

第 22 回日本組織適合性学会大会

抄録集

Contents

ご案内.....	5
プログラム.....	17
特別講演.....	37
シンポジウム.....	41
教育講演.....	51
軽食付きセミナー.....	57
学術奨励賞候補口演.....	61
一般口演発表.....	67
一般ポスター発表.....	81
索引.....	99

KYOWA KIRIN



G-CSF製剤 処方せん医薬品*
日本薬局方 フィルグラスチム(遺伝子組換え)注射液

薬価基準収載

グラーン[®]シリンジ

75・150・M300



※注意 - 医師等の処方せんにより使用すること

効能又は効果、用法及び用量、用法及び用量に関連する使用上の注意、禁忌を含む
使用上の注意等は製品添付文書をご覧ください。

製造販売元

[資料請求先]

協和発酵キリン株式会社

東京都千代田区大手町一丁目6番1号 〒100-8185

www.kksmile.com

2012年12月作成
®登録商標

第 22 回 日本組織適合性学会大会

The 22nd Annual Meeting of the Japanese Society for
Histocompatibility and Immunogenetics

HLA バリアと臨床：
葛藤から順応、そして応用へ

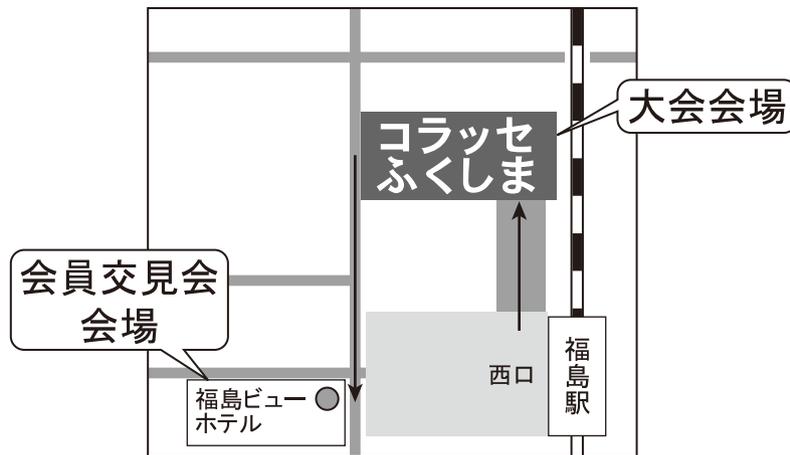


<http://www.hla2013.com/index.html>

大会長 大戸 齊 (福島県立医科大学 輸血・移植免疫学)
副大会長 後藤満一 (福島県立医科大学 臓器再生外科学)

会 期 2013年9月14日(土)～16日(月・祝)
会 場 コラッセふくしま (福島県産業振興センター)
〒960-8053 福島市三河南町 1-20

会場案内図



- 大会会場（コラッセふくしま）：福島駅西口より徒歩3分
- 会員交見会会場（福島ビューホテル）：大会会場より徒歩3分

会場図

3F



ご案内

【大会参加の皆様へ】

1. 参加手続きについて

●参加登録

◆当日参加登録は、コラッセふくしま 3 階「企画展示室」にて行います。

事前参加登録をされた方は受付の必要はありませんので、事前にお送りいたします参加証（名札）をご着用のうえ、そのまま会場へご入場ください。なお、参加証は大会ホームページより事前参加登録を行い、期限内に参加費を振り込まれた方へのみお送りします。

ただし、登録のみで参加費を振り込まれていない方は、事前参加登録扱いにはなりませんので、当日参加登録をお願いします。

●当日参加登録受付

コラッセふくしま 3 階 企画展示室

9月14日（土）9:00～17:00

9月15日（日）9:00～17:00

9月16日（月）9:00～14:00

●当日参加費

理事・評議員・非会員 12,000 円

会 員 10,000 円

学 生 6,000 円（学生証の提示が必要となります）

※現金のみのお取り扱いとなります。

●参加証

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ので、大会後も大切に保管してください。紛失の際の再発行はできませんのでご了承ください。

●抄録集

抄録集は、大会当日に配布します。所定の受付で『参加証』をご提示いただければ、抄録集をお渡し致します。なお、プログラム（一般演題を含む）は事前に第 22 回学会大会ホームページに掲載いたします。

●年度会費支払い、入会受付

日本組織適合性学会への入会手続きおよび年度会費の納付に関しましては、大会会場では行っておりません。

2. クローク

会場内にクロークを設けます。利用時間は下記のとおりです。貴重品やコンピュータは、お預かりできません。

9月14日(土): 4階 クローク 9:30～17:45

9月15日(日): 4階 クローク 9:30～18:00

9月16日(月): 4階 クローク 9:30～16:30

3. 会員交見会

日 時: 9月15日(日) 18:00～

会 場: 福島ビューホテル 3階 吾妻

参加費: 一般 3,000円 学生 2,000円

4. その他

- ・講演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。
- ・喫煙は所定の場所をお願いいたします。
- ・会員へのメッセージはすべて掲示板(3F企画展示室内)で行います。

【座長の皆様へ】

1. 特別講演・シンポジウム・教育講演・QCWS集会・セミナー

●座長受付

各セッション開始15分前に、講演会場内の右前方の「進行席」までお越してください。
なお、受付後は講演会場内の右前方に設けております「次座長席」にご着席ください。

●講演時間

講演・討論の時間について変更が生じた場合は、進行係にご指示ください。指示がない場合は以下のとおり、ベルでお知らせいたします。

ベル1回：講演時間終了2分前

ベル2回：講演時間終了

ベル3回：討論終了（講演者の持ち時間終了）

2. 一般口演発表

●座長受付

ご担当のセッション開始15分前に、講演会場内の右前方の「進行席」までお越してください。
なお、受付後は講演会場内の右前方に設けております「次座長席」にご着席ください。

●発表時間

発表・討論の時間は、発表7分、討論3分です。経過時間は、ベルでお知らせいたします。

ベル1回：発表時間終了2分前

ベル2回：発表時間終了

ベル3回：討論終了（発表者の持ち時間終了）

3. ポスター発表

●座長受付

ご担当のセッション開始15分前までに「ポスター受付」にお越してください。座長用のシールをお渡しいたします。

●発表時間

発表・討論の時間は、発表5分、討論3分です。

【演者の皆様へ】**1. 特別講演・シンポジウム・教育講演・QCWS 集会・セミナー****●講演方法**

パソコンによるプレゼンテーションとなります（会場には Windows（PowerPoint 2010）と Macintosh（PowerPoint 2011）を用意しております）。原則として、データ持込み（USB フラッシュメモリー）となります。

動画などの都合上、ご自身のノートパソコンをご持参される方は、必ず下記の【ノートパソコンを持ち込まれる際の留意事項】をお読みください。

※ただし、音声の出力には対応しておりません。

●講演者受付

発表データを USB フラッシュメモリーに保存の上、余裕を持って（発表 1 時間前まで）「スライド受付」までご持参ください。スライドはその場で試写し、ご確認いただきます。

ノートパソコンをご持参される方は、開始 30 分前にノートパソコン持参の上、「スライド受付」までお越しください。講演会場内の左前方に設けております「PC 接続席」で試写し、ご確認いただきます。

※持参される媒体およびファイルは、必ず事前にウイルスチェックを行ってください。

●講演時間

あらかじめご連絡いたしました時間をお願いいたします。経過時間は、ベルでお知らせいたします。

ベル 1 回：講演時間終了 2 分前

ベル 2 回：講演時間終了

ベル 3 回：討論終了（講演者の持ち時間終了）

【ノートパソコンを持ち込まれる際の留意事項】

- 1) 会場の液晶プロジェクターとお持込みのパソコンとの接続は、D-sub15 ピンとなります。Macintosh のノートパソコンでは付属のコネクターが必要な場合がありますので、お忘れなくご持参ください。
- 2) バッテリー切れに備え、必ず電源アダプターをご持参ください。
- 3) 発表中にスクリーンセーバーや省電力モードにならないよう、設定しておいてください。
- 4) 演台上には、ディスプレイとマウス、キーボードを用意しておりますので、ご自身で操作してください。

2. 一般口演発表**●発表方法**

パソコンによるプレゼンテーションとなります（会場には Windows（PowerPoint 2010）と Macintosh（PowerPoint 2011）を用意しております）。スライド原稿は、原則として事前登録となります。9 月上旬に学会大会事務局より「スライド送付依頼メール」を差し上げます。この「スライド送付依頼メール」に「演題番号」と「氏名」を明記したファイルを添付して（下記参照）、9 月 6 日（金）までに学会大会事務局へ返送下さい。やむをえない理由により期日までに事前登録できない場合は、必ず事務局へ E-mail または TEL でご連絡ください。

[学会大会事務局の E-mail: jshi22@fmu.ac.jp、TEL: 024-547-1539、和田まで]

【発表データ作成要領】

- 1) 発表データファイル名は【演題番号 - 氏名】としてください。
例：【001- 福島太郎】
- 2) アプリケーションソフトは Windows: PowerPoint 2003/2007/2010、Macintosh: PowerPoint 2004/2008/2011
- 3) フォントは文字化けを防ぐため下記のフォントを使用してください。
日本語：MS ゴシック、MSP ゴシック、MS 明朝、MSP 明朝
英語：Arial、Arial Black、Century、Century Gothic、Times New Roman
- 4) 音声出力には対応しておりません。また、動画も作動保証をいたしかねますので、ご了承ください。

●発表者受付

発表データは事前登録となっております。ただし、データの差し替えを希望される方は、USB フラッシュメモリーに保存の上、発表の 1 時間前までに「スライド受付」までご持参ください。
※持参される媒体およびファイルは、必ず事前にウイルスチェックを行ってください。

●発表時間

発表・討論の時間は、発表 7 分、討論 3 分です。経過時間は、ベルでお知らせいたします。時間厳守でお願いいたします。

ベル 1 回：発表時間終了 2 分前

ベル 2 回：発表時間終了

ベル 3 回：討論終了（講演者の持ち時間終了）

3. ポスター発表**●掲示期間**

できるだけ、9 月 14 日（土）～9 月 16 日（月）の 3 日間通して掲示してください。

●ポスター貼付、発表・討論、撤去時間

◆貼 付：9 月 14 日（土）10:00～15:00

※押しピンは各パネルにご用意いたしておりますのでご利用ください。

◆閲 覧：9 月 14 日（土）12:00～18:00

9 月 15 日（日）9:00～17:45

9 月 16 日（月）9:00～15:00

◆発表・討論：9 月 15 日（日）16:40～17:45

※プログラムの日程にしたがって、順番にご自身のポスター前で発表していただきますので、座長の指示に従ってください。

◆撤 去：9 月 16 日（月）15:00～16:00

※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。

●発表者受付

発表開始 15 分前までに、「ポスター受付」にお越しください。発表時にご自分のポスター前で待機下さい。

●発表時間

発表・討論の時間は、発表 5 分、討論 3 分です。

●掲示要項

- ◆パネルの左上に演題番号 (W30cm × H21cm) が貼付してありますので、所定のパネルに掲示してください。
- ◆ポスターの貼付に必要な押しピンは、各パネルに用意しています。
- ◆ポスターを掲示できるスペースは、およそ W90cm × H150cm です。ポスターの上部に、演題名、著者名および所属を記載してください。
- ◆発表者名の左に、○を付けてください。
- ◆発表内容は 2 m 程度離れた位置からでも読めるように、十分大きな文字を用いて作成してください。図・表もできるだけ大きなものにしてください。

【学術奨励賞候補口演】

一般演題に応募された中から、事前にエントリーされた方を対象に学術奨励賞候補口演を行います。特に優秀と認められた演題の筆頭演者に学術奨励賞が授与されます。

日 時：9 月 15 日（日）11:00～12:00

会 場：コラッセふくしま 4 階 多目的ホール

授 与：9 月 15 日（日）18:00 からの会員交見会にて選考結果を告知し授与式を執り行います。

応募者は全員会員交見会にご参加ください。

【認定 HLA 技術者講習会】（大会教育講演を兼ねる）

本講習会は、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方々を対象に実施されます。

大会参加者は自由に参加することができます。受講に関しましては、事前登録をしていただく必要はございません。

日 時：平成 25 年 9 月 14 日（土）10:00～12:00

会 場：第 22 回日本組織適合性学会大会会場

コラッセふくしま 4 階 多目的ホール

テキスト：会場でのテキストの販売はいたしません。学会ホームページに掲載されたテキストを、必要に応じて印刷し、ご持参ください。

受講証明書：認定制度に関わる受講証明書は、会場入口の受付にて受講者 1 人につき 1 枚を発行いたします。各自で所属、氏名を記入していただき、講習会終了時に回収致します。途中退出、中途入場の場合は受講証明書を発行できませんので、ご注意ください。

【認定制度指導者講習会】

第 22 回日本組織適合性学会大会中の下記の特別講演 I および II を含め、合計 6 企画から、4 企画以上の受講をもって、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と認めます。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もって受講証明といたします。

- 内 容：1) 特別講演 I：9 月 15 日（日）13:40～14:40
「iPS 細胞技術が拓く新しい医療」
- 2) 特別講演 II：9 月 16 日（月）12:00～13:00
「未処理 HLA 半合致造血細胞（ハプロ）移植の現状と問題点」
- 3) シンポジウム I：9 月 15 日（日）14:40～16:40
「免疫寛容を誘導する養子免疫療法：その基礎と臨床応用」
- 4) シンポジウム II：9 月 16 日（月）14:00～16:00
「造血細胞移植における組織適合性研究の新展開」
- 5) セミナー：9 月 15 日（日）12:00～13:00
「ゲノム研究と改訂倫理指針」
- 6) 教育講演（認定 HLA 検査技術者講習会を兼ねる）：9 月 14 日（土）10:00～12:00
- (1) 「さい帯血移植における HLA 適合性」
 - (2) 「アロ HLA 抗原に対する拒絶反応の基礎免疫学」
 - (3) 「臓器移植における HLA 抗体検査について」

【QCWS 集会】

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ご注意ください。

日 時：9 月 14 日（土）13:00～16:00

会 場：コラッセふくしま 4 階 多目的ホール

参加費：無料（集会参加には、学会参加証が必要となります。）

QCWS 参加証明書の発行が必要な方は、7 月 26 日（金）までに QCWS 集会参加（参加証明書発行）の申し込み（参加費：2,000 円）を事前に QCWS 事務局までお申し込みください。 QCWS 集会参加証は、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。 事前に申し込みされていない場合には QCWS 参加証明証を発行できませんので、ご注意ください。

- 1) タイピング結果解析 13:00～14:10
 - (1) Luminex（SSO 法）について
 - (2) イノリパ（SSO 法）について
 - (3) SSP 法について
 - (4) SBT 法について
 - (5) HLA タイピング結果の表記法

- 2) 抗体検査結果解析 14:10～15:10
- (1) FlowPRA法の検査状況の解析
 - (2) Lab Screenによる抗体検査
 - (3) WAK FlowおよびICFA法による抗体検査
 - (4) その他検査法およびクロスマッチ
- 3) 部門別解析及び結果評価 15:25～16:00
- ・参加部門での現状と結果評価（施設別評価）
 - (1) DNAタイピング
 - (2) 抗体検査
 - (3) 全血クロスマッチについて（追加発言）

【認定制度技術者・指導者筆記試験】

日 時：9月14日（土）16:00～17:00
 会 場：コラッセふくしま 4階 小会議室 403

【認定制度模擬試験】

日 時：9月14日（土）16:00～17:00
 会 場：コラッセふくしま 4階 多目的ホール

【認定制度面接試験】

日 時：9月14日（土）17:00～17:30
 会 場：コラッセふくしま 4階 小会議室 403

【認定書授与のご案内】

認定試験合格者ならびに更新者は9月15日（日）9:00までに受付付近の掲示板に貼り出します。
 認定書の授与は、15日の総会終了後（13:40頃）に「小会議室402（試験会場隣り）大会事務局」で行います。

【会議等日程】

・理事会	9月14日（土）8:30～10:00	コラッセふくしま	4階	中会議室 401
・評議員会	9月14日（土）19:00～20:00	コラッセふくしま	4階	中会議室 401
・QC部会	9月14日（土）12:00～13:00	コラッセふくしま	4階	小会議室 403
・QCWS集会	9月14日（土）13:00～16:00	コラッセふくしま	4階	多目的ホール
・認定制度委員会	9月14日（土）17:30～19:00	コラッセふくしま	4階	小会議室 403
・総 会	9月15日（日）13:00～13:40	コラッセふくしま	4階	多目的ホール
・将来構想委員会	9月16日（月）9:00～10:00	コラッセふくしま	4階	小会議室 403
・認定書授与	9月15日（日）13:40～13:50	コラッセふくしま	4階	小会議室 402

【企業展示】

日 時：9月14日（土）15:00～18:00

9月15日（日）9:00～18:00

9月16日（月）9:00～15:00

会 場：コラッセふくしま 3階 企画展示室

【交通・宿泊のご案内について】

- ・宿泊の斡旋は行いませんので、下記へ直接申し込んで下さい。

福島市旅館ホテル協同組合

TEL 024-522-9528（10:00～17:30）

URL <http://www.fukushima-yado.com>

- ・郡山市（福島駅より新幹線で15分）
- ・二本松市（福島駅よりJR東北本線で22分）
- ・仙台市（福島駅より新幹線で25分）
- ・福島空港からのタクシー（福島空港よりコラッセふくしままで約80分）

※事前予約に限り、2,500円で利用できます。

[予約申込み先] 福島空港構内タクシー協議会

TEL 0248-72-9009（月～金 9:00～17:00 祝祭日を除く）

※ご利用の前日までにご予約ください。

第 22 回日本組織適合性学会大会 日程表

9月14日(土)【第1日目】

8:30	9:00	10:00	11:00	12:00	13:00	14:00	15:00	16:00	17:00	17:30	18:00	19:00	20:00
多目的ホールA・B (4F)	教育講演 (認定HLA技術者講習会)	QCWS集会	認定制度 (模擬試験)	QC部会	認定制度 (本試験)	面接 試験	認定制度委員会	理事会	ポスター閲覧	ポスター閲覧	企業展示	企業展示	評議員会
小会議室403 (4F)													
中会議室401 (4F)													
企画展示室 (3F)													

9月15日(日)【第2日目】

8:30	9:00	9:55	10:00	11:00	12:00	13:00	13:40	14:40	16:40	17:45	18:00	19:00	20:00
多目的ホールA・B (4F)	大会最終挨拶	一般演題口演 & 学術奨励賞口演	軽食付きセミナー 徳永勝士先生 (座長: 大戸先生)	総会	特別講演 I 中内啓光先生 (座長: 西村先生)	シンポジウム I 免疫寛容を誘導する養子免疫 療法: その基礎と臨床応用 (モデレーター: 小林先生, 平山先生)	ポスター発表	ポスター閲覧	企業展示	企業展示	企業展示	会員交歓会 (福島ビューホテル・吾妻)	
企画展示室 (3F)													
ロビー													

9月16日(祝・月)【第3日目】

8:30	9:00	9:30	10:00	11:00	12:00	13:00	14:00	15:00	16:00	17:00	18:00	19:00	20:00
多目的ホールA・B (4F)	特別講演 II (スポンサー) 菊田敦先生 (座長: 小川先生)	一般演題口演	シンポジウム II 造血細胞移植における組織適合 性研究の新展開 (モデレーター: 森島先生, 一戸先生)	一般演題口演	特別講演 I 中内啓光先生 (座長: 西村先生)	シンポジウム I 免疫寛容を誘導する養子免疫 療法: その基礎と臨床応用 (モデレーター: 小林先生, 平山先生)	ポスター閲覧	企業展示	企業展示	企業展示	企業展示	企業展示	企業展示
小会議室403 (4F)	将来構想委員会												
企画展示室 (3F)													

第22回日本組織適合性学会 協賛企業一覧

本大会を開催するにあたり、下記の企業より本大会の趣旨にご賛同賜り、展示、ランチョンセミナー、協賛金などのご援助をいただきました。ここに、芳名を記して、深甚なる感謝の意を表します。

(五十音順)

アステラス製薬株式会社
アレクシオン ファーマ
株式会社 医学生物学研究所
医歯薬出版株式会社
Immucor GTI ダイアグノスティックス株式会社
イルミナ株式会社
公益財団法人 HLA 研究所
株式会社 エスアールエル
協和発酵キリン株式会社
久保田商事株式会社
サンセイ医機株式会社
CSL ベーリング株式会社
セルジーン株式会社
第一三共株式会社
中外製薬株式会社
帝人ファーマ株式会社
日本全薬工業株式会社
日本臓器製薬株式会社
日本ベクトン・ディッキンソン株式会社
ノバルティスファーマ株式会社
バイオテック株式会社
ベックマン・コールター株式会社
株式会社 ベリタス
丸善株式会社
ライフテクノロジーズジャパン株式会社
臨床検査薬卸協議会 福島支部
湧永製薬株式会社

2013年7月2日現在

プログラム

特別講演 I**9月15日(日) 13:40～14:40****座長** 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

- SL-1 iPS細胞技術が拓く新しい医療
 中内 啓光^{1,2)} ¹⁾東京大学医科学研究所幹細胞治療研究センター・幹細胞治療分野
²⁾JST/ERATO 中内幹細胞制御プロジェクト

特別講演 II (スポンサード・ランチ付き)**9月16日(月) 12:00～13:00****座長** 小川 一英 福島県立医科大学医学部 循環器・血液内科学

- SL-2 未処理 HLA 半合致造血細胞 (ハプロ) 移植の現状と問題点
 菊田 敦 福島県立医科大学附属病院臨床腫瘍センター小児腫瘍部門

シンポジウム I**9月15日(日) 14:40～16:40****「免疫寛容を誘導する養子免疫療法：その基礎と臨床応用」****座長** 小林 孝彰 名古屋大学大学院 移植免疫学
 平山 謙二 長崎大学熱帯医学研究所 環境医学部門

- S1-1 多能性幹細胞由来の樹状細胞による抗原選択的免疫制御
 千住 覚^{1,2)} ¹⁾熊本大学大学院生命科学研究部 免疫識別学分野
²⁾JST CREST
- S1-2 Treg による免疫抑制の基礎
 西川 博嘉 大阪大学免疫学フロンティア研究センター 実験免疫学
- S1-3 腎移植における免疫寛容導入の試み
 小山 一郎 東京女子医科大学 腎臓外科
- S1-4 生体肝移植における免疫寛容誘導の試み
 山下 健一郎 北海道大学大学院医学研究科・移植外科学講座

シンポジウム II**9月16日(月) 14:00～16:00****「造血細胞移植における組織適合性研究の新展開」****座長** 森島 泰雄 愛知県がんセンター研究所
 一戸 辰夫 広島大学原爆放射線医科学研究所 血液・腫瘍内科研究分野

- S2-1 造血細胞移植における組織適合性 UPDATE
 一戸 辰夫 広島大学原爆放射線医科学研究所 血液・腫瘍内科研究分野
- S2-2 同種造血幹細胞移植における HLA ハプロタイプの意義
 森島 聡子 藤田保健衛生大学医学部 血液内科学

- S2-3 造血細胞移植における非 HLA 遺伝子多型の臨床的意義
高見 昭良 金沢大学附属病院輸血部・血液内科
- S2-4 さい帯血移植における組織適合性
熱田 由子 名古屋大学大学院医学系研究科 造血細胞移植情報管理・生物統計学

教育講演（認定制度講習会）**9月14（土） 10:00～12:00**

座長 太田 正穂 信州大学医学部 法医学教室

- EL-1 さい帯血移植における HLA 適合性
一戸 辰夫^{1,2)} ¹⁾広島大学原爆放射線医科学研究所 放射線災害医療研究センター
血液・腫瘍内科研究分野
²⁾広島大学病院 血液内科
- EL-2 アロ HLA 抗原に対する拒絶反応の基礎免疫学
入江 厚 熊本大学大学院 生命科学研究部 免疫識別学分野
- EL-3 臓器移植における HLA 抗体検査について
石塚 敏 東京女子医科大学 中央検査部 移植関連検査室

17th QC ワークショップ集会**9月14日（土） 13:00～16:00****タイピング結果解析****13:00～14:10**

座長 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

- 1 Luminex（SSO 法）について
黒田 ゆかり 日本赤十字社 九州ブロック血液センター
- 2 イノリパ（SSO 法）について
安尾 美年子 東京女子医科大学 中央検査部 移植関連検査室
- 3 SSP 法について
藤井 明美 県立広島病院 臨床研究検査科
- 4 SBT 法について
重成 敦子 東海大学 医学部基礎医学系分子生命科学
- 5 HLA タイピング結果の表記法
橋口 裕樹 福岡赤十字病院 検査部 HLA検査室

抗体検査結果解析**14:10～15:10**

座長 中島 文明 日本赤十字社 中央血液研究所

- 1 FlowPRA 法の検査状況の解析
石塚 敏 東京女子医科大学 中央検査部 移植関連検査室

- 2 Lab Screen による抗体検査
 二神 貴臣 一般財団法人 HLA研究所
- 3 WAK Flow および ICFA 法による抗体検査
 高橋 大輔 日本赤十字社 北海道ブロック血液センター
- 4 その他検査法およびクロスマッチ
 中島 文明 日本赤十字社 中央血液研究所

部門別解析及び結果評価

15:25 ~ 16:00

座長 田中 秀則 日本赤十字社 中央血液研究所

- 1 DNA タイピング
 石井 博之 日本赤十字社 近畿ブロック血液センター
- 2 抗体検査
 高 陽淑 日本赤十字社 近畿ブロック血液センター
- 3 全血クロスマッチについて（追加発言）
 橋口 裕樹 福岡赤十字病院

軽食付きセミナー

9月15日（日） 12:00 ~ 13:00

座長 大戸 斉 福島県立医科大学 輸血・移植免疫学

- ES ゲノム研究と改訂倫理指針
 徳永 勝士 東京大学医学系研究科 人類遺伝学

会員研究発表（学術奨励賞候補口演）

学術奨励賞候補口演

9月15日（日） 11:00～12:00

座長 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
中島 文明 日赤血液事業本部 中央血液研究所 研究開発部

- A-1 造血幹細胞移植成績との関連性を示す遺伝要因特定のための HLA 遺伝子全領域の多型検出
○榊屋 安里¹⁾、鈴木 進悟¹⁾、尾崎 有紀¹⁾、森島 聡子²⁾、森島 泰雄³⁾、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) 藤田保健衛生大学医学部 血液内科学
3) 愛知県がんセンター研究所 疫学予防部
- A-2 HLA 遺伝子多型からみた日本人集団の混合的起源
○中岡 博史¹⁾、光永 滋樹²⁾、細道 一善¹⁾、猪子 英俊²⁾、井ノ上 逸朗¹⁾
1) 国立遺伝学研究所 総合遺伝研究系 人類遺伝研究部門
2) 東海大学医学部 基礎医学系 分子生命科学
- A-3 免疫細胞上の HLA-F の多様な発現様式
○下嶋 典子¹⁾、Ni Lee²⁾、勇井 克也³⁾、中西 真理³⁾、貝森 淳哉⁴⁾、矢澤 浩治⁴⁾、吉澤 淳⁵⁾、長谷川 淳⁶⁾、米田 龍生⁷⁾、森井 武志⁶⁾、吉田 克法⁷⁾、一戸 辰夫⁸⁾、高原 史郎⁴⁾、上本 伸二⁵⁾、喜多 英二¹⁾、羽竹 勝彦³⁾、Daniel E Geraghty²⁾、石谷 昭子³⁾
1) 奈良県立医科大学細菌学教室
2) Fred Hutchinson Cancer Research Center
3) 奈良県立医科大学 法医学教室
4) 大阪大学大学院医学系研究科 先端移植基盤医療学
5) 京都大学医学部 肝胆膵・移植外科
6) 奈良県立医科大学 内科学第二講座
7) 奈良県立医科大学 泌尿器科
8) 広島大学 原爆放射線医科学研究所 血液・腫瘍内科
- A-4 SS-SBT 法の開発 (1) : *HLA-DRB3/4/5* プライマーの開発と HLA 11 遺伝子座における PCR 条件の統一化
○尾崎 有紀¹⁾、鈴木 進悟¹⁾、重成 敦子¹⁾、榊屋 安里¹⁾、吉川 枝里¹⁾、岡 晃¹⁾、太田 正穂²⁾、光永 滋樹¹⁾、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) 信州大学医学部法医学教室

A-5 SS-SBT法の開発(2):次世代シーケンサーを用いたHLAアリル全長配列収集法の開発

○鈴木進悟¹⁾、尾崎有紀¹⁾、Swati Ranade²⁾、Jeff Quinn²⁾、Jason Chin²⁾、重成敦子¹⁾、
榊屋安里¹⁾、光永滋樹¹⁾、高橋直生³⁾、大崎研³⁾、太田正穂⁴⁾、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) Molecular Biology Applications, Pacific Biosciences
- 3) トミーデジタルバイオロジー株式会社、パシフィックバイオサイエンス事業部
- 4) 信州大学医学部法医学教室

A-6 補体C1qを用いたリンパ球クロスマッチ検査の検討

○石塚敏¹⁾、安尾美年子¹⁾、石田悠梨¹⁾、三浦ひとみ¹⁾、甲斐耕太郎²⁾、岩藤和広²⁾、
中島一朗²⁾、瀧之上昌平²⁾

- 1) 東京女子医科大学 中央検査部 移植関連検査室
- 2) 東京女子医科大学 腎臓病総合医療センター 腎臓外科

会員研究発表（口演）

口演 1 「免疫」

9 月 15 日（日） 10:00 ～ 11:00

座長 安波 道郎 長崎大学熱帯医学研究所 臨床感染症学分野
八幡 真人 Singapore Institute for Clinical Sciences

- O-1 リンパ組織の重度不全と炎症性大腸炎を自然発症する HLA-DR4 トランスジェニックマウスの解析
○入江 厚¹⁾、矢津田 旬二^{1,2)}、道端 弥生¹⁾、久保 多津子³⁾、今村 隆寿³⁾、竹田 直樹⁴⁾、
江藤 正俊²⁾、澁谷 功⁵⁾、十河 真司⁵⁾、西村 泰治¹⁾
1) 熊本大学大学院生命科学研究部免疫識別学分野
2) 熊本大学大学院生命科学研究部泌尿器科学分野
3) 熊本大学大学院生命科学研究部分子病理学分野
4) 熊本大学生命資源研究支援センター技術開発分野
5) 大塚製薬微生物研究所
- O-2 腫瘍抗原を包埋した pH 応答性高分子修飾リポソームの作製とがん免疫誘導への応用
○弓場 英司、坂野 貴宣、原田 敦史、河野 健司
大阪府立大学大学院 工学研究科 応用化学分野
- O-3 新生児 B 型肝炎ワクチン応答に及ぼす HLA の効果
○安波 道郎¹⁾、宮原 麗子¹⁾、中村 仁美¹⁾、吉田 レイミント¹⁾、高橋 健介¹⁾、
ヴ・ディン・ティエム²⁾、レ・フー・トー³⁾、ダン・ドック・アーイン²⁾、
森内 浩幸⁴⁾、有吉 紅也¹⁾
1) 長崎大学・熱帯医学研究所
2) ベトナム国立衛生疫学研究所
3) ベトナム社会主義共和国カンホワ県保健局
4) 長崎大学・医歯薬総合研究科
- O-4 正常肝における HLA クラス I 発現とナチュラルキラー（NK）細胞のレパトワ形成
Zhe Shao¹⁾、Cecilia Li Wei Chia¹⁾、飯田 真岐²⁾、辻本 志朗²⁾、Kang Hoe Lee³⁾、
Antonio Bertolotti¹⁾、八幡 信代¹⁾、○八幡 真人¹⁾
1) Infection and Immunity Programme, Singapore Institute for Clinical Sciences
2) 横須賀市立うわまち病院 病理検査科
3) Asian Center for Liver Diseases and Transplantation, Gleneagles Hospital, Singapore
- O-5 Analysis of HLA-DQ protein and peptide interaction to understand autoimmune mechanism of narcolepsy
○Sophia Hsuan Jung Chen、宮寺 浩子、徳永 勝士
東京大学大学院 医学系研究科 国際保健学専攻

- O-6 Analysis of HLA-DR9 protein and peptide interaction to elucidate the mechanism of type 1 diabetes in Japanese
○Cindy Chia-Jung Chen、宮寺 浩子、徳永 勝士
東京大学医学系研究科人類遺伝学分野

