

MHC

日本組織適合性学会誌

Major Histocompatibility Complex

Vol. 23 No. 2 (Suppl), 2016

第25回 日本組織適合性学会大会 抄録集



Contents

大会長挨拶	3
ご案内	6
プログラム	17
特別講演	39
シンポジウム	47
教育講演	61
学会賞受賞講演	67
ランチョンセミナー	71
学術奨励賞候補口演	77
一般口演発表	83
一般示説発表	103
索引	123

MHC研究の進歩

- 生命科学と臨床医学へのインパクト -

日 時 : 2016年10月22日(土)~24日(月)

会 場 : 北海道大学 学術交流会館
(札幌市北区北8条西5丁目)大会長 : 笠原 正典
北海道大学大学院 医学研究科 分子病理学分野 教授副大会長 : 豊嶋 崇徳
北海道大学大学院 医学研究科 血液内科学分野 教授The 25th Annual Meeting of the Japanese Society for Histocompatibility and Immunogenetics

第25回
日本組織適合性学会大会

The 25th Annual Meeting of the Japanese Society for
Histocompatibility and Immunogenetics
Sapporo

MHC研究の進歩
- 生命科学と臨床医学へのインパクト -



日 時 : 2016年10月22日(土)~24日(月)
会 場 : 北海道大学 学術交流会館
札幌市北区北8条西5丁目
大 会 長 : 笠原 正典 Masanori Kasahara
北海道大学大学院 医学研究科 分子病理学分野 教授
副 大 会 長 : 豊嶋 崇徳 Takanori Teshima
北海道大学大学院 医学研究科 血液内科学分野 教授

ご挨拶



第25回 日本組織適合性学会大会
大会長 笠原 正典
北海道大学大学院医学研究科
分子病理学分野教授

皆様には益々ご清祥のことと存じます。

この度、第25回大会をお世話させていただくことになりました。本学会の前身は日本組織適合性研究会ですが、その第1回例会が私の恩師である故相沢幹先生（北海道大学医学部病理学第一講座教授）によって開催されております。このような繋がりのある学会の大会長を仰せつかったことは大変名誉なことと存じます。西村理事長をはじめ、会員諸氏に厚く御礼申し上げます。

今回の大会は「MHC 研究の進歩：生命科学と臨床医学へのインパクト」をテーマとして、基礎と臨床のバランスがとれたプログラムの編成を心がけました。特別講演の演者として、プロテアソーム研究の第一人者であり、免疫プロテアソーム、胸腺プロテアソームの発見者でもある田中啓二先生（東京都医学総合研究所理事長兼所長）、肺移植の第一人者である伊達洋至先生（京都大学教授）、ヒト免疫遺伝学の世界的権威である John Trowsdale 先生（ケンブリッジ大学教授）をお招きしました。また、シンポジウムは「臨床移植免疫学の新展開」、「腫瘍免疫学・免疫治療学の進歩」、「MHC を視点とした免疫異常・感染症治療戦略の新展開」の三つを用意し、基礎研究者にとっても臨床家にとっても有益なものとなるように努めました。特別講演、シンポジウム講演を快くお引き受けくださいました皆様にこの場をお借りして厚く御礼申し上げます。

学術プログラムの基幹をなしておりますのは、いうまでもなく会員諸氏による一般演題です。おかげさまで74題と例年より多くの演題を頂戴することができました。会員諸氏のご支援・ご協力に感謝申し上げます。

本大会の開催に当たっては、多くの方々からご支援をいただきました。副会長の豊嶋崇徳教授、シンポジウムを企画して下さった一戸辰夫、山下健一郎、瀬谷司、鳥越俊彦、木村彰方、前仲勝実の諸先生、座長の皆様、協賛をいただきました企業・団体の皆様に心より御礼申し上げます。

第25回日本組織適合性学会大会が学術的に実り多きものとなることを念願しています。皆様には、活発な議論をお願い申し上げますとともに、深まりゆく秋の北海道の風情と味覚をご堪能いただければ幸いです。

会場周辺案内図



新千歳空港より、JR快速エアポートで札幌駅へ約40分+札幌駅から徒歩約7分
 市営交通・地下鉄南北線・東豊線「さっぽろ駅」から徒歩10分
 市営交通・地下鉄南北線「北12条駅」から徒歩7分

主会場

北海道大学 学术交流会館
 所在地 札幌市北区北8条西5丁目
 TEL: 011-706-2141 (事務室)

意見交換会会場

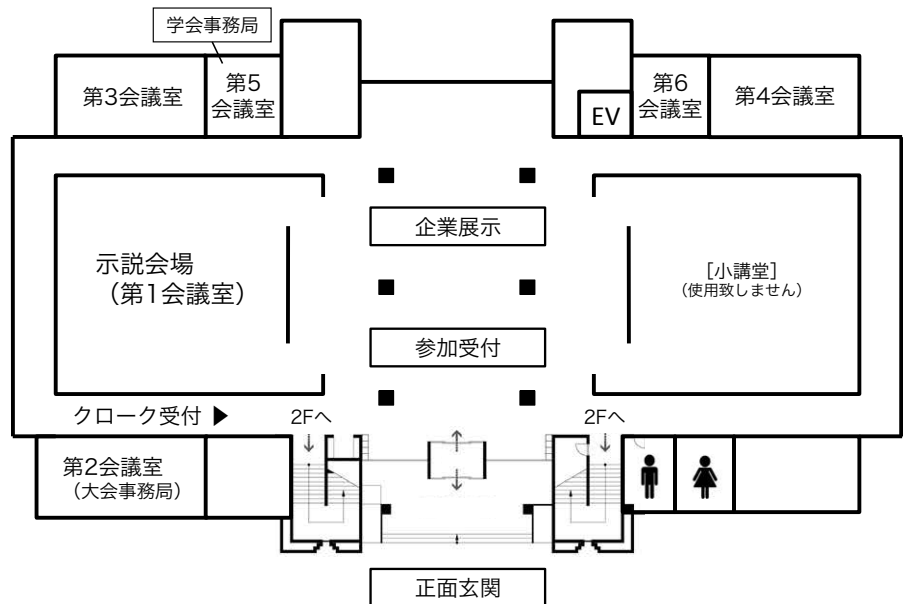
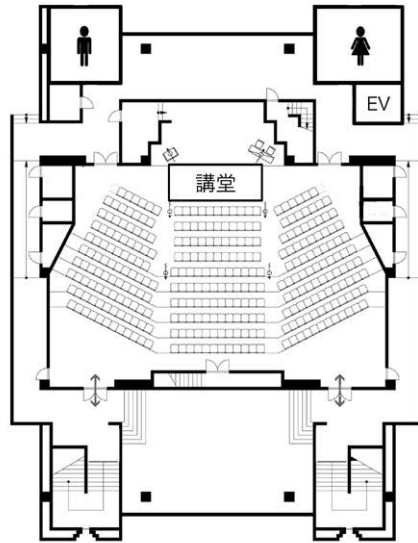
京王プラザホテル札幌
 〒060-0005 札幌市中央区北5条西7丁目2-1
 TEL: 011-271-0111
 URL: <https://www.keioplaza-sapporo.co.jp>
 2F エミネンスホール B

会場図

2F

講堂

- 教育講演（認定 HLA 検査技術者講習会）
- 20th QCWS 集会
- 認定制度（模擬試験）
- 評議員会
- 一般演題 口演（O 1 ～ O 10）
- 学術奨励賞候補口演（G-1～G-4）
- 特別講演（SL1～SL3）
- ランチョンセミナー（LS1, LS2）
- 総会／学会賞授与式
- 学会賞受賞講演
- シンポジウム 1-3（S1～S3）



1F

- 第一会議室
示説発表（P 1～ P 8）
- ホール
企業展示
参加受付
クローク受付
- 第 3 会議室
初心者講習会 - 1

- 第 4 会議室
理事会
QC 部会
認定制度（本試験）
認定制度委員会
初心者講習会 - 2
- 第 6 会議室
面接試験
将来構想委員会

- 第 2 会議室
大会事務局
- 第 5 会議室
学会事務局

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、北海道大学学術交流会館 1階にて行います。
 事前参加登録をされた方は、受付にて、参加証をお渡しいたします。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

北海道大学 学術交流会館 1階 ホール

10月22日（土） 9：30～15：30

10月23日（日） 8：00～17：30

10月24日（月） 8：00～16：00

◇ 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。紛失の際は再発行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、参加受付時に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25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。貴重品やパソコンは、お預かりできません。

北海道大学学術交流会館 1階

10月22日（土） 9：30～19：30

10月23日（日） 8：00～18：30

10月24日（月） 8：00～17：00

3. 意見交換会

日 時：10月23日（日） 19：00～20：45

会 場：京王プラザホテル札幌 札幌市中央区北5条西7丁目2-1 2F エミネンスホール B

参加費：一般5,000円 学生4,000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設定してください。
- ・大会会場はすべて禁煙とさせていただきます。
- ・会員へのメッセージはすべて掲示板（総合受付付近）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

ご担当セッション開始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、計時回線でお知らせいたします。

黄色：講演時間終了1分前

赤色：講演時間終了

赤色：討論終了（発表者の持ち時間終了）

2. 一般口演発表・学術奨励賞候補口演

◇ 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2分です。経過時間は、計時回線でお知らせいたします。

黄色：発表時間終了1分前

赤色：発表時間終了

赤色：討論終了（発表者の持ち時間終了）

3. 示説発表

◇ 座長受付

ご担当のセッションの開始15分前に「ポスター受付」にお越しください。座長用のリボン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2分です。

◆ 発表者の皆様へ ◆

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 Microsoft PowerPoint 2013 を用意してあります。）スライド原稿は、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。動画再生などの都合上、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いません。

◇ 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）「PC 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分前までにノートパソコン持参の上、「PC 受付」までお越しください。スライドはその場で試写し、ご確認いただきます。

※ 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、計時回線でお知らせいたします。

黄色：講演時間終了1分前

赤色：講演時間終了

赤色：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。

2. 一般口演発表・学術奨励賞候補口演

◇ 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 Microsoft PowerPoint 2013 を用意してあります。）スライド原稿は、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【PC を持参される方へのお願い】をお読みください。

※ ただし、音声の出力には対応していません。

◇ 発表者受付

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）「PC 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分前までにノートパソコン持参の上、「PC 受付」までお越しください。スライドはその場で試写し、ご確認いただきます。

※ 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2分です。経過時間は、計時回線でお知らせいたします。時間厳守でお願いいたします。

黄色：講演時間終了1分前

赤色：講演時間終了

赤色：討論終了（発表者の持ち時間終了）

【PC を持参される方へのお願い】

- 1 動画や音声を含む場合や Macintosh を使用される方は、ご自身の PC での発表をお願いいたします。
- 2 トラブルに備え、バックアップメディアも忘れずにご持参ください。
- 3 PC 本体をお持ち込みいただく場合は PC 受付にて動作確認後、セッション開始30分前までに PC をご自身で各会場左前方の PC オペレーター席へお持ちください。発表終了後、PC オペレーター席にて PC を返却いたします。
- 4 PC 受付にて事前の映像のチェックを必ず行ってください。
- 5 PC の機種や OS により出力設定方法が異なりますので事前にご確認ください。
- 6 会場で用意する PC ケーブルコネクタの形状は、MiniDsub 15ピンです。この形状に変換するコネクタを必要とする場合には必ずご自身でお持ちください。特に VAIO あるいは Macintosh などの PC は別途コネクタが必要な場合が多いのでご注意ください。
- 7 スクリーンセーバー、ウイルスチェック、並びに省電力設定はあらかじめ解除しておいてください。解除されておられませんと発表中にスクリーンセーバー等が作動してしまうことがあります。
- 8 コンセント用電源アダプタは必ずご持参ください。バッテリーのみの場合、トラブルの原因になることがあります。

◇ 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、選考された4演題を学術奨励賞候補口演として発表していただきます。

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	10月23日（日）10：54～11：30
会場	北海道大学 学術交流会館 2階 講堂
授与	10月23日（日）19：00からの意見交換会にて選考結果を発表し授与式を執り行います。応募者は全員意見交換会にご参加ください。

4. 示説発表

◇ 掲示期間

できるだけ10月23日（日）～10月24日（月）の2日間通して掲示してください。

◇ 示説貼付、発表・討論、撤去時間

貼付	10月22日（土）15：00～18：00
閲覧	10月23日（日） 8：30～17：30 10月24日（月） 8：30～16：00
発表・討論	10月23日（日）17：30～18：30 ※プログラムの日程にしたがって、順番にご自身の示説の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	10月24日（月）15：30～16：30

◇ 発表者受付

発表開始15分前までに、「示説受付」にお越しください。発表時にご自身の示説前で待機してください。

◇ 発表時間

発表・討論の時間は、発表5分、討論2分です。

◇ 掲示要項

- パネルの左上に演題番号 (W20 cm × H20 cm) 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。
- 示説の貼付に必要な押しピンは、各パネルに用意してあります。
- 示説を掲示できるスペースは、およそW90 cm × H160 cm です。示説上部に、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。
- 所定時間内に撤去されていない示説は、大会事務局にて処分させていただきます。

◆ プログラム・試験・会議案内 ◆

◇ 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： 10月22日 (土) 10:00 ~ 12:00

会 場： 第25回日本組織適合性学会大会会場

テキスト： 会場でのテキスト販売はありません。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、ご持参下さい。

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。

- 内 容： 1) HLAの立体構造と免疫制御受容体の分子認識機構
前仲 勝実 (北海道大学薬学研究院生体分子機能学研究室)
- 2) 血小板輸血不応におけるHLA抗体の臨床的意義
高橋 大輔 (北海道ブロック血液センター)
- 3) 造血幹細胞移植の現状と展望
豊嶋 崇徳 (北海道大学大学院医学研究科血液内科学分野)

◇ 認定制度指導者講習会

第25回日本組織適合性学会大会中の下記の教育講演、特別講演、シンポジウム、合計7企画から、3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) 教育講演 (認定 HLA 技術者講習会を兼ねる)
10月22日 (土) 10:00~12:00

2) 特別講演 I

『免疫型プロテアソームによる Antigen Processing と「自己と非自己の識別」機構』

10月23日(日) 11:30~12:30

3) 特別講演 II 『肺移植の現状と展望』

10月23日(日) 15:00~16:00

4) 特別講演 III

『Genetics and Functions of the MHC and LRC (Leukocyte Receptor Complex)』

10月24日(月) 11:30~12:30

5) シンポジウム 1 (臨床) 『臨床移植免疫学の新展開』

10月23日(日) 16:00~17:30

6) シンポジウム 2 (がん) 『腫瘍免疫学・免疫治療学の進歩』

10月24日(月) 8:30~10:00

7) シンポジウム 3 (基礎) 『MHCを視点とした免疫異常・感染症治療戦略の新展開』

10月24日(月) 10:00~11:30

◇ 20th QCWS 集会

日時: 10月22日(土) 13:00~15:45

会場: 北海道大学 学術交流会館 2階 講堂

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 集会「参加証明書」は、認定HLA技術者、認定指導者の申請・更新の際に必要となります。再発行はいたしませんので紛失にご注意ください。

QCWS 集会「参加証明書」を事前申込みされた方は、集会終了後、会場前受付にて引き渡しをいたします。また、QCWS集会終了後にQCWS集会「参加証明書」の発行を行いますので、ご希望の方は会場前の受付にお越しください。

QCWS 集会プログラム

参考マニュアル趣旨説明 (13:00-13:05)

タイピング結果解析 (13:05-14:10)

- (1) 試料説明
- (2) 総合解析 (部門・表記含む)
- (3) SSP 法について
- (4) SSO (LABType) 法について
- (5) SSO (WAKFlow, Genosearch) 法について
- (6) SBT (Sanger, NGS) 法について

休憩 (14:10-14:20)

抗体検査結果解析 (14:20-15:45)

- (1) 試料説明
- (2) 総合解析 (部門含む)
- (3) FlowPRA 法の検査状況の解析
- (4) LABScreen による抗体検査について
- (5) WAK Flow MR, HR による抗体検査について
- (6) その他検査法およびクロスマッチ
- (7) 移植学会連携 全血クロス

◇ 認定制度 模擬試験

日 時：10月22日（土）16：00～17：00

会 場：北海道大学 学術交流会館 2階 講堂

◇ 認定制度 本試験

日 時：10月22日（土）16：00～17：00

会 場：北海道大学 学術交流会館 1階 第4会議室

◇ 認定制度 面接試験

日 時：10月22日（土）17：00～17：30

会 場：北海道大学 学術交流会館 1階 第6会議室

◇ 認定証授与のご案内

認定試験合格者ならびに更新者は10月22日（土）18:30以降、学術交流会館 1階 玄関ホール、参加受付付近の掲示板に貼り出します。認定証（新規分、更新分）の授与は、23日（日）13:30-14:30 に「学会事務局（第5会議室）」にて行います。

◇ 初心者講習会-1

日 時：10月22日（土）7：30～9：00

会 場：北海道大学 学術交流会館 1階 第3会議室

◇ 初心者講習会-2

日 時：10月22日（土）7：30～9：00

会 場：北海道大学 学術交流会館 1階 第4会議室

◇ 会議等日程

理事会	10月22日（土）	8：00～10：00	1階 第4会議室
QC部会	10月22日（土）	12：00～13：00	1階 第4会議室
QCWS 集会	10月22日（土）	13：00～16：00	2階 講堂
認定制度委員会	10月22日（土）	17：00～18：30	1階 第4会議室
評議員会	10月22日（土）	18：30～19：30	2階 講堂
総会	10月23日（日）	13：30～14：00	2階 大講堂
認定証授与	10月23日（日）	13：30～14：30	1階 第5会議室
将来構想委員会	10月24日（月）	7：30～ 8：30	1階 第6会議室

◇ 企業展示

日 時： 10月22日（土）10：00～17：30

10月23日（日） 8：30～18：30

10月24日（月） 8：30～16：00

会 場： 北海道大学 学術交流会館 1階 ホール

◆ 事務局・問い合わせ先 ◆

◇ 大会事務局

北海道大学大学院 医学研究科 分子病理学分野
〒060-8638
札幌市北区北15条西7丁目
TEL: 011-706-5050 FAX: 011-706-7825
E-mail: jshi2016@med.hokudai.ac.jp

◇ 運営事務局

日本コンベンションサービス株式会社 北海道支社
〒060-0807
札幌市北区北7条西1丁目1-2 SE札幌ビル6階
TEL: 011-738-3503 FAX: 011-738-3504
E-mail: jshi2016@convention.co.jp

◇ 事前参加登録事務取扱・交通・宿泊のご案内について

(株) 近畿日本ツーリスト北海道 札幌法人旅行支店
〒060-0003
札幌市中央区北3条西2丁目日通札幌ビル6階
TEL: 011-280-8855 FAX: 011-280-2732
E-mail: s-convention-1@or.knt-h.co.jp
(営業時間：月～金 9:00～17:45 土日・祝祭日は休業)

第25回 日本組織適合性学会大会 日程表

10月22日 (土)		8:00	9:00	10:00	11:00	12:00	13:00						
1階	第1会議室							13:00-15:45					
	ホール							10:00-17:30 企業展示					
	第4会議室							8:00-10:00 理事会			12:00-13:00 QC部会		
	第6会議室												
2階	講堂	10:00-12:00 教育講演 (認定 HLA 検査技術者講習会) 座長: 太田 正穂 演者: 前仲勝実, 高橋大輔, 豊嶋崇徳											

10月23日 (日)		8:00	9:00	10:00	11:00	12:00	13:00			
1階	第1会議室	示説閲覧								
	ホール	企業展示								
	第3会議室	7:30-9:00 初心者講習会 - 1								
	第4会議室	7:30-9:00 初心者講習会 - 2								
2階	講堂	8:25-8:30 大会長挨拶	8:30-9:06 口演 1 「臓器移植 1」 座長: 高槻光寿	9:06-9:33 口演 2 「臓器移植 2」 座長: 原田 浩	9:33-10:00 口演 3 「臓器移植 3」 座長: 湯沢賢治	10:00-10:27 口演 4 「臓器移植 4」 座長: 小林孝彰	10:27-10:54 口演 5 「免疫 1」 座長: 外丸詩野	10:54-11:30 学術奨励賞 候補口演 座長: 木村彰方	11:30-12:30 特別講演 I 座長: 西村泰治 演者: 田中啓二	12:30-13:30 ランチョンセミナー 1 座長: 石田英樹 演者: 久山芳文, 今村亮一 共催: ノバルティス ファーマ 株式会社

10月24日 (月)		8:00	9:00	10:00	11:00	12:00	13:00
1階	第1会議室	示説閲覧					
	ホール	企業展示					
	第6会議室	7:30-8:30 将来構想委員会					
2階	講堂	8:30-10:00 シンポジウム 2 (がん) 「腫瘍免疫学・免疫治療学の進歩」 座長: 瀬谷 司, 鳥越俊彦 演者: 金関貴幸, 小林博也, 瀬谷 司, 吉田隆雄	10:00-11:30 シンポジウム 3 (基礎) 「MHCを視点とした免疫異常 ・感染症治療戦略の新展開」 座長: 木村彰方, 前仲勝実 演者: 荒瀬 尚, 志田壽利, 西村泰治, 平山謙二				

14:00		15:00		16:00		17:00		18:00		19:00		20:00	
20th QCWS集会				16:00-17:00 認定制度 (模擬試験)						18:30-19:30 評議員会			
		示説貼付											
企業展示													
				16:00-17:00 認定制度 (本試験)		17:00-18:30 認定制度委員会							
						17:00-17:30 面接試験							

14:00		15:00		16:00		17:00		18:00		19:00		20:00	
13:30-14:00 総会 学会賞授与式	14:00-15:00 学会賞受賞講演 座長：徳永勝士 演者：猪子英俊		15:00-16:00 特別講演 II 座長：平野 聡 演者：伊達洋至		16:00-17:30 シンポジウム 1 (臨床) 「臨床移植免疫学の新展開」 座長：一戸辰夫、山下健一郎 演者：江川裕人、山下健一郎、川瀬孝和、杉田純一						京王プラザホテル札幌 (2F エミネンスホール B) 19:00-20:45 意見交換会		
示説閲覧						17:30 示説発表 P1, P3, P5, P7,	18:00 示説発表 P2, P4, P6, P8,						
企業展示													

14:00		15:00		16:00		17:00		18:00		19:00		20:00	
13:30-14:06 口演 6 「造血幹細胞 移植」 座長：一戸辰夫	14:06-14:42 口演 7 「免疫 2」 座長：八幡真人	14:42-15:09 口演 8 「動物MHC」 座長：間 陽子	15:09-15:54 口演 9 「疾患」 座長：太田正穂	15:54-16:30 口演 10 「技術・方法」 座長：細道一善	16:30-16:35 副大会長挨拶								
示説閲覧				示説撤去									
企業展示				展示物撤去									

第25回 日本組織適合性学会大会

協賛企業・医療機関・団体一覧

本大会を開催するにあたり、下記の企業、医療機関、団体の方々には、本大会の趣旨にご賛同いただき、多くのご援助をいただきました。ここに、ご芳名を記し、心より感謝の意を表します。

アステラス製薬株式会社
株式会社医学生物学研究所
株式会社イムコア
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
大塚製薬株式会社
ジェノダイブファーマ株式会社
中外製薬株式会社
株式会社ツムラ
株式会社ニコンインステック
一般社団法人日本血液製剤機構
ノバルティス ファーマ株式会社
ブリストル・マイヤーズ スクイブ株式会社
株式会社ベリタス
株式会社ホクドー
株式会社ムトウ
株式会社理研ジェネシス
ルミネックス・ジャパン株式会社
湧永製薬株式会社

国家公務員共済組合連合会 斗南病院 血液内科
市立旭川病院 血液内科
市立函館病院 血液内科
市立稚内病院
JA北海道厚生連 帯広厚生病院
JA北海道厚生連 札幌厚生病院
社会福祉法人 函館厚生院 函館中央病院
社会福祉法人 北楡会 札幌北楡病院
独立行政法人 労働者健康安全機構 釧路労災病院
北海道大学医学部 血液内科同門会
北海道大学医学部 第一病理同門会

2016年10月5日 現在（五十音順）

プログラム

総会/学会賞授与式 10月23日 (日) 13:30 ~ 14:00 2F 講堂

学会賞受賞講演 10月23日 (日) 14:00 ~ 15:00 2F 講堂

座長：徳永 勝士 (東京大学医学系研究科人類遺伝学分野)

HLAと分子遺伝学

猪子 英俊 (ジェノダイブファーマ (株) 代表取締役社長/東海大学名誉教授)

特別講演 I 10月23日 (日) 11:30 ~ 12:30 2F 講堂

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

免疫型プロテアソームによる Antigen Processing と「自己と非自己の識別」機構

田中 啓二 ((公財) 東京都医学総合研究所 所長 (兼理事長))

特別講演 II 10月23日 (日) 15:00 ~ 16:00 2F 講堂

座長：平野 聡 (北海道大学大学院医学研究科消化器外科学分野 II)

SL-2

肺移植の現状と展望

伊達 洋至 (京都大学大学院医学研究科器官外科学講座呼吸器外科教授)

特別講演 III 10月24日 (月) 11:30 ~ 12:30 2F 講堂

座長：笠原 正典 (北海道大学大学院医学研究科分子病理学分野)

SL-3

Genetics and Functions of the MHC and LRC

John Trowsdale

(Professor of Immunology, Department of Pathology, University of Cambridge, UK)

シンポジウム 1 [臨床] 10月23日 (日) 16:00 ~ 17:30 2F 講堂

臨床移植免疫学の新展開

座長：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)

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)

S1-1

肝移植現場における HLA の意義

江川 裕人

東京女子医科大学消化器外科

S1-2

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

S1-3

次世代シーケンサーと single cell sorting を用いた T 細胞受容体 (TCR) の網羅的解析

川瀬 孝和, 美山 貴彦, 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

S1-4

移植後シクロホスファミドを用いた血縁者間 HLA 半合致移植

杉田 純一

北海道大学大学院医学研究科血液内科学分野

シンポジウム 2 [がん]

10月24日 (月) 8:30 ~ 10:00

2F 講堂

腫瘍免疫学・免疫治療学の進歩

座長：瀬谷 司 (北海道大学大学院医学研究科)

鳥越 俊彦 (札幌医科大学医学部病理学第一講座)

S2-1

HLA-A24 リガンドーム解析による腫瘍抗原・ネオアンチゲン・がん幹細胞抗原探索

金関 貴幸, Vitaly Kochin, 宮本 昇, 時田 芹奈, 鳥越 俊彦

札幌医科大学病理学第一講座

S2-2

HLA クラス II 分子と癌抗原ヘルパーペプチド

小林 博也¹, 大栗 敬幸¹, 長門 利純¹, 大原 賢三¹, 平田 結¹, 石橋 佳¹, 小坂 朱¹,
熊井 琢美², 青木 直子¹¹ 旭川医科大学病理学講座免疫病理分野, ² 旭川医科大学耳鼻咽喉科頭頸部外科学講座

S2-3

プライムアジュバント開発とワクチン免疫療法の確立

瀬谷 司, 松本 美佐子

北海道大学大学院医学研究科

S2-4

免疫チェックポイント阻害剤 抗 PD-1 抗体ニボルマブ

～創製から今後の展開について～

吉田 隆雄

小野薬品工業 (株) オンコロジー研究開発センター

シンポジウム 3 [基礎]

10月24日 (月) 10:00 ~ 11:30

2F 講堂

MHCを視点とした免疫異常・感染症治療戦略の新展開

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)

前仲 勝実 (北海道大学大学院薬学研究院生体分子機能学研究室)

S3-1

MHC クラス II 分子による自己抗原のネオ・セルフ化と自己免疫疾患

荒瀬 尚

大阪大学免疫学フロンティア研究センター/微生物病研究所免疫化学

S3-2

HIV-1 ワクチン開発とその課題

志田 壽利¹, 加藤 誠一^{2,3}, 保富 康宏², 松尾 和浩³, 三浦 智行⁴, 五十嵐 樹彦⁴,
張 險峰¹, 井上 誠⁵, 成瀬 妙子⁶, 木村 彰方⁶¹ 北海道大学遺伝子病制御研究所, ² 国立研究開発法人医薬基盤・健康・栄養研究所, ³ 日本 BCG 研究所, ⁴ 京都大学ウイルス研究所, ⁵ ディナベック株式会社, ⁶ 東京医科歯科大学難治疾患研究所

S3-3**HLA 拘束性 T 細胞を活性化するがん抗原ペプチドワクチンの開発**

西村 泰治¹, 平山 真敏¹, Mohammad Abu Sayem¹, 湯野 晃², 富田 雄介¹, 今村 悠哉¹,
千住 寛¹, 塚本 (粟井) 博丈¹, 入江 厚¹, 河野 健司³, 吉武 義泰², 中村 祐輔⁴,
中面 哲也⁵, 篠原 正徳², 中山 秀樹²

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
歯科口腔外科学分野, ³ 大阪府立大学大学院工学研究科生体高分子化学研究グループ,
⁴ 東京大学医科学研究所ヒトゲノム解析センター, ⁵ 国立がん研究センター早期探索臨床
研究センター免疫療法開発分野

S3-4**熱帯感染症制御のためのワクチン開発**

平山 謙二¹, 水上 修作^{1,2}, Nguyen Tien Huy^{1,2}, 森田 公一³

¹ 長崎大学熱帯医学研究所免疫遺伝学, ² 長崎大学熱帯医学研究所臨床開発学,
³ 長崎大学熱帯医学研究所ウイルス学

教育講演 (認定 HLA 検査技術者講習会)**10月22日 (土) 10:00 ~ 12:00**

2F 講堂

座長: 太田 正穂 (信州大学医学部法医学教室)

EL-1**HLAの立体構造と免疫制御受容体の分子認識機構**

前仲 勝実^{1,2}, 喜多 俊介², 黒木 喜美子¹

¹ 北海道大学薬学研究院生体分子機能学研究室,
² 北海道大学薬学研究院創薬科学研究教育センター

EL-2**血小板輸血不応におけるHLA抗体の臨床的意義**

高橋 大輔, 宮崎 孔, 大橋 恒, 佐藤 進一郎, 加藤 俊明, 池田 久實, 山本 哲,
紀野 修一, 高本 滋

北海道ブロック血液センター

EL-3**造血幹細胞移植の現状と展望**

豊嶋 崇徳

北海道大学大学院医学研究科血液内科学分野

20th QCWS集会**10月22日 (土) 13:00 ~ 15:45**

2F 講堂

参考マニュアル趣旨説明

田中 秀則 (公益財団法人 HLA 研究所)

タイピング結果解析 (13:05 - 14:10)**座長:** 黒田 ゆかり (日本赤十字社 九州ブロック血液センター)

- | | |
|---|--|
| 1 | 試料説明
田中 秀則 (公益財団法人 HLA 研究所) |
| 2 | 総合解析 (部門・表記含む)
黒田 ゆかり (日本赤十字社 九州ブロック血液センター) |
| 3 | SSP 法について
高山 智美 (大阪府立急性期・総合医療センター) |
| 4 | SSO (LABType) 法について
石塚 敏 (東京女子医科大学 中央検査部 移植関連検査室) |
| 5 | SSO (WAKFlow, Genosearch) 法について
奥平 裕子 (株) ジェノダイブファーマ) |
| 6 | SBT (Sanger, NGS) 法について
小島 裕人 (公益財団法人 HLA 研究所) |

休 憩 (14:10 - 14:20)

抗体検査結果解析 (14:20 - 15:45)**座長:** 高 陽淑 (日本赤十字社 近畿ブロック血液センター)

- | | |
|---|--|
| 1 | 試料説明
中島 文明 (日本赤十字社 中央血液研究所) |
| 2 | 総合解析 (部門含む)
高 陽淑 (日本赤十字社 近畿ブロック血液センター) |
| 3 | FlowPRA 法の検査状況の解析
金本 人美 (福岡赤十字病院) |
| 4 | LABScreen による抗体検査について
藤原 孝記, 前島 理恵子, 蟹井はるか (帝京大学) |
| 5 | WAK Flow MR, HR による抗体検査について
小林 洋紀 (関東甲信越血液センター) |
| 6 | 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) |
| 7 | 移植学会連携 全血クロス
橋口 裕樹 (福岡赤十字病院) |

ランチョンセミナー 1

10月23日 (日) 12:30 ~ 13:30

2F 講堂

腎移植における抗体検査の現状と抗 HLA 抗体に対する治療戦略

共催：ノバルティス ファーマ株式会社

座長：石田 英樹（東京女子医科大学泌尿器科）

LS1-1

腎移植における抗体検査の現状

久山 芳文^{1,2}, 高山 智美², 平瀬 裕美², 葛原 宏一¹, 高尾 徹也¹, 山口 誓司¹, 今村 亮一³, 高原 史郎⁴¹ 大阪府立急性期・総合医療センター泌尿器科, ² 大阪府立急性期・総合医療センター移植支援検査センター, ³ 大阪大学器官制御外科学（泌尿器科）, ⁴ 大阪大学先端移植基盤医療学

LS1-2

抗体関連型拒絶反応に対する治療戦略

今村 亮一¹, 葛原 宏一², 岸川 英史³, 中澤 成晃¹, 角田 洋一¹, 阿部 豊文¹, 高尾 徹也², 市丸 直嗣⁴, 西村 憲二³, 山口 誓司², 高原 史郎⁴, 野々村 祝夫¹¹ 大阪大学大学院医学系研究科器官制御外科学講座（泌尿器科学）, ² 大阪府立急性期・総合医療センター泌尿器科, ³ 兵庫県立西宮病院泌尿器科, ⁴ 大阪大学大学院医学系研究科先端移植基盤医療学

ランチョンセミナー 2

10月24日 (月) 12:30 ~ 13:30

2F 講堂

共催：ブリストル・マイヤーズ スクイブ株式会社

座長：豊嶋 崇徳（北海道大学大学院医学研究科血液内科学分野）

LS2

Cyclophosphamide-induced immunologic tolerance: history and current applications to medicine

Ephraim J Fuchs

Professor of Oncology, Sidney Kimmel Comprehensive Cancer Center at Johns Hopkins, Baltimore, Maryland, USA

会員研究発表（学術奨励賞候補口演）

学術奨励賞候補口演
10月23日（日） 10:54 ～ 11:30
2F 講堂

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）
G-1
パニック症のゲノムワイド関連解析の HLA アリルによる層別解析

 杉本 美穂子¹, 音羽 健司², 宮川 卓^{1,3}, Khor Seik-Soon¹, 大前 陽輔¹, 豊岡 理人¹,
 柏瀬 貢一⁴, 小島 裕人⁵, 二神 貴臣⁵, 佐治 博夫⁵, 佐々木 司⁶, 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教室, ² 帝京平成大学大学院臨床心理学研究科臨床心理センター, ³ 東京都医学総合研究所, ⁴ 日本赤十字社 関東甲信越ブロック血液センター, ⁵ 公益財団法人 HLA 研究所, ⁶ 東京大学大学院教育学研究科身体教育学コース健康教育学分野

G-2
免疫介在性壊死性ミオパチー (IMNM) とHLA 多型との関連解析

 大貫 優子¹, 鈴木 重明², 渡邊 由里香², 中原 仁², 鈴木 進悟¹, 鈴木 則宏², 西野 一三³,
 椎名 隆¹
¹ 東海大学医学部基礎医学系分子生命科学, ² 慶應義塾大学医学部神経内科, ³ 国立精神・神経医療研究センター神経研究所疾病研究第一部

G-3
腎移植後新規抗 HLA ドナー特異抗体と慢性抗体関連型拒絶反応の関係と治療介入の検討

 山本 貴之¹, 渡井 至彦¹, 武田 朝美², 黒木 聖久³, 坂本 慎太郎³, 野澤 真裕美³,
 松原 るみ奈³, 二村 健太¹, 岡田 学¹, 木村 隆¹, 畑添 久美子¹, 平光 高久¹, 辻田 誠¹,
 後藤 憲彦¹, 鳴海 俊治¹, 小林 孝彰⁴
¹ 名古屋第二赤十字病院移植外科・内分泌外科, ² 名古屋第二赤十字病院腎臓内科, ³ 名古屋第二赤十字病院組織適合検査室, ⁴ 愛知医科大学腎臓移植外科

G-4
DSA 陽性症例における腎臓移植前抗ドナー T 細胞応答性の解析

田中 友加, 井手 健太郎, 大段 秀樹

広島大学大学院医歯薬保健学研究院消化器・移植外科学

会員研究発表（口演）

口演 1 「臓器移植 1」

10月23日（日） 8:30 ～ 9:06

2F 講堂

座長： 高槻 光寿
（長崎大学大学院医歯薬学総合研究科医療科学専攻移植・消化器外科）

○ 1-1

抗ドナー抗体陽性肝移植の経験とその対策

- 小倉 靖弘, 亀井 秀弥, 倉田 信彦, 大西 康晴
名古屋大学医学部附属病院移植外科

○ 1-2

ドナー特異抗体（DSA）陽性肝臓移植症例における DSA 補体活性化レベル（C3d 活性）の検討

- 万木 紀美子¹, 平位 秀世¹, 菱田 理恵¹, 吉澤 淳², 丹羽 紀実¹, 三浦 康生¹,
上本 伸二², 前川 平¹
¹ 京都大学医学部附属病院 輸血細胞治療部, ² 京都大学医学部附属病院 肝胆膵移植外科

○ 1-3

生体肝移植後におけるリンパ球クロスマッチによる DSA モニタリングの有用性

- 伊藤 誠¹, 加畑 馨¹, 上床 貴代¹, 魚住 諒¹, 林 泰弘¹, 渡邊 千秋¹, 澁谷 斉¹,
後藤 了一², 嶋村 剛³, 清水 力¹
¹ 北海道大学病院検査・輸血部, ² 北海道大学病院消化器外科 I, ³ 北海道大学病院臓器移植医療部

○ 1-4

当科の成人生体肝移植における抗 HLA 抗体と血液型適合性に関する考察

- 溝田 高聖¹, 篠田 昌宏¹, 河地 茂行², 板野 理¹, 尾原 秀明¹, 北郷 実¹, 阿部 雄太¹,
日比 泰造¹, 八木 洋¹, 松原 健太郎¹, 山田 洋平¹, 下島 直樹¹, 星野 健¹, 淵本 康史¹,
黒田 達夫¹, 北川 雄光¹
¹ 慶應義塾大学医学部外科, ² 東京医科大学八王子医療センター外科

口演 2 「臓器移植 2」

10月23日（日） 9:06 ～ 9:33

2F 講堂

座長： 原田 浩（市立札幌病院腎臓移植外科）

○ 2-1

肺移植におけるドナー特異的抗体についての検討

- 陳 豊史¹, 合地 史明¹, 岡部 亮¹, 山岸 弘哉¹, 高萩 亮宏¹, 齊藤 正男¹, 大畑 恵資¹,
濱路 正嗣¹, 土屋 恭子¹, 本山 秀樹¹, 青山 晃博¹, 万木 紀美子², 菱田 理恵²,
前川 平², 伊達 洋至¹
¹ 京都大学医学研究科呼吸器外科, ² 京都大学医学部附属病院 輸血細胞治療部

○ 2-2

腎移植後慢性活動性抗体関連拒絶の検討 ～当科における35例のまとめ～

- 和田 吉生¹, 深澤 雄一郎², 福澤 信之¹, 原田 浩¹
¹ 市立札幌病院腎臓移植外科, ² 市立札幌病院病理診断科

○ 2-3

ABO 血液型不適合腎移植における rituximab の適正使用量とモニタリングの有用性

- 広瀬 貴行, 岩見 大基, 堀田 記世彦, 佐々木 元, 樋口 はるか, 高田 祐輔, 篠原 信雄
北海道大学大学院 医学研究科 腎泌尿器外科学分野

口演 3 「臓器移植 3」

10月23日 (日) 9:33 ~ 10:00

2F 講堂

座長：湯沢 賢治 (国立病院機構水戸医療センター臓器移植外科)

O 3-1

Immunocomplex Capture Fluorescence Analysis (ICFA) の検査方法の改良によるドナー特異的抗体の検出感度について検討

○市丸 直嗣¹, 高山 智美², 平瀬 裕美², 久山 芳文², 中澤 成晃³, 角田 洋一³,
阿部 豊文³, 貝森 淳哉¹, 今村 亮一³, 高原 史郎¹¹ 大阪大学 先端移植基盤医療学, ² 大阪府立急性期・総合医療センター 移植支援検査センター, ³ 大阪大学 泌尿器科

O 3-2

造影超音波を用いた腎臓移植における抗体関連型拒絶反応の評価

○會田 直弘¹, 剣持 敬¹, 伊藤 泰平¹, 西川 徹², 河合 昭浩³, 佐々木 ひと美³, 日下 守³,
星長 清隆³¹ 藤田保健衛生大学医学部移植・再生医学, ² 藤田保健衛生大学医学部肝胆膵内科, ³ 藤田保健衛生大学医学部腎泌尿器外科

