

MHC

日本組織適合性学会誌

Major Histocompatibility Complex

Vol. 17 No. 2, 2010

Contents

日本組織適合性学会からのお知らせ 組織適合性技術者認定制度委員会・部会名簿 (2010) 訂正版	79
HLA 標準化委員会からのお知らせ HLA タイピング結果のアリル表記法と結果報告の原則 (2010 年度版)	81
第 19 回日本組織適合性学会大会プログラム	
ご案内	92
特別講演, 教育講演	117
シンポジウム	129
一般口演発表	149
一般ポスター発表	157
第 9 回日本組織適合性学会・近畿地方会のご案内	183
[MHC 誌総説シリーズ「疾患と組織適合性」] 第 4 回 難治性動脈炎と HLA	木村 彰方 185
日本組織適合性学会誌 MHC 投稿規定	197
編集後記	200

● Contents ●

日本組織適合性学会誌 第 17 巻第 2 号 平成 22 年 8 月 10 日発行

日本組織適合性学会からのお知らせ

組織適合性技術者認定制度委員会・部会名簿 (2010) 訂正版..... 79

HLA 標準化委員会からのお知らせ

HLA タイピング結果のアリル表記法と結果報告の原則 (2010 年度版) 81

第 19 回日本組織適合性学会大会プログラム

ご案内 92

特別講演, 教育講演 117

シンポジウム 129

一般口演発表 149

一般ポスター発表 157

第 9 回日本組織適合性学会・近畿地方会のご案内 183

[MHC 誌総説シリーズ「疾患と組織適合性」]

第 4 回

難治性動脈炎と HLA 木村 彰方 185

日本組織適合性学会誌 MHC 投稿規定 197

編集後記 200

Major Histocompatibility Complex

Official Journal of Japanese Society for Histocompatibility and Immunogenetics

JSHI

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 京都大学医学部附属病院血液腫瘍内科
江川 裕人 朝日大学村上記念病院外科
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 医誠会病院腎臓内科

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 藤田保健衛生大学医学部臓器移植再生医学講座
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

組織適合性技術者認定制度委員会・部会名簿(2010)訂正版

訂 正: MHC Vol. 17 No. 1 で掲載致しました「組織適合性技術者認定制度委員会・部会名簿(2010)」において、組織適合性技術者認定制度委員会の名簿に誤りがありました。正しくは以下のとおりです、謹んで訂正し致します。

委 員: 石川 善英, 猪子 英俊, 太田 正穂, 木村 彰方, 酒巻 建夫, 佐治 博夫,
小林 賢, 徳永 勝士, 成瀬 妙子, 西村 泰治

組織適合性技術者認定制度委員会・部会名簿 (2010)

組織適合性技術者認定制度委員会

委員長： 田中 秀則

副委員長： 中島 文明

委員： 石川 善英, 猪子 英俊, 太田 正穂, 木村 彰方, 酒卷 建夫, 佐治 博夫,
小林 賢, 徳永 勝士, 成瀬 妙子, 西村 泰治

資格審査部会

部会長： 小林 賢

副部会長： 成瀬 妙子

部員： 柏瀬 貢一, 中島 文明

教育部会

部会長： 西村 泰治

副部会長： 成瀬 妙子

部員： 太田 正穂, 小河原 悟, 木村 彰方, 小林 賢, 酒卷 建夫, 佐治 博夫,
佐田 正晴, 徳永 勝士, 中島 文明, 平山 謙二, 丸屋 悦子

試験問題検討部会

部会長： 太田 正穂

副部会長： 石川 善英

部員： 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, 屋部登志雄

QCワークショップ部会

部会長： 田中 秀則

副部会長： 成瀬 妙子, 副部会長： 中島 文明

抗体-QC 試料担当： 中島 文明, DNA-QC 試料担当： 安波 道郎

造血幹細胞移植： 森島 泰雄, 臓器移植： 佐藤 壯, 輸血： 高 陽淑

部員： 太田 正穂, 木村 彰方, 佐田 正晴, 橋口 裕樹, 宮崎 孔, 山本 賢

HLA 標準化委員会からのお知らせ

HLA タイピング結果のアリル表記法と結果報告の原則 (2010 年度版)

日本組織適合性学会 HLA 標準化委員会
(2010 年 4 月 20 日改定)

はじめに

WHO の Nomenclature Committee for Factors of the HLA System では、1987 年から HLA 分子をコードする HLA アリルを識別するために、4 桁の数字による命名規則が施行され、2002 年には、4 桁での管理が困難になり HLA-A*02 群を A*92 で、HLA-B*15 群を B*95 で管理することとなった。しかし近年のアリル増加に伴い、他の抗原群も 2 桁での管理が困難になったことから、2010 年 4 月から HLA アリルの命名規則を変更することを発表した。

1987 年以降の命名規則では、固定した桁数に数字を割り当てて各アリルを区別していたが、今回の変更では、“:” (コロン) を用いて HLA アリルを規定する数字の表記区域を 4 つに分けることにより、固定した桁数の制限を取り除いた (新たな HLA アリル命名規則、別添を参照)。日本組織適合性学会 HLA 標準化委員会では、今回の命名規則の変更に伴い「検査結果記載法と結果報告書表記法およびアンビギュイティの取扱いの原則」(2003 年度版) を「HLA タイピング結果のアリル表記法と結果報告の原則」(2010 年度版) に改定した。

なお、遺伝子命名の国際基準では、遺伝子名およびアリル名をイタリック体で表記することになっているが、本原則では慣例に従い普通体で表記することとする。

I. 新アリル命名規則での「:」(コロン) で区分された領域の名称

新アリル命名規則で「:」(コロン) により区切られた 4 種類の区域の本原則での名称およびそれらの規定する内容を以下のとおりとする。

- ・第 1 区域: 関連する血清学的 HLA 型あるいはアリルグループによりアリルを判別する領域 (例: A*02, A*03, A*11, C*03 等)
- ・第 2 区域: 同一の血清学的 HLA 型あるいはアリルグループ内で、アミノ酸変異を伴うアリル (サブタイプ) を判別する領域 (例: A*02:02, A*02:04, A*02:07 等)
- ・第 3 区域: アミノ酸変異を伴わない塩基置換 (同義置換: Synonymous DNA substitution) が認められるアリルを判別する領域 (例: A*02:01:02, A*02:01:03, A*02:01:04 等)
- ・第 4 区域: HLA 分子をコードする遺伝子領域外での塩基置換を伴うアリルを判別する領域 (例: A*02:01:01:01, A*02:01:01:02L, A*02:01:01:03 等)

II. アンビギュイティ (ambiguity) の結果表記について

HLA DNA タイピング結果で判別出来ないアリルが 2 種類以上存在する場合 (ambiguity) の表記は、以下のとおりとする。

1. 第 1 区域に異なるアリルが複数存在する場合

- 1) 第 1 区域で判別出来ないアリルが複数存在する場合、最も数字の小さい第 1 区域のアリルを記し、その後に「/(スラッシュ)」を入れ表記する。但し、第 1 区域で判別出来ないアリルが複数存在する場合の表記

法は、原則として用いない。

例：第1区域で判別出来ないアレルが2種類の場合「HLA-DRB1*15/16」、3種類の場合「HLA-DRB1*08/11/12」と表記する。

- 2) 第2区域で判別が出来ないアレルが複数存在する場合、アレルを第2区域まで記し「/(スラッシュ)」でつなぐ。

例：アレルが2種類の場合、「HLA-DRB1*15:01/16:01」と表記する。

3種類以上の場合、「HLA-DRB1*15:01/16:01/+」と表記する。

2. 第2～4区域で判別できないアレルが複数存在する場合(表1参照)

- 1) 第2区域で判別できないアレルが複数存在する場合最も数字の小さいアレルを最初に記し、その後に「/(スラッシュ)」を入れ、判別できない他のアレルの第2区域の数字のみを記す。「/(スラッシュ)」で表記するアレルは、最大3種類までとし、4種類以上の場合、最後に「/(スラッシュ、プラス)」を付記する。
- 2) 第3区域で判別出来ないアレルが複数存在する場合は、第2区域までの表記とする。
- 3) 第4区域で判別出来ないアレルが複数存在する場合は、第3区域までの表記とする。

表1 各区域で判別できないアレル数での表記法

		アレル数*		
		2種類	3種類	4種類以上
区域**	第2区域	HLA-A*02:02/04	HLA-A*02:02/04/07	HLA-A*02:02/04/07/+
	第3区域	HLA-A*02:01	HLA-A*02:01	HLA-A*02:01
	第4区域	HLA-A*02:01:01	HLA-A*02:01:01	HLA-A*02:01:01

アレル数*: 判別出来ないアレルの数, 区域**: 判別出来ないアレルの区域

3. 第1区域での組み合わせが複数存在し、それらが判別できない場合は、代表的なアレルに「//+(スラッシュ、スラッシュ、プラス)」をつけて表記する。

例：HLA-B*35:01, B*51:01, HLA-B*35:11, B*51:09, HLA-B*53:01, B*78:02 という3種類の組合せで第1区域が判別出来ない場合は「HLA-B*35:01//+, HLA-B*51:01//+」と表記する。

4. HLA アレルに“P”または“G”を付記する表記

ペプチドを収容するドメインをコードする領域 (HLA クラス I は, exon2 と 3, クラス II は exon2) のアンビギュイティ (ambiguity) で, アミノ酸配列または塩基配列が同一となるものは, それぞれ最も小さい番号の HLA アレルに “P” または “G” を付記して表記する (別添「5. コードによる表記」を参照)。

III. HLA タイピング結果のアレル表記法について

1. DNA タイピングレベルでの表記

1) 低解像度 (low resolution) のタイピング法

HLA 抗原レベルの結果を目的として実施したタイピングの場合は, 第1区域でアレル表記するものとし, 第2区域でアレル表記をしない。

第1区域において判別出来ない結果の場合は, 他の試薬キットまたはタイピング法により第1区域につい

て判別することが望ましい。

2) 中または高解像度レベル (high resolution) のタイピング法

第2区域までの表記が必要である。また、第3区域でのアリの細分化が知られている場合、アリが特定できた場合のみ第3区域までアリを表記する。

2. アンビグイティ (ambiguity) のある結果の表記について

「II. アンビグイティ (ambiguity) の結果表記について」に従う。

3. ひとつのカラム (セル) にタイピング結果を表記する場合

1) ヘテロ接合でアリが検出された場合は2種類のアリを記し、それぞれを「,(カンマ)」で区切る。

例	HLA-A*24:02, HLA-A*33:03
	HLA-A*24:02/03/04/+, HLA-A*33:03/04/05/+

2) アリが1つしか検出されなかった場合^(注)は、最初に検出されたアリを書き「,(カンマ)」を付した後に「-(ハイフン)」を記す。

例	HLA-A*24:02, -
	HLA-A*24:02/03/04/+, -

4. ふたつのカラム (セル) にタイピング結果を表記する場合

1) 2種類のアリがヘテロ接合で検出された場合は、それぞれカラムにアリを記す。

例	HLA-A*24:02	HLA-A*33:03
	HLA-A*24:02/03/04/+	HLA-A*33:02/03/04/+

2) アリが1つしか検出されなかった場合^(注)は、後ろのカラムに「-(ハイフン)」を記す。

例	HLA-A*24:02	-
	HLA-A*24:02/03/04/+	-

5. HLA 遺伝子座名を記入したカラム (セル) にタイピング結果を表記する場合

結果の表記に“HLA-”を省略することが出来る。

1) 2種類のアリがヘテロ接合で検出された場合、ひとつのカラムの場合は、2種類のアリを記し、それぞれを「,(カンマ)」で区切る。ふたつのカラムの場合は、それぞれカラムにアリを記す。

例	HLA-A	HLA-A
	A*24:02, A*33:03	A*24:02 A*33:03
	A*24:02/03/04/+, A*33:02/03/04/+	A*24:02/03/04/+ A*33:02/03/04/+

2) アリが1つしか検出されなかった場合^(注)、ひとつのカラムの場合は、最初に検出されたアリを書き「,(カンマ)」を付した後に「-(ハイフン)」を記す。または、ふたつのカラムの場合は、後ろのカラムに「-(ハイフン)」を記す。

例	HLA-A		HLA-A	
	A*24:02, -		A*24:02	-
	A*24:02/03/04/+, -		A*24:02/03/04/+	-

注：ホモ接合と判定された場合、同じアリルを2つ記さず、アリルが1つしか検出されないため「- (ハイフン)」を記すことが望ましい。これは、次の6.の場合と区別するためである。また、家系調査によってホモ接合が確認されている場合には、その旨をコメント欄に記す。

6. 第1区域が同じアリルを2つ検出した場合には、同じアリル名を2つ記す。例えば、SSP法の場合「HLA-DRB1*11:01/04/06/+」と反応するプライマーセットと「HLA-DRB1*11:02/14/16/+」に反応するプライマーセットの両方に反応している場合、明らかに区別できる HLA-DRB1*11 が2つある場合 (HLA-DRB1*11 のヘテロ接合) 以下のように記す。

例	HLA-DRB1*11	HLA-DRB1*11
---	-------------	-------------

7. 判定されたアリル以外に明らかに異なるアリルの存在が疑われ、そのアリルを特定できない場合は、undefined を使用し結果を記す。この表記は望ましくないが、他の検査キットや別の方法を用いてもアリルを特定できない場合など、やむ終えない場合にのみ使用する。

例	HLA-A*24:02	undefined
---	-------------	-----------

IV. 血清学的 HLA 型の結果表記について

DNA タイピング結果から推察される血清学的な HLA 型を「HLA 型」とし、血清学検査で判定した HLA を「HLA 抗原型」と表記することとする。

1. HLA 型の推定は、WHO 命名委員会報告に従う。ただし、WHO 命名委員会で HLA 型が不明な場合でも、日本組織適合性学会 HLA 標準化委員会において「HLA 型」が確認されている場合 (別表) には、その HLA 型で表記する。

例：HLA-DRB1*04:03/05/06/+ と判定された場合に、「HLA-DR4」と表記してもよい。

2. WHO 命名委員会と日本組織適合性学会 HLA 標準化委員会の何れでも HLA 型が不明な場合は、第1区域で分類される HLA 型で表記する。その場合、備考欄に「このアリルに対応する HLA 型が判明していないため、アリル名で表記している」等の説明を付記してもよい。

3. DNA タイピング結果から第1区域に異なるアリルが複数存在する場合、これらのアリルを区別できる他の試薬キットまたは別のタイピング法を用いて、区別した後に結果として報告することが望ましい。

4. 判定されたアリルが1つで、それ以外に明らかに異なるアリルの存在が疑われるが、そのアリルを特定できない場合は、HLA 型を「undefined」と表記してもよい。

但し、この表記は望ましくなく、他の試薬キットまたは別のタイピング法を用いて、アリルを特定できない場合など、やむ終えない場合にのみ使用する。その場合、備考欄に「HLA-DR11 以外に他の HLA 型が存在する可能性があります」などの説明を付記することが望ましい。

5. HLA 分子を発現しない null アリルの場合, HLA 型を「- (ハイフン)」で表記する。

別表

アリル名	対応する HLA 型	WHO HLA 型
HLA-B*1529	HLA-B70	HLA-B15
HLA-B*5512	HLA-B55	HLA-B22
HLA-B*5603	HLA-B56	HLA-B22

新たな HLA アリル命名規則

1. 固定桁数区分からコロン区切に変更

コード・アサインメント (1~2 桁目, 3~4 桁目, 5~6 桁目, 7~8 桁目) の間に区切記号として, 半角コロン (:) を挿入する。現在, 使用されている各コードの先頭ゼロ表示は省略できない。抗原分子の発現状態を示す接尾語 (N, L, S, Q, C, A) はこれまでと同じく最後尾に付加する。

例: A*02010101 → A*02:01:01:01
 A*110101 → A*11:01:01
 A*2602 → A*26:02
 B*1526N → B*15:26N
 DRB1*15010101 → DRB1*15:01:01:01 etc

コード・アサインメントが 99 番に達した場合, 次は 100 番から続ける。例えば, A*24:99 の次は, A*24:100, A*24:101, A*24:102 と続く。

2. HLA-A*92, HLA-B*95 の廃止

- ・HLA-A*92, B*95 での表記を廃止し, 元の allele family である HLA-A*02, B*15 に戻す。
- ・アミノ酸変異に伴うアリル区分に使用していた 3~4 桁目を 101 番から対応させる。ただし, A*02:100 と B*15:100 は欠番となる。

例: A*9201 → A*02:101
 B*9501 → A*15:101 etc

3. HLA-DPB1 の表記

DPB1 は allele family を 99 番まで使い切っているため, 以前に既存のシステムの中で名前を割り当ててある DPB1 対立遺伝子座名は以下のように改名される。詳細なリストは IMGT/HLA Database に掲載されることになる。

例: DPB1*0102 → DPB1*100:01
 DPB1*0203 → DPB1*101:01
 DPB1*0302 → DPB1*102:01 etc

4. HLA-C について

HLA-C は補体系と区別するため 'w' を付加していたが, アリルについては取り除いて表記する。ただし, 抗原名表記の場合 'w' を取り除いてはならない。

例: Cw*0103 → C*01:03
 Cw*030301 → C*03:03:01
 Cw*07020101 → C*07:02:01:01 etc

5. コードによる表記

1) HLA アリルに "P" を付記する表記法

ペプチドを収容するドメインをコードする領域内 (HLA クラス I は, exon2 と 3, クラス II は exon2) の

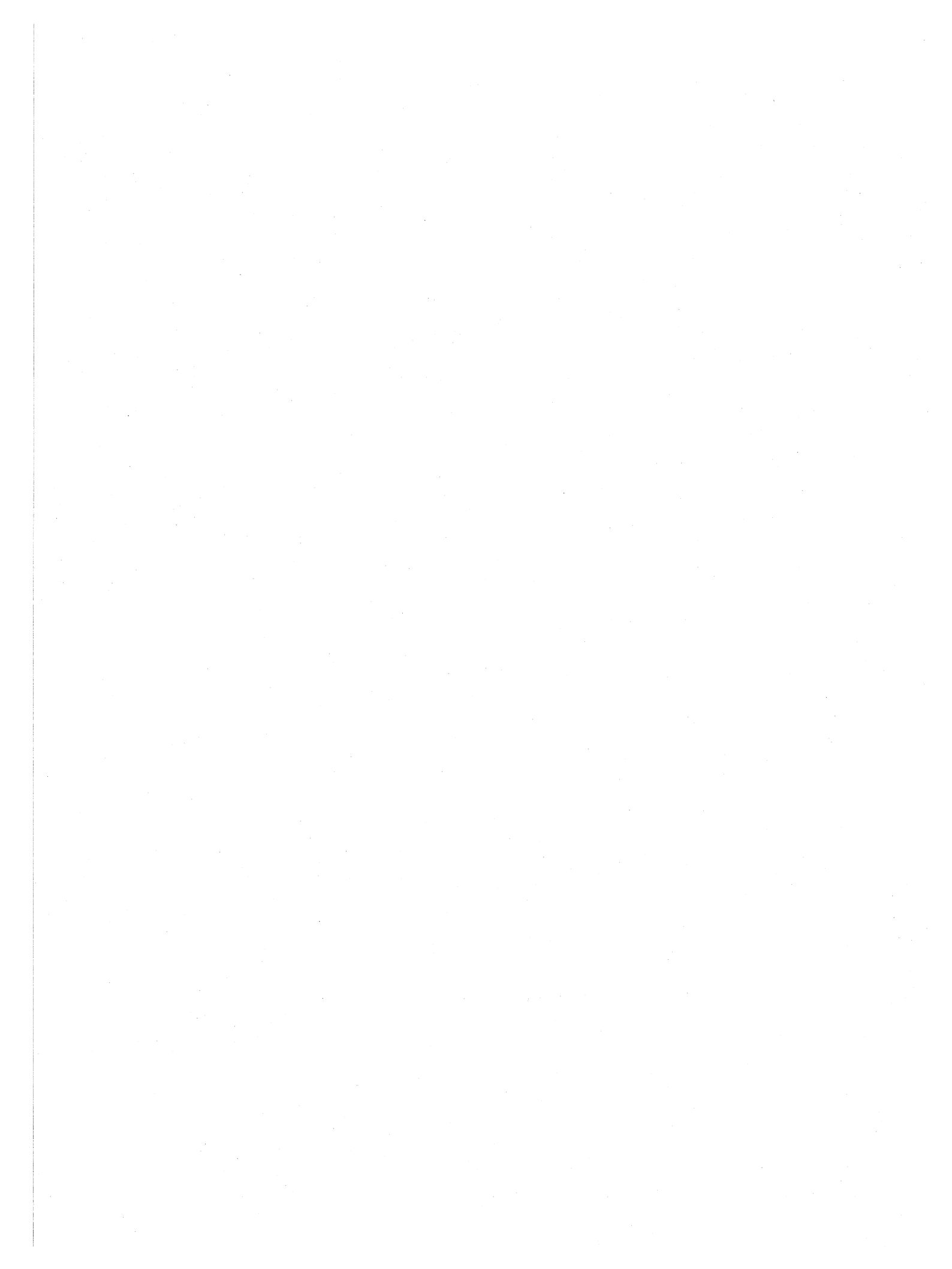
アミノ酸配列が同一となる ambiguity は、最も小さい番号の HLA アリルに “P” を付記して表す。

例: A*02:01:01:01/02:01:01:02L/02:01:01:03/02:01:02/02:01:03/02:01:04/02:01:05/02:01:06/
02:01:07/02:01:08/02:01:09/02:01:10/02:01:11/02:01:12/02:01:13/02:01:14/02:01:15/02:
01:17/02:01:18/02:01:19/02:01:21/02:01:22/02:09/02:66/02:75/02:89/02:97/02:132/02:134/
02:140 の場合、A*02:01P と表記する (“P” を付記するグループのアリルは、http://hla.alleles.org/nomenclature/p_groups.htm を参照)。

2) HLA アリルに “G” を付記する表記法

ペプチドを収容するドメインをコードする領域内 (HLA クラス I は, exon2 と 3, クラス II は exon2) の塩基配列が同一となる ambiguity は、最も小さい番号の HLA アリルに “G” を付記して表す。

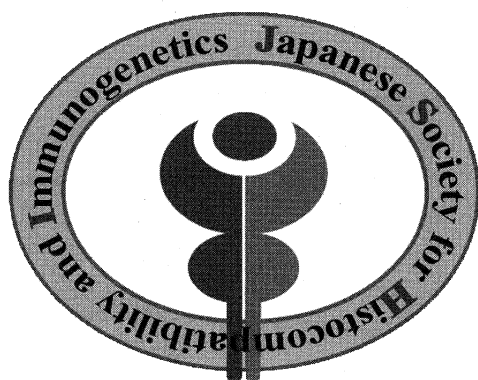
例: A*02:01:01:01/02:01:01:02L/02:01:01:03/02:01:08/02:01:11/02:01:14/02:01:15/02:01:21/
02:09/02:43N/02:66/02:75/02:83N/02:89/02:97/02:132/02:134/02:140 の場合、A*02:01:01G
と表記する (“G” を付記するアリルのグループは、[“http://hla.alleles.org/nomenclature/g_groups.html](http://hla.alleles.org/nomenclature/g_groups.html)
を参照)。



第19回 日本組織適合性学会大会

The 19th Japanese Society for
Histocompatibility and Immunogenetics
Annual Meeting

「多様性の医科学」

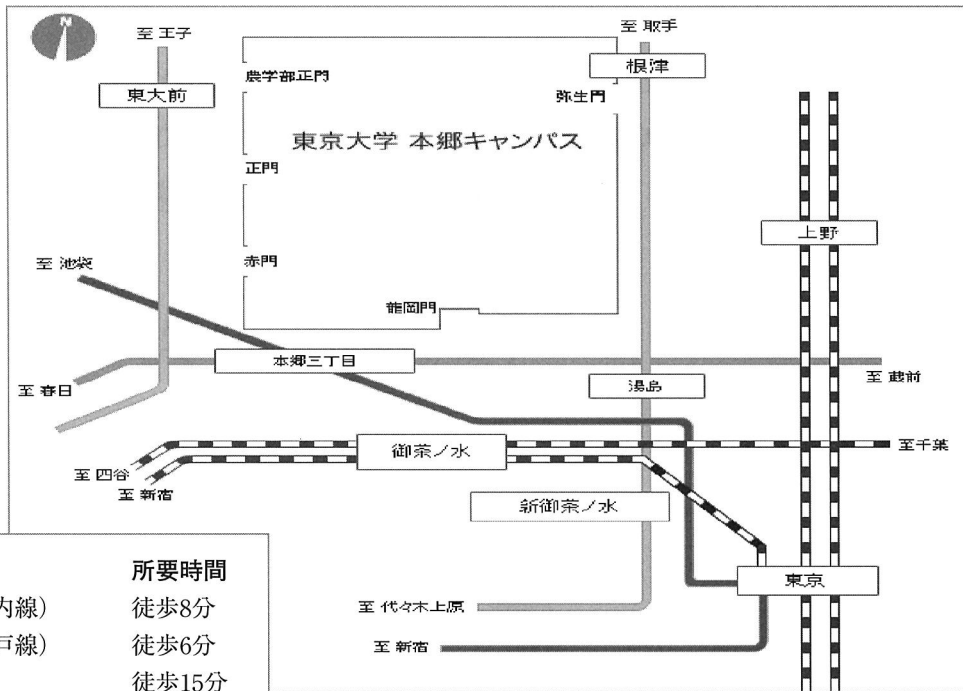


大会長 徳永 勝士 (東京大学大学院医学系研究科人類遺伝学分野)
会 期 2010年9月17日(金)～19日(日)
会 場 東京大学(本郷キャンパス) 医学部教育研究棟 13階・14階
〒113-0033 文京区本郷7-3-1
<http://www.aeplan.co.jp/hla/>

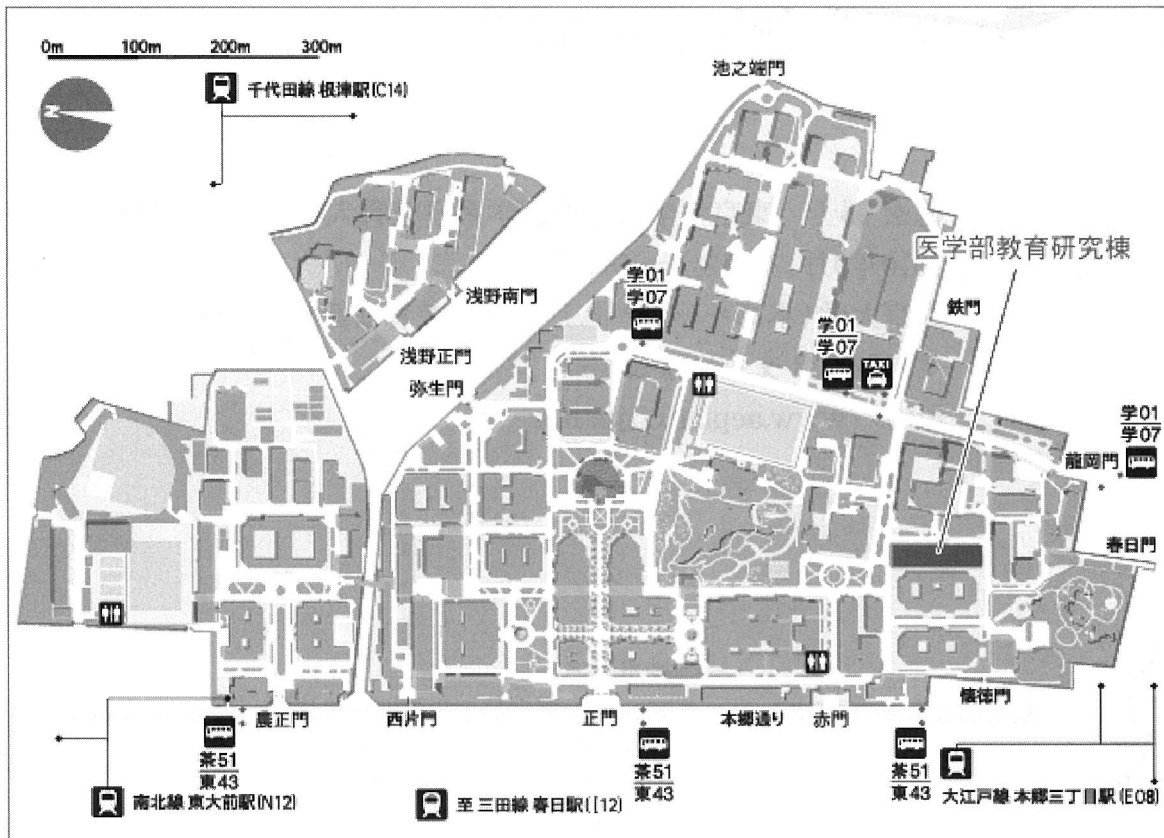
大会事務局
〒113-0033 東京都文京区本郷7-3-1
東京大学大学院医学系研究科
人類遺伝学分野

運営事務局
〒101-0051 東京都千代田区神田神保町3-2-8 昭文館ビル3F
(株式会社エー・イー企画内)
Tel. 03-3230-2744 Fax. 03-3230-2479
E-Mail: 19jshi@aeplan.co.jp

会場案内図



最寄り駅	所要時間
本郷三丁目駅(地下鉄丸の内線)	徒歩8分
本郷三丁目駅(地下鉄大江戸線)	徒歩6分
湯島駅(地下鉄千代田線)	徒歩15分



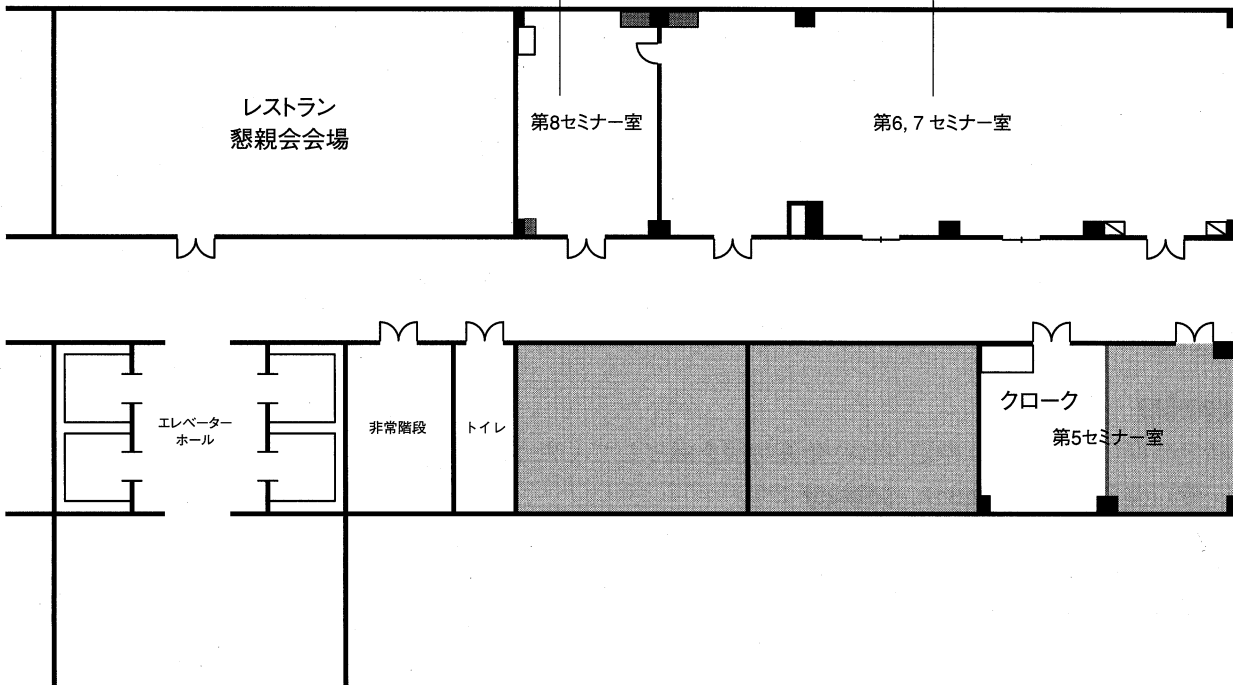
会場配置図

14 階



- 理事会 (9月17日)
- QCWS部会 (9月17日)
- 認定制度技術者試験 (9月19日)
- 認定書授与 (9月19日)
- 展示会場 & ポスター会場 (9月17・18日)
- 試験結果採点 (9月19日)
- 認定制度委員会 (9月19日)

13 階



ご案内

【学会・懇親会参加の皆様へ】

1. 参加登録

- 1) 総合受付は医学部教育研究棟 14階です。
- 2) 受付時間
 - ◆ 9月17日(金) 12:00~17:00
 - ◆ 9月18日(土) 8:30~17:00
 - ◆ 9月19日(日) 8:30~14:00
- 3) 参加費

<ul style="list-style-type: none">● 事前参加費 (2010年8月12日まで)◆ 理事・評議委員・非会員……¥10,000◆ 会員……¥8,000◆ 学生……¥5,000	<ul style="list-style-type: none">● 当日参加費◆ 理事・評議委員・非会員……¥12,000◆ 会員……¥10,000◆ 学生……¥6,000
---	---
- 4) 参加証は認定HLA検査技術者・認定組織適合性指導者の申請・更新の際に必要となります。
なお紛失の際の再発行は致しかねますのでご了承下さい。
- 5) 学会にはこの抄録号(本号)をお持ち下さい。学会期間中、総合受付にて一部¥2,000で販売もいたします。
- 6) 日本組織適合性学会への入会手続き、および年会費の納付に関しては大会会場では行なっておりません。

2. 懇親会

日 時：2010年9月18日(土) 19:00~
会 場：東京大学(本郷キャンパス) 医学部教育研究棟 13階「カポ・ペリカーノ」
参加費：一般 ¥5,000 学生 ¥3,000
当日の参加もお受け可能です。

3. クローク

場 所：医学部教育研究棟 13階 第5セミナー室
開設時間：9月17日(金) 12:30~18:30
 9月18日(土) 8:30~19:00
 9月19日(日) 8:30~15:30

【一般演者の皆様へ】

一般発表は口頭発表とポスター発表となります。ご自身の発表方法を採択通知およびプログラムにてご確認下さい。

1. 発表時間

- 1) 指定時間は、座長より指定された発表時間を厳守してください。
- 2) 一般口演発表は、**発表8分、討論2分**です。
- 3) ポスター発表は、9月18日(土) 17:30~18:50です。
奇数番号 17:30~18:10
偶数番号 18:10~18:50
となっております。

2. 口演発表

- 1) 発表の形式は全てPCプロジェクターを使用するため、発表者ご自身のノートパソコンをご持参いただきますようお願い申し上げます。

尚、事務局側ではバックアップ用にノートパソコンWindows XP(PowerPoint 2003)をご用意しております。

ご持参いただくPCについては、以下をご確認ください。

- ①スクリーンセーバー、省電力設定・パスワード等は必ず解除してください。
- ②会場には電源をご用意しますので、電源アダプターを必ずお持ちください。
- ③会場の液晶プロジェクターとご持参いただくノートパソコンとの接続は、ミニD-Sub15ピンケーブルでの接続となります。一部の機種では、ミニD-Sub15ピンケーブルとの接続に、パソコンの附属品のアダプターが必要となる場合がありますので、忘れずにご持参ください。

特にMacintoshをご使用の方は、プロジェクター接続のアダプターを必ずお持ち下さい。

- ④画面の解像度は1024×768ピクセル(XGA)となります。このサイズより大きい場合は、スライドが切れてしまいます。

- 2) 発表15分前までに講演会場前方の「PC接続席」までPCをご持参下さい。

3. ポスター発表

- 1) 会場は医学部教育研究棟 13階 第6・7セミナー室です。
- 2) ポスター発表者用のリボンをポスター掲示用のピンの容器の中に入れて起きますので、必ずご着用御願いたします。
- 3) 演題番号は事務局にてご掲示します。
- 4) 演題名、所属、氏名は演者ご自身でご用意下さい。(タテ20cm、ヨコ70cm)
- 5) ポスターパネルのサイズは、タテ180cm、ヨコ90cmです。
- 6) ポスター掲示用ピンは、ポスターパネルに設置しております。
- 7) ポスター貼付・撤去は、下記時間内にお願いたします。

ポスター掲示用ピンと一緒に演者用リボンをご用意しておりますので、発表時にご着用下さい。

また、所定時間内に撤去されていないポスターは大会事務局にて処分させていただきます。ご了承下さい。

◆ポスター貼付：9月17日(金) 13:00～

◆ポスター撤去：9月18日(土) 18:50～19:30

- 8) ポスター発表は9月18日(土) 17:30～18:50に行ないます。

奇数番号 17:30～18:10

偶数番号 18:10～18:50

にポスター発表をお願いたします。

演者は所定の発表時間帯にご自身のポスター前で待機してください。

ポスター発表では、新しい試みとして質疑・討論を活性化するためにディスカッサーを指名させていただきます。

【一般口頭発表座長の皆様へ】

1. 発表時間

- 1) 一般口演発表は、発表8分、討論2分です。

2. 口演発表

- 1) ご担当のセッション開始15分前までに講演会場 前方の「次座長席」にご着席下さい。

【お願い】

1. 発表時間、質疑応答時間を遵守してください。
2. 会場内では携帯電話の電源を切るかマナーモードにしてください。
3. 会員へのメッセージは全て掲示板で行ないます。

【ポスター発表ディスカッサーの皆様へ】

ポスター発表は9月18日(土) 17:30~18:50に行ないます。

奇数番号 17:30~18:10

偶数番号 18:10~18:50

ディスカッサー用の青いリボンを受付にご用意いたしますので、ディスカッサーをご担当される先生はご着用いただきますようお願い申し上げます。

ディスカッサーはご担当の演題に対して質疑・討論を行なってください。できる限り多くの演題に質疑を投げかけていただき、ポスター会場の討論を活性化していただきますようご協力をお願いいたします。

【シンポジウム演者の皆様へ】

1. 発表時間

- 1) シンポジウム発表者は、オーガナイザーより指定された発表時間を厳守してください。

2. シンポジウム発表

- 1) 発表の形式は全てPCプロジェクターを使用するため、発表者ご自身のノートパソコンをご持参いただきますようお願い申し上げます。

尚、事務局側ではバックアップ用にノートパソコンWindows XP (PowerPoint2003)をご用意しております。ご持参いただくPCについては、以下をご確認ください。

- ①スクリーンセーバー、省電力設定・パスワード等は必ず解除してください。
- ②会場には電源をご用意しますので、電源アダプターを必ずお持ちください。
- ③会場の液晶プロジェクターとご持参いただくノートパソコンとの接続は、ミニD-Sub15ピンケーブルでの接続となります。一部の機種では、ミニD-Sub15ピンケーブルとの接続に、パソコンの附属品のアダプターが必要となる場合がありますので、忘れずにご持参ください。
特にMacintoshをご使用の方は、プロジェクター接続のアダプターを必ずお持ち下さい。

- ④画面の解像度は1024×768ピクセル(XGA)となります。このサイズより大きい場合は、スライドが切れてしまいます。

- ⑤トラブル対策用として、発表データをCDかUSBメモリーで別途ご持参ください。

- 2) 発表15分前までに講演会場前方の「PC接続席」までPCをご持参下さい。

【シンポジウムオーガナイザーの皆様へ】**1. 発表時間**

- 1) 指定演題の発表時間はオーガナイザーに一任いたします。
- 2) ご担当のセッション開始15分前までに講演会場 前方の「次座長席」にご着席下さい。

【QCWS集会】

日 時：9月19日(日) 13:00～15:30

会 場：医学部教育研究棟 14階 講演会場

参加費：集会参加には、学会参加証（ネームカード）が必要です。QCWS事前振込されている方は、総合受付で学会参加費をお支払い下さい。集会のみの参加の方は、QCWS当日参加費 ¥1,000 をお支払いの上ご入場下さい。

QCWS参加証、参加領収書は認定HLA技術者、認定指導者の申請・更新の際に必要となります。再発行はいたしませんので紛失にご注意下さい。

【認定制度技術者・指導者筆記試験】

日 時：9月19日(日) 11:00～12:00

会 場：医学部教育研究棟 13階 第8セミナー室

【認定制度模擬試験】

日 時：9月19日(日) 11:00～12:00

会 場：医学部教育研究棟 14階 講演会場

【教育講演（認定HLA技術者講習会）】

日 時：9月19日(日) 9:00～11:00

会 場：医学部教育研究棟 14階 講演会場

テキスト代：¥1,000

参加者は総合受付にて出席確認を済ませてからご入場下さい。本講習会は事前申込制です。当日参加も可能ですが、テキスト数に余裕がある場合にのみ購入可能です。

内 容：1. HIV/AIDS感受性、抵抗性とゲノム多様性

中島敏晶（東京医科歯科大学・疾患生命科学研究部 ゲノム多様性）

2. HLA抗原エピトープを考慮したHLA抗体の解析

宮崎 孔（北海道赤十字血液センター 検査部）

3. 同種造血幹細胞移植

村田 誠（名古屋大学医学部附属病院 血液内科）

【認定制度指導者講習会】

第19回日本組織適合性学会大会中の下記、招待講演(Sponsored Lecture)、シンポジウム1～4、教育講演の合計6企画の内から4企画以上の聴講をもって、指導者新規申請および更新申請に必要な講習を受講したものを認めます。

会場入口に用意されている、受講者記帳名簿へのサインを持って受講証明といたします。

1. 招待講演 (Sponsored Lecture) : 9月17日(金) 15:30~16:20
「The first 40 years of HLA Nomenclature」
Steven G. E. Marsh (Anthony Nolan Research Institute, Royal Free Hospital)
2. シンポジウム 1 : 9月17日(金) 13:00~15:10
「多能性幹細胞を利用した医学研究のブレークスルー」
3. シンポジウム 2 : 9月17日(金) 16:20~18:30
「NKおよびクラス I 認識受容体研究の最前線」
4. シンポジウム 3 : 9月18日(土) 9:00~11:10
「MHCと疾患」
5. シンポジウム 4 : 9月18日(土) 13:00~15:20
「臓器移植における術前、術後クロスマッチ・抗体検査の現状と課題」
6. 教育講演(認定HLA技術者講習会) : 9月19日(日) 9:00~11:00
 1. HIV/AIDS感受性、抵抗性とゲノム多様性
中島敏晶 (東京医科歯科大学・疾患生命科学研究部 ゲノム多様性)
 2. HLA抗原エピトープを考慮したHLA抗体の解析
宮崎 孔 (北海道赤十字血液センター 検査部)
 3. 同種造血幹細胞移植
村田 誠 (名古屋大学医学部附属病院 血液内科)

