

MHC

日本組織適合性学会誌

Major Histocompatibility Complex

Vol. 18 No. 3, 2011

Contents

日本組織適合性学会からのお知らせ

事務局よりのお知らせ	171
第 21 回 日本組織適合性学会大会のご案内	172
2012 年度学術賞ならびに学術奨励賞の募集について	173
第 16 回 HLA-QC ワークショップのご案内	175
平成 24 年度 認定 HLA 検査技術者講習会のお知らせ	180
認定 HLA 検査技術者及び認定組織適合性指導者認定制度規則	181
平成 24 年度 認定 HLA 検査技術者認定試験申請要領	188
平成 24 年度 認定組織適合性指導者資格認定試験申請要領	190
平成 24 年度 認定組織適合性指導者及び認定 HLA 検査技術者認定証更新申請要領	192
平成 23 年度 認定 HLA 検査技術者登録名簿	194

平成 23 年度 HLA 検査技術者認定試験に関する報告.....太田正穂, 石川義英, 石谷昭子, 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, 矢部登志雄	195
--	-----

第 10 回日本組織適合性学会・近畿地方会のご案内	214
---------------------------------	-----

〔シリーズ：各臓器移植についての拒絶反応の解説・移植の新しい治療法の紹介〕

第 5 回 NK レセプターと HLA の最前線	黒木喜美子, 北辻千展, 前仲勝美 215
-----------------------------------	-----------------------

日本組織適合性学会 平成 22 年度 決算報告書	235
日本組織適合性学会誌 MHC 投稿規定	237
編集後記	240

● Contents ●

日本組織適合性学会誌 第 18 卷第 3 号 平成 23 年 12 月 20 日発行

日本組織適合性学会からのお知らせ

事務局よりのお知らせ.....	171
第 21 回 日本組織適合性学会大会のご案内.....	172
2012 年度学術賞ならびに学術奨励賞の募集について.....	173
第 16 回 HLA-QC ワークショップのご案内.....	175
平成 24 年度 認定 HLA 検査技術者講習会のお知らせ.....	180
認定 HLA 検査技術者及び認定組織適合性指導者認定制度規則.....	181
平成 24 年度 認定 HLA 検査技術者認定試験申請要領.....	188
平成 24 年度 認定組織適合性指導者資格認定試験申請要領.....	190
平成 24 年度 認定組織適合性指導者及び認定 HLA 検査技術者認定証更新申請要領.....	192
平成 23 年度 認定 HLA 検査技術者登録名簿.....	194
平成 23 年度 HLA 検査技術者認定試験に関する報告..... 太田正穂, 石川義英, 石谷昭子, 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, 矢部登志雄	195
第 10 回日本組織適合性学会・近畿地方会のご案内.....	214
[シリーズ: 各臓器移植についての拒絶反応の解説・移植の新しい治療法の紹介]	
第 5 回	
NK レセプターと HLA の最前線.....黒木喜美子, 北辻千展, 前仲勝美	215
日本組織適合性学会 平成 22 年度 決算報告書.....	235
日本組織適合性学会誌 MHC 投稿規定.....	237
編集後記.....	240

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 東京女子医科大学消化器病センター外科
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 桜橋医誠会クリニック

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

事務局よりのお知らせ

平成 23 年 8 月 29 日に開催された日本組織適合性学会総会において、以下の新人事が承認されましたのでお知らせします。

指名理事

大戸 齊 (福島医科大学・医学部) 担当: 危機管理

新評議員

湯沢 賢治 (国立病院機構水戸医療センター・医長)

宮寺 浩子 (東京大学大学院医学研究科・助教)

竹嶋 伸之輔 (理化学研究所・基幹研究所研究員)

光永 滋樹 (東海大学医学部・特任教授)

第21回 日本組織適合性学会大会のご案内

第21回日本組織適合性学会大会

大会長 間 陽子

晩秋の候、皆様におかれましては益々ご清祥のこととお慶び申し上げます。本大会は「異分野研究が拓くMHC研究の新しい展開」をテーマとして、MHC研究の基礎から臨床まで多様な視点から最新の成果を取り上げたいと考えています。大変に交通の便の良い明治大学駿河台キャンパスでの開催となります。多数の会員のご参加をお待ち致しております。

会 期： 平成24年9月15日(土)～17日(月)

会 場： 明治大学駿河台キャンパス(アカデミーコモン・リバティタワー)

〒101-8301 東京都千代田区神田駿河台1-1

TEL 03-3296-4545

大会内容(予定)

1. 教育講演
2. シンポジウム2題
3. 一般演題・学術賞・学術奨励賞発表
4. QCワークショップ、認定技術者講習会
5. ランチョンセミナー、その他

大会事務局

本大会に関するお問い合わせは、下記の大会事務局にお願いいたします。

〒351-0198 埼玉県和光市広沢2-1

独立行政法人理化学研究所 基幹研究所 分子ウイルス学特別研究ユニット

第21回 日本組織適合性学会大会 事務局

Tel: 048-462-4420 FAX: 048-462-4399 E-mail: aida@riken.jp

※一般演題募集要項、参加登録費、プログラムの詳細、その他については、MHC誌19巻1号(2012年)に掲載するとともに、日本組織適合性学会ホームページで順次お知らせします。

2012 年度学術賞ならびに学術奨励賞の募集について

会員の皆様

研究助成を目的とした日本組織適合性学術賞並びに学術奨励賞を以下の要領で募集します。年齢制限の無い学術賞も授与いたしますのでふるってご応募ください。

1. 助成内容

2012 年度学術集会大会 (第 21 回大会) に応募された一般演題の中から、特に優秀と認められた演題の筆頭演者 (応募者) に学術賞 (年齢制限無し) と学術奨励賞 (2012 年 9 月 17 日時点で満 45 才未満) を授与します。授与件数は学術賞 1~2 件, 学術奨励賞 1~2 件 (両賞併せて原則として 3 件までとする) で, 助成金授与を予定しております。

2. 募集分野

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

3. 応募資格

助成金応募にあたっては, 以下の条件のすべてを満たしていることが必要です。

- 1) 応募者は本学会の正会員であり 2012 年度の会費を納入済みであること, または今後正会員となる予定であり学会までに 2012 年度の会費を納入予定であること (今後正会員となられた方で, 学会にて受賞された方は, 原則として次年度以降も正会員を継続することを条件とする)
- 2) 応募者は応募しようとする演題の筆頭演者であること
- 3) 応募しようとする演題の内容において, 応募者が中心的な役割を果たしたこと
- 4) 応募しようとする演題の内容が, 本学会にふさわしく, かつ未発表であること
- 5) 学術奨励賞の応募者は 2012 年 9 月 17 日時点で満 45 才未満であること。ただし, 技術応用系については年齢制限はありません。

4. 応募方法

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

必要書類

1) 抄録

一般演題に応募した抄録

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

2) 応募ファイル

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

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

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

5. 応募締め切り

2012 年 7 月 6 日 (必着)

6. 選考および結果通知について

21 回大会期間中に実施される「学術賞ならびに学術奨励賞応募演題セッション」において発表を行っていただきます。数名の評価委員が発表内容の評価を行います。その評価結果を参考にして学術賞・学術奨励賞選考委員会にて選考を行います。第 21 回大会期間中に選考結果を公表し、表彰式を実施します。

7. 助成金の使途

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

8. 受賞者にかかる義務について

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

9. 助成が行われた研究課題の成果発表について

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

10. 問い合わせ先

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

第 16 回 HLA-QC ワークショップのご案内

日本組織適合性学会 認定制度委員会 委員長
(兼) QC ワークショップ部会長 田中秀則

2012 年度 QC ワークショップ (第 16 回 QCWS) を下記の要領にて開催致します。DNA タイピング QC (DNA-QC) と抗体検査 QC (抗体 QC) を実施致しますので、別紙の「日本組織適合性学会 QCWS への参加について」をよく読んだ上で、「参加申込書」及び「同意誓約書」の提出をお願い致します。「同意誓約書」の提出がない場合、QC サンプルが送付出来ませんのでご注意ください。

記

1. スケジュール (日程の変更もございますので、ご了解下さい。)

平成 24 年 2 月 17 日	参加申込み締め切り
平成 24 年 4 月 4~6 日	DNA サンプル, 抗体サンプル配布 (原則として, ラボ単位で配布)
平成 24 年 5 月上旬	データ提出締め切り (原則として, 電子媒体による)
平成 24 年 5 月~7 月末	データ解析
平成 24 年 7~8 月中旬	解析結果公表

2. QCWS 集会

場 所: 明治大学リバティタワー (東京都千代田区を予定)
日 時: 平成 24 年 9 月 17 日 (祝日) (午後を予定)

3. QCWS 参加: DNA-QC, 抗体 QC, クロスマッチに参加する場合 (参加費: 6,000 円)

注: 16th QCWS よりクロスマッチ参加項目に加えました。

4. QCWS 集会「参加証明書」※: QCWS 集会「参加証明書」の発行を希望する場合 (発行費: 2,000 円)

※: QCWS 集会への参加歴は、認定組織適合性指導者の受験申請及び認定制度資格の更新の要件となっております。QCWS 集会「参加証明書」の発行が必要な方は、QCWS 参加申込とは別に、QCWS 集会「参加証明書発行」の申込書の送付と、発行費 (2,000 円) の振込を行なってください。事前の申し込みがない場合は、参加証明書を発行しませんので、十分ご注意ください。

5. 参加申込み

- 1) 参加申込書および同意誓約書: 学会ホームページ (<http://jshi.umin.ac.jp/qcws/index.html>) からダウンロードする。(ホームページからダウンロード出来ない場合、本誌の申込書をご使用下さい)
- 2) 参加申込書は、電子メールの添付ファイルで、QCWS 事務局 (jshiqcws@jrc.or.jp) お送り下さい。
- 3) 同意誓約書は、参加者が自筆のうえ、FAX、郵送または PDF ファイル送付して下さい。
- 4) 参加費の払い込みをもって、参加申込み完了と致します。
- 5) 参加費の振込先は以下の振込口座になります。(振込の控えをもって領収書と致します。)
- 6) 参加申込締め切り:
 - ①「QCWS 参加申込」及び参加費払込の期限: 平成 24 年 2 月 17 日 (金)
 - ②QCWS 集会「参加証明書」発行の申込み及び参加費払込期限: 平成 24 年 7 月 27 日 (金)

6. 振込口座

郵便振替口座番号: 00160-7-482142, 口座名: 組織適合技術者認定制度委員会
注意事項: 通信欄以下のことを必ず記載下さい。

- ・QCWS 参加の場合: 第 16 回 QCWS 参加費, 施設名, 氏名
- ・QCWS 集会参加証明書発行の場合: 参加証明書発行, 施設名, 氏名

第16回 HLA-QC ワークショップ (16th QCWS) 申込書

1. 参加申込及び払込について

1) 「QCWS 参加申込」の申込書提出及び参加費の払込について

①締切り：平成24年2月17日(金)，②参加費：6,000円

2) QCWS 集会「参加証明書」発行の申込書提出及び参加費の払込について

①締切り：平成24年7月27日(金)，②発行費：2,000円

2. 申込書の送付方法

必ず電子メール(Eメール)にて jshiqcws@jrc.or.jp にお送り下さい。また、「参加申込」とQCWS集会「参加証明書」発行申込みの両方を行われる場合は、別々の申込書で申込み下さい。

3. 具体的なQCWS実施方法について

代表者宛に電子メールで連絡致します。また、解析結果は学会ホームページに掲載致します。

QCWS 参加申込

以下の通り、16th QCWS に参加致します。

施設情報 (QCWS 試料送付先及び連絡先をご記入下さい。)

- ①施設名： _____
 ②住所：(〒 -) _____
 ③所属部署： _____
 ④代表者氏名： _____ (施設氏名： _____)
 ⑤E-mail： _____ ⑥電話： _____

⑦参加QC： a. DNA-QC, b. DNA-QC (SSP), c. 抗体QC, d. クロスマッチ (ダイレクト・仮想)

注：DNA-QCでSSP法をご使用の場合、SSP法に必要なDNA濃度及び量にて対応致しますので、「b. DNA-QC (含SSP)」をご選択して下さい。

注：今回から参加QCにクロスマッチ(ダイレクト・仮想)を設けました。指定した試料と各施設で準備した細胞でクロスマッチを行う「ダイレクト・クロスマッチ」と、指定した試料の抗体特異性と指定したDNA試料のタイプで、仮想的にクロスマッチを行う「仮想クロスマッチ」があります。クロスマッチの参加には、DNA-QCと抗体QCの参加が必須となります。

⑧参加部門：() a. 輸血部門, b. 臓器移植部門, c. 造血幹移植部門, d. その他()

注：参加部門の選択は、該当する記号をカッコ()内に記入してください(複数可)

QCWS 集会「参加証明書」発行申込

以下のとおり、16th QCWS 集会に参加致しますので、「参加証明書」の発行を申込みます。また、QCWS 集会に参加出来ない場合は、証明書を受領できないことを了承致します。

申込み者情報

- ①依頼者氏名： _____
 ②施設名： _____
 ③所属部署： _____
 ④E-mail： _____ ⑤電話： _____

日本組織適合性学会 QCWS への参加について (説明文書)

目的

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

実施方法と概要

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

ヒト由来試料の取り扱いについて

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

参加者情報の取り扱い

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

者にも分からないようになっていきます。ただし、参加者が同意した場合に限って、解析を行う上で必要な場合には参加施設名が解析者に伝えられ、直接連絡することも可能とします。また、各参加施設の検査精度の向上に役立つ為、QCWS事務局が第14回QCWS以降の各参加施設の施設IDを、参加施設ごとに管理すると共に評価結果も施設毎の管理を致します。

知的財産について

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

費用負担(参加費)について

QCWS (DNA-QC・抗体-QC) への参加費として1施設6,000円を徴収します。ヒト由来試料の購入および配布、集計データの配布にかかる費用は、日本組織適合性学会事務局が負担しますが、組織適合性関連検査・研究に要した費用は個々の参加者および施設での負担とします。

本件に関する問い合わせ先

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

〒105-8521

東京都港区芝大門 1-1-3

日本赤十字社 血液事業本部 中央血液研究所 中央骨髄データセンター

日本組織適合性学会認定制度委員会 QCWS 部会 部会長 田中 秀則

FAX: 03-3437-7745, e-mail: jshiqcws@jrc.or.jp

以上

日本組織適合性学会認定制度委員会 QCWS 部会 構成員 (H23.10.21 現在)

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

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

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

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

- ・参加する QC (□にチェックに入れて下さい)
 - DNA-QC, 抗体 QC, クロスマッチ

- ・データ解析に必要な場合、解析担当者に施設情報を伝える(□にチェックを入れて下さい)
 - : 同意します(必要な場合には解析担当者と直接コンタクトします)
 - : 同意しません(解析担当者とは直接コンタクトしません)

- ・QCWS 評価結果を管理するために、14th QCWS 以降の各参加施設の施設 ID を連結する(□にチェックを入れて下さい)
 - : 同意します(評価結果管理のため、毎年 QCWS 施設 ID を管理します)
 - : 同意しません(毎年の QCWS 施設 ID は管理しないで下さい)

平成 年 月 日

施設名: _____

参加者代表(署名): _____, 参加者(署名): _____

参加者(署名): _____, 参加者(署名): _____

【注意事項】

同意誓約書は参加者が自著した書面を、以下の何れかの方法でお送り下さい。

- ①ファックス、②郵送、③電子メール(PDF ファイルを事務局に送付)また参加内容が「集會に参加」の場合、送付の必要はありません。

組織適合性検査技術者認定制度 平成 24 年度・認定 HLA 検査技術者講習会のお知らせ

組織適合性検査技術者認定制度委員会
委員長 田中 秀則
組織適合性検査技術者認定制度委員会教育部会
部会長 西村 泰治

日時：平成 24 年 9 月 17 日（月曜日） 時刻は未定

会場：第 21 回・日本組織適合性学会 大会会場

明治大学駿河台キャンパス（リバティータワー：東京都千代田区神田駿河台 1-1）の予定

日時と会場が確定次第，学会ホームページに掲載し，また MHC Vol.19, No.1 に掲載します。

テキスト：テキストは講習会の約 1 ヶ月前に，学会ホームページ上に掲載しますので各自，御参照ください。
従来のような会場でのテキストの販売は，いたしません。

受講証明書：認定制度に関わる受講証明の受領を希望される方には，会場入口の受付にて，1 人につき 1 枚を発行いたします。

内容：各講習とも質疑応答を含めて，35 分を予定しております。なお講師と講演タイトルについては，今後決定次第，2012 年 3 月上旬ごろに学会ホームページに掲載すると共に，MHC Vol.19, No.1 (2012 年 4 月末発刊予定) にも掲載いたします。

- (1) HLA に関する基礎医学的な講演
- (2) HLA タイピングあるいは抗 HLA 抗体検査に関する講演
- (3) 臓器移植・再生医療に関する講演

この講習会は，今後 HLA 検査技術者認定を取得，あるいは更新しようとする者を対象に実施されますが，それ以外の大会参加者であっても自由に参加することができます。従来のように，事前に受講希望届けを提出し，事前登録していただく必要はございません。

認定 HLA 検査技術者及び認定組織適合性指導者認定制度規則

(目的)

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

(定義)

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

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

(2) 認定 HLA 検査技術者の英語略称は、HT/JSHI とする。

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

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

(2) 認定組織適合性指導者の英語略称は、DH/JSHI とする。

(組織適合性技術者認定制度委員会)

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

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

3 委員会の組織、運営については別に定める。

(指定履修課程)

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

(認定 HLA 検査技術者認定制度指定施設)

第5条 認定 HLA 検査技術者育成のために、適当と認められた施設を認定 HLA 検査技術者認定制度指定施設（以下「指定施設」という。）として認定する。

2 委員会は、認定した施設に対して、「認定 HLA 検査技術者認定制度指定施設認定証」を交付する。ただし、認定証の有効期間は5年とする。

3 指定施設は、5年ごとに更新の手続きをしなければならない。

4 指定施設は、次の場合に認定が解除される。

(1) 第5条第1項に該当しなくなったとき。

(2) 指定施設の認定を辞退したとき。

(3) 更新手続きを行わなかったとき。

(認定 HLA 検査技術者認定制度指定施設の基準)

第6条 指定施設は、次の各項のすべてを備えていなければならない。

(1) 認定組織適合性指導者または HLA 検査技術者が勤務し、組織適合性検査に関する教育指導体制がとら

れていること。

- (2) 研修に関する要員、設備等が十分であること。
- (3) 備えるべき組織適合性検査の内容については別に定める。

2 外国における施設については委員会が別に定める。

(指定施設の認定及び認定更新)

第7条 指定施設の認定及び認定更新については、委員会の審議による。

(認定 HLA 検査技術者の認定試験受験資格基準及び申請手続き)