O 3-3

ヒト末梢 B 細胞培養による DSA 検出系の確立

野田 貴幸¹, ○岩崎 研太², 三輪 祐子², 相原 祐子², 河野 あゆみ², 小林 孝彰³¹ 愛知医科大学薬剤部, ² 愛知医科大学腎疾患・移植免疫学寄附講座, ³ 愛知医科大学腎移植外科

口演 4 「臓器移植 4」

10月23日 (日) 10:00 ~ 10:27

2F 講堂

座長：小林 孝彰 (愛知医科大学医学部外科学講座 (腎移植外科))

O 4-1

生体肝移植症例における KIR-HLA 遺伝子多型の影響

○栗田 絵美¹, 矢野 琢也², 谷峰 直樹², 平岡 朝子¹, 河野 真由¹, 野間 慎尋¹,
田中 由加², 藤井 輝久³, 大段 秀樹²¹ 広島大学病院診療支援部遺伝子・細胞療法部門, ² 広島大学病院消化器・移植外科,
³ 広島大学病院輸血部

O 4-2

ドナータイプ赤血球処理にて陰性化した T リンパ球クロスマッチ偽陽性の2例

○岩見 大基¹, 伊藤 誠², 堀田 記世彦¹, 佐々木 元¹, 広瀬 貴行¹, 樋口 はるか¹,
高田 祐輔¹, 篠原 信雄¹¹ 北海道大学大学院医学研究科腎泌尿器外科学, ² 北海道大学病院輸血・検査部

O 4-3

血液混合キメラリズムにより誘導された免疫寛容のメカニズム解析

○堀田 記世彦, 青山 晃博, 大浦 哲, 山田 洋平, 頓所 展, James Allan,
Joren C. Madsen, A. Benedict Cosimi, Gilles Benichou, 河合 達郎
マサチューセッツ総合病院 Center for Transplantation Science

口演 5 「免疫 1」

10月23日 (日) 10:27 ~ 10:54

2F 講堂

座長：外丸 詩野 (北海道大学大学院医学研究科分子病理学分野)

O 5-1

サイトメガロウイルス反応性 T 細胞レパトワ形成に与える HLA-A*02 の影響の次世代シーケンサーを用いた網羅的解析

○美山 貴彦¹, 田中 清人², 柴田 真志², 川瀬 孝和¹, 樗木 鍊², 坂本 葵², 北浦 一孝³,
大島 久美¹, 浜名 洋⁴, 岸 裕幸⁴, 葛島 清隆⁵, 田中 秀則⁶, 鈴木 隆二⁷, 一戸 辰夫¹¹ 広島大学原医研血液・腫瘍内科, ² 広島大学医学部医学科, ³ レパトア・ジェネシス株式会社, ⁴ 富山大学免疫学, ⁵ 愛知県がんセンター研究所腫瘍免疫, ⁶ 公益財団法人 HLA 研究所, ⁷ 国立病院機構相模原病院

O 5-2

Heterogenous expression of HLA class I-specific inhibitory receptors generates personalized repertoires of liver NK cells displaying unique features of licensing

Shao Zhe¹, Kang Hoe Lee², Antonio Bertoletti¹, 八幡 信代³, 〇 八幡 真人^{1,4}

¹ Singapore Institute for Clinical Sciences, Singapore, ² Asian Center for Liver Diseases and Transplantation, Gleneagles Hospital, ³ Singapore Eye Research Institute, Duke-NUS Graduate Medical School, ⁴ シンガポール国立大学医学部小児科

O 5-3

ヒト HLA-A24 リガンドーム解析からみた MHC 抗原プロセッシング

〇 時田 芹奈, 金関 貴幸, 鳥越 俊彦

札幌医科大学病理学第一講座

口演 6 「造血幹細胞移植」

10月24日 (月) 13:30 ~ 14:06

2F 講堂

座長：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)

O 6-1

HLA 半合致造血細胞移植後再発症例における HLA typingを用いた白血病細胞の不適合HLA欠失の検討

〇 小野 智¹, 皆川 敬治¹, 小野 貴子¹, 鈴木 裕恵¹, 渡邊 万央¹, 川畑 絹代¹, 安田 広康¹, 池田 和彦¹, 高橋 信久², 大原 喜裕², 小林 正悟², 赤井畑 美津子², 望月 一弘², 伊藤 正樹², 佐野 秀樹², 菊田 敦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 小児腫瘍内科

O 6-2

急性 GVHD 発症に関与する系統樹に基づく HLA-DP2/DP5 group の同定と HLA-DPB1 T-cell-epitope matching との関連

〇 森島 聡子¹, 椎名 隆², 小川 誠司³, 鈴木 進悟², 柏瀬 貢一⁴, 東 史啓⁴, 屋部 登志雄⁴, 佐治 博夫⁵, 笹月 健彦⁶, 森島 泰雄⁷

¹ 琉球大学医学研究科内分泌代謝・血液・膠原病内科学講座, ² 東海大学医学部基礎医学系分子生命科学, ³ 京都大学腫瘍生物学講座, ⁴ 日本赤十字社関東甲信越ブロック血液センター, ⁵ 公益財団法人 HLA 研究所, ⁶ 九州大学高等研究院, ⁷ 愛知県がんセンター研究所疫学・予防部

O 6-3

少量 ATG を用いた HLA 一致末梢血幹細胞移植における GVHD 予防法

〇 白鳥 聡一, 小杉 瑞葉, 岡田 耕平, 後藤 秀樹, 杉田 純一, 小野澤 真弘, 加畑 馨, 藤本 勝也, 橋本 大吾, 遠藤 智之, 近藤 健, 豊嶋 崇徳

北海道大学大学院医学研究科血液内科学分野

O 6-4

日本人集団から検出される HLA-DP 抗体特異性の特徴

〇 中島 文明, 清水 まり恵, 鎌田 裕美, 安藤 萌, 内田 みゆき, 柴 雅之, 永井 正, 佐竹 正博

日本赤十字社血液事業本部中央血液研究所

口演 7 「免疫 2」

10月24日 (月) 14:06 ~ 14:42

2F 講堂

座長：八幡 真人 (シンガポール国立大学医学部小児科)

O 7-1

プロテアソームと CD8+ T 細胞レパトアの形成

〇 外丸 詩野¹, 石津 明洋², 宮島 祥太¹, 木内 静香¹, 笠原 正典¹

¹ 北海道大学大学院医学研究科 分子病理学分野, ² 北海道大学大学院保健科学研究院 病態解析学分野

O 7-2

HLA クラス I 認識受容体群 LILR の新展開 - 病原微生物によって壊された抗体を認識する生体防御機構 -

- 平安 恒幸¹, 齋藤 史路², 末永 忠広^{1,2}, 信田 京子¹, 荒瀬 規子^{2,3}, 及川 敬太⁴, 山岡 俊文³, 室田 浩之³, 知花 博治⁵, 中川 一路⁶, 久堀 智子⁷, 永井 宏樹⁷, 中丸 裕爾⁸, 片山 一朗³, Marco Colonna⁹, 荒瀬 尚^{1,2}

¹ 大阪大学免疫学フロンティア研究センター免疫化学研究室, ² 大阪大学微生物病研究所免疫化学分野, ³ 大阪大学大学院医学系研究科皮膚科学講座, ⁴ 天使病院耳鼻咽喉科, ⁵ 千葉大学真菌医学研究センター, ⁶ 京都大学大学院医学研究科微生物感染症学分野, ⁷ 大阪大学微生物病研究所感染症学・免疫学融合研究グループ, ⁸ 北海道大学大学院医学研究科耳鼻咽喉科・頭頸部外科分野, ⁹ ワシントン大学医学部

O 7-3

大腸上皮細胞の小胞体ストレスが HLA-DR4 トランスジェニックマウスホモ接合体に発症する大腸炎の病因である

- 入江 厚¹, 今村 隆寿², 道端 弥生¹, 久保 多津子², 竹田 直樹³, 澁谷 功⁴, 十河 真司⁴, 荒木 喜美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 熊本大学大学院生命科学研究部分子病理学分野, ³ 熊本大学生命資源研究支援センター疾患モデル分野, ⁴ 大塚製薬微生物研究所

O 7-4

改良 ELISA 法による体外受精卵培養上清および妊婦血漿等体液中の HLA-G の測定とその意義

- 王寺-下嶋 典子¹, Daniel E Geraghty², 石谷 昭子³, 伊藤 利洋¹

¹ 奈良県立医科大学免疫学講座, ² Fred Hutchinson Cancer Research Center, ³ 奈良県立医科大学 法医学教室

口演 8 「動物 MHC」

10月24日 (月) 14:42 ~ 15:09

2F 講堂

座長：間 陽子

(国立研究法人理化学研究所分子ウイルス学特別研究ユニット)

O 8-1

日本在来牛と黒毛和種のウシ MHC 領域のリシークエンスによる比較解析

- 竹嶋 伸之輔¹, 細道 一善², 万年 英之³, 国枝 哲夫⁴, 印牧 美佐夫⁵, 下桐 猛⁶, 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 金沢大学医薬保健研究域革新ゲノム情報学, ³ 神戸大学農学部 動物遺伝育種学, ⁴ 岡山大学環境生命科学研究科動物遺伝学, ⁵ 家畜学研究所, ⁶ 鹿児島大学農学部家畜生産学講座

O 8-2

イヌ MHC クラス I 遺伝子 (DLA-12,-64,-88) およびクラス II 遺伝子 (DLA-DRB1) の多型解析とハプロタイプの推定

- 宮前 二郎^{1,2}, 鈴木 進悟², 宇野 沙恵¹, 田中 瑞樹¹, 片倉 文彦¹, 亘 敏広³, 難波 信一⁴, 森友 忠昭¹, 椎名 隆²

¹ 日本大学獣医学研究科比較免疫学, ² 東海大学医学部基礎医学系分子生命科学, ³ 日本大学生物資源科学部動物病院, ⁴ マーブル動物医療センター

O 8-3

野生下ハンドウイルカ152個体における MHC-DRB1 遺伝子の多型解析

- 辻本 邑¹, 北 夕紀², 鈴木 進悟³, 田中 彰⁴, 椎名 隆³

¹ 東海大学理工学研究科, ² 東海大学生物学部海洋生物科学科, ³ 東海大学医学部基礎医学系分子生命科学, ⁴ 東海大学海洋学部海洋生物学科

口演 9 「疾患」

10月24日 (月) 15:09 ~ 15:54

2F 講堂

座長：太田 正穂（信州大学医学部法医学教室）

O 9-1

HLA クラス II 提示 B 型肝炎ウイルス抗原領域の探索

○ 宮寺 浩子^{1,2,3}, 岡部 由紀^{1,3}, Chen Cindy Chia-Jung³, 徳永 勝士³, 溝上 雅史¹¹ 国立国際医療研究センター肝炎・免疫研究センター, ² 筑波大学医学医療系 遺伝医学,³ 東京大学大学院医学系研究科 人類遺伝学分野

O 9-2

MICA-129 多型は炎症性自己免疫疾患の感受性因子か？

○ 成瀬 妙子, 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

O 9-3

HCC 発症に関わる KIR 遺伝子とリガンド HLA 多型ペア効果

○ 齊藤 博美¹, 梅村 武司¹, 城下 智¹, 山崎 智生¹, 平山 敦大¹, 赤羽 由紀¹, 山崎 麻美¹,
田中 榮司¹, 勝山 善彦², 太田 正穂³¹ 信州大学医学部消化器内科, ² 信州大学薬剤部, ³ 信州大学医学部法医学教室

O 9-4

病原菌ゲノム情報に基づいた結核発症の宿主側遺伝要因の探索

○ 大前 陽輔¹, 豊岡 理人¹, 野内 英樹², Supalert Nedsuwan³, Sukanya Wattanapokayakit⁴,
Nat Smittipat⁵, Prasit Palittapongarnpim⁵, Pathom Sawanpanyalert⁴,
Nuanjun Wichukchinda⁴, Ekawat Pasomsu⁵, 薙田 泰誠⁶, 久保 充明⁶,
Surakameth Mahasirimongkol⁴, 徳永 勝士¹¹ 東京大学大学院医学系研究科人類遺伝学, ² 結核予防会複十字病院, ³ タイ王国保健省
チェンライ病院, ⁴ タイ王国保健省医科学局医学生命科学研究所, ⁵ タイ王国マヒドン大学
理学部微生物学, ⁶ 理化学研究所統合生命医科学研究センター

O 9-5

The MHC class I chain-related molecule A (MICA) 129 methionine / valine dimorphism associated with chagasic megacolon in Bolivia

○ 平山 謙二¹, Vasquez Clara¹, del Puerto Florencia¹, 西沢 Juan Eiki², Roca Yelin³,
Revollo Jimmy³, Gianella Alberto³, Lora Javier³, Gutierrez Freddy⁴, Huy Nguyen Tien¹,
菊池 三穂子¹, Russomando Graciela⁵¹ 長崎大学熱帯医学研究所免疫遺伝学, ² ボリビアサンタクルース シラニクリニック,³ ボリビアサンタクルース 国立熱帯病研究センター, ⁴ ボリビアサンタクルース日本病⁵ パラグアイ アスンシオン大学疾病研究センター分子生物学

口演 10 「技術・方法」

10月24日 (月) 15:54 ~ 16:30

2F 講堂

座長：細道 一善（金沢大学医薬保健研究域医学系革新ゲノム情報学分野）

O 10-1

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, 梶屋 安里¹, 奥平 裕子¹, 朝治 桜子¹, 田嶋 敦², 細道 一善²¹ ジェノダイブファーマ (株), ² 金沢大学医薬保健研究域医学系

O 10-2

HLA-C*07:02:01:01 のイントロン部位に認められた塩基置換による発現への影響

○ 黒田 ゆかり¹, 清水 まり恵², 中島 文明², 中村 仁美¹, 浦上 晶生¹, 藤本 量¹,
山口 恵津子¹, 中山 みゆき¹, 橋口 聖一¹, 迫田 岩根¹, 入田 和男¹¹ 日本赤十字社九州ブロック血液センター, ² 日本赤十字社血液事業本部中央血液研究所

O 10-3

HLA 遺伝子群の網羅的タイピング法の臨床検査に向けた自動化システム開発

○細道 一善¹, 副田 憲司², 江畑 明彦³, 藤村 興輝², 尾畑 浩司³, 猪子 英俊⁴, 田嶋 敦¹

¹ 金沢大学医薬保健研究域医学系革新ゲノム情報学, ² ベックマン・コールター株式会社,

³ 日本ジェネティクス株式会社, ⁴ ジェノダイブファーマ株式会社

O 10-4

日本人における HLA 遺伝子全領域の高頻度・高精度アレル塩基配列の収集

○鈴木 進悟¹, 伊藤 さやか¹, 重成 敦子¹, 榎屋 安里², 岡 晃³, 北爪 美和子⁴,

須永 純一⁴, 大崎 研⁴, 猪子 英俊², 椎名 隆¹

¹ 東海大学医学部基礎医学系分子生命科学, ² ジェノダイブファーマ株式会社, ³ 東海大学総合医学研究所, ⁴ トミーデジタルバイオロジー株式会社

会員研究発表（示説）

示説 1 「臓器移植 1」

10月23日（日）17:30～18:00

1F 第1会議室

座長：岩見 大基（北海道大学大学院医学研究科腎泌尿器外科学）

P 1-1

腎移植後 BK ウイルス腎症発症と HLA の相関性

- 藤山 信弘¹, 齋藤 満², 井上 高光², 沼倉 一幸², 山本 竜平², 奥山 慎¹, 楠木 靖史³,
小島 裕人³, 田中 秀則³, 佐治 博夫³, 羽瀨 友則², 佐藤 滋¹

¹ 秋田大学医学部附属病院腎疾患先端医療センター, ² 秋田大学医学部腎泌尿器科学講座,

³ 公益財団法人 HLA 研究所

P 1-2

末梢血幹細胞移植後に異時性に同一ドナーからの生体腎移植の長期経過例の報告

- 原田 浩¹, 山本 聡², 和田 吉生¹, 福澤 信之¹, 堀田 記世彦³

¹ 市立札幌病院腎臓移植外科, ² 市立札幌病院血液内科, ³ 北海道大学大学院腎泌尿器外科

P 1-3

当院腎移植症例における de novo DSA 陽性症例の検討

- 西村 憲二, 木下 朋子, 橋本 光男, 田中 亮, 富山 栄輔, 米本 佐代子, 林 大祐,
中川 勝弘, 藤井 直彦, 岸川 英史

兵庫県立西宮病院腎疾患総合医療センター

P 1-4

生体腎移植における抗ドナー抗体陽性症例の検討

- 堀見 孔星¹, 松岡 裕¹, 小林 孝彰¹, 三輪 祐子², 岩崎 研太², 打田 和治²

¹ 愛知医科大学 腎移植外科, ² 愛知医科大学 腎疾患・移植免疫寄附講座

示説 2 「臓器移植 2」

10月23日（日）18:00～18:35

1F 第1会議室

座長：高原 史郎（大阪大学大学院医学系研究科先端移植基盤医療学講座）

P 2-1

DQA1 に対するドナー特異的抗体を認めた1例

- 葛原 宏一¹, 高山 智美², 三好 由真², 平瀬 裕美², 奥田 洋平¹, 栗林 宗平¹,
川村 正隆¹, 岸本 望¹, 竹澤 健太郎¹, 谷川 剛¹, 高尾 徹也¹, 山口 誓司¹

¹ 大阪府立急性期・総合医療センター 泌尿器科, ² 大阪府立急性期・総合医療センター
移植支援検査センター

P 2-2

術前 ICFA 法のみで HLA クラス II 抗体陽性で術後 AMR を呈した生体腎移植例

- 酒巻 建夫¹, 石川 政志¹, 岡村 康子¹, 八木 翔吾¹, 丸山 通広², 大月 和宣²,
青山 博道², 長谷川 正行², 西郷 健一², 坪 尚武², 北村 博司³

¹ 千葉東病院臨床検査科, ² 千葉東病院外科, ³ 千葉東病院臨床研究部腎病理研究部

P 2-3

市販 Flow PRA 陽性血清の LABScreen 測定：FCXM 陽性との関連

- 盛 和行¹, 對馬 優子², 樺澤 憲治^{1,3}, 畠山 真吾¹, 今井 篤⁴, 米山 高弘¹, 村上 礼一⁵,
橋本 安弘⁴, 古家 琢也¹, 大山 力^{1,4}

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 公益財団法人鷹揚郷弘前病院, ⁴ 弘前大学大学院医学研究科先進移植再生医学講座,

⁵ 弘前大学大学院医学研究科腎臓内科学講座

P 2-4

交差反応抗原群（CREG）による抗体関連拒絶が疑われた脳死片肺移植の1例

- 合地 史明, 陳 豊史, 岡部 亮, 山岸 弘哉, 高萩 亮宏, 齋藤 正男, 大畑 恵資,
濱路 政嗣, 土屋 恭子, 本山 秀樹, 青山 晃博, 伊達 洋至

京都大学大学院医学研究科 呼吸器外科

P 2-5

血漿交換症例における DSA 抗体価の推移

- 伊井野 潤子¹, 松橋 美佳^{1,2}, 川端 みちる¹, 曾根 伸治¹, 正本 庸介¹, 池田 敏之¹,
新田 大介², 木下 修⁴, 山内 治雄⁴, 縄田 寛⁴, 金子 順一⁵, 赤松 延久⁵, 阪本 良弘⁵,
小野 稔⁴, 國土 典宏⁵, 岡崎 仁¹

¹ 東京大学医学部附属病院輸血部, ² 埼玉県立大学保健医療福祉学部健康開発学科検査技術学専攻, ³ 東京大学医学部附属病院循環器内科, ⁴ 東京大学医学部附属病院心臓外科,
⁵ 東京大学医学部附属病院肝胆膵外科・人工臓器移植外科

示説 3 「免疫・動物 MHC」

10月23日 (日) 17:30 ~ 18:05

1F 第1会議室

座長：安藤 麻子 (ジェノダイブファーマ株式会社・東海大学医学部)

P 3-1

Anti-IL2 receptor 抗体は B 細胞の分化を抑制する

- 岩崎 研太¹, 野田 貴幸^{2,3}, 河野 あゆみ¹, 相原 祐子¹, 三輪 祐子¹, 打田 和治¹,
小林 孝彰³

¹ 愛知医科大学腎疾患・移植免疫学寄附講座, ² 愛知医科大学薬剤部, ³ 愛知医科大学腎移植外科

P 3-2

アテローム性動脈硬化症とヒト NKG2D リガンド MICA/B との関わりについての検討

- 池下 隼司, 宮武 由甲子, 大塚 紀幸, 笠原 正典
北海道大学大学院医学研究科分子病理学分野

P 3-3

HLA クラス II が関与する特異体質性副作用の評価系を用いた Ximelagatran による免疫性副作用の発症機構の解析

- 岡本 秀人¹, 長部 誠¹, 平沢 真², 頭金 正博¹

¹ 名古屋市立大学大学院薬学研究科医薬品安全性評価学, ² 第一三共株式会社薬物動態研究所

P 3-4

マイクロミニピッグの集団における PCR-SSP による SLA タイピングと混合リンパ球反応

- 松原 達也¹, 安藤 麻子², 高須 正規¹, 西飯 直仁¹, 高島 論¹, 今枝 紀明¹, 亀谷 美恵²,
椎名 隆², 大場 恵典¹, 北川 均¹

¹ 岐阜大学応用生物科学部, ² 東海大学医学部

P 3-5

飼育下ハンドウイルカ家系における主要組織適合遺伝子複合体 (MHC) 領域のハプロタイプ解析

- 北 夕紀¹, 辻本 邑², 椎名 隆³

¹ 東海大学生物学部海洋生物科学科, ² 東海大学大学院理工学研究科, ³ 東海大学医学部基礎医学系分子生命科学

示説 4 「組織適合性検査」

10月23日 (日) 18:05 ~ 18:30

1F 第1会議室

座長：高 陽淑 (日本赤十字社 近畿ブロック血液センター)

P 4-1

フローサイトクロスマッチ2法の判定差比較

- 森川 勉¹, 中村 篤司², 芳賀 泉², 高山 哲郎², 天田 憲利²

¹ 独立行政法人地域医療機能推進機構 (JCHO) 仙台病院 統括診療部臨床検査科診療部,
² 同 統括診療部外科診療部

P 4-2

Flow cytometry lymphocyte crossmatch-IgG の基礎的検討

- 石塚 敏¹, 安尾 美年子¹, 小林 悠梨¹, 藤田 龍司¹, 三浦 ひとみ¹, 岩藤 和宏²,
村上 徹², 三宮 彰仁², 小山 一郎², 中島 一郎², 淵之上 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外科

P 4-3

シングルビーズ法による抗 HLA 抗体と FCXM の蛍光強度の比較

- 安尾 美年子¹, 石塚 敏¹, 小林 悠梨¹, 甲斐 耕太郎², 北島 久視子², 中島 一郎²,
淵之上 昌平²

¹ 東京女子医科大学中央検査部, ² 東京女子医科大学腎臓外科

示説 5 「疾患 1」

10月23日 (日) 17:30 ~ 18:00

1F 第1会議室

座長：宮寺 浩子（筑波大学医学医療系）

P 5-1

自己免疫性肝疾患の疾患感受性と rs9277534 多型

- 山崎 智生¹, 梅村 武司¹, 城下 智¹, 齊藤 博美¹, 平山 敦大¹, 赤羽 由紀¹, 山崎 麻美¹,
田中 榮司¹, 勝山 善彦², 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教室

P 5-2

PTPN22 遺伝子多型は自己免疫性肝疾患の疾患抵抗性と関連する

- 城下 智¹, 梅村 武司¹, 山崎 智生¹, 齊藤 博美¹, 平山 敦大¹, 赤羽 由紀¹, 山崎 麻美¹,
田中 榮司¹, 勝山 善彦², 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

P 5-3

ゲノムワイド関連解析による B 型肝炎の癌化に関連する新規遺伝要因の同定

- 馬場 菜津美¹, 澤井 裕美¹, 西田 奈央^{1,2}, 杉山 真也², Khor Seik-Soon¹, 溝上 雅史²,
徳永 勝士¹

¹ 東京大学大学院 医学系研究科人類遺伝学教室, ² 国立国際医療研究センター ゲノム医科学プロジェクト

P 5-4

臍帯血を用いた次世代シーケンシングによる HLA 遺伝子の RNA 発現解析

- 椎名 隆¹, Yamamoto Fiona^{1,2}, 鈴木 進悟¹, 森島 聡子³, 細道 一善⁴, 伊藤 さやか¹,
重成 敦子¹, 加藤 俊一⁵, 森島 泰雄⁶

¹ 東海大学医学部基礎医学系分子生命科学, ² Stanford Blood Center, Stanford Health Care, ³ 琉球大学医学部内 分泌代謝・血液・膠原病内科学講座, ⁴ 金沢大学医薬保健研究域医学系革新ゲノム情報学分野, ⁵ 東海大学医学部, ⁶ 愛知県がんセンター研究所疫学・予防部

示説 6 「疾患 2」

10月23日 (日) 18:00 ~ 18:30

1F 第1会議室

座長：平山 謙二（長崎大学熱帯医学研究所免疫遺伝学分野）

P 6-1

炎症性腸疾患感受性と KIR

- 平山 敦大¹, 梅村 武司¹, 城下 智¹, 齊藤 博美¹, 山崎 智生¹, 赤羽 由紀¹, 山崎 麻美¹,
田中 榮司¹, 勝山 善彦², 太田 正穂³

¹ 信州大学医学部消化器内科, ² 信州大学薬剤部, ³ 信州大学医学部法医学教室

P 6-2

NGS による HLA、MICA および KIR allele type 解析によるスギ花粉症感受性遺伝子検索 –関節リウマチとの比較–

- 中西 真理¹, 芦田 恒雄², 井手 武³, 井上 和也⁴, 村田 紀和⁵, 宮崎 有紀⁶, 田中 秀則⁶, 羽竹 勝彦¹, Daniel E. Geraghty⁷, 石谷 昭子¹

¹ 奈良県立医科大学法医学, ² 芦田耳鼻咽喉科医院, ³ TPS ラボ, ⁴ 奈良県立医科大学腫瘍放射線医学, ⁵ 医療法人行岡病院リウマチ科, ⁶ 公益財団法人 HLA 研究所,

⁷ Fred Hutchinson Cancer Research Center

P 6-3

特発性過眠症の感受性遺伝子の探索

- 宮川 卓^{1,2}, 豊田 裕美², 小島 裕人³, 二神 貴臣³, 佐治 博夫³, 三島 和夫⁴, 本多 裕⁵, 徳永 勝士², 本多 真^{1,5}

¹ 東京都医学総合研究所精神行動医学研究分野睡眠プロジェクト, ² 東京大学大学院医学系研究科人類遺伝学分野, ³ 公益財団法人 HLA 研究所, ⁴ 国立精神・神経医療研究センター精神保健研究所, ⁵ 公益財団法人神経研究所附属睡眠学センター

P 6-4

Genome-Wide Association Study of drug-resistant Tuberculosis in an Indonesian population

- Wong Jing Hao¹, Yuliwulandari Rika³, Yanai Hideki^{1,3}, Mabuchi Akihiko¹, Mushiroda Taisei⁴, Tokunaga Katsushi¹

¹ Department of Human Genetics, Graduate School of Medicine, The University of Tokyo, Japan, ² Faculty of Medicine, YARSI University, Jakarta, Indonesia,

³ Fukujuji Hospital, Japan Anti-Tuberculosis Association (JATA), Kiyose, Japan,

⁴ Laboratory for Pharmacogenetics, RIKEN Center for Genomic Medicine, Tsurumi-ku, Yokohama, Kanagawa, Japan

示説 7 「HLA タイピング」

10月23日 (日) 17:30 ~ 18:05

1F 第1会議室

座長：田中 秀則（公益財団法人 HLA 研究所）

P 7-1

次世代シーケンサーを用いる簡便な HLA 解析法の確立

- 長部 誠, 岡本 秀人, 植松 紘規, 頭金 正博

名古屋市立大学薬学研究科医薬品安全性評価学分野

P 7-2

NGS 法を含めた HLA タイピング技術の比較と NGS 法のグローバル状況調査

- 横沢 佑弥¹, 小林 貴弘¹, 益尾 清恵¹, 奥平 裕子², 榎屋 安里², 朝治 桜子², 猪子 英俊²

¹ 株式会社ベリタス, ² ジェノダイブファーマ株式会社

P 7-3

A pipeline for HLA typing from targeted Next Generation's Sequencing (NGS) data

- Waleed H. Omer^{1,2}, 中岡 博史^{1,2}, 細道 一善³, 井ノ上 逸郎^{1,2}

¹ Division of Human Genetics, National Institute of Genetics, Mishima, Japan,

² Department of Genetics, The Graduate University for Advanced Studies

(SOKENDAI), Mishima, Japan, ³ Department of Bioinformatics and Genomics, Faculty of Medicine, Kanazawa University, Kanazawa, Japan

P 7-4

NGS 法による HLA タイピングで検出された2つのレアアレル

- 宮崎 有紀, 末上 伸二, 小島 裕人, 辻野 貴史, 林 晃司, 楠木 靖史, 藤井 直樹,

池田 奈未, 堀江 友人, 西川 美年子, 佐治 博夫, 田中 秀則

公益財団法人 HLA 研究所

P 7-5

日本人集団には 0.9% の頻度で HLA-C*08:22 が存在する

- 奥平 裕子¹, 鈴木 進悟⁴, 榎屋 安里¹, 朝治 桜子¹, 安藤 麻子^{1,4}, 光永 滋樹³,
細道 一善², 猪子 英俊¹

¹ ジェノダイブファーマ (株), ² 金沢大学, ³ TL Genomics, ⁴ 東海大学

示説 8 「HLA 抗体」

10月23日 (日) 18:05 ~ 18:35

1F 第1会議室

座長：佐藤 壯 (札幌北楡病院臨床検査科)

P 8-1

同種造血細胞移植における組織適合性検査 - 移植ソースが多様化する時代への対応 -

- 佐藤 壯¹, 禿 蘭子¹, 小林 直樹², 小林 良二³

¹ 社会医療法人北楡会札幌北楡病院臨床検査科, ² 社会医療法人北楡会札幌北楡病院血液内科, ³ 社会医療法人北楡会札幌北楡病院小児思春期科

P 8-2

HLA タイピング試薬 HLA-DQA1 の有用性についての検討

- 松原 るみ奈¹, 坂本 慎太郎¹, 野澤 真裕美¹, 黒木 聖久¹, 伊藤 守¹, 長門 正貴²,
小川 貴裕², 山本 貴之³, 渡井 至彦³

¹ 名古屋第二赤十字病院 臨床検査科, ² 湧永製薬株式会社 試薬・診断薬事業部, ³ 名古屋第二赤十字病院 移植外科

P 8-3

HLA 抗体の特異性同定試薬の比較検討

- 中野 学¹, 徳島 恵里奈¹, 小野垣 沙知¹, 村井 悠紗¹, 工藤 総一¹, 高橋 大輔¹,
大橋 恒¹, 佐藤 進一郎¹, 加藤 俊明¹, 山本 哲², 池田 久實¹, 紀野 修一¹, 高本 滋¹

¹ 日本赤十字社北海道ブロック血液センター, ² 北海道赤十字血液センター

P 8-4

HLA 抗体同定試薬 LABScreen Single Antigen を用いた HLA 抗体検出法での試薬ビーズ減量の可能性

- 成海 仁在, 瀬口 周, 児玉 真由美, 川村 知織, 角谷 勇実, 前田 琢磨, 初田 和由,
宮田 茂樹, 新井 浩司

国立研究開発法人国立循環器病研究センター臨床検査部 輸血管理室

抄録集

特別講演

特別講演 I

SL-1 免疫型プロテアソームによる Antigen Processing と
「自己と非自己の識別」機構

田中 啓二

(公財) 東京都医学総合研究所 所長 (兼理事長)



獲得 (適応) 免疫は、生体 (自己) に侵入してきた有害な病原体 (非自己) を排除する生体防御機構である。このシステムの要諦は、「非自己の多様性」と「自己と非自己の識別」の解明である。前者は、抗体や T 細胞リセプター (TCR) 遺伝子の再構成機構の発見によって解明されたが、後者は依然として謎に満ちており、その破綻が自己免疫疾患や無秩序なガンの増殖を引き起こす。この非自己識別の中枢分子は、主要組織適合遺伝子複合体 MHC (ヒトの HLA、マウスの H-2) である。多型に富んだ MHC は、クラス I 分子 (内在性抗原を CD8+ T 細胞に提示: 細胞性免疫) とクラス II 分子 (外来性抗原を CD4+ T 細胞に提示: 体液性免疫) に大別される。しかし同じ素材 (ほとんどの場合 20 種のアミノ酸) から構成された自己抗原と非自己抗原を厳格に峻別することは容易でない。抗原ペプチドを収容した MHC と TCR の相互作用によって非自己の侵入を感知することは、免疫応答の始動原理であるが、非自己抗原の MHC 提示機構 (分子レベルの自己と非自己の識別機構) の研究は、長い間、停滞を余儀なくされていた。1994 年、我々は内在性抗原のプロセッシングに特化した酵素として『免疫プロテアソーム』を発見し (Science 1994 他多数)、その核心に迫った。その後、この亜型酵素を構成する触媒サブユニットがヒト遺伝病である中條-西村症候群の原因遺伝子であることが明らかにされるなど、免疫プロテアソームの研究は、現在もなお活発に進められている。他方、「自己と非自己の識別」を生体レベルで考えると、その原点はクローン選択説で予言され遺伝子再構成で実証された、個々に唯一の TCR をもった一兆を超える多様な CD4⁺/CD8⁺ T リンパ球のレパトア形成に集約できる。T 細胞のレパトア形成は胸腺で行われ、皮質での正の選択 (positive selection: 有用な T 細胞の生存) と髄質での負の選択 (negative selection: 自己と反応する有害な細胞の除去) という 2 段階の「教育」によって成し遂げられるとする仮説が、約 20 年前に免疫の世界を蹂躪したが、その後のメカニズム研究は停滞したままであった。しかし、2007 年、我々が cTEC (胸腺皮質上皮細胞) にのみ発現している『胸腺プロテアソーム』を発見し、この酵素が正の選択を誘導すること、即ち CD8⁺ T リンパ球のレパトア形成 (細胞レベルの自己と非自己の識別機構) に必須であることを明らかにして以来 (Science 2007 他多数)、飛躍的に研究が進展した。本講演では、適応免疫の獲得と呼応して遺伝子重複により誕生した二つの免疫型プロテアソームの発見に至る経緯とその後の研究の軌跡をオーバービューして、「自己と非自己の識別」機構の本質に迫る話題を提供したい。

田中 啓二 Keiji Tanaka

略歴

- 1972 年 3 月 徳島大学医学部栄養学科卒業
1976 年 4 月 徳島大学酵素研究施設・助手
1981 年 5 月 米国ハーバード大学医学部生理学部門（現・細胞生物学部門）に留学
- 1983 年 3 月
1995 年 6 月 徳島大学酵素科学研究センター 助教授
1996 年 4 月 （財）東京都臨床医学総合研究所分子腫瘍学研究部門 部長
2002 年 10 月 （財）東京都医学研究機構東京都臨床医学総合研究所 副所長
2006 年 4 月 （財）東京都医学研究機構東京都臨床医学総合研究所 所長代行
2011 年 4 月 （財）東京都医学総合研究所 所長（理事兼任）
2012 年 4 月 （公財）東京都医学総合研究所 所長（理事兼任）
2016 年 4 月 （公財）東京都医学総合研究所 所長（理事長兼任）
- 現在

受賞歴

- 1988 年 日本生化学会奨励賞
2003 年 内藤記念科学振興賞
2004 年 上原賞、朝日賞
2005 年 東京スピリット賞（東京都）
2007 年 東レ科学技術賞
2009 年 武田医学賞、ナイスステップ研究者 2009
2010 年 日本学士院賞、徳島新聞賞科学賞（徳島新聞社）、徳島大学栄誉賞
2011 年 日本内分泌学会マイスター賞、慶應医学賞
2014 年 「文化功労者」顕彰

所属学会

- 日本生化学会
（1998 年 - 評議員：2005 年 理事、2006 年 常務理事、2006 - 07 年 副会長）
日本分子生物学会（2005 年 - 評議員・2006 - 08 年 理事・2010 - 12 年 理事）
日本免疫学会
日本蛋白質科学会（2002 - 05 年 理事、2006 - 07 年 副会長、2008 年 - 理事）
日本細胞生物学会（評議員）
臨床ストレス応答学会
日本病態プロテアーゼ学会（2008 年 - 理事）

Editorial Board (Member)

- Molecular Cell (2006 -)
Cell (2009 -)
他多数

特別講演 II

SL-2 肺移植の現状と展望

伊達 洋至

京都大学大学院医学研究科器官外科学講座呼吸器外科教授



国際心肺移植学会の統計によると脳死肺移植は、5 万例を超えた。内科的治療が無効な末期呼吸器疾患に対する治療法として定着している。しかし、5 年生存率は約 50%にとどまっており、これは、主に慢性拒絶反応が克服されていないこと、気道を通じて外気と直接交通があるため感染症の比率が高いことが原因である。

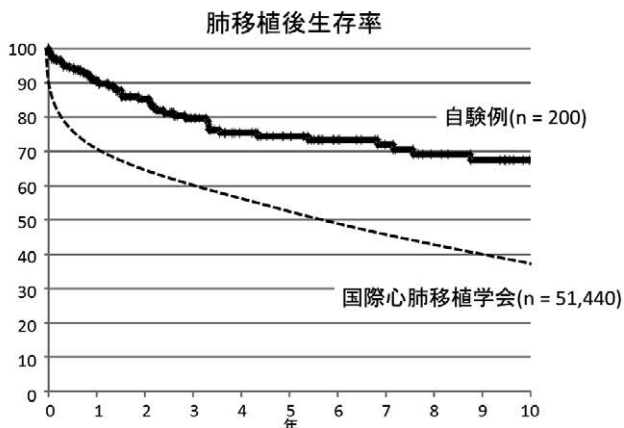
日本では 2016 年 7 月までに 499 例の肺移植（生体 191 例、脳死 308 例）が 9 施設で実施された。肺移植適応疾患として、最も症例数の多いのは間質性肺炎で、ついで肺高血圧症、肺リンパ脈管筋腫症、閉塞性細気管支炎であった。閉塞性細気管支炎の多くは、白血病などの血液疾患に対する造血幹細胞移植後肺障害であった。

2010 年 7 月に臓器移植法が改正され、家族の判断によって臓器提供が可能となったため年間脳死肺移植症例数は約 5 倍に増加した。しかしながら、現在なお 300 名近くの待機患者がおり、平均待機期間が 800 日を超えているため、多くの患者が待機中に死亡している。

生体肺移植は、脳死肺移植が待機できない重症例が対象となる。肺の虚血時間が短いこと、近親者からの臓器提供は拒絶反応が少ない可能性があること、などの利点があるが、健常ドナー 2 人の肺葉切除が必要という大きな欠点がある。

演者は、これまでに日本全体の約 40%にあたる 200 例の肺移植（生体 118 例、脳死 82 例）を岡山大学（59 例）および京都大学（141 例）で行った。5 年生存率は、75%であり、世界の平均よりも良好であった（図）。生体肺移植では二人の別々のドナーから肺が提供されるために、慢性拒絶反応が起こってもしばしば片側である。また、移植グラフトが慢性拒絶される確率は、生体ドナーグラフトが 16%であるのに対して脳死ドナーグラフトは 33%と優位に高値であった。生体肺移植ドナーには、手術関連死亡はなく、全例が術前の生活に復帰した。肺活量は、術後 1 年で術前値の 10%低下であった。

日本においては、脳死ドナー不足が当面続くものと予想される。脳死肺移植と生体肺移植の両方が必要な状況が続くであろう。



伊達 洋至 Hiroshi Date

略歴

- 1984 年 3 月 : 岡山大学医学部卒業
- 1988 年 3 月 : 岡山大学医学部第 2 外科大学院修了 (医学博士: 博甲 7 1 0 号)
- 1989 年 1 月 - 91 年 2 月 : ワシントン大学胸部外科肺移植研究生
- 1993 年 7 月 - 94 年 6 月 : クリーブランドクリニック胸部外科クリニカルフェロー
- 1994 年 7 月 - 95 年 2 月 : ワシントン大学胸部外科肺移植フェロー
- 2002 年 2 月 : 岡山大学医学部附属病院第 2 外科講師
- 2004 年 7 月 : 岡山大学大学院医歯薬学総合研究科腫瘍・胸部外科助教授
- 2006 年 4 月 : 岡山大学大学院医歯薬学総合研究科腫瘍・胸部外科教授
- 2007 年 10 月 : 京都大学大学院医学研究科器官外科学講座呼吸器外科学教授
- ～ 現在

これまでに約 3,500 例の肺がんなどの呼吸器外科手術を経験

1998 年 10 月、日本で初めての両側生体肺移植を執刀し成功

日本で 200 例 (2016 年 7 月現在) の肺移植を実施 (日本の肺移植の約 40%)

所属学会

- 米国胸部外科学会理事
- アジア胸部外科学会理事
- 日本胸部外科学会理事
- 日本呼吸器外科学会理事
- 日本肺癌学会理事
- 日本移植学会理事
- など

 特別講演 III

SL-3 **Genetics and Functions of the MHC and LRC**
John Trowsdale

Professor of Immunology, Department of Pathology,
University of Cambridge, UK



The MHC is the most important part of the genome in relation to disease. Huge numbers of transplants have been carried out benefitting from HLA typing. Such typing has been at the forefront of personalised medicine for over 40 years. Most autoimmune diseases, as well as infectious and other conditions, are genetically associated with the MHC. It has had intense scrutiny as a region of the genome encompassing a set of antigen presentation and processing genes which are genetically and functionally inter-related. The MHC remains of interest as new, more efficient ways of genotyping permit the screening of large disease sample sets.