口演2「技術・方法」

9月16日(月) 10:00～11:00

座長 光永 滋樹 東海大学医学部基礎医学系分子生命科学
橋口 裕樹 福岡赤十字病院 検査部

- O-7 次世代シーケンサーによる骨髄ドナー登録者の HLA タイピング法の開発 (I)
○中島 文明¹⁾、清水 まり恵¹⁾、細道 一善²⁾、井ノ上 逸朗²⁾、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) 国立遺伝学研究所総合遺伝研究系人類遺伝研究部門
- O-8 次世代シーケンサーによる骨髄ドナー登録者の HLA タイピング法の開発 (II)
○細道 一善¹⁾、中岡 博史¹⁾、清水 まり恵²⁾、中島 文明²⁾、井ノ上 逸朗¹⁾
1) 国立遺伝学研究所 総合遺伝研究系 人類遺伝研究部門
2) 日本赤十字社 血液事業本部 中央血液研究所
- O-9 SS-SBT 法の開発 (3) : 実用化を目指した簡略化や迅速化に関する研究
○椎名 隆¹⁾、尾崎 有紀¹⁾、鈴木 進悟¹⁾、重成 敦子¹⁾、榊屋 安里¹⁾、吉川 枝里¹⁾、岡 晃¹⁾、
太田 正穂²⁾、光永 滋樹¹⁾、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) 信州大学医学部法医学教室
- O-10 新規 HLA アリルの抗体固定ビーズにおける抗原反応性の推定解析
○中村 淳子、中島 文明、清水 まり恵、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
- O-11 抗 HLA モノクローナル抗体による single antigen 試薬の偽陽性の解析
○宮崎 孔、高橋 大輔、松林 圭二、佐藤 進一郎、加藤 俊明、池田 久實、高本 滋
日本赤十字社北海道ブロック血液センター
- O-12 改良 ICFA 試薬の性能検証
○中島 文明¹⁾、直原 寛²⁾、川井 信太郎²⁾、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) 湧永製薬株式会社 試薬診断薬事業部

口演 3 「臓器移植・疾患」

9 月 16 日 (月) 11:00 ~ 12:00

座長 湯沢 賢治 国立病院機構水戸医療センター 移植外科
高 陽淑 日赤近畿ブロック血液センター 検査三課

- O-13 サプリメント SAB と従来 SAB に対する HLA 抗体反応性の比較検討
○堀見 孔星^{1,3)}、黒木 聖久²⁾、坂本 慎太郎²⁾、平松 真裕美²⁾、渡井 至彦²⁾、松岡 裕¹⁾、
打田 和治¹⁾、赤座 達也²⁾、小林 孝彰³⁾
1) 愛知医科大学 臓器移植外科学
2) 名古屋第二赤十字病院 組織適合検査室・移植外科
3) 名古屋大学大学院医学系研究科 移植免疫学
- O-14 小児生体肝移植後の免疫寛容の成立に影響を与える臨床的因子
○小柴 貴明
福島県立医科大学 災害医療支援講座
- O-15 C 型慢性肝炎の抗ウイルス治療効果と *KIR*、*HLA*、*IL28B* 遺伝子多型の関連
○梅村 武司¹⁾、勝山 善彦²⁾、山崎 麻美¹⁾、赤羽 由紀¹⁾、野沢 佑一¹⁾、田中 榮司¹⁾、太田 正穂³⁾
1) 信州大学医学部消化器内科
2) 信州大学医学部附属病院薬剤部
3) 信州大学医学部法医学
- O-16 濃厚血小板製剤におけるマイクロ RNA 発現プロファイルの経時的変化
○長井 一浩¹⁾、佐々木 大介²⁾、藤井 実³⁾、寺澤 崇³⁾、柳原 克紀²⁾、関根 一郎³⁾、上平 憲⁴⁾、
宮崎 泰司^{1,5)}
1) 長崎大学病院細胞療法部
2) 長崎大学病院検査部
3) 長崎県赤十字血液センター
4) 長崎市立市民病院
5) 長崎大学大学院医歯薬学総合研究科血液内科学
- O-17 過去 5 年間の新生児同種免疫性血小板減少症 (NAIT) の全国集計調査
○小林 洋紀、永守 拓哉、岡崎 晃士、田原 綾乃、小山 邦子、瀬戸 勝也、東 史啓、森田 庄治、
峰岸 清、南 陸彦
日本赤十字社 関東甲信越ブロック血液センター
- O-18 HLA 抗体の関与が示唆された NAITP の双生児例
○山岡 学¹⁾、大西 修司¹⁾、阿部 操¹⁾、山本 茉美¹⁾、寺嶋 由香利¹⁾、井上 まどか¹⁾、石井 一慶¹⁾、
野村 昌作¹⁾、峰 研治²⁾、河崎 裕英²⁾
1) 関西医科大学附属枚方病院 輸血・細胞療法部
2) 関西医科大学附属枚方病院 小児科

口演 4 「造血幹細胞移植」

9 月 16 日 (月) 13:00 ~ 14:00

座長 森島 聡子 藤田保健衛生大学医学部 血液内科学
石川 善英 日赤血液事業本部 中央血液研究所 研究開発部

- O-19 HLA ハプロタイプは高確率で推定できる
○池田 奈未¹⁾、小島 裕人¹⁾、西川 美年子¹⁾、二神 貴臣¹⁾、辻野 貴史¹⁾、林 晃司¹⁾、楠木 靖史¹⁾、藤井 直樹¹⁾、末上 伸二¹⁾、宮崎 有紀¹⁾、小川 公明²⁾、赤座 達也¹⁾、佐治 博夫¹⁾
1) 公益財団法人 HLA 研究所
2) NPO 法人 白血病研究基金を育てる会
- O-20 造血幹細胞移植における sHLA-G と IL-10 の意義
○野村 昌作^{1,2)}、石井 一慶^{1,2)}、山岡 学²⁾、阿部 操²⁾、伊藤 量基¹⁾
1) 関西医科大学 第一内科
2) 関西医科大学 輸血部
- O-21 HLA の NIMA (Non-inherited maternal antigen) 適合性は臍帯血移植成績に影響するのか
○屋部 登志雄¹⁾、東 史啓¹⁾、小野 あいこ¹⁾、大原 裕子¹⁾、安島 潤¹⁾、橋本 正美¹⁾、柏瀬 貢一¹⁾、小川 篤子²⁾、鈴木 雅治¹⁾、内川 誠^{1,3)}、高梨 美乃子³⁾、佐竹 正博^{1,3)}、森島 泰雄⁴⁾、南 陸彦¹⁾
1) 日本赤十字社関東甲信越ブロック血液センター
2) 日本赤十字社中央骨髄データセンター
3) 日本赤十字社中央血液研究所
4) 愛知県がんセンター研究所
- O-22 HLA-DP、DQ 抗体陽性 (DSA) 患者に対する臍帯血移植
○佐藤 壯¹⁾、佐藤 蘭子¹⁾、小林 直樹²⁾
1) 札幌北楡病院臨床検査科
2) 札幌北楡病院血液内科
- O-23 10/10 matched HSCT における HLA-DPB1 disparity の検討
○佐藤 壯¹⁾、佐藤 蘭子¹⁾、小林 直樹²⁾、小林 良二³⁾
1) 札幌北楡病院臨床検査科
2) 札幌北楡病院血液内科
3) 札幌北楡病院小児思春期科
- O-24 HLA 半合致移植後の不適合 HLA 喪失に起因する再発に対して、別の半合致ドナーから再移植を施行した小児急性リンパ性白血病の 1 例
○佐野 秀樹¹⁾、望月 一弘¹⁾、赤井 畑 美津子¹⁾、小林 正悟¹⁾、細矢 光亮¹⁾、小野 智²⁾、大戸 齊²⁾、菊田 敦³⁾
1) 福島県立医科大学小児科
2) 福島県立医科大学輸血移植免疫部
3) 福島県立医科大学附属病院臨床腫瘍センター小児腫瘍部門

会員研究発表（ポスター）

ポスター

9月15日（日） 16:40～17:45

ポスター 1「技術・方法」

座長 宮崎 孔 日赤北海道ブロック血液センター 品質部検査一課

- P-1 骨髄ドナー登録者から検出したハプロタイプ特異的なイントロン部位の新たな置換について
○清水 まり恵¹⁾、中島 文明¹⁾、中村 淳子¹⁾、柏瀬 貢一²⁾、石井 博之³⁾、田中 秀則¹⁾、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) 関東甲信越ブロック血液センター
3) 近畿ブロック血液センター
- P-2 当施設において検出された HLA New allele—抗原型・遺伝・ハプロタイプ—
○黒田 ゆかり、中村 仁美、中山 みゆき、田原 大志、山口 恵津子、井上 純子、永吉 裕二、中村 功、久田 正直、清川 博之
日本赤十字社九州ブロック血液センター
- P-3 HLA 抗体検査用試薬 WAK-MR と SingleAntigen の判定不一致についての検討
○石川 亜希、宮城 徹、礪波 薫、赤堀 ゆきこ、武田 直也、柏瀬 貢一、内川 誠、南陸彦
日本赤十字社関東甲信越ブロック血液センター
- P-4 プロトコルを改変した ICFA 法による Nak^a 抗体の検出
○宮崎 孔、松林 圭二、佐藤 進一郎、加藤 俊明、池田 久實、高本 滋
日本赤十字社北海道ブロック血液センター
- P-5 当院における脳死・献腎移植待機患者への検査の取り組み
○金本人美¹⁾、橋口 裕樹¹⁾、宗像 幹男¹⁾、本山 健太郎²⁾、寺坂 禮治²⁾
1) 福岡赤十字病院 検査部 移植・輸血検査課
2) 福岡赤十字病院 移植外科

ポスター2「疾患」

座長 宮寺 浩子 東京大学医学系研究科人類遺伝学

- P-6 *BTNL2* は *HLA-DRB1* からは独立して関節リウマチ発症リスクを付与する
○奥平 裕子¹⁾、光永 滋樹¹⁾、細道 一善²⁾、中岡 博史²⁾、井ノ上 逸朗²⁾、柏瀬 貢一³⁾、椎名 隆¹⁾、猪子 英俊¹⁾
1) 東海大学医学部 分子生命科学
2) 国立遺伝学研究所 人類遺伝研究部門
3) 関東甲信越ブロック血液センター 検査部
- P-7 SS-SBT 法による AIH および PBC 疾患感受性遺伝子 *HLA-DRB1*、*-DQB1* の遺伝子タイピング
○梅村 武司¹⁾、勝山 善彦²⁾、山崎 麻美¹⁾、赤羽 由紀¹⁾、田中 榮司¹⁾、鈴木 進悟⁴⁾、尾崎 有紀⁴⁾、椎名 隆⁴⁾、猪子 英俊⁴⁾、太田 正穂³⁾
1) 信州大学医学部消化器内科
2) 信州大学医学部附属病院薬剤部
3) 信州大学医学部法医学
4) 東海大学医学部分子生命学
- P-8 原爆被爆者における放射線関連結腸直腸がんリスクに対する *CD14* と *IL18* 遺伝子多型の影響
○林 奉権¹⁾、John Colagne²⁾、胡 軼群¹⁾、吉田 健吾¹⁾、京泉 誠之¹⁾、梶村 順子¹⁾、楠 洋一郎¹⁾、中地 敬¹⁾
1) (公財) 放射線影響研究所 放射線生物学 / 分子疫学部
2) (公財) 放射線影響研究所 統計部
- P-9 住血吸虫性肝疾患と HLA との関連に関するメタ解析
○平山 謙二¹⁾、Huy Nguyen Tien¹⁾、ハマダ モハメッド²⁾、サモラ ジャビエル³⁾
1) 長崎大学熱帯医学研究所、グローバル COE プログラム、免疫遺伝
2) カイロ大学、理学部、動物学
3) スペイン ハモン・カハール病院、医科学情報解析部門
- P-10 ナルコレプシーと *HLA-DQB1*06:01* および *DQB1*03:02* との関連
○宮川 卓¹⁾、豊田 裕美¹⁾、平高 明音¹⁾、小島 裕人²⁾、二神 貴臣²⁾、Seik Soon Khor¹⁾、山崎 茉莉亜¹⁾、佐治 博夫²⁾、本多 裕³⁾、本多 真^{3,4)}、徳永 勝士¹⁾
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) 公益財団法人 HLA 研究所
3) 公益財団法人神経研究所附属睡眠学センター
4) 東京都医学総合研究所精神行動医学研究分野

- P-11 Expression of recombinant HLA-A*31:01 and mutant alleles to determine interaction of carbamazepine with HLA-A
 ○Azzaya Enkhbayar¹⁾、平山 令明²⁾、蒔田 泰誠³⁾、大関 健志³⁾、宮寺 浩子¹⁾、徳永 勝士¹⁾
 1) Department of Human Genetics, Graduate school of Medicine, University of Tokyo
 2) Basic Medical Science and Molecular Medicine, Tokai University School of Medicine
 3) Research Group for Pharmacogenomics, RIKEN Center for Genomic Medicine

ポスター 3 「臓器移植」

座長 安尾 美年子 東京女子医科大学 中央検査部 移植関連検査室

- P-12 補体非結合性 HLA 抗体を検出する AHG-LCT についての検討
 ○安尾 美年子¹⁾、石塚 敏¹⁾、石田 悠梨¹⁾、中島 一郎²⁾、瀧之上 昌平²⁾
 1) 東京女子医科大学 中央検査部 移植関連検査室
 2) 東京女子医科大学 腎臓病総合医療センター 腎臓外科
- P-13 C locus 陽性でリツキサン使用を考慮した ABO 血液型一致生体腎移植の 2 例
 ○盛 和行¹⁾、對馬 優子²⁾、畠山 真吾³⁾、米山 高弘¹⁾、古家 琢也¹⁾、橋本 安弘³⁾、藤田 雄⁴⁾、村上 礼一⁴⁾、鳴海 俊治^{3,5)}、大山 力^{1,3)}
 1) 弘前大学大学院医学研究科泌尿器科学講座
 2) 弘前大学大学院医学研究科社会医学講座
 3) 弘前大学大学院医学研究科先進移植再生医学講座
 4) 弘前大学大学院医学研究科循環呼吸腎臓内科学講座
 5) 名古屋第二赤十字病院 移植外科
- P-14 移植腎早期廃絶時の HLA 抗体の産生について
 ○酒巻 建夫¹⁾、岡村 康子¹⁾、石川 政志¹⁾、川畑 詠子¹⁾、松本 育子²⁾、丸山 通広²⁾、坪 尚武²⁾、北村 博司³⁾
 1) 国立病院機構千葉東病院臨床検査科
 2) 国立病院機構千葉東病院外科
 3) 国立病院機構千葉東病院病理
- P-15 抗 HLA-DR 抗体は補体制御因子の発現を減少させ、補体障害を増強させる
 ○岩崎 研太¹⁾、荊 萍¹⁾、中島 文明²⁾、三輪 祐子¹⁾、羽根田 正隆¹⁾、小林 孝彰¹⁾
 1) 名古屋大学大学院医学系研究科移植免疫学寄附講座
 2) 日本赤十字血液事業本部

- P-16 血小板輸血不応を認めた生体肝移植レシピエント症例の経験
 ○見城 明¹⁾、佐藤 直哉¹⁾、佐藤 哲¹⁾、芳賀 淳一郎¹⁾、穴澤 貴行¹⁾、木村 隆¹⁾、土屋 貴男¹⁾、
 齋藤 拓朗¹⁾、安田 広康²⁾、川畑 絹代²⁾、大戸 斉²⁾、後藤 満一¹⁾
 1) 福島県立医科大学医学部 臓器再生外科学講座
 2) 福島県立医科大学医学部 輸血・移植免疫学講座

ポスター 4「造血幹細胞移植」

座長 佐藤 壯 札幌北榆病院 臨床検査科

- P-17 日本臓器移植ネットワーク HLA 検査施設におけるクロスマッチと HLA 検査法の施設間の違い
 に関して—アンケート結果の集計—
 ○西村 憲二、橋本 光男、木下 朋子、川村 正隆、青木 克憲、上田 倫央、中澤 成晃、
 米本 佐代子、奥野 綾子、佐伯 みずほ、林 大祐、平井 利明、岸川 英史
 兵庫県立西宮病院
- P-18 親子間で GVH 方向適合のドナーが得られる確率が高い
 ○小島 裕人¹⁾、池田 奈未¹⁾、西川 美年子¹⁾、二神 貴臣¹⁾、辻野 貴史¹⁾、林 晃司¹⁾、楠木 靖史¹⁾、
 藤井 直樹¹⁾、末上 伸二¹⁾、宮崎 有紀¹⁾、小川 公明²⁾、赤座 達也¹⁾、佐治 博夫¹⁾
 1) 公益財団法人 HLA 研究所
 2) NPO 法人 白血病研究基金を育てる会
- P-19 札幌北榆病院における造血細胞移植患者に対する抗 HLA 抗体検査の現状と課題
 ○佐藤 壯¹⁾、佐藤 蘭子¹⁾、小林 直樹²⁾、小林 良二³⁾
 1) 札幌北榆病院臨床検査科
 2) 札幌北榆病院血液内科
 3) 札幌北榆病院小児思春期科
- P-20 臍帯血移植のドナーと患者の HLA 型における IPA (Inherited paternal antigen) 共有が移植成績
 へ及ぼす影響
 ○小野 あいこ¹⁾、屋部 登志雄¹⁾、東 史啓¹⁾、大原 裕子¹⁾、安島 潤¹⁾、橋本 正美¹⁾、柏瀬 貢一¹⁾、
 鈴木 雅治¹⁾、内川 誠¹⁾、高梨 美乃子²⁾、佐竹 正博¹⁾、森島 泰雄³⁾、南 陸彦¹⁾
 1) 日本赤十字社関東甲信越ブロック血液センター
 2) 日本赤十字社中央血液研究所
 3) 愛知県がんセンター研究所
- P-21 HLA 適合 ABO 不適合血小板輸血後の溶血性副作用が疑われた一例
 ○品川 篤司^{1,2)}、大内 崇徳²⁾、小山田 和子²⁾、江尻 裕子²⁾、松田 佳之²⁾
 1) (株) 日立製作所 日立総合病院 内科
 2) (株) 日立製作所 日立総合病院 輸血センター

ポスター 5 「HLA/HPA/HNA」

座長 柏瀬 貢一 日赤関東甲信越ブロック血液センター 検査三課

- P-22 enhanced-LCT 法陰性低力価 HLA 抗体による血小板輸血不応
○曳地理絵¹⁾、安田広康¹⁾、川畑絹代¹⁾、黒須由美子¹⁾、赤井畑美津子²⁾、大戸齊¹⁾
1) 福島県立医科大学附属病院 輸血・移植免疫部
2) 福島県立医科大学附属病院 小児科
- P-23 HLA 不適合による NAITP と考えられた Wiskott-Aldrich 症候群例
○山岡学¹⁾、大西修司¹⁾、阿部操¹⁾、山本茉美¹⁾、寺嶋由香利¹⁾、井上まどか¹⁾、石井一慶¹⁾、野村昌作¹⁾、峰研治²⁾、河崎裕英²⁾
1) 関西医科大学附属枚方病院 輸血・細胞療法部
2) 関西医科大学附属枚方病院 小児科
- P-24 頻回血小板輸血患者における抗 HPA-15 抗体の検出
○松橋美佳¹⁾、津野寛和¹⁾、柏瀬貢一²⁾、岡崎仁¹⁾
1) 東京大学医学部附属病院輸血部
2) 日本赤十字社関東甲信越ブロック血液センター
- P-25 HPA-15b 抗体による新生児同種免疫性血小板減少症
○峯佳子^{1,2)}、井手大輔²⁾、加藤祐子²⁾、金光靖²⁾、芦田隆司^{2,3)}、松村到^{2,3)}、八木秀男⁴⁾、椿和央⁴⁾、高陽淑⁵⁾、尼岸悦子⁵⁾、石井博之⁵⁾、松橋美佳⁶⁾、津野寛和⁶⁾
1) 近畿大学医学部附属病院中央臨床検査部
2) 近畿大学医学部附属病院輸血・細胞治療センター
3) 近畿大学医学部血液・膠原病内科
4) 近畿大学医学部奈良病院血液内科
5) 日本赤十字社近畿ブロック血液センター
6) 東京大学医学部附属病院輸血部
- P-26 HNA-1 null の母親からの移行抗体により発症した同種免疫性新生児好中球減少症の 1 例
○万木紀美子¹⁾、平位秀世¹⁾、奥村保子²⁾、木原美奈子²⁾、菱田理恵¹⁾、丹羽紀実¹⁾、吉岡聡¹⁾、三浦康生¹⁾、前川平¹⁾
1) 京都大学医学部附属病院輸血細胞治療部
2) 京都第一赤十字病院 新生児科

ポスター 6 「動物 MHC」

座長 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

- P-27 移植研究のためのカニクイザル MHC 遺伝子における次世代シーケンサーを用いた DNA タイピング法の開発
山田 幸穂¹⁾、田中 景子²⁾、岩谷 千鶴³⁾、土屋 英明³⁾、伊藤 靖⁴⁾、米田 公生¹⁾、山中 久¹⁾、中川 博司¹⁾、太田 正穂⁵⁾、猪子 英俊²⁾、小笠原 一誠⁴⁾、○椎名 隆²⁾
1) 株式会社イナリサーチ
2) 東海大学医学部基礎医学系分子生命科学
3) 滋賀医科大学動物生命科学研究センター
4) 滋賀医科大学病理学講座
5) 信州大学医学部法医学講座
- P-28 旧世界ザルにおける *ULBP2/RAET1H* 遺伝子の種特異的多様性
○成瀬 妙子¹⁾、森 一泰²⁾、明里 宏文³⁾、俣野 哲朗²⁾、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分野
2) 国立感染研究所 エイズ研究センター
3) 京都大学 霊長類研究所
- P-29 ブタ脂肪由来間葉系幹細胞の MHC Class I・II の発現と免疫調節機能
○稲永 由紀子¹⁾、岩崎 研太¹⁾、安藤 麻子²⁾、大西 彰³⁾、丸山 彰一¹⁾、小林 孝彰¹⁾
1) 名古屋大学医学部
2) 東海大学
3) 独立行政法人農業生物資源研究所
- P-30 超小型実験用ブタの MHC ハプロタイプと生時および 50 日齢の体重との関連性
○安藤 麻子¹⁾、今枝 紀明²⁾、上野 景子³⁾、金子 直樹³⁾、大島 志乃⁴⁾、宮本 あすか⁴⁾、河田 寿子⁵⁾、高須 正規²⁾、猪子 英俊¹⁾、北川 均²⁾
1) 東海大学医学部基礎医学系分子生命科学
2) 岐阜大学応用生物科学部獣医学講座
3) 富士マイクラ株式会社
4) 東海大学医学部基礎医学系生体防御学
5) 東海大学伊勢原研究推進部教育研究支援センター
- P-31 東アジアにおける在来牛のウシ MHC クラス II 遺伝子の多様性解析
○竹嶋 伸之輔¹⁾、宮坂 卓¹⁾、Meripet Polat¹⁾、菊谷 真理¹⁾、Marvin A. Villanueva²⁾、Claro N. Mingala²⁾、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) フィリピンカラバオセンター

抄 録 集

特別講演

特別講演 I

SL-1

iPS 細胞技術が拓く新しい医療

○中内 啓光^{1,2)}

1) 東京大学医科学研究所幹細胞治療研究センター・幹細胞治療分野

2) JST/ERATO 中内幹細胞制御プロジェクト

21世紀の新しい医療として注目されている再生医療の成功の鍵を握るのが幹細胞である。代表的な多能性幹細胞である ES 細胞は試験管内での増殖能でも、また多分化能の点でも最も高いポテンシャルを持つ幹細胞であるが、受精後 1 週間程度の胚を利用して作製するため患者から ES 細胞を作ることは難しく、倫理的な問題も伴う。ところが最近 iPS 細胞作製技術が確立され、患者由来の多能性幹細胞を容易に造り出すことが可能になった。iPS 細胞はヒト細胞の新しいソースとして創薬や毒性試験に利用できるだけでなく、献血に代わる血液製剤の供給源として、あるいは遺伝子矯正治療や若返りさせた抗原特異的 T 細胞による新しい免疫療法 (Nishimura *et al. Cell Stem Cell.* 2013) といった、全く新しい遺伝子・細胞治療を可能にする。さらに我々は心臓や膵臓といった実質臓器の再生を目指し、動物個体内で iPS 細胞由来の臓器を作出することを考えた。既にラット iPS 細胞由来の膵臓をマウス個体内に作成することに成功しているが (Kobayashi *et al. Cell.* 2010)、小型動物で示された原理がブタのような大型動物でも適応できるかを検証するため、遺伝子導入と体細胞核移植により膵臓欠損ブタを作成し、蛍光遺伝子トランスジェニックブタの胚細胞を移入して胚盤胞補完を行ったところ、胚細胞由来の膵臓を持ったブタが誕生し、正常に生育することを見出した (Matsunari *et al. PNAS.* 2013)。これらの結果は臓器発生の機構を理解するための新たな方法論を提供するとともに、将来的に異種動物個体内でヒト iPS 細胞由来の臓器を再生するといった、全く新しい再生医療技術の開発に貢献するものと期待される。

特別講演 II (スポンサード・ランチ付き)

SL-2

未処理 HLA 半合致造血細胞 (ハプロ) 移植の現状と問題点

○菊田 敦¹⁾、佐野 秀樹²⁾、大戸 齊³⁾

1) 福島県立医科大学附属病院臨床腫瘍センター小児腫瘍部門

2) 福島県立医科大学小児科学講座

3) 福島県立医科大学輸血・移植免疫学講座

はじめに：同種造血細胞移植が必要な病態において適切なドナーが得られないことは、現在でも重要な課題である。HLA 不適合血縁者をドナーとすることが可能であれば、ドナー選択の可能性は格段に向上し、ほとんど全てのレシピエントにドナーを見出すことが可能であると考えられる。また、HLA 不適合に起因する同種免疫を介した抗腫瘍効果 (graft-versus-tumor effect : GVT 効果) も期待され、HLA の不適合度が多いほど、急性 GVHD の頻度は増加するが再発は少なくなることが知られている。しかし、一方で HLA 不適合移植は生着不全、重症 GVHD の増加および移植関連合併症による早期死亡が大きな問題であることもよく知られている事実である。この講演ではハプロ移植の背景、GVHD 予防法の開発、福島県立医大における後方視的解析および難治性白血病に対するハプロ移植の臨床導入の可能性について述べる。ここでは HLA 半合致移植の定義を HLA-A、-B、-C、-DR 抗原が GVHD 方向に 2 抗原 (アレル型または血清型) 以上の不適合がある場合とする。

背景：ハプロ移植の利点はいつでも、適切な時期に、確実にドナーが得られることであり、両親、同胞、おじ、おば、祖父母、子供がドナー候補となり、代替ドナーソースとしての意義は大きいと考えられる。また、HLA の相違を介した GVT 効果が報告されており、強力は細胞免疫療法としての可能性が期待される。一方で、生着不全、致命的 GVHD および移植後合併症による早期死亡が多く、HLA 一致または 1 抗原不一致移植と比べて、治療成績は極めて不良であったため、通常は T 細胞未処理の HLA 半合致移植は行われてこなかった。これらの問題を克服するために免疫磁気ビーズを用いて T 細胞を体外除去し、さらに抗ヒト T リンパ球免疫グロブリン (ATG) を併用する方法が欧米で開発され、GVHD の頻度は低下したが、生着不全が多く、移植後の免疫再構築が不良であり、感染症による死亡率が高く、再発も多いことが問題となった。そこで、さらに純化した、大量の CD34 細胞を移植する試みや、移植後に大量シクロホスファミドを投与する試みが報告されている。

福島医大におけるハプロ移植：私達は前処置に ATG を併用し、GVHD 予防法として tacrolimus (TAC)、methotrexate (MTX)、prednisolone (PSL) を用いたハプロ移植を施行した 21 例；造血器腫瘍 11 例、固形腫瘍 7 例、非腫瘍性疾患 3 例について解析した。HLA 不適合は 2/8；1 例、3/8；5 例、4/8；15 例、生着 20/21 例 (95%)、急性 GVHD grade 2-4；9 例 (42%)、grade 3-4；1 例 (5%)、慢性 GVHD 8/17 例 (51%) であり、このうち 1 例はステロイド抵抗性であった。治療関連死 3 例 (急性膵炎、慢性 GVHD、EBV-LPD) を認め、観察期間中央値 24 カ月 (8-71 ヶ月)、2 年全生存率 68% であり、ATG と TAC、MTX、PSL を組み合わせたハプロ移植は忍容性があり、非血縁移植と同等の安全性であることを報告した (*Clin Transplant*, 25; 892, 2011)。

難治性・再発白血病に対する臨床導入：難治性白血病は 2 年生存率が 0 ~ 30% 未満のものと一般に考えられており、この対象疾患は以下のものとした。1) 初回寛解導入不能、2) 再発後非寛解、3) 治療中、治療終了後 6 カ月以内の極早期および早期再発、4) 移植後再発、5) Ph1 陽性、MLL 陽性、Mo7、5q- の子後不良因子を有する再発例である。期間は 2000 年 8 月から 2013 年 3 月、KPS 50% 以上の症例である。

該当症例は 31 例、年齢は 0.3-19.1 歳 (中央値 7.7 歳)、疾患別内訳と移植時病状は ALL 22 例 (CR2；7、non-CR；15)、AML 6 例 (CR2；1、non-CR；5 例)、Myeloid/NK 白血病 3 例 (CR2；1、non-CR；2) であった。これらの症例に ATG、TAC、MTX、PSL による GVHD 予防を主体としたハプロ移植を施行したので、解析結果について報告する。

シンポジウム

シンポジウム I

S1-1

多能性幹細胞由来の樹状細胞による抗原選択的免疫制御

○千住 覚^{1,2)}、池田 徳典^{1,2)}、平田 真哉³⁾、西村 泰治¹⁾

1) 熊本大学 大学院生命科学研究部 免疫識別学分野

2) JST CREST

3) 熊本大学 大学院生命科学研究部 血液内科学分野

自己免疫疾患は、自己抗原に対する免疫寛容が破綻し、免疫系による組織傷害が生ずることにより発症する。今日、多くの自己免疫疾患の治療に免疫抑制剤が用られるが、免疫抑制剤の使用には、全般的な免疫応答能低下による感染症あるいは悪性腫瘍の罹患危険性という問題が伴う。移植医療においては、拒絶反応や移植片対宿主病（GVHD）をコントロールするために、移植後に継続的な免疫抑制剤が使用され、患者は、生涯に亘って感染症や悪性腫瘍のリスクを負うこととなる。このような、免疫抑制剤の使用に伴う問題を克服し QOL を改善するためには、自己抗原やアロ抗原に対する、患者にとって“不都合な”免疫応答を選択的に抑制する医療技術を開発できれば理想的である。

樹状細胞は、抗原提示機能に特化した免疫細胞であり、免疫応答の制御において中心的な役割を果たしている。そして、外来抗原に対して免疫応答を惹起するのみでなく、免疫寛容の維持においても重要な機能を有している。我々は、樹状細胞の機能を人為的に修飾して、“細胞医薬”として使用できるようになれば、抗原選択的な免疫抑制が可能になると考えた。そして、治療の必要に応じて、十分な数の樹状細胞を供給できるシステムを確立するために、多能性幹細胞を細胞ソースとして樹状細胞を作成する技術を開発するべきであると考えた。これまでにマウス、サルおよびヒトの ES 細胞から樹状細胞を作製する分化誘導法を開発しており、これを ES-DC と名付けている。自己免疫疾患の標的となる自己抗原と免疫抑制分子とを同時に発現させた ES-DC による自己免疫疾患の治療が可能かどうかを検討する目的で、以下のような研究を行った。

EAE（実験的自己免疫性脳脊髄炎）は、MOG（myelin oligodendrocyte glycoprotein）などミエリン鞘抗原を強力なアジュバントと混合して動物に投与することにより、自己反応性 T 細胞を活性化することにより誘導される自己免疫疾患のモデルである。このモデル疾患では、中枢神経系への炎症細胞浸潤と下肢を中心とする運動麻痺が惹起される。MOG に由来するペプチドと T 細胞応答を抑制する機能を有する TRAIL あるいは PD-L1 を共発現する ES-DC をマウス個体に投与することにより、EAE の発症を抑制できるかどうかを検討した。TRAIL と MOG あるいは PD-L1 と MOG を発現した ES-DC を投与したマウスにおいて、MOG ペプチドで誘導される EAE の抑制が観察された。一方で、無関係な抗原である OVA と TRAIL あるいは OVA と PD-L1 を発現した ES-DC を投与したマウスでは、MOG ペプチドによる EAE 発症の抑制は認められなかった。さらに、これらの ES-DC を投与したマウスにおいて、外来抗原蛋白（KLH）に対する免疫応答能力には変化がなかった。以上より、標的自己抗原と免疫抑制分子を同時に発現する ES-DC を投与することにより、抗原選択的な免疫抑制が可能であることが示された。また、この研究において、TRAIL を発現する ES-DC による EAE 発症抑制効果に制御性 T 細胞が関与していることを見いだした。

我々は、ヒトの iPS 細胞から樹状細胞（iPS-DC）を作成する技術を確立している。将来的には、ヒト iPS-DC を用いた選択的免疫制御法による、自己免疫疾患の治療や移植医療におけるアロ免疫反応の制御を実現したいと考えている。

