム

9時30分　受付開始

【午前の部】

10時～10時40分

オープニングセミナー

座長：椿　和央
（近畿大学医学部奈良病院血液内科）

「HPA (human platelet antigen) の臨床的意義」

森田　庄治（埼玉県赤十字血液センター）

10時40分～11時25分

一般演題（1）

座長：谷　慶彦
（大阪赤十字血液センター研究部）

1. 当院における妊娠後期HLA抗体・HPA抗体スクリーニング
○峯　佳子[1)]，山田　枝里佳[1)]，井手　大輔[1)]，菅野　知恵美[1)]，伊藤　志保[1)]，藤田　往子[1)]，金　光靖[1)]，芦田　隆司[1) 2)]，金丸　昭久[1) 2)]，椿　和央[3)]，塩田　充[4)]
近畿大学医学部附属病院　輸血部[1)]　近畿大学医学部　血液内科[2)]
近畿大学医学部奈良病院　血液内科[3)]　近畿大学医学部　産婦人科[4)]

2. M-MPHA法を用いた血小板クロスマッチが有用であった1例
○丸山　美津子[1)]，葛西千枝子[1)]，田中　由美[1)]，西尾　緑[1)]，阿部　久美子[1)]，大石　晃嗣[1)]，今井　重美[2)]，柿沼　幸利[3)]，小林　由美[3)]
三重大学医学部附属病院輸血部[1)]，三重県赤十字血液センター[2)]，オリンパス株式会社[3)]

3. Flow-PRA 陰性，LIFT 陽性となった 2 症例における抗 HLA 抗体の反応性について
○岩崎　香織，今井　重美，森　美貴，小島　精
三重県赤十字血液センター

4. HLA の液性免疫応答性について（エピトープの視点から）
○丸屋　悦子，大沼　豪，二神　貴臣，林　晃司，小島　裕人，辻野　貴史，楠木　靖史，吉田　喬，赤座　達也，河賀　泰子，Nori Sasaki[1)]　Nadim EI-Awar[1)]，Paul I. Terasaki[2)]，佐治　博夫
特定非営利活動法人　HLA 研究所
One Lambda Inc[1)]
Terasaki Foundation Laboratory[2)]

11 時 25 分～12 時 10 分

一般演題（2）

座長：永尾暢夫
（神戸常盤短期大学衛生技術科）

5. Micro-Antibody Monitoring System を用いたダイレクトクロスマッチの試み
○楠木　靖史，大沼　豪，二神　貴臣，小島　裕人，辻野　貴史，林　晃司，吉田　喬，丸屋　悦子，赤座　達也，河賀　泰子，佐治　博夫
特定非営利活動法人 HLA 研究所

6. 京阪さい帯血バンクで出庫前検査として実施している交差試験の現状
○小島　芳隆，高　陽淑，谷上　純子，松本　加代子，福森　泰雄，平山　文也，谷　慶彦，柴田　弘俊
大阪府赤十字血液センター

7. リツキシマブ製剤投与が交差試験に与える影響，及び残存量の確認検査
○小島　芳隆，高　陽淑，谷上　純子，松本　加代子，福森　泰雄，平山　文也，谷　慶彦，柴田　弘俊
大阪府赤十字血液センター

12 時 10 分～12 時 55 分

昼食・世話人会

12 時 55 分～13 時 10 分

総会

【午後の部】

13時10分〜14時

一般演題 (3)

座長：丸屋　悦子
(HLA研究所)

8. 腎移植におけるIVIGを用いた脱感作療法と抗体関連型拒絶反応に対する治療成績
○角田　洋一[1)]，阿部　豊文[1)]，奥見　雅由[1)]，市丸　直嗣[1)]，猪阪　善隆[2)]，高原　史郎[2)]，佐田　正晴[3)]
大阪大学大学院医学系研究科器官制御外科学 (泌尿器科)[1)]
同先端移植基盤医療学[2)]
国立循環器病センター研究所再生医療部[3)]

9. 日本人1,376家系のHLA-A, Cw, B, DR, アリル型ハプロタイプ頻度について
○小島　裕人，二神　貴臣，大沼　豪，辻野　貴史，林　晃司，楠木　靖史，吉田　喬，丸屋　悦子，
赤座　達也，河賀　泰子，西川　美年子，佐治　博夫
特定非営利活動法人HLA研究所

10. 日本人636家系のHLA-A, Cw, B, DR, DQ, DPアリル型ハプロタイプ頻度について
○二神　貴臣，大沼　豪，小島　裕人，辻野　貴史，林　晃司，楠木　靖史，吉田　喬，丸屋　悦子，
赤座　達也，河賀　泰子，西川　美年子，佐治　博夫
特定非営利活動法人HLA研究所

14時〜18時

シンポジウム＆特別講演

「移植医療と液性免疫」

【第一部】

「造血細胞移植と液性免疫」

座長：玉木　茂久
(山田赤十字病院内科)

1. 「抗MICA抗体と臍帯血移植」
荒木　延夫 (兵庫県血液センター)

2. 「同種造血幹細胞移植における液性免疫応答の役割」
一戸　辰夫 (京都大学大学院医学系研究科血液腫瘍内科)

3.「造血幹細胞移植におけるHLA抗体の役割」
吉原　哲（兵庫医科大学血液内科）

【第二部】

「臓器移植と液性免疫」～MICA抗体を含めて～

座長：佐田　正晴
（国立循環器病センター）

1.「臓器移植と液性免疫」～MICA抗体を含めて～（特別講演）
水谷　一夫（名古屋大学医学部泌尿器科）

2.「腎移植における抗体検査の有用性と意義」
小林　孝彰（名古屋大学医学部免疫機能制御学）

3.「腎移植におけるFCXMと拒絶診断・治療法について」
杉谷　篤（藤田保健衛生大学臓器移植再生医学）

18時～

懇親会

(10:00～10:40)

オープニングセミナー

座長：椿　和央
(近畿大学医学部奈良病院血液内科)

「HPA (human platelet antigen) の臨床的意義」

森田　庄治
埼玉県赤十字血液センター

「HPA (Human platelet antigen) の臨床的意義」

森田　庄治

埼玉県赤十字血液センター

【はじめに】

血小板にも固有の血小板型（human platelet antigen: 以下 HPA）が存在する。HPA 型が原因で惹起される病態として，新生児同種免疫性血小板減少症（neonatal alloimmune thrombocytopenia: 以下 NAIT）や血小板輸血不応状態（platelet transfusion refractoriness: 以下 PTR）それに輸血後紫斑病（Post-transfusion purpura: 以下 PTP）の関与が知られている。

1. NAIT の発症予測頻度と抗体特異性

妊娠後期婦人 20,333 人について，プロスペクティブに HPA 抗体スクリーニングを実施した結果，5 例の NAIT（血小板数 10 万 /μl 以下）と 3 例の NAITP が確認された。その発症予測頻度は NAIT が約 1/4,000，NAITP が約 1/7,000 分娩の確率で発症している可能性が推定された。年間出生数を約 100 万人として試算するとそれぞれの発症予測頻度は NAIT が約 250 人，NAITP が約 143 人程度となる。1986 年の HPA-4b 抗体の発見を契機に 22 年間（1986～2008）に検出された HPA 抗体について集計した結果，117 例を確認している。内訳は HPA-4b 抗体が 61 例と最も多く，次に HPA-3a 抗体 17 例，5b 抗体 12 例，HPA-4a 抗体 8 例，HPA-6b 抗体 7 例，Nak^{a}5 例が主たる原因抗体である。脳内出血例は 117 例中 7 例に見られ，その大半は HPA-3a (3b) 抗体に多く認められる。