In addition to their key functions in adaptive immunity, HLA class I molecules serve in innate immunity as ligands for the killer-cell immunoglobulin-like receptors (KIR) of natural killer (NK) cells. And, like HLA, KIR are encoded in a polymorphic gene complex. The Leukocyte Receptor Complex, or LRC, expands and contracts in evolution like a concertina. Since the LRC is on a different chromosome, interactions of HLA class I and KIR may be considered in combination in relation to function and disease association.

John Trowsdale**Education**

1967-1970 BSc (Hons) Bacteriology, Birmingham, UK

Postgraduate Training

1970-1973 PhD Bacterial Genetics, Genetics Department, University of Birmingham, UK.

Postdoctoral Training

1974-1976 Centre de Genetique Moleculaire, Gif-sur-Yvette, France.
Supervisor: Constantine Anagnostopoulos

1976-1979 Scripps Clinic & Research Foundation, La Jolla California.
Supervisor: James A. Hoch

1979-1982 University of Oxford, Department of Genetics/Imperial Cancer Research Fund.
Supervisor: Sir Walter F. Bodmer

Academic Experience and Faculty Appointments

- 1982-1985 Research Scientist, Imperial Cancer Research Fund, London.
- 1982-1985 Senior Scientist, Imperial Cancer Research Fund, London.
- 1986-1990 Research Scientist, Imperial Cancer Research Fund, London.
Head: Human Immunogenetics Laboratory.
- 1990-1997 Principal Scientist, Imperial Cancer Research Fund, London.
Head: Human Immunogenetics Laboratory.
- 1997-present Professor of Immunology, Department of Pathology, University of Cambridge
Head: Immunology Division.
- 2010 Elected Professorial Fellow in Medicine, Trinity Hall

Selected Honors and Awards

- 1973 European Fellow of the Biochemical society
- 1979 SRC Postdoctoral Fellowship
- 1997 Chair of BSHI
- 2000 Fellow of the Academy of Medical Sciences
- 2002 ISI Highly Cited Researchers (most cited 100 Immunologists)
- 2002 Rose Payne Lecture – ASI, distinguished scientist award
- 2003 Invited Raine visiting Professor (Perth)
- 2004 Ceppellini Lecture (EFI, Sofia)
- 2005 Fellow of World Innovation Foundation
- 2006 Metchnikoff Club Lecture (Edinburgh); Almroth Wright Lecture (St. Mary's)
- 2008 Pillars of Immunology paper (J. Immunol.)
- 2009 Fellow of Trinity Hall, Cambridge
- 2009 Scientific Committee, EFI
- 2010 Jean Dausset Seminar, Paris
- 2011 Invited visiting Professor, CIR, Oslo
- 2011 Keynote speaker, CRC, Marseille
- 2012 Invited visiting Professor, CIR, Oslo
- 2012 Landsteiner Lecture and Masterclass, Amsterdam
- 2012 Festenstein Lecture, BSHI, Liverpool

Professional Organizations

Society for Natural Immunity, British Society of Immunology, European Foundation for Immunogenetics, American Cancer Society, Genetical Society

Editorial Responsibilities

- 2000-present Member, Advisory Board, European Journal of Immunogenetics
- 1995-present Member, Editorial Board, Immunogenetics
- 2002-present Member, Editorial Board, European Journal of Immunology
- 2002-present Member, Editorial Board, Expert Reviews in Molecular Medicine
- 2002-present Member, Editorial Board, Tissue Antigens
- 2002-present Member, Editorial Board, Molecular Immunology
- 2002-present Editor, Immunology

シンポジウム

シンポジウム 1

S1-1 肝移植現場における HLA の意義

江川 裕人

東京女子医科大学消化器外科

臓器移植では対移植片免疫応答すなわち拒絶反応が重要視される。一方で、対宿主免疫応答いわゆる graft versus host disease (GVHD) は頻度は低いが高篤な結果につながる。特に、生体移植では、臓器提供者が血縁特に親で、親の HLA が homozygous である場合に高率に重篤な GVHD を発症する。肝移植では致死率が高いので、親がドナーの生体肝移植では、A, B, C, DQ, DR, DP の同定が必須である。

拒絶反応は、HLA の一致率が高い方が拒絶反応が少ないと考えられるが、免疫抑制薬が発達した今日では、通常の細胞性拒絶に関しては HLA 一致率はあまり問題とならない。免疫反応は、T 細胞と B 細胞が関わる。組織的合性検査は、ドナー抗原に対する抗体を検出しているので、B 細胞関連免疫のモニタリングである。T 細胞関連免疫のモニタリングとしてリンパ球混合試験 (MLR) が行われてきたが、一部の熟練した施設を除いて、不安定で再現性に乏しく、いまだ、一般化されていない。興味深いことに、モニタリングが確立されていない T 細胞による細胞性免疫はカルシニューリン阻害薬や代謝拮抗薬や抗リンパ球抗体でほぼ抑制できる。逆に、抗原が同定され定量的な評価法も進歩している抗体関連拒絶の予防法、治療法がいまだ確立されていない。母親に息子が臓器提供する場合、HLA は少なくとも半分が一致しているが、妊娠中に父親の HLA に感作されていると移植後重篤な抗体関連拒絶を発症することになる。組織的合性検査が重要な所以である。

肝移植では自己免疫性肝疾患が移植適応となるが、移植後に、移植肝に原病が再発することが知られている。海外の脳死移植では、原発性硬化性胆管炎 (primary biliary sclerosis; PSC) と原発性胆汁性胆管炎 (昨年まで原発性胆汁性肝硬変と呼ばれていたが国際的に変更となった。primary biliary cholangitis; PBC) において移植後再発が報告されてきた。生体肝移植がほぼ全例を占める日本人の全国集計によると、PSC は近親者特に親から臓器提供を受けると、再発までの時期が短く、その後の肝不全への進行も早くなる。逆に、PBC では、HLA のミスマッチの数が多いほど、再発の頻度が高く、生存率も低くなった。その機序は解明されていない。

シンポジウム 1

S1-2 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

臓器移植後は拒絶反応を予防するため、免疫抑制剤を基本的には終生にわたって服用しなければならない。しかし、これによる感染症や *de novo* 悪性腫瘍、薬剤に起因する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いる。従って、免疫抑制剤の減量、更に究極的には、免疫寛容を誘導する治療法の確立が望まれている。

臓器移植において肝臓は免疫寛容が誘導され易い臓器と云われ、肝移植後患者の約20–40%で免疫抑制剤フリーとなることが知られている。肝移植後の経過年数が長ければ長い程、免疫抑制剤の離脱率が高くなる。一方、肝移植後、比較的早期に免疫抑制剤の減量を始めた場合、免疫抑制剤離脱の成功率は低く、術後3–5.7年目でも免疫寛容誘導の成功率は約12%に過ぎない。

北海道大学では、順天堂大学との共同研究で、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寛容を誘導する臨床試験を2010年より実施した。細胞治療を行った10症例全例で免疫抑制剤の早期減量に成功し、なかでも7症例 (70%) は免疫抑制剤を完全中止後も拒絶反応なくグラフト機能は良好であり、既に2年4ヶ月～3年7ヶ月間、免疫抑制剤フリーで経過している。制御性 T 細胞を用いた本細胞治療による新しい免疫抑制療法は、免疫抑制剤の早期減量・中止に貢献し、免疫寛容誘導効果が期待される。

シンポジウム 1

S1-3 次世代シーケンサーと single cell sorting を用いた T 細胞受容体 (TCR) の網羅的解析

川瀬 孝和, 美山 貴彦, 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

T 細胞受容体 (TCR) は、遺伝子再構成により膨大な多様性を獲得するが、近年、それらを網羅的に同定可能な技術として、next generation sequencing (NGS) を用いた CDR3 領域遺伝子配列のハイスループット解析の有用性が報告されはじめている。しかし、NGS を用いた TCR レパトワ解析では TCR α 鎖, β 鎖のペアを同定できないため、その結果を TCR の機能的な検討に利用することは困難である。

われわれは NGS とシングルセルソーティング技術を用いて、ヒト末梢血中に存在する TCR の α 鎖と β 鎖のペアを網羅的に同定し、機能的解析をおこなう系を確立した。この系では TCR のレパトアを解析する事により、NGS の強みを生かした TCR レパトアの網羅的解析に加え、単一 T 細胞から抽出した cDNA を用いて塩基配列を決定することにより、TCR α 鎖, β 鎖のペアの同定が可能となる。興味深い TCR に関しては、同定した TCR α 鎖, β 鎖のペアを非特異的 T 細胞に遺伝子導入し、抗原特異性の確認、更には機能解析を行う事ができる。これまで我々は、健常人の TCR レパトアに加え、サイトメガロウイルス特異的 TCR、同種抗原特異的 TCR、がん抗原特異的 TCR 等の解析を進めているので、明らかになった知見をご紹介します。また、今後の臨床応用への展望に関して議論したい。

シンポジウム 1

S1-4 移植後シクロホスファミドを用いた血縁者間 HLA 半合致移植

杉田 純一

北海道大学大学院医学研究科血液内科学分野

移植後シクロホスファミド (posttransplant cyclophosphamide, PTCy) は、造血幹細胞輸注後である day 3、day 4 (または day 5) にシクロホスファミド (cyclophosphamide, CY) を投与する方法であるが、従来の方法ではハイリスクであった HLA 半合致移植において移植片対宿主病 (graft-versus-host disease, GVHD) の予防効果に優れ、GVHD や感染症などによる非再発死亡も少なく、高い安全性が示されたことから近年急速に及してきている。

PTCy による免疫寛容効果の報告は古くからあり、1960 年代に皮膚移植のマウスモデルにおいて移植後 1-4 日後に CY を投与した場合に、皮膚移植片に対する拒絶抑制効果が最も高いことが報告されたのが最初であり、1990 年代には本邦の Mayumi らが多くの基礎的検討を行い、移植後早期に同種抗原に反応して活性化したアロ応答性 T 細胞が選択的に傷害される一方で、アロ非応答性 T 細胞が温存されることが PTCy の作用機序として報告されている。

我々は 2013 年より Johns Hopkins の原法に Busulfan (6.4 mg/kg) を加えた強度減弱前処置と末梢血幹細胞を用いた全国多施設共同第 II 相試験 (Haplo13) を実施し、本邦においても PTCy を用いた HLA 半合致移植は GVHD の抑制効果に優れ、非再発死亡も許容可能であることを報告した。さらに対象を初回移植症例に絞り Busulfan (12.8 mg/kg) または全身放射線照射 (12 Gy) からなる骨髄破壊的前処置を用いた Haplo14 MAC, Haplo13 に引き続き Busulfan (6.4 mg/kg) からなる強度減弱前処置を用いた Haplo14 RIC を実施し、計 134 例の症例登録を終了し現在は観察期間中である。さらに 2016 年 4 月より開始した Haplo16 ではミコファンロール酸モフェチル (MMF) の早期中止を試みるとともに、Haplo16 RIC においては PTCy の投与量を減量するなど新たな試みを行っている。

当院においては 2012 年 12 月から 2016 年 6 月までに 33 例の PTCy を用いた HLA 半合致末梢血幹細胞移植を実施した。初期の症例は移植後再発や非寛解期例などが中心であったが、2014 年以降は Haplo14 MAC の開始にも伴い第一寛解期や初回移植例においても実施するようになり、2014 年以降の自験例 27 例においては好中球生着は中央値 day 14 と非常に速やかかつ、GVHD 抑制効果にも優れ、非再発死亡は 0%と極めて高い安全性が示されている。PTCy はまだ未完成のプラットフォームであり臨床試験として実施すべき段階ではあるが、今後の更なる発展が期待される。

シンポジウム 2

S2-1 HLA-A24 リガンドーム解析による腫瘍抗原・ネオアンチゲン・がん幹細胞抗原探索

金関 貴幸, Vitaly Kochin, 宮本 昇, 時田 芹奈, 鳥越 俊彦

札幌医科大学病理学第一講座

免疫チェックポイント阻害剤が肺がん・メラノーマをはじめ多様ながん患者で効果を示し、がん細胞に対する T 細胞応答の重要性が臨床レベルで示された。我々はがん細胞表面の HLA クラス I ペプチドレパートリーを網羅的に解析し、抗腫瘍 CTL 反応を惹起する腫瘍抗原ペプチドのスクリーニングを行っている。タンパク配列から抗原ペプチドを予測する従来法とは異なり、ここでは実際に提示された HLA ペプチド群を細胞から抗体親和抽出し、マスマスペクトロメトリーでダイレクトに配列解読する HLA リガンドーム解析を用いている。これまでに大腸がん (SW480, Colo320, HCT15/b2m) および肺がん (LHK3, Sq-1) 細胞株から約 500 個の HLA-A24 ナチュラルペプチドを同定した。これらは多くが 9 アミノ酸長のペプチドであり、P2 の Tyr と PΩ の疎水アミノ酸が保存されていることから、高い精度で HLA-A24 ペプチドが抽出できたと考えられる。

同定したナチュラルペプチド群のスクリーニングを通し、まず腫瘍抗原 SUV39H2 を同定した。これは広くがん組織に発現がみられる一方で正常では精巣のみに発現する、新規がん精巣抗原である。同ペプチド刺激により誘導・樹立した CD8⁺T 細胞クローンは SUV39H2 発現する SW480 細胞を認識する。続いて、HCT15/b2m 細胞から遺伝子ミスセンス変異に由来する新規ネオエピトープが同定された。HCT15 は MSI 大腸がん細胞株であり、MSS である SW480 からは野生型エピトープが同定された。PD-1 抗体の臨床効果とがん細胞の遺伝子変異量の相関性が知られているが、興味深いことにこのネオエピトープは高い免疫原性を有し、さらに樹立した CTL クローンは HCT15/b2m 細胞に対し極めて強い細胞傷害活性を示した。最後に、SW480 から Hoechst 染色で単細胞分離した SW480-SP および -MP クローンをを用いて HLA-A24 リガンドーム解析を行った。SW480-SP は *in vivo* で有意に高い腫瘍増殖能を示す、大腸がん幹細胞性質を有したクローンである。このペアのリガンドーム比較から、-SP 特異的ながん幹細胞抗原、ASB4 が同定できた。同抗原特異的な CTL は *in vivo* マウスモデルで SW480 の腫瘍増殖を有意に抑制し、がん幹細胞を標的とした免疫治療の効果を裏付けた。

HLA リガンドーム解析により、ネオアンチゲンからがん幹細胞抗原まで、がん細胞のナチュラルなペプチド像が網羅的に把握可能となった。今後対象のがん組織を拡げることでがん抗原探索を一層加速させ、治療応用とがん CTL 応答のさらなる理解へと繋げていきたい。

シンポジウム 2

S2-2 HLA クラス II 分子と癌抗原ヘルパーペプチド

小林 博也¹, 大栗 敬幸¹, 長門 利純¹, 大原 賢三¹, 平田 結¹, 石橋 佳¹, 小坂 朱¹,
熊井 琢美², 青木 直子¹

¹ 旭川医科大学病理学講座免疫病理分野

² 旭川医科大学耳鼻咽喉科頭頸部外科学講座

CD4 ヘルパー T 細胞 (HTL) は、抗原特異的 CD8 キラー T 細胞 (CTL) の誘導や、そのメモリー能の維持に重要な働きをしている。さらに、HTL 自身においてもキラー活性を有する分画が存在し、単独でウイルス感染細胞や癌細胞を攻撃し生体内から排除することが可能である。強力な癌抗原特異的 HTL を惹起しうるヘルパーペプチドを探索同定することは、効果的な癌免疫治療を行うためにも非常に重要な研究課題である。

私どもの研究室では、これまでにリーバシムノロジーを駆使して、ヒト CD4 T リンパ球を樹状細胞とともに、ペプチドで直接刺激することで、多くの癌抗原ヘルパーエpiteopeペプチドを明らかにしてきた (Curr Opin Immunol, 2008)。同定したヘルパーペプチドの多くは、一つのペプチドシーケンスでありながら、複数の HLA クラス II 分子拘束性に HTL を刺激活性化することが可能な promiscuous ペプチドであることに特徴づけられる。これは、多くの HLA 型に応用可能なペプチドワクチンを、比較的容易に設計しやすいという意味で利点がある。

癌細胞内では、リン酸化やアセチル化など、タンパク質の翻訳後修飾が盛んに行われている。リン酸化あるいはアセチル化抗原由来ペプチドが、抗原性の高いエpiteopeペプチドになりうることは想像に難くない。我々は、p53 に着目し、リン酸化、アセチル化 p53 タンパク由来のヘルパーペプチドを同定し、リン酸化、アセチル化 p53 ペプチド特異的 HTL の腫瘍細胞への反応性を、腫瘍細胞内のリン酸化を亢進させるドキシソルビシンによる処理や、アセチル化を亢進させる HDACi 処理によって、有意に増強することが可能であった (Cancer Immunol Immunother 2014)。翻訳後修飾はメチル化やシトルリン化など多くのものが存在するため、今後新しいペプチド抗原として研究の発展が期待される。

近年の分子標的薬の発展は目覚ましく、癌治療へ多様なオプションを提供するに至っている。我々は EGFR TKI が、腫瘍細胞表面上の HLA クラス II 分子の発現を増強させることを明らかにし、この作用が抗原特異的 HTL の反応性増強に寄与することを示してきた (Br J Cancer 2013, J Transl Med 2014, Sci Rep 2015)。TKI などの分子標的薬が免疫系を活性化させるメカニズムを知るうえで興味深い知見であると考えられる。

免疫チェックポイント分子は、癌に発現し T 細胞に抑制性のシグナルを与え免疫系に負の作用をもたらしている。これを逆手に取り、PD-L1 分子自体が癌抗原になりうるかどうか考察したい。

シンポジウム 2

S2-3 プライムアジュバント開発とワクチン免疫療法の確立

瀬谷 司, 松本 美佐子

北海道大学大学院医学研究科

人類は感染症を克服し、がんを寛解させれば高い QOL の健康長寿を勝ち得る。現在、難治性感染症とがんは免疫ワクチン療法の射程内にあるが、有効なワクチン開発のために1つだけバリアーがある。適切な免疫増強アジュバントが未開発のことである。

ワクチンは一般に抗原とともに樹状細胞を成熟させるパターン分子（免疫増強アジュバントに相当）を含む。多くのヒト適用ワクチンが微生物特異的な抗体と T リンパ球を誘導し、終生免疫を起動するのはこの理由による。一方、がん抗原の単独ワクチンはパターン分子を含まないために樹状細胞は成熟しない。即ち、アジュバントなしの抗原投与のみでは細胞性免疫を起動できない。現在がんワクチンのアジュバントは Alum や oil のような炎症性アジュバントしか認可されておらず、これらは樹状細胞依存性の細胞性免疫の活性化を殆ど上げないためプライムアジュバントにならない。免疫増強のためには微生物のパターンを真似た'プライムアジュバント'が必須である。

ヒト抗原提示樹状細胞 (CD141+ DC) はマウスの相当細胞 (CD8a+ DC) と異なり TLR7/9 を発現せず TLR2 と TLR3 のみを発現する。ヒトワクチンをサポートするワクチンは TLR2 か TLR3 で増強するのが合理的である。感染症ではどちらもよいが、がんの免疫療法の場合、TLR2 アゴニストは腫瘍増殖を誘導するので TLR3 アゴニストに限られる。しかし、PolyI:C など現行の効果のある TLR3 アジュバントはサイトカイン血症などの毒性のため認可されておらず、十分量をヒトに使えない。ヒトでがん免疫を含むワクチンを副作用なく成功させるには TLR3 ワクチンアジュバントを開発することが必須である。

がんワクチンのアジュバント開発に向けて、我々は自然免疫の理解から polyI:C に代わる合成 RNA アジュバント ARNAX をケミカルバイオロジーの手法でデザインした。ARNAX はがん免疫を起動しながら炎症を誘起せず副作用を極小化する。マウスモデルで ARNAX はサイトカイン血症を起こさずにがんを寛解させる。ARNAX はヒトの血液細胞でもマウスの結果を裏付ける。ARNAX と既成の精製感染症ワクチン、がんワクチンを組み合わせれば多くの難治性感染症や進行がん、転移がんに安全で高い効果が見込めるはずである。

シンポジウム 2

S2-4 免疫チェックポイント阻害剤 抗 PD-1 抗体ニボルマブ ～創製から今後の展開について～

吉田 隆雄

小野薬品工業 (株) オンコロジー研究開発センター

PD-1 (Programmed cell death-1) は、1992 年に京都大学医学部本庶研究室において T 細胞の細胞死誘導時に発現が増強される遺伝子産物として単離・同定された。PD-1 は、活性化したリンパ球及び骨髄系細胞に発現し、抗原提示細胞に発現する PD-1 リガンド (PD-L1 及び PD-L2) と結合することで、リンパ球に抑制性シグナルを伝達してリンパ球の活性化状態を負に調節する受容体 (免疫チェックポイント分子) である。PD-1 リガンドはがん組織にも発現していることが報告されており、がん細胞が T 細胞からの攻撃を回避するための機構の一つとして利用していることが示唆されている。

ニボルマブ (ONO-4538/BMS-936558) は、小野薬品工業株式会社が米国メダレックス社 (現ブリストル・マイヤーズ スクイブ (BMS) 社) と共同研究を実施し、メダレックス社が有するヒト型抗体作製技術 (UltiMAb®) により作製したヒト PD-1 に対するヒト型モノクローナル IgG4 抗体である。種々の非臨床薬理試験より、ニボルマブは PD-1 と PD-L1 及び PD-L2 との結合を阻害することで、PD-1 を介する抑制性シグナルを遮断し、抗原特異的な T 細胞の増殖・サイトカインの産生・細胞傷害顆粒の放出などの作用を増強することによって腫瘍細胞に対する免疫反応を亢進し、抗腫瘍効果を示すと考えられた。

ニボルマブの臨床試験は、2006 年より米国において第 I 相単回投与試験を開始し、2008 年より実施した日本第 I 相試験及び米国第 I 相反復投与試験では、複数の固形がん腫で奏効が認められた。米国第 I 相反復投与試験を拡大した結果、悪性黒色腫、腎細胞がん及び非小細胞肺癌に対するニボルマブの有効性が示唆された。日本においては、2011 年より開始した悪性黒色腫を対象とした第 II 相試験で良好な結果が得られ、2013 年 12 月にニボルマブの製造販売承認申請を行った。当局の迅速な審査体制により、申請から約 6 カ月後の 2014 年 7 月に「根治切除不能な悪性黒色腫」を効能・効果とするニボルマブの製造販売承認を世界に先駆けて取得し、2014 年 9 月に世界初の抗 PD-1 抗体として日本で上市された。悪性黒色腫以外についても、様々ながん腫に対する臨床試験を実施しており、2015 年 12 月には日本で「切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌」を効能・効果とする製造販売承認事項一部変更承認を取得した。今後、更にニボルマブががん治療の選択肢を広げると期待される。

シンポジウム 3

S3-1 MHC クラス II 分子による自己抗原のネオ・セルフ化と自己免疫疾患

荒瀬 尚

大阪大学免疫学フロンティア研究センター／微生物病研究所免疫化学

主要組織適合遺伝子複合体 (MHC) は T 細胞にペプチド抗原を提示することで T 細胞応答の中心を担う。その一方で、MHC は、様々な自己免疫疾患の感受性に最も影響を与える遺伝子である。従って、MHC に提示されるペプチド抗原が自己免疫疾患の原因に深く関与していると考えられてきた。しかし、依然として、MHC による疾患感受性の違いを説明できるようなペプチド抗原は明らかでなく、病原性の T 細胞も明らかでない。従って、特定の MHC クラスアリルがどのように自己免疫疾患の発症に関与するのか不明である。

細胞内に生じたミスフォールド蛋白質は通常速やかに分解され、細胞外に輸送されることはない。ところが、ミスフォールド蛋白質が小胞体内で MHC クラス II 分子に結合すると分解されずに細胞外へ輸送されることが判明した。つまり、MHC クラス II 分子には異常蛋白質を細胞外へ輸送してしまうシャペロン様の機能がある。

MHC クラス II 分子は、B 細胞や抗原提示細胞を除いて、非免疫細胞には発現していない。ところが、炎症やウイルス感染によって様々なサイトカインが産生されると、非免疫細胞においても MHC クラス II 分子が異所性に発現するようになる。その結果、MHC クラス II 分子に結合しやすい細胞内のミスフォールド蛋白質が細胞外へ輸送されてしまう。ミスフォールド蛋白質は、正常蛋白質と異なる抗原性をもったネオ・セルフとなるため、自己の分子でありながら異物として認識される。実際、自己免疫疾患で産生される自己抗体は、MHC クラス II 分子と会合したミスフォールド蛋白質を認識する。さらに、ミスフォールド蛋白質・MHC クラス II 分子複合体に対する自己抗体の結合は、各 MHC クラス II アリルの疾患感受性 (オッズ比) と強い相関を示す。以上より、異所性に発現した MHC クラス II 分子によって自己抗原のネオ・セルフ化が生じることが自己免疫疾患の原因ではないかと考えられる。

シンポジウム 3

S3-2 HIV-1 ワクチン開発とその課題

志田 壽利¹, 加藤 誠^{1,2,3}, 保富 康宏², 松尾 和浩³, 三浦 智行⁴, 五十嵐 樹彦⁴,
張 陔峰¹, 井上 誠⁵, 成瀬 妙子⁶, 木村 彰方⁶

¹ 北海道大学遺伝子病制御研究所

² 国立研究開発法人医薬基盤・健康・栄養研究所

³ 日本BCG研究所

⁴ 京都大学ウイルス研究所

⁵ デイナベック株式会社

⁶ 東京医科歯科大学難治疾患研究所

抗エイズ治療薬の開発にも関わらず、HIV-1 パンデミックを終焉させるにはワクチンの開発が必要だと考えられている。しかし、HIV-1 ワクチンの開発には、長時間を要している。本講演では困難の理由を考察し、それを乗り越えようとしている HIV ワクチン開発の現状と我々の試みを紹介する。

まず、困難は HIV-1 がレトロウイルスであり、ゲノムが宿主細胞のクロモソームに組み込まれる為に、侵入した HIV-1 の全てを標的細胞に到達する前に中和しなければならない点にある。さらには、いつ侵入してくるか分からないウイルスに備えての抗体の長期維持の問題がある。多大な努力にも関わらず、現状では中和抗体の誘導すら難しく、ましてや HIV-1 の抗原多様性への対応や長寿性プラズマ細胞の誘導は先の話である。

他方、侵入したウイルス粒子の Gag や Pol 蛋白質が CTL の標的となる事が示された。つまり、最初の感染は許すが、二次感染が起こる前に感染細胞を破壊する事によって感染防御ができる可能性がでてきた。しかし、この効果を期待する為には CTL が迅速な細胞傷害能を持つ事が要求される。記憶 T 細胞は大別すると、細胞傷害活性を持つが寿命を持つエフェクター記憶細胞 (Tem)/レジデント記憶 T 細胞 (Trm) と、傷害活性を持たない長寿性のセントラル記憶 T 細胞 (Tcm) に分けられる。つまり Gag/Pol 特異的 Tem/Trm を長期維持できる免疫法が開発できれば、中和抗体誘導法を相補するワクチンとなりうる。Gag や Pol は抗原多様性が少ない点も利点である。しかし、一過性の抗原刺激をする従来のワクチンでは Tem/Trm を長期維持出来ない。このジレンマを解決する方法を提示したのが Picker らの研究である。彼らは体内に潜伏して免疫を刺激し続けるサイトメガロウイルス (CMV) をベクターとして用いる事によって、半数の猿を抗体耐性の SIV 感染から守った。抗原刺激を持続させる潜伏ベクターの有用性を示したこの研究は新しい HIV ワクチン作製法の扉を開けたと言える。しかし、CMV は免疫抑制状態で種々の病気を引き起こすために、臨床応用に慎重な態度が必要である。

我々は安全性が証明された潜伏ベクターとして BCG を用い、副作用の極めて低い種痘株 LC16m8Δ ベクターと組み合わせて HIV-1 ワクチン開発を進めている。LC16m8Δ によって効率よく CTL が誘導されて Tcm として蓄積され、BCG の持続的な抗原刺激によって Tem への分化誘導と長期維持が期待できる。さらに、Env 発現のセンダイベクターと組み合わせる事によって、抗体耐性の SIV から猿 3 頭中 1 頭を感染防御し、もう 1 頭は感染は許したが、体内ウイルス量を検出限界以下に低減させるとの結果を得た。防御と相関する免疫として Gag 特異的 CD8+ T 細胞が認められた。実用化に向けて、さらに検討を進めたい。

シンポジウム 3

S3-3

HLA 拘束性 T 細胞を活性化するがん抗原ペプチドワクチンの開発

西村 泰治¹, 平山 真敏¹, Mohammad Abu Sayem¹, 湯野 晃², 富田 雄介¹, 今村 悠哉¹,
千住 覚¹, 塚本 (栗井) 博丈¹, 入江 厚¹, 河野 健司³, 吉武 義泰², 中村 祐輔⁴,
中面 哲也⁵, 篠原 正徳², 中山 秀樹²

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歯科口腔外科学分野

³ 大阪府立大学大学院工学研究科生体高分子化学研究グループ

⁴ 東京大学医科学研究所ヒトゲノム解析センター

⁵ 国立がん研究センター早期探索臨床研究センター免疫療法開発分野

近年、進行性悪性腫瘍に対する免疫療法として、活性化 T 細胞に免疫抑制を誘導する分子である CTLA-4 や PD-1 / PD-L1 に特異的なヒト化阻害抗体を用いた、免疫チェックポイント阻害療法 (ICBT; Immune checkpoint blockade therapy) が驚愕に値する効果をあげている。ICBT は特に体細胞突然変異を多数有する種々の腫瘍に有効で、また腫瘍細胞のエキソーム解析が簡便迅速化されて、患者の腫瘍細胞に固有のミスセンス変異等に起因するネオ抗原が同定され、これらに特異的な T 細胞の免疫応答の抑制解除が、ICBT の効果の要因と推定されている。ICBT の著効は、がん患者が保有するがん細胞を標的とする T 細胞応答が、その免疫抑制状態の解除により、反応性を増強し腫瘍を排除できることを証明する画期的な証拠を提供した。

我々はゲノムワイド cDNA マイクロアレイ解析により、正常組織と比較して、頭頸部、肺、食道などの多様な癌に高頻度に高発現する、理想的な腫瘍関連抗原 (Tumor-associated antigen; TAA) を多数同定した。さらに進行性の頭頸部癌や肝細胞癌患者を対象とした、HLA-A2 または -A24 拘束性 CTL を誘導する TAA 短鎖ペプチド (TAA-SP) を用いた癌ワクチン療法の医師主導臨床研究を実施し、その安全性や全生存率の延長を観察した。さらに強力な TAA ペプチドワクチンの開発のために、アルゴリズムを用いて 5 種類の TAA のアミノ酸配列の中から、日本人で頻度が高い HLA-II 分子に高親和性を示す、TAA 由来の長鎖ペプチド (TAA-LPs) を予測した。これを既知の TAA-SPs の情報と組み合わせ、Th 細胞と CTL のエピトープを共に含むと推定される、20~26 個のアミノ酸からなる TAA-LPs を合成し、健康人の末梢血 T 細胞から Th1 細胞を誘導できるものを多数同定した。また同定した TAA-LPs の多くが樹状細胞において、蛋白質抗原より自然なプロセッシングにより産生されることを確認した。さらに、TAA-SP を内包する TAA-LPs による、交差抗原提示経路を介した CTL の活性化を、*HLA-I* transgenic mouse やリポソームに封入した TAA-LPs を用いて証明した。TAA-LPs の中には、内包された TAA-SP 単独よりも CTL 誘導能が強いものがあった。さらに TAA-SPs ワクチンを接種された口腔癌および肝細胞癌の患者の末梢血 T 細胞中に TAA-LPs に特異的な Th 細胞が検出され、興味深いことに TAA-LPs に特異的な Th 細胞が検出された肝細胞癌患者では、全生存率の著明な延長が観察された。我々が同定した TAA-LPs は CTL と Th1 細胞を共に誘導でき、がん免疫療法への応用、とりわけ ICBT 療法との併用に有用である可能性が期待される。

シンポジウム 3

S3-4 熱帯感染症制御のためのワクチン開発

平山 謙二¹, 水上 修作^{1,2}, Nguyen Tien Huy^{1,2}, 森田 公一³

¹ 長崎大学熱帯医学研究所免疫遺伝学

² 長崎大学熱帯医学研究所臨床開発学

³ 長崎大学熱帯医学研究所ウイルス学

デング熱、エボラ出血熱、ZIKA 熱、マラリアのような熱帯感染症の制御という課題は、温暖化やグローバル化が進む世界にとって深刻で緊急性の高いものとなっている。この課題の解決のためには、包括的な制御戦略に基づく、安価で有効性の高い医薬品、診断薬、ワクチンの開発が必須である。

我々は、東南アジアやラテンアメリカなど実際にこれらの感染症の流行している地域の専門家との共同研究により、病原体、媒介動物、ヒト宿主の間の相互作用解析を進め、治療予防法開発のヒントとなるような病理病態に関する知識の収集を行っている。ここでは、主にデング熱をとりあげ、病態と MHC 遺伝子多型との関連や現行のワクチン開発の問題点、今後の方向性などについて、以下のような項目について世界的な動向も踏まえて総括し議論したい。

- 1) デング熱重症化の宿主遺伝要因
- 2) 重症化に関与する免疫応答性
- 3) ワクチンによる防御免疫機構

1. Nhi DM, PLoS Negl Trop Dis. 2016 Feb 19;10(2):e0004435.
2. Velasquez CV, Hum Immunol. 2015 May;76(5):318-23.
3. Mercado ES, PLoS One. 2015 Feb 6;10(2):e0115619.
4. Huy NT, Crit Care. 2013 Dec 2;17(6):R280.
5. Ngwe Tun MM, J Med Virol. 2013 Jul;85(7):1258-66.
6. Furuta T, PLoS Negl Trop Dis. 2012 Feb;6(2):e1505.
7. Lan NT, Trop Med Health. 2011 Dec;39(4 Suppl):73-81.
8. García G, Hum Immunol. 2011 Oct;72(10):904-7.
9. Nguyen TPL, PLoS Negl Trop Dis. 2008 2(10): e304.