S1-2

Treg による免疫抑制の基礎

○西川 博嘉

大阪大学免疫学フロンティア研究センター 実験免疫学

CD4⁺ 制御性 T 細胞 (Tregs) は自己に対する免疫応答を制御し、自己免疫寛容の維持に重要な役割を果たしている。2003 年に転写因子 *Forkhead boxP3* (*Foxp3*) がマウス Tregs に特異的に発現し、Tregs の分化、抑制機能のためのマスター遺伝子であることが明らかとなり、より厳密に Tregs を定義することが可能となった。それに伴い種々の免疫応答での Tregs の役割の解析が進み、Tregs は自己免疫応答を抑制するのみでなく、移植免疫、アレルギー反応、腫瘍免疫さらには妊娠においても免疫寛容維持に重要な役割を果たしていることが明らかになってきている。近年、移植片対宿主病 (GVHD) における Tregs の役割の重要性が明らかになり、Tregs を用いた治療の可能性への期待が高まっている。一方、Tregs は抗原刺激に対して容易に増殖しないため、臨床応用に際してはさらなる検討が求められている。

ヒトの Tregs は FOXP3 を発現しているものの、ナイーブ T 細胞も T 細胞受容体 (TCR) 刺激により FOXP3 を発現することが明らかとなり、ヒト CD4⁺Tregs の定義が混乱している。我々は、CD4、CD25 および FOXP3 のみでなく、CD45RA (もしくは CD45RO) を組み合わせて CD4⁺Tregs を定義することにより、CD4⁺Foxp3⁺ 細胞は以下の様に 3 つに分類されることを明らかにした: CD45RA⁺FOXP3^{lo} ナーブ型 Tregs (Fr. I), CD45RA⁺FOXP3^{hi} エフェクター型 Tregs (Fr. II), and CD45RA⁺FOXP3^{lo} non-Tregs (Fr. III)。さらにナイーブ型 Tregs は適切な抗原刺激により効率良く増幅させることが可能であることを示した。本シンポジウムでは、この新たなヒト Tregs の分類法について述べるとともに、いかにして Tregs を効率よく増殖させ臨床応用するかを議論したい。

S1-3

腎移植における免疫寛容導入の試み

○小山 一郎¹⁾、場集田 寿²⁾、清野 研一郎³⁾、村上 徹¹⁾、中島 一朗¹⁾、瀧之上 昌平¹⁾、奥村 康²⁾、寺岡 慧⁴⁾

1) 東京女子医科大学腎臓外科

2) 順天堂大学免疫学

3) 北海道大学遺伝子病制御研究所

4) 国際医療福祉大学

免疫寛容の導入は移植医療の究極の目標である。これまで実験小動物においては種々の免疫寛容誘導成功例が報告されてきた。しかし大動物、特にヒトへの適用にはまだ大きな障壁が立ちはだかつており、限られた寛容誘導法が報告されているに過ぎない。われわれの施設で行なってきた臨床の腎臓移植における試みを紹介したい。

【背景】場集田らはアカゲザルの腎移植モデルで、レシピエント T リンパ球とドナー抗原提示細胞を抗 CD80/CD86 抗体の存在下に 14 日間混合培養しドナー特異的な免疫抑制活性を有する CD4+CD25+CTLA4 + 調節性 T 細胞様細胞を誘導、これをレシピエントに輸注することでドナー特異的な免疫寛容が誘導されたことを報告した。われわれはこの方法をヒト生体腎移植に応用し 2008 年より臨床研究を開始した。

【対象と方法】・対象：16 例（男性 9 例、女性 7 例、21-58 歳、平均 39.2 歳）HLA mismatch 数は平均 2。・リンパ球採取：腎移植の 2 日前にドナー、レシピエント双方に lymphocytapheresis を行ない、それぞれ 1×10^{10} 個、 1×10^9 個のリンパ球を得た。レシピエントリンパ球に抗 CD80 抗体 (2D10) 15 mg、抗 CD86 抗体 (IT2.2) 15 mg を添加、さらに 30 Gy の放射線を照射したドナーリンパ球を加え 2 週間混合培養した。・免疫抑制療法：移植 2 日前から cyclosporine 8 mg/kg/day、mycophenolate mofetil 2000 mg/day を開始し、移植当日より methyl-prednisolone を 500 mg/day から開始した。・Conditioning：Group ①②腎移植後 6 日目からリンパ球 deplete 目的で cyclophosphamide (CPA) 25-30 mg/kg/day を 3 日間静脈内投与した。Group ①では腎移植時に脾摘を行ない、Group ②は代わりに rituximab 200 mg を移植 2 日前に投与した。Group ③では CPA の代わりに rabbitATG と rituximab を用いた。・細胞輸注：術後 12 日目（培養 14 日目）に培養リンパ球を回収しレシピエントに静脈内投与した。その後は免疫抑制剤を漸減し 1 年を中止の目安とした。

【結果】全例において重篤な合併症は認めなかった。MLR でドナー特異的低反応性を確認しながら徐々に免疫抑制剤を減量した。その過程で 16 例中 9 例に Biopsy proven acute rejection を認めた。全例ステロイドパルス療法などの治療や抑制剤の増量により速やかに拒絶反応は制御され移植腎機能は良好に経過している。同時期に当科において標準的免疫抑制療法で行なわれた生体腎移植症例 28 例との比較で、抑制剤は約半分の内服量まで減量が可能となっている。拒絶を認めていない 7 例では上記の結果を踏まえ抑制剤の過度の減量は控えている。

【考察】寛容に至らない原因としては、投与細胞数の絶対量の不足、あるいはその制御能、持続時間が不十分である可能性がある。また移植時において免疫記憶を抑制するためのプロトコール変更が必要と考えられた。小動物と大動物、ヒトとの間に存在する障壁、移植臓器の種類による tolerogenicity の差、memory cell、homeostatic proliferation といった問題の解明と克服が必要である。

S1-4

生体肝移植における免疫寛容誘導の試み

○山下 健一郎

北海道大学大学院医学研究科・移植外科学講座

拒絶反応制御の為、免疫抑制剤は基本的に生涯服用が必要である。しかし、これによる感染症や *de novo* 悪性腫瘍、腎障害や骨髄抑制などの副作用は肝移植後患者の長期予後を左右する大きな要因となっており、免疫抑制剤の更なる減量や問題払拭のためには免疫寛容誘導法の確立が望まれる。成人生体肝移植患者において制御性 T 細胞を用いた細胞治療により免疫抑制軽減および免疫寛容誘導を試みた。レシピエント末梢単核球細胞 (PBMC) を、抗 CD80・CD86 抗体存在下に放射線照射ドナー PBMC と 2 週間共培養し、*ex vivo* にて制御性 T 細胞を誘導した。移植後はステロイド (MPSL)+MMF+カルシニューリン阻害剤 (CNI) で免疫抑制を開始し、術後 4 日目に Cyclophosphamide を投与、13 日目に培養細胞を輸注した。MPSL・MMF は原則、術後 1 ヶ月以内に中止した。CNI は 1 日 2 回投与を術後 6 ヶ月目より 1 日 1 回とし、以降 3 ヶ月毎に週 3 回、2 回、1 回投与へ漸減し最終的に中止した。誘導した培養細胞を添加することで *in vitro* においてドナー抗原に対する MLR は細胞数依存性的に抑制された。細胞治療を行った 10 症例中 8 症例において免疫抑制剤の早期減量に成功した。なかでも 5 症例は術後 19-21 ヶ月で免疫抑制フリーとなり、3 例は 6 ヶ月以上、1 例は 3 ヶ月経過しているが拒絶反応なく経過している。本細胞治療による免疫抑制療法は、免疫抑制剤減量に貢献し免疫寛容の誘導も期待されるものである。

シンポジウム II

S2-1

造血細胞移植における組織適合性 UPDATE

○一戸 辰夫

広島大学原爆放射線医科学研究所 血液・腫瘍内科研究分野

最近 10 年の間に、わが国において実施されている同種造血幹細胞移植の件数は年間 2200 件程度から 3300 件程度に増加し、それらのうち HLA 一致同胞から行われた移植の比率は約 35% 程度から 20% 程度に減少した。すなわち、現在実施されている同種造血幹細胞移植のほとんどは、レシピエントとドナー間における HLA ハプロタイプ2の適合性が保証されていない移植であり、HLA ハプロタイプ2組の一致が「最良の組織適合性」の基準であった時代は終焉しつつあるように思われる。とりわけ、近年におけるさい帯血移植と HLA 不適合血縁者間移植の成績の向上は、「ドナーが見つからない」時代から「ドナーの選択に迷う」時代への転換をもたらしており、HLA 一致同胞以外のさまざまな幹細胞ソースの中から、それぞれのレシピエントの病状に応じた「最良のドナー選択」を行うための新たな組織適合性基準の確立が強く要請されている。

このような要請に呼応するように、日本造血細胞移植学会・日本小児血液学会・骨髄移植推進財団・さい帯血バンクネットワークの4組織は、2006年より、それまで各組織が別々に保有していた移植症例のレジストリーを一元化する事業を開始し、多様化の進む造血幹細胞移植を統合的かつ横断的に解析するためのプラットフォームを提供している。本講演では、最近この統合されたレジストリーデータを用いて行われた研究の中から、本邦における造血幹細胞移植のドナー選択アルゴリズムに新たなエビデンスを提供する重要な成果を紹介するとともに、昨年リヴァプールで開催された国際組織適合性ワークショップにおける話題も紹介し、造血幹細胞移植における組織適合性研究の近未来を展望したい。

S2-2

同種造血幹細胞移植における HLA ハプロタイプの意義

○森島 聡子

藤田保健衛生大学医学部 血液内科学

同種造血幹細胞移植では、移植片対宿主病 (GVHD) や移植片対白血病効果 (GVL) が移植成績に影響を及ぼし、これらの移植免疫反応にはドナーと患者の HLA の違いが大きく関与している。日本骨髄バンク (JMDP) を介した非血縁者間移植 (UR-BMT) においては、これまで患者とドナーの HLA 座のマッチングという観点からレトロスペクティブな解析がなされ、臨床の場においてドナー選択に生かされている。一方これまで UR-BMT においては、HLA ハプロタイプ (HLA-HP) と移植免疫反応との関連という観点からの解析はほとんどなされていなかった。HLA 領域には HLA 座をコードする遺伝子以外にも免疫反応に関与する遺伝子が多く含まれ、自己免疫疾患や感染症などの疾患感受性との関連が数多く報告されている。移植の分野においても、HLA 座以外の HLA 領域を含めた HLA-HP と移植免疫反応との関連を解析することは重要である。

我々は JMDP を介して骨髄移植が行われた患者とドナーの Affymetrix GeneChip Mapping 500K array でタイピングした multi-SNP データを用いて、日本人で頻度の高い 3 つの HLA-HP (P1、P2、P3) が非血縁者間でも高度に保存されていることを示し、個人が所有する HLA-HP によって急性 GVHD のリスクが異なることを報告した (Blood. 2010; 115: 4664)。さらに、この 3 つの HLA-HP 以外の HP の構造を解析することを目的に、まず HP-P1、P2、P3 のホモ接合体の SNP 配列を基にして Clark 法に準じて、multi-SNP データによる HLA-HP (HLA-A から DQB1 までの約 3.0 Mb 領域) の long-range-phasing (LRP) を試みた。HLA-A、B、C、DRB1、DQB1 一致の患者・ドナー 1593 ペア (3186 人) の中で、2808 人 (88.1%) で相の推定ができた。その中から、同じ HLA-A、B、C、DRB1、DQB1 のアレルの組み合わせを有する HP をグループ化し、その保存性を検討すると、保存の度合いは HP グループごとに様々であった。約 600 種類の HP グループの中から HP の数が 10 以上存在し、SNP 配列が均一でコンセンサス配列の決定が容易であった 25 の HP グループについて、グループ間のコンセンサス配列を比較すると、異なる HP グループ同志が共有するブロック構造を捉えることが可能となった。複数の異なる HP グループで同一の HLA アレルを所有する場合でも、アレル周囲の共有する範囲はグループ同志で異なり、特定の HLA アレルと連鎖する領域を検討する際には、HLA ハプロタイプの構造を考慮することが必要と考えられる。

次に個人の所有する HLA アレルまたは HLA-HP と UR-BMT における急性 GVHD との関連性を解析した。HLA-A、B、C、DRB1、DQB1、DPB1 のアレルが完全一致した非血縁ドナーより移植を施行された患者 729 例を対象とし、HLA アレルの genotype から EM アルゴリズムを用いて、様々な HLA アレルの組み合わせによるハプロタイプを推定し、所有率が 3% 以上のアレル及び HLA ハプロタイプと急性 GVHD との関連を competing risk regression model で解析した。急性 GVHD2-4 度のリスクと関連する HLA アレルは複数認められたが、その中でも特に HLA-DPB1*04:02 に強い関連が認められた (HR 1.63; P=0.001)。HLA-DPB1*04:02 を有する主な HP の中で、DRB1*01:01-DQB1*05:01-DPB1*04:02 には弱い関連が認められたが (HR 1.39; P=0.043)、DRB1*04:05-DQB1*04:01-DPB1*04:02 には強い関連が認められたことより (HR 2.13; P<0.001)、急性 GVHD と関連する責任遺伝子は後者の HP 上に存在することが示唆された。移植免疫反応と関連する責任遺伝子の解明には、HLA ハプロタイプの構成を考慮する必要がある、現在解析を進めている。

S2-3

造血細胞移植における非 HLA 遺伝子多型の臨床的意義

○高見 昭良

金沢大学附属病院輸血部・血液内科

同種造血細胞移植は血液難病の根治を期待して行われるが、重症感染症や移植片対宿主病 (graft-versus-host disease ; GVHD) などの移植関連合併症、再発のため、長期生存を果たせない患者も多い。患者と HLA が一致した造血幹細胞を移植しても GVHD や移植片拒絶は起こりえることから、非 HLA 遺伝子も移植成否に大きくかかわっていると考えられる。サイトカインや先天免疫などにかかわる免疫調整性遺伝子は、免疫誘導能の強弱に影響する 1 塩基多型 (single nucleotide polymorphism ; SNV) を持つものが多い。そのような SNV は、自己免疫疾患やがん・重症感染症の疾患・治療感受性、臓器移植拒絶に影響することがわかってきた。日本骨髄移植推進財団、日本造血細胞移植学会、厚労科研森島班・福田班の協力を得て、HLA 一致非血縁者間骨髄移植における SNV の役割を後方視的に解析したところ、NKG2D、FCGR3A、IL-17、Granzyme B、HO-1、CXCL10、NLRP3、PTPN22、CD53 の各 SNV と移植後転帰の関連が示された (1-10)。このうち NKG2D、IL-17、NLRP3、CD53 は遺伝子発現や免疫機能に影響する機能的 SNV であった。このような SNV を移植前に決定すれば、移植成功率が最も高いと予想されるドナーを選ぶ、あるいは有害事象を予測し適切な予防策を講じることができるともかもしれない。機能的 SNV を標的とした治療戦略は、同種造血細胞移植にとどまらず、がんや自己免疫疾患の新規治療法開発への展開も期待される。ただし、解析患者集団の違いにより相反する結果が報告されている遺伝子多型もあり、多人種の解析を含め十分な検証が望まれる。

文献

1. K. Nakata, A. Takami, J. L. Espinoza *et al.*, *Clin Immunol* **146**, 104 (Feb, 2013).
2. J. L. Espinoza, A. Takami, M. Onizuka *et al.*, *Biol Blood Marrow Transplant* **19**, 240 (Feb, 2013).
3. J. L. Espinoza, A. Takami, K. Yoshioka *et al.*, *Haematologica* **97**, 1295 (Sep, 2012).
4. A. Takami, J. L. Espinoza, M. Onizuka *et al.*, *Bone Marrow Transplant* **46**, 238 (Feb, 2011).
5. J. L. Espinoza, A. Takami, K. Nakata *et al.*, *PLoS One* **6**, e23827 (2011).
6. J. L. Espinoza, A. Takami, M. Onizuka *et al.*, *Bone Marrow Transplant* **46**, 1455 (Nov, 2011).
7. J. L. Espinoza, A. Takami, K. Nakata *et al.*, *PLoS One* **6**, e26229 (2011).
8. J. L. Espinoza, A. Takami, M. Onizuka *et al.*, *Haematologica* **94**, 1427 (Oct, 2009).
9. E. Morishita, K. Maruyama, A. Takami *et al.*, *ASH Annual Meeting Abstracts* **118**, 1976 (November 18, 2011, 2011).
10. A. Takami, J. L. Espinoza, K. Matsuo *et al.*, *ASH Annual Meeting Abstracts* **120**, 3140 (November 16, 2012, 2012).

S2-4

さい帯血移植における組織適合性

○熱田 由子

名古屋大学大学院医学系研究科 造血細胞移植情報管理・生物統計学

本邦における非血縁者間臍帯血移植数 (UCBT) はこの 10 年間においてその件数が飛躍的に増加し、年間件数 1000 件を超えるようになった。この件数はヨーロッパ全土の年間件数を超える件数であり、世界的に見ても我が国の UCBT の成果およびその活動性は注目されている。臍帯血は、骨髄や末梢血などの他の幹細胞と異なり、HLA 不一致度の許容度が高いとされてきており、HLA-A、-B、-DR の 6 座のうち 2 座ミスマッチ臍帯血まで積極的に選択されている。しかし、最近欧米からの主に小児患者を対象とした研究で、HLA 一致度が高い方が、加えて輸注細胞数が多い方が、生存成績が良好であるという研究成果が出された。この研究成果より細胞数と HLA 情報を合わせた臍帯血ユニット選択の方法が提示されている。本邦では、年間約 1000 件の UCBT の 8 割以上が成人患者に対して行われているものであり、ほぼすべてが単一ユニット臍帯血の移植である。体重当たりの輸注細胞数は小児・成人間では大幅に異なっており、また疾患も違っている。これらの背景から、今回我々は日本造血細胞移植学会および日本さい帯血バンクネットワークが管理する移植アウトカム登録データを用いて、UCBT における HLA 不一致度の移植アウトカムへの影響を小児・成人別々に解析した。

15 歳以下の小児 498 例 (HLA-A, -B low resolution, and -DRB1 high resolution 一致 [6/6] n=82, 1 座 [5/6] n=222, 2 座 [4/6] n=158, および 3 座 [3/6] n=36 不一致) および 16 歳以上の成人 1880 例 (6/6 n=71, 5/6 n=309, 4/6 n=1025, 3/6 n=475) を対象とした。小児においては HLA 2 座不一致例の全死亡リスク (relative risk [RR]=1.61 P=0.042) および移植関連死亡リスク (RR=3.55 P=0.005) が一致の場合に比べ有意に高かった。II 度以上の急性 graft-versus-host disease (GVHD) の発症リスクも一致に比べて 5/6 および 4/6 で高かった。成人では HLA 不一致の場合に全死亡リスクの増加を認めなかった (5/6 において RR=0.99 P=0.944, 4/6 において RR=0.88 P=0.436)。成人においては、再発リスクは 6/6 に比べ、4/6 で有意に低かった (RR=0.67 P=0.034)。小児で増加していた移植関連死亡リスクおよび急性 GVHD 発症リスクの HLA 不一致 CBT 後の増加も成人においては認められなかった。

小児においては欧米からの報告と同様に、HLA 一致度が高い方が移植後の生存成績が良好だという結果であった。不一致の場合での死亡リスクを高めた原因としては、急性 GVHD のリスクが上がることにより、非再発死亡のリスクが上がったことが考えられる。小児においては、HLA 一致度の高い臍帯血を選択することにより、メリットがあると考えられた。この情報は、臍帯血バンクが保管する臍帯血の数 (バンクサイズ) を検討する際において有用な情報となる。一方、成人においては、これまでの小児を中心とした報告とは異なった結果であった。輸注細胞数が大幅に異なること、疾患背景や疾患リスクが異なることが小児と成人における結果の差につながっていると考えられた。成人では HLA 2 座不一致までの臍帯血を積極的に選択することを肯定する結果と考えられる。

教育講演

教育講演（認定制度講習会）

EL1

さい帯血移植における HLA 適合性

○一戸 辰夫^{1,2)}

¹⁾ 広島大学原爆放射線医科学研究所 放射線災害医療研究センター 血液・腫瘍内科研究分野

²⁾ 広島大学病院 血液内科

現在、わが国において実施されている同種造血幹細胞移植の約 30% 程度は、非血縁者間さい帯血移植（unrelated cord blood transplantation, UCBT）である。従来より、UCBT においては HLA 適合性と移植成績との関連が明確ではなかったが、最近では十分な移植症例数の蓄積に伴い、さい帯血ユニットの選択指針を提示し得るような信頼性の高い研究が行われるようになってきた。本講演では、UCBT を対象とする HLA 適合性と移植成績に関してのわが国における最新の解析結果を紹介するとともに、その結果に基づいたさい帯血ユニット選択指針の試案を提示する。

EL2

アロ HLA 抗原に対する拒絶反応の基礎免疫学

○入江 厚、西村泰治

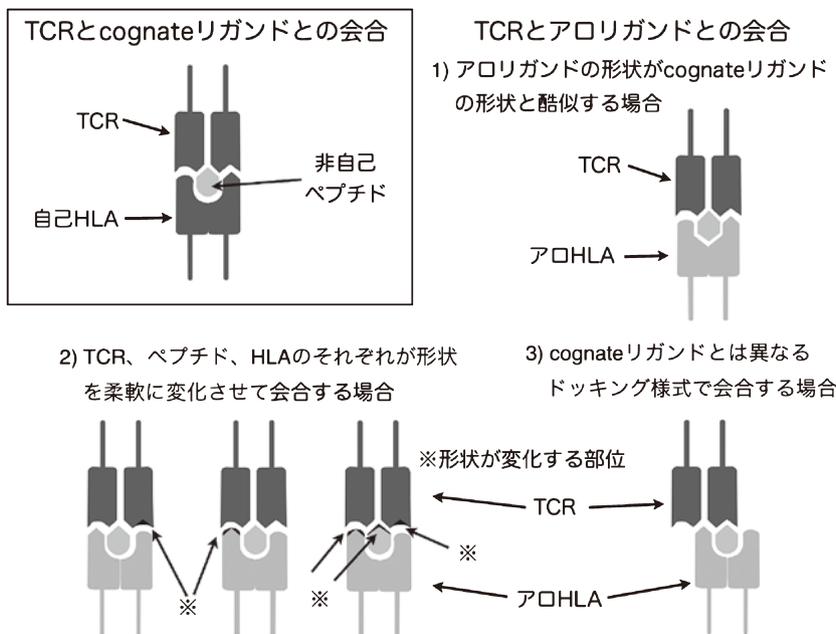
熊本大学大学院 生命科学研究部 免疫識別学分野

移植片に対する拒絶反応の主因となる、同種異系（アロ）HLA 抗原に対する T 細胞の強い反応性は、T 細胞レセプターとアロ HLA / ペプチド複合体との直接認識反応により生ずる。本来、自己の HLA に拘束されているはずの T 細胞のレセプター（TCR）が、どのようにしてアロ HLA 分子を認識してこれに反応するのか、その根底にあるメカニズムを解明できれば、移植前にドナーとレシピエントの HLA 型の違いから、起こり得るアロ反応を予測できるかもしれない。そうなれば、移植医療に携わる者にとって福音となるはずである。

これまでに、いくつかの TCR / ペプチド / アロ HLA（MHC）の複合体の立体構造が明らかにされ、TCR と、その本来のリガンド（cognate リガンド）である非自己ペプチド / 自己 HLA（MHC）分子との複合体の構造と比較されている。その結果 TCR のアロ反応性のメカニズムとして、少なくとも以下の 3 様式があることが明らかになっている：1) アロリガンドの形状が cognate リガンドのものと酷似するために TCR が交差反応により会合する場合（molecular mimicry）、2) アロリガンドの形状が cognate リガンドの形状と異なっても、TCR のみならずペプチドと HLA（MHC）のいずれもが、柔軟に構造を変化させて会合する場合（induced fit）、および、3) 同一の TCR が cognate リガンドの場合とは全く異なるドッキング様式により、アロリガンドと会合する場合である（図）。したがって現時点では、T 細胞の直接アロ認識反応を一元的に説明するメカニズムは定まっておらず、これに結論を出すためには、さらに多くの構造解析により、同一の TCR が会合するアロリガンドと cognate リガンドの複合体の立体構造についての知見を集積して、それらを比較検討する必要がある。

いっぽう、移植後の慢性拒絶反応において、抗ドナー HLA-IgG 抗体が産生されるメカニズムとしては、レシピエントの B 細胞上の自己 HLA と、これにより提示されたアロ HLA 抗原由来のペプチドを認識する、レシピエントのろ胞ヘルパー T 細胞による、間接アロ認識反応が必須であることが、最近マウスの実験系により明らかにされた。

本講演では、最近の T 細胞の直接および間接アロ認識反応のトピックスについて紹介する。



EL3

臓器移植における HLA 抗体検査について

○石塚 敏

東京女子医科大学 中央検査部 移植関連検査室

臓器移植には、脳死・心臓停止そして生体からの臓器提供によるものがある。その中で腎臓移植は、生体からの提供が可能であるため国内では他の臓器よりも早く普及してきた。

当施設では、42 年ほど前から腎臓移植が行われ現在 3500 症例を超えているが 1970 年代から行われていた HLA typing は、ヒトリンパ球と HLA 抗血清を用いたリンパ球細胞傷害試験 LCT (Lymphocyte cytotoxicity test) = CDC (Complement-dependent cytotoxicity) による Serotyping であったため、良い HLA 抗血清が揃わなければ確かな HLA typing が望めなかった。その上、免疫抑制剤の進歩も加わり HLA と腎臓移植生着率との関連性についてはなかなか明確にならなかった。しかし、HLA-identical の兄弟間では一卵性双生児と同等に良好な生着率であり、移植前のリンパ球クロスマッチ検査 LCT-XM (LCT-crossmatch) で T 細胞が陽性であれば超急性拒絶反応を生じる可能性が高いことだけは明白であった。その後、2000 年頃から HLA の DNA typing が普及し始め、HLA と腎臓移植生着率との関連性について次第に明らかになってきた。

近年、分子標的薬など免疫抑制剤の更なる進歩により HLA の適合性はあまり重要視されなくなったが、移植臓器の長期生着率を見ると臓器提供ドナーの HLA ミスマッチ抗原に対する抗体 DSA (Donor specific alloantibody) が抗体関連型拒絶反応 AMR (alloantibody-mediated rejection) を引き起こす原因であることが問題となってきた。

現在、リンパ球クロスマッチ検査としては、臓器提供ドナーのリンパ球を使用する LCT-XM・AHG LCT-XM (Anti human immunoglobulin LCT-XM) および FCXM (Flow cytometry lymphocyte crossmatch) が一般的に実施されている。また、臓器提供ドナーのリンパ球を使用せず、抽出 HLA 抗原や精製 HLA 分子などを用いた PRA (Panel reactive antibody) 法である ELISA・FlowPRA さらに SAT (Suspension array technology) を用いた Luminex、そして前者を組み合わせたような ICFA (Immunocomplex capture fluorescence analysis) などにより HLA 抗体検出が可能になった。しかし、検査法によって検出感度の相違、検出された DSA の免疫グロブリン (class・subclass) の相違、自然抗体または自己抗体など non-HLA 抗体が反応する場合もあり、結果判定が難しいのが現状である。

腎臓移植では、特に HLA-IgG 抗体が AMR を引き起こす allotype 抗体として重要視されている。その中で LCT-XM は、生体内での反応に近い情報として T 細胞、B 細胞それぞれに対する補体結合性抗体のみ検出できる唯一の方法である。

臓器移植ネットワークでは、移植前リンパ球クロスマッチ検査において T 細胞が陰性であれば移植は可能とされている。しかし、LCT-XM の T 細胞が陰性であっても FCXM の T 細胞が陽性あるいは臓器提供ドナーのリンパ球を使用しない PRA 法で HLA Class I 抗体の DSA が陽性の症例も存在する。

本講演では、HLA 抗体検査について当施設で日常実施している検査法および解析法について紹介する。

軽食付きセミナー

軽食付きセミナー

ES

ゲノム研究と改訂倫理指針

○徳永 勝士

東京大学医学系研究科 人類遺伝学

ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針、いわゆる 3 省指針の見直しが実施され、本年 4 月に施行された。私は委員のひとりとして見直し案の作成に関わった。基本的には、次世代シーケンサーに代表されるヒトゲノム解析技術の急速な進展や、コホート研究・バイオバンクの重要性の高まりにもおおむね対応した改正案になったと考えているが、いくつかの課題も残っている。

おもな改正内容として、(1) 長期追跡研究やコホート研究がより有効に行われるよう、外部機関が保存する既存試料・情報を、連結可能匿名化状態で提供できるための要件・手続等、(2) 将来、他の研究への利用や他の研究機関への提供が想定される場合は、そのことをあらかじめ説明してインフォームドコンセントを受け、(3) 健康状態等を評価するには精度や確実性が不十分な場合があることを考慮した、遺伝情報の開示に係る要件・手続、(4) 遺伝情報の取扱いに係る各種の安全管理措置、(5) 研究者・倫理委員会委員に対する教育・研修の実施、などが明記された。

また、「遺伝情報」自体は「個人情報」ではないことが明確にされた。ただし、対応表が同一機関内に保持されている場合は、対応表と合わせて個人情報と見なされる。さらに既存試料を利用するための要件が緩和された。すなわち、A/B/C 群分類を廃止したうえで、連結不可能匿名化されている場合、連結可能匿名化されており対応表を有しない場合、ゲノム・遺伝子解析研究への協力が明記されていない場合などについての要件が明記された。「細胞・遺伝子バンク」「データベース」については「試料・情報の収集・分譲を行なう機関」と標記され、いくつかの要件が明記された。

残された課題である、個人情報保護法の枠内で策定されたことによる諸問題、特に「開示」原則の問題、「遺伝情報」と「個人情報」の関係などについても言及し、最後に私が委員長を務める東京大学医学部・医学系研究科ヒトゲノム・遺伝子解析研究倫理審査委員会の現状についても紹介したい。

學術獎勵賞候補口演

会員研究発表 学術奨励賞候補口演

A-1

造血幹細胞移植成績との関連性を示す遺伝要因特定のための HLA 遺伝子全領域の多型検出

○榎屋 安里¹⁾、鈴木 進悟¹⁾、尾崎 有紀¹⁾、森島 聡子²⁾、森島 泰雄³⁾、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) 藤田保健衛生大学医学部 血液内科学
- 3) 愛知県がんセンター研究所 疫学予防部

【目的】造血幹細胞移植の場合、移植可能レベルの HLA 型の適合であっても、急性・慢性 GVHD を発症することもあることから、長年に渡り移植成績を向上させるための遺伝情報の検索が進められている。本研究では、ヌルアリの原因となるプロモーター領域やイントロン領域の多型検出が可能である次世代シーケンサーによる DNA タイピング法 (SS-SBT 法) を用いて、非血縁間造血幹細胞移植ドナー/患者ペアにおける HLA 領域の遺伝子多型の網羅的検出、その遺伝子多型と移植成績との比較を行い、移植予後と関連性を示す遺伝要因を特定することを目的とする。

【方法】検体には、(財)骨髄移植推進財団から供試された移植後に重度の急性 GVHD を発症したドナー/患者ペアと未発症のドナー/患者ペア、計 4 検体のゲノム DNA を用いた。これら 4 検体の HLA 型はすべて HLA 5 座位 (HLA-A*24:02, -B*52:01, -C*12:02, DRB1*15:02, -DQB1*06:01) のホモ接合体である。SS-SBT 法により HLA 9 座 (HLA-A, -B, -C, -DRB1, -DRB5, -DQA1, -DQB1, -DPA1, -DPB1) の DNA タイピングを行った。

【結果および考察】4 検体ともに第 4 区域レベルのアリル配列が決定された。多型解析の結果、未発症ペア患者における HLA-C 座のプロモーター領域に新規多型が検出されたが、その他の塩基配列は既知のものと一致した。したがって、本研究に用いた検体では、移植予後と関連しうる多型は HLA 遺伝子内に認められなかった。今後、検体数を増加させた SS-SBT を実施するとともに、HLA 遺伝子全領域における GWAS の結果との照らし合わせやリシーケンシングを実施し、急性 GVHD の発症頻度に関連する多型を検索する予定である。

A-2

HLA 遺伝子多型からみた日本人集団の混合的起源

○中岡 博史¹⁾、光永 滋樹²⁾、細道 一善¹⁾、猪子 英俊²⁾、井ノ上 逸朗¹⁾

- 1) 国立遺伝学研究所 総合遺伝研究系 人類遺伝研究部門
- 2) 東海大学医学部 基礎医学系 分子生命科学

【目的】日本各地域から収集した HLA 遺伝子型情報を用い、地域間の分化や集団構造について解析を行うことで、日本人集団の起源について検討を行う。

【方法】日本 10 地域から収集した 2,005 検体について、ルミネックス法で決定した HLA-A、B、C、DRB1、DPB1 の遺伝子型情報を日本 PGx データサイエンスコンソーシアム (JPDSC) より供与頂いた。主成分分析を用いて、集団構造化に寄与する HLA アレルおよびハプロタイプを同定した。また、同定した HLA アレルの連鎖不平衡解析から日本人と祖先を共有する集団について検討した。