【認定書授与の案内】

認定試験合格者ならびに更新者は9月19日(日) 14:00に掲示板に貼り出します。

認定証は 9月19日(日) 15:30~16:00 までの間に随時授与いたしますので、大会本部(第8セミナー室 13階)までお越し下さい。

【会議等日程】

1. 総会 9月18日(土) 11:10~11:50
医学部教育研究棟 14階 講演会場
2. 認定制度委員会 9月19日(日) 13:00~13:45
医学部教育研究棟 13階 第6セミナー室
3. QCWS集会 9月19日(日) 13:00~15:30
医学部教育研究棟 14階 講演会場
4. QCWS部会 9月17日(土) 18:30~19:30 13階 第8セミナー室
5. 理事会 9月17日(金) 11:30~13:00
医学部教育研究棟 13階 第8セミナー室
6. 評議員会 9月18日(土) 8:00~9:00
医学部教育研究棟 13階 第8セミナー室

【企業展示】

日 時：9月17日(金) 13:00～17:30

9月18日(土) 9:00～18:50

会 場：医学部教育研究棟 13階 第6・7セミナー室

【交通・宿泊のご案内について】

学会参加のための交通・宿泊については各自にてお手配をお願いいたします。

第19回日本組織適合性学会大会 日程表

9月17日(金)【第1日目】

会場	フロア	8:00	9:00	10:00	11:00	12:00	13:00	14:00	15:00	16:00	17:00	18:00	19:00	20:00
講演会場	14階							シンポジウム1 13:00~15:10	休憩 15:30~16:20	Sponsored Lecture 15:30~16:20	シンポジウム2 16:20~18:30 Plenary Lecture 1 16:20~17:10			
展示会場	第6+7セミナー室 13階							展示会及びポスター掲示						
部会会場	第8セミナー室 13階					理事会 11:30~13:00							QCWS部会 18:30~19:30	
クローク	第5セミナー室 13階													クローク

9月18日(土)【第2日目】

会場	フロア	8:00	9:00	10:00	11:00	12:00	13:00	14:00	15:00	16:00	17:00	18:00	19:00	20:00
講演会場	14階			シンポジウム3 9:00~11:10 Plenary Lecture 2 9:00~9:50	総会 11:10~11:50	ランチョン セミナー 12:00~12:50		シンポジウム4 13:00~15:20		一般口演 15:20~17:20				
展示会場	第6+7セミナー室 13階							展示会及びポスター掲示						
部会会場	第8セミナー室 13階											ポスター発表 奇数 17:30~18:10 偶数 18:10~18:50		
クローク	第5セミナー室 13階													クローク
懇親会	カポ・ペリカーノ 13階													懇親会

9月19日(日)【第3日目】

会場	フロア	8:00	9:00	10:00	11:00	12:00	13:00	14:00	15:00	16:00	17:00	18:00	19:00	20:00
講演会場	14階			教育講演 9:00~11:00	認定制度 技術者試験 11:00~12:00			QCWS集会 13:00~15:30						
認定試験場	14階ロビー				認定制度 技術者試験 11:00~12:00				試験結果 採点 12:00~13:00	試験結果 採点 12:00~13:00				
QCWS委員会	第8セミナー室 13階													
QCWS委員会	第6セミナー室 13階													
クローク	第5セミナー室 13階													クローク

プログラム

Sponsored Lecture 湧永製薬株式会社 9月17日(金) 15:30~16:20

座長 木村 彰方 東京医科歯科大学難治疾患研究所

SL-1 The first 40 years of HLA Nomenclature

Steven G. E. Marsh Anthony Nolan Research Institute, Royal Free Hospital

Plenary Lecture 1 9月17日(金) 16:20~17:10

オーガナイザー 八幡 真人 Singapore Institute for Clinical Sciences
屋部 登志雄 東京都赤十字血液センター

PL-1 Co-evolution of HLA class I and Killer Cell Immunoglobulin-like Receptors

Peter Parham Department of Microbiology and Immunology, School of
Medicine, Stanford University

Plenary Lecture 2 9月18日(土) 9:00~9:50

オーガナイザー 猪子 英俊 東海大学医学部
徳永 勝士 東京大学医学系研究科

PL-2 Immunogenetics of human narcolepsy

Emmanuel Mignot Stanford Center for Sleep Sciences, Stanford University

教育講演(認定制度講習会) 9月19日(日) 9:00~11:00

座長 西村 泰治 熊本大学大学院 生命科学研究所

EL-1 HIV/AIDS感受性、抵抗性とゲノム多様性

中島 敏晶 東京医科歯科大学・疾患生命科学研究所 ゲノム多様性

EL-2 HLA抗原エピトープを考慮したHLA抗体の解析

宮崎 孔 北海道赤十字血液センター 検査部

EL-3 造血幹細胞移植

村田 誠 名古屋大学医学部附属病院 血液内科

シンポジウム 1

9月17日(金) 13:00~15:10

「多能性幹細胞を利用した医学研究のブレイクスルー」

オーガナイザー 西村 泰治 熊本大学大学院 生命科学研究部
饗庭 一博 京都大学物質-細胞統合システム拠点

- S1-1 ヒトES細胞からの神経変性疾患モデル細胞の作成
饗庭 一博 京都大学 物質-細胞統合システム拠点
- S1-2 多能性幹細胞からのドーパミン産生神経誘導と霊長類モデルへの移植
高橋 淳 京都大学 再生医科学研究所 生体修復応用
- S1-3 iPS細胞を用いた免疫細胞療法の開発
千住 覚 熊本大学大学院 生命科学研究部 免疫識別学
- S1-4 iPS細胞におけるゲノム不安定性
小川 誠司 東京大学医学部附属病院 キャンサーボード がんゲノミクスプロジェクト
- S1-5 日本人HLA頻度で推計する多能性幹細胞バンクのスケールについて
中島 文明 日本赤十字社 中央血液研究所 研究開発部研究三課

シンポジウム 2

9月17日(金) 16:20~18:30

「NKおよびクラスI 認識受容体研究の最前線」

オーガナイザー 八幡 真人 Singapore Institute for Clinical Sciences
屋部 登志雄 東京都赤十字血液センター

概説 八幡 真人 Singapore Institute for Clinical Sciences

- PL-1 Co-evolution of HLA class I and Killer Cell Immunoglobulin-like Receptors
Peter Parham Department of Microbiology and Immunology, School of
Medicine, Stanford University
- S2-1 クラスI認識受容体の構造とリガンド認識
前仲 勝実 北海道大学大学院薬学研究院生体分子機能学
- S2-2 KIR遺伝子多型と感染症
平安 恒幸 大阪大学免疫学フロンティア研究センター免疫化学
- S2-3 クラスI認識受容体と造血幹細胞移植
屋部 登志雄 東京都赤十字血液センター製剤部

シンポジウム 3 「MHCと疾患」

9月18日(土) 9:00~11:10

オーガナイザー 猪子 英俊 東海大学医学部
徳永 勝士 東京大学医学系研究科

- PL-2 Immunogenetics of human narcolepsy
Emmanuel Mignot Stanford Center for Sleep Sciences, Stanford University
- S3-1 次世代シーケンサーによるHLAハプロタイプのリシーケンス
細道 一善 東海大学医学部分子生命科学
- S3-2 HLAクラスIIタンパク質の多様性
宮寺 浩子 東京大学医学系研究科人類遺伝学
- S3-3 GWASの手法による同種造血幹細胞移植の遺伝学的背景の探索
小川 誠司 東京大学医学部附属病院 キャンサーボード がんゲノクスプロジェクト

シンポジウム 4

9月18日(土) 13:00~15:20

「臓器移植における術前、術後クロスマッチ・抗体検査の現状と課題」

オーガナイザー 江川 裕人 朝日大学村上記念病院 外科
高原 史郎 大阪大学大学院医学系研究科

- S4-1 オーバービュー：世界の臓器移植における術前・術後抗体検査の実情と今後の展望
小林 孝彰 名古屋大学医学部 免疫機能制御学寄附講座
- S4-2 腎移植における術前クロスマッチ試験について
後藤 憲彦 名古屋第二赤十字病院 第二移植外科
- S4-3 膵臓・膵腎同時・膵島移植における術前、術後クロスマッチ・抗体検査の現状と課題
杉谷 篤 藤田学園保健衛生大学臓器移植再生医学
- S4-4 肝移植とHLA抗体の臨床的意義
江川 裕人 朝日大学村上記念病院外科
- S4-5 心臓移植における術前、術後クロスマッチ・抗体検査の現状と課題
福嶋 教偉 大阪大学大学院医学系研究科 分子医薬学
- S4-6 臓器移植におけるHLA抗体検査の現状と課題
- 移植前後におけるHLA抗体の意義 -
佐藤 壮 札幌北楡病院臨床検査科

ランチョンセミナー

9月18日(土) 12:00~12:50

共催：株式会社ベリタス

座長 小川 公明 (株式会社ベリタス)

- LS-1 HLA抗体とHLA様反応を認める抗体について
- LS-2 臍帯血移植前における抗体検査の現状
- LS-3 未定

会員研究発表 (口演)

口演 1

9月18日(土) 15:20~16:00

座長 森島 泰雄 愛知県がんセンター中央病院

- O-1 移植検査実務者からみた日本臓器移植ネットワーク「移植レシピエント選択基準」
○ 橋本 光男、木下 朋子、岸川 英史、西村 憲二、市川 靖二
兵庫県立西宮病院・腎移植センター
- O-2 樹状細胞を用いた CD8⁺ T 細胞活性化免疫療法における有効な免疫アジュバント
○ 伊藤 量基、兵 晃、杉本 博是、野村 昌作
関西医科大学・内科学第一講座
- O-3 HLA 抗体産生の不思議—Part II
○ 丸屋 悦子¹⁾、北脇 城²⁾、大沼 豪¹⁾、二神 貴臣¹⁾、小島 裕人¹⁾、
辻野 貴史¹⁾、林 晃司¹⁾、楠木 靖史¹⁾、吉田 喬¹⁾、河賀 泰子¹⁾、
Nori Sasaki²⁾、赤座 達也¹⁾、佐治 博夫¹⁾
1) NPO. HLA 研究所
2) 京都府立医科大学産婦人科
3) One Lambda Research II
- O-4 膵癌の免疫療法に有用な新規癌関連抗原 CDH3 (P-cadherin) の同定
○ 西村 泰治¹⁾、今井 克憲^{1, 2)}、平田 真哉¹⁾、生田 義明²⁾、原尾 美智子²⁾、
井上 光弘^{1, 2)}、角田 卓也³⁾、中川 英刀³⁾、中村 祐輔³⁾、馬場 秀夫²⁾
1) 熊本大学大学院医学薬学研究部 免疫識別学
2) 熊本大学大学院医学薬学研究部 消化器外科
3) 東京大学医科学研究所 ヒトゲノム解析センター

口演 2

9月18日(土) 16:00~16:40

座長 前田 平生 埼玉医科大学 医学部

- O-5 Multi-SNP 解析による日本人 HLA ハプロタイプの均一性の検討
○ 森島 聡子¹⁾、小川 誠司²⁾、松原 亜以子²⁾、柏瀬 貢³⁾、笹月 健彦⁴⁾、
森島 泰雄¹⁾
1) 愛知県がんセンター中央病院 血液細胞療法部
2) 東大医学部附属病院がんゲノミクスプロジェクト
3) 東京都赤十字血液センター検査部
4) 九州大学生体防御医学研究所

- O-6 Stevens-Johnson 症候群における HLA-A0206 と TLR3 遺伝子多型
 上田 真由美^{1,2)}、外園 千恵¹⁾、徳永 勝士³⁾、田宮 元⁴⁾、木下 茂¹⁾
 1) 京都府立医科大学眼科学教室
 2) 同志社大学生命医科学部
 3) 東京大学人類遺伝学教室
 4) 山形大学先端分子疫学研究所
- O-7 原爆被爆者における放射線関連胃がんリスクに対する *HLA-DRB1* と *IL-10* 遺伝子多型の複合効果
 森下 ゆかり¹⁾、林 奉権¹⁾、長村 浩子¹⁾、牧 真由美¹⁾、吉田 健吾¹⁾、
 John Cologne²⁾、今井 一枝¹⁾、楠 洋一郎¹⁾、中地 敬¹⁾
 1) 放射線影響研究所 放射線生物学/分子疫学部
 2) 放射線影響研究所統計部 (広島、日本)
- O-8 ゲノムワイドな相関解析によるパーチェット病感受性遺伝子の検索
 ○ 目黒 明¹⁾、太田 正穂²⁾、大野 重昭³⁾、Yeong Wook Song⁴⁾、望月 學⁵⁾、
 Seiamak Bahram^{6,7)}、石ヶ坪 良明⁸⁾、水木 信久¹⁾、猪子 英俊⁹⁾
 1) 横浜市立大学医学部眼科学 2) 信州大学医学部法医学
 3) 北海道大学大学院医学研究科炎症眼科学
 4) Department of Internal Medicine, Seoul National University College
 of Medicine 5) 東京医科歯科大学医学部眼科学
 6) Laboratoire d'Immunogénétique Moléculaire Humaine, Centre de
 Recherche d'Immunologie et d'Hématologie, Faculté de Médecine,
 Université de Strasbourg
 7) Laboratoire Central d'Immunologie, Plateau Technique de Biologie,
 Nouvel Hôpital Civil, Hôpitaux Universitaires de Strasbourg
 8) 横浜市立大学大学院医学研究科病態免疫制御内科学
 9) 東海大学医学部基礎医学系分子生命科学

口演 3

 9月18日(土) 16:40~17:20

座長 間 陽子 理化学研究所

- O-9 HLA-A*02:06 はぶどう膜炎合併若年性特発性関節炎の疾患感受性に関連する
 ○ 柳町 昌克¹⁾、宮前 多佳子¹⁾、原 拓磨¹⁾、菊地 雅子¹⁾、原 良紀¹⁾、
 今川 智之¹⁾、森 雅亮¹⁾、金子 徹治²⁾、森田 智視²⁾、水木 信久³⁾、
 横田 俊平¹⁾、木村 彰方⁴⁾
 1) 横浜市立大学大学院医学研究科発生成育小児医療学
 2) 横浜市立大学大学院医学研究科臨床統計学・疫学
 3) 横浜市立大学大学院医学研究科視覚器病態学
 4) 東京医科歯科大学難治疾患研究所分子病態分野

O-10 南米大陸におけるウシ MHC クラス II *DRB3* 遺伝子の頻度解析

竹嶋 伸之輔¹⁾、松本 有生¹⁾、Mariluz Arainga¹⁾、金 智潤¹⁾、宮坂 卓¹⁾、
薛光 愛¹⁾、Veronica Gabriela de la Barra²⁾、Guillermo Giovambattista³⁾、
小沼操¹⁾、間陽子¹⁾

- 1) 理化学研究所分子ウイルス学特別研究ユニット
- 2) Laboratorio y Servicios Veterinarios Valdivia Limitada
(Lavet Ltda.), Chile
- 3) Instituto de Genética Veterinaria (IGEVET), CCT La Plata
- CONICET - Facultad de Ciencias Veterinarias, Universidad
Nacional de La Plata, Argentina

O-11 実験動物アカゲザルの MHC クラス I 多様性解析

○ 成瀬 妙子¹⁾、陳 智勇¹⁾、柳田 梨紗¹⁾、山下 智子¹⁾、齋藤 祐介¹⁾、
森 一泰²⁾、保富 康宏³⁾、宮澤 正顕⁴⁾、俣野 哲朗⁵⁾、木村 彰方¹⁾

- 1) 東京医科歯科大学難治疾患研究所 分子病態
- 2) 国立感染研究所エイズ研究センター
- 3) 医薬基盤研究所霊長類医科学研究センター
- 4) 近畿大学医学部
- 5) 東京大学医科学研究所

O-12 MHC全遺伝子ホモ接合体カニクイザルの特定

○ 椎名 隆¹⁾、北 夕紀¹⁾、田中 景子¹⁾、河野 あづみ¹⁾、鈴木 進悟¹⁾、
細道 一善¹⁾、勝山 善彦²⁾、土屋 英明³⁾、小田部 耕二⁴⁾、坂本 憲吾⁴⁾、
倉田 昌明⁴⁾、野村 護⁴⁾、山中 久⁴⁾、中川 博司⁴⁾、伊藤 靖⁵⁾、
太田 正穂⁶⁾、猪子 英俊¹⁾、鳥居 隆三³⁾、小笠原 一誠⁵⁾

- 1) 東海大学医学部基礎医学系分子生命科学
- 2) 信州大学医学部薬剤部
- 3) 滋賀医科大学動物生命科学センター
- 4) 株式会社イナリサーチ
- 5) 滋賀医科大学病理学講座
- 6) 信州大学医学部法医学教室

会員研究発表（ポスター）

9月18日(土) 17:30~18:50

ポスター 1

奇数番号 17:30~18:10 偶数番号 18:10~18:50

ディスカッサー 佐治 博夫 特定非営利活動法人 HLA研究所

- P-1 HLA タイプ & スクリーンの提案：移植のロジスティックスのために
 ○ 佐治 博夫、楠木 靖史、大沼 豪、丸屋 悦子、二神 貴臣、小島 裕人、
 辻野 貴史、吉田 喬、藤井 直樹、末上 伸二、西川 美年子、赤座 達也
 特定非営利活動法人 HLA研究所
- P-2 ABO 不適合生体腎移植時のリンパ球クロスマッチで Bcell 陽性となった一例
 ○ 岡村 康子、高橋 千尋、石川 政志、酒巻 建夫
 国立病院機構千葉東病院・臨床検査科HLA検査室
- P-3 ドナー特異的 HLA 抗体 (DSA) と抗体関連型拒絶反応 (AMR) の関連性について
 ○ 橋本 光男¹⁾、木下 朋子¹⁾、岸川 英史¹⁾、惣田 哲次¹⁾、山中 和明¹⁾、
 平井 利明¹⁾、米本 佐代子¹⁾、奥野 綾子¹⁾、藤井 直彦¹⁾、西村 憲二¹⁾、
 市川 靖二¹⁾、上田 康生²⁾、樋口 喜英²⁾、野島 道生²⁾、山本 新吾²⁾
 1) 兵庫県立西宮病院 腎疾患総合医療センター
 2) 兵庫医科大学・泌尿器科
- P-4 腎移植後のドナー特異的 HLA 抗体検出の意義：HLA-DRB 抗体と慢性拒絶反応の関連
 小林 孝彰¹⁾、丸屋 悦子²⁾、丹羽 操¹⁾、小原 節子³⁾、水野 美紀子³⁾、
 黒木 聖久³⁾、片山 昭男⁴⁾、渡井 至彦³⁾、武田 朝美³⁾、佐治 博夫²⁾、
 打田 和治³⁾
 1) 名古屋大学医学部免疫機能制御学
 2) 京都HLA研究所
 3) 名古屋第二赤十字病院
 4) 増子記念病院
- P-5 生体肝移植症例における HLA 抗体の意義
 ○ 万木 紀美子¹⁾、芦原 英司^{1,2)}、菱田 理恵¹⁾、吉澤 淳³⁾、丹羽 紀実¹⁾、
 竹川 良子¹⁾、平位 秀世¹⁾、江川 裕人⁴⁾、上本 伸二³⁾、前川 平¹⁾
 1) 京都大学医学部附属病院 輸血細胞治療部
 2) 京都府立医科大学 細胞生理学
 3) 京都大学 肝胆膵・移植外科
 4) 朝日大学歯学部附属村上記念病院 外科

- P-6 HLA 不適合造血幹細胞移植後にドナー由来 HLA 抗体が検出された 3 例
○ 吉原 哲¹⁾、谷口 享子¹⁾、海田 勝仁¹⁾、池亀 和博¹⁾、岡田 昌也¹⁾、
小川 啓恭¹⁾、林 晃司²⁾、楠木 靖史²⁾、丸屋 悦子²⁾、佐治 博夫²⁾
1) 兵庫医科大学血液内科 2) HLA研究所
- P-7 造血幹細胞移植によってドナーに対する HLA 抗体の産生が刺激された 2 症例
○ 谷口 享子¹⁾、吉原 哲¹⁾、海田 勝仁¹⁾、池亀 和博¹⁾、岡田 昌也¹⁾、
小川 啓恭¹⁾、林 晃司²⁾、楠木 靖史²⁾、丸屋 悦子²⁾、佐治 博夫²⁾
1) 兵庫医科大学血液内科 2) HLA研究所
- P-8 造血幹細胞移植後に体細胞の一部がドナータイプに置き換わった一例
○ 小島 裕人¹⁾、浜之上 聡²⁾、二神 貴臣¹⁾、辻野 貴史¹⁾、林 晃司¹⁾、
楠木 靖史¹⁾、吉田 喬¹⁾、藤井 直樹¹⁾、末上 伸二¹⁾、西川 美年子¹⁾、
丸屋 悦子¹⁾、赤座 達也¹⁾、佐治 博夫¹⁾
1) NPO HLA研究所
2) 神奈川県立こども医療センター
- P-9 日本骨髄バンク登録ドナーにおける HLA-DRB1*14:54 アリルの分布
○ 清水 まり恵¹⁾、中島 文明¹⁾、田中 秀則¹⁾、盛山 芳恵¹⁾、加藤 和江¹⁾、
柏瀬 貢一²⁾、福森 泰雄³⁾、岡崎 仁¹⁾、佐竹 正博¹⁾、田所 憲治¹⁾
1) 日本赤十字社血液事業本部中央血液研究所
2) 東京都赤十字血液センター
3) 大阪府赤十字血液センター
- P-10 抑制性サイトカイン IL-10 遺伝子多型と発現量との関連
○ 中本 貴之¹⁾、平安 恒幸²⁾、東史 啓¹⁾、峯元 睦子¹⁾、柏瀬 貢一¹⁾、
小川 篤子¹⁾、高梨 美乃子¹⁾、佐竹 正博³⁾、中島 一格¹⁾、屋部 登志雄¹⁾
1) 東京都赤十字血液センター
2) 大阪大学免疫学フロンティア研究センター
3) 東京都西赤十字血液センター
- P-11 HLA 不適合移植症例の IL-6, IL-10 SNPs と急性 GVHD の相関について
○ 林 晃司¹⁾、吉原 哲²⁾、谷口 享子²⁾、藤井 直樹¹⁾、大沼 豪¹⁾、
二神 貴臣¹⁾、小島 裕人¹⁾、辻野 貴史¹⁾、楠木 靖史¹⁾、吉田 喬¹⁾、
末上 伸二¹⁾、西川 美年子¹⁾、丸屋 悦子¹⁾、小川 啓恭²⁾、佐治 博夫¹⁾、
1) NPO HLA研究所
2) 兵庫医科大学病院

ポスター 2

奇数番号 17:30~18:10 偶数番号 18:10~18:50

ディスカッサー 太田 正穂 信州大学医学部

- P-12 次世代シーケンサーを用いた非閉塞性無精子症患者における HLA 領域のリシーケンシング
○ 鈴木 進悟、細道 一善、王 婷、崔 泰林、光永 滋樹、猪子 英俊、
椎名 隆、井ノ上 逸朗
東海大学医学部基礎医学系分子生命科学
- P-13 薬剤性肺障害と HLA
○ 太田 正穂¹⁾、伊東 理子²⁾、勝山 義彦³⁾、小林 信光^{1,2)}、雲登 卓²⁾、
益尾 清恵⁴⁾、花岡 正幸²⁾
1) 信州大学医学部法医学教室 2) 信州大学医学部内科学第一講座
3) 信州大学病院薬剤部 4) ベリタス(株)
- P-14 HLA 領域に位置する新規ベーチェット病感受性遺伝子
○ 倉田 里穂¹⁾、中岡 博史¹⁾、田嶋 敦¹⁾、斉藤 卓磨¹⁾、細道 一善¹⁾、
椎名 隆¹⁾、目黒 明²⁾、水木 信久²⁾、井ノ上 逸朗¹⁾、猪子 英俊¹⁾
1) 東海大学医学部
2) 横浜市立大学医学部
- P-15 ベーチェット病と HLA-A*26 の相関の検討
○ 太田 正穂¹⁾、目黒 明²⁾、勝山 義彦³⁾、益尾 清恵⁴⁾、大野 重昭⁵⁾、
猪子 英俊⁶⁾、水木 信久²⁾
1) 信州大学医学部法医学教室 2) 横浜市立大学医学部眼科学
3) 信州大学病院薬剤部 4) ベリタス(株)
5) 北海道大学大学院医学研究科炎症眼科学
6) 東海大学医学部基礎医学系分子生命科学
- P-16 関節リウマチの病型と HLA との関連解析
○ 國井 七絵¹⁾、光永 滋樹¹⁾、奥平 裕子¹⁾、成田 暁¹⁾、鈴木 康夫¹⁾、
本間 康彦¹⁾、桑名 正隆²⁾、柏瀬 貢³⁾、井ノ上 逸朗¹⁾、猪子 英俊¹⁾
1) 東海大学医学部
2) 慶応義塾大学医学部リウマチ内科
3) 東京都赤十字血液センター
- P-17 全身性エリテマトーデス抵抗性 *APRIL* (*TNFSF13*) ハプロタイプおよび β アイソフォームに
おける可溶型 *APRIL* の減少
○ 古谷 匠、古賀 農人、氷上 光輝、川崎 綾、土屋 尚之
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分子遺伝疫学研究室

P-18 Th1/Th2 バランス調節因子 *TIM1* と HIV-1 感染感受性および予後との関わり

○ 中島 敏晶^{1,2)}、Nuanjun Wichukchinda³⁾、Nongluk Saipradit³⁾、中山 英美⁴⁾、大谷 仁志¹⁾、Archawin Rojanawiwat³⁾、Panita Pathipvanich⁵⁾、有吉 紅也⁶⁾、Pathom Sawanpanyalert³⁾、塩田 達雄⁴⁾、木村 彰方^{1,2)}

- 1) 東京医科歯科大学疾患生命科学研究部
- 2) 東京医科歯科大学難治疾患研究所分子病態
- 3) National institute of Health, Department of Medical Sciences, Ministry of Public Health, Nonthaburi, Thailand
- 4) 大阪大学微生物病研究所ウイルス感染制御分野
- 5) Day Care Center, Lampang Hospital, Lampang, Thailand
- 6) 長崎大学熱帯医学研究所臨床医学分野長崎大学病院感染症内科

P-19 Immunogenetic analysis of chronic Chagas disease in Bolivia.

Florencia del Puerto¹⁾、Eiki J. Nishizawa²⁾、菊池 三穂子³⁾、Keiko Iihoshi⁴⁾、Freddy U. G. Velarde⁵⁾、Luis A. Renjel⁶⁾、Jelin Roca⁴⁾、小宮 憲洋⁷⁾、前村 浩二⁷⁾、三浦 左千夫⁸⁾、安波 道郎¹⁾、○ 平山 謙二¹⁾

- 1) 長崎大学・熱帯医学研究所・免疫遺伝学分野
- 2) Nishizawa Clinic.
- 3) 長崎大学・国際連携研究戦略本部
- 4) Centro Nacional de Enfermedades Tropicales.
- 5) Hospital Universitario Japones.
- 6) Centro de Enfermedades Cardiovasculares y Hospital.
- 7) 長崎大学・医歯薬総合研究科・疾患制御医学・循環器内科
- 8) 慶応大学・医学部・熱帯医学・寄生虫学

P-20 B 型慢性肝炎と HLA-DP との関連

○ 澤井 裕美¹⁾、西田 奈央¹⁾、田中 靖人²⁾、松浦 健太郎²⁾、伊藤 清顕³⁾、溝上 雅史³⁾、徳永 勝士¹⁾

- 1) 東京大学大学院医学系研究科人類遺伝学分野
- 2) 名古屋市立大学大学院医学研究科病態医科学ウイルス学分野
- 3) 国立国際医療センター国府台病院肝炎・免疫研究センター

P-21 慢性 B 型肝炎感受性・抵抗性に関連する HLA-DP の機能解析

○ 高柳 彩、宮寺 浩子、徳永 勝士
東京大学大学院医学系研究科 人類遺伝学分野

P-22 Genome-wide association study of Essential Hypersomnia (EHS) in Japanese population

○ Khor Seik Soon¹⁾、Hiromi Toyoda¹⁾、Taku Miyagawa¹⁾、Makoto Honda^{2,3)}、Katsushi Tokunaga¹⁾

- 1) Department of Human genetics, Graduate School of Medicine,
The University of Tokyo, Japan
- 2) Japan Somnology Centre, Neuropsychiatric Research Institute,
Tokyo Japan
- 3) The Sleep Disorders Research Project, Tokyo Institute of
Psychiatry, Tokyo, Japan

ポスター 3

奇数番号 17:30~18:10 偶数番号 18:10~18:50

ディスカッサー 酒巻 建夫 国立病院機構千葉東病院

- P-23 ナルコレプシー患者における血中アシルカルニチン異常低値
○ 宮川 卓¹⁾、宮寺 浩子¹⁾、田中 進²⁾、川嶋 実苗¹⁾、嶋多 美穂子¹⁾、
本多 裕³⁾、徳永 勝士¹⁾、本多 真^{2, 3)}
1) 東京大学大学院医学系研究科国際保健学専攻人類遺伝学分野
2) 東京都精神医学総合研究所 睡眠障害プロジェクト
3) 財団法人神経研究所附属睡眠学センター
- P-24 日本人ナルコレプシー患者における抗 TRIB2 抗体の検出
○ 豊田 裕美¹⁾、田中 進²⁾、宮川 卓¹⁾、本多 裕³⁾、徳永 勝士¹⁾、本多 真^{2, 3)}
1) 東京大学大学院医学系研究科人類遺伝学分野
2) 東京都精神医学総合研究所睡眠障害研究チーム
3) 財団法人神経研究所
- P-25 HLA クラス II テトラマーの調製を目的とした HLA-DRA*0101/DRB1*0406 の発現
○ 内田優輝、宮寺浩子、徳永勝士
東京大学大学院医学系研究科人類遺伝学分野
- P-26 成人 T 細胞白血病ウイルス感染細胞株における HLA-F の発現解析
○ 下嶋 典子¹⁾、吉岡 聡²⁾、菱澤 方勝²⁾、大森 勝之³⁾、Geraghty DE⁴⁾、
一戸 辰夫²⁾、石谷 昭子⁵⁾
1) 奈良県立医科大学細菌学教室
2) 京都大学大学院医学研究科血液・腫瘍内科
3) 京都大学医学部附属病院 検査部
4) Fred Hutchinson Cancer Research Center
5) 奈良県立医科大学法医学教室
- P-27 抗原提示細胞を介した免疫応答における膜融解性ポリマー修飾リポソームの効果
○ 蛇島 武久¹⁾、竹嶋 伸之輔¹⁾、弓場 英司²⁾、河野 健司²⁾、
Pallavi A. Kadengodlu³⁾、劉明 哲³⁾、伊藤 嘉浩³⁾、間 陽子¹⁾、
1) 理化学研究所分子ウイルス学特別研究ユニット
2) 大阪府立大学大学院工学研究科物質・化学系専攻応用化学分野
3) 理化学研究所伊藤ナノ医工学研究室

- P-28 肺癌の免疫療法に有用な新規癌関連抗原 CDC45L の同定
富田 雄介^{1,2)}、今井 克憲¹⁾、千住 覚¹⁾、入江 厚¹⁾、白石 健治³⁾、
醍醐 弥太郎⁵⁾、角田 卓也⁵⁾、森 毅³⁾、伊藤 隆明⁴⁾、野守 裕明³⁾、
中村 祐輔⁵⁾、興梠 博次²⁾、○ 西村 泰治¹⁾
1) 熊本大学大学院医学薬学研究部免疫識別学分野
2) 熊本大学大学院医学薬学研究部呼吸器病態学分野
3) 熊本大学大学院医学薬学研究部呼吸器外科学分野
4) 熊本大学大学院医学薬学研究部機能病理学分野
5) 東京大学医科学研究所 ヒトゲノム解析センター
- P-29 抗血小板 HPA-4b 抗体産生と HLA-DRB1*1502 との相関
○ 福森 泰雄¹⁾、尼岸 悦子¹⁾、松山 宣樹¹⁾、小野 明子¹⁾、稲葉 洋行¹⁾、
西海 真弓¹⁾、石井 博之¹⁾、高 陽淑¹⁾、西村 泰治²⁾、吉村 敬次¹⁾、中埜 肅¹⁾
1) 大阪府赤十字血液センター
2) 熊本大学大学院生命科学部・免疫識別学分野
- P-30 エピトープから考える LABScreen Single Antigen および ICFA の反応性
○ 黒田 ゆかり¹⁾、小田 秀隆¹⁾、浅尾 洋次¹⁾、中山 みゆき¹⁾、井上 純子¹⁾、
宮崎 孔²⁾、永吉 裕二¹⁾、迫田 岩根¹⁾、友成 洋子¹⁾、佐藤 博行¹⁾、清川 博之¹⁾
1) 日本赤十字社九州血液センター 技術部
2) 北海道赤十字血液センター 検査部
- P-31 HLA 安定発現細胞株の ICFA 法用パネル細胞への応用
○ 中野 学、宮崎 孔、松林 圭二、佐藤 進一郎、池田 久寛
北海道赤十字血液センター検査部
- P-32 抗体固定ビーズで検出する HLA 抗原タイピング法の検討
○ 中島 文明、清水 まり恵、中村 淳子、鎌田 裕美、橋本 志歩、岡崎 仁、
佐竹 正博、田所 憲治
日本赤十字社血液事業本部中央血液研究所
- P-33 HLA-B*40:03 はこうしてできたか？
○ 酒巻 建夫、岡村 康子、高橋 千尋、石川 政志
国立病院機構千葉東病院・臨床検査科HLA検査室

ポスター 4

奇数番号 17:30~18:10 偶数番号 18:10~18:50

ディスカッサー 安藤 麻子 東海大学 医学部

- P-34 A*24:02 を有する HLA-A 遺伝子近傍の欠失領域の解析
○ 奥平 裕子、光永 滋樹、崔 泰林、河田 寿子、細道 一善、山口 香織、
岡 晃、井ノ上 逸朗、猪子 英俊
東海大学医学部基礎医学系分子生命科学

- P-35 HLA-DRB1*14:54 の分布
 ○ 勝山 義彦¹⁾、太田 正穂²⁾、吉川 枝里³⁾、光永 滋樹³⁾、益尾 清恵⁴⁾、猪子 英俊³⁾
 1) 信州大学病院薬剤部
 2) 信州大学医学部法医学教室
 3) 東海大学医学部基礎医学系分子生命科学
 4) ベリタス(株)
- P-36 精製 HLA 抗原試薬で検出された IgM クラスの抗体の検討
 ○ 関根 みゆき、寺木 佳子、梅津 昭子、市原 孝浩、礪波 薫、大槻 希、橋本 正美、柏瀬 貢一、内川 誠、中島 一格
 東京都赤十字血液センター
- P-37 抗病性育種の選抜家系における SLA タイプの特徴 —SLAタイプと選抜形質との相関—
 ○ 安藤 麻子¹⁾、河田 寿子²⁾、重成 敦子¹⁾、柴田 千尋³⁾、中條 満³⁾、鈴木 英作³⁾、鈴木 啓一⁴⁾、北川 均⁵⁾、猪子 英俊¹⁾、上西 博英⁶⁾
 1) 東海大学・医学部
 2) 東海大学・伊勢原研究推進部・教育・研究支援センター
 3) 宮城県畜産試験場・種豚家きん部
 4) 東北大学大学院・農学研究科
 5) 岐阜大学・応用生物科学部
 6) 農業生物資源研究所・動物科学研究領域
- P-38 黒毛和種とホルスタイン集団におけるウシ MHC クラスII 遺伝子の多様性
 ○ 宮坂 卓^{1,2)}、竹嶋 伸之輔¹⁾、松本 有生¹⁾、小林 直彦³⁾、松橋 珠子³⁾、石橋 和樹⁴⁾、泉對 博²⁾、間 陽子¹⁾
 1) 理化学研究所分子ウイルス学特別研究ユニット
 2) 日本大学大学院獣医学研究科
 3) 岐阜県畜産研究所
 4) 福岡県両筑家畜保健衛生所
- P-39 ハンドウイルカ MHC 領域のゲノム多様性解析と陸棲哺乳類との比較
 ○ 北 夕紀¹⁾、山本 桂子²⁾、小林 利充²⁾、猪子 英俊¹⁾、椎名 隆¹⁾
 1) 東海大学医学部基礎医学系分子生命科学
 2) 沖縄マリナリサーチセンター

- P-40 MHC 領域の遺伝的多様性から推察するペンギン類の進化と希少種の危機
○ 津田 とみ^{1,2)}、吉川 枝里¹⁾、村田 浩一³⁾、成瀬 妙子⁴⁾、福田 道雄⁵⁾、
栗田 正徳⁶⁾、津田 道雄¹⁾、猪子 英俊¹⁾
1) 東海大学医学部分子生命科学
2) 徳島文理大学人間生活学部
3) 日本大学生物資源学部
4) 東京医科歯科大学難治疾患研究所
5) 東京都葛西水族園
6) 名古屋港水族館
- P-41 アカゲザル ULBP4 遺伝子の多様性
○ 奥田 裕紀子¹⁾、成瀬 妙子²⁾、俣野 哲朗³⁾、森 一泰⁴⁾、保富 康宏⁵⁾、
宮澤 正顕⁶⁾、木村 彰方^{1,2)}
1) 東京医科歯科大学・大学院疾患生命科学研究所
2) 東京医科歯科大学難治疾患研究所 分子病態
3) 東京大学医科学研究所
4) 国立感染研究所エイズ研究センター
5) 医薬基盤研究所霊長類医科学研究所センター
6) 近畿大学医学部
- P-42 コモンマーモセット MHC クラス II の遺伝子多型
○ 高林 秀次、田中 一雄、加藤 秀樹
浜松医科大学医学部附属動物実験施設
- P-43 コモンマーモセット MHC クラス I 遺伝子 (*Caja-G*) の遺伝的多様性
○ 河野 あづみ¹⁾、椎名 隆¹⁾、亀谷 美恵²⁾、高林 秀次³⁾、加藤 秀樹³⁾、
猪子 英俊¹⁾
1) 東海大学医学部基礎医学系分子生命科学
2) 東海大学医学部生体防御
3) 浜松医科大学医学部附属動物実験施設
- P-44 カニクイザル産地別家系調査による MHC クラス I 遺伝子 (Mafa-A・B) 遺伝子の
ハプロタイプの決定
○ 齋藤 祐介¹⁾、成瀬 妙子²⁾、明里 宏文³⁾、俣野 哲朗⁴⁾、保富 康弘⁵⁾、
木村 彰方^{1,2)}
1) 東京医科歯科大学・大学院疾患生命科学研究所
2) 東京医科歯科大学・難治疾患研究所
3) 京都大学・霊長類研究所
4) 東京大学・医科学研究所
5) 医薬基盤研究所・霊長類医科学研究所センター

抄 録 集

特別講演

SL-1

The first 40 years of HLA Nomenclature

Steven GE MARSH

HLA Informatics Group, Anthony Nolan Research Institute, London, UK
Cancer Institute, University College London, London, UK

During the 2nd International Histocompatibility Workshop in 1965 the need for a standardised nomenclature for the leukocyte antigens was recognised, this prompted the formation of a Nomenclature Committee. Discussions took place at the 3rd International Histocompatibility Workshop in 1967 and the term HL-A was agreed. Shortly afterwards the first WHO Nomenclature report was published and included the first eight HL-A antigens. The WHO Nomenclature Committee for Factors of the HLA System has met many times since and what we now know as the HLA Nomenclature has evolved over the past 40 years. Initially the committee devised a standardised nomenclature for HLA genes and antigens, and since 1987 developed a convention for naming the molecularly defined sequences of HLA alleles. To meet the demand of the ever increasing number of HLA allele sequences being described, a change was made earlier this year to the format of the allele name, with the introduction of colons to delimit four separate fields. To date over 5000 HLA allele sequences have been recognised and named, with about 1000 new alleles being described each year. The IMGT/HLA Database is the official database of the WHO Nomenclature Committee for Factors of the HLA System and contains all of the HLA sequences. Details of the evolution of HLA Nomenclature over the past 40 years and in particular the changes introduced in 2010 will be discussed. Details of the information given in the IMGT/HLA Database and HLA Nomenclature web site will also be presented.

PL-1

Co-evolution of HLA class I and Killer Cell Immunoglobulin-like Receptors

Peter PARHAM

Department of Structural Biology, Stanford University School of Medicine

Killer cell Immunoglobulin-like Receptors (KIR) interact with HLA class I molecules to diversify the development and function of human natural killer (NK) cells. Both KIR and HLA class I are highly polymorphic factors, which in combination correlate with a variety of human disease susceptibilities and clinical conditions. Variability of the KIR and their cognate HLA-A, B and C ligands contrasts with the constancy of the CD94:NKG2A receptor that recognizes HLA-E. The human KIR gene family is of relatively recent origin, being present only in the higher primates \ni monkeys, apes, and humans. The presence and expansion of different types of KIR Comparison with other primates species shows that the human system of KIR-HLA interactions has several distinctive properties. The presence and expansion of different lineages of KIR genes correlates with presence of their cognate HLA class I ligands. The KIR molecule is limited to recognizing four epitopes (A3/11, Bw4, C1 and C2). KIR and T-cell receptors bind to overlapping sites on HLA class I and are both sensitive to bound peptide. By limiting KIR recognition to HLA-C and a minority of HLA-A and -B variants, allows the majority of HLA-A and -B variants to be dedicated to antigen presentation to CD8 T cells.