教育講演
(認定 HLA 検査技術者講習会)

教育講演（認定 HLA 検査技術者講習会）

EL-1**HLAの立体構造と免疫制御受容体の分子認識機構**前仲 勝実^{1,2}, 喜多 俊介², 黒木 喜美子¹¹ 北海道大学薬学研究院生体分子機能学研究室² 北海道大学薬学研究院創薬科学研究教育センター

HLA は非常に遺伝子多型性が高く、多数の遺伝子ファミリーを形成することによって多重性も獲得し、自己・非自己認識を担っている糖タンパク質である。通常、幅広い抗原由来のペプチドを T 細胞へ提示するが、さらに、様々な免疫制御受容体との相互作用を介して免疫応答を多面的に調節し、個体の恒常性を維持していることが明らかになってきた。このような HLA が持つ多面的機能の理解には、X 線結晶構造解析による立体構造の決定や物理化学的な相互作用解析が大きな貢献を果たしてきた。本稿では、HLA の分子構造から特に HLA クラス I と受容体群との分子認識機構に着目し、どのように HLA が免疫反応を制御しているかを概説するとともに、疾患との関連を考察する。

教育講演（認定 HLA 検査技術者講習会）

EL-2 血小板輸血不応におけるHLA抗体の臨床的意義

高橋 大輔, 宮崎 孔, 大橋 恒, 佐藤 進一郎, 加藤 俊明, 池田 久實, 山本 哲,
紀野 修一, 高本 滋

北海道ブロック血液センター

妊娠歴を有する患者や頻回輸血患者等では、同種抗原感作によって HLA 抗体を産生し、通常の血小板製剤では輸血効果が得られない場合がある。このような場合、患者の抗体特異性を調べ、HLA を適合させた血小板製剤 (PC-HLA) を供給することが重要となる。現在、PC-HLA 供給に係る HLA 抗体検査は、抽出精製抗原を用いた WAKFlow や LABScreen Single Antigen (LS-SA)、交差適合試験には ICFA 法といった高感度検査が広く普及している。このような精製抗原を用いた高感度試薬は、臨床的意義に乏しいと考えられる低力価抗体や non-HLA 抗体を検出することが明らかになってきているが、輸血効果との関連は不明な点が多い。我々は、ローダミン系 pH インジケーターである pHrodo を用いた *in vitro* 血小板貪食試験方法の開発、および HLA 抗体の臨床的意義について報告する。

in vitro 血小板貪食試験は、酸性条件下で蛍光を発する色素 (pHrodo) で染色された感作血小板が Fc-Fc γ R 依存的に貪食され、リソソーム内で蛍光を呈することを利用した試験方法である。この特性により細胞内に取り込まれた血小板が正確に測定可能である。具体的な方法は、1) 洗浄した血小板に pHrodo を染色、被検血清を添加し緩衝液で十分に洗浄する、2) 並行して比重液により別に分離しておいた単核球をプレートに播種し、非附着性細胞を除去することで単球を分離する、3) ここに感作血小板を添加し、一定時間後、単球をプレートから剥離し、フローサイトメーターで測定する、といった 3 ステップからなる。本貪食試験は、非常にバックグラウンドが低く、抗原抗体反応依存的に貪食を検出可能である。また、トレーサー用蛍光色素を用いた従来法と比較しても、高感度、かつ広いダイナミックレンジを有し、より詳細に貪食の程度を知ることが可能である。さらに、実際の輸血効果との比較においても、貪食率は血小板輸血効果の指標である CCI と逆相関を示し、輸血効果を反映している検出系であると考えられる。また、LS-SA、ICFA 法により測定した抗体価とも有意な相関を認め、LS-SA で BNV が 4,000~6,000 程度、ICFA では Index が 4~5 程度の抗体が本貪食試験で検出可能である。これらは輸血効果ともほぼ合致していることから、LS-SA で 4,000~6,000 以下や ICFA の Index が 4~5 以下の抗体は輸血不応に関与しない抗体と推測される。以上の結果から、*in vitro* 血小板貪食試験は十分な感度をもって血小板貪食を検出することが可能であり、血小板輸血不応の評価に有用と考えられた。

HLA 適合血小板の供給には、HLA 抗体の検出や血小板の輸血効果を評価することが非常に重要である。しかし、近年の検査技術の向上に伴い、non-HLA 抗体や低力価抗体などの抗体を検出してしまうこと、また輸血効果の評価に必要な輸血後の血小板数の測定ができない場合が多い等の理由から、HLA 抗体検査と臨床データに乖離が生じていると考えられる。今後は CCI による輸血効果の確認や *in vitro* 血小板貪食試験等の方法を用い、HLA 抗体の性状とその意義について検討していく必要があると考える。

教育講演（認定 HLA 検査技術者講習会）

EL-3 造血幹細胞移植の現状と展望**豊嶋 崇徳**

北海道大学大学院医学研究科血液内科学分野

造血幹細胞移植は白血病などに治癒をもたらす治療法として開発された。わが国におけるその発展の歴史は、骨髄移植が導入された 1970 年代の“黎明期”、移植細胞源の拡大、骨髄バンク、臍帯血バンクの創設、ミニ移植法の開発などが相次ぎ、移植の多様化と適応拡大へと進んでいった 1990 年代の“発展期”、そして HLA の壁にチャレンジし、必要な患者にタイムリーに移植を実施し、移植後の QOL も重視しているという現在の“成熟期”に分類される。このような大きな変遷の中で、従来、造血幹細胞移植の成功のために必須の 4 条件と考えられてきた、ドナーと患者間の HLA 適合、移植前の骨髄破壊的前処置の実施、移植後免疫抑制剤投与、無菌管理は大きく様変わりし、移植医療の風景は一変した。このような歴史を振り返りながら、造血幹細胞移植の現状と展望を俯瞰する。

学会賞受賞講演

学会賞受賞講演

HLA と分子遺伝学

猪子 英俊

ジェノダイブファーマ（株）代表取締役社長

東海大学名誉教授



HLA との出会いには 1982 年の思いもよらない偶然からであった。当時慶応大学の助手であったが、大学院時代以降大腸菌と蚕で習熟した分子遺伝学をヒトで行ってみたい、と考えていたが、ヒトの何を対象にしたらよい糸口がつかめず悶々としていた。その頃たまたま参加した厚生省の班会議が HLA を手掛かりに「難病の宿主要因」を研究する班であった。当時は HLA の機能は全く不明であったが、何故か多型性に富み、多くの疾患との相関が知られていたが、この高度な多型性を有していることがヒトの分子遺伝学を可能にする糸口になるのではないかと直感的に思われた。大学院時代は大腸菌を用いて実験的に変異を誘起し、生じた表現型の変化を観察して、変異が起きた遺伝子の機能を知ることが出来る“分子遺伝学”の論理に心酔していた。すなわち、得られた変異生物は変異を起こした一塩基以外のゲノム情報（ゲノムの塩基配列）は親株と変異株で全く同じであることから、親株と変異株の表現型の違い（例えば、短寿命）はその一塩基の変異に帰せられる、という論理である。したがって、分子遺伝学はこの遺伝子型と表現型との関係とが、“風邪が吹けば桶屋が儲かる”式のあいまいな対応関係ではなく、原因と結果の関係として確固とした因果関係であることをしめし、生物学の真の新しい原理を解き明かす強力な武器となりうる大きな魅力であった。しかしながら、ヒトではもちろん実験的に変異を誘起して、変異による表現型（例えば、疾患）を観察する実験系を用いた分子遺伝学は許されないが、自然に存在する多型（変異）を利用して、多型を有するヒトと多型を有していないヒトとの表現型の差を観察することにより、その多型以外のゲノム塩基配列が両人で全く同じであることはないものの、多くの検体を調べて統計学的に処理すればヒトの分子遺伝学が可能になるのではないかと、思われた。実際この方法は HLA と関連する疾患との相関解析法そのものであり、HLA と疾患との相関に関する研究は 1960 年代後半から既に開始されていたことは驚きであった。そこで、この相関解析を分子遺伝学に進展させるためにはゲノムレベルでの解析が重要と考え、直ちに HLA の cDNA/遺伝子クローニングを 1982 年に開始した。その後 HLA 全ゲノム領域 7.7 Mb の解読、HLA 多型と疾患の相関とその分子基盤の解明、HLA DNA タイピング法の開発、移植の患者とドナーの適合性による移植医療の向上などに取り組んだ。さらに、これらの積み上げてきたゲノム解析技術を基盤として、日本におけるヒトゲノムの解読 4 チームの一つのチームのリーダーとして、ヒトゲノム全塩基配列決定にも参画し、その後のポストゲノムシーケンシングプロジェクトとして 3 万個のマイクロサテライトを用いたゲノムワイドな相関解析法を独自に確立し、生活習慣病など多因子性疾患の感受性遺伝子やヒト複合形質の支配遺伝子の同定も行うことができた。

猪子 英俊 Hidetoshi Inoko

教育歴・職歴

- 1970 年 京都大学理学部卒業
- 1972 年 京都大学理学研究科 (ウイルス研究所) 修士課程修了 (由良 隆教授)
- 1975 年 京都大学理学研究科 (ウイルス研究所) 博士課程修了 (今井 六雄教授)
- 1975 年 日本学術振興会奨励研究員
- 1976 年 京都大学理学研究科 学位(理学)授与
- 1976 年 慶応大学医学部分子生物学教室 助手 (渡辺 格教授)
- 1984 年 東海大学医学部移植学教室 講師 (辻 公美教授)
- 1986 年 東海大学医学研究科 学位(医学)授与
- 1988 年 東海大学医学部移植学教室 助教授 (辻 公美教授)
- 1992 年 東海大学医学部分子生命科学部門 教授 (2013 年まで)
- 1993 年 東海大学医学部分子生命科学系 系長 (主任教授、2006 年まで)
- 2000 年 東海大学医学部 副医学部長 (2002 年まで)
- 2002 年 東海大学医学研究科 科長 (2006 年まで)
- 2002 年 ジェノダイブファーマ株式会社 代表取締役社長 (現在に至る)
- 2006 年 東海大学医学部 医学部長 (2010 年まで)
- 2006 年 東海大学理事・評議員 (2010 年まで)
- 2007 年 東海大学総合医学研究所所長 (2008 年まで)
- 2010 年 東海大学総合医学研究所所長 (2012 年 3 月まで)
- 2012 年 京都大学 iPS 細胞研究所 特任教授 (2013 年まで)
- 2013 年 東海大学 名誉教授 (現在に至る)
- 2013 年 京都大学 iPS 細胞研究所 アドバイザー
- 2014 年 信州大学非常勤講師 (現在に至る)

受賞歴

- 1990 年 ASHI (American Society for Histocompatibility and Immunogenetics) Scholar Award
- 2001 年 EFI (European Federation for Immunogenetics) President Award
- 2012 年 松前重義学術賞
- 2016 年 ASHI (American Society for Histocompatibility and Immunogenetics) Scholar Award

所属学会

- 1990 年 日本免疫学会 評議員 (現在に至る)
- 1992 年 日本移植学会 評議員 (現在に至る)
- 2001 年 日本分子生物学会 運営委員 (2008 年まで)
- 2001 年 日本組織適合性 (HLA) 学会 理事長 (2005 年まで)、理事 (2014 年まで)
- 2002 年 国際組織適合性 (HLA) 学会 International Counselor (現在に至る)
- 2002 年 アジアオセアニア組織適合性 (HLA) 学会 International Counselor (現在に至る)
- 2005 年 日本人類遺伝学会 評議委員 (現在に至る)
- 2006 年 日本臨床環境医学会 理事 (現在に至る)
- 2006 年 健康食品管理士会近畿支部 役員 (現在に至る)
- 2006 年 ゲノム多様性研究会 世話人 (2013 年まで)
- 2006 年 臨床HLA研究会 世話人 (現在に至る)
- 2015 年 日本組織適合性 (HLA) 学会 監事 (現在に至る)

ランチオンセミナー

ランチョンセミナー 1

LS1-1 腎移植における抗体検査の現状

久山 芳文^{1,2}, 高山 智美², 平瀬 裕美², 葛原 宏一¹, 高尾 徹也¹, 山口 誓司¹
今村 亮一³, 高原 史郎⁴

¹ 大阪府立急性期・総合医療センター泌尿器科

² 大阪府立急性期・総合医療センター移植支援検査センター

³ 大阪大学器官制御外科学（泌尿器科）

⁴ 大阪大学先端移植基盤医療学

約 30 年前、腎移植における HLA タイピングは血清学的タイピングおよび MLC タイピング、抗体検査は CDC (LCT) 法によるクロスマッチ、PRA (既存抗体) 検査であった。近年、Luminex による HLA タイピング、PRA、抗 HLA 抗体特異性同定および ICFA、FCXM によるクロスマッチ、PRA が実施されている。これらの抗体検査で検査結果の乖離が見られることがあり、その解釈は難しい問題である。その理由は生の細胞、抽出抗原およびリコンビナント抗原によるもの、自己抗体、HLA 自然抗体、抗 HLA 抗体以外の反応によるものがある。さらに、検査室間での検査のカットオフの違いによる乖離等がある。FCXM 法におけるクロスマッチでは各検査室の機種、2 次抗体の種類、カットオフ (Ratio、MFI の差) が異なる。JSHI ではこの対策のため、ワーキンググループが作られ検討中である。

現在、HLA 検査における診療報酬点数の取載が無いため、移植前後の検査 (内容) に移植医と悩むところである。診療報酬点数が取載されても点数が低ければ現場はさらに悩む問題である。

本講演では市中病院の移植検査センターである当センターの 1) 病院の特色 (日本臓器移植ネットワークおよび生体腎移植検査) 2) 移植医との連携 (検査結果の解釈)、3) 抗 HLA 抗体検査方法 (各検査による結果の乖離と対策) 4) 抗体検査の品質向上 (QC の参加) 5) 現在の問題点等について述べる。

ランチョンセミナー 1

LS1-2 抗体関連型拒絶反応に対する治療戦略

今村 亮一¹, 葛原 宏一², 岸川 英史³, 中澤 成晃¹, 角田 洋一¹, 阿部 豊文¹,
高尾 徹也², 市丸 直嗣⁴, 西村 憲二³, 山口 誓司², 高原 史郎⁴, 野々村 祝夫¹

¹ 大阪大学大学院医学系研究科器官制御外科学講座 (泌尿器科学)

² 大阪府立急性期・総合医療センター泌尿器科

³ 兵庫県立西宮病院泌尿器科

⁴ 大阪大学大学院医学系研究科先端移植基盤医療学

腎移植後抗体関連型拒絶反応 (antibody-mediated rejection, 以下 AMR)は、移植腎機能の増悪や graft loss の重大な一因にもかかわらず、その治療方法は十分確立されているとはいえない。その理由は検査と治療それぞれに存在する。

AMR を正確に見極め適切な時期に治療を開始するためには、donor specific antibody (以下 DSA) の発現をモニタリングしつつ、血清クレアチニン値をはじめとする腎機能検査や腎生検の結果と照らし合わせて治療することが理想であると思われる。しかしながら抗 HLA 抗体等の抗体検査は高コストであり、さらに保険収載されていないため、一定間隔でモニタリングを全症例に行うことは困難である。また治療方法もステロイドパルス、rituximab、IVIG、plasmapheresis 等の選択肢があるものの、保険収載されていないものが多いこれらの治療をどのタイミングでどういう順番で行うか、また IVIG の様な高コスト治療にどう対応するか、課題は山積している。さらに術直後の急性 AMR には有効性が高い治療も、慢性期の AMR に対し十分な有効性を得られないことは、誰もが頭を悩ませる点である。

これらを考慮すれば、最も重要であることは、やはりいかに治療するかではなくいかに AMR を起こしにくい維持免疫抑制療法をとるかということにつきる。免疫抑制剤の新規開発に伴い移植腎の長期生着率は改善の一途をたどってきた。一方でより長期生着を改善したいがために、免疫抑制剤による薬剤性腎毒性を含めた副作用予防目的に免疫抑制剤を早期からの減量する傾向にある。自験例からもこれは必ずしも正しいとはいえ、AMR のリスクは上昇することが証明された。十分量の免疫抑制療法で導入し、腎機能および感染症等の合併症をモニタリングしながら、適切なタイミングで腎生検と抗体検査を行うことが、現時点でわれわれができる AMR に対する最も良い治療戦略なのかもしれない。各検査および治療が保険収載され、適切に用いることができるようになることが望まれるところである。

ランチョンセミナー 2

LS2

Cyclophosphamide-induced immunologic tolerance:
history and current applications to medicine**Ephraim J Fuchs**Professor of Oncology, Sidney Kimmel Comprehensive Cancer Center at Johns Hopkins,
Baltimore, Maryland, USA

Transplantation tolerance, defined as the indefinite health and survival of a transplanted organ without need for pharmacologic suppression of the host immune response, is one of the major therapeutic challenges of modern medicine. In the 1950s, Peter Medawar and colleagues found that tissue grafts between non-identical twin cattle could be transplanted without rejection because the cattle were hematopoietic chimeras, each containing stable mixtures of blood from both individuals. Thus, the blood of one individual is capable of inducing tolerance to other organs transplanted from the same donor. This observation led to attempts to induce hematopoietic chimerism as a means to induce tolerance in solid organ transplantation. Simply transfusing blood from one animal to another of the same species did not promote transplantation tolerance and more often than not would sensitize the recipient to reject organs even faster. In the 1980s, Hisanori Mayumi, Kikuo Nomoto and colleagues at the Kyushu University developed a simple yet elegant method of inducing tolerance to allogeneic cells. In their protocol of cyclophosphamide-induced tolerance to minor histocompatibility antigens, a large dose of allogeneic cells is injected on day 0, and cyclophosphamide 200 mg/kg intraperitoneally is administered 48-72 hours after cell injection. This protocol was associated with the clonal destruction of alloreactive host and donor T cells and induced a state of stable detectable chimerism sufficient for the induction of tolerance to solid organs transplanted from the same donor. Mayumi was able to induce tolerance to cells differing in the expression of major histocompatibility complex antigens by the combination of anti-lymphocyte globulin, high dose of mismatched cells, and post-transplantation cyclophosphamide (PTCy). Mayumi's work in mouse models provided the critical breakthrough enabling the induction of transplantation tolerance in the human. Specifically, the cyclophosphamide-induced tolerance strategy has enabled partially human leukocyte antigen (HLA)-mismatched (HLA-haploidentical) bone marrow transplantation (BMT) with acceptably low rates of acute and chronic graft-versus-host disease (GVHD) and non-relapse mortality, and overall and event-free survivals similar to what is seen after HLA-matched BMT. By breaking the HLA barrier, we are now able to find a donor for every patient in need of allogeneic stem cell transplantation for hematologic malignancies. With its low toxicity profile, BMT with PTCy has now been applied successfully to treat patients with sickle cell disease, aplastic anemia, and congenital immunodeficiency. Cyclophosphamide-induced tolerance is now being used to achieve hematopoietic chimerism as a platform for tolerance of transplanted solid organs. The prospect of inducing transplantation tolerance with minimal toxicity may lead someday to reversing the aging process by providing a young hematopoietic system with its cleansing effect to an old patient.

學術獎勵賞候補口演

学術奨励賞候補口演

G-1 パニック症のゲノムワイド関連解析の HLA アリルによる層別解析

杉本 美穂子¹, 音羽 健司², 宮川 卓^{1,3}, Khor Seik-Soon¹, 大前 陽輔¹, 豊岡 理人¹, 柏瀬 貢一⁴, 小島 裕人⁵, 二神 貴臣⁵, 佐治 博夫⁵, 佐々木 司⁶, 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教室

² 帝京平成大学大学院臨床心理学研究科臨床心理センター

³ 東京都医学総合研究所

⁴ 日本赤十字社 関東甲信越ブロック血液センター

⁵ 公益財団法人 HLA研究所

⁶ 東京大学大学院教育学研究科身体教育学コース健康教育学分野

【背景】我々はこれまでに日本人パニック症患者を対象としたゲノムワイド関連解析 (GWAS) の結果を用いたパスウェイ解析の結果から、免疫系、特に *HLA* の疾患への関連に着目し解析を実施した。その結果 *HLA-DRB1*13:02* が疾患と関連することを見出した (Shimada-Sugimoto et al., 2015)。

【目的】先行研究から *HLA* が関連する疾患においては、その関与するアリルの有無により疾患の病態や遺伝的背景が異なることが示唆されていることから、パニック症においても *HLA-DRB1*13:02* の有無によって関連する遺伝要因が異なる可能性について検討を実施した。

【方法】GWAS の遺伝子型データを *HLA-DRB1*13:02* を持つ群 (*DRB1*13:02* (+), case: N = 103; control: N = 198) と持たない群 (*DRB1*13:02* (-), case: N = 438; control: N = 1,341) に分けて関連解析を実施した。

【結果】*DRB1*13:02* (-) 群の解析において、*MCPHI* (*microcephalin 1*) 遺伝子内の1つの SNP がパニック症とゲノムワイド有意な関連を示した ($P = 4.23 \times 10^{-8}$, OR = 1.61)。またヨーロッパ系集団の GWAS の結果関連が報告され再現が確認されている遺伝要因である *TMEM132D* (*transmembrane protein 132D*) 遺伝子内の複数の SNP が *DRB1*13:02* (-) 群の解析において関連を示した (rs1397504; $P = 3.88 \times 10^{-6}$; OR = 1.51, rs7962650; $P = 7.32 \times 10^{-6}$; OR = 1.49)。一方これらの関連は *DRB1*13:02* (+) 群の解析においては関連を示さなかった。

【結論】*MCPHI* 内の SNP ならびに *TMEM132D* 内の SNP の *DRB1*13:02* (-) のパニック症への関連が認められ、*DRB1*13:02* (-) と (+) のパニック症で関連する遺伝要因が異なる可能性が示唆された。

学術奨励賞候補口演

G-2 免疫介在性壊死性ミオパチー (IMNM) とHLA 多型との関連解析

大貫 優子¹, 鈴木 重明², 渡邊 由里香², 中原 仁², 鈴木 進悟¹, 鈴木 則宏²,
西野 一三³, 椎名 隆¹

¹ 東海大学医学部基礎医学系分子生命科学

² 慶應義塾大学医学部神経内科

³ 国立精神・神経医療研究センター神経研究所疾病研究第一部

【目的】免疫介在性壊死性ミオパチー (IMNM) は筋病理診断に基づく疾患概念である。炎症性筋疾患の中で高頻度を占めており、リンパ球細胞浸潤が乏しく、筋線維の壊死・再生を特徴とする。筋ジストロフィーなど他の筋疾患でも類似の病理所見を呈する場合がある。近年、抗 SRP 抗体や、スタチン誘発性ミオパチーと関連する抗 HMGCR 抗体が IMNM の疾患標識マーカーになることが明らかとなった。また、悪性腫瘍や膠原病が IMNM の危険因子であることも報告されている。本研究では IMNM の遺伝要因を特定するため、HLA 多型との関連性の有無を明らかにすることを目的とした。

【方法】2010年から2014年に筋炎の統合的診断プロジェクトに登録された症例の中で、臨床像、筋病理所見、自己抗体から IMNM と診断した162例の末梢血由来の DNA を対象とした。HLA DNA タイピングは、PCR-SSOP 法あるいは SBT 法にて行った。有意差検定は、東海大学医学部にて収集された日本人健常者460検体の HLA データを対照群として Fisher's exact test により行った。

【結果・考察】IMNM 患者群の A*02:07 (OR 2.4, $p = 6.6 \times 10^{-3}$)、B*46:01 (OR 1.7, $p = 4 \times 10^{-2}$)、DRB1*08:03 (OR 2.3, $p = 2.1 \times 10^{-5}$) と DRB1*11:01 (OR 2.0, $p = 4 \times 10^{-2}$) は対照群よりも有意に多かった。リスク毎のサブ解析においても、スタチンにより誘発された IMNM における B*40:03 (OR 30.1, $p = 6 \times 10^{-3}$) と DRB1*08:03 (OR 5.4, $p = 1.6 \times 10^{-4}$)、悪性腫瘍関連 IMNM における DRB1*11:01 (OR 7.8, $p = 1.2 \times 10^{-2}$) および膠原病合併 IMNM における DRB1*11:01 (OR 3.9, $p = 3.1 \times 10^{-2}$) がそれぞれ有意に多かったこと、抗体毎のサブ解析においても抗 SRP抗体陽性群における DRB1*08:03 (OR 2.5, $p = 1.2 \times 10^{-3}$) および抗 HMGCR 抗体陽性群における A*02:07、DRB1*11:01 (いずれもOR 3.7, $p = 7.1 \times 10^{-3}$) がそれぞれ有意に多かった。よって、免疫介在性壊死性ミオパチーは日本人において特定の HLA 多型と関連することが強く示唆された。

学術奨励賞候補口演

G-3

腎移植後新規抗 HLA ドナー特異抗体と慢性抗体関連型拒絶反応の関係と治療介入の検討

山本 貴之¹, 渡井 至彦¹, 武田 朝美², 黒木 聖久³, 坂本 慎太郎³, 野澤 真裕美³, 松原 るみ奈³,
二村 健太¹, 岡田 学¹, 木村 隆¹, 畑添 久美子¹, 平光 高久¹, 辻田 誠¹, 後藤 憲彦¹,
鳴海 俊治¹, 小林 孝彰⁴

¹ 名古屋第二赤十字病院移植外科・内分泌外科

² 名古屋第二赤十字病院腎臓内科

³ 名古屋第二赤十字病院組織適合検査室

⁴ 愛知医科大学腎臓移植外科

【背景】腎移植後の de novo ドナー特異 HLA 抗体 (DSA) 産生は慢性抗体関連型拒絶反応 (CAMR) と関連するとされているが、de novo DSA と CAMR の詳細な関係は明らかではない。また clinical CAMR に至ってから治療を行ってもその治療効果は乏しいと報告されている。こうした背景から我々は、de novo DSA 陽性かつ腎機能が安定している症例に対し腎生検を施行し CAMR の早期診断を行い、de novo DSA と CAMR の関係を明らかにし、subclinical CAMR 症例に対し治療も試みたので、その経過を報告する。

【方法】2009年より外来フォロー中の腎移植患者のうち術前 DSA 陰性の患者を対象に LAB screen mixed 及び LAB screen single antibody を用い、術後 de novo DSA のスクリーニングを施行した。DSA 陽性かつ腎機能が安定し同意の得られた43例に対し腎生検を施行し CAMR と診断された患者に対し以下の手順で治療介入を行った。

1, MMF への変更。2, 無効例に対し DFPP + rituximab。3, 更に無効例に対し DFPP + bortezomib。

【結果】腎生検を施行した43例中18例が subclinical CAMR と診断された。CAMR 群18例と非 CAMR 群25例を比較したところ、若年レシピエント、急性T細胞関連型拒絶反応既往、Class 2 DSA 特に DR 関連、DR-MFI 高値、 Δ MFI > 50%、DSA-MFI > 3000、C1q 陽性が CAMR の有意なリスク因子であった。治療では MMF は全例治療抵抗性であり、その後 rituximab + DFPP による治療介入を施行し、18例中8例に MFI の50%以上の低下及び2年の経過で治療抵抗群が全例組織学的悪化を認めたのに対し、組織学的改善もしくは組織学的不変の所見を認めた。治療抵抗群の3例に対し DFPP + bortezomib による治療を追加したが、その治療効果は限定的であった。

【結論】de novo DSA 陽性で上記のようなリスク因子を認めたものは CAMR の可能性が高く、早期の治療介入が望ましいと考えられたが、その治療法については今後の更なる検討を要すると考えられた。

学術奨励賞候補口演

G-4

DSA 陽性症例における腎臓移植前抗ドナー T 細胞応答性の解析

田中 友加, 井手 健太郎, 大段 秀樹

広島大学大学院医歯薬保健学研究院消化器・移植外科学

臓器移植における術前の抗ドナー特異的 HLA 抗体 (DSA) は、術後の抗体関連型拒絶反応と関連し、移植を行う上でのリスクファクターである。ただし、DSA の存在が T 細胞の抗ドナー応答性に如何に関わるかはよく知られていない。我々は、2009～2015年に広島大学病院において腎臓移植術前評価を行った 81症例を対象に、LABScreen による DSA の存在に加え、CFSE 色素とフローサイトメトリーを用いたリンパ球混合試験 (CFSE-MLR アッセイ) での抗ドナー T 細胞応答性を解析した。81症例中術前 LABScreen で DSA 陽性を認めたのは15例で DSA 陰性は66例であった。そこで、DSA 陽性と陰性症例における CFSE-MLR での T 細胞抗ドナー応答性を比較した結果、CD4+ T 細胞の抗ドナー Stimulation Index (SI) は、DSA 陽性 vs DSA 陰性で 5.13 ± 4.88 vs 2.91 ± 2.36 であり、DSA 陽性症例の T 細胞は術前から抗ドナー応答性が亢進していた。一方、抗サードパーティ SI は、 2.99 ± 1.96 vs 2.98 ± 2.74 であり、両者に差を認めなかった。また、CD8+ T 細胞では、DSA 陽性 vs DSA 陰性で抗ドナー SI は 2.65 ± 1.69 vs 2.14 ± 1.26 、抗サードパーティ SI は、 1.92 ± 0.75 vs 2.36 ± 1.59 を示し、CD4+ T 細胞と同様、DSA 陽性症例に抗ドナー応答性が亢進していることが示唆された。昨年我々は、腎移植後の de novo DSA 出現前には、CD4+ T 細胞の抗ドナー応答亢進が先行することを本学会で報告したが、術前 DSA 陽性症例においても CD4+ T 細胞の抗ドナー応答亢進を認め、DSA 産生機序における CD4+ T 細胞の関与と減感作療法における CD4+ T 細胞応答抑制の必要性について考慮する可能性が示唆された。

口 演 発 表

会員研究発表 (口演 1)

O 1-1

抗ドナー抗体陽性肝移植の経験とその対策

○ 小倉 靖弘, 亀井 秀弥, 倉田 信彦, 大西 康晴

名古屋大学医学部附属病院移植外科

【背景】肝移植における既存抗ドナー抗体 (preformed DSA) の臨床での問題点が、近年報告されるようになり、その重要性が認識されてきた。今回、rituximab による減感作療法が、preformed DSA を有する生体肝移植レシピエントの抗体関連拒絶反応の抑制と生存率向上に有効かどうかを示すことを目的とした。

【方法】2012年11月から、名古屋大学移植外科において、生体肝移植レシピエント候補者に対して、全例、術前に HLA 抗体のスクリーニング検査を実施し、陽性の場合は同定検査を追加した。3症例で class-II preformed DSA の陽性が確認され、術前に rituximab による減感作療法をレシピエントに対して行った。術前の血漿交換や DFPP などの血液浄化療法、および、免疫抑制剤投与は行わずに、生体肝移植を実施した。術後の免疫抑制剤は、FK506、ステロイド、mycophenolate mofetil の3剤で行った。通常的一般検査に加えて、肝生検や経時的に HLA 抗体の確認を行った。

【結果】3症例の肝移植後フォローアップ期間は、19ヶ月、17ヶ月、8ヶ月で、全例生存している。3症例とも術後に抗体関連拒絶反応は認めなかったものの、2例においては術後早期に急性細胞性拒絶反応を認めた。これまでのフォローアップ期間でみると、肝生検 C4d 染色は術後早期では陽性、その後、陰性化の傾向が見られた。また、DSA および non-DSA の経時的な変化をみると、周術期にやや上昇がみられるものの、その後、両者とも緩徐に低下傾向を示した。

【結論】臨床経過は全例で良好で、抗体関連拒絶反応を認めず、rituximab のみによる減感作療法が、class-II preformed DSA の生体肝移植に有効であった。今後は、長期フォローアップでの preformed DSA の影響、また、肝臓での発現の強い class-I preformed DSA でも、同様のアプローチが出来るかが課題である。

O 1-2

ドナー特異抗体 (DSA) 陽性肝臓移植症例における DSA 補体活性化レベル (C3d 活性) の検討

○ 万木 紀美子¹, 平位 秀世¹, 菱田 理恵¹, 吉澤 淳², 丹羽 紀実¹, 三浦 康生¹, 上本 伸二², 前川 平¹

¹ 京都大学医学部附属病院 輸血細胞治療部

² 京都大学医学部附属病院 肝胆膵移植外科

【はじめに】腎臓、肺臓、心臓などの移植では、リンパ球クロスマッチの結果が移植成績に大きく影響するため、術前の検査が不可欠である。一方、肝臓移植では、リンパ球クロスマッチの結果と患者予後の相関は少ないと考えられており、臓器移植ネットワークでのレシピエントの必用要件ではない。しかし、当院で肝臓移植症例の DSA と予後について検討したところ、DSA 陽性例 (n = 11) の1年生存率は30%と、全体 (n = 1300) の81.9%と比べて有意に低く、臨床的意義が示唆された。今回は、それら DSA 陽性例における DSA の補体活性化レベルを追加検討した。

【方法】2000年から2008年に実施された肝臓移植の DSA 陽性例 (ABO 血液型不適合症例 1例を除く) 10例について、術前の凍結保存血清 (-80°C) の DSA と DSA の補体活性化レベルを C3d assay kit (LIFECODES社) を用いて検討した。

【結果】DSA 陽性10例のうち4例は LCT 法および AHG-LCT 法で陽性、6例は LCT 法陰性で AHG-LCT 法でのみ陽性であった。LCT 法陽性例での C3d assay 測定値の中央値は 457、LCT 陰性例は 6.5 となり、C3d 活性は LCT 陽性との相関が高いと考えられた。また、DSA の MFI と C3d assay 測定値においても相関が認められた。移植後早期に死亡した7例中5例 (77%) に DSA の C3d 活性が認められたのに対して、長期生存例3例については、1例 (33%) のみ C3d 活性が認められた。さらに、C3d assay の測定値が高値5例 (182~642) の1年生存率20%、低値5例 (0~36) は40%と高値群で1年生存率が低い結果となった。

【考察】DSA 陽性例の中で、C3d 活性は予後不良因子となる可能性が示唆された。今後、症例数を重ね C3d assay のデータと液性拒絶の関係を検討していきたい。

O 1-3

生体肝移植後におけるリンパ球クロスマッチによる DSA モニタリングの有用性

○ 伊藤 誠¹, 加畑 馨¹, 上床 貴代¹, 魚住 諒¹, 林 泰弘¹, 渡邊 千秋¹, 澁谷 齊¹, 後藤 了一², 嶋村 剛³, 清水 力¹

¹ 北海道大学病院検査・輸血部

² 北海道大学病院消化器外科

³ 北海道大学病院臓器移植医療部

【緒言】生体肝移植後に、ドナー HLA 不適合抗原に対して抗 HLA 抗体 (donor specific antibody: DSA) が産生されるとグラフトの予後が不良とされている。移植後に DSA をモニタリングすることで、早期に治療介入が可能となりグラフトの予後が改善されることが期待される。当院では、移植後定期的にリンパ球クロスマッチを実施し、陽性となった場合に、LABScreen Single Antigen (以下 LABScreen) にて DSA の同定を行っている。移植後に実施したリンパ球クロスマッチおよび LABScreen の結果を集計したので報告する。

【対象】2015年4月から2016年6月までにリンパ球クロスマッチおよび LABScreen を実施した生体肝移植後の患者76例を対象とした。

【結果】リンパ球クロスマッチ CDC-T は、全ての症例で陰性であった。CDC-B は、7例 (9%) で陽性であった。FCXM-T は、全ての症例で陰性であった。FCXM-B は、細胞数が少なく未実施の5例を除く71例のうち36例 (51%) で陽性であった。FCXM-B で陽性であった36例のうち12例で LABScreen を実施し、9例 (75%) で HLA class II の DSA が陽性であった。

【課題】リンパ球クロスマッチを実施するにはドナーが来院し採血する必要があるため、ドナーの負担となる。また、移植後のリンパ球クロスマッチおよび LABScreen は保険適用でないため、当院ではリンパ球クロスマッチの検査費用は病院が負担し、LABScreen は患者の自費で行っている。LABScreen は試薬代が高価のため、DSA の同定を行う場合やリンパ球クロスマッチを省略し LABScreen を実施する場合に、検査費用の患者負担が高くなるのが問題となる。

【結語】移植後にリンパ球クロスマッチにより DSA モニタリングを行うには課題があるが、早期に DSA を検出することができるため有用である。

O 1-4

当科の成人生体肝移植における抗 HLA 抗体と血液型適合性に関する考察

○ 溝田 高聖¹, 篠田 昌宏¹, 河地 茂行², 板野 理¹, 尾原 秀明¹, 北郷 実¹, 阿部 雄太¹, 日比 泰造¹, 八木 洋¹, 松原 健太郎¹, 山田 洋平¹, 下島 直樹¹, 星野 健¹, 瀧本 康史¹, 黒田 達夫¹, 北川 雄光¹

¹ 慶應義塾大学医学部外科

² 東京医科大学八王子医療センター外科

【背景】当科では、リンパ球細胞障害試験 (LCT)、ABO 不適合 (ABOI) の結果によって術後門注療法の内容を決定する工夫をしてきた。近年、保険適応外ながら抗 HLA 検査が肝移植の現場にも導入されるようになった。今回、当科で肝移植を施行した症例の術前血清を用いて既存抗体検査 (PRA) を施行し、その臨床的意義を解析した。

【方法】<対象> 成人生体肝移植を施行し術前血清が保存されていた24症例。<検討1> 術前の LCT の結果と PRA の結果の整合性を比較検討した。<検討2> (PRA 陽性 (疑陽性含む), ABOI) = (-, -), (+, -), (-, +), (+, +) の4群の6か月生存率を比較検討した。<測定> LCT (SRL 社) は TW、BW)、BC を測定、2以上を陽性、4以上を強陽性とした。PRA (リプロセル社)、Class I, II を測定した。<当科免疫抑制> 全例で CNI, ステロイド, 代謝拮抗剤の3剤、症例によって PGE1 等の門注、ABOI 例では門注を3剤 (PGE1、FOY、ステロイド)、リツキシマブ投与、脾摘、血漿交換。

【結果】24例中、劇症肝炎1例で LCT が未測定であった。LCT 測定23例中、TW 陽性は6例 (26%)、BW 陽性は12例 (52%)、BC 陽性は19例 (82%) であった。PRA 測定24例中、Class I 陽性は11例 (45%)、Class II 陽性は7例 (29%) であった。TW 陽性例中 PRA Class I, II 陽性はそれぞれ4例 (66%)、2例 (33%)、BW 陽性例中 PRA Class I, II 陽性はそれぞれ6例 (50%)、3例 (25%) であった。TW 強陽性3例では、PRA Class I, II 陽性はそれぞれ3例 (100%)、2例 (66%) であった。(PRA 陽性, ABOI) 別症例数は、(-, -), (+, -), (-, +), (+, +) が 8、11、4、1例で、各群の6か月生存率はそれぞれ 62、81、100、100% であった。

【結語】LCT と PRA の結果には解離があったが、TW 強陽性例は PRA も陽性である可能性が示唆された。当院免疫抑制プロトコール下では、(-, -), (+, -) での成績が (-, +), (+, +) に比し不良であり、(-, -), (+, -) での各種工夫が必要と思われた。

会員研究発表 (口演 2)

O 2-1

肺移植におけるドナー特異的抗体についての検討

○ 陳 豊史¹, 合地 史明¹, 岡部 亮¹, 山岸 弘哉¹,
高萩 亮宏¹, 齊藤 正男¹, 大畑 恵資¹, 濱路 政嗣¹,
土屋 恭子¹, 本山 秀樹¹, 青山 晃博¹, 万木 紀美子²,
菱田 理恵², 前川 平², 伊達 洋至¹

¹ 京都大学医学研究科呼吸器外科

² 京都大学医学部附属病院 輸血細胞治療部

【背景】肺移植における抗体関連拒絶に関する知見は、他の臓器移植に比べ、少ないが、近年、肺移植におけるドナー特異的抗体 (DSA) の重要性が指摘されている。また、本邦の肺移植においては、生体肺移植が行われる割合が海外に比して多いが、生体肺移植と脳死肺移植における DSA の相違点については、これまで検討されていない。

【方法】当施設において2016年6月までに、生体肺移植73例と脳死肺移植72例を施行した。2010年以降、術前並びに術後に LABScreen Mixed (One Lamda 社, USA) を用いて、抗 HLA 抗体のモニタリングを行い、抗 HLA 抗体が検出された際には、LABScreen Single Antigen にて精査した。今回、検出された DSA について、その出現頻度、時期、持続期間、HLA class 等について検討した。

【結果】術前から抗 HLA 抗体のモニタリングを施行されていたのは、生体肺移植59例、脳死肺移植55例であった。肺移植後13例 (11%) に *de novo* DSA を認めた。内訳は、生体肺移植後3例 (5%)、脳死肺移植後10例 (18%) で、脳死肺移植症例のほうが有意に多かった ($p = 0.04$)。また、脳死肺移植症例のほうが、生体肺移植症例よりも早期に DSA が出現した ($p = 0.02$)。生体肺移植症例では、3例全てで、class II (DQ) を両側のドナーに対して認め、class I は認めなかった。一方、脳死肺移植症例では10例中9例で、術後2ヶ月以内に DSA が検出された。9例で class I を認め、4例に class II を認めた。10例中6例で DSA は消失したが、うち1例で術後14か月目に再度検出された。

【結論】生体肺移植と脳死肺移植における DSA は、その出現頻度や時期に相違があった。今後も症例の蓄積を続け、肺移植における DSA の特徴の把握に努める。

O 2-2

腎移植後慢性活動性抗体関連拒絶の検討 ～当科における35例のまとめ～

○ 和田 吉生¹, 深澤 雄一郎², 福澤 信之¹, 原田 浩¹

¹ 市立札幌病院腎臓移植外科

² 市立札幌病院病理診断科

【背景】免疫抑制薬の飛躍的な進歩により、腎移植後の急性拒絶はかなりの割合で制御可能となったが、一方で慢性抗体関連拒絶 (CAABMR) については未だに有効な治療方法が確立されていない。

【目的】当科における CAABMR の現況を分析し、そこに至る要因を検討することで、CAABMR 回避の方法を探る。

【方法】当科でフォローアップしている腎移植レシピエントのうち、2010年1月から2016年6月までの期間で、移植腎生検により採取された病理組織所見から CAABMR と診断された35例を検討した。

【結果】35例の平均年齢は49.3 ± 14.9 歳、男性21例、女性14例であった。3例に他因死を認め (DWFG 2例)、1例が CAABMR により移植腎機能喪失に至っていた。腎移植からCAABMR の診断がつくまでの平均経過月数は 225.9 ± 132.9ヶ月であった。移植前にドナー特異抗体 (performed DSA) を保有していることが判明していた症例は11例 (31.4%) あり、移植後新規の *de novo* DSA 保有が判明した症例は21例 (60%) あった。確認された *de novo* 抗体は総計35あり、class I (HLA-A, B) が8、class II (HLA-DR, DQ) が27であった。*de novo* DSA 産生の原因としては、移植後早期の拒絶反応が2例、服薬アドヒアランス不良が11例、妊娠出産に伴う免疫抑制薬の変更が2例、感染症及びリンパ増殖性疾患による免疫抑制薬の減量・中止が3例、不明が5例であった。

【結語】CAABMR と *de novo* DSA との関連は完全に証明されたものではないが、少なくとも *de novo* DSA 産生の要因としては、術後の重篤な拒絶反応による感作以外に、息薬や免疫抑制薬の減量・中止の影響が大きいことが示唆された。

O 2-3

ABO 血液型不適合腎移植における rituximab の適正使用量とモニタリングの有用性

○ 広瀬 貴行, 岩見 大基, 堀田 記世彦, 佐々木 元, 樋口 はるか, 高田 祐輔, 篠原 信雄

北海道大学大学院 医学研究科 腎泌尿器外科学分野

【背景】ABO 血液型不適合腎移植において rituximab の保険適応が本邦で承認され、375 mg/m² または適宜減量が推奨されているが減量や B細胞除去の指標についての明確な指針はない。今回、ABO 血液型不適合腎移植における rituximab 投与後の CD19 陽性細胞と急性抗体関連型拒絶反応 (AMR) の発症率について検討した。

【対象と方法】2006年2月から2015年12月に ABO 血液型不適合腎移植を当院にて施行した44例 (男性28例、女性16例) を対象とし、後方視的検討を行った。平均年齢は 50.3 ± 15.4歳、平均透析期間は 2.8 ± 3.8年、平均観察期間は 40.2 ± 33.3ヶ月であった。Rituximab は移植2-4週前に投与され (65 - 400 mg/body)、血漿交換、IVIg を脱感作療法として施行された。導入免疫抑制剤は Basiliximab に加え、カルシニューリン阻害剤、ミコフェノール酸モフェチル、ステロイドを使用した。Rituximab 投与後の移植直前リンパ球中 CD19 陽性率 (%CD19) および CD19 陽性細胞数、AMR の発症率について検討した。また、rituximab 投与後移植直前のリンパ球中 CD19 陽性率1.2%以上を高% CD19 群 (9例)、1.2%未満を低%CD19 群 (35例) の2群に分けた。

【結果】AMR と診断された6例の %CD19 は 3.1%であり、AMR を発症しなかったレシピエントの 0.6% に比べて有意に高かった ($P=0.004$)。高%CD19 群において、AMR は 44.4% (4例) に発症し、低%CD19 群でのAMR 発症率 5.7% (2例) に対し、有意に高かった ($P=0.006$)。

【結語】Rituximab 投与後に %CD19 が高値の場合、AMR 発症のリスクとなり得ることが示唆された。

O 3-1

Immuno-complex Capture Fluorescence Analysis (ICFA) の検査方法の改良によるドナー特異的抗体の検出感度について検討

○ 市丸 直嗣¹, 高山 智美², 平瀬 裕美², 久山 芳文², 中澤 成晃³, 角田 洋一³, 阿部 豊文³, 貝森 淳哉¹, 今村 亮一³, 高原 史郎¹

¹ 大阪大学 先端移植基盤医療学

² 大阪府立急性期・総合医療センター 移植支援検査センター

³ 大阪大学 泌尿器科

【背景と目的】ドナー特異的抗体 (donor specific antibody: DSA) は抗体関連型拒絶反応を引き起こす重要な因子である。腎移植患者の約20%に新規ドナー特異的抗体が発現するとされており、それは HLA クラス II 抗原に対する抗体であることが多い。Immuno-complex Capture Fluorescence Analysis (ICFA) 法は臓器移植において組織適合性検査の一つであり、HLA 抗体を特異的に検出できる方法である。しかし一方で HLA クラス II 抗体の検出感度は約57%と低いことがいわれている。本研究では、ICFA 法の検査方法の改良によるクラス II DSA の検出感度について検討した。

【対象と方法】大阪大学で2002年から2010年に施行した生体腎移植患者のうち、クラス II DSA が検出された9例 (13血清) を対象とした。

改良前はドナー血液を100 µl、改良後は500 µl 使用したプロトコールで ICFA 法を実施し、Index 値が2.0 以上を陽性とした。また、それぞれの血清における HLA 抗体検査でのクラス II DSA の蛍光強度の合計と ICFA 法の結果を比較した。

