

日本組織適合性学会誌

第 26 巻第 3 号 2019 年 12 月 27 日発行

目 次

日本組織適合性学会からのお知らせ

第 29 回 日本組織適合性学会大会のご案内	151
2020 年度の学会賞ならびに学術奨励賞候補者の公募について	153
第 24 回 HLA-QC ワークショップのご案内	156
令和 2 年度 認定 HLA 検査技術者講習会のお知らせ	163
認定 HLA 検査技術者及び認定組織適合性指導者認定制度規則	164
2020 年度 認定 HLA 検査技術者認定試験申請要領	171
2020 年度 認定組織適合性指導者資格認定試験申請要領	173
2020 年度 認定組織適合性指導者および認定 HLA 検査技術者認定証更新申請要領	175
2020 年度 認定組織適合性検査登録施設認定申請, 更新および変更の要領	177
2019 年度 認定組織適合性指導者および認定 HLA 検査技術者登録名簿	179
令和元年度 認定 HLA 検査技術者認定制度試験問題に関する報告	181

原著論文

A haplotype of Toll-like receptor 1 is associated with resistance to Buerger disease in Japanese	Shinya Koizumi, Taeko K. Naruse, Akinori Kimura	189
Genome structure of MHC Class II β gene from Humboldt penguin (<i>Spheniscus humboldti</i>)	Eri Kikkawa, Masafumi Tanaka, Tomi T. Tsuda, Koichi Murata, Taeko K. Naruse, Akinori Kimura	195

総説

ネコ MHC 遺伝子の特徴と獣医療への応用	岡野 雅春, 森友 忠昭, 椎名 隆	204
-----------------------------	--------------------	-----

追悼の言葉 辻公美先生のご逝去を悼む

辻 公美先生を偲んで	能勢 義介	212
辻 公美先生を偲んで	安藤 麻子	215

追悼の言葉 John A. Hansen 先生のご逝去を悼む

John A. Hansen 博士の思い出	笹月 健彦	217
John A. Hansen 先生のご逝去を悼む	森島 泰雄	219
日本骨髄バンクの恩人ジョン・ハンセン—贈られたバックルの謎—	佐治 博夫	220
John Hansen 先生を偲んで	一戸 辰夫	223

第 18 回 組織適合性学会近畿地方会ご案内および演題募集	225
-------------------------------------	-----

第 4 回 HLA 基礎講習会についてのお知らせ	227
--------------------------------	-----

日本組織適合性学会 平成 30 年度決算報告書	229
-------------------------------	-----

日本組織適合性学会誌 MHC 投稿・執筆規定 (平成 28 年 2 月 1 日改訂)	230
--	-----

編集後記	238
------------	-----

第 29 回日本組織適合性学会大会の御案内

第 29 回日本組織適合性学会大会

大会長 田中 秀則

(公益財団法人 HLA 研究所 所長)

副大会長 河本 宏

(京都大学 ウイルス・再生医科学研究所 再生免疫学分野 教授)

このたび、第 29 回日本適合性学会大会を京都市で開催させていただくことになり、この歴史ある大会を開催させていただくことを大変光栄に思っております。本学会の前身であります HLA 研究会から 1992 年に本学会に移行後、京都での開催は第 8 回（1999 年、佐治博夫先生）、第 16 回（2007 年、赤座達也先生）以来 13 年ぶりの開催になります。

本大会では「MHC 多様性と医療における適合性」をテーマとし、MHC 多型性における最新の基礎研究と、医療・臨床面での MHC の適合性とその重要性について、各分野の先生方と連携することで、基礎または臨床の側面から会員の皆様に議論をしていただける学会にしたいと考えております。

会場となる kokoka 京都市国際交流会館は、京都市営地下鉄 東西線 蹴上駅より、徒歩 5 分程の場所にあり、南禅寺、平安神宮などの観光地も近く気軽に出向くことが可能です。初日の土曜日を含め 4 連休になります。学会と共に京都を楽しんでいただけるかと思っておりますので、29th JSHI Annual Meeting in Kyoto に多くの皆様のご参加を心からお待ちしております。

会 期：2020 年 9 月 19 日（土）～9 月 21 日（月）

会 場：kokoka 京都市国際交流会館

〒606-8536 京都市左京区栗田口鳥居町 2 番地の 1

TEL：075-752-3010

URL：<http://www.kcif.or.jp/>

大会プログラム（予定）

特別講演 I：坂口志文先生（大阪大学免疫学フロンティア研究センター 実験免疫学 教授）

特別講演 II：奥野恭史先生（京都大学医学部人間健康科学系専攻ビッグデータ医科学 教授）

特別講演 III：Daniel E Geraghty（Fred Hutchinson Cancer Research Center）

学会賞受賞講演、シンポジウム（QCWS、がん免疫、再生医療、臓器移植、造血細胞移植）など

QCWS 集会、教育講演（HLA 認定技術者講習会）は、9 月 21 日（月）に開催予定

演題応募期間：2020 年 4 月 6 日（月）～6 月 5 日（金）

※今回の大会では、英語による口演を企画しています。

大会事務局・運営事務局

公益財団法人 HLA 研究所 内

第 29 回日本組織適合性学会大会事務局

〒600-8813 京都市下京区中堂寺南町 134

京都リサーチパーク 1 号館 2 階

TEL: 075-313-5201 FAX: 075-313-5202 E-MAIL: jshi2020@hla.or.jp

学術集会運営担当・株式会社プロコムインターナショナル

〒135-0063 東京都江東区有明 3-6-11 TFT ビル東館 9 階

TEL: 03-5520-8821 FAX: 03-5520-8820 E-MAIL: jshi29@procomu.jp

大会ホームページ

<http://procomu.jp/jshi2020/index.html>

事前登録については、大会ホームページよりお早めにお申し込みください。

2020 年度の学会賞ならびに学術奨励賞候補者の公募について

学会員の皆様方へ

日本組織適合性学会では 2014 年（平成 26 年）度より、高い権威をもつ「学会賞」と、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。本学会の定める「学会賞」ならびに「学術奨励賞」の候補者の資格や選考規定により、学会賞は「組織適合性ならびに免疫遺伝学の分野において顕著な業績をあげ、本会の発展に特筆すべき功績を残した者を表彰し、もってその榮譽をたたえること」を目的とし、一方、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。

つきましては、本規定に則り、2020 年度の日本組織適合性学会の学会賞ならびに学術奨励賞の候補者を、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

組織適合性ならびに免疫遺伝学の分野において顕著な業績をあげ、本会の発展に特筆すべき功績を残した学会員または名誉会員（年齢制限なし）に学会賞を授与いたします。また、2020 年度学術集会大会（第 29 回日本組織適合性学会大会、大会長：田中秀則）に、学術奨励賞の受賞候補者として応募された一般演題の中から、特に優秀と認められた演題の筆頭演者（原則として 2020 年 4 月 1 日時点で満 45 才以下）に学術奨励賞を授与いたします。授与件数は学会賞 1 名（賞金 10 万円）、学術奨励賞若干名（賞金 5 万円、あるいはそれ以下）を予定しております。

2. 応募資格

(1) 学会賞

本学会の正会員として 5 年以上の会員歴があり、以下の条件を満たす者とする。

- 1) 組織適合性ならびに免疫遺伝学の分野において顕著な業績をあげ、組織適合性学会の発展に特筆すべき功績を残した実績を有すること。
- 2) 本学会の正会員または名誉会員であること
- 3) 正会員である場合は、当該年度の会費を納入済みであること。

(2) 学術奨励賞

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、以下の条件をすべて満たす者とする。

- 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) 学術奨励賞の応募者は当該年度の 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・推薦方法

(1) 学会賞

学会賞は自薦または他薦とし、2020 年の 2 月末までに、候補者に関する以下の書類を日本組織適合性学会事務局 (e-mail: hlajimu@m.u-tokyo.ac.jp) あてにメール添付で提出する。なお、他薦の場合には、推薦者は正会員であることが必要です。

1) 履歴書

書式は自由とし、A4 用紙にて 1 枚程度とする。連絡先住所、電話番号、FAX、e-mail アドレス、生年月日、年齢を記入する。

2) 業績概要

書式は自由とし、A4 版用紙にて 2～3 枚程度とする。

3) 論文業績リスト

書式は自由とし、代表的な論文 3 編について、別冊（コピーも可）各 1 部を添付する。

4) 応募の動機（他薦の場合は推薦書）

書式は自由とし、学会賞への応募理由（他薦の場合は推薦理由）を A4 版用紙 1 枚に記載する。

(2) 学術奨励賞

学術奨励賞に応募しようとする会員は、学術集会大会の一般演題申込み締切り日までに、以下の書類を学術集会大会事務局あてに提出する。

1) 抄録

一般演題に応募した抄録

2) 応募ファイル

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）の連絡先住所、電話番号、FAX、e-mail アドレス、生年月日、年齢を記入する。2 頁目以降に、応募した（1）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 300–400 字程度にまとめる。

4. 選考および結果通知について

(1) 学会賞

評議員の中から評議員による選挙で選ばれた選考委員により構成される、学会賞選考委員会が選考を行う。委員会は、応募・推薦のあった学会賞受賞候補者より、1 名を受賞候補者として選考した後に、これを理事会に推薦するものとする。なお、委員は密接な利害関係がある候補者の審査には、加わらないものとする。理事会は、学会賞選考委員会から推薦された受賞候補者 1 名について審議し、受賞者を決定した後に、評議員会の承認を経て総会に報告するものとする。

(2) 学術奨励賞

理事長、学術賞担当理事、学会賞選考委員、ならびに学術賞担当理事が選考した若干名を含む評議員によって構成される、学術奨励賞選考委員会が選考を行う。委員会は、応募があった奨励賞受賞候補者の中から、当該年の学術集会大会中の各候補者の口頭発表内容の評価等を参考にして、奨励賞選考委員会にて若干名を受賞候補者として選考した後に、これを理事長に推薦し承認を得る。なお、応募者が多い場合には、委員会が応募書類の書面評価を基にして、学術集会大会中の受賞候補者口演の演者を選考する。委員は密接な利害関係がある候補者の審査には、加わらないものとする。当該年の学術集会大会中に選考結果を公表し、表彰式を実施する。

5. 受賞者にかかる義務について

(1) 学会賞

学会賞受賞者は、原則として受賞年度に開催される学術集会大会期間中に、受賞講演を行う。

(2) 学術奨励賞

- 1) 学術奨励賞受賞者は、助成が行われた研究課題に関する報告書（様式は別途通知します）を、日本組織適合性学会事務局（hlajimu@m.u-tokyo.ac.jp）あてに提出する。
- 2) 受賞後原則として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へ投稿する。

6. 助成金の使途

使途について特に制限はないが、学会賞・学術奨励賞であることの趣旨をご理解のうえ、適切に使用しなければならない。なお、学術奨励賞受賞者については使途と、その内訳を前述の報告書に記載する。

7. 問い合わせ先

本件に関する問い合わせは、日本組織適合性学会事務局（e-mail: hlajimu@m.u-tokyo.ac.jp）あてに、お願いいたします。

第 24 回 HLA-QC ワークショップのご案内

日本組織適合性学会 認定制度委員会 委員長 中島文明
(兼 QC ワークショップ 部会長)

2020 年度に実施する第 24 回 HLA-QC ワークショップ (24th.QCWS) を下記のとおりご案内致します。つきましては、別紙「日本組織適合性学会 QCWS への参加について」をお読みにになり、「参加申込書」および「同意誓約書」の提出をお願い致します。「同意誓約書」の提出がない場合、QCWS 試料が送付出来ませんのでご注意ください。

記

1 日 程 (変更もございますので、予めご了承ください。)

2020 年 2 月 28 日	参加申込み締め切り
2020 年 4 月 7 ~ 12 日	DNA 試料, 抗体試料配布 (原則として, ラボ単位で配布)
2020 年 4 月下旬	全血試料 (日本移植学会より配布)
2020 年 5 月下旬	データ提出締め切り (原則として, 電子媒体による)
2020 年 6 月 ~ 8 月	データ解析および解析結果の公表 (公式サイト掲載)
2020 年 9 月 21 日 (予定)	QCWS 集会

2 QCWS 参加申込 (申込先→QCWS 事務局)

- 1) 日本組織適合性学会の公式サイト (<http://jshi.umin.ac.jp/qcws/index.html>) から「参加申込書, 同意誓約書」をダウンロードする (MHC 誌掲載の申込書, 誓約書の使用可)。
- 2) 参加申込書: 必要事項を記入し電子メールで **QCWS 事務局** (jshiqcws@jrc.or.jp) へ送信する。
- 3) 同意誓約書: 参加者が自署のうえ FAX, E-mail, 郵送の何れかで **QCWS 事務局** へ提出する。
- 4) 参加費の振込: QCWS 参加費 **6,000 円 (1 施設)** を以下の **認定制度事務局** の口座に振込んで下さい。振込により申込みを完了とし, また, 振込の控えをもって領収書とします。
- 5) QCWS 参加申込および参加費の払込の締め切り: **2020 年 2 月 28 日 (金)**

3 QCWS 集会「参加証明書」発行の事前申込 (申込先→QCWS 事務局)

- 1) 日本組織適合性学会の公式サイト (<http://jshi.umin.ac.jp/qcws/index.html>) から「事前申込書」をダウンロードする (MHC 誌掲載の申込書の使用可)。
- 2) 事前申込書: 必要事項を記入し電子メールで **QCWS 事務局** (jshiqcws@jrc.or.jp) へ送信する。
- 3) 発行費の振込: QCWS 集会「参加証明書」発行費 **2,000 円 (1 名)** を以下の **認定制度事務局** の口座に振込んでください。振込により申込みを完了とします。
- 4) 申込および参加費の払込の締め切り: **2020 年 8 月 28 日 (金)**

※ QCWS 集会に参加出来ない場合は, 証明書を受領できないことおよび発行費 2,000 円が返金されないことをご了承ください。また, 事前申込されなくても QCWS 集会当日の発行 にも対応します。

※ QCWS 集会参加歴は, 認定組織適合性指導者の受験申請および技術者・指導者認定制度資格の更新の要件となっておりますので, 必要な会員は QCWS 集会「参加証明書」を取得してください。

4 振込口座 (振込先→認定制度事務局)

郵便振替口座 番号: **01720-6-72462**, 口座名: **日本組織適合性学会認定制度委員会事務局**

注意事項: 通信欄に以下事項を必ず記載下さい。

① QCWS 参加の場合：第 24 回 QCWS 参加費，施設名，代表者氏名

② QCWS 集会参加証明書発行の場合：参加証明書発行費，施設名，発行希望者氏名

※参加費の振込に請求書が必要な場合は，事前に[認定制度事務局](#)にご連絡をお願いします。

※インターネット振込で振込まれる場合は，通信欄での記載文字数に制限がありますので，振込終了後，[認定制度事務局](#)にご連絡をお願いします。

認定制度事務局連絡先：FAX: 03-6205-6574, E-mail: jshi-secretary@umin.ac.jp

第 24 回 HLA-QC ワークショップ参加申込書

1 申込方法

下の「HLA-QC ワークショップ参加申込」枠に必要事項をご記入いただき、本申込書を電子メール添付でお送りください。

2 送付先

日本赤十字社 血液事業本部 中央血液研究所内 JSHI QCWS 事務局

E-mail: jshiqcws@jrc.or.jp

3 参加費

1 施設 6,000 円（振込先は「第 24 回 HLA-QC ワークショップのご案内」に記載）

4 締切り

2020 年 2 月 28 日（金）

5 具体的な QCWS 実施方法について

代表者宛に電子メールで連絡致します。また、解析結果は学会公式サイトに掲載致します。

HLA-QC ワークショップ参加申込			
以下の内容で第 24 回 HLA-QC ワークショップへの参加を申し込みます。			
住 所	〒		
施設名			
所属部署			
電 話	(内線番号)		
代表者氏名		E-mail	
参加 QC クリックして チェック ☒ するか ○印を付ける	☐ a. DNA-QC ☐ b. DNA-QC (含 SSP) ☐ c. 抗体 QC ☐ d. 仮想クロスマッチ ☐ e. 日本移植学会連携クロスマッチ	参加部門 クリックして チェック ☒ するか ○印を付ける	☐ a. 輸血部門 ☐ b. 臓器移植部門 ☐ c. 造血幹移植部門 ☐ d. その他 () <u>HLA 検査の目的に該当する臨床部門を選んでください (複数可)</u>

注意事項 1 : DNA-QC において PCR-SSP 法での検査を実施される場合は、SSP 法に対応した DNA 濃度および配布量でお送りしますので、「b. DNA-QC (含 SSP)」を選択して下さい。「b.」の申込施設が PCR-SSP 法のデータ未提出の場合は、後日、DNA 試料の返還を求めることがあります。

注意事項 2 : 仮想クロスマッチは、指定した抗体 QC 試料と DNA-QC 試料の判定結果により仮想的にクロスマッチを行いますので、参加には、DNA-QC と抗体 QC の参加が必須となります。

注意事項 3 : 「日本移植学会連携クロスマッチ」は、日本移植学会との連携で行うクロスマッチで、移植学会から送られる全血と抗体 QC の試料を用いて行うクロスマッチです。抗体 QC に参加しない場合、このクロスマッチで使用する抗体 QC の試料 (一部) をお送りします。

QCWS 集会「参加証明書」発行の事前申込書

1 申込方法

下の「QCWS 集会「参加証明書」発行の事前申込」枠に必要事項をご記入いただき、本申込書を電子メール添付でお送りください。施設および所属部署が同一の場合につき 8 名までまとめて申込可能です。

2 送付先

日本赤十字社 血液事業本部 中央血液研究所内 JSHI QCWS 事務局

E-mail: jshiqcws@jrc.or.jp

3 発行費

1 名 2,000 円（振込先は「第 24 回 HLA-QC ワークショップのご案内」に記載）

4 締切り

2020 年 8 月 28 日（金）

QCWS 集会「参加証明書」発行の事前申込			
以下のとおり、QCWS 集会に参加致しますので、「参加証明書」の発行を申込みます。 また、QCWS 集会に参加出来ない場合は、 <u>証明書を受領できないことおよび発行費が返金されないことを了承します。</u>			
住 所	〒		
施 設 名			
所 属 部 署			
電 話	(内線番号)		
申込者氏名		E-mail	
申込者氏名		E-mail	
申込者氏名		E-mail	
申込者氏名		E-mail	
申込者氏名		E-mail	
申込者氏名		E-mail	
申込者氏名		E-mail	
申込者氏名		E-mail	

日本組織適合性学会 QCWS への参加について（説明文書）

目的

日本組織適合性学会では、認定制度委員会 QCWS 部会が担当して、HLA タイピングや抗体検査などの組織適合性関連検査および組織適合性関連検査研究（以下、組織適合性関連検査・研究）に携わる実務者や研究者および組織適合検査・研究施設を対象とし、種々の方法論に基づく検査・研究の技術や精度の維持、向上をはかる目的で、年に 1 度 QCWS（クオリティコントロールワークショップ）を実施しています。

実施方法と概要

QCWS の実施内容と予定は学会誌や学会公式サイト上に公表され、それに対して参加希望者は認定制度委員会 QCWS 部会事務局に参加申込み（登録）を行います。QCWS 部会事務局では匿名化されたヒト由来試料（DNA および抗体）を参加者（施設）に配布し、それを用いて各参加者がそれぞれの施設で行っている手法による DNA タイピングや抗体検査などの組織適合性関連検査・研究を実施します。一方、QCWS 部長は参加施設に施設 ID を割り振り、この施設 ID を用いて以後のデータ収集、解析、結果の公表が行われます。各参加者は、得た結果（データ）を施設ごとにまとめてエクセルファイルに入力し、施設名を符号化した上で電子媒体（メールなど）により QCWS 部会事務局に送付します。

QCWS 部会委員または指名された学会員が分担して、送付されたデータの集計、比較解析を行い、検査者間または検査・研究施設間の相違のみならず、検査手法の特徴や精度の相違を検討します。さらに、データとその集計・解析結果および施設毎の結果について学会公式サイトで公表した後、参加者が一同に会する QCWS 集会において、この検討結果に基づいて参加者全員で討論することで、組織適合性関連検査・研究に関する最新情報を参加者が共有できることになります。また、QCWS で得られた結果および結果の評価を、集計データとして、個々の参加者・参加施設が特定されない形式で学会誌（MHC）に公表し、後日自施設の評価結果および施設が特定されないようにした集計データ資料を電子メールで連絡します。

ヒト由来試料の取り扱いについて

QCWS において日本組織適合性学会が配布するヒト由来試料は、市販品ないしバンクなどに寄託され連結不可能匿名化された試料、あるいは抗体検査目的で収集された試料を連結不可能匿名化した上で日本組織適合性学会が入手したものを用います。これらのヒト由来試料は、いずれも連結不可能匿名化されたものですので試料提供者に不利益を与えることはないと考えられますが、組織適合性関連検査・研究の目的に限って使用するものとし、参加者より「組織適合性関連の検査・研究目的に限って、適正に管理・使用する。他の目的には転用しない」旨の同意書を得ることとします。QCWS 試料を受け取った場合には、検査結果を所定の期日までに QCWS 部会あてに提出してください。検査結果を提出しない場合は、その理由等を記載した理由書（形式自由）を QCWS 部会あてに提出することとします。なお、QCWS における検査後の残存試料の取り扱いについては、これらの試料が多数の施設において種々の方法論で検査されることに鑑みて、組織適合性関連検査・研究の標準試料として使用することが出来るものとします。

参加者情報の取り扱い

QCWS への参加は参加者の自由意思によるものですが、日本組織適合性学会による組織適合性検査技術者、指導者の認定には QCWS 集会への参加が義務付けられています。参加者の氏名、住所、所属などの情

報は QCWS 部会事務局において保管されます。データ提出にあたっては、前述のように参加施設ごとに割り振られた施設 ID を用いますので、どの施設がいかなるデータを提出したのかは、データ解析を担当するデータ解析者にも分からないようになっていきます。ただし、参加者が同意した場合に限って、解析を行う上で必要な場合には参加施設名が解析者に伝えられ、直接連絡することも可能とします。また、各参加施設の検査精度の向上に役立てる為、QCWS 事務局が第 14 回 QCWS 以降の各参加施設の施設 ID を、参加施設ごとに管理すると共に評価結果も施設毎の管理を致します。さらに、施設が特定されないようにして、評価結果の集計データ資料を公表します。

知的財産について

QCWS によって得られた結果から特許などの知的財産が派生したとしても、個々の参加者および参加施設には知的財産権は帰属しません。

費用負担について

- ・ **QCWS 参加**：QCWS (DNA-QC または抗体-QC) への参加費として 1 施設 6,000 円を徴収します。ヒト由来試料の購入および配布、集計データの配布にかかる費用は、日本組織適合性学会が負担しますが、組織適合性関連検査・研究に要した費用は参加者および施設での負担となります。
- ・ **QCWS 集会「参加証明書」発行**：発行を希望される場合は、手数料として 2,000 円が必要となります。

本件に関する問い合わせ先

不明な点があれば下記の QCWS 事務局あてに FAX またメールにて問い合わせてください。

〒135-8521

東京都江東区辰巳二丁目 1 番 67 号

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認定制度委員会 QC ワークショップ部会 部会長 中島 文明

FAX: 03-5534-7588, E-mail: jshiqcws@jrc.or.jp

以上

日本組織適合性学会認定制度委員会 QC ワークショップ部会 構成員

中島文明 (部会長), 高 陽淑 (副部会長), 黒田ゆかり (HLA タイピング担当), 奥平裕子 (解析担当), 宮崎 孔 (DNA-QC 試料担当), 石塚 敏 (HLA 抗体担当), 内田みゆき (抗体-QC 試料担当), 橋口裕樹 (クロスマッチ担当), 藤井明美 (クロスマッチ-試料担当), 木村彰方 (基礎担当), 藤原孝記 (輸血担当), 湯沢賢治 (臓器移植担当), 一戸辰夫 (造血幹細胞移植担当), 田中秀則 (標準化委員会連携), 小林孝彰 (将来構想委員会連携)

日本組織適合性学会 QCWS への参加同意ならびに誓約について（同意誓約書）

私（達）は、日本組織適合性学会 QCWS に参加することに関して、以下のことを十分理解した上で、組織適合性関連検査を実施することに同意します。また、ヒト由来試料の取り扱いについては、これを適正に管理し、目的外使用をしないことを誓約します。（☐にチェックに入れて下さい）

- ☐ QCWS への参加は任意であること
- ☐ QCWS の目的
- ☐ QCWS の実施方法と概要
- ☐ QCWS で得られた結果の取り扱いと公表
- ☐ QCWS で配布されるヒト由来試料の取り扱い（組織適合性関連検査および研究目的に限って、適正に管理し、使用する。他の目的には転用しない。QCWS 後のヒト由来試料は責任をもって廃棄または標準試料として保管、使用する。）
- ☐ QCWS で配布されるヒト由来試料を用いた検査結果を提出すること（提出出来ない場合には、理由書を提出すること）
- ☐ QCWS 参加者および参加施設の情報の取り扱い
- ☐ QCWS から生じる知的財産権の帰属
- 参加する QC（☐にチェックに入れて下さい）
 - ☐ DNA-QC, • ☐ 抗体 QC, • ☐ クロスマッチ
- データ解析に必要な場合、解析担当者に施設情報を伝える（☐にチェックに入れて下さい）
 - ☐：同意します（必要な場合には解析担当者と直接コンタクトします）
 - ☐：同意しません（解析担当者とは直接コンタクトしません）
- QCWS 評価結果を管理するために、14thQCWS 以降の各参加施設の施設 ID を連結する（☐にチェックに入れて下さい）
 - ☐：同意します（評価結果管理のため、毎年 QCWS 施設 ID を管理します）
 - ☐：同意しません（毎年の QCWS 施設 ID は管理しないで下さい）

