

# 第8回日本組織適合性学会近畿地方会 抄 録 集

会 期：2010年2月6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：芦田 隆司  
近畿大学 血液内科  
〒589-8511 大阪狭山市大野東377-2  
TEL: 072-366-0221 FAX: 072-368-3732  
E-mail: ashida@med.kindai.ac.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

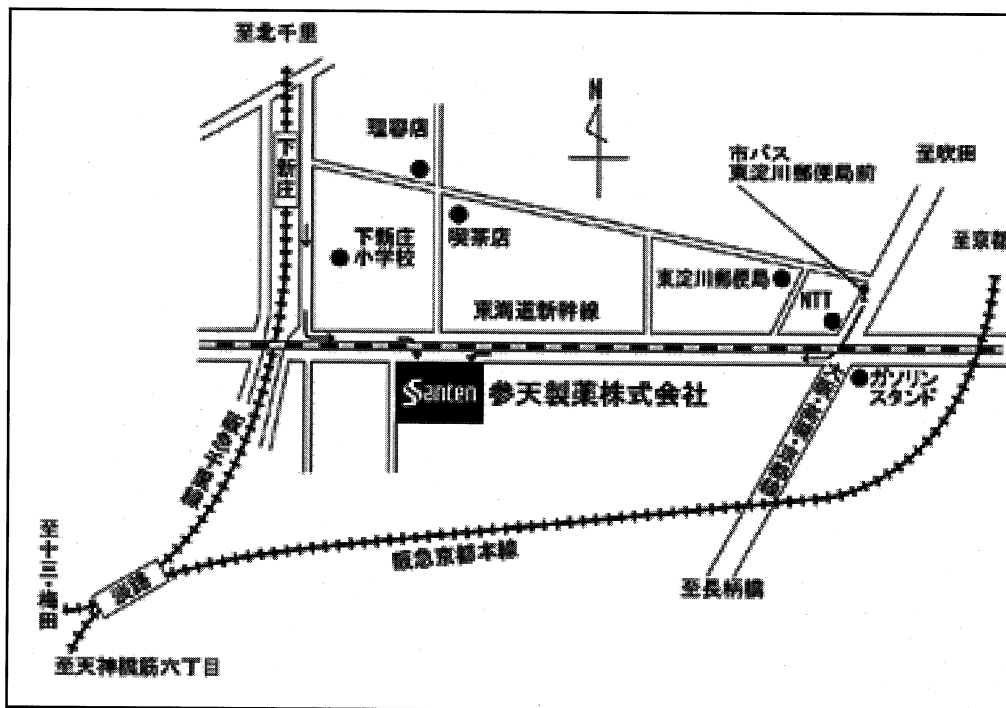
## 【会議等】

1. 総 会：2月6日(土) 13:20~13:40
2. 世話人会：2月6日(土) 12:20~13:20
3. 意見交換会：2月6日(土) 17:10~

【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

9:30

受付開始

【午前の部】

10:00~10:40

オープニングセミナー

座長：椿 和央  
(近畿大学医学部附属奈良病院)

ASHI (American Society for Histocompatibility and Immunogenetics) に参加して —世界の現況—

丸屋 悦子 (特定非営利活動法人 HLA 研究所)

10:50~11:40

一般演題 (1)

座長：荒木 延夫  
(兵庫県赤十字血液センター)

1. 日本人既タイプ HLA-DRB1\*140101 の再検討

○福森 泰雄<sup>1)</sup>, 齋藤 順<sup>1)</sup>, 小野 明子<sup>1)</sup>, 西澤 果苗<sup>1)</sup>, 石井 博之<sup>1)</sup>, 東 史啓<sup>2)</sup>, 鮫島 千裕<sup>2)</sup>,  
松本 加代子<sup>3)</sup>, 吉村 敬次<sup>1)</sup>, 谷 慶彦<sup>1)</sup>, 柴田 弘俊<sup>3)</sup>, 中埜 肅<sup>1)</sup>  
大阪府赤十字血液センター<sup>1)</sup>, 医学生物学研究所<sup>2)</sup>, 京阪さい帯血バンク<sup>3)</sup>

2. MICA の日本人におけるアレル頻度と HLA-B 座との連鎖不均衡について

○辻野 貴史, 大沼 豪, 二神 貴臣, 小島 裕人, 林 晃司, 楠木 靖史, 吉田 喬, 藤井 直樹,  
末上 伸二, 西川 美年子, 丸屋 悦子, 赤座 達也, 佐治 博夫  
特定非営利活動法人 HLA 研究所

3. 口腔癌患者における可溶性 MICA, MICB 濃度と病期進行との関連

○玉置 盛浩<sup>1)2)3)</sup>, 中西 真理<sup>3)</sup>, 山中 康嗣<sup>1)</sup>, 川島 渉<sup>3)</sup>, 工藤 利彩<sup>3)</sup>, 森村 佳史<sup>3)</sup>, 桐田 忠昭<sup>2)</sup>,  
羽竹 勝彦<sup>3)</sup>, 石谷 昭子<sup>3)</sup>  
高清会高井病院口腔外科<sup>1)</sup>, 奈良県立医科大学口腔外科学講座<sup>2)</sup>, 奈良県立医科大学法医学教室<sup>3)</sup>

4. 卵胞液中の HLA-G 抗原について (血清中の HLA-G 抗原測定法の検証)

- 下嶋 典子<sup>1)</sup>, 中西 真理<sup>2)</sup>, 大村 素子<sup>2)</sup>, 川井 信太郎<sup>3)</sup>, 永田 のぞみ<sup>3)</sup>, 喜多 英二<sup>1)</sup>,  
Daniel E Geraghty<sup>4)</sup>, 羽竹 勝彦<sup>2)</sup>, 石谷 昭子<sup>2)</sup>  
奈良県立医科大学細菌学<sup>1)</sup>, 奈良県立医科大学法医学<sup>2)</sup>, 湧永製薬バイオ事業開発部<sup>3)</sup>,  
Fred Hutchinson Cancer Research Center<sup>4)</sup>

11:40~12:20

**一般演題 (2)**

座長: 川西 一信  
(近畿大学)

5. LABScreen Single Antigen の反応性 —妊娠免疫 HLA 抗体から見た解析—

- 黒田 ゆかり, 小田 秀隆, 浅尾 洋次, 中山 みゆき, 中野 稔, 永吉 裕二, 迫田 岩根,  
友成 洋子, 佐藤 博行, 清川 博之  
日本赤十字社九州血液センター 技術部