【結果】ICFA 法は、改良前 (陽性)・改良後 (陽性) は3血清、改良前 (陰性)・改良後 (陽性) は1血清、改良前 (陰性)・改良後 (陰性) は9血清であった。改良前後で共に陽性であった場合でも Index 値は改良後の方が高かった。また、改良前は HLA 抗体検査での DSA の蛍光強度の合計が30686以上で ICFA が陽性となり、改良後では19405以上で ICFA が陽性となった。

【結語】ICFA の検査方法の改良により Index 値は高くなり、クラス II DSA の検出感度は向上することがわかった。今後さらに検討数を重ね、クラス II のローカスにより ICFA 法の結果に違いがあるかも含め検討していく必要があると考えられる。

O 3-2

造影超音波を用いた腎臓移植における抗体関連型拒絶反応の評価

○ 會田 直弘¹, 剣持 敬¹, 伊藤 泰平¹, 西川 徹²,
河合 昭浩³, 佐々木 ひと美³, 日下 守³, 星長 清隆³

¹ 藤田保健衛生大学医学部移植・再生医学

² 藤田保健衛生大学医学部肝胆膵内科

³ 藤田保健衛生大学医学部腎泌尿器外科

【はじめに】腎臓移植後の拒絶反応は組織診断によりなされるが、レシピエントの状態（抗血小板薬内服、肥満）により生検が困難な場合や、標本作成、診断までに時間を要するため、臨床診断で治療を行わざるを得ないことを経験する。腎臓移植における抗体関連型拒絶反応（AMR）は血管内皮細胞傷害が主であり、その結果血管抵抗は増大する。我々は血管抵抗増大による血流の変化に着目し、造影超音波による抗体関連型拒絶反応の評価を試みている。

【方法】当科における腎移植後 AMR 3例に対し発症時と治療後に造影超音波を施行し、その所見と病理組織像、臨床経過を検討した。

【結果】発症時の造影超音波所見は、腎 AMR 3例のうち1例は皮質の造影欠損を認め、2例は皮質の造影遅延を認めた。また、造影遅延を示した2例のうち1例は造影剤が to and fro movement を呈していた。病理組織所見では、3例ともに AMR type 2 であったが、造影欠損例では糸球体炎、傍尿細管毛細血管炎に加え糸球体係蹄内への広範なフィブリン血栓形成を認めていた。3例のうち to and fro を呈さない造影遅延例は Rituximab の投与により治癒したが、to and fro 例および造影欠損例は Rituximab に加え血漿交換を施行した。3例のうち造影欠損例は治療後も造影欠損を呈しており、AMR により機能廃絶した。治癒した 2例の治療後の造影超音波は、いずれも造影遅延は改善した。

【結語】造影超音波により抗体関連型拒絶反応の評価が可能であった。また、その程度は拒絶反応の程度を反映しており、治療方針の決定に有用である。

O 3-3

ヒト末梢 B 細胞培養による DSA 検出系の確立

野田 貴幸¹, ○ 岩崎 研太², 三輪 祐子², 相原 祐子²,
河野 あゆみ², 小林 孝彰³

¹ 愛知医科大学薬剤部

² 愛知医科大学腎疾患・移植免疫学寄附講座

³ 愛知医科大学腎移植外科

【背景】ドナー HLA に対する抗体（donor Specific Antibody: DSA）は拒絶反応の主要原因である。近年の HLA 抗体検出法の進歩により、患者血清から HLA 抗体を検出できるようになり、より安全な移植が可能となっている。一方で血清中 DSA が測定されないまま抗体関連型拒絶反応が進行し、グラフト廃絶となる症例がある。我々は DSA を産生できる前駆 B 細胞がレシピエント体内に存在し、活性化することにより抗体産生されると考え、その培養系の確立を目指した。

【方法】患者末梢血より、PBMC/CD19+ B-cell を分離精製した。B 細胞培養の際は、B 細胞除去した PBMC に Radiation を当てたものと共培養も行った。刺激剤には IL-2/R-848 を用いた。培養上清中の IgG 量は ELISA で、DSA 測定は FlowPRA と Single Antigen Beads (SAB) により測定した。

【結果】患者末梢血より得られた PBMC、B 細胞—positive selection、B細胞—negative selection を培養したところ、全ての培養系で CD38++IgD- の細胞を得た。培養上清中の IgG 抗体量は、B 細胞—negative fraction > B 細胞—positive fraction > PBMC の順であった。FlowPRA は全てのサンプルで negative であったが、SAB にて MFI は 1,000付近と非常に低かったが検出できる患者もいた。

【考察】DSA を産生する B 細胞、もしくはその前駆細胞（memory B 細胞）が末梢血に存在するのかわについては未だ不明である。本研究では DSA 陽性患者末梢血を用いた B 細胞培養系にて、血清中に存在する HLA 抗体特異性パターンと同一の抗体検出が可能であった。さらに、DSA に関しては血清中よりも培養上清の方が高い値を示したことから、DSA のグラフトへの吸着が示唆された。血清と培養上清では、結果が解離する場合もあり、さらなる検討を必要とする。

会員研究発表 (口演 4)

○ 4-1

生体肝移植症例における KIR-HLA 遺伝子多型の影響

○ 栗田 絵美¹, 矢野 琢也², 谷峰 直樹², 平岡 朝子¹,
河野 真由¹, 野間 慎尋¹, 田中 由加², 藤井 輝久³,
大段 秀樹²

¹ 広島大学病院診療支援部遺伝子・細胞療法部門

² 広島大学病院消化器・移植外科

³ 広島大学病院輸血部

【目的】NK 細胞は自己の HLA を認識する抑制性 Killer immunoglobulin-like receptors (KIRs) の表出により、潜在的活性強化を受ける「License」機構を備えている。我々は肝細胞癌に対する初回肝切除症例の KIR-HLA 遺伝子多型解析において、License に関わる遺伝的経路を多く有する症例の肝細胞癌再発予後が良好であることを報告した。肝移植術後は免疫抑制剤により獲得免疫が強く抑制されることから、NK 細胞の生体防御における重要性が予想される。当施設では肝細胞癌合併症例に対しドナー由来活性化 NK 細胞を用いた養子免疫細胞療法を行い一定の成績を挙げており、細胞療法施行群 (NK 群)、非施行群 (非 NK 群) について生体肝移植肝細胞癌合併症例の KIR-HLA 遺伝多型の臨床的意義を解析した。

【方法】当科にて生体肝移植を施行し、レシピエント、ドナーともに遺伝子解析が可能であった NK 群35例、非 NK 群41例を対象とした。KIR、HLA 遺伝子タイピングはそれぞれ rSSO-PCR 法を用いた Luminex 解析にて行った。

【結果・考察】NK 群、非 NK 群いずれにおいても肝移植後肝細胞癌再発に対し License 機構を介すると考えられる KIR-HLA 遺伝子多型の影響は見いだせなかった。一方、当院の再発危険 (術後病理学的ミラノ基準外もしくは脈管侵襲陽性) 症例において、ドナー細胞がレシピエント HLA から抑制を受けない組み合わせ (Receptor-Ligand mismatch) が多い症例で再発が少ない傾向を認めた。(mismatch数 1 で 40% (2/5)、2で 28.6% (4/14)、3で 0% (0/1)) この現象は非 NK 群では認められなかった。

本研究により KIR-HLA 遺伝子型を考慮することで NK 細胞養子免疫細胞療法を強化できる可能性が示唆されたが、今後更なる検証が必要である。

○ 4-2

ドナータイプ赤血球処理にて陰性化した T リンパ球クロスマッチ偽陽性の2例

○ 岩見 大基¹, 伊藤 誠², 堀田 記世彦¹, 佐々木 元¹,
広瀬 貴行¹, 樋口 はるか¹, 高田 祐輔¹, 篠原 信雄¹

¹ 北海道大学大学院医学研究科腎泌尿器外科学

² 北海道大学病院 輸血・検査部

【症例】症例は2例とも血液型 O 型の男性で、B 型の妻からの血液型不適合生体腎移植を行った。移植時年齢はそれぞれ 59歳、53歳であった。治療前抗 B 抗体価はそれぞれ IgG/IgM で64倍/8倍、32倍/8倍で、Flow T cell crossmatch (FTXM) が2例とも再現性を持って陽性であった (CDC-XM はともに陰性)。LABScreen で抗 HLA 抗体を検索したが、症例1は class I/II とも陰性、症例2は class II の DP3 に対する抗体が MFI = 1469 と陽性であるのみであった (HLA-DP のタイピングは未施行)。症例2については自己 T リンパ球との FTXM も行ったが陰性で自己抗体は否定的であった。そこで、それぞれ B 型赤血球とレシピエント血清を incubation したあとに FTXM を再検したところ、45.9% → 7.5%、32.7% → 0.0%と2例とも陰性化した。以上より2例ともドナー特異的抗 HLA 抗体は存在しないと判断し、当科血液型不適合生体腎移植前の減感作プロトコルに従って 200 mg/body のリツキシマブ投与および4-6週間の免疫抑制剤内服、そして血漿交換による抗 B 抗体除去を行い生体腎移植を施行した。症例2は急性抗体関連型拒絶反応を発症することなく経過している。症例1については移植翌日に抗 B 抗体によると思われる急性抗体関連型拒絶反応を発症するもステロイドパルス療法および血漿交換により鎮静化し、現在経過観察中である。

【結語】ドナータイプ赤血球処理にて陰性化した T リンパ球クロスマッチ偽陽性の2例を経験した。T リンパ球上に血液型B抗原が発現しているレシピエント血清中の抗 B 抗体が反応して FTXM が陽性化した可能性が考えられた。文献的考察を加えて報告する。

会員研究発表 (口演 5)

O 4-3

血液混合キメリズムにより誘導された免疫寛容のメカニズム解析

○ 堀田 記世彦, 青山 晃博, 大浦 哲, 山田 洋平, 頓所 展, James Allan, Joren C. Madsen, A. Benedict Cosimi, Gilles Benichou, 河合 達郎

マサチューセッツ総合病院 Center for Transplantation Science

【背景】我々は霊長類において血液混合キメリズムを誘導する事により同種移植片の免疫寛容の誘導に成功した。これらは一時的なキメラの誘導で免疫寛容が達成できたため、末梢性寛容が関与していると思われるがその機序は明らかではない。

【方法】同一ドナーからの臓器移植と骨髄移植を施行する mixed chimerism (MC) プロトコールにて免疫寛容を獲得したカニクイザル9例 (TOL 群: 腎7、肺2) と同プロトコールにて急性拒絶反応により graft loss となった8例 (AR 群: 腎5、心3) を対象とし、CFSE/MLR assay を用いて T 細胞の反応を検討した。

【結果】AR 群では著明なドナーに対する CD8 T 細胞の反応が認められたのに対し、TOL 群では有意に抑制されていた。一方、CD4 の反応は TOL 群、AR 群共に認められた。TOL 群ではこの増殖した CD4 T 細胞の大部分は制御性 T 細胞 (Treg) であるのに対して AR 群では Treg の増殖は認められなかった。また、TOL 群で認められたドナー刺激による Treg の増殖は 3rd party 刺激による増殖と比べ有意に高く、ドナー刺激特異的な反応であった。さらにこの Treg の CD4+CD25-FOXP3- の Non-Treg 由来であり、誘導性 Treg (iTreg) であった。

【結語】MC により誘導された免疫寛容にはドナー刺激特異的に増殖する iTreg が関与する。

O 5-1

サイトメガロウイルス反応性 T 細胞レパトワ形成に与える HLA-A*02 の影響の次世代シーケンサーを用いた網羅的解析

○ 美山 貴彦¹, 田中 清人², 柴田 真志², 川瀬 孝和¹, 樗木 鍊², 坂本 葵², 北浦 一孝³, 大島 久美¹, 浜名 洋⁴, 岸 裕幸⁴, 葛島 清隆⁵, 田中 秀則⁶, 鈴木 隆二⁷, 一戸 辰夫¹

¹ 広島大学原医研血液・腫瘍内科

² 広島大学医学部医学科

³ レパトア・ジェネシス株式会社

⁴ 富山大学免疫学

⁵ 愛知県がんセンター研究所腫瘍免疫

⁶ 公益財団法人 HLA 研究所

⁷ 国立病院機構相模原病院

【背景・目的】特定の抗原に反応する T 細胞受容体 (TCR) レパトワの多様性は抗原エピトープの免疫原性と HLA 拘束性により規定されていると考えられる。今回、我々は全主要人種の約 20% が有する HLA-A*02 に着目して、HLA-A*02 陽性者と陰性者の間におけるサイトメガロウイルス (CMV) pp65 抗原反応性 TCR のレパトワの多様性を次世代シーケンサーを用いた網羅的解析によって比較検討した。

【方法】4 名の CMV 既感染健康者ドナー (HLA-A*02:01/*02:06 陽性者 2 名、HLA-A*02 陰性者 2 名) から末梢血 CD8+ T 細胞を分離し、CMV pp65 抗原の合成タンパク (pp65) あるいは pp65 由来 HLA-A*02 拘束性エピトープペプチドである NLVPMVATV (NLV) で刺激を行い、pp65 反応性 T 細胞をインターフェロン γ 染色を用いてセルソーターで分離した。分離した T 細胞の TRB 遺伝子配列を次世代シーケンサーを用いて網羅的に解析し、TCR β 鎖の多様性を Simpson's diversity index (SDI) を用いて算出した。

【結果】CMV pp65 に反応する TCR の TRB クロノタイプは HLA-A*02 陰性ドナーではユニークリード数 34308, 31455 と多様性が高く (SDI = 0.98, 0.98)、HLA-A*02 陽性ドナーではユニークリード数も 15482, 19915 と少なく多様性が減少していた (SDI = 0.78, 0.82)。HLA-A*02 陽性ドナーにおける pp65 反応性 T 細胞の上位クローンは NLV 反応性 T 細胞の上位クローンと一致していた。

【考察】CMV pp65 抗原反応性 T 細胞の多様性は HLA-A*02 陽性者と陰性者の間で異なっていた。特に HLA-A*02 陽性者では NLV エピトープのもつ強い免疫原性が、TCR レパトワに偏りをもたらししていることが推測された。

O 5-2

Heterogenous expression of HLA class I-specific inhibitory receptors generates personalized repertoires of liver NK cells displaying unique features of licensing

Shao Zhe¹, Kang Hoe Lee², Antonio Bertolotti¹,
八幡 信代³, ○ 八幡 真人^{1,4}

¹ Singapore Institute for Clinical Sciences, Singapore

² Asian Center for Liver Diseases and Transplantation, Gleneagles Hospital,

³ Singapore Eye Research Institute, Duke-NUS Graduate Medical School

⁴ シンガポール国立大学医学部小児科

【Objective】

The missing-self response triggered by downregulation of MHC class I is a unique immunological feature of NK cells that is programmed during cellular maturation. The liver is enriched in cells of innate immunity, including natural killer (NK) cells. In this ongoing study, we have characterized the phenotypes and functional responses of human hepatic NK cell subpopulations.

【Methods】

Mononuclear cells were isolated by density separation from the perfusates of liver grafts prior to organ transplant. Using high-dimensional flow cytometry, we characterized the phenotypes of HLA class I-specific inhibitory NK cell receptors (KIR and NKG2A), and activating NK cell receptors simultaneously within the liver NK cell population. The strength of missing-self responses was quantified by intracellular staining for interferon gamma in co-incubation experiments with HLA-deficient cell lines. NK cell responses were also measured by stimulation with phorbol 12-myristate 13-acetate and ionomycin.

【Results and discussion】

Based on the expression profiles of KIR2DL1, KIR2DL3, KIR3DL1 and NKG2A, repertoires of NK cells were identified in the samples, inferring that human hepatic NK cells are highly heterogenous and contain cellular subsets that differ in their specificity in HLA class I recognition. Importantly, the degree of NK cell licensing tended to be low, likely due to the HLA class I-expression profile in the liver microenvironment.

O 5-3

ヒト HLA-A24 リガンドーム解析からみた MHC 抗原プロセッシング

○ 時田 芹奈, 金関 貴幸, 鳥越 俊彦

札幌医科大学病理学第一講座

【目的】 CD8+ T リンパ球 (CTL) は標的細胞表面の MHC クラス I 分子と提示されるペプチドの複合体 (pMHC I) を認識する。従って、多様なペプチドにより構成される細胞表面の pMHC I レパートリー組成はその細胞に対する CTL 免疫応答を決定する極めて重要な因子である。本研究では、HLA-A24 リガンドームを網羅的に同定することで腫瘍・非腫瘍細胞に提示される抗原リストを作成し、さらにこれらの特徴に基づき MHC クラス I 抗原プロセッシングのメカニズムをレトロスペクティブに考察する。

【方法】 ヒト健常人 PBMC およびリンパ腫細胞株のライセートから、HLA-A24 抗体 (C7709A2) または汎 HLA クラス I 抗体 (W6/32) を用い、ペプチドと HLA 複合体を免疫沈降した。つづいて HLA から解離したペプチドを全て LC-MS/MS 解析し、既知のタンパクデータベース照合により配列同定した。

【結果・考察】 得られた HLA-A24 ペプチド群間では高い確率でアンカー配列 (P2 の Tyr および PΩ の Phe, Leu, Iso) が保存されており、使用した抗体の特異性および LC-MS/MS による検出精度が確認できた。親タンパク遺伝子の GO タームクラスタリング解析では、細胞質局在から機能まで幅広い分布が認められ、同時に比較的産生量の多い分子群がペプチドソースとなる傾向が認められた。また興味深いことに、親タンパクのアミノ酸長に関わらず 1 タンパクから 1 ペプチドがつくられる傾向が認められた。これは膨大な数の翻訳タンパクを限られた MHC に効率よく提示する、抗原プロセッシングのメカニズムを反映している可能性がある。

会員研究発表 (口演 6)

O 6-1

HLA 半合致造血細胞移植後再発症例における HLA typingを用いた白血病細胞の不適合HLA欠失の検討

○ 小野 智¹, 皆川 敬治¹, 小野 貴子¹, 鈴木 裕恵¹, 渡邊 万央¹, 川畑 綱代¹, 安田 広康¹, 池田 和彦¹, 高橋 信久², 大原 喜裕², 小林 正悟², 赤井畑 美津子², 望月 一弘², 伊藤 正樹², 佐野 秀樹², 菊田 敦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 小児腫瘍内科

【背景】HLA 半合致造血細胞移植 (ハプロ移植) は、再発や治療抵抗性、予後不良因子を認める造血器腫瘍症例において、ドナーからみて不適合となる HLA を標的とした強力な抗白血病 (GVL : graft versus leukemia) 効果を期待し実施されている。しかし、ハプロ移植後再発を認めた症例の一部では、白血病細胞が不適合 HLA を欠失していたとの報告がある (Vago L, et al. N Engl J Med 2009; 361: 478)。

【対象・方法】2006年12月から2015年11月に当院小児腫瘍内科にてハプロ移植を実施し、その後再発を認めた6症例 [急性骨髄性白血病 (AML):1, 急性リンパ性白血病 (ALL):3, Myeloid/NK 前駆細胞性急性白血病 (M/NK-AL):2] を対象とした。再発時の白血病細胞を含む末梢血、骨髓液、腫瘍組織由来 DNA を用いて HLA typing (MBL ジェノサーチ HLA) を実施した。解析ソフト (MBL UniMAG) にてドナーからみて不適合となる HLA と特異的に反応する蛍光ビーズの反応性より欠失の有無を調べた。

【結果】再発を認めた6症例中2症例 (AML:1, M/NK-AL:1) にてドナーからみて不適合となる HLA の欠失を腫瘍細胞内に認めた。不適合 HLA の欠失を認めた2症例は、再移植を実施し、いずれも生着、完全寛解が得られた。

【考察】ハプロ移植後再発を認めた2症例では、白血病細胞は HLA 遺伝子が存在する6番染色体短腕における後天的な片親性ダイソミー (acquired uniparental disomy) によってドナーからみて不適合となる HLA haplotype を消失、ドナーの GVL 反応による免疫学的ストレスから escape し、これにより再発が生じたと考えられた。再発機序が白血病細胞の後天性片親性ダイソミーによる場合、同一ドナーによる GVL 効果は期待できないと予想される。したがって、ハプロ移植後の再発症例では、その後の治療方針や再移植に向けたドナー選択において不適合 HLA 欠失の有無を院内にて迅速に評価できることは有用である。

O 6-2

急性 GVHD 発症に関与する系統樹に基づく HLA-DP2/DP5 group の同定と HLA-DPB1 T-cell-epitope matching との関連

○ 森島 聡子¹, 椎名 隆², 小川 誠司³, 鈴木 進悟², 柏瀬 貢一⁴, 東 史啓⁴, 屋部 登志雄⁴, 佐治 博夫⁵, 笹月 健彦⁶, 森島 泰雄⁷

¹ 琉球大学医学研究科内分泌代謝・血液・膠原病内科学講座

² 東海大学医学部基礎医学系分子生命科学, ³ 京都大学腫瘍生物学講座, ⁴ 日本赤十字社関東甲信越ブロック血液センター, ⁵ 公益財団法人 HLA 研究所, ⁶ 九州大学高等研究院,

⁷ 愛知県がんセンター研究所疫学・予防部

【背景】非血縁造血細胞移植において、患者とドナーの HLA-DPB1 の T 細胞エピトープ (TCE) の組合せを permissive mismatch (PM) と non-permissive mismatch (non-PM) に分けるアルゴリズム、HLA-DP 分子の発現と関連する HLA-DPB1 の 3'UTR の多型 (rs9277534) との関連が報告されている。HLA-DP は、結晶構造解析と系統樹より HLA-DP5 と -DP2 グループの 2つの DP family に分かれることが報告されている。【方法】18種類の HLA-DPB1 アリルを含む 46人の健康人検体を用い、第4区域までのタイピングを次世代シーケンサーで施行。系統樹を同義置換の違いに基づいて neighbor-joining 法で作成。ゲノムワイド関連解析が行われた非血縁骨髄移植 (UR-BMT) 1589 ペアで HLA 領域の multi-SNP 解析を施行。HLA-A, -B, -C, -DRB1, -DQB1 が適合し、HLA-DPB1 が1座適合で1座は GVH 方向に不適合の UR-BMT1286 ペアで、系統樹で分けた HLA-DP グループが急性 aGVHD に及ぼす影響を、competing risk regression model で解析。

【結果】Exon 3 から 3'UTR の系統樹で、HLA-DPB1 は 2つのグループに分かれ、既報告の HLA-DP2, -DP5 グループと一致した。一方、exon 2 のみで作成した系統樹は、exon 3 から 3'UTR の系統樹のグループとは完全に一致はしなかった。多数例の multi-SNP 解析で、各 HLA-DP グループは intron 2 から 3'UTR までグループ特異的な配列を有した。HLA-DPB1 rs9277534 の低発現アリル A は HLA-DP2、高発現アリル G は -DP5 グループと一致した。患者不適合 HLA-DPB1 (Pt-DP) が HLA-DP5 グループは、-DP2 グループと比べて急性 GVHD 2-4 度のリスクは有意に高かった。Pt-DP と TCE アルゴリズムの組合せで、Pt-DP が DP2/PM と比較して DP2/non-PM, DP5/PM, DP5/non-PM は有意に急性 GVHD のリスクが高かった。

【考察】HLA-DP2/DP5 group はペプチド結合部位以外の領域、TCE のアルゴリズムはペプチド結合部位を反映しており、各々異なるメカニズムで急性 GVHD に影響していると考えられた。

O 6-3

少量 ATG を用いた HLA 一致末梢血幹細胞移植における GVHD 予防法

○ 白鳥 聡一, 小杉 瑞葉, 岡田 耕平, 後藤 秀樹, 杉田 純一, 小野澤 真弘, 加畑 馨, 藤本 勝也, 橋本 大吾, 遠藤 智之, 近藤 健, 豊嶋 崇徳

北海道大学大学院医学研究科血液内科学分野

【目的】HLA 一致血縁者末梢血幹細胞を用いた同種造血幹細胞移植は、現状で第一に選択すべき移植法であるにも関わらず、HLA 一致血縁者骨髄移植と比較し、移植片対宿主病 (GVHD) に伴う非再発死亡が有意に増加すると報告されている。また 2010年より骨髄バンクにて非血縁者末梢血幹細胞移植の運用が開始され、末梢血幹細胞移植における GVHD 予防法のアップグレードが望まれている現状にある。

近年海外より、抗胸腺ヒト免疫グロブリン (ATG) の著明な慢性GVHD 抑制効果が報告されたが、本邦における ATG の至適投与量やタイミングは確立されていない。

【方法】当科にて施行された HLA8/8 一致末梢血幹細胞移植において、標準的 GVHD 予防法に加え、ATG (サイモグロブリン®) 2 mg/kg (day-2, -1: 1 mg/kg) が投与された症例を後方視的に解析した。

【結果、考察】2013年以降、当科にて8症例で上記移植が施行された。生着は全例で得られ、Grade III-IV の急性GVHD、Severe の慢性 GVHD、および移植後リンパ増殖性疾患はいずれも認められなかった。再発は3例で認められ、再発後はいずれの症例も2回目の同種移植が施行され、うち2例で生存が得られている。また移植後の T 細胞の動態も解析可能症例において検討したところ、同時期に施行された ATG 非投与例と比較して CD4 陽性 T 細胞、CD8 陽性 T 細胞共に一定の抑制効果が確認された。

以上より、HLA8/8 一致末梢血幹細胞移植に対する少量 ATG の追加は、GVHD の十分な抑制効果が得られる可能性が示唆された。現在、北日本血液研究会での pilot study を経て、Japan Study Group for Cell Therapy and Transplantation 研究会主導の多施設共同第 II 相試験において、その有効性が検証されている。

O 6-4

日本人集団から検出される HLA-DP 抗体特異性の特徴

○ 中島 文明, 清水 まり恵, 鎌田 裕美, 安藤 萌, 内田 みゆき, 柴 雅之, 永井 正, 佐竹 正博

日本赤十字社血液事業本部中央血液研究所

【目的】HLA-DP に対する抗体は、細胞を使用する測定では、他ローカスの抗体特異性にマスクされ実態が掴めていなかった。近年、HLA 単一抗原によるソリッド・ベースの試薬が普及し、明確な DP 抗体特異性が検出できるようになった。これらの特異性に、一体どのような傾向があるか十分に把握されていない。女性健常者から検出された HLA 抗体を対象に DP 抗体の特異性分類、補体結合性、細胞との反応性について調べ、造血幹細胞ミスマッチ移植に役立つ情報の蓄積を目的とした。

【方法】LCT 法で収集した女性健常者由来の HLA 抗血清 158本を対象に、LABScreen Single Antigen (LS-SA) で特異性解析し、One Lambda 判定ソフトのエピトープグループ (4001~4005) と照合した。補体結合性は C1q Screen、細胞との反応確認は無作為抽出の健常者血液を用いフローサイトメトリーとICFA 法で測定した。

【結果】LS-SA の補正蛍光値 (Baseline) で5,000以上の強度を示した DP 特異性は16例であった。一部重複するが、グループ4001 (DP1, 3, 5, 9, 10, 11, 13, 14, 17, 19) に属する特異性が8例、グループ外 (DP3, 6, 9, 14, 17, 20) の特異性が7例、DP5 単独が2例、グループ4003 (DP2, 4, 10) が1例、DPA1*02 に対する特異性が1例あった。これらの一部で、補体結合性と細胞との反応が認められた。

【考察】日本人集団の HLA-DP 遺伝子頻度は、DP5、DP2、DP4 の順に約40%、30%、10%の分布であり、RNA 発現解析では DP9, 3, 5, 13, 14, 2, 4 の順に高いとされる (東海大学、権名ら)。今回の特異性分類は、概ね、頻度と発現量に依存した結果と考えられ、グループ外7例の特異性は日本人集団特有の傾向かもしれない。造血細胞移植では、アレル特異的な関連解析により GVHD 発症、生存率への解明が進みつつある。一方、HLA ミスマッチ移植において、抗体が移植に影響を及ぼす要素は、特異性と頻度の関係、さらに抗体量と結合能が重要であり、今回の解析は役立つ情報になりうると考える。

会員研究発表 (口演 7)

O 7-1**プロテアソームと CD8+ T 細胞レパトアの形成**

○ 外丸 詩野¹, 石津 明洋², 宮島 祥太¹, 木内 静香¹,
笠原 正典¹

¹ 北海道大学大学院医学研究科 分子病理学分野

² 北海道大学大学院保健科学研究科 病態解析学分野

プロテアソームの酵素活性サブユニットのうち $\beta 5$ ファミリーはキモトリプシン様の活性を有し、MHC class I 分子に結合するペプチド産生に重要である。 $\beta 5$ ファミリーには体細胞に広く発現する構成型 $\beta 5$ 、リンパ組織に発現する免疫型 $\beta 5i$ 、胸腺皮質に発現する $\beta 5t$ が存在し、特に胸腺における CD8+ T 細胞の選択には、皮質上皮細胞に発現する $\beta 5t$ が正の選択に、髄質上皮細胞に発現する $\beta 5i$ が負の選択に働いていると考えられているが、胸腺選択の詳細なメカニズムには不明な点が多い。本研究では皮質と髄質で重複する $\beta 5$ サブユニットを発現する複数系統の遺伝子改変マウスを作製し、CD8+ T 細胞の分化を検討した。その結果、皮質と髄質で $\beta 5$ サブユニットを重複して発現しているマウスでは CD8+ T 細胞の減少、CD8+ T 細胞の TCR β 発現の低下及び TCR レパトアの偏りを認めた。 $\beta 5t$ を発現しない系統では正の選択の異常を認めたのに対し、 $\beta 5t$ を重複する系統では正の選択に異常は認めなかったが、異常な負の選択が生じている可能性が考えられた。以上から、胸腺選択では $\beta 5t$ によって産生されたペプチドの提示が重要であり、さらに生理的な $\beta 5$ ファミリーの局在が CD8+ T 細胞の分化・成熟に重要であることが示唆された。

O 7-2**HLA クラス I 認識受容体群 LILR の新展開****- 病原微生物によって壊された抗体を認識する生体防御機構 -**

○ 平安 恒幸¹, 齋藤 史路², 末永 忠広^{1,2}, 信田 京子¹,
荒瀬 規子^{2,3}, 及川 敬太⁴, 山岡 俊文³, 室田 浩之³,
知花 博治⁵, 中川 一路⁶, 久堀 智子⁷, 永井 宏樹⁷,
中丸 裕爾⁸, 片山 一朗³, Marco Colonna⁹, 荒瀬 尚^{1,2}

¹ 大阪大学免疫学フロンティア研究センター免疫化学研究室

² 大阪大学微生物病研究所免疫化学分野

³ 大阪大学大学院医学系研究科皮膚科学講座

⁴ 天使病院耳鼻咽喉科

⁵ 千葉大学真菌医学研究センター

⁶ 京都大学大学院医学研究科微生物感染症学分野

⁷ 大阪大学微生物病研究所感染症学・免疫学融合研究グループ

⁸ 北海道大学大学院医学研究科耳鼻咽喉科・頭頸部外科分野

⁹ ワシントン大学医学部

【目的】Leukocyte immunoglobulin-like receptor (LILR) は、HLA クラス I 認識受容体群の一つであり、構造的に HLA クラス I を認識すると考えられているのは LILRB1, LILRB2, LILRA1, LILRA2, LILRA3 の 5 種類である。しかしながら、これまでに LILRA2 だけが HLA クラス I を認識しないことが実験的に確認されている。そこで、本研究では、LILRA2 の non-HLA リガンド探索を行い、LILRA2 の機能解明を行った。

【方法】様々なヒト細胞株や病原微生物感染細胞に対する LILRA2 の Fc 融合タンパク質の結合性をフローサイトメトリーによって解析した。免疫沈降および質量分析によってリガンドを同定した。

【結果・考察】*Mycoplasma hyorhinis* 感染ヒト B細胞株に LILRA2 が結合することが見出された。リガンドを同定したところ、LILRA2 は予想外なことに *M. hyorhinis* のプロテアーゼによって切断された抗体を認識することが判明した。*M. hyorhinis* 以外では *Legionella pneumophila* や *Candida albicans* 等もプロテアーゼで抗体を切断することが明らかとなった。さらに、壊れた抗体で LILRA2 を刺激すると単球に感染した *L. pneumophila* の増殖が阻害された。また重要なことに、中耳炎、炎症性粉瘤、蜂窩織炎等のヒトの細菌感染局所では抗体が切断されており、これら壊れた抗体は LILRA2 発現細胞を活性化させるということが明らかとなった。以上のことから、病原微生物は抗体を切断・分解し免疫から逃れる機構を獲得した一方で、宿主の LILRA2 はこの病原微生物の免疫逃避機構を検出することで生体防御し、病原微生物に対抗していることが考えられる。

07-3

大腸上皮細胞の小胞体ストレスが HLA-DR4 トランスジェニックマウスのホモ接合体に発症する大腸炎の病因である

○ 入江 厚¹, 今村 隆寿², 道端 弥生¹, 久保 多津子², 竹田 直樹³, 澁谷 功⁴, 十河 真司⁴, 荒木 喜美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 熊本大学大学院生命科学研究部分子病理学分野

³ 熊本大学生命資源研究支援センター疾患モデル分野

⁴ 大塚製薬微生物研究所

【目的】我々が作製した HLA-DR4 (*HLA-DRA/HLA-DRB1**04:05) トランスジェニックマウス (DR4tgm) は、ヘテロ接合体は正常であるのに対し、ホモ接合体は重篤な大腸炎を発症して生後 5~6 月で死亡する。本研究はこのホモ接合体 DR4tgm (ホモDR4tgm) の病態を解析し、HLA-DR4 の発現との因果関係を明らかにすることを目的とした。

【方法】病理組織学的な解析により、ホモ DR4tgm の大腸上皮細胞 (colonic epithelial cell, CEC) には抗 HLA-DR 抗体の強い染色が認められ、粘液の産生も著減していた。このことから、HLA-DR4 の過剰な発現が CEC に小胞体ストレスを与え、大腸炎に至るのではないかと考えた。実際、小胞体ストレスマーカーである BiP の抗体を用いたウエスタンブロットから、HLA-DR4 と共に BiP の発現がホモ DR4tgm CEC に認められた。そこで小胞体ストレスを緩和する分子シャペロンのタウロウルソデオキシコール酸 (TUDCA) をホモ DR4tgm に飲水投与し、経口投与 FITC-dextran の血中移行と CEC の HLA-DR4 の発現量を調べた。さらに大腸炎を発症するホモ DR4tgm の CEC が、粘膜固有層 CD4⁺T 細胞を活性化するか否か、ELISPOT 法により解析した。

【結果と考察】TUDCA を飲水投与したホモ DR4tgm では、非投与群と比較して FITC-dextran の血中移行が有意に減少し、CEC における HLA-DR4 の発現量も著減し、投与群の脱肛を呈する頻度は非投与群と比較して低かった。したがって HLA-DR4 の過剰発現による CEC の小胞体ストレスが、粘液産生を減少させ、腸管バリア機能を低下させることにより大腸炎発症に関与する可能性が示唆された。これと符合して、大腸炎未発症ホモ DR4tgm CEC では HLA-DR4 の発現は見られず、また CIITA ノックアウト背景のホモ DR4tgm では大腸炎の発症は認められなかった。いっぽう ELISPOT 解析から、ホモ DR4tgm CEC による粘膜固有層 CD4⁺T 細胞の活性化は見られず、これらの細胞の相互作用は炎症の直接の原因ではないと思われた。

07-4

改良 ELISA 法による体外受精卵培養上清および妊婦血漿等体液中の HLA-G の測定とその意義

○ 王寺-下嶋 典子¹, Daniel E Geraghty², 石谷 昭子³, 伊藤 利洋¹

¹ 奈良県立医科大学免疫学講座

² Fred Hutchinson Cancer Research Center

³ 奈良県立医科大学 法医学教室

【目的】HLA-G は alternative splicing により多くのアイソフォームを産生している。HLA-G は正常組織においては胎盤トロホプラストに強く発現し、セミアログラフトである胎児を母体免疫から保護していると考えられているが、これ以外に体外受精卵培養上清、卵胞液にも存在し着床率を上げるとする報告や、妊婦末梢血中にも存在するという報告が見られる。しかし、卵胞液、血漿等、体液における HLA-G の存在については未だ結論がでておらず、妊婦体内において HLA-G がどのように母体免疫寛容に寄与しているのかも明らかになっていない。本研究ではこれを検証するため、我々が開発した ELISA 法を用いて、これら体液における HLA-G を測定した。

【方法】従来の方法では体液中の成分が非特異的な反応を起こしやすいのではないかと考え、サンプルを加熱処理し、変性 HLA-G と反応する2種の抗 HLA-G 抗体、MEM-G/1、4H84 を用いた ELISA 系を確立した。この方法を用いて妊婦末梢血49例、体外受精卵培養上清75例、卵胞液16例、羊水75例、胎盤間腔液24例中の HLA-G 抗原を測定した。

【結果】羊水、胎盤絨毛間腔液中には HLA-G がそれぞれ 0.89 ng/ml ~ 24.1 ng/ml、および 4.67 ng/ml ~ 440.2 ng/ml 存在した。しかし、血漿、体外受精卵培養上清、卵胞液中には HLA-G は検出限界以下 (< 1.5 ng/ml) であった。

【考察】従来の市販の ELISA キットを使用した結果では非特異的な反応により血漿、体外受精卵培養上清、卵胞液中の HLA-G は 10 ~ 20 ng/ml と報告されており、我々の今回の結果とは異なる。我々の結果から HLA-G は妊婦血漿、体外受精卵培養上清、卵胞液中には存在しないか、既報よりも非常に低いレベルであると考えられ、HLA-G の機能は、着床後の胎盤脱落膜に限局されていることが示唆された。

会員研究発表 (口演 8)

08-1

日本在来牛と黒毛和種のウシ MHC 領域のリシークエンスによる比較解析

○ 竹嶋 伸之輔¹, 細道 一善², 万年 英之³, 国枝 哲夫⁴, 印牧 美佐夫⁵, 下桐 猛⁶, 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 金沢大学医薬保健研究域革新ゲノム情報学

³ 神戸大学農学部 動物遺伝育種学

⁴ 岡山大学環境生命科学研究所動物遺伝学

⁵ 家畜学研究所

⁶ 鹿児島大学農学部家畜生産学講座

【目的】日本固有の肉用種で世界最高品質の牛肉を産する黒毛和種は、日本古来の在来牛に、明治期に欧米より導入された外来種を掛け合わせ、その後純化することにより作製された品種である。一方、現存する日本古来の在来牛は、鹿児島県口之島で外来種との交雑が起こる前に野生化した口之島牛および山口県見島産の見島牛の 2 品種だけとなっている。本研究では、これら日本在来牛と現存する黒毛和種の全ウシ MHC (BoLA) 領域を次世代シークエンサーによりシークエンスし、その共通性と相違性を明らかにすることを目的とした。

【方法】口之島牛39頭、見島牛11頭および黒毛和種10頭のゲノム DNA を収集し、それらの BoLA 遺伝子型を PCR-SBT 法によりタイピングすると共に、BoLA class II, class III および class I を全て含む第23番染色体上の ELOVL5 から HFE 遺伝子 (約 6 Mbp) にプローブを設計して MiSeq を用いたターゲットリシークエンスを行った。

【結果・考察】PCR-SBT による *BoLA-DRB3* 遺伝子タイピングの結果、口之島牛39頭中38頭が DRB3*0201 ホモ型、残る 1 頭が DRB3*2801 ホモ型であった。見島牛は DRB3*2703 ホモ型 (6頭) と DRB3*2703/*0902 型 (5頭)、黒毛和種は DRB3*1601 ホモ型 (6頭)、DRB3*1501/*2703 (2頭)、DRB3*1501/*1201 (1頭)、DRB3*1501/*0503 (1頭) であった。続いて、口之島牛12頭 (DRB3*0201 ホモ型11頭と DRB3*2801 ホモ型1頭)、見島牛11頭と黒毛和種10頭、計33頭のターゲットリシークエンスを行い、主成分分析により遺伝子領域の類似性を解析した。BoLA class I 領域は口之島牛と見島牛が含まれる集団と明らかに異なる集団に5頭の黒毛和種が分断され、黒毛和種の品種形成と class I 領域の構造に相関があることが示唆された。同時に解析した第22番染色体の *CNTN3* 領域においては口之島牛と見島牛が明確に一つの集団を形成していたことから、日本古来の遺伝子の特徴は、MHC 領域内ではとくに class I 領域の構成に反映されている事が示唆された。