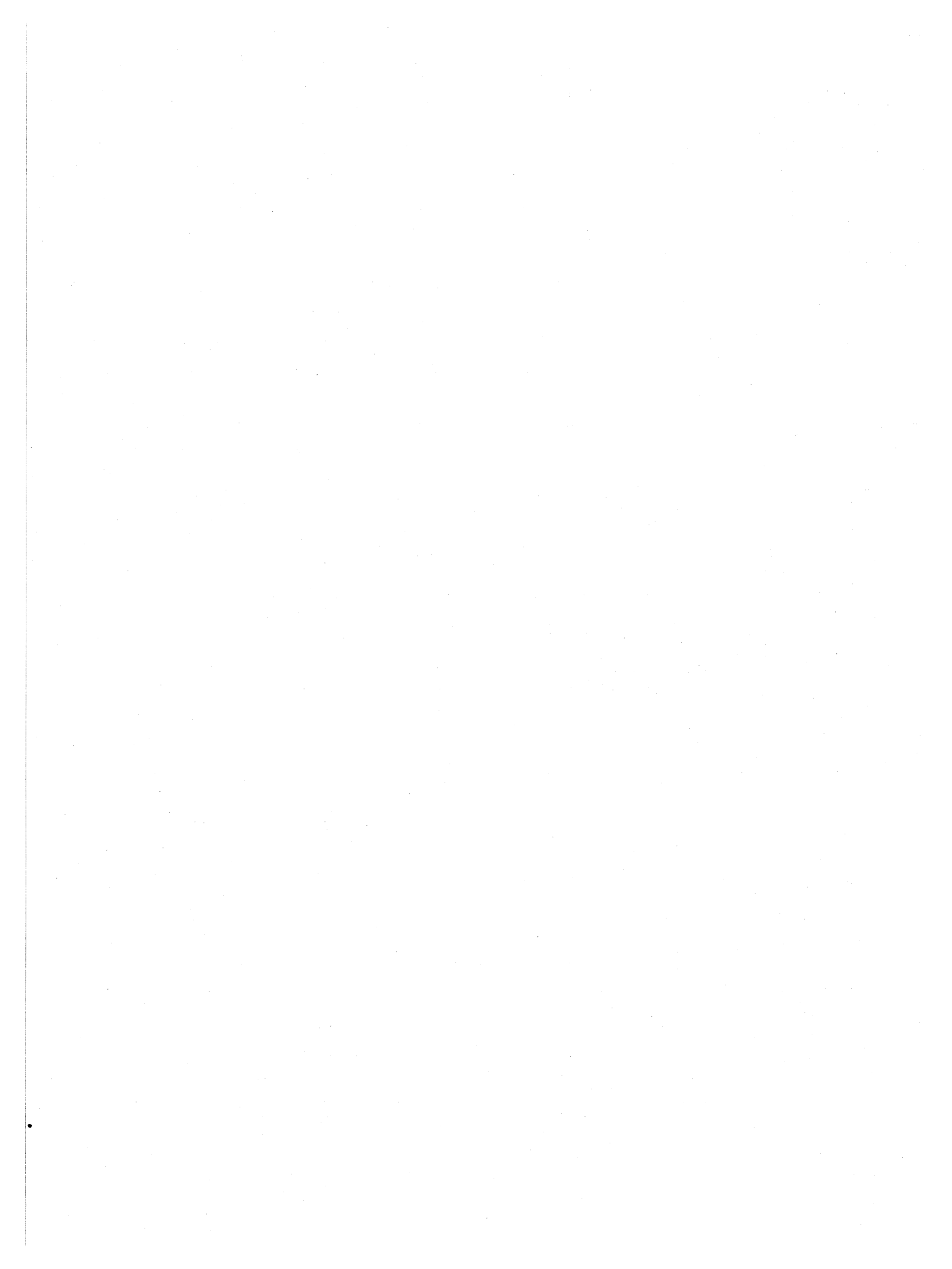
PL-2

Immunogenetics of human narcolepsy

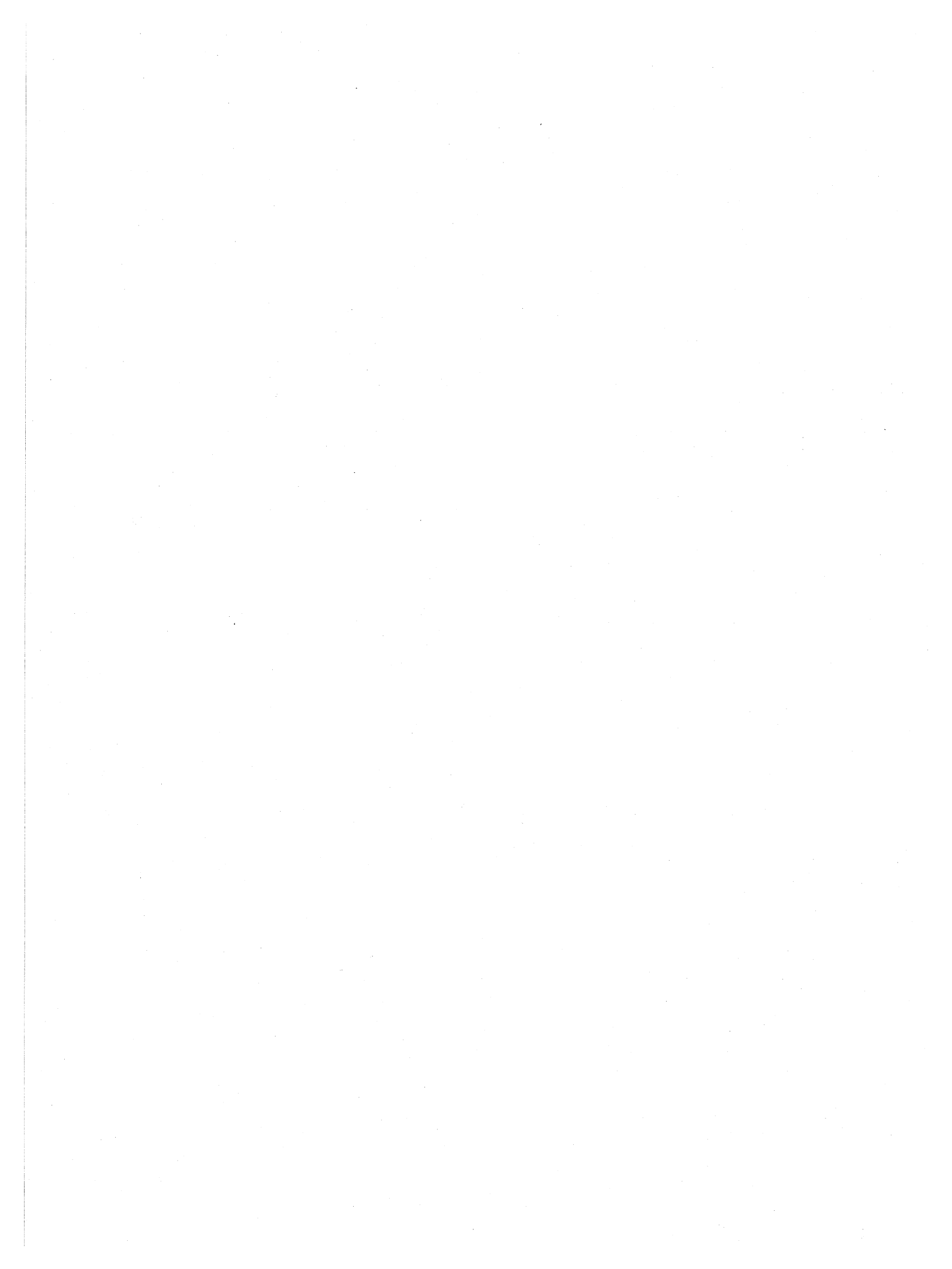
Emmanuel Mignot

Stanford Center for Sleep Sciences, Stanford University, USA

Narcolepsy is a life long neurological disorder characterized by excessive daytime sleepiness, cataplexy and symptoms of abnormal Rapid Eye Movement sleep. It affects ~1 per 2,000 individuals in Asia, North America and Western Europe. In 1983, Honda and Juji discovered that narcolepsy-cataplexy is tightly associated with HLA DR2, DQ1 a finding that was rapidly replicated in Caucasians. Later studies in African Americans demonstrated a primary role of HLA-DQB1*0602 (almost complete association) and additional minor effects of other DQ alleles. In 1999-2000, researchers discovered that narcolepsy is caused by the loss of hypocretin/orexin, a sleep/wake promoting peptide produced by approximately 70,000 hypothalamic neurons. This suggested the disorder may be an autoimmune disorder affecting selectively hypocretin neurons. Evidence for this hypothesis has been difficult to gather, but is now gaining momentum. Indeed, in addition to the established role of HLA DQB1*0602, Genome Wide Association Studies (GWAS) have identified the T Cell Receptor Alpha locus as another susceptibility gene, among other findings. Further, recent studies of patients close to disease onset have shown other autoimmune hallmarks: an increased presence of antistreptolysin-O (ASO) antibody, implicating a role for streptococcal infections as a trigger for the autoimmune process, as well as the detection of autoantibodies directed against the protein of TRIB2 in sera. As very few autoimmune disorders are known to directly target neurons, and immune-brain interactions are only starting to be studied, a better understanding of the pathophysiology of narcolepsy is likely to illuminate the cause of other neuropsychiatric disorders with a neuroimmune component as well.



教育講演



EL-1

HIV/AIDS 感受性、抵抗性とゲノム多様性

中島 敏晶^{1,2)}、木村 彰方^{1,2)}

1) 東京医科歯科大学 大学院疾患生命科学研究所 ゲノム多様性

2) 東京医科歯科大学 難治疾患研究所 分子病態

後天性免疫不全症候群 (Acquired Immune Deficiency Syndrome : AIDS) は、レトロウイルスに属するヒト免疫不全ウイルス (Human Immunodeficiency Virus : HIV) が免疫細胞に感染し、後天的に免疫不全を起こす免疫不全症候群である。これまでに全世界で6,000万人以上が感染し、すでにその約 3 分の 1 が死亡したと推測され、全世界に深刻な健康被害をもたらしている。近年の AIDS 治療薬の進歩に伴い、その生命予後は大幅に改善し、HIV 感染症、AIDS をとりまく環境はここ 10 年の間に大きく改善してきているものの、依然として大きな社会問題であることに変わりはなく、発展途上国は言うまでもなく、我が国においても 10~20 歳代の若年層の感染者の増加傾向が問題となっている。

HIV 感染、AIDS の発症、進展には宿主の遺伝要因が密接に関わっていることが知られている。男性同性愛者や売春婦の中で、HIV に暴露しているにもかかわらず、HIV 感染を免れている人々が存在することや、ウイルスに感染しているにもかかわらず、長期間にわたって AIDS の発症を免れている、いわゆる長期未発症者が存在することが知られており、遺伝要因の関わりが強く示唆されてきた。これら長期未発症者の遺伝要因を明らかにすることは、これまでの HIV/AIDS 研究の大きなテーマのひとつであり、精力的な研究により多くの知見が得られてきている。また、分子疫学的なアプローチ以外に、生物種や細胞の種類の違いによる HIV 感染感受性を研究することにより、HIV の感染機序あるいは宿主の防御機構に関わる遺伝子を明らかにしようとする試みもなされている。

これまでに明らかにされてきた HIV 感受性および抵抗性に関わる遺伝子として、様々な遺伝子の関与が報告されているが、本講座では

- 1) HIV 感染機序にかかわる遺伝子
- 2) 細胞内の抗 HIV 防御機構に関わる遺伝子
- 3) 宿主の免疫応答に関わる遺伝子

の3つの遺伝子群に分類して紹介する。HIV は、宿主細胞の CD4 および CXCR4、CCR5 などのコレセプターを受容体として、それらを発現しているマクロファージや CD4+T 細胞に感染する。これらの HIV 受容体やそれらの生体内リガンドの遺伝子多型と HIV 感受性との関わりが知られている (HIV 感染機序にかかわる遺伝子)。また、宿主細胞には TRIM5 α や APOBEC 遺伝子ファミリーなどの細胞内抗 HIV 防御機構を備えているが、これらの遺伝子多型と HIV 感受性との関わりも報告されている (細胞内の抗 HIV 防御機構に関わる遺伝子)。さらには、宿主の免疫応答に重要な役割を担っている HLA やサイトカインの遺伝子多型の関与についても報告がある (宿主の免疫応答に関わる遺伝子)。

HIV/AIDS 感受性遺伝子研究は感受性に関わる遺伝子多型を明らかにするといった疫学研究にとどまらず、感受性を規定するメカニズムまで明らかにされている例が多く、遺伝子疫学研究の手本となるような研究が多い。興味を持っていただければ幸いである。

EL-2

HLA 抗原エピトープを考慮した HLA 抗体の解析

宮崎 孔

北海道赤十字血液センター 検査部 検査三課

HLA の抗原エピトープとは HLA の多型、すなわち特定のアミノ酸配列によってできる抗原決定基であり、HLA 分子表面に露出する数個のアミノ酸配列、あるいはその立体構造によって成り立っている。HLA は極めて多型に富んだタンパクであるため、1つの HLA 分子上には複数個のエピトープが存在し、1種類の HLA 分子による抗原感作でもそれぞれのエピトープに対応した複数の抗体が産生される可能性がある。また、多くのエピトープは複数の HLA 型で共有されているため、1種類の抗体でも複数の HLA 型と反応することがある。従って、通常複数の抗体特異性を有する HLA 抗血清の反応性は極めて複雑になる。交差反応性グループ (Cross reactivity group; CREG) は共通のエピトープを共有する HLA グループであると考えられ、代表的な共通エピトープとしては Bw4/Bw6 抗原が有名である。

HLA 抗体の特異性を同定することは、HLA 抗体が認識するエピトープを決定することにつながるが、従来の LCT 法のようにパネル細胞を使用する検査法では検査精度が低くなるためエピトープを個別に確認することは困難で、複雑な HLA 抗体の反応性は大まかな CREG として理解されていた。しかし、最近使用されている Single Antigen 試薬では約 100 種類の HLA 型に対する抗体の反応を個別に高感度に検出できるため、エピトープを確認することも可能になった。反面、従来の CREG には当てはまらない抗体特異性も検出されるようになり、エピトープを考慮しないと HLA 抗体の反応性を正しく理解することが難しくなる場合がある。

本講演では、我々が実際に行っている HLA 抗原エピトープの解析方法、及びエピトープ情報を利用した HLA 抗体特異性の予測について実例を交えて紹介する。

EL-3

造血幹細胞移植

村田 誠

名古屋大学医学部附属病院血液内科

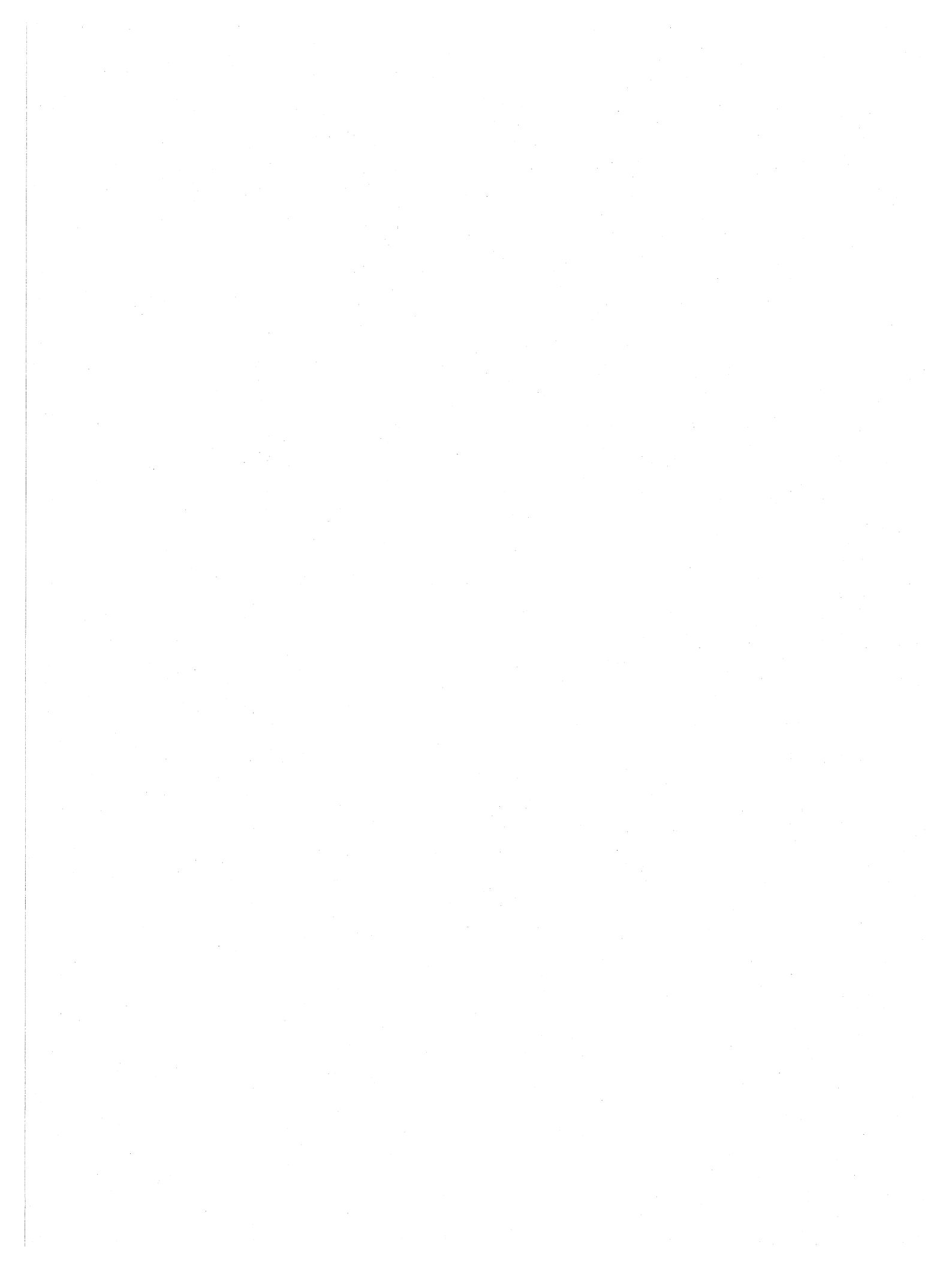
造血幹細胞移植は白血病や再生不良性貧血などの血液疾患患者に治癒をもたらし、またその病期によっては第一選択あるいは唯一の治療法となる。多くの重症血液疾患に対する治療戦略の中にこの造血幹細胞移植は組み込まれており、事実本邦における年間移植件数はこの 10 年で約 2 倍に増加し、現在では毎年 4,000 件以上もの移植が実施されている。

造血幹細胞移植には、他人から幹細胞を採取し、移植する同種移植と、患者自身の幹細胞を採取し、保存しておいて後日移植を行う自家移植とがある。前者における提供者は健常人のみであり、血液疾患以外も含め何らかの現病歴・既往歴を有する人や死者からは行われない。また、提供者と患者の HLA 適合度は移植の成否に強い影響を与えるが、臓器移植で重要とされる血液型の一致は必須でない。一方、後者は他人の幹細胞を必要としないが、適応となる血液疾患が限られている。

幹細胞の種類としては、骨髄細胞、末梢血幹細胞、臍帯血が用いられる。骨髄移植は造血幹細胞移植の原型であり、血液内科医が手術室で骨髄採取術を行い、その骨髄液を輸血のごとく患者に輸注する。末梢血幹細胞は、提供者に顆粒球コロニー刺激因子(G-CSF)を 5 日間連日皮下注射し、成分献血のごとくフェレーシスを行い、末梢血単核球(幹細胞を含む)を採取する。自施設内で一旦凍結保存し、後日移植に合わせて解凍、輸注する施設が多い。臍帯血は、分娩後に産科医が臍帯から採取し臍帯血バンクに輸送、バンクで凍結保存し、必要時に凍結状態のまま移植施設に輸送している。それぞれの幹細胞には特徴があり、一例をあげると、臍帯血は細胞が未熟ゆえ移植後の有害な免疫反応が弱く、多少の HLA 不適合が許容される。しかし HLA 適合度以外にも移植成績に影響を与える重要な因子がいくつかあり、疾患、病期、年齢、体重、合併症などに応じて移植源を選択している。と同時に、用いる幹細胞の種類により移植方法(用いる抗がん剤や免疫抑制剤の種類など)に変更を加えている。

同種移植後に発症する移植片対宿主病は時に致死的となるが、軽症の場合はむしろ腫瘍性疾患患者の移植予後を向上させる。これは生着した提供者由来の免疫担当細胞が、大量の抗がん剤や放射線を投与してもなお患者体内に残存する腫瘍細胞を異物とみなして攻撃する(免疫反応を起こす)結果であり、移植片対腫瘍効果と呼んでいる。ちなみに、ほとんどの同種造血幹細胞移植患者では、移植後半年～1 年程度で全ての免疫抑制剤の投与が中止可能となる。

このように造血幹細胞移植は臓器移植とは異なる多くの特徴を有する。造血幹細胞移植が既に実地医療の中に取り入れられている今日、造血幹細胞移植について十分な理解がなければ、血液疾患に対する適切な治療は行えない。本発表により造血幹細胞移植に関する理解を少しでも深めて頂ければ幸いである。



シンポジウム

S1-1

ヒト ES 細胞からの神経変性疾患モデル細胞の作成

饗庭 一博

京都大学 物質-細胞統合システム拠点

難病とされる多くの神経変性疾患の既存薬の治療効果は決して満足のいくものではなく、根本的な治療法や予防薬がないのが現状である。また本格的な高齢社会を迎えようとしている日本社会では、アルツハイマー病のような高齢になるにつれ発症率が上昇する神経変性疾患は大きな問題になってきており、その解決法の確立は喫緊の課題となっている。神経変性疾患の予防法や根本的な治療法の確立が遅れている理由の一つに、最適な神経変性疾患モデルの欠如による疾患発症機序の解明や新薬開発の遅れを挙げることができる。

神経変性疾患の研究材料としてモデル動物や動物神経細胞、株化ヒト細胞株、ヒト初代培養神経細胞が利用されているが、動物細胞では、種間差の問題がありヒト神経細胞での反応を正確に反映できない、また株化細胞はヒト細胞ではあるが神経機能の喪失がみられ、初代培養細胞では、機能的ではあるが供給数に限界があり安定供給ができないなどの欠点がある。一方、ヒト ES 細胞や iPS 細胞などの多能性幹細胞から分化させた機能的な神経細胞は、ヒトでの反応を模倣でき、さらに細胞供給にも問題がないため、最適な疾患モデルに成りうる。

多能性幹細胞から神経変性疾患モデル細胞を作製する場合、疾患ごとに影響の出る神経細胞の種類が異なることから、薬効性や疾患発症機序を正確に解析するためには、疾患症状が現れるタイプの神経細胞へ多能性幹細胞を分化させることが重要になる。そこで、我々はノギン (BMP 拮抗因子) 処理によってヒト ES 細胞を神経幹細胞まで分化させ、その後処理方法を変えることで GABA 作動性神経細胞、ドーパミン作動性神経細胞、運動神経細胞、中型有棘神経細胞、そしてアストロサイトへ分化させる神経分化誘導方法を確立した。また、確立した神経分化誘導法がヒト iPS 細胞にも適応可能であることも確認している。

次に、多能性幹細胞から分化させた神経細胞が、疾患モデル細胞として疾患症状を示す必要がある。正常な多能性幹細胞由来の分化細胞は健康な細胞であるため、疾患細胞となるためには疾患原因遺伝子の変異型遺伝子を発現している細胞、つまり疾患特異的多能性幹細胞株の樹立が必要である。そこで我々は、神経変性疾患の原因遺伝子として、アルツハイマー病 (AD) ではプレセニン 1 (PS1)、筋萎縮性側索硬化症 (ALS) ではスーパーオキシドディスムターゼ 1 (SOD1)、ハンチントン病ではハンチンチンを用い、汎用方法で作製した疾患特異的ヒト ES 細胞株と共に、部位特異的遺伝子挿入法によって、神経変性疾患原因遺伝子を HPRT 遺伝子座へ導入したヒト ES 細胞株を作製した。遺伝子導入後の ES 細胞形態、多能性関連遺伝子の発現、および神経変性疾患原因遺伝子の内在性遺伝子の発現に特に変化は観察されていない。

神経変性疾患特異的ヒト ES 細胞から神経細胞へ分化誘導を行ったところ、AD モデル細胞では、AD の疾患症状 (アミロイド比率変化やシナプス活動低下) を再現することが出来ており、また、ALS モデル細胞では、変異型 SOD1 発現運動神経細胞の細胞死が観察出来ている。よって、我々が作製したこれら神経変性疾患モデル細胞は、疾患発症機序の研究、および新薬探索において重要なツールとなり、基礎研究や創薬研究の促進に大いに寄与すると期待している。

S1-2

多能性幹細胞からのドーパミン産生神経誘導と霊長類モデルへの移植

高橋 淳

京都大学再生医科学研究所 生体修復応用分野

細胞移植による神経難病治療の対象疾患のひとつとしてパーキンソン病がある。欧米では胎児中脳黒質細胞移植が行われているが、近年行われた二重盲験臨床試験によると軽中等症の症例に対して移植効果が認められたものの、一部の症例ではジスキネジアの副作用がみられるなど細胞移植療法にはさらなる改善が必要である。また、胎児細胞移植には量的、倫理的な問題が存在し、新たな移植細胞候補として ES 細胞や iPS 細胞に期待が寄せられている。我々は iPS 細胞の臨床応用実現に向けてヒト iPS 細胞からの神経誘導や移植実験をおこなっており、本講演では霊長類パーキンソン病モデルによる結果も含めパーキンソン病に対する多能性幹細胞移植の現状と展望について述べる。

以前我々は、MPTP 静脈内投与により作製したカニクイザルのパーキンソン病モデル脳にカニクイザル ES 細胞由来ドーパミン神経細胞を移植し、短期経過観察ではあるが移植群において有意な行動改善が認められたことを報告した。これらのサルにおいては Fluorodopa の取り込み上昇が観察され、移植された ES 細胞由来細胞がサル脳内でドーパミン神経細胞として生着していることも確認された。さらに最近の研究で、ヒト ES 細胞や iPS 細胞からもドーパミン神経細胞が誘導されることも明らかとなっている。これらの結果は ES、iPS 細胞移植臨床応用の可能性を支持するが、細胞移植には腫瘍形成や細胞生着率の低さなど様々な問題がある。

移植に際して未分化 ES、iPS 細胞の混入があると腫瘍形成をきたすことが報告され、この混入をいかに無くすかがポイントである。我々はヒト ES 細胞を用い、敢えて未分化 ES 細胞を残存させた細胞と RT-PCR と免疫染色上は未分化 ES 細胞の混入が認められない細胞をカニクイザルのパーキンソン病モデル脳に移植した。移植後 6 か月の観察では、前者では MRI 上明らかな腫瘍形成が認められ、FLT-PET でも局所的な取り込み上昇が観察された。病理学的にはいわゆる三胚葉からなる奇形種ではなく神経前駆細胞の増殖がメインであったが、一部では Oct3/4 陽性細胞(未分化ES細胞)の集積が認められた。後者では移植片のサイズは有意に小さく、Oct3/4 陽性細胞は認められなかった。霊長類モデルにおいても、未分化 ES 細胞の除去は最低限必要なことだと考えられる。ただし、細胞移植の効果と安全性を考えると可能な限りドーパミン神経細胞を純化して移植することが重要であり、我々を含め多くの研究室がこの問題に取り組んでいる。

従来ヒト ES 細胞からのドーパミン神経細胞誘導には PA6 細胞(マウス骨髄由来の間質細胞)が用いられてきたが、臨床応用を考えると培養系に動物由来因子は含まれないことが望ましい。我々はフィーダー細胞を用いない方法でもドーパミン神経細胞の誘導に成功しており、これらの細胞はカニクイザルのパーキンソン病モデル脳に生着し、移植 6 か月後の脳切片の免疫染色では TH 陽性細胞の存在が確認された。現在は動物因子を含まない培養系での分化誘導に取り組んでいる。今後はこのような方法でヒト ES 細胞、iPS 細胞から誘導されたドーパミン神経細胞の効果と安全性を、霊長類モデルで長期間の経過観察で検証してゆくことが重要である。

S1-3

iPS細胞を用いた免疫細胞療法の開発

千住 覚、平田 真哉、松吉 秀武、松永 雄亮、福島 聡、池田 徳典、入江 厚、西村 泰治
熊本大学・大学院生命科学研究部・免疫識別学分野

樹状細胞は、生体内における免疫応答の制御において必須の役割を果たしている抗原提示細胞である。個体の免疫応答を制御する手法として、生体外で培養し、特定の抗原を負荷した、あるいは、遺伝的改変により機能を修飾した樹状細胞を生体に移入するという細胞治療が考えられる。今日、臨床的には、末梢血単球の分化誘導培養により作製された樹状細胞にがん抗原を負荷したものが細胞ワクチンとして抗腫瘍免疫療法に用いられている。しかしながら、単球採取に伴うドナーへの負荷、樹状細胞の収量の不安定性、患者個別の培養操作に伴うコストなどの問題がある。

ES 細胞は、血液細胞を含む多様な細胞への分化能力(多分化能)を備えており、かつ、多分化能を保ったまま無限に増殖させることが可能である。樹状細胞の材料としてES細胞を用いることが可能になれば、細胞ドナーへ負担をかけることなく大量の樹状細胞を作製できる。さらに、ES 細胞は、電気穿孔法により容易に遺伝子導入を行うことが可能であるため、ES 細胞の段階で遺伝的改変を行い、これを樹状細胞に分化誘導すれば、樹状細胞の遺伝的改変を容易に行うことができる、と考えられた。

我々は、これまでに ①マウスの ES 細胞から機能的な樹状細胞(ES-DC)を作製できる ②ES 細胞段階で遺伝子導入を行うことにより、遺伝子改変 ES-DC を作製できる ③腫瘍抗原やケモカインを発現させたマウス ES-DC を個体に移入することにより、抗腫瘍免疫を誘導できる ④自己免疫疾患の標的自己抗原と免疫抑制分子を共発現した ES-DC の投与により自己免疫疾患の発症を抑制できる などの知見を得ている。さらに、ヒト ES-DC の作製法の開発も行っている。

ES-DC の臨床応用において最大の障壁であったヒト ES 細胞の使用に伴う倫理的問題と組織不適合性の問題は、iPS 細胞の出現により解決できる見込みとなった。我々は、すでに、ES-DC 作製技術を iPS 細胞に適応することにより、マウスおよびヒトの樹状細胞(iPS-DC)の作製が可能であることを確認している。

患者個別の iPS 細胞樹立に伴う経済性的問題と iPS-DC を生体移入した後のがん発生の危険性的問題については、現在、設立が企画されている HLA ハプロタイプを網羅した iPS 細胞バンクにより解決できると予想される。ただし、頻度の低い HLA ハプロタイプについては、ホモ接合ドナーが得られる可能性が低いと見込まれる。頻度の低いアレルについては、我々がマウスの ES 細胞を用いて開発している方法であるが、HLA クラス I 発現に関連する $\beta 2$ ミクログロブリンあるいは TAP 遺伝子の改変により様々な HLA をカバーする細胞を作製する、という方法が検討に値するであろう。今後、iPS-DC の細胞医薬品としての実用化を実現するためには、GMP 準拠の大量分化誘導法の開発を推進していくことが必要である。

S1-4

iPS細胞におけるゲノム不安定性

小川 誠司^{1,2)}、中内 啓光³⁾

- 1) 戦略的創造推進研究事業, 日本科学技術振興機構
- 2) 東京大学医学部附属病院がんゲノミクスプロジェクト
- 3) 東京大学医科学研究所幹細胞治療研究分野

体細胞の初期化による iPS 細胞の樹立技術の確立は、医学・生物学研究、とくに再生医療の分野において、その実現に向けた極めて大きな技術革新として、iPS の臨床応用を視野に入れた国内外の研究が急加速している。一方、iPS 細胞の再生医療への臨床応用の可能性を踏まえて、その安全性の評価は重要な課題の一つとなっている。なかでも、宿主の中で増殖可能な細胞の投与が行われる医療においては、iPS に由来する細胞の腫瘍化のリスクに関する評価が望まれる。iPS 細胞の腫瘍化のリスクについては、マウスの実験においては、特定の条件下で明確に示されるものの、ヒト iPS 細胞に関する腫瘍化のリスクの評価は必ずしも容易ではない。我々は、腫瘍細胞の共通の特性として認められるゲノムの不安定性、ないし、ゲノムの変異という観点から、ヒト iPS 細胞で生じているゲノムの変化について検討を行った。11 人の異なる個人から樹立された 42 個の独立な iPS 細胞株に由来する 52 個の iPS 検体について、高密度 SNP アレイを用いたゲノムワイドなコピー数異常の検出を行ったところ、12 細胞株において、200kb から 91Mb に及ぶゲノムの増加、欠失が検出された。これらのゲノムの変異は比較的早期の継体培養(6代)においても確認され、複数の iPS 細胞株で変化が認められる領域の中には、がんで繰り返し認められる領域も含まれていることが明らかとなった。今後、これらの知見の安全性評価における有用性に関しては、ゲノム変化が生じやすい樹立・培養の条件、また、それらが腫瘍化に関して及ぼす影響等についてさらなる検討を行う必要があると考えられた。

S1-5

日本人HLA頻度で推計する多能性幹細胞バンクのスケールについて

中島 文明

日本赤十字社中央血液研究所研究開発部

2009年文部科学省が公表した「iPS細胞(人工多能性幹細胞)研究ロードマップ」

(http://www.lifescience.mext.go.jp/files/html/7_212.html)では、再生医療への応用を考慮したiPS細胞バンクの構築が5年以内と謳われている。また、2005年英国ケンブリッジ大学の論文によってhES細胞バンクのデータがすでに公表されている。しかし、HLA頻度は人種特異的であることから、将来的な日本の多能性幹細胞バンク構築を想定し日本人HLA頻度で推計を試みた。

多能性幹細胞バンクの構築では、その目的に応じてHLA適合度を考慮する必要がある。HLA適合度とドナープールのスケールとの関係、例えば、骨髄幹細胞移植の場合はHLAアレル表記の第2区域(旧表記の4桁レベル)までの適合度が求められ、そのドナープールは30~40万人規模となる。同様に臍帯血移植では、HLA2抗原ミスマッチまで許容されるため、2万人程度のドナープールでまかなえる。

人体を形成するあらゆる組織への分化誘導の可能性がるhES細胞(human embryonic stem cell:ヒト胚性幹細胞)やiPS細胞(induced pluripotent stem cell:ヒト人工多能性幹細胞)をバンキングするにあたって、すでに機能している血液センターや骨髄バンク・臍帯血バンクの存在を考えると、まず優先的に必要とされるのは骨組織、神経組織、臓器など同種免疫反応が比較的緩やかな人体組織であろう。戦略として、大まかなHLA適合と適切な免疫抑制剤の投与で実現可能と考えた。

バンキングにおけるHLA適合度は細分化する方向しか考えたことがなく、大まかなHLA適合は逆方向になる。HLA-A/B/DR3座の適合推計とし、HLA-A座8種、B座20種、DR座10種のもっとも基本的なブロードタイプの抗原型で推計した。

hES細胞はランダムに提供される受精卵から樹立する細胞株であるため、推計にはランダム抽出のHLAデータベースを用いた。その際、UPD-hES細胞(uniparental disomy human embryonic stem cell:単為発生胚由来のhES細胞)を想定して、仮想的にHLAホモ接合ドナーで推計したところ、その募集形態がより効率的であることが判明したので、iPS細胞の推計は骨髄移植家系のハプロタイプデータから仮想ホモ接合ドナーを構築し推計した。

結論として、hES細胞のランダム収集では200種類の細胞株で80%の患者にHLA2座一致で提供可能なことが推計できた。さらに、iPS細胞では、異なるHLAホモ接合ドナー50株を収集すれば90%の患者に提供可能なことが推計できた。以上を、日本人HLA頻度に基づいた多能性幹細胞バンクの目標スケールとした。

S2-1

クラス I 認識受容体の構造とリガンド認識

黒木 喜美子¹⁾、福永 裕子²⁾、上敷 領淳³⁾、白石 充典⁴⁾、尾瀬 農之¹⁾、前仲 勝実^{1,2)}

1) 北海道大学大学院薬学研究院

2) 九州大学医学研究院

3) 福山大学薬学部

4) 九州大学薬学研究院

この十数年の間に、HLA クラス I 分子を認識し、免疫系を制御する受容体群が多く発見され、その重要性が明らかになると同時に、クラス I に対する各受容体群の持つ多様な認識機構が明らかとなってきた。本講演では、我々がこれまでに主に取り扱ってきた Killer cell Ig-like receptor (KIR, 別名CD158) 群と Leukocyte Ig-like receptor (LILR, 別名ILT (Ig-like transcript)やCD85) 群を中心に蛋白質の立体構造の側面から、その分子認識について最新の知見を概説する。

具体的には、KIR 群について、リガンドである HLA-C に提示された HIV 由来ペプチドの認識機構について取り上げる。最近、我々は Oxford 大学の Rowland-Jones 教授と Tao Dong 博士のグループと共同で、HLA-C に提示される HIV ペプチドの変異が細胞傷害性 T 細胞だけでなく、抑制型 KIR 群の認識に影響を与えることを見出し、ヒト免疫系から逃れるために HIV が持つアミノ酸変異による“2重逃避機構 Dual escape model”を提唱した。さらに、HIV 変異ペプチドを提示した HLA-CとKIR 群との複合体の結晶構造解析に成功した結果、KIR2DL1 が HIV 変異ペプチドの一部を直接認識しているため、アミノ酸変異によるペプチドの結合様式の変化が KIR との相互作用に影響を及ぼすことが予想され、2重逃避機構の分子基盤を明らかにした。

他方、LILR 群は KIR 群と異なり、ペプチド領域を直接認識することはなく、より HLA 間で保存性の高い $\alpha 3$ ドメインや $\beta 2$ ミクログロブリンを認識する。LILR 群の中でクラス I 分子を認識すると報告があるのは主に 2 種類の LILRB1 と LILRB2 (LILRA1 も報告されているが、ここでは取り扱わない)である。これら 2 種類について組換え蛋白質を調製し、その HLA リガンド特異性を検証した。その結果、LILRB2 は $\beta 2$ ミクログロブリン欠損 HLA 分子を認識できるのに対して、LILRB1 は認識できず、LILRB1 と LILRB2 でリガンド特異性が異なることがわかった。LILRB2-HLA-G 複合体の結晶構造解析に成功し、その立体構造から、LILRB2 が LILRB1 より $\alpha 3$ ドメインをより強く認識するため、 $\beta 2$ ミクログロブリンは不要となると考えられた。

これらの結果を踏まえて、クラス I 認識受容体の有する免疫制御機構について分子レベルで議論したい。

S2-2

KIR 遺伝子多型と感染症

平安 恒幸

大阪大学免疫学フロンティア研究センター免疫化学研究室

ナチュラルキラー (NK) 細胞は、細胞表面上に発現している多様な受容体によってウイルス感染細胞や異常細胞 (腫瘍細胞) を正常細胞と識別して即座に排除する役割を担っている。Killer Immunoglobulin-like Receptor (KIR) は、NK 細胞受容体の一つであり、偽遺伝子を含めて 17 種類の KIR 遺伝子が現在までに報告されている。KIR リガンドは、主として HLA-C 抗原の $\alpha 1$ ドメイン 80 番目のリジン (KIR2DL1 のリガンド)、HLA-C 抗原の $\alpha 1$ ドメイン 80 番目のアスパラギン (KIR2DL2 と KIR2DL3 のリガンド)、Bw4 エピトープ (KIR3DL1 のリガンド) であるが、その他多くの KIR はリガンドが未知である。ヒトの KIR に対応するマウス NK 細胞受容体 Ly49 の一つである Ly49H がサイトメガロウイルス由来の m157 分子をリガンドとすることから、KIR も病原体由来の分子をリガンドとする可能性が考えられる。17 種類の KIR (2DL1, 2DL2, 2DL3, 2DL4, 2DL5A, 2DL5B, 2DS1, 2DS2, 2DS3, 2DS4, 2DS5, 3DL1, 3DL2, 3DL3, 3DS1, 2DP1, 3DP1) は、個体間での遺伝子座数に大きな違いを示し、さらに遺伝子の個数のみならず遺伝子内のアレルの数も多く遺伝的多様性に富む。このような顕著な個体差がヒト集団中に維持されている生物学的意義に関しては未だ明らかとなっていないが、感染症などの選択圧によって多様性が維持するように進化してきた可能性が示唆されている。実際に、感染症と KIR 遺伝子型との関連が近年多数報告されている。KIR3DL1 とそのリガンドである Bw4 との組合せは HIV 感染者のエイズへの進行度と関連を示し、KIR2DL3 とそのリガンドである HLA-C1 の保有者は、C 型肝炎ウイルスを自然消失させやすいことが判明した。また、我々も KIR2DL3 とそのリガンドである HLA-C1 の保有者では脳性マラリアが発症しやすいことを見いだした。さらに、KIR2DL3 と HLA-C1 との組合せがマラリア流行地域で有意に減少していることが判明した。これらの結果は、致死的な脳性マラリアに感受性を示す KIR2DL3 と HLA-C1 との組合せがマラリア流行地域では生存に不利な組合せであるため遺伝子頻度が減少していることを示唆しており、KIR と HLA の多様性を維持する機構の 1 つと考えられる。本シンポジウムではこれまでの知見をもとに KIR 遺伝子多型と感染症について議論したい。