6. BMT 後, ドナー由来 HLA 抗体により血小板輸血不応となった一例

- 万木 紀美子<sup>1)</sup>, 芦原 英司<sup>1)</sup>, 菱澤 方勝<sup>2)</sup>, 菱田 理恵<sup>1)</sup>, 丹羽 紀実<sup>1)</sup>, 竹川 良子<sup>1)</sup>,  
西澤 正俊<sup>2)</sup>, 近藤 忠一<sup>2)</sup>, 平位 秀世<sup>1)</sup>, 石川 隆之<sup>2)</sup>, 前川 平<sup>1)</sup>  
京都大学医学部附属病院輸血細胞治療部<sup>1)</sup>, 京都大学医学部附属病院血液腫瘍内科<sup>2)</sup>

7. 同種造血幹細胞移植後, ドナー由来および輸血由来の HLA 抗体が検出された一例

- 小田原 聡一<sup>1)</sup>, 谷口 享子<sup>1)</sup>, 吉原 哲<sup>1)</sup>, 池亀 和博<sup>1)</sup>, 海田 勝仁<sup>1)</sup>, 岡田 昌也<sup>1)</sup>, 小川 啓恭<sup>1)</sup>,  
丸屋 悦子<sup>2)</sup>, 佐治 博夫<sup>2)</sup>  
兵庫医科大学血液内科<sup>1)</sup>, HLA 研究所<sup>2)</sup>

12:20~13:20

**昼食・世話人会**

13:20~13:40

**総会**

**【午後の部】**

13:50~16:00

**シンポジウム**

**『臓器移植の将来の展望 —HLA の医療への関与—』**

座長: 谷 慶彦 (大阪府赤十字血液センター)  
芦田 隆司 (近畿大学)

- 1) 最近の腎移植における HLA の意義  
大阪中央病院 泌尿器科 市丸直嗣
- 2) 肝臓移植  
朝日大学歯学部附属村上記念病院 外科 江川裕人
- 3) 心臓移植と HLA  
大阪大学医学部附属病院 移植医療部 福寫教偉
- 4) 造血幹細胞移植  
京都大学医学部附属病院 血液腫瘍内科 一戸辰夫
- 5) ペプチドワクチン—WTI ペプチド癌ワクチンをモデルとして—  
大阪大学大学院医学系研究科 呼吸器・免疫アレルギー内科学 岡 芳弘

休憩

16:10~17:10

### 特別講演

座長：永尾 暢夫  
(神戸常盤大学)

『疾患と HLA: ゲノム全域探索の視点から』  
徳永 勝士 (東京大学医学系研究科人類遺伝学分野)

17:10~

### 懇親会

(10:00~10:40)

## オープニングセミナー

座長：椿 和央  
(近畿大学医学部附属奈良病院)

ASHI (American Society for Histocompatibility and  
Immunogenetics) に参加して —世界の現況—

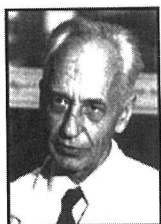
丸屋 悦子  
特定非営利活動法人 HLA 研究所

# ASHI (American Society for Histocompatibility and Immunogenetics) に参加して 一世界の現況一

丸屋 悦子

特定非営利活動法人 HLA 研究所

第35回ASHIが昨年(2009年)の11月2日から6日、サンフランシスコのHyatt Regencyで開催された。この学会に出席し、私が感じた「組織適合性についての世界の現況(主にアメリカ)」について報告する。



## This Year's Meeting is Dedicated to the Memory of Jean Dausset

Jean Dausset, MD, a pioneer in the genetics of the MHC, passed away on June 6, 2009 in Mallorca, Spain. With Baruj Benacerraf and George Davis Snell, he received the Nobel Prize in Physiology in 1980 for the discovery and characterization of the genes comprising the Major Histocompatibility Complex. In 1984 he created the Human Polymorphism Center (CEPH). We will remember him as a visionary in immunogenetics as well as a dedicated humanist.

It is truly fitting that we dedicate our 35th Annual Meeting to the memory of Dr. Dausset.

大会長(Deborah O. Crowe)の第一声、本年度のASHI meeting参加者が過去最大の1,000人を越えたと発表された。大変盛大な学会である。スポンサーとなった企業数が30を超え、これらの企業の協力のお陰で、この盛大な学会活動ができた感謝の意を

述べられた(アメリカらしいと感じた)。

今年のASHIは亡くなられたJean Dausset先生に捧げる学会として開催され、Dr.TerasakiによりJean Dausset, MDについての追悼講演がなされた。

Keynote AddressはMichael D. Cahalanによりなされ、テーマは「Imaging the Immune System」,

細胞は活性化されるとイオンチャンネルが働き、カルシウムイオン濃度の上昇がみられる。これを利用して、T cellやB cell, dendritic cellによる免疫反応を3次元でみることのできるシステムが構築された。T cellは $67\mu\text{m}^2/\text{min}$ で、B cellは $12\mu\text{m}^2/\text{min}$ で動き、T cellの動きが非常に早いことが分かり、T cellが抗原提示細胞との反応性を時間ごとに追ってみる(0-1h, 1-2h, 10h, 16h)と時間が経つにつれてT cellの凝集が見られる。そのコンタクトの様子は音楽でたとえるとマーチのように軽やかでテンポが速い。一方T cellとB cellの反応の場合はワルツを踊るようなゆっくりとT cellとB cellが美しいコンビネーションを示しながら次の細胞へと伝達の相手を変えていく様子が窺えた。今後このImaging systemを利用し、移植医療に応用できる日がくることが期待されると話された。講演終了後のロビーは細胞性免疫と液性免疫現象がビジュアル化されたことに参加者の囁きがどよめきとなっていた。

ポスター発表, 281題, 口演, 49題, ワークショップ35題, 特別講演, シンポジウムにplenary lecture 4種などなど, 多種・多様であった。当学会では、私の興味の主体であるHLA抗体について主に報告する予定である。

(10:50~11:40)

## 一般演題 (1)

座長：荒木 延夫  
(兵庫県赤十字血液センター)

演題番号 1~4



# 1. 日本人既タイプ HLA-DRB1\*140101 の再検討

○福森 泰雄<sup>1)</sup>, 齋藤 順<sup>1)</sup>, 小野 明子<sup>1)</sup>, 西澤 果苗<sup>1)</sup>, 石井 博之<sup>1)</sup>, 東 史啓<sup>2)</sup>, 鮫島 千裕<sup>2)</sup>,  
松本 加代子<sup>3)</sup>, 吉村 敬次<sup>1)</sup>, 谷 慶彦<sup>1)</sup>, 柴田 弘俊<sup>3)</sup>, 中埜 肅<sup>1)</sup>