【結果】本土と沖縄の間で HLA アレル頻度分布に大きな分化が認められた。i) 沖縄で頻度が低く、本土で頻度の高いアレルは、強い連鎖不平衡にあり、長いハプロタイプとして保存されている一方、ii) 沖縄で頻度が高く、本土で頻度が低いアレルは、連鎖不平衡が崩れ、断片化されたハプロタイプとして存在していることが分かった。i) のハプロタイプは、日本と朝鮮だけに存在することから、弥生時代に朝鮮半島からもたらされ、日本本土で急速に増加したと推察される。日本人および韓国人データを含む主成分分析により、日本で頻度が高く、韓国で頻度が低いアレルを同定した。同定したアレルで構成されるハプロタイプは、台湾の蘭嶼島、アリューシャン列島、アラスカのエスキモー、北アメリカおよび中央アメリカンインディアンに分布していることが分かった。このハプロタイプでエンコードされる血清学レベルのハプロタイプは、シベリア、モンゴル、バイカル湖で認められることが分かった。つまり、上記ハプロタイプは、東アジアから北アジア、シベリア、アリューシャン列島を通して、北アメリカから中央アメリカへと移住していった祖先集団の移住ルートを示す遺伝的な痕跡であると推察される。

【考察】これらは、日本人が北アジアからアメリカに移住した古代アジア人系統と、最近に朝鮮半島から移住した系統を併せ持っていることを示しており、日本人集団形成における混合モデルを支持するものと推察される。

A-3

免疫細胞上の HLA-F の多様な発現様式

○下嶋 典子¹⁾、Ni Lee²⁾、勇井 克也³⁾、中西 真理³⁾、
 貝森 淳哉⁴⁾、矢澤 浩治⁴⁾、吉澤 淳⁵⁾、長谷川 淳⁶⁾、
 米田 龍生⁷⁾、森井 武志⁶⁾、吉田 克法⁷⁾、一戸 辰夫⁸⁾、
 高原 史郎⁴⁾、上本 伸二⁵⁾、喜多 英二¹⁾、羽竹 勝彦³⁾、
 Daniel E Geraghty²⁾、石谷 昭子³⁾

- 1) 奈良県立医科大学細菌学教室
- 2) Fred Hutchinson Cancer Research Center
- 3) 奈良県立医科大学 法医学教室
- 4) 大阪大学大学院医学系研究科 先端移植基盤医療学
- 5) 京都大学医学部 肝胆膵・移植外科
- 6) 奈良県立医科大学 内科学第二講座
- 7) 奈良県立医科大学 泌尿器科
- 8) 広島大学 原爆放射線医科学研究所 血液・腫瘍内科

【目的】我々はこれまでに、非古典的 HLA class I の HLA-F が、in vitro において活性化免疫細胞にのみ発現することを明らかにし、さらに、 β_2 -M やペプチドを結合しない open conformer として発現し、ある種の KIR のリガンドともなること、および HLA class I (HLA-I) の open conformer と会合して、炎症時等における HLA-I の cross presentation に関与していることを明らかにしてきた。さらに in vivo における HLA-F の発現を見るために、我々が作成した認識部位の異なる 6 種の抗 HLA-F 抗体を用いて、移植患者の末梢血単核球における HLA-F 発現解析を行ってきた。その中で、ある 1 種の抗体によってのみ検出される HLA-F が、定常状態の B 細胞に発現することを見出した。

このことは HLA-F の発現様式が多種存在することを示唆している。そこで、HLA-F の多様な発現様式および機能を明らかにすべく、詳細な解析を行った。

【方法】健康人リンパ球、B cell line、および 6 種の抗 HLA-F 抗体を用いて、HLA-F の発現を FACS、免疫沈降、western blotting 等で解析した。

【結果・考察】FACS の結果より、各抗体によって検出される HLA-F は 4 グループ①活性化の初期に発現するもの、②活性化後後期に発現が増加するもの、③定常状態の B 細胞に発現するもので B cell subset によって発現の強弱がことなる、④定常状態の単球のある subset に発現するもの、に分類された。HLA-F の免疫沈降物を非還元条件下で western blotting により解析すると、高分子領域にも HLA-F が検出され、これは HLA-I と共沈したものと確認された。この結果は、HLA-F は homodimer、あるいは HLA-I との heterodimer として安定化しているという我々の仮説を裏付けるものである。以上の結果から、HLA-F には多様な発現様式や立体構造が存在し、それらが HLA-F の機能に関わっていることが示唆された。

A-4

SS-SBT 法の開発 (1) : HLA-DRB3/4/5 プライマーの開発と HLA 11 遺伝子座における PCR 条件の統一化

○尾崎 有紀¹⁾、鈴木 進悟¹⁾、重成 敦子¹⁾、榊屋 安里¹⁾、
 吉川 枝里¹⁾、岡 晃¹⁾、太田 正穂²⁾、光永 滋樹¹⁾、
 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) 信州大学医学部法医学教室

【目的】演者らは過去の本学会にて次世代シーケンサーを用いた超高解像度 DNA タイピング (SS-SBT) 法の開発について報告した。本研究では、SS-SBT 法を用いた HLA-DRB3/4/5 の DNA タイピング法を開発すると共に、HLA-A、-B、-C、-DRB1、-DRB3/4/5、-DQA1、-DQB1、-DPA1、-DPB1 の PCR 条件を統一することを目的とした。

【方法】HLA-DRB3/4/5 をそれぞれ特異的に増幅させるプライマーをエクソン 2 から 3'UTR に設計し、各 DR 型を有する日本人 19 検体を用いて検証した。また、既にプライマーを設計した HLA-A、-B、-C、-DRB1、-DQA1、-DQB1、-DPA1、-DPB1 におけるプライマーの再設計、HLA-DRB3/4/5 を含めたアニーリング温度などを検討した。これら PCR 産物の次世代シーケンシングを行い、既報通りにアリル判定を行った。

【結果および考察】HLA-DRB3/4/5 では、それぞれ 1 種類のプライマーセット (DRB3 : 5.6 kb、DRB4 : 5.1 kb、DRB5 : 4.7 kb) を設計した。19 検体を用いた検証から、それら PCR 産物の特異性を確認した。また、次世代シーケンシングから、計 13 種類の DRB3/4/5 配列が得られ、18 種類の DRB1-DRB3/4/5 ハプロタイプが推定された。新たなプライマーと PCR 条件にて増幅した PCR 産物の次世代シーケンシングにより、HLA-A、-B、-C、-DRB1、-DRB3/4/5、-DQB1 では第 4 区域レベルのアリルが、また HLA-DQA1、-DPA1、-DPB1 では第 3 区域レベルのアリルがそれぞれ判定された。この結果は、既報の結果と矛盾しなかったことから、これらプライマーと PCR 条件はマルチプレックス法など臨床応用に向けた簡易化ならびに迅速化に役立つものと考えられた。

A-5

SS-SBT 法の開発 (2) : 次世代シーケンサーを用いた HLA アリル全長配列収集法の開発

○鈴木 進悟¹⁾、尾崎 有紀¹⁾、Swati Ranade²⁾、Jeff Quinn²⁾、Jason Chin²⁾、重成 敦子¹⁾、榊屋 安里¹⁾、光永 滋樹¹⁾、高橋 直生³⁾、大崎 研³⁾、太田 正穂⁴⁾、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) Molecular Biology Applications, Pacific Biosciences
- 3) トミーデジタルバイオロジー株式会社、パシフィックバイオサイエンス事業部
- 4) 信州大学医学部法医学教室

【目的】SS-SBT 法の問題点の一つに、HLA-DQA1、-DPA1 および -DPBI など多型の乏しい遺伝子座におけるアリル判定の困難さが挙げられる。これら遺伝子全領域を網羅するアリル配列はごく少数であることから、SS-SBT による円滑なアリル判定を行うためには、それらアリル配列の収集が不可欠である。本研究では、10 kb の連続した塩基配列決定の可能な PacBio シーケンサーを活用して、HLA アリル全長配列収集法を開発することを目的とした。

【方法】HLA-A、-B、-C、DRB1、-DQB1 のアリル全長配列が既知の 4 検体を用いて、HLA-DQA1、-DPA1 および -DPBI を含む 8 遺伝子座由来の PCR 産物を準備した。塩基配列決定には、PacBio RS および illumina MiSeq を用いた。その後、両者より得られる塩基配列を用いて両染色体由来の HLA アリル全長配列を決定した。

【結果および考察】PacBio RS から得られた HLA-A、-B、-C、DRB1、-DQB1 のコンセンサス配列は既知の HLA アリル配列と 98.9% ~ 100% の一致度を示した。矛盾点の多くはモノストレッチ配列に由来した。これらコンセンサス配列を MiSeq のリード配列により補正した結果、4 検体、8 遺伝子座全てにおいて、アンビギュイティーの認められない HLA アリル全長配列が決定された。したがって、PacBio RS を HLA タイピングに応用するためには、他社の次世代シーケンサーと組み合わせるなどの工夫が現時点では必要であるが、HLA-DQA1、-DPA1 および -DPBI におけるアリル全長配列の決定には非常に有用であると考えられた。

A-6

補体 C1q を用いたリンパ球クロスマッチ検査の検討

○石塚 敏¹⁾、安尾 美年子¹⁾、石田 悠梨¹⁾、三浦 ひとみ¹⁾、甲斐 耕太郎²⁾、岩藤 和広²⁾、中島 一朗²⁾、瀧之上 昌平²⁾

- 1) 東京女子医科大学 中央検査部 移植関連検査室
- 2) 東京女子医科大学 腎臓病総合医療センター 腎臓外科

【目的】腎臓移植においてリンパ球クロスマッチ検査は、ドナー特異的 HLA 抗体を検出する直接的な方法として必要不可欠である。その中で LCT(CDC)-XM は、生体内での拒絶反応に近い情報を知るうえで重要な補体結合性 HLA 抗体のみ検出できる唯一の方法である。今回われわれは、補体の第一成分である C1q を用いてフローサイトメーターを使用したリンパ球クロスマッチ検査 Flow cytometry lymphocyte crossmatch-C1q test (FCXM-C1q) の確立を目指し検討を行ったので報告する。

【方法】LABScreen single・C1qScreen にて HLA 抗体の特異性を確認した患者血清および第三者リンパ球を用いた。FCXM-C1q は、CD3-PerCP・CD19-PE を染色したヒトリンパ球と患者血清を反応させ、C1q 溶液・Anti C1q-FITC を加え遮光室温反応後フローサイトメーターによる 3 カラー解析を行った。また、比較対照として CDC-XM・FCXM-IgG の測定も行った。

【結果】LABScreen single (陽性)・C1qScreen (陽性) の HLA 抗体では、FCXM-IgG (陽性)・CDC-XM (陽性)・FCXM-C1q (陽性) であった。LABScreen single (陽性)・C1qScreen (陰性) の HLA 抗体では、FCXM-IgG (陽性)・CDC-XM (陰性)・FCXM-C1q (陰性) であった。

【考察】CDC-XM は、T・B 細胞を純度良く細胞分離することが正確な結果判定につながるが、今回われわれが考案した FCXM-C1q は、前処理したヒトリンパ球をそのまま 3 カラー解析する方法であり、T・B 細胞に結合した補体結合性 HLA 抗体を高感度に検出可能であると考えられる。

口 演 発 表

会員研究発表 口演 1

O-1

リンパ組織の重度不全と炎症性大腸炎を自然発症する HLA-DR4 トランスジェニックマウスの解析

○入江 厚¹⁾、矢津田 旬二^{1,2)}、道端 弥生¹⁾、久保 多津子³⁾、今村 隆寿³⁾、竹田 直樹⁴⁾、江藤 正俊²⁾、澁谷 功⁵⁾、十河 真司⁵⁾、西村 泰治¹⁾

- 1) 熊本大学大学院生命科学研究部免疫識別学分野
- 2) 熊本大学大学院生命科学研究部泌尿器科学分野
- 3) 熊本大学大学院生命科学研究部分子病理学分野
- 4) 熊本大学生命資源研究支援センター技術開発分野
- 5) 大塚製薬微生物研究所

【目的】日本人の約 26% が所有する HLA-DR4 (HLA-DRA/HLA-DRB1*04:05) 分子に提示される、がん抗原由来の Th 細胞エピトープペプチドのスクリーニングに使用する目的で、HLA-DR4 トランスジェニックマウス (tgm) を作製した。FISH 法によりトランスジェンは第 3 染色体に挿入されていることが判明したが、予想外なことに、トランスジェニックアレルのホモ接合体マウス (homo-DR4-tgm) は、重篤な炎症性大腸炎を発症し、生後 4 ~ 6 月で死亡することを見出した。本研究はその病態と病因を解析することを目的とする。

【方法】大腸炎の発症が見られない、トランスジェニックアレルのヘテロ接合体マウス (hetero-DR4-tgm) と比較して、腸管、末梢血、胸腺、脾臓、リンパ節を、病理学的手法およびフローサイトメトリーを用いて、homo-DR4-tgm に現れる病態の発症経緯を解析した。また、交配によりマウス内在性 MHC-II、IL-6 および Rag2 ノックアウト、OT-II の背景を持つ homo-DR4-tgm を作製し、それぞれのマウスが大腸炎を発症するかどうかを確認する。

【結果】生後 3 ~ 4 月齢の大腸炎を発症した homo-DR4-tgm では、末梢血中の T・B 細胞の著減、胸腺および脾臓の白脾髄の消失、大腸パイエル板の著減が観察された。また大腸粘膜固有層には多数の浸潤細胞、および抗 HLA-DR 抗体による強染色が認められた。IL-6 および Rag2 ノックアウト背景の homo-DR4-tgm では大腸炎の発症は見られなかったが、マウス MHC-II ノックアウトおよび OT-II 背景では、野生型背景の homo-DR4-tgm と同様の大腸炎症状を呈した。

【考察】本 homo-DR4-tgm は、新規の大腸炎自然発症モデルマウスと考えられ、その病因の解明は大腸炎治療に寄与するものと期待される。

O-2

腫瘍抗原を包埋した pH 応答性高分子修飾リポソームの作製とがん免疫誘導への応用

○弓場 英司、坂野 貴宣、原田 敦史、河野 健司
大阪府立大学大学院 工学研究科 応用化学分野

【目的】細胞のエンドソームにおける酸性 pH に応答して、内包物のサイトゾルへの移行を促進できる pH 応答性リポソームは、細胞内デリバリーシステムとして有用である。我々はこれまで、カルボキシ基修飾ポリグリシドールを修飾したリポソームを用いてモデル抗原のデリバリーを行い、がん免疫を誘導できることを示した。本研究では、このリポソームの汎用化を目指して、腫瘍細胞から抽出した抗原を包埋した脂質ベシクルを作製し、pH 応答性高分子を固定化した。このリポソームを用いて抗原デリバリーとがん免疫の誘導を試みた。

【方法】マウス T リンパ腫由来 E.G7-OVA 細胞に超音波照射と遠心操作を行うことで細胞膜成分を回収し、生理緩衝液で分散させて細胞膜リポソームを得た。ここに pH 応答性高分子を加えて超音波照射を行い再構築することで pH 応答性高分子修飾細胞膜リポソームを作製した。リポソームを蛍光脂質でラベル化し、マウス樹状細胞由来 DC2.4 細胞による取り込みと細胞内挙動を観察した。E.G7-OVA 腫瘍を形成させた C57BL/6 マウスにリポソームを皮下投与し、抗腫瘍効果を評価した。

【結果】細胞膜リポソームに pH 応答性高分子を複合化すると粒径が小さくなり、水中での分散安定性が向上した。pH 応答性高分子修飾細胞膜リポソームは通常のリン脂質からなる pH 応答性高分子修飾リポソームと同程度取り込まれたことから、細胞に効率良く腫瘍抗原をデリバリーできることが分かった。pH 応答性高分子修飾細胞膜リポソームを E.G7-OVA 腫瘍をもつマウスに投与すると、未修飾の細胞膜リポソームを投与した場合に比べて、より強く腫瘍成長が抑制されることが分かった。

【考察】pH 応答性高分子修飾細胞膜リポソームは、体内の免疫担当細胞に腫瘍抗原をデリバリーし、抗原に特異的な免疫を強く誘導した結果、強いがん免疫を誘導したと考えられる。以上より、pH 応答性高分子修飾細胞膜リポソームは様々な腫瘍に対応できる汎用的ながんワクチンとして期待される。

O-3

新生児 B 型肝炎ワクチン応答に及ぼす HLA の効果

○安波 道郎¹⁾、宮原 麗子¹⁾、中村 仁美¹⁾、
吉田 レイミント¹⁾、高橋 健介¹⁾、
ヴ・ディン・ティエム²⁾、レ・フー・トー³⁾、
ダン・ドック・アーイン²⁾、森内 浩幸⁴⁾、有吉 紅也¹⁾

- 1) 長崎大学・熱帯医学研究所
- 2) ベトナム国立衛生疫学研究所
- 3) ベトナム社会主義共和国カンホワ県保健局
- 4) 長崎大学・医歯薬総合研究科

【目的】我が国を例外としてアジアの多くの国々で成人の B 型肝炎ウイルス (HBV) 慢性感染者の数はいまだに多く、新生児が周産期乳幼児期に主に家族内曝露で慢性感染にいたる危険が高い。そのためほとんどの国で、母親の感染状況に関わりなく、新生児期にワクチン接種を施行している。本研究ではベトナムの地方都市で約 1 年の間に誕生した新生児について、満 2 歳時に検診を実施して HBs 抗原、HBs 抗体を測定し、感染状況の把握、感染防御抗体保有におよぼす HLA の効果を調べた。

【方法】ベトナム中部ニャチャン市のカンホワ県総合病院の産科で 2009 年 5 月から 13 ヶ月の期間に出生した 1999 名を調査対象とした (ニャチャン出生コホート研究)。臍帯血パフィコートより DNA を調製し、HLA DNA タイピングを行なった。1494 名について 2011 年 5 月から満 2 歳誕生日の月に地域の保健所にて検診を実施した。保護者の同意のもとに 1348 名から採血し、HBs 抗原、HBs 抗体を測定した。

【結果・考察】満 2 歳時の HBs 抗原陽性者は測定した 1347 名のうち 26 例 (1.9%) であった。HBs 抗体については 1346 名について測定し 215 例 (16%) が WHO 勧告による 10 mIU/ml 未満の非応答者であった。HLA 遺伝子型を決定できた 1338 名の中で 213 名が非応答者であり、HLA-DRB1*04:05、DRB1*14:54 保有者がそれぞれ 12.2%、11.3% と増加していた (OR=1.68、p=0.031; OR=2.38、p=0.0014)。日本人成人で HLA-DR B1*04:05 が HBs 抗原に対する低応答性と関連することが知られている。ベトナムの新生児接種では、加えて新たな関連が見出された。

O-4

正常肝における HLA クラス I 発現とナチュラルキラー (NK) 細胞のレパトワ形成

Zhe Shao¹⁾、Cecilia Li Wei Chia¹⁾、飯田 真岐²⁾、
辻本 志朗²⁾、Kang Hoe Lee³⁾、Antonio Bertoletti¹⁾、
八幡 信代¹⁾、○八幡 真人¹⁾

- 1) Infection and Immunity Programme, Singapore Institute for Clinical Sciences
- 2) 横須賀市立うわまち病院 病理検査科
- 3) Asian Center for Liver Diseases and Transplantation, Gleneagles Hospital, Singapore

【目的】肝臓は、免疫的に比較的寛容な臓器として知られている。正常肝における HLA クラス I の発現及び NK 細胞のレパトワ (repertoire) ・機能解析を行った。

【方法】13 例の移植肝の還流液からリンパ球分画を分離し、高次元フローサイトメトリーを用いて正常肝 NK 細胞の多様性を評価した。活性型・抑制性受容体、CD16、CD57 の発現を調べ、また肝 NK 細胞の機能は、サイトカイン産生能および細胞障害能の観点から解析した。正常肝の HLA クラス I 発現解析は、パラフィン包埋切片の HLA 特異抗体による免疫染色にて行った。

【結果】肝細胞の HLA-A/B/C 発現量は微量であった。また、肝臓には多様な分化段階の NK 細胞が存在し、HLA 欠損細胞に対する missing-self 応答が弱いことが特徴的であった。肝 NK 細胞は、KIR などの HLA 特異的抑制性受容体と同様に活性型受容体の発現多様性が見られ、末梢血 NK 細胞に比べて多くのサブセットが存在することが明らかになった。一方、肝 NK 細胞のレパトワには顕著な個体差があることも確認された。

【考察】NK 細胞は、肝臓の特殊な HLA 環境の中で分化・成熟する過程で、肝組織の環境に適応した機能を獲得するものと考えられた。これは、肝移植では他臓器の移植に比べ拒絶反応が起こりにくい現象の根拠の一つと考えられる。また、NK レパトワの個体差は、肝炎ウイルス感染、肝移植などにおける NK 細胞の免疫応答の違いを生み出すと考えられる。

O-5

Analysis of HLA-DQ protein and peptide interaction to understand autoimmune mechanism of narcolepsy

○Sophia Hsuan Jung Chen¹⁾、宮寺 浩子¹⁾、徳永 勝士¹⁾

1) 東京大学大学院 医学系研究科 国際保健学専攻

【目的】 HLA class II *DQA1*01:02-DQB1*06:02* is the strongest genetic risk factor for narcolepsy. Since it has been well-established that the level of hypocretin is significantly decreased in CSF of narcoleptic patient, we hypothesized that hypocretin or other proteins in hypocretin-producing cells might be presented by *DQA1*01:02-DQB1*06:02*, and induce autoimmune reactions. In the present study, we searched for hypocretin-derived peptides that can bind to HLA-*DQA1*01:02-DQB1*06:02* protein by *in vitro* binding assay.

【方法】 Using murine fibroblast cells, we established stable cell lines that express *DQA1*01:02-DQB1*06:02* (susceptible), *DQA1*01:03-DQB1*06:01* (resistant), *DQA1*01:03-DQB1*06:03* (resistant), and *DQA1*01:02-DQB1*06:04* (neutral) alleles. Using cell lysates, the binding of synthetic peptides designed for hypocretin-1, -2, and other proteins were analyzed by plate-based binding assay.

【結果】 The preliminary binding assay confirmed the binding of hypocretin signal peptide to *DQA1*01:02-DQB1*06:02*, *DQA1*01:03-DQB1*06:01*, and *DQA1*01:02-DQB1*06:04* proteins. Peptides derived from other regions of hypocretin will be also tested on *DQB1*06:02* and other allele products.

O-6

Analysis of HLA-DR9 protein and peptide interaction to elucidate the mechanism of type 1 diabetes in Japanese

○Cindy Chia-Jung Chen¹⁾、宮寺 浩子¹⁾、徳永 勝士¹⁾

1) 東京大学医学系研究科 人類遺伝学分野

【目的】 Type 1 diabetes (T1D) is an autoimmune disorder that mediates destruction of pancreatic β cells. Previous genetics association studies have identified *HLA-DR-DQ* haplotypes as the major predisposing factor for T1D. However, knowledge on disease mechanism in the Japanese has been limited. To understand the molecular mechanism of T1D, we aimed to identify pathogenic pancreatic self-epitopes presented by risk alleles in the Japanese. To this end, we established a plate-based assay system using HLA-DR9 cell lysates. Using this assay, we screened the binding of ZnT8 derived synthetic peptides to DR9, to identify potential pathogenic self-epitopes involved in T1D.

【方法】 *HLA-DRB1*08:02*, *DRB1*04:05*, and *DRB1*09:01* alleles that provide risk for T1D, and *DRB1*15:01* that are encoded on protective *DR-DQ* haplotype were expressed in mammalian cell lines. Cell lysates were used for peptide-binding assay.

【結果】 Stable cell lines that express T1D risk and protective alleles in the Japanese were established. A plate based peptide binding assay was established by using nickel coated plates and HLA-DR9 cell lysates. Peptide competition assay was conducted using 20-mer ZnT8 peptide library.

【考察】 The Ni-NTA coated plate-based peptide-binding assay established in this study permits the use of cell lysate instead of purified MHC molecule. Using this assay, we aim to identify potential DR9-binding peptides from ZnT8, one of the important pancreatic self-antigens involved in T1D.

会員研究発表 口演 2

O-7

次世代シーケンサーによる骨髄ドナー登録者の HLA タイピング法の開発 (I)

○中島 文明¹⁾、清水 まり恵¹⁾、細道 一善²⁾、井ノ上 逸朗²⁾、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) 国立遺伝学研究所総合遺伝研究系人類遺伝研究部門

【目的】骨髄ドナー登録者の HLA タイピングにおいて、現状でどのような問題が生じているか、HLA 型不確定状態（以下、ambiguity）と高頻度アリル判定の限界を検証し、次世代シーケンサーを用いた方法を目指す必要性を示す。

【方法】骨髄ドナーのタイピング結果より、次の 3 項目について検証する。①通常のタイピング結果でどの程度の ambiguity となる組合せが存在し、その内容に潜む問題を分析する。②稀な HLA 型同士の組合せ例で、正しく判定されるか検証する。③同一塩基置換の Null アリルで生じる問題。

【結果】①蛍光ビーズ法で、A*24:02 ホモと判定される場合の ambiguity は、17,433 通りの組合せが存在した。これらの中に、骨髄ドナーから検出した新規 HLA アリル、A*24:133、A*24:134 などが混在した。② A*24:02/A*26:13 と A*24:07/A*26:01 は ambiguity であり、高頻度アリル判定も不可能であった。同様の事例が 4 件存在した。③ A*02:15N と同一の塩基置換で Null アリルとなる A*24:183N が同定され、A*02:15N/A*24:02 と A*24:183N/A*02:07 で ambiguity になる。この場合、抗原型では前者が A24/-、後者が A2/- で、決定的な結果の相違が判明した。②、③とも、PCR-SBT 法も確定不能であった。

【考察】これらは、年間 4 万件に及ぶ HLA タイピングにより初めて見えてくる問題といえる。各事象の出現頻度は微々たるものの、内容として無視できない。このような諸問題を根本的に払拭するには、ambiguity を解消可能な次世代シーケンシングへの移行を必要とする。現在、国立遺伝学研究所と研究試料提供同意書を交し、ライブラリー調整法や塩基配列の相の特定方法など技術面の課題を詰めている段階である。

O-8

次世代シーケンサーによる骨髄ドナー登録者の HLA タイピング法の開発 (II)

○細道 一善¹⁾、中岡 博史¹⁾、清水 まり恵²⁾、中島 文明²⁾、井ノ上 逸朗¹⁾

1) 国立遺伝学研究所 総合遺伝研究系 人類遺伝研究部門

2) 日本赤十字社 血液事業本部 中央血液研究所

【目的】我々はロング PCR を用いた次世代シーケンサーによる塩基配列決定法の開発をすすめており、DNA の物理的な情報に基づき、SNV ならびに挿入欠失のハプロタイプを再構築する手法（Phase-defined シーケンシング）を確立している。本研究は Phase-defined シーケンシングにより HLA 遺伝子配列を決定すること、ならびに現行タイピング法により Ambiguity を認めた HLA 遺伝子配列を決定し、手法の有効性を評価することを目的とした。

【方法】HLA-A、-C および -B それぞれを特異的に増幅するプライマーを用いて遺伝子全体を含む領域を増幅し、Nextera DNA Sample Preparation Kit（イルミナ）を用いて約 500 bp ～ 1.2 kb のインサートサイズで構成されるライブラリーを調整した。これを MiSeq（イルミナ）の 250 bp のペアエンドリードによって Phase-defined シーケンシングした。すなわち、リードをヒトゲノム標準配列にアライメントしたのち、我々が独自に開発したアルゴリズムにてハプロタイプの配列を再構築し、遺伝子塩基配列を完全決定した。決定した HLA 遺伝子完全配列を HLA タイピング結果と比較した。

【結果・考察】Phase-defined シーケンシングの結果、1 ランで 96 サンプルを同時に処理し、平均冗長度約 2200 の十分なリード情報を得た。また、少なくとも ×1000 以上の冗長度で PCR 増幅領域のハプロタイプを完全に特定可能であり、PCR 増幅産物をクローニングし、サンガーシーケンスした結果と同等以上の信頼性で挿入・欠失を含む完全なハプロタイプの塩基配列を決定することに成功した。現在、現行タイピング法で Ambiguity を認めた HLA 遺伝子配列についても本法の有効性の検証をすすめている。

O-9

SS-SBT 法の開発 (3) : 実用化を目指した簡略化や迅速化に関する研究

○椎名 隆¹⁾、尾崎 有紀¹⁾、鈴木 進悟¹⁾、重成 敦子¹⁾、
榎屋 安里¹⁾、吉川 枝里¹⁾、岡 晃¹⁾、太田 正穂²⁾、
光永 滋樹¹⁾、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) 信州大学医学部法医学教室

【目的】超高解像度 DNA タイピング (SS-SBT) 法は、PCR、次世代シーケンシングならびにアレル判定から構成されるが、いずれの過程も従来の SSO 法や SBT 法に比べると労力や時間を要する。したがって臨床現場における実用化のためには、本法の簡略化や迅速化が望まれていることから、数多くの問題の解決を図る必要がある。本学会では、前述の 3 過程について演者らの実用化に向けた開発状況について報告する。

【方法】(1)PCR 法：市販されている 23 種類のポリメラーゼを検討し、本法に最適なものを選択した。また高速 PCR 装置 (TaKaRa PCR Thermal Cycler Fast) を用いて PCR に必要な時間の短縮化を図った。(2) 次世代シーケンシング法：プラスミド抽出装置を改造してライブラリー作成への労力を軽減させた。(3) アレル判定法：昨年の本学会にて報告した Suzuki 法にてリード配列からリファレンス配列へのマッピングまでの工程を自動化した。また市販されているアレル判定ソフトウェア (Omixon Target や Assign MPS) と比較した。

【結果および考察】ポリメラーゼの検討から、3 種類は、HLA 11 遺伝子座にて明瞭な PCR 産物が得られたことから、本法に適するものと考えられた。また高速 PCR 装置の利用により 2.7 時間で PCR を終える系を開発した。プラスミド抽出装置の改造によりライブラリー作成に必要な労力や時間が大幅に短縮された。Suzuki 法では従来 1 検体 1 ローカスの解析に 3 時間を要していたが、3 検体 5 ローカス (HLA-A、-B、-C、-DRB1、-DQB1) の解析を 15~30 分間で終える自動化プログラムを開発した。市販アレル判定ソフトウェアとの比較から、いずれの方法とも一長一短があり、ソフトウェアの開発は未だ発展途上であると考えられた。

O-10

新規 HLA アレルの抗体固定ビーズにおける抗原反応性の推定解析

○中村 淳子、中島 文明、清水 まり恵、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】当研究所では骨髄や成分献血ドナーの未確定 HLA アレルの精査を行い、新規 HLA アレルを年間 30 例程度検出している。しかし、その抗原発現状態や高頻度アレルとの抗原性の差異は不明であり、我々はそれらを確認する必要性から抗体固定ビーズを用いた HLA 抗原タイピング法を検討してきた。本法の有効性を確認するため、高頻度アレルと新規アレルのアミノ酸配列の相違に着目し、抗体固定ビーズとの反応を推定したので報告する。

【方法】エクソン 2、3 に非同義置換のある HLA-A、B 新規アレル 72 例に対して、アロ抗体 7 種及びモノクローナル抗体 21 種を使用し様々なエピトープに対する反応で構築した各抗体固定ビーズの反応性を推定した。

【結果】A*02:143、A*02:300 は本法で A2 に反応する 3 種の抗体固定ビーズと異なる反応パターンが示唆された。B*51:78、B*52:20 は B5CREG に反応するビーズ 1 種に、B*54:24 は B22CREG に反応するビーズ 1 種に反応しない可能性が示唆された。

【考察】A*02:143、B*51:78、B*52:20、B*54:24 はそれぞれの高頻度アレルが示すエピトープのうち共有しないものがあることから、生体が認識しうる抗原の性質が異なると考えられる。A*02:300 は A*02:10 と同様の反応パターンであり、A210 と推定された。しかし、抗体は抗原のアミノ酸配列のみではなく立体構造を認識している可能性があり、エピトープ以外のアミノ酸置換による抗体反応の変化も考え得る。したがって、抗原抗体反応の検出による抗原性の確認は意義があると考えられる。接尾語 (N、Q、L、S) の付くアレルの発現状態の確認は特に重要である。今後、多様なエピトープの抗体固定ビーズの更なる充実が必要であり、未確定アレル等の検出に際し本法を用いてその抗原性を確認検証していく予定である。