年 月 日

施設名： _____

参加者代表（署名）： _____， 参加者（署名）： _____

参加者（署名）： _____， 参加者（署名）： _____

参加者（署名）： _____， 参加者（署名）： _____

参加者（署名）： _____， 参加者（署名）： _____

参加者（署名）： _____， 参加者（署名）： _____

参加者（署名）： _____， 参加者（署名）： _____

【注意事項】 同意誓約書は参加者が自著した書面を、以下の何れかで QCWS 事務局に提出

① FAX：03-5534-7588 ② PDF 電子メール添付：jshiqcws@jrc.or.jp ③ 郵送：〒135-8521 東京都江東区辰巳二丁目1番67号 日本赤十字社 中央血液研究所内 QC ワークショップ事務局

**組織適合性検査技術者認定制度
令和2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：令和2年9月21日（月曜日）

時刻：9時20分～11時20分（予定）

会 場：第29回・日本組織適合性学会 大会会場

kokoka 京都市国際交流会館

〒606-8536 京都府京都市左京区栗田口鳥居町2番地の1（TEL 075-752-3010）

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35分を予定しています。なお講師と講演タイトルについては、今後決定次第、令和2年3月上旬頃に学会ホームページに掲載いたします。

(1) HLAに関する基礎医学的な講演

(2) HLA タイピングあるいは抗HLA抗体検査に関する講演

(3) 移植に関する臨床医学的な講演

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。

認定 HLA 検査技術者及び認定組織適合性指導者認定制度規則

(目的)

第1条 この制度は、組織適合性に関する専門知識並びに精度の高い検査の施行を通じて、医療及び社会へ貢献できる認定 HLA 検査技術者及び認定組織適合性指導者の育成を目的とする。また、医療及び社会へ貢献できる認定組織適合性検査施設に関する規定は、別途「認定組織適合性検査登録施設認定制度規則」に定める。

(定義)

第2条 認定 HLA 検査技術者とは、HLA 検査に関する基礎的な知識を有し、HLA 検査を正確に行える技能を有する者をいう。

(1) 認定 HLA 検査技術者の英語名称は、Certified HLA Technologist (JSHI) とする。

(2) 認定 HLA 検査技術者の英語略称は、HT/JSHI とする。

2 認定組織適合性指導者とは、HLA 検査に関する広範な知識を有し、かつ指導的立場に立てる者をいう。

(1) 認定組織適合性指導者の英語名称は、Certified Director for Histocompatibility (JSHI) とする。

(2) 認定組織適合性指導者の英語略称は、DH/JSHI とする。

(組織適合性技術者認定制度委員会)

第3条 組織適合性技術者認定制度委員会（以下「委員会」という。）は、認定 HLA 検査技術者及び認定組織適合性指導者認定制度に関する必要事項を審議する。

2 委員会は、第1条の目的を達成するために、認定 HLA 検査技術者及び認定組織適合性指導者を認定する。

3 委員会の組織、運営については別に定める。

(指定履修課程)

第4条 委員会は、認定 HLA 検査技術者及び認定組織適合性指導者育成のために、認定 HLA 検査技術者認定制度指定履修課程（以下「技術者履修課程」という。）及び認定組織適合性指導者認定制度指定履修課程（以下「指導者履修課程」という。）を別に定める。

(認定 HLA 検査技術者認定制度指定施設)

第5条 認定 HLA 検査技術者育成のために、適当と認めた施設を認定 HLA 検査技術者認定制度指定施設（以下「指定施設」という。）として認定する。

2 委員会は、認定した施設に対して、「認定 HLA 検査技術者認定制度指定施設認定証」を交付する。ただし、認定証の有効期間は5年とする。

3 指定施設は、5年ごとに更新の手続きをしなければならない。

4 指定施設は、次の場合に認定が解除される。

(1) 第5条第1項に該当しなくなったとき。

(2) 指定施設の認定を辞退したとき。

(3) 更新手続きを行わなかったとき。

(認定 HLA 検査技術者認定制度指定施設の基準)

第 6 条 指定施設は、次の各項のすべてを備えていなければならない。

- (1) 認定組織適合性指導者または HLA 検査技術者が勤務し、組織適合性検査に関する教育指導体制がとられていること。
- (2) 研修に関する要員、設備等が十分であること。
- (3) 備えるべき組織適合性検査の内容については別に定める。

2 外国における施設については委員会が別に定める。

(指定施設の認定及び認定更新)

第 7 条 指定施設の認定及び認定更新については、委員会の審議による。

(認定 HLA 検査技術者の認定試験受験資格基準及び申請手続き)

第 8 条 認定 HLA 検査技術者の認定試験受験資格基準は、申請の前年度までに次の各項のすべてを備えていなければならない。

- (1) 日本組織適合性学会（以下「学会」という。）の会員歴が、入会年度を含み通算して 3 年度以上あること。
- (2) 組織適合性検査に関する業務経験が 3 年以上あること。
- (3) 過去 5 年間で技術者履修課程に定められた講習の受講歴があること。
- (4) 別表に示した「認定組織適合性制度の資格申請に係る研究・検査実績等の単位換算表」に従い、過去 5 年間に総単位数 30 単位以上を取得していること。但し、当学会の大会への参加が 5 単位以上含まれていなければならない。

2 認定 HLA 検査技術者の認定試験の受験を申請しようとする者は、次の各項の書類を委員会事務局に所定の期日までに提出しなければならない。

- (1) 認定 HLA 検査技術者認定試験受験申請書（別記様式第 1）
- (2) 資格・更新審査基準証明書（別記様式第 2）
- (3) 学会参加および講習会修了などの証明書は、原則として、原本提出とする

3 認定 HLA 検査技術者の認定試験の受験を申請する者は、受験料を委員会事務局に所定の期日までに納入しなければならない。

- (1) 受験料は、15,000 円とする。

(認定 HLA 検査技術者申請者の認定資格審査、研修、試験及び登録)

第 9 条 委員会は、年 1 回申請書類に基づき申請者の資格審査を行う。

2 資格基準を満たす申請者は、委員会が定めた技術者履修課程に基づき指定施設で所定の実技等の研修を受講しなければならない。

3 研修の日時、場所等は資格審査終了後に各申請者に文書で通知する。

4 委員会は、年 1 回試験（実技試験を含む）を行う。但し、実技試験は QC ワークショップの参加歴がある場合には免除される。

5 認定試験に不合格の場合、研修歴は翌年の試験まで有効とする。

6 委員会は、認定 HLA 検査技術者としての適否を審査し、適格者を認定 HLA 検査技術者として「認定 HLA 検査技術者認定登録原簿」に登録する。

(認定 HLA 検査技術者の認定効力)

第 10 条 認定 HLA 検査技術者の資格は認定登録原簿に登録後発効する。

- 2 登録者には登録時に「認定 HLA 検査技術者認定証」を学会の理事長から交付する。
- 3 登録者は、日本組織適合性学会誌に公告する。
- 4 認定証の有効期間は、登録した日から 5 年目の年末日までとする。

(認定 HLA 検査技術者の認定登録更新資格基準及び申請手続き)

第 11 条 認定 HLA 検査技術者の認定更新を申請する者は、更新申請日までに次の各項のすべてを備えていなければならない。

- (1) 別表に示した「認定組織適合性制度の資格申請に係る研究・検査実績等の単位換算表」に従い、認定資格取得後 5 年間で、総単位数 30 単位以上を取得していること。但し、当学会の大会への参加が 5 単位以上含まれていなければならない。
- (2) 更新申請年度の過去 2 年間に技術者履修課程に定められた講習を 1 回以上受講していること。
- (3) 更新申請年度の過去 5 年間に学会が主催する QC ワークショップ集会への参加があること。
- 2 登録更新の申請をする者は、認定証の有効期間満了の 1 年前から半年前までの間に委員会事務局に次の各項の書類を提出しなければならない。
 - (1) 認定 HLA 検査技術者認定登録更新申請書（別記様式第 4）
 - (2) 資格・更新審査基準証明書（別記様式第 2）
 - (3) 学会参加および講習会修了などの証明書は、原則として、原本提出とする
- 3 認定 HLA 検査技術者の認定更新を申請する者は、登録更新料を委員会事務局に所定の期日までに納入しなければならない。
 - (1) 登録更新料は、15,000 円とする。

(認定組織適合性指導者の認定試験受験資格基準及び申請手続き)

第 12 条 認定組織適合性指導者の認定試験受験資格基準は、申請の前年度までに次の各項のすべてを備えていなければならない。

- (1) 認定 HLA 検査技術者として登録された年度を含み 3 年度を経過した者。
- (2) 学会の会員歴が、入会年度を含み通算して 7 年度以上あること。
- (3) 組織適合性検査に関する業務経験が 7 年以上あること。
- (4) 5 年間で指導者履修課程に定められた講習の受講歴があること。
- (5) 5 年間で学会が主催する QC ワークショップ集会の参加歴があること。
- (6) 別表に示した「認定組織適合性制度の資格申請に係る研究・検査実績等の単位換算表」に従い、過去 5 年間に総単位数 70 単位以上を取得していること。但し、当学会の大会への参加が 10 単位以上含まれていなければならない。
- 2 認定組織適合性指導者の認定試験の受験を申請しようとする者は、次の各項の書類を委員会事務局に所定の期日までに提出しなければならない。
 - (1) 認定組織適合性指導者認定試験受験申請書（別記様式第 3）
 - (2) 資格・更新審査基準証明書（別記様式第 2）
 - (3) 学会参加および講習会修了などの証明書は、原則として、原本提出とする

- 3 認定組織適合性指導者の認定試験の受験を申請する者は、受験料を委員会事務局に所定の期日までに納入しなければならない。

(1) 受験料は、30,000 円とする。

(認定組織適合性指導者認定申請者の認定資格審査、試験及び登録)

第 13 条 委員会は、年 1 回申請書類に基づき申請者の資格審査を行う。

2 委員会は、資格基準を満たす申請者に対して、年 1 回試験を行う。

3 委員会は、認定組織適合性指導者としての適否を審査し、適格者を認定組織適合性指導者として「認定組織適合性指導者認定登録原簿」に登録する。

(認定組織適合性指導者の認定効力)

第 14 条 認定組織適合性指導者の資格は認定登録原簿に登録後発効する。

2 登録者には登録時に「認定組織適合性指導者認定証」を学会の理事長から交付する。

3 登録者は日本組織適合性学会誌に公告する。

4 認定証の有効期間は、登録した日から 5 年目の年末日とする。

(認定組織適合性指導者の認定登録更新資格基準及び申請手続き)

第 15 条 認定組織適合性指導者の認定更新を申請する者は、更新申請日までに次の各項のすべてを備えていなければならない。

(1) 別表に示した「認定組織適合性制度の資格申請に係る研究・検査実績等の単位換算表」に従い、認定資格取得後 5 年間で、総単位数 70 単位以上を取得していること。但し、日本組織適合性学会誌における原著論文、総説、または学会の大会における発表が 15 単位以上含まれていなければならない。また、原則として、当学会の大会への参加が 15 単位以上含まれていなければならない。

(2) 更新申請年度の過去 2 年間に指導者履修課程に定められた講習会を 1 回以上受講していること。

(3) 更新申請年度の過去 5 年間に学会が主催する QC ワークショップ集会への参加歴があること

2 登録更新の申請をする者は、認定証の有効期間満了の 1 年前から半年前までの間に委員会事務局に次の各項の書類を提出しなければならない。

(1) 認定組織適合性指導者認定登録更新申請書（別記様式第 5）

(2) 資格・更新審査基準証明書（別記様式第 2）

(3) 学会参加および講習会修了などの証明書は、原則として、原本提出とする

3 認定組織適合性指導者の認定更新を申請する者は、登録更新料を委員会事務局に所定の期日までに納入しなければならない。

(1) 登録更新料は、30,000 円とする。

(認定組織適合性指導者の認定更新基準を満たさない場合の措置)

第 16 条 第 15 条第 1 項の更新申請資格基準を満たさない者であっても、第 11 条第 1 項の更新申請資格基準を満たしている場合には認定 HLA 検査技術者として更新することができる。

2 申請手続きは、第 11 条第 2 項及び第 3 項に従う。

3 次回の更新時に認定組織適合性指導者の更新申請資格基準を満たしていれば、認定組織適合性指導者へ認定変更することができる。

(再試験)

第 17 条 認定 HLA 検査技術者及び認定組織適合性指導者の試験が不合格となった場合には、その翌年度から 2 年度間に限り再試験を受験することができる。

- 2 認定 HLA 検査技術者の認定再試験の受験を申請しようとする者は、別記様式第 6 の 1 を委員会事務局に所定の期日までに提出しなければならない。
- 3 認定組織適合性指導者の認定再試験の受験を申請しようとする者は、別記様式第 6 の 2 を委員会事務局に所定の期日までに提出しなければならない。
- 4 認定再試験の受験を申請する者は、再試験料を委員会事務局に所定の期日までに納入しなければならない。
 - (1) 認定 HLA 検査技術者の認定再試験料は、5,000 円とする。
 - (2) 認定組織適合性指導者の認定再試験料は、10,000 円とする。

(認定 HLA 検査技術者及び認定組織適合性指導者認定証の記載事項変更及び再交付手続き)

第 18 条 認定 HLA 検査技術者及び認定組織適合性指導者認定証の記載事項に変更が生じた者は、すみやかに委員会事務局に認定証記載事項変更及び再交付申請書(別記様式第 7)を提出しなければならない。

- 2 認定証の再交付を申請しようとする者は、別記様式第 7 に再発行の理由を記載し申請しなければならない。
- 3 認定証の記載事項変更及び再交付を申請する者は、その手数料を事務局に納入しなければならない。
 - (1) 記載事項変更の手数料は 1,000 円とする。
 - (2) 認定書再交付の手数料は、2,000 円とする。

(認定の取り消し)

第 19 条 認定 HLA 検査技術者及び認定組織適合性指導者は次の各項の事由によりその資格を取り消される。

- (1) 認定 HLA 検査技術者又は認定組織適合性指導者の認定更新をしなかったとき。
 - (2) 学会を退会したとき。
 - (3) 認定 HLA 検査技術者又は認定組織適合性指導者としてふさわしくない行為があったとき。
- 2 前項 (3) の判定は、委員会が審議に基づき、これを行う。

(規則の変更)

第 20 条 この規則の変更は、委員会及び学会の理事会並びに評議員会の議決を経たのち、学会の総会の承認を得なければならない。

(細則)

第 21 条 この規則の実施に関し必要事項は、委員会の議決を経たのち、学会の理事会及び評議員会の承認を得て別に定める。

附 則

この規則は、令和元年 9 月 22 日から施行する。

平成 14 年 9 月 25 日改正

この規則が施行された日から 2 年間に限り、認定組織適合性指導者の認定は、別に定める資格特例認定実施要領によって実施する。

平成 14 年度の認定 HLA 検査技術者の認定試験は、別に定める認定 HLA 検査技術者認定試験実施要領によって実施する。

(平成 14 年 9 月 25 日追加)

平成 15 年度の認定 HLA 検査技術者の認定試験は、別に定める認定 HLA 検査技術者認定試験実施要領によって実施する。

(平成 19 年 9 月 11 日追加)

病気、出産などやむを得ない事情により更新資格基準を満たすことが出来なかった認定 HLA 検査技術者および認定組織適合性指導者は、理由書を添えて更新延長を申請することが出来るものとする。但し、認定有効期間は更新延長申請の有無によらず認定証に記載された期日までとする。

(平成 20 年 9 月 21 日追加)

実技研修、試験（実技試験を含む）にやむを得ない事情により、申請年度の受講または受験ができないが、翌年度の受講または受験を希望する場合は、文書により認定制度委員会に申請しなければならない。承認された場合には、翌年度の受講または受験を可となる。但し、申請年度において試験を受験して不合格となった場合は、その申請者は不合格となる。

別表

「認定組織適合性制度の資格申請に係る研究・検査実績等の単位換算表」

(第 8 条, 第 11 条, 第 12 条及び第 15 条関係)

種 類	単 位 数	備 考
原 著 論 文	筆頭者は一つにつき 15 単位とする。	日本組織適合性学会誌に限る。
	共著者は一つにつき 10 単位とする。	
	筆頭者は一つにつき 10 単位とする。	上記以外の組織適合性に関連するものに限る。
	共著者は一つにつき 7 単位とする。	
著 書・ 総 説	筆頭者は一つにつき 10 単位とする。	組織適合性に関連するものに限る。
	共著者は一つにつき 7 単位とする。	
学 会 発 表	筆頭者は一つにつき 10 単位とする。	日本組織適合性学会大会に限る。
	共著者は一つにつき 7 単位とする。	
	筆頭者は一つにつき 7 単位とする。	日本組織適合性学会地方会, 米国組織適合性学会大会, 欧州組織適合性学会大会, 国際組織適合性ワークショップ及びアジア・オセアニア組織適合性ワークショップ, オーストラリア・東南アジア組織適合性検査学会に限る。
	共著者は一つにつき 5 単位とする。	
	筆頭者は一つにつき 5 単位とする。	上記以外の組織適合性に関連するものに限る。但し, 抄録記録があるもの。
	共著者は一つにつき 3 単位とする。	
学 会 参 加	一回につき 5 単位とする。	日本組織適合性学会大会に限る。
	一回につき 3 単位とする。	日本組織適合性学会地方会, 米国組織適合性学会大会, 欧州組織適合性学会大会, 国際組織適合性ワークショップ及びアジア・オセアニア組織適合性ワークショップ, オーストラリア・東南アジア組織適合性検査学会, 日本輸血・細胞治療学会, 日本移植学会, 日本造血細胞移植学会に限る。
	一回につき 2 単位とする。	上記以外の組織適合性に関する学会に限る。但し, 5 年間で 10 単位を限度とする。
実技研修参加	一回につき 5 単位とする。	但し, 認定 HLA 検査技術者の更新時において更新資格審査基準が規定単位数に達しない場合に限り 5 単位まで認める。
講 習 会 参 加	一回につき 5 単位とする。	日本組織適合性学会または組織適合性技術者認定制度委員会が主催するものに限る。但し, 認定 HLA 検査技術者講習会参加は, 認定組織適合性指導者の認定登録更新時には算定しない。
	一回につき 2 単位とする。	日本組織適合性学会または組織適合性技術者認定制度委員会が主催する以外の講習会で委員会が承認したものに限り, 5 年間で 10 単位まで認める。但し, 認定 HLA 検査技術者に限る。
QC ワークショップ 集 会 参 加	一回につき 5 単位とする。	

2020 年度 認定 HLA 検査技術者認定試験申請要領

日本組織適合性学会
理事長 徳永 勝士
組織適合性技術者認定制度委員会
委員長 中島 文明

認定 HLA 検査技術者及び認定組織適合性指導者認定制度規則（以下「規則」と呼ぶ、本誌別頁に記載）に基づき認定 HLA 検査技術者資格認定試験を下記のように実施します。

2020 年度に受験を予定している者は、今年度までに講習会のみを受講しておく必要があります。また、2021 年度以降に受験を予定している者も講習会の受講は可能です。なお、講習会の詳細については本誌別頁に記載の「2020 年度認定 HLA 検査技術者講習会のお知らせ」をご覧ください。

1 申請資格： 認定 HLA 検査技術者の資格認定試験を申請する者は、申請の前年度までに次の各項の認定試験受験資格基準をすべて備えていなければなりません。

- (1) 日本組織適合性学会（以下「学会」という。）の会員歴が、入会年度を含み通算して3年度以上あること。
- (2) 組織適合性検査に関する業務経験が3年以上あること。
- (3) 5年間で技術者履修課程に定められた講習の受講歴があること。
- (4) 「認定 HLA 検査技術者及び認定組織適合性指導者認定制度規則」の別表に示した「認定組織適合性制度の資格申請に係る研究・検査実績等の単位換算表」に従い、過去5年間に総単位数30単位以上を取得していること。但し、当学会の大会への参加が5単位以上含まれていなければならない。

なお、(2)の業務とは、組織適合性に関する検査、研究および教育をいいます。資格審査基準の詳細については、本号別項に記載された規則または学会ホームページ <http://jshi.umin.ac.jp/certification/> をご覧ください。上記の単位取得対象期間は、2015年1月1日～2019年12月31日とする。

2 申請書提出期限：2020年4月17日（金）までに到着するように、簡易書留で下記へ送付してください。

3 申請書送付先：〒162-8655 東京都新宿区戸山1-21-1

国立国際医療研究センター ゲノム医科学プロジェクト（戸山）内
日本組織適合性学会 認定制度委員会事務局
電話：03-6205-6572, ファックス：03-6205-6574

4 提出書類： (1) 認定 HLA 検査技術者認定申請書と別記様式第1および別記様式第2の1から2の6

- (2) 申請料振り込み用紙の写し
- (3) 84円切手を貼った受験票をお送りするための返信用封筒（申請者へ送れるように住所・氏名などを記載しておいてください。）

必要な申請書類のファイルは、学会のホームページ <http://jshi.umin.ac.jp/certification/>

からダウンロードしてください。

なお、別記様式第 2 の 5 の貼付用台紙には学会参加および講習会修了などの証明書（原則として、原本）を貼り付けてください。資格審査基準証明書（別記様式 2 の 1）の所属長署名・捺印はなくてもかまいません。資格審査結果については、6 月下旬までにメールで通知する予定です。

5 申 請 料： 15,000 円

振込先：01720-6-72462

口座名義：日本組織適合性学会認定制度委員会事務局

郵便振替用紙の通信覧に「技術者資格認定試験申請料」と記入し、その下に、「申請者名」を必ず書き込んでください。

6 実 技 研 修 会： 研修会の日時・場所等は、申請者に希望場所と日時をメール等で調査後決定し、本人に通知します。実技研修は、規則第 9 条 2 項により全員が受講する必須研修です（QCWS 参加歴の有無によらず）。開催日時は、7 または 8 月の 2～3 日間を予定しています（施設によって異なります）。なお、開催都市は、東京、大阪を予定しています。5 月下旬に資格審査結果と同時に、研修会開催に関するアンケートをメールでお送りいたします。

7 実技・筆記試験： 日 時：2020 年 9 月 21 日（月曜日）時間は未定

会 場：kokoka 京都市国際交流会館

（京都市左京区栗田口鳥居町 2 番地の 1）

但し、実技試験は QC ワークショップの参加歴がある場合、規則第 9 条 4 項により免除されます。試験日時および会場の詳細は、7 月下旬までに本人に郵送で通知いたします。

8 認 定 証 交 付： (1) 大会での受取を希望する場合：第 29 回学会大会の認定制度委員会終了後に、大会事務局で交付する予定にしております。
(2) 発送を希望する場合：発送による認定証交付を希望される場合は、宅配便の着払いで発送させていただきますので、ご了解ください。

2020 年度 認定組織適合性指導者資格認定試験申請要領

日本組織適合性学会
理事長 徳永 勝士
組織適合性技術者認定制度委員会
委員長 中島 文明

認定 HLA 検査技術者及び認定組織適合性指導者認定制度規則（以下「規則」と呼ぶ。）に基づき認定組織適合性指導者資格認定試験を下記のように実施します。

2020 年度に受験を予定している者は、今年度までに講習会のみを受講しておく必要があります。また、2021 年度以降に受験を予定している者も講習会の受講は可能です。なお、認定組織適合性指導者講習会は、2020 年 9 月 19 ～ 21 日に開催される第 29 回日本組織適合性学会大会の講演などの受講をもって代えます。詳細については、本誌掲載予定の「認定制度指導者講習会」案内をご覧ください。

1 申請資格： 認定組織適合性指導者の資格認定試験を申請する者は、申請の前年度までに次の各項の認定試験受験資格基準を、すべて備えていなければなりません。

- (1) 認定 HLA 検査技術者として登録された年度を含み 3 年度を経過した者。
- (2) 日本組織適合性学会（以下「学会」と呼ぶ。）の会員歴が、入会年度を含み通算して 7 年度以上あること。
- (3) 組織適合性検査に関する業務経験が 7 年以上あること。
- (4) 5 年間で指導者履修課程に定められた講習の受講歴があること。
- (5) 5 年間で学会が主催する QC ワークショップ集会の参加歴があること。
- (6) 「認定 HLA 検査技術者及び認定組織適合性指導者認定制度規則」の別表に示した「認定組織適合性制度の資格申請に係る研究・検査実績等の単位換算表」に従い、過去 5 年間に総単位数 70 単位以上を取得していること。但し、当学会の大会への参加が 10 単位以上含まれていなければならない。

なお、(3) の業務とは、組織適合性に関する検査、研究および教育をいいます。資格審査基準の詳細については、本号別項に記載された規則または学会ホームページ <http://jshi.umin.ac.jp/certification/> をご覧ください。上記の単位取得対象期間は、2015 年 1 月 1 日～2019 年 12 月 31 日とする。

2 申請書提出期限： 2020 年 4 月 17 日（金）までに到着するよう簡易書留で下記へ送付してください。（注：認定証の交付を郵送で希望される場合は、申請書提出に郵送用の封筒を同封してください。（7「認定証交付」参照）

3 申請書送付先： 〒162-8655 東京都新宿区戸山 1-21-1

国立国際医療研究センター ゲノム医科学プロジェクト（戸山）内
日本組織適合性学会 認定制度委員会事務局
電話：03-6205-6572, ファックス：03-6205-6574

4 提出書類： (1) 認定組織適合性指導者認定申請書と別記様式第3および別記様式2の1から2の6

(2) 申請料振り込み用紙の写し

(3) 84 円切手を貼った受験票をお送りするための返信用封筒（申請者へ送れるように住所・氏名などを記載しておいてください）

必要な申請書類のファイルは、学会のホームページ <http://jshi.umin.ac.jp/certification/> からダウンロードしてください。

なお、別記様式第2の5の貼付用台紙には学会参加および講習会修了などの証明書（原則として、原本）を貼り付けてください。資格審査基準証明書（別記様式2の1）の所属長署名・捺印はなくてもかまいません。資格審査結果については、6月下旬までにメールで通知する予定です。

