

第 14 回日本組織適合性学会近畿地方会 抄録集

会 期 : 2016 年 2 月 6 日 (土)

会 場 : 大阪府赤十字血液センター 7 階会議室

大阪市城東区森之宮 2 丁目 4 番 43 号

TEL 06-6962-7001

世話人 : 田中 秀則

公益財団法人 HLA 研究所 所長

〒 600-8813 京都市下京区中堂寺南町 134

京都リサーチパーク 1 号館 2F

TEL 075-313-5201 FAX 075-313-5202

E-mail : hla@hla.or.jp

共 催 : 財団法人 大阪腎臓バンク

【参加費】

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

【会議等】

1. 総 会：2月6日（土）12:50～13:00
2. 世話人会：2月6日（土）11:50～12:50
3. 意見交換会：2月6日（土）17:00～

【会場地図】

大阪府赤十字血液センター 7階会議室
大阪市城東区森之宮2丁目4番43号
TEL 06-6962-7001



📍 施設の詳しい地図



JR 環状線・地下鉄中央線・地下鉄長堀鶴見緑地線，森ノ宮駅下車東へ 350 m

プログラム

【午前の部】

10時～10時40分

オープニングセミナー

座長：椿 和央（近畿大学医学部奈良病院 血液内科）

- 1) ASHI レポート：小島裕人（HLA 研究所）
- 2) キアマッチメーカー：楠木靖史（HLA 研究所）

一般演題（1）

10時40分～11時15分

座長：石井博之（日本赤十字社 近畿ブロック血液センター）

- 1) 次世代シーケンシング（NGS）で検出された新規アレルについて
○堀江友人¹⁾、楠木靖史¹⁾、池田奈未¹⁾、徳永賢治²⁾、二神貴臣¹⁾、小島裕人¹⁾、辻野貴史¹⁾、林 晃司¹⁾、藤井直樹¹⁾、末上伸二¹⁾、宮崎有紀¹⁾、西川美年子¹⁾、小川公明³⁾、佐治博夫¹⁾、田中秀則¹⁾
公益財団法人 HLA 研究所¹⁾、熊本大学医学部血液内科²⁾、NPO 法人 白血病研究基金を育てる会³⁾
- 2) WAKFlow[®] HLA タイピング試薬 HLA-DQA1 の開発
○河野幸太、池田 梢、長門正貴、川井信太郎
湧永製薬株式会社 試薬・診断薬事業部
- 3) PCR を用いない新しい HLA の DNA タイピングの開発—NGS キャプチャー法—
○猪子英俊¹⁾、重成敦子¹⁾、奥平裕子¹⁾、田嶋 敦²⁾、細道一善²⁾
ジェノダイブファーマ（株）¹⁾、金沢大学医薬保健研究域医学系²⁾

一般演題（2）

11時15分～11時50分

座長：荒木延夫（兵庫県赤十字血液センター）

- 4) 成人臍帯血移植における HLA6 座（A, B, C, DR, DQ, DP）適合性の移植成績への影響
○東 史啓¹⁾³⁾、屋部登志雄¹⁾³⁾、武田直也¹⁾、山際裕子¹⁾、小野あいこ¹⁾、柏瀬貢一¹⁾³⁾、折原 武³⁾、矢部普正³⁾、小川篤子¹⁾³⁾、松本加代子³⁾、甲斐俊朗³⁾、森 鉄男³⁾、森島聡子³⁾、大村和代¹⁾、鈴木雅治¹⁾、高梨美乃子²⁾³⁾、佐竹正博²⁾³⁾、中島一格¹⁾、森島泰雄³⁾
日本赤十字社関東甲信越ブロック血液センター¹⁾、日本赤十字社血液事業本部²⁾、日本医療研究開発機構（AMED）研究班臍帯血移植組織適合性共同研究グループ³⁾
- 5) さい帯血出庫前検査における抗 HLA 抗体検査について
○原 祐子、高 陽淑、下北希美、西宮紘子、山本ゆかり、石井博之、松倉晴道、谷 慶彦、藤村吉博
日本赤十字社 近畿ブロック血液センター
- 6) NGS による HLA と KIR 遺伝子解析による関節リウマチの感受性遺伝子検索—アレルギー性疾患との相反性について—
○石谷昭子¹⁾、中西真理¹⁾、井上和也²⁾、下嶋典子³⁾、村田紀和⁴⁾、芦田恒雄⁵⁾、井手 武⁶⁾、Wyatt C. Nelson⁷⁾、宮崎有紀⁸⁾、田中秀則⁸⁾、佐治博夫⁸⁾、羽竹勝彦¹⁾、Daniel E. Geraghty⁷⁾
奈良県立医科大学・法医学¹⁾、同・腫瘍放射線医学²⁾、同・免疫学³⁾、行岡病院・リウマチ科⁴⁾、芦田耳鼻咽喉科医院⁵⁾、Tide Pollen Science Lab⁶⁾、Fred Hutchinson Cancer Research Center⁷⁾、公益財団法人 HLA 研究所⁸⁾

11 時 50 分～ 12 時 50 分

昼食・世話人会

12 時 50 分～ 13 時 00 分

総会

【午後の部】

13 時 00 分～ 14 時 45 分

テクニカルワークショップ

「HLA 抗体・クロスマッチの標準化について (QCWS : その裏側)」

—QCWS の現状報告 : アンケートの集計結果からみる最近の状況—テクニカルセミナー

座長 : 高 陽淑 (日本赤十字社近畿ブロック血液センター)

黒田ゆかり (日本赤十字社九州ブロック血液センター)

- 1) 抗体検査 Luminex
高 陽淑 (日本赤十字社 近畿ブロック血液センター)
- 2) 抗体検査 Flow PRA screening
新地隆文 (株式会社ベリタス 技術推進部)
- 3) クロスマッチ ICFA
川井信太郎 (湧永製薬株式会社 試薬・診断薬事業部)
- 4) クロスマッチ FCXM
橋口裕樹 (福岡赤十字病院 検査部 移植検査課 輸血細胞治療部)

15 時～ 17 時

シンポジウム

「がん免疫療法」

座長 : 谷 慶彦 (日本赤十字社近畿ブロック血液センター)

田中秀則 (公益財団法人 HLA 研究所)

- 1) 細胞療法 (遺伝子導入)
糠谷育衛, 峰野純一 (タカラバイオ株式会社 CDM センター)
- 2) 免疫チェックポイント阻害剤
北野滋久 (国立がん研究センター中央病院 先端医療科)
- 3) 再発ハイリスク同種造血幹細胞移植後患者に対する WT1 ペプチドワクチン臨床試験
保仙直毅 (大阪大学 癌幹細胞制御学)