S2-3

クラス I 認識受容体と造血幹細胞移植

屋部 登志雄

東京都赤十字血液センター製剤部

造血幹細胞移植では、患者とドナー間の組織適合性抗原、特に HLA 抗原型を適合させることが重要である。クラス I 抗原は T 細胞受容体やアロ抗体のみならず NK 細胞受容体 Killer Ig-like Receptor (KIR) や Leukocyte Ig-like receptor (LILR) からも認識される。KIR はクラス I 抗原の個々のアレル特異性ではなく、複数のアレルに共通する抗原エピートプをリガンド (KIR リガンドと呼ばれる) として識別する。これまでに HLA-C 抗原は $\alpha 1$ ドメイン 80 番目のアミノ酸残基の差異により C1 特異性と C2 特異性の 2 種類に分けられ、HLA-A,B 抗原では Bw4 特異性および A3,A11 特異性が明らかとなっている。一方 LILR は HLA-B27 や HLA-G 分子との結合が報告されている。さらに NKG2A/C 受容体が非古典的クラス I 抗原の HLA-E を、NKG2D 受容体はクラス I 様分子の MICA/B、ULBP (RAET) を認識する。これらの受容体とクラス I リガンドとの相互作用により NK 細胞や樹状細胞の活性化反応あるいは抑制性反応が誘導され移植成績に影響を及ぼすものと考えられる。造血幹細胞移植における患者およびドナーの KIR リガンド型、KIR 遺伝子型の効果について近年数多くの解析が行われたが、移植成績向上効果と悪化効果の報告がほぼ半々であり混沌とした状況にある。疾患の種類、移植手技、ドナー T 細胞除去の有無、集団間の遺伝的背景の違いなどで KIR 適合性効果が大きく異なっていることが考えられる。一方 LILR のマウス相同分子である PIR-B 分子が造血細胞移植において GVHD 重症化に関与することを東北大学高井らが報告した。またドナー NKG2D 遺伝子型が生存率に関連することを金沢大学高見らが報告している。本発表ではこうしたクラス I 認識受容体とそれらのリガンド遺伝子多型の移植成績への影響について、厚生労働研究班で行っている日本骨髄バンク (JMDP) を介した非血縁者間骨髄移植症例解析結果および、東京都赤十字血液センター臍帯血バンクを経由した臍帯血移植症例の解析結果を示し、海外での解析結果との相違点についても考察を試みたい。

S3-1

次世代シーケンサーによる HLA ハプロタイプのリシーケンス

細道 一善、椎名 隆、井ノ上 逸朗、猪子 英俊

東海大学医学部基礎医学系分子生命科学

2007年に個人のゲノムとして J. Craig Venter の全ゲノムが初めて決定され、2008年に James D. Watson、ついで中国人、アフリカ人、韓国人と次々に個人のゲノムが決定されている。ゲノム研究はいわゆるパーソナルゲノム時代を迎えており、テーラーメイド医療などのシステム医学への本格的な実用化が目前であるといえる。これは一重にシーケンシングの技術革新、いわゆる次世代シーケンサーによるものである。HLA 領域はヒトゲノムの中で最も個人差(多型性)に富み、移植や疾患との密接な関連性があることから、パーソナルゲノム解析のスタートアップとして最適であるとともに、テーラーメイド医療実現化のパラダイムと成りうる最重要ゲノム領域と言える。また、この領域は集団間で異なるハプロタイプを有することから、日本人を対象としたテーラーメイド医療の確立には日本人の HLA ハプロタイプの塩基配列を独自に決定しておく必要がある。そこで、我々は HLA 領域のゲノム DNA を濃縮する技術として、447 プライマーセットを独自に設定、これを用いた HLA 領域全体 3.8 Mb のロング PCR 増幅を確立し、これらの PCR 増幅産物を Genome Analyzer Iix (Illumina)によりシーケンスすることで日本人集団および他の集団に頻度の高い複数の HLA ハプロタイプのリシーケンスを進めている。ロング PCR 法は次世代シーケンサーのみならずサンガー法による塩基配列の確認が可能であり、数kbまでの挿入欠失も検出可能であることに加え、シーケンスによる HLA 領域の疾患関連解析の研究デザインを自由に設計できるという利点も有している。また、このロング PCR 法に、NimbleGen Sequence Capture による HLA 領域の DNA 濃縮法を組み合わせ、ハイスループットな実験系へと発展させている。さらに、Genome Analyzer Iix から得られる short read は HLA 領域のような複雑な遺伝子領域のリシーケンスには不利であるが、片鎖 114 bp のペアエンドシーケンスをおこなうこと、信頼性の低いマッピング結果はサンガー法による確認を行うことで塩基配列決定の精度を高めている。これまでに日本人に頻度の高い5種類の HLA ハプロタイプのホモ接合である7種類の細胞株、AKB、TOK、T182 (A24-B52-DR15、日本人での頻度 8.2%)、HOR (A33-B44-DR13、5.2%)、SA (A24-B7-DR1、3.6%)、LKT3 (A24-B54-DR4、2.3%)、TAB089 (A2-B46-DR8、2.2%)の塩基配列を決定し、さらに別の HLA ホモ接合細胞株および胞状奇胎 DNA のリシーケンスを進めている。塩基配列の決定より SNP データベースに登録されていない新規の多型または変異を1ハプロタイプあたり数百カ所検出しており、ハプロタイプごとの多型情報として整理している。特に AKB、TOK、T182間の比較から同一 HLA ハプロタイプ間において 20~40 kb に1カ所の SNP が存在することが確認され、HLA ハプロタイプのさらなる細分化が可能であることが示唆された。我々はこの HLA ハプロタイプの細分化への可能性をさらに追究していくとともに、多型情報をデータベースとして蓄積し、将来的に移植や HLA 関連疾患の診断および治療のための指針へと発展させることを目指している。

S3-2

HLA クラス II タンパク質の多様性

○ 宮寺 浩子、徳永 勝士

東京大学大学院医学系研究科 人類遺伝学分野

近年、ゲノムワイド関連解析により、HLA クラス II が 1 型糖尿病、慢性関節リウマチ、セリアック病、全身性エリトマトーデス、潰瘍性大腸炎など多数の自己免疫疾患・炎症性疾患感受性と関連する最も強い遺伝要因であることが相次いで明らかにされ、自己免疫疾患における HLA クラス II の役割の重要性が再認識されている。疾患感受性 HLA クラス II アリルによる自己免疫反応のメカニズムは、1 型糖尿病、慢性関節リウマチ、セリアック病等を対象として主要な研究が行われているものの、詳細な分子機構には不明な点が多い。一方、ナルコレプシーの場合、日本人ナルコレプシー患者のほぼ 100% が感受性アリル (*DQA1*0102-DQB1*0602*) を保持することが以前より知られ (Juji, *et al.* (1984); Mignot, *et al.* (2001))、ゲノムワイド関連解析でも HLA 領域と疾患感受性との顕著に強い関連が確認されているが (Miyagawa, *et al.* (2008))、ナルコレプシー発症機序と HLA の関与のメカニズムは不明である。

これらの疾患の中でも、HLA-DQ と強く関連する 1 型糖尿病、セリアック病などでは、特定の *DQA1*, *DQB1* アリルのトランスの組合わせが疾患感受性に関わることが示唆されている。このようなトランス型二量体を形成しうる *DQA1*, *DQB1* アリルの組合せは、特定のサブタイプ間に限定されていることが先行研究より明らかにされているが (Kwok, *et al.* 1993)、大多数の *HLA-DQA1*, *DQB1* アリルについては、トランス型二量体形成パターンは明らかではない。我々は、ナルコレプシー感受性・抵抗性のメカニズムに HLA-DQ トランス型二量体形成に関わる可能性に着目し、これまで *DQA1*, *DQB1* アリル産物間の二量体形成能定量法を確立し、主要な *DQA1*, *DQB1* アリル間の二量体形成パターンを明らかにした。本シンポジウムでは、これらの解析より明らかになった、HLA-DQ タンパク質機能の多様性を紹介するとともに、これらが自己免疫疾患の分子機構に関与する可能性を考察する。

S3-3

GWAS の手法による同種造血幹細胞移植の遺伝学的背景の探索

小川 誠司^{1,2)}、松原 亜以子^{1,2)}、鬼塚 真³⁾、柏瀬 貢一⁴⁾、真田 昌^{1,2)}、南谷 泰仁²⁾、
赤塚 美樹⁵⁾、佐竹 正博⁴⁾、千葉 滋⁶⁾、佐治 博夫⁷⁾、丸谷 悦子⁷⁾、猪子 英俊³⁾、森島 泰雄⁵⁾、
未小寺 良尚⁸⁾、笹月 健彦³⁾、日本骨髄バンク

- 1) 戦略的創造推進研究事業, 日本科学技術振興機構
- 2) 東京大学医学部附属病院がんゲノミクスプロジェクト
- 3) 東海大学
- 4) 東京赤十字血液センター
- 5) 愛知県がんセンター
- 6) 筑波大学血液内科
- 7) HLA研究所
- 8) 愛知医科大学
- 9) 国立国際医療センター

移植片対宿主病 (GvHD) は、ドナーとレシピエントの遺伝学的な相違 (マイナー組織適合性抗原 mHAg の不適合) により発症し、GvHD 予防を含む環境要因とサイトカイン多型等もその発症に影響を及ぼすことが知られている。一方、GvHD の発症を規定するこれらの遺伝的基盤に関しては、複数の多型との関連が報告されているものの、その全体像に関してなお明らかではない。今回我々は日本骨髄バンク (JMDP) を通じて行われた非血縁者間骨髄移植に関わるドナー・レシピエントについて Affymetrix GeneChip 500K Mapping array を用いて約 50 万 SNP のタイピングを行い、全ゲノム関連解析により GvHD の発症に関与する遺伝子多型と不適合について網羅的な探索を行った。解析対象は、HLA-A,B,C,DRB1,DQB1 が DNA レベルで適合し (うち DPB1 不適合 1033 例)、GvHD 予防として MTX+カルシニウリン阻害剤が用いられ、かつ aGvHD に関する情報が得られた 1598 移植で、HapMap PhaseII データに基づく未観測 SNP の Imputation を行った後、品質基準を満たす計 1,276,699 SNP について、ドナー・レシピエントの遺伝子型、遺伝型不適合と、aGvHD、cGvHD、再発、全生存との関連解析を行った。全移植に対する不適合の解析では、HLA-DPB1 遺伝子座周辺の SNP が唯一の有意な遺伝子座として検出された (1.81×10^{-9}) ことから、本方法論の有効性が確認された。一方、mHAg 不適合における HLA 拘束を考慮にいたした HLA サブグループ解析では、rs17473423 (Chr12) ($P=3.99 \times 10^{-13}$) および rs9657655 (Chr9) ($P=8.56 \times 10^{-10}$) を含む 6SNP が aGvHD の標的遺伝子座として同定された。また recipient の SNP において aGvHD と関連をもつ 2 候補が同定されたほか、cGvHD や再発と相関がある SNP も同定された。以上の結果より、全ゲノム関連解析により allo-SCT の遺伝的基盤に関する新しい知見が得られることが示唆された。

S4-1

オーバービュー：世界の臓器移植における術前・術後抗体検査の実情と今後の展望

小林 孝彰

名古屋大学医学部免疫機能制御学

臓器移植では、クロスマッチ、HLA 抗体検査の進歩に伴い、より正確にドナーに対する HLA 抗体 (DSA: Donor Specific Antibody) の存在と量を判定できるようになり、拒絶反応のリスク診断が可能となった。そして、新しい治療法の開発により移植適応が広がり、慢性 (抗体関連型) 拒絶反応に対する対応も可能となりつつある。移植前、移植後の抗体検査が、世界ではどのように利用されているか報告するとともに、日本の現状における問題点、そして、日本に適した抗体検査のあり方について検討したい。

移植前の検査については、死体移植、生体移植では、実施できる内容と移植適応が異なる。死体移植では、公平、公正という原則にのっとり、いかに効率的に提供臓器を利用、分配するか工夫され、ルールの見直しが適宜行われている。UNOS (United Network for Organ Sharing: アメリカ)、Eurotransplant (ドイツ、オーストリアなど) など海外の多くの臓器移植ネットワークでは、PRA 高値 (過去の妊娠、輸血、移植などにより高度に感作された) 腎移植待機患者に対して HLA ゼロ mismatch または acceptable mismatch (HLA matchmaker 利用) を基準としたグラフトの優先配分制度を導入している点が日本と異なる。ドナー発生時の検査だけでなく登録患者の事前検査など HLA 検査室が行わなければならない事項が多い。

生体移植では、十分な移植準備期間を確保できることから、血漿交換 (PP, DFPP)、免疫グロブリン、リツキシマブ、脾臓摘出などの脱感作療法が試みられ、移植適応が拡大している。少量の DSA であれば、短期的には移植成績は良好であると報告されているが、長期的予後についての課題は残されている。現在、NIH の研究グラントで不適合 (既存抗体陽性) 移植の全米調査が行われており、既存抗体のレベルを CDC クロスマッチ陽性レベル、Flow cytometry クロスマッチ陽性レベル、single antigen beads による DSA 陽性 (Flow cytometry クロスマッチ陰性) レベルに分けて脱感作療法、予後の調査が行われている。また、FDA も急性抗体関連型拒絶反応の予防と治療に関する公開 workshop を積極的に開催している。現在、日本移植学会、日本組織適合性学会の共同作業部会でも、既存抗体陽性移植の実態調査を行っており、その結果を報告する。

移植後の検査については、クロスマッチ陽性移植の follow up 検査、移植腎機能障害時の補助診断として HLA 抗体検査が行われているが、慢性拒絶反応の早期診断のため、全例を対象としたスクリーニングは一般には行われていない。慢性拒絶反応と DSA との関連は明らかであるが、早期診断を目的とした抗体検査に関する報告は少ない。また、DSA 存在例全てが拒絶反応を引き起こすかどうかは議論の余地がある。最近 Bortezomib などの抗体産生を抑制する治療法が提案されているが、急性の抗体関連型拒絶反応と異なり、慢性拒絶反応では、有効な治療法が確立されていないことも課題の一つである。

移植前には、移植適応判定に必要な検査、その解釈、そして脱感作療法の選択と抗体関連型拒絶反応の治療について、移植後には、慢性拒絶反応の早期診断のためのモニタリング方法、治療法を含めた総合的な対策についてガイドラインを作成する必要がある。

S4-2

腎移植における術前クロスマッチ試験について

後藤 憲彦¹⁾、渡井 至彦¹⁾、泉久 美子¹⁾、岡田 学¹⁾、山永 成美¹⁾、野畑 宏信¹⁾、山本 貴之¹⁾、辻田 誠¹⁾、平光 高久¹⁾、南木 浩二¹⁾、長坂 隆治⁵⁾、植木 常雄³⁾、片山 昭男³⁾、小林 孝彰⁴⁾、坂本 慎太郎²⁾、水野 美紀子²⁾、黒木 聖久²⁾、小原 節子²⁾、打田 和治¹⁾

- 1) 名古屋第二赤十字病院 移植外科
- 2) 名古屋第二赤十字病院 HLA検査室
- 3) 増子記念病院 移植外科
- 4) 名古屋大学医学部免疫機能制御学
- 5) 豊橋市民病院 移植外科

献腎移植：米国の United Network Organ Sharing からは献腎移植を待機しているレシピエントの抗 HLA 抗体スクリーニングやクロスマッチ検査を Standard complement-dependent lymphocytotoxicity (CDC)のみでなく Anti-human Globulin-enhanced cytotoxicity (AHG-CDC), ELISA-based assays, Flow cytometry-based assays も含めた効果的な検査を定期的に行う様にガイドラインが出されている。一方で、我が国においては献腎移植直前に CDC のみを行っている地域がほとんどである。愛知・岐阜・三重県の献腎移植における HLA タイピングとクロスマッチ検査を担当している当院 HLA 検査室では生体腎移植において CDC で検出されない抗 HLA 抗体による抗体関連型拒絶反応と移植腎機能廃絶症例を経験したため献腎移植前のクロスマッチ検査として 1995 年より AHG-CDC、2004 年から T cell flow crossmatch (FCXM-T)を導入し、Lambda antigen tray (LAT)による PRA (ELISA 法)も行っている。2004 年以降にレシピエント選定目的に行った CDC, AHG-CDC, FCXM-T の 478 例での結果では CDC 陰性/AHG-CDC 陽性が 11 例(全体の2.3%), CDC 陰性/FCXM-T 陽性/PRA 陽性を 9 例(全体の 1.9%)に認めた。AHG-CDC 陰性/FCXM-T 陰性/PRA 陰性の 105 例、AHG-DC 陰性/ FCXM-T 陽性/PRA 陰性の 4 例、AHG-CDC 陰性/FCXM-T 陰性/PRA 陽性の 4 例で腎移植が行われた。Death censored 移植腎生着率は 1 年 95%、3 年 91.8%、5 年 87.6%と良好で急性拒絶反応や抗体関連型拒絶反応による移植腎機能喪失例は認めていない。献腎移植前のクロスマッチ検査として AHG-CDC/FCXM-T は有用な検査と考えらる。

生体腎移植：現在までの当院での術前抗 HLA 抗体陽性腎移植の経験から、FCMX-T, B cell flow crossmatch (FCXM-B)の結果と single beads antigen 法による Donor specific antibody (DSA)の有無/Class I or II 抗体別に Acute antibody mediated rejection (AMR)のリスクを層別化。移植前治療プロトコールの層別化を行っている。現在、同プロトコールで 12 例に対して腎移植を施行している。本学会で本層別化プロトコールの短期成績についても報告する。

S4-3

膵臓・膵腎同時・膵島移植における 術前、術後クロスマッチ・抗体検査の現状と課題

杉谷 篤

藤田保健衛生大学臓器移植再生医学

近年は血液浄化療法、手術手技をはじめとする術前・術後管理の改善、強力で副作用の少ない免疫抑制剤の開発、拒絶反応の診断と治療の進歩によって、腎移植の1年生着率はもはや95%に達し、今後はいかにしたら一生、機能させるかという課題に取り組んでいる。1型糖尿病を対象とした膵臓移植、膵腎同時移植も良好な成績を残し、今後の移植数の増加と普及が望まれる。組織適合性検査の基礎研究や血清学的方法は、歴史的に腎移植の普及・発展に不可欠な役割を果たしてきたが、近年のHLA遺伝子タイピング、Flowcytometry、Flowcytometric crossmatch (FCXM)、FlowPRAの発展もめざましく、膵臓移植を施行する臨床医にとって、それらの知識と技術なくしては移植成績の改善は期待できないほどになっている。基本的には腎移植の組織適合性検査と同様であるが、今回、膵臓移植、膵腎同時移植、膵島移植の現状を紹介しながら、どのようなときに組織適合性検査や抗体検査を行い、何が問題点かを紹介する。

- ① 1型糖尿病、末期腎不全患者が、心停止あるいは脳死ドナーからの膵臓移植、膵腎同時移植のネットワーク登録を希望して受診したとき、我々は、患者の血液を採取して、血液型、HLAタイピング、不規則抗体のスクリーニング検査(前感作抗体)をHLAセンターに依頼する。
- ② ドナーが発生して我々の登録待機患者がリストに上がったとき、ドナーのHLAタイピングと待機患者とのクロスマッチテストの結果がネットワークから連絡されるのを待つ。
- ③ 生体ドナーからの膵臓移植、膵腎同時移植を希望して、腎不全患者とドナー候補が受診したら、それぞれの血液型、HLAタイピング、不規則抗体のスクリーニング検査、そして両者のクロスマッチテストを依頼する。
- ④ 移植後の臨床経過、あるいは腎生検、膵生検組織像が抗体拒絶を疑わせるとき、抗HLA抗体価や血液型抗体価(ABO不適合移植の場合)を測定し、拒絶反応の治療方針とその効果判定を行う。
- ⑤ 以前に移植、妊娠、輸血歴などがあって免疫学的ハイリスクと思われる患者は、PRA測定を行い、必要があれば血漿交換、脱感作療法を行い、無駄な登録更新を避け、移植時の免疫抑制療法を調節する。

膵島移植は2000年以降世界各地で臨床応用された。Edmonton Protocolと称する免疫抑制療法は、ステロイドを使用せず、ダクリズマブ、シロリムス、低容量タクロリムスで導入・維持療法を行うというものだったが、5年生着率は10%という成績であった。本邦では心停止ドナーから同一患者に複数回の膵島移植が施行されたが長期生着例はない。最近、問題となっているのは、膵島移植患者のHLA抗体陽性率で、膵島移植患者の31%がde novoの抗ドナー抗体(DSA)陽性となり、免疫抑制を中断した患者においては、PRA>50%を示した患者が71%に達していた。術前に感作されていなかった患者が高度に感作される危険性は16%になり、さらに長期にわたって残存しており、このような患者が将来、膵島移植、膵臓移植、腎移植を受けることが困難になることが懸念されている。膵島分離液にBSEの発症可能性があるということで、膵島移植は最近まで施行していなかったが、本年7月の改正臓器移植法施行を機会に、実験医療として再開される見込みとなっており、これまでのレシピエントや待機患者に対するPRA陽性率のスクリーニング検査が急務である。

S4-4

肝移植と HLA 抗体の臨床的意義

江川 裕人^{1,4)}、万木 紀美子²⁾、菱田 理恵²⁾、辻 弘明²⁾、芦原 英司²⁾、前川 平²⁾、宮川 文³⁾、
吉沢 淳⁴⁾、大江 健二⁴⁾、上本 伸二⁴⁾

- 1) 朝日大学村上記念病院外科
- 2) 京都大学附属病院輸血部
- 3) 京都大学病理診断部
- 4) 京都大学肝胆膵・移植外科

肝移植における抗ドナー HLA 抗体の臨床的意義は確立されていない。海外でも日本国内でも脳死からの移植においてクロスマッチ陰性は必要条件ではない。京都大学は生体肝移植においては初期においてはクロスマッチ陽性はリスクではないと主張してきたが、2007 年に術前クロスマッチ陽性症例が予後不良である事、レシピエントが成人であることと女性である事が有為な危険因子である事を見だし報告した。その後もクロスマッチが周術期死亡の危険因子である事を報告した。生体肝移植では家族から臓器提供されるため、レシピエントが主婦の場合、夫や子供が臓器提供者となり、妊娠による感作が原因と推察されている。しかしながら今回の一連の結果が明らかになるまでクロスマッチ陽性症例に特別な対策はとってこなかった。2000 年までは京都赤十字に依頼し、2000 年以後は院内で細胞障害性クロスマッチ (LCT、AHG-LCT) を行ってきたが、より鋭敏で定量性の高い検査法を目指して、2008 年よりフロムサイトメトリッククロスマッチ (FXM) とシングルビーズ法による抗 HLA 抗体検出法を導入した。LCT においても Easy Sep による T-cell, B-cell 分離法を導入し、エオジン染色から蛍光染色に変更した。2008 年 12 月から 2009 年 11 月の 1 年間で 109 例の術前検査を施行した。LCT では 2 例 (1.8%)、AHG-LCT では 8 例 (7.3%) が陽性、FCM では 15 例 (13.8%) が陽性であった。シングルビーズ法では ClassI DSA が 7 例 ClassII DSA が 9 例で、合計 16 例 (14.7%) が陽性であった。過去の LCT クロスマッチ陽性症例のうち血清が保存されていた 22 例をシングルビーズ法で検討したところ、蛍光強度 (fluorescence intensity [FI]) が 10000 以上の症例で種々付き死亡率が高い事が明らかとなった。

以上より、生体肝移植における抗 HLA 抗体の重要性とシングルビーズ法の有用性が示唆された。

S4-5

心臓移植における術前、術後クロスマッチ・抗体検査の現状と課題

福嶋 教偉

大阪大学移植医療部

一般に急性拒絶反応といえは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 (TxCAD) 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。それでも無効な場合には、抗 CD20 抗体製剤¹²⁾ やシクロフォスファミド (CP) 使用する場合もある。

シンポジウムにおいては、実例を交えて AMR について説明し、術前、術後クロスマッチ・抗体検査の現状と課題について説明する。

S4-6

臓器移植におけるHLA抗体検査の現状と課題 —移植前後におけるHLA抗体の意義—

佐藤 壯

特定医療法人北楡会札幌北楡病院 臨床検査科

1969年、R Patel と PI Terasaki は臓器移植前におけるクロスマッチ検査の重要性について初めて報告した。ドナーリンパ球と患者血清を反応させ、そこに補体を加えてドナーリンパ球が傷害されるかどうかをみる彼らの検査法は、様々な改良を加えられつつ現在でも臓器移植検査における標準法の位置を占めている。ただ、この方法は CD55 や CD59 などの Regulator of Complement Activation (RCA) により補体活性化が阻害されると偽陰性となる場合があるため、RCA の影響を受けない flow cytometry crossmatch (FCXM) 法が後に開発され、非特異反応はあるものの感度の高い検査法として多くの施設で導入されている。いずれも、移植臓器の生着を阻害する allo reactive antibody、すなわち donor specific antibody (DSA) を移植前に同定しようとする検査である。

一方、移植後の抗体検査は移植前と異なり、移植臓器がすでに患者の体内に存在することから DSA は移植臓器に吸着されている可能性が高くクロスマッチの手法で同定することは難しいことから、この領域における新たな知見や大きな進歩は近年に至るまで得られなかった。

この問題に対するブレイクスルーとなったのがマイクロビーズを用いた HLA 抗体検査法の登場と PI Terasaki らによる humoral theory および epitope analysis である。

1997年に発表された FlowPRA、2000年に発表された LABScreen は抗体スクリーニング用のビーズに培養細胞から抽出した HLA 抗原をコーティングし、抗体特異性を測定するビーズには遺伝子導入した細胞から得られた単一の HLA 抗原をコーティングすることにより、従来の検査では難しいとされていた抗体の特異性まで同定することを可能にした。

humoral theory ではこれらの検査によって得られたデータを元に、移植後同定される de novo の HLA 抗体のほとんどが non donor specific antibody (NDSA) であり、DSA はほとんど移植臓器が廃絶した後に出現することが示された。さらに epitope analysis によって、廃絶前に出現する NDSA はミスマッチ HLA 抗原と epitope を共有する HLA 抗原に対する抗体であることが single antigen beads を利用した抗体の吸着と解離により示された。

その後、腎臓移植のみならず肝臓、膵臓、心臓、肺など様々な臓器移植の分野において、HLA 抗体と移植臓器に関する報告が毎号、移植関係の雑誌に掲載され、HLA 抗体は移植臓器の長期生着を阻害する大きな要因として認識されつつある。

本講演では、水平軸に Phase (移植前か移植後か) を、垂直軸に Specificity (ドナー特異的かドナー非特異的か) を基軸として、さらに Class I と Class II というベクトルも考慮しながらそれぞれの位相における HLA 抗体の意義と重要性について整理、検討する。

また、検査法そのものに起因する問題点と今後の課題についても触れたい。

口 演 発 表

O-1

移植検査実務者からみた 日本臓器移植ネットワーク 「移植レシピエント選択基準」

○橋本 光男、木下 朋子、岸川 英史、西村 憲二、
市川 靖二

兵庫県立西宮病院・腎移植センター

我が国の献腎移植は日本臓器移植ネットワークの「腎移植レシピエント移植適応選択基準」によりクロスマッチの結果で斡旋適否が決定される(平成 13 年 10 月 10 日、健発第 984 号改定)。しかし、以前から LCT 法による XM は移植予後とは必ずしも相関しないと指摘されている。そして、近年の免疫抑制治療の進歩と HLA 抗体を高感度に検出する方法が開発され、XM 結果の再評価が行われている状況において、選択基準の見直しが責務と考える。そこで、現行の選択基準で検査に従事している実務者が直面している(1)直接交叉試験と間接交叉試験、(2)XM の偽陽性反応の問題点について検討した。

【対象】 1997 年 5 月から 2010 年 3 月までに兵庫医大と県立西宮病院で移植された 249 例(LD:183 例、CD:66 例)を対象とした。

【問題点】 (1)HM Gebel 等はリンパ球 XM 方法を直接法と間接法に分類し、前者として NIH 基準法、Extend CDC 法、Amos 法、後者を AHG 法、FCXM 法を挙げている。彼らの分類に従うと献腎移植は直接法に限定されることになる。

【問題点】 (2)偽陽性反応は自己抗体等の non-HLA 抗体で、抗体検査の反応パターンは LCT/FCXM(+) Flow PRA(-) に相当する。今回解析した 249 症例のうち 41 例が偽陽性群(16%)であった。移植腎 10 年生着率を陰性群(127 例)と比較すると、それぞれ 90.3%、80.1%で有意差を認めなかった。これらの偽陽性群は献腎移植では斡旋不可である。

【考察】 UNOS(United Network for Organ Sharing)は、XM による選択基準として non-HLA 抗体による陽性反応を移植禁忌の条件から除外することを明記し、近年には XM 検査の最も高感度の検出系として FCXM 法を推奨している。我が国の選択基準も(1)直接法を削除し、(2) non-HLA 抗体による偽陽性反応は移植適応可を付記することを提言する。

O-2

樹状細胞を用いた CD8⁺ T 細胞活性化免疫療法における有効な免疫アジュバント

○伊藤 量基、兵 晃、杉本 博是、野村 昌作
関西医科大学・内科学第一講座

【目的】 樹状細胞(DC)は抗原提示細胞として HLA 関連適応免疫応答において、重要な役割を果たす。CD4⁺ T 細胞のみならず、CD8⁺ T 細胞に対しても HLA-クラス I を介して抗原提示し naïve CD8⁺ T 細胞を、cytotoxic T 細胞(CTL)に分化誘導することによって抗腫瘍免疫応答に寄与すると考えられている。一方、上皮由来サイトカインである胸腺間質リンパ球増殖因子(TSLP)によって活性化した DC は、CD4⁺ T 細胞に対してのみならず、CD8⁺ T 細胞に対しても非常に強力な増殖誘導能を有することが明らかにされている。また従来より、Bacillus of Calmette and Guerin(BCG)は CTL 誘導能を示し、腫瘍免疫に有用なアジュバントと考えられている。今回我々は、TSLP と BCG を組み合わせることにより、TSLP 活性化 DC の持つ CD8⁺ T 細胞増殖誘導能と BCG の持つ IFN- γ 産生 CTL 分化誘導能とを併せ持つ樹状細胞免疫療法の可能性を検討した。

【結果】 対照群と比べ TSLP 活性化 DC は CD8⁺ T 細胞増殖を強力に増強した。一方、BCG 添加群は IFN- γ 産生 CTL 分化誘導能が高く、TSLP と BCG を同時添加した DC でも、CD8⁺ T 細胞の増殖能および IFN- γ 産生 CTL 分化誘導能はいずれも維持され、その T 細胞の細胞傷害性も同時に認めた。

【考察】 TSLP と BCG を用いることにより DC の持つ CTL 誘導能ならびに増殖能を併せ持つことが可能であり、これらが今後、抗腫瘍免疫療法の治療戦略において有力な免疫アジュバントであると考えられた。

O-3
HLA 抗体産生の不思議—Part II

○丸屋 悦子¹⁾、北脇 城²⁾、大沼 豪¹⁾、二神 貴臣¹⁾、
小島 裕人¹⁾、辻野 貴史¹⁾、林 晃司¹⁾、楠木 靖史¹⁾、
吉田 喬¹⁾、河賀 泰子¹⁾、Nori Sasaki²⁾、赤座 達也¹⁾、
佐治 博夫¹⁾

1) NPO. HLA 研究所 2) 京都府立医科大学産婦人科
3) One Lambda Research II

【はじめに】 昨年の本学会で、妊娠により産生された HLA-class I 抗体産生について、抗体のエピトープ解析を基に、HLA-class I 分子の Immunogenic amino acid position を検索し、Imunogen と Responder 間で、この部位のアミノ酸の適合性 (positional mismatch analysis) が抗体産生に関与し、適合の responder では抗体産生がみられなかったことを報告した。本年度は HLA-class II 抗体産生について、ミスマッチ haplo-HLA-class II アリルの免疫原性と Responder の液性免疫応答性について報告する。

【材料・方法】

- 140 人の妊婦につき、本人・夫・ベビーの HLA (A, C, B, DRB1, DQB1, DPB1) 型調査。
- 妊婦の血清 (妊娠3ヶ月、8ヶ月、出産後) の抗体検索・同定を LAB Screen PRA・LAB Screen Single Antigen beads を用い実施。特異性の中に免疫原アリルが含まれる場合を抗体陽性と判定。
- 解析：免疫原 (父由来 haplo-HLA-class II) のアリルごとの抗体産生率の比較。Responder (母) の HLA-class II のアリルと抗体産生率の比較。

【結果・考察】

免疫原アリル別の抗体産生率を表に示す。

免疫原	抗体産生数	抗体産生率 (%)	免疫原	抗体産生数	抗体産生率 (%)
DRB3*0101	4 (11)	36%	DRB3*0202	2 (7)	29%
DQB1*0301	2 (10)	20%	DRB1*1201	2 (9)	22%
DRB1*0901	3 (17)	18%	DRB1*0410	1 (5)	20%
DPB1*0901	2 (12)	17%	DQB1*0503	1 (5)	20%
DRB1*0405	1 (10)	10%	DRB1*1302	1 (6)	17%
DQB1*0302	1 (13)	8%	DRB1*0803	1 (8)	13%
DRB5*0102	1 (14)	7%			
DRB1*1502	1 (15)	7%			
DRB4*0103	1 (16)	6%			
DQB1*0303	1 (16)	6%			
DQB1*0601	0 (18)	0%	DQB1*0402	0 (9)	0%
DPB1*0201	0 (16)	0%	DRB1*0802	0 (8)	0%
DRB1*1501	0 (14)	0%	DRB3*0301	0 (6)	0%
DRB5*0101	0 (13)	0%	DPB1*0401	0 (6)	0%
DQB1*0602	0 (13)	0%			
DPB1*0402	0 (11)	0%			
DQB1*0401	0 (10)	0%			
DPB1*0501	0 (10)	0%			

(1): 全ミスマッチ数

HLA-class II 抗体産生率は 13.6% (19/140)、High Responder は DRB1*1501, DRB1*0403, DQB1*0602, DQB1*0604, DRB1*1101 などであった。

O-4
膵癌の免疫療法に有用な新規癌関連抗原 CDH3 (P-cadherin) の同定

○西村 泰治¹⁾、今井 克憲^{1,2)}、平田 真哉¹⁾、生田 義明²⁾、
原尾 美智子²⁾、井上 光弘^{1,2)}、角田 卓也³⁾、
中川 英刀³⁾、中村 祐輔³⁾、馬場 秀夫²⁾

1) 熊本大学大学院医学薬学研究部 免疫識別学
2) 熊本大学大学院医学薬学研究部 消化器外科
3) 東京大学医科学研究所 ヒトゲノム解析センター

【背景と目的】 膵癌は最も予後不良な消化器癌の一つで、新たな治療戦略が必要である。我々は、cDNA マイクロアレイ解析により、膵癌患者 16 例の全てにおいて、非癌部と比較して癌組織で平均約 90,000 倍に高発現する新規癌抗原として CDH3 (P-cadherin) を同定した。CDH3 は胃、大腸、肺および胆管細胞の癌でも高発現していたが、胎生期臓器を含む 23 種類の正常組織には、ほとんど発現していなかった。そこで本研究では CDH3 が、癌免疫療法の標的と成りうるか否かを検討した。

【方法】 HLA-A2 結合モチーフをもつ 18 種類の CDH3 ペプチドを合成して、HLA-A2 トランスジェニックマウス (Tgm) の骨髄由来樹状細胞に負荷し、Tgm に 2 回免疫後に脾細胞を回収し、各ペプチドに特異的な CTL を IFN-ELISPOT 解析で検出した。また、HLA-A2 を有する健康人と癌患者の PBMC 中の CD14 陽性細胞由来の樹状細胞に各ペプチドを負荷し、これで CD8 陽性 T 細胞を複数回刺激して、ペプチド特異的 CTL を誘導した。また、NOD/SCID マウスに CDH3 と HLA-A2 を発現するヒト癌細胞株を生着させ、これにヒト CDH3 特異的 HLA-A2 拘束性 CTL を養子移入して、in vivo 抗腫瘍効果を観察した。

【結果】 HLA-A2 Tgm の実験より、2 種類の HLA-A2 拘束性ペプチドが CTL エピトープ候補として同定された。これらのペプチドを用いて、健康人および癌患者の PBMC から CDH3 ペプチド特異的 HLA-A2 拘束性 CTL を誘導できた。また、CDH3 を高発現するヒト癌細胞株を生着させた NOD/SCID マウスに、CDH3 特異的ヒト CTL を養子移入することにより、癌細胞株の増殖が著明に抑制された。

【まとめ】 CDH3 は膵癌を含む各癌種に対する免疫療法のターゲットとして、有望であることが示唆された。

O-5

Multi-SNP 解析による 日本人 HLA ハプロタイプの均一性の検討

○ 森島 聡子¹⁾、小川 誠司²⁾、松原 亜以子²⁾、
柏瀬 貢一³⁾、笹月 健彦⁴⁾、森島 泰雄¹⁾

- 1) 愛知県がんセンター中央病院 血液細胞療法部
- 2) 東大医学部附属病院がんゲノミクスプロジェクト
- 3) 東京都赤十字血液センター検査部
- 4) 九州大学生体防御医学研究所

【目的】我々は日本人に頻度の高い3つの HLA ハプロタイプ(HP) (P1, P2, P3)が非血縁者間においても高度に保存されていることを報告した(*Blood*.2010 ;115(23): 4664-4670)。それ以外の HLA 型に基づく日本人の HLA ハプロタイプが、HLA 座以外の領域も含めてどの程度保存されているかを、JMDP 非血縁移植(UR-BMT)の HLA 型と multi-SNP データを用いて検討した。

【方法】JMDP を介して移植が行われた患者・ドナー 1800 ペア(3600 検体)で Affymetrix 500K array での SNP タイピングを行い、HapMap PhaseII データに基づいて未観測 SNP を impute した後、約 3.6Mb の HLA 領域 7200 SNP について解析した。最初に、homozygous HP-P1, P2, P3 で各 HP の SNP のコンセンサス配列を決定した。その配列を基に、片方に HP-P1, P2, P3 を持つ個人でもう一方の HLA-HPのHLA-A から DQB1 までの SNP 配列を決定し、各 HP を有する個人集団別にその保存性を解析した。

【結果】HP-P1, P2, P3 の SNP のコンセンサス配列を 99.5%以上連続性に有し、もう片方に別の HLA-HP を持つ個人は 1702 例認め、440 種類の HLA-HP に分類できた。そのうち 10 例以上存在する 39 種類の HLA-HP について HLA-A から DQB1 までの SNP の均一性を検討したところ、90%以上の個人が同一の SNP 配列を有する HP や、異なる SNP 配列を有した二つ以上の subtypeに分かれるものなど均一性の度合いは HP により異なっていた。

【まとめと考察】JMDP の非血縁者間のデータを用いて、400 種類以上の日本人 HLA-HP における SNP 配列を決定できた。各 HLA-HP の均一性の違いは、UR-BMT においてドナーと患者の HP の一致性と関係し、臨床成績に影響する可能性があり、その解析を進めている。

O-6

Stevens-Johnson 症候群における HLA-A0206とTLR3 遺伝子多型

上田 真由美^{1,2)}、外園 千恵¹⁾、徳永 勝士³⁾、田宮 元⁴⁾、
木下 茂¹⁾

- 1) 京都府立医科大学眼科学教室
- 2) 同志社大学生命医科学部
- 3) 東京大学人類遺伝学教室
- 4) 山形大学先端分子疫学研究所

【目的】以前、我々は、眼合併症をともなう Stevens-Johnson 症候群(SJS)患者 80 名の HLA 解析ならびに候補遺伝子多型解析を行った。その結果、HLA 解析では HLA-A0206 と強い相関が認められること、候補遺伝子多型解析では、TLR3 など複数の遺伝子多型と強い相関を示すことが判明した。SJS は、重症薬疹である一方、眼合併症を伴う患者では薬剤投与の前にウイルス感染を疑わせる症状が認められる。そこで、今回、SJS 発症と強い相関を認め、かつ、ウイルス認識に関与する TLR3 と HLA-A0206 の相互作用について調べたので報告する。

【方法】眼合併症を伴う SJS 患者 110 名と健常コントロール 220 名の HLA-A ならびに TLR3 遺伝子多型 2 種(rs.3775296, rs.3775290)を解析し、HLA-A0206 と TLR3 遺伝子多型 2 種との相互作用について検討した。

【結果】HLA-A*0206 と TLR3 rs.3775296T/T の両方を持つ人は、健常コントロールでは存在しなかったが、患者では 10%存在した($p<0.000005$, $OR=60.2$ (Wolfの補正))。HLA-A*0206 と TLR3 rs.3775290A/A の両方を持つ人は、健常コントロールでは 1.4%であったが、患者では 14.5%存在した($p<0.000005$, $OR=12.3$)。

【考察】HLA-A*0206 単独(carrier frequency: $p<0.000000001$, $Pc=0.00000001$, $OR=5.1$)でも、TLR3 遺伝子多型単独(rs.3775296: T/T vs T/G+G/G: $p<0.00005$, $Pc<0.0001$, $OR=4.3$, rs.3775290: A/A vs A/G+G/G: $p<0.01$, $Pc<0.05$, $OR=2.3$)でも、SJS 発症と有意な相関を示すが、両方を持っている人は著明にオッズ比が上昇することより、HLA-A*0206 と TLR3 遺伝子多型の間に相互作用がある可能性が示された。

O-7

原爆被爆者における放射線関連胃がんリスクに対する *HLA-DRB1* と *IL-10* 遺伝子多型の複合効果

森下 ゆかり¹⁾、林 奉権¹⁾、長村 浩子¹⁾、牧 真由美¹⁾、吉田 健吾¹⁾、John Cologne²⁾、今井 一枝¹⁾、楠 洋一郎¹⁾、中地 敬¹⁾

- 1) 放射線影響研究所 放射線生物学/分子疫学部
2) 放射線影響研究所統計部 (広島、日本)