5 申請料： 30,000 円

振込先：01720-6-72462

口座名義：日本組織適合性学会認定制度委員会事務局

郵便振替用紙の通信覧に「指導者資格認定試験申請料」と記入し、その下に、「申請者名」を必ず書き込んでください。

6 筆記試験： 日 時：2020 年 9 月 21 日（月曜日）時間は未定

会 場：kokoka 京都市国際交流会館

（京都市左京区栗田口鳥居町2番地の1）

試験日時および会場の詳細は、7月下旬までに本人に郵送で通知いたします。

7 認定証交付： (1) 大会での受取を希望する場合：第29回学会大会の認定制度委員会終了後に、大会事務局で交付する予定にしております。

(2) 発送を希望する場合：発送による認定証交付を希望される場合は、宅配便の着払いで発送させていただきますので、ご了解ください。

2020 年度 認定組織適合性指導者および 認定 HLA 検査技術者認定証更新申請要領

日本組織適合性学会
理事長 徳永 勝士
組織適合性技術者認定制度委員会
委員長 中島 文明

2015 年度（平成 27 年度）に認定を受けられた方は、来年度（2020 年度）に更新を迎えられます。下記の更新基準を満たしているか否かをご確認いただき、必要書類を提出して更新手続きを行ってください。

なお、やむを得ない事情により更新資格基準を満たさなかった場合には、更新延長を申請出来ます。詳しくは認定制度規則の附則（平成 19 年 9 月 11 日及び平成 20 年 9 月 21 日追加）をご覧ください。

1 申請資格：（認定 HLA 検査技術者）

- (1) 「認定 HLA 検査技術者及び認定組織適合性指導者認定制度規則」の別表に示した「認定組織適合性制度の資格申請に係る研究・検査実績等の単位換算表」に従い、認定資格取得後 5 年間で、総単位数 30 単位以上を取得していること。但し、当学会の大会への参加が 5 単位以上含まれていなければならない。
- (2) 更新申請年度の過去 2 年間に技術者履修課程に定められた講習を 1 回以上受講していること。
- (3) 更新申請年度の過去 5 年間に学会が主催する QC ワークショップ集会への参加があること。
- (4) 上記の単位取得対象期間は、2015 年 1 月 1 日～2019 年 12 月 31 日とする。

（認定組織適合性指導者）

- (1) 「認定 HLA 検査技術者及び認定組織適合性指導者認定制度規則」の別表に示した「認定組織適合性制度の資格申請に係る研究・検査実績等の単位換算表」に従い、認定資格取得後 5 年間で、総単位数 70 単位以上を取得していること。但し、日本組織適合性学会誌における原著論文、総説、または学会の大会における発表が 15 単位以上含まれていなければならない。また、原則として、当学会の大会への参加が 15 単位以上含まれていなければならない。
- (2) 更新申請年度の過去 2 年間に指導者履修課程に定められた講習会を 1 回以上受講していること。
- (3) 更新申請年度の過去 5 年間に学会が主催する QC ワークショップ集会への参加歴があること。
資格審査基準の詳細については、本号別項に記載された規則または学会ホームページ <http://jshi.umin.ac.jp/certification/> をご覧ください。
- (4) 上記の単位取得対象期間は、2015 年 1 月 1 日～2019 年 12 月 31 日とする。

- 2 申請書提出期限：2020 年 4 月 17 日（金）までに到着するように、簡易書留で下記へ送付してください。（注：認定証の交付を郵送で希望される場合は、申請書提出に郵送用の封筒を同封してください。（6「認定証交付」参照）

3 申請書送付先：〒162-8655 東京都新宿区戸山 1-21-1

国立国際医療研究センター ゲノム医科学プロジェクト（戸山）内

日本組織適合性学会 認定制度委員会事務局

電話：03-6205-6572, ファックス：03-6205-6574

4 提出書類：(1) 認定 HLA 検査技術者の場合

認定 HLA 検査技術者認定更新申請書（様式第 4）および様式第 2 の 1 から 2 の 6

(2) 認定組織適合性指導者の場合

認定組織適合性指導者更新申請書（様式第 5）および様式第 2 の 1 から 2 の 6

(3) 申請料振り込み用紙の写し

必要な申請書類のファイルは、学会ホームページ <http://jshi.umin.ac.jp/certification/> からダウンロードしてください。

なお、別記様式第 2 の 5 の貼付用台紙には学会参加および講習会修了などの証明書（原則として、原本）を貼り付けてください。資格審査基準証明書（別記様式 2 の 1）の所属長署名・捺印はなくてもかまいません。資格審査結果については、6 月下旬までにメールで通知する予定です。

5 申請料：認定 HLA 検査技術者 15,000 円

認定組織適合性指導者 30,000 円

振込先：01720-6-72462

口座名義：日本組織適合性学会認定制度委員会事務局

郵便振替用紙の通信覧に「認定 HLA 検査技術者登録更新料」または「認定組織適合性指導者登録更新料」と記入し、その下に「申請者名」を必ず書き込んでください。

6 認定証交付：(1) 大会での受取を希望する場合：第 29 回学会大会の総会終了後に大会事務局で交付する予定にしております。

(2) 郵送を希望する場合：郵送での認定証交付を希望される場合は、送付先、氏名を記載した A4 用紙が入る封筒に切手を貼付し申請書の提出時に同封してください。

2020 年度 認定組織適合性検査登録施設認定申請, 更新および変更の要領

日本組織適合性学会
理事長 徳永 勝士
組織適合性技術者認定制度委員会
委員長 中島 文明

認定組織適合性検査登録施設認定規則（以下「規則」と呼ぶ。）に基づき認定組織適合性検査登録施設（以下「認定施設」という。）の申請, 更新および変更に関する要領を以下に示す。

- 1 申請資格：規則の第4条に規定されている次の各項の基準を, すべて備えていなければならない。
 - (1) 組織適合性検査業務に関わる「認定 HLA 検査技術者」または「認定組織適合性指導者」が勤務していること。
 - (2) 組織適合性検査業務の指導及び管理体制があること, また, その担当者が「認定組織適合性指導者」であることが望ましい。
 - (3) 医療に関わる組織適合検査の実績を有し, 規程や手順に基づいた組織適合性検査業務が適切に行われていること。
 - (4) 組織適合性検査に関する文書・記録が適切に保管管理されていること。
 - (5) 組織適合性検査に関する要員, 設備, 機器が十分であること。
 - (6) 組織適合性に係る検査数が, 申請日から遡って1年間に通算 100 件以上であること。
 - (7) 上記に定める以外に, 規則の別表 1 に示す QCWS に関する条件をすべて満たしていること。
- 2 申請書提出期限：毎年 12 月 31 日を提出期限とする。
- 3 申請書送付先：〒162-8655 東京都新宿区戸山 1-21-1
国立国際医療研究センター ゲノム医科学プロジェクト（戸山）内
日本組織適合性学会 認定制度委員会事務局
電話：03-6205-6572, ファックス：03-6205-6574
- 4 提出書類：
 - (1) 認定組織適合性検査登録施設申請書 別添様式 1
 - (2) 審査基準証明書 別添様式 2
 - 1) 審査書類の提出について
 - ①別添様式 2 の「審査」欄において「必須」とされている文書の複写を提出することが可能な場合は, 提出書類「有」に○印を記し複写を添付すること。また, 「認定組織適合性検査登録施設認定用チェックリスト」に「対応する文書」欄に文書名および記載内容等を記入し, 提出すること。
 - ②別添様式 2 の「審査」欄において「必須」とされている文書の複写を提出することが不可能な場合は, 「認定組織適合性検査登録施設認定用チェックリスト」に「対応する文書」欄に文書名および記載内容を詳細に記入すること。また, 可能な限

り基準および手順書の抜粋の複写を添付すること。

(3) 申請料振り込み用紙の写し

必要な申請書類のファイルは，学会のホームページ <http://jshi.umin.ac.jp/certification/> からダウンロードすること。

5 審査料： 30,000 円（認定組織適合性検査登録施設の場合）

但し，規則の附則の第 5 条で規定される「認定組織適合性検査登録施設（暫定）」の審査料は 15,000 円

振込先：01720-6-72462

口座名義：日本組織適合性学会認定制度委員会事務局

郵便振替用紙の通信覧に「認定組織適合性検査登録施設認定審査料」と記入し，その下に，「申請者名」を必ず書き込むこと。

6 審査期間： 書類申請受理後 約 6 ヶ月とする。審査に必要な追加資料等，逐次認定制度委員会よりご連絡する。

7 認定証交付： 審査後，提出した翌年の学会大会（9 または 10 月）を目途に交付する。

8 変更の申請： 別添様式 3 で変更の内容を申請すること

2019 年度認定組織適合性検査施設登録名簿

(2019 年 8 月 10 日から 2024 年 12 月 31 日)

認定番号	施設名
T-1901	株式会社ビー・エム・エル BML 総合研究所

2019 年度認定組織適合性指導者登録名簿（敬称略）

(2019 年 9 月 21 日から 2024 年 12 月 31 日)

認定番号	氏 名
S19001	盛 和行

2019 年度認定 HLA 検査技術者登録名簿（敬称略）

(2019 年 9 月 21 日から 2024 年 12 月 31 日)

認定番号	氏 名	認定番号	氏 名
G19001	藤田 龍司	G19011	高橋 大輔
G19002	佐藤美紗季	G19012	鎌田 裕美
G19003	秋山 友里	G19013	東 史啓
G19004	田中 希歩	G19014	横沢 佑弥
G19005	村井 良精	G19015	大槻 郁子
G19006	齋藤 和正	G19016	小山 暁史
G19007	亀井 美沙	G19017	竹ノ内博之
G19008	祖父江晃基	G19019	中野 学
G19009	大塚 浩平	G19020	小嶋 俊介
G19010	稲田 直樹	G19021	池田 亮

2019 年度認定組織適合性指導者更新登録名簿（敬称略）

(2019 年 9 月 21 日から 2024 年 12 月 31 日)

認定番号	氏 名	認定番号	氏 名
S03005	勝山 善彦	S14001	高 陽淑

2019 年度認定 HLA 検査技術者更新登録名簿（敬称略）

(2019 年 9 月 21 日から 2024 年 12 月 31 日)

認定番号	氏 名	認定番号	氏 名
G04001	古澤美由紀	G09005	山本 芳子
G08009	兵藤 理	G09006	齋藤 順
G08010	齋藤 敬	G14001	石本 倫子
G09003	太田 浩敏	G14003	戸口 洋一

令和元年度 認定 HLA 検査技術者認定制度試験問題に関する報告

令和元年度 認定 HLA 検査技術者認定制度試験問題に関する報告

木村 彰方¹⁾・一戸 辰夫²⁾・大橋 順³⁾・椎名 隆⁴⁾・土屋 尚之⁵⁾・
成瀬 妙子¹⁾・中島 文明⁶⁾・西村 泰治⁷⁾・湯沢 賢治⁸⁾
(日本組織適合性学会組織適合性技術者認定制度委員会試験問題検討部会)

¹⁾ 東京医科歯科大学統合研究機構

²⁾ 広島大学原爆放射線医科学研究所

³⁾ 東京大学大学院理学系研究科

⁴⁾ 東海大学医学部

⁵⁾ 筑波大学医学医療系

⁶⁾ 日本赤十字社中央血液研究所

⁷⁾ 熊本大学大学院生命科学研究部

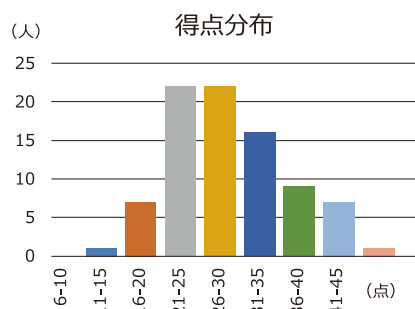
⁸⁾ 国立病院機構水戸医療センター

日本組織適合性学会 HLA 検査技術者・組織適合性指導者認定制度による第 14 回認定制度試験を、第 28 回日本組織適合性学会大会中の令和元年 9 月 22 日（土）に、大会会場のウインクあいち（名古屋市）9 階 907 会議室にて実施した。また、同時時間帯に同 5 階小ホール 2 において、同一問題を利用して模擬試験（受験者 85 名）を実施した。

模擬試験受験者の内訳（回答分のみ）は、検査技術者 71 名、研究者・教員 3 名、その他 9 名、認定資格については、認定検査技術者 18 名、認定組織適合性指導者 1 名であった。HLA 検査（または研究）従事歴は、3 年未満が 39 名、3 年～5 年が 12 名、5 年以上 10 年以下が 21 名、それ以上が 11 名であった。

試験問題は全 50 問とした。不適切問題（2 題）を除き 48 点満点とし、模擬試験の点数分布は右図に示す通り、平均 24.2 点、標準偏差 7.4 点であった。模擬試験における各問の正答率は 9.4%～82.4%、平均 49.3%、標準偏差 20.4% であった。また、過年度出題問題（過去問）と類似した問題を 37 題含んでいたが、模擬試験におけるそれら過去問の正答率は 9.4%～82.4%、平均 47.4%、標準偏差 20.4% であった。

過去の試験問題との比較では、平成 30 年度模擬試験は、平均 26.1 点、標準偏差 6.4 点、各問正答率は 14.3%～96.5%、平均 53.3%、標準偏差 20.5%、平成 29 年度模



模擬試験受験者数：85名
平均点：24.2点
標準偏差：7.4点
最高点：43点
最低点：10点
中央点：24点

擬試験は、平均 26.6 点、標準偏差 5.3 点、各問正答率は 16.9%～94.0%、平均 53.3%、標準偏差 19.6%、平成 28 年度模擬試験は、平均 22.4 点、標準偏差 5.9 点、各問正答率は 8.2%～78.7%、平均 44.8%、標準偏差 19.1%、平成 27 年度模擬試験（49 点満点）は、平均点 24.4 点、標準偏差 5.0 点、各問正答率は 7.8%～94.1%、平均 53.2%、標準偏差 22.9%、平成 26 年度の模擬試験は、平均点 26.6 点、標準偏差 6.2 点、各問正答率は 7.8%～94.1%、平均 53.2%、標準偏差 22.9% であり、令和元年度の難易度は例年と同程度であった。

平成 30 年度の試験問題および正解と正答率 40% 以下であった問題の解説を次ページ以降に示す。

令和元年度 認定 HLA 検査技術者認定制度試験問題・正解と難問の解説

試験問題および正解は以下に示す通りであった。また、模擬試験における各問の正答率と代表的な誤答（回答頻度が正解と同程度かむしろ高かった誤答には下線）を記載した。

模擬試験正答率が 40% 未満であった問題は 19 問あったが、そのうち 3 問（問題 33、問題 38 および問題 50）は正答率が 20% 未満となっており、5 択問題でのランダムな選択率よりも低かったため、知識が広まっていないか、誤った知識が一般的になっていると思われる。

正答率 40% 未満の難問について、理解の助けとするために解説を加えた。

問題 10. MHC クラス I 分子に結合する内因性抗原ペプチドの生成に関与する構造体として最も適切なものを a～e のうちから一つ選べ。

- a. エンドソーム
- b. 粗面小胞体
- c. ゴルジ装置（ゴルジ体）
- d. プロテアソーム
- e. ミトコンドリア

正解：d

正解率：35.3%（代表的な誤答：b）

【解説】細胞内タンパクはプロテアゾームのはたらきによってペプチドに分解され、これがトランスポーターのはたらきによって粗面小胞体内に汲み入れられた後に、内因性ペプチドとして MHC クラス I 分子に結合する。エンドソームは細胞外から取り込んだタンパク質や膜成分を包み込んだ細胞内小器官であり、リソゾームと融合した後に、内部のタンパク質が分解されてペプチドになったものが MHC クラス II 分子を結合した複合体を形成する。MHC クラス I 分子は粗面小胞体内で $\beta 2$ ミクロglobulin と会合して構造が安定化した後に、内因性ペプチドを結合する。ゴルジ装置（ゴルジ体）では MHC クラス I 分子の糖鎖付加が起こる。ミトコンドリアは呼吸によって ATP 産生を行う細胞内小器官である。

問題 12. MHC class I-related chain A（MICA）分子に関して誤っている記述を a～e のうちから一つ選べ。

- a. 分子の溝にペプチドを結合している。
- b. $\beta 2$ ミクロglobulin と会合している。
- c. NK 細胞および $\gamma \delta$ T 細胞を活性化する。
- d. ウイルス感染細胞やがん細胞で発現が高くなることもある。
- e. 可溶性分子として血中に検出されることがある。

正解：a, b【不適切問題：正解が 2 つ存在する】

正解率：a：23.5%，b：31.8%（代表的な誤答：e）

【解説】MIC 分子（MICA 分子および MICB 分子）は、MHC クラス I 様分子に分類される。MHC クラス I 分子とは異なり、ペプチドを結合していず、 $\beta 2$ ミクロglobulin と会合していない。MIC 分子は、ウイルス感染細胞やがん細胞において発現が亢進することが知られており、NK 細胞レセプター（NKG2D）や $\gamma \delta$ 型 T 細胞レセプターのリガンドである。また、血中に可溶性分子として検出されるが、がん細胞から多くの可溶性分子が放出されると、NK 細胞によるがん細胞傷害が阻害される。

問題 13. HLA 領域に存在する以下の遺伝子の中で、偽遺伝子はどれか。正しいものを 1 つ選べ。

- a. *HLA-E*
- b. *HLA-H*
- c. *CYP21B* (*CYP21A2*)
- d. *LTA*
- e. *PSMB9*

正解：b

正解率：31.0% (代表的な誤答：c, d)

【解説】HLA-E は HLA-F や HLA-G と同様に非古典的クラス I 分子に分類される。*CYP21B* (*CYP21A2*) はステロイド 21 水酸化酵素の遺伝子であり、偽遺伝子である *CYP21A* (*CYP21A1*) とともに HLA クラス III 領域にマップされる。*LTA* はリンフォトキシン A の遺伝子、*PSMB9* は 20S プロテアゾーム・サブユニット β 9 (β 1i サブユニットともいう) の遺伝子である

問題 15. 古典的 HLA クラス II 分子の機能に関する記述の組合せとして最も適切なものを a ～ e のうちから一つ選べ。

- 1. 細胞外の異物認識の標識となり得る。
- 2. CD8 陽性 T 細胞に抗原ペプチドを提示する。
- 3. 樹状細胞やマクロファージが抗原を貪食する際の受容体となる。
- 4. NK 細胞のもつ細胞傷害活性を抑制する。
- 5. 混合リンパ球反応で、アロ反応性 T 細胞を強く活性化する。

a 1, 2 b 1, 5 c 2, 3 d 3, 4 e 4, 5

正解：b

正解率：36.5% (代表的な誤答：d)

【解説】古典的 HLA クラス II (HLA-DR, -DQ, -DP) 分子は CD4 陽性 T 細胞に抗原ペプチドを提示する。樹状細胞やマクロファージが抗原を貪食する際の受容体は、Fc 受容体 (抗原に結合した免疫グロブリン分子の Fc ドメインを認識して結合する) である。NK 細胞の KIR レセプターは、HLA クラス I 分子を認識して NK 細胞の細胞傷害活性を抑制する。

問題 16. HLA-DRB 遺伝子ハプロタイプに関して誤っている記述の組合せを a ～ e のうちから一つ選べ。

- 1. DR1, DR8, DR10 ハプロタイプにパブリック抗原をコードする DRB 遺伝子はない。
- 2. DR2 ハプロタイプにおいて発現している DRB 遺伝子は 2 個である。
- 3. DR3, DR5, DR6 ハプロタイプのパブリック抗原は DR53 である。
- 4. DR4, DR7, DR9 ハプロタイプにおいて発現している DRB 遺伝子は 3 個である。
- 5. すべてのハプロタイプにおいて、DR α 鎖をコードする遺伝子は 1 個である。

a 1, 2 b 1, 5 c 2, 3 d 3, 4 e 4, 5

正解：d

正解率：27.4% (代表的な誤答：b)

【解説】DR3, DR5, DR6 ハプロタイプのパブリック抗原は DR52 である。DR4, DR7, DR9 ハプロタイプにおいて発現している DRB 遺伝子は、*DRB1* と *DRB4* の 2 個である。その他の選択肢は正しい。なお、DR2 ハプロタイプに発現するパブリック抗原は DR51 である。

問題 18. 非古典的 MHC 分子や MHC 様分子に関して誤っている記述を a～e のうちから一つ選べ。

- a. MICA 分子は、NKG2D レセプターのリガンドである。
- b. HLA-G 分子は、NK 細胞の活性抑制に働く。
- c. CD1d 分子は、NKT 細胞への糖脂質抗原の提示に働く。
- d. ULBP 分子は、NK 細胞の活性化に働く。
- e. HFE 分子は、亜鉛の輸送調節に働く。

正解：e

正解率：38.8%（代表的な誤答：c, d）

【解説】HFE 分子は鉄の輸送調節に関わっており、その変異や多型による機能低下は、遺伝性ヘモクロマトーシス（肝臓、心臓を含む全身に過剰な鉄蓄積をもたらす疾患）の原因となる。遺伝性ヘモクロマトーシスは日本人には稀であるが、欧米人では最も頻度の高い遺伝子疾患の一つである。その他の選択肢は正しい。

問題 19. ヒトの免疫応答に関して正しい記述を a～e のうちから一つ選べ。

- a. 樹状細胞は B 細胞を活性化する。
- b. 超急性拒絶反応は T 細胞によって引き起こされる。
- c. 静止 T 細胞は HLA クラス II 分子を発現する。
- d. NK 細胞は HLA クラス I 分子を認識する。
- e. NKT 細胞は末梢血リンパ球の 30% 程度を占める。

正解：d

正解率：35.3%（代表的な誤答：a, b）

【解説】樹状細胞は CD4 陽性 T 細胞を活性化する。超急性拒絶反応は移植直後に生じる拒絶反応であり、レシピエントが有する抗ドナー抗原抗体によってドナー臓器（主に血管内皮）が障害されることによる。T 細胞は通常（静止期）は HLA クラス II 分子を発現しないが、活性化に伴って発現するようになる。NKT（ナチュラルキラー T）細胞は、末梢血リンパ球の 0.1% 程度を占めるが、NK 細胞と T 細胞の両方の性質をもち、特定の T 細胞レセプターを発現し、クラス I 様分子である CD1d を認識する。

問題 22. CD4 陽性、CD8 陽性（ダブルポジティブ）前駆 T 細胞上の T 細胞抗原受容体（TCR）が、胸腺皮質上皮細胞に発現する自己ペプチド-MHC クラス I 複合体に弱く結合した場合、その細胞に生じる変化に関して正しい記述を a～e のうちから一つ選べ。

- a. 負の選択により前駆 T 細胞はアポトーシスを起こして死滅する。
- b. ダブルポジティブ T 細胞へと分化する。
- c. CD8 シングルポジティブ T 細胞へと分化する。
- d. CD4 シングルポジティブ T 細胞へと分化する。
- e. 残されたもう一方の TCR β 鎖遺伝子の再構成が始まる。

正解：c

正解率：22.6%（代表的な誤答：a）

【解説】胸腺皮質上皮に発現する自己ペプチド-MHC クラス I 複合体に弱く結合した場合、前駆 T 細胞は増殖する（正の選択）。設問にある設定の場合、ダブルポジティブ T 細胞は MHC クラス I 複合体を認識しているため、CD8 シングル

ポジティブ T 細胞に分化し、ダブルポジティブ T 細胞や CD4 シングルポジティブ T 細胞にはならない。また、MHC 複合体を認識するのは TCR の α 鎖、 β 鎖の両方の再構成が生じた後の T 細胞である。

問題 25. 胸腺皮質における T 細胞の分化と選択の過程で T 細胞に生じる現象として最も適切なものを a ～ e のうちから一つ選べ。

- a. 免疫グロブリン遺伝子の再編成
- b. 抗原のプロセッシング
- c. TCR の体細胞変異
- d. MHC 拘束性の獲得
- e. T 細胞レパトリーのネガティブセクション

正解：d

正解率：22.4%（代表的な誤答：e）

【解説】T 細胞であるので、免疫グロブリン遺伝子の再編成（B 細胞）や抗原のプロセッシング（抗原提示細胞）は起こらない。また、遺伝子の再編成の過程で、B 細胞レセプター（BCR：膜結合型免疫グロブリン）では体細胞変異が生じるが、TCR では体細胞変異は生じない。T 細胞のネガティブセクションは、胸腺髄質で自己反応性 T 細胞がアポトーシスで死滅する現象である。

問題 27. 臓器移植や組織移植に関して正しい記述の組合せを a ～ e のうちから一つ選べ。

- 1. 腎臓移植では、親族以外の生体ドナーが増えている。
 - 2. 日本臓器移植ネットワークを介さずに死体からの臓器移植を行ってはならない。
 - 3. 組織移植の対象には、心臓弁、血管、皮膚、骨、膵臓組織（膵島）がある。
 - 4. 提供された組織は、膵島を除いて、各種の組織バンクが凍結・保存する。
 - 5. 心臓弁移植では、血液型を一致・適合させる必要がある。
- a 1, 2, 3 b 1, 2, 5 c 1, 4, 5 d 2, 3, 4 e 3, 4, 5

正解：d

正解率：36.5%（代表的な誤答：a）

【解説】生体腎臓移植において、親族以外がドナーとなることは、臓器売買に繋がる懸念があるため許されていない。移植に用いる心臓弁には機械的な人工弁と生体由来の弁があるが、生体由来弁の多くはウシやブタ由来であり、生細胞が残らないように処理されている。また、亡くなったドナー由来の人工弁も用いられることがあるが、その場合も凍結処理によって生細胞は除去されるため、血液型適合を考慮する必要はない。

