

# 日本組織適合性学会誌

第 26 卷第 1 号 平成 31 年 4 月 20 日発行

## 目 次

### 日本組織適合性学会からのお知らせ

第 28 回 日本組織適合性学会大会のご案内	1
2019 年度学術奨励賞候補者の公募について	3
組織適合性検査技術者認定制度 2019 年度 認定 HLA 検査技術者講習会のお知らせ	5
初心者講習会の開催及び参加希望者募集について	6
平成 30 年度 認定 HLA 検査技術者講習会アンケート集計結果	7
組織適合性技術者認定制度委員会・部会名簿 (2019)	10

### 第 22 回 HLA-QC ワークショップレポート

—全体経過および QCWS 試料の総合結果—	中島 文明	11
—試料説明 DNA-QC—	黒田ゆかり	15
—総合解析 (表記含む) DNA-QC—	黒田ゆかり	16
—検査法別解析 DNA タイピング SSP 法—	金本 人美	18
—検査法別解析 DNA タイピング SSO 法 (LABType) —	内田みゆき	19
—検査法別解析 DNA タイピング SSO 法 (WAKFlow, GenoSearch) —	小林 洋紀	21
—検査法別解析 DNA タイピング SBT 法—	奥平 裕子	23
—試料説明 抗体 QC—	高 陽淑	25
—総合解析 抗体 QC—	高 陽淑	26
—検査法別解析 抗体検査 FCM (FlowPRA) 法—	高山 智美	28
—検査方法別解析 抗体検査 ルミネックス (WAKFlow) 法—	前島理恵子	29
—検査方法別解析 抗体検査 ルミネックス (LABScreen) 法—	石塚 敏	31
—検査方法別解析 抗体検査 ルミネックス法 (LIFECODES) —	小山 暁史, 杉本 達哉	33
—検査方法別解析 抗体検査 その他検査法およびクロスマッチ—	藤原 孝記	35
—日本移植学会連携 全血クロスマッチ—	橋口 裕樹	37

第 17 回日本組織適合性学会近畿地方会 抄録集	38
--------------------------	----

日本組織適合性学会誌 MHC 投稿・執筆規定 (2019 年 2 月 12 日改訂)	69
--	----

Instructions to Authors (updated on Feb. 19, 2019)	73
--	----

編集後記	77
------	----

## 第 28 回日本組織適合性学会大会のご案内

第 28 回日本組織適合性学会大会

大会長 小林 孝彰

(愛知医科大学 外科学講座 (腎移植外科))

日本組織適合性学会・会員の皆様におかれましては益々ご清祥のこととお慶び申し上げます。

第 28 回日本適合性学会大会を名古屋市 (ウインクあいち) で 2019 年 9 月 21 日 (土) から 23 日 (月:祝) まで下記の要領で開催いたします。テーマは『多様性と個性, 連携と創出: 組織適合性学会の役割と未来』です。プログラムについては現在準備中ですが, すでに決定している企画をご紹介しますと思います。

**【特別講演】**では, 以下の 3 名の方をお招きする予定です。

\* Frans Claas 先生 (Immunohematology and Blood Transfusion, Leiden University Medical Center)

「Transplantation of highly sensitized patients & HLA epitope matching to prevent sensitization」

\* Eric Spierings 先生 (Laboratory of Translational Immunology, University Medical Center Utrecht)

「T-cell epitopes in HLA-mismatched transplantations」

\* 仲野徹先生 (大阪大学医学系研究科病理学) 「エピジェネティクスと医学」

移植領域で話題となっている HLA エピトープに関する最新の研究内容です。B cell EPITOPE は Frans Claas 先生に T cell EPITOPE は Eric Spierings 先生にご講演いただきます。ともにこの領域の世界的権威です。B cell EPITOPE と T cell EPITOPE の違いについて理解を深めるとともに, de novo DSA (ドナー特異的 HLA 抗体) 産生に関わる有用な情報を入手できます。また, エピジェネティクスとは, DNA 塩基配列の変化を伴わず, 後天的な修飾により遺伝子発現を制御・伝達する仕組みを解明する学問であり, 生命科学では重要な研究となっております。この領域の第一人者で, 文楽, 落語に造詣が深く, 多くの著書もある仲野徹教授の楽しいご講演をお届けします。

**【初心者講習会】**は, 初日 21 日の夜に開催します。若手臨床検査技師の方だけでなく, 臨床で活躍されているベテランの先生方も対象とします。こんなことを今さら聞けないという内容まで含まれておりますので, この機会にぜひご参加ください。その後の懇親会 (交流会) も企画しております。

2 日目のポスターセッションでは, ワインを準備いたしますので, 活発な討論を期待しています。

今回の大会では, 3 連休が最大のライバルですので, 「皆で, 楽しんで, 学び, 語り合い, 元気がでる」学会になることを目指してプログラムを企画しております。よいご提案がございましたら遠慮なくお教えください。

今回初となりますが, 大会期間中 **【託児所】** の設置を考えております。正式決定後には, ホームページなどでご案内いたします。皆様のご参加を心よりお待ちしております。

会 期: 2019 年 9 月 21 日 (土) ~ 9 月 23 日 (月:祝)

会 場: ウインクあいち

〒 450-0002 愛知県名古屋市中村区名駅 4 丁目 4-38

TEL: 052-571-6131

### 大会プログラム (予定)

特別講演 (3 題), 学会賞受賞講演, シンポジウム, ワークショップ, 一般演題 (口演・ポスター), QCWS 集会, 教育講演 (認定 HLA 技術者講習会), 初心者講習会, ランチョンセミナーなど

演題応募期間: 2019 年 4 月 15 日 (月) ~ 5 月 24 日 (金)

### 大会事務局

本大会に関するお問い合わせは, 下記の事務局にお願いいたします。

愛知医科大学 外科学講座 (腎移植外科)

第 28 回日本組織適合性学会大会事務局

〒480-1195 愛知県長久手市岩作雁又 1-1

TEL: 0561-62-3311 E-mail: [jshi2019@aichi-med-u.ac.jp](mailto:jshi2019@aichi-med-u.ac.jp)

### 大会ホームページ

<http://square.umin.ac.jp/jshi2019>

参加登録, 演題募集要項, 大会プログラムの詳細については, 順次ホームページでお知らせいたします。

## 2019 年度学術奨励賞候補者の公募について

### 会員の皆様方へ

日本組織適合性学会では、若手学会員の学術研究を奨励する「学術奨励賞」を設けております。学術奨励賞は「組織適合性ならびに免疫遺伝学の分野における、秀でた学術的研究を若い学会員に奨励するために優れた若手研究者を表彰し、もって当該分野の発展に寄与すること」を目的としております。上記の趣旨に則り、2019 年度も日本組織適合性学会「学術奨励賞」候補者を、以下の要領で公募いたしますので、奮ってご応募ください。

### 1. 助成内容

第 28 回日本組織適合性学会大会（2019 年 9 月 21 日～23 日：名古屋市）において、学術奨励賞応募演題として発表された一般演題の中から、本学会が定める選考委員会の厳正な審査により、特に優秀と認められた演題の応募者に学術奨励賞を授与いたします。授与件数は若干名で、賞金 5 万円あるいはそれ以下の副賞の授与を予定しております。

### 2. 応募資格

本学会の正会員（当該年度大会までに正会員となる者を含む）であり、以下の条件のすべてを満たす者とします。

- 1) 組織適合性ならびに免疫遺伝学の分野に関する学術研究において、その内容が優れていること。
- 2) 当該年度の会費を納入済みであること、または当該年度の学術集会大会までに正会員として会費を納入すること。
- 3) 学術奨励賞を受賞した者は、原則として次年度以降も正会員を継続すること。
- 4) 当該年度の学術集会大会に、筆頭演者として演題を応募すること。
- 5) 応募しようとする演題の内容において、応募者が中心的な役割を果たしていること。
- 6) 応募しようとする演題の内容が本学会に未発表であること。
- 7) 受賞後に MHC へ原著論文あるいは総説を執筆できること。
- 8) 過去 3 年間に学術奨励賞を受賞していないこと。
- 9) 当該年度の 4 月 1 日において、原則として 45 才以下であること。

### 3. 応募方法

学術奨励賞に応募しようとする会員は、演題申し込み画面から一般演題を登録する際に、「学術奨励賞応募様式」をダウンロードしていただき、必要事項を記載した上で、同 Web サイト上に演題抄録と共にアップロードしてください。この操作により、学術奨励賞への応募が完了します。あるいは一般演題を登録した後に、以下の 1) 2) を学術賞担当理事・一戸辰夫 (e-mail: nohe@hiroshima-u.ac.jp) あてに、メールで送信して頂いても結構です。なお、応募期限は一般演題の申し込み締め切り日までといたします（それ以降の応募は受理いたしません）。

#### 1) 演題抄録

一般演題に応募した抄録

## 2) 学術奨励賞応募様式

登録用紙の1頁目に、演題名、演者（全員）、所属（全員）、および応募者（筆頭演者）の氏名、生年月日、年齢、連絡先住所、電話番号、FAX番号、e-mailアドレスを記入してください。2頁目以降に、(1) 応募した研究の背景、(2) 研究の意義、(3) 日本組織適合性学会との関わり（これまでの関わりと、今後の方針・計画など）を、項目ごとにそれぞれ300～400字程度にまとめてください。

## 4. 選考および結果通知について

受賞候補者には第28回学会大会において、「学術奨励賞応募演題」として口頭発表を行っていただきます。理事長・学術賞担当理事・学会賞選考委員および学術賞担当理事が指名した若干名の評議員によって構成される学術奨励賞選考委員会が、応募書類と口頭発表の内容について厳正な審査を行い、受賞者を選考いたします（選考委員が受賞候補者と緊密な利害関係にある場合は、当該候補者の審査には加わりません）。なお、応募者が多い場合には、選考委員会が事前に書類審査を行い、数名以内の受賞候補者を選出します（書類選考で奨励賞候補演題として採択されなかった場合には、応募抄録は大会における通常の一般演題として受理されます）。

第28回学会大会中に選考結果を公表し、受賞者の表彰式を行います。

## 5. 受賞者にかかる義務について

学術奨励賞受賞者には、原則として受賞後3ヶ月以内に、受賞課題に関する原著論文あるいは総説をMHCへ投稿していただくとともに、2019年度末までに、助成が行われた研究課題に関する報告書（様式は別途通知いたします）を、[日本組織適合性学会事務局 \(hlajimu@m.u-tokyo.ac.jp\)](mailto:hlajimu@m.u-tokyo.ac.jp) へてにご提出いただくこととなります。

## 6. 助成金の使途

助成金の使途については、特に制限はありませんが、学術奨励賞の趣旨を理解のうえ、適切に使用してください。なお受賞者には、賞金の使途とその内訳を前述の報告書に記載していただきます。

## 7. 問い合わせ先

応募方法等に関する問い合わせは、[学術賞担当理事・一戸辰夫 \(e-mail: nohe@hiroshima-u.ac.jp\)](mailto:nohe@hiroshima-u.ac.jp) 宛にご連絡ください。

**組織適合性検査技術者認定制度  
2019 年度・認定 HLA 検査技術者講習会のお知らせ**

組織適合性検査技術者認定制度委員会  
委員長 中島 文明  
組織適合性教育委員会  
委員長 椎名 隆

**日 時**：2019 年 9 月 21 日（土曜日）  
時刻：10 時 30 分～12 時 30 分の予定

**会 場**：第 28 回・日本組織適合性学会 大会会場  
ウインクあいち  
〒450-0002 愛知県名古屋市中村区名駅 4 丁目 4-38（TEL 052-571-6131）

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

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

**内 容**：各講習とも質疑応答を含めて、40 分間を予定しています。

- (1) HLA に関する基礎医学的な講演  
木村 彰方 先生（東京医科歯科大学難治疾患研究所）  
「HLA の基礎知識—認定試験問題から—」
- (2) HLA タイピングあるいは抗 HLA 抗体検査に関する講演  
中島 文明 先生（日本赤十字社中央血液研究所）  
「HLA 抗体検査の判定基準と結果の解釈について」
- (3) 臓器移植の臨床医学に関する講演  
木村 貴文 先生（日本赤十字社近畿ブロック血液センター）  
「臍帯血バンク事業の現状と将来展望」

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

## 初心者講習会の開催及び参加希望者募集について

組織適合性学会教育委員会  
委員長 椎名 隆  
組織適合性学会初心者教育部会  
部会長 黒田ゆかり

日本組織適合性学会では、学会大会プログラムにおいてQCワークショップや技術者講習会を開催し、学会員の組織適合性検査に関わる知識や技術の向上を目指しております。しかし一方では、組織適合性検査に関する基礎的な知識の習得や日常業務に役立つポイントなどの情報交換ができる時間を十分に確保することは難しい状況があります。そこで、今年度も下記の通り、HLAおよびHLA検査に関する基礎的な内容の教育訓練を目的とした「初心者講習会」（複数企画を予定）を大会期間中に開催する事と致しました。

### 記

- 1, 対 象：学会員および大会参加者  
(組織適合性検査の初心者で、HLAの基礎的な内容の教育訓練を希望する方)
- 2, 日 時：日本組織適合性学会第28回大会期間中  
2019年9月21日(土) 18:30～20:30(予定)
- 3, 会 場：ウインクあいち
- 4, 企 画：基礎講義およびワークショップ  
(WS1) 日常の検査「HLA検査のきほんのき」  
(WS2-1) 臓器移植にかかわるあなたのために  
「検査結果報告書に自信がありますか」(実務者向け)  
(WS2-2) 臓器移植にかかわるあなたのために  
「検査結果報告書をどう判断していますか」(医師向け)
- 5, 定 員：企画(WS1)と(WS2-1)は20名程度、(WS2-2)は10名程度  
(定員数を超える場合は、当委員会で選考を行う場合があります。)
- 6, 参加費：無料
- 7, その他：申し込みに関する詳細は6月中旬に日本組織適合性学会のホームページ (<http://jshi.umin.ac.jp/>)  
に掲載致します(応募締め切りは7月末を予定しています)。

以上

## 平成 30 年度・認定 HLA 検査技術者講習会アンケート集計結果

開催日時：平成 30 年 9 月 23 日（日）8：50～10：50

会 場：第 27 回・日本組織適合性学会 大会会場  
（まつもと市民・芸術館 第 1 会場）

・回答者総数：121 名

### 1) 旅費・滞在費の財源について 回答者 121 名

①	私費	25 名 (21%)
②	職場からの支援	93 名 (77%)
③	その他	3 名 (2%)

③その他の内訳：研究費，教育研究経費

### 2) 職場・職務について

職場 回答者 121 名

①	病院	63 名 (52%)
②	血液センター	11 名 (9%)
③	検査センター	14 名 (12%)
④	大学（国公立，私立）	11 名 (9%)
⑤	民間企業	16 名 (13%)
⑥	その他	6 名 (5%)

国立・公立：33，私立：30

国立・公立：9，私立：2

⑥その他の内訳：研究所

職務 回答者 118 名

①	臨床医	4 名 (3%)
②	臨床検査業務	77 名 (59%)
③	検査受託業務	15 名 (12%)
④	製造業関連業務	2 名 (2%)
⑤	製品開発業務	10 名 (8%)
⑥	教育業務	1 名 (1%)
⑦	研究業務	9 名 (7%)
⑧	その他	3 名 (2%)

兼務内訳（臓器：28，輸血：32，造血幹：17）

⑧その他の内訳：薬剤師，学生，生化学・血液等一般検査業務，技術サポート，学術・品質情報課

### 3) 参加者の認定制度への関わりについて

認定資格の取得状況および取得への希望 回答者 121 名

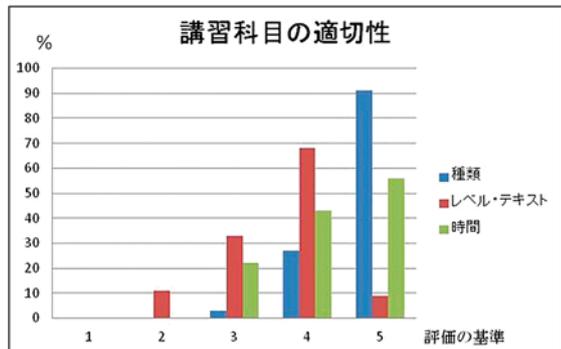
- ① 取得済み 49 名 (40%) ② 希望 61 名 (50%) ③ 希望しない 9 名 (7%)  
④ 回答なし 3 名 (2%)

取得済みまたは取得を希望する資格 回答者 73 名

- ① 認定技術者 59 名 (81%) ② 認定指導者 14 名 (19%)

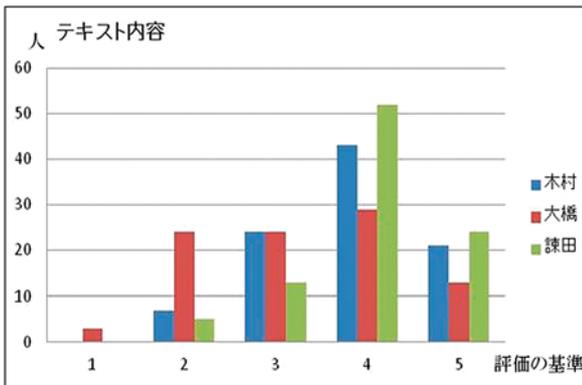
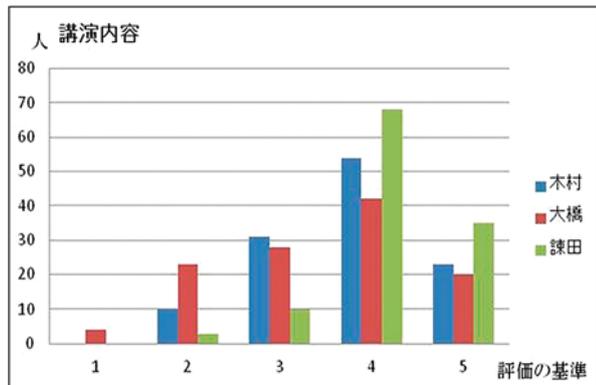
4) 学会ホームページに掲載された、講習会テキストの事前確認の有無 回答者 121 名  
あり 94 名 (78%) なし 27 名 (22%)

5) 講習科目の種類は適切であったか？



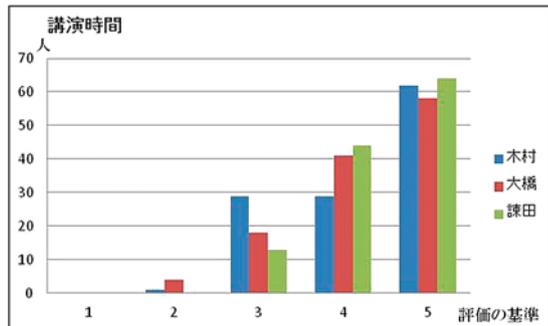
評価の基準  
 5:すべての科目において適切であった。  
 4:一部の科目に問題があったが、ほぼ適切であった。  
 3:約半数の科目は適切であった。  
 2:多くの科目について不適切であった。  
 1:すべての科目について不適切であった。

6) 講習内容のレベルならびに講習テキストは適切であったか？



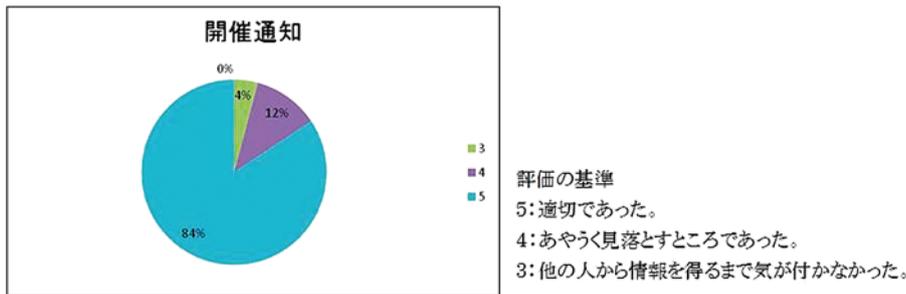
評価の基準  
 5:すべて理解できた。  
 4:一部は難解であったが、ほぼ理解できた。  
 3:約半分は理解できた。  
 2:多くの内容について難解であった。  
 1:すべての内容が難解であった。

7) 講習時間は量的に適切であったか？



評価の基準  
 5:適切であった。  
 4:ほぼ適切であった。  
 3:もつと長時間の講習を受けたかった。  
 2:講習時間はもう少し短くてもよかった。  
 1:その他

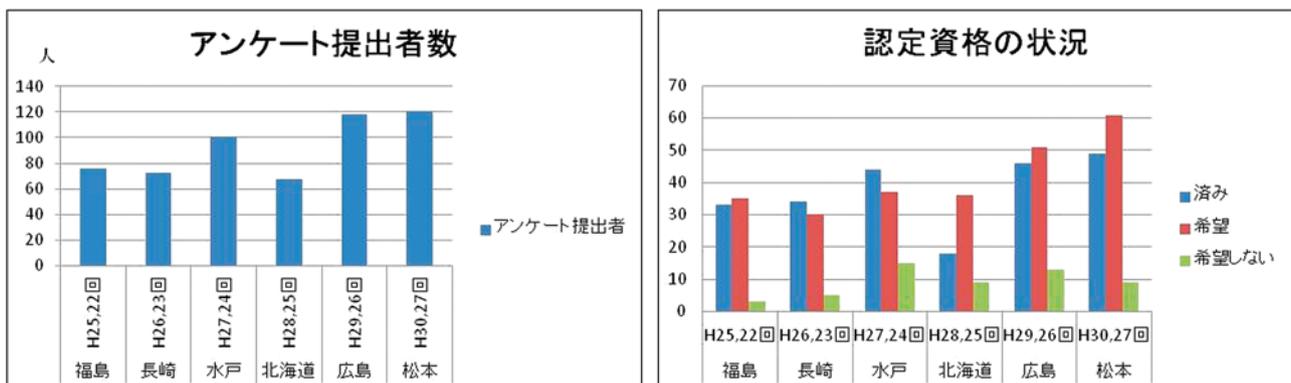
8) 講習会の開催通知は適切であったか？



9) 意見・要望

- 会場にテーブルが欲しい。
- 統計解析の講演では、実際の論文データで解説して欲しかった。
- テキストの修正があれば、訂正版を PDF で開示して頂きたい。
- 試験問題の解説は大切なので、非常に良かった。
- 使用したスライドを HP にアップして欲しい。
- 講演のプレゼン内容を HP に掲載して欲しい。
- 「テキストは印刷してお持ち下さい」のテキストを入手できるサイトとリンクして欲しい。
- 講習会のテキストを容易に入手できる様にして欲しい。
- 大会開催日は彼岸の次期を避けて欲しい。
- タイムスケジュールの再検討して欲しい。QCWS を早く始め、模擬テストと入れ替えて欲しい。
- 認定技術試験の傾向、結果についても述べて欲しい。
- 統計の講義をシリーズで実施して欲しい。
- HLA の反応系を図式化して解説して欲しい。
- エピトープの基礎について講演して欲しい。
- 免疫学の中での HLA の位値づけに関する説明をして欲しい。
- HLA-G と妊娠免疫について講演して欲しい。
- 免疫抑制剤について講演して欲しい。
- MHC の進化、NK と MHC との関係に関する講演を聞きたい。