O-11

抗 HLA モノクローナル抗体による single antigen 試薬の偽陽性の解析

○宮崎 孔、高橋 大輔、松林 圭二、佐藤 進一郎、
加藤 俊明、池田 久實、高本 滋
日本赤十字社北海道ブロック血液センター

【目的】精製 HLA 抗原を用いた single antigen 試薬 (LS-SA) は特異性の高い HLA 抗体検出試薬である。しかし、それぞれの抗原に対する反応性の有無を判断するカットオフ値は明確に定められておらず、臨床的に問題ない抗体でも陽性と判定される場合がある。我々は抗 HLA class I モノクローナル抗体を用いて LS-SA の偽陽性の解析を行った。

【方法】LS-SA および生リンパ球を用いた LIFT による解析で、LS-SA の偽陽性が疑われるモノクローナル抗体 (HML34, HML27) を選択した。これらの抗体は希釈、またはリンパ球での吸収試験により特異性を確認し、さらに LS-SA、LIFT の反応性から抗体が主に認識するエピトープ、ならびに LS-SA 陽性特有のアミノ酸配列を推測した。

【結果】HML34 は LIFT で B38+B39+B67 の特異性を示したが、LS-SA ではさらに B27+ α との反応が認められた。しかし、この抗体を 100 倍希釈すると、LS-SA では B27+ α の反応のみ消失した。B38+B39+B67 の抗原エピトープは 158T (+131S) と推測されるが、B27+ α では 131S のみが共通していた。HML27 は LIFT で B54+B55+B56+B58 の特異性を示し、LS-SA ではさらに B7+B67+ α との反応が認められた。B7+B67+ α との反応は B54 リンパ球で吸収されたが、B7 リンパ球では吸収されなかったため LS-SA の偽陽性と考えられた。B54+B55+B56+B58 の抗原エピトープは 69A+71A+11AM と推測されるが、B7+B67+ α では非常に近い 70Q(S)+71A+9Y が共通モチーフであった。

【考察】LS-SA で偽陽性を示す抗体は、主となるエピトープ近傍の特定のアミノ酸配列を認識していることが推測された。この原因として HLA 抗原の精製過程による抗原性の変化が疑われる。さらに抗体価が高い場合はこの影響を受けやすいと予想される。

O-12

改良 ICFA 試薬の性能検証

○中島 文明¹⁾、直原 寛²⁾、川井 信太郎²⁾、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) 湧永製薬株式会社 試薬診断薬事業部

【目的】ICFA (Immunocomplex Capture Fluorescence Analysis) 法は、Luminex 装置で測定する新たな HLA 交差適合試験法である。HLA クラス I では、モノクローナル抗体 W6/32 を固定した Luminex ビーズで HLA 抗原抗体複合体を捕捉し、患者とドナーの抗体反応を判定する原理である。別のモノクローナル抗体を固定したビーズを追加し、アロ HLA 抗体と W6/32 のエピトープ競合による検出不具合を解消した改良試薬の性能を検証した。

【方法】改良した WAKFlow HLA 抗体クラス I (ICFA) 試薬 (湧永製薬共同開発) を使用し、45 種類の献血者由来 HLA 抗血清と数種類のランダム血液との反応を測定した。Index 値 2.0 以上を陽性と規定し、同時測定する W6/32 ビーズと追加ビーズの反応を、①前者 (+) / 後者 (-)、②前者 (-) / 後者 (+)、③双方 (+) の 3 パターンに分類し解析した。さらに、反応パターンと抗体特異性の組合せから、エピトープ競合の関係を推定した。

【結果】反応パターン①のみは 4 血清、②のみは 1 血清、残り 40 血清は抗原別に①~③のパターンを複数示す結果であり、両ビーズの反応強度は抗体特異性別に差異が認められた。抗体特異性から推定するエピトープの共通性は、①が HLA 分子の $\alpha 1 \sim \alpha 2$ ドメイン、②は $\alpha 3$ ドメイン近辺であり、W6/32 ビーズは $\alpha 3$ ドメイン、追加ビーズは $\alpha 1 \sim \alpha 2$ で抗体結合の競合が生じていると推定した。

【考察】両ビーズは相補的に機能し、ビーズの追加が試薬の性能向上に寄与することが検証できた。判定ロジックは、両ビーズのカットオフインデックスを別々に設定し、どちらか、あるいは双方に反応が認められた場合を抗体陽性とする。現在、適正なカットオフ設定のため、改良試薬の社内評価を実施中である。

会員研究発表 口演 3

O-13

サプリメント SAB と従来 SAB に対する HLA 抗体反応性の比較検討

○堀見 孔星^{1,3)}、黒木 聖久²⁾、坂本 慎太郎²⁾、
平松 真裕美²⁾、渡井 至彦²⁾、松岡 裕¹⁾、打田 和治¹⁾、
赤座 達也²⁾、小林 孝彰³⁾

- 1) 愛知医科大学 臓器移植外科学
2) 名古屋第二赤十字病院 組織適合検査室・移植外科
3) 名古屋大学大学院医学系研究科 移植免疫学

【目的】臓器移植では、ドナー特異的 HLA 抗体 (DSA) と抗体型拒絶反応との関連が明らかにされ、移植前、移植後の DSA の有無を検査することが重要である。Single Antigen Beads (SAB) の開発により、4 桁レベルまでの精度の高い検査が可能となったが、全ての HLA アリルを網羅していないため、ドナーアリルに対応していない場合には、同一の抗原型 (2 桁レベル) で一致した SAB で抗体の有無を判定していた。最近、サプリメント (Supple) として日本人に特有のアリルを含む SAB が開発された。

【方法】HLA 抗体陽性患者 51 名の血清を用いて、LABScreen SAB とサプリメント (A*02:07、A*02:10、A*26:02、A*26:03、B*15:18、B*27:04、B*38:02、B*40:03、B*55:02、DRB1*04:06、DRB1*04:07、DRB1*13:02、DRB1*14:03) の結果を比較検討した。

【結果】A*02:07、A*02:10、A*26:02、A*26:03、B*15:18、B*40:03、B*55:02、DRB1*13:02 は、従来 SAB の 2 桁レベルのピーズと 95% 以上一致していた。A*27:04、B*39:02、DRB1*04:06、04:07、14:03 は、一致率が 76–89% であった。不一致には、従来 SAB 陰性・Supple SAB 陽性も認められた。

【考察】従来の SAB キットでも抗原型 (2 桁) で一致したピーズを代用することで、DSA の判定はほぼ可能であるが、一部の血清では 4 桁レベルの差異を認識する抗体も存在し、False Negative (従来 SAB 陽性、Supple SAB 陰性)、False Positive (従来 SAB 陰性、Supple SAB 陽性) が認められる場合がある。ドナーアリルが該当する場合には、サプリメント SAB の利用が望ましい。

O-14

小児生体肝移植後の免疫寛容の成立に影響を与える臨床的因子

○小柴 貴明
福島県立医科大学 災害医療支援講座

【目的】本研究の目的は、どのような条件がそろえば肝移植後の免疫寛容 (免疫抑制剤を中止しても、一年以上拒絶が起きない状態) が成立するかを明らかにすることである。

【方法】多変量ロジスティック回帰を用いて、免疫抑制剤 (IS) を中止して一年以上拒絶が起きない免疫寛容群 (Gr-tol, N=84) と拒絶が起きた群 (Gr-intol, N=50) の二群間で各種臨床的因子の予見因子としての意義を検討した。また移植後十年以上の時点で末梢血 CD4 陽性細胞中の制御性 T 細胞 (Tregs) の割合を FACS にて検討した。

【結果】移植後一か月以内の拒絶がないこと、移植後一週間のタクロリムストラフが高値であることは免疫寛容には独立した正の予見因子であったが、ドナー–レシピエント間 HLA-A ミスマッチの存在は負の予見因子であった。HLA-DR ミスマッチは免疫寛容と相関がなかった。HLA-B ミスマッチは正の予見因子であった。Tregs の割合は Gr-Tol に比べて、Gr-intol で有意に少なかったが、HLA-B マッチ群で HLA-B ミスマッチ群に比較して有意に少なかった。しかし、HLA-A と Tregs の間には相関はなかった。

【結論・考察】本後ろ向き研究でドナー–レシピエント HLA-B ミスマッチ、移植後一か月の拒絶がないこと、移植後一週間のタクロリムストラフ高値は、小児肝移植免疫寛容の独立した正の予見因子であり、HLA-A ミスマッチは負の予見因子であった。HLA-B マッチ群ではミスマッチ群に比べ末梢血 CD4 陽性細胞中の Tregs の割合が少なかった。今後、更に大規模な前向き試験で本データの再現性を調べるべきである。

O-15

C 型慢性肝炎の抗ウイルス治療効果と KIR、HLA、IL28B 遺伝子多型の関連

○梅村 武司¹⁾、勝山 善彦²⁾、山崎 麻美¹⁾、赤羽 由紀¹⁾、野沢 佑一¹⁾、田中 榮司¹⁾、太田 正穂³⁾

- 1) 信州大学医学部消化器内科
- 2) 信州大学医学部附属病院薬剤部
- 3) 信州大学医学部法医学

【目的】 本邦における肝癌の約 70%は C 型肝炎ウイルス (HCV) 感染に伴うものである。C 型肝炎の治療としてインターフェロン療法が行われるが、その治療効果と KIR、HLA の関連について本邦からの報告はない。そこで、C 型肝炎の治療効果と KIR、HLA 多型との関連を検討した。

【方法】 ベグインターフェロン・リバビリン療法を施行した C 型肝炎 115 例を対象とし、KIR 16 種類、HLA-B、-C 座タイピングは Luminex assay 法で決定した。IL28B SNP (rs8099917) も測定し、著効率に寄与する因子を解析した。

【結果】 治療著効群は 56 例 (49%) であった。KIR2DL2、KIR2DS2 は非著効群で有意に高率であったが、HLA-B、-C は有意な差は認めなかった。KIR3DL1/HLA-Bw4 保有者は著効率 (OR=2.12) が、KIR2DL2/HLA-C1 保有者では非著効率が (OR=0.30) それぞれ有意に高率であった。多変量解析では IL28B メジャーアリル (OR=6.44)、KIR3DL1/HLA-Bw4 (OR=2.93)、KIR2DL2/HLA-C1 (OR=0.14) が治療効果に寄与する因子であった。著効率に関して IL28B SNP と KIR3DL1/HLA-Bw4、KIR2DL2/HLA-C1 についてそれぞれ層別解析すると有意な関連 (P=0.0023、P=0.001) を認めた。特に IL28B SNP と KIR2DL2/HLA-C1 を組み合わせると治療効果予測の特異度は 100%であった。

【考察】 本邦における C 型肝炎の治療効果において KIR3DL1/HLA-Bw4 は著効に、KIR2DL2/HLA-C1 は治療抵抗と関連を認め、IL28B SNP と組み合わせることにより治療効果予測が向上する可能性がある。

O-16

濃厚血小板製剤におけるマイクロ RNA 発現プロファイルの経時的変化

○長井 一浩¹⁾、佐々木 大介²⁾、藤井 実³⁾、寺澤 崇³⁾、柳原 克紀²⁾、関根 一郎³⁾、上平 憲⁴⁾、宮崎 泰司⁵⁾

- 1) 長崎大学病院細胞療法部
- 2) 長崎大学病院検査部
- 3) 長崎県赤十字血液センター
- 4) 長崎市立市民病院
- 5) 長崎大学大学院医歯薬学総合研究科血液内科学

【目的】 輸血用濃厚血小板製剤 (PC) 中の血小板における miRNA 発現プロファイルの経時的変化を解析し、その血小板の機能や活性化を反映し得るバイオマーカーを探索する。

【方法】 健常人 (n=3) より、Haemonetics CCSTM を用いて成分採血を実施、濃厚血小板製剤用バッグ 995JF 中に 22 ~ 24°C の室温にて震盪しながら保存した。調製日を day 0 として、更に day 2、day 4、day 6 に分取した血小板より RNAsolTM を用いて全 RNA を抽出した。このサンプルを Agilent microRNA ArrayTM (Agilent Technologies Inc., USA) にアプライして得た発現シグナルのデータを、GeneSpring GX 12.1TM (Agilent Technologies Inc., USA) を用いて解析した。

【結果】 miRNA 発現シグナルのデータリストを用いて、全サンプルで共通する経時的変化を解析した結果、day 0 と day 6 の間で 2 倍以上変化した miRNA は、45 種が増加、65 種が減少を呈した。また、このリストを用いて Self organization map (SOM) 解析を行い、観察期間で同じパターンで増加傾向の変化を示す 24 種の miRNA を抽出した。この中には、ITGA、GP9、GP1b、PAFAH1 等血小板の機能に関わる遺伝子を標的とするものが含まれていた。

【考察】 今回の検討で、PC 内血小板においても miRNA プロセッシング機構が働き得る事を示した。標的 mRNA との相互作用による miRNA の“産生”と“消費”のバランスが、血小板内 miRNA のカイネティクスを形成すると共に、PC 内血小板の機能や活性化状態、生存に影響を与えている事が示唆された。このような変化を示す miRNA 群の中に、PC 製剤の品質評価に有用な新規バイオマーカーと成り得るものが存在する可能性がある。

O-17

過去 5 年間の新生児同種免疫性血小板減少症 (NAIT) の全国集計調査

○小林 洋紀、永守 拓哉、岡崎 晃士、田原 綾乃、
小山 邦子、瀬戸 勝也、東 史啓、森田 庄治、峰岸 清、
南 陸彦

日本赤十字社 関東甲信越ブロック血液センター

【目的】 新生児同種免疫性血小板減少症 (以下 NAIT) は、母児間の赤血球型不適合による新生児溶血性疾患と同様に、母親に産生された同種抗体 (HLA、HPA、ABO) により引き起こされる。今回、我々は日本血小板・顆粒球型ワークショップの参加施設の協力を得て過去 5 年間の NAIT の集計調査を行ったので報告する。

【対象】 2008 年 4 月から 2013 年 3 月までの 5 年間に各協力施設に検査依頼のあった 253 症例 (患児血小板数 $15 \times 10^4/\mu\text{L}$ 未満) を対象とした。検査項目は HLA、HPA 抗体検査と血小板交差適合試験を対象とした。

【結果】 経妊は初回が 94 例 (37.2%)、経産は第一子が 122 例 (48.2%) と最も多かった。患児の所見・治療等では、低体重児が多く平均 2,421 g、紫斑 118 例 (46.6%)、脳内出血 20 例 (7.9%)、 γ -グロブリン投与 59 例 (23.3%)、輸血 117 例 (46.2%) であった。抗体特異性は、HLA 単独 87 例 (34.4%)、HPA 単独 22 例 (8.7%)、HLA+HPA 20 例 (7.9%)、HLA+HNA-1a、HPA+ 抗 B が各 1 例 (0.4%)、抗 A 又は抗 B 抗体 3 例 (1.2%)、特異性不明 3 例 (1.2%)、陰性 116 例 (45.8%) であった。血小板交差適合試験は 221 例 (87.4%) に実施されており、陽性 100 例 (45.2%)、陰性 121 例 (54.8%) であった。

【考察】 NAIT が疑われた症例は第一子に多く、低体重児が多い傾向を認めた。HPA 抗体の特異性では HPA-4b が最も多く、次いで HPA-5b、HPA-3a が多かった。また、新たな検出方法や検査方法の改良等により、HPA-7ver、15b、21bw 等のこれまでに検出できなかった HPA 抗体が検出された例があった。本集計調査を実施するにあたり、データ提出をいただいた日本血小板・顆粒球型ワークショップ参加施設の方々に感謝致します。

O-18

HLA 抗体の関与が示唆された NAITP の双生児例

○山岡 学¹⁾、大西 修司¹⁾、阿部 操¹⁾、山本 茉美¹⁾、
寺嶋 由香利¹⁾、井上 まどか¹⁾、石井 一慶¹⁾、野村 昌作¹⁾、
峰 研治²⁾、河崎 裕英²⁾

1) 関西医科大学附属枚方病院 輸血・細胞療法部

2) 関西医科大学附属枚方病院 小児科

【はじめに】 今回われわれは、母由来の HLA 抗体の関与が示唆された、NAITP の双生児例を経験したので報告する。

【症例】 他院にて在胎 36 週で緊急帝王切開により出生の双生児。第 1 (I)、第 2 (II) 子とも出生時より全身紫斑と低 Hb を認め日齢 1 に当院へ入院となった。

【経過】 入院時の Plt は I が 1 万、II が 9 千/ μl 、Hb は I が 6.1、II が 8.9g/dl と低値で Grade I の脳室内出血が認められ、PC と RCC 輸血が実施され効果が認められた。日齢 5 に両児とも再度 Plt 低下を認め PC 輸血が実施された。その後、紫斑も減少し日齢 23 に紹介元へ軽快転院となった。

【結果】 母血清中には MPHA 法で陰性、FCM 法で陽性を示す HLA 抗体を認め、さらに父白血球との交差試験も陽性であった。

【考案】 NAITP の多くは HPA 抗体が原因であり HLA 抗体単独の重症例は稀である。本症例の母が保有する HLA 抗体は、妊娠時に日本人では低頻度の HLA 抗原を持つ外国人の父が原因で産生されたものであり、NAITP に強く関与していることが示唆された。また、PC-HLA でないにも関わらず輸血効果が見られたのは、対応する HLA 抗原が陰性の PC であった可能性が考えられた。さらに血小板減少の長期化は、輸血 PC が対応抗原陰性で、輸血血小板に結合せず残存した移行抗体が、児自身の血小板と反応したことが要因と思われた。母の HLA 抗体検査で MPHA 陰性、FCM 陽性であった原因は、抗原パネルの違いによると考えられた。NAITP への対応は、妊娠中から両親を含めた定期的な HPA、HLA 抗体検査が重要である。

会員研究発表 口演 4

O-19

HLA ハプロタイプは高確率で推定できる。

○池田 奈未¹⁾、小島 裕人¹⁾、西川 美年子¹⁾、二神 貴臣¹⁾、
辻野 貴史¹⁾、林 晃司¹⁾、楠木 靖史¹⁾、藤井 直樹¹⁾、
末上 伸二¹⁾、宮崎 有紀¹⁾、小川 公明²⁾、赤座 達也¹⁾、
佐治 博夫¹⁾

1) 公益財団法人 HLA 研究所

2) NPO 法人 白血病研究基金を育てる会

【目的】造血幹細胞移植において HLA ハプロタイプ (HLA-HP) をマッチさせることは HLA 以外の免疫遺伝子群を考慮に入れると有用である。今回、HLA-HP 推定法を確立したので報告する。

【材料・方法】Luminex 法で HLA-A,B,DRB1 遺伝子型検査を行った家族データより HLA-HP が確定できる 6,903 検体を用いた。各座位における 2 種類のアレル選択組合せから考えられる HLA-HP の組合せを列挙し、更にその組合せから 2 本の HLA-HP を選択し、それぞれの組合せに対して組合せ頻度 cHF (combination Haplotype Frequency) を算出した。最大 cHF の組合せを HLA-HP として推定し、確定 HLA-HP との一致率を算出した。加えて推定された HLA-HP の妥当性を評価するため RP (Relative Possibility, ≤ 1) を算出した。

○組合せ数 = $C_A \times C_B \times C_{DR}/2$

各座位において Homozygote の場合 $C=1$

Heterozygote の場合 $C=2$

○cHF = ハプロタイプ 1 頻度 \times ハプロタイプ 2 頻度

○RP = $cHF_{max} / \sum cHF$

【結果】推定した HLA-HP (N=6, 903) の 84.4% が一致した。内訳は、組合せ数が 1 通りの場合 (N=387, RP=1) は 100%、2 通りの場合 (N=1, 673) は 87.4%、更に RP ≥ 0.9 (N=1, 111) で 97.1%、4 通りの場合 (N=4, 843) は 82.1%、更に RP ≥ 0.9 (N=2, 617) で 95.9% であった。

【考察】HLA-HP は高確率で推定できる。また RP が高い程一致率は高く、RP ≥ 0.9 (N=4, 115、全体の 59.6%) では 96.2% であった。HLA-HP の妥当性の指標として RP は有用である。

HLA-A、B、C、DRB1 でも同様の結果であった。

O-20

造血幹細胞移植における sHLA-G と IL-10 の意義

○野村 昌作^{1,2)}、石井 一慶^{1,2)}、山岡 学²⁾、阿部 操²⁾、
伊藤 量基¹⁾

1) 関西医科大学 第一内科

2) 関西医科大学 輸血部

【目的】造血幹細胞移植 (SCT) は造血器腫瘍に対する有効な治療法であるが、移植片対宿主病 (GVHD) をはじめとする重篤な合併症をきたすことが多く、SCT の治療成績を大きく左右することになる。ヒト白血球抗原 (HLA) -G は、免疫抑制作用を発揮する非古典的 HLA クラス I 分子であるが、SCT との関連についての検討は少ない。今回われわれは、SCT 後の患者において可溶性 (s) HLA-G とインターロイキン (IL) -10 およびその他の可溶性分子やサイトカインとの関連性について検討した。

【方法】同種の SCT を対象として、移植前後の血液を採取し、ELISA 法によって、sHLA-G、IL-10 トランスフォーミング成長因子 (TGF) - β 1、可溶性細胞傷害性 T リンパ球抗原 (sCTLA) -4 を測定した。

【結果】同種 SCT 後、day 7 までは、sHLA-G にほとんど変化はみられなかった。しかし、それ以降には、急激な増加傾向が認められ、この動きは、IL-10 でもほぼ同じであった。一方 day 14 以降は、TGF- β 1 にも増加傾向がみられたが、sCTLA-4 には増加は認められなかった。

【考察】同種 SCT 後の sHLA-G の増加は、IL-10 に依存性であり、幹細胞の生着を促進していると考えられた。一方、今回 day 14 以降に増加傾向が観察された TGF- β 1 や変化がみられなかった sCTLA-4 はいずれも GVHD のメカニズムに関連していると考えられるので、day 14 以降の sHLA-G 役割については GVHD との関連性を考慮する必要があると考えられた。

O-21

HLA の NIMA (Non-inherited maternal antigen) 適合性は臍帯血移植成績に影響するのか

○屋部 登志雄¹⁾、東 史啓¹⁾、小野 あいこ¹⁾、大原 裕子¹⁾、安島 潤¹⁾、橋本 正美¹⁾、柏瀬 貢一¹⁾、小川 篤子²⁾、鈴木 雅治¹⁾、内川 誠^{1,3)}、高梨 美乃子³⁾、佐竹 正博^{1,3)}、森島 泰雄¹⁾、南 陸彦¹⁾

- 1) 日本赤十字社関東甲信越ブロック血液センター
- 2) 日本赤十字社中央骨髄データセンター
- 3) 日本赤十字社中央血液研究所
- 4) 愛知県がんセンター研究所

【目的】 母親由来 HLA 非遺伝性抗原 (Non-inherited maternal antigens, NIMA) 適合移植の有効性が同胞間骨髄および末梢血幹細胞移植において報告されている。臍帯血移植においては HLA 不適合移植の場合に、患者がドナーの NIMA を共有する組み合わせの NIMA 適合移植が可能となる。欧米において NIMA 適合臍帯血移植では非適合移植に比べて生存率が向上することが報告された (Van Rood ら、PNAS 2009, Rocha ら、BBMT 2012)。今回は本邦での臍帯血移植での NIMA 効果について検討を行った。

【方法】 関東甲信越さい帯血バンクを経由した初回、単数臍帯血、白血病疾患移植 389 症例について、臍帯血および母体血 HLA 検査を実施し、ドナーの NIMA 型を決定した。患者の HLA 検査から患者が臍帯血ドナーの NIMA 抗原を共有しているかどうかを判定した。欧米と同様な HLA-A、-B (抗原レベル)、-DR (アレルレベル) における NIMA 適合性の判定に加えて、HLA-A、-B、-C、-DR 各座のアレルレベルの NIMA 適合性判定も行った。各移植症例での NIMA 適合の有無と移植成績との関連について多変量解析を行った。

【結果と考察】 HLA-A、-B (抗原レベル)、-DR (アレルレベル) での NIMA 適合性解析では 48 症例 (12%) が NIMA 一致の患者、ドナー組み合わせだった。NIMA 適合性と成績の間での有意な関連はみられず、先行研究結果は再現されなかった。一方 HLA-A、-B、C、-DR アレルレベルを考慮した成人患者 314 症例の場合に NIMA 一致の組み合わせは 65 症例 (21%) で、それらにおいては移植関連死亡 (TRM) が低かった (HR 0.47, 95%CI 0.22-0.99, P<0.05)。以上の結果より国内臍帯血移植における NIMA 効果は欧米に比べて弱いことが示唆されたが、限定的ではあるが生存への影響がみられたので、NIMA 適合性を考慮したドナー選択の有効性についてさらに詳細な検討を全国レベルで行うことが重要と考える。

O-22

HLA-DP、DQ 抗体陽性 (DSA) 患者に対する臍帯血移植

○佐藤 壯¹⁾、佐藤 蘭子¹⁾、小林 直樹²⁾

- 1) 札幌北楡病院臨床検査科
- 2) 札幌北楡病院血液内科

【背景】 HLA ミスマッチ造血細胞移植におけるドナー特異的 HLA 抗体 (donor specific HLA antibody : DSA) は移植源の生着に影響する。特に臍帯血移植の場合、生着不全の主要なリスクファクターであることが多数報告されている。今回我々は DSA である HLA-DP 抗体陽性症例 2 例、HLA-DQ 抗体陽性症例 1 例を経験したので報告する。

【症例】 症例 1 は 41 歳女性。広範な HLA 抗体を保有しており有核細胞数 = $2.16 \times 10^7/\text{kg}$ 、CD34 陽性細胞数 = $0.58 \times 10^5/\text{kg}$ の臍帯血しか選択できなかった。症例 2 も広範な HLA 抗体を保有していたため有核細胞数 = $2.10 \times 10^7/\text{kg}$ 、CD34 陽性細胞数 = $0.64 \times 10^5/\text{kg}$ の 8/8 一致の臍帯血しか選択できなかった。症例 3 は 1 次移植は DSA 陰性であったが生着不全となり再移植で DSA となる HLA-DQ 抗体陽性だった。

【結果】 症例 1 は day 29、症例 2 は day 21、症例 3 は day 31 で生着した。症例 1 は移植後速やかに DSA が減少し生着時にはほぼ陰性化、それ以外の HLA 抗体も減少し移植 3 ヶ月後には random PC で輸血効果が得られるようになった。症例 2 も移植 1 ヶ月後に DSA はほぼ陰性化した。症例 3 は DSA の強度に変化はなかった。

【考察】 造血細胞における DP 抗原の発現は中程度、DQ 抗原の発現は微弱であると報告されている。当院での検討では CD34 陽性末梢血幹細胞における DP、DQ 抗原の発現は個人差があるものの比較的微弱で、生着には影響しない可能性が示唆される。ただ、臍帯血幹細胞における DP、DQ 抗原の発現は不明で、DP 抗体、DQ 抗体の DSA 陽性症例については今後更なる症例の蓄積と予後についての検討が必要である。また、症例 1 や症例 2 においてはドナー細胞が患者の HLA 抗体産生細胞に対して何らかの免疫学的反応を起こしていることが示唆される。

O-23

10/10 matched HSCT における HLA-DPB1 disparity の検討

○佐藤 壯¹⁾、佐藤 蘭子¹⁾、小林 直樹²⁾、小林 良二³⁾

- 1) 札幌北榆病院臨床検査科
- 2) 札幌北榆病院血液内科
- 3) 札幌北榆病院小児思春期科

【背景】HLA-A、B、C、DRB1 抗原を一致させた 8/8 matched HSCT の日本の成績と比較して海外の成績が悪いため、DQB1 も一致させた 10/10 matched HSCT やさらに DPB1 も合わせた 12/12 matched HSCT を指向する動きがある。これは HLA-DPB1 の特定のアレルの抗原構造が T cell epitope (TCE) による T 細胞のアロ反応を惹起し、アレルミスマッチの組合せによって患者の予後に影響すると報告されているためである。そこで当院における 10/10 matched HSCT 患者とドナーの HLA-DPB1 タイピングを行いアレルミスマッチ及び予後について検討したので報告する。

【対象と方法】対象は 2011 年 1 月から 2013 年 5 月まで当院にて非血縁 (U 群) で 10/10 matched HSCT を行った 19 例。内訳は BMT : 18 例、CBT : 1 例。対照群として同時期に血縁 (R 群) 10/10 matched HSCT が 25 例で BMT : 19 例、PBSCT : 6 例。HLA-DP タイピングには LABType DPA1/DPB1 (One Lambda) と WAKFlow DPB1 (湧永製薬) を用いた。この結果から TCE3 と TCE4 の組み合わせから permissive 群と non-permissive 群に分け、予後について検討した。

【結果】R 群はすべて HLA-DPB1 抗原は一致していた。U 群は一致が 6 例、不一致が 13 例ですべて permissive 群であった。

【考察】不一致例に nonpermissive 群がなかったため、予後との比較はできなかった。TCE のターゲットとなる HLA-DPB1*09:01、10:01、17:01 など日本人における頻度の少ないことが、あるいは良好な移植成績に反映されている可能性がある。今後更に症例を増やして検討していきたい。

O-24

HLA 半合致移植後の不適合 HLA 喪失に起因する再発に対して、別の半合致ドナーから再移植を施行した小児急性リンパ性白血病の 1 例

○佐野 秀樹¹⁾、望月 一弘¹⁾、赤井畑 美津子¹⁾、小林 正悟¹⁾、細矢 光亮¹⁾、小野 智²⁾、大戸 齊²⁾、菊田 敦³⁾

- 1) 福島県立医科大学小児科
- 2) 福島県立医科大学輸血移植免疫部
- 3) 福島県立医科大学附属病院臨床腫瘍センター小児腫瘍部門

【背景】HLA 半合致造血幹細胞移植 (半合致 HSCT) は、強い GVHD や生着不全などのリスクを有する半面、HLA をターゲットとした強力な抗腫瘍効果が期待できる新しい造血幹細胞移植法として近年注目されている。今回我々は、異なるドナーから 2 回の半合致 HSCT を受けたが、いずれも、異なる不適合 HLA ハプロタイプを消失して再発した急性リンパ性白血病 (ALL) の 1 例を経験したため報告する。

【症例】13 歳男児。2005 年 (8 歳時) に B 細胞性リンパ芽球型 ALL 発症。2008 年 8 月に骨髄単独再発し、化学療法にて寛解導入後に 2009 年 2 月 HLA 一致同胞 (妹) より骨髄移植 (TBI12Gy+VP16+CY) を施行された。2009 年 7 月骨髄再発し、第 3 寛解は得られず。2010 年 3 月 25 日半合致 HSCT 目的に当科に転院した。当初、HLA が GVHD 方向に 4/8 不一致の父親をドナーとして末梢血幹細胞移植を施行した。移植後寛解を確認したが、2010 年 8 月に再発し、再発芽球の HLA 解析にて、ドナーからみて不適合となる母親由来の HLA の発現が消失していた。同年 11 月 5 日に TBI+VP16+Flu+L-PAM+ATG を前処置とし、HLA が GVHD 方向に 4/8 不一致の母親をドナーとして末梢血幹細胞移植を施行した。その後、寛解となったが、皮膚消化管の GVHD を契機に、2011 年 6 月に再発。この時も、芽球は不適合である父親由来の HLA が消失していた。

【結語】Vago らは、17 例の半合致 HSCT 後再発した白血病患者 5 例で、不適合 HLA を消失していたと報告。不適合 HLA を消失のメカニズムとして 6 番染色体の acquired uniparental disomy が考えられている。半合致 HSCT 後に不適合 HLA を消失して再発する症例に対しては、NK 細胞療法の併用など新たな治療戦略の検討が必要と考えられる。

ポスター発表

会員研究発表 ポスター 1

P-1

骨髄ドナー登録者から検出したハプロタイプ特異的なイントロン部位の新たな置換について

○清水 まり恵¹⁾、中島 文明¹⁾、中村 淳子¹⁾、柏瀬 貢一²⁾、石井 博之³⁾、田中 秀則¹⁾、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) 関東甲信越ブロック血液センター

3) 近畿ブロック血液センター

【はじめに】骨髄ドナー登録者の HLA タイピングでは高度な正確性が求められる。Luminex (SSO) 法によるタイピングで、判定結果が基準外 (判定不能または低頻度アリル) であった場合は PCR-SBT 法で確認を行っている。今回、SSO のプローブ反応が要因の基準外例から、イントロン領域の塩基配列に置換を認める HLA-C*07 の新規アリルを複数例検出したので報告する。

【方法】Luminex (SSO) 法で HLA-C*07:02:01:01 を検出するプローブ反応の一部分が陰性で、エクソン 2、3 および 4 の PCR-SBT 法で HLA-C*07:02:01:01 と判定した 6 例の塩基配列の解析を行った。なお、イントロン領域の解析には SBT 試薬キット (SBT Resolver, Conexio) を用いた。また、それら 6 例のハプロタイプを推定した。