08-2

イヌ MHC クラス I 遺伝子 (*DLA-12,-64,-88*) およびクラス II 遺伝子 (*DLA-DRB1*) の多型解析とハプロタイプの推定

○ 宮前 二郎^{1,2}, 鈴木 進悟², 宇野 沙恵¹, 田中 瑞樹¹, 片倉 文彦¹, 亘 敏広³, 難波 信一⁴, 森友 忠昭¹, 椎名 隆²

¹ 日本大学獣医学研究科比較免疫学

² 東海大学医学部基礎医学系分子生命科学

³ 日本大学生物資源科学部動物病院

⁴ マーブル動物医療センター

【目的】演者らは、イヌの脱分化脂肪細胞 (DFAT) を用いた他家移植による再生医療を目指している。その移植成立のためにはイヌ主要組織適合性複合体 (Dog Leukocyte Antigen: DLA) 多型情報が必要であると考え、昨年の本学会大会にて136頭を用いて *DLA-DRB1* 遺伝子の多型解析の成果について報告した。この *DLA-DRB1* 遺伝子を含むクラスII 遺伝子の多型解析は国外で大規模に進められているが、クラス I 遺伝子に関する報告は殆どない。そこで本研究では、*DLA-DRB1* とクラス I 遺伝子である *DLA-12*, *DLA-64* および *DLA-88* の多型解析を行い、それら DLA 遺伝子の多型性や DLA ホモ接合体の頻度を犬種ごとに明らかにすることを目的とした。

【方法】供試材料として日本大学動物病院およびマーブル動物医療センターから提供を受けた 49 犬種 404 頭由来の RNA を用いた。RT-PCR には、DLA 座特異的に設計したプライマーを用いた。RT-PCR 産物の塩基配列は、直接塩基配列決定法あるいはサブクローニング法により決定した。DLA ハプロタイプの推定には、PHASE 2.2.1 を用いた。

【結果・考察】*DLA-12*, *DLA-64*, *DLA-88* および *DLA-DRB1* にて、76種類、20種類、5種類および 47種類のアレルをそれぞれ同定した。これらの内、新規に同定したアレルはそれぞれ44種類、19種類、5種類および 6種類であった。興味深いことに32%の個体には、2個の *DLA-88* が隣接して位置する17種類の *DLA-88* ハプロタイプのいずれかを有していた。DLA ハプロタイプ (*DLA-12-64-88-DRB1*) の推定から139種類のハプロタイプが推定された。それらの内、24種類のハプロタイプは3犬種以上で観察されたのに対して 80種類のハプロタイプは犬種特異的なものであった。また、全個体の21.3%を占める86頭は38種類のハプロタイプのいずれかのホモ接合体であった。以上の結果より本研究にて得られた DLA 多型情報は、高頻度ハプロタイプホモ接合体の選抜などイヌの再生医学研究や疾患解析に有用であると考えられた。

O 8-3

野生下ハンドウイルカ152個体における
MHC-DRB1 遺伝子の多型解析○ 辻本 邑¹, 北 夕紀², 鈴木 進悟³, 田中 彰⁴,
椎名 隆³¹ 東海大学理工学研究科² 東海大学生物学部海洋生物科学科³ 東海大学医学部基礎医学系分子生命科学⁴ 東海大学海洋学部海洋生物学科

【目的】水族館におけるイルカの繁殖のためには、多型マーカーの開発や多型情報などの遺伝学的情報に基づいた感染症に強いペアの選抜や近親交配の回避が望まれている。この場合、数多くの表現型と関連する MHC 遺伝子は多型マーカーとして相応しいと考えられるが、イルカ全般を見回しても MHC 多型情報は極めて乏しいため、陸生哺乳類のように高度な多型性を有するか否かは不明である。そこで本研究では、まず野生下ハンドウイルカ 152 頭における *MHC-DRB1* (*Tutr-DRB1*) 遺伝子の多型性を調査することを目的とした。

【方法】本研究には、水産庁の許可を得て捕獲されたハンドウイルカ1群のゲノム DNA 152 サンプルを用いた。PCR 法による DNA 増幅には、*Tutr-DRB1* 遺伝子のエキソン2 を含む 393 bp を増幅させるプライマーを用いた。PCR 産物の塩基配列は、自動蛍光シーケンサーを用いたダイレクトシーケンシングやサブクローニングにより決定した。その後の多型解析や分子進化的解析には、CERVUS ver3.0.7 や MEGA6 を用いた。

【結果・考察】152 サンプルの多型解析から 27 種類の *Tutr-DRB1* アレルを同定した。それらの内の 25 種類は新規アレルであったが、2 種類は近縁種であるミナミハンドウイルカの既知塩基配列と一致する種を超えた多型であった。このようなイルカにおける種を超えた多型は分子系統樹解析からも示唆された。推定されるペプチド結合領域・非ペプチド結合領域における Tajima の D 検定では 1.2 および -0.7、dN/dS は 2.8 および 1.9 の値を得た。この傾向は、同じクジラ偶蹄目に属するウシなどの陸生哺乳類と類似したことから、エキソン2 の高い多型性は、陸生哺乳類と同様にペプチド結合領域の正の自然選択によるものと示唆された。よって、*Tutr-DRB1* は種々の表現型との関連性を探るための強力なツールであるとともに、水族館における繁殖個体選抜のための有用な多型マーカーの一つに成り得ると考えられた。

O 9-1

HLA クラス II 提示 B 型肝炎ウイルス抗原領域の
探索○ 宮寺 浩子^{1,2,3}, 岡部 由紀^{1,3}, Chen Cindy Chia-Jung³,
徳永 勝士³, 溝上 雅史¹¹ 国立国際医療研究センター肝炎・免疫研究センター² 筑波大学医学医療系 遺伝医学³ 東京大学大学院医学系研究科 人類遺伝学分野

【目的】B型肝炎慢性化は *HLA-DP* と強く関連し、*HLA-DPB1*09:01*、*05:01* が感受性、*HLA-DPB*04:01*、**04:02* が抵抗性アレルとして同定された (Kamatani, et al. (2009) *Nat. Genet.*; Nishida, et al. (2012) *PLoS One*)。 *HLA-DP* はウイルス排除、ワクチン応答性とも関連することが報告されている。HLA クラス II を介した B 型肝炎ウイルス (HBV) 感染応答機序および慢性化のメカニズムを明らかにするため、本研究ではまず *HLA-DP* に提示される領域を HBV 表面抗原 (HBs)、コア抗原 (HBc) 全領域から探索した。

【方法】日本人集団の主要な *HLA-DPA1-DPB1* ハプロタイプ 6 種類を対象とした。HBs、HBc 抗原ペプチドライブラリーを、HBV ゲノタイプ C のコンセンサス配列を基に設計した。HLA-ペプチド相互作用は、組換え HLA タンパク質を用いた *in vitro* ペプチド結合アッセイ、および、培養細胞株を用いた HLA 発現アッセイによって評価した。HLA 発現アッセイでは、*DPB1* を HBs、HBc ペプチドとの融合タンパク質として発現し、*HLA-DP* の細胞表面発現量を定量することで、*HLA-DP* とペプチドとの相互作用を評価した。

【結果】HBs、HBc 抗原中の複数の領域が *HLA-DP* と結合しうる事が示唆された。このうち、慢性 B 型肝炎抵抗性、感受性アレル産物に特異的に結合する領域を数カ所、見出した。今後、抵抗性 *HLA-DP* アレル拘束性 T 細胞エピートプを同定し、HBV に対する免疫応答機序を明らかにする。また、*HLA*-ペプチド結合測定 (*HLA* 発現アッセイ) をハイスループット化し、より多種類のウイルスゲノタイプおよび *HLA* アレルを対象とした *HLA*-ペプチド結合測定を進める予定である。

O 9-2

MICA-129 多型は炎症性自己免疫疾患の感受性因子か？

○ 成瀬 妙子, 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

【目的】MIC や ULBP などの MHC クラス I 様分子は、活性型 NK レセプターである NKG2D のリガンドとして知られている。一方、潰瘍性大腸炎、クローン病などに代表される炎症性腸疾患や高安病などの炎症性疾患においては、 $\gamma\delta$ T 細胞や CD8⁺ T 細胞上に発現する NK レセプターの関与が示唆されているが、明確な因果関係は解明されていない。最近、MICA 分子の NKG2D とのコンタクト部位である 129番アミノ酸残基における多型 (V129M) が NKG2D 活性を制御するとの報告がなされた。そこで、この MICA 多型と日本人集団における潰瘍性大腸炎、クローン病、高安病との関連を検討した。

【方法】潰瘍性大腸炎患者139名、クローン病患者131名、高安病患者72名、健常対照者192名を対象として、MICA-V129M に対応する SNP (rs1051792) のタイピングを実施し、患者集団と対照集団での多型頻度を比較した。

【結果・考察】潰瘍性大腸炎患者集団において V/V の有意な増加 (78.4% vs 62.0%, OR = 2.23, Pc = 0.002)、V/M の有意な減少 (16.5% vs 33.3%, OR = 0.41, Pc = 0.001) を認めた。高安病患者集団においても、V/V の有意な増加 (79.2% vs 62.0%, OR = 2.33, Pc = 0.02)、V/M の有意な減少 (16.7% vs 33.3%, OR = 0.42, Pc = 0.02) を認めた。一方、クローン病患者集団では V/M の有意な減少 (20.6% vs 33.3%, OR = 0.53, Pc = 0.025) のみ認められた。このことは、V129M が NKG2D の制御を通じて発症にかかわる可能性を示すものであった。炎症性腸疾患である潰瘍性大腸炎とクローン病には多くの共通する遺伝要因 (疾患関連多型) の存在が知られているが、HLA クラス II についてはそれぞれ異なるアレルとの関連が報告されている。本研究の結果では、MICA-V/M 型との負の関連は両者に共通であるが、V/V 型との正の関連は潰瘍性大腸炎のみに観察されるため、MICA による疾患制御のメカニズムには共通部分と異なる部分があることが示唆される。

O 9-3

HCC 発症に関わる KIR 遺伝子とリガンド HLA 多型ペア効果

○ 齊藤 博美¹, 梅村 武司¹, 城下 智¹, 山崎 智生¹, 平山 敦大¹, 赤羽 由紀¹, 山崎 麻美¹, 田中 榮司¹, 勝山 善彦², 太田 正穂³¹ 信州大学医学部消化器内科² 信州大学薬剤部³ 信州大学医学部法医学教室

【目的】NK 細胞は肝の繊維化、急性・慢性ウイルス感染に対する反応および肝細胞癌 (HCC) の発症に関わっている。NK 細胞活性の制御に重要な KIR は、ウイルス感染やがん発生時に発動されることから、HCV 感染者における癌発症が KIR 遺伝子とリガンド HLA タイプにより制御されているか興味を持たれる。今回、我々は当大学における HCV 感染者の肝細胞癌発症のリスクと KIR 遺伝子とリガンド HLA との関連について検討した。

【方法】HCV-RNA 陽性患者DNA サンプル (422名: 肝細胞癌発症患者は103名) について14種類の KIR 遺伝子とリガンドHLA-Bw4,C1, C2 のタイピングを PCR-SSP 法にて行った。

【結果および考察】肝細胞癌発症群と非発症群の比較では、HLA-C 2陰性グループと KIR 2DL1+/2DS1- の組み合わせが癌発症群で有意に高率であった ($p = 0.03$, OR = 1.63)。肝細胞癌発症年齢を60歳で区切り比較すると、60歳以下発症群では、HLA-C 2陰性グループと KIR 2DL1+/2DS1- の組み合わせと、更に強い相関を示した ($p = 0.006$, OR = 5.06)。肝細胞癌発症年齢60歳以上と未満の2群間で比較すると、HLA-C1 陽性グループと KIR 2DL2-/2DL3+/2DS2- の組み合わせが60歳以上発症群で有意に強い相関を示した ($p = 0.0005$, OR = 7.29)。リガンド HLA と KIR 遺伝子の組み合わせが HCV 関連肝細胞癌の発症に関与していることが推測された。

O 9-4

病原菌ゲノム情報に基づいた結核発症の宿主側遺伝要因の探索

○ 大前 陽輔¹, 豊岡 理人¹, 野内 英樹²,
Supalert Nedsuwan³, Sukanya Wattanapokayakit⁴,
Nat Smittipat⁵, Prasit Palittapongarnpim⁵,
Pathom Sawanpanyalert⁴, Nuanjun Wichukchinda⁴,
Ekawat Pasomsub⁵, 蒔田 泰誠⁶, 久保 充明⁶,
Surakameth Mahasirimongkol⁴, 徳永 勝士¹

¹ 東京大学大学院医学系研究科人類遺伝学

² 結核予防会複十字病院

³ タイ王国保健省チェンライ病院

⁴ タイ王国保健省医科学局医学生命科学研究所

⁵ タイ王国マヒドン大学理学部微生物学

⁶ 理化学研究所統合生命医科学研究センター

結核は世界三大感染症のひとつである。発症の原因となる結核菌には世界の約3人に1人が感染しているが、生涯の発症率は10%であり、宿主であるヒト側の遺伝要因の発症への寄与が示唆されている。我々は、結核の発症に関わるヒトの遺伝要因を明らかにするため、これまでにタイ王国においてヒトゲノム全域の探索をゲノムワイド関連解析にて行い、若年発症の結核患者で発症と関連する SNP を報告している (Mahasirimongkol S. et al., Journal of Human Genetics, 2012)。本研究では、結核を発症した患者のゲノム DNA 試料と同時に、患者に感染している結核菌のゲノム DNA 試料も収集し、その両方を解析することにより、感染結核菌の遺伝的系統に特異的な宿主発症リスク遺伝子が見出されるか検討した。

タイ王国で収集した北京型株感染患者270例、非北京型株感染患者421例、健常者782例によるゲノムワイド関連解析の結果、1番染色体 13p の領域に非北京型株感染群で老年性の結核発症と関連を示す SNP が見出され、多重検定の補正を考慮しても有意であった (p値 4.86E-08、オッズ比 1.72 [95%信頼区間 1.41 - 2.09])。対して北京型感染患者群では関連が見出されなかった (p値 0.0870、オッズ比 1.26 [95%信頼区間0.97 - 1.64])。この SNP は先行研究でヒト組織適合性抗原の細胞内局在に寄与することが報告されている細胞表面抗原を発現する遺伝子近傍に位置しており、これまでその遺伝子の結核発症との関連は報告されていなかった。

本研究成果は、ヒトゲノムと結核菌ゲノム双方の情報を用いて統合的な解析を行うという世界的にも例が無いアプローチにより得られた成果であり、宿主であるヒトのゲノム情報と病原菌である結核菌のゲノム情報の両方を解析することが、結核の発症機構を明らかにする上で重要であることを示唆している。

O 9-5

The MHC class I chain-related molecule A (MICA) 129 methionine / valine dimorphism associated with chagasic megacolon in Bolivia

○ 平山 謙二¹, Vasquez Clara¹, del Puerto Florencia¹,
西沢 Juan Eiki², Roca Yelin³, Revollo Jimmy³,
Gianella Alberto³, Lora Javier³, Gutierrez Freddy⁴,
Huy Nguyen Tien¹, 菊池 三穂子¹, Russomando Graciela⁵

¹ 長崎大学熱帯医学研究所免疫遺伝学

² ポリビアサンタクルース シラニクリニック

³ ポリビアサンタクルース 国立熱帯病研究センター

⁴ ポリビアサンタクルース 日本病院

⁵ パラグアイ アスンシオン大学疾病研究センター分子生物学

Chagas disease, caused by the flagellate parasite *Trypanosoma cruzi* affects 5–6 million people mainly in Latin America and causes over 10,000 deaths per year. The mechanisms that lead to the development of the chronic Chagas disease are not fully understood.

To identify host genetic factors, we focused on the MHC class I chain-related molecule A (MICA) gene polymorphism, which could control the responsiveness of Natural Killer (NK) cells through its ligand interaction. A SNP at residue 129 of the MICA gene (A > G, rs1051792, methionine to valine) is reported to change its binding affinity to the NKG2D. Recently MICA 129 methionine homozygote was associated to left ventricular systolic dysfunction (LVSD) with chronic Chagas disease. Therefore, we asked whether MICA129 dimorphism affects the clinical forms of Chagas disease in Bolivia.

A total of 303 chronic Chagas patients, 80 cardiac, 99 megacolon, and 72 indeterminate forms, and 87 seronegative controls were genotyped for the *MICA129* SNP by TaqMan Allelic discrimination assay.

We found that the MICA129 A allele (methionine) was negatively associated with the megacolon compared to those patients without megacolon (OR = 0.47, P value = 0.0195), furthermore in the complication positive patients with megacolon and or cardiac Chagas the same A-allele was significantly decreased compare to indeterminate forms (OR = 0.3, P value = 0.0033). Thus, the binding affinity between NKG2D and MICA molecule controlled by 129 dimorphism may be related to the protection against the tissue damage in the chronic infection.

会員研究発表 (口演 10)

O 10-1**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, 榊屋 安里¹, 奥平 裕子¹, 朝治 桜子¹, 田嶋 敦², 細道 一善²

¹ ジェノダイブファーマ (株)

² 金沢大学医薬保健研究域医学系

【目的】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 増幅産物について多型を見出しアリア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 を用いないキャプチャー法を開発した。

【方法】古典的なクラス I 及びクラス II 遺伝子をはじめ、計37 HLA 遺伝子について計355種のプローブに対応するビオチン標識 DNA を人工合成した (各120 bp の長さ、1 遺伝子について平均9.6個)。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、磁気ビーズにより HLA 遺伝子のゲノム領域を選択的に、分離・捕捉する。これら捕捉された HLA ゲノム断片について、次世代シーケンサーによりシーケンシングを行った。ワンランで96種の検体を解析し、それぞれについて HLA 遺伝子型を決定した。

【結果・考察】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 HLA 偽遺伝子を含め、計38個のHLA 遺伝子の allele を決定でき、数多くの HLA 遺伝子座、多検体について、正確、かつ安価な HLA タイピングが可能であった。また、プローブを増やすのみで、対象遺伝子座を増やすことが可能であるため、ワンランで 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。

O 10-2**HLA-C*07:02:01:01 のイントロン部位に認められた塩基置換による発現への影響**

○ 黒田 ゆかり¹, 清水 まり恵², 中島 文明², 中村 仁美¹, 浦上 晶生¹, 藤本 量¹, 山口 恵津子¹, 中山 みゆき¹, 橋口 聖一¹, 迫田 岩根¹, 入田 和男¹

¹ 日本赤十字社九州ブロック血液センター

² 日本赤十字社血液事業本部中央血液研究所

【はじめに】正常な抗原発現にはイントロンのスプライシングが重要な役目を果たしている。これまでに、エクソン2, 3, 4 の塩基配列が C*07:02:01:01 と同一でイントロンのスプライス部位に置換が認められた新規アリアル "C*07IntV (仮名)" が、健常者集団で複数検出されている。この置換は抗原の発現に影響を与える可能性があることから、血清学的な反応を検証したので報告する。

【対象および方法】C*07IntV は、PCR-SSO を原理とした WAKFlowHLA タイピング試薬 (以下、WAKFlow) では、C*07:02:01:01 とは区別されることが判明している。そのため、当施設で2010年4月から2016年3月までの期間に WAKFlow にて遺伝子型タイピングを実施した献血者の15,806検体中で、C*07IntV と同一の反応パターンを示した検体を対象とし、該当検体について LCT 法で2種類の抗 Cw7 血清との反応性を確認した。

【結果】WAKFlow で C*07IntV と同一の反応パターンを示したのは、15,806検体中の4検体 (0.025%) であった。その中で新鮮なリンパ球を確保できたのは2検体であったが、いずれも LCT 法で抗 Cw7 血清と反応を示さなかった。また、検出された C*07IntV の4検体は、2013年の本学会における清水らの報告と同様に A*11:01-C*07IntV-B*67:01 のハプロタイプを形成していると推測され、A*11:01-C*07-B*67:01 を保有している献血者 266検体中の約1.50%に相当していた。

【考察・まとめ】C*07IntV は、イントロン 3 の 5'末端から 2番目の塩基置換 (T>A) により GU-AG ルールが崩れてスプライシング異常を生じ、正常な抗原形成に至っていない可能性がある。発現の有無は移植免疫に大きな影響を与えるが、C*07IntV の場合は複数の検体で検出されているため重要性が高い。今回の例は、偶然 SSO プローブの設定により検出されたが、多くの場合は見逃している可能性も否定できない。今後、次世代シーケンサーなど検出領域を拡張したタイピング方法も視野に入れる必要があると考えられる。

O 10-3

HLA 遺伝子群の網羅的タイピング法の臨床検査に向けた自動化システム開発

○ 細道 一善¹, 副田 憲司², 江畑 明彦³, 藤村 興輝², 尾畑 浩司³, 猪子 英俊¹, 田嶋 敦¹

¹ 金沢大学医薬保健研究域医学系革新ゲノム情報学

² ベックマン・コールター株式会社

³ 日本ジェネティクス株式会社

⁴ ジェノダイブファーマ株式会社

【目的】次世代シーケンサーが世に登場して11年、この技術はすでに一般化し、さらに認可された医療機器として我々の生活にも密着したものになりつつある。これまで提唱されてきた個別化医療は "Precision medicine" と称される精密な診断方法に基づく分類、治療法および予防法の実現を目指す時代へとここ数年で一気にシフトした。HLA 遺伝子情報も疾患および薬剤副作用との強い関連から先制医療の一つとして予防医学的活用がされる日が来ることは想像に難くない。本研究では HLA 遺伝子群の網羅的タイピング法の臨床検査技術としての社会実装を目指した自動化システムの開発を目的とした。

【方法】DNAは全血40 μl から GenFind v2 (ベックマン・コールター) により抽出し、これを KAPA Hyper Plus kit (KAPAバイオシステムズ) にてライブラリ化、HLA遺伝子群にてデザインした SeqCap EZ choice (ロシュ) にてターゲット遺伝子 DNA 断片を濃縮し、MiSeq (イルミナ) にてペアエンドの600サイクルシーケンスにてHLA 遺伝子群34遺伝子について48サンプルを1ランで解析した。DNA 抽出からライブラリ調整までの作業をBiomek NXp (ベックマン・コールター) のプログラムとして最適化、プロトコール化した。

【結果・考察】GenFind v2 および KAPA Hyper Plus kit のプロトコールを改変することで、個人差に由来する異なるスタート DNA 量であってもサイズ異質性の無い、ほぼ均一濃度の DNA ライブラリを調整することが可能であった。これら一連の作業を Biomek のプログラムとして再現し、血液一滴からライブラリまで同時に48サンプルを約5時間で終了させることを可能とした。改変プロトコールは、同一プログラムにてプライマー配列を変更するのみで ion Torrent プラットフォームライブラリ調整へ対応する革新的な仕掛けも含む。この自動化システムによりシーケンサーを選ばず、作業者手技に影響されない安定したクリニカルシーケンスが可能となるであろう。

O 10-4

日本人における HLA 遺伝子全領域の高頻度・高精度アレル塩基配列の収集

○ 鈴木 進悟¹, 伊藤 さやか¹, 重成 敦子¹, 榎屋 安里², 岡 晃³, 北爪 美和子⁴, 須永 純一⁴, 大崎 研⁴, 猪子 英俊², 椎名 隆¹

¹ 東海大学医学部基礎医学系分子生命科学

² ジェノダイブファーマ株式会社

³ 東海大学総合医学研究所

⁴ トミーデジタルバイオロジー株式会社

【目的】次世代シーケンサーを用いた HLA DNA タイピング法を円滑に遂行するためには、HLA 遺伝子全領域を網羅するアレル配列情報の収集が不可欠である。また、疾患解析においても HLA 遺伝子全領域の多型との関連解析が可能となる。そこで、本研究では HLA 8 座 (HLA-A、-C、-B、-DRB1、-DQA1、-DQB1、-DPA1、-DPB1) について日本人に代表的な HLA 遺伝子全領域の塩基配列を収集することを目的とした。

【方法】DNA サンプルには、日本人に出現する99.5%以上の HLA アレルを有する日本骨髄バンクより供試を受けた46 検体を用いた。SS-SBT 法の Long-range 系のプライマーを用いて HLA 8 座を特異的に増幅させ、それら産物の塩基配列を次世代シーケンサー (IonPGM およびPacBio) にて解読した。その後、PacBio にて決定した塩基配列をレファレンスとした IonPGM 由来のリード配列のマッピング、サブクロニングやダイレクトシーケンシング等による塩基配列の不確定な箇所を確認により HLA アレル塩基配列を決定した。

【結果考察】本研究により20種類の HLA-A、26種類の HLA-C、45種類の HLA-B、41種類の HLA-DRB1、36種類の HLA-DQA1、28種類の HLA-DQB1、15種類の HLA-DPA1、40種類の HLA-DPB1 の計251種類の第4区域までのアレル配列を決定した。それらの内、HLA-B のエキソン1に1種類、HLA-DPA1 のエキソン3やエキソン4に2種類の非同義置換が同定された。さらに日本人に検出され、演者らが本研究以外に決定した17種類などのアレルを含めた場合、日本人に検出される0.005%以上の第2区域アレルの99.814% (DQA1: 99.219%~DQB1: 100%) 以上を占めた。したがって、本研究にて収集したアレル配列はルーチンタイピングの際の良きレファレンスとして、また今後の HLA 多型と移植成績との関連解析に有用であると考えられた。

表 発 説 示

会員研究発表 (示説 1)

P 1-1**腎移植後 BK ウイルス腎症発症と HLA の相関性**

○ 藤山 信弘¹, 齋藤 満², 井上 高光², 沼倉 一幸²,
山本 竜平², 奥山 慎¹, 楠木 靖史³, 小島 裕人³,
田中 秀則³, 佐治 博夫³, 羽瀧 友則², 佐藤 滋¹

¹ 秋田大学医学部附属病院腎疾患先端医療センター

² 秋田大学医学部腎泌尿器科学講座

³ 公益財団法人 HLA 研究所

【目的】腎移植後にしばしば見られる BK ウイルス腎症は、罹患率は低いものの移植腎廃絶リスクが高く、同リスク因子を把握しておくことは早期発見及び治療に向けて重要である。本検討では、移植後 BK ウイルス腎症に対する患者背景因子を評価した。

【方法】対象は 2007年12月～2014年11月に当院で生体腎移植を施行した患者151名、標準免疫抑制療法は、バシリキシマブ、タクロリムス、プレドニゾロン、ミコフェノール酸が使用されていた。HLA タイピングは、WAKflow HLA タイピング試薬を用いて行った。BK ウイルス腎症は腎病理生検 SV40 染色及び尿・血清中 DNA PCR から総合的に判定し、BK ウイルス腎症に対するリスク因子を後方視的に解析した。

【結果・考察】BK ウイルス腎症と診断された患者は12名であり、BK ウイルス腎症非発症群139名と単変量解析で比較したところ、BK ウイルス腎症発症のリスク因子として、男性、A*24:02、DRB1*14:54、Bw4 の KIR リガンドミスマッチ症例に有意差が認められた ([62% vs 92%、 $p = 0.032$]、[50% vs 92%、 $p = 0.006$]、[6% vs 33%、 $p = 0.009$]、[13% vs 42%、 $p = 0.020$])。また、単変量解析で $p < 0.1$ となった項目について多変量解析したところ、DRB1*11:01 及び DRB1*14:54 が BK ウイルス腎症発症のリスク因子として示唆された (それぞれ $p = 0.041$ 及び 0.002)。これまで HLA 適合性と BK ウイルス腎症発症の抑制リスクに関する報告があるが、今回の調査では HLA 適合性との相関性は認められず、患者の HLA アリル、特に HLA-DR 座のアリルに発症リスクがあると推定された。

P 1-2**末梢血幹細胞移植後に異時性に同一ドナーからの生体腎移植の長期経過例の報告**

○ 原田 浩¹, 山本 聡², 和田 吉生¹, 福澤 信之¹,
堀田 記世彦³

¹ 市立札幌病院腎臓移植外科

² 市立札幌病院血液内科

³ 北海道大学大学院腎泌尿器外科

【緒言】腎移植のより長期の生着のためには、免疫抑制薬の長期暴露を回避することが重要である。そのためにはドナー細胞の移入による末梢血キメリズム誘導による免疫寛容の導入が理想であり、欧米では、数カ所により異なるプロトコールが報告されている。しかし報告によっては長期的には GVHD の発症が懸念されているプロトコールもある。今回我々は異時性ではあるが、PBSCT 後に同一ドナーからの生体腎移植を施行し、安定した移植腎の長期生着得ているが、慢性 GVHD に苦慮している症例を報告する。

【症例】41歳男性。9歳時に腎機能障害を発症し、腎生検で HSPN が証明された。その後19歳時に再生不良性貧血を発症し、血液製剤の頻回の投与を余儀なくされていた。20歳時には末期腎不全にて血液透析が導入された。21歳時に血液型一致、HLA full match の姉をドナーとする PBSCT を施行した。導入は ATG にメルファランに TLI を併用した。PBSCT 後の経過は良好であり、血球数は速やかに回復した。末梢血の Full chimerism が FISH 法にて確認された。27歳時に同一ドナーからの生体腎移植を施行した。導入免疫抑制薬は CSA/MP で行った。移植腎機能は sCr 0.6-8 mg/dl で経過し、タンパク尿の出現もない。しかし GVHD 症状(皮膚、肝、肺) がときに悪化し、免疫抑制薬の調製を余儀なくされていた。腎移植後の14年が経過したが、移植腎機能には問題を認めず、GVHD 発症予防のため低容量の TAC/MMF で免疫抑制を行っている。現在は肺 GVHD 症状に非結核菌性肺感染症に罹患し加療中である。

【結語】ドナー細胞輸入により、安定した移植腎の機能の維持が図れるが、慢性の GVHD は避けられない問題であり、Chimerism の持続性を考慮したプロトコールの開発の必要性を示唆する症例経過を提示する。

P 1-3

当院腎移植症例における de novo DSA 陽性症例の検討

○ 西村 憲二, 木下 朋子, 橋本 光男, 田中 亮,
富山 栄輔, 米本 佐代子, 林 大祐, 中川 勝弘,
藤井 直彦, 岸川 英史

兵庫県立西宮病院腎疾患総合医療センター

【目的】腎移植後に出現する de novo DSA (dnDSA) は急性抗体関連型拒絶反応 (Antibody-mediated rejection; AMR) を発症するリスクが高く、予後不良とされている。今回当院腎移植症例における dnDSA 陽性症例の検討を行った。

【方法】対象は2005年1月から2016年5月に当院で施行された腎移植症例207例 (生体腎163例、献腎44例)。このうち何らかの原因で DSA 検査を行い、dnDSA が確認された症例に関して、その特徴、発現時期、治療を、また dnDSA が確認されていない症例を historical control として予後、リスク因子を検討した。

【結果】DnDSA が出現した症例は28症例。出現時期は術後平均 27.1ヵ月 (0-81)。DnDSA は class I のみ陽性10例、II のみ陽性15例、I, II 共に陽性3例。DSA 強度は MESA 値で平均 7507 (316 - 94424)。DSA 検索のきっかけは、腎機能悪化16例、protocol biopsy の結果4例、その他8例。移植腎生検は19例に行われ、うち18例に AMR が発症していた (疑い含む)。治療としては血漿交換、リツキシマブ投与、ステロイドパルス、IVIg 療法などを施行したが、腎機能が改善した症例は5例のみで、5例は悪化し、うち2例は graft loss となった。DnDSA 非出現症例 (179例) との比較では生存率は5年:出現例 91.6%、非出現例 93.7%、10年:出現例 91.6%、非出現例 90.6% で有意差を認めなかった ($P=0.8$)。一方生着率は5年:出現例 87.8%、非出現例 84.4%、10年:出現例 25.1%、非出現例 77.9% で有意差を認めなかったが ($P=0.18$)、長期になると dnDSA 出現症例で低下した。また HLA ミスマッチ数、急性拒絶反応の有無がリスク因子であった。

【考察】DnDSA としては class II が主に出現し、治療を行っても予後は不良である。DSA モニタリングができれば理想的ではあるがコストの問題もある。今回のリスク因子であった HLA ミスマッチ数の多い症例や急性拒絶反応を起こした症例など、症例を選んでのスクリーニングも考慮すべきである。

P 1-4

生体腎移植における抗ドナー抗体陽性症例の検討

○ 堀見 孔星¹, 松岡 裕¹, 小林 孝彰¹, 三輪 祐子²,
岩崎 研太², 打田 和治²

¹ 愛知医科大学 腎移植外科

² 愛知医科大学 腎疾患・移植免疫寄附講座

ドナー特異的 HLA 抗体 (Donor Specific Antigen : DSA) は生体腎移植における腎予後不良因子として知られている。2012年以降当院で施行した99例の生体腎移植の内、術前 DSA 陽性は12例 (12.1%) あり、Class I 抗体のみが4例、Class I + DR が2例、class II 抗体のみが6例 (DR 4例、DQ 2例) であった。当院では全例に FlowCytometry Crossmatch (FCXM) と FlowPRA を行い、陽性例に対しては LABScreen SAB を追加する事で DSA を同定している。術前の脱感作療法として、Rituximab 200 mg を2回投与する事で抗体産生抑制を行い、DFPP 4回にて抗体除去を行っている。DSA 陽性12例の内、術後抗体関連型拒絶を認めたものは2例であった。全症例の移植後平均観察期間は約2年と短期間ではあるが術前 DSA の有無による移植腎予後の差は認めていない。また、現在我々は年に1度の HLA 抗体検査を行っているが術後新たに DSA を認めた症例も認めた。今回それぞれにおいて検討を行ったので報告する。

会員研究発表 (示説 2)

P 2-1**DQA1 に対するドナー特異的抗体を認めた1例**

○ 葛原 宏一¹, 高山 智美², 三好 由真², 平瀬 裕美²,
 奥田 洋平¹, 栗林 宗平¹, 川村 正隆¹, 岸本 望¹,
 竹澤 健太郎¹, 谷川 剛¹, 高尾 徹也¹, 山口 誓司¹

¹ 大阪府立急性期・総合医療センター 泌尿器科

² 大阪府立急性期・総合医療センター 移植支援検査センター

生体腎移植後の抗体関連型拒絶反応で DQA1 に対するドナー特異的抗体 (donor specific antibody: DSA) を認めた症例を経験したので報告する。

症例は23歳、男性。2007年2月に父親をドナーとした生体腎移植術を施行。sCr は1.0 mg/dl 付近で良好に経過していたが、2015年10月より尿蛋白出現、sCr も2.3 mg/dl と上昇した。移植腎生検では Chronic active antibody mediated rejection と診断された。DSA を同定するため LABScreen Single Antigen (LSA) を行ったところ、DQ に対して高い MFI を示す抗体が存在することは確認できたが、DQB1 での解析で DSA は陰性であった。しかし DQA1 に対して解析を行うと DQA1 に対する抗体を産生している可能性が考えられた。そのためドナー DQA1 の HLA タイピングを行い、ドナー持ち込み抗原と一致したため DQA1 に対する DSA と診断した。

P 2-2**術前 ICFA 法のみ HLA クラス II 抗体陽性で術後 AMR を呈した生体腎移植例**

○ 酒巻 建夫¹, 石川 政志¹, 岡村 康子¹, 八木 翔吾¹,
 丸山 通広², 大月 和宣², 青山 博道², 長谷川 正行²,
 西郷 健一², 坪 尚武², 北村 博司³

¹ 千葉東病院臨床検査科

² 千葉東病院外科

³ 千葉東病院臨床研究部腎病理研究部

【目的】HLA クラス I 抗体は陰性であったが、Flow PRA キットでクラス II 抗体陰性とFCM 法で B リンパ球陰性、ICFA 法ではクラス II 陽性を示した症例を報告する。

【症例および方法】血液型 B から A への夫から50歳代妻への腎移植症例である。タイピングには WAKFlow キットを用い、クロスマッチ法は LCT 法、FCM 法、ICFA法を、抗体検査にはワンラムダ社の Flow PRA キットと単一抗原キットを用いた。術前、血型抗体除去のためにリツキサン、2回の DFPP、1回の PE を施行した。受腎者は HLA-DRB1*09:01,15:02 DQB1*03:03,06:01、ドナーは DRB1*12:01,12:02 DQB1*03:01,- であった。

【結果・考察】術前のクロスマッチでは ICFA クラス II のみ陽性 (index 2.9)、PRA ではクラス I クラス II とも陰性であった。ICFA とFCM 法、PRA でクラス II が一致しなかったことから、再度採血したが同様な結果であった。術後1週間までは順調に血清クレアチニン値が低下したが10日頃から拒絶反応の兆候が見られたので腎生検を実施した。AMR が示唆される所見から ICFA 法クロスマッチと Flow PRA 検査を実施した。ICFA 法ではクラス II の index が12.8、PRA もクラス II では26%の陽性を示した。単一抗原検査では MFI 値は1000以下と低値ながら DRB1*12:01,12:02 と DR52Ass グループとの反応が認められた。即座に2回の PE とリツキサン投与を行うとクレアチニン値が低下した。術後41日には PRA が陰性化した。ICFA 法ではクラス II で4.3と低下した。本症例ではリツキサンの投与にもかかわらず AMR が起こっていることから、術前の PE 1回では DR12 抗原がその中に含まれなかったと推測される。当院の ICFA 法は末梢血単核球を標的としているために単球の混入がありそのクラス II 抗原とペプチドを血清は反応している可能性がある。この抗体が拒絶反応に関与しているかは不明である。AMR 後の PE 血漿中にはドナーと同じ可溶性 HLAクラス II 抗原が含まれ抗体の中和とメモリー細胞の抑制が起こったと考えられる。

P 2-3

市販 Flow PRA 陽性血清の LABScreen 測定：
FCXM 陽性との関連

○ 盛 和行¹, 對馬 優子², 樺澤 憲治^{1,3}, 畠山 真吾¹,
今井 篤⁴, 米山 高弘¹, 村上 礼一⁵, 橋本 安弘⁴,
古家 琢也¹, 大山 力^{1,4}

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 公益財団法人鷹揚郷弘前病院

⁴ 弘前大学大学院医学研究科先進移植再生医学講座

⁵ 弘前大学大学院医学研究科腎臓内科学講座

【目的】FCXM の陽性判定基準は、JSHI の QCWS においては median の SN比 ≥ 10.0 を score 8 としているが、各施設で実際の運用が異なっているのが現状である。我々の施設では陽性コントロール血清として One lambda 社の Flow PRA 陽性血清を用いているが、最近の lot でほとんど shift しない症例を経験した。この陽性血清の LABScreen 検査を行ったので、症例とともに FCXM 陽性となるために必要な MFI について検討した。

【方法】FCXM はドナーリンパ球 1×10^6 個に対してドナー、レシピエントは 200 μ L 血清を、lot015 の陽性血清は 10 μ L を反応させた。陽性血清 10 μ L で LABScreen class I single を実施した。

【結果】CDC 陽性で念のために FCXM を実施した症例で、レシピエントの mean の ratio が 5.51 倍であったのに対し、陽性血清では 1.66 倍であった。LABScreen では DSA の A*24:02 が MFI = 19303 で検出され、B locus も輸血歴に由来する Bw4 強陽性であった。陽性血清では DSA に相当するものはいずれも MFI < 4000 であった。

【考察】陽性血清は Flow PRA で陽性を得るには十分であるが、FCXM の陽性コントロールとするには日本人の陽性血清添加が必要と思われた。いろいろなパネルリンパ球と反応させることにより、FCXM 陽性となるために必要な MFI を導き出すことが可能と思われた。

P 2-4

交差反応抗原群 (CREG) による抗体関連拒絶が疑われた脳死片肺移植の1例

○ 合地 史明, 陳 豊史, 岡部 亮, 山岸 弘哉,
高萩 亮宏, 齋藤 正男, 大畑 恵資, 濱路 政嗣,
土屋 恭子, 本山 秀樹, 青山 晃博, 伊達 洋至

京都大学大学院医学研究科 呼吸器外科

【緒言】臓器移植後における抗 HLA 抗体、特にドナー特異的抗体 (DSA) の産生は移植臓器の慢性拒絶の原因となることが知られている。近年、HLA の抗原エピトープとして、多様な交差反応を起こしうるアミノ酸配列を共有する抗原群が知られてきており、交差反応抗原群 (CREG) と分類されている。CREG の概念は、抗体関連拒絶の一因として腎などの固形臓器移植領域では認められつつあるが、肺移植に関しては報告が乏しい。今回我々は脳死片肺移植後に、CREG による抗 HLA 抗体関連拒絶が疑われた1例を経験したので報告する。

【症例】症例は30代男性。19歳時に肺ランゲルハンス細胞組織球症と診断された。呼吸機能が低下し、28歳時に脳死肺移植登録後当院紹介となり、31歳時に脳死片肺移植が行われた。本人の HLA は A*24:02/-、B*40:01/52:01、C*03:04/12:02 であり、ドナー HLA は A*11:02/24:02、B*27:04/54:01、C*01:02/12:02 であった。クロスマッチ陰性で、術前の抗 HLA 抗体は Class I, II 共に陰性であった。術後経過は良好で術後40日目に退院し、術後6ヶ月の検診では異常を認めなかった。術後9ヶ月目に呼吸機能低下、移植肺の浸潤影の出現を認め、抗 HLA 抗体 Class I の陽転が確認された。DSA は陰性で、A34, 66, 68, 69 が陽性であった。その他の検査から感染が否定されたことから慢性移植肺機能不全 (CLAD) としてステロイドパルス療法、免疫グロブリン投与を行った。加療にても抗 HLA 抗体の消失は認めず、呼吸機能低下が進行し術後20ヶ月目に再肺移植登録を行ったが、術後32ヶ月目に咯血で死亡した。剖検にて、移植肺において抗体関連拒絶の指標とされる C4d 陽性が確認された。