10) 第 22 回 (H25) ～第 27 回 (H30) 年度におけるアンケート提出者数と認定資格状況



## 組織適合性技術者認定制度委員会・部会名簿（2019）

### 組織適合性技術者認定制度委員会

委員長：中島 文明

副委員長：橋口 裕樹

委員：石塚 敏，一戸 辰夫，大橋 順，木村 彰方，黒田 ゆかり，高 陽淑，椎名 隆，  
田中 秀則，成瀬 妙子，藤井 明美，宮寺 浩子，湯沢 賢治

### 資格審査部会（※：施設認定担当）

部会長：石塚 敏

副部会長：藤井 明美※

部員：清水 まり恵，田中 秀則※，中島 文明，成瀬 妙子，橋口 裕樹※

### 試験問題検討部会

部会長：木村 彰方

副部会長：成瀬 妙子

部員：一戸 辰夫，大橋 順，椎名 隆，土屋 尚之，中島 文明，西村 泰治，湯沢 賢治

### QC ワークショップ部会

部会長：中島 文明

副部会長：高 陽淑

部員：石塚 敏，一戸 辰夫，内田 みゆき，奥平 裕子，木村 彰方，黒田 ゆかり，小林 孝彰，  
田中 秀則，橋口 裕樹，藤井 明美，藤原 孝記，宮崎 孔，湯沢 賢治

### ワーキンググループ

HLA タイピング WG：奥平 裕子，吉川 枝里，宮崎 有紀

抗 HLA 抗体 WG：杉本 達哉，白水 隆喜，横沢 佑弥

クロスマッチ WG：橋口 裕樹，金本 人美，高山 智美，藤井 明美

表記法 WG：黒田 ゆかり，石塚 敏，木村 彰方，田中 秀則

評価方法検討 WG：高 陽淑，石塚 敏，黒田 ゆかり，田中 秀則，中島 文明

## 第22回 HLA-QC ワークショップレポート

# 第22回 HLA-QC ワークショップレポート —全体経過および QCWS 試料の総合結果—

中島 文明<sup>1)</sup>

<sup>1)</sup> 日本赤十字社 血液事業本部 中央血液研究所

日本組織適合性学会 組織適合性技術者認定制度委員会 QCWS 部会<sup>#</sup>

### 1. ワークショップの経過

平成30年1月に第22回 HLA-QCWS の開催および参加案内を、学会誌および学会公式サイトに掲載するとともに前回の参加施設代表者にもメールで通知した。今回、参加申し込みのあった81施設を表1に示す。参加内容の詳細はDNA-QC:74施設、抗体QC:61施設、クロスマッチ(日本移植学会連携クロスマッチ含む):55施設である。

DNA-QC および抗体 QC に用いる試料は、第26回大会会期中に開催した QCWS 部会で協議した基本的な方針に従い選定した。4月9日付で参加施設宛てに試料の発送、QCWS 結果入力用のシートファイルをメール配信した。この間、新たに立ち上げた「表記法ワーキンググループ」でアレル表記法改定について入念に協議を重ねてきた。新表記法は HLA 標準化委員会での取り扱いとし、学会公式サイトに掲載するとともに今年度から QC ワークショップの判定結果に適用した。結果提出の締切りを5月27日に設定し、6~7月中に提出データの確認と生データの集約作業を終了、7月4日に各解析担当者に解析用データを配布した。

各施設から提出された結果の解析は、検査法別解析と臨床部門別の総合解析を行った。臨床部門(輸血、臓器

移植、造血幹細胞移植、その他(研究等))の分類は、参加申込書の記載に従った。8月中に各検査法別の解析を一旦締め切り、解析結果の公表内容を統一化する目的で総合解析担当と各検査法解析担当者間で解析結果の取り纏めについてメールでディスカッションを行った。平成30年8月下旬までに、最終報告データを作成し、解析結果を学会公式サイトに公開し、参加者が必要に応じてダウンロード出来るようにした。同時にデータ集と解析結果を CD-R で配布した。集会では、アンケート調査を実施し111名の参加者から回答を得た。大会終了後、各解析担当者は解析結果のレポートを作成し本学会誌(MHC)へ掲載した。

### 2. QCWS のテーマおよび試料選定について

試料は、検査法リーダーである副部会長と試料担当者で協議して、テーマに沿って選定した。

DNA-QC のテーマは、① DNA タイピングが適正な操作過程に基づき正確に行えること、② 表記法に従いタイピング結果の表記を正しく記述できること、③ DNA タイピング結果に対応した HLA 抗原型を正確に読替えることの3点とした。DNA 試料は、細胞バンクから購入済の細胞について使用歴が無いもしくは少ない細胞で、レアアレル・HLA 型・ハプロタイプ等を意識できる細

<sup>#</sup> 日本組織適合性学会 組織適合性技術者認定制度委員会 QCWS 部会員

中島文明<sup>1)</sup>、黒田ゆかり<sup>2)</sup>、高陽淑<sup>3)</sup>、橋口裕樹<sup>4)</sup>、湯沢賢治<sup>5)</sup>、一戸辰夫<sup>6)</sup>、宮崎孔<sup>7)</sup>、成瀬妙子<sup>8)</sup>、石塚敏<sup>9)</sup>、奥平裕子<sup>10)</sup>、川井信太郎<sup>11)</sup>、吉川枝里<sup>12)</sup>、木村彰方<sup>8)</sup>、小島裕人<sup>13)</sup>、小林孝彰<sup>14)</sup>、田中秀則<sup>13)</sup>、藤井明美<sup>15)</sup>、藤原孝記<sup>16)</sup>

<sup>1)</sup> 日本赤十字社 血液事業本部 中央血液研究所、<sup>2)</sup> 日本赤十字社 九州ブロック血液センター、<sup>3)</sup> 日本赤十字社 近畿ブロック血液センター、<sup>4)</sup> 日本赤十字社 福岡赤十字病院、<sup>5)</sup> 国立病院機構水戸医療センター 臨床研究部 移植医療研究室、<sup>6)</sup> 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、<sup>7)</sup> 日本赤十字社 北海道ブロック血液センター、<sup>8)</sup> 東京医科歯科大学 難治疾患研究所 分子病態分野、<sup>9)</sup> 東京女子医科大学 中央検査部 移植関連検査室、<sup>10)</sup> ジェノダイブファーマ株式会社 ゲノム解析部門 HLA 検査課、<sup>11)</sup> 湧永製薬株式会社 試薬・診断薬事業部、<sup>12)</sup> 東海大学 医学部 血液腫瘍内科、<sup>13)</sup> 公益財団法人 HLA 研究所、<sup>14)</sup> 愛知医科大学 医学部 外科学講座、<sup>15)</sup> 県立広島病院 臨床研究検査科、<sup>16)</sup> 帝京大学 医学部附属病院 輸血部

表 1 第 22 回 HLA-QCWS 参加施設

		(受付順)
1	横浜市立大学附属病院	輸血・細胞治療部
2	山形大学医学部附属病院	輸血・細胞治療部
3	岐阜大学医学部附属病院	検査部
4	亀田総合病院	臨床検査部
5	ジェノタイプファーマ株式会社	ゲノム解析部門HLA検査課
6	富山大学附属病院	検査・輸血細胞治療部
7	東邦大学医療センター大森病院	輸血部
8	九州大学病院	遺伝子・細胞療法部
9	NHO 米子医療センター	臨床検査科
10	NPO法人 腎泌尿器疾患研究所	
11	獨協医科大学病院	臨床検査センター
12	熊本大学医学部附属病院	中央検査部
13	社会医療法人 北橋会 札幌北橋病院	臨床検査科
14	独立行政法人 国立病院機構 岡山医療センター	臨床検査科
15	株式会社ビー・エム・エル	第三検査部 ゲノム検査課
16	佐賀大学医学部附属病院	輸血部
17	日本赤十字社九州ブロック血液センター	検査二課
18	福島県立医科大学附属病院	輸血・移植免疫部
19	大分県立病院	輸血部
20	大分大学医学部附属病院	輸血部
21	日本赤十字社東海北陸ブロック血液センター	品質部 検査三課
22	日本赤十字社 血液事業本部 中央血液研究所	研究開発部
23	名古屋第二赤十字病院	医療技術部 組織適合検査室
24	独立行政法人地域医療機能推進機構 中京病院	検査部
25	帝京大学医学部附属病院	輸血・細胞治療センター
26	自治医科大学附属病院	輸血・細胞移植部
27	東京女子大学	中央検査部移植関連検査室
28	日本赤十字社中四国ブロック血液センター	品質部検査一課
29	北海道大学病院	検査・輸血部
30	日本赤十字社近畿ブロック血液センター	検査部検査三課
31	鹿児島大学病院	輸血・細胞治療部
32	株式会社ベリタス	バイオサイエンス本部 技術グループ
33	熊本赤十字病院	検査部
34	三重大学医学部附属病院	輸血・細胞治療部
35	福岡赤十字病院	移植センター 移植細胞研究課
36	北里大学病院	輸血部
37	山形県立中央病院	輸血部
38	株式会社リプロセス	メディカル部 臨床検査室
39	広島大学病院	診療支援部 遺伝子細胞療法部門
40	秋田大学医学部附属病院	腎疾患先端医療センター
41	香川県立中央病院	中央検査部
42	松江赤十字病院	検査部
43	岡山大学病院	輸血部
44	京都府立医科大学附属病院	輸血・細胞治療部
45	岩手医科大学附属病院	中央臨床検査部
46	株式会社 LSIメディアエンス	遺伝子解析部 遺伝子検査G
47	市立札幌病院	検査部検体検査課 輸血係
48	静岡県立総合病院	検査部
49	徳島大学病院	輸血・細胞治療部
50	株式会社 医学微生物学研究所	信頼性保証部 品質管理室
51	愛媛県立衛生環境研究所	衛生研究課微生物試験室疫学情報科
52	大阪市立大学医学部附属病院	輸血部
53	大阪急性期・総合医療センター	移植支援検査センター
54	愛知医科大学医学部	外科学講座・腎移植外科
55	公財) 鹿嶋郷腎研究所弘前病院	HLA検査部
56	宮崎県立宮崎病院	臨床検査科
57	東海大学医学部付属病院	臨床検査技術科輸血室
58	日本赤十字社北海道ブロック血液センター	品質部検査一課二係
59	筑波大学	医学治療技術室(消化器外科研究室)
60	長崎大学病院	細胞療法部
61	京都大学医学部附属病院	輸血細胞治療部
62	日本赤十字社 関東甲信越ブロック血液センター 埼玉製造所	品質部 検査三課
63	弘前大学大学院医学研究科	泌尿器科学講座
64	独立行政法人 国立病院機構 千葉東病院	臨床検査科
65	がん感染症センター 都立駒込病院	輸血・細胞治療科
66	金沢医科大学病院	北陸移植HLA検査センター
67	日本赤十字社東北ブロック血液センター	品質部検査一課
68	株式会社エス・エル	品質保証部 精度管理グループ
69	湧水製薬株式会社	試薬・診断薬事業部
70	沖縄県立中部病院	検査科 HLA検査
71	宮崎大学医学部附属病院	輸血・細胞治療部
72	東京大学医学部附属病院	輸血部
73	関東甲信越ブロック血液センター 東京製造所	検査部検査三課
74	関西医科大学附属病院	輸血・細胞療法部
75	県立広島病院	臨床検査科
76	国立循環器病研究センター	臨床検査部 輸血管理室
77	旭川医科大学病院	臨床検査・輸血部
78	札幌医科大学附属病院	検査部 輸血係
79	信州大学医学部附属病院	輸血部
80	公益財団法人HLA研究所	技術部
81	JCHO仙台病院	統括診療部臨床検査科診療部

胞を選定した。4種類の購入細胞を培養した後、抽出したDNAを約100 ng/μLの濃度で100 μL (SSP実施施設は倍量) ずつ配布した。これとは別に、SSOルミネックス法の陰性コントロール (DNase free water 50 μL) を配布し、各施設で陰性コントロール・データの取得を必須とした。

抗体QCのテーマは、①抗体検査が適正な操作過程に基づき正確に行えること、②エピトープと許容抗原により正確な抗体特異性解析が行えること、③検査結果から導かれる総合判定結果を正しく報告できることの3点とした。抗体試料は、本学会から提供依頼した日本赤十字社に保管してある献血者由来の抗血清4種類を選定した。これらは、過去のQCWSで使用歴があり、当時の解析結果に課題を見出した抗血清とした。血清処理した後、各施設に1 mL ずつ配布した。

クロスマッチについては、本年も参加希望施設からの募集参加として以下の2通りで実施することを提示し、それぞれ参加申込み時に受け付けた。

①配布検体の一部を使用しクロスマッチを正確に行えることをテーマとして、指定した抗体試料と各施設で準備した細胞でHLAクラスIを対象としたダイレクトクロスマッチ

②抗体とDNAの結果から正しく適合判定が行えることをテーマとして、指定した抗体試料とDNA試料の測定結果によるHLAクラスIとクラスIIを対象とした仮想クロスマッチ

また、日本移植学会連携クロスマッチでは、抗体QCで使用する試料を一部共用して実施した。

### 3. 解析報告と担当者

解析は、主に前年度と同一担当者に、それぞれの担当項目を入れ替えて依頼した。解析結果の公表は、QCWS集会での報告、学会公式サイトへの掲載、データ集 (CD-R) の配布、学会誌への掲載の4通りとした。

集会では、タイピング結果解析 (DNA-QC) と抗体検査結果解析 (抗体QC) に分け、それぞれ試料説明、検査方法別解析、総合解析の順に報告した。DNA-QCでは、新表記法の問題点とその解説、評価点と操作工程の関係、ソフトウェアの活用、ビーズカウントの問題、コンタミネーションの状況などが報告された。抗体QCでは、総合判定結果不一致であった要因、スクリーニング検査の位置づけ、コントロールの重要性、バックグラウンド処理などが報告された。最後に総合討論として、「公開バーチャルクロスマッチ」を企画し、各臨床部門の参加者を

指名して仮定の抗原・抗体反応の結果をどのように取り扱うかを議論した。各解析分担項目と解析担当者及び所属は、以下のとおりである。

1) DNA タイピング結果解析

- 試料説明, 総合解析
  - 九州ブロック血液センター 黒田ゆかり
- SSP 法
  - 福岡赤十字病院 金本 人美
- SSO ルミネックス法①<sup>※</sup>
  - 日本赤十字社中央血液研究所 内田みゆき
- SSO ルミネックス法②<sup>※</sup>
  - 関東甲信越ブロック血液センター 小林 洋紀
- SBT (Sanger, NGS) 法
  - ジェノダイブファーマ 奥平 裕子

2) 抗体検査結果解析

- 試料説明, 総合解析
  - 近畿ブロック血液センター 高 陽淑
- FCM (FlowPRA) 法
  - 大阪府立急性期・総合医療センター 高山 智美
- 抗体ルミネックス法①<sup>#</sup>
  - 東京女子医大 石塚 敏
- 抗体ルミネックス法②<sup>#</sup>
  - 帝京大学医学部附属病院 前島理恵子

- 抗体ルミネックス法③<sup>#</sup>
  - 東海大学医学部付属病院 小山 暁史
- その他, クロスマッチ
  - 帝京大学医学部附属病院 藤原 孝記
- 移植学会連携全血クロス
  - 福岡赤十字病院 橋口 裕樹

<sup>※</sup>SSO ルミネックス法 ① LABType, ② WAKFlow/Genosearch,

<sup>#</sup>抗体ルミネックス法 ① LABScreen, ② WAKFlow, ③ LIFECODES

4. QCWS 試料の総合結果

配布したDNA及び抗体試料について、本ワークショップで解析された総合結果を示す。DNA試料は、主に参加各施設の結果から総合的にリアサインした。Ambiguityを可能な限り回避するため、日本赤十字社中央血液研究所でクローニングした1本鎖DNAのHLA-A, B, C, DRB1, DQB1, DPB1 アレルについて、IMGT/HLA 3.32.0 (2018-04)を参照ライブラリーとして塩基配列を再確認した。表記は本学会HLA標準化委員会のアレル表記法と結果報告の原則(2010年版 改訂1.1版)に従い記載

表2 第22回HLA-QCワークショップレポート: DNA サンプルの総合結果

HLA-Class I	HLA-A		HLA-B		HLA-C	
<b>H3001</b>	A*11:01:01:01 <b>A11</b>	A*31:01:02:01 <b>A31</b>	B*40:02:01 <b>B61</b>	B*40:06:01:01 <b>B61</b>	C*03:04:01:02 <b>Cw10</b>	C*08:01:01:01 <b>Cw8</b>
<b>H3002</b>	A*02:01:01:01 <b>A2</b>	A*02:06:01:01 <b>A2</b>	B*27:04:01 <b>B27</b>	B*67:01:02 <b>B67</b>	C*07:02:01:01 <b>Cw7</b>	C*15:02:01:01 <b>Cw15</b> <sup>※</sup>
<b>H3003</b>	A*24:02:01:01 <b>A24</b>	A*33:03:01 <b>A33</b>	B*44:03:01:10 <b>B44</b>	B*51:02:01 <b>B5102</b>	C*14:03 <b>Cw14</b> <sup>※</sup>	C*15:02:01:01 <b>Cw15</b> <sup>※</sup>
<b>H3004</b>	A*02:06:01:01 <b>A2</b>	A*03:01:01:01 <b>A3</b>	B*35:01:01 <b>B35</b>	B*44:02:01:01 <b>B44</b>	C*03:03:01:01 <b>Cw9</b>	C*05:01:01:02 <b>Cw5</b>

HLA-Class II	HLA-DR		HLA-DQ		HLA-DP	
<b>H3001</b>	DRB1*04:05:01 DRB4*01:03:01 <b>DR4</b> <b>DR53</b>	DRB1*04:10:01 - <b>DR4</b> -	DQA1*03:03:01:02 DQB1*04:01:01 <b>DQ4</b>	DQA1*03:03:01:03 DQB1*04:02:01 <b>DQ4</b>	DPA1*01:03:01:01 DPB1*02:01:02 <b>DPw2</b>	DPA1*01:03:01:05 DPB1*04:02:01 <b>DPw4</b>
<b>H3002</b>	DRB1*04:05:01 DRB4*01:03:01 <b>DR4</b> <b>DR53</b>	DRB1*09:01:02 DRB4*01:03:02 <b>DR9</b> <b>DR53</b>	DQA1*03:02:01:01 DQB1*03:03:02 <b>DQ9</b>	DQA1*03:03:01:03 DQB1*04:01:01 <b>DQ4</b>	DPA1*01:03:01:03 DPB1*03:01:01 <b>DPw3</b>	DPA1*02:08 DPB1*09:01:01 <b>DPw9</b> <sup>※</sup>
<b>H3003</b>	DRB1*09:01:02 DRB3*03:01:01 <b>DR9</b> <b>DR52</b>	DRB1*13:02:01 DRB4*01:03:02 <b>DR13</b> <b>DR53</b>	DQA1*01:02:01:08 DQB1*03:03:02 <b>DQ9</b>	DQA1*03:02:01:01 DQB1*06:04:01 <b>DQ6</b>	DPA1*01:03:01:01 DPB1*02:01:02 <b>DPw2</b>	- DPB1*04:01:01 <b>DPw4</b>
<b>H3004</b>	DRB1*13:01:01 DRB3*01:01:02 <b>DR13</b> <b>DR52</b>	DRB1*15:01:01 DRB5*01:01:01 <b>DR15</b> <b>DR51</b>	DQA1*01:02:01 DQB1*06:02:01 <b>DQ6</b>	DQA1*01:03:01 DQB1*06:03:01 <b>DQ6</b>	DPA1*02:02:02 DPB1*05:01:01 <b>DPw5</b>	- - -

上段 (斜体): HLA遺伝子型  
下段 (太字): HLA型

※このアレルに対応するHLA型が判明していないためアレル名の第1区域で表記



# 第 22 回 HLA-QC ワークショップレポート —試料説明 DNA-QC—

黒田ゆかり<sup>1)</sup>

<sup>1)</sup> 日本赤十字社 九州ブロック血液センター

### 1. 使用する試料について

日本組織適合性学会では、DNA-QC の試料として使用する細胞を市販品あるいはバンクに寄託された匿名化した細胞から入手しストックしている。また、その年に使用する細胞は、HLA-A, B, C, DRB1 のタイピングデータを基に QCWS 集会でのアンケート調査結果を参考にして選択している。

### 2. 22ndDNA-QC 細胞選定時のポイント

今回の選定ポイントは以下の 3 点である。①低頻度アレル：日常遭遇する可能性があるレベルの「稀なタイプを判定できること」を課題とした。②ハプロタイプ：日本人集団において典型的なハプロタイプを有するものを選択し、「ハプロタイプの確認」や「ハプロタイプの認識」を課題とした。H3003 と H3004 で B44 を含が、A\*33:03-C\*14:03-B\*44:03-DRB1\*13:02 は日本人集団で第 2 位、

A\*03:01-C\*05:01-B\*44:02-DRB1\*13:01 は 48 位で、どちらも高い連鎖不平衡によりハプロタイプを形成しているため、判定後のハプロタイプチェックに有用である。③ HLA 型への読替え：遺伝子型の第 1 区域と HLA 型が異なるタイプを有するものを選択し「HLA 型の知識」を課題とした。