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

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

2 認定 HLA 検査技術者の認定試験の受験を申請しようとする者は、次の各項の書類を委員会事務局に所定の期日までに提出しなければならない。

- (1) 認定 HLA 検査技術者認定試験受験申請書（別記様式第1）
- (2) 資格・更新審査基準証明書（別記様式第2）
- (3) 講習修了証の写し

3 認定 HLA 検査技術者の認定試験の受験を申請する者は、受験料を委員会事務局に所定の期日までに納入しなければならない。

- (1) 受験料は、15,000円とする。

(認定 HLA 検査技術者申請者の認定資格審査、研修、試験及び登録)

第9条 委員会は、年1回申請書類に基づき申請者の資格審査を行う。

- 2 資格基準を満たす申請者は、委員会が定めた技術者履修課程に基づき指定施設で所定の実技等の研修を受講しなければならない。
- 3 研修の日時、場所等は資格審査終了後に各申請者に文書で通知する。
- 4 委員会は、年1回試験（実技試験を含む）を行う。但し、実技試験は QC ワークショップの参加歴がある場合には免除される。
- 5 認定試験に不合格の場合、研修歴は翌年の試験まで有効とする。
- 6 委員会は、認定 HLA 検査技術者としての適否を審査し、適格者を認定 HLA 検査技術者として「認定 HLA 検査技術者認定登録原簿」に登録する。

(認定 HLA 検査技術者の認定効力)

第10条 認定 HLA 検査技術者の資格は認定登録原簿に登録後発効する。

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

(認定 HLA 検査技術者の認定登録更新資格基準及び申請手続き)

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

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

(認定組織適合性指導者の認定試験受験資格基準及び申請手続き)

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

- (1) 認定 HLA 検査技術者として登録された年度から 3 年を経過した者。
 - (2) 学会の会員歴が通算して 7 年以上あること。
 - (3) 組織適合性検査に関する業務経験が 7 年以上あること。
 - (4) 5 年間で指導者履修課程に定められた講習の受講歴があること。
 - (5) 5 年間で学会が主催する QC ワークショップ集会の参加歴があること。
 - (6) 別表により、5 年間で資格審査基準が 70 単位以上あること。但し、当学会の大会への参加が 10 単位以上含まれていなければならない。
- 2 認定組織適合性指導者の認定試験の受験を申請しようとする者は、次の各項の書類を委員会事務局に所定の期日までに提出しなければならない。
- (1) 認定組織適合性指導者認定試験受験申請書 (別記様式第 4)
 - (2) 資格・更新審査基準証明書 (別記様式第 2)
 - (3) 講習修了証の写し
- 3 認定組織適合性指導者の認定試験の受験を申請する者は、受験料を委員会事務局に所定の期日までに納入しなければならない。
- (1) 受験料は、30,000 円とする。

(認定組織適合性指導者認定申請者の認定資格審査、試験及び登録)

第 13 条 委員会は、年 1 回申請書類に基づき申請者の資格審査を行う。

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

(認定組織適合性指導者の認定効力)

第 14 条 認定組織適合性指導者の資格は認定登録原簿に登録後発効する。

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

(認定組織適合性指導者の認定登録更新資格基準及び申請手続き)

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

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

(認定組織適合性指導者の認定更新基準を満たさない場合の措置)

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

- 2 申請手続きは、第11条第2項及び第3項に従う。
- 3 次回の更新時に認定組織適合性指導者の更新申請資格基準を満たしていれば、認定組織適合性指導者へ認定変更することができる。

(認定HLA検査技術者及び認定組織適合性指導者認定証の記載事項変更手続き)

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

- 2 変更手数料は、2,000円とする。

(認定HLA検査技術者及び認定組織適合性指導者認定証の再交付手続き)

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

- 2 再交付手数料は、1,000円とする。

(認定の取り消し)

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

- (1) 認定 HLA 検査技術者又は認定組織適合性指導者の認定更新をしなかったとき。
- (2) 学会を退会したとき。
- (3) 認定 HLA 検査技術者又は認定組織適合性指導者としてふさわしくない行為があったとき。

2 前項 (3) の判定は、委員会が審議に基づき、これを行う。

(規則の変更)

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

(細則)

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

附 則

この規則は、平成 13 年 11 月 2 日から施行する。

平成 14 年 9 月 25 日改正

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

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

(平成 14 年 9 月 25 日追加)

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

(平成 19 年 9 月 11 日追加)

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

(平成 20 年 9 月 21 日追加)

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

(平成 20 年 9 月 21 日追加)

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

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

別表(第8条, 第11条, 第12条及び第15条関係)

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

平成 24 年度 認定 HLA 検査技術者認定試験申請要領

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

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

平成 25 年度に受験を予定している者は、今年度までに講習会のみを受講しておく必要があります。また、平成 26 年度以降に受験を予定している者も講習会の受講は可能です。なお、講習会の詳細については本誌別頁に記載の「平成 24 年度認定 HLA 検査技術者講習会のお知らせ」をご覧ください。

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

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

なお、(2)の業務とは、組織適合性に関する検査、研究および教育をいいます。資格審査基準の詳細については、本号別項に記載された規則または学会ホームページ <http://jshi.umin.ac.jp/certification/> をご覧ください。

2 申請書提出期限： 平成 24 年 4 月 20 日（金）までに到着するように、簡易書留で下記の事務局へ送付してください。

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

4 提出書類： (1) 認定 HLA 検査技術者認定申請書と別記様式第 1 および別記様式第 2 の 1 から 2 の 6

- (2) 申請料振り込み用紙の写し
- (3) 80円切手を貼った受験票を、お送りするための返信用封筒（申請者へ送れるように住所・氏名などを記載しておいてください。）

必要な申請書類のファイルは、学会のホームページ <http://jshi.umin.ac.jp/certification/> からダウンロードしてください。

なお、別記様式第 2 の 5 の貼付用台紙には学会参加証および講習会修了証などの原本を貼り付けてください。資格審査基準証明書（別記様式 2 の 1）の所属長署名・捺印はな

くてもかまいません。資格審査結果については、5月下旬にメールで通知する予定です。

5 申請料: 15,000円

振込先

郵便振替口座: 00160-7-482142

口座名義: 組織適合性認定制度委員会

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

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

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

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

7 実技・筆記試験: 実技試験: 平成24年9月17日(月曜日) 時間は未定

筆記試験: 平成24年9月17日(月曜日) 時間は未定

会場: 明治大学リパティタワー(東京都千代田区)(予定)

但し、実技試験はQCワークショップの参加歴がある場合、規則第9条4項により免除されます。試験の日時および会場については、変更の可能性もありますので、7月下旬までに本人に郵送で通知する予定です。

平成 24 年度 認定組織適合性指導者資格認定試験申請要領

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

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

平成 25 年度に受験を予定している者は、今年度までに講習会のみを受講しておく必要があります。また、平成 26 年度以降に受験を予定している者も講習会の受講は可能です。なお、認定組織適合性指導者講習会は、2012 年 9 月 15～17 日に開催される第 21 回日本組織適合性学会大会の講演などの受講をもって代えます。詳細については、本誌掲載予定の「平成 24 年度認定組織適合性指導者講習会のお知らせ」をご覧ください。

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

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

なお、(2)の業務とは、組織適合性に関する検査、研究および教育をいいます。資格審査基準の詳細については、本号別項に記載された規則または学会ホームページ <http://jshi.umin.ac.jp/certification/> をご覧ください。

2 申請書提出期限： 平成 24 年 4 月 20 日（金）までに到着するよう簡易書留で下記の事務局へ送付してください。

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

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

必要な申請書類のファイルは、学会のホームページ <http://jshi.umin.ac.jp/certification/> からダウンロードしてください。

なお、別記様式第 2 の 5 の貼付用台紙には学会参加証および講習会修了証等の原本を貼り付けてください。資格審査基準証明書（別記様式 2 の 1）の所属長署名・捺印はなく

てもかまいません。資格審査結果については、5月下旬にメールで通知する予定です。

5 申 請 料: 30,000 円

振込先

郵便振替口座: 00160-7-482142

口座名義: 組織適合性認定制度委員会

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

6 試 験: 筆記試験: 平成 24 年 9 月 17 日 (月曜日) 時間は未定

会 場: 明治大学リパティタワー (東京都千代田区) (予定)

試験の日時および会場については、変更の可能性もありますので、7月下旬までに本人に郵送で通知する予定です。

平成 24 年度 認定組織適合性指導者及び認定 HLA 検査技術者認定証更新申請要領

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

平成 19 年度 (2007 年度) に認定を受けられた方は、来年度 (平成 24 年度) に更新を迎えられます。下記の更新基準を満たしているか否かをご確認いただき、必要書類を提出して更新手続きを行ってください。

なお、やむを得ない事情により更新資格基準を満たさなかった場合には、更新延長を申請出来ます。詳しくは認定制度規則の附則 (平成 19 年 9 月 11 日及び平成 20 年 9 月 21 日追加) をご覧ください。

1 申請資格: (認定 HLA 検査技術者)

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

(認定組織適合性指導者)

- (1) 認定証の登録年度から 5 年間に更新資格審査基準が 70 単位以上あること。但し、日本組織適合性学会誌における原著論文、総説、または学会の大会における発表が 15 単位以上含まれていなければなりません。また、原則として当学会の大会への参加が 15 単位以上含まれていなければなりません。
- (2) 認定証の有効期間満了前の 2 年間に指導者履修課程に定められた講習会を 1 回以上受講していること。
- (3) 認定証の登録年度から 5 年間に学会が主催する QC ワークショップ集会への参加歴があること。

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

2 申請書提出期限: 平成 24 年 4 月 20 日 (金) までに到着するように、簡易書留で下記の事務局へ送付してください。

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

4 提出書類: (1) 認定 HLA 検査技術者の場合
認定 HLA 検査技術者認定更新申請書 (様式第 4) および様式第 2 の 1 から 2 の 6

(2) 認定組織適合性指導者の場合

認定組織適合性指導者更新申請書(様式第5)および様式第2の1から2の6

(3) 申請料振り込み用紙の写し

必要な申請書類のファイルは、学会ホームページ <http://jshi.umin.ac.jp/certification/> からダウンロードしてください。

なお、別記様式第2の5の貼付用台紙には学会参加証および講習会修了証等の原本を貼り付けてください。資格審査基準証明書(別記様式2の1)の所属長署名・捺印はなくてもかまいません。資格審査結果については、5月下旬にメールで通知する予定です。

- 5 申請料: 認定 HLA 検査技術者 15,000 円
認定組織適合性指導者 30,000 円
振込先
郵便振替口座: 00160-7-482142
口座名義: 組織適合性認定制度委員会
郵便振替用紙の通信覧に、「認定 HLA 検査技術者登録更新料」または「認定組織適合性指導者登録更新料」と記入し、その下に、「申請者名」を必ず書き込んでください。
- 6 認定証交付: 認定証の交付は、第 21 回大会の 3 日目(9 月 17 日)に大会事務局にて行う予定にしております。大会当日に受け取れない方は、120 円切手を貼付した A4 用紙が入る封筒(申請者へ送れるように住所・氏名などを記載しておいてください)を同封してください。

平成 23 年度 認定 HLA 検査技術者登録名簿 (敬称略)
(2011 年 8 月 28 日から 2016 年 12 月 31 日)

認定番号	氏名
G11001	松尾亜紀子
G11002	松橋 美佳
G11005	小島 裕人
G11006	楠木 靖史
G11007	二神 貴臣

平成 23 年度 認定 HLA 検査技術者更新登録名簿 (敬称略)
(2011 年 8 月 28 日から 2016 年 12 月 31 日)

認定番号	氏名
G05005	長尾 栄子
G06002	林 律子
G06003	池田 通代
G06004	松山 宣樹
G06005	野田日登美
G06006	水野美紀子

平成 23 年度 HLA 検査技術者認定試験に関する報告

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

- 1) 信州大学医学部法医学, 2) 日本赤十字中央血液研究所研究開発部, 3) 奈良県立医科大学法医学, 4) 東京都赤十字血液センター, 5) 東京医科歯科大学難治疾患研究所分子病態, 6) 東京医科歯科大学大学院疾患生命科学部, 7) 日本薬科大学生物学, 8) 大阪大学大学院医学系研究科先端移植基盤医療学, 9) 日本赤十字社血液事業本部中央研究所, 10) 東京大学大学院医学系研究科人類遺伝学分野, 11) 熊本大学大学院医学薬学研究部免疫識別学, 12) 長崎大学熱帯医学研究所環境医学部門

日本組織適合性学会 HLA 検査技術者, 組織適合性指導者認定制度による第 8 回の認定試験が, 第 20 回日本組織適合性学会大会中の平成 23 年 8 月 28 日(日) ツインメッセ静岡中央棟 4 階 407 室で行われた。また同時に, 北館 4 階講演会場(レセプションホール)にて同問題を使用して模試試験も行われた。模試試験は学会参加者に無記名で協力して頂き, その結果は HLA 検査技術者および指導者の合格ラインの参考にするために使用した。本年度は 47 人が模試試験に参加して頂いた。その内訳は技術者が 42 人, 研究者が 4 人, 学生が 1 人であり, 50 問の平均点は 26.9 点, 標準偏差は 6.7 であった。50 問のうち, 正解率 10% 以下の問題は 1 問(問 44), 正解率 30% 以下は 8 問(問 5, 10, 14, 19, 24, 34, 43, 44) あった。これらの問題は設問形式に不適切ではなかったものの, 問 5 と問 44 の

問題は, 設問内容の十分な吟味が必要であり, 今後この種の問題作成の課題事項として留意された。本年度の模試試験結果の平均点について, 職種別, 仕事の経験年数, 資格の有無で比較したものを図 1 に示した。

図 2 は正解数 19 問以下, 20~24 問, 25~29 問, 30~34 問, 35~39 問, 40 問以上で区切った時の正解者数のヒストグラムを示した。本年度も例年のように過去問を 4 問使用した(問 21, 問 22, 問 27, 問 42)。問 21 と問 42 は, 以前より解答率が下がっていた。また, 問 10 は昨年の問題と数字のみを変えた問題であり, 昨年度の問題では解答に対する解説がなされたが, 正解率は 19.1% (平成 22 年度は 5.9%) と低かった。

本年度も, 解答率の低かった一部の問題について, それぞれ正答を選択する理由の解説を木村, 西村, 太田が行った。

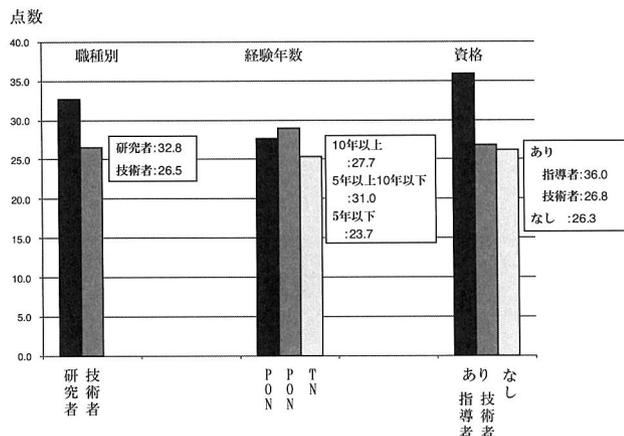


図 1 平均値の比較

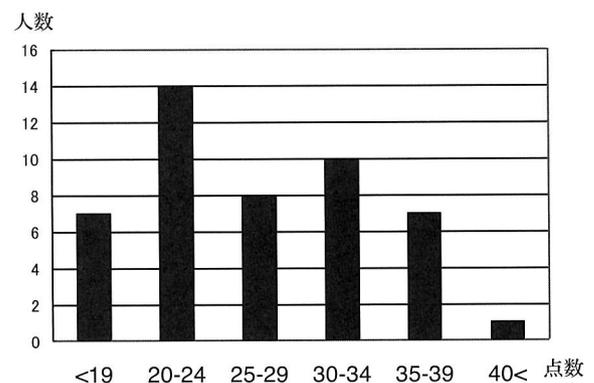


図 2 得点と正解者数

平成 23 年度・認定 HLA 検査技術者試験問題解説

問 10 いまある民族集団でステロイド 21 水酸化酵素欠損症の本症の発症率が 40,000 出生に 1 例であったとすると、本症原因遺伝子の変異の保因者はこの集団の何人に 1 人程度いると推定できるか。

- a. 約 50 人に 1 人
- b. 約 100 人に 1 人
- c. 約 200 人に 1 人
- d. 約 5,000 人に 1 人
- e. 約 10,000 人に 1 人

答え b 19.1%

解答者数 a) 1, b) 9, c) 24, d) 6, e) 7

ステロイド 21 水酸化酵素欠損症は第 6 染色体の HLA, 遺伝子領域に連鎖する, 21 水酸化酵素の構造遺伝子に生じた劣性突然変異遺伝子がホモ接合体になったときに発症する。この設問は劣性遺伝病の保因者 (劣性遺伝子のヘテロ接合体) の頻度を求める設問である。原因変異遺伝子の頻度を p とすると, 遺伝子が正常な頻度は $1-p$ で表される。変異遺伝子がホモ接合体になる頻度は p^2 であり, 正常遺伝子と変異遺伝子がヘテロ接合体の頻度は $2 \times p \times (1-p)$ である。本設問の場合には, $p^2=1/40000$ から $p=1/200$ となる。従って保因者 (ヘテロ接合体) の頻度は $2 \times 0.005 \times 0.995=0.00995$ より, 保因者は約 100 人に 1 人存在することになる。

問 14 クラス I 分子に関する記述のうち正しいのはどれか。

1. 古典的クラス I 分子の多くは, がん細胞やウイルス感染細胞に生ずる異常タンパク質由来のペプチドを細胞表面に提示する。
2. 古典的クラス I 分子の多くは, 正常な細胞に生ずる正常タンパク質由来のペプチドを細胞表面に提示する。
3. 非古典的クラス I 分子の多くは, がん細胞やウイルス感染細胞に生ずる異常タンパク質由来のペプチドを細胞表面に提示する。
4. 非古典的クラス I 分子の多くは, 正常な細胞に生ずる正常タンパク質由来のペプチドを細胞表面に提示する。
5. HLA-B 遺伝子とそれに連鎖した HLA-Bw 遺伝子の産物である HLA-B 分子, HLA-Bw 分子はそれぞれ細胞傷害性 T リンパ球, NK 細胞により認識される。

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

答え a 23.4%

解答者数 a) 11, b) 9, c) 18, d) 3, e) 6

HLA クラス I 分子の機能に関する問題である。クラス I 分子には, 古典的クラス I 分子 (HLA-A, -B, -C) と非古典的クラス I 分子 (HLA-E, -F, -G, CD1, MR1, ZAG, FcRn, EPCR 等) に分類される。古典的クラス I 分子の構造は α 鎖と $\beta 2$ ミクログロブリン ($\beta 2m$) とが共有結合によらず会合し, ヘテロ 2 量体を形成した膜結合型

の糖タンパク質である。 α 鎖の膜遠位ドメイン $\alpha 1$, $\alpha 2$ が作り出す溝状の立体構造 (クレフト) 内には, 正常な自己蛋白質や癌抗原やウイルス抗原由来のペプチドが結合して, HLA 分子の構造が安定化される。CD8⁺T 細胞は自己の HLA クラス I 分子に非自己抗原ペプチドが結合している場合に, これを認識して当該 HLA・ペプチド複合体を発現している細胞を破壊する。