17 時～ 意見交換会

(10:00 ~ 10:40)

オープニングセミナー

座長：椿 和央（近畿大学医学部奈良病院 血液内科）

- 1) ASHI レポート：小島裕人（HLA 研究所）
- 2) キアマッチメーカー：楠木靖史（HLA 研究所）

1) アメリカ組織適合性学会 (ASHI) レポート

小島裕人

公益財団法人 HLA 研究所

2015 年 10 月にジョージア州・サバナで開催されたアメリカ組織適合性学会に参加したので、そのなかの一部の話題を報告する。本学会では組織適合性に関する講演のほか、免疫や治療に関するシンポジウムも多くみられた。

まずは、腸内細菌と免疫の関連について紹介する。腸内細菌の有する免疫源としては、例えば *S. typhimurium* の有する Flagellin があり、Toll Like Receptor 5 (TLR5) を介して自然免疫を活性化することが知られている。TLR5 をノックアウトしたマウスの 80% は肥満になるが、これは TLR5 を阻害することで NF- κ B などの炎症性サイトカインの活性低下を誘導し、インスリンが調整できなくなることが原因として挙げられている。他には、*B. fragilis* などが有する Sphingolipids は CD1d を介して iNKT 細胞の活性を低下させる。iNKT 細胞は細胞の複製やエラー回避の役割を担っており、阻害によって様々な病態が引き起こされる。これらの理由から、腸内細菌と免疫は移植でも重要と考えられ、腸内細菌のないマウスの皮膚移植では T 細胞の活性化が下がることで拒絶が遅くなることが知られている。

次に NK 細胞による養子免疫療法を紹介する。NK 細胞は、CD3/CD19 細胞を除去して NK 細胞の活性化サイトカインである IL-2 を加えることで細胞数を増やしていたが、IL-2 は Treg を活性化させるために失敗することも多い。IL-15 は NK 細胞を活性化して Treg を活性化しないので IL-2 に代わるサイトカインとして有用である。最近では Bispecific Killers Cell Engager (BiKE) と呼ばれる CD16 と CD33 のモノクローナル抗体の可変部を結合したものが開発され、これは腫瘍細胞の多くが発現している CD33 と NK 細胞受容体の CD16 を特異的に結合させて NK 細胞を効率よく拡張することができる。

次いで移植医療に関して紹介するが、アメリカは日本と異なり多民族国家であるため、HLA のるつぽであり、造血幹細胞移植では約半数程度の症例でミスマッチ移植が選択される。臓器移植では、より早期に拒絶の兆候を検出するための抗体検査を模索している。日本とアメリカ

の移植成績が異なるが、抑える点は同じであると思われる。

造血幹細胞移植における各座位のミスマッチは、アレルの組み合わせによって予後が異なる。例えば、C*03:03 と C*03:04 の組み合わせは T 細胞の認識領域外の構造の違いであるため、permissive (許容) と考えられる。このように、構造上の違いを想定することが重要である。他に考慮すべきことは、DP 座では T cell epitope での分類があり、同一カテゴリ内でのミスマッチのほうが望ましいことや、HLA のミスマッチが HVG 方向では GVHD が起きにくいことがある。

ミスマッチの選択ではアレル型のみならず、発現量が違うことも注目すべきで、7/8 マッチドナーを選択した場合は HLA-DRB3/4/5 座や DQ, DP 座などの低発現座位のミスマッチ数が 3 以上の場合に、生存率が有意に低下するデータが出ている。発現に関して言えば、C 座はアレルによって発現量が異なることが知られているほか、多民族国家のアメリカでは 8/8 マッチの 80% がミスマッチとなる DP 座では、DPB1 の 3'UTR にある SNPs が発現量と関係している。

臓器移植においては、HLA 抗体が重要となる。スタンフォード大学のデータによると 96 血清から IgG で検出された 2,118 種類の抗体を他法と比較すると、CDC では 193 種類、C1q では 991 種類しか陽性と判定されなかった。C1q の結果と IgG の結果に相関はなく、それぞれの結果は独立しているため、各臓器での陽性、陰性のカットオフラインは、MFI 値で腎臓が IgG 1000 以上、心臓は C1q 陰性で IgG が 3000 以上または、IgG が 3000 以下の陽性の場合には C1q が 1000 以上、肺は C1q が 1000 以上であると考えられ、IgG 陰性かつ C1q 陽性は IgM が陽性という考えがある。このように C1q の検査結果に IgG を補足することで、移植や抗体減弱や免疫抑制の時期を考慮するのが望ましいようである。

最後に NGS (Next Generation Sequencing) による HLA タイピングであるが、多くの企業が展示会場で検査キッ

トや解析ソフトを出していたが、移植や疾患などの相関データは多くはみられなかった。講演のなかで注目すべきは、ハプロタイプの解析であり、例えば HLA-B*40:01 は多くが B*40:01:02 であり、B*40:01:01 とはハプロタイプが異なる可能性がある。当研究所の自家データでも

HLA-B*39:01 について、B*39:01:01, B*39:01:02, B*39:01:03 の 3 種類が検出されるなど、NGS によって HLA 領域の遺伝学的背景が詳細に理解されつつある。

来年度の ASHI はミズーリ州セントルイス郡で 9/26-30 で開催予定である。

2) KIR リガンドマッチメーカーおよびミスマッチメーカーについて

○楠木靖史¹⁾, 二神貴臣¹⁾, 小島裕人¹⁾, 辻野貴史¹⁾, 林 晃司¹⁾, 藤井直樹¹⁾, 末上伸二¹⁾, 池田奈未¹⁾, 宮崎有紀¹⁾, 堀江友人¹⁾, 西川美年子¹⁾, 小川公明²⁾, 佐治博夫¹⁾, 田中秀則¹⁾

公益財団法人 HLA 研究所¹⁾, 特定非営利活動法人 白血病研究基金を育てる会²⁾

【背景】

KIR (Killer cell Immunoglobulin-like Receptors) は HLA-Class I をリガンドとする受容体で, 免疫グロブリン様細胞外ドメインを持つ多遺伝子族に属し, NK 細胞に発現している。細胞外ドメインの数および細胞内ドメインの長さの違いにより分類され, 抑制型と活性型が存在する。