問題 28. 臓器移植と HLA 型および ABO 血液型との関連について正しい記述の組合せを a ～ e のうちから一つ選べ。

- 1. 心臓移植において、ドナー・レシピエント間の HLA 適合度の重要性が増している。
 - 2. HLA-A, B, DR ゼロミスマッチ例の臓器生着予後は、一般にミスマッチ保有例よりも良好である。
 - 3. 肝移植では、ドナーが HLA ホモ接合体であると移植片対宿主病（GVHD）のリスクが高い。
 - 4. 死体腎移植では、ドナー、レシピエントの ABO 血液型を一致、適合させる必要がある。
 - 5. ABO 血液型不適合とは、ドナーが O 型で、レシピエントが A, B または AB 型の組合せである。
- a 1, 2, 3 b 1, 2, 5 c 1, 4, 5 d 2, 3, 4 e 3, 4, 5

正解：d

正解率：35.3%（代表的な誤答：a）

【解説】心臓移植において、ドナー・レシピエント間の HLA 適合度は生着予後に影響しない。ドナーが O 型で、レシピエントが A, B または AB の組合せは、ABO 血液型適合である。ABO 血液型不適合とは、レシピエントがドナーの血液型に対する抗体を有している場合であり、例えば AB 型ドナーから A 型（抗 B 抗体を保有）、B 型（抗 A 抗体を保有）もしくは O 型（抗 A 抗体、抗 B 抗体をともに保有）のレシピエントへの移植がそれにあたる。

問題 30. 術前高度感作症例への対処法として臨床的有効性が示されていないものを一つ選べ。

- a. 大量免疫グロブリン注入
- b. 抗 CD20 抗体投与
- c. 抗 IL-2 リセプター抗体投与
- d. ミコフェノール酸モフェチル投与
- e. 抗 PD-1 抗体投与

正解：e

正解率：36.5%（代表的な誤答：c）

【解説】術前高度感作例に対して、拒絶反応の抑制を企図した術前処理が行われる。抗 PD-1 抗体は主にがん治療に用いられているが、高度感作例の術前処理として臨床的な有効性があるとのデータは得られていない。その他の術前処置はいずれも有効性が証明されている。

問題 31. 造血幹細胞移植に関して正しい記述を a～e のうちから一つ選べ。

- a. 臍帯血移植と骨髄移植は HLA ミスマッチの許容度は同じである。
- b. 小児白血病の場合は骨髄移植より臍帯血移植を優先する。
- c. HLA ゼロミスマッチ移植では非血縁ドナーと血縁ドナーのどちらも、レシピエントの生存予後は同じである。
- d. 日本骨髄バンクへのドナー登録は 20 歳以上 55 歳以下に限られる。
- e. 日本骨髄バンクを介した 2018 年の造血幹細胞移植は約 1,200 件である。

正解：c, e 【不適切問題：正解が 2 つ存在する】

正解率：c：16.4%，e：29.4%（代表的な誤答：b, d）

【解説】臍帯血幹細胞移植（臍帯血移植）ではハプロタイプミスマッチが許容されるなど、骨髄幹細胞移植（骨髄移植）に比較して HLA ミスマッチの許容度が高い。小児白血病の場合、HLA 適合度が高いドナーの選択を優先するため、骨髄移植が優先される。血清学レベルでの HLA ゼロミスマッチ（HLA-A, B, DR の 3 座対象）移植の検討では、血縁者間移植の方が非血縁者間移植よりも生存予後が良好であるが、最近のアレルレベルでの HLA ゼロミスマッチ（A, B, C, DRB1 の 4 座対象：8/8 マッチともいう）においては、非血縁ドナーからの移植でも血縁ドナーからの移植とはほぼ同程度の生存予後が得られている。日本骨髄バンクへのドナー登録の年齢条件は、18 歳以上 54 歳以下である。

問題 33. HLA と自己免疫疾患との関連に関して正しい記述の組合せを a～e のうちから一つ選べ。

- 1. 強直性脊椎炎と HLA-B*27 との関連には民族差がある。
- 2. ナルコレプシーと DRB1*15:01 との強い関連は東アジア民族に特有である。
- 3. European descendants（ヨーロッパ系民族）では、I 型糖尿病と DRB1*03:01 とが関連する。
- 4. ベーチェット病と B*51:01 の関連はシルクロード沿いの民族に多く観察される。

5. ヨーロッパ系民族では、関節リウマチと *DRB1*04:05* とに最も強い関連が観察される。

a 1, 2 b 1, 3 c 2, 3 d 3, 4 e 4, 5

正解：d

正解率：14.3%（代表的な誤答：a, b, c, e）

【解説】強直性脊椎炎は、どの民族であっても *HLA-B*27* と関連する。ナルコレプシーは、どの民族であっても *DQB1*06:01* との関連を示すが、ヨーロッパ系民族やアジア民族では *DQB1*06:01* が *DRB1*15:01* と連鎖不平衡にあるため、これらの民族では、この連鎖不平衡の反映としてナルコレプシーと *DRB1*15:01* が関連を示す。なお、アフリカ系民族において *DQB1*06:01* と連鎖不平衡にある *DRB1* アレルは *DRB1*15:03* である。ヨーロッパ系民族には *DRB1*04:05* はほとんど存在せず、関節リウマチと関連する *DR4* アレルは *DRB1*04:01* である。

問題 36. 生殖医療に関して最も適切な記述を a～e のうちから一つ選べ。

- a. 2010 年ノーベル賞受賞の Robert Edwards 博士は、ヒトで体外受精を初めて成功させた医師である。
- b. 2015 年における日本での出生児約 80 名あたり 1 名は体外受精児と推定される。
- c. 日本では、ヒトの ES 細胞や iPS 細胞から精子や卵子を作製することは法律で禁じられている。
- d. 習慣性流産の原因の大半は、配偶者間の HLA 完全一致である。
- e. 顕微授精で得られた受精卵には、染色体異常が頻発する。

正解：a

正解率：20.0%（代表的な誤答：c）

【解説】日本での 2015 年における出生児の約 18 名あたり 1 名は体外受精児であると推定されている。日本ではヒトの ES 細胞や iPS 細胞から精子や卵子を作製することは倫理指針（ガイドライン）上可能であるが、これらを用いて作製したヒト胚を胎内に戻す（胎児にする）ことはガイドラインで禁じられている。習慣性流産の原因の大半は微小染色体異常であり、配偶者間の HLA 一致度との関連はない。

問題 38. 人を対象にした臨床研究で遵守すべき項目として最も適切なものを a～e のうちから 1 つ選べ。

- a. 検査後の余剰血液を用いる研究は、認定臨床研究審査委員会に申請しなければならない。
- b. 介入研究を実施する場合には、その概要をあらかじめ公開データベースに登録しなければならない。
- c. 未成年者を対象とした臨床研究は行ってはならない。
- d. 個人を特定できないように、いかなる場合でもデータから個人識別情報を排除しなければならない。
- e. 被験者から、文書による研究内容の説明後に、必ず署名された同意書を得なければならない。

正解：b

正解率：9.4%（代表的な誤答：d, e）

【解説】検査後の余剰血液を用いる研究は、それを実施する機関の倫理審査会に申請することが必要であるが、認定臨床研究審査委員会への申請は不要である。未成年を対象とした研究を実施する場合は、代諾者（親、親権者、後見人等）の承諾を得ることが必要である。また、小児等であっても、本人が分かるように説明して承諾を得ること（インフォームドアセント）が求められる。被験者からの文書による同意があれば、個人識別情報（氏名、生年月日、住所、カルテ番号等個人を特定できる情報）を排除しないで研究することは指針上可能である。原則として、被験者から文書による説明に基づく署名同意（説明同意）を得ることが必要であるが、認知症、著しい精神発達遅滞や未成年（胎児、乳幼児、小児を含む）等のため同意を与える能力がないと判断される場合には、代諾者からの説明同意を得ることが出来る。

問題 43. Mixed lymphocyte reaction (MLR) に関して誤っている記述を a ～ e のうちから一つ選べ。

- a. 一次 MLR で検出されるのは、主に反応細胞と刺激細胞の間の HLA-DR 型の不一致である。
- b. 免疫抑制剤 FK506 は、MLR を抑制する活性を指標としたスクリーニング系を用いて発見された。
- c. One-way (片側) MLR においては、刺激細胞の増殖を止める処理を行なう。
- d. ヒトの一次 MLR における細胞増殖のピークは、培養開始から 3 日目である。
- e. MLR は、T 細胞によるアロ細胞上に発現する HLA- ペプチド複合体の認識を利用した検出系である。

正解：d

正解率：25.0% (代表的な誤答：a, e)

【解説】ヒトの一次 MLR における細胞増殖のピークは、培養開始から 7 日目である。その他の選択肢は正しい。

問題 45. HLA アレルと抗原型との関係に関して誤っている記述を a ～ e のうちから一つ選べ。

- a. A*02:10 の WHO 血清対応型は A210 である
- b. A*02:15N の WHO 血清対応型は A2 である
- c. DR1403 は、associate antigen である
- d. A23 は、A9 の splits antigen である
- e. B15 は、B62, B63, B75, B76, B77 の broad antigen である

正解：b

正解率：36.5% (代表的な誤答：d)

【解説】A*02:15N は、アレル名の最後にヌルアレル (発現しないアレル) であることを示す「N」が付されており、そのため血清対応型はない。その他の選択肢はいずれも正しい。

問題 50. ケース・コントロール解析に関して正しい記述の組合せを a ～ e のうちから一つ選べ。

- 1. 疾患感受性の強さは、オッズ比で示される。
 - 2. 統計学的有意差検定は、t 検定が一般に用いられる。
 - 3. 統計学的有意性の指標である $P=0.5$ は、200 回の検定で 1 回の擬陽性が生じることを示す。
 - 4. P 値が小さいほどより強い関連があると言える。
 - 5. 統計学的有意差検定における補正では、調べた遺伝子座の数を乗じる方法が一般に用いられる。
- a 1, 2 b 2, 3 c 3, 4 d 4, 5 e 1, 5

正解：e

正解率：11.8% (代表的な誤答：a, c, d)

【解説】ケース・コントロール解析 (症例・対照研究) を想定した問題である。個々の検体から得られる数値データのグループ間比較を統計学的に有意差検定するには t 検定が用いられるが、HLA と疾患との関連を解析する場合には、一般的にはカイ自乗検定もしくは Fisher の直接検定が用いられる。P 値が 0.05 とは 20 回に 1 回の偽陽性が生じることを示す。また、P 値が小さいほど関連の有意性が高いと言えるが、関連が強いとは言えない。つまり、関連の強さはオッズ比で示されるが、同じオッズ比であっても、対象検体数が多いほど P 値は小さくなるためである。一般に、症例数と対照数はほぼ同程度 (2 ～ 3 倍の範囲内) であることが望ましい。症例数が限られている場合に、極めて大きな数の対照を用いて解析することで、有意差を得ようとする研究があるが、そのような研究手法は厳に避けるべきである。

Original Article

A haplotype of Toll-like receptor 1 is associated with resistance to Buerger disease in Japanese

Shinya Koizumi¹⁾²⁾, Taeko K. Naruse²⁾, Akinori Kimura²⁾¹⁾Tsukuba Vascular Center²⁾Department of Molecular Pathogenesis, Medical Research Institute, Tokyo Medical and Dental University (TMDU)

Buerger disease (BD) is a vascular disease of unknown etiology characterized by thrombotic occlusion of peripheral arteries. Smoking is a well-known risk factor of BD, but genetic factors may also play an etiological role. Because chronic infection such as oral periodontitis is suggested to be involved in the pathogenesis of BD, polymorphisms in genes responsible for infectious immunity might be associated with BD as genetic factors. In this study, 87 patients and 312 healthy controls were investigated for 26 polymorphisms in the genes for Toll-like receptor (TLR). It was found that single nucleotide polymorphism (SNP) rs5743599 (G>A) in *TLR1* showed a nominal association, where the A allele frequency was increased in the patients (0.200 in the patients vs. 0.133 in the controls, odds ratio (OR)=1.63, 95% confidence interval (95%CI)=1.01–2.62, $p=0.042$). When the GG genotype was taken as a reference, the GA genotype conferred significantly high risk (OR=1.81, 95%CI=1.03–3.17, $p=0.038$). In addition, haplotype analysis of *TLR1* locus showed that the frequency of a haplotype containing the G allele of rs5743599 was significantly decreased in the patients (0.003 in the patients vs. 0.028 in the controls, OR=0.10, 95%CI=0.01–0.99, permutation $p=0.048$), suggesting a *TLR1* haplotype-linked genetic factor in association with BD. These findings implied that the pathogenesis of BD was at least in part controlled by the innate immunity via *TLR10/TLR1* locus.

Key Words: Buerger disease, association, single nucleotide polymorphism, toll-like receptor 1

Introduction

Buerger disease (BD), also known as thromboangiitis obliterans, is a clinical syndrome of relatively rare vascular disease with thrombotic occlusion or unexplained non-atherosclerosis occlusion^{1,2)}. The disease usually develops in male heavy smokers from 40 to 45 years of age³⁾. The prevalence of BD among peripheral arterial diseases ranges from values as low as 0.5 to 5.6% in Western Europe to values as high as 45 to 63% in India, 16 to 66% in Korea and Japan, and 80% among Ashkenazi Jews⁴⁾. In Japan, the prevalence of BD in the general population was estimated to be about 0.00003⁵⁾.

There is a strong association between development of cardiovascular disease including BD and chronic anaerobic periodontal disease infection⁶⁾. In early as 1928, it was re-

ported that periodontal inflammation was observed in 75% of BD cases⁷⁾. Another study demonstrated that periodontal bacteria such as *Treponema denticola* were found in the vascular lesions from most of the BD patients⁸⁾. Because periodontitis is often found in habitual smokers and smoking is a risk factor for BD, these observations suggest the involvement of oral microbial infection in the pathogenesis of BD.

In addition to the environmental risk factors, genetic factors related with immunological function such as *HLA* and *CD14* were associated with BD^{9–13)}, e.g. *HLA-DRB1*15:01*, *HLA-DPB1*05:01*, and –260 C>T in *CD14* were associated with and showed synergistic effects on the susceptibility in Japanese¹³⁾, implying the involvement of both acquired immunity and innate immunity in the development of BD

Received: March 3, 2019, Accepted: September 20, 2019

Corresponding author: Akinori Kimura, M.D., Ph.D., Department of Molecular Pathogenesis, Medical Research Institute, Tokyo Medical and Dental University (TMDU), 1-5-45 Yushima, Bunkyo-ku, Tokyo 113-8510, Japan.

TEL: +81-3-5803-4905, FAX: +81-3-5803-4907, E-mail: akitis@mri.tmd.ac.jp

and/or preceded infection such as periodontitis.

Innate immunity against microbial infection is mediated by Toll-like receptor (TLR). There are 10 different TLRs in humans, from TLR1 to TLR10, and each TLR recognizes specific components of virus or bacteria, such as DNA, RNA, various components of cytoplasmic molecules and outer membranes¹⁴. Although many of TLRs act as a homodimer, TLR2 can form a heterodimer with TLR1 and TLR6. TLR10 also is suggested to function as a co-receptor for TLR2¹⁵. Genes encoding for TLR10, TLR6 and TLR1 are clustered on chromosome 4p14 and polymorphisms in this region have been investigated for association with the susceptibility to autoimmune or inflammatory diseases including allergy¹⁶ and Graves disease¹⁷. In addition, these polymorphisms were also reported to be associated with the risk for various cancers¹⁸ and decreasing lung function in cystic fibrosis¹⁹. Although the molecular mechanisms underlying these associations have not been unraveled, these observations prompted us to investigate the association of polymorphisms in the *TLR* loci with BD. Here we report the association of a *TLR1* haplotype with BD.

Materials and Methods

Subjects

A total of 87 Japanese patients with BD and 312 healthy Japanese controls were the subjects. Diagnosis of BD was based on the Shionoya criteria including smoking history, disease onset before age of 50, occlusive lesions in the infrapopliteal artery, either upper limb involvement or phlebitis migrans, and the absence of risk factors of atherosclerosis except for smoking, while patients with other arteriosclerosis obliterans were excluded. Informed consent was given from each patient before blood sampling, as described previously¹³. Japanese control DNA samples were obtained from the Health Science Research Resources Bank, Japan (http://www.jhsf.or.jp/index_b.html). The research was conducted in accordance to the principles expressed in the Declaration of Helsinki and the study protocol was reviewed and approved by the research ethics committee of Medical Research Institute, Tokyo Medical and Dental University (No. 2011-13 and No. 2013-21).

Genotyping

Tag single nucleotide polymorphisms (SNPs) were selected based on the information in the database of the International HapMap Project (<http://hapmap.ncbi.nlm.nih.gov/>) with an r^2 threshold of 0.8 and minor allele frequency

>0.05 in Japanese (Genome Browser release # 24; Phase 1 & 2-full dataset. Japanese in Tokyo, Japan). Following 26 SNPs were used for genotyping of subjects; rs4833095, rs5743599, rs5743567 and rs5743564 in *TLR1*, rs1898830 in *TLR2*, rs11721827, rs13126816, rs3775296, rs7668666 and rs3775291 in *TLR3*, rs12377632, rs1927907 and rs11536889 in *TLR4*, rs2241097 and rs2241096 in *TLR5*, rs2302267 and rs179012 in *TLR7*, rs3764880, rs4830806 and rs4830808 in *TLR8*, and rs11096955, rs11096956, rs10856838, rs11466645, rs7658893 and rs11725309 in *TLR10*. Although rs3821985 in *TLR6* and rs352140 in *TLR9* were tested, we could not obtain enough data for the analysis, because successful genotyping rate was below 80%.

Genotyping was done by using real time PCR system and the TaqMan SNP Genotyping assay (Applied biosystems). Each PCR reaction mixture consisted of TaqMan Genotyping MasterMix (2×) 2.50 µL, TaqMan Genotyping assay mix (40×) 0.125 µL, DNase-free water 1.375 µL and genome DNA 1.0 µL. PCR reaction was optimized to amplify the desired region in the following condition; 95°C for 5 min, followed by 30 cycles at 95°C for 30 sec, 58°C for 30 sec, 72°C for 30 sec and final extension at 72°C for 5 min. We used 7900 HT Fast Real-Time PCR System for signal detection and data were analyzed by SDS Plate Utility v2.3 (Applied Biosystems®, Foster City, CA, USA). Genotyping data for all the tested SNPs were confirmed by direct sequencing on both strands of PCR products from randomly selected 96 samples consisting of 36 patients and 60 healthy controls.

Statistical analysis

Strength of the association was expressed by odds ratio (OR) and 95% confidence interval (95%CI) calculated from data in two-by-two tables. Allele frequencies and genotype distributions were compared between the patients and controls by using chi-square test. Departure from Hardy-Weinberg equilibrium (HWE) was examined by comparison of observed frequency and expected frequency in a two-by-three table using chi-square test. Estimation of haplotype frequency and haplotype association analysis by the permutation test were performed using with Haploview version 4.2 software (Broad Institute of MIT and Harvard, Cambridge, MA, USA). Permutation test was applied 1000 times to obtain corrected p values.

Results

Association of TLR polymorphisms with BD

A total of 87 patients and 312 controls were genotyped for 26 SNPs in TLR genes, except for *TLR6* and *TLR9*. Genotyping success rate was over 80% in both patients and controls. When the minor allele frequencies (MAF) were compared between the patients and controls, rs2241096 in *TLR5* (MAF in the patients vs. controls 0.364 vs. 0.224, OR=1.97, $p=3.85E-04$, 95%CI=1.35–2.89) and rs5743599 in *TLR1* (0.200 vs. 0.133, OR=1.63, $p=0.042$, 95%CI=1.01–2.62) showed nominal associations, while the other SNPs did not show significant association (Table 1).

We next compared genotype frequencies of rs2241096 and rs5743599 in the subjects and examined departure from HWE (Table 2). It was found that the genotype distribution of rs2241096 in the patients was significantly departed from HWE, suggesting that the association of rs2241096 with BD was a reflection of departure from HWE. The reason for the departure from HWE only in the patients was not clarified, but the difference in the genotype frequencies between the patients and controls were considered to be a false positive result obtained by chance, because the genotyping data by TaqMan assay were confirmed for randomly selected 36 patients and 60 controls by direct sequencing and because it was difficult to consider that the patient population was

Table 1 Association of polymorphisms in TLR genes with Buerger disease

SNP	gene	region	allele		sex	successfully genotyped		MAF		OR	p	95% CI
			major	minor		patients	controls	patients	controls			
rs2241097	TLR5	intron 3	A	C	both	87	305	0.224	0.215	1.06	ns	0.70–1.58
rs2241096	TLR5	intron 1	G	A	both	77	303	0.364	0.224	1.97	3.85E-04	1.35–2.89
rs1898830	TLR2	intron 1	A	G	both	72	250	0.451	0.442	1.04	ns	0.72–1.51
rs11721827	TLR3	intron 1	A	C	both	87	312	0.310	0.272	1.20	ns	0.83–1.73
rs13126816	TLR3	intron 1	G	A	both	85	312	0.100	0.130	0.74	ns	0.43–1.29
rs3775296	TLR3	exon 2	C	A	both	86	305	0.267	0.279	0.94	ns	0.65–1.38
rs7668666	TLR3	intron 3	C	A	both	84	309	0.387	0.377	1.04	ns	0.73–1.48
rs3775291	TLR3	exon 4	C	T	both	78	308	0.244	0.265	0.89	ns	0.60–1.34
rs11096955	TLR10	exon 4	G	T	both	77	271	0.442	0.411	1.13	ns	0.79–1.62
rs11096956	TLR10	exon 4	A	C	both	75	306	0.500	0.459	1.18	ns	0.82–1.68
rs10856838	TLR10	exon 4	A	T	both	70	310	0.157	0.165	0.95	ns	0.57–1.56
rs11466645	TLR10	intron 1	T	A	both	87	310	0.454	0.442	1.05	ns	0.75–1.47
rs7658893	TLR10	intron 1	A	G	both	77	287	0.442	0.444	0.99	ns	0.69–1.42
rs11725309	TLR10	intron 1	C	T	both	70	308	0.471	0.476	0.98	ns	0.68–1.42
rs4833095	TLR1	exon 4	C	T	both	74	308	0.324	0.320	1.02	ns	0.70–1.50
rs5743599	TLR1	intron 3	G	A	both	70	312	0.200	0.133	1.63	0.042	1.01–2.62
rs5743567	TLR1	intron 2	G	A	both	78	291	0.160	0.125	1.33	ns	0.81–2.18
rs5743564	TLR1	intron 2	A	G	both	87	289	0.080	0.081	0.99	ns	0.53–1.84
rs12377632	TLR4	intron 1	C	T	both	85	310	0.371	0.400	0.88	ns	0.62–1.25
rs1927907	TLR4	intron 1	C	T	both	85	309	0.241	0.269	0.87	ns	0.58–1.28
rs11536889	TLR4	exon 3	G	C	both	86	311	0.291	0.252	1.21	ns	0.83–1.77
rs2302267	TLR7	intron 1	T	G	male	84	253	0.107	0.087	0.79	ns	0.36–1.77
					female	3	63	0.000	0.143	0.00	ns	nc
rs179012	TLR7	intron 2	G	A	male	69	241	0.103	0.071	0.66	ns	0.27–1.62
					female	2	63	0.000	0.095	0.00	ns	nc
rs3764880	TLR8	intron 1	G	A	male	68	243	0.324	0.247	0.69	ns	0.38–1.23
					female	2	62	0.000	0.202	0.00	ns	nc
rs4830806	TLR8	intron 1	T	C	male	77	237	0.197	0.194	0.98	ns	0.52–1.86
					female	3	61	0.167	0.205	1.29	ns	0.14–11.53
rs4830808	TLR8	intron 1	T	C	male	71	208	0.282	0.289	1.04	ns	0.57–1.87
					female	3	59	0.333	0.314	0.91	ns	0.16–5.1

Because TLR7 and TLR8 genes are located on the X chromosome, male and female were separately analyzed.

MAF; minor allele frequency, OR; odds ratio, 95%CI; 95% confidence interval, ns; not significant ($p>0.05$), nc; not calculatable

Table 2 Genotype frequencies of rs2241096 and rs5743599 in association with Buerger disease

SNP	genotype	number (frequency)		OR	p	95%CI
		patients	controls			
rs2241096	GG	24 (0.312)	185 (0.611)	1.00		
	GA	50 (0.649)	100 (0.330)	3.85	4.48E-07	2.24–6.64
	AA	3 (0.039)	18 (0.059)	1.28	ns	0.35–4.69
	HWE-p	0.002	0.665			
rs5743599	GG	44 (0.629)	235 (0.753)	1.00		
	GA	24 (0.343)	71 (0.228)	1.81	0.038	1.03–3.17
	AA	2 (0.029)	6 (0.019)	1.78	ns	0.35–9.11
	HWE-p	0.836	0.973			

OR; odds ratio, p; p value obtained by chi-square test, ns; not significant ($p > 0.05$), 95%CI; 95% confidence interval, HWE-p; p value for Hardy-Weinberg equilibrium test

under any condition departing from HWE including natural selection only at rs2241096. On the other hand, association of rs5743599 with BD was significant for GA genotype (genotype frequency in patients vs. controls, 34.3% vs. 22.8%, OR=1.81, $p=0.038$, 95%CI=1.03–3.17), while the association of AA genotype was not statistically significant (2.9% vs 1.9%, OR=1.78, $p=ns$, 95%CI=0.35–9.11), probably due to the small number of subjects with the AA genotype. The association of rs5743599 with BD, however, was not statistically significant, when multiple testing issue was considered.

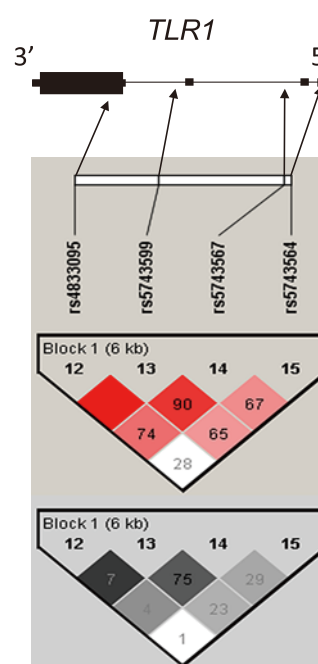
Association of *TLR1* haplotypes with BD

Because only the rs5743599 in *TLR1* showed nominal association with BD, we investigated linkage disequilibria (LD) among the SNPs in the tested population. As shown in Figure 1, SNPs in *TLR1* were more or less in LD spanning from rs4833095 to rs5743567.