一方, 非古典的クラス I 分子は, 基本的には古典的クラス I 分子と類似した構造をもっているが, $\beta 2m$ と会合しないものや, $\alpha 1$, $\alpha 2$ ドメインのみで, $\alpha 3$ ドメインを欠くものや, 二量体を形成するものがあり, 構造は多様である。ペプチド収容溝に相当する部分には, 特殊なペプチド断片や糖脂質を結合し, NK 細胞の細胞傷害活性を誘導あるいは抑性したり, NKT 細胞を活性化したりする。また, 溝には全く何も結合していないものもある。

HLA-Bw 抗原は特定の HLA-B 分子に共有されている public エピトープ抗原であり, 独立した遺伝子由来の HLA 分子ではない。NK 細胞レセプターのうち, 抑制レセプターの一つである KIR-3DL1 は HLA-Bw4 のうち 80 番位がイソロイシン (Bw4-Ile80) を効率よく認識する。

問 19 プロテアソームによる抗原プロセッシングについて正しい記述はどれか。

1. 基質になるタンパク質は立体構造が解かれた後ユビキチン化される。
2. 基質タンパク質の立体構造を解くためには ATP が必要である。
3. 26S プロテアソームは両端にユビキチン認識サブユニットを結合している。
4. プロテアソームは細胞質に存在する。
5. プロテアソームによる分解産物はクラス II 分子に結合する抗原ペプチドになる。

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

答え d 21.7%

解答者数 a) 9, b) 5, c) 11, d) 10, e) 10

MHC クラス I に結合する抗原ペプチドは, 核や細胞質内の蛋白質が細胞質中のプロテアソームにより分解されて産生されたものである。これらのペプチドは, TAP (transporter associated with antigen processing) を経て小胞体内へエネルギー (ATP) 依存性に輸送され, そこで新たに合成された MHC クラス I 分子に結合して, ゴルジ装置を経て細胞表面へと輸送される。26S プロテアソームは両端の構造により, 熱安定性のユビキチンが標的タンパク質のリジン残基に共有結合により結合したのもののみを基質として認識し, その後に筒状のエネルギー (ATP) 依存性の蛋白質分解酵素である, プロテアソームの中に解きほぐされ伸長された蛋白質が送り込まれ, 短いペプチド断片へと分解される。

問 20 MHC+自己ペプチドとの複合体を認識した T リンパ球に, 誘導されることがある不応答状態を何と呼ぶか。

- a. アレルギー
- b. アポトーシス
- c. アナジー (アネルギー)

- d. 自己免疫
- e. バイスタンダー効果

答え c 26.1%

解答者数 a) 4, b) 4, c) 12, d) 23, e) 3

アレルギー反応は、生体防御を目的としているはずの免疫応答が再度異物に接触した際に、過度に作動して生体の自己組織が障害を受けるなど生体にとって有害な反応が生じる現象である。すなわち環境中の通常は無害な抗原により産生された抗体や T 細胞が、同一抗原と再度反応することで、生体内にさまざまな障害を起こす反応である。アポトーシスは、核 DNA の分解、核の変成と凝縮による核クロマチンの断片化、細胞質の縮小を伴う細胞死である。T リンパ球は、胸腺で産生される過程、および免疫応答の結果として増殖した後に高頻度でアポトーシスに陥る。アナジは免疫学的無反応性のことで、T リンパ球が MHC と抗原ペプチドと遭遇しても何らかの原因で反応できない状態に陥っている状況を意味する。自己免疫は自己抗原に対する特異的な適応免疫応答で引き起こされ、自己の組織の破壊や機能障害を誘導する現象である。免疫反応におけるバイスタンダー（傍観者）効果とは、免疫細胞が抗原刺激等により活性化された際に、その反応の効果が周囲に存在する当該抗原を認識しない免疫細胞をも巻き込んで、これらを活性化する現象のことである。これは多くの場合、抗原刺激で活性化された免疫細胞が産生する、サイトカインの作用によりもたらされる。

問 24 免疫担当細胞のうち ADCC (抗体依存性細胞性細胞傷害) を担うものはどれか。

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

答え b 12.8%

解答者数 a) 4, b) 6, c) 10, d) 8, e) 19

ADCC (Antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity) とは、抗体が結合した標的細胞 (移植細胞や癌細胞など) に対して、当該抗体の定常 (Fc) 領域と結合する Fc レセプターを発現する NK 細胞、単球やマクロファージが作用し、貪食作用やパーフォリンやグランザイム B などの細胞傷害分子により攻撃することにより、標的細胞が破壊される現象である

問 29 拒絶反応の反応様式で誤りはどれか。

- 1. 慢性拒絶反応は抗体とキラー T 細胞により移植片障害が生じる。
- 2. 促進性拒絶反応はキラー T 細胞により移植片障害が生じる。
- 3. 超急性拒絶反応は抗体、補体により移植片障害が生じる。

4. 急性拒絶反応はキラー T 細胞により移植片障害が生じる。
5. 急性拒絶反応は抗体による移植片障害である。

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

答え c 27.7%

解答者数 a) 11, b) 8, c) 13, d) 5, e) 10

超急性拒絶反応は、移植片への血流再開の数分後から 24 時間以内に起こり、レシピエントが有する抗 HLA 抗体などのアロ抗原に対する抗体がドナーの HLA 抗原などのアロ抗原に反応する場合や、異種移植で起きる補体免疫反応で生ずる。促進性拒絶反応は急性拒絶反応の激しいもの、あるいは超急性拒絶反応のやや穏やかなものであり、移植後 1 週間以内に発生するが、抗 HLA 抗体や補体による移植障害である。急性拒絶反応は移植後 1 週間から 3 カ月の間に起こるが、リンパ球のうち主として細胞傷害性 T 細胞が移植臓器を障害する。

問 34 HLA タイピング技術に関する記述で誤りはどれか。

- a. 初期の HLA タイピングは、リンパ球凝集法により行われていた。
b. リンパ球細胞傷害性試験はヒト補体活性による細胞傷害を応用している。
c. 混合リンパ球培養試験はリンパ球の共培養による幼若化を応用している。
d. LCT 法に用いる抗血清の収集とタイピングの相互解析で HLA は解明されてきた。
e. DNA タイピング結果と血清学的に同定された HLA 抗原は対応している。

答え b 17.0%

解答者数 a) 18, b) 8, c) 7, d) 0, e) 14

HLA の研究は、1952 年ドセー (J.Dausset) が輸血既往歴のある患者血清中に白血球凝集試験で反応する抗白血球抗体を見いだしたことから始まる。その後、1964 年にテラサキ (P.I. Terasaki) が、白血球凝集試験に代わる、微量リンパ球細胞傷害試験を開発したことから、この方法で同時セットのアロ HLA 抗体を含む抗血清を用いた解析が国際レベルで行われ、HLA の研究を大いに発展させた。細胞傷害試験 (LCT: lymphocyte cytotoxicity test) は、抗原抗体反応と補体依存性反応を応用した方法で、HLA 抗血清と抗原となるリンパ球を反応させた後、ウサギより得た高品質な補体を加え、補体による細胞傷害反応が起きたか否かを観察する。DNA タイピングを行い、粗識別 (low resolution) レベルの結果は、抗血清によるタイピング結果と相応する。このため、日本組織適合性学会では、粗識別レベルの DNA 結果を読み替えて「血清対応型」として報告することとしている。

問 43 HLA 抗原の命名法について正しい組み合わせはどれか。

1. HLA 抗原の命名法では、HLA 遺伝子座の後に“*” (アステリスク) を付記する。
2. HLA-C 座の抗原名は、補体成分と区別するため、数字の前に“w”を付記する。
3. HLA-A23 (9) のように記したカッコ内の数字は、スプリット抗原を意味する。

4. HLA-DR51 は, HLA-DR 抗原の中で 51 番目に公認された抗原である。
5. HLA-A33 は, HLA-A19 のスプリット抗原である。
 - a) 1,2 b) 2,3 c) 2,5 d) 3,4 e) 4,5

答え c 23.4%

解答者数 a) 9, b) 19, c) 11, d) 5, e) 5

“*”(アスタリスク)が付記されたタイプは, DNA レベルで識別した結果であることを意味している。HLA-C 座については, 抗原名を示す場合は補体と区別するために Cw と w を付して表記するが, アリル名を示す場合には*がついていて補体と間違える可能性がないため w を取り除いて表記する。

平成 23 年度・認定 HLA 検査技術者試験問題

問 1 連鎖不平衡が成立する条件として適切でないものを選べ。

- a. ボトルネック効果があった。
- b. 組換え頻度が低かった。
- c. 異なる遺伝的背景の集団が交雑した。
- d. 遺伝子の変異率が高かった。
- e. 強い選択圧がかかった。

答え d 正解率 32.6%

問 2 DNA の複製に関与しない酵素はどれか。

- a. DNA ポリメラーゼ
- b. DNA リガーゼ
- c. プライマーゼ
- d. ヘリカーゼ
- e. リストリクシオン・エンドヌクレアーゼ

答え e 正解率 36.2%

問 3 染色体に関する記述について、正しい組合せはどれか。

- 1. 正常ヒトの核型は 46XX または 46XY であり、46 本の常染色体と 1 対の性染色体によって構成されている。
- 2. 常染色体にはその大きさの順に小さい方から 1, 2, 3, と番号が付けられている。
- 3. 減数分裂は受精直後に倍加するゲノム総量を元に戻すことから、「還元分裂」とも呼ばれている。
- 4. 正常ヒト男性の X 染色体は、母性由来である。

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

答え d 正解率 40.4%

問 4 「ハーディー・ワインバーグの法則」について正しい記述はどれか。

- 1. 厳密には有限集団（個体数が有限な集団）の場合のみに成り立つ。
- 2. 厳密には無限集団モデル（個体数が無限である集団モデル）の場合のみ成り立つ。
- 3. その遺伝子座の対立遺伝子が多数の場合でも、原理的に成り立つ。
- 4. その遺伝子座の対立遺伝子が 2 種類のときだけ、原理的に成り立つ。
- 5. HLA 関連の遺伝子座のみに成り立つ。

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

答え c 正解率 45.7%

問5 HLAの研究における業績を古いものから順番に並べたものはどれか。

1. *HLA-A* の発見
2. HLA タンパク質の精製
3. *HLA-D* 遺伝子座の発見
4. *HLA* 遺伝子のクローニング
5. HLA タンパク質分子の三次元立体構造の解明

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

答え b 正解率 23.4%

問6 HLA 遺伝子領域の記述について誤りはどれか。

- a. 熱ショックタンパクをコードする遺伝子を含む。
- b. クラス I 分子を構成する 2 本鎖ポリペプチドをコードする遺伝子を含む。
- c. クラス II 分子を構成する 2 本鎖ポリペプチドをコードする遺伝子を含む。
- d. 染色体上の全 HLA 対立遺伝子を HLA ハプロタイプと呼ぶ。
- e. MICA 遺伝子はクラス I 領域に含まれる。

答え b 正解率 34.0%

問7 HLA の遺伝形式について誤りはどれか。

- a. 一卵性双生児の HLA 型は必ずホモ接合である。
- b. ホモ接合体である両親からヘテロ接合体の子が生まれる。
- c. 祖父と孫では HLA 型を 1 つも共有しない場合がある。
- d. 片親が DR ホモ接合体である兄弟は DR 抗原の 1 つを共有する。
- e. 兄弟間で HLA ハプロタイプが 2 つとも同じ場合がある。

答え a 正解率 87.2%

問8 *HLA-A* 遺伝子座における多様性と進化の特徴について正しい記述はどれか。

- a. この遺伝子座の対立遺伝子の数が一般に他の HLA 以外の多くの遺伝子座に比べて著しく多いのは、突然変異率が大きく異なることによる。
- b. この遺伝子座のヘテロ接合度が他の HLA 以外の多くの遺伝子座に比べて著しく高いのは、突然変異率が大きく異なることによる。
- c. この遺伝子座の SNP が HLA 以外の多くの遺伝子座と比べて非常に多いのは、負の自然選択が働いているからである。
- d. この遺伝子座の SNP が HLA 以外の多くの遺伝子座と比べて非常に多いのは、正の自然選択が働いているからである。
- e. この遺伝子座の対立遺伝子の塩基配列には、正の自然選択が働いているが、アミノ酸配列には正の自然選択は働いていない。

答え d 正解率 44.4%

問9 *HLA* 遺伝子について正しい記述はどれか。

1. *DRA* 遺伝子は *DQAI* 遺伝子より遺伝的多型性に富む。
2. *B* 遺伝子のアレル数は *DRB1* 遺伝子のアレル数より多い。
3. *HLA-A* には、CD8 結合部位の多型のため、CD8 との結合性が低いアレルがある。
4. *DPB1* には splicing 部位の多型のため細胞内ドメイン領域が短いアレルがある。
5. *DRB4* 遺伝子は *HLA-DRB3* 遺伝子よりもアレル数が多い。

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

答え c 正解率 70.0%

問10 いまある民族集団でステロイド 21 水酸化酵素欠損症の本症の発症率が 40,000 出生に 1 例であったとすると、本症原因遺伝子の変異の保因者はこの集団の何人に 1 人程度いると推定できるか。

- a. 約 50 人に 1 人
- b. 約 100 人に 1 人
- c. 約 200 人に 1 人
- d. 約 5,000 人に 1 人
- e. 約 10,000 人に 1 人

答え b 正解率 19.1%

問11 *HLA-DRB1*04* に属する対立遺伝子のうち日本人で遺伝子頻度がもっとも高いものはどれか。

- a. *HLA-DRB1*04:01*
- b. *HLA-DRB1*04:03*
- c. *HLA-DRB1*04:05*
- d. *HLA-DRB1*04:06*
- e. *HLA-DRB1*04:10*

答え c 正解率 48.9%

問12 *HLA* 分子による抗原提示について、正しい記述はどれか。

1. 古典的 *HLA* クラス I 分子は CD4 陽性 T 細胞に抗原提示する。
2. 古典的 *HLA* クラス I 分子は CD8 陽性 T 細胞に抗原提示する。
3. 古典的 *HLA* クラス II 分子は CD4 陽性 T 細胞に抗原提示する。
4. 古典的 *HLA* クラス II 分子は CD8 陽性 T 細胞に抗原提示する。
5. 古典的 *HLA* クラス I 分子は NKT 細胞に抗原提示する。

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

答え c 正解率 83.0%

問 13 古典的 HLA クラス II 分子について正しい記述はどれか。

- a. 糖脂質を NKT 細胞に提示する。
- b. シグナルペプチドを NK 細胞に提示する。
- c. 糖鎖抗原を抗体産生細胞に提示する。
- d. 細胞外から取り込んだ抗原を T 細胞に提示する。
- e. 細胞内合成ペプチドを T 細胞に提示する。

答え d 正解率 66.0%

問 14 クラス I 分子に関する記述のうち正しいのはどれか。

1. 古典的クラス I 分子の多くは、がん細胞やウイルス感染細胞に生ずる異常タンパク質由来のペプチドを細胞表面に提示する。
2. 古典的クラス I 分子の多くは、正常な細胞に生ずる正常タンパク質由来のペプチドを細胞表面に提示する。
3. 非古典的クラス I 分子の多くは、がん細胞やウイルス感染細胞に生ずる異常タンパク質由来のペプチドを細胞表面に提示する。
4. 非古典的クラス I 分子の多くは、正常な細胞に生ずる正常タンパク質由来のペプチドを細胞表面に提示する。
5. HLA-B 遺伝子とそれに連鎖した HLA-Bw 遺伝子の産物である HLA-B 分子、HLA-Bw 分子はそれぞれ細胞傷害性 T リンパ球、NK 細胞により認識される。

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

答え a 正解率 23.4%

問 15 MICA 分子に関する記述のうち、誤りはどれか。

1. 感染細胞や癌細胞に発現が増強する。
2. NK 細胞を活性化して細胞傷害性を誘導する。
3. 非古典的 MHC クラス I 分子であるが、多型性に富んでいる。
4. $\beta 2m$ と会合する。
5. 分子の先端の溝にはペプチド断片が結合する。

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

答え e 正解率 40.4%

問 16 T リンパ球 (T 細胞) が分化をとげる主要な臓器、組織はどれか。

- a. 骨髄
- b. 胸腺
- c. 脾臓
- d. リンパ節

e. 咽頭扁桃

答え b 正解率 85.1%

問 17 免疫系を構成する細胞のうち、ウイルス感染細胞を直接識別して、これを殺す役割を担っている細胞はどれか。

- a. マクロファージ
- b. 樹状細胞
- c. 細胞傷害性 T 細胞
- d. ヘルパー T 細胞
- e. B 細胞

答え c 正解率 68.1%

問 18 CD4 陽性ヘルパー T (Th) 細胞の記述で誤りはどれか。

- a. HLA クラス II 分子により提示された抗原ペプチドを認識する。
- b. Th1 細胞は $\text{IFN}\gamma$ を産生し、Th2 細胞は IL-4 や IL-5 を産生する。
- c. Th1 細胞は炎症性反応を、Th2 細胞は抗体産生を誘導する。
- d. Th1 細胞と Th2 細胞は、細胞表面に発現する蛋白質の違いにより定義される。
- e. 制御性 T 細胞は、T 細胞の免疫反応を抑制する。

答え d 正解率 42.6%

問 19 プロテアソームによる抗原プロセッシングについて正しい記述はどれか。

- 1. 基質になるタンパク質は立体構造が解かれた後ユビキチン化される。
- 2. 基質タンパク質の立体構造を解くためには ATP が必要である。
- 3. 26S プロテアソームは両端にユビキチン認識サブユニットを結合している。
- 4. プロテアソームは細胞質に存在する。
- 5. プロテアソームによる分解産物はクラス II 分子に結合する抗原ペプチドになる。

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

答え d 正解率 21.7%

問 20 MHC+自己ペプチドとの複合体を認識した T リンパ球に、誘導されることがある不応答状態を何と呼ぶか。

- a. アレルギー
- b. アポトーシス
- c. アナジー (アネルギー)
- d. 自己免疫
- e. バイスタンダー効果

答え c 正解率 26.1%

問 21 TAP (transporters associated with antigen processing) について正しい記述はどれか。

1. 小胞体内にクラス I 分子にペプチドを輸送する働きがある。
2. 遺伝子変異によりクラス I 発現欠損症 (ベアーリンフォサイト症候群) を発症することがある。
3. 小胞体内でクラス II 分子にペプチドを結合させる働きがある。
4. エンドゾーム内でクラス I 分子にペプチドを結合させる働きがある。
5. エンドゾーム内でクラス II 分子にペプチドを結合させる働きがする。

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

答え a 正解率 52.2% (H18 年, 48%)