HLA と KIR の組合せや KIR 遺伝子座の有無と, 感染症, 自己免疫疾患, 妊娠等への影響について, 海外で数多く報告がされている。また, 造血幹細胞移植の領域では, AML 患者への移植で HLA ミスマッチによる KIR リガンドミスマッチ移植で得られる NK 細胞の GVL 効果により, 再発率の低下から予後が良好とされている。^{※1}

KIR および HLA は多様性に富んでいることから, その関係は複雑となる。この問題を解消するため, 我々は, 患者およびドナー候補者の HLA タイプから KIR リガンドミスマッチの評価を行うツールを開発した。

【概要・活用方法】

開発したツールは Leung らの文献^{※2}に基づいており, 以下の 2 種類を公開している。その活用方法を以下に示す。

1) KIR リガンドミスマッチメーカー :

概要: 患者の HLA タイプから KIR リガンドがミスマッチとなるドナー候補の HLA タイプが表示される。

活用方法: ドナー候補が未定の場合に用いる。どのような HLA タイプのドナーを選択すれば KIR リガンドミ

スマッチとなるか, 検索に有用である。

2) KIR リガンドマッチメーカー :

概要: 患者とドナー候補間の KIR リガンドミスマッチの有無が表示される。

活用方法: 既にドナー候補が決定している場合に用いる。移植ペアの組合せについて, KIR リガンドミスマッチの有無が確認可能である。

【今後の展望】

非寛解 AML 患者に対して, 軽度の GVHD 発症が非発症群に比べて予後が良いという報告があり^{※3}, KIR リガンドミスマッチ移植との相関性について検証が必要である。また, 今後, KIR とリガンドとなる HLA との複雑な関係を解明するためには, KIR のアレルレベルでのミスマッチについて検証するためにも, NGS によるアレルタイピングが必要と考える。

※ 1. Cooley S. et al. Donor selection for natural killer cell receptor genes leads to superior survival after unrelated transplantation for acute myelogenous leukemia. *Blood*. 2010 Oct 7; 116(14): 2411-9.

※ 2. Leung, W. Use of NK cell activity in cure by transplant. *British Journal of Hematology*, 155: 14-29.

※ 3. Hiroki Y et al. Predictive factors for outcome of allogeneic HCT for AML not in remission.: JSHCT Adult AML WG. [abstract]. 第 74 回日本血液学会総会抄録集. 2012: 24. 抄録番号 OS-1-145.

(10:40 ~ 11:15)

一般演題 (1)

座長：石井博之（日本赤十字社 近畿ブロック血液センター）

演題番号 1～3

1) 次世代シーケンシング (NGS) で検出された新規アリルについて

○堀江友人¹⁾, 楠木靖史¹⁾, 池田奈未¹⁾, 徳永賢治²⁾, 二神貴臣¹⁾, 小島裕人¹⁾, 辻野貴史¹⁾, 林 晃司¹⁾, 藤井直樹¹⁾, 末上伸二¹⁾, 宮崎有紀¹⁾, 西川美年子¹⁾, 小川公明³⁾, 佐治博夫¹⁾, 田中秀則¹⁾

公益財団法人 HLA 研究所¹⁾, 熊本大学医学部血液内科²⁾, NPO 法人 白血病研究基金を育てる会³⁾

【目的】

今回、我々は骨髄移植を目的とした Luminex 法 (SSO 法) による HLA 遺伝子型検査において、既知のアリルと反応パターンが異なることから、NGS による HLA 遺伝子型検査により塩基配列を決定したところ、新規アリルであることが判明したので報告する。

【材料・方法】

材料：造血幹細胞移植を目的とした検査のため同胞から採取された濾紙血痕 4 検体から抽出した DNA 検体を用いた。

方法：Luminex 法のタイピングには、湧永製薬社の WAK Flow を用いて行った。また、NGS によるタイピングには、Scisco Genetics 社製試薬を用い、Class I は exon1 ~ 7, Class II は exon1 ~ 4 を増幅し Illumina 社の Miseq で塩基配列を決定し、Scisco Genetics 社の判定ソフトで HLA タイプを判定した。

【結果】

新規アリルは、Luminex 法で既知アリルとの反応パターンが 4 カ所違う DRB1*14:54 との相同性が高く、そ

の変異アリルであると推測された。また、同様の反応性は、同胞間でも確認された。

NGS による塩基配列解析結果では、DRB1*14:54 と比較し 6 塩基が異なるアリルであり、69, 70, 74 番目のコドンに塩基置換が認められ、69 番目は同義置換、他の 2 カ所は非同義置換であった。

【考察】

今回検出された新規アリルは、相同性の近い DRB1*14:54 と比較しても 6 カ所に塩基置換を認めており、この 6 カ所が同時に変異し新規アリルが発生することは考え難く、DRB1*14:54 の exon2 の 294 ~ 308 番目の 15 塩基が、他のアリル (例:DRB1*14:03) との遺伝子変換 (gene conversion) により生じたアリルである可能性が高いと推定される。

Luminex 法は SSO 法を基本としている検査法であり、各アリルに特徴的な塩基配列プローブを用い、そのプローブとの反応パターンからアリルを決定している。その為、新規および変異型の検出は難しく、NGS では 1 度の検査でこれらの塩基配列を決定することが可能である。

2) WAKFlow[®] HLA タイピング試薬 HLA-DQA1 の開発

○河野幸太, 池田 梢, 長門正貴, 川井信太郎

湧永製薬株式会社 試薬・診断薬事業部

【背景】

HLA class II 抗原のひとつである DQ は α 鎖と β 鎖のヘテロダイマーからなり, 各々 DQA1 遺伝子, DQB1 遺伝子がコードしている。近年, 腎移植後の AMR に de novo の DQ に対する抗体が関与しているとの報告や, ドナーの DQA1 および DQB1 アリル情報に基づいたバーチャルクロスマッチが実際のクロスマッチの結果を高い精度で予測できるとの報告があり, DQA1 タイピングの必要性が高まっている。

そこで我々は, 日本人で高頻度に報告のある DQA1 (16 アリル) をタイピング可能な試薬の開発を検討した。

【方法】

対象とするアリルは, 第 23 回日本組織適合性学会年会で宮崎らが, 日本人に高頻度に存在すると報告した 16 アリルとした。これらのタイピングのため, エクソン 1, 2 及び 3 を増幅するプライマーを 6 種類, 各エクソンの多型を識別するプローブを 29 種類設計した。プ