【結果】6 例とも C*07:02:01:01 と比較してイントロン 3 領域の 2 番目塩基が置換 (T > A) を認める新規アリル (仮名 HLA-C*07IntV) であった。また、6 例のうち 5 例が A*11:01-C*07 IntV -B*67:01-DRB1*16:02 のハプロタイプを有していると推定された。

【考察】HLA-C*07 IntV の置換部位は 5' - スプライシング部位であり発現状態の変化も推測される。今回の検出例はハプロタイプに共通性はあるが、すべての同一ハプロタイプで検出されてはいない。仮に発現状態の変化みられる場合、見かけ上コンパチブルな移植において、移植成績への影響は否定できない。そのために発現状態の確認が必要である。このようなイントロン領域を含む HLA 遺伝子配列の情報の蓄積は、今後、次世代シーケンサーで HLA タイピングを行うリファレンス情報として有用である。

P-2

当施設において検出された HLA New allele—抗原型・遺伝・ハプロタイプ—

○黒田 ゆかり、中村 仁美、中山 みゆき、田原 大志、山口 恵津子、井上 純子、永吉 裕二、中村 功、久田 正直、清川 博之

日本赤十字社九州ブロック血液センター

【はじめに】当施設において検出された HLA New allele について報告し考察する。

【対象】2005 年 8 月から 2012 年 10 月までの約 7 年間に DNA タイピングを実施した 25,574 検体から検出された New allele 11 種類を対象とした。

【方法】発端者および家族のタイピング結果から遺伝の有無およびハプロタイプを確認した。また、3 検体については血清学的抗原型検査を実施した。

【結果】New allele は、献血者から A*11:143、B*46:35 および C*03:50、移植関連患者から A*02:112 と B*40:98、および A*02:76:02、臍帯血から A*02:135、C*03:34、C*08:16 および DRB1*04:85、臍帯血の母から B*52V (確認中) が検出された。また、変異は、A*11:143、B*52V、B*46:35、C*03:50、および C*08:16 が 1 塩基置換、A*02:76:02、C*03:34 および DRB1*04:85 が 2 塩基置換、A*02:135 および B*40:98 が exon2 と 3 間における組換えの可能性が高く、A*02:112 は、A*02:07 の一部が A*24:02 に組み換えられた可能性を示す塩基配列であった。1 種類のみが同義置換であり、それ以外は非同義置換であった。11 種類のうち、家族のタイピングが実施されたケースは 8 症例であった。その結果、家族に同 New allele を含むハプロタイプが認められたのは 4 症例で、残りの 4 症例は New allele を含む可能性の高い直系や同胞の検査検体が得られなかった。血清学的抗原検査を実施した 3 種類の New allele (A*02:135、B*40:98 および C*03:50) は、いずれも明確な抗原型を示さなかった。

【考察】近年、allele 数は増加の一途を辿っているが、命名された第一区分 (HLA 型) と抗原型は必ずしも一致しないことから、移植の際には十分な注意が必要である。また、4 症例のタイピング結果、New allele は遺伝していた。このことから、ほとんどの New allele は以前から存在していた稀な allele が、検査の精度向上に伴って検出されたものであると推定された。

P-3

HLA 抗体検査用試薬 WAK-MR と SingleAntigen の判定不一致についての検討

○石川 亜希、宮城 徹、礪波 薫、赤堀 ゆきこ、武田 直也、
柏瀬 貢一、内川 誠、南陸彦
日本赤十字社関東甲信越ブロック血液センター

【背景】HLA 適合血小板供給に際し、HLA 抗体検査には Luminex 装置を用いた蛍光ビーズ法を用いている。試薬は WAKFlow HLA 抗体クラス I (MR)、必要に応じ LABScreen Single Antigen (SA) を使用しているが、MR の判定基準は明確でなく SA との結果が一致しない場合があり、許容抗原の設定に苦慮することがある。今回、結果不一致の原因を調べ、MR の判定方法を再考した。

【方法】2012 年 1 月から 6 月まで、MR と SA の両方を実施した患者血清の検査結果を集計した。CutOff は、MR は原則として自動判定、SA は BNV 1000 とし、MR 陰性で SA 陽性（不一致）となる抗原の種類と数を調べた。そのうち、抗原頻度が 0.1% 以上のものについて ICFA 法で患者血清との反応を確認した。

【結果・考察】患者 199 人の血清のうち、不一致が見られた抗原と血清の組み合わせは 76 例で、そのうち MR の Index が 2 未満のものは 58 例であった。頻度の高い抗原が関わる 22 例について ICFA を実施したところ、陽性は 13 例であった。このうち Index 3 未満のものは 5 例、3 以上 5 未満のものは 3 例、5 以上のものは 5 例であった。また、この ICFA 陽性例の SA の蛍光値 (BNV) は、3000 未満が 5 例、3000 以上 5000 未満が 2 例、5000 以上 8000 未満が 6 例であった。SA 陽性抗原が MR で陰性と判定されて不一致となったのは主に、陽性群と陰性群の境界が不明瞭な時にその抗原パネルが境界領域にあった場合や、境界が明瞭でも陽性反応が強すぎるために弱い反応が陰性とされた場合であった。SA は判定が容易だが高価であるため、比較的安価で高い感度をもつ MR の使用は有用であるが、上述のように SA との結果が不一致となることがあるため、判定の際には Index だけでなく蛍光値などにも注意を払い、判定に迷う場合は SA や ICFA での確認試験をすべきであろう。今後、不一致になる抗原の傾向の有無やその臨床的意義、SA のみが高値を示すものについての検討が必要と考えている。

P-4

プロトコルを改変した ICFA 法による Nak^a 抗体の検出

○宮崎 孔、松林 圭二、佐藤 進一郎、加藤 俊明、
池田 久實、高本 滋
日本赤十字社北海道ブロック血液センター

【目的】HPA 抗体検査法として開発された ICFA 法は、HPA 抗体を血小板に反応させて免疫複合体とし、界面活性剤で可溶化後、HPA 抗原分子に対するマウスモノクローナル抗体 (MoAb) 結合ビーズでキャプチャーして検出する方法である。この検査法は特異性の高い検査法であるが、抗体同士の競合等により偽陰性を示す場合がある。我々は ICFA 法で検出できない Nak^a 抗血清を経験したため、ICFA 法の改良を試みたので報告する。

【方法】共通のエピトープを認識する MoAb との競合を防ぐため、使用する Nak^a 関連の抗 CD36 MoAb 結合ビーズを、原法の 1 種に対し 5 種用意した。他の HPA 抗原分子に対する MoAb 結合ビーズも原法の 4 種から 10 種に増やした。さらに 2 次抗体の結合に対する阻害を想定して、可溶化した免疫複合体を MoAb 結合ビーズに反応させた後に 2 次抗体を添加する操作を、免疫複合体の可溶化直前に 2 次抗体を添加し、その後ビーズと反応させるプロトコル (改変法) に変更した。

【結果】MPHA 法あるいは PIFT 法で特異性が確認された 11 例の Nak^a 抗血清のうち、3 例が原法の ICFA 法で検出できなかった。このうち 1 例は、追加した MoAb 結合ビーズで陽性となり、他の 2 例はさらに改変法でのみ陽性を示した。その他の HPA-1 ~ 6 に対する特異性を持つ計 8 例の抗血清も改変法で全て検出可能であった。

【考察】原法の ICFA 法で検出できなかった 3 例の Nak^a 抗血清は、認識する Nak^a 抗原エピトープが他の血清と異なっていたため、CD36 MoAb との競合、または可溶化による立体構造の変化等に起因する 2 次抗体の結合阻害により偽陰性を示したと予想される。我々は複数の MoAb の使用、およびプロトコルの改変により Nak^a 抗体の検出率を改善することができた。

会員研究発表 ポスター 2

P-5

当院における脳死・献腎移植待機患者への検査の取り組み

○金本人美¹⁾、橋口 裕樹¹⁾、宗像 幹男¹⁾、本山 健太郎²⁾、寺坂 禮治³⁾

- 1) 福岡赤十字病院 検査部 移植・輸血検査課
- 2) 福岡赤十字病院 移植外科

【目的】日本臓器移植ネットワークの特定移植検査センターである当検査課は、九州で発生した脳死・献腎移植検査を 24 時間 365 日体制で行っている。これに加え、福岡、佐賀、鹿児島県の九州 3 県の献腎新規登録検査も集約し実施している。臓器移植において、HLA 抗体の有無は抗体関連拒絶に大きく関与するため、HLA 抗体の有無を臨床側へ提供できる様に、平成 22 年度から献腎新規登録検査時に HLA タイピングと併せて HLA 抗体スクリーニング検査を全患者に行っている。さらに、平成 22 年 1 月から脳死（心・肺・脾を含む）・献腎発生時にリアルタイムに上位数名を対象とした抗体スクリーニング検査も行う体制を構築したので報告をする。

【方法】One Lambda Flow PRA screening Class I & II 297 件、One Lambda LABScreen PRA I & II 68 件。平成 22 年 1 月～平成 25 年 1 月までの脳死・献腎症例、新規腎移植登録希望患者。

【結果】脳死・献腎時の検査、及び新規登録時の検査により、平成 25 年度現在、腎臓移植待機患者において福岡県 110/478 名、佐賀県 3/19 名、鹿児島県 3/49 名、計 115 名の HLA 抗体スクリーニング検査が終了。

【考察】HLA 抗体スクリーニングを事前に行い結果を出すことで、時間的猶予がない脳死・献腎の検査時には技術者側はクロスマッチの結果と併せて判断することにより、より結果に信頼性をもつことが出来た。また臨床側は先立って抗体の有無を把握することにより、抗体が存在する場合は、追加検査としてシングルアンチゲンを追加検査し、移植へ踏み切る一つの判断材料となるのではないかと考える。

P-6

BTNL2 は HLA-DRB1 からは独立して関節リウマチ発症リスクを付与する

○奥平 裕子¹⁾、光永 滋樹¹⁾、細道 一善²⁾、中岡 博史²⁾、井ノ上 逸朗²⁾、柏瀬 貢一³⁾、椎名 隆¹⁾、猪子 英俊¹⁾

- 1) 東海大学医学部 分子生命科学
- 2) 国立遺伝学研究所 人類遺伝研究部門
- 3) 関東甲信越ブロック血液センター 検査部

【目的】関節リウマチ（RA）発症には遺伝要因の寄与が大きい、これまでに全ゲノム関連解析（GWAS）で見いだされた HLA 以外の感受性遺伝子のみでは遺伝要因の数%程度しか説明できていない。我々は通常の GWAS では検出できない low/rare variant の関与を考え、エクソーム解析によりその探索を行った。

【方法】19 例の RA 患者のエクソーム解析を行い、非自己免疫疾患患者のエクソーム解析結果 44 例と比較した。RA 感受性遺伝子の場合、アミノ酸変異をとともなう low/rare variant の 1 遺伝子あたりの数は対象群よりも多いと考えられるので、その値を比較し、RA 感受性候補遺伝子の絞り込みを行った。その後、患者群 48 例、対象群 48 例で SNV の validation と 1 次スクリーニングを行い、 p 値が 0.1 以下のものは患者群 432 例、対象群 432 例で関連解析を行った

【結果および考察】絞り込んだ 15 遺伝子のなかで 1 次スクリーニングの p 値が 0.1 以下のものは *BTNL2*、*NOTCH4*、*MYPN* の 3 遺伝子だけであった。これら 3 遺伝子の関連解析で得られた最も低い p 値は、*NOTCH4* : $p = 4.02E-12$ 、*MYPN* : $p = 0.0047$ 、*BTNL2* : $p = 4.55E-09$ であった。*BTNL2* は *HLA-DRB1* と *NOTCH4* の間に存在し、どちらからも 170 kb の距離にあるが、それらの遺伝子の RA 感受性アレルで補正を行っても完全連鎖にある 3 つの SNP は RA との有意な関連を保持していた (*DRB1*04:05*、**04:01*、**10:01* : $p = 0.0156$ 、rs2071282-T in *NOTCH4* : $p = 0.00368$)。これらの結果から、*BTNL2* は *HLA-DRB1* および *NOTCH4* からは独立して RA 感受性を付与すると考えられた。

P-7

SS-SBT 法による AIH および PBC 疾患感受性遺伝子 *HLA-DRB1*、*-DQB1* の遺伝子タイピング

○梅村 武司¹⁾、勝山 善彦²⁾、山崎 麻美¹⁾、赤羽 由紀¹⁾、
田中 榮司¹⁾、鈴木 進悟⁴⁾、尾崎 有紀⁴⁾、椎名 隆⁴⁾、
猪子 英俊⁴⁾、太田 正穂³⁾

- 1) 信州大学医学部消化器内科
- 2) 信州大学医学部附属病院薬剤部
- 3) 信州大学医学部法医学
- 4) 東海大学医学部分子生物学

【目的】自己免疫性肝炎 (AIH) と原発性胆汁性肝硬変 (PBC) は慢性肝疾患で、進行すると肝不全、肝癌が発生するため肝移植の適応となる病態である。両疾患の遺伝子的背景としてそれぞれ *HLA-DRB1*04:05-DQB1*04:01*、*HLA-DRB1*08:03-DQB1*06:01* ハプロタイプが疾患感受性遺伝子であることを報告してきた。昨年の本学会では *HLA-DRB1* のみの超高解像度 DNA タイピング (SS-SBT) の解析結果を報告した。今回は症例数を増やし、*HLA-A*、*-B*、*-C*、*DRB1*、*DQB1* についての SS-SBT での解析結果を報告する。

【方法】AIH 20 例 (3 例が肝硬変と肝癌を発症)、PBC 29 例 (18 例が肝硬変、内 6 例が肝癌発症) について *HLA-A*、*-B*、*-C*、*DRB1*、*DQB1* 遺伝子全領域の PCR 産物について、次世代シーケンサー (Ion PGM) を用いた SS-SBT 法で解析した。

【結果】49 例全ての検体で HLA6 桁～8 桁について決定することが可能であった。今回の検討では全エクソンには新たな SNP や新規挿入/欠失は検出されなかった。さらに、肝硬変、肝癌の発症といった病態の進行と関連のある特異的な変異は認めなかった。現在、イントロン部について詳細な検討を行っている。

【考察】SS-SBT 法による HLA タイピングは、HLA 遺伝子全領域の塩基配列情報が得られる優れた手法である。今後は移植や HLA 関連疾患の詳細な解析や診断に利用されていくと考えられる。

P-8

原爆被爆者における放射線関連結腸直腸がんリスクに対する *CD14* と *IL18* 遺伝子多型の影響

○林 奉権¹⁾、John Cologne²⁾、胡 軼群¹⁾、吉田 健吾¹⁾、
京泉 誠之¹⁾、梶村 順子¹⁾、楠 洋一郎¹⁾、中地 敬¹⁾

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

【目的】過去の疫学研究で、原爆放射線による被曝は生存者の結腸がんリスクを上昇させるが、直腸がんリスクを上昇させないことが報告されている。本研究では、原爆被爆者での *CD14* および *IL18* 遺伝子多型と放射線関連結腸がんと直腸がんの発生との関連を調べた。【方法】結腸直腸がん 226 症例と免疫ゲノムコホート 4,690 名における *CD14* と *IL18* 遺伝子型 (*CD14-C/A*、*IL18-A/C*) を調べ、遺伝子型と放射線被曝線量の組み合わせに対する発がん相対リスク (RR) を算出した。【結果・考察】原爆放射線に被曝した人々で相対リスク (RR) は、結腸がんで有意に増加していたが (RR = 1.19/Gy、95% CI: 1.05–1.36)、直腸がんでは有意でなかった。対象者を *CD14* 遺伝子型 2 群と被曝線量 3 群の組み合わせで分けた時、*CD14-A/A* を持つ高線量被曝群 (≥ 0.7 Gy) で *CD14* のその他の遺伝子型を持つ非被曝群と比べて、結腸発がんリスクが有意に増加していた (RR = 2.55、95% CI: 1.48–4.39)。*IL18* 遺伝子型 2 群と被曝線量 3 群の組み合わせで分けた時、*IL18-C/C* を持つ高線量被曝群で *IL18* のその他の遺伝子型を持つ非被曝群と比べて、結腸がんリスクが有意に増加していた (RR = 2.74、95% CI: 1.55–4.86)。加えて、これら *CD14-A/A* と *IL18-C/C* を持つ高線量被曝群は、*CD14* のその他の遺伝子型と *IL18* のその他の遺伝子型を持つ非被曝群と比べて、さらに結腸がんリスクの増加を示した (RR = 5.17、95% CI: 2.44–10.94)。我々の結果は、特に *CD14* と *IL18* 遺伝子型の免疫に関連する遺伝的背景因子が個々人の原爆被爆者の放射線関連結腸がんリスクに一部関連していることを示していた。

P-9

住血吸虫性肝疾患とHLAとの関連に関するメタ解析

○平山 謙二¹⁾、Huy Nguyen Tien¹⁾、ハマダ モハメッド²⁾、サモラ ジャビエル³⁾

- 1) 長崎大学熱帯医学研究所、グローバルCOEプログラム、免疫遺伝
- 2) カイロ大学、理学部、動物学
- 3) スペインハモン・カハール病院、医科学情報解析部門

【目的】HLAと住血吸虫性肝疾患の関連についてメタ解析により総括する。

【方法】二人の独立した研究者により2009年までのすべての関連論文をPubMed, Scopus, The HuGE Published Literature database, Cochrane Library, Google Scholar, and manual search of reference lists of articles published からサーチし、2x2表の形でデータを抽出した。最終的に17論文から66のアレルの情報を抽出しメタ解析を行った。

【結果】HLA-DQB1*0201 (OR=2.64, P=0.018)、DQB1*0303 (OR=1.93, P=0.008)、とDRB1*0901 (OR=2.14, P=0.002) クラス2アレルとHLA-A1 (OR=5.10, P=0.001)、A2 (OR=2.17, P=0.005)、B5 (OR=4.63, P=0.001)、B8 (OR=2.99, P=0.02)、とB12 (OR=5.49, P=0.005) 血清型が患者で上昇し、HLA-DQA1*0501 (OR=0.29, P<0.001)とDQB1*0301 (OR=0.58, P=0.007) は患者で減少していた。またDRB1*0901-DQB1*0201, DRB1*0901-DQB1*0303 あるいはA1-B8ハプロタイプが感受性に、またDQA1*0501-DQB1*0301ハプロタイプが抵抗性に増加することが示された。

【考察】技術的な進歩の激しい領域で長期間の発表論文を同じ基準でメタ解析することは、危険を伴う。血清型での解析と遺伝子型での解析についての今回の結果は少ないデータでもある程度の解析が可能であることを示した。

P-10

ナルコレプシーとHLA-DQB1*06:01およびDQB1*03:02との関連

○宮川 卓¹⁾、豊田 裕美¹⁾、平高 明音¹⁾、小島 裕人²⁾、二神 貴臣²⁾、Seik Soon Khor¹⁾、山崎 茉莉亜¹⁾、佐治 博夫²⁾、本多 裕³⁾、本多 真^{3,4)}、徳永 勝士¹⁾

- 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) 公益財団法人HLA研究所
- 3) 公益財団法人神経研究所附属睡眠学センター
- 4) 東京都医学総合研究所精神行動医学研究分野

【目的】ナルコレプシーは、睡眠発作、情動脱力発作、睡眠麻痺および入眠時幻覚を主症状とする代表的な過眠症である。ナルコレプシーの遺伝学的背景に関するこれまでの研究において注目すべき点は、HLAとの強い関連性である。日本人ナルコレプシー患者のほぼ100%、ヨーロッパ系集団患者の約90%が、DQB1*06:02を保有していることが判明している。しかしながら、日本人集団の約10%、ヨーロッパ系集団の約20%がDQB1*06:02を保有していることからわかるように、このアレルを保有する全ての人々がナルコレプシーを発症するわけではない。本研究では、DQB1*06:02以外のDQB1アレルがナルコレプシーの発症に関与するか、検討を行った。

【方法】日本人ナルコレプシー患者625例および日本人コントロール1,418例のDQB1の遺伝子型の結果を用いた。全てのナルコレプシー患者はDQB1*06:02を保有しているため、もう一方のアレルに着目し、関連解析を行った。さらに情動脱力発作を示さないナルコレプシー(110例)および特発性過眠症(82例)に関してもDQB1の関連解析を行った。

【結果・考察】ナルコレプシーに対してDQB1*06:01が抵抗性 ($P = 2.1 \times 10^{-10}$, OR=0.37)、DQB1*03:02が感受性を ($P = 2.7 \times 10^{-7}$, OR=1.93)を示した。この結果から、DQB1*06:02だけでなく、もう一方のアレルとの組み合わせが、ナルコレプシーの発症に関与する可能性が考えられる。また、情動脱力発作を示さないナルコレプシーに関しても、DQB1*06:01が抵抗性を示すことを確認した ($P = 2.2 \times 10^{-3}$, OR = 0.50)。特発性過眠症に関しては、統計的に有意な関連は認められなかった。

P-11

Expression of recombinant HLA-A*31:01 and mutant alleles to determine interaction of carbamazepine with HLA-A

○Azzaya Enkhbayar¹⁾、平山 令明²⁾、蕨田 泰誠³⁾、大関 健志³⁾、宮寺 浩子¹⁾、徳永 勝士¹⁾

- 1) Department of Human Genetics, Graduate school of Medicine, University of Tokyo
- 2) Basic Medical Science and Molecular Medicine, Tokai University School of Medicine
- 3) Research Group for Pharmacogenomics, RIKEN Center for Genomic Medicine

【目的】Carbamazepine (CBZ) causes various forms of cutaneous adverse drug reactions including Stevens-Johnson syndrome (SJS) and toxic epidermal necrosis (TEN). Genetic association studies have identified *HLA-A*31:01* as the risk allele for CBZ-induced hypersensitivity in East Asian (Japanese) and Europeans. CBZ might bind to HLA and cause activation of T-cells, but underlying molecular basis is not known. To understand the mechanism of CBZ-binding to HLA-A, we have predicted potential CBZ-binding site in HLA-A*31:01. The present study aims to confirm the binding of CBZ to HLA-A*31:01 protein by generating recombinant HLA-A*31:01 protein and its mutants that carry substitutions at the potential CBZ-binding sites.

【方法】*HLA-A*31:01*, *A*31:01* mutant-1, *A*31:01* mutant-2 and *A*31:01* mutant-1+2 were generated by mutagenesis and were sub-cloned into expression vectors. *HLA-A*31:01* and mutants were expressed in K562 cell line.

【結果】We have established four stable cell lines for HLA-A*31:01 and its mutants, and confirmed their cell-surface expression by flow cytometry. Recombinant HLA proteins will be purified and subjected to peptide/CBZ-HLA binding assay and peptide-elution analysis, to detect the interaction of CBZ with A*31:01, and to identify the mechanism of allele-specific binding of CBZ to HLA-A.

P-12

補体非結合性 HLA 抗体を検出する AHG-LCT についての検討

○安尾 美年子¹⁾、石塚 敏¹⁾、石田 悠梨¹⁾、中島 一朗²⁾、瀧之上 昌平²⁾

- 1) 東京女子医科大学 中央検査部 移植関連検査室
- 2) 東京女子医科大学 腎臓病総合医療センター 腎臓外科

【目的】HLA 抗体検査には、LCT (CDC) 法・FCXM (フローサイトクロスマッチ) 法および Luminex 法などがあるが、これらのうち LCT のみ陽性の場合には IgM 抗体・自己抗体の可能性があり、LCT のみ陰性では感度の違いと考える場合が多い。われわれは LCT 法で検出されない HLA 抗体の多くが補体結合性の無い抗体であり、抗体関連拒絶に関わらない可能性について報告してきたが、今回は抗ヒト免疫グロブリン L 鎖 $\kappa \cdot \lambda$ を加える AHG-LCT 法を用いて、補体結合性の無い HLA 抗体の検出を試みた。

【方法】LABScreen Single で検出された HLA 抗体について、C1qScreen により補体結合性の有無を判定した。検出された HLA 抗体のうち蛍光強度が強い抗体に対して、パネルリンパ球を用いて LCT 法・FCXM 法による反応を確認し、LCT 陰性の抗体に対して AHG-LCT を試みた。また AHG-LCT の反応時間・温度などについても基礎検討を行った。

【結果】LABScreen Single で検出された HLA 抗体は FCXM 法でも陽性であったが、これらのうち 6~7 割が補体結合性の無い HLA 抗体であり、それらは蛍光強度が高くても LCT 陰性であった。このような補体非結合性 HLA 抗体は AHG-LCT により補体結合部位を付加することで陽性の反応を検出できた。また検出できた抗体には κ 型と λ 型があり、蛍光強度が弱い抗体については B セルのみ陽性を示し、これも κ 型と λ 型に分かれた。

【考察】AHG-LCT は感度を上げる目的で使われるが、補体非結合性抗体も検出する。近年、高 IgG4 血症関連腎障害などの報告が増えており、疾患により補体結合性の無い IgG4 の産生が通常より高いことも推察される。また補体非結合性抗体は抗体関連拒絶に関わらない可能性も推測された。

P-13

C locus 陽性でリツキサン使用を考慮した ABO 血液型一致生体腎移植の 2 例

○盛 和行¹⁾、對馬 優子²⁾、畠山 真吾³⁾、米山 高弘¹⁾、古家 琢也¹⁾、橋本 安弘³⁾、藤田 雄⁴⁾、村上 礼一⁴⁾、鳴海 俊治^{3,5)}、大山 力^{1,3)}

- 1) 弘前大学大学院医学研究科泌尿器科学講座
- 2) 弘前大学大学院医学研究科社会医学講座
- 3) 弘前大学大学院医学研究科先進移植再生医学講座
- 4) 弘前大学大学院医学研究科循環呼吸腎臓内科学講座
- 5) 名古屋第二赤十字病院 移植外科

【目的】生体腎移植では、HLA 術前検査として A、B、DR locus について typing を行うのが一般的である。一方、LABScreen 検査では C locus の結果も判定可能であるが、腎移植における C locus 陽性の影響はまだ明らかではない。これまで腎移植で 45 例の FCXM および LABScreen 検査を行い、そのうち 2 例で C locus 陽性が見られたので報告する。

【方法】症例①は 2012 年 3 月に FCXM、4 月に LABScreen 検査をおこなった ABO 血液型一致例。症例②は 2012 年 7 月に FCXM、8 月に LABScreen 検査を行った ABO 血液型一致例。

【結果】症例①②ともに FCXM-B で若干の peak の shift と positive 領域での反応が見られた。症例①は、LABScreen 検査では C0602=3,229、C1701=2,839、C0401=2,129、C0202=2,063 等が検出され、ABO 血液型一致だがリツキサン投与とした。移植直前 C0602=1,809 等と低下したが残存した。術後 3 日後 Cr 2.61 mg/mL と軽度上昇が見られ、IVIg 投与を行ったが、その前後の LABScreen 検査でも残存したままであった。病理では特に所見はなかった。現在は安定している。症例②は、LABScreen 検査では C0303 = 2,524、C0302 = 1,687 等が検出され、ABO 血液型一致だがリツキサン投与を考慮した。しかし、リツキサン投与開始前に CT にて右腎膿瘍疑われ腎摘し、病理にて RCC (pT1b) の診断で移植は断念した。

【考察】腎移植における C locus 陽性の影響はまだ明らかではない。当科でもこれまで 45 例の検査中、C locus が陽性となったのはこの 2 例のみである。肝移植でも LABScreen 検査を行っているが C locus が陽性となったのは 4 例のみである。一方で FCXM 陰性のため脱感作を行わなかった方が拒絶が起りやすいという報告や、ABO 血液型一致症例でリツキサンを投与しない方が拒絶が起りやすいとの報告も散見される。C locus 陽性の意義を探るためには今後も症例の蓄積が必要である。

P-14

移植腎早期廃絶時の HLA 抗体の産生について

○酒巻 建夫¹⁾、岡村 康子¹⁾、石川 政志¹⁾、川畑 詠子¹⁾、松本 育子²⁾、丸山 通広²⁾、坪 尚武²⁾、北村 博司³⁾

- 1) 国立病院機構千葉東病院臨床検査科
- 2) 国立病院機構千葉東病院外科
- 3) 国立病院機構千葉東病院病理

【目的】免疫抑制法の進歩があるものの移植腎は長期生着するものから短期間で機能喪失するものまでである。早期に移植腎機能喪失に至った 2 例で免疫抑制剤を切った為その後強い HLA 抗体が生じた。抗体の特異性などについて検討する。

【方法及び症例】術前のリンパ球クロスマッチ検査には LCT 法、FCM 法を用いた。HLA 抗体のスクリーニングには Flow PRA 検査を、抗体の特異性に対しては Single Antigen 検査を用いた。第 1 症例は 10 代の患者への脳死体からの腎移植であった。HLA 抗原は受腎者が A (2,33)、B (46,58)、DR (3,8)、ドナーは A (1,2)、B (8,-)、DR (3,7) であった。第 2 症例は母親からの ABO 不適合 (A → O) の生体腎移植であった。HLA 抗原は受腎者が A (24,31)、B (7,44)、DR (13,14)、ドナーは A (2,24)、B (61,44)、DR (9,13) であった。2 症例とも HLA 適合性はミスマッチ 1-2 (DR-AB) であった。

【経過と考察】どちらの受腎者も移植前はリンパ球クロスマッチで T リンパ球、B リンパ球とも陰性、Flow PRA 法で HLA-class I、class II 抗体とも陰性であった。症例 1 は同時に移植された全ての他臓器の生着が悪い情報があったが、本例では移植後 9 ヶ月で腎機能が喪失した。透析移行後ウィルス感染症の関与を念頭に免疫抑制剤を切るとなった。その後 Flow PRA を施行すると class I (96%)、class II (73%) と抗体の急上昇を認め、DSA 抗体であることを確認した。症例 2 は細胞性拒絶と原疾患の再燃があり、2 年 4 ヶ月で透析再導入となり、免疫抑制剤を中止した。その後急激な HLA 抗体の上昇となった。2 症例とも移植腎摘出を施行したが DSA 及び CREG 抗体は持続している。このように移植後早期に腎機能が喪失した例では再移植を考えると抗体が産生される前に摘出する必要があると考えられる。

P-15

抗 HLA-DR 抗体は補体制御因子の発現を減少させ、補体障害を増強させる

○岩崎 研太¹⁾、荊 萍¹⁾、中島 文明²⁾、三輪 祐子¹⁾、
羽根田 正隆¹⁾、小林 孝彰¹⁾

- 1) 名古屋大学大学院医学系研究科移植免疫学寄附講座
- 2) 日本赤十字血液事業本部

【目的】 Accommodation (抗体接着があるにもかかわらず移植臓器が障害を受けない状態) の概念は HLA class I 抗体と AB 抗体において少しずつ明らかになっている一方、移植後慢性期に問題となる HLA class II 抗体接着の内皮細胞への影響に関する知見は少ない。本研究では、HLA class II DR 抗体接着の影響を、IFN γ で刺激し HLA class II-DR 抗原を誘導した内皮細胞で、これまで得た Accommodation シグナルと関連遺伝子について比較検討した。

【方法】 細胞傷害は MTT アッセイで測定した。シグナル伝達、特に AKT と ERK についてはウェスタンブロッティングで解析した。補体制御因子 CD55/59 はフローサイト、Ferritin H/HO-1 の mRNA は RT-PCR にて解析した。

【結果】 HLA class II を IFN γ により誘導させた内皮細胞では、class I 抗体時に見られた AKT のシグナル、それに伴う細胞保護遺伝子の誘導はいかなる濃度でも見られなかった。さらに補体制御因子 CD59 の発現減少が見られた。DNA タイピングを基に、用いた内皮細胞に対する HLA 抗体を含むヒト血清を用いて培養したところ、同様に補体制御因子の低下がみられた。

【考察】 移植後慢性期に特に産生される HLA class II DR 抗体は予後不良になるケースが多い。本研究では、HLA class II 抗原が発現している状況では、免疫順応を容易に獲得できなかった。その可能性として CD59 の発現低下が考えられた。慢性期における補体制御因子誘導の可能性のある戦略が必要である。

P-16

血小板輸血不応を認めた生体肝移植レシピエント症例の経験

○見城 明¹⁾、佐藤 直哉¹⁾、佐藤 哲¹⁾、芳賀 淳一郎¹⁾、
穴澤 貴行¹⁾、木村 隆¹⁾、土屋 貴男¹⁾、齋藤 拓朗¹⁾、
安田 広康²⁾、川畑 絹代²⁾、大戸 齊²⁾、後藤 満一¹⁾

- 1) 福島県立医科大学医学部 臓器再生外科学講座
- 2) 福島県立医科大学医学部 輸血・移植免疫学講座

【目的】 生体肝移植は非代償性肝硬変症患者を対象に実施されることが多く、術前の血小板減少、術中の出血、術後の合併症等が原因で周術期に血小板輸血を必要とする場合がある。当施設において、生体肝移植後に抗体が関連する血小板輸血不応 (以下、PTR) 症例を 2 例経験したので報告する。