本研究の目的は免疫宿主応答に関係する遺伝子多型によるがん感受性の個人差を明らかにし、がんリスクの個人差に対する過去の放射線被ばくの影響を調べることである。今回、胃がん 222 症例と無作為に選ばれた 2,160 名の *DRB1* 遺伝子型と *IL-10* ハプロタイプ(対立遺伝子は *ATTA*[野生型]と *GGCG*[変異型])を同定することにより、これらの遺伝子型/ハプロタイプの組み合わせを持つ個人の胃がんリスクと胃がんリスクに対する放射線被ばくの影響を評価した。遺伝的影響を考慮しない胃がんリスクに対する放射線被ばくの影響は有意な相対リスク(RR) 1.22/Gy (95%信頼区間: 1.09-1.37)が認められた。被ばく線量を非被ばく群と 2 つの被ばく線量群(0.005-0.69 Gy と ≥ 0.7 Gy)の 3 群に分け、また *IL-10* ハプロタイプによって主要な遺伝子ホモ接合体(*ATTA/ATTA*)とその他(*ATTA/GGCG* または *GGCG/GGCG*)のカテゴリーに分けたとき、*IL-10-ATTA/ATTA* を持つ非被ばく群に比べて、*IL-10-ATTA/GGCG* または *GGCG/GGCG* を持ち、高い被ばく線量群で、RR=2.12 (95%信頼区間: 1.33-3.38)と胃がんに対し有意に高いリスクを観察した。加えて、*DRB1*0405* と *non DRB1*0405* でさらに分けたとき、*IL-10-ATTA/ATTA* と *non DRB1*0405* を持つ非被ばく群に比べて、*IL-10-ATTA/GGCG* または *GGCG/GGCG* と *DRB1*0405* を持つ高被ばく線量群は、さらに胃がんリスクの増加を示した(RR=3.72、95%信頼区間: 1.94-7.13)。我々の結果は、特に *HLA class II* 遺伝子型と *IL-10* ハプロタイプの遺伝的背景因子が個々人の原爆被爆者の放射線関連胃がんリスクに一部関連していることを示していた。

O-8

ゲノムワイドな相関解析によるベーチェット病感受性遺伝子の検索

- 目黒 明¹⁾、太田 正穂²⁾、大野 重昭³⁾、Yeong Wook Song⁴⁾、望月 學⁵⁾、Seiamak Bahram^{6, 7)}、石ヶ坪 良明⁸⁾、水木 信久¹⁾、猪子 英俊⁹⁾
- 1) 横浜市立大学医学部眼科学 2) 信州大学医学部法医学
3) 北海道大学大学院医学研究科炎症眼科学
4) Department of Internal Medicine, Seoul National University College of Medicine 5) 東京医科歯科大学医学部眼科学
6) Laboratoire d'Immunogénétique Moléculaire Humaine, Centre de Recherche d'Immunologie et d'Hématologie, Faculté de Médecine, Université de Strasbourg
7) Laboratoire Central d'Immunologie, Plateau Technique de Biologie, Nouvel Hôpital Civil, Hôpitaux Universitaires de Strasbourg
8) 横浜市立大学大学院医学研究科病態免疫制御内科学
9) 東海大学医学部基礎医学系分子生命科学

【目的】 ベーチェット病は口腔内アフタ性潰瘍、眼症状、皮膚症状、外陰部潰瘍の 4 つの症状を主症状とする慢性再発性の難治性炎症性疾患である。本病は内的遺伝因子の関与のもとに何らかの外的環境因子が作用して発症する多因子疾患と考えられている。遺伝因子として *HLA-B51* 抗原との顕著な相関が知られているが、本病発症には *HLA-B51* 以外の他の遺伝子も関与している可能性が示唆される。本研究では、全ゲノムを網羅する約 50 万個の SNPs を用いてゲノムワイドな相関解析(GWAS)を行うことにより、*HLA-B51* 以外の他の本病感受性遺伝子の同定を行った。

【方法】 日本人患者集団 612 人と日本人健常者集団の 740 人を対象に Affymetrix GeneChip Human Mapping 500K Array Set(500,568 SNPs)を用いて GWAS を実施した。GWAS を完了した後、トルコ人患者集団 1,215 人とトルコ人健常者集団 1,279 人、および韓国人患者集団 119 人と韓国人健常者集団 140 人を対象に追認試験を行った。

【結果】 日本人集団を対象とした GWAS により、ベーチェット病と顕著に相関する 2 遺伝子領域、*IL10* と *IL23R/IL12RB2* を同定した。トルコ人集団と韓国人集団を対象とした追認試験の結果、*IL10* と *IL23R/IL12RB2* の 2 遺伝子領域は人種を超えてベーチェット病と有意に相関することが認められた。

【考察】 *IL10* および *IL23R* または *IL12RB2* はいずれも免疫応答において重要な役割を担う。したがって、これら遺伝子を介した免疫応答がベーチェット病の発症に関与することが示唆される。今後、病態との関係を調べていくことで、ベーチェット病の発症メカニズムの解明および新たな治療薬の開発に大きく貢献することが期待される。

O-9

HLA-A*02:06 はぶどう膜炎合併若年性特発性関節炎の疾患感受性に関連する

○ 柳町 昌克¹⁾、宮前 多佳子¹⁾、原 拓磨¹⁾、菊地 雅子¹⁾、
原 良紀¹⁾、今川 智之¹⁾、森 雅亮¹⁾、金子 徹治²⁾、
森田 智視²⁾、水木 信久³⁾、横田 俊平¹⁾、木村 彰方¹⁾

- 1) 横浜市立大学大学院医学研究科発生成育小児医療学
- 2) 横浜市立大学大学院医学研究科臨床統計学・疫学
- 3) 横浜市立大学大学院医学研究科視覚器病態学
- 4) 東京医科歯科大学難治疾患研究所分子病態分野

【目的】 ぶどう膜炎は若年性特発性関節炎 (JIA) の重篤な合併症であるが、その発症要因は不明である。JIA は、全身型と関節型 (少関節型・多関節型) に分類されるが、ぶどう膜炎は関節型 JIA、なかでも少関節型 JIA の女兒に多く合併することが知られており、ぶどう膜炎合併 JIA に共通する遺伝的背景がある可能性がある。そこで、JIA 合併ぶどう膜炎の発症に HLA が及ぼす影響を検討する。

【方法】 対象は横浜市立大学小児科に通院中の関節型 JIA 患者 106 名で、うち 13 名にぶどう膜炎が合併していた。健康人 678 名を対照として、HLA-A、-B、-DRB1 の遺伝子型と JIA やぶどう膜炎との関連を検討した。また、ぶどう膜炎合併 JIA の臨床的危険因子を検討した。本研究は横浜市立大学倫理委員会の承認のもとに、患者および家族から同意を得て行った。

【結果】 HLA-A*02:06 はぶどう膜炎合併 JIA との関連を認めた (OR = 11.7, 95% CI 3.2-43.0, $p < 0.01$)。また、2 locus analysis で、ぶどう膜炎の発症に HLA-A*02:06 と HLA-DRB1*09:01 が協調的に関連する傾向を認めた。さらに、ぶどう膜炎合併の臨床的危険因子 (少関節型・女兒・抗核抗体陽性など) で調整した後も HLA-A*02:06 が最も強力な危険因子だった (OR = 7.8, 95% CI 1.5-40.5, $p = 0.01$)。一方、HLA-DRB1*04:05 は多関節型 JIA との関連を認め、ぶどう膜炎合併は少なかった。

【考察】 HLA-A*02:06 はぶどう膜炎合併 JIA に強く関連することから、HLA-A*02:06 と連鎖不平衡にあるぶどう膜炎合併 JIA 感受性遺伝子の存在が示唆された。HLA-A*02:06 や HLA-DRB1*04:05 は JIA の臨床的 subtype を規定する因子となる可能性がある。

O-10

南米大陸におけるウシ MHC クラス II *DRB3* 遺伝子の頻度解析

竹嶋 伸之輔¹⁾、松本 有生¹⁾、Mariluz Arainga¹⁾、
金 智潤¹⁾、宮坂 卓¹⁾、薛光 愛¹⁾、Veronica Gabriela
de la Barra²⁾、Guillermo Giovambattista³⁾、小沼 操¹⁾、
間 陽子¹⁾

- 1) 理化学研究所分子ウイルス学特別研究ユニット
- 2) Laboratorio y Servicios Veterinarios Valdivia Limitada (Lavet Ltda), Chile
- 3) Instituto de Genética Veterinaria (IGEVET), CCT La Plata - CONICET-Facultad de Ciencias Veterinarias, Universidad Nacional de La Plata, Argentina

【目的】 ウシは世界で最も個体数の多い偶蹄目であり、重要な畜産動物であることから、盛んに品種改良が行われている。ウシ MHC クラス II はヒトと異なり、DR および DQ の 2 つの亜領域から構成されている。DR 分子はクラス II 遺伝子の中で最も多型に富み現在 118 アリルが報告されているが、その分布や品種ごとの特徴は未だ明らかとなっていない。本研究では、世界中の約 3 割のウシを生産している南米大陸の各国を対象に、*DRB3* 遺伝子の調査を行い、品種改良や飼養地域により、MHC がどのように分布しているかを明らかにすることとした。

【方法】 アルゼンチン 385 頭、パラグアイ 139 頭、ペルー 328 頭、ボリビア 499 頭、チリ 623 頭および日本 369 頭のウシ計 11 品種、2343 頭より採血を行い、FTA Elute および Wizard Genome purification kit を用いて DNA を精製して、当研究室で開発した PCR-sequence based typing 法により *BoLA-DRB3* アリルを同定した。

【結果・考察】 2343 頭のウシ個体より 72 種類の既知のアリルと 3 種類の新規アリルが同定された。新規アリルは何れもボリビアの混合種より見いだされ、そのうち 1 種類はペルーおよびパラグアイのホルスタインからも見いだされた。各品種からは、14 (日本ジャージー種) - 35 (ペルー Zebu 種およびボリビア混合種) 種類のアリルが見いだされた。また、ヘテロ接合度期待値は 0.858 (ペルー Zebu) から 0.952 (ボリビア混合種) までと高い値を示した。さらに、各牧場ごとのアリル頻度をもとに系統樹を作成したところ、品種によって集団に分かれることが明らかであり、特にホルスタイン種は国が異なっても非常によく似たアリル頻度を有することが明らかとなった。本研究において、ウシ品種において MHC アリル頻度が強く保存されていることが示された。

O-11

実験動物アカゲザルの MHC クラス I 多様性解析

○ 成瀬 妙子¹⁾、陳 智勇¹⁾、柳田 梨紗¹⁾、山下 智子¹⁾、齋藤 祐介¹⁾、森 一泰²⁾、保富 康宏³⁾、宮澤 正顕⁴⁾、俣野 哲朗⁵⁾、木村 彰方¹⁾

- 1) 東京医科歯科大学難治疾患研究所 分子病態
2) 国立感染症研究所エイズ研究センター
3) 医薬基盤研究所霊長類医学研究センター
4) 近畿大学医学部 5) 東京大学医学部

【目的】 HIV ワクチン開発ではアカゲザルが動物モデルとして用いられているが、MHC 遺伝子 (*Mamu*) 多様性については、インド産、中国産での報告がほとんどで、わが国で用いられているビルマ産アカゲザルでの検討は十分ではない。そこで我々は、わが国の SIV (simian immunodeficiency virus) ワクチン接種個体であるビルマ産アカゲザルについて、MHC クラス I 遺伝子の多型解析をおこなった。

【方法】 ビルマ産アカゲザル (ミャンマー産およびラオス産) 7 系統 100 個体を対象とした。リンパ芽球様 B 細胞または末梢血より抽出した RNA から cDNA を合成し、PCR 増幅した *Mamu-A*、*-B* cDNA をクローニング後、ローカスごとに 30~90 クローンを選択して塩基配列を決定し、系統ごとにクラスタリング解析を行うとともに、発現する対立遺伝子群を決定した。

【結果及び考察】 *Mamu-A* では 72 種、*Mamu-B* では 82 種、マカク属に特徴的なクラス I 遺伝子座である *Mamu-I* では 15 種のアレルが検出され、うち約 60% が新規アレルであったが、インド産アカゲザルで知られているワクチン効果が良好な (いわゆるエリート) アレルである *Mamu-A1*001*、*-B*017* は検出されなかった。また、塩基配列データベースに登録されている既知アレルと今回検出された既知アレルを比較したところ、インド産よりも中国産個体が有するアレルとの一致率が高かった。さらに、家系調査により 14 ハプロタイプを決定したが、それらは 1~3 種の *Mamu-A* 遺伝子および 1~5 種の *Mamu-B* 遺伝子により構成されていた。*Mamu-A1* 遺伝子においては、通常 1 種の *A1* 遺伝子および複数の *A2*~*A7* 遺伝子にて 1 ハプロタイプが構成されること、1 系統においては同一ハプロタイプ上に 2 種の *A1* 遺伝子が検出された。今後、これらのクラス I 遺伝子多様性と、SIV における免疫応答個体差について検討する予定である。

O-12

MHC 全遺伝子
ホモ接合体カニクイザルの特定

○ 椎名 隆¹⁾、北 夕紀¹⁾、田中 景子¹⁾、河野 あづみ¹⁾、鈴木 進悟¹⁾、細道 一善¹⁾、勝山 善彦²⁾、土屋 英明³⁾、小田部 耕二⁴⁾、坂本 憲吾⁴⁾、倉田 昌明⁴⁾、野村 護⁴⁾、山中 久⁴⁾、中川 博司⁴⁾、伊藤 靖⁵⁾、太田 正穂⁶⁾、猪子 英俊¹⁾、鳥居 隆三³⁾、小笠原 一誠⁵⁾

- 1) 東海大学医学部基礎医学系分子生命科学
2) 信州大学医学部薬剤部
3) 滋賀医科大学動物生命科学研究センター
4) 株式会社イナリサーチ
5) 滋賀医科大学病理学講座
6) 信州大学医学部法医学教室

【目的】 再生医療、がん治療およびワクチン開発などの研究において、基礎研究を臨床応用に結びつけるためのサルを用いた活用研究が精力的に進められている。その際、レシピエントとドナー間における MHC 型を一致させることは拒絶反応回避のために必須であり、例えば iPS 由来分化細胞の安全性評価のためには、カニクイザル MHC (*Mafa*) 全遺伝子多型を均質化させた *Mafa* 全遺伝子ホモ接合体系統の作製が必要である。そこで本研究では、他産地よりも多型性に乏しいフィリピン産に着目し、その各 *Mafa* 遺伝子における多型解析より、*Mafa* ホモ接合体を特定することを目的とした。

【材料および方法】 国内外より供試された計 519 頭のフィリピン産カニクイザルの末梢血より抽出した全 RNA を用いた。*Mafa-A*、*-B*、*-DRA*、*-DRB*、*-DQA*、*-DQB1*、*-DPA1*、*-DPB1* における RT-PCR 反応をおこない、それら産物のシーケンシングによりアレルを決定した。混合リンパ球反応は定法にしたがった。

【結果および考察】 3 頭の *Mafa-DRB1*10*、*-B*065*、*-A1*052* ホモ接合体 (♂2 頭、♀1 頭)、ならびに 2 頭の *Mafa-DRB1*10*、*-B*065*、*-A1*089* ホモ接合体 (♂2 頭) を特定した。また混合リンパ球反応において、MHC 全遺伝子ホモ接合体間のリンパ球の幼若化は認められなかった。したがって、遺伝的ならびに機能的の両面から、本選別個体は MHC 全遺伝子ホモ接合体であることが示唆された。今後、さらなる MHC 全遺伝子ホモ接合体を検索し、発生工学的手法を駆使した早期の系統化実現を目指す。

ポスター発表

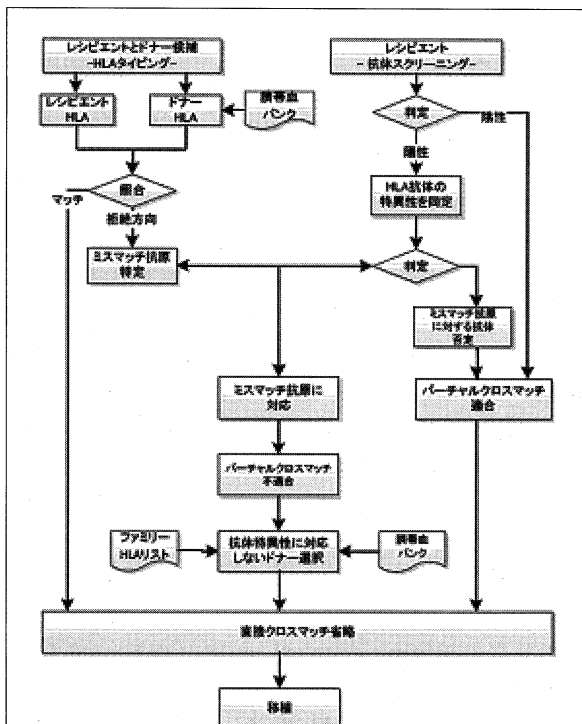
P-1

HLA タイプ & スクリーンの提案： 移植のロジスティックのために

○ 佐治博夫、楠木靖史、大沼 豪、丸屋悦子、二神貴臣、
小島裕人、辻野貴史、吉田 喬、藤井直樹、末上伸二、
西川美年子、赤座達也

特定非営利活動法人 HLA 研究所

移植のロジスティック問題とは、最良のドナーをレシピエントに提供するための戦術的問題である。そのひとつに直接クロスマッチのためのドナー細胞入手の困難性がある。臓器移植はもとより、造血幹細胞移植においても HLA ミスマッチ移植が日常的に行われるようになり、ロジスティック（兵站学的システム）が必要になった。輸血分野では待機手術に「タイプ&スクリーン」が導入されて久しい。HLA タイピングと HLA 抗体検出法の技術的進歩は、移植の分野にもタイプ&スクリーンの導入を可能にした。



HLA 抗体スクリーニングに Luminex 法を用い、抗体の特異性同定に Single Antigen Coated Beads 法を用いれば、直接 Crossmatch に代わる Virtual Crossmatch が可能になり、臍帯血移植など、ドナー細胞が得られない移植に精度の高い適合試験が提供できる。すでに Virtual Crossmatch を実施しているので報告する。

P-2

ABO 不適合生体腎移植時のリンパ球クロ スマッチで Bcell 陽性となった一例

○ 岡村康子、高橋千尋、石川政志、酒巻建夫
国立病院機構千葉東病院・臨床検査科 HLA 検査室

【目的】 ABO 不適合生体腎移植術後の FCXM において、Bcell 強陽性となった症例を経験した。その要因が術前の抗体除去等にあると考え、調査・検討を行った。

【方法】 HLA タイピングは Dynal Reli と自家製プライマーによる SSP を用いた。リンパ球クロスマッチは LCT 法と FCM 法を行い、FCM 法での Tcell 同定には PE 標識 CD3 抗体、Bcell 同定には APC 標識 CD19 抗体、2 次抗体には抗ヒト IgG-FITC 標識抗体を用いた。PRA 検査は Flow PRA Screening キットを用いた。

【症例】 40 歳男性。B 型(妻)から O 型への不適合で、HLA 型は 6 抗原ミスマッチ。術前 1 ヶ月のリンパ球クロスマッチは LCT 法、FCM 法ともに T・Bcell 陰性。Flow-PRA もクラス I・II ともに陰性。抗 B 抗体価は生食法 64 倍で、術前 10 日から DFPP 3 回、PE 2 回施行。術後 3 日目に液性拒絶反応の兆候があり FCXM 実施、Tcell 陰性、Bcell 陽性であった。

【調査・考察】 血液製剤による影響を考慮して、DFPP、PE 前後の患者血清を検査したところ、FCXM はすべて Bcell 陽性であったが、Flow-PRA はクラス I・II ともに陰性であった。術前 14 日にリツキサシ (抗ヒト CD20 ヒト・マウスキメラ抗体) が投与されていたことが判明したため、このリツキサシに対し希釈試験 (FCXM) を実施したところ、抗ヒト IgG-FITC 標識抗体で容量依存性に Bcell に結合を認めたが、アロの特異性はなかった。LCT 法でも Bcell に傷害活性を認めた。また、患者末梢血中の Bcell % はほぼゼロであった。以上より、本症例はリツキサシの影響を受けたものと推測された。よってリツキサシ投与後の Bcell クロスマッチは、血中半減期を考慮し判定することが肝要である。

P-3

ドナー特異的 HLA 抗体 (DSA) と抗体関連型拒絶反応 (AMR) の関連性について

○ 橋本 光男¹⁾、木下 朋子¹⁾、岸川 英史¹⁾、惣田 哲次¹⁾、山中 和明¹⁾、平井 利明¹⁾、米本 佐代子¹⁾、奥野 綾子¹⁾、藤井 直彦¹⁾、西村 憲二¹⁾、市川 靖二¹⁾、上田 康生²⁾、樋口 喜英²⁾、野島 道生²⁾、山本 新吾²⁾

1) 兵庫県立西宮病院 腎疾患総合医療センター

2) 兵庫医科大学・泌尿器科

近年、早期腎移植予後の危険因子のひとつとしてドナー特異的 HLA 抗体 (DSA) が注目されている。しかし、P.Amico 等は DSA の臨床的意義について DSA (+) 症例の 45% は AMR (-) で予後良好であることから DSA の特異性により臨床的関連性が異なる可能性を指摘している。今回、我々は抗体関連型拒絶反応 (AMR) に関わる DSA について、移植前 DSA の特性と移植後の抗体量の推移を検討した。

【対象と方法】 1991 年 2 月から 2010 年 3 月までに兵庫医大と県立西宮病院で移植され、DSA 検査を後ろ向き研究で実施した 193 例を対象とした。DSA は Single Ag Flow PRA Beads (SAFB) を用い、その蛍光強度を MESF Beads を用いて作成した標準曲線から MESF (可溶性蛍光色素分子等量) 値を算出し抗体量とした。

【結果】 193 症例の移植腎生着率を検討した。DSA (+) は 37 例 (class I : 31 例、class II : 3 例、class I+II : 3 例)、DSA (-) は 156 例であった (19%)。移植後 6 カ月、1 年の生着率は DSA (+) 群は 83.8%、80.9%、DSA (-) 群は 93.6%、92.9% で統計的有意差を認めなかった。そこで、37 例の DSA (+) のうち移植後早期に病理組織で AMR (+) と診断された 6 例と AMR (-) であった 6 例について、DSA 特性と移植後の DSA 量の推移を比較検討した。DSA (+) AMR (+) 群と DSA (+) AMR (-) 群で DSA 数、HLA クラス、DSA 抗体強度、感作歴に相違を認めなかったが、移植後抗体量の推移は両群で相違を認めた。移植後 1 日の DSA 減少率は DSA (+) AMR (+) 群は 89.8 ± 4.4%、DSA (+) AMR (-) 群は 36.4 ± 23.0% (P=0.0013) で、移植後 7-14 日の DSA 上昇率はそれぞれ 52.5 ± 42.2%、-0.54 ± 0.74% (P=0.0240) であった。

【考察】 今回の解析で、移植後の DSA 抗体量の推移が AMR と関連することが示唆された。今後、さらに DSA 病原性因子を明らかにする必要があると考える。

P-4

腎移植後のドナー特異的 HLA 抗体検出の意義：HLA-DRB 抗体と慢性拒絶反応の関連

小林孝彰¹⁾、丸屋悦子²⁾、丹羽操¹⁾、小原節子³⁾、水野美紀子³⁾、黒木聖久³⁾、片山昭男⁴⁾、渡井至彦³⁾、武田朝美³⁾、佐治博夫²⁾、打田和治³⁾

1) 名古屋大学医学部免疫機能制御学 2) 京都 HLA 研究所

3) 名古屋第二赤十字病院 4) 増子記念病院

【目的】 腎移植後の新規 HLA 抗体 (ドナー特異的抗体：DSA) と慢性拒絶反応との関連は数多く報告されているが、移植後の HLA 抗体検査 (スクリーニング) は、ほとんど行われていない。適切なタイミングで慢性拒絶反応を診断するモニタリング方法が確立されていないためである。DSA のすべてが慢性拒絶反応に移行するのではないこと、逆に DSA が検出された時点では腎機能障害が進行して治療するには遅すぎることが問題となっている。抗体量や特異性について慢性拒絶反応に強く関連する HLA 抗体の同定が必要である。

【方法】 外来 follow up 中の腎移植患者 586 名の血清中の HLA 抗体を Luminex 法 (LABScreen PRA) を用いて測定し、ELISA (LAT-M, AbScreen) の結果 (昨年本学会で報告) と比較検討した。DSA の有無は single antigen beads を用いて判定し、抗体量は陽性コントロールの 2-10% を LOW (450 < MFI < 2000)、10-20% (2000 < MFI < 4500) を MOD、20% 以上 (4500 < MFI) を HIGH とし、臨床経過 (慢性拒絶反応、血清 Cr、尿タンパク) と比較した。

【結果】 LABScreen PRA class I/II の陽性率は 14.5%/20.0% であり、LAT-M の 2.0%/4.8%、AbScreen の 2.6%/6.1% に比べ高い検出率であった。class II についてのみ、LAT-M、AbScreen、LABScreen PRA (HIGH) 陽性例で有意に Cr 値が高かった。LABScreen PRA HIGH のうち、class I DSA は 42.1% (8/19)、class II DSA は 87.0% (40/46) に検出された。class II DSA の中では、DQB に対する抗体の検出率 (78.3%) が DRB (43.5%) よりも高かった。MOD/HIGH レベルの DRB DSA が、慢性拒絶反応による腎機能障害と密接に関連していた。

【考察】 腎移植後の HLA 抗体モニタリングでは、腎機能の悪化する前に検出できることが望ましい。MOD/HIGH レベルの DRB DSA では遅すぎる可能性がある。より低いレベルの DRB DSA の検出が慢性拒絶反応の早期診断に有効であるかどうか、病理組織の検討を含め今後の課題である。

P-5

生体肝移植症例における HLA 抗体の意義

○ 万木 紀美子¹⁾、芦原 英司^{1,2)}、菱田 理恵¹⁾、
吉澤 淳³⁾、丹羽 紀実¹⁾、竹川 良子¹⁾、平位 秀世¹⁾、
江川 裕人⁴⁾、上本 伸二³⁾、前川 平¹⁾

- 1) 京都大学医学部附属病院 輸血細胞治療部
- 2) 京都府立医科大学 細胞生理学
- 3) 京都大学 肝胆膵・移植外科
- 4) 朝日大学歯学部附属村上記念病院 外科

【目的】 生体肝移植においては補体依存性細胞傷害試験(CDC-XM)の結果と拒絶反応や生着率との相関が明確でないため、CDC-XMの結果を考慮せずに移植術がなされてきた。しかし、われわれは成人の移植例において、CDC-XM陽性例の生命予後が不良であることを明らかにした(Ashihara, et al. Transplantation, 2007.)。今回はLuminex Class I Single Antigen Beads法(L法)によりドナー特異的 HLA 抗体(DSA)検査を行い、DSAと移植成績の関連について検討した。

【方法】 ①2000.1~2008.3 に実施された全リンパ球を用いた CDC-XM 陽性例 26 例のうち ABO 不適合移植を除外した 18 例(うち女性が 16 例、年齢:1~68 歳)、②2006.4~2008.12 に実施された CDC-XM 陰性症例で ABO 不適合症例を除外した 20 歳以上の女性患者 44 例に対して L 法を実施した。

【結果】 CDC-XM 陽性 18 例(①)のうち、DSA 陽性は 13 例、蛍光強度(FI)>10,000 の症例は 10 例で 1 年生存率は 30%、FI<10,000 は 3 例で 1 年生存率 100%であった。DSA 陰性は 5 例で 1 年生存率は 100%であった。CDC-XM 陰性 44 例(②)のうち、DSA 陽性は 7 例、蛍光強度(FI)>10,000 の症例は 2 例で 1 年生存率は 50%、FI<10,000 は 5 例で 1 年生存率 80%、DSA 陰性は 37 例で 1 年生存率は 89%であった。さらに CDC-XM 陰性で L 法 FI>10,000 の 2 例中 1 例は促進型拒絶反応を発症していた。

【考察】 DSA の存在は生体肝移植においてもその生命予後に大きく影響を及ぼすことが明らかとなった。また CDC-XM 陰性例でも FI>10,000 の場合に促進型拒絶反応を来した症例を認め、L 法による特異的、かつ定量的な DSA 検出の必要性が示唆された。

P-6

HLA 不適合造血幹細胞移植後に
ドナー由来 HLA 抗体が検出された 3 例

○ 吉原 哲¹⁾、谷口 享子¹⁾、海田 勝仁¹⁾、池亀 和博¹⁾、
岡田 昌也¹⁾、小川 啓恭¹⁾、林 晃司²⁾、楠木 靖史²⁾、
丸屋 悦子²⁾、佐治 博夫²⁾

- 1) 兵庫医科大学血液内科
- 2) HLA研究所

【症例1】 34 歳女性。2008 年 12 月に急性リンパ性白血病を発症、化学療法抵抗性であったため、2009 年 5 月に HLA2 座不一致の娘より同種末梢血幹細胞移植を施行した。移植前にレシピエントに広範な Class I、Class II の HLA 抗体が検出され、Class II は DSA であった。抗体除去目的で移植に Bortezomib を投与した。生着後全身状態も安定していたが、day60 の骨髓検査で白血病細胞分子学的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。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。また原因不明の肺障害を合併した。移植後患者血清中に second donor が有していた HLA 抗体が強く検出され、またこれらは長期にわたり残存していた。

【症例2】 2009 年 9 月に急性骨髄性白血病を発症。化学療法を行うも抵抗性であったため、同年 7 月に HLA2 座不一致の次女より同種骨髓移植を行った。移植後 GVHD のコントロールが困難であったため、2010 年 2 月 17 日に 2 座不一致の長女より再移植を行った。移植後 day14 の血清より 2nd donor が 1st donor に対し産生したと思われる HLA 抗体が検出された。

【症例3】 2008 年 6 月急性骨髄性白血病を発症。化学療法にて一旦寛解を得るも再発したため、2010 年 4 月 HLA3 座不一致の姉より同種骨髓移植を行った。移植直後よりドナーが有していた HLA 抗体が検出され、輸血不応状態となった。

【考察】 造血幹細胞移植後のドナー由来 HLA 抗体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知られていない。しかし、ドナー由来の HLA 抗体が GVH 反応を含めた全身の免疫系に関与している可能性(症例1, 2)や、移植後の血小板輸血不応(症例3)を起こすことがあることから、移植後も HLA 抗体をモニタリングすることが必要であると考えられる。

P-7

造血幹細胞移植によってドナーに対する HLA 抗体の産生が刺激された 2 症例

○ 谷口 享子¹⁾、吉原 哲¹⁾、海田 勝仁¹⁾、池亀 和博¹⁾、岡田 昌也¹⁾、小川 啓恭¹⁾、林 晃司²⁾、楠木 靖史²⁾、丸屋 悦子²⁾、佐治 博夫²⁾

1) 兵庫医科大学血液内科

2) HLA研究所

【症例1】 35 歳女性。2009 年 7 月慢性骨髄単球性白血病と診断され無治療で経過観察していたが病状が悪化したため 2010 年 2 月 15 日に息子より骨髄破壊の前処置で同種末梢血幹細胞移植を施行した。HLA はレシピエント A3303,3101 B4403, 5201 DR1302, 1502 ドナー A1101,3101, B1501, 5201, DR0406, 1502。HLA ミスマッチは GVH 方向に 3 座、HVG 方向に 3 座。レシピエントは移植前広範な HLA 抗体を有しており特に DSA class I (A1101 抗体) は Luminex 法で IFI 4087, class II (DR4 抗体) は IFI 8636 であった。末梢血幹細胞は CD34+ 細胞を 3 日間に分けて総量 9.6×10^6 /kg 輸注した。DSA は幹細胞輸注に伴い増加しその後ドナーによる造血の回復はなかった。

【症例2】 36 歳男性。2009 年 4 月頃に急性骨髄性白血病を発症。化学療法抵抗性であったため、2010 年 4 月 30 日に弟より骨髄破壊の前処置にて同種骨髄移植を行った。HLA はレシピエント A2402-, B0702, -, DR0101, 0101。ドナー A2402,0206, B0702, 5401, DR0101, 0405。HLA ミスマッチは GVH 方向に 0 座、HVG 方向に 3 座。移植前レシピエントに HLA 抗体は検出されなかった。移植後 day10 より高熱とリンパ球増加を認め末梢血の T 細胞キメリズムは一時的に混合キメラとなったもののちに完全レシピエントタイプとなり拒絶と診断、再移植を行った。拒絶時の血漿より移植前には認めなかった DSA が検出された。

【考察】 本 2 症例は移植という抗原の輸注によりレシピエントの免疫系が活性化され、DSA が産生されたと考えられる。造血幹細胞移植では、移植直前に大量の抗癌剤や放射線の全身照射を行うことでレシピエントの細胞性免疫を抑制し幹細胞の生着を促すと考えられているが、本 2 症例は造血幹細胞が拒絶される際、細胞性免疫のみならず、液性免疫の賦活化の関与の可能性が示唆される症例であった。

P-8

造血幹細胞移植後に体細胞の一部がドナータイプに置き換わった一例

○ 小島 裕人¹⁾、浜之上 聡²⁾、二神 貴臣¹⁾、辻野 貴史¹⁾、林 晃司¹⁾、楠木 靖史¹⁾、吉田 喬¹⁾、藤井 直樹¹⁾、末上 伸二¹⁾、西川 美年子¹⁾、丸屋 悦子¹⁾、赤座 達也¹⁾、佐治 博夫¹⁾

1) NPO HLA研究所、

2) 神奈川県立こども医療センター

【目的】 レシピエントとドナーのマイクロサテライト多型性を利用した移植後キメリズム検査において、移植前レシピエント検体が保管されていない場合、移植後 Buccal や爪由来 DNA が代用される。近年これら移植後体細胞にドナータイプがみられる報告が多くなされている。今回、これらの体細胞が、造血幹細胞移植後早期 (day 31) にドナータイプにほぼ置き換わった興味深い症例を経験したので、検査に与える影響も含めて紹介したい。

【方法1】 移植後キメリズム検査は 14 種のマイクロサテライトを用い、レシピエントの移植後 BM (day 28)、Buccal (day 31)、爪 (day 41) の多型性を確認した。

【方法2】 ドナーのミスマッチアレル B*35:01 の検出のために Luminex 法 (WAKFlow) を用いて DNA タイピングを行った。

【結果1】 移植後 BM、Buccal、爪のマイクロサテライトの多型性に差はみられなかった。

【結果2】 ミスマッチのあった HLA-B 座はすべての検体において、ドナー由来タイプである HLA-B*35:01 が検出された。

【結果3】 両親のマイクロサテライトのタイプを確認したところ、すべての検体に、両親に由来しない多型性が検出された。

【考察】 移植後の Buccal、爪においては、移植ソースに含まれていた多機能幹細胞が分化したことを示唆する結果となった。今回の例では重大な判断ミスをおこす可能性があり、ドナー検体または、移植前検体のいずれかとの照合が重要である。また、臨床症状や他の検査との比較も非常に重要である。

P-9

日本骨髄バンク登録ドナーにおける HLA-DRB1*14:54 アリルの分布

○ 清水 まり恵¹⁾、中島 文明¹⁾、田中 秀則¹⁾、盛山 芳恵¹⁾、
加藤 和江¹⁾、柏瀬 貢一²⁾、福森 泰雄³⁾、岡崎 仁¹⁾、
佐竹 正博¹⁾、田所 憲治¹⁾

1) 日本赤十字社血液事業本部中央血液研究所

2) 東京都赤十字血液センター

3) 大阪府赤十字血液センター

【はじめに】近年、アジア人集団において HLA-DRB1*14:01とタイプされた検体から DRB1*14:54 が高頻度で存在することが報告された。これらのアリルの変異部位がエキソン 3 に位置しているため、現在行っている日本骨髄バンク(JMDP)登録者の DNA タイピングでは、これらが区別できていない。今回、JMDP 登録者における HLA-DRB1*14:54 の分布および、このアリルに相関するクラス II アリルについて調査を行ったので報告する。

【方法】JMDP では遺伝子頻度 0.1%以上の検出が基準となっている。DRB1*14:01 の遺伝子頻度は 3.4%のため、HLA-DRB1*14:01として登録された検体を 34 例用いることで、同等の解像度とした。PCR-SSP 法でエキソン 3 の変異を確認し、一部の 11 検体を PCR-SBT 法で塩基配列を確認した。また他のクラス II 遺伝子座のタイピングには、PCR-SSO 法を用いた。

【結果】全検体(34検体)でHLA-DRB1*14:54 が確認された。また、他のクラス II では、HLA-DQB3*02:02 が全ての検体で検出され、HLA-DQB1*05:02とDQB1*05:03 を重複せずに 17 例ずつ検出された。

【考察】日本人の HLA-DRB1*14:01 は、一般的に DRB1*14:54 であると推測される。これらのアリルの違いはエキソン 3 の 1 塩基置換であり、免疫応答に影響を及ぼす可能性は低い。HLA-DQB1 座のアリルが不一致となる場合の移植成績に及ぼす影響は不明である。また、HLA アリルの表記としては、HLA-DRB1*14:01 と DRB1*14:54 は Ambiguity として扱うが、適合者検索時に DRB1*14:01 の要素アリルとして DRB1*14:54 が認識されるシステムが重要である。

P-10

抑制性サイトカイン IL-10 遺伝子多型と 発現量との関連

○ 中本 貴之¹⁾、平安 恒幸²⁾、東 史啓¹⁾、峯元 睦子¹⁾、
柏瀬 貢一¹⁾、小川 篤子¹⁾、高梨 美乃子¹⁾、佐竹 正博³⁾、
中島 一格¹⁾、屋部 登志雄¹⁾

1) 東京都赤十字血液センター

2) 大阪大学免疫学フロンティア研究センター

3) 東京都西赤十字血液センター

【目的】IL-10 は抗炎症作用をもつ抑制性サイトカインであり造血幹細胞移植において IL-10 遺伝子プロモーター多型が移植成績に関連することが報告されている。そこで、本研究では IL-10 遺伝子プロモーターの SNP ハプロタイプを分類し、遺伝子発現量との関連を検討した。

【方法】健常者ドナーの IL-10 遺伝子プロモーター領域 3 箇所の SNPs(-592, -819, -1082)について蛍光ビーズ法により遺伝子型を決定したところ、三種類のハプロタイプ(CCG, CCA, ATA)が得られた。それらの PBMC より抽出した RNA から cDNA を合成し、リアルタイム PCR法を用いて、IL-10 および内臓性コントロールの GAPDH の mRNA 量を測定した。各ハプロタイプと mRNA 量との関連について統計解析を行った。

【結果】IL-10 遺伝子プロモーターの SNP ハプロタイプが CCA 陽性者の細胞では、陰性者の細胞に比べて mRNA 量が有意に高かった。

【考察】IL-10 遺伝子プロモーターの SNP ハプロタイプにより遺伝子発現量に差があることが判明し、ハプロタイプが CCA 陽性では mRNA 量が高かった。一方、国内非血縁者間造血幹細胞移植においては、患者 IL-10 遺伝子が CCA ハプロタイプ陽性の場合に、重症急性 GVHD 発症率が低く、無病生存率が高いという結果が得られている。これらより、CCA ハプロタイプ陽性患者では、IL-10 産生量が高いために、炎症作用が抑制され、重症急性 GVHD 発症が低下していると考えられる。

P-11

HLA 不適合移植症例の IL-6, IL-10 SNPs と急性 GVHD の相関について

○ 林 晃司¹⁾、吉原 哲²⁾、谷口 享子²⁾、藤井 直樹¹⁾、大沼 豪¹⁾、二神 貴臣¹⁾、小島 裕人¹⁾、辻野 貴史¹⁾、楠木 靖史¹⁾、吉田 喬¹⁾、末上 伸二¹⁾、西川 美年子¹⁾、丸屋 悦子¹⁾、小川 啓恭²⁾、佐治 博夫¹⁾

1) NPO HLA研究所

2) 兵庫医科大学病院

【目的】 造血幹細胞移植医療で、患者とドナーの免疫応答性の違いにより急性 GVHD と相関する SNPs の報告がある。我々は以前、HLA 適合移植症例での抗炎症性サイトカイン IL-10 SNPs と急性 GVHD 発症頻度の相関について報告した。今回、HLA 不適合移植症例で炎症性・抗炎症性サイトカインに属する IL-6, IL-10 の SNPs と急性 GVHD との関連を検討した。

【方法】 HLA 不適合移植症例(計 70 症例)を対象として、患者及びドナーの IL-10 promoter SNPs (-1082/-819/-592), IL-10 receptor SNP (c238), IL-6 promoter SNP (-572) の typing を自施設で開発した high-throughput typing methods を用い実施した。**〈解析方法〉**: low producer/high producer と a-GVHD の相関解析を容易にするため全症例の中から、各 SNP 型が homozygote である症例を選択した。**〈移植症例の背景〉**: 疾患は白血病ないし悪性リンパ腫、幹細胞ソースは末梢血幹細胞移植、GVHD 予防処置は FK+mPSL をベースとして使用した症例。

【結果・考察】 表にサイトカインの SNPs と 3 度以上の a-GVHD 発症率と odds 値を示す。

	IL-10 promoter -1082/ -819/-592	>2 a-GVHD		IL-10 receptor Rβ c238	>2 a-GVHD		IL-6 promoter -572	>2 a-GVHD	
		%	Odds		%	Odds		%	Odds
PT	A-C-C (4)	50 (2)	3.5	A/A (13)	23 (3)	0.9	C/C (34)	26 (9)	∞
	A-T-A (27)	22 (6)	1	G/G (12)	25 (3)	1	G/G (6)	0 (0)	1
Do	A-C-C (3)	67 (2)	4.3	A/A (11)	27 (3)	0.8	C/C (32)	22 (7)	∞
	A-T-A (25)	32 (8)	1	G/G (9)	33 (3)	1	G/G (3)	0 (0)	1

*()内は症例数を、各genotypeはhomozygoteを示す

解析対象となった症例が少ない為、今回は関連性に関して有意な結果を得るまでには至らなかった。今後、症例数を増やし今回の結果の確認と、IL-10 と IL-6 の炎症性/抗炎症性の各サイトカイン SNPs の多因子解析をし、それぞれの相互作用が急性 GVHD の発症頻度と相関を検討する。