2. PTR と HPA-2b 抗体

わが国では HPA-2b 抗体は 80 年代後半～90 年代に PTR 患者から多く検出され，HLA 抗体に次いで重要視されてきた。しかし，近年，HPA-2b 抗体は当初に比べて，減少傾向にあることがわかってきた。PTR と NAIT の 2 つの異なる病態から，検出される HPA-2b 抗体の検出頻度には明らかに差が認められ，NAIT から HPA-2b 抗体はほとんど見つからない。わが国では HPA-2b 抗体は PTR 患者特有に検出される抗体と位置づけられ，臨床的に重要な HPA 抗体とされてきた。このように PTR と NAIT で検出頻度に著しい偏りを認める HPA 抗体は他の HPA 抗体には見られない。HPA-2b 抗体が産生される背景には血小板輸血が関係し，血小板製剤の製法の過程で生じる血小板の活性化が重要な一因と推定される。

3. PTP の背景と病態

輸血後約 1 週間に著明な血小板減少と出血傾向を呈する遅延型輸血副作用。殆どの患者は女性で妊娠歴があり HPA-1a 抗体を保有している。HPA-1a 陽性の血小板が輸血されると自身の血小板（HPA-1a 陰性）をも巻き込んで重篤な血小板減少をきたす。HPA-1a 以外に HPA-1b，3a，3b，4a，5b 抗体による発症例が報告されているがメカニズムは不明。わが国での報告例はない。輸血製剤中に HPA 抗体が存在して患者の血小板が減少する病態も報告されている。治療として免疫グロブリン，交換輸血。

(10:40～11:15)

一般演題 (1)

座長：谷　慶彦
(大阪赤十字血液センター研究部)

演題番号　1～4

1. 当院における妊娠後期HLA抗体・HPA抗体スクリーニング

○峯 佳子[1)]，山田 枝里佳[1)]，井手 大輔[1)]，菅野 知恵美[1)]，伊藤 志保[1)]，藤田 往子[1)]，金 光靖[1)]，芦田 隆司[1)2)]，金丸 昭久[1)2)]，椿 和央[3)]，塩田 充[4)]

近畿大学医学部附属病院 輸血部[1)] 近畿大学医学部 血液内科[2)]
近畿大学医学部奈良病院 血液内科[3)] 近畿大学医学部 産婦人科[4)]

【はじめに】 HLA抗体・HPA抗体は妊婦でしばしば認められ，同種免疫性新生児血小板減少症（Neonatal Alloimmune Thrombocytopenia: NAIT）の原因となる臨床上重要な抗体である。HPA抗体の関与するNAITの発症頻度は約1/1400例とされている。血小板型不適合により産生されたIgG抗体は胎盤を通過し児の血小板と反応し，単球貪食系により破壊され血小板減少を引き起こす。点状出血，紫斑などの臨床症状を伴う場合は新生児血小板減少性紫斑病（Neonatal Alloimmune Thrombocytopenic purpura: NAITP）と診断される。必要に応じγ-グロブリンの投与や，適合血小板輸血などの治療がおこなわれる。重篤な場合は，頭蓋内出血，水頭症を起こす場合もあり，妊婦におけるスクリーニング検査は重要であると考えられる。またHLA抗体によるNAITについては，母血清中より移行した抗体は胎盤や胎児組織によりそのほとんどは中和されると考えられているが，胎盤機能不全や胎児仮死がある場合，NAITが発症する事があり注意が必要である。当院では1991年より妊娠後期28週前後での血小板抗体スクリーニングを導入している。抗体の検出頻度および経験した症例について報告する。

【対象・方法】 1991年8月～2008年9月，当院において妊婦検診を実施した4935名を対象とした。方法は日本血小板・顆粒球型ワークショップでスタンダードにおこなわれているMixed Passive Hemagglutination test（MPHA）を用い，HLA・HPA抗体の鑑別のためクロロキン処理法を併用した。抗原パネルは自家製5～7種類と，オリンパス社anti-PLT・オリビオ・MPHA Ⅱを組み合わせて使用した。

【結果】 HPA抗体は30例（0.6%），HLA抗体は642例（13.0%）で陽性であった。HPA抗体陽性症例のうち3例でHPA—4bによるNAITが発症し，2例でHPA—5b抗体によるNAITが疑われた。また9例でHLA抗体によるNAITが疑われた。

【考察】 妊婦のHLA・HPA抗体スクリーニングをおこなうことにより，出生時のNAITの危険性を予測することができ，発症後の迅速な対応が可能である。またNAITを経験したことのない産科医師も多く，臨床へ関与し貢献していくことは重要である。

2. M-MPHA 法を用いた血小板クロスマッチが有用であった1例

○丸山 美津子[1)]，葛西 千枝子[1)]，田中 由美[1)]，西尾 緑[1)]，阿部 久美子[1)]，
大石 晃嗣[1)]，今井 重美[2)]，柿沼 幸利[3)]，小林 由美[3)]

三重大学医学部附属病院輸血部[1)]，三重県赤十字血液センター[2)]
オリンパス株式会社[3)]

【はじめに】 抗血小板抗体や抗HLA抗体の検出においてM-MPHA (magnetic-mixed passive hemagglutination) 法はAHG-LCT (anti human globulin-lymphocyte cytotoxicity test) 法より高感度であると報告されている。しかし，血液センターから当院に供給されるHLA適合血小板製剤 (HLA-PC) はLCT法およびAHG-LCT法による血小板クロスマッチが陰性の製剤である。今回，抗HLA抗体保有患者に対して供給されたHLA-PCに対してM-MPHA法による血小板クロスマッチ (オリンパス社の試作キット使用) を施行し，その臨床的有用性が確認できた症例を経験したので報告する。

【症例】 54歳女性，出産歴2回。輸血歴なし。2007年6月，急性骨髄性白血病にて当院血液内科に入院し，寛解導入療法を施行。治療開始早期より血小板輸血不応のためHLA-PCの供給を受けた。同年7月25日から10月12日までに供給されたHLA-PC 255単位 (クロスマッチ数24件)，ランダムドナー由来PC 90単位 (9件) を対象に，M-MPHA法による血小板クロスマッチを実施し，輸血24時間後の血小板数が得られた28件について補正血小板増加数 (CCI値，4500/μ1以上を有効) を検討した。

【結果】 HLA-PCとのクロスマッチでは21件で陰性 (−：19件，±：2件)，3件で陽性 (1+：2件，2+：1件) であった。ランダムPCとのクロスマッチでは9件すべてで陽性 (2+) であった。このうち輸血24時間後の血小板数が得られた28例に対してCCI値を検討したところ，M-MPHA法によるクロスマッチ陽性であったHLA-PCあるいはランダムPCのすべてで (合計11件) 輸血効果は認められなかった。