近大阪府赤十字血液センター<sup>1)</sup>, 医学生物学研究所<sup>2)</sup>, 京阪さい帯血バンク<sup>3)</sup>

## 【はじめに】

2009年 Yang.KLら, や Xiao.Yらによりいまままで DRB1\*140101 と名づけられていたタイプの中に新たな変異を持つ New type (exon 3 の codon 112 における His>Tyr 置換を持つ) が存在することがわかり, DRB1\*1454 と命名された。その連鎖としては DRB1\*140101-DRB3\*0201, DRB1\*1454-DRB3\*020201 であると推測されている。Xiao.Yらは, 米国家在住人を調査し, ヒスパニック系で 15%, ヨーロッパ系で 9% が DRB1\*140101 であり, アジア系はすべて DRB1\*1454 であったことを報告している。その後の他の報告者も, 韓国人や中国人 (漢民族) では 100%, DRB1\*1454 であったと報告しており, アジア系の DRB1\*140101 であったタイプは DRB1\*1454 である可能性の高いことが予想される。日本において DRB1\*140101 は約 3% の頻度で存在することがわかっているが, その調査報告はまだない。そこで, われわれは現在所有している DRB1\*140101 とタイプされた検体に対して, DRB1\*1454 の存在について再検討を行った。

## 【材料・方法】

検体は, 京阪さい帯血バンクに登録している 279

人の DRB1\*140101 とタイプされた DNA サンプルを用いた。

DNA 抽出試薬は, QIAamp DNA Blood Mini Kit (QIAGEN 社) あるいは QuickGene DNA whole blood Kit (FUJIFILM 社), タイピング試薬は, ジェノサーチ HLA-A, B, C, DRB1 (医学生物学研究所) を用いた。さらに DRB1\*1454 の確認のため PCR-SSP 法のプライマーを設計し, 検査を実施した。

## 【結果】

ジェノサーチ HLA-DRB1 (Ver. 2, 2本タイプ) タイピングキットの中には, DRB3\*020201 特異的プローブが含まれており, これまでに DRB1\*140101 と判定した 279 検体について, 再度このプローブとの反応性を確認したがすべて陽性であり, DRB1\*1454-DRB3\*020201 の連鎖が予想された。さらに 279 例の検体について, PCR-SSP法を用いて DRB1\*140101 と DRB1\*1454 との判別を行ったが, すべて, DRB1\*1454 という結果であった。よって, 日本人集団でこれまでに DRB1\*140101 とタイプされていた検体はすべては DRB1\*1454 である可能性の高いことが予想された。

## 2. MICA の日本人におけるアリル頻度と HLA-B 座との連鎖不平衡について

○辻野 貴史, 大沼 豪, 二神 貴臣, 小島 裕人, 林 晃司, 楠木 靖史, 吉田 喬,  
藤井 直樹, 末上 伸二, 西川 美年子, 丸屋 悦子, 赤座 達也, 佐治 博夫

特定非営利活動法人 HLA 研究所

### 【はじめに】

MICA 抗体は HLA 抗体と同様に臓器移植時の生着率に關与する重要な non-HLA 抗体のひとつとして考えられている。テラサキらによると、移植患者のうち約 10% が MICA/B 抗体を有しており、HLA 抗体を保有した患者と同様、生着率が悪くなることが報告されている。

そこで我々は、MICA のタイピングを行い、日本人におけるアリル頻度と HLA-B 座との連鎖不平衡の確認をした。今回使用したキットでは検査結果から ambiguity が多く出ることから、家族検体を用いて検査を行い、ambiguity の絞り込みを行った。

### 【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, 81 家系, 324 検体
- ・HLA タイピング方法: Luminex 法 (Lab Type)

### 【結論・考察】

日本人の MICA アリル頻度として多いものは、MICA\*00901/049/(045) (18.5%), MICA\*010/054/(016/019/033/056) (18.2%), MICA\*01201/(02/03/1801) (15.1%), MICA\*00801/04 (13.3%), MICA\*00201/020/055 (11.1%) 等があった。

今回の検討で HLA-B 座との連鎖不平衡で報告されてきた MICA アリル型以外のタイプが多数検出されたこと、ときには従来と異なる連鎖が検出されたことから MICA アリル型をタイピング検査無しに推定するのは困難であることがわかった。

また、HLA-B48 には MIC 欠損遺伝子が連鎖すると報告されていたが、今回欠損遺伝子以外に、MICA\*00801/04 (0.6%), MICA\*010/054 (0.3%) が検出された。

今後更に ambiguity を絞り込む為、SSCP 法によってアリル型を確定できるよう検討をしたい。

## MICA アリル頻度

MICA	アリル 個数	アリル 頻度	これまでに報告されている アリル頻度
MICA*00901/049/(045)	60	18.5%	18.4~19.7
MICA*010/054/(016/019/033/056)	59	18.2%	12.5~16.1
MICA*01201/(02/03/1801)	49	15.1%	10.9~14.5
MICA*00801/04	43	13.3%	13.8~14.5
MICA*00201/020/055	36	11.1%	9.9~12.5
MICA*027	32	9.9%	
MICA*004	21	6.5%	8.2~11.1
MICA*016/019/056/(033)	8	1.2%	1.8~3.0
MICA*045	7	2.2%	
deficiency	7	2.2%	1.0~3.8
MICA*00701/026/(045)	2	0.6%	0.9~1.3
総計	324	100.0%	

## HLA-B 座との連鎖不平衡

B 座		MICA	Haplotype 個数	Haplotype 頻度	これまでに報告され ているアレル頻度
抗原 型	アレル 型				
B7	*0702	MICA*00801/04	16	4.9%	MIC-A*008
B13	*1301	MICA*045	7	2.2%	MIC-A*007
		MICA*00701/026/045	1	0.3%	
		MICA*00901/049/045	1	0.3%	
	*1302	MICA*00801/04	5	1.5%	
B62	*1501	MICA*010/054/(016/019/033/056)	24	7.4%	MIC-A*010
	*1507	MICA*010/054	2	0.6%	
B75	*1511	MICA*010/054	5	1.5%	
B71	*1518	MICA*016/019/056/(033)	7	2.2%	
B62	*1527	MICA*010/054	1	0.3%	MIC-A*010
B27	*2704	MICA*010/054	1	0.3%	
	*2705	MICA*00701/026	1	0.3%	
B35	*3501	MICA*00201/020/055	21	6.5%	MIC-A*002
		MICA*00801/04	1	0.3%	
B37	*3701	MICA*00801/04	1	0.3%	
B39	*3901	MICA*00801/04	7	2.2%	MIC-A*002
		MICA*00201/020/055	5	1.5%	
		MICA*010/054	1	0.3%	
	*3904	MICA*00201/020/055	1	0.3%	
B60	*4001	MICA*00801/04	10	3.1%	MIC-A*008
		MICA*027	1	0.3%	
B61	*4002	MICA*027	18	5.6%	MIC-A*048
	*4003		1	0.3%	
	*4006		12	3.7%	
B44	*4402	MICA*00801/04	1	0.3%	MIC-A*004
	*4403	MICA*004	21	6.5%	
B46	*4601	MICA*010/054/(016/019/033/056)	23	7.1%	MIC-A*010
	*4602	MICA*010/054	1	0.3%	
B48	*4801	deficiency	7	2.2%	deficiency