問 22 がん抗原に由来するペプチドを用いたがんの免疫療法に関する記述について、誤りはどれか。

1. がん抗原ペプチドが HLA 分子に結合して、がん細胞を破壊する T 細胞を誘導する。
2. がん抗原ペプチドに対する抗体の産生により、がん細胞が破壊される。
3. がん抗原ペプチド療法を実施する際に、患者の HLA タイピングは通常は必要ない。
4. がん抗原の候補としては、正常な成人の組織には発現が乏しいものが優れている。
5. がん抗原の候補としては、正常組織と比較してがん組織で高発現しているものが望ましい。

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

答え b 正解率 45.7% (H22 年, 43%)

問 23 正常細胞には、ほとんど発現せず、主に感染細胞やがん細胞の表面に発現する分子はどれか。

- a. サイトカインレセプター
- b. ケモカイン
- c. HLA-DR 分子
- d. MICA 分子
- e. Toll-like レセプター

答え d 正解率 53.2%

問 24 免疫担当細胞のうち ADCC (抗体依存性細胞性細胞傷害) を担うものはどれか。

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

答え b 正解率 12.8%

問 25 下記の疾患で、疾患感受性が特定の HLA 対立遺伝子と最も強く相関するものはどれか。

- a. 全身性エリテマトーデス (SLE)
- b. ナルコレプシー
- c. 重症筋無力症
- d. グレーブス病
- e. I 型糖尿病

答え b 正解率 91.5%

問 26 HLA と疾患感受性について誤りはどれか。

- 1. ナルコレプシーは、*HLA-DRB1*15:01*, *HLA-DQB1*06:02* と非常に強く相関する。
- 2. HLA-B27 と腸内細菌のクレブシエラには共通のアミノ酸配列が存在する。
- 3. 強直性脊椎炎と HLA-B27 が相関するのは日本人だけである。
- 4. 強直性脊椎炎の診断のために HLA 検査は保険適用となっている。
- 5. ベーチェット病の診断補助に HLA 検査は有用である。

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

答え d 正解率 78.3%

問 27 下記の疾病に関する記述のうち誤っているのはどれか。

- a. 先天性免疫不全症の原因のひとつに TAP 遺伝子異常がある。
- b. 遺伝性非ポリポーシス大腸がんでは、HLA クラス I 遺伝子の発現増強が認められる。
- c. ヘモクロマトーシスの原因遺伝子 (HFE) は、鉄 (Fe) 代謝に関与する。
- d. Bare Lymphocyte Syndrome 患者では、主に HLA クラス II 遺伝子の発現が欠損する。
- e. 白血病細胞では、HLA 領域のヘテロ接合性消失を認めることがある。

答え b 正解率 44.5% (H21 年, 52%)

問 28 患者対照関連解析 (Case control association study) について正しいものを選び。

- 1. 患者群と対照群における対立遺伝子の頻度、遺伝子型の頻度の違いを統計学的に検証する方法である。
- 2. 多因子疾患・ありふれた疾患の遺伝的要因の解析に有効な方法である。
- 3. 少ないサンプル集団でも信頼性の高い結果が得られる。
- 4. 人種、民族の遺伝的背景を考慮しなくても信頼できる解析結果が得られる。
- 5. オッズ比を算出することにより、ある遺伝子型の他の遺伝子型に対する相対的な病気のかかりやすさを推定できる。

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

答え c 正解率 74.5%

問 29 拒絶反応の反応様式で誤りはどれか。

1. 慢性拒絶反応は抗体とキラー T 細胞により移植片障害が生じる。
2. 促進性拒絶反応はキラー T 細胞により移植片障害が生じる。
3. 超急性拒絶反応は抗体, 補体により移植片障害が生じる。
4. 急性拒絶反応はキラー T 細胞により移植片障害が生じる。
5. 急性拒絶反応は抗体による移植片障害である。

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

答え c 正解率 27.7%

問 30 拒絶反応について誤りはどれか。

- a. 超急性拒絶反応は血流再開後数分~24 時間以内に起こる。
- b. 促進性拒絶反応は移植後 2~7 日ころにおこる。
- c. 急性拒絶反応は移植後 8~100 日ころに起こる。
- d. 超急性拒絶反応への有効な治療法は無い。
- e. 急性拒絶反応への有効な治療法は無い。

答え e 正解率 48.9%

問 31 AHG-LCT 法について正しい記述はどれか。

1. AHG-LCT 法に使用するヒト IgG の L 鎖に対する抗体は κ 型と λ 型のどちらか一方を使用する。
2. AHG-LCT 法に使用するヒト IgG の L 鎖に対する抗体は κ 型と λ 型の両方を使用する。
3. AHG-LCT 法では毎回, コントロールとして陰性血清, 抗体価既知陽性血清を用い確実に検出感度が保たれていること, 非特異的な細胞傷害性の無いことを確認しなければならない。
4. AHG-LCT 法は非常に簡便で安定した検査法であることから, 被検血清は 1 回の検査で充分である。
5. AHG-LCT 法は蛍光抗体法と同等の感度を得ることができる検出方法である。

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

答え b 正解率 95.7%

問 32 マイナー組織適合抗原について誤りはどれか。

1. 主に HLA クラス I に結合して拒絶反応を誘導する。
2. T 細胞レセプターによって認識可能である。
3. 同種 (アロ) 反応を誘導する。
4. GVHD の原因とはならない。
5. 全ての臓器に発現している。

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

答え e 正解率 76.6%

問 33 HLA に対する抗体の検出に関する記述で正しいものはどれか。

1. LCT 法で抗 HLA 抗体を検出する場合、抗グロブリン製剤の影響は受けない。
2. 精製 HLA 抗原を使用した抗 HLA 抗体検査試薬は抗 HLA 抗体のみを検出する。
3. パネル細胞を使用した抗 HLA 抗体の検出では、一部の抗 HLA 抗体を見逃すおそれがある。
4. Single antigen 試薬は抗 HLA 抗体検査試薬の中で最も検出感度が高い。
5. Single antigen 試薬は広範囲特異性を示す抗 HLA 抗体の検出には適さない。

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

答え d 正解率 80.9%

問 34 HLA タイピング技術に関する記述で誤りはどれか。

- a. 初期の HLA タイピングは、リンパ球凝集法により行われていた。
- b. リンパ球細胞傷害性試験はヒト補体活性による細胞傷害を応用している。
- c. 混合リンパ球培養試験はリンパ球の共培養による幼若化を応用している。
- d. LCT 法に用いる抗血清の収集とタイピングの相互解析で HLA は解明されてきた。
- e. DNA タイピング結果と血清学的に同定された HLA 抗原は対応している。

答え b 正解率 17.0%

問 35 MLR (リンパ球混合培養反応) について正しいのはどれか。

1. 一次 MLR は HLA-DP 抗原のタイピングに用いられていた。
2. HLA-D 抗原のタイピングには、HLA-D ヘテロ接合体の細胞が必要である。
3. HLA-DR 抗原の差異が一次 MLR 反応を強く誘導する。
4. MLR は、混合培養した刺激細胞を非自己として認識した反応細胞に増殖反応が誘導される。
5. MLR の反応性の測定には、一般的にエオジン染色が用いられている。

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

答え d 正解率 53.2%

問 36 T 細胞が示すアロ反応性の記述について、誤りはどれか。

1. アロ反応とは、遺伝的背景が異なる同種個体に発現する抗原に対する反応である。
2. ヒトの場合、T 細胞にアロ反応性を誘導する最も強い要因は、HLA の違いである。
3. HLA が完全一致であれば、T 細胞のアロ反応は起こらない。
4. 臓器移植の際に起こる細胞性拒絶反応では、キラー T 細胞のみが障害を引き起こす。
5. 造血幹細胞移植に際し、ドナー由来の T 細胞のアロ反応により、GVH (移植片対宿主) 反応が発生することがある。

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

答え d 正解率 80.9%

問 37 HLA 対立遺伝子の DNA 検査法について正しい記述はどれか。

- a. PCR-RFLP 法は制限酵素により DNA を切断して断片長多型を検出する。
- b. PCR-SSP 法は DNA 増幅装置を必要としない。
- c. PCR-SBT 法はプローブとの結合を検出する方法である。
- d. PCR-SSOP 法はプライマーとの結合を検出する方法である。
- e. PCR-SSCP 法は 2 本鎖の DNA の構造を調べる方法である。

答え a 正解率 76.6%

問 38 HLA 遺伝子と抗原型の対応について誤りはどれか。

1. A*02:10 と A210
2. B*15:02 と B62 (15)
3. C*03:02 と Cw9 (w3)
4. DRB1*15:01 と DR15 (2)
5. DQB1*03:01 と DQ7 (3)

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

答え b 正解率 59.6%

問 39 2010 年 4 月より, HLA アリル表記法が変更され, A*02:01:01:01 のようにコロンで区切った表記となったが, 新しい記載法について正しいのはどれか。

1. 新たな HLA アリルは, WHO 命名委員会で公認・命名され 1 年おきに公表される。
2. 第 2 区域は非同義置換を示すアリルを判別する領域である。
3. 各区域の最大数字は 99 である。
4. 第 3 区域は同義置換を示すアリルを判別する領域である。
5. 第 4 区域は 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である。

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

答え e 正解率 63.0%

問 40 HLA アリルの表記法で誤りはどれか。

1. HLA-A*24*09P
2. HLA-A*24:99
3. HLA-A*92:01
4. HLA-DRB1*15:01/16:01

5. HLA-Cw*03:03

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

答え c 正解率 80.9%

問 41 遺伝子レベルでの HLA 対立遺伝子の命名法について正しい記述の組み合わせはどれか。

1. 同じアミノ酸配列をもった HLA 分子であっても塩基配列が違っている場合を非同義置換という。
2. WHO 命名委員会では偽遺伝子についても規定している。
3. WHO 命名委員会では MIC 遺伝子や TAP 遺伝子についても規定している。
4. 2011 年 7 月までの WHO 命名委員会の報告には、HLA-DRB1 遺伝子に null アリルの報告がある。
5. 2011 年 7 月までの WHO 命名委員会の報告には、HLA-E 遺伝子に null アリルの報告がある。

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

答え d 正解率 30.4%

問 42 HLA-DRB 遺伝子ハプロタイプについて正しいのはどれか。

1. DR2 (DR15, DR16) ハプロタイプは、DRB52 遺伝子を連鎖している。
2. DR3, DR5, DR6 ハプロタイプのパブリック抗原は、DR53 である。
3. DRB3, DRB4, DRB5 の 3 遺伝子は、多型性を示す。
4. DR1, DR8, DR10 ハプロタイプで発現する DRB 遺伝子は、一般に 1 個である。
5. DR4, DR7, DR9 ハプロタイプで発現する DRB 遺伝子は、通常 DRB1 と DRB4 遺伝子である。

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

答え e 正解率 39.1% (H19 年, 48.8%)

問 43 HLA 抗原の命名法について正しい組み合わせはどれか。

1. HLA 抗原の命名法では、HLA 遺伝子座の後に“*” (アステリスク) を付記する。
2. HLA-C 座の抗原名は、補体成分と区別するため、数字の前に“w”を付記する。
3. HLA-A23 (9) のように記したカッコ内の数字は、スプリット抗原を意味する。
4. HLA-DR51 は、HLA-DR 抗原の中で 51 番目に公認された抗原である。
5. HLA-A33 は、HLA-A19 のスプリット抗原である。

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

答え c 正解率 23.4%

問 44 再生医療と HLA に関する記述について正しいのはどれか。

1. 自己の幹細胞、またはそれに由来する細胞・組織を用いる場合は、拒絶反応を考慮する必要性がない。

- 自家細胞・組織については、HLA 抗原の適合を考慮する必要はない。
- 自家細胞・組織については、発生、分化が進むにつれて、発現分子が異なるので、HLA 抗原の適合を考慮する必要がある。
- 同種細胞・組織については、HLA 抗原の適合を考慮する必要があり、不適合の場合には免疫抑制剤を投与しなければならない。
- 同種細胞・組織については HLA 抗原の適合を考慮する必要があるが、不適合の場合には再生細胞・組織を認識する T 細胞レパトワが多すぎて、免疫抑制剤を投与しても拒絶反応を抑止することはできない。

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

答え c 正解率 4.3%

問 45 組織適合性検査について、誤っている記述はどれか。

- 直接交差試験では、ドナー細胞とレシピエント血清の反応を測定する。
- DSA 陽性は移植禁忌である。
- FCXM は補体非依存性抗体を検出できる。
- 直接交差試験陰性、PRA 陽性の場合、移植不可である。
- CDC-XM 陰性、FCXM 陽性の場合、HLA 抗体は必ず陰性である。

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

答え e 正解率 74.5%

問 46 ドナー細胞とレシピエント血清による交差適合試験法として誤りはどれか。

- PCR-SSP (Sequence specific primers) 法
- MLC (mixed lymphocyte culture) 法
- LCT (リンパ球細胞傷害試験) 法
- MAILA (Monoclonal antibody-specific immobilization of lymphocyte antigens) 法
- LIFT-FCM (lymphocyte immunofluorescence test-flow cytometry) 法

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

答え a 正解率 97.9%

問 47 骨髄移植のドナー選択について正しい記述の組合せはどれか。

- HLA-A,B アリル適合は HLA-C アリル適合より評価点が高い。
- ABO 式血液型の一致は Rh 式血液型一致より評価点が高い。
- 居住している都道府県でドナーが発生した場合に、選択される可能性が高い。
- 年齢が 20 代よりも 30 代の方が評価点が高い。
- ドナー体重とレシピエント体重の比率は評価点に加味される。

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

答え c 正解率 54.3%

問 48 造血幹細胞移植に関する記載のうち誤りはどれか。

1. 骨髄移植におけるドナーの骨髄採取は、全身麻酔下に後腸骨を部分切除する。
2. 自家末梢血造血幹細胞採取は患者の化学療法（抗がん剤治療）後に、末梢白血球が増加した時期に成分採血装置を用いて採取する。顆粒球増殖因子（G-CSF）は使用しない。
3. 同種末梢血造血幹細胞採取では、健常人に顆粒球増殖因子（G-CSF）を注射する。
4. 日本における骨髄バンクを介した非血縁者間骨髄移植における骨髄採取は、患者と同じ病院で採取することを原則にしている。
5. 臍帯血バンクにおいて、採取後の臍帯血は凍結保存する。

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

答え b 正解率 78.3%

問 49 輸血に関する正しい記述はどれか。

1. 新生児血小板減少症の発症に關与する抗 HLA 抗体は、クラス I 抗体よりもクラス II 抗体に対するものが多い。
2. 新生児血小板減少症に關与する抗 HPA 抗体産生者と HLA アリルとの関連は、白人では認められているが日本人には認められない。
3. ABO 型不適合輸血では、患者が抗 HLA 抗体を保有していると重症化する。
4. 赤十字血液センターには、HLA 型と HPA 型が既知のドナーが登録されている。
5. 抗 HLA 抗体を保有する患者には、ABO 適合よりも HLA が適合する血小板輸血を優先して実施する。

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

答え e 正解率 76.1%

問 50 DNA 抽出に用いる末梢血液に添加する抗凝固剤として最適なのはどれか。

- a. クエン酸ナトリウム
- b. フッ化ナトリウム
- c. EDTA
- d. ヘパリン
- e. シュウ酸カリウム

答え c 正解率 84.8%

第 10 回日本組織適合性学会・近畿地方会のご案内

会 期: 2012 年 2 月 11 日 (土) 9:30~17:00
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: 池亀 和博 (兵庫医科大学血液内科)
kame@hyo-med.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: 12 月 30 日 締め切り
送付先: 〒 589-8511 大阪府大阪狭山市大野東 377-2
近畿大学医学部附属病院輸血部
日本組織適合性学会近畿支部事務局 宛
yuketsu@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: 各臓器移植についての拒絶反応の解説・移植
の新しい治療法の紹介]

第 5 回

NK レセプターと HLA の最前線

黒木喜美子, 北辻千展, 前仲勝実

北海道大学薬学研究院生体分子機能学研究室

要旨: ナチュラルキラー (NK) 細胞上には多数の NK レセプターが存在し, 自然免疫で中心的な役割を果たす NK 細胞の傷害活性を制御している。ヒト NK レセプターは, 構造上免疫グロブリン (Ig) 様レセプターに属する killer cell immunoglobulin (Ig)-like receptor 群, leukocyte Ig-like receptor 群および C 型レクチン様レセプターに属する NKG2/CD94 群に分類され, いずれも活性型と抑制型が存在するペア型レセプターの一員である。抑制型 NK レセプターの多くは MHC クラス I をリガンドとして認識し, 正常な自己細胞に対して NK 細胞が傷害しないように制御しているが, 活性型 NK レセプターのリガンドについては未だ不明な点も多い。本稿では特に MHC クラス I をリガンドとする NK レセプターに焦点を当て, その機能, 構造, 疾患との関連について最近の知見を概説する。

キーワード: HLA, KIR, LILR, NKG2/CD94

1. はじめに

NK 細胞は末梢血リンパ球の約 10~15% を占め, ウイルス感染など生体防御の最前線において, IL-2, IL-15, IL-18 などのサイトカインや細胞表面レセプター群を介するシグナル伝達によって活性化し, 自然免疫において重要な役割を担っている。NK 細胞表面には B 細胞レセプター (BCR) や T 細胞レセプター (TCR) のような抗原特異的レセプターは存在しておらず, 代わりに標的細胞表面の異常を抗原非特異的に認識し, 攻撃する。NK 細胞は活性型と抑制型の両方のレセプター群を発現しており, 活性型レセプターはウイルス感染やがん化などストレスを受けた細胞

が発現する細胞表面分子を認識し, 傷害する。一方, 抑制型レセプターはあらゆるヒト有核細胞表面に発現する MHC クラス I 分子 (MHCI) を認識し, 自己細胞に対する NK 細胞の傷害活性を抑制している。本総説では, 著者らの得意とする KIR/LILR レセプターと MHCI の分子レベルでの定量的な相互作用解析とこれらの複合体の結晶構造解析から得られる原子レベルの知見を中心に, 疾患との関連を含め概説する。

代表者連絡先 〒060-0812 北海道札幌市北区北 12 条西 6 丁目
北海道大学薬学研究院生体分子機能学研究室
前仲勝実

電 話 011-706-3970
F A X 011-706-4986
E-mail maenaka@pharm.hokudai.ac.jp

2. ナチュラルキラー (NK) 細胞

2.1 NK 細胞

NK 細胞はウイルス感染やがん発生時に発動する、自然免疫初期において中心的な役割を果たすリンパ球である。NK 細胞は獲得免疫で機能する B 細胞や T 細胞とは異なり、細胞表面上に抗原特異的なレセプターを持たず、そのために、抗原非特異的に活性化/抑制型レセプターのシグナルバランスによって細胞傷害活性が制御されている。末梢血 NK 細胞のうち、90% を占める CD56^{dim}NK 細胞は感染後 4 時間以内の自然免疫初期に、残り 10% の CD56^{bright}NK 細胞は感染後 16 時間以降の自然免疫後期に寄与しており、活性化した NK 細胞はインターフェロン γ , tumor necrosis factor α (TNF α) を分泌し、標的細胞の増殖を抑え、破壊する。