【考察】非ドナー特異的抗 HLA 抗体陽性で抗体関連拒絶が疑われた脳死片肺移植の1例を経験した。本レシピエントで確認された A34, A66 はドナーで見られた A*11:02 と同一のエピトープを共有しているとされ、CREG による抗体関連拒絶の可能性が示唆された。

会員研究発表 (示説 3)

P 2-5

血漿交換症例における DSA 抗体価の推移

○ 伊井野 潤子¹, 松橋 美佳^{1,2}, 川端 みちる¹,
曾根 伸治¹, 正本 庸介¹, 池田 敏之¹, 新田 大介²,
木下 修⁴, 山内 治雄⁴, 縄田 寛⁴, 金子 順一⁵,
赤松 延久⁵, 阪本 良弘⁵, 小野 稔¹, 國土 典宏⁵,
岡崎 仁¹

¹ 東京大学医学部附属病院輸血部

² 埼玉県立大学保健医療福祉学部健康開発学科検査技術学専攻

³ 東京大学医学部附属病院循環器内科

⁴ 東京大学医学部附属病院心臓外科

⁵ 東京大学医学部附属病院肝胆膵外科・人工臓器移植外科

【目的】固形臓器移植前後の患者におけるドナー特異的抗 HLA 抗体 (DSA) の存在は、抗体関連拒絶反応を予測する重要な因子の一つであり、脱感作療法として血漿交換が有効であるとされている。しかし血漿交換による DSA 除去効果は報告により差が大きく、そのエビデンスは明確でない。本研究は、当院での血漿交換による DSA 除去率と、その効果の詳細を明らかにする目的で、血漿交換前後の DSA 抗体価の推移について検討した。

【方法】2008年3月から2016年6月までに東京大学医学部附属病院で肝臓および心臓移植を検討した症例のうち、DSA 陽性で血漿交換を実施した4症例を対象とした。DSA の測定には LABScreen Single Antigen (One Lambda) を用いた。DSA 抗体価は平均蛍光強度 (MFI 値) で比較した。

【結果】1症例は術前に血漿交換を施行したが DSA 抗体価が低下せず、移植を断念した。実際に移植に至った3症例のうち、症例1 は肝臓移植の術後3日目より血漿交換を施行、DSA (IgG 抗体) 除去率は A2 97.9%、A24 99.8%、B35 96.4%、B54 99.6%、DR4 95.4%であった。症例2・3は心臓移植症例でいずれも術中より血漿交換を施行し、症例2の DSA (IgG 抗体) 除去率は A24 75.5%、A26 86.8%、B56 40.5%、B61 73.8%、症例3は A24 83.6%、B13 31.6%、DR7 82.6%であった。3例とも臨床的に明らかな抗体関連拒絶のエピソードは見られなかった。

【考察】症例により DSA 除去率は大きく異なっていた。さらに血漿交換以降の抗体価の推移をみると、3回の血漿交換のみで DSA が消失した症例と、漸減しながらも陰性にはならず持続する症例が存在した。後者のなかには non-DSA が高力価 (MFI 10000 以上) で持続する症例もあった。DSA 除去率に差が生じる機序やアレル別の除去率、および他の脱感作療法との関連について、文献的考察を加えて報告する。

P 3-1

Anti-IL2 receptor 抗体は B 細胞の分化を抑制する

○ 岩崎 研太¹, 野田 貴幸^{2,3}, 河野 あゆみ¹,
相原 祐子¹, 三輪 祐子¹, 打田 和治¹, 小林 孝彰³

¹ 愛知医科大学腎疾患・移植免疫学寄附講座

² 愛知医科大学薬剤部

³ 愛知医科大学腎移植外科

【背景】移植後慢性期において、長期の服薬により副作用が生じる Calcineurin inhibitor (CNI) の減量は大きな課題の一つである。*de novo* DSA (Donor Specific Antibody) 産生の引き金となる濾胞性 T 細胞と B 細胞は CNI によって抑制されることから、その減量・離脱には注意を払う必要がある。Anti-IL2 receptor 抗体 (Basiliximab) は T 細胞増殖抑制を目的に使用しているが、今回我々は Basiliximab が B 細胞に直接作用し抗体産生を抑制することを明らかにしたので報告する。

【方法】ヒト末梢血 T リンパ球増殖は PHA と anti-CD3/28 microbeads で刺激し CFSE-FCM 法で評価した。濾胞性 T 細胞と B 細胞の共培養では Staphylococcal Enterotoxin B との共培養、HLA 抗体産生 B 細胞分化は IL-2/R-848 添加で評価した。抗体量は ELISA で評価した。

【結果】PHA と anti-CD3/28 抗体を用いた *in vitro* T 細胞増殖を Basiliximab は抑制しなかったが、T 細胞活性化に伴う B 細胞増殖は抑制されていた。IL-2/R-848 刺激により B 細胞の分化は確認できたが、Basiliximab 添加により抑制した。濾胞性 T 細胞による B 細胞活性化と抗体産生は Basiliximab で抑制された。IL-2R の発現は分化 B 細胞で確認された。

【考察】Basiliximab は移植後 T 細胞増殖を抑制する目的で使用されてきた。しかしながら今回の実験では *in vitro* T 細胞増殖抑制が無く、B 細胞の増殖・分化を抑制できることを明らかにした。*In vitro* B 細胞培養には IL-2 が必要であることから、B 細胞分化に IL-2-IL-2R シグナルは重要である。本研究により慢性期における Basiliximab の使用は *de novo* DSA 産生抑制の一助になる可能性が示唆された。

P 3-2

アテローム性動脈硬化症とヒト NKG2D リガンド MICA/B との関わりについての検討

○ 池下 隼司, 宮武 由甲子, 大塚 紀幸, 笠原 正典

北海道大学大学院医学研究科分子病理学分野

【目的】アテローム性動脈硬化症は、低比重リポ蛋白 (LDL) などの脂肪性物質を貪食して泡沫化したマクロファージが、血管内膜に集積することでアテロームを形成し、血管内膜の限局性肥厚をきたす疾患である。これまでに、NK 細胞や NKT 細胞の異常な血管浸潤が本病態の進展に関与していると報告されているが、これらのリンパ球系細胞が病態の制御に関与するかどうかは不明な点が多い。NKG2D は NK 細胞活性化受容体の1つであり、NKT 細胞や CD8+ T 細胞、 $\gamma\delta$ T 細胞にも発現している。ヒトNKG2D リガンドの1つである MHC クラス I 関連分子 A、B (MICA/B) は、様々な細胞ストレスによって細胞表面に発現が誘導され、リガンド陽性細胞は NKG2D 陽性細胞によって排除される。本研究では、アテローム性動脈硬化症の病態制御に NKG2D システムが関与しているか、MICA/B に焦点をあて検討を行った。

【方法】アテローム性動脈硬化症を認めた大動脈のヒト剖検材料7検体、正常または軽度動脈硬化症を認めた大動脈のヒト剖検材料5検体を用いて MICA/B 発現を免疫組織化学的に検討した。また、正常ヒト末梢血単核球からマクロファージを分化させ、変性 LDL 貪食による MICA/B 発現への影響について検討した。

【結果・考察】アテローム部位の泡沫細胞において MICA/B の発現が観察されたが、その周囲に NKG2D 陽性細胞は認められなかった。また、*in vitro* において変性 LDL を貪食して泡沫化したマクロファージでは、細胞表面で MICA/B の発現亢進を認めたが、NKG2D 陽性細胞による細胞傷害は抑制されていることが示唆された。以上より、アテローム性動脈硬化症では泡沫細胞が MICA/B を発現しているにもかかわらず NKG2D 陽性細胞によって適切に排除されていない状態が考えられ、そのことが病態の進行に関与していると推測された。

P 3-3

HLA クラス II が関与する特異体質性副作用の評価系を用いた Ximelagatran による免疫性副作用の発症機構の解析

○ 岡本 秀人¹, 長部 誠¹, 平沢 真², 頭金 正博¹

¹ 名古屋市立大学大学院薬学研究科医薬品安全性評価学

² 第一三共株式会社薬物動態研究所

【目的】重篤な特異体質性副作用である薬剤性肝障害やスティーブンス・ジョンソン症候群といった免疫性副作用の発症機序に HLA の特定のタイプとの強い関連が明らかになってきている。HLA クラス I と関連が疑われる薬物では、アバカビルを筆頭に広く研究されているが、HLA クラス II に関しては報告例も少なく、発症メカニズムも不明である。そこで、本研究では、クラス II に属する HLA-DRB1*07:01 と結合することが報告されているペプチドを用いたリンパ球活性化評価系により Ximelagatran による免疫性副作用の発症機序を検討した。

【方法】HLA-DRB1*07:01 を発現させた K562 を抗原提示細胞とした。この抗原提示細胞と HLA-DRB1*07:01 を持つヒト末梢血単核球 (PBMC)、破傷風トキソイド由来の HLA-DRB1*07:01 結合ペプチドを、T helper 1 (Th1) または T helper 2 (Th2) への分化誘導条件下で Ximelagatran と共培養し、フローサイトメーターを用いて培養上清中に分泌されるサイトカイン類の定量および Th1/Th2 の細胞数を解析した。また、Th1 に特異的な転写因子である t-bet と Th2 に特異的な転写因子である GATA-3 の mRNA 発現量レベルをリアルタイム PCR 法で定量した。

【結果・考察】Th1 分化誘導条件下で共培養し、培養上清中のサイトカイン類として IFN-g, IL-4, IL-5, IL-6 を測定したところ、Ximelagatran とペプチドを添加した場合のみ IFN-g 産生の増加と Th1 細胞数および t-bet の発現量の上昇が認められた。一方、Th2 分化誘導条件下で共培養すると、Ximelagatran の添加によって IL-5, IL-6 の産生が減少し、Th2 細胞数と GATA-3 の発現量の減少が認められた。以上の結果から、Ximelagatran は Th2 への分化を抑制し、Th1 による炎症性サイトカインの産生を促すことによって、免疫性副作用としての肝障害を発症する可能性が示唆された。

P 3-4

マイクロミニピッグの集団における PCR-SSP による SLA タイピングと混合リンパ球反応

○ 松原 達也¹, 安藤 麻子², 高須 正規¹, 西飯 直仁¹,
高島 諭¹, 今枝 紀明¹, 亀谷 美恵², 椎名 隆²,
大場 恵典¹, 北川 均¹

¹ 岐阜大学応用生物科学部

² 東海大学医学部

【目的】マイクロミニピッグは、新規の実験用ミニブタであり、8種類の SLA ハプロタイプを有する。臓器移植モデルとしての有用性を検討することを目的として、マイクロミニピッグにおいて SLA ハプロタイプと組織適合性の関係を混合リンパ球反応で評価した。

【方法】SLA ハプロタイプは PCR-SSP により判定した。混合リンパ球反応に用いた個体は、Hp-35.23/35.23 が8頭、Hp-10.11/10.11 が6頭、Hp-17.17/17.17 が3頭、Hp-17.17/35.17 が5頭、Hp-43.37/43.37 が9頭であった。SLA クラス II ハプロタイプホモのブタの末梢血単核細胞 (PBMCs) を蛍光色素 CFSE で染色し、混合リンパ球反応を行った。5日間培養後、PE 標識マウス抗ブタ CD3 モノクローナル抗体で染色し、FACSCalibur で測定した。組織適合性の評価は CD3 陽性細胞について FlowJo の Proliferation で解析した。Stimulation index (SI) の SLA ハプロタイプ間の差は Steel-Dwass 法により検定した。

【結果・考察】Hp-35.23/35.23 とクラス II ハプロタイプ一致のホモ個体の PBMCs で刺激した場合の SI は低く、Hp-10.11/10.11、Hp-0.17/0.17 または Hp-43.37/43.37 の PBMCs で刺激すると、SI は高値となった。SI の中央値は Hp-10.11/10.11 で刺激した場合が最も高かった。Hp-10.11/10.11、Hp-0.17/0.17、Hp-43.37/43.37 の PBMCs を SLA が一致しない PBMCs で刺激すると、Hp-10.11/10.11 は、他の 3種の SLA ハプロタイプと比べ、反応性が高い傾向にあった。SLA クラス I の一部分が異なる Hp-17.17/17.17 と Hp-17.17/35.17 については、混合リンパ球反応での反応性の明確な相違は見られなかった。今回使用した 4種類の SLA クラス II ハプロタイプの DRB1, DQB1 アレル間の抗原認識部位のアミノ酸相同性と混合リンパ球反応性との関連性を検討中である。

P 3-5

飼育下ハンドウイルカ家系における主要組織適合遺伝子複合体 (MHC) 領域のハプロタイプ解析

○ 北 夕紀¹, 辻本 邑², 椎名 隆³

¹ 東海大学生物学部海洋生物科学科

² 東海大学大学院理工学研究科

³ 東海大学医学部基礎医学系分子生命科学

【目的】近年飼育下鯨類における自家繁殖の必要性が急激に高まっているが、種保全の役割を担う水族館において近親交配による近交弱勢の回避は必須の課題であり、飼育個体の遺伝的情報の獲得が求められている。一方、主要組織適合遺伝子複合体 (MHC) 領域は、陸生哺乳類にて高度な多型性を有することから、飼育下鯨類を個体レベルで識別可能となることが期待される。本研究では、MHC 領域にセットした8種類の多型マイクロサテライト (MS) と MHC 遺伝子2座位の多型解析を飼育下ハンドウイルカで実施し、MHC 領域における多型性ならびにハプロタイプ構成を明らかにすることを目的とした。

【材料および方法】ハナゴンドウとのハイブリッドを含む飼育下ハンドウイルカ4家系22個体の血液より抽出した DNA を鋳型として、MHC 領域内にセットした8種類の MS マーカーと *MHC-DQB* ならびに *MHC-DRB1* 遺伝子用プライマーにて PCR 増幅を行った。自動蛍光シーケンサーを用いたタイピングの後、MS マーカーにおけるタイピングエラーならびにヌルアレルの評価には Flexibin ならびに Micro-checker ソフトウェアを用いた。さらに、多型の有無の検討には Cervus ソフトウェアを用いた。

【結果および考察】4家系22個体を用いた多型解析の結果、多型マーカーあたり 5~14アレルが検出され、ヘテロ接合度は 0.636~0.909、多型情報含有値 (PIC) は0.557~0.898 といずれも既報の多型マーカー同様の高い値を示した。これらの多型情報を用いたハプロタイプ解析では、27種類のハプロタイプが推定され、4母子父子ペア間における組み換えや遺伝子変換が観察された。さらにこれまで父親だと思われていた父子ペアにおいて、別のオス個体が父親であることが示唆され、親子鑑定用マーカーとして既報の多型マーカーよりも優れていることが示唆された。

会員研究発表 (示説 4)

P 4-1

フローサイトクロスマッチ2法の判定差比較

○ 森川 勉¹, 中村 篤司², 芳賀 泉², 高山 哲郎²,
天田 憲利²

¹ 独立行政法人地域医療機能推進機構 (JCHO) 仙台病院 統括診療部臨床検査科診療部

² 同 統括診療部外科診療部

【目的】当院では CDCXM の他、フローサイトクロスマッチ (FCXM と以後省略) を2方法で運用している。即ち、1つは CDCXM に使用する細胞と同じ TB 分離をした細胞を用いる方法 (T,B-sXM と以後省略) と、もう1つは単核球を分離し被検血清と反応後に細胞免疫染色にて TB を染め分ける方法 (ASHI Technical Manual 準拠、Non-sXM と以後省略) である。運用の一本化を目指すため、フローサイトクロスマッチ2方法間の判定差を比較した。

【方法】2013年10月～2016年5月までに依頼されたFCXMで60組(延べ79件)を解析対象とした。T,B-sXM に EasySep を、Non-sXM には LSM (Lymphocyte Separation Medium) を用いて細胞を分離した。測定機器は BD FACSCantoII を使用し、判定基準は2方法共に蛍光強度 (MFI) で陰性対照比2.0以上を陽性とした。FCXM 陽性及び2方法間の結果乖離症例については、LABScreen SingleAntigen にて HLA 抗体同定 (1,000 MFI 以上を陽性とした) を行い、DSA の有無を確認して FCXM の結果を判定した。

【結果】T,B-sXM と Non-sXM の各々の判定結果が一致したものは66件 (83.5%) で56件が陰性、10件が陽性であった。結果の乖離した13件の内訳は、DSA 陽性であるが陰性と判定された1件 (Non-sXM (B67) 1件)、理論的乖離があったもの1組2件 (Non-sXM で T のみ陽性)、DSA なしで陽性と判定された6件 (T-sXM 2件 (1組)、Non-sXM 4件)、DQ 抗体と推察されるもの4件 (B-sXM で陽性) であった。

【考察】DQ 抗体は 2,000 MFI 程度では B-sXM においてのみ陽性となり、結果判定に乖離を生じる原因の一つとなっていると推察された。臓器移植ネットワーク献腎検査では HLA-DQ タイピングが行われておらず、FCXM も Non-sXM のみであるが、今回の結果によれば SingleAntigen 等を使用して抗体の有無を把握することも必要と考えられた。また、FCXM に用いる抗原が純度良く得られるほど、本来のクロスマッチの目的である HLA 抗原と抗体の反応に近づいてゆくと考えられた。

P 4-2

Flow cytometry lymphocyte crossmatch-IgG の基礎的検討

○ 石塚 敏¹, 安尾 美年子¹, 小林 悠梨¹, 藤田 龍司¹,
三浦 ひとみ¹, 岩藤 和宏², 村上 徹², 三宮 彰仁²,
小山 一郎², 中島 一朗², 淵之上 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外科

【背景】Flow cytometry lymphocyte crossmatch-IgG test (FCXM-IgG) は、臓器移植におけるドナー選定または液性拒絶反応評価に重要な検査法である。

当検査室では、分析機器 BD FACSCalibur HG の老朽化に伴い、更新機器として BD FACSCantoII を選定した。しかし、分析性能が異なるため解析データによっては相違が生じることがある。

今回、我々は分析機器更新に伴うデータの相関性または解析法に関する基礎的検討を行なったので報告する。

【対象および方法】東京女子医科大学腎臓外科に受診され、FCXM-IgG 検査依頼があったドナー細胞82検体・被検血清83検体を対象とした。

FCXM-IgG は、前処理法として Protease 処理ドナーリンパ球と被検血清を室温反応させ洗浄後 Anti human IgG-FITC・CD3-PerCP・CD19-PE を加え 4°C 遮光反応を行なった。

BD FACSCalibur HG は CaliBRITETM beads および BD FACSCantoII は 7-Color Setup Beads による機器調整後3カラー解析を行なった。

【結果・考察】FACS CantII Diva software は、対数プロットにおける Linear scale を100,000 から10,000 へ演算可能でありFCXM Tcell・Bcell-IgG 共に良好な相関性が得られた。

今後、現行法の基準値を変更することなく同じ条件で解析することが可能であった。

会員研究発表 (示説 5)

P 4-3

シングルビーズ法による抗 HLA 抗体と FCXM の
蛍光強度の比較

○ 安尾 美年子¹, 石塚 敏¹, 小林 悠梨¹,
甲斐 耕太郎², 北島 久視子², 中島 一朗², 淵之上 昌平²

¹ 東京女子医科大学中央検査部

² 東京女子医科大学腎臓外科

【目的】シングルビーズ法 (SB法) により検出される抗 HLA 抗体は HLA 抗原の共通エピトープを認識して交差反応するため多種類検出される。腎移植の際、補体結合性を考慮しなければ、ドナー特異的 HLA (DSA) 陽性で特にクラス I 抗体が含まれるとその蛍光強度 (nMFI) が重要になる。しかし SB 法による Cut-Off 値は施設により異なるため、4 桁アレルで検出された抗 HLA 抗体について、対応する HLA 抗原を持つリンパ球を用いた FCXM 法によりその反応性を確認した。

【対象および方法】SB 法 (LABScreen Single Antigen) により HLA クラス I または DRB1 のどちらかのみが陽性の患者血清に対して、対応する HLA アレルを持つリンパ球および 4 桁アレルが異なるリンパ球にて FCXM を行い、それらの蛍光強度を比較検討した。また、キットに含まれない 4 桁アレルに対する交差反応性についても検討した。

【結果】SB 法で検出された抗体のうちスクリーニングで抗 HLA 抗体が確認されたものについては nMFI と FCXM は良い相関を示し、nMFI が 1000 以下であっても FCXM で検出された。とくにクラス I 抗体については B cell が明らかな陽性となった。しかし、HLA が一致したリンパ球に対して FCXM が陽性とならない抗体も稀に認められた。SB 法による抗体の多くは交差反応により検出され、4 桁アレルが異なっても抗原型が一致するリンパ球では同程度の反応が見られた。また SB 法キットに無い 4 桁アレルを持つリンパ球に対しても、SB 法で検出された抗原型が一致する抗体は同程度の反応を示した。

当施設での FCXM の測定条件では SB 法の nMFI で低い nMFI (500 付近) まで良い相関が見られるが、SB 法で検出される抗体には抗 HLA 抗体以外の反応も稀に見られるため注意が必要である。

P 5-1

自己免疫性肝疾患の疾患感受性と rs9277534 多型

○ 山崎 智生¹, 梅村 武司¹, 城下 智¹, 齊藤 博美¹,
平山 敦大¹, 赤羽 由紀¹, 山崎 麻美¹, 田中 榮司¹,
勝山 善彦², 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教室

【目的】細胞表面上への HLA 分子の発現量はウイルス感染、疾患感受性、造血幹細胞移植における GVHD 等に影響していることが報告されている。特に HLA-DPB1 遺伝子 3'UT 領域にある rs9277534 (496A/G) 多型は、HLA 発現量と関連し、HBV の自発的除去に寄与していると示唆された。今回この多型と自己免疫性肝炎 (AIH) および原発性胆汁性胆管炎 (PBC) 疾患感受性との関連について検討した。

【方法】AIH 患者 DNA サンプル (172 名)、PBC 患者 DNA サンプル (360 名) および健康人 DNA サンプル (326 名) について rs9277534 のアレルタイピングを行った。タイピングは TaqMan Probe を用いた Real Time PCR 法 (StepOne Plus, ABI) で行った。

【結果および考察】HLA-DP 低発現に関連する rs9277534A アレルは DPB1 *02:01, *02:02, *04:01, *04:02, *17:01 と関連し、高発現に関連する rs9277534G アレルは DPB1 *01:01, *03:01, *05:01, *06:01, *14:01, *19:01, *09:01, *13:01, *05:03 と関連していた。rs9277534G アレルは AIH 患者では有意に高い頻度 (G: p = 0.006, OR = 1.46, GG + GA/AA: p = 0.007, OR = 2.08) を示したが、PBC 患者ではアレル頻度に有意差は認められなかった。AIH 疾患感受性には HLA-DRB1 *04:05-DQB1 *04:01 ハプロタイプが関連していることが知られているが、今回の解析は HLA-DP 分子高発現が AIH 感受性に関与していることを示唆した。今後、DP 分子発現量と疾患発症の機能的な解析が必要である。

P 5-2

PTPN22 遺伝子多型は自己免疫性肝疾患の疾患抵抗性と関連する

○ 城下 智¹, 梅村 武司¹, 山崎 智生¹, 齊藤 博美¹, 平山 敦大¹, 赤羽 由紀¹, 山崎 麻美¹, 田中 榮司¹, 勝山 善彦², 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】自己免疫性肝炎 (AIH) と原発性胆汁性胆管炎 (PBC) は無治療の場合、肝硬変、肝不全に至る自己免疫性肝疾患である。我々は HLA ハプロタイプがこの二つの病気の疾患感受性と関連することを明らかにしてきた。PTPN22 遺伝子は T 細胞シグナルの抑制作用があり、特にミスセンス遺伝子多型である rs2476601 は白人の自己免疫疾患 (関節リウマチ、1型糖尿病、SLE など) と強い関連があることが報告されている。本研究では PTPN22 遺伝子多型が自己免疫性肝疾患の疾患感受性に関連するかどうかについて検討を行った。

【方法】AIH 患者 DNA サンプル (166名)、PBC 患者DNA サンプル (262名) および健常人 DNA サンプル(322名) について PTPN22 遺伝子内の rs2476601 を含む9つのアリルタイピングを行った。タイピングは TaqMan Probe を用いた Real Time PCR 法 (StepOne Plus, ABI) で行った。

【結果】機能的 SNP である rs3996649 と rs2476601 は患者、健常人を併せた750名に多型は存在しなかった。残りの7つの多型は LD マップで $D' > 0.9$ と連鎖不平衡であった。4つの多型 (rs1217412、rs1217388、rs1217407、rs2488458) の minor allele frequency は AIH 患者において健常者と比較して有意に低率であり ($P < 0.05$)、疾患抵抗性と関連していると推測された。推定ハプロタイプ解析の結果では1つのハプロタイプが AIH (OR = 0.58, $P = 0.0067$)、PBC (OR = 0.58, $P = 0.0048$) と有意に疾患抵抗性と関連していることが判明した。

【考察】PTPN22 遺伝子多型は日本人における自己免疫性肝疾患の疾患抵抗性と関連のある重要な役割を果たしている可能性がある。

P 5-3

ゲノムワイド関連解析による B 型肝炎の癌化に関連する新規遺伝要因の同定

○ 馬場 菜津美¹, 澤井 裕美¹, 西田 奈央^{1,2}, 杉山 真也², Khor Seik-Soon¹, 溝上 雅史², 徳永 勝士¹

¹ 東京大学大学院 医学系研究科人類遺伝学教室

² 国立国際医療研究センター ゲノム医科学プロジェクト

【目的】近年日本人を含むアジア人サンプルを用いたゲノムワイド関連解析 (GWAS) により、HBV 持続感染やウイルス排除における HLA-DPA1、-DPB1 や HLA-DQ の関連が報告された。また肝癌においても、我々は日本人において HLA-DPB1 との関連を報告し (Nishida, Sawai *et al.* 2014)、中国グループは HLA-DQ や STAT4 など免疫関連遺伝子上の SNP の関連を報告している。本研究では、B 型慢炎の肝癌に関与する新たな遺伝要因を同定する事を目的として GWAS を行った。

【方法】28施設において収集された HBV 感染者の DNA 約3,000検体のうち1,356検体について、Affymetrix AXIOM ASI Array を用いたゲノムワイド SNP タイピングを行った。臨床情報に基づきケース群およびコントロール群を選択し、GWAS を実施した。

【成績】B 型肝炎患者の癌化に関与する遺伝要因を同定する為、ケース群: HBV 関連肝癌 (473検体)、コントロール群: B型慢性肝炎患者群および無症候性 HBV キャリア群 (計 516検体) を用いた GWAS を実施した。 $P < 10^{-5}$ の SNP は53見られ、そのうち HLA 領域上の SNP は49にのぼった。49SNP の連鎖不平衡等を考慮して 4SNP を選択し、独立の日本人検体(ケース群153検体、コントロール群614検体) およびアジア集団の検体 (韓国: ケース群148検体、コントロール群126検体; 香港: ケース群94検体、コントロール群 187検体; タイ: ケース群185検体、コントロール群198検体) を用いて再現性を検証した。いずれの集団においても GWAS と同様の傾向を示し、メタ解析では 4SNP 中 3SNP でゲノムワイド有意水準に達した。

【結語】B型肝炎患者の癌化に関与する新規の遺伝要因を同定した。これらの SNP は、先行研究で関連が示された HLA-DP や HLA-DQ とは異なる領域に位置した。

会員研究発表 (示説 6)

P 5-4

臍帯血を用いた次世代シーケンシングによる HLA 遺伝子の RNA 発現解析

○ 椎名 隆¹, Yamamoto Fiona^{1,2}, 鈴木 進悟¹, 森島 聡子³, 細道 一善⁴, 伊藤 さやか¹, 重成 敦子¹, 加藤 俊一⁵, 森島 泰雄⁶

¹ 東海大学医学部基礎医学系分子生命科学

² Stanford Blood Center, Stanford Health Care

³ 琉球大学医学部内 分泌代謝・血液・膠原病内科学講座

⁴ 金沢大学医薬保健研究域医学系革新ゲノム情報学分野

⁵ 東海大学医学部

⁶ 愛知県がんセンター研究所疫学・予防部

【目的】演者らは、NGS による HLA DNA タイピング法を開発し、それら方法を駆使しながら HLA 遺伝子全領域を網羅するアレル配列情報の収集を進めている。この次段階の大きな課題の一つは、健常者におけるアレルごとの RNA 発現量の傾向を掴み、将来的に RNA 発現を規定する HLA 多型の同定や HLA 関連疾患における RNA 発現変動を明確にすることであろう。本研究ではその第一段階として、臍帯血48検体を用いた古典的 HLA 遺伝子における RNA 発現解析を行い、NGS により得られるリード数を RNA 発現量と見立ててアレル間差異を見いだすことを目的とした。

【方法】RNA は東海大学臍帯血バンクより供試を受けた48検体の単核球より抽出したものをを用いた。HLA 遺伝子の cDNA 断片は、日本人に代表的な第4区域アレルをプローブとした SeqCap RNA システムを用いて濃縮し、そのリード配列を MiSeq により産出した。また、特定の HLA 遺伝子の特異的に RT-PCR 増幅させ、その断片を Ion PGM の AmpliSeq 法によりリード配列を産出した。その後、各 HLA 遺伝子のヘテロ接合体についてリード数を標準化し、アレルごとにリード数を比較解析した。

【結果・考察】HLA-DRA を除く HLA 遺伝子にて RNA 発現量のアレル間差異を見いだした。特に HLA-DQA1 と HLA-DQB1 に顕著な RNA 発現量の差異が観察された。即ち、DQB1*03/*04 と DQB1*05/*06 に分けた場合、DQB1*05/*06 は DQB1*03/*04 よりも、また DQA1*01 と DQA1*03/04/05 に分けた場合、DQA1*03/04/05 は DQA1*01 よりも有意に RNA 発現量が高いことが示唆された。HLA-DPB1 の 3'UTR に位置する rs9277534 にアレル G を持つ DP5 アレルはアレル A を持つ DP2 アレルよりも有意に RNA 発現量が高いことを既報 (NEJM, 2015) と同様に確認した。さらに HLA-DPB1 アレルごとにリード数を算出した結果、DP5 に属するアレルは DP2 アレルよりもいずれも高い RNA 発現量を示した。よって、RNA 発現量の観点から HLA 関連疾患を探ることが十分に可能であると考えられた。

P 6-1

炎症性腸疾患感受性と KIR

○ 平山 敦大¹, 梅村 武司¹, 城下 智¹, 齊藤 博美¹, 山崎 智生¹, 赤羽 由紀¹, 山崎 麻美¹, 田中 榮司¹, 勝山 善彦², 太田 正穂³

¹ 信州大学医学部消化器内科

² 信州大学薬学部

³ 信州大学医学部法医学教室

【目的】炎症性腸疾患 (IBD) はクローン病 (CD) と潰瘍性大腸炎 (UC) の2つに大別される。IBD は遺伝的に感受性の高い腸内微生物に対する炎症性反応の結果発症すると推定されている。遺伝的要因として、*NOD2*, *TNFSF15*, *ATG16L1*, *IL23R* など多くの感受性遺伝子が GWAS 解析により提唱されている。本法では KIR 遺伝子とリガンド HLA との関連と疾患感受性について検討した。

【方法】UC 患者 DNA サンプル (90名)、CD 患者 DNA サンプル (50名) について14種類の KIR 遺伝子およびリガンド HLA-Bw4, C1, C2 のタイピングを PCR-SSP 法にて行った。

【結果および考察】今回の IBD 患者の KIR 結果と健康人 (Miyashita R, et al. Arthritis & Rheumatism, 54:992-997, 2006) との比較では、KIR 遺伝子頻度に有意差は認められなかったが、KIR と HLA リガンドとの組み合わせでは、Bw4+, KIR 3DL1+/3DS- の組み合わせが UC 患者群に有意に多く観察された ($p = 0.0009$, OR: 2.47)。一方、CD 群では有意な相関は得られなかった。今回の結果は KIR を介する NK 細胞や T 細胞の抑制が UC 発症のリスクであると推測された。

P 6-2

NGS による HLA、MICA および KIR allele type 解析によるスギ花粉症感受性遺伝子検索 –関節リウマチとの比較–

○ 中西 真理¹, 芦田 恒雄², 井手 武³, 井上 和也⁴, 村田 紀和⁵, 宮崎 有紀⁶, 田中 秀則⁶, 羽竹 勝彦¹, Daniel E. Geraghty⁷, 石谷 昭子¹

¹ 奈良県立医科大学法医学, ² 芦田耳鼻咽喉科医院,

³ TPS ラボ, ⁴ 奈良県立医科大学腫瘍放射線医学,

⁵ 医療法人行岡病院リウマチ科,

⁶ 公益財団法人 HLA 研究所

⁷ Fred Hutchinson Cancer Research Center

【目的】我々はこれまで、NGS による HLA および KIR の allele typing により関節リウマチ (RA) の感受性遺伝子を明らかにしてきたが、今回はさらに MICA allele typing も加え、スギ花粉症の感受性遺伝子検索を行った。HLA については 8 locus、KIR については haplotype と各遺伝子の allele type、そして MICA の allele type との相関解析を行った。相関解析にあたっては、健常対照群をアレルゲン特異的 IgE 抗体の有無により2群に分類し、それぞれにつき解析した。

【方法】花粉症群179名、RA 群112名、健常対照群185名より informed consent を得て末梢血を採取し、DNA を抽出した。HLA、KIR haplotype、allele type および MICA は、Scisco Genetics 社の HLA/KIR/MICA typing Kit を用いて、NGS のMiSeq (Illumina) により決定した。花粉症群および健常群の血清につき、4種のアレルゲンに対する特異的 IgE 抗体を RAST 法により定量した。

【結果・考察】健常群であっても IgE 陽性が84名存在し、陰性は101名であったので、それぞれを対照として解析した。HLA との相関については A*31:01 (P = 0.02, Odds = 2.18), B*40:02 (P = 0.04, Odds = 0.47), DPB1*05:01 (P = 0.049, Odds = 1.45), DQB1*04:02, *06:02, DRB1*08:03, *15:01, *04:06 等に相関が検出された。KIR では、haplotype では相関は見られなかったが、allele type の KIR 3DL1*02901 と KIR3DL2*01001 に相関が検出された。解析においては IgE 陰性群を対照とした場合に有意差がより強く検出される場合が多かった。これは RA の相関解析の場合と逆であった。MICA については可溶性 MICA を産生しやすい構造をもつと考えられる MICA*008 と MICA*027 が強い逆相関を示しており、可溶性 MICA が花粉症の抑制因子と推測された。可溶性 MICA はそのレセプターの NKG2D に結合し、それを不能とすることにより、IgE 産生を抑制すると考えられる。近年、このことを裏付ける論文が報告されている。

P 6-3

特発性過眠症の感受性遺伝子の探索

○ 宮川 卓^{1,2}, 豊田 裕美², 小島 裕人³, 二神 貴臣³, 佐治 博夫³, 三島 和夫⁴, 本多 裕⁵, 徳永 勝士², 本多 真^{1,5}

¹ 東京都医学総合研究所精神行動医学研究分野睡眠プロジェクト

² 東京大学大学院医学系研究科人類遺伝学分野,

³ 公益財団法人 HLA 研究所

⁴ 国立精神・神経医療研究センター精神保健研究所,

⁵ 公益財団法人神経研究所附属睡眠学センター

【目的】特発性過眠症はナルコレプシーと同様に日中の耐え難い眠気を主な症状とする過眠症である。特発性過眠症患者は情動脱力発作を起こさないことや、日中に1~4時間という長い時間寝てしまう点が、ナルコレプシーとは異なる。ナルコレプシーはHLA-DQB1*06:02 との強い関連が知られており、ほぼ全ての患者が HLA-DQB1*06:02 を保有している (一般集団では 12%)。これまで特発性過眠症を対象とした研究は少なく、感受性遺伝子も明らかになっていない。本研究では、最初に特発性過眠症とHLA-DQB1 遺伝子座との関連性について解析した。

【方法】特発性過眠症患者186例及び健常者コントロール1,418例の HLA-DQB1 のタイピング結果を用い、解析を行った。

【結果・考察】特発性過眠症患者における HLA-DQB1*06:02 の陽性率及びアレル頻度を、コントロール群と比較したが、有意な差は確認されなかった。その他のアレルに関しても、患者群とコントロール群の間で有意な差は認められなかった。特発性過眠症は1日の総睡眠時間が10時間以上となる長時間睡眠を伴うタイプと、伴わないタイプに分けることができる。そこで、この基準で層別解析を実施した結果、長時間睡眠を伴う特発性過眠症における HLA-DQB1*05:02 の陽性率が、コントロール群に対し有意に高いことを確認した (患者群 11.8%、コントロール群 4.4%、P = 4.9×10⁻³, OR = 2.92)。今後、解析サンプル数を増やし、この関連が再現されるか確認する予定である。さらに、特発性過眠症を対象としたゲノムワイド関連解析を現在実施しており、さらなる感受性遺伝子の同定を目指したい。

会員研究発表 (示説 7)

P 6-4

Genome-Wide Association Study of drug-resistant Tuberculosis in an Indonesian population○ Wong Jing Hao¹, Yuliwulandari Rika³, Yanai Hideki^{1,3}, Mabuchi Akihiko¹, Mushiroda Taisei⁴, Tokunaga Katsushi¹¹ Department of Human Genetics, Graduate School of Medicine, The University of Tokyo, Japan² Faculty of Medicine, YARSI University, Jakarta, Indonesia³ Fukuji Hospital, Japan Anti-Tuberculosis Association (JATA), Kiyose, Japan⁴ Laboratory for Pharmacogenetics, RIKEN Center for Genomic Medicine, Tsurumi-ku, Yokohama, Kanagawa, Japan

Tuberculosis (TB) disease progression is affected by both environmental and genetic factors. TB is commonly treated by a regimen of anti-TB drugs, such as isoniazid, rifampicin, kanamycin and ofloxacin. Drug resistance can arise in patients, whereby treatment by anti-TB drugs are ineffective in clearing the disease. Previous studies done for drug-resistant TB have focused mainly on the pathogen genome and not many studies have approached the issue regarding the host genome. Furthermore, no genome-wide association study (GWAS) has been conducted for drug-resistant TB as yet.

A GWAS was conducted using 160 drug-resistant cases and 192 drug-sensitive samples as controls. The samples were collected from the Java and Madura islands in Indonesia. Genotyping was performed using the Illumina OmniExpress Exome-8 v1.2 array. Case-control association analysis was performed after data quality control. The results showed 76 SNPs with suggestive evidence of association ($p \geq 5.0E^{-05}$). Interestingly, 6 SNPs showing suggestive evidence were observed to lie within the HLA region on chromosome 6, a region shown previously to be associated with drug-resistant TB in other populations using candidate gene approaches. Additionally, there were 4 other gene regions in which multiple SNPs with suggestive association were seen to be located in, making them good candidates for further analyses.

At present, genotype imputation using publicly available data of the candidate regions and validation of the GWAS results are in progress. A future replication of the results is also planned.