### 3. 配布サンプル

今回は DNA (100 ng/μL) 4 サンプルに加え、陰性コントロールとして DNase free water を配布した。陰性コントロールは SSO 法用として配布し、21stQCWS から測定データの提出を必須としている。陰性コントロールが反応している場合には、コンタミネーションによる誤判定に繋がるため、検査環境や技術の見直しを行う必要がある。

なお、陰性コントロールのデータは、解析には使用するが評価の対象外である。

# 第 22 回 HLA-QC ワークショップレポート —総合解析（表記含む） DNA-QC—

黒田ゆかり<sup>1)</sup>

<sup>1)</sup> 日本赤十字社 九州ブロック血液センター

## 1. 概要

DNA-QC 参加施設はこれまで増加傾向にあったが、今年も昨年と同じ 74 施設の参加であった。部門別の参加施設数は、輸血部門 40 施設 (54.1%)、臓器部門 51 施設 (68.9%)、造血部門 34 施設 (45.9%) およびその他 6 施設 (8.1%) で、臓器部門で増加傾向にある。評価対象は例年通り HLA-A, B, C および DRB1 とし、DRB3/4/5, DQB1, DPB1, DQA1 および DPA1 は対象外とした。

方法別参加状況では、SSO (Luminex) が全体の 74.3% を占める 55 施設で使用されていた。

## 2. 評価

### 1) 判定結果の評価

①各タイピング法での判定が正しいこと、②各タイピング法の結果が総合判定と齟齬がないことの 2 つを評価項目とし、60 点満点で評価した。全施設の評価平均点は、59.86 点と良好な結果を示した。各方法別解析を参考にしていきたい。

### 2) 結果表記の評価

学会の規定する表記法は 2017 年に改定されたため、今回の QCWS は新表記法「HLA タイピング結果のアレル表記法と結果報告の原則 (2017 年度版)」に基づき記入する初めての年となった。①アンビギュイティ (ambiguity) の表記、② HLA 型への読替え、③その他 DNA タイピング結果表記について 40 点満点で評価した。旧表記法で結果を提出した施設が 2 施設あったが、全施設の評価平均点は、39.13 点と良好な結果を示した。

### 3) タイピング結果の評価点 (総合評価)

総合評価点は、判定結果の評価 (60 点満点) と結果

表記の評価 (40 点満点) の合計点であり、全施設の平均点は 99.0 点と良好であった。

### 4) 試験結果の評価

試験結果の評価は、使用試薬での結果の妥当性を評価項目とし、反応データについて A (不備無し)、B (一部の不備)、C (全体的な不備) の 3 段階で評価を行った。B 評価がのべ 11 施設、C 評価が 1 施設あった。BC 評価 13 施設のうち Luminex (SSO) が 11 施設と多く、結果に間違いは無かったが結果に影響を与える可能性が高い反応が見られていた。

## 3. 推定アレルと ambiguity について

H3003 において稀なアレル DPA1\*02:08 が検出された。しかし、SSO では ambiguity に推定アレルの DPA1\*02:01 が含まれていたため、記入する結果は DPA1\*02:01 となった。回答が簡潔になった新表記法では ambiguity が存在するという認識が必要である。

## 4. まとめ

### 1) サンプル選定から見た結果

サンプル選定時のポイント①の稀なアレルについては、2 施設に誤りがあった。ポイント②のハプロタイプについては、確認により判定ミスや転記ミスを回避できた可能性があった。ポイント③の HLA 型への読替えでは、B5102 のアソシエート抗原が正しく読替えられていない施設が多かった。

### 2) 報告結果から見た課題

今回の正解率は高かったが、工程に課題が見えた。特に SSO では反応性を無視したカットオフ変更が行われており、技術者としての意識改革が必要であると思われる。無理に判定していた施設では、そのような判定が日

常的に行われているのであれば誤判定をしている可能性や稀なアレル・新規アレルを見逃している可能性がある。また、タイピングでは、結果を推測し判定するのではな

く、反応データから客観的に判定されることが重要である。

# 第 22 回 HLA-QC ワークショップレポート —検査法別解析 DNA タイピング SSP 法—

金本 人美<sup>1)</sup>

<sup>1)</sup> 福岡赤十字病院 移植センター 移植細胞研究課

### 1. 概要

#### 参加状況

参加施設数は 34 施設で、その内訳は臓器部門 19 施設、輸血部門 7 施設、造血部門 7 施設、その他 1 施設と多くの施設で使用されている状況であった。

#### 2. 試薬キットおよびロット

各施設が使用した試薬キットおよびロットは、学会公式サイトの解析資料を参照して頂きたい。

#### 3. 解析方法

解析は、各施設が提出した反応パターン、表記などを基に解析を行った。

#### 4. 解析結果および考察

- 1) SSP 法の反応パターンは概ね良好であった。但し、結果シートへの入力ミスが数カ所認められた。この点に関しては、解析ソフトからのコピー機能で問題は解消されると考えるので、活用して頂きたい。
- 2) 反応の不備 (false positive) による判定ミスが 1 施設

認められた。ミスアサインの原因となっているため検査手技、反応パターンの見直し等を再度お願いしたい。

- 3) 表記は、「HLA タイピング結果のアレル表記法と結果報告の原則 (2017 年版)」が変更となり、混乱を生じている状況だった。学会の原則に準じて、学会公式サイトの解析資料に適正な表記方法を記載しているので参考にして頂きたい。
- 4) 解析ソフト Fusion の設定がきちんと出来ていないことが原因で、検出したアレルに齟齬を認めた施設があった。設定の確認が必要と考える。

#### 5. まとめ

SSP 法では、反応の不備、解析ソフトの設定不備が 1 施設ずつみられたが、概ね良好な結果であった。但し、今年度は表記法で混乱を生じていた部分も見受けられた。

解析ソフトでは、2018 年度版に対応したアレルだけを出力するようにフィルターをかけているため、あたかも結果が見なし 4 桁になることもあるが、実際は多くのアレルがありアンビギュイティが存在する試薬であるということを理解したうえで試薬を使用して頂きたい。

# 第 22 回 HLA-QC ワークショップレポート —検査法別解析 DNA タイピング SSO 法 (LABType) —

内田みゆき<sup>1)</sup>

<sup>1)</sup> 日本赤十字社 血液事業本部 中央血液研究所

### 1. 概要

LABType の参加施設は、全 74 施設中 12 施設 (16.2%) であった。

HLA-A, HLA-B, HLA-C, HLA-DRB1 には、LABType SSO, LABType HD, LABType XR の 3 種類のキットがあり、それぞれ 3 施設、4 施設、5 施設が使用していた。LABType HD を使用していた施設はすべて HLA-A, HLA-B, HLA-C, HLA-DRB1 を実施していたが、LABType XR を使用していた施設のうち、HLA-C を実施していたのは 2 施設であった。LABType SSO を使用していた施設のうち HLA-A, HLA-B, HLA-C, HLA-DRB1 のすべてを実施していたのは 1 施設のみであった。

HLA-DQ, HLA-DP は、4 施設が、HLA-DRB345 は 1 施設が実施していた。

陰性コントロールは、12 施設中 9 施設で実施していた。そのうち 1 施設では、H3001-H3004 とは別バッチで測定していた。

### 2. 解析方法

以下の 5 項目について解析を行った。

- ビーズカウント
- 陽性ビーズの平均値とばらつき
- 各施設の Pmin/Nmax 値の比率
- 陰性コントロール
- カットオフの変更状況

詳細は、学会公式サイトの第 22 回 QC ワークショップ報告集をご参照いただきたい。

### 3. 結果と考察

#### 1) ビーズカウントエラー

いくつかの施設でビーズカウントエラーが見られた。ビーズ試薬の分注または洗浄操作に問題があったと考えられる。適切な量の試薬が使われているか、技術的な問題はないかの見直しが必要である。

#### 2) 陰性コントロールのコンタミネーション

いくつかの施設でコンタミネーションと思われる反応があった。検査環境や検査技術を見直す必要がある。

#### 3) 再解析結果と判定結果の乖離

①同一バッチ内全てのサンプルが判定不能であった例 (LABType SSO HLA-B)

再解析により、サンプル H3001-H3004 が判定不能になった施設があった。この施設の判定結果に合わせるためには無理なカットオフ変更が必要であり、測定そのものの信頼性が低いと考えられた。

② PCR 不良が疑われた例 (LABType SSO HLA-DQ)

本来なら陰性とするべき低い蛍光値のビーズを陽性として判定していた施設があった。この施設はサンプル H3001-H3004 で蛍光値が低めの傾向にあり、PCR 不良が疑われた。

③自動判定と異なる判定をしていた例 (LABType SSO HLA-C)

自動判定で得られた結果から、1つのビーズのカットオフを変更して判定していた施設があった。変更前後のアレルの遺伝子頻度に差がないことから、ハプロタイプを参考にすることが推測された。

上記の①、②、③では、いずれも通常では考えられないカットオフ変更をしていることから、他方法を参考にすることが推測された。複数の検査法を併用して総合的

に判定することは必要なことであるが、検査結果に乖離が見られたときは、どちらかの方法に無理やり合わせるのではなく、再検査した上で判定することが望ましい。

#### 4. まとめ

---

次のような場合は再検査を推奨する。

- 同一検体内でカットオフを大きく上げ下げしないと判定できないとき
- 同一検査内で複数の検体のカットオフ変更が必要なとき
- ビーズ1つのカットオフ変更で判定結果が変わってしまうとき

# 第 22 回 HLA-QC ワークショップレポート — 検査法別解析 DNA タイピング SSO 法 (WAKFlow, GenoSearch) —

小林 洋紀<sup>1)</sup>

<sup>1)</sup> 日本赤十字社 関東甲信越ブロック血液センター

## 1. 概要

### 1) 参加状況

全参加施設 74 施設中, SSO (Luminex) 法での参加施設は 55 施設 (74.3%) であった。このうち試薬キットの WAKFlow を使用していた施設が 41 施設で昨年より 3 施設増加しており, GenoSearch を使用していた施設が 5 施設で昨年より 1 施設減少していた。

WAKFlow と GenoSearch の両方を実施した施設は無かったが, SSO 法の他の試薬キットまたは SBT 法を併用していた施設は WAKFlow が 5 施設, GenoSearch が 2 施設であった。昨年よりデータ提出が必須となっている陰性コントロールについては, WAKFlow および GenoSearch を使用していた 46 施設のうち 1 施設のみデータ提出が無かった。

### 2) 対象ローカス

WAKFlow を使用した 41 施設では, HLA-A および HLA-B は全施設で実施されており, 次いで HLA-DRB1 が 38 施設, HLA-C が 36 施設, HLA-DQB1 が 23 施設, HLA-DPB1 が 12 施設で実施されており 1 施設のみ HLA-DQA1 も実施されていた。

GenoSearch を使用した 5 施設では, 全施設で HLA-A, -B, -C, -DRB1 が実施されていた。また, どちらの試薬キットもロット間差は見られなかった。

## 2. 解析項目

以下の項目について解析を行った。

- 1) 陰性コントロールの蛍光値 (平均とばらつき)
- 2) 陽性コントロールピーズの蛍光値 (平均とばらつき)
- 3) ピーズカウント (平均とばらつき)

4) P/N 比 (陽性の最低値と陰性の最高値の比)

5) D#37TG プローブの反応性 (WAKFlow HLA-DRB1)

詳細は, 学会公式サイトでの第 22 回 QC ワークショップ報告集をご参照いただきたい。

## 3. 解析結果

1) 陰性コントロールについては, ほとんどの施設で問題となるような反応は見られなかったが 1 施設において明らかにコンタミネーションと考えられる反応が見られた。また, この反応は他のサンプルにも影響し, 判定が非常に困難になっていた。日常的にこのような状態はとても危険で判定ミスに繋がる危険性がある。原因調査を行い使用器具や作業環境・手順の見直しなどの検討が望まれる。

2) 陽性コントロールピーズについては, 蛍光値が低くばらつきがあり PCR 不良やハイブリ操作などの影響が疑われる施設があった。そのためカットオフ値を変更しないと判定できないプローブが複数あり, この場合も判定ミスに繋がる危険性がある。無理に判定することはせず, 原因を調査し再検査を実施することを推奨する。

3) ピーズカウントについては, 特定のピーズでのリージョン外れと考えられる現象が複数の施設で見られた。原因は, キャリブレーションの実施間隔が長いことや, 試薬 (ピーズ) の保管状態や使用状況が影響したと考えられる。キャリブレーションの実施で改善される可能性もあるが, 状況を確認し必要に応じてメーカーに確認することを推奨する。

4) P/N 比については, 施設毎に各ローカスの各プローブを算出し集計した。P/N 比が低い場合は, 反応のメモリが少なく陽性と陰性の差が不明瞭となりカットオフ

値の変更が必要になる可能性がある。実際に多くの施設でカットオフ値を変更して判定していたが判定ミスに繋がる危険性もあるため、必要に応じて再検査を実施することを推奨する。

5) WAKFlow (HLA-DRB1) の D#37TG プローブにおいては、偽陽性反応が出やすく昨年の報告では「細部まで注意を払い、プロトコールに添った実験操作が重要」と注意喚起されていた。今回も同様な反応が複数の施設で見られ、改善された施設もあると思われるが改善されていない施設は検査手順の見直しやメーカー（湧永製薬）に対応を依頼することを推奨する。

#### 4. まとめ

解析結果から、どの解析項目においても判定ミスに繋がる危険性が示唆された。異常反応の無視や、カットオ

フ値の大幅な変更などで無理に判定することは危険であり、原因を調査し再検査を実施することが望ましい。今回、原因不明の異常に対し再検査を実施し再現性もあったため結果を「判定不能」とした施設があったが、正しい判断であったと評価できる。WAKFlow は SSO (Luminex) 法の中で最も使用されていた試薬キットであり年々増加傾向にある。しかしながら、クリアに判定できている施設と反応データに問題が見られる施設との施設間差は大きい。信頼性のある結果を得るためには、適正に管理された条件（機器、試薬、手順等）での工程管理から導き出されることを意識する必要がある。

なお、Genosearch は参加施設が少ないこともあるが、特に問題となる反応などは見られず良好な結果であった。

# 第 22 回 HLA-QC ワークショップレポート —検査法別解析 DNA タイピング SBT 法—

奥平 裕子<sup>1)</sup>

<sup>1)</sup> ジェノダイブファーマ株式会社

## 1. 概要

### ● Sanger 法

参加施設は 4 施設であり、使用キットは 3 施設が Secore, 1 施設が AlleleSEQR を用いていた。解析ソフトは Secore を使用していた 3 施設はいずれも uType7.1 を、AlleleSEQR を使用していた 1 施設は Assign-SBT v4.7 を用いていた。解析対象領域は Secore を使用していた施設では、Class II については 3 施設ともに DRB1, DQB1 は exon 2, 3 を、DPB1 では exon 2, 3, 4 を対象としていたが、Class I については、A, B は exon 2, 3, 4 を対象とした施設が 2 施設、exon 1, 2, 3, 4, 5 を対象とした施設が 1 施設であり、C は exon 2, 3, 4 を対象とした施設が 2 施設、exon 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 を対象とした施設が 1 施設と対象領域はそれぞれ異なっていた。AlleleSEQR を使用していた施設では、Class I については、exon 2, 3, 4 を、DRB1, DPB1 は exon 2 を、DQB1 は exon 2, 3 を対象領域としていた。

### ● NGS 法

参加施設は 3 施設であり、使用キットは 2 施設が AllType NGS, 他の 1 施設は ScisGo HLA であった。解析ソフトは、AllType NGS を使用していた 2 施設はいずれも TypeStreamVisual を用いており、そのうち 1 施設は NGS engine も併用していた。ScisGo HLA を用いていた施設は Gems-HLA を使用して解析を行っていた。解析対象領域は AllType NGS を使用していた 2 施設では A, B, C, DQA1, DPA1 については Full gene (すべての exon とその間の intron) を対象としており、他の DRB1/3/4/5, DQB1, DPB1 については exon 2 以降 3'UTR までを対象としていた。ScisGo HLA を使用していた施設では DPA1 のみ exon 2, 3, 4 を対象とし、A, B, C, DRB1/3/4/5,

DQB1, DPB1, DQA1 は全ての exon を対象領域としていた。

## 2. 解析結果

### 1) 他施設と検査結果が異なる要因

#### ● Sanger 法

Sanger 法における他施設と検査結果が異なる要因としては、推定アレル一覧表に載っていないアレルとの組み合わせから本来表記すべきではないアレルを表記してしまっていた施設があった点と、解析対象範囲が他施設と異なった点の 2 点が挙げられた。

#### ● NGS 法

NGS 法における他施設と結果が異なる要因としては、参照配列のバージョンの問題が挙げられた。旧バージョンでは登録されていないアレルが新バージョンでは登録されており、参照配列の更新の重要性が示された。

### 2) Quality Value (Quality Scores)

#### ● Sanger 法

Sanger 法を行った 4 施設全てにおいて Q20 以上のクオリティは保たれていたが、他施設に比べて全体的に Quality Value が低値を示す施設もあった。この施設の波形を検証した結果、他施設よりも分離が悪い傾向にあり、原因としてポリマーの劣化が考えられた。

#### ● NGS 法

NGS 法を行った 3 施設全てにおいて概ね Q20 以上のクオリティは保たれていたが、シーケンスの読み終わりにわずかに Q20 を下回る施設があった。

### 3) Noise/Signal 比

#### ● Sanger 法

Sanger 法を行った 4 施設全てにおいて Noise/Signal 比は 8% を下回っており、全施設ともに良好なシーケンス

データが得られていた。

#### 4) リードデプス, カバー率, アレルバランス

##### ● NGS 法

各施設の平均リードデプスはいずれも 100 を優に超えていた。カバー率も 99% 以上を保っており、解析対象領域を十分な厚みを持つて的確にカバーする良好なデータが得られていた。アレルバランスについては、All-Type NGS キットを使用していた 2 施設ともに、H3001 検体の DQB1 で悪い傾向が見られた。原因は Consensus 配列と参照配列が異なっていたことであった。参照配列が更新され、Consensus 配列と一致する新規アレルが登

録されたことにより解消された。

### 3. まとめ

---

Sanger 法, NGS 法ともにデータのクオリティを含めた検査結果は、良好であった。Sanger 法では、Quality Value の確認はデータの精度管理だけでなく、試薬の交換や機器を整備する時期を知るためにも有効である。NGS 法では、参照配列にアライメントするという解析の性質上、参照配列の更新が他法に比べて、より重要であるといえる。

## 第 22 回 HLA-QC ワークショップレポート —試料説明 抗体 QC—

高 陽淑<sup>1)</sup>

<sup>1)</sup> 日本赤十字社 近畿ブロック血液センター

参加施設に配布するサンプルは、学会から日本赤十字社への譲渡依頼に基づいて保管している抗血清を対象としており、その要件としては、日本人に通常検出される抗体であること、一部の試料では、HLA-C 座抗原に対する抗体、IgM 性抗体、HLA 以外の非特異反応が含まれる場合などがあげられる。今回はそこに『過去の QCWS に使用したサンプルであること』を選択基準に追加し、血清の特性や在庫量などを考慮して担当者で検討し決定した。

具体的には、過去の QCWS 解析で特に問題点があったサンプルで、High Background 検体の処理が適切に実施されたかを確認するもの (SH3001)、各施設での抗体検査とダイレクトクロスマッチの結果の整合性を確認するもの (SH3002)、精製抗原ビーズによる抗体検査の結果から DQ 分子に対する反応性をどう捉えたかを確認するもの (SH3003)、抗 HLA 抗体の検査精度がクロスマッチ結果に影響を及ぼしていたもの (SH3004) を選定した。

なお、配付用の抗血清の処理については、従来の手順

と同様に、防腐剤および着色料の添加、フィルターによる清浄化を実施している。

一方、クロスマッチについては、ダイレクトクロスマッチ対象サンプル (SH3002) および全血クロスマッチ (移植学会連携) 対象サンプル (SH3004) はそれぞれ、過去の抗体 QC でも同じ目的で配付されており、抗体検査の結果から予測した結果がクロスマッチで十分得られたかを確認することや、クロスマッチにおける検査手技 (判定を含む) の維持向上について確認できるように配慮した。

仮想クロスマッチ対象のサンプル (SH3003) は、昨年同様にクラス II 抗体に焦点をあてたが、今回は特に DQ ローカスのタイピング未実施施設での対応や、タイピング実施施設でも特異性同定結果からの判断などを議論できることを狙いとした。

参加施設においては、全データを収納した配付 CD や学会公式サイトに掲載された解析結果とあわせて再確認されることを願う。

# 第22回 HLA-QC ワークショップレポート —総合解析 抗体 QC—

高 陽淑<sup>1)</sup>

<sup>1)</sup> 日本赤十字社 近畿ブロック血液センター

### 1. 総合解析（部門含む）

#### 1) 参加施設の構成

今年度の抗体 QC は、輸血部門 34 施設、臓器移植部門 40 施設、造血細胞移植部門 27 施設（すべての部門で重複あり）の 61 施設と、QCWS で抗体部門を開始して以来、初めて 60 施設を超える参加数となった。また、継続参加の状況については、新規参加 3 施設（4.9%）に対して 3 年以上の継続参加は 54 施設（88.5%）であり、多くの施設が継続的に参加している状況を認めた。一方、施設の内訳については、病院・大学に属する施設（44 施設：72.1%）がその殆どを占め、国内で HLA 関連検査を実施しているそれ以外の主な施設（検査・血液センター、メーカーなど）は既に継続参加していることから、今後もこの範疇に入る施設の増加が見込まれる。また部門別の参加構成では、複数部門への参加が 30 施設（全部門 13、いずれか 2 部門 17）単独部門への参加が 28 施設（輸血 10、臓器 18、造血部門 0）と、参加の部門が単独か複数部門かという点で同程度の割合となった（この傾向は例年同じ）。

#### 2) 抗体検出および抗体特異性同定結果

全部門での抗体検出（抗体有無）結果の一致率については、3 本のサンプル（SH3002～SH3004）については、クラス I、II ともに 97% 以上と高かったが、SH3001 は、クラス I が 87%、クラス II が 40% と非常に低い結果となった。このサンプルは各施設のバックグラウンド処理の状態を確認する為にセレクトしたものであるが、この点については全施設で問題が無かった。一方、使用試薬の種類によって抗体の検出結果が異なることや、抗体有無を決定する際に同定検査の結果を反映させた施設があったことなどが要因となって判定結果の一致率が低下した