NK 細胞が自己と非自己を区別する際に重要な分子が MHC I であり、自己細胞表面上の MHC I を認識すると傷害しないが、MHC I を認識できないと非自己とみなして直接傷害する。正常な自己細胞は MHC I を恒常的に発現しているが、ウイルス感染細胞やがん化した細胞は TCR-MHC I/ペプチド複合体相互作用を介した細胞傷害性 T 細胞からの攻撃を逃れるために、細胞表面上の MHC I 発現量を低下させる。NK 細胞はこれらの細胞傷害性 T 細胞からの認識を逃れた異常細胞を殺傷することによって、個体の免疫寛容を維持している。この NK 細胞による自己・非自己認識機構は missing self 仮説と呼ばれ¹⁾、T 細胞表面上の TCR が MHC I/ペプチド複合体と相互作用し、抗原特異的に自己・非自己の認識を行うのと対照的である。

2.2 NK レセプター

前述したように、NK 細胞の機能は細胞表面上の活性化/抑制型 NK レセプターのシグナルバランスによって制御されている。MHC I を認識する NK 細胞上のレセプターは分子構造上 2 種類に分類することができる。killer cell Ig-like receptor (KIR) ファミリーや leukocyte Ig-like receptor (LILR) ファミリーが属する免疫グロブリン (Ig) 様レセプターおよび CD94/NKG2 ファミリーが属する C 型レクチン様レセプターである。このように NK レセプターには、

活性化/抑制型ともに多数の遺伝子が存在するが、個々の NK 細胞上にすべてが発現しているわけではない。同一個体内でも個々の NK 細胞によって細胞表面のレセプターの組み合わせは異なっており、全体として多様な NK 細胞レパートリーを形成している。MHC I を認識する NK レセプターは、一般的に抑制型の方が活性化型に比べてより強く MHC I に結合することによって、正常な自己細胞に対して NK 細胞が活性化しないよう制御している。そのために、すべての NK 細胞は通常古典的 MHC I である HLA-A, B, C に対する抑制型レセプターを少なくとも 1 種類細胞表面に発現し、自己 MHC I を発現している正常自己細胞に対する傷害を抑制できるようになっている。

3. Killer cell Ig-like receptor (KIR)

3.1 KIR ファミリー

KIR ファミリーは NK 細胞に加え一部の T 細胞に発現し、塩基配列レベルでの多型に加えて遺伝子座自体の有無による多型が存在する、顕著に多型性の高いレセプターである。KIR ファミリーはヒト染色体 19q13.4 上の leukocyte receptor complex (LRC) 領域に、後述する LILR ファミリーや FCAR, NKp46 (NCR1) とともに約 150kb にわたってコードされており、遺伝子座の組み合わせによっておもに 2 つのハプロタイプに大別される (図 1A, B)。A ハプロタイプは、偽遺伝子 2 つ (KIR2DP1, KIR3DP1) を含む 9 遺伝子座からなり、遺伝子数および種類は比較的保存されている。一方、A ハプロタイプ以外のものを B ハプロタイプと呼び、図 1B に示す 15 遺伝子の数および種類の組み合わせによって、実際の B ハプロタイプはさらに多岐にわたり、A ハプロタイプに比べて非常に多様に富んでいる。A ハプロタイプは単一の活性化型レセプター (KIR2DS4) しか持たないが、B ハプロタイプは複数の活性化型レセプターを保持しており、その数はさらに B ハプロタイプ内でも異なる。しかし、興味深いことに KIR2DL4, KIR3DL2, KIR3DL3, KIR3DP1 は全てのハプロタイプに存在している。KIR ハプロタイプ頻度には集団差があり、ヨーロッパ集団において A, B ハプロタイプの頻度がおおよそ 1:1 であるのに比べて、日本

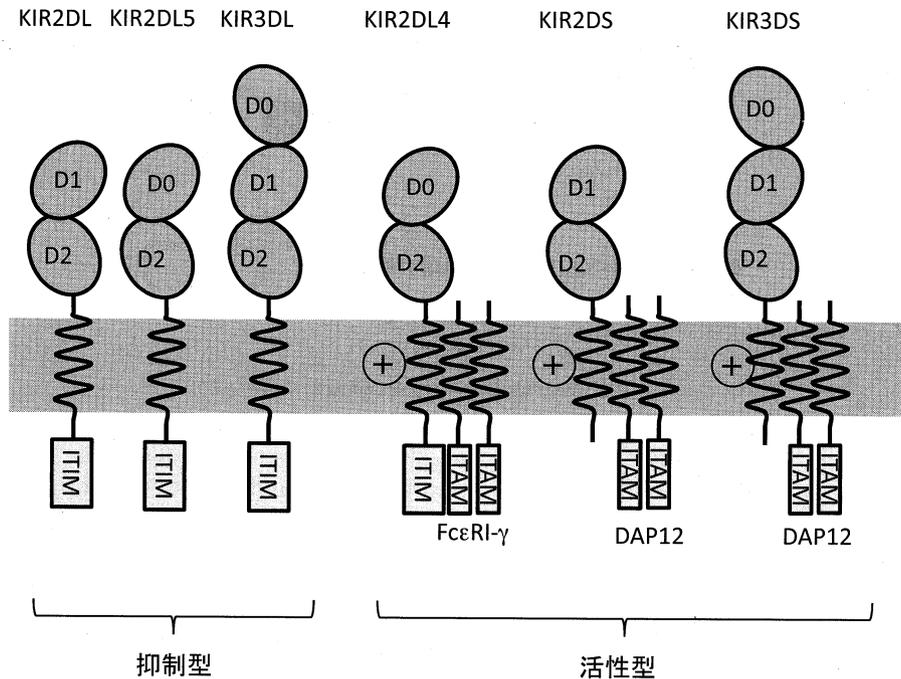


図2 KIRファミリーの分子構造

細胞外のIg様ドメインは、それぞれのアミノ酸配列相同性によりD0～D3に分類される。抑制型KIRは細胞内にITIMを持ち、活性型は細胞内にITAMを持つアダプター分子と会合することによってシグナルを伝達する。KIR2DL4は機能が確定していないが、ここでは活性型に分類した。

よって活性型シグナルを伝達する。抑制型、活性型KIRの細胞外領域は非常に相同性が高く、同じMHCIリガンドを認識するペア型レセプターである。KIR2DL4は例外的で、細胞内領域が長くITIMを持つにも関わらず、DAP12同様細胞内にITAMを持つFcεRI-γ鎖と会合できるアルギニン残基(Arg)を膜貫通ドメイン内に持つ。抑制型、活性型のどちらのシグナルを伝達するレセプターなのか不明であったが、最近、KIR2DL4は細胞表面にはほとんど発現しておらず、エンドサイトーシスによって細胞内に取り込まれることによって、炎症性サイトカインや血管新生促進サイトカイン分泌シグナル伝達に関与する可能性が報告された³⁾。しかし、まだ決定的な証明に至っていないと考えられる。

3.2 KIRのMHCIアレル特異性

KIRの細胞外ドメインはMHCIをアレル特異的に認識する(表1)。KIRの細胞外ドメインは非常に高い相同性(>90%)を持つが、アミノ酸配列によりD0, D1, D2の3つに分類することができる。

KIR2Dは細胞膜遠位からD1-D2構造を持ち、KIR2DL4と2DL5のみはD0-D2構造を持つ。KIR3DはD0-D1-D2構造を持つ(図2)。

KIR2DはMHCIのうちHLA-C特異的に認識し、その特異性はHLA-Cの2カ所のアミノ酸残基の組み合わせに依存して2通りに分かれる。77番目のアミノ酸がSer, 80番目のアミノ酸がAsnのグループ1 HLA-C (Cw1, Cw3, Cw7, Cw8, Cw12, Cw13, Cw14)はKIR2DL2, 2DL3または2DS2に認識される。他方、77番目のアミノ酸がAsn, 80番目のアミノ酸がLysのグループ2 HLA-C (Cw2, Cw4, Cw5, Cw6, Cw15, Cw17, Cw18)はKIR2DL1あるいはKIR2DS1と結合する(表1)。

KIR2Dの細胞外ドメインは、2つの逆平行βシートからなるIg様ドメイン(D1, D2)が鋭角状に連なった構造を持つことがKIR2DL1の結晶構造解析により明らかになった(図3A)⁴⁻⁶⁾。また、HLA-Cw3(グループ1)/KIR2DL2およびHLA-Cw4(グループ2)/KIR2DL1の複合体構造から、KIRはドメイン間のヒンジの部分でHLA-Cのα1-α2ヘリックス

表1 NKレセプターとそのリガンド

レセプター	機能	リガンド
KIR2DL1	抑制型	グループ2 HLA-C
KIR2DL2	抑制型	グループ1 HLA-C
KIR2DL3	抑制型	グループ1 HLA-C
KIR2DL4	活性型	HLA-G?
KIR2DL5	?	?
KIR3DL1	抑制型	HLA-Bw4、一部のHLA-A
KIR3DL2	抑制型	HLA-A3、A11、CpG ODN
KIR3DL3	?	?
KIR2DS1	活性型	グループ2 HLA-C
KIR2DS2	活性型	グループ1 HLA-C?
KIR2DS3	活性型	グループ2 HLA-C?
KIR2DS4	活性型	一部のHLA-Cw4、A11
KIR2DS5	活性型	?
KIR3DS1	活性型	?
LILRB1	抑制型	HLA-A、B、C、E、F、UL18
CD94/NKG2A	抑制型	HLA-E
CD94/NKG2C	活性型	HLA-E
CD94/NKG2E	活性型	HLA-E
NKG2D/NKG2D	活性型	MICA、MICB、ULBP

およびペプチドの7, 8番目の残基を認識することがわかる(図3B)^{4,5)}。このように、KIRはMHC Iの多型性の高い $\alpha 1$ - $\alpha 2$ ドメインを認識することから、MHC I アリル特異的に結合すると考えられる。さらに、複合体の結合面から、KIR2DによるHLA-Cアリル特異性が原子レベルで明らかになった。HLA-Cアリル特異性は、HLA-Cのグループを決定する2カ所のアミノ酸(77番目と80番目)のうち80番目のアミノ酸に対して、KIR側D1の44番目のアミノ酸が直接相互作用することにより生じる。KIRの44番目のアミノ酸は、グループ1 HLA-Cを認識するKIR2DL2, 2DL3ではリジン残基(Lys)だが、グループ2 HLA-Cを認識するKIR2DL1ではメチオニン残基(Met)であった。実際に結合面に注目すると、HLA-Cw3とKIR2DL2の場合、KIR2DL2のLys44とHLA-Cw3のAsn80との間の水素結合が、複合体の安定化に寄与している(図4A)⁴⁾。一方、KIR2DL1とHLA-Cw4との結合面では、HLA-Cw4のLys80

の側鎖が収容できるポケットが形成され、Lys80がKIR2DL1のMet44と疎水結合し、さらにポケットに存在するSer184およびGlu187と水素結合や塩橋を形成している(図4B)⁵⁾。KIR2DL1のMet44をLysに変異させた場合、そのLysがHLA-Cw4のLys80との静電的な反発や立体的な障害が生じてHLA-Cw4と結合できないことが推測される。

KIR2DL4のリガンドは他のKIR2Dと異なり、非古典的MHC IのHLA-Gを認識するとの報告があるが⁷⁾、特異的な結合ではない可能性も指摘されており⁸⁾、議論の余地がある。最近KIR2DL4は妊娠初期において胎児側が発現する可溶性HLA-Gに結合後、エンドソーム内に取り込み、血管新生促進サイトカイン分泌に関与するという特徴的なシグナル伝達経路を持つことが提唱された⁹⁾。しかし、上述したように分子基盤が十分でないので、今後決定的な実験報告が期待される。KIR2DS4は、グループ1, 2両方に属する一部のHLA-CおよびHLA-A11を認識す

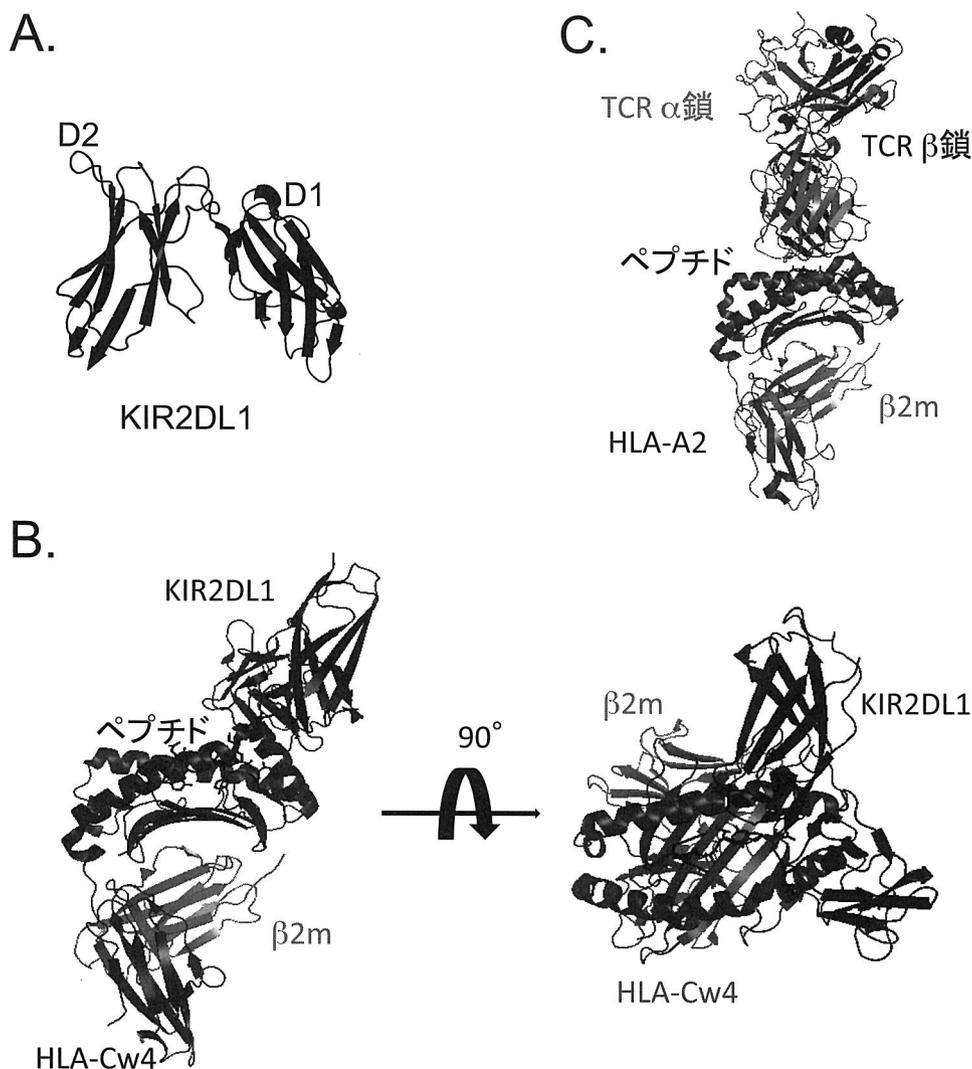


図3 KIR2DL1 単独および MHC I と KIR2DL1, TCR との複合体の構造

MHC I は, HLA-Cw4 重鎖を黒, $\beta 2m$ を灰色のリボンモデルで, ペプチドを黒のスティックモデルで示した。

A. KIR2DL1 (1NKR) の立体構造。

B. HLA-Cw4/KIR2DL1 複合体 (1IM9) の構造。KIR2DL1 は HLA-Cw4 のペプチド C 末端と $\alpha 1$ - $\alpha 2$ ドメインからなるペプチド溝を認識する。この領域に KIR2D の HLA-Cw4 アリル特異性を決定する 77N/S および 80K/N 残基が存在する。

C. HLA-A2/TCR 複合体 (2VLR) の構造。TCR α 鎖を灰色, β 鎖を黒で示した。TCR は HLA-A2 のペプチド中央およびペプチド溝を認識している。

本稿で示す立体構造は Protein Data Bank (PDB) に登録されており, 分子名の後に括弧で登録番号を示した。

る¹⁰⁾との報告があるが, KIR2DL5, 2DS5 のリガンドについては未だ明らかになっていない。

他方, KIR3D は HLA-A の一部, および HLA-B の一部を認識する。KIR3DL1 は HLA-Bw4 (B27, B57 などが含まれる) に結合するのに対して^{11,12)}, KIR3DL2 は HLA-A3, A11 などの HLA-A の一部を認識する^{13,14)}。KIR3D については, 変異体解析に

よって D1, D2 が MHC I 認識の中心で D0 は補助的に結合を強める働きをもつとの報告¹⁵⁾と, 一方で D0 も直接 MHC I 結合に関与しているとの報告¹⁶⁾があり, リガンドとの複合体の立体構造解析が期待される。また, 最近 KIR3DL2 は MHC I だけではなく, 細菌由来の CpG oligodeoxynucleotide (ODN) に結合し, 細胞内に取り込むことで TLR9 シグナル伝達系を介

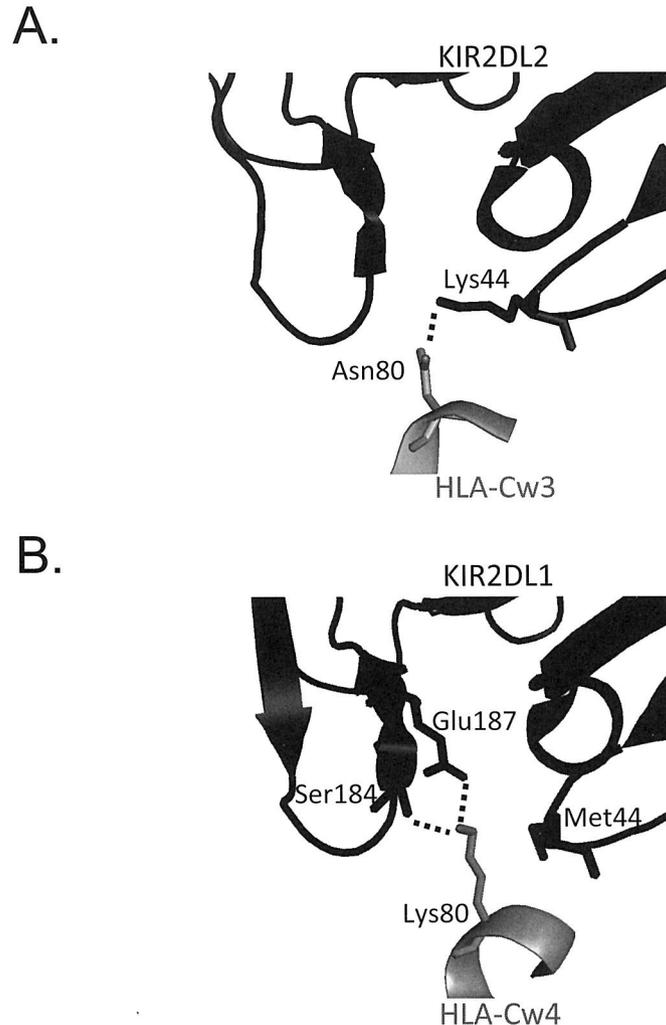


図4 KIR2DL1 および KIR2DL2 と MHC I の結合面

KIR2DL1 および KIR2DL2 を黒、HLA-Cw4 および HLA-Cw3 を灰色のリボンモデルで、各アミノ酸残基をスティックモデルで示した。

- A. HLA-Cw3/KIR2DL2 複合体 (1EFX) の構造。HLA-Cw3 の Asn80 は、KIR2DL2 の Lys44 と水素結合を形成する。
 B. HLA-Cw4/KIR2DL1 複合体 (1IM9) の構造。HLA-Cw4 の Lys80 は、KIR2DL1 内に形成されたポケットに収容され、Met44 と極性や疎水性結合を形成する。Lys80 は、KIR2DL1 の Ser184 および Glu187 と水素結合および塩橋を形成する。