		MICA*00801/04	2	0.6%	
		MICA*010/054	1	0.3%	
B51	*5101	MICA*00901/049	18	5.6%	MIC-A*009
B52	*5201		41	12.7%	
B54	*5401	MICA*01201/(02/03/1801)	23	7.1%	MIC-A*012
B55	*5502	MICA*01201/(02/03/1801)	11	3.4%	
		MICA*00201/020/055	3	0.9%	
	*5504	MICA*016/019/056	1	0.3%	
B56	*5601	MICA*01201/(02/03)	2	0.6%	
B58	*5801	MICA*00201/020/055	4	1.2%	
B59	*5901	MICA*01201/(02/03)	13	4.0%	MIC-A*012
B67	*6701	MICA*00201/020/055	2	0.6%	

### 3. 口腔癌患者における可溶性 MICA, MICB 濃度と病期進行との関連

○玉置 盛浩<sup>1)2)3)</sup>, 中西 真理<sup>3)</sup>, 山中 康嗣<sup>1)</sup>, 川島 渉<sup>3)</sup>, 工藤 利彩<sup>3)</sup>,  
森村 佳史<sup>3)</sup>, 桐田 忠昭<sup>2)</sup>, 羽竹 勝彦<sup>3)</sup>, 石谷 昭子<sup>3)</sup>

高清会高井病院口腔外科<sup>1)</sup>, 奈良県立医科大学口腔外科学講座<sup>2)</sup>, 奈良県立医科大学法医学教室<sup>3)</sup>

【はじめに】 MHC class I chain-related gene A, B (MICA, B) は, NK 細胞などの活性化受容体である NKG2D のリガンドとして, 癌排除免疫の役割を果たしていると考えられている。しかし, 何らかの癌免疫回避機能により癌細胞上の MICA, B タンパクが血清中に遊離し, その可溶性 MICA, B が NKG2D レセプターをブロックすることで癌の病期進行を促進していると示唆されている。今回我々は, 口腔癌患者について可溶性 MICA, MICB 濃度と病期進行との関連を検討したので報告した。

【対象および方法】 口腔扁平上皮癌と診断した 60 名および健常者 60 名よりインホームドコンセント得て血液を採取し, その血清を用いて ELSA 法により可

溶性 MICA および MICB 濃度の測定を行った。

【結果】 口腔癌患者において可溶性 MICA, B 濃度は, 健常者と比較して有意な上昇を認めなかった。しかし, 癌の病期進行に伴い可溶性 MICA, B 濃度は上昇傾向を認め, 累積生存率は濃度の上昇に伴い低下していた。また可溶性 MICA, B 濃度の上昇に軽度の相関を認めた。

【考察】 本検討では口腔癌患者において可溶性 MICA, B 濃度は必ずしも上昇していなかったが, 病期進行に伴い上昇し, 累積生存率は低下していた。今後は病期進行の予測マーカーとして有用であるかどうか, 症例数を増加させるとともに, 臨床的検討を行い慎重な判断が必要であると思われる。

## 4. 卵胞液中の HLA-G 抗原について (血清中の HLA-G 抗原測定法の検証)

○下嶋 典子<sup>1)</sup>, 中西 真理<sup>2)</sup>, 大村 素子<sup>2)</sup>, 川井 信太郎<sup>3)</sup>, 永田 のぞみ<sup>3)</sup>,  
喜多 英二<sup>1)</sup>, Daniel E Geraghty<sup>4)</sup>, 羽竹 勝彦<sup>2)</sup>, 石谷 昭子<sup>2)</sup>

奈良県立医科大学細菌学<sup>1)</sup>, 奈良県立医科大学法医学<sup>2)</sup>, 湧永製薬バイオ事業開発部<sup>3)</sup>,  
Fred Hutchinson Cancer Research Center<sup>4)</sup>

**【目的】** HLA-Gは本来、胎盤特異的に発現し、母体免疫を抑制することにより母児免疫寛容に機能すると考えられている。しかし近年、各臓器移植において、移植片の生着とHLA-Gの発現が相関するという報告が多くみられる。これ以外にもHLA-Gが胎盤以外で検出されたとする報告は多い。その中で、我々は、体外受精卵の培養上清中のHLA-Gの発現が着床と相関するという報告について詳細に検討した結果、これらのデータを否定せざるを得なかった。今回は、卵胞液中のHLA-G発現の有無が、良好胚選定に有用であるとする報告を検討するため、卵胞液中のHLA-GおよびHLA-I発現について検討を行ったので報告する。

**【方法】** 卵胞液199例(内訳:患者6名から27例,患者172名から172例)につき可溶性HLA class I抗原(S・HLA-I)および可溶性HLA-G抗原(S・HLA-G)の濃度をsandwich ELISA法により測定した。さらに、ELISAにより検出された抗原を確認する目的で、Westernblottingを行った。標準物質として、S・HLA-IをIHWのHLA homozygous cell line 09075, 09044, 09031, 09084から、S・HLA-Gを.221-Gsからアフィニティー精製し、作製した。ELISAには抗HLA-G抗体MEMG/9, 抗HLAクラスI抗体W6/32, 抗 $\beta_2m$ 抗体のそれぞれを用いた。Westernblottingにおいては、W6/32あるいは抗HLA-G抗体87GでimmunoprecipitationしたサンプルをWesternblottingし、抗HLA-G抗体4H84あるいは、抗HLA class I抗体B-D11を用いて、S・HLA-GあるいはS・HLA-Iを検出した。

**【結果】** 患者6名からの卵胞液27例中のS・HLA-G濃度を比較したところ、1患者の各卵胞間卵胞液中のS・HLA-G濃度はほぼ同じであった。患者172名からの卵胞液172例中のS・HLA-GおよびS・HLA-I抗原量を測定した結果、S・HLA-Gは172例中55例に検出され、最も高いもので、1072 ng/mlあった。S・HLA-Iは全ての卵胞液に検出され、平均414±279 ng/mlであった。しかし、卵胞液中のHLA抗原量は、S・HLA-G, S・HLA-Iいずれも妊娠着床の有無で有意な差を認めなかった。次に卵胞液中のS・HLA-GあるいはS・HLA-Iの存在を確認するため、Westernblottingを行ったところ、ELISAの結果と異なっており、S・HLA-Gは全く検出されなかった。一方、S・HLA-IはELISAの結果と一致して、検出された。