We then investigated the association of *TLR1* haplotypes with BD. Frequencies of haplotypes consisting of 4 SNPs, rs4833095, rs5743599, rs5743567 and rs5743564, were estimated by using the Haploview program and the estimated frequencies were compared between the patients and controls, with the statistical evaluation by the permutation test. As shown in Table 3, the TGGG haplotype showed significantly decreased frequency in the patients (0.003 vs. 0.028, OR=0.10, 95%CI=0.01–0.99, permutation $p=0.048$), suggesting a *TLR1* haplotype-linked protection against BD.

Discussion

In this study, we investigated a possible association of *TLR* with BD in a Japanese population. From the genotype distribution data, it was suggested that the A allele of rs5743599 was associated with the susceptibility to BD or

**Figure 1**

Pair-wise LD block structure of polymorphisms in the *TLR1* locus. Structures of *TLR1* is schematically shown in the upper panel. Pair-wise values for D' and r^2 are shown in the middle panel (red color) and lower panel (gray color), respectively. Gradient of color represents extent of LD values with darker color as stronger LD.

that the G allele was associated with the protection against BD. However, because a false positive finding should be taken into account, we need to consider multiple testing issues, and it was found that the statistical significance was not obtained when multiple testing issue was considered. On the other hand, haplotype analysis showed a statistically significant association of the TGGG haplotype containing the G allele of rs5743599 with the protection, while the TGGG haplotype containing the G allele of rs5743599 did

Table 3 Association of TLR1 haplotype and Buerger disease

haplotype	rs4833095	rs5743599	rs5743567	rs5743564	frequency		OR	pp	95%CI
					patients	controls			
CGGA	C	G	G	A	0.502	0.543	0.85	ns	0.61–1.19
TGGA	T	G	G	A	0.303	0.280	1.12	ns	0.78–1.61
CAAA	C	A	A	A	0.083	0.062	1.37	ns	0.74–2.54
CAAG	C	A	A	G	0.065	0.045	1.47	ns	0.73–2.95
TGGG	T	G	G	G	0.003	0.028	0.10	0.048	0.01–0.99
CAGA	C	A	G	A	0.029	0.019	1.59	ns	0.58–4.40

OR; odds ratio, pp; p value obtained by permutation test (n=1,000), 95% CI; 95% confidence interval, ns; not significant (p>0.05)

not show association with the protection (OR=1.12). Because the haplotype association was tested by using permutation test, in which multiple testing issue was taken into account, the association of TGGG haplotype with the protection against or resistance to BD was statistically significant. These data suggested that the rs5743599 might not be primarily associated with BD, but the TGGG haplotype might determine the protection against BD. When we expanded the analysis of LD from *TLR1* to *TLR10* and performed an extended haplotype analysis, no extended haplotype showed any significant association. Therefore, it was speculated that responsible SNP for the association with BD might reside within *TLR10/TLR1* locus.

A phylogenetic study has shown that *TLR10-TLR1-TLR6* loci is closely related among the *TLR* gene family, but identity of predicted amino acid sequences among them is around 50%²⁰. It has been reported from the analysis of diversity in humans that each TLR had been differently adapted in human evolution and the *TLR10-TLR1-TLR6* loci has been a target of natural selection among non-Africans²¹. Ligands for TLR10 has not been identified, but it was speculated that similar ligands could bind to TLR1/2, TLR1/6 and TLR1/10 heterodimers^{14,15}. However, it was reported that TLR10 and TLR1 molecules share the same sensing mechanism but their intracellular signaling system was considerably different from each other¹⁵.

Recent reports have indicated that cardiovascular risk factors are associated with the expression of *TLR* in platelets²². In particular, female showed higher expression of all TLRs than male and *TLR10* was associated with elevated CRP levels of inflammatory biomarker. Since it is known that aggregation of platelets is deeply involved in the pathogenesis of BD, gender difference in the prevalence of BD might be explained by the gender difference in the expression of TLRs.

TLR1 and *TLR10* are common in that they form a heterodimer with *TLR2*, but molecular mechanisms underlying the association of *TLR1* and *TLR10* with BD remains to be deciphered, although there are several possibilities for the association of rs5743599. First, rs5743599 resulted in no amino acid change of TLR1, which is intronic SNP and might not lead to gross protein structural changes. Second, there might be other polymorphisms located further downstream of the rs5743599, which might be primarily associated with BD. Because we did not investigate the 3' region of *TLR1*, further studies are warranted.

There are several limitations in this study. First, number of patient samples was small and the data should be confirmed in a large cohort. Second, the reason for the departure from HWE of rs2241096 only in the patients was not clarified. The most plausible reason for the departure from HWE are genotyping error, sampling bias, natural selection, and admixture of population, these issues should be carefully considered. Although we did not confirm the genotyping data of all the tested subjects for rs2241096 by direct sequencing, data from randomly selected subjects were identical for both TaqMan assay and direct sequencing, implying that the genotyping error only in the patients and not in the controls was unlikely. In addition, any natural selection and population admixture only in the patient population were although unlikely, suggesting that the sampling bias by chance was a plausible reason, but it should be tested in another cohorts. Third, success rates of genotyping were relatively low for several SNPs. We analyzed only the SNPs with the success rate over 80%, but even under this condition genotyping data were not obtained from about 20% of sample for several SNPs including rs5743599 in the patients. Although we have repeatedly genotyped patients by direct sequencing for rs5743599 in the un-typed patients, but failed to obtain genotyping data from 16 patients.

In conclusion, we have investigated polymorphisms in TLR genes and revealed a significant association between the *TLR1* haplotype and BD. This is the first study to demonstrate the *TLR1*-linked genetic factor for BD. Further investigation is needed to replicate the findings in other cohorts to confirm the association and to figure out the disease-associated region and their functional impact in the pathogenesis of BD.

Conflict of interest

The authors declare no conflicting interests.

Acknowledgements

We thank Drs. Toshiaki Nakajima and Ziyong Chen for their contributions in the initial course of this study. This work was supported in part by research grants from the Ministry of Health, Labor and Welfare, Japan and by Grant-in-Aids for scientific research from the Ministry of Education, Culture, Sports, Science, and Technology (MEXT), Japan. This work was also supported by a program of support for women researchers from the Tokyo Medical and Dental University.

Disclosure

All authors have no conflict of interests to be declared.

References

- 1) Joviliano EE, Dellalibera-Joviliano R, Dalio M, *et al.*: Etiopathogenesis, clinical diagnosis and treatment of thromboangiitis obliterans—current practices. *Int J Angiol* 18: 119–125, 2009.
- 2) Dargon PT, Landry GJ: Buerger's disease. *Ann Vasc Surg* 26: 871–880, 2012.
- 3) Olin JW: Thromboangiitis obliterans (Buerger's disease). *N Engl J Med* 343: 864–869, 2000.
- 4) Arkkila PE: Thromboangiitis obliterans (Buerger's disease). *Orphanet J Rare Dis* 1: 14, 2006.
- 5) Hida N, Ohta T: Current status of patients with buerger disease in Japan. *Ann Vasc Dis* 6: 617–623, 2013.
- 6) Suzuki J, Aoyama N, Ogawa M, *et al.*: Periodontitis and cardiovascular diseases. *Expert Opin Ther Targets* 14: 1023–1027, 2010.
- 7) Allen EV, Brown GE: Thromboangiitis obliterans. A clinical study of 200 cases. *Ann Intern Med* 1: 535–549, 1928.
- 8) Iwai T, Inoue Y, Umeda M, *et al.*: Oral bacteria in the occluded arteries of patients with Buerger disease. *J Vasc Surg* 42: 107–115, 2005.
- 9) Papa M, Bass A, Adar R, *et al.*: Autoimmune mechanisms in thromboangiitis obliterans (Buerger's disease): the role of tobacco antigen and the major histocompatibility complex. *Surgery* 111: 527–531, 1992.
- 10) Kimura A, Kobayashi Y, Takahashi M, *et al.*: MICA gene polymorphism in Takayasu's arteritis and Buerger's disease. *Int J Cardiol* 66 Suppl 1: S107–S113, 1998.
- 11) Lee T, Seo JW, Sumpio BE, *et al.*: Immunobiologic analysis of arterial tissue in Buerger's disease. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 25: 451–457, 2003.
- 12) Chen Z, Nakajima T, Inoue Y, *et al.*: A single nucleotide polymorphism in the 3'-untranslated region of MyD88 gene is associated with Buerger disease but not with Takayasu arteritis in Japanese. *J Hum Genet* 56: 545–547, 2011.
- 13) Chen Z, Takahashi M, Naruse T, *et al.*: Synergistic contribution of CD14 and HLA loci in the susceptibility to Buerger disease. *Hum Genet* 122: 367–372, 2007.
- 14) Takeuchi O, Akira S: Pattern recognition receptors and inflammation. *Cell* 140: 805–820, 2010.
- 15) Guan Y, Ranoa DR, Jiang S, *et al.*: Human TLRs 10 and 1 share common mechanisms of innate immune sensing but not signaling. *J Immunol* 184: 5094–5103, 2010.
- 16) Hinds DA, McMahon G, Kiefer AK, *et al.*: A genome-wide association meta-analysis of self-reported allergy identifies shared and allergy-specific susceptibility loci. *Nat Genet* 45: 907–911, 2013.
- 17) Xiao W, Liu Z, Lin J, *et al.*: Polymorphisms in TLR1, TLR6 and TLR10 genes and the risk of Graves' disease. *Autoimmunity* 48: 13–18, 2015.
- 18) Kutikhin AG: Association of polymorphisms in TLR genes and in genes of the Toll-like receptor signaling pathway with cancer risk. *Hum Immunol* 72: 1095–1116, 2011.
- 19) Haerynck F, Mahachie John JM, *et al.*: Genetic variations in toll-like receptor pathway and lung function decline in Cystic fibrosis patients. *Hum Immunol* 74: 1649–1655, 2013.
- 20) Chuang T, Ulevitch RJ: Identification of hTLR10: a novel human Toll-like receptor preferentially expressed in immune cells. *Biochim Biophys Acta* 1518: 157–161, 2001.
- 21) Barreiro LB, Ben-Ali M, *et al.*: Evolutionary dynamics of human Toll-like receptors and their different contributions to host defense. *PLoS Genet* 5: e1000562, 2009.
- 22) Koupenova M, Mick E, Mikhalev E, *et al.*: Sex differences in platelet toll-like receptors and their association with cardiovascular risk factors. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 35(4): 1030–1037, 2015.

Original Articles

Genome structure of MHC Class II β gene from Humboldt penguin (*Spheniscus humboldti*)

Eri Kikkawa¹⁾, Masafumi Tanaka²⁾, Tomi T. Tsuda³⁾, Koichi Murata⁴⁾, Taeko K. Naruse^{5,6)}, Akinori Kimura^{5,7)}

¹⁾Department of Hematology/Oncology, Department of Internal Medicine, Tokai University School of Medicine

²⁾Division of Basic Medical Science and Molecular Medicine, Tokai University School of Medicine

³⁾Tokai University School of Medicine

⁴⁾College of Bioresource Sciences, Nihon University

⁵⁾Medical Research Institute, Tokyo Medical and Dental University (TMDU)

⁶⁾Institute of Tropical Medicine, Nagasaki University

⁷⁾Institute of Research, Tokyo Medical and Dental University (TMDU)

Endangered penguins are in need of the genetic management to estimate the risk for loss of genetic diversity from populations resulting from habitat fragmentation or inbreeding. However, as for genome diversity in penguin species, there are limited reports and it is insufficient to give useful and appropriate information. In the present study, we obtained the full length sequence of the MHC class II gene, which is expected to be a useful genetic marker for biodiversity in conservation genetics. The 4.4 kb genome region containing two novel genes was determined for nucleotide sequences using genomic DNA extracted from Humboldt penguin, by using the inverse PCR method. Homology analysis of MHC class II genes with those from other birds suggested that the novel two genes were alpha and beta genes. In addition, phylogenetic analysis suggested that the beta gene of penguins was clustered with the beta genes from waterfowl. These observations provide basic information on the structure of MHC class II locus to relieve the genetic diversity of penguin species.

Key Words: MHC, class II gene, penguin, genome structure, inverse PCR

Introduction

The extant penguins (order *Sphenisciformes*, family *Spheniscidae*) are classified into six genera consisting of as most as 19 species^{1,2)}, and 18 species are registered in the IUCN (International Union for Conservation of Nature) Red list of endangered species (<https://www.iucnredlist.org/>) as a result of overall rapid population reduction or sustained population declines.

In general, reduction in population size could be caused by the loss of genetic diversity from populations resulting from habitat fragmentation or inbreeding³⁾, and it is believed to be responsible for decreasing the growth rate, fertility and viability of offspring and low environment adapting capability of population by increasing the risk of Inbreeding depression^{4,5)}. Therefore, it is essential to esti-

mate the loss of genetic diversity from populations to carry out a genetic management for conservation of rare species. However, there are few reports on the analysis of genetic diversity in penguins^{6–15)}, and reports on the use of genetic approach for penguin conservation are extremely limited. In this study, we focused on the major histocompatibility complex (MHC) gene locus which contains highly polymorphic DNA markers for estimating the biodiversity in conservation genetics^{16,17)}.

MHC locus mainly composed of genes involved in immune response^{18–21)}. Chicken MHC (B locus), which is the most extensively studied MHC locus among birds, forms a compact structure²¹⁾ and consists of three regions, where the BF and BL regions correspond to class I and class II, respectively, while the BG region, called as class IV, is expressed

Received: July 25, 2019, Accepted: November 5, 2019

Corresponding author: Eri Kikkawa, Department of Hematology/Oncology, Department of Internal Medicine, Tokai University School of Medicine, Isehara 259-1193, Kanagawa

E-mail: kikkwa@tokai-u.jp

only in erythrocytes and there is no equivalent region in mammalian MHC²²). In the study of penguin MHC, class II genes have been mainly analyzed, and the PCR method was established to determine the sequences of class II genes from exon 1 to intron 3. We previously reported that there were many polymorphic or variable sites and a high rate of nonsynonymous substitutions within exon 2, which demonstrated the class II gene as a potential evolutionary and adaptive molecular marker^{6,7}.

However, there are a few unsolved problems. First, our PCR method did not exclude a possibility that penguins have duplicated copies of the class II gene that have yet to be identified. The number of functional MHC class II β genes identified in the birds were from two (*BLB1* and *BLB2*) in chickens²¹) to ten (such as *DAB1*, *DBB1*, and *DCB1*) in quail²⁰), and the number of MHC genes could be different even within the same order (*Galliformes*). Recently, it was reported that class II regions of waterfowls, closely related species to penguins, contained multiple class II genes^{23,24}). These observations support that the penguin MHC class II region may also be a multigene family region. Second, it is not clarified yet whether our PCR method is able to amplify combination of multiple class II alleles from individual subjects, because the class II typing for three species (Humboldt, African, and Galapagos penguins) from the genus *Spheniscus* suggested that more than half of the individuals were homozygous (homozygous rate 52%), in which one allele was frequently identified within the population and all individuals in two different populations (African and Galapagos penguin) shared the same allele⁷). On the other hand, the number of different alleles identified in 40 Humboldt penguins were 24 for the class I gene in spite of that only 10 alleles were found for the class II gene⁹). These observations suggested that the class II diversity was smaller than the class I diversity, but could not exclude a possibility that the presence of unamplified class II alleles or co-amplifying unidentified class II genes with poor polymorphism. It is then necessary to clarify the structure of MHC class II locus from penguins to solve these problems and to utilize the MHC class II genes as a marker for biodiversity by evaluating allele frequencies and diversities within and between groups or individuals.

As a first step to solve the above-mentioned problems, in this paper, we report the genomic structure of a full-length class II β gene and its surrounding region by using a modified inverse PCR (iPCR) method⁹).

Materials and methods

Subjects

Among Humboldt penguins kept in aquariums in Japan, blood DNA extracted from an individual (sample ID 130) was used, which had been obtained to determine the structure of MHC class I gene in our previous study⁹). Total RNA was isolated from a liver sample of a captive Humboldt penguin (sample ID hum1) using the TRIZOL reagent method (TRIzol RNA Isolation Regents, Thermo, Tokyo, Japan) according to manufacturer's instructions.

Determination of partial genomic sequence using iPCR method

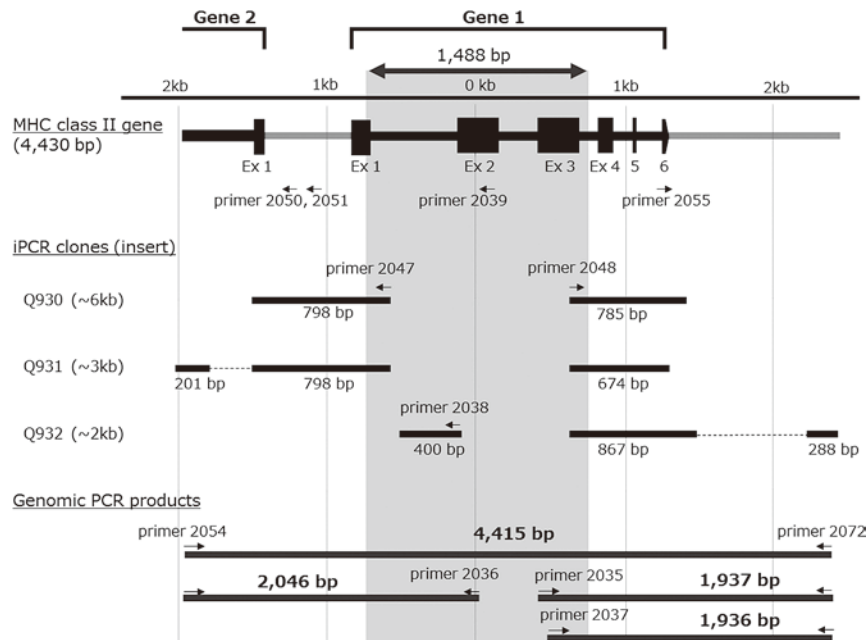
Primers for the iPCR method were designed in regions of exon 1 to intron 3, where nucleotide sequences were well conserved among eight alleles of penguin MHC class II gene⁷) (AB302087–AB302090, AB301947–AB301950) (Table 1). The iPCR method was performed using circular DNA library previously adjusted as a template⁹), with forward primer, CLSII_ex3_2035_F, and reverse primer, CLSII_ex2_2036_R. After being purified by using QIAquick Gel Extraction Kit (QIAGEN Japan, Tokyo, Japan), the iPCR product was subjected to PCR with nested PCR primers (CLSII_ex3_2037_F, CLSII_ex2_2038_R). After modification of deoxyadenine to the 3'terminal of the nested PCR product by using Mighty TA-cloning kit (TaKaRa Bio, Kusatsu, Japan), the product was electrophoresed, extracted from a gel, purified as described above, and cloned into pT7Blue (Merck Millipore Japan, Tokyo, Japan) to transform *Escherichia coli* JM109. Several recombinant clones carrying insert DNAs of more than 2 kb were selected by PCR using vector primers and a primer set on known sequences (CLSII_ex3_2037_F, CLSII_ex2_2039_R). Selected clones showing different digestion patterns by restriction enzyme *Hinf*I (New England Biolabs Japan, Tokyo, Japan) were determined for nucleotide sequences using a BigDye Terminator cycling system (Big Dye Terminator v3.1 Cycle sequencing kit, Thermo, Tokyo, Japan) and an ABI 3730 automated sequence analyzer (Applied Biosystems, CA, USA). Determined sequences were used for the mapping and alignment analysis (Figure 1).

Determination of genome sequence by genomic PCR

We obtained fragment sequences containing unknown sequences by the iPCR method. Primers for genomic PCR were designed on the fragment sequences mapped at the

Table 1 Primer information

Primer name	Location	F/R	Sequence (5'→3')	Purpose
CLSII_ex3_2035_F	exon 3	F	GCGGAGATCGAGGTGAAGTGGTTCAAG	1st PCR primer for iPCR
CLSII_ex2_2036_R	exon 2	R	CGTCTGGCTGTTCCAGTACTTGGCATCAG	1st PCR primer for iPCR
CLSII_ex3_2037_F	exon 3	F	CGGAGATCGAGGTGAAGTGGTTCAAGAAC	2nd PCR primer for iPCR
CLSII_ex2_2038_R	exon 2	R	CGGTGCCGTTGAGGAAATGACACTC	2nd PCR primer for iPCR
CLSII_ex2_2039_R	exon 2	R	CATCACCAGCACCTGGTAGGTCCAGTCT	Colony PCR primer for checking the sequence
CLSII_inG_2050_R	Intergenic	R	CTCGGGGCTCCCTCCTATTG	Sequencing primer
CLSII_inG_2051_R	Intergenic	R	GGCGTCCATCAGTCTGTCT	Sequencing primer
CLSII_ex1_2047_R	exon 1	R	GGTCTGAGCTCACCTGAGGTCTC	Sequencing primer
CLSII_ex3_2048_F	exon 3	F	GACCTACCAGGTGCTGGTGATG	Sequencing primer
CLSII_ex6_2055_F	intron 5, exon 6	F	CACAGGGCTCCTGAACAACTC	Sequencing primer
CLSII_a-in1_2054_F	intron 1 (gene 2)	F	GGCGGTTTCCCTTCTCATCACCTAAG	Primer for genomic PCR
CLSII_ex6_2072_R	Downstream of the gene	R	AGAGCCCAGGGTGCCTCACAG	Primer for genomic PCR
vector_long primer_R	pMD20-T, pSTBlue-1	R	TGTGAGCGGATAACAATTTCACACAGGA	Primer for colony PCR
vector_long primer_F	pMD20-T, pSTBlue-1	F	CAGGGTTTCCAGTCACGACGTTGTA	Primer for colony PCR
DAB_ex1_F	exon 1	F	TGGTCGTGTCCTGGGAGCTG	Primer for RT-PCR
DAB_ex4+5_R	exon 4~5	R	GCCCTTCTTGCGCACGTAGAG	Primer for RT-PCR

**Figure 1** Schematic representation of penguin MHC class II region

Scale is indicated at the top along with length of starting DNA region for iPCR and the exon-intron structure (upper panel). A central gray box indicates the DNA region (1,488 bp) from which the iPCR was started. “iPCR clones” (middle panel) indicates name and length of cloned fragment in the iPCR experiments and the clones were sequenced from sequence primers “2047” and “2048” or “2038”. The length of determined sequences are indicated. Dashed lines denote undetermined sequences by the iPCR method; e.g., Q931 clone was determined for sequences from “2048”, which gave data for 674 bp (from exon 3 to downstream) and 201 bp (3' sequences connected to the 674-bp region). “Genome PCR products” (lower panel) indicate sequencing strategies to determine the genomic MHC class II gene as well as the orientation of determined sequences from sequencing primers (indicated by small arrows). The DNA region covered by PCR products is indicated at the bottom.

most distant position from the known sequence (Table 1). We used PrimeSTAR GXL DNA Polymerase (TaKaRa Bio, Kusatsu, Japan) to obtain long PCR products with high fidelity. Amplified genomic PCR products (Figure 1) were

purified and determined for nucleotide sequences by direct sequencing without cloning steps using sequence primers (Table 1).

Analysis

Genomic information of MHC class II region of stork (*Ciconia boyciana*, LC180358.1) and ibis (*Nipponia nippon*, AB872443) known as waterfowl species was used for prediction of genome structure of penguin MHC genes. Phylogenetic trees were constructed by using the neighbor-joining method with the p-distance model provided by the MEGA5 software package (<http://www.megasoftware.net/>).

RT-PCR Assay

The cDNA was synthesized using a GeneAmp RNA PCR kit (Applied Biosystems)⁷⁾. The primers for the RT-PCR assay were designed in regions of exon 1 and exon 4 or 5 (Table 1). The PCR amplification was performed using PrimeSTAR GXL DNA Polymerase. PCR condition was composed of an initial denaturation step (94°C 20 sec), 30 amplification cycles (denaturation 98°C 10 sec, annealing 62°C 15 sec, elongation 72°C 1 min) and a final elongation step (72°C 5 min). The amplicon was determined for nucleotide sequences using same primers with amplification.

Results

Determination of genome sequence by iPCR and genomic PCR

We determined the nucleotide sequence of the penguin MHC class II genomic gene by using iPCR method and subsequent direct sequencing of PCR products from the genomic DNA of a Humboldt penguin (Figure 1). First, three clones (Q930, Q931, Q932) were obtained by the iPCR method. We partially determined the sequences of iPCR clones Q931 and Q932, and delineated their sequences to previously determined 1,448 bp sequences⁷⁾, which contained exon 1 through exon 3 of the gene 1 (Figure 1). We found that Q931 contained a region 1.2 kb to the left of the 1,448 bp region, corresponding to 1.2 kb upstream from the exon 1 of gene 1, whereas Q932 contained a region 1.7 kb to the right of the 1,448 bp region, corresponding to 1.7 kb downstream from the exon 3 of gene 1. We next designed two primers, 2054 and 2072, in regions of the determined sequences to amplify the genomic MHC class II gene and obtained a PCR product of 4,430 bp (Accession No. LC415431), which included the determined sequences of iPCR clones and a known sequence on the Humboldt penguin MHC class II gene (1,488 bp). In addition, direct sequencing data of the genomic MHC class II gene confirmed that there were 21 variable sites showing heterozygous

states and these polymorphic sites were in good agreement with those found in two alleles, AB301947 and AB301949, previously determined from the same individual⁷⁾.