【考察】 LCT法，AHG-LCT法で陰性，M-MPHA法で陽性と判定されたPCを輸血しても輸血効果は認められなかった。この結果は血小板のクロスマッチにおけるM-MPHA法の有用性を示すものである。

3. Flow-PRA 陰性，LIFT 陽性となった 2 症例における抗 HLA 抗体の反応性について

○岩崎　香織，今井　重美，森　美貴，小島　精，

三重県赤十字血液センター

【はじめに】 抗 HLA 抗体の検出は蛍光ビーズ法の導入により検査時間の短縮と高感度化が図られ，臨床の場で多用されている。今回，我々は蛍光ビーズ法である Flow-PRA 陰性，LIFT-FCM 陽性となる 2 症例を経験し，この抗体の反応性について若干の知見を得たので報告する。

【症例および結果】 症例 1，は，赤血球濃厚液を使用し，輸血後に悪寒，戦慄，胸苦を示した患者さんである。AHG-LCT および Flow-PRA によるスクリーニングでは，HLA クラス I，クラス II ともに陰性であったが，LIFT—FCM では陽性であり，グロブリンクラスは IgG であった。LABScreen Single Antigen でも陽性となり，抗体の特異性は B44，B45 であった。

症例 2，は血小板製剤使用により，輸血後じんましんを発生した患者さんで，AHG-LCT および Flow-PRA によるスクリーニングでは，HLA クラス I，クラス II ともに陰性であったが，対象製剤とのクロスマッチは MPHA で陽性となり，LIFT—FCM でも陽性であった。グロブリンクラスは IgG であり，LAB-Screen Single Antigen でも陽性となり，抗体の特異性は A11。1，B54 であった。

【考察】 今回我々は，Flow-PRA 陰性，LIFT-FCM 陽性の患者検体 2 件に遭遇し，LIFT-FCM の結果は LABScreen　Single Antigen と良く相関することを確認した。Flow-PRA は抗 HLA 抗体検査において LIFT-FCM より高感度とされており，自施設でも 305 例の検体を測定し確認しているが，本症例のように抗体の特異性によっては検出できないものがある可能性があり，すべての抗体を検出するには LAB Screen Single Antigen または LIFT-FCM の併用する必要があるのかもしれない。しかしながら，LAB Screen Single Antigen は高価であることや，LIFT-FCM ではパネルリンパ球が必要であることを考えると臨床でのスクリーニングにルーチン検査として導入する事は困難と考えられる。この事から，Flow-PRA 検査を実施する前に，試薬の抗体特異性に対する反応性を確認したうえで使用することが重要であり，より精度の高い抗 HLA 抗体のスクリーニングを行うためには必須であると考える。

4. HLAの液性免疫応答性について（エピトープの視点から）

○丸屋　悦子，大沼　豪，二神　貴臣，林　晃司，小島　裕人，辻野　貴史，楠木　靖史，吉田　喬，赤座　達也，河賀　泰子，Nori Sasaki[1)]，Nadim EI-Awar[1)]，Paul I. Terasaki[2)]，佐治　博夫

特定非営利活動法人　HLA研究所，One Lambda Inc,[1)]
Terasaki Foundation Laboratory[2)]

【はじめに】 HLAを血清学でタイピングしていた当時，世界中が猛烈な勢いで良い抗血清の検索に励んでいた。検索の対象は主に妊婦血清・経産婦血清・胎盤抽出液などで，母子免疫反応の結果生じた抗体であった。HLA抗体の陽性率は30%程度であった。HLA抗原ごとの抗体陽性率の差は，ホストの免疫応答性の違い（responderとnon responder）やHLAのImmunogenicityの差である，という作業仮説を検証するため，128組の夫婦とそのベビーの検体を用い，HLAに対する液性免疫応答性について検討した。

【材料・方法】 128組の父・母・ベビーの血液よりDNAを抽出後，HLA-A, Cw, B, DR, DQ, DPのアリル型タイプし，haplotype解析を行った。

128組の母の妊娠3ヶ月後，8ヶ月後，出産後の血清を採取し，Lab Screen PRAとSingle Antigen Coated Beads法を用い，HLA-class I抗体の検索をおこなった。陽性が確定された血清につき，免疫原によるエピトープ解析をおこない，エピトープ候補を推測した。推測されたエピトープ候補の中で，複数のアミノ酸からなるエピトープ候補は，アミノ酸間の最大距離が28Å以下であることを条件とした。ミスマッチ抗原ごとに抗体応答があった抗体から推定されたエピトープ候補のアミノ酸の位置をそのミスマッチ抗原（アリル）の液性免疫に関る重要なアミノ酸部位と仮定し，抗体産生群と非産生群で，免疫原とホストHLAのアミノ酸部位の適合性を比較した。

【結果・考察】 母子間に39種のミスマッチ抗原（A; 7，B; 18，Cw; 14）が検出され，液性免疫応答がみられたミスマッチ抗原はそのうちの19種（A: 6，B: 10，Cw: 3）であった。免疫原によるepitope解析の結果，38種のepitope候補が推定され，そのアミノ酸部位は主にアルファヘリックス上で，ペプチド周辺のアミノ酸が関与していることが分かった。ミスマッチでも抗体産生の無い母は，推定したepitopeを構成するアミノ酸にミスマッチが存在しないことが分かった。日本人において，液性免疫における免疫原性の最も高い抗原はB54であった。

（11:15～11:50）

一般演題（2）

座長：永尾　暢夫
（神戸常盤短期大学衛生技術科）

演題番号　5～7

5. Micro-Antibody Monitoring System を用いたダイレクトクロスマッチの試み

○楠木　靖史，大沼　豪，二神　貴臣，小島　裕人，辻野　貴史，林　晃司，
吉　田喬，丸屋　悦子，赤座　達也，河賀　泰子，佐治　博夫

特定非営利活動法人 HLA 研究所

【はじめに】 移植医療で，液性免疫の重要性，抗体検査の必要性は周知のことである。我々が日常検査で用いている Luminex 法は，高感度で，迅速性に優れた方法であるが，検定できる抗原やアリルは限られている。ドナーリンパ球と患者血清を直接反応させるダイレクトクロスマッチ法（以下 DCM と略す）は患者/ドナー間の反応性をより詳細に探ることを可能とする。Micro-Antibody Monitoring System (kit) を用いて DCM 法を検討した結果を報告する。

【材料・方法】

・検討用 sample：移植患者血清，陰性・陽性コントロール血清，ドナー血液。

・Micro-Antibody Monitoring System (kit)：MICROAMS (Biotest 社)。

Luminex 法で陽性を示す検体について，リンパ球を可溶化し，HLA-class I または class II モノクローナル抗体付着トレー中で固相化させる。洗浄後，被検血清を 37℃ で反応させ，洗浄後，酵素標識抗ヒト IgG 血清と反応させる。発色後，OD 値を測定する。Kit の評価は操作性と感度でおこなった。

【結果・考察】

Kit の操作性：検査所要時間は 4 時間（事前準備を含めると 6 時間）とやや長めではあるが，許容範囲であり，高価な器具・機材なしで実施可能である。

HLA-class I：

・Kit 仕様より各ステップの洗浄回数を増すことで非特異的反応が抑えられた。

・Single antigen beads 法で強い反応（> 10,000）を示す検体は MICROAMS で容易に判定可能であるが，弱い反応（1,000 程度）を示す検体では陰性との識別が困難であった。MICROAMS による HLA-class I 抗体のクロスマッチは可能であるが，その使用は臨床目的に応じ選択する必要がある。