ローブの性能評価は, PCR-SBT 法により遺伝子型既知の DNA を用いて行った。PCR, アッセイ条件は WAKFlow HLA タイピング試薬の操作方法に従った。

【結果】

プローブの識別能を確認したところ, 全てのプローブにおいて陽性シグナルが 1000 以上, P/N 比 (1 つのプローブにおける陽性シグナルの最小値 / 陰性シグナルの最大値) が 5.0 以上であり, 良好な識別能を示していた。

今回開発した試薬を用いて自社 126 検体のタイピングを行った。当社試薬を用いた DRB1, DQB1 タイピング結果と併せて解析したところ, 日本組織適合性学会のホームページや, The Allele Frequency のデータベースに報告の無いハプロタイプの存在も示唆された。

今回開発した試薬により, 日本人に高頻度に存在していることが報告されている DQA1 アリルの簡便なタイピングが可能となった。本試薬は今後, 臨床・基礎研究の発展に貢献できると考える。

3) PCR を用いない新しい HLA の DNA タイピングの開発 —NGS キャプチャー法—

○猪子英俊¹⁾, 重成敦子¹⁾, 奥平裕子¹⁾, 田嶋 敦²⁾, 細道一善²⁾

ジェノダイブファーマ (株)¹⁾, 金沢大学医薬保健研究域医学系²⁾

【はじめに】

現在, HLA-DNA タイピングとして用いられているルミネックス法, SBT 法, 次世代シーケンサー法などは, いずれも PCR で増幅した産物について SSO- ハイブリダイゼーション, シーケンシングなどを行い, 多型を見出してアレル決定を行っている。しかしながら, PCR は増幅の際の間違った塩基の取り込み, PCR 酵素の染色体間や遺伝子間 (例えば, DRB1 と DRB3/4/5 間) の乗り換えによるキメラ増幅産物の産生, PCR プライマー領域の多型による増幅の失敗 (allele drop) などのタイピングエラーが避けられない。また, 自動化に不向きな欠点もある。そこで, 本研究では, 全ゲノム断片よりハイブリダイゼーションにより HLA 遺伝子ゲノム領域を分離し, 次世代シーケンサーによりタイピングを行う, PCR 用いないキャプチャー法を開発した。

【方法】

IMGT/HLA データベースに多型が登録されている *HLA-A*, *HLA-B*, *HLA-C*, *HLA-E*, *HLA-F*, *HLA-G*, *HLA-H*, *HLA-J*, *HLA-K*, *HLA-L*, *HLA-V*, *HLA-DRA*, *HLA-DRB1*, *HLA-DRB3*, *HLA-DRB4*, *HLA-DRB5*, *HLA-DQA1*, *HLA-DQB1*, *HLA-DQA2*, *HLA-DQB2*, *HLA-DPA1*, *HLA-DPB1*, *HLA-DMA*, *HLA-DMB*, *HLA-DOA*, *HLA-DOB*, *HLA-DRB2*, *HLA-DRB6*, *HLA-DRB7*, *HLA-DRB8*, *HLA-DRB9*, *HLA-DQB3*, *HLA-DPA2*, *HLA-DPA3*, *MICA* および

MICB の計 36 HLA 関連遺伝子のそれぞれの遺伝子に対応する塩基配列の 2325 種のビオチン標識 DNA を人工合成した (各 120 bp の長さ。1 遺伝子について平均 75 個, 総長 235.6 kb)。これらの人工合成 DNA をプローブとして, 全ゲノム断片とハイブリダイゼーションを行い, ストレプトアビジン磁気ビーズにより, 31 個の HLA 遺伝子のゲノム領域を選択的に, 分離・捕捉 (capture) する。このようにして捕捉された HLA ゲノム断片について, 次世代シーケンサー MiSeq によりシーケンシングを行った。96 検体を 1 ランで解析し, それぞれの HLA 遺伝子型を決定した。

【結果】

HLA-A, *HLA-B*, *HLA-C* および *HLA-DRB1* においてルミネックス法によるタイピング結果と本法の結果を比較したところ, 99.7% の一致率であった。加えて *HLA-E*, *HLA-F*, *HLA-G*, *MICA*, *MICB*, さらにはいくつかの HLA 偽遺伝子を含め, 計 32 個の HLA 関連遺伝子の遺伝子型が決定可能であった。キャプチャー法により, 数多くの HLA 遺伝子座, 多検体について, 正確, かつ安価で HLA タイピングが可能であった。また, デザインを変えることのみで, 対象遺伝子座を増やせるため, KIR 遺伝子群についても同時にタイピング可能である。さらには, 自動化も容易であることから, 将来有望なタイピング法である。

(11:15 ~ 11:50)

一般演題 (2)

座長：荒木延夫（兵庫県赤十字血液センター）

演題番号 4～6

4) 成人臍帯血移植における HLA6 座 (A, B, C, DR, DQ, DP) 適合性の移植成績への影響

○東 史啓¹⁾³⁾, 屋部登志雄¹⁾³⁾, 武田直也¹⁾, 山際裕子¹⁾, 小野あいこ¹⁾, 柏瀬貢一¹⁾³⁾, 折原 武³⁾, 矢部普正³⁾, 小川篤子¹⁾³⁾, 松本加代子³⁾, 甲斐俊朗³⁾, 森 鉄男³⁾, 森島聡子³⁾, 大村和代¹⁾, 鈴木雅治¹⁾, 高梨美乃子²⁾³⁾, 佐竹正博²⁾³⁾, 中島一格¹⁾, 森島泰雄³⁾

日本赤十字社関東甲信越ブロック血液センター¹⁾, 日本赤十字社血液事業本部²⁾, 日本医療研究開発機構 (AMED) 研究班臍帯血移植組織適合性共同研究グループ³⁾

【方法】厚生労働科学研究班 (現日本医療研究開発機構) 内に「臍帯血移植組織適合性共同研究グループ」を設立し, 全国 6 バンクより移植患者と臍帯血の DNA 検体を収集したものについて HLA6 座のアリルタイピングを行った。各バンクの移植成績データを用いて「初回移植」「単一臍帯血」「造血系悪性疾患」「日本人成人患者」の条件を満たす 1231 症例ペアを対象とし, HLA 各座の適合性と生存率を主に解析した。また, GVHD 発症率, 生着率, 再発率についても関連解析を行った。多変量統計解析は Cox 比例ハザード回帰法および Fine-Gray 比例ハザード回帰法を用いた。