Commonly conserved amino acid residues on the classical MHC class II beta molecule

Amino acid sequences (178 AA) were deduced from the nucleotide sequences corresponding to exon 1, exon 2, exon 3, exon 4, exon 5, and exon 6 from gene 1. As Brown et al indicated (1993)²⁵⁾, it was found that 14 of the 16 amino acid residues (except positions 62 and 65) were conserved in amino acid sequences of gene 1 (Figure 4), of which five corresponded to glycosylation sites composed of three residues (Asn45, Gly46, Thr47) and cysteine residues involved in the formation of disulfide bond (Cys41 and Cys105). Two amino acid residues, Gln62 and His65, were conserved among avian MHC class II molecules including that of Humboldt penguin, but were different from Glu62 and Arg65 conserved in mammalian MHC class II molecule.

Prediction of genome structure by homology and phylogenetic analysis

The determined penguin sequences were compared with the reported genomic structures of waterfowl MHC class II regions, and it was revealed that there were two MHC class II-like genes, genes 1 and 2, homologous to beta and alpha genes, respectively (Figure 2). The gene 1 was composed of six exons and five introns, while the gene 2 region contained a full length of exon 1 and partial intron 1 sequence.

In addition, analysis of homology showed that the determined penguin sequences had 86% identity with the region containing *DAA* and *DAB* gene, 77% with *DBA* and *DAB* gene of *Ciconia boyciana*, and 86% identity with the region containing *DAA* and *DAB* gene, as well as 70% with *DCA* and *DCB* gene of *Nipponia nippon* (Figure 2). The nucleotide sequences of each exon and intron of Humboldt penguin MHC class II genes were highly homologous to those of waterfowl; for example, the average of nucleotide identity with waterfowl MHC was 93% (82~100%) for exons in the gene 1, and 96% (95~97%) for exon 1 in the gene 2 (Table 2). In a homology analysis between genes including introns, the gene 1 was particularly highly homologous to *DAB* gene, and the gene 2 showed high level of homology with *DAA* gene (Table 2).

We also performed a phylogenetic analysis based on the amino acid sequences predicted from MHC class II alpha and beta genes of the birds and humans. It was shown that the beta gene group clearly branched from the alpha gene

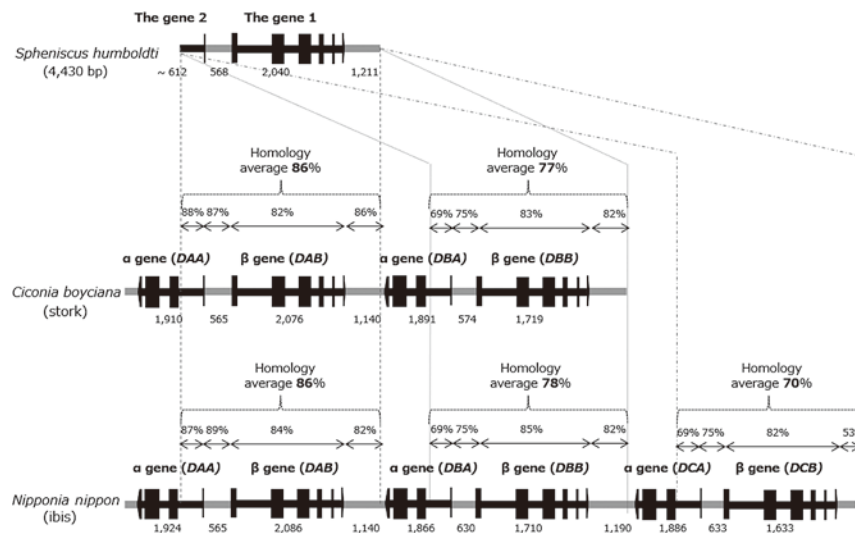


Figure 2 Homology analysis with waterfowl MHC class II region (Overall comparison)

Gene structure and homology rate between a Humboldt penguin and two avian (stork and ibis) are shown. The number below the gene indicates length of nucleotides (bp). Homology analysis with the nucleotide sequence of the stork MHC class II region (LC180358.1) showed homology of 86% with the region containing *DAA* and *DAB* gene, 77% with the region containing *DBA* and *DBB* gene, namely, it showed the highest homology level with the region containing *DAA* and *DAB* gene. In a comparison with ibis MHC (AB872444), homology rate was 86% with the region containing *DAA* and *DAB* gene, 78% with the *DBA* and *DBB* gene region, 70% with the *DCA* and *DCB* gene region, and the highest homology level with the region containing the *DAB* gene, identical to those of stork MHC.

group (Figure 3). In addition, the beta gene group was divided into two subgroups, one subgroup included chicken *BL* gene known as a functional classical MHC-B class II beta gene and the other subgroup included *DMB* gene related to a transport of exogenous antigenic peptides to the functional classical MHC-B class II molecules. The *BL* genes formed a different cluster from the other beta genes, and the gene 1 of the Humboldt penguin was adjacent to the beta gene cluster of waterfowl.

RT-PCR analysis

The newly designed primers DAB_ex1_F and DAB_ex4+5_R (Table 1) were successfully used in the RT-PCR assay to amplify a fragment of the Humboldt penguin DRB-like gene from liver cDNA. Nucleotide sequences of 737 bp RT-PCR product (Accession No.LC415432) were corresponding to exons 1, 2, 3 and 4 sequences of gene 1 predicted from the genomic sequence (Accession No.LC415431).

Discussion

Because the classical MHC class II genes maintain a high level of genetic polymorphism^{26,27}, it is utilized as a tool to estimate biodiversity in various animal species including birds³. Several species which experienced extreme population bottlenecks, and cheetah (*Acinonyx jubatus*)¹⁷, Eurasian Beaver (*Castor fiber*)²⁸, Seychelles warbler

(*Acrocephalus sechellensis*)²⁹, and greater prairie chickens (*Tympanuchus cupido*)³⁰ had actually showed a decrease in MHC diversity. We previously reported that the penguin MHC maintained a high level of polymorphism, which could be a useful genetic marker^{6,7}. However, it is necessary to clarify the genomic structure of the penguin MHC gene region to reliably detect the loss of biodiversity to use it for genetic management of penguins.

In this study, we have clarified the structure of one β gene (gene 1) and part of α gene (gene 2) in the class II region for the first time. The following five points supported that the identified gene 1 is the classical MHC class II beta gene. First, the sequence (LC415431) was identical to the previously determined DRB1-like gene sequences (AB301947, AB301949) with variable sites showing a high rate of non-synonymous substitutions⁷. Second, the gene 1 was transcribed as evidenced from a result of RT-PCR analysis using primers based on determined sequence. Third, the gene 1 showed high homology with the MHC class II beta genes of two other waterfowl species, and the genome structure of gene 1 was almost identical to the genomic structure of waterfowl genes (Figure 2, Table 2). Fourth, in the phylogenetic analysis, the subgroup formed by waterfowl class II beta genes and gene 1 was adjacent to another subgroup containing the known classical class II gene, *BL* gene (Figure. 3).

Table 2 Homology analysis with waterfowl MHC class II gene.

Species	gene name	β gene											Full length	AA
		Exon 1	Intron 1	Exon 2	Intron 2	Exon 3	Intron 3	Exon 4	Intron 4	Exon 5	Intron 5	Exon 6		
Humboldt penguin	gene 1	91	604	270	255	282	112	107	116	24	170	9	2,040	260
<i>Nipponia nippon</i>	<i>DAB</i>	91	660	270	247	282	112	107	112	24	171	9	2,076	260
		91.2%	79.0%	86.1%	83.0%	96.5%	87.5%	95.3%	85.3%	95.8%	90.1%	100%	90.0%	84.6%
	<i>DBB</i>	91	285	270	247	282	112	107	112	24	171	9	1,710	260
		90.1%	52.0%	83.3%	82.6%	96.1%	87.5%	95.3%	85.3%	95.8%	90.1%	100%	87.1%	84.2%
	<i>DCB</i>	91	285	270	247	282	112	107	112	24	84	9	1,623	260
		89.0%	52.0%	84.8%	83.0%	94.0%	87.5%	95.3%	85.3%	95.8%	57.7%	100%	84.0%	81.9%
<i>Ciconia boyciana</i>	<i>DAB</i>	91	626	270	254	282	114	107	131	24	168	9	2,076	260
		92.3%	78.8%	81.9%	83.5%	96.5%	86.8%	95.3%	69.1%	87.5%	88.3%	100%	87.3%	82.3%
	<i>DBB</i>	91	272	270	254	282	111	107	131	24	168	9	1,719	260
		93.4%	52.8%	84.4%	83.5%	92.9%	89.3%	95.3%	69.1%	87.5%	88.3%	100%	85.1%	81.9%

Species	gene name	α gene		
		Intron 1	Exon 1	Full length
Humboldt penguin	gene 2	539	73	612~
<i>Nipponia nippon</i>	<i>DAA</i>	781	73	854
		86.1%	97.2%	91.7%
	<i>DBA</i>	728	73	801
		65.3%	95.9%	80.6%
	<i>DCA</i>	728	73	801
		65.5%	95.9%	80.7%
<i>Ciconia boyciana</i>	<i>DAA</i>	761	73	834
		86.1%	97.3%	91.7%
	<i>DBA</i>	728	73	801
		65.7%	94.5%	80.1%

The nucleotide length (bp) of each exon and intron of the determined sequence was indicated and compared with MHC class II genes from waterfowls. In addition, data showed the homology rate (%) of each exons and introns between Humboldt penguin and waterfowls. Each region of Humboldt penguin showed a high homology with 5 types of beta genes from waterfowls, and in particular, homology with exons showed high value.

Fifth, amino acid residues predicted from the gene 1 indicated the presence of commonly conserved sequences on the classical MHC class II beta molecule. It was considered that Gln62 and His65 were characteristic to avian MHC class II molecule, because these sequences were conserved only in avian MHC class II molecules. From these observations, we concluded that the determined nucleotide sequences in this study were corresponding to the full length classical MHC class II beta gene and its surrounding regions including partial alpha gene sequence.

Previously reported class II genes from two species of waterfowl classified as *Ciconiida* in the Sibley-Ahlquist taxonomy of bird indicated that there were at least two beta genes (*DAB* and *DBB*, LC180358.1) and two alpha genes (*DAA* and *DBA*) in the stork, and three beta genes (*DAB*, *DBB*, *DCB*, AB872444) and three alpha genes (*DAA*, *DBA*,

DCA) in the ibis. In addition, in the stork, it was reported that the number of class II genes differed among the individuals²⁴). In this study, it was revealed that the genome structure of penguin class II region was closely similar to that of two waterfowl MHC class II genes (Figure. 2, Table 2). Although a possibility of multiple class II genes in other penguins could not be excluded, our results showed only one beta-alpha gene cluster in the tested Humboldt penguin subject. In order to clarify whether the penguin MHC class II region is a multigene family region, it is necessary to determine a further extensive region based on the nucleotide sequence obtained in this study (4.4 kb). It is, moreover, possible that the number of class II genes might be varied among species and individuals. In fact, in our previous analysis using the previous PCR method⁷), more than two alleles had been obtained from an individual in other penguin spe-

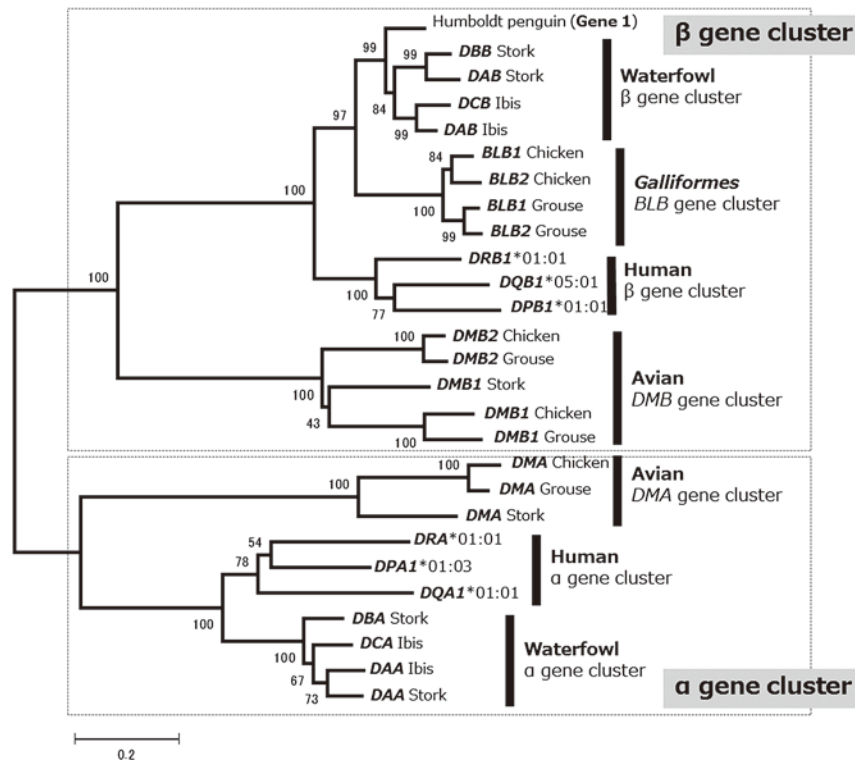


Figure 3 Phylogenetic analysis of MHC class II genes from various species and MHC class II beta gene determined from a Humboldt penguin. Gene tree analysis was performed by the neighbor-joining method and p-distance model by using deduced amino acid sequences covering from exon 1 to exon 6. Number on each branch showed the bootstrap value as a percentage calculated after 5000 replications. The lower left ruler indicates the genetic distance. Amino acid sequences of MHC class II molecules from birds and human were predicted from the sequences retrieved from GenBank as follows: oriental stork (*Ciconia boyciana*, LC180358.1), crested ibis (*Nipponia nippon*, AB872443), chicken (*Gallus gallus*, FJ770459), black grouse (*Lyrurus tetrix*, JQ028669), and human class II alleles from IPD-IMGT/HLA (<https://www.ebi.ac.uk/ipd/imgt/hla/>).

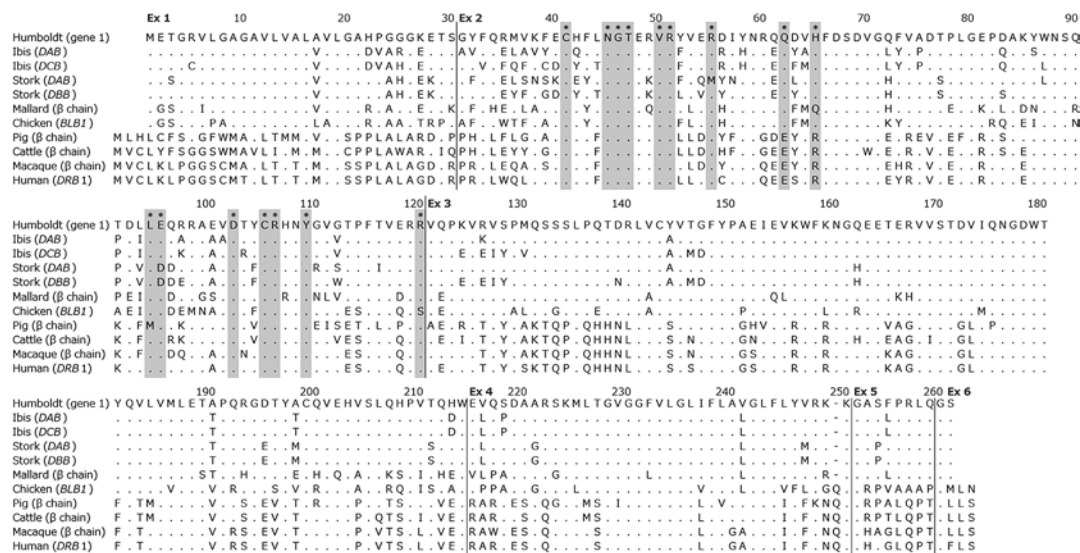


Figure 4 Amino acid sequence comparison of avian and mammal MHC class II beta gene.

Only the differences in amino acid sequences observed for each sequence as compared with those of the gene 1 from Humboldt penguin are indicated. Dashes indicate the identity to the deduced amino acid sequences of the gene 1. Asterisks and gray background indicate amino acid residues commonly conserved among the classical MHC class II beta molecule in mammal²⁵. Amino acid sequences of MHC class II molecule from birds and mammals were predicted from GenBank sequences as follows: oriental stork (*Ciconia boyciana*, LC180358.1), crested ibis (*Nipponia nippon*, AB872443), mallard (*Anas platyrhynchos*, AF390589), chicken (*Gallus gallus*, FJ770459), black grouse (*Lyrurus tetrix*, JQ028669), pig (*Sus scrofa*, AY191776), cattle (*Bos taurus*, Y18308), crab-eating macaque (*Macaca fascicularis*, AF492305), and human (*DRB1*01:01:01*, AB829523).

cies except for *Spheniscus* (our unpublished observations). Therefore, it is required to determine the structure of class II regions from multiple individuals as a future issue.

Moreover, because all individuals previously tested from two populations belonging to *Spheniscus* (African and Galapagos penguin) shared the same allele, it was suggested that the class II gene of *Spheniscus* had a small diversity in MHC class II gene⁷⁾. On the other hand, we confirmed that the MHC class II alpha gene had identical sequences to the MHC class II genes from waterfowls, confirming the poor polymorphisms (Figure 2). In order to formally exclude the possibility that amplification or co-amplification of the other alpha gene would give a bias to allele frequency, the alpha gene must also be determined for the full-length sequence.

The inverse PCR (iPCR) method is a method to determine nucleotide sequences that adjoin known sequences, which is widely used to analyze the structure of unknown gene region. Our improved iPCR method is a simple method by omitting complicated operation from the standard iPCR methods^{31–34)}, and this method can be applied to widely other sequences at a low price, because it does not require any expensive equipments and reagents. From the analysis of nucleotide sequence of MHC class II gene in addition to previously reported for the analysis of MHC class I region⁹⁾, it may be concluded that this method is a useful technique to decide unknown sequence. Focusing on Humboldt penguins with the largest number of breeds in Japan, we may be able to clarify the whole structure of the MHC class II region using this method, and link it to the development of genetic markers of biodiversity for conservation of endangered penguin species.

Acknowledgment

We are grateful to Mr. Michio Fukuda for her cooperation to proceed our research.

Disclosures

Disclosures: none to declare

References

- 1) Boersma PD: Penguins as marine sentinels. *Bioscience* 58: 597–607, 2008.
- 2) Williams TD: *The Penguins*. Oxford University Press, 1995.
- 3) Ujvari B, Belov K: Major Histocompatibility Complex (MHC) markers in conservation biology. *International Journal of Molecular Sciences* 12(8): 5168–5186, 2011. doi:10.3390/ijms12085168.
- 4) Allendorf FW, Hohenlohe PA, Luikart G: Genomics and the future of conservation genetics. *Nature Reviews Genetics* 11: 697–709, 2010.
- 5) Greig JC: Principles of genetic conservation in relation to wildlife management in Southern Africa. *South African Journal of Wildlife Research* 9(3–4): 57–78, 1979.
- 6) Kikkawa EF, Tsuda TT, Naruse TK, et al.: Analysis of the sequence variations in the *Mhc DRB1*-like gene of the endangered Humboldt penguin (*Spheniscus humboldti*). *Immunogenetics* 57(1–2): 99–107, 2005.
- 7) Kikkawa EF, Tsuda TT, Sumiyama D, et al.: Trans-species polymorphism of the *Mhc* class II *DRB*-like gene in banded penguins (genus *Spheniscus*). *Immunogenetics* 61(5): 341–352, 2009.
- 8) Kikkawa EF, Tsuda TT, Hosomiti K, et al.: Molecular evolutionary analysis of seven species of Penguins (Order: Sphenisciformes) in MHC class I gene. *MHC* 22(3): 156–163, 2015.
- 9) Kikkawa E, Tanaka M, Naruse TK, et al.: Diversity of MHC class I alleles in *Spheniscus humboldti*. *Immunogenetics* 69(2): 113–124, 2016. doi:10.1007/s00251-016-0951-9.
- 10) Ritchie PA, Lambert DM: A repeat complex in the mitochondrial control region of Adelle penguins from Antarctica. *Genome* 43(4): 613–618, 2000.
- 11) Tsuda TT, Tsuda M, Naruse T, et al.: Phylogenetic analysis of penguin (*Spheniscidae*) species based on sequence variation in MHC class II genes. *Immunogenetics* 53(8): 712–716, 2001.
- 12) Van Tuinen M, Butvill DB, Kirsch JA, et al.: Convergence and divergence in the evolution of aquatic birds. *Proceedings. Biological Sciences* 268(1474): 1345–1350, 2001.
- 13) Akst EP, Boersma PD, Fleischer RC: A comparison of genetic diversity between the Galapagos Penguin and the Magellanic Penguin. *Conservation Genetics* 3(4): 375–383, 2002.
- 14) Bouzat JL, Walker BG, Boersma PD: Regional genetic structure in the Magellanic penguin (*Spheniscus magellanicus*) suggests metapopulation dynamics. *The Auk* 126(2): 326–334, 2009.
- 15) Boessenkool S, Star B, Seddon PJ, et al.: Temporal genetic samples indicate small effective population size of the endangered yellow-eyed penguin. *Conservation Genetics* 11(2): 539–546, 2010.
- 16) Ejsmond MJ, Radwan J: MHC diversity in bottlenecked populations: a simulation model. *Conservation Genetics* 12(1): 129–137, 2011.
- 17) O'Brien SJ, Roelke ME, Marker L, et al.: Genetic basis for species vulnerability in the cheetah. *Science* 227(4693): 1428–1434, 1985.
- 18) Bodmer JG, Marsh SG, Albert ED, et al.: Nomenclature for factors of the HLA system, 1996. *European Journal of Immunogenetics* 24: 105–151, 1997.

- 19) Bollmer JL, Dunn PO, Freeman-Gallant CR, *et al.*: Social and extra-pair mating in relation to major histocompatibility complex variation in common yellowthroats. *Proceedings. Biological Sciences* 279(1748): 4778–4785, 2012.
- 20) Shiina T, Shimizu S, Hosomichi K, *et al.*: Comparative genomic analysis of two avian (quail and chicken) MHC regions. *The Journal of Immunology* 172(11): 6751–6763, 2004.
- 21) Kaufman J, Milne S, Göbel TW, *et al.*: The chicken B locus is a minimal essential major histocompatibility complex. *Nature* 401(6756): 923–925, 1999.
- 22) Guillemot F, Billault A, Pourquié O, *et al.*: A molecular map of the chicken major histocompatibility complex: the class II beta genes are closely linked to the class I genes and the nucleolar organizer. *The EMBO Journal* 7(9): 2775–2785, 1988.
- 23) Taniguchi Y, Matsumoto K, Matsuda H, *et al.*: Structure and polymorphism of the major histocompatibility complex class II region in the Japanese Crested Ibis, *Nipponia nippon*. *PloS One* 9(9): e108506, 2014.
- 24) Tsuji H, Taniguchi Y, Ishizuka S, *et al.*: Structure and polymorphisms of the major histocompatibility complex in the Oriental stork, *Ciconia boyciana*. *Scientific Reports* 7: 42864, 2017. doi: 10.1038/srep42864.
- 25) Brown JH, Jardetzky TS, Gorga JC, *et al.*: Three-dimensional structure of the human class II histocompatibility antigen HLA-DR1. *Nature* 364: 33–39, 1993.
- 26) Kulski JK, Shiina T, Anzai T, *et al.*: Comparative genomic analysis of the MHC: the evolution of class I duplication blocks, diversity and complexity from shark to man. *Immunological Reviews* 190: 95–122, 2002.
- 27) Marsh SGE, Parham P, Barber LD: *The HLA factsbook*. Academic, San Diego, 2000.
- 28) Babik W, Durka W, Radwan J: Sequence diversity of the MHC DRB gene in the Eurasian beaver (*Castor fiber*). *Molecular Ecology* 14(14): 4249–4257, 2005.
- 29) Hansson B, Richardson DS: Genetic variation in two endangered *Acrocephalus* species compared to a widespread congener: estimates based on functional and random loci. *Animal Conservation* 8: 83–90, 2005.
- 30) Eimes JA, Bollmer JL, Whittingham LA, *et al.*: Rapid loss of MHC class II variation in a bottlenecked population is explained by drift and loss of copy number variation. *Journal of Evolutionary Biology* 24: 1847–1856, 2011.
- 31) Benkel BF, Fong Y: Long range-inverse PCR (LR-IPCR): extending the useful range of inverse PCR. *Genetic Analysis* 13(5): 123–127, 1996.
- 32) Nolan T, Bustin SA: PCR Technology: Current Innovations, Third Edition. In: Cotesman *et al.* (eds.) *Chromosome Walking by inverse PCR*, pp. 299–305, 2013.
- 33) Singh S, Shih SJ, Vaughan AT: Detection of DNA double-strand breaks and chromosome translocations using ligation-mediated PCR and inverse PCR. *Molecular Toxicology Protocols* 1105: 399–415, 2014.
- 34) Trinh Q, Xu W, Shi H, *et al.*: An A-T linker adapter polymerase chain reaction method for chromosome walking without restriction site cloning bias. *Analytical Biochemistry* 425(1): 62–67, 2012.