HLA-class II：

プロトコル通りの操作により期待される結果が得られず，改良の余地がある。

	検査前準備(h)	検査時間(h)	操作性	1plate 検査可能数	費用／検体
Luminex	0.5	3	○	96 検体	60,000 円
MICROAMS	2	4	△	12 検体	12.500 円

6. 京阪さい帯血バンクで出庫前検査として実施している交差試験の現状

○小島 芳隆，高 陽淑，谷上 純子，松本 加代子，
福森 泰雄，平山 文也，谷 慶彦，柴田 弘俊

大阪府赤十字血液センター

【はじめに】 さい帯血バンクを介したさい帯血移植ではHLA-A, B, DRの6座中，血清検査で2座不一致まで許容され，その多くがHLA不適合移植である。そのため患者がHLA抗体を保有する場合，生着不全等，影響を与える可能性が指摘されている。京阪さい帯血バンクでは出庫前確認検査の一環として，さい帯血バンクでは初めてとなるフローサイトメトリー（FCM）を使用した患者血清とさい帯血リンパ球（T, Bリンパ球）のクロスマッチ試験，または患者のHLAクラスI，II抗体スクリーニングを2007年4月より実施し，医療機関に情報提供している。その実施状況の詳細について報告する。

【材料・方法】 2007年4月から2008年10月までの間に出庫前検査としてクロスマッチ試験，あるいはHLA抗体スクリーニングを実施した出庫さい帯血を対象とした。クロスマッチ試験はFCMを使用し死細胞検出用試薬（7-AAD）とT, B細胞検出用試薬（CD3, CD19 & 20）を組み合わせた大阪センターで考案したクロスマッチ法により実施した。7-AAD試薬に関しては，さい帯血は凍結細胞のため解凍時，死細胞が混入するため使用した。患者血清のHLA抗体スクリーニングは，LABScreen PRAI&II（ワンラムダ社）による検査を実施した。

【結果】 2007年4月から2008年10月までの間に261例の出庫前検査を行った。その内訳はクロスマッチ211例，HLA抗体スクリーニング45例，両方とも実施が5例であった。クロスマッチ陽性は21例，うち14例はリツキサン投与により影響を受けB細胞のみ陽性と判定され，残りの7例がクロスマッチ陽性であった。抗体スクリーニングは50例中12例が陽性と判定された。その内訳は，クラスIは4例，クラスIIは1例，クラスI & IIが7例であった。

【考察】 リツキサン投与の場合を除き，クロスマッチ陽性となった7例中5例のさい帯血は移植にはいたらず，また，クロスマッチ陽性で移植が実施された2例中1例は患者早期死亡で評価不能，もう1例は1年以上生存である。現時点での交差試験の臨床効果は不明である。しかし，近年，医療機関や移植医により，移植にかかわる交差試験の重要性が指摘されており，臨床的意義が認知されつつあると考えており，引き続きこれらの試験を実施し，データを収集して行きたいと考えている。

7. リツキシマブ製剤投与が交差試験に与える影響，及び残存量の確認検査

○小島 芳隆，高 陽淑，谷上 純子，松本 加代子，
福森 泰雄，平山 文也，谷 慶彦，柴田 弘俊

大阪府赤十字血液センター

【はじめに】 近年，悪性リンパ腫の治療薬として「リツキサン」（一般名：リツキシマブ）がB細胞リンパ腫の治療に使用されている。この製剤はヒトCD20抗原を認識するマウス由来のIgGの可変部とヒトIgGの定常部とを遺伝子工学的に切り貼りして作製したキメラ抗体である。この抗体がヒトB細胞表面に発現されるCD20抗原に結合し，補体依存性細胞傷害作用，抗体依存性細胞介在性細胞傷害作用により，抗腫瘍効果を示すと考えられている。この製剤を使用すると血清中にリツキサンが残存し，フローサイトメトリー（FCM）による交差適合試験実施時にドナーB細胞をCD20抗体で確認できなくなるばかりでなく，試験結果が陽性となる。しかし，逆にこのことを利用して体内中のリツキサン量が測定可能であり，血清中のリツキサン量の定量法について検討したので報告する。

【材料・方法】 リツキサン投与歴を持つ患者19例を対象とし，ドナーとの交差適合試験，及び患者血清中のリツキサン残存量を測定した。交差適合試験はさい帯血クロスマッチ試験の方法により実施した。また，リツキサン残存量は患者血清を段階的に希釈し抗ヒトIgG，CD20抗体の蛍光強度を測定することにより測定した。

【結果】 リツキサン投与患者の交差適合試験はすべて，T細胞陰性，B細胞陽性であった。なお，LAB Screen PRA IIにより患者血清中にクラスII抗体が存在しないことを確認した。また，残存量測定では投与後の期間と残存量の間に負の相関が見られ，B細胞に交差適合試験結果が影響を及ぼさなくなるのに投与後約6ヵ月かかると推測された。

【考察】 リツキサン投与歴を持つ患者の場合，交差適合試験で，B細胞に対する検査結果が陽性となり，クラスII抗体保有の疑いももてることとなり，別法でHLAクラスII抗体の有無を確認する必要がある。また，リツキサンはいままでわれわれが経験した他の薬剤より長期にわたり交差適合試験に影響を与えることがわかった。さらに，リツキサン最終投与後はほぼ経時的に減少することが確認できた。

（14:10～15:45）

一般演題（3）

座長：丸屋悦子
（HLA 研究所）

演題番号　8～10

8. 腎移植におけるIVIGを用いた脱感作療法と抗体関連型拒絶反応に対する治療成績

○角田 洋一[1)]，阿部 豊文[1)]，奥見 雅由[1)]，市丸 直嗣[1)]，
猪阪 善隆[2)]，高原 史郎[2)]，佐田 正晴[3)]

大阪大学大学院医学系研究科器官制御外科学（泌尿器科）[1)]，同先端移植基盤医療学[2)]
国立循環器病センター研究所再生医療部[3)]

近年，lymphocyte cytotoxicity test に加え，flow cytometry crossmatch や flow cyctometry panel reactive antibody test を腎移植前に行うことで抗体関連型拒絶反応の頻度は減少したと考えられる。また，血漿交換や intravenous immunoglobulins（IVIG），抗 CD20 抗体であるリツキシマブ，脾臓摘出などが脱感作療法や抗体関連型拒絶反応に対する治療として用いられ良好な成績が報告されている。我々の施設においても，2004 年 12 月から IVIG 療法を抗体関連型拒絶反応の治療として 10 例に，脱感作療法として 7 例に対し施行した。IVIG 単独または血漿交換との併用による抗体関連型拒絶反応の治療成績は有効率 90% であり，抗体価は低下し腎機能は回復した。治療有効例における治療後 1 年目の生着率は 100% であった。10 例中 1 例は治療抵抗性であり移植腎は廃絶した。脱感作療法は既存抗体陽性 4 例，ABO 血液型不適合 3 例に対して施行した。ABO 血液型不適合に対しては術前に血漿交換施行が困難であった症例，抗 B 抗体 IgG が非常に高力価（16384 倍）であった症例，先天性肝線維症による門脈圧亢進のために脾臓摘出が困難であった症例に対して血漿交換と併用して使用した。脾臓摘出を回避した症例においてはリツキシマブを併用した。7 例とも移植後に抗体関連型拒絶反応を発症することなく経過良好であり，1 年生着率は 100% であった。実際の臨床経過を含めて治療成績を報告する。