**【考察】** 1患者の各卵胞間卵胞液中のS・HLA-G濃度はほぼ同じであったこと、卵胞液中のHLA抗原量は、S・HLA-G, S・HLA-Iいずれも妊娠着床の有無で有意な差を認めなかったことから、卵胞液中のS・HLA-GあるいはS・HLA-I濃度の比較が、将来、良好胚となりうる卵の選定には不適であると考えられた。

また、ELISAとWesternblottingの結果が、S・HLA-I濃度で一致し、S・HLA-G濃度で一致しなかったことから、今回用いたELISA検出法では、高濃度のタンパク等を含む生体成分中のHLA-Gタンパクは、正確に検出できないということが示された。本法は、血清中にS・HLA-G抗原を検出したとする多くの報告よりも高感度な測定法を使用して

おり、以上の結果は、多くの臓器移植生着と HLA-G (特に血清中の HLA-G 抗原) との相関について再検討する必要性を示している。今後は、血清中の S・

HLA-G 抗原を検出し得る検出系の確立、ならびに、移植生着と S・HLA-G および S・HLA-I について解析を進めていく予定である。

(11:40~12:20)

## 一般演題 (2)

座長：川西 一信  
(近畿大学)

演題番号 5~7



## 5. LABScreen Single Antigen の反応性 —妊娠免疫 HLA 抗体から見た解析—

○黒田 ゆかり, 小田 秀隆, 浅尾 洋次, 中山 みゆき, 中野 稔,  
永吉 裕二, 迫田 岩根, 友成 洋子, 佐藤 博行, 清川 博之

日本赤十字社九州血液センター 技術部

**【はじめに】** 近年, 蛍光ビーズを用いた HLA 検査法が主流となっている。その中でも単一精製抗原を用いた高感度抗体検査試薬 LABScreen single Antigen (以後 LAB SA) は, 反応した抗体が蛍光値として表される有用な方法であるが, 結果の解釈や Cut Off 値等が問題となる場合がある。今回, 妊娠免疫 HLA 抗体保有血清を用いて LAB SA の反応性を解析した結果, 有用なデータが得られたので報告する。

**【対象】** 本人 HLA 型が, A24/33, B44/52, Cw12/14 であり, 2 名の子供の HLA 型はいずれも A26/33, B44/62, Cw9/14 の妊娠免疫により産生した HLA 抗体を保有している輸血歴のない健常人血清 1 検体を対象とした。

**【方法】** 対象血清の LAB SA を実施し, 反応を示した抗原のうち, A11.1, A26, B13, B35, B62, B75 のリンパ球を用いて吸収操作を行い, 各上清における LAB SA の反応性を吸収前の血清の反応性と比較した。なお, 吸収操作に用いた血清は同量にし, リンパ球は同程度のカウント数とした。

**【結果】** 対象血清の LAB SA においては, A26, B62 およびその交差反応抗原に反応を認めた。A26/- B62/- Cw9/- のリンパ球による吸収後の血清では, ほぼ全ての反応抗原において吸収が認められ, A26 単独では A Locus の反応抗原全体が, B62 単独および B75 単独では B Locus の反応抗原全体が吸収され, それ以外のリンパ球による吸収後の反応性は, A11.1 では A Locus の一部が, B13 では B Locus の一部が, B35 では B13 と異なる B Locus の一部が吸収された。

**【考察】** LAB SA の反応には, 抗体の交差反応が関与していることから, LAB SA の対応抗原の蛍光値と抗原抗体反応の強さとは, 相関しない場合があることが示唆された。それぞれの反応性は抗体の持つエピトープに起因し, 対応抗原の蛍光値が低い抗体であっても広範囲に交差反応性を認める場合には, 強い抗原抗体反応を示す可能性が高く, 安易な Cut Off 値の設定は危険であると考えられる。

## 6. BMT 後, ドナー由来 HLA 抗体により 血小板輸血不応となった一例

○万木 紀美子<sup>1)</sup>, 芦原 英司<sup>1)</sup>, 菱澤 方勝<sup>2)</sup>, 菱田 理恵<sup>1)</sup>, 丹羽 紀実<sup>1)</sup>, 竹川 良子<sup>1)</sup>,  
西澤 正俊<sup>2)</sup>, 近藤 忠一<sup>2)</sup>, 平位 秀世<sup>1)</sup>, 石川 隆之<sup>2)</sup>, 前川 平<sup>1)</sup>

京都大学医学部附属病院輸血細胞治療部<sup>1)</sup>, 京都大学医学部附属病院血液腫瘍内科<sup>2)</sup>

**【はじめに】** 同種造血幹細胞移植や固形臓器移植後, ドナー由来の B 細胞により産生された赤血球抗体により溶血性貧血を発症することが報告されている。今回我々は BMT 後にドナー由来の B 抗体により溶血性貧血を発症し, 同時期に血小板輸血不応状態をきたした患者よりドナー由来の HLA 抗体を検出したので報告する。

**【症例】** 61 歳, 男性 (B 型 Rho 陽性)。2007 年 12 月に MDS (RAEB-1) と診断。2009 年 8 月 7 日 HLA-DR アリルレベル 1 座不一致の骨髓バンクドナー (O 型 Rho 陽性) より BMT を施行。Day+12 より溶血性貧血を発症し, 時期を同じくして血小板輸血不応状態となった。

**【方法】** Day+4 および血小板輸血不応状態となった day+12, day+41 の患者血清において Luminex 法にて HLA 抗体の測定を行った。また, 溶血の原因となった B 抗体と, 溶血には関与しないが A 抗体の力価の推移を BMT Day-4~+50 の間測定した。

**【結果】** Day+4 では HLA 抗体陰性であったが, day+12 には高力価の HLA 抗体を検出し, day+41 には高力価かつ新規の HLA 抗体が確認された。B 抗

体は Day+12 に検出され Day+30 にはほぼ消失した。A 抗体は患者本来の力価に比べ Day+10 より上昇が認められ Day+20 にピークとなり Day+50 においても力価の低下は殆ど認められなかった。