【結果】HLA-DPB1 の GVH 方向アリル不適合症例では適合症例よりも全死亡率が低く (ハザード比 (以下 HR) = 0.83, p=0.032), 再発率は低下していた (HR=0.72, p=0.018)。また, HLA-C の 2 抗原不適合症例では, HLA-C 適合症例と比較して全生存率は有意に低下していた (HR=1.42, p=0.013)。HLA-A, -B, -DR に HLA-C を加えた合計 4 座での抗原レベルでの適合数の解析では, 不適合数が

4 抗原, すなわち HLA-A, -B, -DR の 3 座に 2 抗原不適合があり, 加えて HLA-C で 2 抗原不適合となる症例では, 4 座で 1 抗原のみ不適合の症例と比べ, 全生存率が有意に低下していた (HR=1.54, p=0.008)。HLA-A, -B, -C, -DRB1 の 4 座アリルレベルでの適合性の影響の解析では, 総不適合数が 6 アリルになると, 不適合数 1 アリルの症例に比べ, 全生存率が有意に低下していた (HR=1.76, p=0.013)。

【考察】今回の解析で, HLA-DPB1 の不適合が生存率を向上させる影響が見られた。HLA-DPB1 不適合は急性 GVHD 発症および生着不全のリスクではない一方で, 再発率を低下させていることから GVL 効果が生存率に表れていると考えられた。また, HLA-C の不適合のリスクが判明したことで, 従来の HLA-A, -B, -DR での適合検索に HLA-C を加え, さらにアリルレベルでの適合度も考慮することで, 臍帯血移植の成績がより向上する可能性が示唆された。

5) さい帯血出庫前検査における抗 HLA 抗体検査について

○原 祐子, 高 陽淑, 下北希美, 西宮紘子, 山本ゆかり, 石井博之, 松倉晴道, 谷 慶彦, 藤村吉博

日本赤十字社 近畿ブロック血液センター

【はじめに】近畿ブロック血液センターではさい帯血バンク出庫前検査として患者の抗 HLA 抗体検査を実施している。スクリーニング検査が陽性となった際、抗体特異性検査を実施するが、判定基準は未だ統一されておらず、その反応性から臨床的意義のある DSA (Doner Specific Antibody) か否かを判断する事が難しい場合もある。そこで、患者保有の抗 HLA 抗体が提供予定の臍帯血と反応するかを断定できない場合は、さい帯血細胞と患者検体とのクロスマッチ試験で確認している。今回、患者の抗 HLA クラス I 抗体検査の結果では DSA と推測されたが、さい帯血とのクロスマッチ試験 (HLA クラス I) では陰性となった症例を経験したので報告する。

【方法】HLA 抗体検査は Luminex 法 (LABScreen PRA I および LABScreen ClassI Single Antigen (以下 SA); ONE LAMBDA, INC.) を用いた。クロスマッチ試験は抗 HLA 抗体クラス I および II 抗体を別々に判定可能な ICFA 法 (WAKFlow HLA 抗体クラス I & II (ICFA); 湧永製薬) を用いた。

【結果】患者は抗 HLA クラス I 抗体検査陽性、抗体特異性検査では提供予定さい帯血の保有する HLA 抗原

(A11, B67) を含む複数の抗原ビーズに対して陽性判定となる蛍光値を認めた。そのため、クロスマッチ試験を実施したが陰性となった。その再現性を確認するため、SA で陽性判定となった抗原を持つ複数のパネルと患者検体についてクロスマッチ試験を実施したところ一部のパネルでは陽性となったが、A11 および B67 抗原パネルについては陰性となった。一方、さい帯血保有の HLA 抗原については抗血清を用いて血清学的に確認できた。以上の結果から患者保有の抗 HLA クラス I 抗体は提供予定のさい帯血とは反応しない可能性が高いと考えられた。

【考察】出庫前抗体検査の結果はさい帯血選択の適否に大きく影響する。患者が DSA を保有する可能性がある場合には、患者保有の抗 HLA 抗体とさい帯血の反応性をダイレクトに確認するクロスマッチ試験を適宜実施して報告することが、ドナーとの適合性の評価に役立つと考える。今回の症例は、同時に検査を実施した HLA クラス II について抗体検査およびクロスマッチ試験 (HLA クラス II) とともに陽性となった為、さい帯血の提供には至らなかった。

6) NGS による HLA と KIR 遺伝子解析による関節リウマチの 感受性遺伝子検索 —アレルギー性疾患との相反性について—

○石谷昭子¹⁾, 中西真理¹⁾, 井上和也²⁾, 下嶋典子³⁾, 村田紀和⁴⁾, 芦田恒雄⁵⁾, 井手 武⁶⁾,
Wyatt C. Nelson⁷⁾, 宮崎有紀⁸⁾, 田中秀則⁸⁾, 佐治博夫⁸⁾, 羽竹勝彦¹⁾, Daniel E. Geraghty⁷⁾

奈良県立医科大学・法医学¹⁾, 同・腫瘍放射線医学²⁾, 同・免疫学³⁾, 行岡病院・リウマチ科⁴⁾, 芦田耳鼻咽喉科医院⁵⁾,
Tide Pollen Science Lab⁶⁾, Fred Hutchinson Cancer Research Center⁷⁾, 公益財団法人 HLA 研究所⁸⁾

【目的】 Killer cell Immunoglobulin-like Receptor (KIR) は HLA をリガンドとして NK 傷害活性の制御に関する分子で、これまで関節リウマチ (RA) との相関についても海外ではしばしば報告されているが、日本人についてはほとんど報告されていない。これは日本人の KIR は比較的均一であるため、含有遺伝子の種類やハプロタイプにおいては有意の差が検出されないためと考えられる。本研究においては、次世代シーケンシング (NGS) により HLA および KIR allele type を決定し、KIR allele の多型および HLA との相関を検索した。さらにこれらの感受性遺伝子につき、RA と相反するとされる花粉症の患者および健常者ではあるがアレルゲン特異的 IgE 抗体陽性者と、RA 患者との比較を行った。

【方法】 RA 患者 116 名、花粉症患者 167 名、健常対照者 185 名の DNA を用い、KIR および HLA class I, II のタイピングを行った。NGS によるタイピングは、MiSeq をプラットフォームとして、Scisco Genetics 社の Kit により遺伝子増幅し、同社の解析ソフトによりアレル判定を行った。疾患との相関解析においては、対照群を、4 種のアレルゲンに対する特異的 IgE 陽性群 (84 名) と陰性群 (101 名) に分類し、解析した。