【方法】 1995 年～2012 年に当院にて生体肝移植手術を施行された 45 例中、PTR を認めた 2 症例を対象とした。

【結果】 (症例 1) 24 歳 女性。現疾患は劇症型自己免疫性肝炎。6 度の妊娠歴あり。ドナーは妹、血液型一致。肝移植術後早期に PTR を認めた。抗 HPA 抗体陰性、抗 HLA class I 抗体 (A: 24, 33, B: 7, 44, 48, 51, 60, 61, 67) 陽性であった。抗体価は術後 9 病日に 4096 倍と最高値を示した。ステロイド投与と血小板輸血中止にて、数日で血小板数が正常値まで回復した。

(症例 2) 47 歳 男性。現疾患は B 型肝硬変 (肝細胞癌合併)。ドナーは兄、血液型適合。脾腫に伴う血小板減少を術前より認めていた。移植術後、血小板数減少 (< 30,000/ μ l) に対して術後 8 病日までに 21 人のドナーから血小板輸血を実施した。移植後 8 病日に初めて抗 CD36 抗体が陽性となり、22 病日には抗体価が 128 倍まで上昇した。抗 CD36 抗体の関連した PTR と診断し、CD36 陰性ドナーからの血小板輸血を実施することで、頻回の血小板輸血せずに血小板数の維持 (40,000 ~ 50,000/ μ l) が可能となり、抗 CD36 抗体価の低下を認めた。

【考察】 生体肝移植後に発症した PTR 症例を経験した。頻回の妊娠および血小板輸血により抗体産生が誘導され PTR を発症した可能性が示唆され、アロ抗原に対する抗体検査が治療法選択に有効であった。

会員研究発表 ポスター 4

P-17

日本臓器移植ネットワーク HLA 検査施設におけるクロスマッチと HLA 検査法の施設間の違いに関して—アンケート結果の集計—

○西村 憲二、橋本 光男、木下 朋子、川村 正隆、
青木 克憲、上田 倫央、中澤 成晃、米本 佐代子、
奥野 綾子、佐伯 みずほ、林 大祐、平井 利明、
岸川 英史

兵庫県立西宮病院

【目的】近年、腎移植におけるクロスマッチや HLA 検査における技術的な進歩は著しく、その感度や特異性は極めて高くなっている。しかしながら各 HLA 検査施設間での検査機器や検査試薬の統一化はされておらず、判定基準や報告様式も各施設で異なっているのが現状である。今回、我々は HLA 検査施設間の検査法の違いに関してアンケート調査を行ったので報告する。

【方法】日本臓器移植ネットワークに登録している HLA 検査施設 53 施設に対して、クロスマッチ及び HLA 抗体検査に関し、1、行う事が可能な検査法、2、生体腎移植、3、献腎移植の際に用いる検査法等のアンケートを送り、その結果を集計した。

【結果】53 施設中 37 施設から回答があり回収率は 69.8% であった。1、各施設で行う事が可能なクロスマッチは CDC のみ (32.4%)、CDC+FCXM (29.7%)、CDC+FCXM + ICFA (16.2%) が多く、HLA 抗体検査は Beads (35.1%)、CDC+Beads (16.2%) の順であったが、未施行または外注の施設も多かった (37.8%)。2、生体腎移植で必ず行うクロスマッチは CDC のみ (37.8%)、CDC+FCXM (32.4%) が多くを占め、クロスマッチの結果から移植施設から依頼があった場合に行う HLA 抗体検査は Beads (32.4%) が最も多かったが約半数は未施行または外注であった (45.9%)。3、献腎移植で必ず行うクロスマッチは CDC のみ (37.8%)、CDC+FCXM (29.7%) であったが、クロスマッチの結果から移植施設から依頼があった場合に行う HLA 抗体検査は Beads (24.3%) が最も多いも生体腎移植より減少し、未施行または外注の割合は逆に多くなり過半数を占めた (59.5%)。

【考察】クロスマッチとしては CDC のみを行う施設と FCXM も加味する施設があり、結果が統一されておらず、HLA 抗体検査法の多くは Beads だが実際には多くの方法が行われ、さらに未施行または外注の割合が約半数を占めた。検査法の施設間格差は特に献腎移植では大きな問題であり、統一化や標準化が必要である。

P-18

親子間で GVH 方向適合のドナーが得られる確率が高い。

○小島 裕人¹⁾、池田 奈未¹⁾、西川 美年子¹⁾、二神 貴臣¹⁾、
辻野 貴史¹⁾、林 晃司¹⁾、楠木 靖史¹⁾、藤井 直樹¹⁾、
末上 伸二¹⁾、宮崎 有紀¹⁾、小川 公明²⁾、赤座 達也¹⁾、
佐治 博夫¹⁾

1) 公益財団法人 HLA 研究所

2) NPO 法人 白血病研究基金を育てる会

【目的】造血幹細胞移植におけるドナーの第一選択は血縁者であり、同胞が有力であるが、親子も GVH 方向適合ドナーになり得る。その期待確率を家族データから推定したので報告する。

【材料・方法】Luminex 法で HLA-A、B、DRB1 遺伝子型検査を行った家族 (N=4,760) を対象とした。(親→子) 各家族の両親データを抽出し、子の 4 通りの組合せ、つまり、仮定の患者 (N=19,040) に対して、両親 (N=9,520) の適合度を算出した。(子→親) 各家族の片親データ (N=4,760) を抽出し、子の 4 通りの組合せ、つまり、仮定のドナー (N=19,040) に対する適合度を算出した。
○適合度 = 適合家族確率 × 子の期待適合確率

【結果】以下、() 内は抗原適合数を示す。(親→子) GVH 方向適合は 609 (854) 家族で 1,353 (1,838) ペア、内訳は両親のどちらとも適合が 69 (84) ペア、片親が 1,284 (1,754) ペア、適合度でみると (両親適合は適合度の高いものを採択) HVG 方向適合、1 座、2 座、3 座不適合がそれぞれ 648, 146, 223, 336 (650, 343, 443, 402) ペアだった。(子→親) GVH 方向適合は 460 (617) 家族で 709 (915) ペア、内訳は HVG 方向適合、1 座、2 座、3 座不適合がそれぞれ 329, 73, 113, 194 (370, 158, 199, 188) ペアだった。

【考察】親、子の GVH 方向適合確率はそれぞれ遺伝子型で 7.1%、3.7%、抗原型では 9.7%、4.8% であり、半数程度は HVG 方向も適合。さらに、親子のどちらかが GVH 方向適合ドナーになる確率は遺伝子型で 10.8%、抗原型で 14.5% と高い期待値が得られ、ドナー検索の際には考慮に入れるべきである。

P-19

札幌北榆病院における造血細胞移植患者に対する抗 HLA 抗体検査の現状と課題

○佐藤 壯¹⁾、佐藤 蘭子¹⁾、小林 直樹²⁾、小林 良二³⁾

- 1) 札幌北榆病院臨床検査科
- 2) 札幌北榆病院血液内科
- 3) 札幌北榆病院小児思春期科

【背景】HLA ミスマッチ造血細胞移植でドナー特異的 HLA 抗体 (donor specific HLA antibody : DSA) が生着不全に関与することはすでに多数報告されている。そのため移植前に抗 HLA 抗体の有無とその特異性を検査することが推奨されており、昨年からの移植前の抗 HLA 抗体検査は保険適応となっている。当院では臍帯血移植患者については抗 HLA 抗体検査を行ってきたが、2012 年度から同種造血細胞移植全例について検査を実施し、その結果と移植後の経過について検討したので報告する。

【対象と方法】対象は 2012 年 4 月から 2013 年 3 月まで当院で同種造血細胞移植を行った 56 例。内訳は R-BMT : 9 例、R-PBSCT : 3 例、U-BMT : 15 例、U-CBT : 29 例。方法は患者血清を用い FlowPRA Screening Test でスクリーニングし陽性が疑われる場合には LABScreen Single Antigen で特異性を同定した。

【結果】抗体陽性と判定されたのは 18 例で、Class I 抗体のみ 9 例、Class II 抗体のみ 5 例、両方陽性が 4 例だった。2 例のみ検査前に選択したドナーが DSA となるためドナーを変更、いずれも HLA-A、B、C、DR 抗原について DSA とならないドナーを選択して移植、全例生着した。また、DP 抗体が DSA の症例 2 例、DQ 抗体が DSA の症例 1 例はいずれも生着した。抗体陰性 38 例中 7 例が生着不全となり、内 1 例は再移植により生着、2 例は自家細胞が回復した。

【考察】移植前の抗 HLA 抗体検査は保険適応となったものの、実際には移植源を選ぶ前に患者の HLA 抗体検査が必要であり、移植前に再度抗体検査を行い DSA がいないことを確認する必要がある。また患者が DP、DQ 抗体陽性であった場合、臍帯血バンクの情報からは DSA か否かを確認することが不可能であり、大きな課題と言える。

P-20

臍帯血移植のドナーと患者の HLA 型における IPA (Inherited paternal antigen) 共有が移植成績へ及ぼす影響

○小野 あいこ¹⁾、屋部 登志雄¹⁾、東 史啓¹⁾、大原 裕子¹⁾、安島 潤¹⁾、橋本 正美¹⁾、柏瀬 貢一¹⁾、鈴木 雅治¹⁾、内川 誠¹⁾、高梨 美乃子²⁾、佐竹 正博¹⁾、森島 泰雄³⁾、南 陸彦¹⁾

- 1) 日本赤十字社関東甲信越ブロック血液センター
- 2) 日本赤十字社中央血液研究所
- 3) 愛知県がんセンター研究所

【目的】臍帯血移植において患者が臍帯血ドナーの IPA (Inherited paternal antigen、父由来遺伝 HLA 抗原) を共有する場合に再発率が低下していることから、臍帯血中の母由来細胞のマイクロキメリズムが GVL 効果を示す可能性が米国から報告された (Van Rood ら、2012)。今回、本邦での臍帯血移植症例において IPA 共有の成績への効果について検討を行った。

【方法】関東甲信越さい帯血バンクを経由した初回、単数臍帯血、白血病症例移植について、臍帯血および母体血と移植患者の HLA タイピングを実施し、ドナーの IPA 型を推定し、患者が臍帯血ドナーの IPA 抗原を共有しているどうかを判定した。Van Rood らと同様に HLA-A、-B (抗原レベル)、-DR (アレルレベル) における IPA 適合性を判定した。各移植症例での IPA 共有の有無と移植成績との関連について多変量解析を行った。

【結果・考察】解析を行った 389 症例中 IPA 共有が 323 症例、IPA 非共有が 66 症例 (17%) であった。IPA 非共有症例では移植関連死亡 (TRM) が少なく (HR 0.44, 95%CI 0.21-0.93 P=0.032)、好中球生着が良かった (HR 1.83 95%CI 1.02-3.25, P=0.041) が再発率は高かった (HR 1.73 95%CI 1.08-2.78, P=0.023)。IPA 共有による GVL 効果はみられなかったが、好中球生着と生存率の向上効果がみられたことは、国内移植において患者と IPA 共有する臍帯血ドナーの選択により移植成績が向上することが示唆された。

会員研究発表 ポスター 5

P-21

HLA 適合 ABO 不適合血小板輸血後の溶血性副作用が疑われた一例

○品川 篤司^{1,2)}、大内 崇徳²⁾、小山田 和子²⁾、江尻 裕子²⁾、松田 佳之²⁾

- 1) (株) 日立製作所 日立総合病院 内科
2) (株) 日立製作所 日立総合病院 輸血センター

【緒言】HLA 適合血小板輸血は抗 HLA 抗体陽性の血小板輸血不応患者に有効であるが、ドナープールは充分とは言えず ABO 不適合輸血がしばしば行われている。今回我々はドナーの凝集素による溶血反応が疑われた一例を経験したので報告する。

【症例】62 才男性。体重 56kg。血液型 AB (+)。HLA は A24、B62、B61。急性骨髄性白血病、早期食道癌合併例。某年 3 月より治療抵抗性で種々の化学療法を繰り返したが寛解には至らず、血小板輸血を繰り返し、5 月抗 HLA 抗体陽性判明。8 月 17 日から 20 日大量 Ara-C 療法を施行。22 日血小板数 0.2 万/μl であり、左眼球結膜下出血、口唇出血を認めた。また感染のためカテーテル抜去も行う必要もあり、O 型 HLA 適合血小板 15 単位を輸血した。事前に日赤より抗 B 抗体価 1024 倍との報告がありハイドロコーチゾン 200 mg の前処置後に輸血した。特に問題なく止血が得られたが、翌 23 日血小板数は 0.3 万/μl に留まっていた。また 21 日に RCC2 単位を輸血していたにも関わらず、Hb 値が 20 日 6.6 g/dl から 5.6 g/dl に低下し、総 bil 値が 2.0 mg/dl から 4.5 (間接 3.7) mg/dl に上昇した。LDH 値はむしろ低下したが、前値が治療後の腫瘍融解の影響もあり解釈は難しかった。DAT 陽性で解離試験にて抗 B 抗体が確認できたことから HLA 適合 ABO 不適合血小板輸血による溶血性副作用を疑った。

【考察】当院で 06 年からの 5 年間で HLA 適合血小板輸血例は 22 例 836 バックで抗体価が問題となる異型は 24% で、溶血性副作用はこの 1 例のみであった。既報でもドナーは全て O 型で、高抗体価の症例が多く死亡例も見られる。当製剤の問題点と対応は広く知られておらず、供給元の日赤には広報活動と洗浄など早期の対応が求められる。

P-22

enhanced-LCT 法陰性低力価 HLA 抗体による血小板輸血不応

○曳地 理絵¹⁾、安田 広康¹⁾、川畑 絹代¹⁾、黒須 由美子¹⁾、赤井 畑 美津子²⁾、大戸 齊¹⁾

- 1) 福島県立医科大学附属病院 輸血・移植免疫部
2) 福島県立医科大学附属病院 小児科

【はじめに】輸血や妊娠により産生された血小板抗体が原因で血小板輸血不応状態となることがある。低力価 HLA 抗体が原因で血小板輸血不応となった症例を経験した。

【症例】10 歳代女兒、輸血歴なし。再生不良性貧血のため入院となった。第 3、4、11 病日に PC 各 10U 輸血し良好な輸血効果を得た。第 16 病日に PC 10U 輸血したが Plt 数は増加せず (CCI-1hr 値 0/μl)、発熱、嘔吐、出血傾向等の臨床所見を呈した。第 17 病日の PC 10U 輸血では輸血効果を得たが、第 19、22 病日の PC 各 10U 輸血では効果はなく、PC 輸血が原因とみられる発熱、掻痒感を認めた。免疫学的機序による血小板輸血不応を疑い、血小板抗体検査を実施した。

【検査】院内のルーチン検査として anti-HPA・MPHA・パネル (BECKMAN COULTER[®]) による混合受身凝集法 (MPHA) と抗ヒトグロブリンーリンパ球細胞傷害試験 (AHG-LCT)、血液センターでは WAKFlow[®]HLA 抗体クラス I MR (湧永製薬) による精製抗原蛍光ビーズ法を用いて血小板抗体検査を施行した。後日、凍結検体を用い、院内で WAKFlow[®]MR I にて抗体の推移を確認した。

【結果】第 22 病日の検体で、AHG-LCT 陰性、MPHA クロロキニン処理・未処理パネルともに陰性と、HLA 抗体、HPA 抗体どちらも検出されなかった。出血傾向があり早急な対応を要したため、血液センターへ精査依頼した。WAKFlow[®]MR I により、第 22 病日の検体から HLA 抗体 (特異性: anti-B76、B44、B45、A30+α) が検出された。

【その後の経過】ドナー指定 PC 15U (1bag)、HLA 適合 PC 115U (11bag) を輸血し、そのほとんどで有効な Plt 数の上昇を認めた。輸血後発熱もなく、出血症状は徐々に消失した。この間、ルーチン検査では 1 度も陽性化せず、WAKFlow[®]MR I による HLA 抗体反応強度は次第に低下した。

【考察・まとめ】ルーチン検査で検出感度以下の低力価 HLA 抗体による血小板輸血不応を経験した。本症例の正確な診断にも CCI-1hr 値の測定は有効であり、HLA 適合 PC 供給の迅速な手配が可能であった。

P-23

HLA 不適合による NAITP と考えられた Wiskott-Aldrich 症候群例

○山岡 学¹⁾、大西 修司¹⁾、阿部 操¹⁾、山本 茉美¹⁾、
寺嶋 由香利¹⁾、井上 まどか¹⁾、石井 一慶¹⁾、野村 昌作¹⁾、
峰 研治²⁾、河崎 裕英²⁾

- 1) 関西医科大学附属枚方病院 輸血・細胞療法部
- 2) 関西医科大学附属枚方病院 小児科

【はじめに】今回われわれは、母由来の HLA 抗体による NAITP と考えられた患者において、後の遺伝子検査から Wiskott-Aldrich 症候群 (WAS) と診断された稀な症例を経験したので報告する。

【症例】他院にて在胎 40 週で帝王切開により出生。日齢 1 から活気不良、体幹を中心に多数出血斑が認められ、精査目的で当院へ入院となった。

【経過】入院時の Plt は 1.1 万 / μ l で点状出血が見られたが脳室内出血は認められなかった。日齢 2 の Plt は 6 千 / μ l とさらに低下したため PC 輸血が実施され、効果を認めるも持続せずその後 3 回 (日齢 10、19、27) の PC 輸血と、2 回 (日齢 32、36) の γ -グロブリン投与が実施された。効果の持続は見られなかったが、Plt が 1 万 / μ l 以上持続していることから日齢 119 に退院となり、外来にて経過観察中である。

【検査結果】母血清中に父の HLA 抗原を含む広範囲の抗原に反応する HLA 抗体が認められた。交差試験では、父および児の白血球と陽性を示したが、父血小板とは陰性であった。

【考案およびまとめ】本症例は血小板減少、難治性湿疹、免疫不全を 3 主徴とする原発性免疫不全症である WAS であったこと、および HLA 不適合妊娠により産生された HLA 抗体が移行していた事が重複した稀なケースであり、その両者が NAITP 発症に関与し、さらに持続する血小板低値は WAS によるものと考えられた。

P-24

頻回血小板輸血患者における抗 HPA-15 抗体の検出

○松橋 美佳¹⁾、津野 寛和¹⁾、柏瀬 貢一²⁾、岡崎 仁¹⁾

- 1) 東京大学医学部附属病院輸血部
- 2) 日本赤十字社関東甲信越ブロック血液センター

【目的】抗 HPA (human platelet antigen) -15 抗体が新生児血小板減少症の発症に関与することは既に報告されているが、血小板輸血不応 (PTR) などの非溶血性輸血副作用の発症への関与については、未だ不明な点が多い。今回、非溶血性輸血副作用、特に PTR の発症における抗 HPA-15 抗体の関与を明らかにすることを目的とし、頻回血小板輸血患者における抗 HPA-15 抗体の検出率を調べ、さらに抗 HPA-15 抗体が副作用の原因と考えられた症例について解析した。

【方法】対象は、頻回血小板輸血患者 305 症例とした。抗 HPA-15 抗体の検出には、HPA-15 安定発現細胞株 (日本赤十字社近畿ブロック血液センターより供与) を用いた MAIPA (monoclonal antibody specific immobilization of platelet antigens) 法を実施した。抗体が検出された症例については、輸血副作用との関連性を調べた。

【結果】頻回血小板輸血患者における抗 HPA-15 抗体の検出率は、抗 HPA-15a 抗体 0.66% (2/305)、-15b 抗体 1.64% (5/305) であり、その内、15b 抗体が関与すると考えられた PTR が 1 例あった。

【症例】39 才、女性、妊娠中に再生不良性貧血と診断され、選択的帝王切開が計画された。出産前に頻回血小板輸血が実施され、広範囲特異性の HLA 抗体が産生された。そのため、帝王切開までに 5 回の HLA 適合血小板輸血を受けたが、初回の輸血を除いて、輸血効果が認められた。患者血清中に抗 HPA-15b 抗体が検出され、効果が得られなかった血小板の HPA 型は HPA-15a/b であり、HPA-15 型不適合による不応と考えた。

【考察】抗 HPA-15 抗体の検出は、頻回血小板輸血患者において比較的高く、PTR の原因になることが確認されたことから、PTR 時には、抗 HPA-15 抗体のスクリーニングも重要と考えられた。

P-25

HPA-15b 抗体による新生児同種免疫性血小板減少症

○峯 佳子^{1,2)}、井手 大輔²⁾、加藤 祐子²⁾、金光 靖²⁾、
芦田 隆司^{2,3)}、松村 到^{2,3)}、八木 秀男⁴⁾、椿 和央⁴⁾、
高陽淑⁵⁾、尼岸 悦子⁵⁾、石井 博之⁵⁾、松橋 美佳⁶⁾、
津野 寛和⁶⁾

- 1) 近畿大学医学部附属病院中央臨床検査部
- 2) 近畿大学医学部附属病院輸血・細胞治療センター
- 3) 近畿大学医学部血液・膠原病内科
- 4) 近畿大学医学部奈良病院血液内科
- 5) 日本赤十字社近畿ブロック血液センター
- 6) 東京大学医学部附属病院輸血部

【はじめに】新生児同種免疫性血小板減少症 (neonatal alloimmune thrombocytopenia : NAIT) はヒト血小板抗原の母児間不適合により産生された抗体が児に移行し、児の血小板を破壊することにより発症する。血小板減少、皮下出血、紫斑などの症状が認められ、重篤な場合、脳内出血や水頭症を合併することもある。今回、我々は HPA-15b 抗体による NAIT を経験したので報告する。

【症例】母は 3 妊 2 産。第 1 子は血小板減少あり、第 2 子は血小板減少を認めていない。第 2 子妊娠経過中に前医にて HPA-15b 抗体が検出された。今回、第 3 子の分娩にあたり当院紹介。妊娠経過中の HPA-15b 抗体価は HPA-15b 遺伝子導入細胞を対象に anti-human CD109 Moab を用い Modified Rapid MAIPA 法で測定した。抗体価は妊娠 23 週 256 倍、34 週 1024 倍と徐々に増加する傾向があり NAIT 発症の可能性があると考え、妊娠 38 週に選択的帝王切開術で分娩した。血小板数は出生時 4.8 万 / μl 、下肢に紫斑、顔面に点状出血を認めた。日齢 7 日目に血小板数 2.8 万まで低下したが、輸血せずに経過観察した。血小板型 DNA は母 HPA-15a/a、父 HPA-15a/b、児 HPA-15a/b であり HPA-15b 抗体による NAIT と診断した。

【結語】HPA-15b 抗体による NAIT は本邦 2 例目である。抗体価を経時的に測定し NAIT 発症の対策をとることができた。

P-26

HNA-1 null の母親からの移行抗体により発症した同種免疫性新生児好中球減少症の 1 例

○万木 紀美子¹⁾、平位 秀世¹⁾、奥村 保子²⁾、木原 美奈子²⁾、
菱田 理恵¹⁾、丹羽 紀実¹⁾、吉岡 聡¹⁾、三浦 康生¹⁾、
前川 平¹⁾

- 1) 京都大学医学部附属病院輸血細胞治療部
- 2) 京都第一赤十字病院 新生児科

【目的】京大病院輸血細胞治療部では、顆粒球輸血の安全性を確保する目的で顆粒球抗体 (好中球抗体) 検査を実施している。顆粒球輸血以外でも、自己免疫性好中球減少症が疑われた場合などに、院内や近隣病院から検査の依頼を受けて実施している。今回、無顆粒球症の新生児とその母親血清より顆粒球抗体を検出したので報告する。

【方法】患児とその母親血清について HNA-1a/a、HNA-1a/b、HNA-1b/b の 3 種類のパネル顆粒球を用いて granulocyte immunofluorescence test (GIFT 法) により顆粒球抗体の有無を検討した。患児の顆粒球が回復したのち母親血清とのクロスマッチを実施した。また、新生児と母親の HNA-1 型を測定した。

【結果】患児は、日齢 4d に末梢血白血球数が $5.2 \times 10^3 / \mu\text{l}$ 、好中球が 3% であった。日齢 10d になっても回復が認められず、同種免疫性好中球減少症が疑われたため、顆粒球抗体の検査を行った。患児の血清は日齢 16d と 22d のいずれの検体でも顆粒球抗体が陽性となり、HNA-1b 抗体の特異性が認められた。また、16d に比べて 22d の測定値は若干低下していた。母親血清中にも患児と同様の特異性で高力価の顆粒球抗体が検出された。患者は生後 1m14d で、白血球数が $9.0 \times 10^3 / \mu\text{l}$ 、好中球 23% となり、好中球の回復が認められた。この時点では顆粒球抗体は消失していた。HNA-1 型は患児が HNA-1b 抗原陽性となり、母親は null 型であった。母親血清と患児顆粒球とのクロスマッチを実施したところ強陽性であった。

【考察】患児は出生後より好中球が非常に少ない状態にあり、発熱、感染症を繰り返していた。母親からの移行抗体の可能性が高いと考えられ、今回その病態を好中球抗体検査で証明することができた。今後速やかに検査できる体制を構築していきたい。

会員研究発表 ポスター 6

P-27

移植研究のためのカニクイザル MHC 遺伝子における次世代シーケンサーを用いた DNA タイピング法の開発

山田 幸穂¹⁾、田中 景子²⁾、岩谷 千鶴³⁾、土屋 英明³⁾、
伊藤 靖⁴⁾、米田 公生¹⁾、山中 久¹⁾、中川 博司¹⁾、
太田 正穂⁵⁾、猪子 英俊²⁾、小笠原 一誠⁴⁾、○椎名 隆²⁾

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

【目的】カニクイザルは iPS 細胞や臓器移植研究の際のモデル動物として利用されているが、ドナーとレシピエントの MHC (*Mafa*) 型を考慮した研究報告はない。よって他家移植の前臨床試験を円滑に進めるためには、特定の *Mafa* 型 (HT1 型など) をホモ接合体として持つ iPS 細胞とそのヘテロ接合体ザルの安定供給体制の確立が必要である。演者らは、*Mafa* 全遺伝子における多型情報をすでに入手していることから、本研究ではその情報から次世代シーケンシング法に基づく DNA タイピング法を開発することを目的とした。

【方法】*Mafa-A*、*-B*、*-DRA*、*-DRB*、*-DQA*、*-DQB1*、*-DPA1*、*-DPB1* の多型解析から得られた計 168 アリル配列について、それら保存性の高い部位にローカス特異的プライマーを設計し、マルチプレックス PCR 法の条件検討を行った。本法の検証として、*Mafa-A* と *-DPB1* における 241 頭の SBT にて標的アリルを持つ個体を特定した後、マルチプレックス PCR、Roche GS Junior を用いたアンプリコンシーケンシングにより塩基配列を決定し、既知アリル配列を参照しながらアリル判定を行った。

【結果および考察】DNA タイピングの結果、遺伝子発現量の低い数アリルを除き、既知情報と矛盾なく判定された。また、*Mafa-A*、*-B* を増幅させるプライマーは *Mafa-E* や *Mafa-F* も増幅させることから、これら遺伝子を含めた多型情報が得られることも明らかとなった。したがって、マルチプレックス PCR 法は、アンビギュエティのない DNA タイピングを可能とするとともに、PCR の煩雑な操作の簡素化や迅速化に役立つ優れたツールであると考えられた。

P-28

旧世界ザルにおける *ULBP2/RAET1H* 遺伝子の種特異的多様性

○成瀬 妙子¹⁾、森 一泰²⁾、明里 宏文³⁾、俣野 哲朗²⁾、
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分野
- 2) 国立感染研究所 エイズ研究センター
- 3) 京都大学 霊長類研究所

【目的】*ULBP* (*REACT1*) は NK 細胞レセプター *NKG2D* のリガンドをコードする遺伝子ファミリーで、なかでも *ULBP2* 遺伝子は、ウイルス感染細胞上に多く発現することが知られている。我々は以前より旧世界ザル *ULBP* 遺伝子領域がヒトとは異なる遺伝子重複を起こしたことを報告してきた。今回は *ULBP2* 遺伝子の多様性を解析した。

【方法】ビルマ由来のアカゲザル 7 家系 38 個体および東南アジア 3 地域由来のカニクイザル 5 家系 26 個体から得られたゲノム DNA を鋳型として、2 種の *ULBP2* 遺伝子 (*ULBP2.1* および *2.2*) の $\alpha 1$ 、 $\alpha 2$ ドメインをコードするエクソン 2-3 を PCR で増幅し、クローニング後に塩基配列を決定した。

【結果】アカゲザルでは *ULBP2.1* に 15 種および *ULBP2.2* に 11 種のアリルが検出された。カニクイザルにおいても同様に、*ULBP2.1* で 11 種、*ULBP2.2* で 12 種のアリルを検出した。

【考察】ヒト *ULBP2* 遺伝子は多型に乏しいが、旧世界ザルでは多型に富むことが明らかとなった。*ULBP* 分子の 3D モデル上に多型をマッピングしたところ、アカゲザル *ULBP2.1* 多型のうち 3 種が α ヘリックス表面、うち 1 種は *NKG2D* との結合部位に存在していたが、*ULBP2.2* においては、いずれの多型とも α ヘリックス表面に存在しなかった。一方、カニクイザルでは、*ULBP2.2* で 3 種が α ヘリックス表面、うち 1 種は *NKG2D* との結合部位に多型がみられたが、*ULBP2.1* では α ヘリックスには多型はみられなかった。このことから、旧世界ザルでは 2 種の遺伝子のどちらか一方が機能的な多様性を担うものと考えられ、*ULBP* 遺伝子の進化的意義を考察する上で興味深い。

P-29

ブタ脂肪由来間葉系幹細胞の MHC Class I・II の発現と免疫調節機能

○稲永 由紀子¹⁾、岩崎 研太¹⁾、安藤 麻子²⁾、大西 彰³⁾、丸山 彰一¹⁾、小林 孝彰¹⁾

1) 名古屋大学医学部

2) 東海大学

3) 独立行政法人農業生物資源研究所

【目的】間葉系幹細胞 (MSC) が有する免疫調節機能は、MHC 発現により免疫抑制・賦活といった二面性を持つとの報告がある。我々は遺伝的背景が同一であるクローンブタを用いた移植実験モデルを開発した。本研究では、脂肪由来 MSC (Adipose-derived MSC ; ASC) の T 細胞への免疫調節機能を解析し MHC の役割について考察した。

【方法】ブタの皮下脂肪より ASC を分離し (pASC)、ヒト ASC は Invitrogen 社より購入した (hASC)。ブタ・ヒト末梢血単核球 (PBMC) を分離し、PHA 刺激下で ASC と共培養し、T 細胞増殖を CFSE-FCM 法で評価した。p/hASC に p/hIFN γ を添加培養し、p/hMHC の Class I・II の発現を FCM で測定した。

【結果】pASC は、ヒト T 細胞増殖を抑制したが、ブタ T 細胞増殖は増強した。一方 hASC はヒト・ブタ両方の T 細胞増殖を抑制した。ASC は、定常状態では、MHC Class I のみ発現し、Class II は発現していなかった。pASC に pIFN γ を添加すると、SLA Class I だけでなく Class II の発現も誘導されたが、hIFN γ は pMSC の MHC 発現に影響を与えなかった。

【考察】通常 ASC は T 細胞増殖抑制効果を持つとされている。今回、pASC がヒト T 細胞に対しては増殖を抑制し、ブタ T 細胞に対しては増殖を増強することから、ASC の免疫調節能の二面性に興味を持った。T 細胞が産生する液性因子が関与していると考え、その中でも IFN γ が ASC 上の MHC の発現を上昇させる機能があり、種特異的である可能性を示唆する結果を得た。今後、MHC の発現により ASC の機能が調節可能かどうかの検討を他の因子の関わりも含めて行う予定である。

P-30

超小型実験用ブタの MHC ハプロタイプと生時および 50 日齢の体重との関連性

○安藤 麻子¹⁾、今枝 紀明²⁾、上野 景子³⁾、金子 直樹³⁾、大島 志乃⁴⁾、宮本 あすか⁴⁾、河田 寿子⁵⁾、高須 正規²⁾、猪子 英俊¹⁾、北川 均²⁾

1) 東海大学医学部基礎医学系分子生命科学

2) 岐阜大学応用生物科学部獣医学講座

3) 富士マイクラ株式会社

4) 東海大学医学部基礎医学系生体防御学

5) 東海大学伊勢原研究推進部教育研究支援センター

【目的】医用実験動物として利用価値の高い、超小型ミニブタであるマイクロミニピッグ (MMPs) について、MHC (SLA) タイプと体重との関連性を検討し、これまでに 24 ヶ月齢の Lp-0.23 ハプロタイプを保有する MMPs は低体重の傾向を示すことを明らかにした (第 21 回日本組織適合性学会大会)。今回はこの傾向をさらに確認するために、生時および、50 日齢の体重をハプロタイプ間で比較した。