9. 日本人 1,376 家系の HLA-A, Cw, B, DR, アリル型ハプロタイプ頻度について

○小島 裕人，二神 貴臣，大沼 豪，辻野 貴史，林 晃司，楠木 靖史，吉田 喬，
丸屋 悦子，赤座 達也，河賀 泰子，西川 美年子，佐治 博夫

特定非営利活動法人 HLA 研究所

【はじめに】 造血幹細胞移植では HLA の型を一致させることだけではなく，ハプロタイプの一致が重要である。特に HLA-A, B, DR ハプロタイプが重要とされているが，近年 KIR リガンドや移植成績の観点から JMDP への登録の際，HLA-Cw をタイプする検討がなされている。しかしながら日本人の HLA-A,

表 1. ハプロタイプ top15

順位	HLA-A,Cw,B,DRハプロタイプ	頻度	
		今回	Nakajimaら
		(N=1376)	(N=294)
1	*2402-*1202-*5201-*1502	8.18%	8.50%
2	*3303-*1403-*4403-*1302	4.07%	4.42%
3	*2402-*0702-*0702-*0101	3.34%	3.06%
4	*2402-*0102-*5401-*0405	2.34%	1.70%
5	*0207-*0102-*4601-*0803	1.87%	1.02%
6	*1101-*0401-*1501-*0406	1.24%	1.36%
7	*2402-*0102-*5901-*0405	1.04%	1.36%
8	*1101-*0102-*5401-*0405	0.73%	1.02%
9	*2601-*0304-*4002-*0901	0.73%	0.68%
10	*2402-*1402-*5101-*0901	0.69%	0.34%
11	*2402-*0801-*4006-*0901	0.65%	0.34%
12	*3101-*1402-*5101-*0802	0.64%	0.34%
13	*2402-*0102-*4601-*0803	0.53%	0.34%
14	*0206-*0801-*4006-*0901	0.51%	0.34%
15	*1101-*0702-*3901-*0803	0.51%	0.34%

表 2. 日本人にまれな HLA-Cw におけるハプロタイプ

HLA-Cw	HLA-A,Cw,B,DRハプロタイプ
Cw*0202	*0201-*0202-*4002-*1101
	*1101-*0202-*2705-*0403
	*2618-*0202-*2705-*0404
	*3101-*0202-*2705-*0803
	*3301-*0202-*4403-*0701
Cw*1203	*1101-*1203-*5502-*0405
	*2420-*1203-*3901-*1501
Cw*0343	*0206-*0343-*1511-*0901
Cw*0701	*3303-*0701-*4403-*0701
Cw*0715	*2402-*0715-*0702-*0101
Cw*1505	*3001-*1505-*0705-*0405

表 3. 頻度の違い

HLA-A,Cw,B,DRハプロタイプ	頻度	
	Nakajimaら	今回
	(N=294)	(N=1376)
*24-*0304-*4002-*0901	1.70%	0.33%
*0206-*0702-*3901-*1501	1.36%	0.25%
*11-*0801-*4801-*09012	1.36%	0.02%
*01-*0602-*3701-*1001	1.02%	0.05%
*2601-*0801-*4006-*0901	1.02%	0.07%
*3101-*1402-*5101-*0405	1.02%	0.27%
*33-*1403-*44031-*1401	1.02%	0.11%
*24-*0102-*5502-*0405	1.02%	0.11%
*02-*0102-*4601-*0803	0.68%	1.87%

Cw, B, DR アリル型ハプロタイプの頻度調査の報告例は少なく，ドナー検索の際に参考となるデータがないのが現状である。当研究所に依頼のあった 1,376 家系の日本人の HLA-A, Cw, B, DRB1 アリル型ハプロタイプ頻度を求めたので報告する。

【材料・方法】

・造血幹細胞移植のドナー検索を目的とした HLA タイピング家系，1,376 家系。

・HLA タイピング方法：Luminex 法（WAKFlow）。

・統計的処理：アリル型ハプロタイプ頻度の解析は直接カウント法で行った。

【結果・考察】 日本人 1,376 家系のハプロタイプ頻度解析の結果を Nakajima らが 2004 年に報告したハプロタイプ（294 家系，199 種類の haplotype）と比較し，頻度順に並べた結果を表 1. に示した。また，以前の報告と頻度の違いがみられるものの一部を表 3. に示した。この違いは，対象家系数の違いや地域差に由来するものと考えられる。

今回，HLA-Cw 遺伝子型で新たに Cw*0202（0.11%），Cw*0343（0.02%），Cw*0715（0.02%）が検出され，Cw*0202 は B*2705 との連鎖不平衡がみられた。日本人にまれな HLA-C 座遺伝子型と HLA-A, B, DRB1 の連鎖を表 2. に示した。

今後，これらのデータベースがドナー検索に役立つことが望まれる。

10. 日本人 1,376 家系の HLA-A, Cw, B, DR, アリル型ハプロタイプ頻度について

○二神 貴臣，大沼 豪，小島 裕人，辻野 貴史，林 晃司，楠木 靖史，吉田 喬，
丸屋 悦子，赤座 達也，河賀 泰子，西川 美年子，佐治 博夫

特定非営利活動法人 HLA 研究所

【はじめに】 昨今，造血幹細胞移植において HLA-DP が移植の予後に与える影響が重要視されている。HLA-A 座から DQ 座の遺伝子型ハプロタイプ頻度データの報告はあるが，HLA-A 座から DP 座の遺伝子型頻度の調査データは報告されていない。当研究所で実施した造血幹細胞移植ドナー検索 636 家系を用い A-Cw-B-DR-DQ-DP の遺伝子型ハプロタイプ解析を行った。

【材料・方法】 造血幹細胞移植ドナー検索を目的とした HLA タイピング家系，636 家系

HLA タイピング方法：Luminex 法（WAKFlow, LABType）

統計的処理：直接カウント法

【結果・考察】 日本人 636 家系の遺伝子型ハプロタイプ解析の結果，トップ 5 を表 1 示す。HLA-DPB1 遺伝子型が 19 種類検出された。その頻度を表 2 に示す。HLA-DPB1 遺伝子型の多様性は DRB1 より低く DQB1 と同程度であった。日本人に高頻度に出現する HLA-A 座から DQ 座の遺伝子型ハプロタイプに連鎖する DPB1 遺伝子型を表 3 に示す。

表 1. ハプロタイプ トップ 5

	ハプロタイプ	頻度
1	*2402-*1202-*5201-*1502-*0601-*0901	6.974%
2	*3303-*1403-*4403-*1302-*0604-*0401	2.846%
3	*2402-*0702-*0702-*0101-*0501-*0402	2.766%
4	*2402-*0102-*5401-*0405-*0401-*0501	1.964%
5	*1101-*0102-*5401-*0405-*0401-*0501	0.962%