【結果】 KIR 遺伝子型およびハプロタイプについては RA との相関はみられなかったが、allele type において有意の相関がみられた。KIR2DS4*007 と KIR3DL1*00501 が強い正の相関を示し、3DL1*02901 と *001 が負の相関を示した。ただし、対照群を特異的 IgE 陰性と陽性に分けて相関解析すると、IgE 陽性群を対照とした場合は IgE 陰性を対照とした場合より著しく有意差が検出された。1 例を示すと、KIR3DL1*00501 では IgE 陰性群を対照とすると、P 値 0.016, odds 比 2.12 であるが、IgE 陽性群を対照とすると P 値 0.009, odds 比 3.21 であった。また、花粉症群との比較においても、IgE 陽性群と同様か、またはさらに有意差が大きく検出された。この傾向はすべての感受性 KIR allele のみならず感受性 HLA allele において明確であった。

【考察】 KIR3DL1 は抑制性レセプターであり、*00501 は発現が弱く、NK 傷害活性の抑制が弱いと報告されており、この抑制シグナルが弱いことが病因に関与しているのではないかと推測される。また、これまでから知られているように花粉症等 Th2 型疾患と RA のような自己免疫疾患との相反性が KIR および HLA 遺伝子においても明確に検出された。

(11:50 ~ 12:50)

昼食・世話人会

(12:50 ~ 13:00)

総会

(13:00 ~ 14:45)

テクニカルワークショップ

「HLA 抗体・クロスマッチの標準化について (QCWS : その裏側)」
—QCSWS の現状報告 : アンケートの集計結果からみる最近の状況—

座長 : 高 陽淑 (日本赤十字社近畿ブロック血液センター)
黒田ゆかり (日本赤十字社九州ブロック血液センター)

1) 抗体検査 Luminex

高 陽淑 (日本赤十字社 近畿ブロック血液センター)

2) 抗体検査 Flow PRA screening

新地隆文 (株式会社ベリタス 技術推進部)

3) クロスマッチ ICFA

川井信太郎 (湧永製薬株式会社 試薬・診断薬事業部)

4) クロスマッチ FCXM

橋口裕樹 (福岡赤十字病院 検査部 移植検査課 輸血細胞治療部)

テクニカルワークショップ

「HLA 抗体・クロスマッチの標準化について (QCWS : その裏側)」
—QCWS の現状報告：アンケートの集計結果からみる最近の状況—

日本組織適合性学会では、かねてから HLA 検査技術の向上をめざし DNA 検査部門 (DNA-QC) と、抗体検査部門 (抗体 QC) の QCWS (Quality control Work shop) を実施して来た。抗体 QC は 2004 年から開始し、それ以降 10 年間で抗体部門への参加施設は増加傾向にあり、2015 年度の QCWS (19thQCWS) では、全 QCWS 参加施設の 70% 程度が抗体 QC に参加している。

学会期間中に開催される QCWS 集会で行ったアンケート調査の集計結果から、各施設の担当者は「経験年数が比較的短い」か「中堅程度までの検査実務者」が多くを占め、QCWS への参加目的として「自施設の検査精度の確認」と「最新の情報入手」があげられる。また、これらの施設 (担当者ら) が抗体 QC に期待している事項は以下の 4 つに纏められた。

①判定困難な検体の適切な対応や基本的な抗体の検査

精度確認できること。

②参加した多施設の検査条件や判定基準の情報を入手できること。

③方法毎に、統一した陽性判定の Cutoff 値の設定をすること。

④評価結果を受けての直接的指導等、検査精度向上への支援があること。

以上、QCWS 部会ではこれらの要望を踏まえて、検査精度の向上を目指した参考マニュアルの作成のためのワーキンググループ (WG) を立ち上げた。

今回のテクニカルワークショップでは、WG メンバーにより最近の抗体 QC の解析結果に基づき各検査法別に分析し、最終的な標準化への目標の課題について提示していきたい。

1) 抗体検査 Luminex

高 陽淑

日本赤十字社 近畿ブロック血液センター検査部

1. 現状及び問題点：

Luminex 法は精製抗原・蛍光ビーズを応用した方法で主な市販キットとしては LABScreen (One Lambda) 或いは WAKFlow (湧永製薬) があげられる。抗体 QC に参加する 60% 以上の施設はこれらの試薬を単一あるいは組合せて用いて抗体の有無および特異性同定の検査をしている。いずれもプロトコールは簡便で、専用ソフトによる結果の自動解析が可能である。また測定結果は補正蛍光値や Index 値等で得られるため多施設間のデータ比較や精度管理に適している。その反面、シンプルな手順であっても洗浄操作など手技の完成度は測定値に影響

する。また、非常に高感度であるため、カットオフ付近での微妙な反応性の差異が最終判定のかい離につながる。さらに Luminex 法で検出されるすべての抗体特異性において、臨床的意義の有無を関連付けて明確に区分するカットオフの設定には至らず、現状での重要な課題である。

2. 標準化に向けての課題：

まずは実施施設の検査精度を一定の水準にすることが必要であり、それを前提として輸血や臓器移植、造血幹細胞移植などの目的毎に施設間で統一した判定基準を設けることを目指す。

2) 抗体検査 Flow PRA screening

新地隆文

株式会社ベリタス 技術推進部

1. 現状及び問題点：

FlowPRA Screening はフローサイトメーターで簡便かつ高感度に HLA 抗体をスクリーニングできるため広く普及しているが、特に臓器移植分野でよく使用されている。測定機種や FlowPRA 試薬のロット等は施設間でばらつきはあるものの、抗体検出の一致率は過去三年間の QCWS で 100% であり良好であると言える。しかし、機器設定方法やマーカー設定（判定基準）の違いにより、%PRA の値には施設間でばらつきが認められ、%PRA が判定基準付近の検体では結果が乖離している。また、実

際の臨床検体においては、検体前処理方法等の違いで判定結果が乖離している。

2. 標準化に向けての課題：

FlowPRA Screening を用いた HLA 抗体検出は、陰性と陽性が明確に区分される検体では現時点でも検査精度は一定の水準に達していると考えられるが、判定基準値近くでのさらなる精度向上の為には正しい機器設定、試薬・ロットの特性の理解を前提とした上で、プロトコールおよび判定基準の標準化を図ることが必要と考えられる。