【方法】MMPs (153 頭) の尾部から抽出した DNA を用いて、PCR-SSP 法により、SLA クラス II-DRB1、DQB1 遺伝子タイプを同定した。さらに、両親と産子の SLA タイプからハプロタイプを推定するとともに、各個体の生時および、50 日齢の体重を測定し、SLA タイプ間の差異を多重比較検定により解析した。

【結果・考察】50 日齢体重をハプロタイプ間で比較したところ、Lp-0.23 が最も体重が軽く、Lp-0.18 が最も重く、両ハプロタイプ間に有意差が認められた ($P < 0.01$)。さらに、Lp-0.23 ホモ、0.23 ヘテロ、0.23 以外のホモまたはヘテロの 3 群間の比較では、生時と 50 日齢のいずれの体重も Lp-0.23 のホモの群が最も低体重であり、50 日齢体重では、Lp-0.23 ホモの群と 0.23 以外のハプロタイプ群間、Lp-0.23 ホモの群と 0.23 ヘテロハプロタイプ間に、それぞれ有意差 ($P < 0.01$, $P < 0.05$) が認められた。これらの結果は、2011 年本学会で発表した 24 ヶ月齢の体重とハプロタイプとの関連性と同様の傾向を示すことや、Lp-0.23 をホモまたはヘテロに保有する個体の頻度は、この集団中 38.5% と最も高いことから、このハプロタイプは超小型 MMPs 集団の造成過程で選択的に選抜された可能性があり、SLA ハプロタイプが低体重の指標のひとつとして系統選抜に活用できることが示唆された。

P-31

東アジアにおける在来牛のウシ MHC クラス II 遺伝子の多様性解析

○竹嶋 伸之輔¹⁾、宮坂 卓¹⁾、Meripet Polat¹⁾、菊谷 真理¹⁾、
Marvin A. Villanueva²⁾、Claro N. Mingala²⁾、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) フィリピンカラバオセンター

【目的】 ウシはユーラシア大陸に広範囲に生息していたオーロックスとよばれる原牛から進化し、現在では世界で 13 億頭が飼育されている。大きく分けて北方系ウシとインド系ウシに分かれ、様々に交雑されながら、東アジアにたどり着いている。本研究では、これらの集団の MHC 遺伝子の多様性を解析する事により、東アジアに生息するウシ集団の特徴を解析することを目的とした。

【方法】 フィリピン諸島の Iloilo、Luzon、Bohol、Cebu および Leyte 島において、ホルスタイン種、Brahman 種、在来種およびその交雑種、計 981 頭のウシのサンプリングを行い、血液サンプルから遺伝子を抽出し、ウシ MHC クラス II DRB3 アリルのタイピングを PCR-SBT 法により行った。

【結果】 981 頭のフィリピン牛より 70 種類の既知の DRB3 アリルと 5 種類の新規アリルを検出した。品種別に見るとブラーマン種より 44 種、フィリピン在来種より 70 種のアリルが検出された。また、5 種類の新規アリルはいずれもフィリピン在来牛より検出された。続いて、それぞれの島由来のフィリピン在来種集団を、日本の固有種である、黒毛和種、日本短角種およびボリビア在来種である Yacumeno 種と比較し、系統樹を作成したところ、フィリピン在来種が他品種と大きく異なる事が明らかとなった。

【考察】 フィリピン固有種は他の品種と比較して、非常に多様性が高い事が明らかとなった。これは、フィリピン固有種が、北方系ウシ由来、インド系ウシおよび中国系ウシなど様々なウシが交雑しており、さらに品種改良が進んでいないため、MHC の多様性が損なわれていないためと考えられ、MHC の進化を考える上で貴重なサンプルとなりうる事が示唆された。

索 引

索引

【あ】

間 陽子 P-31
 青木 克憲 P-17
 赤井畑美津子 O-24, P-22
 赤座 達也 O-13, O-19, P-18
 赤羽 由紀 O-15, P-7
 赤堀ゆきこ P-3
 明里 宏文 P-28
 坏 尚武 P-14
 芦田 隆司 P-25
 安島 潤 O-21, P-20
 東 史啓 O-17, O-21, P-20
 熱田 由子 S2-4
 穴澤 貴行 P-16
 阿部 操 O-18, O-20, P-23
 尼岸 悦子 P-25
 有吉 紅也 O-3
 安藤 麻子 P-29, P-30

【い】

飯田 真岐 O-4
 池田 徳典 S1-1
 池田 奈未 O-19, P-18
 池田 久實 O-11, P-4
 石井 一慶 O-18, O-20, P-23
 石井 博之 P-1, P-25
 石川 亜希 P-3
 石川 政志 P-14
 石田 悠梨 A-6, P-12
 石谷 昭子 A-3
 石塚 敏 EL-3, A-6, P-12
 一戸 辰夫 S2-1, EL-1, A-3
 井手 大輔 P-25
 伊藤 量基 O-20
 伊藤 靖 P-27
 稲永由紀子 P-29
 井ノ上逸朗 A-2, O-7, O-8, P-6
 井上 純子 P-2
 井上まどか O-18, P-23

猪子 英俊 A-1, A-2, A-4, A-5, O-9, P-6, P-7, P-27, P-30
 今枝 紀明 P-30
 今村 隆寿 O-1
 入江 厚 EL-2, O-1
 岩崎 研太 P-15, P-29
 岩谷 千鶴 P-27
 岩藤 和広 A-6

【う】

上田 倫央 P-17
 上野 景子 P-30
 上本 伸二 A-3
 内川 誠 O-21, P-3, P-20
 打田 和治 O-13
 梅村 武司 O-15, P-7
 ヴ・ディン・ティエム O-3

【え】

江尻 裕子 P-21
 江藤 正俊 O-1

【お】

大内 崇徳 P-21
 大崎 研 A-5
 大島 志乃 P-30
 大関 健志 P-11
 太田 正穂 A-4, A-5, O-9, O-15, P-7, P-27
 大戸 斉 SL-2, O-24, P-16, P-22
 大西 彰 P-29
 大西 修司 O-18, P-23
 大原 裕子 O-21, P-20
 大山 力 P-13
 岡 晃 A-4, O-9
 岡崎 晃士 O-17
 岡崎 仁 O-10, P-1, P-24
 小笠原一誠 P-27
 岡村 康子 P-14
 小川 篤子 O-21
 小川 公明 O-19, P-18
 奥平 裕子 P-6

奥野 綾子	P-17	楠 洋一郎	P-8
奥村 康	S1-3	久保多津子	O-1
奥村 保子	P-26	黒木 聖久	O-13
尾崎 有紀	A-1, A-4 , A-5, O-9, P-7	黒須由美子	P-22
小沼 操	P-31	黒田ゆかり	P-2
小野あいこ	O-21, P-20	【け】	
小野 智	O-24	荊 萍	P-15
小山田和子	P-21	見城 明	P-16
【か】		【こ】	
甲斐耕太郎	A-6	胡 軼群	P-8
貝森 淳哉	A-3	古家 琢也	P-13
梶村 順子	P-8	高 陽淑	P-25
柏瀬 貢一	O-21, P-1, P-3, P-6, P-20, P-24	河野 健司	O-2
勝山 善彦	O-15, P-7	小柴 貴明	O-14
加藤 俊明	O-11, P-4	小島 裕人	O-19, P-10, P-18
加藤 祐子	P-25	小林 正悟	O-24
金本 人美	P-5	小林 孝彰	O-13, P-15, P-29
金子 直樹	P-30	小林 直樹	O-22, O-23, P-19
金光 靖	P-25	小林 洋紀	O-17
鎌田 裕美	O-10	小林 良二	O-23, P-19
上平 憲	O-16	小山 一郎	S1-3
川井信太郎	O-12	小山 邦子	O-17
河崎 裕英	O-18, P-23	後藤 満一	P-16
河田 寿子	P-30	【さ】	
川畑 詠子	P-14	齋藤 拓朗	P-16
川畑 絹代	P-16, P-22	佐伯みずほ	P-17
川村 正隆	P-17	坂野 貴宣	O-2
【き】		酒巻 建夫	P-14
菊田 敦	SL-2 , O-24	坂本慎太郎	O-13
菊谷 真理	P-31	下嶋 典子	A-3
岸川 英史	P-17	佐々木大介	O-16
喜多 英二	A-3	佐治 博夫	O-19, P-10, P-18
北川 均	P-30	佐竹 正博	O-7, O-10, O-12, O-21, P-1, P-20
北村 博司	P-14	佐藤進一郎	O-11, P-4
吉川 枝里	A-4, O-9	佐藤 壯	O-22, O-23, P-19
木下 朋子	P-17	佐藤 哲	P-16
木原美奈子	P-26	佐藤 直哉	P-16
木村 彰方	P-28	佐藤 蘭子	O-22, O-23, P-19
木村 隆	P-16	佐野 秀樹	SL-2, O-24
京泉 誠之	P-8	サモラ ジャビエル	P-9
清川 博之	P-2	【し】	
【く】		椎名 隆	A-1, A-4, A-5, O-9 , P-6, P-7, P-27
楠木 靖史	O-19, P-18	直原 寛	O-12

重成 敦子	A-4, A-5, O-9	【て】	
品川 篤司	P-21	寺岡 慧	S1-3
澁谷 功	O-1	寺坂 禮治	P-5
清水まり恵	O-7, O-8, O-10, P-1	寺澤 崇	O-16
【す】		寺嶋由香利	O-18, P-23
末上 伸二	O-19, P-18	【と】	
鈴木 進悟	A-1, A-4, A-5 , O-9, P-7	徳永 勝士	ES , O-5, O-6, P-10, P-11
鈴木 雅治	P-20, O-21	礪波 薫	P-3
【せ】		豊田 裕美	P-10
清野研一郎	S1-3	【な】	
関根 一郎	O-16	長井 一浩	O-16
瀬戸 勝也	O-17	中内 啓光	SL-1
千住 覚	S1-1	中岡 博史	A-2 , O-8, P-6
【そ】		中川 博司	P-27
十河 真司	O-1	中澤 成晃	P-17
【た】		中島 一朗	S1-3, A-6, P-12
高須 正規	P-30	中島 文明	P-15, O-7 , O-8, O-10, O-12 , P-1
高梨美乃子	O-21, P-20	中地 敬	P-8
高橋 健介	O-3	中西 真理	A-3
高橋 大輔	O-11	中村 功	P-2
高橋 直生	A-5	中村 淳子	O-10 , P-1
高原 史郎	A-3	中村 仁美	O-3, P-2
高見 昭良	S2-3	永守 拓哉	O-17
高本 滋	O-11, P-4	中山みゆき	P-2
竹嶋伸之輔	P-31	永吉 裕二	P-2
竹田 直樹	O-1	成瀬 妙子	P-28
武田 直也	P-3	鳴海 俊治	P-13
田所 憲治	O-7, O-10, O-12, P-1	【に】	
田中 榮司	O-15, P-7	西川 博嘉	S1-2
田中 景子	P-27	西川美年子	O-19, P-18
田中 秀則	P-1	西村 憲二	P-17
田原 綾乃	O-17	西村 泰治	S1-1, EL-2, O-1
田原 大志	P-2	丹羽 紀実	P-26
ダン・ドック・アーイン	O-3	【の】	
【つ】		野沢 佑一	O-15
辻野 貴史	O-19, P-18	野村 昌作	O-18, O-20 , P-23
對馬 優子	P-13	【は】	
辻本 志朗	O-4	芳賀淳一郎	P-16
土屋 貴男	P-16	橋口 裕樹	P-5
土屋 英明	P-27	橋本 志歩	O-10
津野 寛和	P-24, P-25	橋本 正美	O-21, P-20
椿 和央	P-25	橋本 光男	P-17
		橋本 安弘	P-13

場集田 寿	S1-3	丸山 彰一	P-29
長谷川 淳	A-3	丸山 通広	P-14
羽竹 勝彦	A-3	【み】	
畠山 真吾	P-13	三浦ひとみ	A-6
羽根田 正隆	P-15	三浦 康生	P-26
ハマダ モハメッド	P-9	道端 弥生	O-1
林 晃司	O-19, P-18	光永 滋樹	A-2, A-4, A-5, O-9, P-6
林 大祐	P-17	南 陸彦	O-17, O-21, P-3, P-20
林 奉権	P-8	峰 研治	O-18, P-23
原田 敦史	O-2	峯 佳子	P-25
【ひ】		峰岸 清	O-17
曳地 理絵	P-22	宮川 卓	P-10
久田 正直	P-2	宮城 徹	P-3
菱田 理恵	P-26	宮坂 卓	P-31
平井 利明	P-17	宮崎 孔	O-11, P-4
平位 秀世	P-26	宮崎 泰司	O-16
平田 真哉	S1-1	宮崎 有紀	O-19, P-18
平高 明音	P-10	宮寺 浩子	O-5, O-6, P-11
平松真裕美	O-13	宮原 麗子	O-3
平山 謙二	P-9	宮本あすか	P-30
平山 令明	P-11	三輪 祐子	P-15
【ふ】		【む】	
藤井 直樹	O-19, P-18	蕤田 泰誠	P-11
藤井 実	O-16	宗像 幹男	P-5
藤田 雄	P-13	村上 徹	S1-3
二神 貴臣	O-19, P-10, P-18	村上 礼一	P-13
湧之上昌平	S1-3, A-6, P-12	【も】	
【ほ】		望月 一弘	O-24
細道 一善	A-2, O-7, O-8 , P-6	本山健太郎	P-5
細矢 光亮	O-24	森 一泰	P-28
堀見 孔星	O-13	盛 和行	P-13
本多 真	P-10	森井 武志	A-3
本多 裕	P-10	森内 浩幸	O-3
【ま】		森島 聡子	S2-2 , A-1
前川 平	P-26	森島 泰雄	A-1, O-21, P-20
榊屋 安里	A-1 , A-4, A-5, O-9	森田 庄治	O-17
俣野 哲朗	P-28	【や】	
松岡 裕	O-13	八木 秀男	P-25
松田 佳之	P-21	矢澤 浩治	A-3
松橋 美佳	P-24 , P-25	安尾美年子	A-6, P-12
松林 圭二	O-11, P-4	安田 広康	P-16, P-22
松村 到	P-25	安波 道郎	O-3
松本 育子	P-14	矢津田旬二	O-1

柳原 克紀	O-16		
屋部登志雄	O-21 , P-20		
山岡 学	O-18 , O-20, P-23		
山口恵津子	P-2		
山崎 麻美	O-15, P-7		
山崎茉莉亜	P-10		
山下健一郎	S1-4		
山田 幸穂	P-27		
山中 久	P-27		
山本 茉美	O-18, P-23		
八幡 信代	O-4		
八幡 真人	O-4		
【ゆ】			
勇井 克也	A-3		
弓場 英司	O-2		
万木紀美子	P-26		
【よ】			
吉岡 聡	P-26		
吉澤 淳	A-3		
吉田 克法	A-3		
吉田 健吾	P-8		
吉田レイミント	O-3		
米田 公生	P-27		
米田 龍生	A-3		
米本佐代子	P-17		
米山 高弘	P-13		
【れ】			
レ・フー・トー	O-3		
【わ】			
渡井 至彦	O-13		
		【A ~ Z】	
		Bertoletti, Antonio	O-4
		Chen, Cindy Chia-Jung	O-6
		Chen, Sophia Hsuan Jung	O-5
		Chia, Cecilia Li Wei	O-4
		Chin, Jason	A-5
		Cologne, John	P-8
		Enkhbayar, Azzaya	P-11
		Geraghty, Daniel E	A-3
		Khor, Seik Soon	P-10
		Lee, Kang Hoe	O-4
		Lee, Ni	A-3
		Mingala, Claro N.	P-31
		Nguyen Tien, Huy	P-9
		Polat, Meripet	P-31
		Quinn, Jeff	A-5
		Ranade, Swati	A-5
		Shao, Zhe	O-4
		Villanueva, Marvin A.	P-31

第 22 回日本組織適合性学会大会抄録集

2013 年 8 月 30 日 発行

発行 日本組織適合性学会（会長 西村 泰治）

編集 第 22 回日本組織適合性学会大会 事務局（大会長 大戸 齊）

日本組織適合性学会（事務局担当理事 西村 泰治）

〒 860-8556 熊本市中央区本荘 1-1-1

熊本大学大学院生命科学研究部 免疫識別学分野内

印刷・中西印刷株式会社

〒 602-8048 京都市上京区下立売通小川東入ル西大路町 146



免疫抑制剤 (タクロリムス水和物カプセル)

プログラフ[®]カプセル

薬価基準収載
0.5mg
1mg
5mg
Prograf[®]

劇薬、処方せん医薬品 (注意-医師等の処方せんにより使用すること)

免疫抑制剤 (タクロリムス水和物徐放性カプセル)

グラセプター[®]カプセル

薬価基準収載
0.5mg
1mg
5mg
Graceptor[®]

劇薬、処方せん医薬品 (注意-医師等の処方せんにより使用すること)

製造販売 **アステラス製薬株式会社**
東京都板橋区蓮根3-17-1
[資料請求先] 本社 / 東京都中央区日本橋本町2-5-1

■「効能・効果」「用法・用量」「警告・禁忌を含む使用上の注意」等につきましては、製品添付文書をご参照ください。

ATG



免疫抑制剤

〈薬価基準収載〉

ゼットフリン® 点滴静注液 100mg

抗ヒトTリンパ球ウサギ免疫グロブリン100mg含有注射液(バイアル)

生物由来製品 劇薬 処方せん医薬品(注意—医師等の処方せんにより使用すること)

効能・効果、用法・用量、禁忌を含む使用上の注意等については、添付文書をご参照ください。

日本臓器製薬

〒541-0046 大阪市中央区平野町2丁目1番2号 ぐすりの相談窓口 ☎06-6233-6085
資料請求先：学術部 土・日・祝日を除く 9:00~17:00

2011年9月作成

フローサイトメトリーソリューション

フローサイトメトリー法による各種検査のトータルソリューションを提供

全血検体分注、抗体添加・染色、溶血・固定 ~ 自動測定・解析、報告書作成に対応します。

自動化

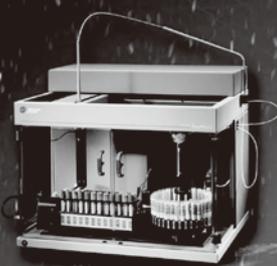
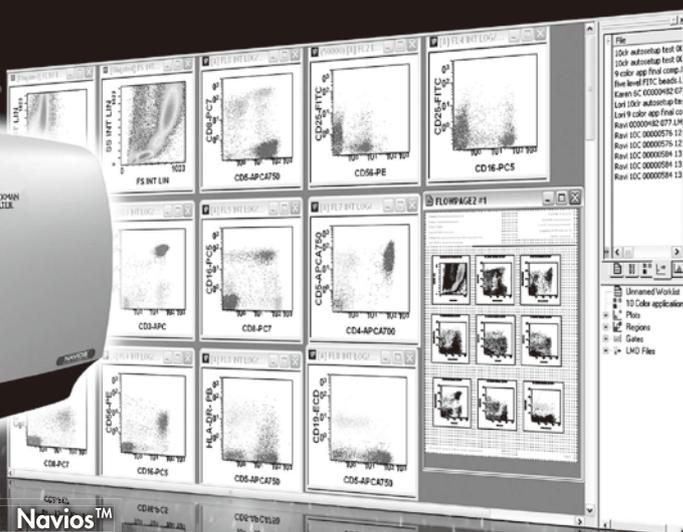
標準化

迅速化

高速・高精度



ハイエンドクリニカルフローサイトメーター **Navios™**
3レーザ10カラー解析



自動サンプル調製システム
TQ-PrepPlus 2 システム



クリニカルフローサイトメーター **Cytomics FC 500**
2レーザ5カラー解析

ベックマン・コールター株式会社

本社：〒135-0063 東京都江東区有明3-5-7 TOC有明ウエスタワー

お客様専用 ☎ 0120-566-730

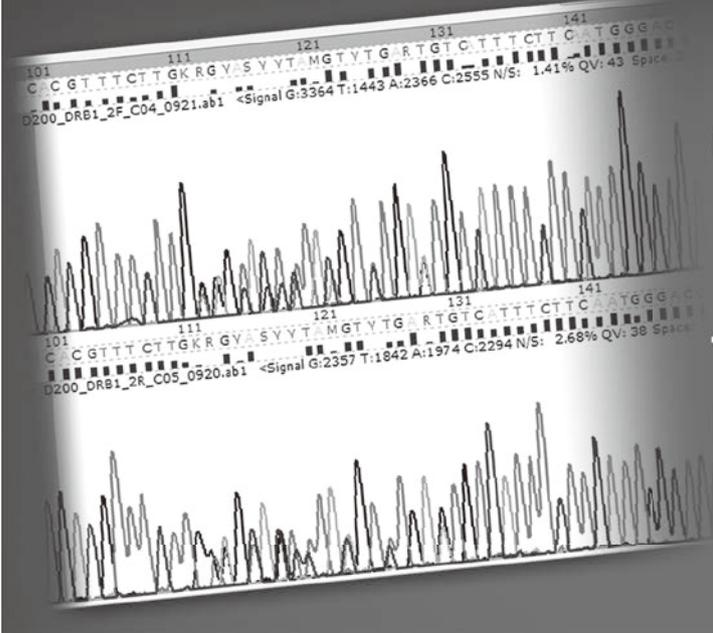
☎ 03-6745-4704

FAX 03-5530-2460

e-mail bckkcas@beckman.com

URL <http://www.beckmancoulter.co.jp>

Invitrogen™



Clear answers for DRB1 SBT HLA analysis

The new SeCore® DRB1 Locus Exons 2 & 3 SBT Kit

ファーストハイパーバリアブルリージョンを含む
エクソン2とエクソン3の完全な双方向シーケンシングで、
より高精度、高品質のデータを

タイピング解析への新しい特長

- DRB1のアンビグイティを顕著に減少させ、初回での成功率が飛躍的に向上
- DRB1の双方向シーケンスデータをより多く得ることによる、高い信頼性
- 二次的な確認手法を用いる必要が減るため、最終的なタイピング結果を得るための労力とコストを節約することが可能

シンプルな手順と高い品質を兼ね備えた、新SeCoreキット

- 全てのSeCoreキットには必要な酵素、BigDye試薬が含まれ、品質管理が容易に
- ワークフローの単純化のため、全てのクラスII SeCoreキットは共通のプロトコールを採用
- 全てのSeCoreキットは徹底した品質管理プロセスのもとで製造され、極めて高い品質を維持

研究用のみ使用できます。診断目的およびその手続き上での使用は出来ません。記載の社名および製品名は、弊社または各社の商標または登録商標です。標準販売条件はこちらをご覧ください。 www.lifetechnologies.com/TC
The trademarks mentioned herein are the property of Life Technologies Corporation or their respective owners.
© 2013, Life Technologies Japan Ltd. All rights reserved. Printed in Japan.

facebook.com/LifeTechnologiesJapan @LifeftechJPN

ライフテクノロジーズジャパン株式会社

本社：〒108-0023 東京都港区芝浦4-2-8 TEL.03 (6832) 9300 FAX.03 (6832) 9580
www.lifetechnologies.com

life
technologies™

WAKFlow[®] 遺伝子タイピング試薬 抗体検査試薬

WAKFlow シリーズは、Luminex 社のLuminexテクノロジー (xMAP[®]) を用いた研究用試薬で、遺伝子型を効率的に判定する「遺伝子タイピング試薬」と、抗体の有無や種類を検査する「抗体検査試薬」からなっております。

いずれの製品も、特に日本人集団に高頻度なアリル・抗原型にきめ細かく対応しています。

遺伝子タイピング試薬

WAKFlow 遺伝子タイピング試薬は、HLA などの遺伝子型を判定できる研究用試薬です。



WAKFlow 判定ソフトウェア

(遺伝子タイピング試薬専用)



判定ソフトウェア、および解析ソフトウェアは、WAKFlow シリーズのために開発されており、使いやすく、判定・解析までスムーズに行えます。これらのソフトウェアは、試薬をご購入いただいた方へ無償で提供しております。詳しくは下記へお問い合わせください。

抗体検査用の解析ソフトウェアは、CREG (Cross Reactivity Group) を考慮した画面からなっており、視覚的な解析が可能です。(特許出願中)

抗体検査試薬

WAKFlow 抗体検査試薬は、HLA などに対する血清中の抗体を検出・識別できる研究用試薬です。



WAKFlow 解析ソフトウェア

(抗体検査試薬専用)



WAKFlow 製品のラインアップ

遺伝子タイピング試薬

＜HLA＞

WAKFlow	HLA タイピング試薬	HLA-A	96テスト
WAKFlow	HLA タイピング試薬	HLA-B	96テスト
WAKFlow	HLA タイピング試薬	HLA-C	96テスト
WAKFlow	HLA タイピング試薬	HLA-DRB1	96テスト
WAKFlow	HLA タイピング試薬	HLA-DQB1	48テスト
WAKFlow	HLA タイピング試薬	HLA-DPB1	48テスト

＜その他＞

WAKFlow	HPA タイピング試薬	96テスト
WAKFlow	HNA-1 タイピング試薬	96テスト

抗体検査試薬

＜HLA＞

WAKFlow	HLA 抗体クラス I (MR)	25テスト
WAKFlow	HLA 抗体クラス II (MR)	25テスト
WAKFlow	HLA 抗体クラス I (ICFA)	96テスト
WAKFlow	HLA 抗体クラス I&II (ICFA)	48テスト
WAKFlow	HLA 抗体 血清処理試薬	25テスト

WAKFlow HLA 抗体 (ICFA) は、交差適合性の試験に応用できます。



湧永製薬株式会社 [試薬・診断薬事業部]

〒739-1195 広島県安芸高田市甲田町下甲1 1624 TEL (0826) 45-4625 FAX (0826) 45-4624
e-mail: wakunaga-hla@wakunaga.co.jp http://www.wakunaga.co.jp

国内メーカーとして、
きめ細かいサポートを
ご提供いたします。

●輸血検査業務の基礎から実際までを網羅したハンドブック!

月刊 MEDICAL TECHNOLOGY 臨時増刊号 Vol.39 No.13

今日から役立つ 輸血検査業務ハンドブック



◆B5判 2~4色刷 272頁 定価4,620円(本体4,400円+税5%)

◆本書の主な特徴

- ①輸血担当技師の方々のみならず、日頃輸血検査に携わらない検査技師の方々にも役立つ輸血の基礎知識・技術を解説。②状況に合わせて適切かつ迅速に対応できるよう、検査の手順や考え方の道筋をわかりやすく整理。③診療側との連携や臨床支援に欠かせないスキルを紹介するという3点をコンセプトに、輸血検査業務の基礎から実際までを網羅した実践ハンドブック。
- 輸血検査業務の基本は、図表を盛り込んでわかりやすく解説し、「こんな時どうする? 症例から学ぶ考え方と対処法」では、遭遇する可能性が高い症例に加え、頻度は低いけれども覚えておきたいまれな症例も数多く紹介。さらに、各章の内容からもう一步踏み込んだ詳説や輸血領域の最新情報、検査技師としての心構えなどを解説したColumn & Topicsも充実させた。

◆本書の内容章目次

- Chapter1 輸血検査の基本
- Chapter2 自動輸血検査装置の原理と取り扱い時の注意点
- Chapter3 輸血検査における精度管理
- Chapter4 血液製剤の適応・選択・管理
- Chapter5 輸血療法の実際

- Chapter6 輸血副作用の検査と対応
- Chapter7 輸血コンサルテーションと臨床支援
- こんな時どうする? 症例から学ぶ 考え方と対処法
- Column&Topics

医歯薬出版株式会社 ☎113-8612 東京都文京区本駒込1-7-10 TEL03-5395-7610 FAX03-5395-7611 <http://www.ishiyaku.co.jp/>

Biotherapies for Life™ CSL Behring



Albumin from CSL Behring

特定生物由来製品 処方せん医薬品®
 血漿分画製剤(人血清アルブミン製剤)
アルブミン® 5% 静注 12.5g/250mL
Albuminar 5% I.V. Injection 12.5g/250mL [薬価基準収載]
生物学的製剤基準「人血清アルブミン」 アルブミン含量 50mg/mL 注)注意—医師等の処方せんにより使用すること

特定生物由来製品 処方せん医薬品®
 血漿分画製剤(人血清アルブミン製剤)
アルブミン® 25% 静注 12.5g/50mL
Albuminar 25% I.V. Injection 12.5g/50mL [薬価基準収載]
生物学的製剤基準「人血清アルブミン」 アルブミン含量 250mg/mL 注)注意—医師等の処方せんにより使用すること

特定生物由来製品 処方せん医薬品®
 血漿分画製剤(人血清アルブミン製剤)
アルブミン® ベーリング® 20% 静注 10.0g/50mL
Albumin Behring 20% I.V. Injection 10.0g/50mL [薬価基準収載]
生物学的製剤基準「人血清アルブミン」 アルブミン含量 200mg/mL 注)注意—医師等の処方せんにより使用すること

★効能・効果、用法・用量、禁忌を含む使用上の注意等については添付文書をご参照ください。

資料請求先:
CSLベーリング株式会社 くすり相談窓口
 TEL:0120-534-587 FAX:03-3534-5861

製造販売:
CSLベーリング株式会社
 〒135-0062 東京都江東区東雲一丁目7番12号

2012年10月作成



www.revlimid-japan.jp



抗造血管悪性腫瘍剤

薬価基準収載

レブラミド® カプセル 5mg

Revlimid® Capsules

レナリドミド水和物カプセル剤

毒薬 処方せん医薬品*

*注意—医師等の処方せんにより使用すること

「警告」「禁忌」「効能・効果」「用法・用量」「効能・効果に関連する使用上の注意」「用法・用量に関連する使用上の注意」「使用上の注意」は、製品添付文書をご参照ください。

セルジーン株式会社

(1202)



広範囲経口抗菌製剤

処方せん医薬品*

クラビット®

錠 250mg・500mg 細粒 10%

CRAVIT® (レボフロキサシン水和物、略名：LVFX)

*注意—医師等の処方せんにより使用すること

〈薬価基準収載〉

効能・効果、用法・用量、禁忌を含む使用上の注意等の詳細につきましては、製品添付文書をご参照ください。

製造販売元(資料請求先)



第一三共株式会社

東京都中央区日本橋本町3-5-1

2012年6月作成



血漿分画製剤 特定生物由来製品 処方せん医薬品^{※1}

献血 静注用人免疫グロブリン製剤

献血ベニロン[®]-I

〈乾燥スルホ化人免疫グロブリン〉 薬価基準収載
 生物学的製剤基準 注) 注意 - 医師等の処方せんにより使用すること

静注用 500mg
 静注用 1000mg
 静注用 2500mg
 静注用 5000mg

「効能・効果」「用法・用量」「禁忌(原則禁忌を含む)」「使用上の注意」等については、製品添付文書をご参照ください。

販売
TEIJIN 帝人ファーマ株式会社
 〒110-8585 東京都千代田区露が関3丁目2番1号
 資料請求先: 帝人ファーマ(株)学術情報部

製造販売
化血研 化学及血清療法研究所
 〒860-8568 熊本市大塚一丁目6番1号
 資料請求先: 営業管理部学術第1課

VEN906(MP)1004 2010年6月作成



 **NOVARTIS**

鉄キレート剤



イクジエイド[®] 懸濁用錠

125mg
500mg

EXJADE[®] デフェラシロクス懸濁用錠 薬価基準収載

劇薬、処方せん医薬品^{※1}

注) 注意 - 医師等の処方せんにより使用すること

効能・効果、用法・用量、警告、禁忌、使用上の注意等については、製品添付文書をご参照ください。

製造販売 〈資料請求先〉
ノバルティス ファーマ株式会社
 東京都港区西麻布4-17-30 〒106-8618

NOVARTIS DIRECT
 0120-003-293
 受付時間: 月~金 9:00~17:30
 (祝祭日及び当社休日を除く)
www.novartis.co.jp

臨床検査薬卸協議会福島支部

株式会社 恒和薬品

株式会社 南部医理科

株式会社 バイタルネット

東邦薬品 株式会社

株式会社 小関秀雄商店

抗補体(C5)モノクローナル抗体製剤 薬価基準収載

ソリリス[®] 点滴静注 300mg

(エクリズマブ)

一般名：エクリズマブ(遺伝子組換え)

生物由来製品・劇薬・処方せん医薬品(注意－医師の処方せんにより使用すること)

使用上の注意につきましては、添付文書をご参照ください。



製造販売元(資料請求先)

アレクシオン ファーマ

〒150-0012 東京都渋谷区広尾1-1-39
恵比寿プライムスクエアタワー

ALEXION

SOLIRIS[®]
(eculizumab)

Soliris[®] and ソリリス[®] are registered trademarks of Alexion Pharmaceuticals, Inc. © 2013, Alexion Pharmaceuticals, Inc. All rights reserved.