表 2. DPB1 遺伝子型頻度

	遺伝子型	頻度		遺伝子型	頻度
1	*0501	38%	7	*0202	4%
2	*0201	25%	8	*1301	2%
3	*0901	10%	9	*1401	1%
4	*0402	10%	10	*1901	1%
5	*0401	5%	11	*0601	0.6%
6	*0301	4%	12	その他	0.6%

表 3. HLA-A-Cw-B-DR-DQ の高頻度ハプロタイプに連鎖する DPB1 遺伝子型

	ACBRQP	頻度
1	*2402-*1202-*5201-*1502-*0601-*0901	6.974%
2	*2402-*1202-*5201-*1502-*0601-*0201	0.842%
3	*2402-*1202-*5201-*1502-*0601-*0501	0.401%
4	*2402-*1202-*5201-*1502-*0601-*0401	0.200%

	ACBRQP	頻度
1	*3303-*1403-*4403-*1302-*0604-*0401	2.846%
2	*3303-*1403-*4403-*1302-*0604-*0501	0.561%
3	*3303-*1403-*4403-*1302-*0604-*0201	0.441%

1	*2402-*0702-*0702-*0101-*0501-*0402	2.766%
2	*2402-*0702-*0702-*0101-*0501-*0501	0.601%
3	*2402-*0702-*0702-*0101-*0501-*0201	0.321%

今後，解析を進め，Web 上に公開し，
データを追加更新したい。

（14:00～16:00）

シンポジウム & 特別講演

「移植医療と液性免疫」

【第一部】

座長：玉木　茂久
（山田赤十字病院　内科）

「造血細胞移植と液性免疫」

1.「抗 MICA 抗体と臍帯血移植」
　荒木　延夫（兵庫県血液センター）
2.「同種造血幹細胞移植における液性免疫応答の役割」
　一戸　辰夫（京都大学大学院医学系研究科血液腫瘍内科）
3.「造血幹細胞移植における HLA 抗体の役割」
　吉原　哲（兵庫医科大学血液内科）

1.　抗 MICA 抗体と臍帯血移植

○荒木　延夫

兵庫県赤十字血液センター

【目的】 MHC classI chain-related gene A（MICA）はHLAクラスIとクラスIII遺伝子の中間に位置し（図1），HLA遺伝子同様，非常に多型性に富む（表1）。MICA抗原はストレス誘導分子であるが，腎移植において抗MICA抗体が拒絶反応の原因となる可能性が示唆されている。今回，抗MICA抗体陽性患者の臍帯血移植成績について検討した。

【材料・方法】 臍帯血移植107症例について，Luminex法（LABScreen　Mixed：表2，PRA）を用いて，移植前の患者の抗HLAクラスI，HLAクラスII，MICA抗体の陽性率そして，抗MICA陽性群，陰性群の移植生着率を解析した。

【結果】 107例中抗HLAクラスIが11例（10.3%），抗HLAクラスIIが6例（5.6%），抗HLAクラスI＋IIが1例（0.9%），抗MICAが19例（17.8%），抗HLAクラスI＋MICAが5例（4.7%），抗HLAクラスI+II+MICAが1例（0.9%）を示し，抗MICA陽性例は25例（23.4%）を示した（図2）。次に，移植成績が得られた89例（HLAクロスマッチ適合）中21例の抗MICA陽性群において生着が14例（66.7%），拒絶が4例（19.0%），評価不能が3例（14.3%）を示した。また，68例の抗MICA陰性群は生着が43例（63.2%），拒絶が12例（17.6%），自己回復が3例（4.4%），評価不能が10例（14.7%）を示した。

【考察】 今回の解析は抗MICAの特異性解析及び，レシピエント，臍帯血のMICA抗原タイプを実施していないが，日本人のHLA-B座とMICAの連鎖不平衡の関係（表3）から抗MICA陽性群の生着14例中10例がMICA適合，拒絶4例中4例がMICA不適合と推察された（表4）。造血細胞移植における抗MICA抗体と拒絶の関係について今後の更なる解析が必要と考える。

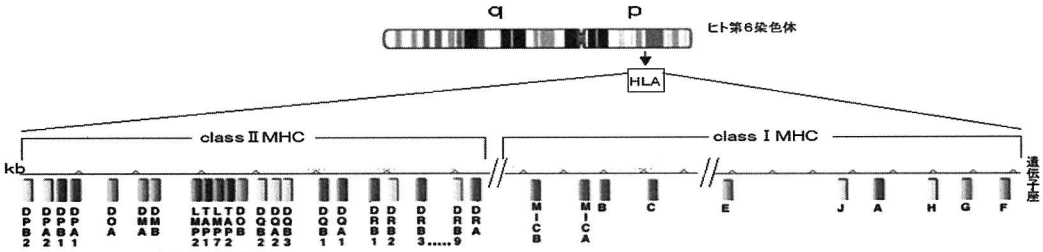


図 1. MHC 遺伝子領域

表 1. MICA の遺伝子（2008 年 4 月現在 64 種類が報告）

MICA*001	MICA*0703	MICA*011	MICA*017	MICA*025	MICA*033	MICA*041	MICA*049
MICA*00201	MICA*0801	MICA*1201	MICA*1801	MICA*026	MICA*034	MICA*042	MICA*050
MICA*00202	MICA*0802	MICA*1202	MICA*1802	MICA*027	MICA*035	MICA*043	MICA*051
MICA*004	MICA*0803	MICA*1203	MICA*019	MICA*028	MICA*036	MICA*044	MICA*052
MICA*005	MICA*0804	MICA*013	MICA*020	MICA*029	MICA*037	MICA*045	MICA*053
MICA*006	MICA*0901	MICA*014	MICA*022	MICA*030	MICA*038	MICA*046	MICA*054
MICA*00701	MICA*0902	MICA*015	MICA*023	MICA*031	MICA*039	MICA*047	MICA*055
MICA*00702	MICA*010	MICA*016	MICA*024	MICA*032	MICA*040	MICA*048	MICA*056

表 2. LABSceen™ Mixed Lot. 013 の MICA 抗原

Beads ID	16	17
Ag. ID	MICA－1	MICA－2
Antigen	MICA01	MICA02
	MICA04	MICA07
	MICA12	MICA09
	MICA18	MICA17
	MICA27	MICA19

表 3. 日本人における MICA 遺伝子頻度と HLA—B 座との連鎖負不平衡
（移植・輸血検査学　大谷　文雄他編 2004 講談社から引用）

MICA遺伝子	頻度（%）	HLA－Bとの連鎖不平衡
MICA*002	9.9～12.5	B35, B39
MICA*004	8.2～11.1	B44
MICA*007	0.9～1.3	B13
MICA*008	13.8～14.5	B7, B60
MICA*009	18.4～19.7	B51, B52
MICA*010	12.5～16.1	B46, B62, B75
MICA*012	10.9～14.5	B54, B55, B56, B59
MICA*016	1.8～3.0	B70
MICA*048	11.4～11.8	B61
null	1.0～3.8	B48