3) クロスマッチ ICFA

川井信太郎

湧永製薬株式会社 試薬・診断薬事業部

1. 現状及び問題点：

ICFA 法はルミネックス装置を利用して、高感度に HLA 抗体のみを特異的に検出するクロスマッチ法である。17 回、18 回及び 19 回の QCWS の参加施設は、それぞれ 11 施設、12 施設、11 施設であった。クラス I のクロスマッチの結果は、Index 値に施設間差がみられるものの、結果はほぼ一致していた。この Index 値の施設間差の原因は、溶血の程度差や溶血後の細胞の洗浄操作等にあると思われる。さらに、抽出抗原を用いた抗体検査の結果と ICFA の結果が一致しない場合もみられた。又、原理がサンドウィッチ法であるので、捕捉用のモノクローナル抗体とアロ抗体のエピトープが近い場合には

アロ抗体の検出ができない場合もある。

2. 標準化に向けての課題：

ICFA 法によるクロスマッチは、現時点で検査精度は一定の水準に達していると考えられる。しかし、さらなる精度向上の為に、溶血や溶血後の細胞の洗浄操作(いかに残存赤血球を少なくするか)について、操作手技の完成度を確認する事が必要であると思われる。そのためにも、現在 QCWS で実施している共通サンプルを用いた全血クロスマッチ(日本移植学会との共同企画)への継続参加は有効な手段であると考えられる。また、抽出抗原をもちいた抗体検査との乖離が発生した場合の解釈の仕方についても今後の課題である。

4) クロスマッチ FCXM

橋口裕樹

福岡赤十字病院 検査部 移植検査課 輸血細胞治療部

1. 現状及び問題点：

フローサイトメーターを用いたクロスマッチ検査（以下、Flow Cytometry Cross Match ; FCXM と省略）は臓器移植の適否に関わる重要な検査項目であり、脳死、心停止下での腎臓、脾臓移植においては必須の検査項目である。FCXM は多くの検査施設で実施されているが、使用する機器設定、試薬、反応条件は様々であり、明確なプロトコールがない。また FCXM においては全国規模の精度管理がなく、このような状況の中、日本移植学会では日本組織適合性学会の協力を得て、2012 年度（17th）QCWS から同一試料を用いて FCXM の精度管理を開始する運びとなった。3 回の開催において、毎年 40 施設近くの参加があり、実務者からのニーズは高いと考える。精度管理の手順は、日本移植学会で準備された全血（ACD 液採血 7.5 ml）からリンパ球を採取し、QCWS から配布の血清で FCXM を行った。使用する血清は、ドナー HLA を考慮し抗体特異性を確認し準備した。精度管理の結果は高い一致率であり、概ね良好な結果であったが、

下記の点については問題点としてあげる。

- ① プロトコールが確立していない。
- ② 低力価の Donor Specific Antibody ; DSA を想定した血清では、乖離する結果も散見され、施設間差を認めた。
- ③ B 細胞を用いた FCXM は未実施。

2. 標準化に向けての課題：

生細胞を材料とする FCXM では、いかにドナーリンパ球の生存率を保ったまま、効率よく採取出来るかは重要なポイントとなる。次に、使用するフローサイトメーターの機器設定を正しく出来る事。これは機器メーカーとの協力も必要となってくる。さらに FCXM は、HLA 抗体以外の IgG との反応も認められる為に、DSA か否かの判断には、HLA タイピング、HLA 抗体をあわせて実施する事も重要である。このように総合的に判定し DSA であると決める何らかの基準も加えることが必要と考える。

(15:00 ~ 17:00)

シンポジウム

「がん免疫療法」

座長：谷 慶彦（日本赤十字社近畿ブロック血液センター）

田中秀則（公益財団法人 HLA 研究所）

1) 細胞療法（遺伝子導入）

糠谷育衛（タカラバイオ株式会社 CDM センター）

2) 免疫チェックポイント阻害剤

北野滋久（国立がん研究センター中央病院 先端医療科）

3) 再発ハイリスク同種造血幹細胞移植後患者に対する WT1 ペプチドワクチン臨床試験

保仙直毅（大阪大学 癌幹細胞制御学）

1) 細胞療法 (遺伝子導入)

糠谷育衛, 峰野純一

タカラバイオ株式会社 CDM センター

がん細胞特異的に発現したり, がん化により過剰発現する腫瘍抗原がこれまで多く見出されており, これら腫瘍抗原由来のペプチドと MHC を認識する細胞傷害性 T 細胞 (CTL) もこれまで多く見つけられてきた。CTL を用いたがん免疫療法は既によく知られている一方で, HLA 拘束性のがん特異的 CTL を腫瘍抗原毎に確立したうえで, 臨床で使用するために必要な数の CTL を製造することは容易ではない。

ウイルスベクターを用いた遺伝子導入技術を使うことにより, 腫瘍抗原特異的 T 細胞受容体 (TCR) を発現する CTL を大量に作成することが可能となる。すなわち, 腫瘍抗原特異的な HLA 拘束性の TCR 遺伝子を CTL から単離し, レトロウイルスベクターやレンチウイルスベクターなどに組み込み, ドナー由来 T 細胞を抗 CD3 抗体などで刺激増殖する過程で遺伝子導入することにより, 同じ TCR を細胞表面上に発現する遺伝子導入細胞を, 約 2 週間程度で $10^9 \sim 10^{10}$ 個レベルで製造することが可能となる。しかし, T 細胞は内在性に発現する TCR を持つため, 遺伝子導入により発現する外来性 TCR と CD3 complex の取り合いによる目的とする TCR 発現量の低下や, 異なる $\alpha\beta$ 鎖の組み合わせによる予期しない抗原特異性の獲得などが懸念される。我々は, siRNA 技術により内在性 TCR の発現を抑制する技術を見出し臨床に応用している。

TCR はその抗腫瘍性を示すためには, 腫瘍抗原由来

ペプチドと MHC complex を認識する必要がある。これにより, 欧米で多く開発されている HLA-A*02:01 特異的 TCR を用いた治療法は, 日本においては対象患者が限定的となるため, 日本人に多い HLA-A*24:02 を対象とした TCR 遺伝子治療の開発も必要となる。一方で, HLA 拘束性を持たず, タンパク抗原を認識できる受容体として, 抗体の抗原認識部位と TCR を介したシグナル伝達部位を組み合わせた, キメラ受容体 (CAR) を用いた CD19 等を抗原とした治療法が臨床応用され高い有効性を示している。