と推測されるが、改めて抗 HLA 抗体検査の基本フローを再考するきっかけとなった。ただし、妥当な評価結果とならないケースが発生するため、評価点算出の対象外とすることになった。

また、抗体特異性同定検査を実施した 47 施設中、45 施設は LABScreen single antigen（41 施設）や WAKFlow HLA 抗体（HR）（21 施設）、LIFECODES（4 施設）など、Luminex で測定する蛍光ビーズ法を用いた同定用試薬で結果判定を行っていたが、2 施設は含まれる HLA 抗原の種類が少ない試薬による判定であったため、結果を保留とする割合が突出して高かった。

### 2. 結果評価

#### 1) 評価結果の比較について

日本人 HLA 遺伝子頻度 0.1% 以上の HLA 抗原について、基準値（0.67）以上の構成比率を示す抗原のみを対象として評価点を算出した（ただし、前述のとおり SH3001 は対象外）。その結果、参加施設 61 施設のうち抗体検出については全施設が評価 A で、抗体特異性同定についても、検査を実施した 47 施設中、評価 A が 45 施設（95.7%）、評価 B および評価 C が各 1 施設（2.1%）と全体的に評価が低下した昨年と比較して非常に良好な成績であった。これは昨年の反省点から報告シートを改良したことが良い方向に影響したことも一因と考えられる。

#### 2) 総合判定結果比較について

各施設が提出した総合判定結果から、抗原別反応値（各抗原に対するスコア）の一致度を計算し、一致度が 90% 未満であった抗原数を集計した。その結果、対象抗原数（クラス I で 43 抗原、クラス II で 23 抗原）のうち最も多かったのはクラス I では SH3002 の 11 抗原（25.6%）、

クラス II では SH3004 の 7 抗原 (30.4%) で、これらの原因を大まかにまとめた (以下に記載)。

- ① シングルタイプ試薬 (LABScreen single antigen など) での測定値が 1000 ~ 3000 で、各施設のカットオフ値あるいは特異性判定基準が異なる場合
  - ② 含まれる抗原 (アレル) の種類が異なる試薬を使用していた場合
  - ③ 同一抗原でアレルが異なるビーズの測定値に大差がある場合
  - ④ 記入ミスが示唆される (測定結果と判定結果に整合性が無い) 場合
- ④ については自施設内での改善で解決可能であり、② については各試薬の Lot による変動や参加施設の使用状況なども含めて、解析結果を蓄積する必要がある。

また、①③については、多くの施設が取り入れている MFI 値を指標としたカットオフ値の設定から、Score や Calmed など他の指標値を参考にしつつ、エピトープ解析を考慮した判定にシフトすることで一致度がより高くなる可能性がある。

### 3) 同一抗原でアレルが異なる精製抗原ビーズの判定について

今年度の改訂で、抗原別反応値から独立した形式でアレル別判定を集計した。

今回は、現状把握を目的とした任意入力であったため、何らかの結果を報告していた施設は、抗体同定検査実施

の 47 施設中 25 ~ 30 施設 (サンプルによって異なる) 程度であったが、過半数以上の施設が結果入力をしたことから、現状に即した結果報告方法について、早急に検討する必要がある。また、アレル判定から抗原別判定に転換する際の考え方には施設間差があり、それらを纏めると以下のようになるが、クラス I, II ともに①の考え方が最も多数であった。

- ① 同一試薬内で 1 種類でも陽性反応があればその抗原を陽性判定とする
- ② 交差抗原の反応を考慮して判定する。
- ③ スクリーニングの結果を参照する
- ④ (DQ 抗体の場合) 分子構造を考慮して判定する

### 3. まとめ

今回は、過去の抗体 QC で配付したものを対象に選択し、当時と現在の検査レベルや判定に対する考え方の違いを確認することを目的とした。その結果、サンプルのバックグラウンドの適切な処理や判定結果の高い一致率など、検査手技 (工程) においては全体的に維持向上できていることを確認した。しかし、検査試薬の選択範囲の拡大や、多数の測定結果から得られる情報をどのように処理し最終判定結果とするか、またアレル判定から抗原ごとの判定 (その必要性も含めて) についても整理が必要になってきたと考えられる。

# 第 22 回 HLA-QC ワークショップレポート —検査法別解析 抗体検査 FCM (FlowPRA) 法—

高山 智美<sup>1)</sup>

<sup>1)</sup> 大阪急性期・総合医療センター 移植支援検査センター

### 1. 参加状況

参加施設は Screening の Class I が 22 施設, Class II が 21 施設で前年度と比べそれぞれ 3 施設増加していた。Single Antigen の参加はなかった。参加部門は臓器移植部門が多い傾向が続いている。

### 2. 測定機器と試薬ロット

測定機器, および試薬ロットの詳細は学会公式サイトの解析資料をご参照いただきたい。

### 3. 解析方法

ヒストグラム, %PRA, 判定スコアについて解析を行った。

### 4. 解析結果

1) ビーズのゲート位置のずれやスケールの設定不良により判定に適したヒストグラムが表示できていない施設があった。各施設の測定プロトコルにおける機器設定の見直しが必要と考えられた。

2) Negative Control 血清の位置やマーカーの設定位置, マーカーの再設定の有無といった機器設定や解析方法の違いと, ヒストグラムの右方シフトといった手技的な要因とが重なり %PRA に差が生じていた。

3) 前年度とは異なり, SH3001 と SH3004 で判定スコアの一致率が 100% とはならなかった。試薬ビーズの LOT 間差や膨らみのあるヒストグラムについての判定の施設間差により, 判定スコアの一致率が低下していた。

### 5. まとめ

FCM 法は Luminex 装置を用いる方法と異なり, 測定時のプロトコルを各施設で設定・調整する必要があり, その機器設定に不備がある場合には結果へ影響する。ヒストグラムの形やカウント数に問題のある施設はまずは機器設定の確認が必要と考えられる。また, 例年と同様に %PRA の数値は収束しておらず, さらに今年度は判定スコアの一致率が低いサンプルもあった。各施設で学会公式サイトの QCWS 参考プロトコルや試薬メーカーのマニュアルをご参照いただき, 機器設定や判定方法について再度確認をお願いしたい。

# 第22回 HLA-QC ワークショップレポート —検査方法別解析 抗体検査 ルミネックス (WAKFlow) 法—

前島理恵子<sup>1)</sup>

<sup>1)</sup> 帝京大学医学部附属病院 輸血・細胞治療センター

### 1. はじめに

抗体 QC 参加施設 61 施設のうち WAKFlow を実施した施設は 26 施設 (42.6%) であり, MR Class I が 15 施設, MR Class II が 8 施設, HR は Class I, II 共に 21 施設であった。HR 実施 21 施設中 17 施設が LABScreen Single Antigen (LS-SA) を実施していた。部門別にみると, 臓器移植 6 施設中全施設が HR のみ実施していた。

### 2. 解析内容

血清処理によるバックグラウンドビーズと陽性コントロールビーズの施設間差, 各ビーズの反応, 抗体有無の判定結果について解析した。

### 3. 解析結果

#### 1) WAKFlow MR (Class I Class II)

##### ①バックグラウンドビーズ (BB), 陽性コントロールビーズ (PB) の施設間差

BB では SH3002 に施設によりビーズの反応に差があり, 高値傾向であった。

PB では Median の低い施設はなく, すべての施設で同程度の反応であった。

##### ②各ビーズの反応

ビーズの反応を Median と Index で比較した。Median では 2SD より外れる施設が存在したが, Index では大きな差が出る施設は少なかった。Lot の異なる施設は Index も他施設と値が離れており高値傾向にあった。

##### ③抗体有無の判定結果

抗体の有無について, SH3001 と SH3002 で施設により判定結果が分かれた。SH3001 では Class I は 12/15 施設 (80%), Class II は 2/8 施設 (25%), SH3002 の Class

II では 6/8 施設 (75%) が判定を (8) と判定していたが, ビーズの反応は陰性であった。

#### 2) WAKFlow HR (Class I Class II)

##### ①バックグラウンドビーズ (BB), 陽性コントロールビーズ (PB) の施設間差

BB では SH3002 で高値傾向であり, 施設によりビーズの反応に差が生じていたが, 血清処理試薬使用の有無による施設間差は認めなかった。

PB では SH3001-3004 で施設により反応が異なっていた。

##### ②各ビーズの反応

###### • Median と Calmed の比較

Class I では 2 種類の Lot, Class II では 3 種類の Lot が使用されており, V0A を使用した S27 が Median および Calmed で 2SD から外れていた。

SH3002 の A24 では, アレルにより Median と Calmed に乖離を認めた。

###### • Calmed : 1,000 付近の反応

Calmed : 1,000 をカットオフとしている施設が多いことから, この付近のビーズの反応について検証した。ビーズの反応は施設により差があり, 1,000 をカットオフとした際, 陽性と陰性に分かれる反応もあったが, 総合判定に HR の結果を反映させていない施設も多いため, 各ビーズの反応の乖離は判定結果に影響していなかった。

##### ③抗体特異性の解析

###### • LA-SA の Average との比較

Calmed : 1,000 以上, LS-SA の nMFI : 1,000 以上を陽性として抗体特異性について検証した。Calmed : 5,000 以下のビーズが LS-SA と比較して弱い反応であった。

###### • エピトープ解析

Median と Calmed に乖離を認めるビーズやアレルによ

り反応が異なるビーズが存在したが、エピトープ解析により弱い反応の抗体特異性を考慮することができると考えられた。

#### 4. まとめ

QCWS 参考プロトコルでは BB の Median が 500 以上の場合には血清処理試薬を用いて再検査を行うことを推奨しているが、血清処理試薬を使用していない施設が多数存在した。MR および HR にて数種類の Lot が使用されており、ビーズの反応は Lot により施設間差を生じていた。Median で 2SD を外れる施設も存在したが、Index や Calmed で補正されるため、抗体有無の判定結果への影響は少なかった。

MR にてビーズの反応が陰性でも判定を (8) として

いる施設があり、MR 以外の結果により判定していることが考えられた。スクリーニング試薬として使用する MR の反応が陰性であれば、判定が (1) になるべきであり、他の検査結果を反映させると検査結果と判定が矛盾してしまう。

HR においてビーズにより補正值が異なるため、Calmed が陰性化する場合があります、Median を確認する必要があります。

17 施設が HR と LS-SA の両方を実施していたが、総合判定に LS-SA の結果を採用している施設が多数であり、HR の結果が反映されていないため、HR の結果を解析することが困難であった。各検査法による判定結果が解析できるような入力シートにする必要があると思われる。

# 第 22 回 HLA-QC ワークショップレポート —検査方法別解析 抗体検査 ルミネックス (LABScreen) 法—

石塚 敏<sup>1)</sup>

<sup>1)</sup> 東京女子医科大学 中央検査部 移植関連検査室

## 1. 概要

### 1) 参加状況

LABScreen の参加施設は、44 施設であり部門別内訳は、臓器移植分野 27 施設、造血幹細胞移植分野 21 施設、輸血関連分野 24 施設であった。(部門重複含む)

### 2) 対象試薬

試薬キットは、Mixed 15 施設、Multi 1 施設、PRA 9 施設、Single Antigen 41 施設であった。

## 2. 解析および結果

### 1) サンプルの前処理法

サンプルの前処理法は、施設によって異なっており未処理から各種処理法まで様々な状況であった。試薬メーカーが現時点で推奨されているのは、凍結融解、遠心、非特異反応吸着処理、EDTA 添加である。EDTA に関しては、最近になってメーカーが推奨法として採用されたので今後 QCWS の参考プロトコル (処理時の混合比率) も改定されると思われます。

### 2) Negative Control Serum

メーカー純正の Negative Control Serum を使用していない施設が 5 施設あった。

今回、全施設を同一条件で解析するにあたり HLA Fusion を用いて NBG Ratio・Normalized MFI を算出した。また、Negative Control Serum を使用しなかった 5 施設には default background values (OLINS) を代用した。

全施設における Negative Control Serum は、施設間差が大きく OLINS と比べると全体的にかなり高値を示す施設があった。

Negative Control Serum は、特にメーカーが指定した精度管理上の許容範囲などは設定されていない。そのため、

測定ごとに OLINS と比較して確認をお願いしたい。また、検査の反応工程や手技的な操作 (特に洗浄操作) などによっては OLINS とサンプルがうまく連動して補正されない場合もあるので QCWS ではメーカー純正の Negative Control Serum の測定をお願いしたい。

### 3) サンプル内の Negative・Positive Control

全施設における QC サンプル内の Negative・Positive Control Bead の値は、施設間差が大きく、再検査基準を超えたデータで報告されている施設があった。

サンプル内の Negative・Positive Control Bead の値には、メーカーが指定した精度管理上の許容範囲・再検査基準が決められているのでメーカー設定ガイドラインおよび QCWS 参考プロトコルを参照して頂きたい。

### 4) 抗体判定に苦慮した SH3001 の検証

今回、LABScreen Single Antigen Class II において抗体判定に苦慮した DRB1\*04:04 や 16:02 は非特異的反応を示すことをワークシートに記載されていた。今後、試薬 Lot 変更時には一度ワークシートの確認をして頂きたい。

## 3. まとめ

LABScreen Single Antigen の測定結果において、特に臨床ではそれぞれのアレルに対する Normalized MFI を指標とする施設が多いと思われる。

試薬メーカーは、あくまでも同定検査であって経時的に抗体量が確認できる検査法ではないとしているが、メーカー純正の Negative Control Serum 同様にサンプル内の Negative・Positive Control Bead の値を安定させることで、半定量的に抗体推移をみる程度可能になるのではないかとと思われる。

#### 4. HLA Fusion4.2 による epitope 自動解析

HLA Fusion4.2 から HLA Matchmaker の機能が追加された。

HLA Fusion に標準で登録されている epitope は、試薬メーカーが検証したアルゴリズムによるもので HLA

epitope registry (<http://www.epregistry.com.br/>) とは少し異なる。

今年度の詳細な報告結果については、学会公式サイトに掲載されている「第 22 回 QC ワークショップ報告集」を参照して頂きたい。

# 第22回 HLA-QC ワークショップレポート —検査方法別解析 抗体検査 ルミネックス法 (LIFECODES) —

小山 暁史<sup>1)</sup>, 杉本 達哉<sup>1)</sup>

<sup>1)</sup> 東海大学医学部附属病院 臨床検査技術科輸血室

## 1. はじめに

今回はじめて4施設が LIFECODES LSA Single Antigen (LSA) を使用して抗体部門に参加した。参加施設のうち1施設がスクリーニング測定データを提出したが、参加施設数が少なく比較が困難なために解析対象外とした。LSA 使用施設では他の HLA 抗体検査用試薬を併用していた。LSA は判定方法や洗浄方法に特徴があり詳細は学会公式 HP の第22回 QCWS 報告集をご参照いただきたい。

## 2. 解析項目, 試薬ロット

参加4施設の試薬ロットはすべて同一であった。LSA では添付文書に2種類のプロトコールが記載されており、プロトコール1 (血清 10  $\mu$ L + LSA ビーズ 40  $\mu$ L) とプロトコール2 (血清 20  $\mu$ L + LSA ビーズ 40  $\mu$ L) がある。洗浄方法もフィルタープレートと吸引ポンプの使用を推奨しているが、フリッキング洗浄でも検査可能とされている。今回参加された4施設の実施プロトコールと洗浄方法の組合せは全ての施設で異なっており、同一条件での解析は行えなかった。

解析項目は NC・PC ビーズ及び各ローカスの最低ランク抗原 (LRA) ビーズの施設間差, プロトコール別ビーズの MFI (Raw Value) の差異, LS-SA との反応性比較を行った。

## 3. 解析結果

### 1) NC・PC ビーズ及び各ローカスの LRA ビーズの施設間差

NC ビーズ及び各ローカスの LRA ビーズでは、全施設で SH3002 に高値傾向を認めていた。高値傾向を認め

た原因は不明であった。PC ビーズでは大きな乖離は認められなかった。

### 2) プロトコール別ビーズの MFI の差異

施設により洗浄方法や血清処理方法が異なっていたが、Class I, Class II に共通して認められる傾向として、MFI はプロトコール1 (血清 10  $\mu$ L) よりもプロトコール2 (血清 20  $\mu$ L) の方が高値傾向であった。Class 1 (SH3003) 及び Class II (SH3003, SH3004) では、プロトコール1の実施設において、MFI 低値傾向を認めた。その影響によりカットオフ MFI 750 付近でプロトコール1とプロトコール2の実施設間で判定結果に乖離を示すビーズが散見された。

### 3) LS-SA との反応性比較

LS-SA の nMFI 1,000 以上を陽性とした場合、nMFI 1,000 ~ 3,000 では SH3003 においてプロトコール1実施設で判定結果が乖離するビーズが散見された。また、LRA ビーズが高値を示した SH3002 では MFI/LRA 値が低値となり、LS-SA 判定と結果に乖離を認めるビーズを認めた。

## 4. まとめ

全体的な MFI の傾向としてプロトコール2 (血清 20  $\mu$ L) はプロトコール1 (血清 10  $\mu$ L) より高値を示していた。血清量の増量により MFI 値が高値傾向を示すことが考えられた。

参考情報として、ヨーロッパではプロトコール1が主流であり、アメリカではプロトコール2が主流である。(FDA にはプロトコール2で申請中) 将来的にはプロトコール2に統一予定とされている。

LSA ではフィルタープレートの使用を推奨しており、今後、参加施設数を増やし洗浄方法の違いによる影響を

解析することが必要だと思われた。

SH3002 のような NC ビーズが高値を示す検体では、LRA ビーズも高値となり判定に影響をあたえる。メー

カーによる高 LRA 値の再検基準は存在しておらず、今後適切な血清処理方法や高 LRA 値に対する再検基準が課題であると思われた。

# 第22回 HLA-QC ワークショップレポート —検査方法別解析 抗体検査 その他検査法およびクロスマッチ—

藤原 孝記<sup>1)2)</sup>

<sup>1)</sup> 帝京大学医療技術学部臨床検査学科 免疫検査学

<sup>2)</sup> 帝京大学医学部附属病院 輸血・細胞治療センター

## 1. はじめに

その他検査法とダイレクトクロスマッチは、扱う抗体試料が異なるだけで検査法はほぼ共通であるため、昨年と同様に定義し、参加状況を分類した。

その他検査法は、FlowPRA, LABScreen, WAKFlow, LIFECODES 以外の HLA 抗体検査において、SH3001～SH3004 の4種類を対象としている施設で、LCT法 (0施設)、AHG-LCT法 (1施設)、MPHA法 (3施設)、FCM法 (0施設)、ICFA法 (1施設) の参加であった。

ダイレクトクロスマッチは、LCT, FCM, ICFA などクロスマッチ可能な検査方法において、SH3002/HLA Class I を対象とし、クロスマッチ入力シートに記入されている施設で、LCT法 (4施設)、AHGLCT法 (0施設)、FCM法 (7施設)、ICFA法 (13施設) の参加であった。

仮想クロスマッチは、Class I のみ (2施設)、Class I+Class II (25施設) の参加であり、昨年より若干の増加であった。

## 2. 結果解析

### 1) その他検査法・ダイレクトクロスマッチ

その他検査法を単独で解析することは検査件数が少ないため困難であり、ダイレクトクロスマッチと共に解析した。解析方法は測定値、スコア、判定基準にて解析を行い、LCT・AHG-LCTは総合判定の特異性を基にスコアを解析、MPHAは同一パネルをまとめてスコアを解析、FCMはFCSファイルを再解析、ICFAはClass I-1 ビーズ、Class I-2 ビーズをそれぞれ解析した。

① LCT・AHG-LCT: SH3002 で A24 に対する反応が施設、使用した細胞の状態、方法によって異なっていた。検出

感度の違いによるものか、手技的な問題によるものかは不明であった。細胞の状態や、ウサギ補体、反応時間・温度などの点が統一されていないものの、結果は想定していた範囲内であった。

② MPHA: 検出できなかった抗体も多数ある上、SH3002 ではクロロキン処理後も A2 に対する抗体が検出されているなど、HLA 特異抗体の検出や同定に用いることは難しい。

③ FCM: 測定細胞数が不十分な例があった。測定細胞数が不足するとサンプルに偏りが生じやすく、特にカットオフに近いヒストグラムにおいて測定結果が不正確になる可能性があることから 10,000 個以上、測定することを推奨する。

④ ICFA: 操作手順および判定基準が統一されているため、結果の整合性は高いといえる。SH3004 で A24 に対する反応が 1 パネル陰性であった。このパネルが陰性になった原因は不明であるが、バックグラウンドが高いことによる影響が考えられた。index 値が算出されて判定を行うことから、このようなケースでは偽陰性となることも考えられるため、バックグラウンド値を確認するなどの注意が必要である。

⑤ まとめ: LABScen Single Antigen (以下、LS-SA) の結果から反応が予想される抗体特異性と、各検査方法の結果との乖離をどの様に解釈すべきかが問題点としてあげられる。今回、SH3001 は LS-SA にて B\*44:02 ビーズとの強い反応が認められたが (平均 nMFI: 9,944)、B\*44:02 のリンパ球とは反応しないなど、LS-SA の nMFI が比較的高い場合でもインタクト細胞との反応が認められない場合があり、単に検出感度が低いために反応しなかったのか、インタクト細胞との反応が認められ

ない臨床的意義の低い抗体なのかを判断することは難しい。

## 2) 仮想クロスマッチ

仮想クロスマッチは、抗体試料 (SH3003: 移植患者) と DNA 試料 (H3003: ドナー) を指定した。抗体試料および DNA 試料の詳細な検査データは、学会公式サイトを参照していただきたい。

①仮想クロスマッチ結果: 27 施設すべてが仮想クロスマッチ陽性と判定した。

②反応が予想される特異性: DNA 試料の HLA タイプ、抗体検査部門の総合判定、LS-SA の平均 nMFI および WAKFlow HR (以下、WAK-HR) の平均 Calmed からクロスマッチ陽性となる抗体特異性を解析した。A\*24:02 (平均 nMFI: 8,551, 平均 Calmed: 1,915), B\*44:03 (平均 nMFI: 8,108, 平均 Calmed: 3,376), B\*51:02 (平均 nMFI: 17,679, 平均 Calmed: 14,970), DRB1\*13:02 (平均 nMFI: 2,648, 平均 Calmed: 885), DQB1\*03:03 (平均 nMFI: 17,240, 平均 Calmed: 5,971) との反応が予想