P-12

次世代シーケンサーを用いた非閉塞性無精子症患者における HLA 領域のリシーケンシング

○ 鈴木 進悟、細道 一善、王 婷、崔 泰林、光永 滋樹、猪子 英俊、椎名 隆、井ノ上 逸朗

東海大学医学部基礎医学系分子生命科学

【目的】 男性不妊症は不妊症全体の 20~50%を占めるが、Y 染色体欠損などの症例を除き、その多くは原因不明である。特に、造精機能障害を伴う非閉塞性無精子症(non-obstructive azoospermia: NOA)は最も重症度が高く、精子形成不全の克服による妊孕性の向上が強く望まれている。我々のグループでは NOA 関連遺伝子の探索を遂行しており、現在までに NOA 患者と HLA (Human leukocyte antigen)-*DQB1*04:01* 間の関連を見出している。更に NOA 患者 355 人と男性健常者 544 人における HLA (*HLA-A, -C, -B* および *-DRB1, -DQB1, -DPB1*)のタイピングから、*DPB1*04:01* ($P=5.15 \times 10^{-7}$)が最も高いオッズ比 ($OR=2.42$)を示すことを明らかにした。しかし、HLA 領域は高度な遺伝子密度および多型性を有するため、*DPB1*04:01* が NOA と関連しているのか、連鎖不平衡にある非 HLA 遺伝子座が関連しているのかは不詳である。そこで、NOA 関連遺伝子特定のため次世代シーケンサーを用いて HLA 領域を解析した。

【方法】 *HLA-DPB1*04:01* をヘテロ接合体として有する NOA 患者 6 名から抽出したゲノム DNA を使用し、HLA クラス II 領域(*HLA-DQB1~KIFC1* までの 750kb)のうち遺伝子を含む部分(476kb)をロング PCR 法で増幅し、増幅産物を illumina GA IIx を用いて解析した。

【結果】 6 検体から計 828 個の SNP (エクソン: 42 個、イントロン: 314 個、非翻訳領域: 55 個、遺伝子間: 417 個)を検出した。そのうち、*DPB1*04:01* と同ハプロタイプと考えられる SNP (マイナーアレル頻度 > 30%)を 117 個 (エクソン: 9 個、イントロン: 39 個、非翻訳領域: 7個、遺伝子間: 62 個)検出し、6 個の非同義置換を見出したがどれも既知の SNP であった。また、16 個の新規 SNP を検出したが、どれもエクソン外の SNP (イントロン: 1 個、非翻訳領域: 3 個、遺伝子間: 12 個)であった。

【考察】 今後の詳細な検討を要するものの、NOA は非 HLA 遺伝子ではなく、*DPB1*04:01* が関連していることが示唆された。

P-13

薬剤性肺障害と HLA

○ 太田 正穂¹⁾、伊東 理子²⁾、勝山 義彦³⁾、小林 信光^{1,2)}、
雲登 卓²⁾、益尾 清恵⁴⁾、花岡 正幸²⁾

- 1) 信州大学医学部法医学教室
- 2) 信州大学医学部内科学第一講座
- 3) 信州大学病院薬剤部
- 4) ベリタス(株)

【目的】 難治疾患・癌疾患治療に導入された新規の薬剤は薬剤効果が優れているが、重篤な薬剤性肺障害も増加していると報告されている。これら薬剤の代表である分子標的薬・ゲフィチニブと新規抗リウマチ薬・レフルノミドでは、肺障害の発生頻度に我が国と海外で差がみられている。特に、日本では高頻度に発生し、日本人の薬剤性肺障害に対する感受性が示唆される。そこで薬剤性肺障害発症と遺伝的要因を検索するために、HLA 多型解析を行った。

【材料および方法】 分子標的薬ゲフィチニブ、新規抗リウマチ薬レフルノミド、抗がん薬プレオマイシン等の薬剤により肺障害を発症した発症群 14 人と非発症群 19 人から得た DNA を用いて HLA 遺伝子多型を調べた。HLA-DNA タイピングは、LABType SSO 試薬 (One Lambda) を用いて、A*, B*, C*, DRB1*, DQB* を Luminex 法で検査した。

【結果および考察】 薬剤性肺障害発症群と非発症群における HLA アレルの頻度は、発症群において A*02:01 頻度が低く (3.6% vs 18.4%)、A*02:06 頻度が高かった (21.4% vs 7.9%)。また、健常日本人と比較すると、A*02:06 アレルは、感受性を示した (R.R.=2.69, p=0.02)。

近年薬剤性肺障害を引き起こす遺伝的要因として HLA が関与した報告例が幾つか見られるが、今回薬剤性肺障害発症に HLA がどのように関わっているか、症例数を増やすとともに、機能的解析を行うことが必要である。

P-14

HLA 領域に位置する
新規ベーチエット病感受性遺伝子

○ 倉田 里穂¹⁾、中岡 博史¹⁾、田嶋 敦¹⁾、斉藤 卓磨¹⁾、
細道 一善¹⁾、椎名 隆¹⁾、目黒 明²⁾、水木 信久²⁾、
井ノ上 逸朗¹⁾、猪子 英俊¹⁾

- 1) 東海大学医学部
- 2) 横浜市立大学医学部

【目的】 ベーチエット病 (BD) は慢性再発性の全身性炎症性疾患で、厚生労働省の特定疾患に指定されている自己免疫疾患である。全身性でありながら特定の臓器に症状が現れる傾向が強く、特殊な病態を示す。患者の家族で発症頻度が高く、特定の地域に患者が多いことから、遺伝的要因が重要である。様々な民族で *HLA-B51*、日本人では加えて *HLA-A26* との関連が報告されている。しかし、患者においてリスクアレル頻度が 50 %以下、関連の強さを示すオッズ比が 2-5 程度であり、発症に必須ではなく、他の感受性遺伝子の存在が予想される。実際、HLA 領域に位置するマイクロサテライト (MS) について関連解析を行い、*HLA-A*、*-B* とは別の連鎖不平衡ブロックに位置する MS に有意差を見いだした。そこで、この MS を含む新規感受性領域の SNP を網羅的に解析することで、新規 BD 感受性遺伝子の同定を試みた。

【方法】 日本人 BD 患者、健常者各 384 検体について新規感受性領域を網羅する 135 SNPs のカイ検定と多重回帰分析を行った。

【結果】 *HLA-B51*、*-A26* と独立して関連する 2 SNPs を見出し、新規感受性遺伝子として *TRIM (Tripartite motifs containing) 39* を同定した。

【考察】 *TRIM* はヒトゲノム上に 66 個存在し、同定した *TRIM* も含めてほぼ機能未知であるが、*TRIM20* が家族性地中海熱、*TRIM21* がリウマチ、全身性エリテマトーデスおよびシェーグレン症候群の自己抗体であることが報告されている。加えて、*TRIM5α* に代表されるレトロウイルスへの感染防御における自然免疫応答も重要である。一方、患者の口腔フローラ内に *Streptococcus* が異常に多く、患者が高い感受性を示すことも報告されている。これらの知見から、同定した *TRIM39* が BD 発症に関与することが予想される。

P-15

ベーチェット病と HLA-A*26 の相関の検討

○ 太田 正穂¹⁾、目黒 明²⁾、勝山 義彦³⁾、益尾 清恵⁴⁾、大野 重昭⁵⁾、猪子 英俊⁶⁾、水木 信久²⁾

- 1) 信州大学医学部法医学教室
- 2) 横浜市立大学医学部眼科
- 3) 信州大学病院薬剤部
- 4) ベリタス(株)
- 5) 北海道大学大学院医学研究科炎症眼科学
- 6) 東海大学医学部基礎医学系分子生命科学

【目的】 ベーチェット病は特定の遺伝因子の関与のもとに何らかの環境因子が作用して発症する多因子疾患と考えられ、本病は人種を超えて HLA-B*51 と顕著に相関することが知られている。近年我々は日本人集団を対象にマイクロサテライト多型によるゲノムワイドな相関解析を実施し、本病の第 2 の疾患感受性遺伝子として HLA-A*26 を見出した。本研究では、多人種を対象に本病と HLA-A*26 の相関を検討するとともに、HLA-A*26 が本病の臨床像に与える影響を調査した。

【材料および方法】 トルコ人および韓国人集団を対象に Lumindex 法を用いて HLA-A アリル判定を行い、患者および健常者における HLA-A*26 頻度を決定した。また、他の人種を対象に HLA-A*26 頻度を報告した過去の複数の論文のデータを集計し、本病と HLA-A*26 の相関に関するメタ解析を行った。さらに日本人患者を対象に臨床データを調査し、HLA-A*26 と臨床像の関連性を検討した。

【結果】 多人種を対象とした HLA-A*26 のメタ解析の結果、HLA-A*26 が日本人患者だけでなく、他の多くの人種の患者とも有意に相関することが確認された。また、臨床データの調査により、HLA-A*26 は眼病変などの複数の症状の発現に影響することが認められた。

【考察】 HLA-A*26 は人種を超えてベーチェット病の危険因子となり得ることが示唆された。HLA-A*26 陽性患者の臨床像が HLA-B*51 陽性患者と異なるため、疾患の発症および経過に対する両 HLA アリルの作用機序に何らかの差異があることが考えられた。今後、より詳細に調べていくことで、ベーチェット病の発症機序を解明したい。

P-16

関節リウマチの病型と HLA との関連解析

○ 國井 七絵¹⁾、光永 滋樹¹⁾、奥平 裕子¹⁾、成田 暁¹⁾、鈴木 康夫¹⁾、本間 康彦¹⁾、桑名 正隆²⁾、柏瀬 貢一³⁾、井ノ上 逸朗¹⁾、猪子 英俊¹⁾

- 1) 東海大学医学部
- 2) 慶応義塾大学医学部リウマチ内科
- 3) 東京都赤十字血液センター

【目的】 関節リウマチ(RA)は多因子疾患であり、その発症には遺伝要因が 60%程度関与しているとされている。その遺伝要因の中で 1/3 は HLA によるものであり、日本人集団では DRB1*04:05 が強い関連を示す。しかし、HLA の他の遺伝子座の関連や遺伝子型との関連、あるいは関節リウマチの病型と HLA との関連に関する報告は少ない。本研究では、これらの関節リウマチと HLA 遺伝子座との関連、および病型との関連を解析した。

【方法】 RA 患者 432 例、健常者で関節リウマチの家族歴がない 1,458 例を解析の対象とした。HLA のタイピングは蛍光ビーズを用いた SSO 法、解析は Fisher's exact test、Haploviewで行った。

【結果および考察】 DRB1 以外の HLA 遺伝子座でも有意な関連が検出されたが、Haploview による LD ブロックおよび D' 値等の解析により、これらは DRB1 アリルとの連鎖不平衡によるものと考えられた。一方、DPB1 で検出された RA 感受性アリル(DPB1*02:01, P = 0.00599) および抵抗性アリル(DPB1*09:01, P = 0.0172)は、DRB1 との連鎖不平衡では説明ができないので、独立して RA 感受性および抵抗性を付与している可能性が示唆された。RA をムチランス型、多関節進行型、少関節型の病型に分けたとき、多関節進行型は DRB1*04:01 は多関節進行型とは有意に関連していたが(P = 0.00227)、少関節型とは関連していなかった(P = 0.281)。遺伝子型では多関節進行型が DRB1*04:05, 09:01 のヘテロあるいは Shared Epitope S_{3P}/X と強く関連していた。ムチランス型では A*24:02 との関連が検出された。今後、SNP との関連を組み合わせれば、関節リウマチ発症初期に病型・病態進行を予測することも可能になると考えられる。

P-17

全身性エリテマトーデス抵抗性 *APRIL* (*TNFSF13*) ハプロタイプおよび β アイソフォームにおける可溶性 *APRIL* の減少

○ 古谷 匠、古賀 農人、氷上 光輝、川崎 綾、
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分子遺伝疫学研究室

【目的】 *APRIL* (*TNFSF13*) 多型と全身性エリテマトーデス (SLE) との関連は、日本人集団において初めて報告され (Koyama et al., 2003)、われわれが独立に確認するとともに、抵抗性、感受性、中立ハプロタイプの存在と、抵抗性ハプロタイプ保有者における血清 *APRIL* 濃度の低下を報告した (Kawasaki et al., 2007)。*APRIL* は furin protease によって切断され可溶性として分泌される。本研究では、*APRIL* の分子多様性と SLE との関連の機序を明らかにするために、各ハプロタイプおよび主要サブライシング・アイソフォーム (α , β) と可溶性 *APRIL* 分泌との関連を実験的に解析した。

【方法】 SLE 抵抗性、中立、感受性ハプロタイプそれぞれの α , β isoform を 293T細胞に強制発現させ、ELISA を用いて、ライセートおよび培養上清における *APRIL* を定量した。

【結果】 α isoform 導入細胞では、いずれのハプロタイプにおいても、ライセート、上清の両方で *APRIL* が検出されたが、 β isoform 導入細胞では、ライセートでは検出されたものの、上清には検出されなかった。 α isoform をハプロタイプ別に比較すると、抵抗性ハプロタイプ (上清/ライセート比: 0.0072 ± 0.0009) では、感受性 (0.0116 ± 0.0008 , $p=0.007$) および中立ハプロタイプ (0.0115 ± 0.0016 , $p=0.029$) と比較して、上清中の可溶性 *APRIL* 濃度が有意に低下していた。

【考察】 β isoform では可溶性 *APRIL* が分泌されない可能性が示唆された。また、SLE 抵抗性ハプロタイプでは、感受性および中立ハプロタイプと比べ、分泌される可溶性 *APRIL* 濃度が低く、以前に報告した血清における知見と整合性を持つ結果であった。

P-18

Th1/Th2 バランス調節因子 *TIM1* と HIV-1 感染感受性および予後との関わり

○ 中島 敏晶^{1,2)}、Nuanjun Wichukchinda³⁾、
Nongluk Saipradit³⁾、中山 英美⁴⁾、大谷 仁志¹⁾、
Archawin Rojanawiwat³⁾、Panita Pathipvanich⁵⁾、
有吉 紅也⁶⁾、Pathom Sawanpanyalert³⁾、
塩田 達雄⁴⁾、木村 彰方^{1,2)}

- 1) 東京医科歯科大学疾患生命科学研究所
- 2) 東京医科歯科大学難治疾患研究所分子病態
- 3) National institute of Health, Department of Medical Sciences, Ministry of Public Health, Nonthaburi, Thailand
- 4) 大阪大学微生物病研究所ウイルス感染制御分野
- 5) Day Care Center, Lampang Hospital, Lampang, Thailand
- 6) 長崎大学熱帯医学研究所臨床医学分野長崎大学病院感染症内科

【目的】 T 細胞 Th1/Th2 バランスが、宿主の HIV-1 感染防御機構に密接に関わることが示唆されている。本研究は Th1/Th2 バランスの調節因子である *TIM1* と HIV-1 感染感受性および予後との関わりについて明らかにすることを目的とする。

【方法】 タイ人 HIV-1 感染女性群 246 名、HIV-1 曝露後非感染女性群 74 名、健常女性群 119 名を対象とし、PCR 直接シーケンス法により *TIM1* exon 4 の塩基配列を決定し、HIV 感染感受性および感染後予後との関わりについて検討した。HIV-1 感染群において exon 4 遺伝子多型と HIV-1 血中ウイルス量、CD4 数、AIDS 関連症状、生命予後との関わりについて検討した。

【結果】 タイ人集団において7つの *TIM1* exon 4 ハプロタイプ (D3-A, D4, D3-C, D1, W-A, W-C, D3-C*) が観察された。これらのハプロタイプの頻度分布には、HIV-1 感染群、HIV-1 曝露後非感染群、健常群の 3 群において有意な差は認められなかった。一方、D3-A ハプロタイプをもつ HIV-1 感染患者群は CD4 数が高く、AIDS 関連症状を発症する頻度が低い傾向が認められた。また、Kaplan-Meier 生存曲線解析により、D3-A ハプロタイプをもつ HIV-1 感染患者群は死亡率が低く、生命予後が有意に ($P=0.019$) よいことが観察された。さらに、D3-A ハプロタイプは *TIM1* 低発現と関連していた。

【考察】 *TIM1* exon 4 遺伝子多型と HIV-1 感染後予後との関わりが示唆され、*TIM1* exon 4 遺伝子多型と T 細胞 Th1/Th2 バランスとの関連を明らかにすることが今後の検討課題である。また、*TIM1* は霊長類の進化の過程において、正の自然選択の影響下にある遺伝子であることが示されており、HIV および SIV 感染症が霊長類の進化に及ぼす影響を考察する上で大変興味深い。

P-19

Immunogenetic analysis of chronic Chagas disease in Bolivia.

Florencia del Puerto¹⁾、Eiki J. Nishizawa²⁾、
菊池 三穂子³⁾、Keiko Iihoshi⁴⁾、Freddy U. G. Velarde⁵⁾、
Luis A. Renjel⁶⁾、Jelin Roca⁴⁾、小宮 憲洋⁷⁾、前村 浩二⁷⁾、
三浦 左千夫⁸⁾、安波 道郎¹⁾、○ 平山 謙二¹⁾

- 1) 長崎大学・熱帯医学研究所・免疫遺伝学分野
- 2) Nishizawa Clinic. 3) 長崎大学・国際連携研究戦略本部
- 4) Centro Nacional de Enfermedades Tropicales.
- 5) Hospital Universitario Japonese.
- 6) Centro de Enfermedades Cardiovasculares y Hospital.
- 7) 長崎大学・医歯薬総合研究科・疾患制御医学・循環器内科
- 8) 慶応大学・医学部・熱帯医学・寄生虫学

【目的】 Chagas' disease affects 8-10 million people in Latin America and is caused by infection with the protozoan parasite *Trypanosoma cruzi*. Thirty percent of the patients develop complications as cardiopathy, megacolon or megaesophagus, 5-30 years after infection and the residual persons asymptomatic, so called indeterminate Chagas. Pathogenesis of those complications is still unknown. To examine any association between host genetic factors and different clinical groups of chronic Chagas.

【方法】 Chronic Chagas' patient's were diagnosed by serology (IFA, HAI), Electrocardiogram (ECG) and/or barium enema colon X-ray examinations. 303 patients were collected during 2000 and 2008 in Bolivia. HLA genes are extremely polymorphic and play an important role in the immune response, being candidates for influencing the differential clinical outcomes of the *T. cruzi* infection. We analyzed HLA class I genes (A, B, MICA, MICB), class II (DRB1) and class III locus (TNF-alpha).

【結果】 The results showed that, HLA-A*01, B*14 and DRB1*01 frequencies were significantly decreased in the patients with megacolon after bonferroni correction (OR=0.2, pc<0.01, OR=0.16, pc<0.05, OR=0.13, pc<0.009). Additionally, B*14 frequencies showed significantly increased in asymptomatic patients and association with protection for development of clinical symptoms. (OR=0.19, pc<0.04). No significant results were detected in TNF-alpha promoter region, MICA, MICB. This is the first report for HLA association with resistance to Chronic Chagas megacolon. The results suggested that HLA alleles may contribute to the development of Chronic Chagas megacolon.

P-20

B 型慢性肝炎と HLA-DP との関連

○ 澤井 裕美¹⁾、西田 奈央¹⁾、田中 靖人²⁾、
松浦 健太郎²⁾、伊藤 清顕³⁾、溝上 雅史³⁾、徳永 勝士¹⁾

- 1) 東京大学大学院医学系研究科人類遺伝学分野
- 2) 名古屋市立大学大学院医学研究科病態医科学ウイルス学分野
- 3) 国立国際医療センター国府台病院肝炎・免疫研究センター

【目的】 B 型肝炎ウイルス (HBV) によって引き起こされる B 型肝炎は、成人が HBV に感染して一過性に発症する急性肝炎と、乳幼児期の母児感染などの持続感染者に起こる慢性肝炎の二つに大別される。急性肝炎は感染後 1~6ヶ月の潜伏期間を経て症状が出現し、数週間で回復過程に入る。一方、慢性肝炎は数年~数十年間は発症せず 10~30 代に一過性の肝炎を発症した後、8~9 割は肝機能が安定した状態を保ち 1~2 割は慢性肝炎に移行、さらに一部が肝硬変・肝臓癌に移行する。このように HBV 感染後の経過は非常に多岐に渡り、各病態に関するウイルス側・宿主側双方の要因が調べられてきた。宿主側では候補遺伝子アプローチにより、これまでに複数の遺伝子が B 型慢性肝炎の発症に関与する事が示されている。またゲノムワイド関連解析により、HBV 持続感染に関連する新たな遺伝的要因が報告され、*HLA-DPA1*、*-DPB1* の関与が示唆された (Kamatani et al. 2009)。本研究では、新たに B 型慢性肝炎患者と健常者の検体を用いてゲノムワイド関連解析を行い、先行研究の結果を検証した。

【方法】 B 型慢性肝炎患者 184 例と健常者 184 例を対象に、Affymetrix6.0 のプラットフォームを用いて約 90 万の一塩基多型 (SNPs) について遺伝子型を決定し、ゲノムワイド関連解析を行った。

【結果】 関連解析の結果、ゲノムワイド有意水準 ($<8 \times 10^{-8}$) に達する SNPs が *HLA-DPA1*、*-DPB1* 領域およびその周辺領域で 5 箇所検出され、先行研究の結果と一致した。更に同検体について *HLA-DPB1* タイピングを行った結果、特定のアリルが B 型慢性肝炎の感受性/抵抗性に関与することが示されたが、先行研究の結果とは異なるアリルであった。

【考察】 先行研究と同様、B 型慢性肝炎と *HLA-DPA1*、*-DPB1* の多型に関連が見られたことから、*HLA-DPA1*、*-DPB1* とウイルス由来ペプチドとの結合性の違いが、B 型慢性肝炎の発症に影響を及ぼしている可能性が示された。

P-21

慢性B型肝炎感受性・抵抗性に関連する
HLA-DP の機能解析

○ 高柳彩、宮寺浩子、徳永勝士
 東京大学大学院医学系研究科 人類遺伝学分野

【目的】 B型肝炎は、東アジア地域で罹患率の高いウイルス性肝疾患である。近年、日本人・タイ人集団を対象としたゲノムワイド関連解析において、B型肝炎慢性化と *HLA-DPA1*、*DPB1* 遺伝子領域内の多型との間に、顕著に高い関連が報告された (Kamatani, Y. *et al.* 2009)。このことは、HLA-DP アリル特異的な B型肝炎ウイルス (HBV) 由来のペプチド提示が、B型肝炎慢性化に関与していることを示唆する。そこで本研究では、感受性及び抵抗性 HLA-DP アリルの HBV 由来のペプチド断片の結合特異性を明らかにすることを目的として、HLA-DP 組換えタンパク質の発現を試みた。

【方法・結果】 慢性 B型肝炎感受性及び抵抗性と関連する *HLA-DPA1* 及び *DPB1* アリル全長 cDNA を、健常人末梢血よりクローニングし、バキュロウイルスシャトルベクター pFastBac Dual へ挿入した。これを昆虫細胞 Sf9 に導入し、HLA-DP 組換えタンパク質を発現させた。この HLA-DP 組換えタンパク質を用いて、今後 HBV 由来のペプチド断片に対する結合能をアリル間で比較し、抵抗性アリルに特異的に提示される HBV ペプチドを同定し、B型肝炎慢性化の分子機構を探索する予定である。

P-22

Genome-wide association study of
Essential Hypersomnia (EHS) in
Japanese population

○ Khor Seik Soon¹⁾、Hiromi Toyoda¹⁾、
 Taku Miyagawa¹⁾、Makoto Honda^{2,3)}、
 Katsushi Tokunaga¹⁾

- 1) Department of Human genetics, Graduate School of Medicine, The University of Tokyo, Japan
- 2) Japan Somnology Centre, Neuropsychiatric Research Institute, Tokyo Japan
- 3) The Sleep Disorders Research Project, Tokyo Institute of Psychiatry, Tokyo, Japan

Essential hypersomnia (EHS) exhibits excessive daytime sleepiness without cataplexy and is associated with HLA-DRB1*1501-DQB1*0602 haplotype, and exhibit similar characteristic as of narcolepsy with cataplexy. Previous studies indicated some genetic factors contribute to the development and progression of EHS; however, there are limited reports for common genetic variants to be associated with this disorder, especially in the Japanese population. Hence, a collaborative study has been established between The University of Tokyo, and Neuropsychiatric Research Institute of Japan, in order to identify common genetic variants associated with the susceptibility to EHS in the Japanese population. In addition, we focused on the idea that the previous studies suggested that HLA-DRB1*1501-DQB1*0602 negative EHS is essentially different from HLA positive EHS and narcolepsy with cataplexy. Here, we report a genome wide association study involving 125 HLA-DRB1*1501-DQB1*0602 negative EHS cases and 562 controls, who were genotyped using Affymetrix Genome-Wide SNP Array 6.0. A total of 569,427 autosomal SNPs were evaluated after quality controls, with inflation factor (λ) of 1.01. The significant level was adjusted for multiple testing by applying false positive report probability (FPRP) criterion ($P=2.8E-05$). Association study was evaluated in Cochran-Armitage Trend Test, genotypic, dominant and recessive models. The top SNPs which showed suggestive association with HLA negative EHS carried an odd ratio of 0.46, 0.47 and 2.29; 95% confidence intervals of 0.34-0.63, 0.47-0.35 and 1.64-2.29; P-value of 3.86E-07, 4.97E-07 and 1.01E-06.

P-23

ナルコレプシー患者における血中アシルカルニチン異常低値

○ 宮川 卓¹⁾、宮寺 浩子¹⁾、田中 進²⁾、川嶋 実苗¹⁾、嶋多 美穂子¹⁾、本多 裕³⁾、徳永 勝士¹⁾、本多 真^{2,3)}

- 1) 東京大学大学院医学系研究科国際保健学専攻人類遺伝学分野
- 2) 東京都精神医学総合研究所 睡眠障害プロジェクト
- 3) 財団法人神経研究所附属睡眠学センター

【目的】 ゲノムワイド関連解析により新規ナルコレプシー関連 SNP rs5770917 が同定された。これは *CPT1B* の近傍にあり、その発現レベルに影響する。*CPT1B* は脂肪酸β酸化に関わる律速酵素であり、長鎖脂肪酸から生成されたアシル-CoA とカルニチンを結合させ、アシルカルニチンとする。長鎖脂肪酸はアシルカルニチンの形を取ることでミトコンドリアの内膜を通過することが可能となる。これらのことから、我々はナルコレプシーにおける脂肪酸β酸化の異常を想定した。

【方法】 我々は定量的 RT-PCR 法を用いて白血球中の *CPT1B* 発現量を測定し、また酵素サイクル法を用いて血清カルニチン分画(全カルニチン、遊離カルニチン、アシルカルニチン)を測定した。情動脱力発作を伴うナルコレプシー 38 例、性年齢 SNP 遺伝子型を一致させた健常対照群 56 例より血液を採取し、*CPT1B* 発現の定量比較に用いた。さらに上記から BMI を一致させるよう対照群 30 例を選択し、同じナルコレプシー 38 例とともに血清アシルカルニチン分画の測定に用いた。

【結果】 SNP のリスクアレルの数の増加につれて *CPT1B* 発現量が減少し ($P=1.0 \times 10^{-9}$)、ナルコレプシー群で *CPT1B* 発現量が対照群に比べ高いことを確認した ($P=0.005$)。血清カルニチン分画に関しては、平均値では有意な関連は認められなかったが、ナルコレプシー群では血清アシルカルニチン値が 21% (38 例中 8 例) で異常低値を示したのに対し、対照群 30 例はすべて正常範囲内であり、有意な関連を示した ($P=0.006$)。

【結論】 ナルコレプシーには脂肪酸β酸化経路の機能異常が存在することを示唆する結果であった。

P-24

日本人ナルコレプシー患者における抗 TRIB2 抗体の検出

○ 豊田裕美¹⁾、田中進²⁾、宮川卓¹⁾、本多裕³⁾、徳永勝士¹⁾、本多真^{2,3)}

- 1) 東京大学大学院医学系研究科人類遺伝学分野
- 2) 東京都精神医学総合研究所睡眠障害研究チーム
- 3) 財団法人神経研究所

【目的】 典型的な過眠症であるナルコレプシーは、日中の強い眠気と情動脱力発作(強い感情を契機とした脱力)を主徴とする。患者の 9 割が HLA-DQB1*0602 を持つこと、および T 細胞受容体α近傍の SNP との強い関連が報告されていることから、自己免疫機序がナルコレプシー発症に関与していることが示唆されている。今年に入り、視床下部オレキシン神経細胞に高発現している tribbles homolog 2 (TRIB2) タンパクに対する自己抗体が、14% のヨーロッパ系ナルコレプシー患者で観察されることが報告された。我々は、白人集団よりも罹患率の高い日本人集団に抗 TRIB2 抗体が検出されるかどうか検討した。

【方法】 家兎網状赤血球ライセートを用いた *in vitro* 転写翻訳システムにより [³⁵S]-TRIB2 組み換えタンパクを合成した。これを抗原として日本人集団の血清を反応させた。得られた各検体の放射活性を、健常人プール血清の活性を指標として Index 化した。陰性陽性のカットオフ値は健常人平均値 + 2SD を用いた。

【結果】 抗 TRIB2 抗体はナルコレプシー患者 88 例中 23 例 (26.1%、>2SD)、健常人 87 例中 2 例 (2.3%、>2SD) で検出された (Fisher's exact test, $P=4.8 \times 10^{-6}$)。1 例の情動脱力発作を持たないナルコレプシー患者において抗 TRIB2 抗体が検出されたが、その他の過眠症では皆無であった。抗 TRIB2 抗体測定の特異性の確認のため行った抗 TRIB3 抗体測定では、患者と健常人の間に有意差は観察されなかった。さらに半定量 PCR により本研究においても視床下部での *TRIB2* 遺伝子の高発現を確認した。

【考察】 本研究により、抗 TRIB2 抗体の人種を超えたナルコレプシーへの関与を明らかにした。また、先行研究や本研究により、*TRIB2* が視床下部に特異的に発現していることが明らかになった。ナルコレプシー患者の死後脳を用いた研究により、視床下部オレキシン細胞の特異的な脱落が観察されている。これらのことより、抗 TRIB2 抗体による視床下部オレキシン神経細胞を標的とした自己免疫反応がオレキシン神経細胞の消失に関与していることが示唆される。

P-25

HLA クラス II テトラマーの調製を目的とした HLA-DRA*0101/DRB1*0406 の発現

○ 内田優輝、宮寺浩子、徳永勝士

東京大学大学院医学系研究科人類遺伝学分野

【目的】近年、HLA クラス II テトラマーおよびフローサイトメトリーを用いた自己反応性 CD4 陽性 T 細胞の同定が報告されている。しかし、ヒト末梢血中におけるこの T 細胞の頻度は非常に低く、その同定および解析は困難である。そこで我々は、より高感度のリンパ球マイクロアレイ (Yamamura *et al.*, 2005) および HLA クラス II テトラマーを用いて、自己反応性 CD4 陽性 T 細胞を同定しようと考えた。本研究では、疾患感受性アレルおよび提示される自己ペプチドが既知であるインスリン自己免疫症候群 (IAS) を対象とし、自己反応性 CD4 陽性 T 細胞同定法の有効性を確認することを目的として、まず DRB1*0406 テトラマーの調製を試みた。

【方法】可溶性組換え HLA-DRA*0101/DRB1*0406 タンパク質を昆虫細胞を用いて発現した (Moro *et al.*, 2005)。培養上清より HLA-DR タンパク質を抗 DRA 抗体を用いて精製した。

【結果・考察】恒常型および誘導型プロモーターを持つ発現ベクターを用いて可溶性組換え HLA-DR タンパク質を安定発現し、抗体アフィニティー精製を行った。IAS では還元型ヒトインスリンペプチドが DRB1*0406 特異的に結合し、自己反応性 CD4 陽性 T 細胞に認識されると考えられている (Ito *et al.*, 1993; Nishimura *et al.*, 1994)。そこで今後は、可溶性組換え HLA-DR タンパク質のヒトインスリンペプチド結合能および親和性について検討する予定である。

P-26

成人 T 細胞白血病ウイルス感染細胞株における HLA-F の発現解析

○ 下嶋 典子¹⁾、吉岡 聡²⁾、菱澤 方勝²⁾、大森 勝之³⁾、Geraghty DE⁴⁾、一戸 辰夫²⁾、石谷 昭子⁵⁾

1) 奈良県立医科大学細菌学教室

2) 京都大学大学院医学研究科血液・腫瘍内科

3) 京都大学医学部附属病院 検査部

4) Fred Hutchinson Cancer Research Center

5) 奈良県立医科大学法医学教室

【目的】非古典的クラス I 分子の一つである HLA-F は多型性に乏しいことは HLA-E、-G と同様であるが、その発現様式、機能等についてはいまだほとんど解明されていない。特に、HLA-F は他の class I と同様に $\beta 2m$ 、ペプチドを結合しているのかどうかも不明である。我々は 6 種の抗 HLA-F モノクローナル抗体を作製し、これまで細胞質内に存在しても細胞表面には発現しないと考えられていた HLA-F 分子が、活性化したリンパ球、および胎盤トロホプラストの細胞表面に発現することを明らかにしてきた。さらなる種の癌細胞においても発現が強まることを見出しており、これらは HLA-F が細胞の活性化に何らかの重要な機能を果たしていることを示唆しているものと推測される。本研究においては、T リンパ球のある種の活性化状態にあると考えられる成人 T 細胞白血病ウイルス (HTLV-I) 感染 T 細胞株について、認識部位の異なる 3 種の抗体を用いて HLA-F の発現解析を行った。

【方法】抗 HLA-F 抗体 (3D11、4A11、4B4) 3 種を用いて、ATL 症例に由来する細胞株を含む HTLV-I 感染 T 細胞株 7 株 (SY、MT-1、MT-2、HUT102、SYK-11L(+)、ATL-43T、ED-40515(+)) における HLA-F の細胞表面における発現を FACS にて解析した。合わせて HLA-E の発現解析も行った。

【結果】今回調べた HTLV-I 感染 T 細胞株 7 株全ての細胞表面における各抗体の反応性は、3D11、4A11 で反応があり、4B4 は反応していなかった。また、調べた 7 株全てに、HLA-E は発現していた。

【考察】抗 HLA-F 抗体の 4B4 は細胞質の HLA-F にのみ反応し、4A11 は、細胞表面と細胞質の HLA-F に、3D11 は全ての HLA-F に反応することを確認しており、これらはペプチドおよび $\beta 2m$ との結合の有無等に関係していると考えられる。今回は細胞表面の HLA-F 発現のみを解析したため、4B4 に反応しないのは理論にあっており、3D11、4A11 にともに陽性であったことから、HLA-F の細胞表面への発現を示している。現在、さらに詳細な解析を進めており細胞表面への HLA-F 発現の機能的意義とその制御機構について検討していく予定である。また、本研究の結果は将来造血器腫瘍に対する HLA-F 抗体を用いた新規の分子標的治療法に応用しうると考えている。

P-27

抗原提示細胞を介した免疫応答における膜融解性ポリマー修飾リポソームの効果

○ 蛇島 武久¹⁾、竹嶋 伸之輔¹⁾、弓場 英司²⁾、
河野 健司²⁾、Pallavi A. Kadengodlu³⁾、劉明 哲³⁾、
伊藤 嘉浩³⁾、間 陽子¹⁾

- 1) 理化学研究所分子ウイルス学特別研究ユニット
- 2) 大阪府立大学大学院工学研究科物質・化学系専攻応用化学分野
- 3) 理化学研究所伊藤ナノ工医学研究室

【目的】 樹状細胞 (DC) など抗原提示細胞 (APC) は、ワクチン応答性の抗原特異的免疫反応に中心的な役割を果たす。従って、効果的なワクチン開発のために、APC による抗原蛋白の取り込みを亢進させ抗原提示効率を上昇させる蛋白輸送体が重要である。本研究では、抗原蛋白を内包可能で、膜融合性の 3-メチルグルタリル化ハイパーランチポリグリシドール (MGlu-HPG) 修飾リポソームについて、DC による抗原蛋白取り込み能と脾細胞に対する抗原特異的免疫応答誘導能について評価し、抗原蛋白輸送体としての有用性を検討した。

【方法】 マウス骨髄由来樹状細胞 (BMDC) の培養中に FITC 標識した卵白アルブミン (OVA)、リポソーム抱合 OVA、または MGlu-HPG 修飾リポソーム抱合 OVA を添加し、BMDC による OVA の取り込みをフローサイトメトリー法で評価した。また OVA で免疫感作した C57BL/6 マウスの脾臓を回収し、脾細胞を OVA、リポソーム抱合 OVA、MGlu-HPG 修飾リポソーム抱合 OVA で刺激し、5 日後の細胞増殖を CFSE 標識法で評価した。

【結果】 OVA、リポソーム抱合 OVA に比較して、MGlu-HPG 修飾リポソーム抱合 OVA はより効率的に BMDC に取り込まれた。また、OVA 免疫感作マウスから回収した脾細胞の OVA 再刺激による細胞増殖をより強く誘導した。

【考察】 MGlu-HPG 修飾リポソーム抱合により、APC による抗原蛋白の取り込みを亢進させ、抗原提示を介した抗原特異的免疫応答をより強く誘導することが示されたことから、MGlu-HPG 修飾リポソームが抗原蛋白の輸送体として有用であることが示唆された。

P-28

肺癌の免疫療法に有用な新規癌関連抗原 CDC45L の同定

富田 雄介^{1,2)}、今井 克憲¹⁾、千住 覚¹⁾、入江 厚¹⁾、
白石 健治³⁾、醍醐 弥太郎⁵⁾、角田 卓也⁵⁾、森 毅³⁾、
伊藤 隆明⁴⁾、野守 裕明³⁾、中村 祐輔⁵⁾、興梠 博次²⁾、
○西村 泰治¹⁾

- 1) 熊本大学大学院医学薬学研究部免疫識別学分野
- 2) 熊本大学大学院医学薬学研究部呼吸器病態学分野
- 3) 熊本大学大学院医学薬学研究部呼吸器外科学分野
- 4) 熊本大学大学院医学薬学研究部機能病理学分野
- 5) 東京大学医科学研究所 ヒトゲノム解析センター

【背景と目的】 今回我々は、cDNA マイクロアレイ解析により、肺癌組織に高発現している新規癌関連遺伝子として cells division cycle 45-like (CDC45L) を同定した。CDC45L は非小細胞肺癌および小細胞肺癌に高頻度の高発現していた。CDC45L は蛋白質レベルでも癌部において高発現していたが、精巣以外の正常臓器にはほとんど発現は認められなかった。この CDC45L が癌免疫療法の標的となりうるか否かを検討することを目的として、健常人および肺癌患者の末梢血単核球を用いて抗原特異的 CTL の誘導を試みた。

【方法】 HLA-A24 (A*2402) 結合モチーフをもつ、CDC45L 由来のペプチドを 16 種類合成した。健常人および肺癌患者の末梢血単核球由来の樹状細胞に各ペプチドを負荷し、CD8 陽性 T 細胞を刺激し、その後ペプチドを負荷した PHA 芽球で 2 回刺激して、ペプチド特異的 CTL の誘導を試みた。また、NOD/SCID マウスにヒト肺癌細胞株を生着させ、これにヒト CDC45L 特異的 CTL を養子移入することにより、in vivo における抗腫瘍効果の判定を行った。

【結果】 健常人および肺癌患者の末梢血単核球から CDC45L 特異的 CTL が誘導可能な CDC45L 由来の 3 種類の CTL エピトープを同定した。これらのペプチドにより誘導された CTL は CDC45L 特異的、HLA 拘束性に癌細胞を傷害した。また、このうち一種類のペプチドは、HLA-A24 拘束性 CTL のみでなく、HLA-A2 (A*0201) 拘束性 CTL も誘導可能であった。さらに、CDC45L を高発現するヒト肺癌細胞株を生着させた NOD/SCID マウスに CDC45L 特異的 CTL を養子移入することにより、肺癌細胞株の増殖が著明に抑制された。

【結論】 CDC45L は、肺癌に対する免疫療法の標的抗原として、有望であることが示唆された。

P-29

抗血小板 HPA-4b 抗体産生と HLA-DRB1*1502 との相関

○ 福森 泰雄¹⁾、尼岸 悦子¹⁾、松山 宣樹¹⁾、小野 明子¹⁾、
稲葉 洋行¹⁾、西海 真弓¹⁾、石井 博之¹⁾、高 陽淑¹⁾、
西村 泰治²⁾、吉村 敬次¹⁾、中埜 肅¹⁾

1) 大阪府赤十字血液センター

2) 熊本大学大学院生命科学部・免疫識別学分野

【背景と目的】 HLA クラスII 分子は細胞外非自己タンパクに由来する 10 数~30 数個のアミノ酸抗原ペプチドを収容溝に結合して CD4⁺T 細胞に提示し、これを活性化する機能を有する。このペプチド収容溝の形状は HLA 型に依存し、溝に結合できるペプチドの構造モチーフを制約する。新生児血小板減少症 (NAIT) や血小板輸血不応の原因である血小板特異抗原 (HPA) の多くは 1 塩基変異による 1 アミノ酸変異に起因する。また HPA アロ抗原に対する抗体産生と特定の HLA クラスII 対立遺伝子の相関が報告され、以前当施設でも、日本人 HPA-4b 抗体保有ドナーは HLA-DR2 が多いことを報告した。本研究は、さらに追試として、日本人 NAIT で最も多い HPA-4b 抗体が原因である NAIT 患児の母の HLA クラスII 対立遺伝子を決定し、コードする HLA クラスII 分子に結合する HPA-4b 抗原 (GPIIIa 分子のアミノ酸 143Arg>Gln) の結合ペプチドについて考察した。

【対象と方法】 1998 年から 2009 年度まで医療機関より「NAIT 疑い」の 135 例のうち HPA-4b 抗体が NAIT の原因と考えられた 18 症例について母親の HLA クラスII のタイピングを実施した。HLA クラスI (A,B,C)、クラスII (DRB1) のタイピングは Luminex 法 (ジェノサーチ: 株式会社医学微生物学研究所) を用いて行った。血小板抗体検査、クロスマッチは MPHA 法、必要に応じ、MAIPA 法、PIFT 法を用いた。また、HLA-DR 分子に、結合親和性を有するペプチドの推定は、SYFPEITHI サイトの Epitope prediction アルゴリズムを使用した。

【結果】 NAIT 患児の母 18 例の DRB1 タイピング結果は DRB1*1502:14 例、DRB1*1501:2 例、DRB1*1202:2 例であり、母親の 89% が DRB1*1501 または DRB1*1502 を有していた。