臨床投与を前提として細胞を製造するためには, 高いレベルの製造施設及び技術者が必要である。特に TCR および CAR 発現細胞のような遺伝子導入細胞の製造を行うには, 遺伝子組換え体の拡散を防止するカルタヘナ法への対応とともに製造室の清浄度を確保する必要がある。従来, 臨床研究のための臨床投与レベルの遺伝子導入細胞等の製造は実施医療機関が製造する必要があった。2014 年 11 月に施行された再生医療等安全性確保法により, 製造の許可を受けた製造施設に対して, 医療機関から特定細胞加工物の製造委託をすることが可能となった。弊社においても本法に準拠した製造施設許可を取得している。本シンポジウムにおいては, 臨床投与用細胞製造の観点も含めて, 遺伝子導入細胞を用いた免疫療法について議論したい。

2) 免疫チェックポイント阻害剤

北野滋久

国立がん研究センター中央病院 先端医療科

近年、がん免疫療法は目覚ましい進歩を遂げている。これまでがん医療の進歩に貢献してきた「手術療法」、「放射線療法」、「薬物療法」の3大治療につづく、「第4の治療」として「がん免疫療法」への期待がますます高まっている。従来のがんに対する薬物療法は薬剤自身が、がん細胞を直接的に作用して殺傷するものがほとんどであるが、一方、がん免疫療法は宿主自身の免疫機能を利用してがん細胞を制御しようとするものであり、従来薬物療法とは全く作用機序が異なるものである。「がん免疫療法」のなかでも、近年、臨床開発に成功し世界的な注目を集めているのが「免疫チェックポイント阻害剤」である。

～免疫チェックポイントについて～

1987年にT細胞上に発現する受容体であるCTLA-4分子がクローニングされ、つづいて、1992年に本庶祐先生らにより同様にT細胞上に発現する受容体であるPD-1分子が報告され、その後、これらがJames Allison博士らによりT細胞を抑制する方向に働く「負の補助刺激受容体」であり、さらに、動物モデルにおいてこれらの分子をブロックするとT細胞が活性化されて抗腫瘍効果を発揮することが示された。これらの一旦抗原を認識して活性化したT細胞に発現する「抑制シグナルが入る補助刺激受容体」のことを狭義に「免疫チェックポイント分子」と呼ぶ。

～免疫チェックポイント阻害剤～

本剤はT細胞に抑制のシグナルを入れる受容体である免疫チェックポイント分子を抗体でブロックして、いわば、抗原提示細胞や腫瘍細胞に発現するリガンドからの免疫抑制のシグナル（ブレーキ）が入らないようにしてT細胞を活性化させて癌を攻撃させるものである。単に「T細胞を活性化」するのではなく、「T細胞の抑制がかからないようにする」という逆転の発想とも言える方法でT細胞の活性化を持続して癌を攻撃させるという手法により臨床開発に成功した。海外では2000年に免疫チェックポイント阻害剤の臨床試験が開始された。現時点での免疫チェックポイント阻害剤の開発動向については、国内での承認状況については、進行悪性黒色腫に対して、抗PD-1抗体のnivolumabが2014年7月承認、抗CTLA-4抗体のipilimumabが2015年7月に承認を得ている。注目すべきことに2015年12月に非小細胞肺癌でnivolumabが承認を得ている。さらに、既治療進行がん（腎細胞がん、頭頸部がん、膀胱がん、胃がん、食道がん、卵巣癌等）に対して後期臨床試験（第III相試験）で各種の抗PD-1抗体および、PD-1分子に抑制のシグナルを入れるリガンドであるPD-L1分子をブロックする抗PD-L1抗体療法が施行・準備されており、今後、各種がん免疫チェックポイント阻害剤が実臨床の現場に導入されることが期待されている。

3) 再発ハイリスク同種造血幹細胞移植後患者に対する WT1 ペプチドワクチン 臨床試験

○保仙直毅¹⁾, 前田哲生²⁾, 森本創世子³⁾, 高島聡士⁴⁾, 中田 潤⁵⁾, 西田純幸⁴⁾,
坪井昭博⁵⁾, 尾路祐介¹⁾, 岡 芳弘³⁾, 熊ノ郷淳⁴⁾, 杉山治夫³⁾

大阪大学癌幹細胞制御学¹⁾, 大阪大学血液腫瘍内科²⁾, 大阪大学癌免疫学³⁾, 大阪大学呼吸器免疫アレルギー内科⁴⁾,
大阪大学癌ワクチン療法学⁵⁾

【緒言】血液悪性疾患に対する同種造血幹細胞移植(allo HSCT)において, GVHD を耐容範囲内にとどめた上で最大限の GVL 効果を誘導することは極めて難しい。白血病における腫瘍抗原 WT1 に対する抗原特異的細胞傷害性 T 細胞 (CTL) の誘導を機序とした WT1 ペプチドワクチン療法は GVL のみを特異的に誘導することに役立つ可能性がある。そこで, 我々は allo HSCT 後の再発あるいは非寛解期移植などの再発ハイリスク移植後の症例に対し WT1 ペプチドワクチンの投与を行う第 1 相臨床試験を行い, 安全性を確認できたので, 引き続いて第 II 相試験を行うこととした。

【対象】HLA-A2402 を有する WT1 陽性血液悪性疾患症例で, 移植後再発患者あるいは非寛解期移植を行った患者を対象とした。

【方法】同種移植後より, 週 1 回の WT1 ワクチン接種を施行した。免疫学的評価として WT1235 tetramer を用いた WT1 特異的細胞傷害性 CD8T 細胞の経時的測定を行った。

【結果および考察】現在まで 25 例の患者を登録し, WT1 ワクチンの投与を行った。移植前に BOOP の既往を有した 1 例で肺の慢性 GVHD (BOOP) が見られ, 再発に伴う免疫抑制剤急速減量に伴い発生したものではあるが, WT1 ワクチンの関与を否定できなかったため, それ以後, 既往であっても非感染性の肺病変を有する患者は除外基準とすることとした。それ以外には大きな有害事象はなく, 移植後の患者であっても WT1 ワクチンの投与は安全に可能であると考えられた。また, 免疫学的評価の結果, 免疫抑制剤投与下であっても, WT1 特異的 CTL の誘導が見られていることが明らかであった。非寛解期移植後の寛解維持例も少なからず見られており, 長期予後も含めまとめた結果を報告する。また, 蓄積した検体を用いた免疫学的解析を今後進める予定であり, 造血細胞移植後特有の免疫学的環境を考慮に入れ, どのような解析を行うのが有用であるかを考察, 議論してみたい。さらに, 今後施行予定の MHC classII ペプチドを併用した臨床試験についても紹介する。