された。また、DQA1\*03:02 に対する反応は否定されていなかった。

• DQB1\*03:03 に対する反応: 患者の HLA Class II の抗体検査を実施し、ドナーの DRB1 タイピングを実施、DQB1 タイピングが未実施の施設は 11 施設であった。ドナーは DR9 (DRB1\*09:01) で、日本人のハプロタイプ頻度から DQ3, 特に DQ9 (DQB1\*03:03) が考えられる。LS-SA における DQ3 の平均 nMFI は全て 10,000 を超えていることから、ドナーの DQB1 タイピングが未実施の場合でも DR9 とのハプロタイプ頻度から DQ3 を『反応が予想される特異性』として考慮する必要がある。DQB1 タイピングが未実施であった 11 施設中、1 施設が DQ に対する反応についてコメントされていた。

• DQA1\*03:02 に対する反応: ドナーの DQA1 タイピングを実施した施設は 5 施設であった。反応が予想される特異性として DQA1\*03:02 に対する反応は否定されていなかったが、DQA1\*03:02 と判定した施設は、1 施設のみであった。

# 第22回 HLA-QC ワークショップレポート —日本移植学会連携 全血クロスマッチ—

橋口 裕樹<sup>1)2)</sup>

<sup>1)</sup> 福岡赤十字病院 移植センター

<sup>2)</sup> 日本移植学会 移植関連検査委員会 委員

### 1. 概要

日本組織適合性学会と日本移植学会が連携し、実施する全血クロスマッチ精度管理は今回で6回目となった。前年同様に同一全血サンプルからリンパ球を抽出し、QCWSで使用する血清とのクロスマッチを実施する精度管理である。

### 2. 経過

参加施設は年々増加傾向で、今年度は過去最高の44施設の参加であった。参加施設内訳は、臓器移植ネットワークの検査施設が27施設、移植関連病院が10施設、血液センター3施設、検査センター2施設、試薬メーカー1施設、研究所1施設であった。日本移植学会で準備した全血は、日本組織適合性学会の血清配布の一週間後に東京より各施設に発送した。全血サンプル(ACD-A液)7.5 mlは、翌日、翌々日には各施設に到着し細胞の生存率も概ね良好であった。9月中旬に集計結果を各施設にメールで配信、同月に開催された第21回QCWS(松本)、10月に開催された第54回日本移植学会総会(東京都)で解析報告を行った。また、平成31年2月に開催される第52回日本臨床腎移植学会(大阪)においても報告予定である。

### 3. 試料選択及び検査方法

ドナー候補(全血)は日本移植学会で準備し、日本人に高頻度なHLAタイプを準備した。レシピエント(血清)は、SH3004を選択した。この組み合わせは、第2回と同じ組み合わせであり、データを比較する目的で再度採用した。SH3004はA\*24:02 (nMFI=14,102)、DRB1\*09:01

(nMFI=19,073)、DRB1\*12:01 (nMFI=17,430)の抗体特異性を認め、これらがドナー特異的抗体 Donor Specific Antibody; DSA となる想定で選定した。検査方法は、FCXMが最も多く全体の7割の施設で実施され、CDCとICFAは4割程度であった。検査方法の組み合わせとしてCDC+FCXMが14施設と最も多く、次いでFCXM単独が10施設、FCXM+ICFAが8施設であった。プロトコルに関しては、各施設プロトコルと学会推奨の全血クロスマッチプロトコル(案)の2つを選択できるようにした。各施設の方法における詳細な検査条件はアンケート調査を行いまとめた。詳細は、学会公式サイトを参照して頂きたい。

### 4. 結果

ほとんどの検査法において80~90%の高い一致率であったが、CDC-Bは他法に比べ一致率75%とやや低かった。FCXMは強陽性を想定しての組み合わせであったが、陰性と判定した施設もあった。プロトコル別の比較では、ICFAにおいて第2回では陰性と判定した施設が多数であったが、今回は陽性と判定した施設が多数であった。これは、ICFAの試薬組成を改良されたことを反映した結果と推測される。

### 5. まとめ

例年同様に高い一致率であったが、一部の施設においては問題となる判定も散見する状況である。サンプルの組み合わせとしてはFCXMで強陽性となることを想定しているので、陰性と判定された施設においては各自で原因の確認をお願いしたい。

## 第 17 回日本組織適合性学会近畿地方会 抄録集

会 期：2019 年 3 月 2 日（土）

会 場：大阪府赤十字血液センター 7 階会議室

大阪市城東区森之宮 2 丁目 4 番 43 号

TEL 06-6962-7001

世話人：吉澤 淳

関西電力病院 外科

〒553-0003 大阪府大阪市福島区福島 2 丁目 1-7

TEL 06-6458-5821

共 催：財団法人 大阪腎臓バンク

**【参加費】**

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

**【会議等】**

1. 総 会：3月2日（土）13：00～13：10
2. 世 話 人 会：3月2日（土）12：00～13：00
3. 意見交換会：3月2日（土）17：20～

**【会場地図】**

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



**施設の詳しい地図**



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

## プログラム

8 時 30 分～ 10 時 00 分 HLA 基礎講習会（事前登録者対象）

10 時 25 分～ 10 時 30 分

### 開会の挨拶

10 時 30 分～ 10 時 50 分

### オープニングセミナー

座長：谷 慶彦

（大阪府赤十字血液センター）

第 44 回アメリカ組織適合性学会レポート

小島裕人（HLA 研究所）

10 時 50 分～ 11 時 30 分

### 一般演題（1）

座長：荒木延夫

（元兵庫県赤十字血液センター）

1) タイピング検査の変遷と抗 HLA 抗体特異性同定検査について

○高山智美<sup>1)</sup>， 葛原宏一<sup>2)</sup>， 仲 裕美<sup>1)</sup>， 小林 茜<sup>1)</sup>， 三好由真<sup>1)</sup>， 小倉眞紀<sup>1)</sup>

大阪急性期・総合医療センター移植支援検査センター<sup>1)</sup>，

大阪急性期・総合医療センター泌尿器科<sup>2)</sup>

2) LABScreen Single Antigen Beads 法を用いて検出したドナー特異 HLA 抗体と FCM 法リンパ球クロスマッチの相関について

○菱田理恵<sup>1)</sup>， 万木紀美子<sup>1)</sup>， 澁谷江里香<sup>1)</sup>， 大野志織<sup>1)</sup>， 新井康之<sup>1)2)</sup>， 平位秀世<sup>1)</sup>

京都大学医学部附属病院 輸血細胞治療部<sup>1)</sup>，

京都大学医学部附属病院 血液内科<sup>2)</sup>

3) HLA Molecular Mismatch Method による HLA class II de novo DSA（dnDSA）のエピトープ解析

○橋本光男， 木下朋子， 藤田友梨， 山中和明， 今中岳洋， 谷口 歩， 吉田榮宏， 福田俊吾， 米本佐代子， 林 大佑， 藤井直彦， 岸川英史， 西村憲二

兵庫県立西宮病院 腎疾患総合医療センター

4) 同一 IgG サブクラスで抗 HLA 抗体特異性により母児間の移行に差を認めた症例

○黒田ゆかり<sup>1)</sup>， 鈴木佳寿美<sup>1)</sup>， 井上浩二<sup>2)</sup>， 緒方雪乃<sup>3)</sup>， 雪屋秀一<sup>3)</sup>， 永吉裕二<sup>1)</sup>， 田中幸一<sup>3)</sup>， 松本直子<sup>3)</sup>， 日高靖文<sup>3)</sup>， 島村益広<sup>1)</sup>， 松山博之<sup>1)</sup>， 入田和男<sup>1)</sup>

日本赤十字社九州ブロック血液センター<sup>1)</sup>，

福岡県赤十字血液センター北九州事業所<sup>2)</sup>，

北九州市立医療センター<sup>3)</sup>

11 時 30 分～ 12 時 00 分

**一般演題 (2)**

座長：石谷昭子

(奈良県立医科大学法医学講座)

5) 当院における HLA タイピング検査結果表記法の検討

○万木紀美子<sup>1)</sup>, 菱田理恵<sup>1)</sup>, 澁谷江里香<sup>1)</sup>, 大野志織<sup>1)</sup>, 新井康之<sup>1)2)</sup>, 平位秀世<sup>1)</sup>  
京都大学医学部附属病院 輸血細胞治療部<sup>1)</sup>,  
京都大学医学部附属病院 血液内科<sup>2)</sup>

6) 脾臓移植における新規免疫抑制療法：MEK 阻害剤の応用

○多田誠一郎<sup>1)</sup>, 穴澤貴行<sup>1)</sup>, 進藤岳郎<sup>2)</sup>, 山根 佳<sup>1)</sup>, 井ノ口健太<sup>1)</sup>, 増井俊彦<sup>1)</sup>, 海道利実<sup>1)</sup>, 岡島英明<sup>3)</sup>, 角昭一郎<sup>4)</sup>, 上本伸二<sup>1)</sup>  
京都大学大学院医学研究科 肝胆脾・移植外科<sup>1)</sup>, 血液・腫瘍内科<sup>2)</sup>,  
金沢医科大学 小児外科学<sup>3)</sup>, 京都大学ウイルス・再生医科学研究所<sup>4)</sup>

7) 悪性腫瘍における HLA-F 発現について

○王寺(下嶋)典子<sup>1)</sup>, 石谷昭子<sup>2)</sup>, Daniel E Geraghty<sup>3)</sup>, 伊藤利洋<sup>1)</sup>  
奈良県立医科大学免疫学講座<sup>1)</sup>, 奈良県立医科大学法医学講座<sup>2)</sup>,  
Fred Hutchinson Cancer Research Center<sup>3)</sup>

12 時 00 分～ 13 時 00 分

**ランチョンセミナー**

後援：株式会社ベリタス

座長：横沢佑弥

(株式会社ベリタス 技術グループ)

「ベリタスが提供する HLA 検査の最前線 I」

江川裕人(東京女子医科大学 消化器外科学教室)

「ベリタスが提供する HLA 検査の最前線 II」

横沢佑弥(株式会社ベリタス 技術グループ)

12 時 00 分～ 13 時 00 分

**世話人会**

13 時 00 分～ 13 時 10 分

**総会**

13 時 10 分～ 14 時 10 分

**特別講演**

座長：田中秀則

(公益財団法人 HLA 研究所)

「Killer immunoglobulin-like receptor (KIR) で読み解く臨床免疫学」

進藤岳郎(京都大学大学院医学研究科 血液・腫瘍内科)

14 時 10 分～15 時 40 分

## シンポジウム (1)

「ハプロタイプ適合度と移植成績」

座長：椿 和央 (日本赤十字社中国四国ブロック血液センター)

芦田隆司 (近畿大学医学部血液・膠原病内科)

## 1) 血縁ドナーからの HLA 不適合移植の現状と展望

福永景子

兵庫医科大学 血液内科

## 2) HLA 一座不一致非血縁者間骨髄移植での HLA ハプロタイプ一致の意義

○川尻昭寿<sup>1)</sup>, 川瀬孝和<sup>2)</sup>, 田中秀則<sup>3)</sup>, 小島裕人<sup>3)</sup>, 諫田淳也<sup>4)</sup>東北大学病院 血液免疫科<sup>1)</sup>, 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<sup>2)</sup>,公益財団法人 HLA 研究所<sup>3)</sup>, 京都大学大学院医学研究科 血液・腫瘍内科学<sup>4)</sup>

## 3) 臍帯血移植における HLA ハプロタイプ適合の意義

諫田淳也

京都大学医学部附属病院 血液内科

15 時 40 分～15 時 50 分

## 休 憩

15 時 50 分～17 時 20 分

## シンポジウム (2)

「臓器移植における抗ドナー HLA 抗体検査の臨床」

座長：高原史郎 (大阪大学医学系研究科・先端移植基盤医療学寄附講座)

吉澤 淳 (関西電力病院 外科)

## 1) 腎移植における de novo DSA と慢性抗体関連型拒絶反応～診断から治療まで～

○葛原宏一<sup>1)</sup>, 高山智美<sup>2)</sup>, 中川勝弘<sup>1)</sup>, 高尾徹也<sup>1)</sup>, 山口誓司<sup>1)</sup>大阪急性期・総合医療センター 泌尿器科<sup>1)</sup>, 移植支援検査センター<sup>2)</sup>

## 2) 本邦の肺移植における組織適合性検査の現状と課題

○陳 豊史, 田中里奈, 山田義人, 豊洋次郎, 中島大輔, 濱路政嗣, 大角明宏, 伊達洋至

京都大学大学院医学研究科 呼吸器外科

## 3) 肝移植後, de novo DSA 陽性の臨床的意義と対策について

○吉澤 淳<sup>1)</sup>, 金城正克<sup>2)</sup>, 小川絵里<sup>2)</sup>, 岡本竜弥<sup>2)</sup>, 梅谷由美<sup>3)</sup>, 石橋朋子<sup>3)</sup>, 万木紀美子<sup>4)</sup>, 菱田理絵<sup>4)</sup>, 八木真太郎<sup>2)</sup>, 秦浩一郎<sup>2)</sup>, 海道利美<sup>2)</sup>, 羽賀博典<sup>5)</sup>, 上本伸二<sup>2)</sup>関西電力病院 外科<sup>1)</sup>, 京都大学大学院医学研究科 外科学講座<sup>2)</sup>, 京都大学医学部附属病院 移植医療部<sup>3)</sup>,京都大学医学部附属病院 輸血細胞治療部<sup>4)</sup>, 京都大学医学部附属病院 病理診断科・病理部<sup>5)</sup>

17 時 20 分～

## 意見交換会

講演時間 一般演題：質疑応答含め 10 分 シンポジウム：質疑応答含め 30 分

(10 : 30 ~ 10 : 50)

---

**オープニングセミナー**

座長：谷 慶彦

(大阪府赤十字血液センター)

第 44 回アメリカ組織適合性学会レポート

小島裕人 (HLA 研究所)

## 第 44 回アメリカ組織適合性学会レポート

小島裕人

公益財団法人 HLA 研究所

2018 年 10 月にメリーランド州・ボルチモアで開催された、第 44 回アメリカ組織適合性学会 (ASHI, American Society for Histocompatibility and Immunogenetics) に参加したので、報告する。

### 1. はじめに

昨年まで話題が多くあがった、NGS (Next Generation Sequencing) 技術、エピトープ解析の新たな知見はほとんどなく、治療の標的や臓器移植後拒絶予兆の早期検出におけるマーカー検索がメインであったように感じた。以下、キーワードと内容を示す。

### 2. FcRn (neonatal Fc receptor)

FcRn は、母体から胎児への IgG 輸送に関わる受容体であるとともに、成人においても IgG の血中濃度維持に働く MHC クラス I 関連分子である。FcRn が pH 依存的に IgG と結合することで、IgA や IgM の半減期が 5-6 日であるのに対し、IgG の半減期が 20-25 日程度と長い要因となっている。最近の抗体減感作戦略のひとつとして、FcRn 分子を標的とする医薬の開発が進み、Rozanolixizumab は第 I 相試験を通過している。

### 3. CAR-T (Chimeric antigen receptor T cell)

CAR-T は、患者 T 細胞に抗体様の受容体を組み込むように遺伝子改変された、人工 T 細胞である。CAR-T は、抗原認識能が高く、腫瘍特異的な CTL として量産することができる。患者一人ひとりに対して製造される、「キムリア」は 2017 年に難治性・再発の B 細胞急性リンパ芽球性白血病 (ALL)、2018 年には DLBCL を中心とした承認を FDA から受けている。

### 4. CRISPR-Cas9 (Clustered Regularly Interspaced Short Palindromic Repeats-Cas9)

CRISPR-Cas9 は、細菌がウィルスに対する防御機構と

して作り上げた、規則的な繰り返しのある DNA 配列のことである。CRISPR-Cas9 が PAM と呼ばれる短い配列を認識することを応用し、最近ではゲノム編集へ応用されている。

本システムが Hot topics としてシンポジウムで紹介されたほか、Best poster に選出された一般演題では、関節リウマチ (Rheumatoid Arthritis, RA) の要因となる HLA-DRB1 座の 71 番アミノ酸をリシン (K) からグルタミン酸 (E) に編集した DRB1\*04:01<sup>K71E</sup> をマウスへ導入し、RA の耐性を確認できたことが報告された。

### 5. Non-HLA 抗体

臓器移植後の AMR と関連する Non-HLA 抗体については、ドナー特異的 MICA やマイナー抗原に対する抗体など、同種に対する抗体 (alloantibody) が主だって着目されていたが、最近では AT1R, ETAR, Vimentin など、自己が保有する抗原に対する抗体 (Autoantibody) も多くの報告が蓄積されている。例えば、AT1R は脂肪組織などに発現がみられる膜貫通型タンパクだが、腎臓移植後の抗体産生は AMR の発症を高める。

### 6. バイオマーカー

#### 6-1. エクソソーム

様々な細胞がエンドサイトーシスによって分泌する直径 40-100 nm の膜小胞で、膜組織、細胞質タンパク、mRNA, miRNA などに含まれる。がん細胞上の HLA 分子は抗腫瘍免疫に関与できるとされ、肺炎の状態においては、上皮細胞から放出されたエクソソームがマクロファージを誘導できる。肺移植後の急性拒絶や閉塞性細気管支炎症候群 (BOS) について、エクソソーム上の HLA や Collagen-V (Col-V) の発現有無との相関が報告されている。

#### 6-2. 遊離 DNA (cell free DNA, cfDNA)

血清、尿、唾液、髄液などの液性成分から検出される

DNA であり、健常人では10–15 ng/ml 程度であるが、細胞が炎症や傷害などのストレスを受けると、数値が上昇する。多くは160 base pair 程度の2重らせん構造で、ヌクレオソームで存在する。半減期は数分から数時間程度であり、臓器移植分野では、移植後のドナー由来 cfDNA をモニタリングすることで AMR の早期察知ができる。

#### 7. コンピュータシステム

UNOS では、待機ドナー数が増加していることの影響を踏まえ、ドナー登録の際の入力ミスを防ぐために、コンピュータシステムの導入を進めている。各検査室で導入している mTilda ([www.mtilda.com](http://www.mtilda.com)) などの HLA データシステムと UNOS の API を同期させる (<https://developer.unos.org/>) ことで、より早く、正確なドナー検索を目指している。

(10 : 50 ~ 11 : 30)

---

**一般演題 (1)**

座長：荒木延夫  
(元兵庫県赤十字血液センター)

**演題番号 1～4**

## 1) タイピング検査の変遷と抗 HLA 抗体特異性同定検査について

○高山智美<sup>1)</sup>, 蔦原宏一<sup>2)</sup>, 仲 裕美<sup>1)</sup>, 小林 茜<sup>1)</sup>, 三好由真<sup>1)</sup>, 小倉眞紀<sup>1)</sup>

大阪急性期・総合医療センター 移植支援検査センター<sup>1)</sup>, 大阪急性期・総合医療センター 泌尿器科<sup>2)</sup>

### 【はじめに】

抗 HLA 抗体特異性同定検査で Donor Specific Antibody (DSA) を判定する際はレシピエントとドナーのタイピング結果を用いてミスマッチを検索し、そのミスマッチに対する抗体の有無を確認している。しかしタイピング検査は実施した時期で検査法が異なり、未検出の抗原型など報告書の結果だけでは不十分な場合がある。今回、抗 HLA 抗体特異性同定検査で用いたタイピング結果について解析したので報告する。

### 【方法】

2018 年 4 月から 12 月までに当検査室で抗 HLA 抗体特異性同定検査を実施した 301 件について、タイピング検査の実施時期と結果が不十分と考えられるかどうか、またその原因について調べた。

### 【結果】

タイピング検査の実施時期は 2001 年以前が 39 件、2001～2005 年が 37 件、2006～2010 年が 69 件、2011

～2015 年が 105 件、2016～2018 年が 51 件であった。このうち 31 件でタイピング結果が不十分と考えられ、多くが 2001 年以前に血清学的検査法で判定された結果であった。その原因としては Cw12 や Cw14 などその当時の血清学的検査法では検出できなかった抗原型、B40 や DR2 などのブロード抗原、Cw11 や DR6Y など現在削除されている抗原型があった。

### 【考察】

HLA のタイピング検査は血清学的検査法、細胞学的検査法から始まり、現在は遺伝子学的検査法が主流となっている。特に血清学的検査法のみで判定された結果は不十分なことがあり再タイピングが望ましいが、実施できない場合にはハプロタイプなどによる結果の推定が有効と考える。また、検査法の変遷を把握することでより正確なタイピング結果の推定が可能となり、抗体特異性同定検査での正しいミスマッチの検索と DSA の報告へとつながると考えられる。

## 2) LABScreen Single Antigen Beads 法を用いて検出したドナー特異 HLA 抗体と FCM 法リンパ球クロスマッチの相関について

○菱田理恵<sup>1)</sup>, 万木紀美子<sup>1)</sup>, 澁谷江里香<sup>1)</sup>, 大野志織<sup>1)</sup>, 新井康之<sup>1)2)</sup>, 平位秀世<sup>1)</sup>

京都大学医学部附属病院 輸血細胞治療部<sup>1)</sup>, 京都大学医学部附属病院 血液内科<sup>2)</sup>

### 【はじめに】

当院では肝臓、肺・腎臓移植が実施されており、それらの全症例において HLA タイピングに加えて、抗体検査とリンパ球クロスマッチを行なっている。今回、ドナー特異的抗体 (DSA) の単一抗原同定検査における反応とフローサイトメトリー法によるリンパ球クロスマッチ (FCM-XM) の反応の相関について検討した。

### 【方法】

2015 年 12 月～2018 年 9 月に実施された臓器移植症例の術前検体のうち FCM-XM を実施した 382 検体について、LABScreen Single Antigen Beads 法を用いて検出したレシピエントの DSA の Mean Fluorescence Intensity (Mean FI) と、T cell 又は B cell を用いた FCM-XM の MFI を比較した。

### 【結果】

Class I HLA 抗体では、DSA と T cell FCM-XM の結果は共に陽性が 23 例、共に陰性が 345 例となり、計 368 例で両者の結果が一致した。DSA 陽性 /FCM-XM 陰性は 7 例であったが、これらの DSA の MFI はいずれも 748 ～ 2687 と低い値であった。DSA 陽性 /FCM-XM 陰