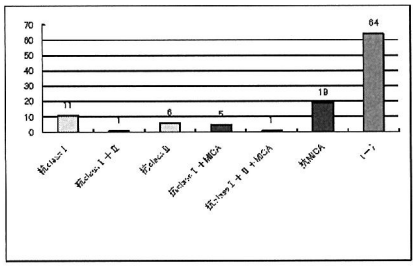


図 2. 抗 MICA の陽性頻度（n=107）

表 4. 抗 MICA 抗体陽性群の HLA—B 座と抗 MICA 抗体の反応性

B座適合（MICA適合と推定）
B座不適合（MICA不適合と推定）
MICA適合と推定
MICA不適合と推定

※抗MICA抗体反応の（　）内の数字は ratio を示す。

	生着例（n＝14）	HLA—A*		HLA—B*		HLA-DRB1*		抗MICA抗体反応 MICA-1	抗MICA抗体反応 MICA-2
1	recipient	0201	3303	4001	4003	0901	1405	+(38.0)	+(5.8)
	donor	0201	3303	4001	5504	0901	1405		
2	recipient	1101	2402	3901	4002	0803	0901	+(3.1)	—(1.9)
	donor	2402	—	3901	4002	0803	—		
3	recipient	2402	3101	5101	4001	0405	—	—(−3.2)	+(41.3)
	donor	0206	3101	5101	4001	0405	1101		
4	recipient	2	11	35	54	4	14	+(3.3)	—(1.9)
	donor	0206	1101	3501	5901	0405	1602		
5	recipient	2402	2601	5101	5201	0405	1502	—(1.3)	+(14.5)
	donor	2402	—	5101	5201	0405	1502		
6	recipient	0207	2402	4601	4006	0803	1401	+(7.1)	+(129.5)
	donor	0207	2402	4601	5201	0803	1502		
7	recipient	2601	2602	4001	4006	0901	1406	—(1.4)	+(8.1)
	donor	2601	—	4001	4002	0803	1401		
8	recipient	2402	—	4002	5101	0405	1101	—(2.0)	+(49.0)
	donor	2402	—	4002	5201	0405	—		
9	recipient	0201	1101	3501	5401	0802	0803	—(1.7)	+(3.5)
	donor	0201	—	3501	5401	0802	0803		
10	recipient	0206	2601	1501	5101	0403	0407	—(0.6)	+(3.3)
	donor	0206	3101	1501	5101	0403	1403		
11	recipient	1101	2402	4001	5401	0405	1401	—(0.6)	+(11.0)
	donor	1101	3101	4001	1501	0403	1406		
12	recipient	0201	—	5401	1501	0406	1501	—(0.0)	+(6.6)
	donor	0201	207	5401	4601	0405	1502		
13	recipient	0207	1101	0702	5502	0101	0405	—(1.6)	+(115.0)
	donor	1101	2402	0702	1501	0101	0403		
14	recipient	2402	—	0702	5101	0101	1501	—(0.4)	+(17.8)
	donor	2402	—	0702	5101	0101	0403		
	拒絶例（n＝4）	HLA—A*		HLA—B*		HLA-DRB1*		MICA-1	MICA-2
15	recipient	2402	2601	0702	3501	0410	0802	+(10.9)	—(0.3)
	donor	2601	3101	[illegible]	3501	0101	0802		
16	recipient	1101	2402	5401	5101	0802	1501	—(0.9)	+(3.3)
	donor	1101	2402	5401	4002	0405	1501		
17	recipient	1101	2402	1501	3701	0802	1501	—(0.8)	+(19.8)
	donor 1	1101	2402	5101	5201	0802	1502		
	donor 2	1101	0101	3701	5401	0802	1501		
18	recipient	1101	2402	5201	5401	0101	0803	—(1.1)	+(4.2)
	donor	1101	2402	0702	3901	0101	0803		

2. 同種造血幹細胞移植における液性免疫応答の役割

○一戸　辰夫

京都大学医学部附属病院　血液・腫瘍内科

同種造血幹細胞移植における生着不全や移植片対宿主病（graft-versus-host disease, GVHD）の発症には，同種抗原に対する細胞性免疫応答が中心な役割を果たすことが知られているが，液性免疫応答の関与については従来十分な知見が得られていなかった。臨床的な経験からは，レシピエントの保有する同種抗体が，移植後の血小板輸血不応や生着不全に関与する可能性が示唆されていたが，最近，蛍光ビーズ法を用いた網羅的なHLA抗体の解析が行なわれるようになり，HVG方向の不一致クラスIあるいはクラスII抗原に反応するHLA抗体が（donor-reactive antibody）生着不全のリスクを高めることを確認できた，とする報告が相次いで行われている。一方，主にY染色体にコードされるDBYなどのH-Y抗原に対する免疫応答の解析を通じて，レシピエントが発現する同種抗原に対するドナーの液性免疫応答が，慢性GVHDや移植片対白血病（graft-versus-leukemia）効果の指標になり得ることが報告されている。さらに，移植後あるいはドナーリンパ球輸注（donor lymphocyte infusion）後に有効なGVL効果が得られた症例に由来する血清を用いて，腫瘍抗原をスクリーニングする試みも行われており，同種造血幹細胞移植のさまざまな局面における液性免疫応答の役割が明らかにされつつある。

3. 造血幹細胞移植におけるHLA抗体の役割

○吉原　哲

兵庫医科大学血液内科

近年，少子化に伴いHLA適合同胞がドナーとして得られる確率が低くなってきたこともあり，HLA不適合血縁者間移植および臍帯血移植が増加してきている。これにより，従来この分野ではあまり重視されてこなかった，HLA抗体の重要性が認識されるようになってきた。

HLA抗体が生着に不利に働くことについては，特に臍帯血移植においてデータが蓄積されつつある。一方，HLA抗体の標的となっているHLAを持つドナーから移植を行わざるを得ない場合，どのような方法により確実に生着を得られるかについては，明らかとなっていない。

我々は，HLA不適合血縁者移植症例について移植前にレシピエントおよびドナーのHLA抗体を検査し，陽性症例については，Luminex法により経時的な抗体強度の定量を行っている。我々の施設におけるデータを含め，造血細胞移植におけるHLA抗体の役割についてディスカッションしたい。

(16:00～18:00)

シンポジウム & 特別講演

「移植医療と液性免疫」

【第二部】

座長：佐田　正晴
(国立循環器病センター)

「臓器移植と液性免疫」～MICA 抗体を含めて～

1. 「臓器移植と液性免疫」～MICA 抗体を含めて～」(基調講演)
   水谷　一夫 (名古屋大学医学部泌尿器科)
2. 「腎移植における抗体検査の有用性と意義」
   小林　孝彰 (名古屋大学医学部免疫機能制御学)
3. 「「腎移植における FCXM と拒絶診断・治療法について」
   杉谷　篤 (藤田保健衛生大学臓器移植再生医学)

1.「臓器移植と液性免疫」～MICA 抗体を含めて～（基調講演）

○水谷　一夫

名古屋大学医学部　泌尿器科

近年，免疫抑制剤の進歩と共に臓器移植における急性拒絶反応は低下し，移植の成績は向上してきている。しかし，長期の臓器移植の成績の改善は急性期における成績の改善ほど大きくなく，慢性期における拒絶反応は臓器移植において一番重要な問題となってきている。テラサキらは以前に臓器移植においてHLAの適合性の問題を指摘し，HLAの適合性を向上させることで移植の成績が向上することを示し，近年は臓器移植した患者の約20–30%の患者にHLA抗体が出現することと，抗体陽性の患者では移植の成績が低下することを示した。このようにHLAとその抗体による移植臓器の影響はかなり以前から指摘されているものの現在でも解明されていない部分があり，長期における移植成績の向上のためには抗体による拒絶反応の解明と治療はさけては通れない問題である。近年，移植における抗体の重要性が再認識されると同時に移植関連抗体の検査方法が進歩・改良され，その結果，抗体に対する新しい治療法も報告されるようになってきている。