【考察】 日本人集団の DRB1*1501/02 の抗原頻度は約 33 % であり、抗体保有者における頻度 89% は以前の報告同様、HPA-4b 抗体産生に HLA-DRB1*1501/02 (DR2) が強く相関 (P<0.01) していることを示している。さらに、HPA-4b 抗原中の、ATQMQLTS (139-147) ペプチドが HLA-DR15 (DRB1*1501) のペプチド収容溝に結合し、第 1 アンカーアミノ酸 Ala から 5 番目の 143Arg>Gln 多型が、強い抗原性を示す可能性が考えられた。

P-30

エピトープから考える LABScreen Single Antigen および ICFA の反応性

○ 黒田 ゆかり¹⁾、小田 秀隆¹⁾、浅尾 洋次¹⁾、
中山 みゆき¹⁾、井上 純子¹⁾、宮崎 孔²⁾、永吉 裕二¹⁾、
迫田 岩根¹⁾、友成 洋子¹⁾、佐藤 博行¹⁾、清川 博之¹⁾

1) 日本赤十字社九州血液センター 技術部

2) 北海道赤十字血液センター 検査部

【はじめに】 LABScreen Single Antigen (以降 LAB SA) は大変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た LAB SA の反応性から抗体の認識するエピトープを推測し、さらに交差試験 ICFA 法の反応性を確認した結果、有用な結果が得られたので報告する。

【対象】 本人 HLA 型は A24/33、B44/52、Cw12/14、2 名の子供はいずれも A26/33、B44/62、Cw9/14 の輸血歴のない妊娠免疫 HLA 抗体保有健康人血清 1 検体を対象とした。

【方法】 対象血清の LAB SA で反応を示した抗原のうち、A11.1、A26、B13、B35、B62、B75 のリンパ球を用いた吸収操作後の各 LAB SA の反応性からエピトープ解析を行った。さらに ICFA 法による反応性の比較を行った。

【結果・考察】 対象血清は LAB SA においてブロードに反応していたが、吸収操作によりエピトープは 149T+144Q、90D+(91-97GSHTVQR)、46A、76-80ESLRN の少なくとも 4 種類があると推測された。抗体は認識するエピトープが共通な抗原と反応することから、4 種類の抗体は LAB SA において前述順に少なくとも試薬中の 7 抗原 (A25,26,34,43,66)、17 抗原 (A1,11,25,26, 36,34,43,66,101,80, B73)、11 抗原 (B62,46,57, 13,63,75,76,77)、29 抗原 (Bw6) に分散され反応していたと思われた。また、LAB SA で蛍光値 7147 の A*1101 と蛍光値 4230 の B*3501 の ICFA 法の Index はそれぞれ 3.0 と 5.0 であり、2 方法には相関が認められ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認識する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、LAB SA での安易な Cut Off 値の設定は危険であると考えられる。

また、LAB SA で反応しても生細胞で吸収されない、あるいは稀なタイプに対する抗体が検出されるといった報告並びに経験もあり、これらの解釈に問題を残すが、抗体検査においては、エピトープという概念を考慮した結果の解釈が必要と考える。

P-31

HLA 安定発現細胞株の ICFA 法用パネル細胞への応用

○中野 学、宮崎 孔、松林 圭二、佐藤 進一郎、池田 久實

北海道赤十字血液センター検査部

【目的】 PC-HLA 供給患者の HLA 抗体の特異性が広範囲に及んでいる場合には特異性解析が困難となるため、単一の精製 HLA 抗原からなる single antigen 試薬を用いた特異性解析が重要となる。我々は single antigen 試薬開発のために HLA 安定発現細胞株の作製を行っているが、この細胞株は最近開発された HLA 抗体検査法である ICFA (Immunocomplex capturing fluorescence assay) 法のパネル細胞として応用可能か評価を行った。

【方法】 11 種類の HLA 抗原をコードする遺伝子をタグ配列を付加した発現ベクターに組み込んで、哺乳類細胞に導入した。抗生物質の存在下で培養後、細胞を回収して、HLA モノクローナル抗体を用いた FCM 法で細胞表面上の HLA 分子の発現確認を行った。さらに発現させた HLA に特異性を示す抗血清と回収した細胞を反応させ、可溶化した後に HLA タンパクに付加したタグに対する抗体を固相させた Luminex ビーズで免疫複合体をキャプチャーする ICFA 法により HLA 安定発現細胞株の抗原性を確認した。

【結果】 FCM 法では HLA-A11, A26, A31, A33, B51, B52 抗原を発現させた細胞株はそれらの HLA 抗原に反応するモノクローナル抗体とのみ反応した。さらに ICFA 法では HLA-A11, A24, A26, A31, A33, B13, B48, B51, B52, B60, B61 抗原を発現させた細胞株はそれらの HLA 抗原に反応する抗血清とのみ反応した。

【考察】 今回作製した HLA-A11, A24, A26, A31, A33, B13, B48, B51, B52, B60, B61 抗原の安定発現細胞株は ICFA 法のパネル細胞として使用できることが確認された。リンパ球を用いた ICFA 法と比較すると、単一 HLA 抗原に対する特異性を検出できるため非常に有用であると考えた。今後、さらにパネル細胞の種類を増やし、HLA 抗体陽性患者の血清を用いてパネル細胞の評価を行う予定である。

P-32

抗体固定ビーズで検出する HLA 抗原タイプピング法の検討

○中島 文明、清水 まり恵、中村 淳子、鎌田 裕美、橋本 志歩、岡崎 仁、佐竹 正博、田所 憲治

日本赤十字社血液事業本部中央血液研究所

【目的】 骨髓登録者は 2005 年 3 月、PC-HLA 登録者は 2010 年 4 月に LCT 法タイプピングから DNA タイピングに切り替わり、HLA 抗原の検出手法が維持困難になりつつある。New allele、Null allele など、WHO 登録済みで抗原名が assignment されていない HLA 抗原の確認に使用可能な検出方法の確立を目的とする。

【方法】 Luminex ビーズに各種 HLA エピトープ認識モノクローナル抗体を結合し、HLA 型既知の細胞膜可溶性液と反応させた後、PE 標識 HLA 分子認識モノクローナル抗体(W6/32など)と反応させ、Luminex 装置で測定した。検出条件の検討およびモノクローナル抗体特異性との関係を解析した。

【結果】 BB7.2、0041HA、01M007、01M029 の 4 種は良好な反応が認められたが、いくつかは十分な反応が認められなかった。方法論からクローンの isotype に関係なく検出可能であることが確認できた。多くのモノクローナル抗体は濃度依存で蛍光値が得られた。細胞数 1×10^6 /well、反応時間 30 分、洗浄回数 2 回、反応温度 20°C がバランスのとれた条件であった。抗体特異性との解析では、BB7.2 が HLA-A2 を検出し A210 が反応陰性となり推定エピトープと矛盾しない結果が得られた。

【考察】 本法の目的は、既に遺伝子型が判明している HLA 分子の確認用である。操作上、検体細胞の生存率に影響されにくく、約 1 時間で検出可能な長所を備える。

HLA New allele は、既存タイプの一部置換であり、多くはペプチド結合領域でその現象が起こっている。また、Hybrid allele は広域に数種の HLA 遺伝子が入れ子状態にあり、それぞれの抗原性は確認できていない。WHO 登録時に抗原性の問い合わせも多く、本法を確立しておく必要がある。

P-33

HLA-B*40:03 はこうしてできたか？

○ 酒巻 建夫、岡村 康子、高橋 千尋、石川 政志

国立病院機構千葉東病院・臨床検査科HLA検査室

【目的】 PCR-SSO 法を用いて、母から子への生体腎移植の HLA 検査において子の A 座、DR 座では一つずつの遺伝子を受け継いでいるのに対し、B 座では問題があることが判明した。すなわち母親から新しい B 座の特異性を受け継いでいる可能性と、父親からきわめて希なタイプを受け継ぐ可能性があった。すでに父親は死亡していたために家族調査による後者の検討ができないうちに、SSP 法を用いて母子間の同一染色体上の問題配列の特異性を決定したので報告する。

【方法】 A 座、B 座および DRB タイピングには Dynal-Reli キットを用い、補足的に DRB1、DQB1 と B 座第 3 エクソンの特異配列の決定に自家製 SSP プライマーを使用した。アレル表記は問題点を簡便にするために見なし 4 桁として表現した。

【結果と考察】 母親のタイプは HLA-A*11:01,31:01、B*40:02,46:01、DRB1*08:02,09:01、DQB1*03:02,03:03、子のタイプは、HLA-A*31:01,33:03、B*40:03,51:01 又は 40:02,51:37、DRB1*14:05,09:01、DQB1*05:03,03:03 であった。父親は既に死亡していたために父由来 B*51:37 配列の有無の確認ができなかった。関係する B 座の配列を詳細に検討すると B*40:02 遺伝子の 100-150 番目のコドンに B*46:01 の一部が交差挿入されると新たに B*40:03 が生成される可能性と、B*51:01 に B*46:01 の 100-120 番目のコドン部分が挿入されると B*51:37 が生成される可能性がある。97 番目前後の配列は B*40:02,40:03 と B*46:01 と B*51:01,51:37 はそれぞれ異なる配列を有しているのでフォワード側プライマーとして利用し、問題箇所 (114 と 116 コドン) の配列をリバース側プライマーとして SSP 法を実施し、同一染色体上の特異性を決定した。結果として子の B 座は B*40:03,51:01 の組合せであることが判明した。SSO 法や SBT 法による欠点を SSP 法により簡便に解消できた。このことから突然変異ではなく交差挿入が B*40:03 生成の主要なメカニズムかもしれない。

P-34

A*24:02 を有する HLA-A 遺伝子近傍の欠失領域の解析

○ 奥平 裕子、光永 滋樹、崔 泰林、河田 寿子、細道 一善、山口 香織、岡 晃、井ノ上 逸朗、猪子 英俊

東海大学医学部基礎医学系分子生命科学

【目的】 ムチランス型関節リウマチのコピー数多型 (copy number variation, CNV) 解析で、HLA-A の近傍に欠失がある症例が多いことが見いだされた。その後の解析でこの欠失は A*24:02 で報告されている欠失であり、ムチランス型は A*24:02 と有意に関連していることが分かった。それで、ムチランス型と健常者における A*24:02 の欠失の比較を行った。さらに A*24:02 以外の A*24 における欠失を調べた。

【方法】 CNV の解析には Agilent 社の Human Genome CGH マイクロアレイキット 244K を用いた。欠失領域の解析のために、その領域を挟む形で増幅する long-range PCR の系を作成した。ムチランス型 2 例と健常者 2 例で、この増幅産物の塩基配列を解析し比較した。

【結果】 CNV 解析でのプローブの反応から、最大 47.4 kb の欠失があることが分かった。この領域を挟む long-range PCR により約 3.7 kb の増幅産物が得られた。この増幅産物の塩基配列解析では、ムチランス型 2 例、健常者 2 例で違いは見られなかった。欠失は欠失領域の両側に存在する LINE-1 内での homologous recombination により生じたと考えられた。欠失領域の増幅産物の大きさは、ムチランス型症例と健常者で異なる例はなかった。A*24:02 のほかに、A*24:04、A*24:08、A*24:20 でも欠失が検出された。A*02 や A*32:01 では欠失は検出されなかった。

【考察】 ムチランス型 12 例中、11 例が A*24:02 をもっていたが、A*24:02 の欠失領域は健常者と変わらないこと、その領域に存在する遺伝子には偽遺伝子が多いこと等から、欠失領域がムチランス型発症に関与している可能性は低いと考えられた。また、A*24 における欠失は A*02 と A*24 が分岐した後に生じたと考えられた。

P-35

HLA-DRB1*14:54 の分布

○ 勝山 義彦¹⁾、太田 正穂²⁾、吉川 枝里³⁾、光永 滋樹³⁾、
益尾 清恵⁴⁾、猪子 英俊³⁾

- 1) 信州大学病院薬剤部
- 2) 信州大学医学部法医学教室
- 3) 東海大学医学部基礎医学系分子生命科学
- 4) ベリタス(株)

【目的】 HLA クラス II DNA タイピングの表記は、現在エクソン 2 内の情報を基に行われている。しかし、エクソン 3 を調べる事により、アレルが更に、サブグループに分類されることが見つかった。これまで DRB1*14:01 と報告されていたアレルに、エクソン 3 内に位置するコドン 112 番目に非同義置換 (His>Tyr) が見つかり、WHO 命名委員会は 2005 年、この新しいアレルを DRB1*14:54 とした。DRB1*14:01 と DRB1*14:54 のアレル頻度には、民族的な偏りが見られ、アジア系ではほとんどが DRB1*14:01 であり、特に日本では、これまで DRB1*14:01 が 100% であるとしてきた。そこで、我々は、DRB1*14:01 と報告したサンプルについてエクソン 3 の多型を調べ、DRB1*14:54 の分布を確認した。

【材料および方法】 これまで我々が DRB1*14:01 と報告した 96 種類の検体について、SSP 法にて DRB1*14 アレルを増幅後、SBT 法にてコドン 112 が His(CAC)か Tyr (TAC)かを確認した。

【結果および考察】 今回 SBT 法にて確認した 96 種類の検体は、総てエクソン 3 内の 51 位は T→C の一塩基置換を認めており、いずれも日本人で報告されている DRB1*14:54 と確認された。この 1 塩基のミスマッチは、MLC 反応では陰性であると報告されているが、今後、臨床での関連性について注視していく必要があると思われる。また、クラス II のアレルタイピングはエクソン 2 のみであったので、日本人は総て DRB1*14:01 と報告されていたが、このアレル表記法についての統一した指標が必要であろう。

P-36

精製 HLA 抗原試薬で検出された IgM クラスの抗体の検討

○ 関根 みゆき、寺木 佳子、梅津 昭子、市原 孝浩、
磯波 薫、大槻 希、橋本 正美、柏瀬 貢一、
内川 誠、中島 一格
東京都赤十字血液センター

【目的】 IgM クラスの HLA 抗体は自然免疫あるいは自己抗体といわれ、従来、輸血・移植分野において臨床上問題ないとされている。しかし、一方では IgM クラスの HLA 抗体が原因と示唆される血小板輸血不応の報告例もあることから、我々の施設では、HLA 適合血小板(PC-HLA)の適応を判定する際の精製 HLA 抗原試薬を用いた検査には、抗ヒト IgG および抗ヒト IgM の二種類の二次抗体を用いている。今回、精製 HLA 抗原試薬を用いた検査において、IgM 特異的な二次抗体で検出された IgM クラスの抗体について検討を行った。

【対象】 精製 HLA 抗原試薬による HLA 抗体検査において、IgG 抗体陰性、IgM 抗体陽性の結果より PC-HLA が適応となり、継続供給を行った症例のうち、輸血期間中に定期的な確保が可能であった患者血清。

【方法】 各対象症例の血清について、IgM 特異的な二次抗体を使用した FlowPRA スクリーニングテストによる検査を実施し、IgM クラスの抗体の経時変化を追った。ヒストグラムを比較することにより、抗体の増減(陰性化を含む)が疑われた場合には、その前後の血清に対し、IgG および IgM 特異的な二次抗体を使用した LABScreen Single Antigen により抗体特異性を検出し、IgM クラスの抗体特異性の増減および IgG クラスの抗体産生の確認を行った。

【結果】 検出された IgM クラスの抗体が同一特異性として長期にわたり保持される症例、一ヶ月以内に消失する症例の 2 群が存在した。IgM クラスの抗体特異性が保持される症例群においては、抗体特異性の増減は認められなかった。また、いずれの群においても IgG クラスの抗体への移行は認められなかった。

【考察】 今回の検討においては、経過観察中に検出された IgM クラスの抗体に続いて、IgG クラスの抗体が産生されることはなかった。検出された IgM クラスの抗体の産生機序、血小板輸血不応への関与については不明である。今後、検出された IgM クラスの抗体の性状について、細胞との反応性、反応温度等の検討を重ねたい。

P-37

抗病性育種の選抜家系における SLA タイプの特徴—SLA タイプと選抜形質との相関—

○ 安藤 麻子¹⁾、河田 寿子²⁾、重成 敦子¹⁾、柴田 千尋³⁾、中條 満³⁾、鈴木 英作³⁾、鈴木 啓一⁴⁾、北川 均⁵⁾、猪子 英俊¹⁾、上西 博英⁶⁾

- 1) 東海大学・医学部
- 2) 東海大学・伊勢原研究推進部・教育・研究支援センター
- 3) 宮城県畜産試験場・種豚家きん部
- 4) 東北大学大学院・農学研究科
- 5) 岐阜大学・応用生物科学部
- 6) 農業生物資源研究所・動物科学研究領域

【目的】 宮城県畜試では、疾患病変及び経済形質の育種価を用いた選抜により、抗病性に優れたブタの系統造成を行っている。本研究では、この集団を用いて、ブタ MHC (SLA) の育種におけるマーカーとしての有用性を検討する目的で、選抜が SLA アリルの出現に及ぼす影響を明らかにするために、選抜 3 形質の育種価と SLA タイプとの関係を解析した。

【方法】 豚マイコプラズマ肺炎病変 (MPS) と増体重量及び皮下脂肪厚の 3 形質の育種価により選抜した第 1～第 5 世代までのランドレース種の系統造成豚 283 頭について、DRB1, DQB1 遺伝子のタイピングを行い、選抜 3 形質の育種価及び総合育種価と SLA タイプとの相関を多重比較検定により解析した。

【結果】 第 1～第 5 世代までの豚に見出された DRB1, DQB1 の SLA アリル計 16 種類の中で、8 種のアリルは総合育種価が有意に高く、これらのアリルの中で DRB1*04XX-DQB1*03XX と DRB1*10XX-DQB1*06XX は、それぞれ Lr-0.13, 0.43 として、ハプロタイプを形成していた。これらハプロタイプを持つ個体は、第 1 世代と比較し、第 5 世代で有意 (Lr-0.13; P=0.085, Lr-0.43; P=0.043) に増加しており、これらのハプロタイプが 3 形質による選抜に伴い、より多く選抜されたと考えられた。さらに、ハプロタイプ Lr-0.4, -0.1, -0.43 は、総合育種価が高く、かつ MPS 育種価が低い傾向を示した。

【考察】 疾患病変と経済形質による選抜に伴って特定のハプロタイプが選抜されたことが示され、さらに MPS 育種価と関連する数種のハプロタイプが明らかになったことから、この集団では SLA タイプが選抜の指標のひとつとして有用であると考えられた。

P-38

黒毛和種とホルスタイン集団におけるウシ MHC クラス II 遺伝子の多様性

○ 宮坂 卓^{1,2)}、竹嶋 伸之輔¹⁾、松本 有生¹⁾、小林 直彦³⁾、松橋 珠子³⁾、石橋 和樹⁴⁾、泉 對博²⁾、間 陽子¹⁾

- 1) 理化学研究所分子ウイルス学特別研究ユニット
- 2) 日本大学大学院獣医学研究科
- 3) 岐阜県畜産研究所
- 4) 福岡県両筑家畜保健衛生所

【目的】 ウシ MHC は BoLA と呼称され、ヒト同様に高度に多型性を示す遺伝子群である。BoLA クラス II 領域には DR および DQ 分子の α 鎖および β 鎖をコードする 1 種類の DRA、3 種類の DRB、5 種類の DQA および 5 種類の DQB 遺伝子が存在する。近年、BoLA においてもヒト MHC と同様に様々な疾患や経済形質との関連が示されているが、BoLA 遺伝子の分布についての報告は少ない。本研究では、DR および DQ 遺伝子群の中で最も多型に富む DRB3 および DQA1 遺伝子に着目し、ウシ品種および群における特徴を比較した。

【方法】 日本国内の黒毛和種およびホルスタイン種の各 3 牧場から合計 650 頭のウシからゲノム DNA を抽出し、BoLA-DRB3 および DQA1 遺伝子を PCR-Sequence Based Typing (SBT) 法によりタイピングした。

【結果】 黒毛和種から 22 種類、ホルスタインから 17 種類、計 26 種類 of DRB3 アリルが同定された。各群におけるアリル数は 9～20 種類であった。DQA1 については黒毛和種から 10 種類、ホルスタインから 13 種類、計 15 種類 of DQA1 アリルが同定された。各群においては 10～13 種類であった。以上のように DQA1 遺伝子は DRB3 遺伝子ほどの多様性は認められなかった。アリル頻度に基づく系統樹を作製したところ、黒毛和種およびホルスタインが各々独立した枝を形成し、各々の品種における集団の差はほとんどみられなかった。次に、Wu-Kabat index によるアミノ酸の変異を比較したところ、アリル頻度同様に DQA1 よりも DRB3 においてアミノ酸の変異が顕著にみられた。さらに高い多型性を示す部位はペプチド収容ポケットを形成するアミノ酸に一致していた。

【考察】 本研究における BoLA クラス II 遺伝子の解析は抗病性家畜の育成や経済形質の向上に貢献することを期待する。

P-39

ハンドウイルカ MHC 領域のゲノム多様性解析と陸棲哺乳類との比較

○ 北 夕紀¹⁾、山本 桂子²⁾、小林 利充²⁾、猪子 英俊¹⁾、椎名 隆¹⁾

1) 東海大学医学部基礎医学系分子生命科学

2) 沖縄マリナリサーチセンター

【目的】 クジラ目におけるゲノム多様性情報は自家繁殖や種の保全を考慮する上で重要な要因となりうる。この場合、陸上哺乳類にて高度な多様性を有する MHC 領域はクジラ目の多様性解析にふさわしいゲノム領域であると思われるが、その MHC 領域の全般的な多様性は不明である。そこで本研究では、陸上哺乳類と比較しながら MHC 領域の多様性を明らかにするために、クジラ目の 1 種であるハンドウイルカを用いて、その MHC 遺伝子や MHC 領域内に位置するマイクロサテライト配列における多型解析法を確立することを目的とした。

【方法】 材料には、OMRC にて飼育管理されている 18 個体の末梢血より抽出したゲノム DNA や mRNA を用いた。ハンドウイルカ MHC クラス I 遺伝子 (*Tutr-I*) における PCR 系ならびに 8 箇所のマイクロサテライトマーカーの開発には、演者らが過去に決定したオキゴンドウ MHC 領域のゲノム情報を用いた。MHC 遺伝子の塩基配列決定やマイクロサテライト多型解析には 3130 Genetic Analyzer を用いた。

【結果および考察】 *Tutr-I* における PCR 系の確立ならびにその PCR 解析から、24 種類の塩基配列が得られ、1 個体あたり 1~4 種類の発現 *Tutr-I* が確認された。この発現遺伝子数はウシと矛盾しなかった。分子系統樹解析により、これら 24 種類はウシとの種分岐後に、10 種類の保存性の高い系統と 14 種類の比較的多様性に富む系統に大別された。一方、クラス I 領域に 3 カ所、クラス III 領域に 1 カ所、クラス II 領域に 4 カ所の計 8 カ所にマイクロサテライトマーカーを設定し、これらの多型解析より、1 マーカーあたり 9~24 アリルが検出された。これらのうち、7 マーカーは他クジラ目においても多型性が確認された。したがって本研究により確立した多型解析法は、ハンドウイルカのみならず、他クジラ目における MHC 領域の多様性解析や陸棲哺乳類との比較解析に威力を発揮するものと考えられた。

P-40

MHC 領域の遺伝的多様性から推察するペンギン類の進化と希少種の危機

○ 津田 とみ^{1,2)}、吉川 枝里¹⁾、村田 浩一³⁾、成瀬 妙子⁴⁾、福田 道雄⁵⁾、栗田 正徳⁶⁾、津田 道雄¹⁾、猪子 英俊¹⁾

1) 東海大学医学部分子生命科学

2) 徳島文理大学人間生活学部

3) 日本大学生物資源学部

4) 京医科歯科大学難治疾患研究所

5) 東京都葛西水族園

6) 名古屋港水族館

【背景と目的】 前回までの本学会においてペンギン類の MHC クラス II DRB1 様遺伝子の塩基配列を分析し、エクソン 2 が多様性に富むこと、個々の種による特有な配列を有すること、その配列により得られた分子系統樹で示されるお互いの関係が形態学的な解析から唱えられている近縁関係と大きくは矛盾しないことなどを、発表してきた。われわれは、現生の 6 属 17 種とされる全種について MHC 遺伝子多型性解析を基盤に、6,500 万年前からのペンギン類の進化や絶滅の過程を明らかにすることを目的としている。また絶滅危惧種であり生息数が極端に少ないフンボルトペンギン属ガラパゴスペンギンでは MHC クラス II DRB1 様遺伝子エクソン 2 領域の遺伝的多様性がすでに欠如しているであろうと推察できる結果を得ている。

【結果および考察】 今回は、一属一種という特異的な存在であり絶滅危惧種でもあるキガシラペンギンについて、同領域の塩基配列を決定し、新たに解析に加えることができたので、その結果について報告する予定である。

キガシラペンギン属は、マカロニペンギン属と最も近縁である可能性が、地理的および生態学的な特徴から推論されているが、それらの分岐年代の正確な決定にはまだ至っていない。MHC 領域の塩基配列による近縁関係の解明をその解決に役立てたいと考えている。また、近年化石や形態による研究から、ペンギン類は進化の分岐を重ねながら一方ではすでに絶滅してしまっている種も多いことが証明されつつある。ペンギン類の MHC 多型解析や感染に対する防御能を解明することは野生絶滅危惧種の保護と飼育下での保護繁殖の両方の観点からも有用であると考えている。

P-41

アカゲザル ULBP4 遺伝子の多様性

○ 奥田 裕紀子¹⁾、成瀬 妙子²⁾、俣野 哲朗³⁾、森 一泰⁴⁾、
保富 康宏⁵⁾、宮澤 正顕⁶⁾、木村 彰方^{1,2)}

- 1) 東京医科歯科大学・大学院疾患生命科学研究部
- 2) 東京医科歯科大学難治疾患研究所 分子病態
- 3) 東京大学医科学研究所
- 4) 国立感染研究所エイズ研究センター
- 5) 医薬基盤研究所霊長類医科学研究センター
- 6) 近畿大学医学部

【目的】 ULBP 遺伝子群は、MIC と共に、レクチン型 NK 細胞レセプター NKG2D のリガンドとして知られており、ヒトおよびマウスにおいて、ウイルス感染や腫瘍に対する NK 細胞応答機能に関わっていることが明らかにされている。また、ヒト ULBP 遺伝子群 (ULBP1~ULBP6) の中では ULBP4 遺伝子が多型に富むことが明らかになっている。我々はこれまで、アカゲザル ULBP 遺伝子領域がヒトとは異なる遺伝子重複を起こしている事を報告してきたが、今回はワクチン開発に用いられている実験動物アカゲザルを対象として ULBP4 遺伝子の多型解析を行った。

【方法】 ミヤンマーおよびラオス産アカゲザル 6 系統 48 個体を対象とした。ULBP4 遺伝子のイントロン 1 および 4 に設定したプライマーで PCR を行い、 $\alpha 1$ 、 $\alpha 2$ ドメインをコードするエクソン 2~3 を増幅後に直接塩基配列決定法によって多型を解析した。また、ヘテロ接合個体については、PCR 産物をクローニングして、塩基配列を決定した。

【結果】 アカゲザル ULBP4 遺伝子では、エクソン 2~3 に 19 箇所の非同義置換と 10 箇所の同義置換多型、イントロン 2 に 20 箇所の塩基配列多型部位が検出され、これらの多型の組み合わせにより 23 種のアレルに分類された。アカゲザル ULBP4 遺伝子のアミノ酸配列はヒトと約 90%の相同性を示すが、エクソン内の塩基配列多型の多くが $\alpha 2$ ドメインに集中していることが特徴的であった。

【考察】 ヒト ULBP4 遺伝子多型は、エクソン 2~3 に 5 箇所、イントロン 2 に 3 箇所存在するが、今回の解析で、アカゲザルではヒトよりはるかに多様性を示すことが明らかになった。すなわち、ワクチン接種モデル動物として用いられているアカゲザルは、MHC 領域のみならず、NKG2D リガンド遺伝子領域においても、ヒトと異なる遺伝子重複を生じており、かつさらなる多様性に富んでいることが判明した。今後、これらの多様性が免疫応答に及ぼす影響を及ぼすのかを検討する予定である。

P-42

コモンマーモセット MHC クラス II の遺伝子多型

○ 高林秀次、田中一雄、加藤秀樹
浜松医科大学医学部附属動物実験施設

【目的】 小型霊長類であるコモンマーモセットは他のサルに比べ、取り扱いやすく繁殖性に優れていることから近年、実験動物として注目されている。マーモセットは閉鎖集団として維持されており、系統が存在しない。我々は、移植、免疫等の研究には MHC タイプが明らかな系統が必要と考えている。今回はクラス II 遺伝子の多型ならびに我々のコロニーのジェノタイプングの結果を報告する。

【方法】 当施設で維持している 35 頭のマーモセットを対象に MHC クラス II の多型を調べた。マーモセットの *DQA1*、*DQB1*、*DRA1* および *DRB1* のエクソン 2 領域を増幅可能な PCR プライマーをそれぞれ設計した。マーモセットの耳片より抽出した DNA 溶液を用いて、各クラス II 遺伝子について PCR を行った。PCR 産物をダイレクトシーケンスによりシーケンスを行った。

【結果】 35 頭のマーモセットの MHC クラス II のアレル数は、*DQA1*、*DQB1*、*DRA1* および *DRB1* でそれぞれ、2、3、2 および 9 であった。*DQA1*、*DQB1* および *DRA1* で見つかった多型は synonymous SNP であり、アレル間でアミノ酸置換がなかった。*DRB1* ではアミノ酸置換を伴う多型が認められた。

【考察】 マーモセットの MHC クラス II の遺伝子多型は *DQB1*、*DQA1* および *DRB1* において、それぞれ、4、2 および 12 のアレルがあることが報告されている。今回、我々のコロニーについて調べた結果、*DQA1*、*DQB1* および *DRA1* には SNP が存在することが明らかとなった。しかし、すべて既報告と同じアミノ酸配列であった。*DRB1* にはアミノ酸置換を伴うような多型が認められ、3 つ新規配列を明らかにした。

今後はまだ明らかにされていない MHC クラス I の遺伝子多型を調べ、*DRB1* 多型とあわせた各個体のハプロタイプを明らかにし、系統育成を行っていく予定である。

P-43

コモンマーモセット MHC クラス I 遺伝子 (*Caja-G*) の遺伝的多様性

○ 河野 あづみ¹⁾、椎名 隆¹⁾、亀谷 美恵²⁾、高林 秀次³⁾、
加藤 秀樹³⁾、猪子 英俊¹⁾

- 1) 東海大学医学部基礎医学系分子生命科学
- 2) 東海大学医学部生体防御
- 3) 浜松医科大学医学部付属動物実験施設

【目的】 コモンマーモセット (*Callithrix Jacchus*) は疾患解析や再生医療などの基礎医学的研究の進展に重要な役割を担っているが、その MHC (*Caja*) 遺伝子に関する報告は少ない。とりわけ、*Caja* クラス I 遺伝子の 1 種である *Caja-G* の遺伝子発現は末梢血にも観察されることから、*HLA-G* ではなく *HLA-A* のオースログと考えられている。演者らは *Caja-G* 領域 (*HLA-A/G/F* 領域に相当)、約 800 kb の塩基配列決定を進めており、これまでに少なくとも 40 個の *Caja-G* 様遺伝子を特定している。そこで本研究では、*Caja-G* 様配列に基づいた PCR 系の開発、ならびにその遺伝的多様性を調べることを目的とした。

【材料および方法】 ゲノム配列より特定された *Caja-G* 様、4 配列と既知の *Caja-G*、5 配列のアライメントから、大方の *Caja-G* 様配列を増幅しうる PCR プライマーをエクソン 1~7 に設計した。また、浜松医大より供試された 6 頭の末梢血より全 RNA を抽出し、これを鋳型とした RT-PCR 反応、得られた PCR 産物の塩基配列決定を経て、*Caja-G* 様遺伝子の遺伝的な特徴づけをおこなった。

【結果および考察】 6 頭の RT-PCR 産物の塩基配列決定より、1 個体あたり 16 種類から 25 種類の *Caja-G* 様配列が確認され、合計 106 配列が確認された。これらのうち、85 配列は 1 個のサブクローンから由来していたことから、PCR エラーやマイクロキメリズム由来配列などによるものと推測された。一方、残りの 21 配列 (20 配列は新規) は複数のサブクローンから確認されたこと、分子系統樹解析より既知の *Caja-G* 配列と類似する 6 系統に分類されたことから、これらは発現 *Caja-G* 配列であると考えられた。

P-44

カニクイザル産地別家系調査による MHC クラス I 遺伝子 (*Mafa-A・B*) 遺伝子のハプロタイプの決定

○ 齋藤 祐介¹⁾、成瀬 妙子²⁾、明里 宏文³⁾、俣野 哲朗⁴⁾、
保富 康弘⁵⁾、木村 彰方^{1,2)}

- 1) 東京医科歯科大学・大学院疾患生命科学部
- 2) 東京医科歯科大学・難治疾患研究所
- 3) 京都大学・霊長類研究所
- 4) 東京大学・医科学研究所
- 5) 医薬基盤研究所・霊長類医学研究センター

【目的】 東南アジアに生息するカニクイザルは、アカゲザルと同様に実験動物として重要であり、MHC 多型が注目されている。しかし、カニクイザル MHC の報告はフィリピン産のものがほとんどであり、他の地域における多型やハプロタイプの情報は十分ではない。本研究ではマレーシア、インドネシア、フィリピン産カニクイザルの家系試料を用いて、MHC クラス I 遺伝子である *Mafa-A* および *-B* 遺伝子の多型と MHC ハプロタイプ構造を解析した。

【方法】 カニクイザル 5 家系、24 個体 (マレーシア産 8 個体、インドネシア産 8 個体、フィリピン産 8 個体) の B リンパ球より抽出した RNA から cDNA を合成し、*Mafa-A・B* 遺伝子の非翻訳領域にそれぞれ特異的なプライマーを用いて PCR 増幅した。PCR 産物をクローニング後、*Mafa-A* および *-B* 遺伝子のエクソン 2~4 の塩基配列を決定し、データベースに登録されている既知アレルとの比較を行った。さらに家系調査を行うことにより、*Mafa* クラス I 遺伝子のハプロタイプを決定した。

【結果と考察】 今回の解析で、20 種の *Mafa-A* アレル、43 種の *Mafa-B* アレル、8 種の *Mafa-I* アレルを同定した。うち、*Mafa-A* では 6 種 (33.3%)、*Mafa-B* では 19 種 (44.2%)、*Mafa-I* では 4 種 (50%) が新規アレルであった。一方、*Mafa-A* では 1 種類、*Mafa-B* では 12 種類、*Mafa-I* では 3 種類が他のマカク属の MHC クラス I アレルと一致していた。産地別で見ると、マレーシア産は、インドネシアやフィリピン産と比べ、他マカク属アレルと一致したアレルが多かった (21 アレル中 8 アレル)。家系調査により、いずれの個体とも 1~2 個の *Mafa-A*、2~4 個の *Mafa-B* アレルで MHC クラス I ハプロタイプが構成されていることが判明したが、フィリピン産の 1 家系では、1 ハプロタイプ上に 2 種類の *Mafa-A1* アレルが検出された。今回の解析によりカニクイザルの MHC アレルとハプロタイプ構成がさらに明らかになったことは、カニクイザルを用いたワクチン開発実験における基盤データとなる。

第19回 日本組織適合性学会大会 協賛企業一覧

本大会開催に際し、企業展示、協賛金のご寄付をいただきました企業各社に対し、厚く御礼申し上げます。

アフィメトリクス・ジャパン株式会社
株式会社医学生物学研究所
株式会社エスアールエル
久保田商事株式会社
株式会社高長
バイオテック株式会社
株式会社ベリタス
湧永製薬株式会社

(50音順、2010年7月9日現在)

第9回日本組織適合性学会・近畿地方会のご案内

会 期： 2011年2月5日(土) 09:30～17:00
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： 永尾 暢夫(神戸常盤大学保健科学部医療検査学科)
 n.1121nagao@kobe-tokiwa.ac.jp
会 費： 正会員 2,000円, 学生 1,000円
共 催： 財団法人 大阪腎臓バンク
抄 録： 11月30日 締め切り
送付先： 〒630-0293 奈良県生駒市乙田町1248-1
 近畿大学医学部奈良病院内
 日本組織適合性学会近畿支部事務局
 椿 和央 宛
 tubaki@nara.med.kindai.ac.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4回

難治性動脈炎とHLA

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

要旨: 難治性動脈炎には種々の病型があり, それぞれに異なった病態を呈する。難治性動脈炎の病因には不明な点が多いが, 大動脈炎症候群 (高安動脈炎) は HLA-B*5201 および DRB1*1502, バージャー病は HLA-DRB1*1501 および DPB1*0501, 慢性血栓塞栓性肺高血圧症は HLA-B*5201 および DPB1*0202 とそれぞれ関連を示すことが報告されていることから, HLA に連鎖した疾患感受性遺伝子の存在が示唆される。本稿では難治性動脈炎の病態形成におけるヒトゲノム多様性について, HLA 領域内遺伝子を中心に概説する。

キーワード: 難治性血管炎, HLA, IKBL, 疾患感受性, ゲノム多様性

vasculitis, HLA, IKBL, disease susceptibility, genome diversity

I. はじめに

難治性動脈炎は動脈を主体とする炎症性疾患であり, しばしば血栓や塞栓による動脈閉塞を伴い, 閉塞部位より末梢の虚血を来す。難治性動脈炎には種々の臨床病型があり, それぞれは異なった動脈を炎症の舞台としている。すなわち, 大動脈とその主要分枝の炎症と血栓性閉塞を主徴とする大動脈炎症候群 (高安動脈炎), 中小の動脈および静脈の炎症と閉塞が主体となるバージャー病, 肺動脈の血栓性閉塞を主徴とする慢性血栓塞栓性肺高血圧症などに分類される。これらの疾患はいずれも原因不明であるが, その発症頻度や病態分布に人種・民族差のあることが知られている。例えば, 大動脈炎症候群は最初にわが国で報告されたことから分かるように, アジア諸国, 中南米, アフリカ等に存在するが, 欧米白人ではきわめて稀な疾患である¹⁾。一方, バージャー病はいずれの人種においても認められるが, 中

近東や東アジア諸国に頻度が高い²⁾。これに対して, 慢性血栓塞栓性肺高血圧症は欧米人では深部静脈血栓症に続発する症例が多い³⁾が, わが国の症例では深部静脈血栓の合併率は低い⁴⁾。このような人種・民族間の有病率や病像の相違は, これらの難治性動脈炎の発症には環境要因とともに遺伝的な要因, すなわち人種・民族間で異なる遺伝的背景が関与することを示唆する。

遺伝的要因の検討は原因不明の疾患の病因や病態形成機構を解明する手段のひとつであり, その目的でヒトゲノムの多様性解析が行われている。なかでも HLA 多型解析が行われているが, その理由は, (1) HLA は炎症時における抗原提示に直接関与すること, (2) HLA には著明な個体差 (遺伝的多型) が存在し, その多型は抗原ペプチドの提示能を規定すること, (3) HLA 型の多型分布は人種や民族によって大きく異なること, などである。また HLA 領域内

代表者連絡先 〒113-8510 文京区湯島1-5-45
東京医科歯科大学難治疾患研究所分子病態分野
木村 彰方

電話 03-5803-4905
F A X 03-5803-4907
E-mail akitis@mri.tmd.ac.jp

には、抗原提示機能を有する HLA 分子以外にも、補体や TNF などの免疫応答制御に関わる遺伝子群が存在することから、HLA 領域の解析は特に自己免疫疾患への感受性遺伝子を解明するものと期待される。本稿では、難治性動脈炎のそれぞれの病型に関わる遺伝要因を解明する手がかりとしてのヒトゲノム多様性解析の現況を HLA を中心に概説する。

II. 大動脈炎症候群 (高安病) と HLA との関連

前述のように HLA は著明な多型を示すがゆえに、多くの自己免疫疾患について HLA 型と疾患との相関が解析されて来た。高安病についても血清学的な HLA 解析から、HLA-B52 および DR2 との相関がまず報告されている^{5,6)}。筆者らも同様の解析を行い、表 1 に示すように、本症と B52 および DR2 との有意な相関を確認した。ここで重要なことは、B52 と類似した構造を持つ B51 が全く相関を示さないこと、また B52 陰性患者群では B39 が有意な相関を示したことにある。ついで筆者らは、これらの患者集団および健常者集団からランダムに選択した集団について、遺伝子レベルでの HLA 多型解析を行った。その結果、B52 (B*5201) および B39 (特に B*3902) ならびに DRB1*1502 が高安病と有意に相関を示すことが判明した。なお、表には示していないが、DQB1*0601, DPB1*0901 も患者集団において頻度が高いことも報告している⁷⁻⁹⁾。

これらの相関を示す HLA アリルのうち、B52, DRB1*1502, DQB1*0601, DPB1*0901 は、日本人集団において強い連鎖不平衡にあり、ハプロタイプを形成することが知られている。このため、これらの各座位のそれぞれのアリルが独立して高安病への感受性と関連するのか、またはこのハプロタイプのどこかに真の感受性遺伝子が存在し、各々のアリル

はその真の感受性遺伝子とそれぞれ強い連鎖不平衡にある単なる遺伝マーカーに過ぎないのかを区別しなければならない。そこで筆者らは、相関を示すそれぞれのアリルのペアについて、それぞれの間で 2 ローカス解析を行い⁹⁾、高安病と最も強い相関を示すのは HLA-B52 であること、また B52 と B39 は互いに独立した危険因子であることを見出した。このことは、高安病への感受性遺伝子が、HLA-B 遺伝子それ自体であるか、またはその近傍に存在することを強く示唆する¹⁰⁾。一方、B52 と B39 の両者を有する場合は、おのおのを単独に有する場合よりも飛躍的に高いリスクを示す訳ではないこと、また B*3901 も高安病との有意な相関を示すこと (表 1) から、B52 に連鎖した感受性と B39 に連鎖した感受性とは互いに異なる可能性も否定できない。そこで B52 あるいは B39 を単独で有する患者群およびその両者を有さない患者群について合併症の頻度を調べたところ、図 1 に示すように、B52 群は胸部大動脈罹患合併症が多いのに対し、B39 群では腹部大動脈罹患合併症の多いことが示された¹¹⁾。このことは、高安病感受性遺伝子が HLA-B それ自体としても、その寄与は疾患感受性そのものを規定することに加えて、病態つまりどの部位の大動脈が主に罹患するかを規定することを示唆する。