性 7 例は、Class I 抗原の発現量が多いとされている B-cell を用いた FCM-XM では全例が陽性となった。DSA 陰性 /FCM-XM 陽性は 7 例認めたが、これらの症例の FCM-XM の MFI の患者血清と陰性コントロールの比 (Pt/NC 比) は、いずれも 2.2 ～ 3.5 (陽性 >2) と低いレベルであった。

Class II HLA 抗体では、B-cell FCM-XM の結果は共に陽性が 24 例、ともに陰性が 310 例と 334 例で結果が一致した。DSA 陽性 /FCM-XM 陰性は無く、DSA 陰性 /FCM-XM 陽性は 4 例あった。そのうち 3 例は FCM-XM の Pt/NC 比が 2.1 ～ 2.3 (陽性 >2) と低いレベルであった。

Class I DSA の MFI の総和と T cell FCM-XM による MFI ( $R^2=0.6559$ )、Class II DSA の MFI の総和と B cell FCM-XM の MFI ( $R^2=0.8199$ ) はいずれも高い相関を示した。

### 【考察】

LABScreen Single Antigen Beads 法と FCM-XM 法は、ほぼ同等の DSA 検出感度であると考えられた。また、両者の結果の不一致をもたらす non-HLA によると考えられる反応も殆どが弱い反応であり、臨床的な意義は低いと考えられた。

### 3) HLA Molecular Mismatch Method による HLA class II de novo DSA (dnDSA) のエピトープ解析

○橋本光男, 木下朋子, 藤田友梨, 山中和明, 今中岳洋, 谷口 歩, 吉田栄宏, 福田俊吾, 米本佐代子, 林 大佑, 藤井直彦, 岸川英史, 西村憲二

兵庫県立西宮病院 腎疾患総合医療センター

【背景】腎移植生着率は新しい免疫抑制剤と抗体検査が開発導入されたことにより飛躍的に向上しているが、移植後 5～10 年で 20～30% のレシピエントは HLA class II dnDSA, 特に HLA-DQ 抗体陽性になる。HLA dnDSA は抗体関連型拒絶反応 (ABMR) の主要な危険因子であるが、全ての DSA が ABMR に関与するのではない。近年、HLA の免疫原性と病因性を従来の HLA 抗原レベルで捉えるのではなく、分子レベルで評価する HLA Molecular Mismatch Method が注目されている。

【目的】腎移植症例のドナーとレシピエントの HLA ミスマッチアレルの免疫原性と病因性をミスマッチアレルのアミノ酸の物理化学的特性とエピトープの特異性で検討する。

【対象と方法】当施設で腎移植を行い、術後 HLA class II dnDSA を認めて腎生検を施行した 26 症例の 119 ミスマッチアレルを対象とした。さらに ABMR 群 14 例と non-ABMR 群 12 例の 2 群間でも比較検討した。HLA ミスマッチアレルのアミノ酸の物理化学的特性は Cambridge HLA Immunogenicity algorithm で静電相互作用力 (EMS) と疎水結合力 (HMS) を算出し、エピトープの特異性は Duquesnoy's HLA Structural Model を取り入れて線状エピトープ (Linear Epitope) とコンフォメーションエピトープ (Conformational Epitope) に分類して解析した。HLA 抗体量, C3d 補体結合能は Luminex SAB (ImmuCore) を用いた。抗体特異性は HLA Epitope Registry, 拒絶反応は腎生検の病理診断に従った。

【結果】HLA dnDSA 陽性 26 症例の 119 ミスマッチアレルのうち DSA 陽性は 50 アレルで、残りの 69 アレルは

DSA 陰性であった。DSA 陽性と陰性ミスマッチアレルのアミノ酸の EMS 平均値は 31.7vs13.7, HMS は 31.1vs12.0 で、DSA 陽性ミスマッチアミノ酸は DSA 陰性ミスマッチアミノ酸より有意に強い結合力を認めた。エピトープの特異性によるアミノ酸の EMS と HMS は DRB1, DRB3/4/5 は線状とコンフォメーションエピトープで有意差を認めなかったが、DQA1/B1 は線状とコンフォメーションエピトープで EMS: 55.5vs21.4, HMS: 57.2vs19.5 で有意差を認めた (P=0.0024, P=0.0018)。次に、HLA dnDSA の病因性を C3d 補体結合能で比較検討した。ABMR 群で検出された 36 種類の DSA のうち C3d 補体結合性 DSA は 30 種類で、全例 C3d 補体結合性 DSA を含むのに対し、non-ABMR 群の 14 種類の DSA は全例、C3d 補体非結合性 DSA であった。C3d(+)DSA と C3d(-)DSA のミスマッチアレルのアミノ酸の EMS と HMS の結合力は 36.9vs23.8, 37.5vs21.5 で、C3d(+)DSA のミスマッチアレルのアミノ酸の結合力は C3d(-)DSA のそれよりも強い結果であった (P=0.0278, P=0.0112)。

【まとめ】HLA の免疫原性と病因性について以下の結論を得た。

- (1) 腎移植後の HLA class II dnDSA 産生はドナーとレシピエントのミスマッチアレルのアミノ酸の静電相互作用力と疎水結合力に依存する。
- (2) HLA-DQ コンフォメーションエピトープの結合力は HLA class II 分子の中で最も強い。
- (3) 抗体関連型拒絶反応は補体結合性 DSA が関与し、補体結合性はミスマッチアレルのアミノ酸の結合力と関連することが示唆された。

#### 4) 同一 IgG サブクラスで抗 HLA 抗体特異性により 母児間の移行に差を認めた症例

○黒田ゆかり<sup>1)</sup>, 鈴木佳寿美<sup>1)</sup>, 井上浩二<sup>2)</sup>, 緒方雪乃<sup>3)</sup>, 雪屋秀一<sup>3)</sup>, 永吉裕二<sup>1)</sup>, 田中幸一<sup>3)</sup>, 松本直子<sup>3)</sup>, 日高靖文<sup>3)</sup>, 島村益広<sup>1)</sup>, 松山博之<sup>1)</sup>, 入田和男<sup>1)</sup>

日本赤十字社九州ブロック血液センター<sup>1)</sup>, 福岡県赤十字血液センター 北九州事業所<sup>2)</sup>, 北九州市立医療センター<sup>3)</sup>

**【はじめに】** 新生児同種免疫性血小板減少症（以下，NAIT）は，母児不適合妊娠により産生された抗血小板抗体が胎児に移行し発症する。今回，二絨毛膜二羊膜双胎で一児のみに NAIT が認められ，抗血小板抗体の一つである抗 HLA 抗体の特異性により母児間の移行に差を認めた症例を経験したので報告する。

**【対象】** 抗血小板抗体スクリーニング検査において抗 HPA 抗体陰性，抗 HLA 抗体陽性であった二絨毛膜二羊膜双胎の母親末梢血及び患児 U と健常児 N のそれぞれの臍帯血を対象とした。HLA 型は母親 A26/33, B61/58, 患児 U が A2/33, B51/58, 児 N は A1/26, B37/61 で，2 児は 1 抗原も共有していない。

**【方法】** 抗 HLA 抗体特異性試験には LABScreen Single Antigen（OneLambda 社）を用いた。また，追加試験として特異性試験で希釈試験による蛍光値の比較を行い，IgG サブクラスの解析で抗体移行の差への影響を確認した。

**【結果】** 抗体特異性試験では，母親検体からは両児の

A1, A2, B37, B51 に対する抗体が検出されたが，U 及び N の臍帯血ではいずれも患児 U の A2, B51 に対する抗体のみが検出され，N の A1, B37 に対する抗体は検出されなかった。母親検体の希釈試験では，希釈後も A2, B51 及び A1 に対する蛍光値は同等であった。IgG サブクラス解析では，母親検体の A2, B51 及び A1 に対する IgG1 抗体の蛍光値は同等であり IgG2 でも同様の結果であったが，両児の臍帯血では A2, B51 にのみ IgG1, IgG2 の反応が認められ，A1 に反応は認められなかった。また，母親検体と N の臍帯血から A2, B51 において IgG3 及び IgG4 の抗体が認められた。

**【考察・まとめ】** A2, B51 と A1 に対する抗体において，IgG1 及び IgG2 の母児間での移行の差は明確であった。このことから抗 HLA 抗体の特異性が移行の有無に関与している可能性が示唆された。今回の症例では IgG3 抗体の NAIT への関与も否定できないが，抗 HLA 抗体による NAIT 発症には抗体の特異性が関与している可能性もあると考えられた。

(11 : 30 ~ 12 : 00)

---

一般演題 (2)

座長 : 石谷昭子  
(奈良県立医科大学法医学講座)

演題番号 5 ~ 7

## 5) 当院における HLA タイピング検査結果表記法の検討

○万木紀美子<sup>1)</sup>, 菱田理恵<sup>1)</sup>, 澁谷江里香<sup>1)</sup>, 大野志織<sup>1)</sup>, 新井康之<sup>1)2)</sup>, 平位秀世<sup>1)</sup>

京都大学医学部附属病院 輸血細胞治療部<sup>1)</sup>, 京都大学医学部附属病院 血液内科<sup>2)</sup>

【はじめに】当院では、造血幹細胞移植、肝・肺・腎の臓器移植、疾患感受性関連を対象として HLA タイピングを実施している。造血幹細胞移植症例についてはアレルレベルでの報告とし、臓器移植では HLA 型（2 桁）としている。今回、当部で HLA-C\*01:02,\*08:01 と報告した症例で、別途実施された SSP 法のハイレゾリューション検査では HLA-C\*01:02,\*08:22 と判定され、検査結果が不一致となった症例を経験した。この症例を受けて院内における検査結果の表記の変更を検討したので報告する。

【方法】WAKFlow SSOP 法で HLA タイピングを実施し、以下の二通りの解析法を行なって比較した。①専用解析ソフトのワールドワイド解析機能により、既存のパターンファイルを用いて日本組織適合性学会 2018 年度表記法に従った解析を行なった。②日本組織適合性学会 2018 年度表記法に準じた検査結果が解析できるように、湧永製薬で新たに開発されたパターンファイルの提供を受けて解析を行った。

【結果】従来から提供されているパターンファイルを用いてワールドワイド解析を行い、2018 年度表記法に準

じて結果を記載するためには、画面のスクロールやアレルの頻度の確認などをするために 1 検体の 1 ローカス当たり 30 分程度時間を要する場合があった。新しい表記法に準じたパターンファイルを貰い受けて解析した場合には、表示されるアレルの数も少なく、一画面で速やかに解析することが出来た。

【考察】HLA タイピング結果の標記法については、従来のものはアンビギュイティを考慮して表記の数字の小さいものから表記することとなっていたものの、当部では QCWS での検査報告時にのみ取り入れており、実検査業務では用いてこなかった。新しい表記法は頻度の高いもの順での表記となっており実務に取り入れ易いものの、解析者の目で結果を導き出すには時間と労力を要し誤判定につながる恐れが大きいと考えられた。2018 年度の新しい表記法に合わせたパターンファイルを貰い受けることにより解析が非常にスムーズとなった。診療科医師の利便性を考えると頻度も併記した方が良いかと思われるため、現場に即した検査結果報告を引き続き検討して行きたい。

## 6) 膵島移植における新規免疫抑制療法：MEK 阻害剤の応用

○多田誠一郎<sup>1)</sup>, 穴澤貴行<sup>1)</sup>, 進藤岳郎<sup>2)</sup>, 山根 佳<sup>1)</sup>, 井ノ口健太<sup>1)</sup>, 増井俊彦<sup>1)</sup>, 海道利実<sup>1)</sup>, 岡島英明<sup>3)</sup>, 角昭一郎<sup>4)</sup>, 上本伸二<sup>1)</sup>

京都大学大学院医学研究科 肝胆膵・移植外科<sup>1)</sup>,  
京都大学大学院医学研究科 血液・腫瘍内科<sup>2)</sup>,  
金沢医科大学 小児外科学<sup>3)</sup>, 京都大学ウイルス・再生医科学研究所<sup>4)</sup>

**【緒言】**膵島移植は、1 型糖尿病に対する低侵襲組織移植である。他の固形臓器移植に比してその生着率は劣るが、免疫抑制療法の進歩で徐々に成績は改善している。しかし現行の免疫抑制剤は膵島毒性を有し、さらなる成績改善には新規免疫抑制療法の開発が望まれる。分子標的治療薬 MEK (mitogen-activated protein kinase) 阻害剤は抗ウイルス作用を温存したままアロ反応性 T 細胞を選択的に抑制し、また PPAR $\gamma$  機能の制御により耐糖能の改善をもたらすことが報告されている。そこで我々は、MEK 阻害剤を膵島移植に応用できないか、検証した。

**【方法】**Streptozotocin 投与により誘導した糖尿病モデルマウス (H-2b) に対して、MHC 不適合マウスから採取した膵島 (H-2d) を経門脈的に移植し、28 日目まで MEK 阻害剤トラメチニブを経口投与した。グラフトの生着とリンパ球浸潤、定量的 PCR 法による肝臓内炎症性サイトカインの発現量を評価し、フローサイトメトリーで肝臓内 T リンパ球サブセットを解析した。また in vitro で膵島に対する MEK 阻害剤の毒性試験を実施した。

**【結果】**MEK 阻害剤投与群では非投与群よりグラフト生着期間が有意に延長 (30 日 vs. 11.5 日;  $p < 0.01$ ) し、MEK 阻害剤投与群では移植 7 日後の膵島グラフトへの T リンパ球の浸潤抑制が確認された。MEK 阻害剤投与群はコントロール群に比べ、アログラフトに対する肝内の Effector CD4+ T cell の増加が抑制され (44.0% vs. 58.3%;  $p = 0.03$ )。Naïve CD4+ T cell が温存されていた (42.2% vs. 30.5%;  $p = 0.02$ )。MEK 阻害剤投与群において、肝臓内 IL-2/IFN- $\gamma$  の発現量が抑制された。MEK 阻害剤存在下で 24 時間培養した膵島は、薬剤濃度に関わらず良好な viability およびインスリン分泌能を示した。

**【結論】**MEK 阻害剤は膵島毒性を有さず、アロ反応刺激による naïve CD4 T 細胞から Effector T 細胞への機能分化を抑制することで、同種異系統の膵島移植に対する拒絶反応を抑制しうる事が確認された。今後膵島移植において、MEK 阻害剤の使用による耐糖能の改善効果や移植後感染症へ優位性といった可能性を示すことができれば、成績改善に向けた新たな選択肢となりうる。

## 7) 悪性腫瘍における HLA-F 発現について

○王寺（下嶋）典子<sup>1)</sup>，石谷昭子<sup>2)</sup>，Daniel E Geraghty<sup>3)</sup>，伊藤利洋<sup>1)</sup>

奈良県立医科大学免疫学講座<sup>1)</sup>，奈良県立医科大学法医学講座<sup>2)</sup>，Fred Hutchinson Cancer Research Center<sup>3)</sup>

**【目的】**腫瘍マーカーの測定・検査は，生体内の腫瘍細胞の存在を知るうえで非常に重要な手法であるが，病態・進行度や腫瘍悪性度などまで測れるものはほとんどない。

HLA-Fは多型性に乏しいHLAクラスIb遺伝子の一つであり，その発現部位も正常組織においては活性化された免疫担当細胞や，胎盤トロホプラストなど，非常に限られている。またHLA-Fはkiller immunoglobulin like receptor (KIR)-3DL2のリガンドであり，NK細胞等の免疫担当細胞の活性を制御することも明らかになっている。

我々はすでに，大腸癌細胞株の悪性度に伴って，HLA-FのmRNAが上昇することを確認しており，このことから，腫瘍細胞において，腫瘍悪性度に伴い強発現するHLA-FがKIRを介して腫瘍免疫に関与し，腫瘍悪性化に寄与しているのではないかと考えた。

これを検証するため，はじめに大腸癌組織におけるHLA-Fの発現解析を行った。

**【方法】**ヒト大腸癌組織31例（低分化癌12例，中～高分化大腸癌19例）のホルマリン標本を使用して免疫組織染色によりHLA-Fの発現解析を行った（奈良県立医科大学医の倫理委員会，No.1167）。

**【結果】**HLA-Fは全ての低分化大腸癌に検出され，19例中15例の中～高分化大腸癌にも検出された。また発現強度をスコア化して比較したところ，低分化大腸癌において有意にHLA-Fの発現強度が増加していた（t-test; p=0.0012）。これらの結果は，HLA-Fが強力な腫瘍及び腫瘍悪性度のマーカーをなりうることを示しており，HLA-Fがあらたな免疫療法の標的分子となりうることを示唆しているものと考えられる。

今後，臨床データとの関連を検討し，HLA-F発現が病態に与える影響等の解析を進めていく予定である。

(12 : 00 ~ 13 : 00)

---

ランチョンセミナー

後援：株式会社ベリタス

座長：横沢佑弥

(株式会社ベリタス 技術グループ)

「ベリタスが提供する HLA 検査の最前線 I」

江川裕人 (東京女子医科大学 消化器外科学教室)

「ベリタスが提供する HLA 検査の最前線 II」

横沢佑弥 (株式会社ベリタス 技術グループ)

## ベリタスが提供する HLA 検査の最前線

江川裕人<sup>1)</sup>, 横沢佑弥<sup>2)</sup>

東京女子医科大学 消化器外科学教室<sup>1)</sup>, 株式会社ベリタス 技術グループ<sup>2)</sup>

2018 年 4 月に臓器移植後の抗 HLA 抗体（スクリーニング検査）及び抗 HLA 抗体特異性同定検査）の測定が保険収載された。そこでまずは「抗体関連拒絶にたいする移植学会の取り組み」について紹介する予定である。

またそれに伴い、これまで以上に臓器移植における抗 HLA 抗体の測定が一般的となる中、その周辺における検査も盛んに開発され、国内外でも注目されつつある。そこで近年 One Lambda Inc.（株式会社ベリタス取扱い）にて開発及び発売された 2 種の新製品の情報に加え、HLA 検査において最近注目を浴びている製品の情報をお届けする。

抗 HLA 抗体検査は臓器移植後の抗体関連拒絶の診断と治療に非常に重要な検査であるという事で、保険収載がされたが、抗体関連拒絶は抗 HLA 抗体だけではない事が知られている。今回は Non-HLA 抗体の測定が従来の LABScan（Luminex）と同等の方法で測定可能な LABScreen Autoantibody の実データを基に紹介する。

移植前には抗 HLA 抗体検査以外にクロスマッチが実施されており、現在では CDC クロスマッチ及びフローサイトクロスマッチ（FCXM）が一般的である。ただしそれら手法は感度、判断の客観性、擬陽性などの問題も存在し、場合によっては移植可能な患者であってもそのクロスマッチの結果によって移植の機会を失うといった事も可能性としては考えられている。そこで今回はそれら問題を解決する可能性のあるフローサイトを用いて DSA（Donor Specific Antibody）を検出可能な FlowDSA-XM を検討した結果を紹介する。

最後に、従来では HLA タイピングは A, B, C, DR ローカスを実施されるのが一般的であったが、近年では移植後の抗 HLA 抗体検査においては Class II の DP, DQ ローカスの抗体が出現し、拒絶に関与している報告がされてきている。そのような状況下で、HLA DP 及び DQ ローカスのタイピングの重要性とその試薬に関して紹介を行う予定である。

(12 : 00 ~ 13 : 00)

---

世話人会

(13 : 00 ~ 13 : 10)

---

総会

(13 : 10 ~ 14 : 10)

---

**特別講演**

座長：田中秀則

(公益財団法人 HLA 研究所)

「Killer immunoglobulin-like receptor (KIR) で読み解く臨床免疫学」

進藤岳郎

(京都大学大学院医学研究科 血液・腫瘍内科)

## Killer immunoglobulin-like receptor (KIR) で読み解く臨床免疫学

進藤岳郎

京都大学大学院医学研究科 血液・腫瘍内科

Natural killer 細胞 (NK 細胞) は自然免疫を担当するリンパ球で、抗原非特異的にウイルス感染細胞や腫瘍細胞を傷害する。その細胞傷害性を制御する機構として、killer immunoglobulin-like receptor (KIR) と HLA の相互作用が知られている。すなわち、KIR は HLA と会合することで NK 細胞に活性化ないし抑制性シグナルを伝える。両者とも豊富な多型性を持ち、その機能と意義には未知の部分が多く存在する。

KIR の免疫学的機能に着目した臨床的解析が、多く報告されている。造血幹細胞移植では、「KIR リガンド不一致」を有する移植が良好な予後と相関すると報告された (Ruggeri, *Science* 2002)。肝・腎移植や肝腫瘍切除、HIV 感染や AIDS への進展などについても、本コンセプトに着目した解析が存在する。しかし互いに矛盾した結果も多く、KIR の臨床的意義は混沌としている。

PCR 法の進歩と次世代シーケンサーの登場により、KIR のアレルタイピングが可能になった。臨床的には、神経芽細胞腫で抑制性 KIR の一つ *KIR3DL1* アレルとそのリガンド HLA-B との会合親和性が抗 GD2 抗体の治療効果と相関することが示された (Forlenza, *J Clin Oncol* 2016)。大変興味深いことに、急性骨髄性白血病に対する造血幹細胞移植においても、同パラダイムの意義が検出されている (Boudreau, *J Clin Oncol* 2017)。

我々は、チロシンキナーゼ阻害剤を投与された慢性骨髄性白血病で KIR アレルのタイピングを行い、やはり *KIR3DL1* アレルの重要性を報告した (Ureshino, Shindo, *Cancer Immunol Res* 2018)。上記既報をふまえれば、KIR アレルのタイピングによって KIR の機能を統一的に説明できる可能性がある。今回は KIR 多型からみた臨床免疫学の歴史を振り返り、その未来を展望する。

## シンポジウム (1)

「ハプロタイプ適合度と移植成績」

座長：椿 和央（日本赤十字社中国四国ブロック血液センター）

芦田隆司（近畿大学医学部血液・膠原病内科）

### 1) 血縁ドナーからの HLA 不適合移植の現状と展望

福永景子

兵庫医科大学 血液内科

### 2) HLA 一座不一致非血縁者間骨髄移植での HLA ハプロタイプ一致の意義

○川尻昭寿<sup>1)</sup>，川瀬孝和<sup>2)</sup>，田中秀則<sup>3)</sup>，小島裕人<sup>3)</sup>，諫田淳也<sup>4)</sup>