**【考察】** 患者は輸血歴が無く, day+4 での HLA 抗体は陰性で血小板輸血効果があり, day+12 に検出した HLA 抗体はドナー由来の抗体と思われる。また, 患者 B 型赤血球の溶血を引き起こしたドナー由来の B 抗体は day+41 には検出限界にまで低下した。しかし HLA 抗体は day+41 にさらに広範囲に反応するようになっていた。B 抗体は患者血球や組織に発現する B 抗原により消費され減少したと思われるが, HLA 抗体は長期にわたり残存するものと考えられた。本症例ではドナー B リンパ球の活性化により生着前の血小板補充療法が必要な時期に HLA 抗体が産生されランダム血小板の輸血効果が得られなくなった。移植後にドナー由来の赤血球抗体や血小板抗体が産生された報告は認めるが, HLA 抗体が産生された報告はなく, ドナー由来の HLA 抗体が出現する可能性についても注意を払うことが必要と思われる。

## 7. 同種造血幹細胞移植後，ドナー由来および輸血由来の HLA 抗体が検出された一例

○小田原 聡一<sup>1)</sup>，谷口 享子<sup>1)</sup>，吉原 哲<sup>1)</sup>，池亀 和博<sup>1)</sup>，海田 勝仁<sup>1)</sup>，  
岡田 昌也<sup>1)</sup>，小川 啓恭<sup>1)</sup>，丸屋 悦子<sup>2)</sup>，佐治 博夫<sup>2)</sup>

兵庫医科大学血液内科<sup>1)</sup>，HLA 研究所<sup>2)</sup>

**【症例】** 34歳女性。2008年12月24日に急性リンパ性白血病を発症（MLL-AF4融合遺伝子），化学療法抵抗性であったため，HLA半合致移植目的で兵庫医科大学血液内科紹介入院となった。2009年5月22日にHLA2座不一致の娘より同種末梢血幹細胞移植を施行。移植前検査でレシピエントにClassI，ClassIIに対するHLA抗体が検出され，ClassIIはDSAであったため，抗体の除去目的で移植前day-18よりBortezomibを投与した。これによる，抗体強度の低下は軽度にとどまった。移植後好中球は速やかに生着（day12）し，急性GVHDはgradeI（皮疹と下痢）と軽度であったが，day60の骨髓検査でMLL-AF4の融合遺伝子が検出され，白血病細胞の残存が確認されたため，2009年8月3日にHLA1座不一致の同胞より同種末梢血幹細胞移植を施行。好中球は速やかに生着（day12）したが，GVHDとしての重度の角膜上皮細胞障害と口腔粘膜障害が出現し治療に難

渋した。移植後の患者血清中のHLA抗体を確認したところ，移植前より患者自身が有していたHLA抗体に加えて，second donorがもつHLA抗体が移植後2週目より強く検出され，またこれらは長期にわたり残存した。ドナー由来のHLA抗体はその後緩やかに減少していったが，それに伴い角膜上皮細胞の炎症や口腔粘膜障害の炎症は沈静化した。さらに，輸血由来と考えられるHLA抗体の一時的な出現を観察した。

**【考察】** 造血幹細胞移植後のドナー由来HLA抗体の動態については現在まであまり報告されておらず，またこれらがレシピエントの生体内において免疫系にどのように関与するのかあまり知られていない。本症例ではドナー由来のHLA抗体がGVH反応に寄与している可能性が示唆され，今後ドナー由来HLA抗体に注目していく必要があると考えられ，文献的考察を加えて報告する。

(13:50~16:00)

## シンポジウム

### 『臓器移植の将来の展望 —HLA の医療への関与—』

座長：谷 慶彦 (大阪府赤十字血液センター)  
芦田 隆司 (近畿大学)

- 1) 最近の腎移植における HLA の意義  
大阪中央病院 泌尿器科 市丸直嗣
- 2) 肝臓移植  
朝日大学歯学部附属村上記念病院 外科 江川裕人
- 3) 心臓移植と HLA  
大阪大学医学部附属病院 移植医療部 福寫教偉
- 4) 造血幹細胞移植  
京都大学医学部附属病院 血液・腫瘍内科 一戸辰夫
- 5) ペプチドワクチン —WT1 ペプチド癌ワクチンをモデルとして—  
大阪大学大学院医学系研究科 呼吸器・免疫アレルギー内科学 岡 芳弘

# 1. 最近の腎移植における HLA の意義

市丸 直嗣<sup>1)3)</sup>, 高原 史郎<sup>2)</sup>

大阪大学大学院医学系研究科器官制御外科学 (泌尿器科)<sup>1)</sup>,  
大阪大学大学院医学系研究科先端移植基盤医療学<sup>2)</sup>, 大阪中央病院泌尿器科<sup>3)</sup>

臓器移植において臓器不足の問題は年々世界中で顕在化してきており, ドナーの掘り起こしや適応拡大が試みられている。本邦では 1989 年から本格的にスタートした ABO 不適合腎移植領域においては, ABO 血液型と腎移植後拒絶反応のメカニズムの解明やその対策が精力的に行われた結果, 現在では ABO 不適合腎移植における拒絶反応はほぼ克服され, ABO 適合腎移植と移植腎生着率は遜色ない。そして本邦では生体腎移植のうち約 2 割が ABO 不適合腎移植となるほど急速に普及し, 日本は世界最多の ABO 不適合腎移植実施国となった。

ABO 不適合腎移植の場合とは異なり, 抗 HLA 抗体による抗体関連型拒絶反応は現在でも移植腎生着率に大きく影響する重要な課題である。臓器移植後の拒絶反応における HLA の重要性は移植臓器により異なるが, 腎移植領域では従来から HLA の拒絶反応における役割は非常に重要であることが知られていた。近年の抗 HLA 抗体検査の進歩により従来では検出できなかった微量な抗体の有無が検出できるようになり, また single antigen まで抗体検査が詳細にできるようになってきた。その結果, 従来は原因不明

の拒絶反応あるいは移植腎機能低下とされた症例の中で, 抗 HLA 抗体による拒絶反応の症例が多く含まれていることがわかってきた。

本邦の通常の腎移植においては, 超急性拒絶反応の回避を目的として腎移植前に抗 HLA 抗体を一度調べるのみである。腎移植後の抗 HLA 抗体検査には保険適応がないため, 移植後に産生される抗 HLA 抗体については十分な検討がなされていない。当科において腎移植後に新規に産生される抗 HLA 抗体 (*de novo anti-HLA antibody*) の頻度を検討した結果, 腎移植後 1 年の時点で 10% 強の患者に *de novo anti-HLA antibody* が産生されていた。また腎生検で慢性拒絶反応が証明された患者の多くで, 抗 HLA 抗体の関与が示された。

今後の腎移植において, 腎移植前だけでなく腎移植後の抗 HLA 抗体の制御はますます重要になってくると思われる。従来の血漿交換や IVIG に加えて, リツキシマブやボルテゾミブなど新規薬剤の使用経験も徐々に報告されるようになってきた。腎移植における近年の抗 HLA 抗体対策についてもその概略を述べる予定である。