また，近年，HLA関連の遺伝子の配列が解明されるにつれ，以前はクレッグとして呼ばれていたグループの反応に加えて，エピトープと呼ばれる新しい概念がでてきた。これはある抗体反応を遺伝子配列のグループで説明しようとする試みであり様々なグループの反応が報告されている。このように遺伝子と抗体との関連の究明が進むことで，今後ドナー特異抗原の意義や認識が変化していく可能性があり，移植における抗体の検査の重要性が増してくるものと考えられる。

更に，科学の進歩と共に今まで検査されてきたHLAA, B, DRという抗体のみでなく，他のHLA-DP/DQという他のHLA抗体も測定できるようになりHLA抗体の数も増加してきている。同時にHLA抗原以外を抗原とする様々な抗体の存在も報告されてきた。現在ではNon-HLA抗体としてMICA/MICB（Major-histocompatibility-complex class I–related chain A/B）抗体や抗血管内皮抗体などが報告されているが，その多様性からMICA, MICBはHLAにつぐ抗原として近年注目されてきている。MICA/MICBはHLAの近傍にある遺伝子で，HLAと同様に多様性があり，現在MICAは遺伝子として現在65種類，MICBは30種類が，蛋白としてはそれぞれ55種類，19種類が報告されている。このMICA/BはNKG2Dを介した免疫反応の一部に携わるのみならず，その多様性からHLA抗体と同様，その抗体により移植臓器に拒絶反応を引き起こし，移植の成績を低下させると報告されている。またMICA/B抗体は腎のみならず他の移植にも関係するという報告もあり，今後臓器移植における注目すべき抗体のひとつとして扱われている。

このように臓器移植前後で移植関連抗体を検査・モニターすることは移植成績の向上のためには必須の検査方法のひとつであると考えられる。

2. 腎移植における抗体検査の有用性と意義

○小林　孝彰

名古屋大学医学部免疫機能制御学

抗ドナー抗体のチェックは腎移植前に行わなければならない必須検査の一つである。ドナーに対する抗体がレシピエント血中に存在する腎移植では80%が移植直後に拒絶される（N. Engl. J. Med. 1969; 280: 735–9）と報告され，現在ではクロスマッチ検査は腎移植において不可欠な検査としてとして広く普及している。Flow cytometry クロスマッチの応用，HLA 抗原を coating したマイクロビーズ，プレート（ELISA）の開発により，検査の精度，感受性が向上した。ドナーに反応する抗体の有無，またそれがHLA 抗体であるかどうか容易に判別できるようになった。このような抗体検査方法の進歩により，移植前の適応判定をより正確に行い，拒絶反応のハイリスク腎移植を回避したり，特別な治療法（抗体除去，脾臓摘出，リツキシマブ，免疫グロブリン投与などの脱感作療法）を用いることによりクロスマッチ陽性移植を決行している。長期的には課題が残されているものの短期的には良好な成績が報告されている。

一方，HLA 抗体は過去の輸血，妊娠，移植において産生されると考えられていたが，検査感度を上げれば感作歴のない健常人にも HLA 抗体は検出され，HLA に反応する自然抗体が存在する可能性が報告された。この抗体の臨床的な意義については，まだ明確になっていない。また，HLA 抗体以外にも，MICA など内皮細胞に対する抗体と拒絶反応との関連も報告されている。

抗体検査の意義として，移植前の適応判定（抗体関連型拒絶反応のハイリスク診断・免疫抑制療法選択），移植後のモニタリング（急性および慢性拒絶反応診断，治療効果判定）がある。ドナーに反応するHLA 抗体の存在がすべて拒絶反応ハイリスクとなるか，脱感作療法により移植可能となる抗ドナー HLA 抗体は量的にはどこまで許容されるか，nonHLA 抗体として何が重要であるか，移植後のモニタリングはどのように行うのが効率的か，など研究レベルではなく臨床応用するために明らかにすべき課題が多い。これらの課題を解決するためには多施設検討が必要があり，全国検査施設での検査レベルの統一，検査方法の標準化，精度管理による正確なデータの解析が望まれる。

移植予後に影響を与える抗体を解析する検査室は重大な役割を担っている。安全かつ有効な移植医療を提供し，腎移植の長期成績を向上させることが，移植数の増加，低迷している移植医療の活性化に繋がることを期待する。

3. 「腎移植におけるFCXMと拒絶診断・治療法について」

○杉谷 篤，星長 清隆，岡部 安博，北田 秀久，土井 篤，宮本 京子

藤田保健衛生大学，臓器移植再生医学
九州大学腎疾患治療部，臨床・腫瘍外科，遺伝子・細胞療法部

免疫抑制剤の進歩によって腎移植の術後成績は飛躍的に向上したが，我々は抗体関連型拒絶の診断と治療方針決定に，ベッドサイド所見，検査所見，腎生検所見とともにFlowcyteを重用している。4つの典型例を紹介し，診断方法，治療法を考察する。

1）生体腎移植後，早期に抗体関連型拒絶を繰り返し機能廃絶となった43歳女性。SLEから慢性腎不全となり実母をドナーとする生体腎移植を受けたが，術後数日で尿量減少，血清Cr上昇を認めた。血漿交換，IVIG療法で軽快したが，その後拒絶を繰り返し，3.5年後に透析再導入となった。HLA typingは1 haplo 3Ag match，LCTはT, Bcellともに陰性であったが，Tcell FCXMは術前から陽性，FlowPRAは術前ClassI陽性，術後はClassI,IIともに陽性となっていた。

2）生体腎移植3年後に，抗体産生により拒絶を起こした53歳男性。妻から生体腎移植を受け，移植直後の経過は良好であったが，2年目頃から服薬が不十分であった。血清Cr3.8 mg/dlと上昇し，FlowPRAはClassIIが陽性でNDSAとなっていた。

3）二次，献腎移植で術前FlowPRA陽性であった51歳女性。FlowPRA陽性は持続し，血小板減少性の抗体関連型拒絶を併発したので，血漿交換，リツキサン投与，緊急脾摘で改善した。依然としてNDSAは残存している。

4）二次，献腎移植でHigh-riskと考え，術前に血漿交換とリツキサン投与を行った47歳男性。尿量は少ないが，腎生検では拒絶はなく軽度の抗体産生が見られる。

Flowcyteを用いた検査は非常に有用であるが，抗体を検知する感度は方法（LCT, FCXM, FlowPRA）によって異なり，また状況によりかなり変化していることに注意して，他の所見と共に治療方針を決定することが大切である。

＜協賛企業＞

協和発酵キリン株式会社
大日本住友製薬株式会社
大鵬薬品工業
中外製薬株式会社
テルモ株式会社
ノバルティスファーマ株式会社
バイエル薬品株式会社
ブリストルマイヤーズ株式会社
ベリタス株式会社
湧永製薬株式会社

（五十音順）