総 説

ネコ MHC 遺伝子の特徴と獣医療への応用

岡野 雅春^{1,2)}, 森友 忠昭¹⁾, 椎名 隆²⁾¹⁾ 日本大学獣医学部比較免疫学研究室²⁾ 東海大学医学部医学科基礎医学系分子生命科学

ネコは日本で飼育されている主要な伴侶動物であることから、ネコ MHC (Feline Leukocyte Antigen; FLA) 遺伝子と疾患との関連解析は獣医療の進展のために期待されているが、FLA 遺伝子の多型解析は古くから進められているにもかかわらず、その多型情報の詳細は他の動物と比較して極めて少ない。その原因を理解するために、本稿では伴侶動物、実験動物および野生動物としてのネコの特徴、FLA 遺伝子群のゲノム構造、FLA 多型解析の歴史および FLA と関連する可能性のある疾患の特徴について概説した。

キーワード：ネコ、ネコ MHC (FLA)、多型解析、獣医療

I. はじめに

イエネコ (Domestic cat: *Felis catus*) (以降はネコと記載) は、人間の主要な伴侶動物であると共にウイルス性疾患の感染モデルとして古くから汎用されてきた。ネコの主要組織適合性複合体 (Feline leukocyte antigen; FLA) 遺伝子群の多型情報は、疾患との関連解析などに有用な多型マーカーになると期待されている。ネコのゲノム塩基配列に基づく遺伝子マッピングにより FLA クラス I 領域には 12 個の発現可能な FLA クラス I 座が、また FLA クラス II 領域には 10 個の発現可能な FLA クラス II 座がそれぞれ位置するが、それらの多型情報、遺伝子発現情報およびハプロタイプ構造に関する研究報告は乏しい。

本稿では、ネコの伴侶動物や実験動物としての特徴、FLA 遺伝子群のゲノム構造、FLA 多型解析の歴史および FLA と関連する可能性のある疾患について概説する。

II. ヒトと関わりのあるネコ

ネコゲノムのマイクロサテライト多型、ミトコンドリ

A DNA の多様性、並びに考古学的な資料の調査から、ネコは野生ネコ科動物であるリビアヤマネコ (*Felis lybica lybica*) を起源として約 1 万年前に誕生したと報告されている¹⁾。その後、1 世紀にヨーロッパ大陸、8 世紀に日本、16 世紀に北米大陸に拡散したと推測されている²⁾。この章では、ネコと人間との関わりについて伴侶動物、野生動物および実験動物の観点から記載した。

1) 伴侶動物としてのネコ

ネコは伴侶動物として飼育され始めたのちに、人為的な交配によって品種改良や系統維持が行われるようになった。確立された品種の多くが 1900 年代に系統維持が行われはじめたことから、ネコの品種改良過程は歴史が浅く、急速に品種が固定されたと考えられる³⁾。ところが、日本、アメリカ合衆国およびヨーロッパ諸国において、飼育されているネコの 6 割以上は血統管理がなされていない混血個体 (雑種) であることが報告されている⁴⁾。

本邦にて飼育される伴侶動物は、ペットとして人気の高いイヌが長年にわたり飼育頭数の最上位に位置していたのに対してネコは二番手の存在であったが、2017 年

受付日：2019 年 7 月 9 日，受理日：2019 年 11 月 22 日

代表者連絡先：椎名 隆 〒259-1193 神奈川県伊勢原市下糟屋 143 東海大学医学部医学科基礎医学系分子生命科学
TEL: 0463-93-1121 (内線 2586) FAX: 0463-94-8884 E-mail: tshiina@is.icc.u-tokai.ac.jp

に行われた調査によりネコ（950万頭）の飼育頭数はイヌ（890万頭）を逆転し、現在、最も飼育されている伴侶動物となった。また、若齢個体の飼育頭数が多いことから、ネコの増加傾向は今後も続くと考えられている。ヨーロッパ諸国やアメリカ合衆国でも日本と同様にネコはイヌよりも飼育頭数が多い^{5,6)}。よって、ネコ専用のペットフードの開発やネコ専門の動物病院や猫カフェの開業などネコに関連する産業が増大しつつある。また、近年の獣医療における著しい技術発展により、ネコが長寿化したことに伴って、ヒトと類似した腫瘍や自己免疫疾患などの発症例が多数報告されている。さらには、伴侶動物の医療費に対する保険制度が一般化されたことにより、飼い主の経済的負担が軽減された。このような背景から、疾患に対する予防・診断・治療などネコに対する獣医療がより高度なレベルまで求められている。

2) 野生動物としてのネコ

屋内で生活するネコに対して屋外で生活するネコ（外ネコ）も存在する。外ネコには、ヒトとの関わりを持たずに山中などで生活を送る野ネコや寝食のみをヒトに依存する半野良ネコなどに分類される。近年に行われた生息数調査により東京都に56万頭⁷⁾、千葉県に34.1万頭⁸⁾の外ネコが生息すると推定されたことから、日本各地にそれ以上の多くの外ネコが生息と考えられている。外ネコは山間部や都市部を自由に往来することが可能であることから、ネコ同士またはヒトへ感染症を蔓延させる媒介者となりうる。具体的には、ヒトに感染し重篤な症状を示す猫ひっかき病や狂犬病、重症熱性血小板減少症候群並びにトキソプラズマ症はイエネコによる咬傷やその糞に存在する病原体が原因となる。よって、人獣共通感染症の制御の観点からもネコはヒトにとって重要な動物である。

3) 実験動物としてのネコ

これまでにマウスをはじめラット、イヌ、霊長類など種々の哺乳類が実験動物として供されてきた。ネコは脳神経系や腎泌尿器系の研究分野のモデル動物⁹⁾として古くから利用されており、実験用のネコ系統¹⁰⁾も作出されている。感染症の研究分野では、ネコ免疫不全ウイルス感染症（レトロウイルス科レンチウイルス）やネコ白血病ウイルス感染症（レトロウイルス科ガンマレトロウイルス）、ネコ伝染性腹膜炎／ネコ腸コロナウイルス感染症（コロナウイルス科アルファコロナウイルス）を引

き起こすウイルスがヒトに感染するものと類似することから、ウイルス性疾患のモデル動物¹¹⁾としてヒトのウイルス感染症の病態生理の理解に役立っている。

III. FLA 遺伝子群の構造解析や多型解析の歴史

1) FLA 遺伝子の同定

1989年にネコのcDNAライブラリーからFLAクラスI遺伝子のcDNAクローンが単離され、その塩基配列はHLA-A2（ヒト）やH-2K^d（マウス）の塩基配列とそれぞれ81%および73%の類似性を有すること、その推定アミノ酸配列は、 α 1、 α 2および α 3ドメイン、細胞膜貫通領域および細胞内ドメインがヒトやマウスと同様によく保存されていることが報告された¹²⁾。一方、FLAクラスII遺伝子についても1989年にFLA-DR α およびFLA-DR β に相当するcDNAクローンが単離され、FLA-DR β の β 1ドメイン領域はFLA-DR α の α 1ドメイン領域よりもヒト同様に塩基置換率が高いこと、その推定アミノ酸配列には、各ドメイン領域、細胞膜貫通領域および細胞内ドメインがヒトやマウスと同様によく保存されていることが報告された¹³⁾。

2) FLA 遺伝子群の塩基配列決定

1980年代にFLAの機能を明らかにするために非血縁個体間の皮膚移植や血清検査が行われ、血清学的および遺伝的多様性を規定する遺伝子群の存在が示唆された¹⁴⁾。この遺伝子群は、ヒトやマウスのMHC遺伝子のDNA断片をプローブとしたサザンブロット解析により、FLA遺伝子群はネコ染色体（2n=38）の第B2染色体上にマッピングされたこと、多型に富むこと、20個以上のFLAクラスI座や5個以上のFLAクラスII座が、その染色体上に近接して位置することが報告された¹⁵⁾。その後、2008年にFLA遺伝子群（セントロメアを挟む2.98 Mbおよび0.36 Mb）の塩基配列が決定された¹⁶⁾。この領域はテロメア側からセントロメア、クラスI領域、クラスIII領域およびクラスII領域に大別され、19個のFLAクラスI座はクラスI領域に、13個のFLAクラスII座はクラスII領域にそれぞれ位置することが報告された（図）¹⁵⁻¹⁷⁾。

3) ヒト、イヌおよびネコのMHC領域におけるMHC遺伝子の比較

ヒト、イヌおよびネコのMHC領域におけるゲノム構造の比較から、ヒトの発現遺伝子に対するイヌやネコの

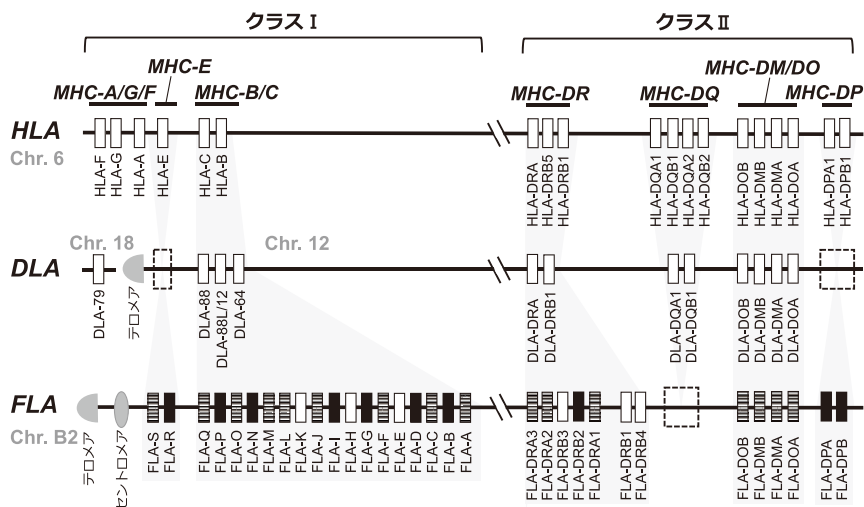


図 HLA, DLA および FLA 遺伝子群における MHC 遺伝子構成の比較

FLA, HLA および DLA 遺伝子群における MHC 遺伝子のおよその位置関係を示す^{16,30)}。白色のボックスは遺伝子発現が確認されている発現遺伝子、横縞のボックスは発現可能な構造を有する遺伝子候補および黒色のボックスは偽遺伝子をそれぞれ示す。MHC-E, MHC-B/C, MHC-DR, MHC-DQ, MHC-DM/DO および MHC-DP の各亜領域における 3 種間の相同ゲノム領域を灰色背景で示し、点線で囲んだ領域は相同ゲノム領域が欠失していることを示す。ヒトは発現遺伝子のみを記載した。なお作図に用いたゲノム塩基配列は、NC_000006.12 (ヒト), CM000012.3 および CM000018.3 (イヌ), EU153401 および EU153402 (ネコ) を参照した。

特徴を各ゲノム亜領域に分けて以下に記した (図)。

- ① MHC-A/G/F 亜領域：ヒトでは *HLA-A*, *HLA-G*, *HLA-F* が位置する。イヌ, ネコともに MHC クラス I 座が認められない。
- ② MHC-E 亜領域：ヒトでは *HLA-E* が位置する。イヌ MHC (Dog Leukocyte Antigen; DLA) クラス I 座は認められないが、ネコでは 2 個の FLA クラス I 座が位置する。
- ③ MHC-B/C 亜領域：ヒトでは *HLA-B* および *HLA-C* が位置する。イヌではわずか 3 個の DLA クラス I 座 (*DLA-88*, *DLA-88L/12* および *DLA-64*) が位置するのに対して、ネコでは 17 個の FLA クラス I 座が位置する。
- ④ MHC-DR 亜領域：HLA 遺伝子群を網羅するレファレンス配列 (NC_000006.12) を使用した場合、ヒトでは *HLA-DRA*, *HLA-DRB1* および *HLA-DRB5* が位置する。イヌでは *DLA-DRA* および *DLA-DRB1* のみが位置するのに対して、ネコでは 3 個の *FLA-DRA* と 4 個の *FLA-DRB* が位置する。
- ⑤ MHC-DQ 亜領域：ヒトでは *HLA-DQA1*, *HLA-DQA2*, *HLA-DQB1* および *HLA-DQB2* が位置する。イヌでは *DLA-DQA1* および *DLA-DQB1* が位置するが、ネコでは MHC-DQ に相当する遺伝子は認められない。
- ⑥ MHC-DM/DO 亜領域：ヒトでは *HLA-DMA*, *HLA-*

DMB, *HLA-DOA* および *HLA-DOB* が位置する。イヌ, ネコともにヒトと同様な遺伝子構成を持つ。

- ⑦ MHC-DP 亜領域：ヒトでは *HLA-DPA1* および *HLA-DPB1* が位置する。イヌでは MHC-DP に相当する遺伝子が認められないがネコでは *FLA-DPA* および *FLA-DPB* が位置するものの、いずれも明らかな偽遺伝子である。

以上のようにイヌとネコは同じ食肉目に属するが MHC 遺伝子構成に顕著な違いが見られる (図)。現在、ミズーリ大学にて “99 Lives Cats Genome Sequencing Initiative” として大規模なネコ科動物のゲノム解読が進められている (<http://felinegenetics.missouri.edu/99lives>)。これは、より詳細なゲノム情報を得ることにより、疾患と関連する表現型と関連する変異を同定することや、ヒトの先端医療と同様に将来的にはオーダーメイド医療をネコにも提供可能にするための獣医学分野の基盤を構築することを目標としたものである。それらの塩基配列情報が公開されれば、99 個体もの数多くの FLA 遺伝子群をハプロタイプごとに比較することが可能となり、遺伝子重複や遺伝子組み換えの痕跡などからこの遺伝子群の形成過程を推測できると考えられている。

4) ゲノム塩基配列に基づく FLA 遺伝子の特徴

19 個の FLA クラス I 座のうち、3 座 (*FLA-E*, *FLA-*

H, *FLA-K*) はヒトやマウスなど既知の MHC クラス I 遺伝子と同様なエキソン構造を有し、且つ多くの臓器や細胞（心筋、腎臓、リンパ節、肺、末梢血単核球、卵巣、空腸、脾臓）で RNA 発現が確認されていることから、それらクラス I 遺伝子は古典的な機能を有する発現遺伝子であると考えられる（表 1）²¹⁾。RNA 発現が確認されている 3 座（*FLA-E*, *FLA-H*, *FLA-K*）に対して、7 座（*FLA-B*, *FLA-D*, *FLA-G*, *FLA-I*, *FLA-N*, *FLA-P*, *FLA-R*）はネコの発現遺伝子である *FLA-E* と比較して、エキソン領域における塩基の挿入や欠失およびスプライスサイトの消失が観察されることから偽遺伝子であると考えられる。残る 9 座は *FLA-E* と類似するエキソン構造を有するが、RNA 発現が認められていないことから遺伝子候補のカテゴリーに分類されている。

一方、13 個の FLA クラス II 座のうち、3 座（*FLA-DRB1*, *FLA-DRB3*, *FLA-DRB4*）は *HLA-DRB1* と同様なエキソン構造を有し、且つ末梢血で RNA 発現が確認されていることから発現遺伝子であると考えられる¹³⁾。これらに対して、3 個（*FLA-DRB2*, *FLA-DPA*, *FLA-DPB*）はいずれも部分的なエキソン領域のみが観察される偽遺伝子

であると考えられる。残る 7 座はそれらの HLA クラス II 遺伝子ホモログと同様なエキソン構造を有するが、RNA 発現が認められていないことから遺伝子候補のカテゴリーに分類される（表 1）。

5) FLA 遺伝子の多型解析

伴侶動物であるイヌや産業動物であるブタやウシ、ウマ、ヤギ、ニワトリなどにおける MHC 多型に関する研究成果は数多く報告され、その MHC 多型情報は IPD-MHC データベース（<https://www.ebi.ac.uk/ipd/mhc/>）に登録されている。しかしながら、ネコにおいては多型解析の報告が少ないことからデータベースが存在しない状況である。これまでの FLA 遺伝子の多型解析に関する報告について以下に概説する（表 2）。

現在までに PCR-SBT 法や PCR-RFLP 法による合計 149 個体の *FLA-DRB* の多型解析が行われ、70 種類の塩基配列が NCBI データベース上にて公開されている¹⁸⁻²⁰⁾。具体的には、1997 年に *FLA-DRB* のエキソン 2 の一部（238 bp）を対象とした PCR-SBT 法が開発され^{13,18)}、4 大陸 8 か国 11 地域から収集したネコ 36 個体から 61 種類の塩基配列が決定された¹³⁾。また、同様の

表 1 FLA クラス I 座およびクラス II 座における塩基配列の特徴や RNA 発現による分類

FLA クラス I 座			FLA クラス II 座		
遺伝座	遺伝子の分類 * <i>FLA-E</i> と比較した (文献 16 参照) 時のエキソン構造	RNA 発現 (文献 21)	遺伝座	遺伝子の分類 *	HLA クラス II 遺伝子ホモログと比較した時のエキソン構造
<i>FLA-A</i>	遺伝子候補	エキソン 1-8	<i>FLA-DRA1</i>	遺伝子候補	エキソン 1-4
<i>FLA-B</i>	偽遺伝子	エキソン 3-7	<i>FLA-DRA2</i>	遺伝子候補	エキソン 1-4
<i>FLA-C</i>	遺伝子候補	エキソン 1-8	<i>FLA-DRA3</i>	遺伝子候補	エキソン 1-4
<i>FLA-D</i>	偽遺伝子	エキソン 7-8	<i>FLA-DRB1</i>	発現遺伝子	エキソン 1-6
<i>FLA-E</i>	発現遺伝子	エキソン 1-8	<i>FLA-DRB2</i>	偽遺伝子	エキソン 2
<i>FLA-F</i>	遺伝子候補	エキソン 1-8	<i>FLA-DRB3</i>	発現遺伝子	エキソン 1-6
<i>FLA-G</i>	偽遺伝子	エキソン 1-7	<i>FLA-DRB4</i>	発現遺伝子	エキソン 1-6
<i>FLA-H</i>	発現遺伝子	エキソン 1-8	<i>FLA-DOA</i>	遺伝子候補	エキソン 1-4
<i>FLA-I</i>	偽遺伝子	エキソン 1	<i>FLA-DOB</i>	遺伝子候補	エキソン 1-4
<i>FLA-J</i>	遺伝子候補	エキソン 1-8	<i>FLA-DMA</i>	遺伝子候補	エキソン 1-4
<i>FLA-K</i>	発現遺伝子	エキソン 1-8	<i>FLA-DMB</i>	遺伝子候補	エキソン 1-5
<i>FLA-L</i>	遺伝子候補	エキソン 1-8	<i>FLA-DPA</i>	偽遺伝子	エキソン 1-5
<i>FLA-M</i>	遺伝子候補	エキソン 1-8	<i>FLA-DPB</i>	偽遺伝子	エキソン 2-3
<i>FLA-N</i>	偽遺伝子	エキソン 1			
<i>FLA-O</i>	遺伝子候補	エキソン 1-8			
<i>FLA-P</i>	偽遺伝子	エキソン 4			
<i>FLA-Q</i>	遺伝子候補	エキソン 1-8			
<i>FLA-R</i>	偽遺伝子	エキソン 4			
<i>FLA-S</i>	遺伝子候補	エキソン 1-5			

* 発現遺伝子、遺伝子候補および偽遺伝子への分類を示す。発現遺伝子は、既知の MHC 遺伝子と同様なエキソン構造を有し、且つ遺伝子発現が確認されている遺伝子、遺伝子候補は発現遺伝子の可能性があるが、遺伝子発現が確認されていない遺伝子、偽遺伝子はエキソン構造に明らかな不備を持つ遺伝子をそれぞれ示す。

表2 過去に行われた FLA 遺伝子の多型解析の概略

標的遺伝子	FLA-DRB 遺伝子	FLA-DRB 遺伝子	FLA クラス I 遺伝子 (<i>FLA-E</i> , <i>FLA-H</i> および <i>FLA-K</i>)
用いた方法	PCR-SBT 法	PCR-RFLP 法	PCR-SBT 法
方法の概略	- エキソン 2 領域の PCR 増幅 - PCR 産物の塩基配列決定	- グループ特異的プライマーを用いたエキソン 2 領域の PCR 増幅 - PCR 産物の制限酵素による断片化 - 電気泳動による解析	- 遺伝座特異的プライマーを用いたエキソン 2～3 領域の PCR 増幅 - PCR 産物の塩基配列決定
使用品種	36 個体の野ネコ 12 個体の雑種 21 個体の純血種 (コラット, バーミーズ)	69 個体の雑種 11 個体の純血種 (ベルシャ, シャム, ヒマヤン, ロシアンブルー, アメリ カンショートヘア, ソマリ)	7 個体の雑種 5 個体の純血種 (トンキニーズ, ヒマヤン, ベルシャ, サバン ナ, シャム)
検出された FLA 多型や FLA 塩基配列	65 種類の <i>FLA-DRB</i> の塩基配列	13 種類の <i>FLA-DRB</i> の塩基配列 8 種類の <i>FLA-DRB</i> サブグループ	33 種類の FLA クラス I 遺伝子の 塩基配列
表現型との関連	表現型に関する記述なし	異なる <i>FLA-DRB</i> サブグループ間の皮膚 移植の場合, 拒絶反応がサブグルー プ内よりも早期に観察されたことを報 告	表現型に関する記述なし
文献番号	13, 18	19, 20	21

解析法を用いて, 英国で飼育されている 33 個体 (12 個体の雑種と 21 個体の純血種) を用いた多型解析が行われ, 個体あたり少なくとも 1 個から 4 個の *FLA-DRB* 遺伝子が発現していることが報告されている¹⁸⁾。一方, PCR-RFLP 法による *FLA-DRB* の多型解析法も開発され, 68 個体を用いた多型解析から 8 種類の *FLA-DRB* サブグループに分類されている^{19,20)}。特に, Kuwahara ら (2001) は, そのサブグループの組み合わせと皮膚移植における生着率との関連解析を行った結果, ドナーとレシピエントが同じサブグループに属する場合は 14 日後に移植片が拒絶されたのに対して, 異なるサブグループ間の移植では, 7 日後に拒絶されたことから, 移植片が拒絶される日数に *FLA-DRB* サブグループ間で異なることを報告している²⁰⁾。

一方, FLA クラス I 座においては, *FLA-E*, *FLA-H* および *FLA-K* のエキソン 2～3 領域の一部 (750 bp) を対象とした遺伝座特異的プライマーを用いた PCR-SBT 法が開発されており, 12 個体を用いた多型解析から, *FLA-E*, *FLA-H* および *FLA-K* に 12 種類, 11 種類および 10 種類のアレルの塩基配列がそれぞれ同定されている²¹⁾。

IV. FLA と関連する可能性のある疾患

前述の III-5) に記載したように FLA 遺伝子の多型解析が複数の研究グループにより行われ, FLA 多型と移植成績との関連性が調べられてきたが, 疾患と関連する

FLA 多型の報告はない。以下に FLA と関連する可能性のある疾患を紹介する。

1) 歯肉口内炎や全身性エリテマトーデス (SLE), 重症筋無力症, 免疫介在性溶血性貧血

歯肉口内炎や全身性エリテマトーデス (SLE), 重症筋無力症, 免疫介在性溶血性貧血は, 免疫の関与が疑われており, 特に歯肉口内炎は細菌やウイルスの感染が発症に関わり, 重症化した場合, 種々のサイトカインや炎症メディエーターが放出されることによりさらなる炎症を誘導し, 歯の結合組織やセメント質, 骨などの破壊や喪失を引き起こす。重症化したネコは, 痛みから採食困難になるため, 飼い猫としての QOL を低下させる恐れがある。さらに, 内科療法による完治は難しいことから, 全身麻酔下の外科的な全臼歯抜歯または全顎抜歯が推奨されている²²⁾。

2) ヒトの 2 型糖尿病と類似するインスリン非依存性糖尿病

イヌでは, インスリン依存性糖尿病と DLA, 特に *DLA-DR* および *DLA-DQ* との関連性が報告されているが, ネコではヒトの 2 型糖尿病と類似するインスリン非依存性糖尿病がインスリン依存性糖尿病よりも多く観察され, エネルギー代謝調整などに関わる 4 型メラノコルチン受容体遺伝子の変異が発症に関連することが既に報告されている²³⁾。ネコでは *HLA-DQA1* および *HLA-DQB1* に相当する FLA 遺伝子が欠損していることから, インスリン依存性糖尿病と関連する FLA 多型の同定は

極めて興味深いと考えられる。

3) レトロウイルス感染症

レトロウイルス感染症としてネコ白血病ウイルス感染症およびネコ免疫不全ウイルス感染症などが挙げられる。それぞれガンマレトロウイルス属に分類されるネコ白血病ウイルス (feline leukemia virus; FeLV), レンチウイルス属に分類されるネコ免疫不全ウイルス (feline immunodeficiency virus; FIV) の感染が原因である²⁴⁾。本国では保存血清を用いた全国的な調査により, 2.9% および 9.6% のネコが FeLV および FIV に対してそれぞれ抗体陽性を示したと報告されている^{24,25)}。FeLV 感染の場合, リンパ腫などのリンパ造血系疾患や免疫不全症および免疫介在性疾患を引き起こし, また FIV 感染の場合, 慢性感染症, 炎症性疾患および猫後天性免疫不全症候群 (猫エイズ) 発症など予後不良の重篤な症状を引き起こす^{24,26)}。これらのレトロウイルス感染症は他の野生ネコ科動物に感染することが確認されており, 生息地での蔓延が危惧されている^{27,28)}。したがって, レトロウイルス感染症に対する効果的なワクチン開発を目指した FIV の抗原ペプチドと FLA クラス I 分子との結合性の有無を観察した結晶構造解析²⁹⁾などの研究が進められている。また, FLA 多型解析法が開発されれば, レトロウイルスの感染, 血中プロウイルス量, 重症化などの表現型と特定の FLA 多型との関連性を明らかにし, それに基づく新たなワクチンや治療薬の開発や抵抗性を持つ個体群への育種選抜などの応用が期待されている。

V. 今後の展望

前述のように 1 個体に数多くの類似性の高い FLA 遺伝子の塩基配列が観察されることから, 数多くの個体の塩基配列を正確に決定するためには, DNA 1 分子ずつの塩基配列を大量並列的に決定することの可能な次世代シーケンサー (NGS) を用いる必要があると考えられる。その方法とは, 対象とする複数の FLA 遺伝子を PCR 法で DNA 増幅した後, NGS によるシーケンシングにより得られるリード配列を *de novo* アセンブリ解析やマッピング解析によりアレルを同定するものである。この方法により, 一度に数十個体分のリードデータを取得できることから, 従来の多型解析法よりも短時間で大規模に FLA 遺伝子の多型解析を行うことが期待される。さらには, FLA 多型情報は, 獣医学領域にお

いて様々な分野へ応用することが可能である。例えば, ネコと近縁である他の野生ネコ科動物の MHC 研究である。現在, 世界中に生息する野生ネコ科動物のうち, ほとんどが絶滅の危機にあるため, 多くの種において保全研究が行われている。生息地における遺伝的多様性の喪失は, 生息数が減少する最大の原因になることから, その遺伝的多様性を評価することは野生動物の保全において極めて重要な課題である。MHC 遺伝子の高度な多型は, 遺伝的多様性を評価する指標となるため, 野生ネコ科動物における MHC 多型解析法の応用が期待される。

おわりに

本稿では, 獣医療からみたネコの特徴, FLA と関連する可能性のある疾患, FLA 遺伝子群の遺伝子構成や多型解析の歴史などを紹介した。著者らは現在, 100 頭規模の FLA 多型解析に取り組んでおり, その特徴を明らかにすることにより, 感染症や自己免疫疾患などの病態の理解や新たな予防・診断・治療法の開発が進展することを期待したい。

引用文献

- 1) Driscoll CA, Menotti-Raymond M, Roca AL, *et al.*: The Near Eastern origin of cat domestication. *Science* 317: 519–523, 2007.
- 2) Driscoll CA, Clutton-Brock J, Kitchener AC, *et al.*: The Taming of the Cat. *Sci Am* 300: 68–75, 2009.
- 3) Menotti-Raymond M, David VA, Pflueger SM, *et al.*: Patterns of molecular genetic variation among cat breeds. *Genomics* 91: 1–11, 2008.
- 4) 一般社団法人ペットフード協会: 猫 飼育・給餌実態と支出. 2018.
- 5) Industry TEPF: European Facts & Figures 2017. 2017.
- 6) Association AVM: U.S. Pet Ownership Statistics. 2018.
- 7) 東京都動物保護管理審議会: 猫の適正飼育推進策について (答申). 1999.
- 8) 千葉県健康福祉部衛生指導課: 地域ねこ活動に関するガイドライン〜地域ねこ活動の道標〜. 2012.
- 9) Tokuriki M, Takeuchi A, Sawazaki H: Idiopathic neurologic diseases in dogs and cats in Japan from the viewpoint of animal models of human disease. *Exp Anim* 30: 233–240, 1981.
- 10) Kuwabara T, Hasegawa D, Ogawa F, *et al.*: A familial spontaneous epileptic feline strain: A novel model of idiopathic/genetic epilepsy. *Epilepsy Res* 92: 85–88, 2010.
- 11) O'Brien SJ, Troyer JL, Roelke M, *et al.*: Plagues and adaptation: Lessons from the Felidae models for SARS and AIDS. *Biol Conserv* 131: 255–267, 2006.