## 2. 肝臓移植

江川 裕人

朝日大学村上記念病院 外科

肝臓移植における HLA の意義は生体肝移植において一層重要となる。血縁特に親子間の臓器提供においては、ドナーの HLA がホモである場合に GVHD が合併する危険がある。拒絶反応は生じないので術後早期は肝機能は安定するがその後免疫抑制が減量される時期に発症する。救命はきわめて困難であり、予防が最善の策である。原則禁忌としている。脳死移植ではまず起こりえないことで日本の脳死移植においてもドナーの HLA 検査は必須ではない。しかし、今回の脳死移植法改正において親族への優先提供が行われることになり、GVHD 予防のために HLA をしらべてホモの場合は提供しないことになっている。次に問題となるのがドナーに対する抗 HLA 抗体である。欧米ではいわゆるクロスマッチ陽性が肝移植に及ぼす意義について一定した見解がなかった。生体肝移植では胆道閉鎖症症例が主な対象であった時代は明らかな影響を認めなかったが、成人症例が増え且つ手術手技が安定し外科的な合併症がほぼ克服されるようになると抗 HLA 抗体の影響が浮き上

がってくるようになった。これまでに京都大学から術前クロスマッチ陽性が術後生存率あるいは在院死亡率に有意に影響することが報告された。シングルビーズ法により HLA 抗体の質と量を定量的に評価することが可能になり、今後、脳死移植のシステムにも組み込んでいく必要があると考える。ただ、生体肝移植では夫に妻が臓器提供する場合、妊娠により感作されていることが多く、さらに疾患が原発性胆汁性肝硬変のように自己免疫疾患の場合その危険は一層高まる。この場合子供も当然父親の HLA を半分受け継ぐので注意が必要である。さらに術後も抗ドナー抗体が陽性になることがある。小児における術後クロスマッチ陽性症例の肝生検標本の組織免疫学的検討から特有の組織所見と予後との因果関係が明らかとなり術前検査のみならず術後のフォローも重要と考えられた。さらに、長期成績向上のためには、術前・術直後だけでなく、長期経過例における抗 HLA 抗体の研究が重要となる。

## 3. 心臓移植と HLA

福寫 教偉

大阪大学移植医療部

一般に急性拒絶反応といえば細胞性拒絶反応をさすが、心移植の場合、液性因子である抗体が移植心を障害する抗体媒介拒絶反応 (antibody mediated

rejection; AMR) も稀ではない (約 3-15%)。

AMR はドナー抗原 (多くは組織適合性抗原: HLA) に対する抗体、マクロファージや細胞障害性

Tリンパ球が移植心の毛細血管を傷害することにより発症し、わが国で心臓移植を受けた69例中5例に発症している。わが国の心臓移植の場合には、待機期間が長く、左心補助人工心臓(LVAS)装着歴、開心術歴、輸血歴がある患者が多い。そのため移植前に、自己以外のHLAを初めとする様々な抗原に接触し、抗HLA抗体などを持っている症例が多い。そのため待機中に、他人のリンパ球と患者血清を反応させ、何%の人のリンパ球に対して殺傷性を持つか(Panel reactive antibody (PRA) 検査)を行っている施設が多い。移植前にPRAの高い症例は、たとえドナーとの交差試験が陰性でも、AMRを発症しやすいといわれているので、AMRを念頭に置いた移植後管理が重要である。AMRは移植心冠動脈硬化症(Tx-CAD)の頻度を増加させるという報告も多く、遠隔期まで注意深い観察が必要である。

細胞性拒絶反応の診断基準は、国際心肺移植学会(ISHLT)が推奨する組織学的診断基準を用いているが、AMRは診断が難しく、施設によって違っている。一般的には虚血の影響が取れた以降に血行動態が破綻するような心不全をきたした場合に、ISHLTの示すような組織学的所見が認められた場合にAMRと診断される。

組織学的には、心筋生検のHE染色で血管内皮細胞の膨化、血管周囲の浮腫、細胞浸潤を認めるが、HE染色のみで判定することは困難である。免疫組織学的に、ヒトIgG, IgM, C3, C4などの補体を染色

すると、血管・心筋細胞が染色されることもあるが、必ずしも染色されるとは限らない。近年他の臓器の移植と同様、C4d, C3d, C1qの染色や、CD68陽性マクロファージが有用であると報告され、HE所見と免疫染色を用いたAMRの診断基準が提案された。ドナーリンパ球をドナー心摘出時に採取した場合には、ドナーリンパ球を用いてflowcytometryを行うことにより、患者血清にドナー特異的抗体があるか否かを同定可能である。ドナーリンパ球がない場合には、移植後にPRA検査を行い、PRA値が高値になっている場合が多いので、その値を参考にしながら診断・治療を行う。

AMRを発症した場合には、細胞性拒絶反応の場合とは異なり、ステロイドパルスや抗胸腺細胞抗体製剤が無効である場合が多い。従って移植後急性期に心機能低下・心嚢液貯留があり、心筋生検で細胞性拒絶反応を疑わせる所見が見られない場合には、液性拒絶反応を考えて、血漿交換を行うべきと考える。一般的にはアルブミン製剤で血漿を置換するが、止血機能などが不良な場合には新鮮凍結血漿を用いる。これと同時に抗体産生を抑制するために、ステロイドパルスや抗胸腺細胞抗体製剤を併用することが多い。これでも無効な場合には、抗CD20抗体製剤<sup>12)</sup>やシクロフォスファミド(CP)を使用する場合もある。

シンポジウムにおいては、事例を交えてAMRについて説明する予定である。

## 4. 造血幹細胞移植

一戸 辰夫

京都大学医学部附属病院 血液・腫瘍内科

造血幹細胞移植におけるHLA適合性の臨床的意義に関しては、これまで多くのことが語られてきた。しかし、HLAはT細胞による自己・非自己の識別目印として機能するのみならず、液性免疫応答の標的

種抗原でもあり、同時にNK細胞の機能調節にも関与していることを想起すると、造血細胞移植におけるHLAのまだ十分に解明されていない一面が浮かび上がってくる。

最近となって、さい帯血移植・HLA 半合致移植などの HLA 不適合幹細胞ソースの利用機会の増加に伴い、造血細胞移植領域においても、HLA その他の同種抗原に対する液性免疫応答の臨床的意義への関心が高まりつつある。また蛍光ビーズ法などのハイスループット解析技術の普及に伴い、HLA 抗体陽性のレシピエントに対しても事前に HLA 抗体の特異性を検索しておけば、virtual crossmatch によって HLA 抗体との反応性を有しないと推測される幹細胞ソースを選択することが可能になっている。一方、移植後には、ドナー免疫担当細胞に由来する HLA 抗体の産生が見られることが知られているが、その臨床的意義についてはほとんど明らかにされていない。