してNK細胞を活性化することが報告された¹⁷⁾。このことは、KIRが直接微生物を認識し、自己MHC I以外の標的もうまく利用して免疫制御を行っている可能性を強く示唆するものである。リガンド未同定のKIRもまだ存在する(表1)ため、今後、非自己リガンドを含めたKIRのリガンド探索が期待される。

3.3 KIRのMHC I ペプチド認識

KIR群はMHC Iに提示されたペプチドC末端側を

認識する(図3B)ことから、リガンド認識におけるペプチド依存性が最近注目されつつある。KIRのペプチド依存性リガンド認識はKIR発見後間もなく見出され、筆者らもKIR2DL3がHLA-Cw7をペプチド依存的に結合することを分子レベルで定量的に示した¹⁸⁾。具体的には、大腸菌で大量発現後、巻き戻し法により調製したKIR2DおよびMHC I組換え蛋白質を用いて、相互作用を表面プラズモン共鳴法により詳細に解析した。その結果、3種類のペプチド

表2 KIR2D と HLA-Cw7 認識のペプチド依存性

	KIR2DL1	KIR2DL3
HLA-Cw7/DS10	NB	NB
HLA-Cw7/DS11	117 ± 12 (n=2)	6.9 ± 2.4 (n=4)
HLA-Cw7/DS12	NB	115 (n=1)
HLA-A2	NB	NB
HLA-B35	NB	NB
HLA-E	NB	NB
HLA-G1	NB	NB

25°Cにおける解離定数 K_d 値 (μM) を示した。

NB (no binding) : KIR2DL 蛋白質 3mM 存在下で結合が検出されなかった。

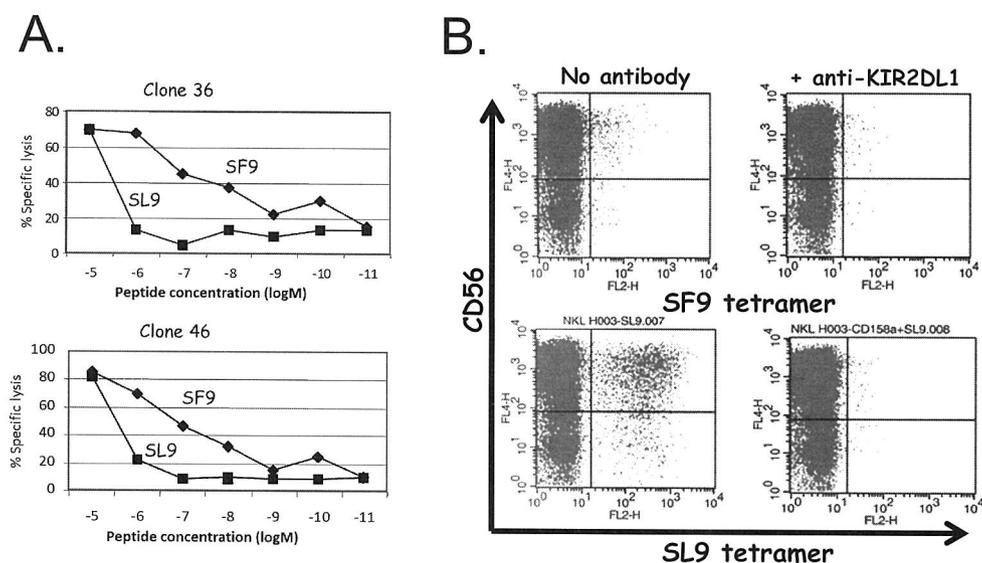


図5 HIV 変異ペプチドによる宿主免疫二重逃避機構

A. HIV 患者由来 CTL 活性が変異ペプチド SL9 では野生型 SF9 よりも低く、高濃度のペプチドが存在しないと CTL 活性が検出されない。独立した2つの CTL クロンの結果を示した。

B. CD56⁺ NK 細胞を Cw4/SL9 または Cw4/SF9 テトラマーで染色したところ、変異型 SL9 テトラマーの方が強く NK 細胞表面に結合した。また、その結合は抗 KIR2DL1 抗体で阻害された。

(KYFDEHYEY (DS10), RYRPGTVAL (DS11), NKADVILKY (DS12)) を提示した HLA-Cw7 に対して KIR2DL3 の結合の強さは大きく異なっていた (表2)。ペプチドによってリガンドである MHCI との結合が検出できないほど弱くなることは、自己/非自己ペプチドの認識機構の面からも興味深い。

最近、筆者らは Oxford 大学のグループと共同で HIV 由来ペプチドの変異が細胞傷害性 T 細胞と同時に NK 細胞の免疫抑制を誘導するという宿主免疫の

二重逃避機構を提唱した¹⁹⁾。HLA-Cw4 拘束性 HIV-1 gp120 ペプチド (SF9: SFNCGGEFF) と HIV 患者から単離された変異ペプチド (SL9: SFNCGGEFL) の T 細胞および NK 細胞による認識を比較したところ、変異型 SL9 を提示した HLA-Cw4 は SF9 に比べて細胞傷害性 T 細胞活性を抑制する一方で、抑制型 NK レセプターである KIR2DL1 との結合が6倍程度強くなり (vs Cw4/SF9: $K_d=23\mu\text{M}$, vs Cw4/SL9: $K_d=4.4\mu\text{M}$), NK 細胞傷害活性も抑制してい

ることが予想された(図5)。ペプチド変異により病原体が宿主の免疫を効果的に逃れる機構として興味深く、ペプチドによる人工的な免疫制御の可能性も期待される。

3.4 KIR/MHCI と疾患

KIRは非常に多型性が高く、疾患との関連が多数報告されているが、リガンドであるMHCIアレルとの組み合わせによってさらに免疫機構の制御能が異なると予想され、KIR/MHCIアレルを組み合わせた疾患との関連研究も進められてきた^{20, 21, 22}。

後天性免疫不全症候群(AIDS)を引き起こすヒト免疫不全ウイルス(HIV-1)感染において、患者のKIR/MHCI多型解析の結果、AIDS発症の抑制には、活性型KIR3DS1とHLA-Bw4が重要であることが分かった²³。KIR3DS1とそのリガンド、80番目のアミノ酸がIleであるHLA-Bw4(HLA-Bw4^{80Ile}: B*27, B*57を含む)をとともに有する患者はAIDS発症、進行が有意に遅かった。一方、KIR3DS1を持たないHLA-Bw4^{80Ile}保持者はAIDS発症との関連を示さず、HLA-Bw4^{80Ile}を持たないKIR3DS1保持者はAIDS発症が有意に早かった。つまり、KIR3DS1を介する活性化シグナルが適切に伝達されることがHIV感染細胞の排除に有効であることが示唆された。C型肝炎ウイルス(HCV)においては、HCVの排除に成功した患者に、KIR2DL3と80番目のアミノ酸にAsnをもつグループ1HLA-Cの組み合わせを有する頻度が有意に高かった²⁴。また、感染症だけではなく、妊娠中の母体のKIRと胎児のHLAクラスIの組み合わせは、妊娠中毒症の進行における危険因子になりうるということが示唆されている²⁵。

HLA不適合造血幹細胞移植を行った白血病患者の生存率を高めるうえで、ドナーのNK細胞が果たす役割は非常に重要である。移植片T細胞除去移植では、graft-versus-host(GVH)反応を減少させる一方で、graft-versus-leukemia(GVL)効果も低下すると考えられるが、実際は、移植片に存在するアロ反応性NK細胞がGVL効果を発揮し、寛解へと導く。つまり、移植の結果引き起こされうるGVHDや拒絶反応を担う樹状細胞やT細胞、さらにウイルス感染細胞や残存するがん細胞を傷害することができる。NK

細胞のアロ反応性はドナーと患者のKIRおよびHLAの組み合わせによる。つまり、患者の体内においてNK細胞が最大限にGVL効果を発揮し、再発を防ぐには、ドナーと患者間でのKIRレパートリーおよびKIRに対するリガンドとしてのHLAアレル(以降Kリガンドとする)が適した相手を選択することが重要であると考えられる。その効果については、Kリガンド不適合ドナー移植では、Kリガンド適合ドナーに比べて急性骨髄性白血病(AML)再発が劇的に減少するとの報告がある²⁶一方で、日本人非血縁者間骨髄移植においては逆にGVHD発症率を高め、生存率も低くなる²⁷など、多数の相反する結果が報告されている²⁸。これらの矛盾した結果は、KIR不適合の定義の相違や移植細胞中のドナーアロ反応性T細胞の有無などによるものと考えられる。KIR不適合の定義としては、ドナー-患者間のKリガンド-Kリガンド、KIR-Kリガンド、KIR-KIR不一致があるが、最もGVL効果が高いのは、KIR-Kリガンド不一致(Kリガンド一致)であると考えられている。この場合、ドナーNK細胞には抑制型KIRに対応したHLAが患者に存在しないために抑制シグナルが伝達されず、かつ異常細胞に発現するリガンドを認識することによって活性化されたNK細胞は、ドナーおよび患者の正常細胞は攻撃せず、異常細胞のみ傷害する。また、最近AMLの非血縁者間移植におけるドナー側のKIR遺伝子型と再発率との関連について、Aハプロタイプをもつドナーより活性型KIRを複数持つBハプロタイプをもつドナーの方が移植後の再発率が低下し、生存率が高いことを示した。さらにハプロタイプBの遺伝子座の組み合わせを詳細に解析することによって、ハプロタイプBの中でもセントロメア側のKIR(KIR3DL3⁺/2DS2⁺/2DL2⁺/2DL3⁻)保持者がより再発抑制率が高いことを示した²⁹。しかし、この効果は急性リンパ性白血病(ALL)には見られなかった。これらの結果に基づき、造血幹細胞移植に応じたドナー選択の指針がLeungの総説に提案されている(表3)²⁸。しかし、理論上理にかなっているこのモデルについて、実際に最適な選択であるのか、今後他のモデルとの比較、検証を重ねていくことが必須である。他方、最近小児AMLにおけるKIR不適合NK細胞移植の効果も報

表3 提案されている造血性幹細胞移植におけるドナー選択指針案²⁸⁾

-
1. HLA 適合ドナー選択時
 - KIR-Kリガンド不適合ドナーを選択
 - KIR の B ハプロタイプ陽性ドナーを選択
 - Kリガンド不適合に関しては考慮不要 (HLA 適合が前提なので)
 2. HLA 不適合ドナー (T 細胞非除去) 選択時
 - HLA 不適合が最小限のドナーを選択
 - KIR-Kリガンド不適合ドナーを選択
 - KIR の B ハプロタイプ陽性ドナーを選択
 - Kリガンド不適合ドナーを回避
 3. HLA 不適合ドナー (T 細胞除去または単数臍帯血移植) 選択時
 - KIR-Kリガンド不適合ドナーを選択
 - KIR の B ハプロタイプ陽性ドナーを選択
 - Kリガンド不適合ドナーを選択
-

KIR に対応したリガンドとしての HLA を K リガンドと示した

告され³⁰⁾, コストの面からも造血幹細胞移植に代わる方法として期待されている。技術的な面では, 移植に適したドナーと患者の選択には, KIR と K リガンドの正確なタイピングが重要である。KIR 多型産物の中には細胞表面に発現しないものや発現量が明らかに低いアレルが存在したり, K リガンドとしての MHC アレルも詳細に結合実験することで訂正されたりしている。最近, ハイスループットな KIR と MHC I リガンドのタイピング法が開発され³¹⁾³²⁾, 今後正確なリガンド特異性の探索と迅速なタイピングによる, 最適なドナー選択の実現が期待される。

4. Leukocyte Ig-like receptor (LILR)

4.1 LILR ファミリー

LILR は LIR, Ig-like transcript (ILT), monocyte/macrophage inhibitory receptor (MIR), CD85 とも呼ばれ, 主に単球/マクロファージ, 樹状細胞に発現する。例外的に LILRB1 は, B 細胞や一部の T 細胞, NK 細胞にも発現する。LILR 遺伝子は, KIR と隣接してヒト染色体 19q13.4 上の LRC 領域に, 2つの偽遺伝子 (*LILRP1*, *LILRP2*) を含めた計 13 個の遺伝子が, 2つのクラスターを形成して存在している (図 1A)。KIR と LILR のアミノ酸配列の相同性は高く (~37%), 進化的に共通の祖先遺伝子から重複と分

岐によってできたファミリーであると考えられるが, KIR に比べて LILR の多型性は低く, 遺伝子座欠損多型が存在するのは LILRA3 のみである。

LILR は細胞外に Ig 様ドメインが 2 個 (D1, D2) または 4 個 (D1-D4) タンデムに並んでおり, LILRB1-5 は細胞内に 2~4 個の ITIM を持つ抑制型レセプターである。一方, LILRA1, 2, 4-6 は膜貫通ドメイン内の正電荷を持つアルギニン残基 (Arg) を介して, ITAM を持つ FcεRI-γ 鎖と会合する活性型レセプターである。LILRA3 は唯一膜貫通ドメインを欠損しているため分泌型として発現するが, その機能はまだ明らかになっていない。本稿では NK 細胞に発現する抑制型レセプター LILRB1 について概説する。

4.2 LILRB1 の MHC I 認識機構

LILR のリガンドについては未だ同定されていないものが多いものの, LILRB1 は古典的・非古典的 MHC I を広範に認識し (表 1), KIR が MHC I をアレル特異的に認識するのと対照的である。細胞外の 4 つの Ig 様ドメイン (D1-D4) のうち, 後述する MHC I 様分子 UL18 との変異体結合解析により, リガンド結合ドメインは N 末端側の 2 つのドメイン (D1D2) であることが明らかになり³³⁾, 主に LILRB1D1D2 に

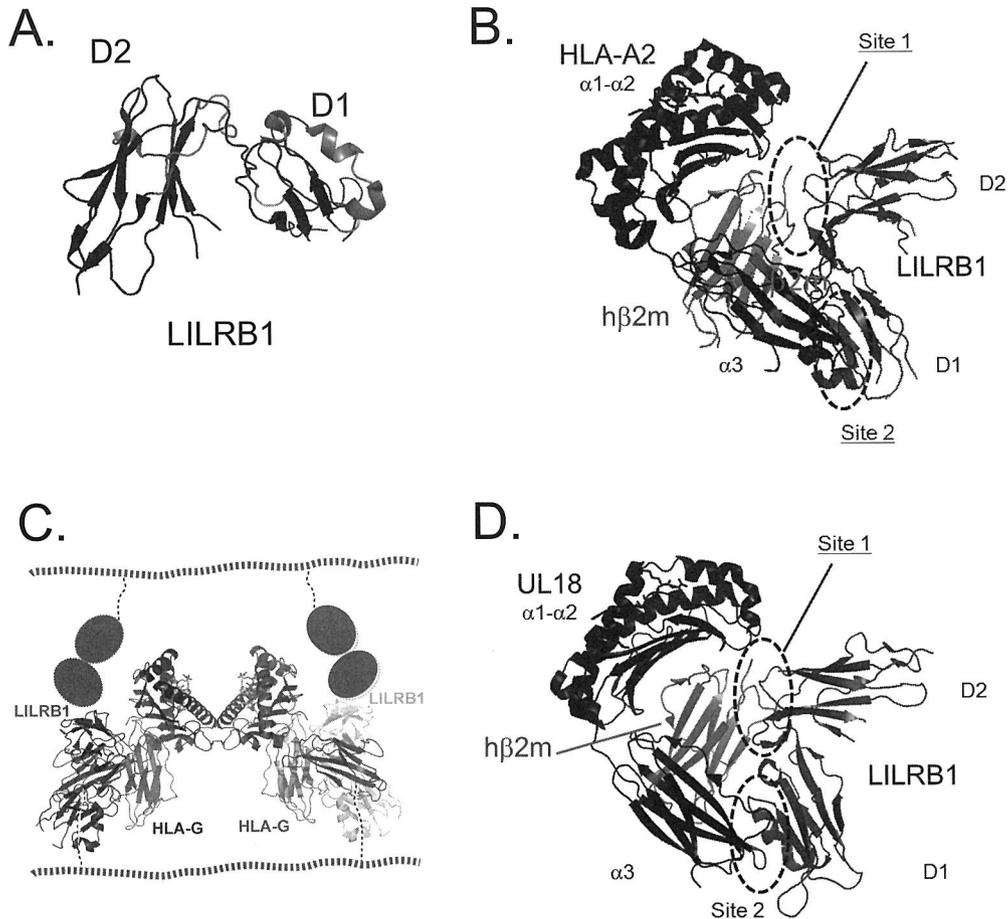


図6 LILRB1 とリガンド MHC I の分子認識

MHC I は、HLA 重鎖を黒、 $\beta 2m$ を灰色のリボンモデルで、ペプチドをスティックモデルで示した。

A. LILRB1D1D2 (1G0X) の立体構造。

B. LILRB1 と HLA-A2 の複合体 (1P7Q)。2 か所の相互作用面のうち、LILRB1 ドメイン間のヒンジ領域と $\beta 2m$ との接触面を site 1、LILRB1D1 と $\alpha 3$ ドメインとの接触面を site 2 とする。

C. LILRB1, B2 は HLA-G ホモ二量体 1 分子に対して 2 分子結合する。LILRB の D1D2 はリボンモデルで、D3D4 は円で示した。

D. LILRB1 と UL18 の複合体 (3D2U)。LILRB1/MHC I 複合体と同様に Site 1, 2 の 2 カ所で相互作用している。

ついて構造解析および相互作用解析が行われてきた。

LILRB1D1D2 の立体構造は KIR2DL に類似しており、2 つのドメインが鋭角状に連なっている³⁴⁾ (図 6A)。さらに LILRB1/HLA-A2 複合体の X 線結晶構造解析³⁵⁾ により、TCR や KIR と MHC I を認識する機構が異なることがわかった。LILRB1 と HLA-A2 は LILRB1 の D1-D2 ドメイン間ヒンジ領域と $\beta 2m$ (site 1) が、LILRB1 の D1 と HLA-A2 の $\alpha 3$ ドメイン (site 2) が相互作用していることが明らかになり (図 6B)、LILRB1 は MHC I の多型性の低い $\alpha 3$ ドメ