東北大学病院 血液免疫科<sup>1)</sup>，

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<sup>2)</sup>，

公益財団法人 HLA 研究所<sup>3)</sup>，

京都大学大学院医学研究科 血液・腫瘍内科学<sup>4)</sup>

### 3) 臍帯血移植における HLA ハプロタイプ適合の意義

諫田淳也

京都大学医学部附属病院 血液内科

## 1) 血縁ドナーからの HLA 不適合移植の現状と展望

福永景子

兵庫医科大学 血液内科

HLA 半合致移植は、少子化により HLA 適合同胞ドナーが得られない、さらには骨髄バンクの非血縁 HLA 適合ドナーを待てない患者に対する代替医療として注目されてきた。しかし、HLA の不適合数が増えるにつれ、GVHD の発症頻度が増加することが知られており、移植前後にエフェクターである T 細胞を除去し、その強い GVHD をコントロールする工夫がなされてきた。近年では、移植前処置における anti-thymoglobulin (ATG) の使用や、移植後大量 cyclophosphamide (CY) の投与などの免疫抑制療法が確立し、HLA 半合致移植でも GVHD は十分にコントロール可能なことが示され、一般臨床として普及しつつある。

一方で、これらの移植はドナーソースの拡大には寄与したものの、移植時非寛解や移植後再発などの super high risk 症例に対峙しうる強い GVL (graft versus leukemia) 効果をもたらすには不十分と思われる。そこで、当院では移植前処置の ATG は低用量として T 細胞の抑制を最小限にとどめ、移植後早期にステロイドを投与することで GVHD 標的臓器からのサイトカイン/ケモカイン産生を抑制し、GVL と GVHD を分離することを試みた。本シンポジウムでは、下記に示した当院における HLA 半合致移植の成績を報告し、今後の展望として、HLA 半合致からさらに一歩進めた HLA 不一致 (full allogeneic) 移植や夫婦間 (spousal) 移植の試みなど、preliminary な data も紹介したい。

対象と患者背景) 1998 年 8 月から 2017 年 12 月に兵庫医科大学病院血液内科で移植をした HLA 半合致移植 654 例を対象とした。年齢中央値は 40 歳 (範囲 14-69 歳)。対象疾患は急性骨髄性白血病 / 骨髄異形性症候群が 323 例、急性リンパ性白血病が 148 例、悪性リンパ腫が 119 例、その他 64 例であった。このうち 92% が移植時非寛解の状態での移植となった。45 歳未満の症例 146 例では骨髄破壊の前処置を、45 歳以上、併存疾患がある症例や複数回移植の症例 508 例では強度を減弱した前処置を行った。前処置の ATG は 2.5 mg/kg とした。免疫抑制は、骨髄破壊的前処置例で tacrolimus (TAC)+methylprednisolone (mPSL) 2 mg/kg+short-term MTX (sMTX)+mycophenolate mofetil (MMF) 15 mg/kg であり、非破壊的前処置例に TAC+mPSL 1 mg/kg とした。

結果) 好中球生着の中央値は 10 日で、13 例を除き全例生着した。ドナー特異的抗 HLA 抗体の存在は生着率を低下させた。5 年全生存率は、移植前寛解群で 62%、非寛解群で 31% であった。多変量解析では、移植前非寛解、悪性リンパ腫例、複数回移植例が予後不良因子となる一方で、ドナー要因は生存率に影響しなかった。

考察) 移植前非寛解症例がほとんどであったことを考慮すれば、この移植成績は決して悪いものではなく、非血縁者間骨髄移植や臍帯血移植と比較しても遜色ないと考えられる。

## 2) HLA 一座不一致非血縁者間骨髄移植での HLA ハプロタイプ一致の意義

○川尻昭寿<sup>1)</sup>, 川瀬孝和<sup>2)</sup>, 田中秀則<sup>3)</sup>, 小島裕人<sup>3)</sup>, 諫田淳也<sup>4)</sup>

東北大学病院 血液免疫科<sup>1)</sup>, 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<sup>2)</sup>,  
公益財団法人 HLA 研究所<sup>3)</sup>, 京都大学大学院医学研究科 血液・腫瘍内科学<sup>4)</sup>

### 【背景】

同種造血細胞移植は他者から造血細胞を移植する治療であり、重篤な造血・代謝疾患の治療や白血病・悪性リンパ腫のような難治性悪性腫瘍の治療に用いられる。移植した細胞が患者の身体を攻撃する副作用として移植片対宿主病 (graft-versus-host disease, GVHD) があるが、一方で移植した細胞が悪性腫瘍細胞を攻撃する移植片対白血病効果 (graft-versus-leukemia effect, GVL 効果) により悪性腫瘍再発が抑えられると考えられている。GVHD の頻度・重症度はヒト白血球抗原 (Human leukocyte antigen, HLA) の一致度に大きく依存し、現在の骨髄移植では HLA-A, -B, -C, -DRB1 の遺伝子の一致度をともにドナーが選択される。

HLA 遺伝子群は 6 番染色体短腕に連鎖して存在し、HLA ハプロタイプとして保存されて遺伝する。患者・ドナー間で HLA ハプロタイプが一致していれば HLA-A, -B, -C, -DRB1 だけでなくその近傍に存在する HLA 遺伝子も一致する可能性が高く、GVHD の頻度が低くなるなどのメリットがある可能性がある。

### 【方法】

移植登録一元管理プログラムに登録された、体内 T 細胞除去非施行の成人血液悪性腫瘍患者の初回 HLA-A, -B, -C, -DRB1 座 1 アリル不一致非血縁者間骨髄移植 3657 例を対象として、患者・ドナーの HLA ハプロタイプの推定を行った。HLA-A, -B, -C, -DRB1 の情報から、8 つのハプロタイプの組み合わせが考えられる。HLA 研究所で公開されている HLA ハプロタイプの頻度リストを参照し、各組合せの二つの HLA ハプロタイプの頻度の積を算出した。頻度リストに存在しない HLA ハプロタイプは private haplotype と考え、0.005% を適用した。8 つの組み合わせそれぞれの頻度の積を、すべての組み合わせの積の和で割ったものをその組み合わせの妥当性

と定義し、妥当性が 90% を超える組み合わせを採用した。患者・ドナーともに HLA ハプロタイプを 90% の妥当性で決定できた症例について移植成績の解析を行った。

### 【結果】

患者の HLA ハプロタイプを決定できた症例は 1731 例 (47.8%) であり、ドナーのハプロタイプを決定できた症例は 1914 例 (52.9%) であった。患者とドナー両方で HLA ハプロタイプを決定できた症例は 1365 例 (37.7%) であった。患者・ドナー間でハプロタイプが 1 本一致した症例は 1326 例 (97.1%) であり、一致しなかった症例は 39 例 (2.9%) であった。患者年齢・疾患・移植前処置の強度・免疫抑制などの背景に有意差を認めなかった。

4 年生存率はハプロタイプ 1 本一致群で 44.6% (41.7–47.4%)、0 本一致群 36.3% (20.5–52.3%) であり有意差を認めなかった ( $p=0.12$ )。4 年無病生存率 (DFS) はハプロタイプ 1 本一致群で 42.0% (39.2–44.8%)、0 本一致群 29.9% (15.9–45.1%) であり有意差を認めた ( $p=0.02$ )。

4 年累積再発率はハプロタイプ 1 本一致群で 24.1% (21.7–26.5%)、0 本一致群は 32.4% (17.8–48.0%) で有意差を認めず ( $p=0.18$ )、非再発死亡率はハプロタイプ 1 本一致群で 33.9% (31.2–36.6%)、0 本一致群は 37.7% (22.0–53.3%) で有意差を認めなかったが ( $p=0.51$ )、ともに 0 本一致群で不良であった。

Grade II–IV の急性 GVHD の 100 日累積発生率はハプロタイプ 1 本一致群で 46.1% (43.4–48.8%)、0 本一致群は 34.2% (19.5–49.4%) で有意差を認めず ( $p=0.23$ )、Grade III–IV の急性 GVHD の 100 日累積発生率はハプロタイプ 1 本一致群で 17.1% (15.1–19.2%)、0 本一致群は 13.2% (4.7–26.0%) で有意差を認めなかった ( $p=0.54$ )。慢性 GVHD の 4 年累積発生率はハプロタイプ 1 本一致

群で 36.8% (34.1–39.6%), 0 本一致群は 32.1% (16.9–48.4%) で有意差を認めなかった ( $p=0.60$ )。

DFS について多変量解析を行ったところ, PS 2–4 (HR 2.54, 95%CI 1.89–3.43, vs PS 0–1), 全身放射線照射あり (HR 0.81, 95%CI 0.66–1.00, vs TBI なし), 高リスク疾患 (HR 2.21, 95%CI 1.82–2.69, vs 低リスク疾患) に並んで, ハプロタイプ 0 本一致群であることは 1 本一致群に対して DFS の独立したリスク因子であった (HR 1.79, 95%CI: 1.10–2.69)。

#### 【結論】

患者とドナーで HLA ハプロタイプが一致しないことは GVHD のリスクではなかったが, DFS のリスクであった。HLA ハプロタイプを共有しないことで, 何らかの機序で GVL 効果が減弱する可能性が考えられる。HLA ハプロタイプが一致するドナーを選択することで移植成績が改善する可能性がある。

### 3) 臍帯血移植における HLA ハプロタイプ適合の意義

諫田淳也

京都大学医学部附属病院 血液内科

臍帯血移植において、患者と臍帯血の HLA 不適合は HLA-A, -B, -DRB1 座 6 抗原のうち 2 抗原までが許容範囲内とされており、さらに近年では HLA-A, -B, -C, -DRB1 座 8 アリルの適合度も重要視されている。また、臍帯血移植は生着不全の頻度が他の移植ソースと比較して高いため、生着が得られる可能性が最も高い臍帯血をどのように選択するかは非常に重要な問題である。2 抗原不適合以内の条件に加えて全有核細胞数  $2 \times 10^7/\text{kg}$  以上が臍帯血の選択基準となっているが、最近の解析結果では全有核細胞数ではなく CD34 陽性細胞数が生着により強い影響を及ぼすことが明らかとなった。また HLA 不適合数が増加するにつれ生着不全の頻度は高くなることも知られている。しかし、臍帯血と患者の HLA ハプロタイプをあわせるべきかどうかに関しては明らかではない。

そこで日本の臍帯血移植のデータを用いて、成人単一臍帯血移植を対象にハプロタイプ適合度の意義を検討した。日本人のハプロタイプ頻度より、ハプロタイプが高い確率で推定される 1237 例を対象とした。ハプロタイプ 2 本一致 (HLA 一致), 1 本一致 (HLA 不一致), 0 本一致 (HLA 不一致) 群にわけて好中球生着やその他の移植アウトカムに関して検討を行った。HLA-A, -B, -C, -DRB1 座のアリル不適合数 0, 1, 2, 3, 4 はそれぞれ

82 例, 154 例, 252 例, 565 例, 294 例であった。好中球生着率は、ハプロタイプ 2 本一致, 1 本一致, 0 本一致群でそれぞれ 88%, 82%, 79% であった ( $P=0.008$ )。多変量解析では、ハプロタイプ 0 本一致群は、1 本一致群と比較し、好中球生着が遅い傾向にあった (ハザード比 0.88,  $P=0.087$ )。一方、ハプロタイプ 2 本一致群は有意に生着率は早かった (ハザード比 1.39,  $P=0.005$ )。ハプロタイプの適合度は、生存や非再発死亡率には影響を及ぼさなかった。

以上の研究結果から、従来の CD34 数や HLA 不適合数に加えて、ハプロタイプの一一致度が生着に影響を及ぼす可能性が示された。臍帯血を選択する際には、ハプロタイプを合わせたほうが、より高い生着率が得られる可能性がある。少なくとも、各座において 2 アリル不適合が存在する場合は、ハプロタイプは一致しないため、避けた方が良い。現在、ハプロタイプの種類自体が移植成績に及ぼす影響に関して追加解析を行っている。また、その他、我々は GVH 方向のみ不適合の臍帯血 (Homo to hetero 移植含む) を用いた場合、より高い生着率が得られることを示しており、また広範な HLA 抗体存在下でも選択可能であることから、今後注目される臍帯血の選択方法になるであろう。

(15 : 40 ~ 15 : 50)

---

休 憩

(15 : 50 ~ 17 : 20)

---

シンポジウム (2)

「臓器移植における抗ドナー HLA 抗体検査の臨床」

座長：高原史郎（大阪大学医学系研究科・先端移植基盤医療学寄附講座）

吉澤 淳（関西電力病院 外科）

1) 腎移植における de novo DSA と慢性抗体関連型拒絶反応

～診断から治療まで～

○葛原宏一<sup>1)</sup>，高山智美<sup>2)</sup>，中川勝弘<sup>1)</sup>，高尾徹也<sup>1)</sup>，山口誓司<sup>1)</sup>

大阪急性期・総合医療センター 泌尿器科<sup>1)</sup>

大阪急性期・総合医療センター 移植支援検査センター<sup>2)</sup>

2) 本邦の肺移植における組織適合性検査の現状と課題

○陳 豊史，田中里奈，山田義人，豊洋次郎，中島大輔，濱路政嗣，大角明宏，伊達洋至

京都大学大学院医学研究科 呼吸器外科

3) 肝移植後，de novo DSA 陽性の臨床的意義と対策について

○吉澤 淳<sup>1)</sup>，金城正克<sup>2)</sup>，小川絵里<sup>2)</sup>，岡本竜弥<sup>2)</sup>，梅谷由美<sup>3)</sup>，石橋朋子<sup>3)</sup>，万木紀美子<sup>4)</sup>，菱田理絵<sup>4)</sup>，八木真太郎<sup>2)</sup>，

秦浩一郎<sup>2)</sup>，海道利美<sup>2)</sup>，羽賀博典<sup>5)</sup>，上本伸二<sup>2)</sup>

関西電力病院 外科<sup>1)</sup>，京都大学大学院医学研究科 外科学講座<sup>2)</sup>，

京都大学医学部附属病院 移植医療部<sup>3)</sup>，

京都大学医学部附属病院 輸血細胞治療部<sup>4)</sup>，

京都大学医学部附属病院 病理診断科・病理部<sup>5)</sup>

## 1) 腎移植における de novo DSA と慢性抗体関連型拒絶反応 ～診断から治療まで～

○葛原宏一<sup>1)</sup>, 高山智美<sup>2)</sup>, 中川勝弘<sup>1)</sup>, 高尾徹也<sup>1)</sup>, 山口誓司<sup>1)</sup>

大阪急性期・総合医療センター 泌尿器科<sup>1)</sup>, 移植支援検査センター<sup>2)</sup>

**【はじめに】** 腎移植後の新規ドナー特異的 HLA 抗体 (de novo donor specific HLA antibodies: dn DSA) は慢性抗体関連型拒絶反応 (chronic antibody mediated rejection: chronic AMR) を引き起こし, 移植腎予後を規定する重要な因子である。2018 年 4 月から臓器移植後の抗 HLA 抗体検査が保険収載されたことにより, 本邦における chronic AMR の診断と治療は大きな転換期を迎えた。これまで腎機能障害を機に診断されていた chronic AMR は抗 HLA 抗体スクリーニングにより臨床兆候のない時点 (subclinical) での診断が可能となり, 診断後の治療マネジメントが腎予後に大きな影響を与えられられる。

**【目的】** 当科で行った腎移植後の抗 HLA 抗体検査の結果および chronic AMR の治療について検討する。

**【対象と方法】** 2013 年 1 月から 2018 年 12 月まで当センターで抗 HLA 抗体検査を行った腎移植患者 179 例を対象とした。Flow PRA screening test<sup>®</sup> および LABScreen single antigen test<sup>®</sup> を用いて, 腎移植後の dn DSA の有無について調査した。dn DSA を認めた症例については, 移植腎の病理学的評価を行った後に治療介入した。dn DSA の累積発生率, また dn DSA 発生後の移植腎予後に

ついて検討を行った。

**【結果】** 179 例中 28 例 (15.6%) で de novo DSA を認めた。dn DSA の累積発生率は 1 年で 4.2%, 3 年で 8.5%, 5 年で 14.9% であった。dn DSA の内訳は HLA-class I 抗体 (+class II 抗体も含む) が 7 例, HLA-DR 抗体 (DR+DQ 抗体も含む) が 7 例, HLA-DQ 抗体のみが 14 例であった。病理学的診断を行うことができた 26 例のうち chronic AMR が 9 例, T 細胞関連型拒絶反応 (T cell mediated rejection: TCMR) +AMR の合併が 1 例, subclinical AMR が 3 例であり, 13 例については病理学的な変化を認めなかった。Chronic AMR 症例と TCMR+AMR 症例に対しては免疫抑制療法強化に加え, ステロイドパルス療法, Rituximab および血漿交換療法などを行った。Subclinical AMR および病理学的に拒絶反応を認めない症例に対しては維持免疫抑制療法の強化のみを行った。その結果, 移植腎廃絶に至った症例は 4 例であった。

**【結論】** dn DSA の同定および chronic AMR は臨床症状のない早期に診断可能となったが, 診断後の治療マネジメントについては今後も検討を要する。

## 2) 本邦の肺移植における組織適合性検査の現状と課題

○陳 豊史, 田中里奈, 山田義人, 豊洋次郎, 中島大輔, 濱路政嗣, 大角明宏, 伊達洋至

京都大学大学院医学研究科 呼吸器外科

【はじめに】腎臓や肝臓移植と異なり, 肺移植においては, 本邦のみならず, 世界的にも, 血液型不適合やクロスマッチ陽性移植は, 基本的に行われていない。また, 現在の脳死肺移植のアロケーションの際には, CDC クロスマッチ (T-cell) が陰性であることが条件となっている。一方, 近年, MFI が高値の HLA 抗体を持つレシピエントにおいては, フローサイトメトリー (FCM) クロスマッチ検査の有用性が肺移植実施施設において認識されている。

【目的と方法】本邦における組織適合性検査の現状と今後の課題について検討するために, 京都大学における現状を供覧する。

【結果】京都大学では, 現在, 生体, 脳死を問わず, 肺移植ドナー・レシピエントにおいて, HLA タイピング (A, B, C, DR, DQ, DP) を全例で行い, レシピエントにおいては, 術前に HLA 抗体検査を行っている。また, クロスマッチは, CDC と FCM の両者を全例で行っている。脳死肺移植においては, 臓器移植ネットワークからの情報を用いて移植を判断するが, ドナー臓器摘出の際に,

ドナーの血液を持ち帰り, 京都大学でも HLA タイピングとクロスマッチを検査している (結果は移植術後に判明)。なお, バーチャルクロスマッチでは, MFI<5000 を一つの基準としている。

上記システムの下で, 生体肺移植においては, 80 例中 2 例で, 術前 DSA 陽性であった。しかし, MFI は低く, 全例 CDC, FCM ともにクロスマッチ陰性の症例で肺移植が行われており, 問題はなかった。脳死肺移植においては, 103 例中 4 例で DSA 陽性 (B 2 例, DQ 2 例) であった。CDC 陽性症例はなかったが, FCM 陽性症例は 2 例あった。なお, 4 例中 2 例 (DQ 2 例, FCM 陽性は 1 例) が術後 2 年以内に AMR により死亡しているが, 他の 2 例はグラフト機能良好で生存している。

【結論】肺移植におけるクロスマッチ検査については, HLA 抗体のスクリーニングが有用であったが, 現行のシステムでは, ドナーの HLA タイピングは A, B, DR のみであり, バーチャルクロスマッチは完全には機能していない。FCM 検査の有用性を評価するためには, 全国規模での症例の検討が必要である。

### 3) 肝移植後, *de novo* DSA 陽性の臨床的意義と対策について

○吉澤 淳<sup>1)</sup>, 金城正克<sup>2)</sup>, 小川絵里<sup>2)</sup>, 岡本竜弥<sup>2)</sup>, 梅谷由美<sup>3)</sup>, 石橋朋子<sup>3)</sup>, 万木紀美子<sup>4)</sup>, 菱田理絵<sup>4)</sup>, 八木真太郎<sup>2)</sup>, 秦浩一郎<sup>2)</sup>, 海道利美<sup>2)</sup>, 羽賀博典<sup>5)</sup>, 上本伸二<sup>2)</sup>

関西電力病院 外科<sup>1)</sup>, 京都大学大学院医学研究科 外科学講座<sup>2)</sup>, 京都大学医学部附属病院 移植医療部<sup>3)</sup>, 京都大学医学部附属病院 輸血細胞治療部<sup>4)</sup>, 京都大学医学部附属病院 病理診断科・病理部<sup>5)</sup>

【背景】臓器移植後に検出される抗ドナー HLA 抗体 (DSA) は予後不良因子とされる。肝移植後に DSA が検出される症例は多いが, その予後に対する影響は確立していない。今回, 京都大学における肝移植後 *de novo* DSA 陽性症例の臨床的意義について検討した。

【方法】2009 年 12 月から 2016 年 12 月までに SAB 法で HLA 抗体の測定を行った肝移植後 1 年以上経過した小児症例 (移植時 20 歳未満) 355 例, 成人症例 (移植時 20 歳以上) 242 例を対象とした。さらに小児症例 (移植時 20 歳以下) 152 例に対して, 2015 年 10 月から 2016 年 10 月の期間に外来で内服アドヒアランス調査を行った。

【結果】DSA 陽性率は成人症例 17%, 小児症例 38%。成人症例では DSA 陽性症例の 50% に肝線維化 (F2 以上) を認め, (DSA 陰性症例 3%) ( $p=0.001$ ), 小児症例では, DSA 陽性症例の 41.4% に肝線維化を認めた。(DSA 陰性症例 22.4%) ( $p=0.04$ ) 小児症例では, 内服アドヒア

ランスと DSA の検出率について, 免疫抑制剤の飲み忘れのない症例では DSA 陽性率は 34%, 飲み忘れのある症例では DSA 陽性率 51% であり, 免疫抑制剤の飲み忘れの有無と DSA 陽性率に有意な相関を認めた。( $p=0.034$ ) 飲み忘れの頻度と DSA 陽性率に有意な相関を認めた。( $p=0.0093$ ) 一方, 免疫抑制剤の血中濃度と DSA の発生率には相関を認めず, 計画的免疫抑制剤減量の成功例では DSA の陽性率が低かった ( $p=0.0431$ )。