NK 細胞受容体としての HLA の役割に関しては、近年、特に HLA-C に焦点を当てた多くの研究が行われている。これまでに得られている知見に基づくと、十分なコンセンサスの形成には至っていないものの、KIR2DL リガンドとしての HLA-C の不適合

は、T 細胞が稀少な環境では GVL 効果に寄与する可能性があるものの、T 細胞除去を用いない一般的な骨髄移植においては、むしろ急性 GVHD の増悪因子になることが知られるようになりつつある。一方、KIR2DL と並ぶ主要な NK 細胞抑制性受容体である CD94/NKG2A は、非古典的 HLA クラス I 分子である HLA-E をそのリガンドとする。HLA-E は古典的 HLA クラス I 分子と異なり、 $\alpha 2$  領域に存在する 107 番目のアミノ酸置換 (Arg・Gly) 以外の多型には著しく乏しく、最近、レシピエントの HLA-E 遺伝子型が HLA-E\*0103 (Gly107) の homo 接合である場合、急性 GVHD の発症リスク並びに治療関連死亡のリスクが低下するという興味深い報告が複数のグループから行われている。

これらの新知見を通じて、造血幹細胞移植のドナー選択における HLA 領域遺伝子の適合性への配慮はますます重要性を増しており、さらなる臨床データの蓄積と解析が求められている。

## 5. ペプチドワクチン —WT1 ペプチド癌ワクチンをモデルとして—

岡 芳弘

大阪大学大学院医学系研究科 呼吸器・免疫アレルギー内科学

癌細胞内に存在する癌抗原はプロセッシングと呼ばれるメカニズムによりペプチドに断片化され、HLA class I 分子と結合し「ペプチド/HLA class I 分子」複合体として癌細胞表面に提示される。その「ペプチド/HLA class I 分子」複合体は、その複合体を特異的に認識する T 細胞レセプター (TCR) を持つ CD8 陽性細胞障害性 T 細胞 (cytotoxic T lymphocyte; CTL) に認識され攻撃され得る。これが腫瘍免疫による腫瘍攻撃の原理であり、また、癌ワクチンとは、腫瘍抗原由来ペプチドを投与することによりこの抗腫瘍免疫反応を誘起するものである。し

たがって、ペプチド癌ワクチンのデザイン・創薬には、それぞれの HLA class I 分子に結合し細胞表面に提示される癌抗原ペプチドを同定することが必須となる。

一方、我々は、WT1 遺伝子 (Wilms' tumor gene) 産物である WT1 タンパクを標的とした抗腫瘍免疫療法、つまり WT1 ペプチド癌ワクチン療法の開発を、世界に先駆けてすすめてきた。WT1 遺伝子は、①癌遺伝子としての機能を持ち癌の形成や癌細胞の機能維持に重要な働きを果たすこと、および、②多くの種類の悪性腫瘍で発現がみられること、により、す



ぐれた癌抗原と考えられる。現在までに、我々を含めたいくつかの研究室により、HLA-A\*2402 (日本人に最多の HLA class I タイプ) や HLA-A\*0201 (白人に最多の HLA class I タイプ) などに結合する WT1 ペプチドが同定されている。そして、実際に臨床試験として WT1 ワクチンが種々の癌患者に投与され、腫瘍縮小や長期生存などの臨床効果が示されて

いる。

今回機会をいただいた発表では、WT1 ワクチンをモデルとしたペプチド癌ワクチンの考案やその作用メカニズムを述べ、さらに、実際に WT1 ワクチンにより治療された癌患者の臨床効果やそれのもとになる WT1 特異的免疫応答の誘起についても自験例を中心に提示したい。

(16:10~17:10)

## 特別講演

座長：永尾 暢夫  
(神戸常盤大学)

『疾患と HLA: ゲノム全域探索の視点から』

徳永 勝士  
東京大学医学系研究科人類遺伝学分野

## 疾患とHLA: ゲノム全域探索の視点から

徳永 勝士

東京大学医学系研究科人類遺伝学分野

近年、ゲノム全域に分布する数十万種ものSNPsを並列解析する技術の出現などにより、さまざまな多因子病の発症や重症化に関わる遺伝子、あるいは薬剤・治療応答性に関わる遺伝子の解明が加速化されている。代表的な過眠症であるナルコレプシーについて、我々はゲノムワイド関連解析(GWAS)を実施し、まず6番染色体上のHLA領域、特にHLA-DQB1遺伝子近傍SNPsの極めて強い関連( $p < 10^{-45}$ )を確認し、また新規感受性領域CPT1B/CHKBを同定した(Miyagawa *et al.* Nat Genet 2008)。さらにMignotらの国際共同グループによるGWASに参加し、新規感受性遺伝子T cell receptor  $\alpha$  (TCRA)を報告した(Hallmayer *et al.* 2009)。類縁疾患である真性過眠症(essential hypersomnia)においても、HLAとCPT1B/CHKBがともに関連することや(Miyagawa *et al.* PLoS ONE 2009)、HLAとTCRAの相互作用(Miyagawa *et al.* J Hum Genet 2009)を見出した。これらの結果は、自己免疫など少なくとも2つの経路が発症に関与することを示唆する。

我々はまた、日本糖尿病学会1型糖尿病部会においてGWASを実施しており、HLA領域との強い関

連( $p < 10^{-10}$ )を認めた。現在HLA以外の感受性遺伝子の同定を目指して2次スクリーニングを実施中である。急性型、緩徐進行型、劇症型の3つの臨床亜型に分け、HLA遺伝子群およびHLA領域のnon-HLA遺伝子群について関連解析した結果も紹介したい(Kawabata *et al.* Diabetologia 2009)。昨年、東大医科研グループがB型慢性肝炎とHLA-DPA1/-DPB1の関連を報告した(Kamatani *et al.* Nat Genet 2009)。我々も肝炎の多施設共同研究班においてGWASを担当しており、同様の結果を得てさらに詳細な解析を続けている。

我々も参加したPan Asian SNP Consortiumがアジアの73集団、約1,900人について5万種余りのSNPsを解析した結果、これらの集団の遺伝学的関係が民族学・言語学的分類および地理学的分布とよく対応することや、東南アジアから東アジアへ向かう遺伝的多様性の勾配が明らかとなった(Science 2009)。これまでに報告してきたアジア諸集団におけるHLA遺伝子群の多型解析結果とも比較してみた。