インと、全ての MHC I に共通の $\beta 2m$ を認識することによって、広範な MHC I に結合できることがわかった。つまり、LILRB1 は NK 細胞を含む免疫系の細胞に広く発現し、自己 MHC I を幅広く認識することで、全身の自己に対する免疫反応を制御していると考えられる。

T 細胞活性化において、CD8 が MHC I と結合することが必要であるが、CD8 は LILRB1 と同じく $\alpha 3$ ドメインを認識する。筆者らが、CD8 と LILRB1 の MHC I 認識における競合性を表面プラズモン共鳴法

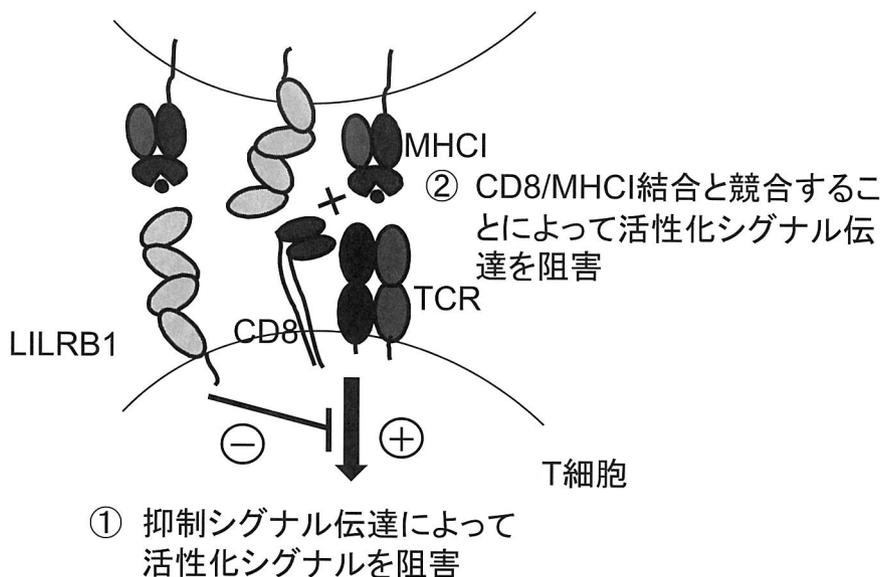


図7 LILRB1によるT細胞抑制機構

LILRB1はMHC Iとトランスに結合することによって、TCRを介するT細胞活性化シグナルを阻害する抑制型シグナルを伝達する(①)。さらに、シスにMHC Iと結合することによってCD8がMHC Iを認識するのを阻害し、正常な自己細胞に対してT細胞が活性化しないよう、恒常性を維持している(②)。

で調べたところ、CD8とLILRB1は、HLA-Gに競合的に結合することが分かった³⁶⁾。同様の結果はHLA-B35、HLA-Cw4に対しても得られた。一方、HLA-Cw4の $\alpha 1$ 、 $\alpha 2$ ドメインおよびペプチドを認識するKIR2DL1とLILRB1は、HLA-Cw4認識において競合しなかった³⁶⁾。以上の結果より、LILRB1はT細胞活性化を制御する際に、細胞内のITIMを介して抑制性シグナルを伝達すると同時に、CD8がMHC Iに結合するのを物理的に競合することで、T細胞活性化シグナル伝達の始動を制御している可能性が示唆された。この二重の抑制機構(図7)は、LILRBのマウスホモログであるpaired Ig-like receptor (PIR)-BとCD8で、*in vivo*でも確認されており³⁷⁾、恒常的にT細胞が自己細胞を攻撃しないように活性化の閾値を上げるのに重要であると考えられる。

4.3 LILRB1とHLA-G

LILRB1がMHC Iを広範に認識する分子機構が結晶構造解析により明らかになったが、筆者らがLILRB1とMHC Iの結合を組換え蛋白質を用いて網羅的に調べた結果、LILRB1は非古典的MHC Iであ

るHLA-Gに特に高い親和性を示し($K_d=2.0\mu\text{M}$)、他のMHC Iに比べて数倍程度強く結合した³⁶⁾。HLA-Gは、ヒトの胎盤や一部の腫瘍細胞で局所的に発現する特徴を持つ。胎盤では胎児が母体免疫を逃れ妊娠を成立させるため、また腫瘍細胞では免疫細胞からの攻撃を逃れ増殖するために、HLA-Gが免疫抑制に寄与していると考えられる。最近では制御性T細胞にも発現することが報告され³⁸⁾、LILRBなどの抑制型レセプターを介したHLA-Gの免疫抑制機能が注目されている。

HLA-Gは特徴的なフリーのシステイン残基(Cys42)を分子表面に持っており、生体内でジスルフィド結合を介したホモ二量体を形成することが知られている。筆者らはHLA-Gホモ二量体の立体構造を明らかにすると同時に、LILRB1を介するシグナル抑制能が、HLA-Gホモ二量体は単量体に比べ100倍程度強いことを明らかにした³⁹⁾。また、HLA-G/LILRB2の複合体の結晶構造解析により、ホモ二量体形成によってLILRB2のMHC I結合領域は隠れることなく、図6Cのように、HLA-Gホモ二量体1分子に対してLILRB2は2分子結合することが示唆された⁴⁰⁾。LILRB1とLILRB2は細胞の発現分布が

異なるものの、細胞外ドメインの配列相同性は非常に高く (> 90%), どちらも広範な MHC I をリガンドとする。MHC I に対する結合様式は分子の配向がわずかに異なるが、基本的に MHC I の $\alpha 3$ ドメインと $\beta 2m$ を認識する点は一致している⁴⁰⁾ ことから、LILRB1 も HLA-G ホモ二量体 1 分子に対して 2 分子結合することが予想される。つまり、HLA-G はホモ二量体形成により LILRB1 および LILRB2 を効果的にリクルートし、免疫系細胞内の抑制シグナルをより強固なものにしていると考えられる。

4.4 LILRB1 と非 MHC I リガンド

LILRB1 は MHC I のみならず、ヒトサイトメガロウイルス (HCMV) MHC I 様蛋白質 UL18 のレセプターでもある。LILRB1/UL18 複合体の結晶構造解析から、LILRB1/HLA-A2 複合体と同様、LILRB1 は UL18 の $\alpha 3$ ドメインおよび $\beta 2m$ の 2 カ所で相互作用していることがわかった (図 6D)⁴¹⁾。実際に LILRB1 と相互作用しているアミノ酸残基を MHC I の場合と比較すると、 $\alpha 3$ ドメイン内の残基が異なっていた。このことは、LILRB1 との結合が解離定数 (K_d) で nM オーダーと MHC I の μM オーダーに比べて非常に強く結合する親和性の違いを反映していると考えられた。さらに、UL18 の計 13 カ所の N 型糖鎖修飾部位にモデルで糖鎖を付加させたところ、10 カ所の修飾部位が集積する $\alpha 1$ - $\alpha 2$ ドメインは糖鎖で全体が覆われるために KIR や TCR は結合できないこと、 $\alpha 3$ ドメインにおいても CD8 結合領域が部分的に糖鎖で覆われることにより CD8 が結合できないことが予想された。結果的に、UL18 は抑制性レセプター LILRB1 にのみ強く結合し、他のレセプターとの結合能を糖鎖修飾により失うことで、より効果的に宿主の感染細胞に対する免疫を抑制していると予想された。

近年 LILRB1 のマウスホモログである PIR-B のリガンドとして、MHC I 以外に神経軸索伸長阻害因子 Nogo, myelin-associated glycoprotein (MAG), oligodendrocyte-myelin glycoprotein (OMgp) が同定された⁴²⁾。今後 LILRB1 に関しても非 MHC I リガンドの同定および機能・複合体の立体構造解析が期待される。

4.5 LILRB1 と疾患

LILRB1 は疾患との関連が多数知られている MHC I をリガンドとすることから、疾患との関連の有無が注目されてきた。筆者らは日本人を対象とした多型解析および自己免疫疾患との関連研究を行った。その結果、日本人において LILRB1 リガンド結合ドメインのハプロタイプは 4 カ所のアミノ酸置換および 2 カ所の 5' 上流領域の塩基置換の組み合わせにより主に 3 種類 (*LILRB1.01*~*LILRB1.03*) であること、そのうち *LILRB1.01* が関節リウマチ感受性に関与していることを明らかにした⁴³⁾。アミノ酸置換によるリガンドとの結合能への影響を調べるために、3 種類の LILRB1 多型産物の結晶構造解析および相互作用解析を行ったが、顕著な構造変化は認められず、MHC I との結合能にも差はなかった。結局 *LILRB1.01* ハプロタイプでは発現量が有意に低下し、疾患発症に関与していることが明らかになったが、リガンド結合ドメイン内にアミノ酸置換を伴う多型が保存されているにも関わらず、構造および機能に差異が認められなかったことは、LILRB1 の免疫系における機能の重要性を反映していると考えられる。一方で、感染微生物リガンドの抑制型レセプターとして利用されないよう、感染症との関連で MHC I 結合領域外に多型が保存されている可能性も示唆される⁴⁴⁾。

また、KIR の MHC I ペプチド依存性認識機構について上述したが、HIV 由来変異ペプチド認識において、LILRB1 についても KIR 同様の逃避機構が示唆された⁴⁵⁾。LILRB1 群は MHC I 上のペプチドを直接認識していないため、ペプチドの変異が間接的に MHC I 全体の構造やドメイン配向に影響し、結果として LILRB1 との結合の強さに影響すると考えられる。しかし、著者らのこれまでの相互作用解析³⁶⁾ や複合体の結晶構造解析の結果⁴⁰⁾ では、ペプチドの変異により結合能の変化が見られる可能性があるものの (実際にわずかに影響があることは見出している (未発表)), $\beta 2m$ の欠損が LILRB1 の認識にきわめて大きな影響を及ぼす^{40,45)} ことも考えると、より慎重な検証が必要である可能性がある。

5. CD94/NKG2

5.1 CD94/NKG2 ファミリー

CD94/NKG2 ファミリーは、大部分のNK細胞や一部のCD8⁺T細胞に発現するII型膜蛋白質のヘテロ二量体である。CD94, NKG2 どちらも、細胞外領域に約120残基からなるC型レクチン様ドメインを持つ。CD94は単一遺伝子にコードされ多型性は著しく低い、NKG2は5種類の遺伝子(NKG2A, C, D, E, F)からなるNKG2ファミリーで、ともにヒト染色体12p13にクラスターを形成して存在している(図1C)⁴⁶⁾。さらに、NKG2A遺伝子のスプライスバリエーションとしてNKG2Bが、NKG2E遺伝子のスプライスバリエーションとしてNKG2Hが存在する。NKG2のうちNKG2DとNKG2F以外はジスルフィド結合を介したCD94とのヘテロ二量体として発現する。CD94は細胞内ドメインを欠くため会合するNKG2を介してシグナルを伝達すると考えられるが、NKG2単独で細胞表面に発現されることはない。

前述のKIRやLILRと同様にCD94/NKG2は、活性化型と抑制型が存在するペア型レセプターである。CD94/NKG2A, Bは、NKG2側の細胞内領域にITIMを有しており、抑制性のシグナルを伝達する。一方、CD94/NKG2C, E, Hは活性化型レセプターで、NKG2側の膜貫通ドメイン内のリジン残基(Lys)を介してITAMを有するアダプター分子DAP12と結合して、活性化シグナルを伝達する。NKG2Dは他のNKG2とは異なる作用機序を有し、CD94とは結合せず、NKG2D/NKG2Dホモ二量体を形成して、ITAMを保有するDAP10あるいはDAP12と会合して活性化型レセプターとして機能する。NKG2Dは、ヒトの腫瘍細胞やストレスを受けた細胞に表出されるMHC class I polypeptide-related (MIC) AやMICBといったストレス応答蛋白質や、主に腫瘍組織で発現しているULBP蛋白質を認識し(表1)、標的細胞の除去に重要な役割を果たすと考えられている⁴⁷⁾。NKG2Fは、CD94とは結合せずDAP12と結合するが、その機能は不明である⁴⁸⁾。

5.2 CD94/NKG2のリガンド認識機構

NKG2D, Fを除くCD94/NKG2が結合するリガンドは、非古典的MHCIのHLA-Eである(表1)。

HLA-Eは、すべての有核細胞に発現しており、古典的MHCIに比べて多型性がほとんどない。HLA-Eは主に他のMHCIのリーダー配列に由来するペプチド断片を提示し、その発現はMHCIリーダー配列の存在に依存するため、CD94/NKG2はHLA-Eとの結合を介して間接的にMHCIの発現レベルの変化を感知している。CD94/NKG2のリガンドは当初HLA-Gとの報告が相次いだ、それは偶然にもHLA-G由来ペプチドを提示したHLA-Eが最も親和性が高いため、これが誤った報告につながったと考えられる。分子レベルでの検証なしに結論づけてはならない典型例である。

CD94/NKG2とHLA-Eの結合様式は、HLA-Gリーダー配列ペプチド(VMAPRTLFL)が結合したHLA-EとCD94/NKG2Aとの複合体の結晶構造解析により明らかになった^{49,50)}(図8A)。NKG2AとCD94はそれぞれHLA-Eの $\alpha 1$, $\alpha 2$ ヘリックスとペプチド収容溝付近で、おもに相補的な静電ポテンシャルによって結合していた。HLA-Eに提示されたペプチドも直接CD94/NKG2Aに認識されていたが、HLA-E, ペプチドともにNKG2AよりもCD94と広く相互作用していた。ペプチドは、主にN末端側から5番目(P5)のアルギニン(Arg)と8番目(P8)のフェニルアラニン(Phe)が結合に寄与していた(図8B)。P5Argは、MHCIリーダー配列において保存されており、同じく正に荷電したリジンに置換するとHLA-EとCD94/NKG2との結合は完全に失われる⁵¹⁾ことから、相互作用に必須な残基であることがわかる。一方、MHCIリーダー配列のP8は、ロイシン、フェニルアラニンなどの疎水性アミノ酸が占めるが、性質の異なるリジンに置換すると、HLA-EのCD94/NKG2に対する結合力は顕著に低下することから、P8では疎水性アミノ酸であることが重要である⁵¹⁾。これらから、P8の疎水性残基を含むリーダー配列のアミノ酸配列の違いにより、HLA-EとCD94/NKG2との親和性が異なることが示唆される。

5.3 CD94/NKG2と疾患

CD94/NKG2とHLA-Eとの結合は、ウイルス感染やがんなど幅広い疾患と関連している。例えば、HCMVは、増殖のために宿主のCD94/NKG2の系

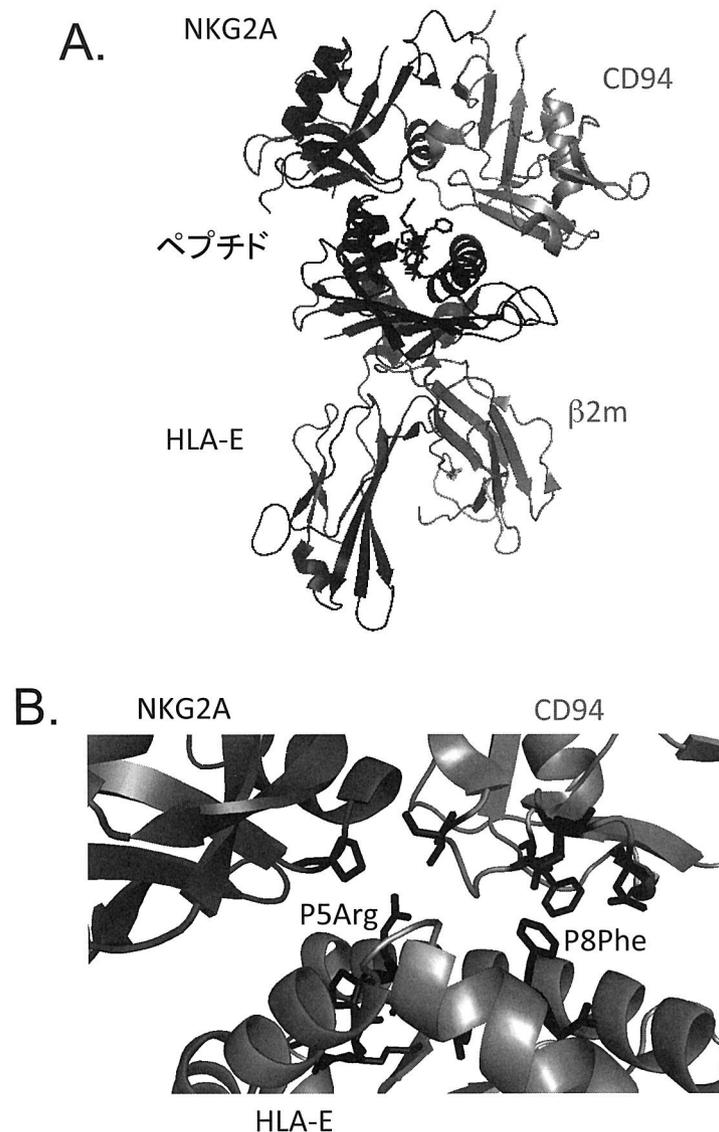


図8 NKG2A/CD94 と HLA-E との複合体の構造

A. NKG2A/CD94/HLA-E 複合体の全体構造 (3CDG)。NKG2A/CD94 はペプチドを含む HLA-E の $\alpha 1$, $\alpha 2$ ドメインを認識している。MHC I は、HLA-Cw4 重鎖を黒、 $\beta 2m$ を灰色のリボンモデルで、ペプチドを黒のスティックモデルで示した。B. NKG2A/CD94 と HLA-E の相互作用面。結合に関与する残基を黒のスティックモデルで示した。P5Arg は NKG2A の Pro171 および CD94 の Ser110 と、P8Phe は CD94 の Asn156, Asn158, Asn160, Phe114 と相互作用している。

を利用する。HCMV 蛋白質 UL40 のリーダー配列は HLA-Cw3 のものと同一である。そのため、UL40 のリーダー配列由来ペプチドが HLA-E と複合体を形成し、感染細胞に提示されることで、NK 細胞上の CD94/NKG2A が結合して感染細胞への攻撃を抑制する^{52,53}。さらに、HCV 感染細胞はウイルス由来ペプチドを提示した HLA-E 発現を亢進し、CD94/NKG2A 陽性 NK 細胞による傷害を抑制している⁵⁴。

また、腎細胞がん患者から採取した腫瘍に浸潤している NK 細胞は、CD94/NKG2A の発現レベルが高く、腫瘍細胞が CD94/NKG2A 発現レベルを調節して NK 傷害活性を制御している可能性が示唆されている⁵⁵。

このように、幅広い疾患における CD94/NKG2A の関連性が報告されており、HLA-E と CD94/NKG2A との結合を阻害する薬剤開発が注目されて

いる。最近、HLA-E ホモログであるマウス Qa-1 と CD94/NKG2A の結合を阻害する抗 NKG2A 抗体の抗原結合部位 F (ab') 断片 (anti-NKG2A F (ab')) が生物製剤のモデルとして開発された⁵⁶⁾。多発性硬化症の動物モデルである実験的自己免疫性脳脊髄炎 (EAE) マウスに anti-NKG2A F (ab') を投与すると、NK 細胞が活性化し、自己反応性 T 細胞を優先的に除去して、この疾患の完全寛解を促進した⁵⁶⁾。このように、HLA-E と CD94/NKG2A との結合に対する阻害薬の有効性が示唆されており、CD94/NKG2A と HLA-E の複合体構造の情報が必要であると考えられる。

