

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¹⁾， 葛原宏一²⁾， 仲 裕美¹⁾， 小林 茜¹⁾， 三好由真¹⁾， 小倉眞紀¹⁾

大阪急性期・総合医療センター移植支援検査センター¹⁾，

大阪急性期・総合医療センター泌尿器科²⁾

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¹⁾， 万木紀美子¹⁾， 澁谷江里香¹⁾， 大野志織¹⁾， 新井康之¹⁾²⁾， 平位秀世¹⁾

京都大学医学部附属病院 輸血細胞治療部¹⁾，

京都大学医学部附属病院 血液内科²⁾

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

日本赤十字社九州ブロック血液センター¹⁾，

福岡県赤十字血液センター北九州事業所²⁾，

北九州市立医療センター³⁾

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

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

7) 悪性腫瘍における HLA-F 発現について

○王寺(下嶋)典子¹⁾, 石谷昭子²⁾, Daniel E Geraghty³⁾, 伊藤利洋¹⁾
奈良県立医科大学免疫学講座¹⁾, 奈良県立医科大学法医学講座²⁾,
Fred Hutchinson Cancer Research Center³⁾

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

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～

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

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

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^{K71E} 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) 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¹⁾, 蔦原宏一²⁾, 仲 裕美¹⁾, 小林 茜¹⁾, 三好由真¹⁾, 小倉眞紀¹⁾

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

【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¹⁾, 万木紀美子¹⁾, 澁谷江里香¹⁾, 大野志織¹⁾, 新井康之¹⁾²⁾, 平位秀世¹⁾

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

【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¹⁾, 鈴木佳寿美¹⁾, 井上浩二²⁾, 緒方雪乃³⁾, 雪屋秀一³⁾, 永吉裕二¹⁾, 田中幸一³⁾, 松本直子³⁾, 日高靖文³⁾, 島村益広¹⁾, 松山博之¹⁾, 入田和男¹⁾

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

【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¹⁾, 菱田理恵¹⁾, 澁谷江里香¹⁾, 大野志織¹⁾, 新井康之¹⁾²⁾, 平位秀世¹⁾

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

【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¹⁾, 穴澤貴行¹⁾, 進藤岳郎²⁾, 山根 佳¹⁾, 井ノ口健太¹⁾, 増井俊彦¹⁾, 海道利実¹⁾, 岡島英明³⁾, 角昭一郎⁴⁾, 上本伸二¹⁾

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

【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 細胞を選別的に抑制し、また PPAR γ 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- γ 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¹⁾, 石谷昭子²⁾, Daniel E Geraghty³⁾, 伊藤利洋¹⁾

奈良県立医科大学免疫学講座¹⁾, 奈良県立医科大学法医学講座²⁾, Fred Hutchinson Cancer Research Center³⁾

【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¹⁾, 横沢佑弥²⁾

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

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¹⁾, 川瀬孝和²⁾, 田中秀則³⁾, 小島裕人³⁾, 諫田淳也⁴⁾

東北大学病院 血液免疫科¹⁾,

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²⁾,

公益財団法人 HLA 研究所³⁾,

京都大学大学院医学研究科 血液・腫瘍内科学⁴⁾

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¹⁾, 川瀬孝和²⁾, 田中秀則³⁾, 小島裕人³⁾, 諫田淳也⁴⁾

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

【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～

○葛原宏一¹⁾，高山智美²⁾，中川勝弘¹⁾，高尾徹也¹⁾，山口誓司¹⁾

大阪急性期・総合医療センター 泌尿器科¹⁾

大阪急性期・総合医療センター 移植支援検査センター²⁾

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

秦浩一郎²⁾，海道利美²⁾，羽賀博典⁵⁾，上本伸二²⁾

関西電力病院 外科¹⁾，京都大学大学院医学研究科 外科学講座²⁾，

京都大学医学部附属病院 移植医療部³⁾，

京都大学医学部附属病院 輸血細胞治療部⁴⁾，

京都大学医学部附属病院 病理診断科・病理部⁵⁾

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～

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

大阪急性期・総合医療センター 泌尿器科¹⁾, 移植支援検査センター²⁾

【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[®] および LABScreen single antigen test[®] 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¹⁾, 金城正克²⁾, 小川絵里²⁾, 岡本竜弥²⁾, 梅谷由美³⁾, 石橋朋子³⁾, 万木紀美子⁴⁾, 菱田理絵⁴⁾, 八木真太郎²⁾, 秦浩一郎²⁾, 海道利美²⁾, 羽賀博典⁵⁾, 上本伸二²⁾

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

【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思われた。