III. HLA 領域内の高安病感受性遺伝子の同定

筆者らは、HLA 領域内の高安病感受性遺伝子の位置をより詳細にマッピングする目的で、HLA-B 近傍を中心とする約 400kb にわたる領域内のマイクロサテライトについての多型解析を行い、患者群と健常者群でアリル頻度で比較した。その結果、解析したマーカーの全てで高安病患者におけるアリル頻度の偏位が観察された¹²⁾。特に注目すべきは、図 2 に示

表 1 高安病の HLA 解析

HLA アリル	%患者 (n=97)	%健常対照 (n=308)	オッズ比	Pc
B*5201	50.5	24.1	3.21	<0.0001
B*3901	4.1	2.7	1.56	ns
B*3902	4.1	0.5	9.59	<0.05
B*67	6.6	2.7	2.54	ns
B*51	12.3	13.8	0.88	Ns
DRB1*1502	44.3	25.0	2.39	<0.001

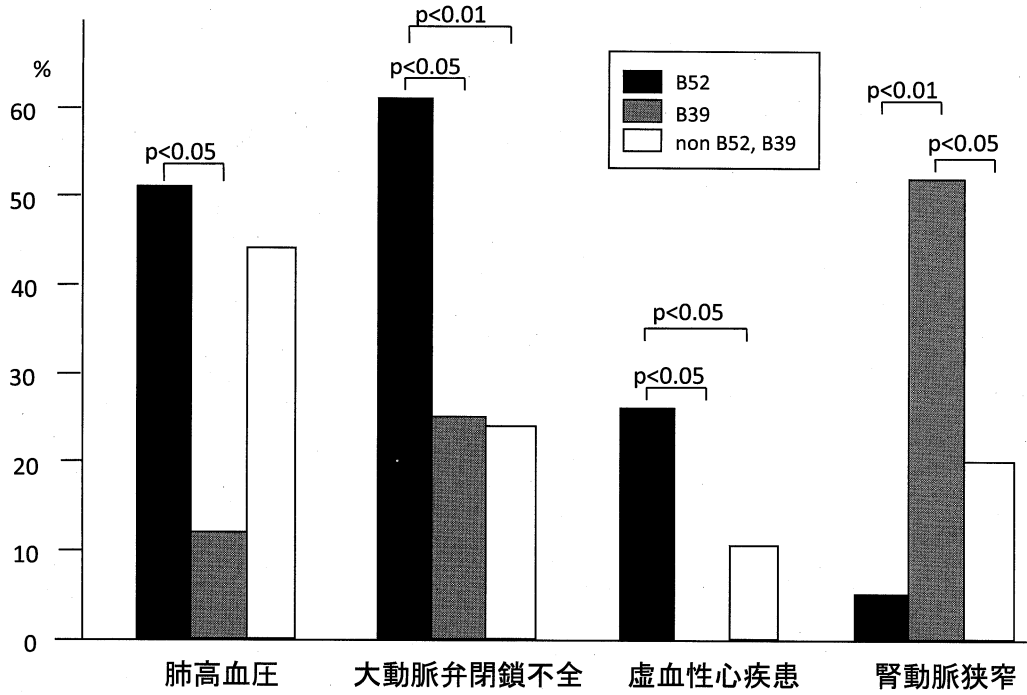


図 1

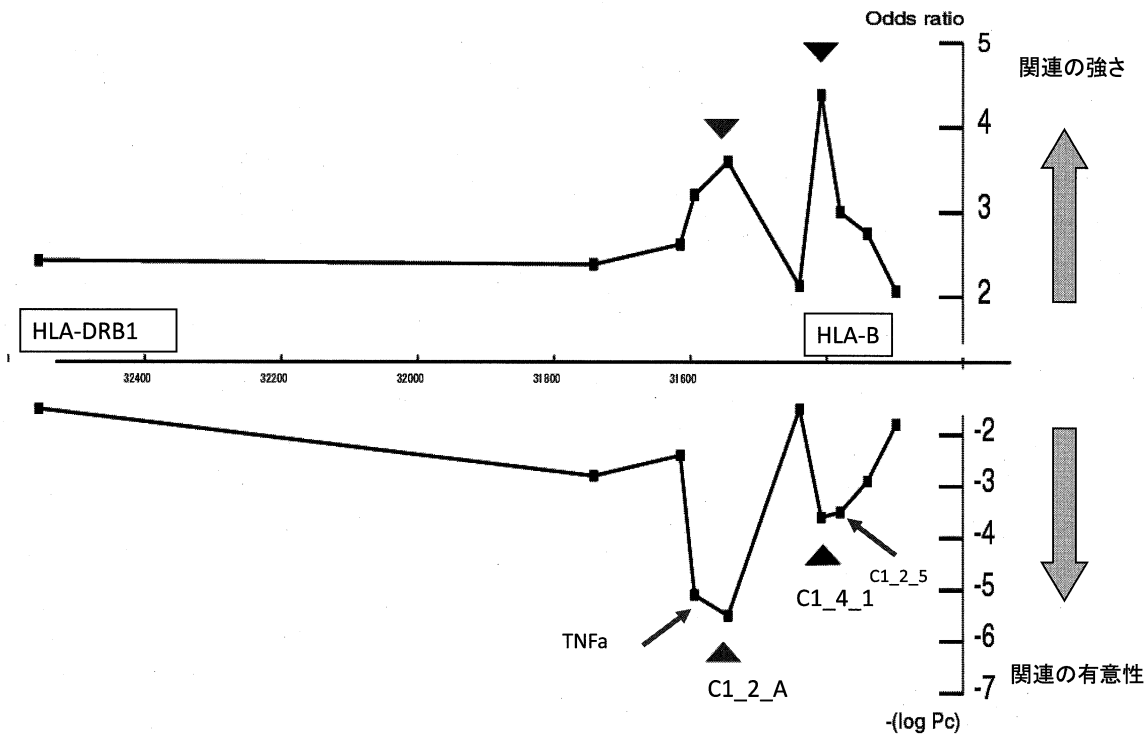


図 2

すように、HLA-B 以外にも TNF-MICA 間に関連が認められたことである。これらの結果は集団としての患者群がどれだけ偏位するかを示すものであるた

め、さらにマイクロサテライトアリルと HLA-B との連鎖不平衡を加味して HLA ハプロタイプを推定し、その各々のハプロタイプについてリスクを検討

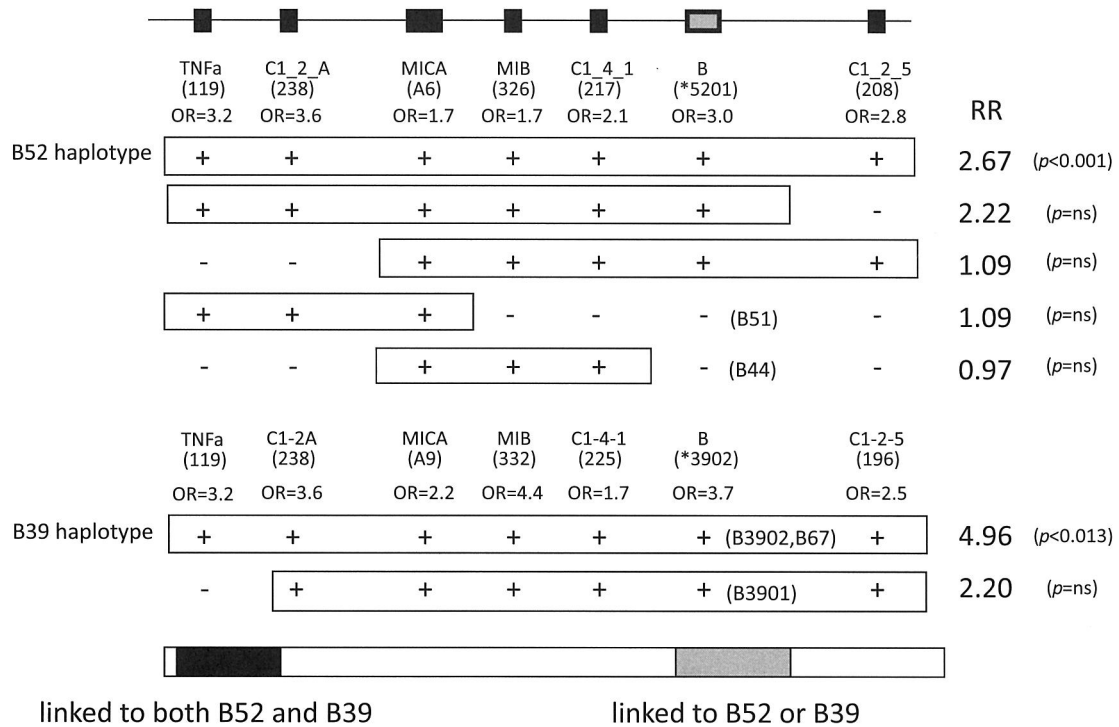


図 3

した (図 3)。すると、HLA-B52 ハプロタイプと HLA-B39 ハプロタイプはいずれも TNF-MICA 間の TNFa*119 アリル及び C1-2-A *238 アリルを共有し、これらのアリルを持たない場合には、リスクが低くなることが推定された。また HLA-B52 を持たないハプロタイプ (B51, B44 ハプロタイプなど) は、B52 ハプロタイプとこの領域のアリルを共有するが、決してリスクは高くないことが判明した。以上より、高

安病感受性遺伝子は、HLA-B 近傍に 2 つ存在し、ひとつは HLA-B それ自体であり、他方は TNF-MICA 間に存在すると考えられる。

TNF-MICA 間には図 4 に示すように機能的な遺伝子は数個しか存在しないため、これらが高安病感受性遺伝子の候補である。そこで、筆者らはこれらの遺伝子の多型解析を行い、IKBL 遺伝子 (NFKBIL1) のプロモーター多型が高安病と有意に関連すること

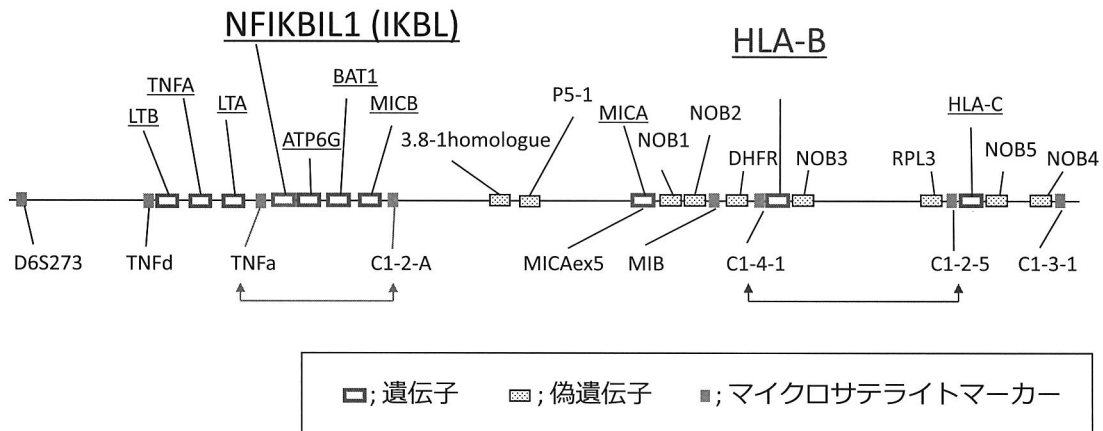


図 4

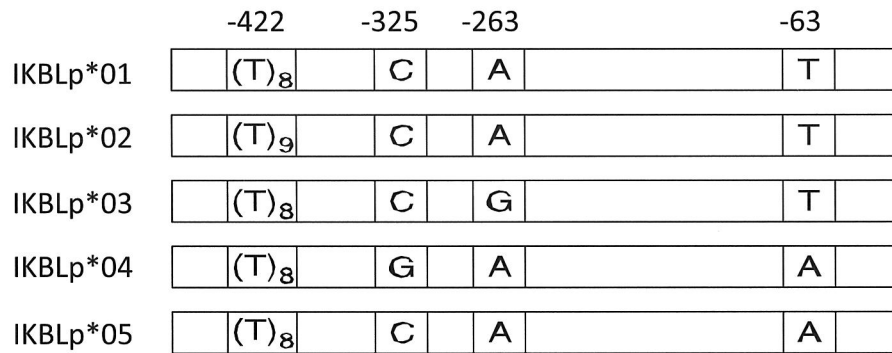


図 5

表 2 高安病と IKBL 遺伝子多型との関連

IKBL アリル	%高安病患者 (n=84)	%慢性関節リ ウマチ患者 (n=120)	%健常対照 (n=217)	高安病		慢性関節リウマチ	
				オッズ比	Pc	オッズ比	Pc
IKBLp*01	45.2	73.3	58.1	0.60	ns	1.99	0.027
IKBLp*02	9.5	13.3	15.2	0.59	ns	0.86	ns
IKBLp*03	57.1	30.0	35.0	2.47	0.002	0.80	ns
IKBLp*04	11.9	6.7	13.8	0.84	ns	0.45	ns
IKBLp*05	50.0	43.3	0.2	0.99	ns	0.76	ns

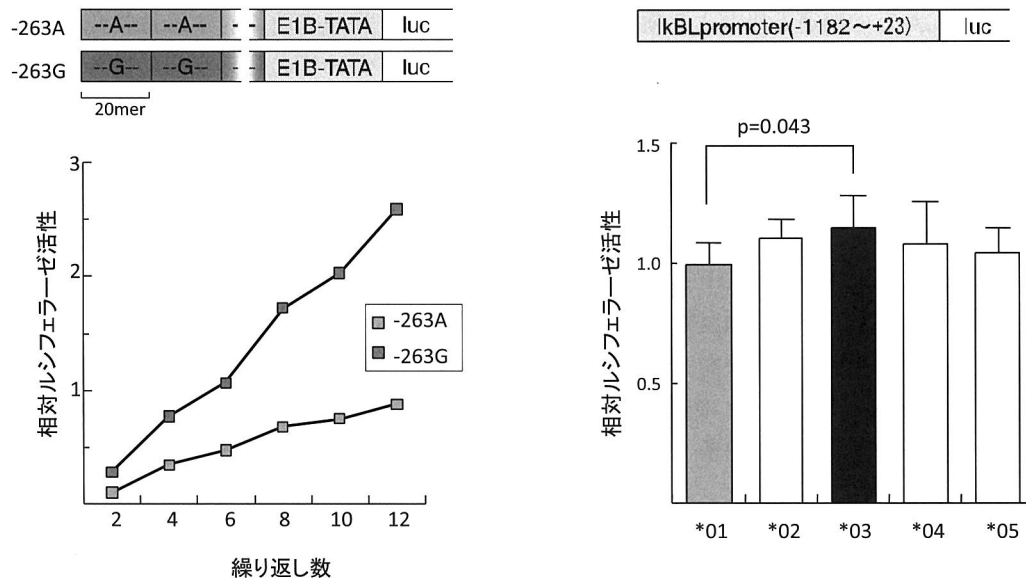


図 6

を確認した。すなわち、IKBL 遺伝子プロモーターには 4 か所の多型の組み合わせによって 5 つのハプロタイプが構成される (図 5) が、このうち IKBLp*03 アリルが高安病と有意な関連を示す (表 2) ことが判明した¹³⁾。また、これらの多型による転写への影響

を検討し、IKBLp*03 を特徴づける多型が高い転写活性と関連することを見出した (図 6)。さらに、B 細胞株を用いての検討から、IKBLp*03 はもっとも高発現であることを確認した¹³⁾。なお、他のアリルのうちもっとも低発現であるのは IKBLp*01 である

が、このアリルは慢性関節リウマチと関連する(表2)¹³⁾。さらに、I型糖尿病(若年性糖尿病、インスリン依存型糖尿病)感受性遺伝子もTNF-MIC間にマッピングしたが¹⁴⁾、これもIKBL遺伝子のプロモーター多型との関連¹⁵⁾を反映したものと考えられる。

これらの結果は、IKBL遺伝子のプロモーター多型に依存した発現レベルの違いが高安病やその他の自己免疫疾患への感受性と関連することを示唆する。IKBL遺伝子の機能は明らかにされていないが、GFP融合タンパクを用いた実験から、IKBLは核内でスペックルに分布することが判明した。核スペックルはRNAのスプライシングやプロセッシングに関わることが知られているため、おそらくRNA代謝に関わる機能を有していると考えられる。現在筆者らはIKBLと結合するタンパクの同定と機能解析を進めているが、予想どおりIKBLはRNA代謝に関連するタンパクと結合し、その機能を修飾するものであった。

IV. バージャー病とHLAとの関連

バージャー病とHLAとの関連も以前より検討されており、HLA-B54およびDR2との関連が報告されている¹⁶⁾。筆者らの解析でもHLA-B54およびDRB1*1501との関連が示されていた¹⁷⁻¹⁹⁾が、さらに多数の患者集団の解析を行ったところ、表3に示すとおり、DPB1*0501との有意な関連が見出された²⁰⁾。なお、この解析ではDRB1*1501との関連が確認されたが、B54は患者集団中の頻度増加は認められるものの多重検定を行うと有意ではなかった²⁰⁾。これらの結果は、バージャー病とHLAとの関連を示すものであるが、バージャー病の患者の多くが喫煙者であること、歯周病を合併していること、バージャー

病患者の血管病変中に歯周病の原因菌である *Porphyromonas gingivalis* (*P. gingivalis*) が検出されること²¹⁾、バージャー病患者の血中には *P. gingivalis* やその他の歯周病原菌 *Treponema denticola* (*T. denticola*) や *Actinobacillus actinomycetemcomitans* (*A. actinomycetemcomitans*) に対する血中IgGが増加していること²²⁾などが報告されているため、HLA多型はバージャー病感受性そのものではなく、歯周病への感受性や歯周病菌への免疫応答性と関連する可能性がある。事実、歯周病患者を対象としたHLA解析の報告はいくつかあり、日本人においてはDRB1*1501およびDQB1*0602との関連が認められている²³⁾。また、DRB1*1501-DQB1*0602ハプロタイプを有するバージャー病患者では *P. gingivalis* さらにはに対するT細胞免疫応答性が亢進しているとの報告がある²⁴⁾。さらに、筆者らはバージャー病患者集団を対象として、歯周病菌に対するIgGレベルとHLA多型との関連を検討し、DRB1*1501を有する患者では *T. denticola* に対するIgGレベルが有意に低いことを見出した²⁰⁾。このことから、DRB1*1501は歯周病菌に対する液性免疫低応答性を介してバージャー病の病態形成に関与するものと考えられる。なお、DPB1*0501の有無と歯周病菌に対する抗体レベルとの間には明確な関連は認められなかったため、DPB1*0501の疾患感受性への寄与メカニズムについては不明である。

一方、HLA以外の遺伝要因についてはほとんど不明であるが、筆者らは歯周病との関連で、細菌の菌体成分であるリポリサッカライド(LPS)による炎症誘導が本症の病因に関わる可能性があると考え、LPSレセプターの一つであるCD14の遺伝子多型を検討した。CD14遺伝子はプロモーター領域の多型

表3 バージャー病とHLAとの関連

HLAアリル	%患者 (n=131)	%健常対照 (n=227)	オッズ比	P	Pc
B*5401	23.7	15.0	1.76	0.04	ns
DRB1*0405	28.2	26.4	1.09	0.71	ns
DRB1*1501	34.4	13.2	3.44	2.2E-6	4.4E-5
DRB1*1302	3.8	13.2	0.26	0.004	ns
DPB1*0501	79.4	55.1	3.14	3.9E-6	4.7E-5
DPB1*0401	1.5	12.3	0.11	0.0004	0.005

(-260C > T) によって発現量が規定されているが、患者集団には高発現アリルである T 型のホモ接合体頻度が有意に高いことが判明した²⁰⁾。さらに、CD14 遺伝子型によるリスクは DRB1*1501 および DPB1*0501 によるリスクと相乗的な効果を有していた²⁰⁾。

V. 慢性血栓塞栓性肺高血圧症と HLA との関連

慢性血栓塞栓性肺高血圧症は欧米では深部静脈血栓に続発する疾患であるとされている²⁶⁾が、わが国の症例では深部静脈血栓を伴わない症例が大多数である。また、本症は欧米においては男性患者が多い(男女比は 1.42 程度)²⁶⁾が、わが国の症例は女性患者が多い(男女比は 0.48 程度)²⁶⁾。これらのことから、わが国の症例と欧米の症例とは病因が異なっている可能性がある。従来、慢性血栓塞栓性肺高血圧症と HLA との関連については欧米からの報告がいくつかあるが、いずれも対象とした数が少なく、また、関連する HLA 型も様々であるため、欧米においては本症と HLA との関連は否定的である。しかしながら、

筆者らがわが国の症例を集めて解析した結果では、HLA-B*5201 および DPB1*0202 との有意な関連が認められている²⁷⁾。さらに筆者らは臨床所見や病態と HLA との関連を検討し、HLA-B*5201 あるいは DPB1*0202 陽性患者では深部静脈血栓の合併率が低いこと、HLA-B*5201 陽性患者は肺血管抵抗や静脈酸素分圧が良好であること、DPB1*0202 陽性患者は心係数やガス交換係数が悪いことなどの特徴を見出した²⁷⁾。すなわち、日本人の慢性血栓塞栓性肺高血圧症では、その病態が HLA と関連すると考えられた。

ついで筆者らは、さらに患者を集積し、慢性血栓塞栓性肺高血圧症感受性遺伝子のマッピングを目的とした HLA 領域の解析を行った。その結果、深部静脈血栓を伴う慢性血栓塞栓性肺高血圧症は HLA との関連を示さないことが判明した²⁸⁾。さらに、マイクロサテライトを用いた解析を併用したところ、表 4 に示す通り、深部静脈血栓を伴う慢性血栓塞栓性肺高血圧症では、HLA-B*5201, DPB1*0202 との有意な関連が再確認されたが、それに加えて TNF-MIC 領

表 4 慢性血栓塞栓性肺高血圧症と HLA 領域遺伝マーカーとの関連

遺伝子座	アリル	%対照 (n=380)	%深部静脈血栓陽性慢性血栓塞栓性肺高血圧症 (n=61)				%深部静脈血栓陰性慢性血栓塞栓性肺高血圧症 (n=99)			
			頻度(%)	オッズ比	P	Pc	頻度(%)	オッズ比	P	Pc
D6S1680	*186	35.4	21.3	0.49	ns	ns	22.6	0.53	0.024	ns
DPB1	*0202	4.5	4.9	1.10	ns	ns	19.2	5.07	7.5E-07	0.00014
TAP	*192	55.8	63.8	1.40	ns	ns	72.0	2.04	0.004	ns
DQCARI	*205	37.6	29.8	0.70	ns	ns	52.7	1.85	0.008	ns
	*207	10.0	12.8	1.32	ns	ns	20.4	2.31	0.006	ns
DRB1	*1502	24.7	21.3	0.82	ns	ns	43.0	2.30	0.00046	ns
TNFd	*130	60.8	66.0	1.25	ns	ns	45.2	0.53	0.006	ns
TNFa	*119	31.1	25.5	0.76	ns	ns	50.5	2.27	0.0004	ns
IKBLp	*03	34.0	24.6	0.63	ns	ns	54.6	2.33	0.00017	0.033
C1_2_A	*238	28.7	25.5	0.85	ns	ns	52.7	2.77	1.1E-05	0.002
MICA	*A4	30.0	14.9	0.41	0.030	ns	18.3	0.52	0.024	ns
MIB	*326	53.4	51.1	0.91	ns	ns	72.0	2.25	0.0011	ns
C1_4_1	*213	25.0	29.8	1.27	ns	ns	12.9	0.44	0.012	ns
	*221	40.5	25.5	0.50	ns	ns	26.9	0.54	0.015	ns
B	*5201	25.3	18.0	0.65	ns	ns	45.5	2.47	8.6E-05	0.016
	*194	5.3	2.1	0.39	ns	ns	1.1	0.20	ns	ns
C1_2_5	*206	7.9	4.3	0.52	ns	ns	1.1	0.13	0.017	ns
	*208	25.0	17.0	0.62	ns	ns	43.0	2.26	0.0006	ns
C3_2_11	*207	25.5	23.4	0.89	ns	ns	46.2	2.51	8.8E-05	0.017

域にも関連のピークがあること、IKBLプロモーター多型 (IKBLp*03) との有意な関連が明らかになった²⁸⁾。HLA-B*5201とIKBLp*03は強い連鎖不平衡にあるためそのどちらが第一義的な関連を示すのかは明らかではないが、高安動脈炎の場合と同様に、HLA-B*5201とIKBLp*03のそれぞれに連鎖した感受性遺伝子がある可能性も考えられる。しかしながら、深部静脈血栓を伴う慢性血栓性肺高血圧症と深部静脈血栓を伴わない慢性血栓性肺高血圧症との間でHLA多型頻度を解析すると、IKBLp*03のみが有意な関連を示したことから、IKBLp*03が疾患感受性遺伝子である可能性が高いと考えられた²⁸⁾。このため、DPB1*0202およびIKBLp*03をマーカーとして患者集団を4群に分けて解析したところ、表8に示す通り、DPB1*0202は比較的重症な病態と関連し、IKBLp*03は病態が比較的軽症であることと関連した²⁸⁾。これらのことから、HLAは深部静脈血栓を伴わない慢性血栓性肺高血圧症の病態形成と関連することが示された。

HLA以外の遺伝要因に関する研究は、欧米人症例を対象として、主に血液凝固系の遺伝子変異ないし遺伝子多型の解析が行われている²⁹⁾。しかしながら、それらの疾患関連変異ないし多型は患者集団中에서도希であり、かつ深部静脈血栓と関連するものであるため、日本人における疾患発症への寄与度はそれほど大きなものではないと考えられる。ただし、比較的小さい凝固系遺伝子の多型として、フィブリノーゲン α 遺伝子 (FGA) 多型がある。FGA多型は欧米人^{30,31)}においてもアジア人³²⁾においても深部静脈血栓症と有意に関連することが知られていたが、最近欧米人において慢性血栓性肺高血圧症との関連が報告された³³⁾。そこで、筆者らも日本人症例を対象としたFGA多型を解析したところ、有意な関連が確認されたが、きわめて興味深いことに、FGA多型は深部静脈血栓の有無をとわず関連を示した。すなわち、FGA多型は深部静脈血栓症の危険因子であるのみならず、慢性血栓性肺高血圧症自体の遺伝的危険因子であると考えられる。

VI. 冠状動脈硬化症とHLA

近年は動脈硬化症も炎症性疾患であると捉えられ

ているが、心筋梗塞・狭心症の基礎疾患となる冠状動脈硬化症や脳梗塞・脳出血の基礎疾患となる脳動脈硬化症などについても疾患感受性遺伝子の探索が進められている。ことに心筋梗塞については、HLA領域内にあるリンフォトキシン α 遺伝子 (LTA) 多型との関連が日本人集団について報告されたことは、それが網羅的SNP解析の初めての報告でもあったことから、ゲノム医学領域の研究者に極めて大きなインパクトを与えた³⁴⁾。しかしながら、心筋梗塞とHLAとの関連は、日本人に限らず欧米人集団についても従来ほとんど報告がないことから、HLA領域の研究者にとっては極めて奇妙な報告であると映ったように思われる。

そこで筆者らは、日本人および韓国人について、LTA多型と心筋梗塞ないし冠状動脈硬化症との関連を検討したが、有意な関連が確認されなかったことを報告した³⁵⁾。その後、種々の人種や民族においてLTAと冠状動脈硬化症の関連が検討されたが、関連ありとするものと関連なしとするものが混在している。しかしながら、最近行われた大規模研究³⁶⁾および従来の報告を集めたメタ解析³⁷⁾のいずれにおいても、LTAと心筋梗塞ないし冠状動脈硬化症との関連は否定的であるとされている。

また、LTAとの機能連関を指標にして、日本人の心筋梗塞とgalectin-2遺伝子 (LGALS2)³⁸⁾やプロテアゾームサブユニット α 遺伝子 (PSMA6)³⁹⁾のそれぞれの多型が関連するとの報告がなされている。しかしながら、LTAと心筋梗塞との関連自体が認められないのであるにも関わらず、それらの遺伝子多型との関連が認められるのであろうか？筆者らは、これらの遺伝子多型についても日本人および韓国人について冠状動脈疾患との関連解析を行ったが、いずれもが関連を確認出来なかった^{35,40)}。なお、LGALS2多型との関連が確認されないことについては、前述のメタ解析においても示されている³⁷⁾。これらのことから、冠状動脈疾患感受性はHLAとはまったく無関係であるか、関係あるとしてもその寄与度はほとんどないものと考えられる。

これとは別に、galectinに結合するBRCA1関連タンパクの遺伝子 (BRAP) 多型と日本人および台湾人の心筋梗塞との関連が報告されている⁴¹⁾が、この

関連については、筆者らも日本人および韓国人のいずれについても確認出来た⁴²⁾。なお、心筋梗塞については、大規模集団を対象とした網羅的 SNP 解析が多数報告されているが、それらのうち、筆者らが日本人および韓国人で関連を確認出来たものは、前述の BRAP と 9p21 領域 SNP⁴³⁾ の 2 座位に過ぎない。すなわち、大規模集団の解析であったとしても、必ずしもその関連が再現出来るとは限らない。このことは、関連解析においては再現性を確認することが重要であることを意味する。

VII. おわりに

難治性血管炎および冠動脈硬化症について、疾患感受性を規定する遺伝要因の特定に関して、特に HLA 領域を中心に研究の現状を紹介した。高安病や慢性血栓塞栓性肺高血圧症で示した通り、当初は候補遺伝子としての HLA 抗原分子の解析からスタートした研究であるが、現時点ではマイクロサテライト解析を合わせて行うことで、HLA 領域内に複数の感受性領域の存在がマップされている。HLA 領域の遺伝子群は人種や民族ごとに異なった連鎖不平衡パターンを示すことが従来知られているが、筆者らも日本人集団を対象とした詳細な解析を行い、ハプロタイプごとに連鎖不平衡の範囲が大きく異なっていることを報告した⁴⁴⁾。このことは、個々の遺伝子多型を用いた関連解析では真の感受性遺伝子を検出出来ない場合があることを示唆する。逆に言えば、HLA と疾患との関連を解明するためには、ハプロタイプ構成の理解が必要であることを示す。

文 献

- 1 Subramanyan R, Joy J, Balakrishnan K: Natural history of aortoarteritis (Takayasu's disease). *Circulation* 80: 429-437, 1989.
- 2 Olin JW: Thromboangiitis obliterans (Buerger's disease). *New Engl J Med* 343: 864-869, 2000.
- 3 Fedullo PF, Auger WR, Kerr KM, Rubin LJ. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *New Engl J Med* 345: 1465-1472, 2001.
- 4 Nakamura M, Okada O, Sakuma M, et al. Incidence and clinical characteristics of chronic pulmonary thromboembolism in Japan compared to acute pulmonary embolism — results of multicenter registry of the Japanese society of pulmonary embolism research — *Circ J* 66: 257-260, 2002.
- 5 Isohisa I, Numano F, Maezawa H, et al. HLA-Bw52 in Takayasu disease. *Tissue Antigens* 12: 246-248, 1978.
- 6 Moriuchi J, Wakisaka A, Aizawa M, et al. HLA-linked susceptibility gene of Takayasu disease. *Hum Immunol* 42: 87-91, 1982.
- 7 Dong RP, Kimura A, Numano F, et al. HLA-DP antigen and Takayasu arteritis. *Tissue Antigens* 39: 106-110, 1992.
- 8 Dong RP, Kimura A, Numano F, et al. HLA-linked susceptibility and resistance to Takayasu arteritis. *Heart and Vessels* 7S: 73-80, 1992.
- 9 Kimura A, Kitamura H, Date Y, et al. Comprehensive analysis of HLA genes in Takayasu arteritis in Japan. *Int J Cardiol* 54S: 65-73, 1996.
- 10 Kimura A, Kobayashi Y, Takahashi M, et al. MICA gene polymorphism in Takayasu arteritis and Buerger disease. *Int J Cardiol* 66S: 107-113, 1998.
- 11 Kitamura H, Kobayashi Y, Kimura A, et al. Association of clinical manifestations with HLA- β alleles in Takayasu arteritis. *Int J Cardiol* 66S: 121-126, 1998.
- 12 Kimura A, Ota M, Katsuyama Y, et al. Mapping of the HLA-linked gene controlling the susceptibility to Takayasu's arteritis. *Int J. Cardiol* 75S: 105-110, 2000.
- 13 Shibata H, Yasunami M, Obuchi N, et al. Direct determination of SNP haplotype of NFKBIL1 promoter polymorphism by DNA conformation analysis and its application to association study of chronic inflammatory diseases. *Hum Immunol* 67: 363-373, 2006.
- 14 Yasunami M, Shibata H, Shao WS, et al. Map-

- ping of three different IDDM-susceptibility loci within the HLA region. In *Immunobiology of the Human MHC vol. II* (Hansen HA, Dupont B, eds.), pp364–367, IHWG Press, Seattle, 2006
- 15 Yamashita T, Hamaguchi K, Kusuda Y, et al. IKBL promoter polymorphism is strongly associated with resistance to type 1 diabetes in Japanese. *Tissue Antigens* 63: 223–230, 2004.
 - 16 Numano F, Sasazuki T, Koyama T, et al. HLA in Buerger's disease. *Exp Clin Immunogenet* 3: 195–200, 1986.
 - 17 Aerbajinai W, Tsuchiya T, Kimura A, et al. HLA class II DNA typing in Buerger's disease. *Int J Cardiol* 54 Suppl: S197–202, 1996.
 - 18 Kimura A, Kobayashi Y, Takahashi M, et al. MICA gene polymorphism in Takayasu's arteritis and Buerger's disease. *Int J Cardiol* 66 Suppl 1: S107–113, 1998
 - 19 Takahashi M, Kobayashi Y, Ichiki M, et al. HLA-linked susceptibility and resistance to Buerger's disease in Japanese. *MHC* 5: 7–12, 1999.
 - 20 Chen Z, Takahashi M, Naruse T, et al. Synergistic contribution of CD14 and HLA loci to the susceptibility to Buerger disease. *Hum Genet* 122: 367–372, 2007.
 - 21 Iwai T, Inoue Y, Umeda M, et al. Oral bacteria in the occluded arteries of patients with Buerger disease. *J Vasc Surg* 42: 107–115, 2005
 - 22 Chen YW, Iwai T, Umeda M, et al. Elevated IgG titers to periodontal pathogens related to Buerger disease. *Int J Cardiol* 122(1): 79–81, 2007.
 - 23 Ohshima H, Takashiba S, Oyaizu K, et al. HLA class II genotypes associated with early-onset periodontitis: DQB1 molecule primarily confers susceptibility to the disease. *J Periodontol* 67: 888–894, 1996.
 - 24 Takahashi S, Ohshima H, Oyaizu K, et al. HLA genetics for diagnosis of susceptibility to early-onset periodontitis. *J Periodont Res* 34: 374–378, 1999.
 - 25 Hoepfer MM, Mayer E, Simonneau G, Rubin LJ: Chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Circulation* 113: 2011–2020, 2006.
 - 26 Archibald CJ, Auger WR, Fedullo PF, et al. Long-term outcome after pulmonary thromboendarterectomy. *Am J Respir Crit Care Med* 160: 523–528, 1999.
 - 27 Tanabe N, Kimura A, Amano S, et al. Association of clinical features with HLA in chronic pulmonary thromboembolism in Japan. *Eur Resp J* 25: 131–138, 2005.
 - 28 Kominami S, Tanabe N, Ota M, et al. HLA-DPB1 and NFKBIL1 may confer the susceptibility to chronic thromboembolic pulmonary hypertension in the absence of deep vein thrombosis. *J Hum Genet* 54(2): 108–114, 2009.
 - 29 Fedullo PF, Auger WR, Kerr KM, Rubin LJ. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *N Engl J Med* 345: 1465–1472, 2001.
 - 30 Le Gal G, Delahousse B, Lacut K, et al. Fibrinogen Aalpha-Thr312Ala and factor XIII-A Val-34Leu polymorphisms in idiopathic venous thromboembolism. *Thromb Res* 121: 333–338, 2007
 - 31 Rasmussen-Torvik LJ, Cushman M, Tsai MY, et al. The association of alpha-fibrinogen Thr312Ala polymorphism and venous thromboembolism in the LITE study. *Thromb Res* 121: 1–7, 2007.
 - 32 Ko YL, Hsu LA, Hsu TS, et al. Functional polymorphisms of FGA, encoding alpha fibrinogen, are associated with susceptibility to venous thromboembolism in a Taiwanese population. *Hum Genet* 119: 84–91, 2006.
 - 33 Suntharalingam J, Goldsmith K, van Marion V, et al. Fibrinogen alpha Thr312Ala polymorphism is associated with chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Eur Respir J* 31: 736–741, 2008

- 34 Ozaki K, Ohnishi Y, Iida A, et al. Functional SNPs in the lymphotoxin- α gene that are associated with susceptibility to myocardial infarction. *Nature Genet* 32, 650–654, 2002.
- 35 Kimura A, Takahashi M, Choi BY, et al. Lack of association between LTA and LGALS2 polymorphisms and myocardial infarction in Japanese and Korean populations. *Tissue Antigens* 69: 265–269, 2007.
- 36 Clarke R, Xu P, Bennett D, et al. Lymphotoxin-alpha gene and risk of myocardial infarction in 6,928 cases and 2,712 controls in the ISIS case-control study. *PLoS Genet* 2: e107, 2006.
- 37 Li W, Xu J, Wang X, et al. Lack of association between lymphotoxin-alpha, galectin-2 polymorphisms and coronary artery disease: a meta-analysis. *Atherosclerosis* 208: 433–436, 2010.
- 38 Ozaki K, Inoue K, Sato H, et al. Functional variation in LGALS2 confers risk of myocardial infarction and regulates lymphotoxin-alpha secretion in vitro. *Nature* 429: 72–75, 2004.
- 39 Ozaki K, Sato H., Iida, A., et al. A functional SNP in PSMA6 confers risk of myocardial infarction in the Japanese population. *Nature Genet* 38, 921–925, 2006.
- 40 Hinohara K, Nakajima T, Sasaoka T, et al. Replication studies for the association of PSMA6 polymorphism with coronary artery disease in East Asian populations. *J Hum Genet* 54: 248–251, 2009.
- 41 Ozaki K, Sato H, Inoue K, et al. SNPs in BRAP associated with risk of myocardial infarction in Asian populations. *Nature Genet* 41: 329–333, 2009.
- 42 Hinohara K, Ohtani H, Nakajima T, et al. Validation of eight genetic risk factors in East Asian populations replicated the association of BRAP with coronary artery disease. *J Hum Genet* 54: 642–646, 2009.
- 43 Hinohara K, Nakajima T, Takahashi M, et al. Replication of association between a chromosome 9p21 polymorphism with coronary artery disease in Japanese and Korean populations. *J Hum Genet* 53: 357–359, 2008.
- 44 Shichi D, Ota M, Katsuyama Y, et al. Complex divergence at a microsatellite marker C1_2_5 in lineage of HLA-Cw/-B haplotype. *J Hum Genet* 54: 224–229, 2009.

Susceptibility to Vasculitis of Unknown Etiology in association with Genome Diversity in Genes for Immunity and Inflammation

Akinori Kimura

Department of Molecular Pathogenesis, Medical Research Institute, Tokyo Medical and Dental University

Abstract: Disease susceptibility is in part controlled by human genome diversity. We and others have investigated the association between the susceptibility to various vasculitis of unknown etiology and HLA. For example, aortitis syndrome (Takayasu disease) is associated with HLA-B*5201, IKBLp*03, and DRB1*1502, while thromboarteritis obliterans (Buerger disease) is associated with HLA-DRB1*1501 and DPB1*0501. In addition, recent analysis has revealed that chronic thromboembolic pulmonary hypertension without prior deep venous thrombosis is also associated with HLA-B*5201, IKBLp*03, and DPB1*0202, while no association with HLA alleles was observed for

chronic thromboembolic pulmonary hypertension with prior deep venous thrombosis. In this review, I will summarize the findings of HLA association with vasculitis and discuss about the role of human genome diversity in the pathogenesis, by focusing on the genes in the HLA region.

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字詰め原稿用紙換算で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3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 words 以内の英文要旨(和文要旨必要なし)、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, %, °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 250 words 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, %, °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, Abbal 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. *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字詰め原稿用紙換算で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 ロムに保存し, CD ロムに A4 サイズでプリントアウトした原稿3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)

- 2頁目に, 英文要旨(200 words 以内), キーワード(3語以内)を記載。
- 3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	英文原著 英文 250words 以内 和文原著 英文 400words 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	和文, 英文とも英文 200 words 以内	和英併記	3 個以内	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	1 回

編集後記

今号は木村彰方会長に、総説（難治性動脈炎とHLA）を執筆していただきました。人種・民族で異なる遺伝的要因と環境要因の関与が複雑に関与するこの疾患群については、木村グループが長年追求してきた研究対象です。今回の総説ではHLA領域からみた遺伝子背景が解説され、筆者のような移植専門の臨床医にも理解できる内容となっています。総説シリーズは今回で一先ず完結です。次回からの新シリーズをご期待ください。

また本誌は9月17日から東京大学本郷キャンパスで開催される第19回日本組織適合性学会大会のプログラムを掲載しています。徳永勝士会長のアイデアによって、多能性幹細胞、Narcolepsy、臓器移植におけるクロスマッチの現状と課題、などの臨床的なテーマと様々な基礎的テーマ、そして新しい技術の紹介、と多くの興味深い内容となっています。会期の最初から最後まで出席されることをお勧めします。

最後に、今号に掲載しました第9回日本組織適合性学会・近畿地方会のご案内について一言述べます。近畿地方会は日本組織適合性学会の地方会として最もアクティブに活動しています。プログラムの内容も充実しています。これだけHLAに関与する疾患や研究分野が広がっていることを考えると、1回/年の大会だけでなく、この地方会にも是非ご出席いただき、時間的制約によって大会では必ずしも十分に行えない内容への討論にご参加ください。

高原 史郎

「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

2010年8月10日発行 17巻2号, 2010

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