また NKG2A は、造血幹細胞移植後の生存率を高めるために利用される可能性がある。アロ NK 細胞は KIR の項で述べたように、患者の体内に残存するがん細胞を排除する働きを有する。最近、*in vitro* で KIR が細胞表面に発現していない NK 細胞上の抑制型レセプター NKG2A と LILRB1 の機能を抗体でブロックすると、AML や ALL の芽細胞を殺傷する能力が顕著に上昇することが分かった⁵⁷⁾。実際に生体内での効果など課題はあるものの、移植後に KIR や NKG2A, LILRB1 の機能をブロックする薬剤を投与することで、NK 細胞の活性化によりがん細胞を駆逐して予後を改善できる可能性が示された。

6. おわりに

以上のように、NK 細胞は多様なレセプターのレパートリーを保持することで幅広い細胞の異常を感知する自己・非自己認識システムを確立している。未だリガンドが同定されないレセプターも存在し、その全容の解明には相当の時間を要すると予想される。本稿で取り上げた MHCI をリガンドとするレセプター群はこれまでに最も解析の進んでいるものである。特に MHCI は移植に直接関与する最も多型に富んだ分子であり、まずはこれらのレセプターの制御を目指すことが移植の成否に直結するものであると考える。また、これらの NK レセプターは同時に感染微生物に利用される標的にもなりやすく、感染症にも関わる。従って、レセプター-リガンドの認識機構を分子レベルでできうる限り正確に解明することが疾患発症および感染のメカニズムの理解と制御に

必須である。すでに、これらのレセプターに対する抗体医薬の開発もスタートしていることから、早期に創薬開発が進み、今後の臨床へと貢献することが期待される。

謝辞

本稿執筆にあたり、とても有益な助言をいただいた屋部登志雄氏 (東京都血液センター) に感謝致します。

また、当研究室の実験に関して、白石充典氏 (九州大学・薬)、岡部由紀氏 (北海道大学・薬) をはじめ、研究室メンバーに感謝致します。

参考文献

- 1) Ljunggren, H. G., and Karre, K.: In search of the 'missing self': MHC molecules and NK cell recognition *Immunol Today* (11): 237-244, 1990.
- 2) Yawata, M., Yawata, N., McQueen, K. L., *et al.*: Predominance of group A KIR haplotypes in Japanese associated with diverse NK cell repertoires of KIR expression *Innogenetics* (54): 543-550, 2002.
- 3) Rajagopalan, S., Bryceson, Y. T., Kuppusamy, S. P., *et al.*: Activation of NK cells by an endocytosed receptor for soluble HLA-G *PLOS Biol* (4): e9, 2006.
- 4) Boyington, J. C., Motyka, S. A., Schuck, P., *et al.*: Crystal structure of an NK cell immunoglobulin-like receptor in complex with its class I MHC ligand *Nature* (405): 537-543, 2000.
- 5) Fan, Q. R., Long, E. O., and Wiley, D. C.: Crystal structure of the human natural killer cell inhibitory receptor KIR2DL1-HLA-Cw4 complex *Nat Immunol* (2): 452-460, 2001.
- 6) Maenaka, K., Juji, T., Stuart, D. I., *et al.*: Crystal structure of the human p58 killer cell inhibitory receptor (KIR2DL3) specific for HLA-Cw3-related MHC class I Structure (7): 391-398, 1999.
- 7) Rajagopalan, S., and Long, E. O.: A human his-

- to compatibility leukocyte antigen (HLA)-G-specific receptor expressed on all natural killer cells *J Exp Med* (189): 1093–1100, 1999.
- 8) Apps, R., Gardner, L., and Moffett, A.: A critical look at HLA-G *Trends Immunol* (29): 313–321, 2008.
 - 9) Rajagopalan, S.: Endosomal signaling and a novel pathway defined by the natural killer receptor KIR2DL4 (CD158d) *Traffic* (11): 1381–1390, 2010.
 - 10) Graef, T., Moesta, A. K., Norman, P. J., *et al.*: KIR2DS4 is a product of gene conversion with KIR3DL2 that introduced specificity for HLA-A*11 while diminishing avidity for HLA-C *J Exp Med* (206): 2557–2572, 2009.
 - 11) Cella, M., Longo, A., Ferrara, G. B., *et al.*: NK3-specific natural killer cells are selectively inhibited by Bw4-positive HLA alleles with isoleucine 80 *J Exp Med* (180): 1235–1242, 1994.
 - 12) Gumperz, J. E., Litwin, V., Phillips, J. H., *et al.*: The Bw4 public epitope of HLA-B molecules confers reactivity with natural killer cell clones that express NKB1, a putative HLA receptor *J Exp Med* (181): 1133–1144, 1995.
 - 13) Dohring, C., Scheidegger, D., Samaridis, J., *et al.*: A human killer inhibitory receptor specific for HLA-A1, 2 *J Immunol* (156): 3098–3101, 1996.
 - 14) Pende, D., Biassoni, R., Cantoni, C., *et al.*: The natural killer cell receptor specific for HLA-A allotypes: a novel member of the p58/p70 family of inhibitory receptors that is characterized by three immunoglobulin-like domains and is expressed as a 140-kD disulphide-linked dimer *J Exp Med* (184): 505–518, 1996.
 - 15) Khakoo, S. I., Geller, R., Shin, S., *et al.*: The D0 domain of KIR3D acts as a major histocompatibility complex class I binding enhancer *J Exp Med* (196): 911–921, 2002.
 - 16) Sharma, D., Bastard, K., Guethlein, L. A., *et al.*: Dimorphic motifs in D0 and D1+D2 domains of killer cell Ig-like receptor 3DL1 combine to form receptors with high, moderate, and no avidity for the complex of a peptide derived from HIV and HLA-A*2402 *J Immunol* (183): 4569–4582, 2009.
 - 17) Sivori, S., Falco, M., Carlomagno, S., *et al.*: A novel KIR-associated function: evidence that CpG DNA uptake and shuttling to early endosomes is mediated by KIR3DL2 *Blood* (116): 1637–1647, 2010.
 - 18) Maenaka, K., Juji, T., Nakayama, T., *et al.*: Killer cell immunoglobulin receptors and T cell receptors bind peptide-major histocompatibility complex class I with distinct thermodynamic and kinetic properties *J Biol Chem* (274): 28329–28334, 1999.
 - 19) Thananchai, H., Makadzange, T., Maenaka, K., *et al.*: Reciprocal recognition of an HLA-Cw4-restricted HIV-1 gp120 epitope by CD8+ T cells and NK cells *AIDS* (23): 189–193, 2009.
 - 20) Carrington, M., and Martin, M. P.: The impact of variation at the KIR gene cluster on human disease *Curr Top Microbiol Immunol* (298): 225–257, 2006.
 - 21) Parham, P.: MHC class I molecules and KIRs in human history, health and survival *Nat Rev Immunol* (5): 201–214, 2005.
 - 22) Williams, A. P., Bateman, A. R., and Khakoo, S. I.: Hanging in the balance. KIR and their role in disease *Mol Interv* (5): 226–240, 2005.
 - 23) Martin, M. P., Gao, X., Lee, J. H., *et al.*: Epistatic interaction between KIR3DS1 and HLA-B delays the progression to AIDS *Nat Genet* (31): 429–434, 2002.
 - 24) Khakoo, S. I., Thio, C. L., Martin, M. P., *et al.*: HLA and NK cell inhibitory receptor genes in resolving hepatitis C virus infection *Science* (305): 872–874, 2004.
 - 25) Hiby, S. E., Walker, J. J., O’Shaughnessy K, M., *et al.*: Combinations of maternal KIR and fetal

- HLA-C genes influence the risk of preeclampsia and reproductive success *J Exp Med* (200): 957–965, 2004.
- 26) Ruggeri, L., Mancusi, A., Capanni, M., *et al.*: Donor natural killer cell allorecognition of missing self in haploidentical hematopoietic transplantation for acute myeloid leukemia: challenging its predictive value *Blood* (110): 433–440, 2007.
 - 27) Yabe, T., Matsuo, K., Hirayasu, K., *et al.*: Donor killer immunoglobulin-like receptor (KIR) genotype-patient cognate KIR ligand combination and antithymocyte globulin preadministration are critical factors in outcome of HLA-C-KIR ligand-mismatched T cell-replete unrelated bone marrow transplantation *Biol Blood Marrow Transplant* (14): 75–87, 2008.
 - 28) Leung, W.: Use of NK cell activity in cure by transplant *Br J Haematol* (155): 14–29 2011.
 - 29) Cooley, S., Weisdorf, D. J., Guethlein, L. A., *et al.*: Donor selection for natural killer cell receptor genes leads to superior survival after unrelated transplantation for acute myelogenous leukemia *Blood* (116): 2411–2419, 2010.
 - 30) Rubnitz, J. E., Inaba, H., Ribeiro, R. C., *et al.*: NKAML: a pilot study to determine the safety and feasibility of haploidentical natural killer cell transplantation in childhood acute myeloid leukemia *J Clin Oncol* (28): 955–959, 2010.
 - 31) Bari, R., Leung, M., Turner, V. E., *et al.*: Molecular determinant-based typing of KIR alleles and KIR ligands *Clin Immunol* (138): 274–281, 2011.
 - 32) Hong, H. A., Loubser, A. S., de Assis Rosa, D. *et al.*: killer-cell immunoglobulin-like receptor genotyping and HLA killer-cell immunoglobulin-like receptor-*liqana* identification by real-time polymerase chainreaction. *Tissue Antigens* (78): 185–194, 2011
 - 33) Chapman, T. L., Heikema, A. P., and Bjorkman, P. J.: The inhibitory receptor LIR-1 uses a common binding interaction to recognize class I MHC molecules and the viral homolog UL18 *Immunity* (11): 603–613, 1999.
 - 34) Chapman, T. L., Heikema, A. P., West, A. P., Jr., *et al.*: Crystal structure and ligand binding properties of the D1D2 region of the inhibitory receptor LIR-1 (ILT2) *Immunity* (13): 727–736, 2000.
 - 35) Willcox, B. E., Thomas, L. M., and Bjorkman, P. J.: Crystal structure of HLA-A2 bound to LIR-1, a host and viral major histocompatibility complex receptor *Nat Immunol* (4): 913–919, 2003.
 - 36) Shiroishi, M., Tsumoto, K., Amano, K., *et al.*: Human inhibitory receptors Ig-like transcript 2 (ILT2) and ILT4 compete with CD8 for MHC class I binding and bind preferentially to HLA-G *Proc Natl Acad Sci USA* (100): 8856–8861, 2003.
 - 37) Endo, S., Sakamoto, Y., Kobayashi, E., *et al.*: Regulation of cytotoxic T lymphocyte triggering by PIR-B on dendritic cells *Proc Natl Acad Sci USA* (105): 14515–14520, 2008.
 - 38) Feger, U., Tolosa, E., Huang, Y. H., *et al.*: HLA-G expression defines a novel regulatory T-cell subset present in human peripheral blood and sites of inflammation *Blood* (110): 568–577, 2007.
 - 39) Shiroishi, M., Kuroki, K., Ose, T., *et al.*: Efficient leukocyte Ig-like receptor signaling and crystal structure of disulfide-linked HLA-G dimer *J Biol Chem* (281): 10439–10447, 2006.
 - 40) Shiroishi, M., Kuroki, K., Rasubala, L., *et al.*: Structural basis for recognition of the nonclassical MHC molecule HLA-G by the leukocyte Ig-like receptor B2 (LILRB2/LIR2/ILT4/CD85d) *Proc Natl Acad Sci USA* (103): 16412–16417, 2006.
 - 41) Yang, Z., and Bjorkman, P. J.: Structure of UL18, a peptide-binding viral MHC mimic, bound to a host inhibitory receptor *Proc Natl*

- Acad Sci USA (105): 10095–10100, 2008.
- 42) Atwal JK, P.-G. J., Syken J, Stawicki S, Wu Y, Shatz C, Tessier-Lavigne M.: PirB is a functional receptor for myelin inhibitors of axonal regeneration. *Science* (322): 967–970,
 - 43) Kuroki, K., Tsuchiya, N., Shiroishi, M., *et al.*: Extensive polymorphisms of LILRB1 (ILT2, LIR1) and their association with HLA-DRB1 shared epitope negative rheumatoid arthritis *Hum Mol Genet* (14): 2469–2480, 2005.
 - 44) Barclay, A. N., and Hatherley, D.: The counter-balance theory for evolution and function of paired receptors *Immunity* (29): 675–678, 2008.
 - 45) Jones, D. C., Kosmoliaptsis, V., Apps, R., *et al.*: HLA class I allelic sequence and conformation regulate leukocyte Ig-like receptor binding *J Immunol* (186): 2990–2997, 2011.
 - 46) Borrego, F., Masilamani, M., Marusina, A. I., *et al.*: The CD94/NKG2 family of receptors: from molecules and cells to clinical relevance *Immunol Res* (35): 263–278, 2006.
 - 47) Obeidy, P., and Sharland, A. F.: NKG2D and its ligands *Int J Biochem Cell Biol* (41): 2364–2367, 2009.
 - 48) Kim, D. K., Kabat, J., Borrego, F., *et al.*: Human NKG2F is expressed and can associate with DAP12 *Mol Immunol* (41): 53–62, 2004.
 - 49) Petrie, E. J., Clements, C. S., Lin, J., *et al.*: CD94-NKG2A recognition of human leukocyte antigen (HLA)-E bound to an HLA class I leader sequence *J Exp Med* (205): 725–735, 2008.
 - 50) Kaiser, B. K., Pizarro, J. C., Kerns, J., *et al.*: Structural basis for NKG2A/CD94 recognition of HLA-E *Proc Natl Acad Sci USA* (105): 6696–6701, 2008.
 - 51) Miller, J. D., Weber, D. A., Ibegbu, C., *et al.*: Analysis of HLA-E peptide-binding specificity and contact residues in bound peptide required for recognition by CD94/NKG2 *J Immunol* (171): 1369–1375, 2003.
 - 52) Tomasec, P., Braud, V. M., Rickards, C., *et al.*: Surface expression of HLA-E, an inhibitor of natural killer cells, enhanced by human cytomegalovirus gpUL40 *Science* (287): 1031, 2000.
 - 53) Ulbrecht, M., Martinozzi, S., Grzeschik, M., *et al.*: Cutting edge: the human cytomegalovirus UL40 gene product contains a ligand for HLA-E and prevents NK cell-mediated lysis *J Immunol* (164): 5019–5022, 2000.
 - 54) Nattermann, J., Nischalke, H. D., Hofmeister, V., *et al.*: The HLA-A2 restricted T cell epitope HCV core 35–44 stabilizes HLA-E expression and inhibits cytolysis mediated by natural killer cells *Am J Patnol* (166): 443–453, 2005.
 - 55) Schleypen, J. S., Von Geldern, M., Weiss, E. H., *et al.*: Renal cell carcinoma-infiltrating natural killer cells express differential repertoires of activating and inhibitory receptors and are inhibited by specific HLA class I allotypes *Int J Cancer* (106): 905–912, 2003.
 - 56) Leavenworth, J. W., Schellack, C., Kim, H. J., *et al.*: Analysis of the cellular mechanism underlying inhibition of EAE after treatment with anti-NKG2A F(ab')₂ *Proc Natl Acad Sci USA* (107): 2562–2567, 2010.
 - 57) Godal, R., Bachanova, V., Gleason, M., *et al.*: Natural killer cell killing of acute myelogenous leukemia and acute lymphoblastic leukemia blasts by killer cell immunoglobulin-like receptor-negative natural killer cells after NKG2A and LIR-1 blockade *Biol Blood Marrow Transplant* (16): 612–621, 2010.

日本組織適合性学会 平成 22 年度 決算報告書

自 平成 22 年 4 月 1 日

至 平成 23 年 3 月 31 日

収入の部	予算(円)	決算(円)	差異(決算-予算)(円)
会 員 年 会 費	3,000,000	3,244,000	244,000
学 会 誌 広 告 費	1,000,000	510,000	-490,000
学 会 誌 販 売 等	100,000	65,734	-34,266
QCワークショップ	200,000	248,000	48,000
講 習 会 参 加 料	100,000	113,000	13,000
認 定 申 請 料	450,000	285,000	-165,000
払 戻 金	0	0	0
寄 附 息	0	24,965	24,965
利 息	8,000	1,788	-6,212
当 期 収 入 合 計	4,858,000	4,492,487	-365,513
前 年 度 繰 越 金	5,193,079	5,193,079	0
収 入 合 計	10,051,079	9,685,566	-365,513

支出の部	予算(円)	決算(円)	差異(決算-予算)(円)
大 会 援 助 金	1,000,000	0	-1,000,000
学 会 誌 作 成 費	3,000,000	2,499,421	-500,579
学 術 奨 励 賞 金	200,000	0	-200,000
QCワークショップ	200,000	102,610	-97,390
事 業 経 費	250,000	247,640	-2,360
実 技 研 修 委 託 費	50,000	0	-50,000
会 議 費	100,000	52,973	-47,027
事 務 局 費	700,000	585,000	-115,000
事 務 費	250,000	224,845	-25,155
当 期 支 出 合 計	5,750,000	3,712,489	-2,037,511
次 期 繰 越 金	4,643,100	5,973,077	1,329,977
支 出 合 計	10,393,100	9,685,566	-707,534
当 期 収 支 差 額	-892,000	779,998	1,671,998

(繰越内訳 振替口座: 2,725,680 円 普通預金: 1,577,868 円 現金: 61,675 円)

(繰越内訳 振替口座: 1,077,745 円(認定制度) 普通預金: 530,109 円(認定制度))

上記の日本組織適合性学会・平成 22 年度 決算報告書について、2011 年 8 月 24 日に赤座達也監事および佐治博夫監事による監査を受け、適正であったことを承認済みである。

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 adreno-medullin 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

編集後記執筆の依頼を頂き、さて、何号かと拝見したところで改めて確認する。そして... 間があって認識。もう 18 巻ではないか! 思えば猪子編集長の下、委員として新たに始まった学会誌編集のお手伝いは、徳永編集長へとバトンタッチされ、さらに高原編集長に受け継がれている今日まで続いている。おそらく、いや、絶対いちばん長い編集委員歴である。この間、科学・医学の進歩や世の厳しい流れの中で学会誌の発行に係われたことに感謝である。

さて、皆様ご承知の通り、学会誌にもいよいよ大きなウェーブがやってくる。それはオンライン化。現在、高原編集長、木村会長と共によりよき道を模索しているが、皆様のご意見を伺いつつ、また新たな扉を開くことができると希望が膨らんでいるところである。

成瀬 妙子

「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

2011 年 12 月 20 日発行 18 巻 3 号, 2011

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