P 7-1

次世代シーケンサーを用いる簡便な HLA 解析法の確立

○ 長部 誠, 岡本 秀人, 植松 紘規, 頭金 正博

名古屋市立大学薬学研究科医薬品安全性評価学分野

【目的】現在、HLA タイピング法として Luminex 法や SBT 法が主に利用されているが、これら従来法では変異の組み合わせを決定することができない ambiguity の問題により、多くの場合は推定タイピングを行っている。最近、それらを解消するため次世代シーケンサー (NGS) を用いた HLA タイピング法が報告されているが、多くは解析に専用のソフトウェアや専門的な知識が必要になる。そこで、我々はこれらの問題の解決のために NGS と一般的な遺伝子多型解析ソフトを用いて単純で平易な方法を開発した。

【方法】4桁レベルでの HLA タイピング済み PBMC を購入し、ゲノム DNA を抽出した。HLA-A, -B, -C, -DPB1, -DQB1, -DRB1 の6遺伝子を対象に遺伝子全長を PCR 法により増幅し、Illumina 社の Nextera を用いてライブラリを調整後、Miseq (Illumina 社) にて塩基配列情報を得た。得られた配列情報から CLC Genomics Workbench を使用して HLA タイプを決定した後、既知の HLA タイプ情報と比較して本測定法の正確性を検証した。

【結果・考察】得られた配列情報よりコンセンサス配列を作成し、IMGT/HLA データベースを検索することで候補 HLA アレルを得た。候補アレルに対しマッピングと変異解析を行うと共に、un-mapped reads を集積した。un-mapped reads はもう一方のアレル特異的な配列を含む可能性が高いことから、un-mapped reads を再マッピングすることで候補アレルの正誤の確認と配列決定が可能になった。また、本測定法で得られた結果と PBMC の既知 HLA アレル情報を比較したところ、1アレルを除き HLA タイプは一致した。以上の結果より、本測定法は専門的な知識を有することなく簡便に HLA タイピングを行うことができる点で有用であると考えられた。

P 7-2

NGS 法を含めた HLA タイピング技術の比較と
NGS 法のグローバル状況調査

○ 横沢 佑弥¹, 小林 貴弘¹, 益尾 清恵¹, 奥平 裕子²,
榎屋 安里², 朝治 桜子², 猪子 英俊²

¹ 株式会社ベリタス

² ジェノダイブファーマ株式会社

【目的】HLA の DNA タイピングは SSP 法を始め、SSO 法、SBT 法などが利用されている。そのような中、昨今では次世代シーケンサー (NGS) を用いた HLA タイピング試薬が新たな手法として認知され始めている。そこで本研究では現在日本市場で利用されている手法を様々な観点から比較することで、DNA タイピング検査の手法選択に関して検討しやすい情報を提供することを目的とした。

更に NGS 法は日本でも数施設で実施されつつあるが、日本における今後の方向性を探る一助として諸外国で NGS 法がどのように利用されているかも調査した。

【方法】日本組織適合性学会 QCWS 検体を含めた対象検体を用いて、試薬及び消耗品コスト、ハンズオンタイム、結果を得るまでに要する時間、解像度 (Ambiguity 数) を比較した。試薬は Thermo Fisher Scienti_c (One Lambda 社) の Micro SSP (SSP 法), LABType (数種類) (SSO 法)、SeCore (SBT 法)、NXType (NGS 法) を用い、消耗品に関しては一般的なものを使用した。

NGS 法の諸外国での状況は ASHI (アメリカ組織適合性学会) などを通じて調査した。

【結果・考察】コスト及び解像度などを総合的にパフォーマンスが高いと思われたのは SSO 法 (LABType XR) であった。SSP 法の最大の特長は短時間でタイピング結果が得られる点であり、少数検体を最短時間で第 1 区域レベルの結果を出すには最適であることがわかった。SBT 法も SSP 法、SSO 法ではカバーされていないエクソンを解析対象領域にしている点で優れているが、コスト、時間といった点では他方に比べ劣っていた。NGS 法はコスト高の印象が強いが、実際には他法と比較をすると検体数によっては割安であり、多くのアプリケーションに対しての多くの可能性を見出すことができた。

諸外国の状況は 2015 年末にアメリカ骨髄バンク (NMDP) が登録を NGS 法で行うことが決定され、UK でも同様である。今回は 2016 年の ASHI での調査も併せて報告する予定である。

P 7-3

A pipeline for HLA typing from targeted Next
Generation's Sequencing (NGS) data

○ Waleed H. Omer^{1,2}, 中岡 博史^{1,2}, 細道 一善³,
井ノ上 逸郎^{1,2}

¹ Division of Human Genetics, National Institute of Genetics, Mishima, Japan

² Department of Genetics, The Graduate University for Advanced Studies (SOKENDAI), Mishima, Japan

³ Department of Bioinformatics and Genomics, Faculty of Medicine, Kanazawa University, Kanazawa, Japan

Genes in the HLA region play a significant role in immunity and self-recognition. Because of that, HLA typing became a standard procedure in transplantation therapy. While the standard for HLA typing is the Sequence Based Typing (SBT), recently Next Generation Sequencing (NGS) is increasingly been used and several NGS-based HLA typing tools have been developed. Although some of these tools can accurately predict HLA alleles, their main limitation is they cannot find new alleles. We developed a new pipeline based on phasing haplotypes of HLA genes, calling variants and inserting it to the human reference (hg19) and finally matching the sequences to the list of all known HLA alleles. Comparing the pipeline's performance to the other tools showed a higher performance compared to the others. Further, we analyzed HLA genes of Sudanese populations and showed that new alleles could be identified. Our pipeline has a wide applicability and could be useful for diagnosis and population genetics studies.

P 7-4

NGS 法による HLA タイピングで検出された2つのレアアレル

○ 宮崎 有紀, 末上 伸二, 小島 裕人, 辻野 貴史, 林 晃司, 楠木 靖史, 藤井 直樹, 池田 奈未, 堀江 友人, 西川 美年子, 佐治 博夫, 田中 秀則

公益財団法人 HLA 研究所

【目的】NGS (Next Generation Sequencing) を用いた HLA タイピング法は、Ambiguity の解消及び intron・promoter 領域を含む HLA 領域の機能解析を行う目的に国際的に普及してきている。当研究所で、NGS 法でタイピング検査を実施し、2例のレアタイプを検出したので報告する。

【材料・方法】日本人家系の HLA タイピングを Short Range PCR による NGS タイピング法 (ScisGo HLA) により実施した。NGS の遺伝子増幅は、HLA Class I は exon1-7、HLA Class II は exon1-4 (但し、HLA DPA1 は exon2-4) の増幅を行い、Miseq (Illumina 社) でシーケンズを行った。

【結果・考察】

1) HLA-C*04:82

遺伝関係よりハプロタイプは A*26:01:01-C*04:82-B*40:01:02-DRB1*15:02:01 であった。C*04:01 と比較し C*04:82 は、Exon5 に9塩基の遺伝子挿入がある。Luminex 法では、両者のアレルを判別することが出来ないため、Exon 2,3 が共通しているC*04:01 と判定される。これまで、C*04:82 はチェコ共和国からの検出報告はあるが日本からの報告はない。

2) HLA-A*11:01:05

遺伝関係よりハプロタイプは A*11:01:05-C*03:03:01-B*35:01:01-DRB1*15:01:01 であった。A*11:01:05 は第3区域の Ambiguity であるため、同義置換の1塩基置換が Exon 3 に見られる。A*11:01:05 は世界的に検出報告は少ないが、該当ハプロタイプの第2区域までのアレルを参考に日本人頻度を見ると、A*11:01-C*03:03-B*35:01-DRB1*15:01 は 0.031% 検出され、一部が A*11:01:05 である可能性が示唆された。

【まとめ】SSO 法を基本として、日本人では Luminex 法でのアレルタイピングが可能とされている。しかし、限定的な Exon 領域のみの検査結果での照合結果であり、レアアレルや通常検査されない領域の差異によるアレルの分布は不明確である。そのため今後、データを蓄積し塩基配列を明らかにする必要がある。また、1度に大量検体の広範囲の塩基配列を決定することが可能である NGS 法による HLA タイピングが有用である。

P 7-5

日本人集団には 0.9% の頻度で HLA-C*08:22 が存在する

○ 奥平 裕子¹, 鈴木 進悟², 榎屋 安里¹, 朝治 桜子¹, 安藤 麻子^{1,4}, 光永 滋樹³, 細道 一善², 猪子 英俊¹

¹ ジェノダイブファーマ (株)

² 金沢大学

³ TL Genomics

⁴ 東海大学

【目的】HLA-C*08:22 は、中国のグループから2009年に報告され、C*08:01:01 とは細胞内ドメインをコードしているエクソン6 で1塩基異なり、成熟タンパク質の321番目のシステインがチロシンに置換している。エクソン6 に存在する多型であるため、通常はルミネックス法や SBT 法では識別できず、C*08:01 と判定されている。我々は次世代シーケンサーを用いたキャプチャー法の検証実験で、C*08:01 と判定されていた日本人1検体について C*08:22 を検出した。そこで、C*08:01 と判定されている他の検体にも C*08:22 が存在するか否かについても検討を行った。

【方法】ルミネックス法で C*08:01 とタイピングされた日本人41検体を用い、NXType 法により HLA-C のタイピングを行った。次世代シーケンサーは Ion PGM システム、データ解析には TypeStream、SeaBass を用いた。

【結果・考察】41例の解析の結果、5例が C*08:22 とタイピングされ、日本人集団においても C*08:22 が存在することが確認された。C*08:22 のアレル頻度は、C*08:01 のアレル頻度 (7.4%) を考えると、0.9%程度と推定された。先のキャプチャー法を含め、C*08:22 とタイピングされた 6 検体中4例は B*48:01、2例は B*40:06 をもっており、他方のハプロタイプを考え合わせると、C*08:22 は C*08:01 同様に B*48:01 又は B*40:06 とハプロタイプを形成していると考えられた。

HLA-C 抗原は、HLA-A および -B 抗原と比較しその発現量は低い。KIR のリガンドであり NK 細胞の細胞傷害活性に関与しているためその発現は厳密に制御されている。さらに HLA-C 抗原の細胞内ドメインにおける334~338番目のアスパラギン酸、セリン、イソロイシンが発現制御に関与しているとの報告がある。その近傍に存在する、C*08:01:01 と C*08:22 の違いをもたらすアミノ酸多型が、HLA-C 抗原の発現に影響する可能性もあるので、今後の検討が必要である。

会員研究発表 (示説 8)

P 8-1

同種造血細胞移植における組織適合性検査
- 移植ソースが多様化する時代への対応 -

○ 佐藤 壯¹, 禿 蘭子¹, 小林 直樹², 小林 良二³

¹ 社会医療法人北楡会札幌北楡病院臨床検査科

² 社会医療法人北楡会札幌北楡病院血液内科

³ 社会医療法人北楡会札幌北楡病院小児思春期科

【背景】血液疾患に対する根治的治療法である同種造血細胞移植は、HLA 一致血縁者から非血縁者骨髄、末梢血、臍帯血及び HLA 不一致血縁者へとその移植ソースを広げている。一方、HLA 不一致移植においては患者が保有する HLA 抗体が生着不全の原因となることから、移植ソースを選択するための組織適合性検査として患者の HLA タイピングのみならず HLA 抗体検査が求められている。そこで HLA 抗体検査が保険適応となった2012年からの同種造血細胞移植症例について、移植ソースの種類、HLA マッチング及び HLA 抗体の有無について検討したので報告する。

【対象と方法】対象は2012年から2015年まで当院で同種造血細胞移植を行った180例。HLA タイピングには WAKFlow (湧永製薬) を用い、HLA 抗体検査には FlowPRA Screening、LABScreen Single Antigen (いずれも One Lambda) を用いた。

【結果】移植ソース別に HLA 一致群 (M)、HLA 不一致群 (MM) に分けると、R-BM, PBSC: 45例 (M/MM=45/0)、U-BM, PBSC: 54例 (M/MM=35/19)、CB: 71例 (M/MM=2/69)、Haplo-BM, PBSC: 10例 (M/MM=0/10) だった。HLA 抗体陽性症例は46例 (M/MM=24/22)、MM 群ではいずれも donor specific antibody (DSA) 陰性ソースを選択することができた。ただ、後方視的な検討で DP 抗体が DSA の症例が2例、DQ 抗体が DSA の症例が1例あったがいずれも生着した。

【考察】HLA タイピングに加えて HLA 抗体検査を行うことで、より適切なドナーソースを迅速に選択し、かつ患者の病態の変化に柔軟に対応できる体制となった。今後は主治医や HCTC とともに緊密に連携していきたい。

P 8-2

HLA タイピング試薬 HLA-DQA1 の有用性についての検討

○ 松原 るみ奈¹, 坂本 慎太郎¹, 野澤 真裕美¹, 黒木 聖久¹, 伊藤 守¹, 長門 正貴², 小川 貴裕², 山本 貴之³, 渡井 至彦³

¹ 名古屋第二赤十字病院 臨床検査科

² 湧永製薬株式会社 試薬・診断薬事業部

³ 名古屋第二赤十字病院 移植外科

【目的】慢性抗体関連型拒絶反応 (CAMR) の原因となるドナー特異的抗体 (DSA) の判定の際に、HLA の遺伝子タイピングと HLA 抗体の特異性を確認することは、必須の検査である。近年、抗 HLA-DQ 抗体の存在が重要視されているが、DQA1 遺伝子のタイピングまでは行われていないことが多く、患者が持つ抗 DQA1 抗体が DSA であるか否かの判定は出来なかった。最近、PCR-rSSO 法を利用した DQA1 遺伝子タイピング試薬が開発されたので、その有用性について検討を行った。

【方法】2010年1月から2014年12月までに当院で生体腎移植を行った症例中、2015年4月から12月に移植後抗 HLA 抗体検査を実施した患者724名のうち、クラス II 抗体陽性が見られたのは210名であった。そのうち142名が抗 DQA1 抗体陽性であり、その中からランダムに抽出した41名に対するドナーの DQA1 遺伝子タイピングを行った。検体は移植前検査で使用した DNA の保存検体を用いた。タイピング試薬として、WAKFlow HLA タイピング試薬 HLA-DQA1 (湧永製薬)、HLA 抗体試薬として、LABScreen Single Antigen (One Lambda) をそれぞれ用い、測定機器は LABScan 100 (Luminex) を使用した。これらの結果から、レシピエントが持つ抗 HLA-DQA1 抗体が DSA にあたるか否かを確認した。

【結果・考察】対象の41名の DQA1 遺伝子タイピングを行ったところ、18名の患者において抗 DQA1 抗体を DSA と判定することができた。そのうち10名は抗 DQA1 抗体のみを DSA としており、これにより新たに10名の患者を DSA 陽性と報告することが可能となった。今後、抗 DQA1 抗体の臨床的意義を検討する為にも、この試薬は非常に有用であると考えられる。

P 8-3

HLA 抗体の特異性同定試薬の比較検討

○ 中野 学¹, 徳島 恵里奈¹, 小野垣 沙知¹, 村井 悠紗¹,
工藤 総一¹, 高橋 大輔¹, 大橋 恒¹, 佐藤 進一郎¹,
加藤 俊明¹, 山本 哲², 池田 久實¹, 紀野 修一¹,
高本 滋¹

¹ 日本赤十字社北海道ブロック血液センター

² 北海道赤十字血液センター

【目的】Luminex を用いた Onelambda 社製 LABScreen Single Antigen (LS-SA) が輸血および移植医療の分野で最も使用されているが、精製抗原を用いた試薬の偽陽性反応が指摘されている。蛍光ビーズ法を用いた試薬は主に3社から販売されているが、各社の試薬は日本人あるいは外国人に固有のアリル特異的抗体を検出可能な構成である。そこで我々は PC-HLA 供給患者血清を用いて3試薬の反応性について比較検討を行った。

【方法】LIFECODES Single Antigen (LSA, Immucor), WAKFlow HR (HR, 湧永製薬), LS-SA を用い、PC-HLA 供給患者血清の検査を各メーカーの添付文書に従い実施した。評価は PC-HLA 供給実績のある71人を対象とした。3試薬の比較には、各社独自の補整蛍光値を用いて適切なカットオフを設定した。ハイバックグラウンドと判定された血清は市販の血清処理試薬を使用して、再検査を実施した。反応性の評価には各試薬間の同一アリル52個に着目し、一致率を求めた。

【結果・考察】LSA 対 HR、LSA 対 LS-SA、HR 対 LS-SA はいずれも $r = 0.90, 0.89, 0.85$ と有意な相関を認めた ($p < 0.01$)。バックグラウンドビーズの蛍光値は HR のみが 29/71 (40.8%) と高く再検査が必要であったが、血清処理試薬を用いた吸収操作により全て改善した。暫定カットオフ値を補整蛍光値でそれぞれ1,032, 2,007, 3,358 に設定したところ、3試薬間における52個のアリルの一致率は 3,148/3,692 (85.3%) であった。また2試薬間の不一致率はそれぞれ 343/3,692 (9.3%), 295/3,692 (8.0%), 450/3,692 (12.1%) であった。不一致アリルは A, B, C ローカスに一樣にみられ、一定の傾向を認めなかった。不一致の明確な原因は不明であったが、試薬の検出感度の違いや non-HLA 抗体の存在が考えられた。一致率は高く不一致率は3社でほぼ同等であったことから、LSA, HR, LS-SA はいずれも PC-HLA 供給時における HLA 抗体の特異性同定検査として有用な試薬と考えられた。

P 8-4

HLA 抗体同定試薬 LABScreen Single Antigen を用いた HLA 抗体検出法での試薬ビーズ減量の可能性

○ 成海 仁在, 瀬口 周, 児玉 真由美, 川村 知織,
角谷 勇実, 前田 琢磨, 初田 和由, 宮田 茂樹,
新井 浩司

国立研究開発法人国立循環器病研究センター臨床検査部輸血管理室

【目的】HLA 抗体検査試薬 LABScreen は感度、特異度ともに優れており、ドナー特異抗体 (donor specific antibody: DSA) が判定できる有用な試薬であるが、同定試薬は高価なため HLA 抗体陽性患者全例に実施することは困難である。そこで、試薬ビーズ量を減量することにより、試薬コストを削減できる可能性を考え、推奨される試薬ビーズ量 5 μL を用いた測定とビーズ量を減量した測定結果を比較し、減量法の有用性を検討した。

【方法】測定機器は Luminex100/200、試薬は One Lambda 社の LABScreen Single Antigen を用いた。対象は QCワークショップで用いた検体を使用し、nMFI 値で弱陽性抗体 (1000 - 3000)、陽性抗体 (3000 - 10000)、強陽性抗体 (10000以上) に分け、推奨法と減量法 (2 - 4 μL) による測定結果を比較した。

【結果・考察】相関性 ($n = 10$) : 推奨法 (5 μL) と減量法 2 μL の相関係数 $r = 0.993$ 、回帰式 $y = 1.031 \times -503, 3 \mu\text{L}$ では、 $r = 0.998$ 、 $y = 1.013 \times -115, 4 \mu\text{L}$ は $r = 0.998$ 、 $y = 1.026 \times -216$ であり、いずれも良好な相関を示したが、Beads Count を考慮すると、3 μL への減量が限界であった。そのため、以下の検討は 3 μL を用い行った。同時再現性 ($n = 6$) : 弱陽性抗体の変動係数 (CV%) は 4.8~9.0%、陽性では 4.0~7.4%、強陽性では 1.0~4.3% であった。日差再現性 (5日間) : 弱陽性抗体の CV% は 3.0~10.2%、陽性は 2.0~8.0%、強陽性では 2.3~7.4% であった。

各 CV% 値の検討では、nMFI 値が高値になると測定値の変動が小さく、低値になると変動が大きくなる傾向が認められ、nMFI の特徴である半定量性を反映していると考えられた。

今回、HLA 抗体測定法において推奨法である試薬ビーズ量 5 μL とビーズ量を減量した方法の相関性、再現性を比較検討した結果、試薬ビーズを 3 μL まで減量しても測定可能と考えられた。nMFI 値の特徴も考慮することで、より積極的に DSA のモニタリングが実施可能と考えられた。

索 引

あ

會田 直弘 **O3-2**
 間 陽子 O8-1
 相原 祐子 O3-3
 P3-1
 青木 直子 S2-2
 青山 晃博 O2-1
 O4-3
 P2-4
 青山 博道 P2-2
 赤井畑 美津子 O6-1
 赤羽 由紀 O9-3
 P5-1
 P5-2
 P6-1
 赤松 延久 P2-5
 坪 尚武 P2-2
 朝治 桜子 O10-1
 P7-2
 P7-5
 芦田 恒雄 P6-2
 東 史啓 O6-2
 阿部 豊文 LS1-2
 O3-1
 阿部 雄太 O1-4
 天田 憲利 P4-1
 新井 浩司 P8-4
 荒木 喜美 O7-3
 荒瀬 規子 O7-2
 荒瀬 尚 **S3-1**
 O7-2
 安藤 麻子 P3-4
 P7-5
 安藤 萌 O6-4

い

伊井野 潤子 **P2-5**
 五十嵐 樹彦 S3-2
 池下 隼司 **P3-2**
 池田 和彦 O6-1
 池田 敏之 P2-5
 池田 奈未 P7-4
 池田 久實 EL-2
 P8-3
 石川 政志 P2-2
 石津 明洋 O7-1
 石谷 昭子 O7-4

石塚 敏 P6-2
 P4-2
 P4-3
 石橋 佳 S2-2
 板野 理 O1-4
 一戸 辰夫 S1-3
 O5-1
 市丸 直嗣 LS1-2
 O3-1
 井手 健太郎 G-4
 井手 武 P6-2
 伊藤 さやか O10-4
 P5-4
 伊藤 泰平 O3-2
 伊藤 利洋 O7-4
 伊藤 誠 **O1-3**
 O4-2
 伊藤 正樹 O6-1
 伊藤 守 P8-2
 井ノ上 逸郎 P7-3
 井上 和也 P6-2
 井上 高光 P1-1
 井上 誠 S3-2
 猪子 英俊 **学会賞受賞講演**
 O10-1
 O10-3
 O10-4
 P7-2
 P7-5
 今井 篤 P2-3
 今枝 紀明 P3-4
 今村 隆寿 O7-3
 今村 悠哉 S3-3
 今村 亮一 LS1-1
 LS1-2
 O3-1
 入江 厚 S3-3
 O7-3
 入田 和男 O10-2
 岩崎 研太 **O3-3**
 P1-4
 P3-1
 岩藤 和宏 P4-2
 岩見 大基 O2-3
 O4-2
 う
 植松 紘規 P7-1

上本 伸二 O1-2
 魚住 諒 O1-3
 打田 和治 P1-4
 P3-1
 内田 みゆき O6-4
 宇野 沙恵 O8-2
 梅村 武司 O9-3
 P5-1
 P5-2
 P6-1
 浦上 晶生 O10-2
 上床 貴代 O1-3

え

江川 裕人 **S1-1**
 江畑 明彦 O10-3
 遠藤 智之 O6-3

お

及川 敬太 O7-2
 王寺-下嶋 典子 **O7-4**
 大浦 哲 O4-3
 大栗 敬幸 S2-2
 大崎 研 O10-4
 大島 久美 O5-1
 太田 正穂 O9-3
 P5-1
 P5-2
 P6-1
 大段 秀樹 G-4
 O4-1
 大塚 紀幸 P3-2
 大月 和宣 P2-2
 大戸 斉 O6-1
 大西 康晴 O1-1
 大貫 優子 **G-2**
 大場 恵典 P3-4
 大橋 恒 EL-2
 P8-3
 大畑 恵資 O2-1
 P2-4
 大原 賢三 S2-2
 大原 喜裕 O6-1
 大前 陽輔 G-1
 O9-4
 大山 力 P2-3
 岡 晃 O10-4
 岡崎 仁 P2-5

岡田 耕平 O6-3
 岡田 学 G-3
 岡部 由紀 O9-1
 岡部 亮 O2-1
 P2-4
 岡村 康子 P2-2
 岡本 秀人 **P3-3**
 P7-1
 小川 誠司 O6-2
 小川 貴裕 P8-2
 奥田 洋平 P2-1
 奥平 裕子 O10-1
 P7-2
 P7-5
 奥山 慎 P1-1
 小倉 靖弘 **O1-1**
 長部 誠 P3-3
 P7-1
 音羽 健司 G-1
 小野 智 **O6-1**
 小野 貴子 O6-1
 小野 稔 P2-5
 小野垣 沙知 P8-3
 小野澤 真弘 O6-3
 尾畑 浩司 O10-3
 尾原 秀明 O1-4

か

甲斐 耕太郎 P4-3
 貝森 淳哉 O3-1
 角田 洋一 LS1-2
 O3-1
 角谷 勇実 P8-4
 笠原 正典 O7-1
 P3-2
 柏瀬 貢一 G-1
 O6-2
 片倉 文彦 O8-2
 片山 一朗 O7-2
 勝山 善彦 O9-3
 P5-1
 P5-2
 P6-1
 加藤 俊一 P5-4
 加藤 誠一 S3-2
 加藤 俊明 EL-2
 P8-3

せ

瀬口 周 P8-4
 瀬谷 司 **S2-3**
 千住 覚 S3-3

そ

副田 憲司 O10-3
 十河 真司 O7-3
 曾根 伸治 P2-5

た

高尾 徹也 LS1-1
 LS1-2
 P2-1
 高島 諭 P3-4
 高須 正規 P3-4
 高田 祐輔 O2-3
 O4-2
 高萩 亮宏 O2-1
 高萩 亮宏 P2-4
 高橋 大輔 **EL-2**
 P8-3
 高橋 信久 O6-1
 高原 史郎 LS1-1
 LS1-2
 O3-1
 高本 滋 EL-2
 P8-3
 高山 哲郎 P4-1
 高山 智美 LS1-1
 O3-1
 P2-1
 竹澤 健太郎 P2-1
 竹嶋 伸之輔 **O8-1**
 武田 朝美 G-3
 竹田 直樹 O7-3
 田嶋 敦 O10-1
 O10-3
 伊達 洋至 **SL-2**
 O2-1
 P2-4
 田中 榮司 O9-3
 P5-1
 P5-2
 P6-1
 田中 清人 O5-1
 田中 啓二 **SL-1**

田中 彰 O8-3
 田中 秀則 O5-1
 P1-1
 P6-2
 P7-4
 田中 瑞樹 O8-2
 田中 友加 **G-4**
 田中 由加 O4-1
 田中 亮 P1-3
 谷川 剛 P2-1
 谷峰 直樹 O4-1

ち

樗木 鍊 O5-1
 知花 博治 O7-2
 張 險峰 S3-2
 陳 豊史 **O2-1**
 P2-4

つ

塚本 (栗井) 博丈 S3-3
 辻田 誠 G-3
 辻野 貴史 P7-4
 對馬 優子 P2-3
 辻本 邑 **O8-3**
 P3-5
 蔦原 宏一 LS1-1
 LS1-2
P2-1

て

豊嶋 崇徳 **EL-3**
 O6-3

と

頭金 正博 P3-3
 P7-1
 時田 芹奈 **O5-3**
 S2-1
 徳島 恵里奈 P8-3
 徳永 勝士 G-1
 O9-1
 O9-4
 P5-3
 P6-3
 P6-4
 外丸 詩野 **O7-1**
 冨田 雄介 S3-3

富山 栄輔 P1-3
 豊岡 理人 G-1
 O9-4
 豊田 裕美 P6-3
 鳥越 俊彦 S2-1
 O5-3
 頓所 展 O4-3

な

永井 正 O6-4
 永井 宏樹 O7-2
 中岡 博史 P7-3
 中川 一路 O7-2
 中川 勝弘 P1-3
 中澤 成晃 LS1-2
 O3-1
 中島 一朗 P4-2
 P4-3
 中島 文明 **O6-4**
 O10-2
 中面 哲也 S3-3
 長門 利純 S2-2
 長門 正貴 P8-2
 中西 真理 **P6-2**
 中野 学 **P8-3**
 中原 仁 G-2
 中丸 裕爾 O7-2
 中村 篤司 P4-1
 中村 仁美 O10-2
 中村 祐輔 S3-3
 中山 秀樹 S3-3
 中山 みゆき O10-2
 成瀬 妙子 S3-2
O9-2
 G-3
 鳴海 俊治 O9-2
 成海 仁在 **P8-4**
 縄田 寛 P2-5
 難波 信一 O8-2
 西飯 直仁 P3-4
 西川 徹 O3-2
 西川 美年子 P7-4
 西沢 Juan Eiki O9-5
 西田 奈央 P5-3
 西野 一三 G-2
 西村 憲二 LS1-2
P1-3

西村 泰治 **S3-3**
 O7-3
 新田 大介 P2-5
 丹羽 紀実 O1-2

ぬ

沼倉 一幸 P1-1

の

野澤 真裕美 G-3
 P8-2
 野田 貴幸 O3-3
 P3-1
 野々村 祝夫 LS1-2
 野間 慎尋 O4-1

は

芳賀 泉 P4-1
 橋口 聖一 O10-2
 橋本 大吾 O6-3
 橋本 光男 P1-3
 橋本 安弘 P2-3
 長谷川 正行 P2-2
 羽竹 勝彦 P6-2
 畠山 真吾 P2-3
 畑添 久美子 G-3
 初田 和由 P8-4
 馬場 菜津美 **P5-3**
 羽淵 友則 P1-1
 濱路 政嗣 O2-1
 P2-4
 浜名 洋 O5-1
 林 晃司 P7-4
 林 大祐 P1-3
 林 泰弘 O1-3
 原田 浩 O2-2
P1-2
 ひ
 樋口 はるか O2-3
 O4-2
 久山 芳文 **LS1-1**
 O3-1
 菱田 理恵 O1-2
 O2-1
 土屋 恭子 O2-1
 P2-4
 日比 泰造 O1-4

B

Benichou, Gilles O4-3
Bertoletti, Antonio O5-2

C

Chen, Cindy Chia-Jung O9-1
Colonna, Marco O7-2
Cosimi, A. Benedict O4-3

D

del Puerto, Florencia O9-5

F

Fuchs, J Ephraim **LS2**

G

Geraghty, Daniel E O7-4
P6-2
Gianella, Alberto O9-5
Gutierrez, Freddy O9-5

H

Huy, Nguyen Tien O9-5

J

James, Allan O4-3

K

Khor, Seik-Soon G-1
Khor, Seik-Soon P5-3
Kochin, Vitaly S2-1

L

Lee, Kang Hoe O5-2
Lora, Javier O9-5

M

Madsen, Joren C. O4-3
Mahasirimongkol, Surakameth O9-4
Mohammad Abu Sayem S3-3

N

Nedsuwan, Supalert O9-4
Nguyen Tien Huy S3-4

O

Omer, Waleed H **P7-3**

P

Palittapongarnpim, Prasit O9-4
Pasomsub, Ekawat O9-4
Pathom, Sawanpanyalert O9-4

R

Revollo, Jimmy O9-5
Roca, Yelin O9-5
Russomando, Graciela O9-5

S

Smittipat, Nat O9-4

T

Trowsdale, John **SL-3**

V

Vasquez, Clara O9-5

W

Wattanapokayakit, Sukanya O9-4
Wichukchinda, Nuanjun O9-4
Wong, Jing Hao **P6-4**

Y

Yamamoto, Fiona P5-4
Yuliwulandari, Rika P6-4

Z

Zhe, Shao O5-2

第 25 回 日本組織適合性学会大会 抄録集

2016 年 10 月 15 日 発行

発行 日本組織適合性学会（会長 西村 泰治）

編集 第 25 回 日本組織適合性学会大会 事務局（大会長 笠原 正典）

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

印刷：中西印刷株式会社

〒602-8048 京都市上京区下立売小川東入



See the evolution

- ニコン独自の階層構造による、柔軟なシステム拡張性。
- 3Dエルゴデザインにより、機能性と美しさを両立。
- 操作部を前面に集中配置し、観察姿勢のままでの操作が可能。
- 多光子励起観察を想定した、長波長域での透過率の向上。
- ナノクリスタルコートを採用したCFIプランアポクロマート入対物レンズとの組み合わせで、明るく高解像度な観察像を提供。



Ni-E

研究用顕微鏡

ECLIPSE **Ni** Series

生物学・医学の未来に新たな可能性を広げる、究極の進化!

Evolution

みなさまの“あったらいいな”に応えた、やさしい進化!

- 視野周辺まで均一で明るく、環境にやさしい高輝度LED照明 (Eco-illumination)。位相差、簡易偏光、鋭敏色偏光観察にも十分な明るさを確保。(Ci-E/Ci-L)
- 使用者に合わせた自然な観察姿勢を実現し、長時間の顕微鏡観察も快適。
- 顕微鏡をのぞいたまま撮影可能なキャプチャスイッチ (ニコン顕微鏡用デジタルカメラ使用時)。
- 各部の電動化によって操作性を向上させた、LED光源の電動モデルCi-E。



Ci-L

Feel the evolution

検査用顕微鏡

ECLIPSE **Ci** Series

販売元

株式会社 **ニコン** / 株式会社 **ニコン インステック**

カタログ・パンフレット等のご請求は、(株)ニコンインステック バイオサイエンス営業本部へ
108-6290 東京都港区港南 2-15-3 (品川インターシティ C棟) 電話 (03) 6433-3982

■フリーダイヤル 0120-586-617

<http://www.nikon-instruments.jp>

一人ひとりの

繋がりを

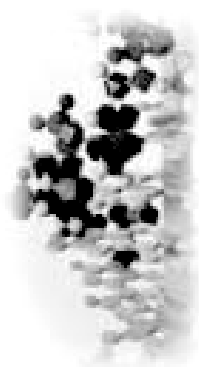
科学する

研究検査
Research Testing

HLA検査を必要とする
研究の発展を目指して

HLA検査を必要とするさまざまな研究のために、
共同研究や研究支援研究目的の検査を行っています。

当研究所は、HLAの専門集団として、検査やコンサルティングを提供し
医療従事者・研究者・患者とその家族、それぞれの想いを繋げます。



検査項目

HLA遺伝子型検査(NGS法)

HLA遺伝子型検査(Luminex法)

移植後キメリズム検査

HLA抗体検査

マイナー組織適合性抗原検査

 **HLA Laboratory**

〒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 MAIL : hla@hla.or.jp
<http://www.hla.or.jp>



WISM 21 ウィズム21
ムトウの医療総合支援システム

WISM 21は、21世紀の医療をトータルでサポートし、お客様のニーズと共に成長するシステムです。

病院の近代化が進むなか、取り巻く環境が厳しさを増しつつある医療施設において、WISM21は医療の変化に対応すべく、お客様のためにご用意させていただいた医療総合支援システムです。必要な時に必要なシステムを選び、ご利用ください。

- 医療・理化学機器の販売・アフターフォロー
- 情報システムの提案・開発
- 在宅医療・福祉
- 最新医療情報の提供
- 経営分析・診断・改善
- 通信販売
- 医療機器の設置・メンテナンス・保守契約
- 資金計画・償還計画・物件調査及び建築
- 貿易
- 学会イベントの企画・運営
- 大型プロジェクトコンサルティング
- 旅行・広告代理
- SPD SPDシステム

総合医療機器商社

WISM 株式会社 ムトウ

取扱品目 医療機器・理化学機器・ME機器・病院設備
放射線機器・メディカルコンピューター・貿易業務・歯科機器
福祉機器・介護用品

- 札幌本社(北海道事業本部) / 〒001-0011 札幌市北区北11条西4丁目1番15号
TEL 011-746-5111
- 東京本社(東京事業本部) / 〒110-8681 東京都台東区入谷1丁目19番2号
TEL 03-3874-7141
- 名古屋支社(名古屋事業本部) / 〒465-0014 名古屋市名東区上菅2丁目1108番地
TEL 052-799-3011
- 大阪支社(大阪事業本部) / 〒537-0002 大阪市東成区深江南2丁目13番20号
TEL 06-6974-0550
- 福岡支社(福岡事業本部) / 〒812-0044 福岡市博多区千代4丁目29番27号
TEL 092-641-8161

支店 / 札幌中央・札幌西・札幌白旗・新札幌・旭川・函館・釧路・帯広・北見・遠紋・八雲・室蘭・苫小牧・日高・小樽・千歳・岩見沢・空知・名士・稚内・秋田・仙台・いわき・群馬・栃木・日立
水戸・茨城・熊谷・埼玉東・埼玉・埼玉中央・所沢・東京西・本郷・城北・城西・城南・城東・多摩西・武蔵野・練馬・柏・千葉西・千葉・鶴川・神奈川・横浜・横浜南・横浜市大前・川崎
川崎北・相模・名古屋南・伊勢志摩・北大阪・南大阪・西大阪・奈良・広島・鳥取・小倉・飯塚・筑豊・大川・久留米・佐賀・大牟田・唐津

営業所 / 青森・島根
出張所 / 鹿島



<http://www.wism-mutoh.co.jp/>



血漿分画製剤(液状・静注用免疫グロブリン製剤)

献血ヴェノグロブリン® IH5% 静注 0.5g/10mL・1g/20mL・2.5g/50mL 5g/100mL・10g/200mL

Venoglobulin IH5% i.v. 0.5g/10mL・1g/20mL・2.5g/50mL・5g/100mL・10g/200mL 献血 (生物学的製剤基準 ポリエチレングリコール処理人免疫グロブリン)

特定生物由来製品 処方箋医薬品 (注意・医師等の処方箋により使用すること)

薬価基準収載

血漿分画製剤(血液凝固阻止剤)

薬価基準収載

ナイアート® 静注用 500単位 1500単位

Neuart i.v. 500units・1500units 献血 (生物学的製剤基準 乾燥濃縮人アンチトロンビンⅢ)

特定生物由来製品 処方箋医薬品 (注意・医師等の処方箋により使用すること)

※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、添付文書をご参照ください。

製造販売元(資料請求先)
一般社団法人
JB 日本血液製剤機構
東京都港区浜松町2-4-1

VGX・NAT (A4 1/2) 2015年3月作成

[資料請求先]

一般社団法人 日本血液製剤機構 ぐすり相談室 〒105-6107 東京都港区浜松町2-4-1 医療関係者向け製品情報サイト <http://www.jbpo.or.jp/med/di/>

まだないくすりを
創るしごと。

世界には、まだ治せない病気があります。

世界には、まだ治せない病気とたたかう人たちがいます。

明日を変える一錠を創る。

アステラスの、しごとです。



www.astellas.com/jp/

明日は変えられる。

 **astellas**
Leading Light for Life
アステラス製薬



大塚製薬株式会社
徳島研究所 (Hi-zタワー)
岡本太郎画伯
「いのち踊る」瀬戸内寂聴命名

Otsuka-people creating new products
for better health worldwide



Otsuka 大塚製薬株式会社
東京都千代田区神田司町2-9



**Line-M系ニワトリ
(SPF動物)**

【利用分野】
発生工学、ワクチン製造および検定、鶏病研究、腫瘍研究、ウイルス研究



NIBS系ミニブタ

【利用分野】
生理学、薬理学、再生医療および臓器移植の研究、安全性試験、医療機器の開発

その他

・NIBS系ネコ (SPF) 等
ニッセイバイオ(株)の各種実験動物を扱っております。

上記以外、大型動物【ビーグル、ウマ(ミニチュアホース・ポニー)】等の扱いもご提供いたします。

- ◆実験動物 … 日本クレア、日本医科学動物資材研究所 etc.
- ◆実験動物飼料 … 日本クレア etc.
- ◆実験動物器材 … 日本クレア etc.
- ◆理化学機械・器材 … パナソニックヘルスケア、トミー精工、アズワン etc.
- ◆施設設計 … コンサルティング
- ◆受託業務 … 飼育管理、実験補助
- ◆サニテーション … バイオ機器・施設の滅菌消毒
- ◆組換タンパク作製 … 遺伝子配列からタンパク作製まで
- ◆実験受託 … 薬理・安全性、疾患モデル動物の作出
- ◆抗体作製 … ポリクローナル抗体作製、抗体精製
- ◆イムノアッセイ … ELISA構築、イムノクロマト構築、ELISA測定



クリーンラック



ロータリーケージワッシャー



プラスチックケージ



お問い合わせ

いのちをつなく、夢をつなく

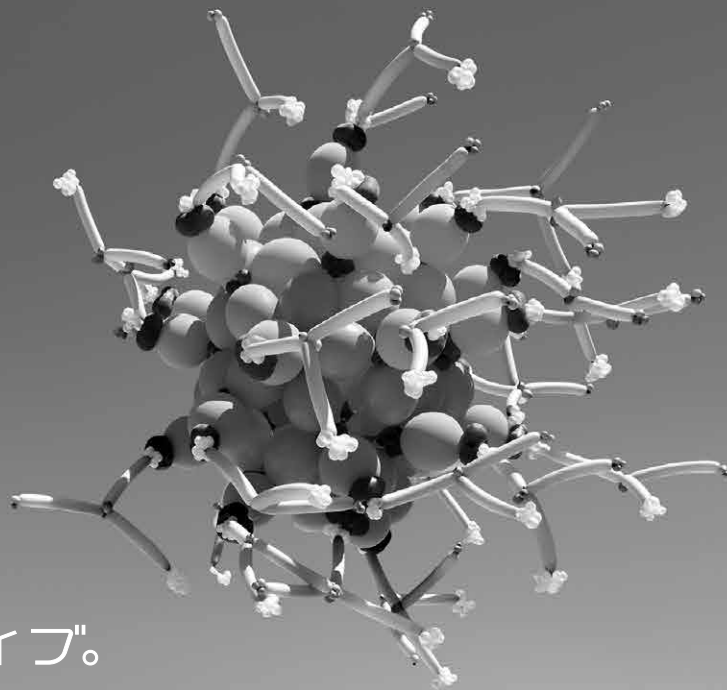
Hokudo ホクドー

本 社
営 業 部
E-mail:sale@hokudo.co.jp

札幌市西区八軒9条西10丁目4番28号
TEL 011(641)7507 FAX 011(644)9209
http://www.hokudo.co.jp

あるはずがない
を超えたところに、ある。

これまで存在しなかった
新薬をつくり出すまでの道のりは、
膨大な実験の積み重ねと、
緻密な研究に支えられている。
だがどの道を進むのかという
「アプローチの発見」においては、
ユニークな発想とアイデアが、求められる。
常識の枠にとらわれず、
かつてないアプローチをとったものだけが、
あるはずがないと思われていた成果を生み出す。
世界中の患者さんが待ち望む
新たな医薬品の開発で、
中外製薬は、新たな価値を
創造しつづけてゆく。



創薬は、クリエイティブ。

創造で、想像を超える。



すべての革新は患者さんのために

中外製薬

Roche ロンジュグループ





北海道大学 イチョウ並木