【まとめ】肝移植における DSA によるグラフト障害 (慢性抗体関連型拒絶反応) は肝線維化にみられるがその長期予後については今後検討が必要である。また, DSA の発生と内服アドヒアランスに有意な相関があり, DSA 発生の予防に良好な免疫抑制剤のアドヒアランスの維持が重要である。最後に, DSA の測定が, 個々の症例の適正な免疫抑制療法が実施されているかどうかのモニタリングになりうると考えられた。

## 【日本組織適合性学会 MHC 投稿・執筆規定】 (2019年2月12日改訂)

### I. 概要

**内 容**：MHC に関する基礎研究から臨床研究まで全てを対象にし、未発表の論文、他誌に投稿中（もしくは掲載予定）でないものに限る。

**資 格**：筆頭著者および責任著者は本学会会員であり、その他の共著者も、原則として、本学会会員に限る。ただし、MHC 編集委員会が非会員に執筆を依頼した総説については、その限りでない。

**倫 理**：ヒトおよびヒトの試料を用いた臨床研究・基礎研究の場合、ヘルシンキ宣言（「ヒトを対象とする医学研究の倫理的原則」、1964年第18回世界医師会ヘルシンキ総会採択、2013年フォルタレザ総会修正）に基づき、文部科学省が定める関連倫理指針（「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」、「ヒトゲノム・遺伝子解析に関する倫理指針」、「ヒト ES 細胞の分配及び使用に関する指針」、「ヒト iPS 細胞又はヒト組織幹細胞からの生殖細胞の作成を行う研究に関する指針」等）に従うと共に、所属施設等の倫理委員会の審査を経て、施設長による承認を得たものでなければならない。また、遺伝子組換え実験は「遺伝子組換え生物等の使用等の規制による生物の多様性の確保に関する法律（いわゆるカルタヘナ法）」、動物を用いた研究については動物愛護管理法に基づく「実験動物の飼育及び保管等に関する基準」（2006年環境省告示）などを遵守し、それぞれ所属施設における関連委員会等にて所定の手続きによる審査・承認のもとに行われた研究でなければならない。

**種 類**：原著、総説、シリーズ、短報（研究速報、技術速報などを含む）、症例報告などとし、日本語、英語を問わない。

**利益相反の開示**：MHC に原著論文もしくは総説を掲載する場合には、利益相反事項について開示しなければならない。

**審 査**：投稿論文掲載の採否は当誌編集委員会において決定し、審査は複数の査読制で行う。審査の結果を踏まえ修正、削除、加筆などを求める場

合がある。

**著作権**：本誌に掲載された論文などの著作権は日本組織適合性学会が有し、インターネットを通じて電子配信されることがある。とくに、原著、総説については、原則として科学技術振興機構（JST）が運営する電子ジャーナル配信サイト（J-STAGE）にて配信される。

**掲載料**：掲載は無料であるが、カラー写真など特別印刷に関わる経費は著者の実費負担とする（カラー印刷を希望の場合には、投稿原稿にその旨を明記すること）。

**別 刷**：別刷（抜き刷り）は有料とし、その経費は別冊部数やページ数による（別冊希望の場合には、著者校正の際にその旨を明記すること）。

※論文の構成や形式等について疑問や不安等がある場合には、MHC 編集委員会がアドバイス等に対処可能であるため、投稿規定の末尾にある連絡先まで連絡されたい。

### II. 原著執筆書式

#### 1. 執筆要項

12,000字（刷り上がり12頁程度）以内とする。ただし、図、表、写真は、1点につき概ね400字に該当するものとし、それぞれに表題を記載し、挿入箇所を本文に明記する。また、図説は本文の最後に記載する。本文は Microsoft Word で作成し、表は Microsoft Word もしくは Microsoft PowerPoint、図、写真は Microsoft PowerPoint を使用する。原稿は記憶媒体（CDR等）に保存もしくはEmail添付で、投稿レターを添えて編集長に送付する（送付先は投稿・執筆規定の末尾を参照）。

#### 2. 第1頁目

表紙とし「原著」を明記し、日本語と英語でタイトル、著者全員の氏名と所属に加えて、責任著者（連絡責任者）の住所、氏名、電話番号、FAX

番号, E-mail アドレスを記載する。なお, タイトル, 著者名, 所属の記載は下記の形式に従う。

Susceptibility gene for non-obstructive azoospermia in the HLA class II region: correlations with Y chromosome microdeletion and spermatogenesis.

Tetsuya Takao<sup>1)</sup>, Akira Tsujimura<sup>1)</sup>, Masaharu Sada<sup>2)</sup>, Reiko Goto<sup>2)</sup>, Minoru Koga<sup>3)</sup>, Yasushi Miyagawa<sup>1)</sup>, Kiyomi Matsumiya<sup>1)</sup>, Kazuhiko Yamada<sup>2)</sup>, Shiro Takahara<sup>1)</sup>

- 1) Department of Urology, Osaka University Graduate School of Medicine, Suita, Osaka, Japan
- 2) Department of Regenerative Medicine, National Cardiovascular Center, Suita, Osaka, Japan
- 3) Department of Urology, Osaka Central Hospital, Osaka, Japan

心移植における FlowPRA 法を用いた HLA 抗体検出の意義

山本 賢<sup>1)</sup>, 佐藤 清<sup>1)</sup>, 佐田 正晴<sup>2)</sup>, 永谷 憲歳<sup>2)</sup>, 中谷 武嗣<sup>3)</sup>

- 1) 国立循環器病センター臨床検査部
- 2) 国立循環器病センター再生医療部
- 3) 国立循環器病センター臓器移植部

### 3. 本文一1：日本語での投稿

・2 頁目から, 和文要旨 (400 字以内) および 250 words 以内の英文要旨, キーワード (日本語および英語, それぞれ 5 語以内) を記載する。なお, 英文要旨について, 著者グループのみでは作成が難しい場合には, 編集委員会による対応も可能であるので, 投稿レターにその旨を明記すること。

・ページ替えて, 「はじめに」, 「材料と方法」, 「結果」, 「考察」, 「謝辞」, 「利益相反事項の開示」, 「引用文献」, 「図説」の順に記載する。

- ①専門用語以外は常用漢字, 新かな遣いに従い記述する。
- ②本文中の英単語は固有名詞を除き全て小文字で統一する。
- ③地名, 人名, 学名は原語のまま用い, 薬品名は

一般名を用い商品名は括弧内に記す。

- ④単位, 数量は国際単位 (cm, ml, g, Kg, pg,  $\mu$ l, %,  $^{\circ}$ C など) を, 数字はアラビア文字を用いる。単位と数字の間には半角スペースを入れる。
- ⑤遺伝子名 (シンボル) はイタリックで表記する。例えば, *HLA-DRB1* (タンパク名として用いる場合はイタリックにしない)

### 4. 本文一2：英語での投稿

・2 頁目に 250 words 以内の要旨, キーワード (5 語以内) を記載する。

・3 頁目より, 「Introduction」, 「Materials and Methods」, 「Results」, 「Discussion」, 「Acknowledgements」, 「Disclosures」, 「References」, 「Legend to Figures」の順に記載する。

- ①地名, 人名, 学名は原語のまま用い, 薬品名は一般名を用い商品名は括弧内に記す。
- ②単位, 数量は国際単位 (cm, ml, g, Kg, pg,  $\mu$ l, %,  $^{\circ}$ C など) を, 数字はアラビア文字を用いる。単位と数字の間には半角スペースを入れる。
- ③遺伝子名 (シンボル) はイタリックで表記する。例えば, *HLA-DRB1* (タンパク名として用いる場合はイタリックにしない)

### 5. 本文一3：略語一覧の作成【作成要項】

- ①略語はアルファベット順に並べる。
- ②略語の後に「:」を入れ, フルスペル (先頭のみ大文字とし, 他は小文字とする) を記載する。例) LCT : Lymphocyte cytotoxicity test
- ③商品名は略語一覧に入れない

### 6. 利益相反事項の開示 (日本語, 英語いずれの場合とも)

学会 HP にある取り扱い (<http://jshi.umin.ac.jp/coi/index.html>) に掲載されている「COI があるとして申告する範囲に関する規則 (JSHI\_COI 規則)」を必ず参照し, 申告すべき利益相反事項がある場合には, COI 申告\_様式 2 を用いて申告すること。また, 論文等では本文の末尾で引用文献の前に, 以下を明記すること。

\*申告すべき利益相反事項がない場合  
 (和文) 利益相反: 申告すべき事項なし  
 (英文) Disclosures: none to declare

\*申告すべき利益相反事項がある場合 (事項に応じて記載する。以下は例示)

(和文) 利益相反: 以下の利益相反事項があります。

本論文の内容に関連して、著者〇〇が△△社より受けた講演料 (□円)

本論文に記載した研究は、〇〇社から受けた研究費 (□円) による。

(英文) Disclosures:

〇〇(著者名) received a reward for lecture from (営利企業名)

This study was conducted by a research fund from (営利企業名)

## 7. 引用文献

引用文献は本文中の引用箇所の右肩に片カッコ付きで番号を付し、引用順に一括して、以下の例に従って、著者名、論文名、雑誌 (もしくは書名 (英文の場合はイタリック表記)、巻 (号)、最初と最後のページ、発表年を記載する。著者名、編集者名は筆頭者から3名まで列記し、4名以上は他または *et al.* とする。なお、引用論文の (号) については、原則として記載するものとするが、存在しないあるいは不明な場合には不記載を可とする。

1. Shi Y, Yoshihara F, Nakahama H, *et al.*: A novel immunosuppressant FTY720 ameliorates proteinuria and alterations of intrarenal adrenomedullin in rats with autoimmune glomerulonephritis. *Regulatory Peptides* 127(1-3): 233-238, 2005.
2. Tongio M, Abbal M, Bignon JD, *et al.*: ASH#18: HLA-DPB1. *Genetic diversity of HLA Functional and Medical Implication* (ed. Charron D), Medical and Scientific International Publisher, p. 134-136, 1997.
3. 難波行臣, 今尾哲也, 石黒 伸 他: 既存抗体陽性生体腎移植後に生じた抗体関連型拒絶反応に対して血漿交換および免疫グロブリン大量療法

(IVIG) が奏効した1例. 血管外科 17(1): 36-40, 2005.

4. 佐田正晴, 高原史郎: 腎移植一組織適合と拒絶反応. 新図説泌尿器科学講座6「腎疾患, 神経泌尿器科, 老年泌尿器科」(吉田修 監修), Medical View 社, p. 120-125, 2000.

## III. 短報 (研究速報, 技術速報などを含む), 症例報告執筆書式

### 1. 執筆要項

6,000字 (刷り上がり6頁程度) 以内とする。ただし、図, 表, 写真は, 1点につき概ね400字に該当するものとし, それぞれに表題を記載し, 挿入箇所を本文に明記する。また、図説は本文の最後に記載する。本文は Microsoft Word で作成し、表は Microsoft Word もしくは Microsoft PowerPoint、図, 写真は Microsoft PowerPoint を使用する。原稿は記憶媒体 (CDR 等) に保存もしくは Email 添付で投稿レターを添えて編集長に送付する (送付先は投稿・執筆規定の末尾を参照)。

### 2. 第1頁目

表紙とし「短報」「症例報告」を明記し、日本語と英語でタイトル、著者全員の氏名と所属、連絡責任者の住所、氏名、電話番号、FAX番号、E-mail アドレスを記載する。タイトル、著者名、所属等の記載は「原著」の形式に従う。

### 3. 本文 (日本語および英語での投稿)

- ・2頁目に、英文要旨 (200 words 以内), キーワード (3語以内) を記載。
- ・3頁目以降は、原著執筆書式 3. の3頁目以降に準じる。

## IV. 総説, シリーズその他

日本語、英語のいずれも可とする。概ね 6,000 ~ 12,000字 (刷り上がり6 ~ 8頁) 程度とし、利益相反事項の開示を含めて、上記の原著執筆書式に準じるが、本文構成の一部 (「材料と方法」, 「結果」, 「考察」等) については、適宜変更することも可とする。

## V. 原稿送付先

〒 565-0871 大阪府吹田市山田丘 2-2  
 大阪大学大学院医学系研究科 J8  
 先端移植基盤医療学気付  
 日本組織適合性学会誌 MHC  
 編集長 木村 彰方

担 当 谷本 佳澄 <E-mail: tanimoto@att.med.osaka-u.ac.jp>  
 Tel: 06-6879-3746 Fax: 06-6879-3749

	総原稿枚数 (図表, 文献含む)	図表数	文献数	要旨	原稿タイトル 所属, 著者	キーワード 数	査読	著者 校正
原著	30 枚以内	5~10個 以内	20 個以内	英文原著 英文 250 words 以内 和文原著 英文 400 words 以内	和英併記	5 個	有り	1 回
短報, 症例報告	15 枚以内	5 個以内	10 個以内	和文、英文とも英文 200 words 以内	和英併記	3 個以内	有り	1 回
総説, その他	その都度指定	適宜	20 ~ 30 個前後	和文 400 字以内	和英併記	5 個	なし	1 回

## **Instructions to Authors** (updated on Feb. 19, 2019)

### **Submission**

MHC is the official journal of the Japanese Society for Histocompatibility and Immunogenetics (JSHI). The aim of this journal is to serve as a forum for the scientific information in the form of original and high quality papers in the field of major histocompatibility complex (MHC) and immunogenetics. Manuscripts, from basic to clinical research relating to MHC or immunogenetics, are accepted with the understanding that they are original unpublished work and are not being submitted elsewhere. Manuscripts should be written in Japanese or English. First author and corresponding author must be members of JSHI, while it is preferable for the other co-authors also to be JSHI members.

Ethics: Clinical and basic studies using human subjects and specimens obtained from humans must adhere to the 1980 Helsinki Declaration (adapted by the 18<sup>th</sup> World Medical Assembly) and must be approved by the ethics review board of each participating institution. Furthermore, animal studies must adhere to such guidelines.

Conflict of interest: All the authors must clearly declare any conflicts of interest according to the guideline of JSHI (<http://jshi.umin.ac.jp/coi/index.html>). Further information is available upon request.

Types of papers published: Original articles, reviews, series, short communications (including research and technical bulletins) and case reports are acceptable.

Review: The editorial board is responsible for the acceptance of all submitted papers based on a review by multiple referees. Based on the outcome of the review, the board may request corrections, omissions, or additions for publication in MHC.

Copyright: Papers that are accepted for publication become copyright of JSHI and will be made available electronically via the J-Stage platform (<https://www.jstage.jst.go.jp/>).

Fees: There is no fee for publication. However, authors will be responsible for the costs incurred for color photographs and special prints (please specify at submission if color printing is required).

Reprints: Costs incurred for reprints will be charged based on the number of copies and pages (please specify the number of reprints at the time of proofing).

**Manuscript** (in English)

**1. Original articles**

Summary

Articles are limited to 4,000 words. Each figure, table, and photograph must be included on separate manuscript pages and must include a title. The location of tables and figures in the manuscript must be clearly stated in the main text. The main text must be submitted as a Microsoft Word file, tables as a Microsoft Word, Excel, or PowerPoint files, and figures and photographs as PowerPoint files. All files must be electronically sent as attached files via email to the editor-in-chief. If the authors would like to submit large size files (over 30 MB), the files should be saved on a CD-ROM, which is to be submitted by mail to the editor-in-chief with one printed copies of the manuscript. Alternatively, the large size files may be submitted via a high volume file transfer service. In that case, the authors must contact the editorial office (indicated on the last page of this instruction) before submission.

First page

The first page is the title page, which must clearly state that the submitted article is an "Original article" and include titles, and the name and affiliation of each author. Include the address, name, telephone number, fax number, and email address of corresponding author at the bottom of the title page. Follow the example shown below for the title, author names, and affiliations:

**Susceptibility gene for non-obstructive azoospermia in the HLA class II region: correlations with Y chromosome microdeletion and spermatogenesis.**

Tetsuya Takao<sup>1)</sup>, Akira Tsujimura<sup>1)</sup>, Masaharu Sada<sup>2)</sup>, Reiko Goto<sup>2)</sup>, Minoru Koga<sup>3)</sup>, Yasushi Miyagawa<sup>1)</sup>, Kiyomi Matsumiya<sup>1)</sup>, Kazuhiko Yamada<sup>2)</sup>, Shiro Takahara<sup>1)</sup>

1) Department of Urology, Osaka University Graduate School of Medicine, Suita, Osaka, Japan

2) Department of Regenerative Medicine, National Cardiovascular Center, Suita, Osaka, Japan

3) Department of Urology, Osaka Central Hospital, Osaka, Japan

Main text

- The second page must contain an "Abstract" no more than 250 words in length, followed by key words (no more than five).

- Starting on the third page, the main text begins with the "Introduction" and is followed by the "Materials and Methods", "Results", "Discussion", "Acknowledgments", "Conflict of Interest", and "References" sections, in this order.
- Geographic, human, and scientific names are listed in their original languages. Use generic names for drugs with commercial names in parentheses.
- Indicate units and quantities using Arabic numbers followed by international units (cm, ml, g, kg, pg, l, %, °C, etc.).

### References

References should include names of authors (last names first); title of article; title of journal (abbreviate according to the style of *Index Medicus*) or book; volume number; location and name of publishing company (book only); first page, year of publication. For references with more than three authors, list the first three, followed by "et al.". See the examples below:

#### *Journal.*

Shi Y, Yoshihara F, Nakahama H, et al.: A novel immunosuppressant FTY720 ameliorates proteinuria and alterations of intrarenal adrenomedullin in rats with autoimmune glomerulonephritis. *Regulatory Peptides* 127: 233-238, 2005.

#### *Book.*

Katz DH: *Lymphocyte Differentiation, Recognition, and Regulation*. New York, Academic Press, 1997

#### *Chapter in a book.*

Tongio M, Abbal M, Bignon JD, et al. ASH#18 : HLA-DPB1.

Charron D (ed): *Genetic diversity of HLA Functional and Medical Implication*. Paris, EDK, 1997

## **2. Short communications (including research and technical bulletins) and Case reports**

### Summary

Short communications are limited to 1,500 words. For other information, please see "Summary" section of "Original articles" described before.

### First page

The first page is the title page, which must clearly state that the submitted article is a "Short Communication" or "Case report" and include titles and the name and affiliation of each author. Include the address, name, telephone number, fax number, and e-mail address of the corresponding author at the bottom of the title page. Follow the example shown below for the title, author names, and affiliations:

### Main text

- Short communications and case reports do not require an abstract.
- After the second page, follow the same guidelines for the third and subsequent pages of original articles as described.

### **3. Reviews, Series, and Others**

As a general rule, reviews and series are written by invitation from the editorial board; however, submission by JSHI members is strongly encouraged. The editorial board determines the total number of pages, but in general a manuscript of no more than 3,000 words is preferable. As a general rule, reviews and series follow the format for original articles.

### **Editorial Office and Mailing Address**

Manuscripts should be submitted to the Editor-in-Chief at the Editorial office:

Editor-in-Chief: Prof. Akinori Kimura

Editorial office:

The Japanese Society for Histocompatibility and Immunogenetics Journal, MHC

c/o Department of Advanced Technology for Transplantation

J8, Faculty of Medicine, Graduate School of Medicine, Osaka University

2-2 Yamadaoka, Suita, Osaka 565-0871, Japan

E-mail: [tanimoto@att.med.osaka-u.ac.jp](mailto:tanimoto@att.med.osaka-u.ac.jp)

Tel: +81-6-6879-3746

Fax: +81-6-6879-3749

## 編集後記

花粉症の季節、皆様いかがお過ごしでしょうか？  
ここ数年、毎年、「今年花粉は例年以上で…」という天気予報を聞いている気がするのは私だけなのだろうかと思いつつ、毎朝、花粉情報をチェックして出勤しています。

最近地球温暖化のせい、紫外線のあたりもきつくなっているように感じ、夏でもないのに早くから日焼けしそうで心配です。

今回は平成最後のMHC 発行となりました。

しかし、例年通り各巻1号には本年度の日本組織適合性学会大会のご案内と、学会大会に合わせて行われる講習会や学術賞などをお知らせしています。

また、2019年2月に利益相反の点などを改訂した日本組織適合性学会誌MHC 投稿規定も掲載しています。

「平成」の時代、iPS細胞や免疫チェックポイント分子など、医薬研究分野を飛躍させた発見が多くありました。「令和」の時代、基礎と臨床の研究をつなぎ、疾患発症機構の解明や世界に飛躍する新たな治療法をMHCから発信できたらと願います。

会員の皆様のご投稿をお待ちしています。

王寺典子

## 日本組織適合性学会ホームページ

学会活動に関する情報やHLA 遺伝子の塩基配列情報が利用できます。

<http://square.umin.ac.jp/JSHI/index.html>

<http://jshi.umin.ac.jp/index.html>

## 学会事務局からのお知らせ

平成23年度総会で承認されました通り、平成24年度より、学会事務の一部を外部委託することとなりました。

委託業務は以下の通りです。

入退会手続

届け出事項の変更手続き

年会費請求手続き

学会誌等の発送

平成24年5月より、ご自身で会員情報にアクセスするオンラインシステムの利用が可能となりました。各種申請については、日本組織適合性学会ホームページ URL : <http://jshi.umin.ac.jp/> より行えます。

詳しくは、学会ホームページ URL : <http://jshi.umin.ac.jp/> にアクセスの上、「学会事務局からのお知らせ」をご覧ください。

また、これらに関するお問い合わせ、届け出については、学会事務支局 Email:[jshi@nacos.com](mailto:jshi@nacos.com)にて取り扱います。

その他の学会業務に関するお問い合わせは、従来通り学会事務局にて受け付けます。

## 学会事務局

〒113-0033 文京区本郷7-3-1

東京大学大学院 医学系研究科

人類遺伝学分野内

Tel & Fax : 03-5802-2907

E-mail : [hlajimu@m.u-tokyo.ac.jp](mailto:hlajimu@m.u-tokyo.ac.jp)

## 事務支局

〒602-8048

京都市上京区下立売通東入ル

中西印刷株式会社 学会部内

日本組織適合性学会事務局

電話 : 075-415-3661

FAX : 075-415-3662

Email : [jshi@nacos.com](mailto:jshi@nacos.com)