- 12) Yuhki N, Heidecker GF, O'Brien SJ: Characterization of MHC cDNA clones in the domestic cat diversity and evolution of class I genes. *J Immunol* 142: 3676–3682, 1989.
- 13) Yuhki N, O'Brien SJ: Nature and origin of polymorphism in feline MHC class II DRA and DRB genes. *J Immunol* 158: 2822–2833, 1997.
- 14) Winkler C, Schultz A, Cevario S, *et al.*: Genetic characterization of FLA, the cat major histocompatibility complex. *Proc Natl Acad Sci U S A* 86: 943–947, 1989.
- 15) Yuhki N, O'Brien SJ: Molecular characterization and genetic mapping of class I and class II MHC genes of the domestic cat. *Immunogenetics* 27: 414–425, 1988.
- 16) Yuhki N, Mullikin JC, Beck T, *et al.*: Sequences, annotation and single nucleotide polymorphism of the major histocompatibility complex in the domestic cat. *PLoS One* 3: e2674, 2008.
- 17) Beck TW, Menninger J, Voigt G, *et al.*: Comparative feline genomics: A BAC/PAC contig map of the major histocompatibility complex class II region. *Genomics* 71: 282–295, 2001.
- 18) Kennedy LJ, Ryvar R, Gaskell RM, *et al.*: Sequence analysis of MHC DRB alleles in domestic cats from the United Kingdom. *Immunogenetics* 54: 348–352, 2002.
- 19) Kuwahara Y, Kitoh K, Kobayashi R, *et al.*: Genotyping of feline MHC (FLA) class II DRB by PCR-RFLP method using group-specific primers. *J Vet Med Sci* 62: 1283–1289, 2000.
- 20) Kuwahara Y, Kitoh K, Kobayashi R, *et al.*: Effects of genotype matching of feline major histocompatibility complex (FLA) class II DRB on skin-allograft transplantation in cats. *J Vet Med Sci* 63: 1097–1101, 2001.
- 21) Holmes JC, Holmer SG, Ross P, *et al.*: Polymorphisms and tissue expression of the feline leukocyte antigen class I loci FLAI-E, FLAI-H, and FLAI-K. *Immunogenetics* 65: 675–689, 2013.
- 22) Southerden P: Review of feline oral disease: 1. Periodontitis and chronic gingivostomatitis. *Companion animal practice* 32: 2–7, 2010.
- 23) Forcada Y, Holder A, Church DB, *et al.*: A polymorphism in the melanocortin 4 receptor gene (MC4R: c.92C>T) is associated with diabetes mellitus in overweight domestic shorthaired cats. *J Vet Intern Med* 28: 458–464, 2014.
- 24) 明石博臣, 大橋和彦, 小沼 操 他: 動物の感染症〈第三版〉. 3 ed, 近代出版, 2011.
- 25) Maruyama S, Kabeya H, Nakao R, *et al.*: Seroprevalence of *Bartonella henselae*, *Toxoplasma gondii*, FIV and FeLV infections in domestic cats in Japan. *Microbiol Immunol* 47: 147–153, 2003.
- 26) 宮沢孝幸: 5. 動物由来レトロウイルスの受容体. ウイルス 59: 223–242, 2009.
- 27) Olmsted RA, Langley R, Roelke ME, *et al.*: Worldwide prevalence of lentivirus infection in wild feline species: Epidemiologic and phylogenetic aspects. *J Virol* 66: 6008–6018, 1992.
- 28) Nishimura Y, Goto Y, Yoneda K, *et al.*: Interspecies transmission of feline immunodeficiency virus from the domestic cat to the tsushima cat (*Felis bengalensis euphilura*) in the wild. *J Virol* 73: 7916–7921, 1999.
- 29) Liang R, Sun Y, Liu Y, *et al.*: Major histocompatibility complex class I (FLA-E*01801) molecular structure in domestic cats demonstrates species-specific characteristics in presenting viral antigen peptides. *J Virol* 92: e01631-17, 2018.
- 30) Miyamae J, Suzuki S, Katakura F, *et al.*: Identification of novel polymorphisms and two distinct haplotype structures in dog leukocyte antigen class I genes: DLA-88, DLA-12 and DLA-64. *Immunogenetics* 70: 237–255, 2018.

Characteristics of cat MHC genes and application for veterinary medicine field

Masaharu Okano^{1,2)}, Tadaaki Moritomo¹⁾, Takashi Shiina²⁾

¹⁾Laboratory of Comparative Immunology, Department of Veterinary Medicine, Nihon University School of Bioresource Sciences

²⁾Department of Molecular Life Science, Division of Basic Medical Science and Molecular Medicine, Tokai University School of Medicine

Association study of cat MHC (Feline Leukocyte Antigen; FLA) genes with infectious and autoimmune diseases is expected for the development of veterinary medicine, because cats are one of the major companion animals in Japan. However, detailed polymorphism information of the FLA genes is limited in comparison to other animals, although polymorphism analysis in FLA genes has been in progress for a long time. To better understand the causes, we outlined characteristics of cats as companion, experimental and wild animal, a history of genomic analyses of the FLA genomic region and polymorphism analyses, and diseases and infections that may be associated with FLA in this review.

Key Words: Domestic cat, Cat MHC (FLA), Polymorphism analysis, Veterinary medicine

辻 公美先生を偲んで

能勢 義介

47年前の1972年（昭和47年）の春、兵庫県立西宮病院に腎移植センターが開設され、センター長として辻 公美先生が赴任され、その当時私は兵庫県職員で、西宮保健所の臨床検査技師として細菌検査を行っていたが転勤となり、西宮病院の事務長室で、上司となる辻先生と初めてお会いした。第一印象は体が大きく、そして何と声の大きい先生であった。また当時の病院は古い木造で、のしのと足早に歩く先生の足音が印象的でした。その時辻先生から初めてHLA（当時はHL-A）の言葉をお聞きしたが、何のことやらと戸惑うばかりであった。

当時日本ではHLA研究が始まったばかりで、まだHLAクラスI抗原のLA座（現在のA座）とfour座（現在のB座）の2種のみだった。辻先生が西宮病院就任前の慶応大学病院に在籍されていた研究室で、私は、HLA抗血清によるリンパ球細胞毒検査技術を1週間で習得した。そして腎移植センター初年度に、第一例の腎移植が施行されたが、当時はHLA抗血清も乏しく、辻先生の努力により、独自でHLA抗血清を入手作成したタイピングプレートで、HLA検査したのが最初である。当時は日本人のポピュラーな、現在のHLA-A2を検出するのも困難な時代で、辻先生の指導で近隣の産婦人科医から分娩血を採取し、日本人由来のHLA抗血清を作成した。また使用する補体もウサギ10数羽を収集し、腎移植センターで補体価を検定し、独自に補体を作成した時代であった。

辻先生は当初から日本のHLA研究を牽引されたおひとりで、腎移植センター在職中の1972年、アメリカのサンタ・バーバラで開催された日米HLA会議に、日本の主要メンバーとして出席され、その会議でアメリカ研究者から、日本人HLAパネルリンパ球を構築するための、特異性、抗体価の高い貴重なHLA抗血清が腎移植センターに送られてきた。これをマイクロチューブに数十マイクロ分注し、日本の各HLA研究室にお送りし、各研究室で日本人HLAパネルリンパ球を構築し、日本人由来のHLA抗血清が解析され、これを機会に各研究室から日本人特有のHLA新抗原が次々と発見された。当時辻先生から「日本のHLAを世界に追いつき追い越せ」の日本人研究者の心意気「サンタ・バーバラの誓い」の言葉をよく耳にしたが、この時期が日本のHLA研究の夜明けと言っても過言ではない。

また西宮病院での第一の思い出は、辻先生と台湾大学医学部との共同研究で1週間ご一緒させて頂き、私の最初の記念すべき海外旅行となったことである。

1974年、辻先生は東海大学医学部教授として迎えられることになり、私もその翌年、辻先生がセンター長を兼務される東海大学病院血液センターに、辻先生のお骨折りで副技師長補佐として勤務することとなり、辻先生から10年間東海大学病院でご指導を受けた。



1972年 兵庫県立西宮病院腎移植センター開設（テレビで紹介される。右から辻先生、筆者）



1973年 台湾大学医学部へ（伊丹空港にて、左から辻先生、筆者）

東海大学病院開院数年後、辻先生は医学部移植学教室Ⅱの教授に就任され、そして病院の血液センターから新しい移植免疫センターに HLA 部門が移り、新しいセンター長として辻先生が兼務された。当時 HLA は移植分野だけでなく、臨床的に多くの疾患との関係が明らかとなり、国内外から多くの先生方が辻先生のご指導を受けられ、毎朝 1 時間のミーティングが行われた。辻先生は時には叱咤指導となり、我々にとって厳しい時間であったと、今となっては懐かしく思いだされる。

しかし辻先生は厳しい反面、年の暮れに、毎年自宅に我々教室員を招き、先生の苦労話や夢を話された。さらに奥様の豪華な手料理をご馳走になるのが楽しみであった。また個人的には私の第 1 子誕生時、当時の私の借家へ奥様と一緒に祝いに来て下さった。このように教室員に大変気を配られる優しい先生であった。

また私は開院翌年に、辻先生のご厚意で、以前辻先生が留学（1964 年～1967 年）され HLA を学ばれた、アメリカのデューク大学医学部免疫学の Amos 教授の教室にて、研修（1976 年 1 月～4 月）する機会を与えられた。Amos 教授は、1964 年に開催された第 1 回国際 HLA 会議（国際 HLA ワークショップ）の主催者で、世界でも有数な HLA 研究者のおひとりである。デューク大学研究室での目的は、腎臓、骨髄移植時での患者とドナーの有効な組織適合性検査として、また HLA-D 抗原を検出するリンパ球混合培養試験（MLC 検査）の技術習得であった。

そして MLC 研修後、辻教室より日本人から新しい HLA-D 抗原の DEn（Dw19）、DKy（Dw23）の発見、さらに 1981 年に Shaw らの PLT 手法により検出される HLA-DP 抗原の、DPCp63（DPB1 * 0901）を発見した。

1973 年日本人の HLA 研究を発展促進する目的で、第 1 回日本組織適合性研究会が相沢 幹先生の世話人で開催され、辻先生が「腎移植と HL-A 系」の演題で特別講演された。この研究会は日本移植学会と日本輸血学会の後、年 2 回計 36 回開催され、1992 年日本組織適合性学会として昇格し現在に至っている。辻先生は、当初から日本組織適合性研究会世話人、日本組織適合性学会理事としてご活躍、当学会の発展に大きな尽力を果された。

HLA ワークショップは、世界的規模の国際 HLA ワークショップ、アジア・オセアニア HLA ワークショップ、そして日本 HLA ワークショップ、日本 MLC ワークショップが開催され、いずれも辻先生は日本の主要メンバーの世話人として国内外でご活躍され、1974 年第 1 回日本 HLA ワークショップを森 隆先生と主催、また 1979 年第 1 回アジア・オセアニア HLA ワークショップを箱根で主催され、当時私も昼夜を問わず準備、検査、解析等で忙しくお手伝いをさせて頂いた。

さらに辻先生は 1991 年第 11 回国際 HLA ワークショップを、相沢 幹先生、笹月健彦先生らと初めて日本で主催、HLA の発展のために大きな努力と、多大な功績を残された。

個人的には、第 7 回（1977 年）～9 回（1984 年）の国際 HLA ワークショップ、第 1 回（1979 年）～3 回（1986 年）のアジア・オセアニア HLA ワークショップ、第 1 回（1974 年）～11 回（1993 年）の日本 HLA ワークショップ、第 1 回（1976 年）～4 回（1985 年）の日本 MLC ワークショップの HLA 解析に直接関わり、ワークショップ会場に辻先生



1977 年 第 7 回国際 HLA 会議出席：イギリス オックスフォード大学（懇親会場にて、左から筆者、柏木先生、加藤先生、辻先生）



1978 年 第 4 回アメリカ HLA 学会出席；ボストン（ハーバード大学構内にて、左から筆者、辻先生）



1984 年 第 9 回国際 HLA 会議出席：ドイツ（ライン川の船着き場にて、左から猪子先生、安藤先生、日馬先生、辻先生、筆者、助川先生）

と同席させて頂いた。また、1978年のアメリカ HLA 学会にも一緒に、HLA の研究進歩に直接触れたことが何よりも嬉しく、忘れられない思い出となった（寄稿 日本の HLA 研究の歴史と邂逅 能勢義介 日本組織適合性学会誌 9 巻 3 号参照）

さらに辻先生は、HLA と関係する 1984 年第 20 回日本移植学会、1987 年第 10 回日本骨髄移植学会、1988 年第 3 回日本医学生殖免疫学会の学会長を歴任された。さらに異種移植、再生医療の研究へと進まれ 2001 年より 5 年間日本再生医療学会の理事長を務められた。なお東海大学医学部在職中の辻先生のご活躍は、自らの自伝で詳細に述べておられる（My Way 辻公美 東海教育研究所 2012 年参照）

辻先生には西宮病院の 3 年間、東海大学病院の 10 年間直接ご指導を受け、時には身の丈以上の機会を得て、私にとって HLA の業績で過分な小島三郎記念技術賞、大阪市医学会市長賞、さらに医学博士号（溶接工から医学博士へ 能勢義介 文芸社 2005 年参照）など受賞し、ご指導頂いた辻先生は恩師であり大恩人である（HLA 研究者の個人史 HLA との出会い 能勢義介 日本組織適合性学会誌 1 巻 2 号参照）

また 1985 年東海大学病院を離れてからも、辻先生には細やかな心使いで陰ながら応援して頂き、兵庫県赤十字血液センターで HLA の仕事に没頭することが出来た。

今回、辻 公美先生の訃報に触れ、言葉を失いましたが、ご自宅近くの告別式にて、ご冥福と感謝を込めてお見送りをさせて頂いた。

告別式のご挨拶で、ご長男から本当に勉強と研究が大好きで、ノーベル賞を意識した国際人であったこと、そして家族を何よりも大事にする父だったとの紹介が印象的であった。

日本の HLA 研究の初期に辻先生と出会えた幸運と、一緒に HLA の仕事に邁進出来たこと、心より嬉しく感謝しております。

辻 公美先生、たくさんの大きな夢と思い出を頂き、本当に有難う御座いました。

辻 公美先生を偲んで

東海大学医学部基礎医学系分子生命科学

ジェノダイブファーマ株式会社

安藤 麻子

日本組織適合性学会の発足にご尽力され、長年同学会の発展と組織適合性研究に多大な寄与をされました辻 公美先生が2019年7月23日にご逝去されました。ここに慎んで、お悔やみ申し上げます。

辻先生は、1957年東京医科大学を卒業後、ペンシルバニア大学卒後コース、フィラデルフィア総合病院・病理講師を経て、1964年～1967年までアメリカ Duke 大学の D.B. Amos 教授の研究室で、移植と組織適合性についての研究をなさいました。帰国後は、東京医科大学・外科・移植学教室 助手、慶応義塾大学医学部 放射線医学 助手、兵庫県西宮病院・腎臓移植センター長、大阪大学医学部 外科 非常勤講師を経て、1974年に東海大学医学部移植学教室の初代の教授として、赴任されました。帰国後の日本はHLA研究の黎明期であり、特に東海大学では日本におけるHLA研究の推進と後進の指導に専心されました。1974年には、日本初の第1回日本HLAワークショップを森 隆先生と共に主催され、1979年には、第1回アジア・オセアニアHLAワークショップ(AOHWC)の会長として、日本のみならず、アジア・オセアニア圏におけるHLA研究の体制作り大きく貢献されました。さらに、1984年9月には第20回日本移植学会会長を務められ、主題として、移植におけるHLAの功罪、アジア・共産圏の移植学の現状、移植と発癌、を取り上げられるなど、当時としては大変斬新な発想をお持ちであり、HLAと移植について幅広い視野に立った研究の重要性を認識されていたことが伺われます。私は、この第20回日本移植学会の終了後の同年12月から東海大学医学部移植学教室に助手として採用していただき、その後14年間余り、辻先生のご指導の下、同時期に慶応義塾大学医学部から移籍された猪子英俊先生(現・東海大学名誉教授、ジェノダイブファーマ株式会社 代表取締役社長)と共に、HLAの遺伝子解析やDNAタイピングの研究を行ってきました。1980年代は、海外においてもHLAタイピングは血清学的方法とMLRなど細胞学的方法がまだ主流でした。しかし、この時期、欧米では、cDNAクローニングによるHLA遺伝子の構造解析の報告が相次ぎ、HLAタイピング法は、HLA遺伝子群の全貌の解明とそれに基づいたDNAタイピング法への移行が予感されていました。辻先生は、国内でこの状況にいち早く気づかれて、これからのHLA研究はDNAの時代になっていくと考えておられたことは、その先見の明に感服しますと共に、当時HLA遺伝子の構造解析を開始して間もなかった猪子先生と私に東海大学において、HLAのDNA研究の場を与えてくださったことに、深く感謝しております。

辻研究室では、毎週月曜日にミーティングが行われ、各自の先週の仕事状況の報告に対して、辻先生は大きな声で細かい助言や指示により、熱意溢れる厳しい指導をなさっておられたのが印象的でした。1991年には、11th International Histocompatibility Workshop and Conference (IHWC)を相沢 幹先生、笹月武彦先生とともに会長として横浜で主催され、



A



B

写真① 1986年 第3回アジア・オセアニアHLAワークショップ

(A: 左側, B: 右端; 辻先生)

①～③までの写真は、すべて猪子英俊先生(A: 右側)の提供によるものです。



写真② 1974年～1998年 東海大学医学部移植学教室（左端：辻先生）



写真③ 1984年 9th International Histocompatibility Workshop and Conference のドナウ川クルーズ（右から2番目：辻先生）

ワークショップ前のミーティングでは、いつにもまして指導に力を注がれておられました。辻先生は、HLA タイピングを日常検査として行う病院部門の長も兼任されておられましたので、病院職員や大学教員の他、国内外からの研究員を含めると、研究室は常時10名以上のかなりの大所帯でした（写真②）。普段はHLA研究に情熱を燃やされる親分肌の辻先生でしたが、時々この大所帯の全員をご自宅に招かれ、奥様の美味しい手料理とともにご家族全員で温かくおもてなしいただいたこと、野球は阪神タイガースの大ファンで、久々にリーグ優勝した時は、可愛いトラの砂糖菓子が付いた大きなケーキを振る舞われ、皆で楽しくいただいたことなど、今でも大変懐かしく思い出されます。また、研究室の皆へ渡してください、と奥様から言付かったと忘年会の折にちょっと照れくさそうにおっしゃった辻先生から、全員が綺麗なハンカチをいただき、その意外とも思える細やかなお心遣いに驚いたことも多々ありました。

上述したように、先見の明をお持ちだった辻先生は、ブタを用いた異種移植の研究をなさった時期もあり、私が移植や実験動物としての有用性からMHC（SLA）固定ブタを用いた研究を始めたのは、辻先生が1998年に東海大学を退官されてからかなり後のことですが、辻先生の長年のご指導やご縁の深さもあってのことかと改めて感慨にふけています。

退官後15年間位の間、辻先生は、人のために役立ちたいという思いから、人を頼らずに医師としてできることを探され、老健施設や診療所、アメリカ系製薬会社、先端医療関係など様々な場でこれまで経験されたことのない仕事をなさいました。これらの新たな経験は良い勉強になり、楽しい時であったという思いについては、尽きない探求心を持ち続けられたことと共に、傘寿を機に執筆された自伝「My Way」に書かれています。いつも様々なことに興味をお持ちで、世界50か国以上も訪問され、お元気で、不死身のように思えた辻先生が亡くなったと伺ったときは、ご冥福を心からお祈りする気持ちとともに、何か不思議な気持ちもしました。

辻先生、大変お世話になりました。本当にありがとうございました。

John A. Hansen 博士の思い出

笹月 健彦

John A. Hansen 博士は 40 年にわたる血液病患者の骨髄移植治療, HLA マッチングの改善, National Marrow Donor Program (骨髄および血液幹細胞ドナー登録) の確立など, 患者の治療と疾患の克服のために全身全霊を捧げ, 国際的に大きな業績を残し, 2019 年 7 月 31 日膵臓がんのため, ワシントン州 Mercer Island の自宅で 76 歳の人生を閉じられました。ここに深く哀悼の意を表して, 心からご冥福をお祈り致します。

Hansen 博士は 1943 年ミネアポリスにて, 敬虔なルーテル派の牧師を父とし, 心優しい看護師の母のもとに誕生, 1965 年ミネソタ大学 (生物学) を卒業後, スタンフォード大学医学部に入学, 医学博士を取得しました。Hansen 博士はスタンフォード大学の心臓外科で有名な Shamway 教授のもとで心臓移植医を目指しますが, 心臓移植後の拒絶反応を免疫学的に理解したいとの考えから, ロンドンおよびミネソタ大学で免疫学を修業しました。特に人類最初の骨髄移植を実施したミネソタ大学の Robert Good 教授のもとでは, 骨髄移植における拒絶反応と移植片対宿主 (Graft vs Host) 反応に目を見開かされ, 同じ移植免疫学とは言え, 心臓の移植から免疫システムの移植へと大きくスイッチすることになりました。1977 年, 後に骨髄移植でノーベル賞を得ることになる Don Thomas 教授の誘いで Hansen 博士はシアトルの Fred Hutchinson Cancer Institute へ移り, 一生の仕事となる骨髄移植の基礎, 臨床, およびドナー登録事業に力を注ぎ, 再びスタンフォード大学へ戻ることはありませんでした。

Hansen 博士が骨髄移植の世界に身を投じ, HLA マッチングと奮闘することになる前の 1960 年の後半から 1970 年の初頭にかけては, HLA 遺伝子座の数もわからず, HLA の命名法も定まらず, HLA クラス II の存在も知られていない, まさに HLA 研究の黎明期でした。Jean Dausset 教授, Rose Payne 教授, Jon van Rood 教授, Ruggero Ceppellini 教授, Barnard Amos 教授, Paul Terasaki 教授, Walter Bodmer 教授らのパイオニア達が激しい競争と激論を戦わせていた文字通り HLA の第一期黄金時代でありました。HLA 国際ワークショップを開き, 血清, 血球を交換し, 解析結果のデータを



写真 International Symposium on MHC and Immune Response

1983 年 京王プラザホテル東京。

前列左から 2 人目が John Hansen 教授, そこから右へ H. McDevitt, T. Sasazuki, K. Rajewsky, T. Tada, 一人おいて H. Festenstein
後列左から 2 人目大学院生 西村泰治, 4 人目 高橋洋二, 5 人目 D. Charron, 6 人目 A. McMichael, 7 人目 平山謙二

共有するという HLA 研究独特の高いレベルの国際協力研究システムを創り上げました。

一方、マウスの皮膚移植の拒絶反応に最も強い影響を持つものとして発見され、後に MHC (major histocompatibility complex) と呼ばれるようになった H-2 complex が、マウスの免疫応答遺伝子と連鎖しているという Hugh McDavitt 教授や Baruj Benacerraf 教授の発見が、ヒトの MHC である HLA に新しい光を当てることとなり、ヒトの免疫遺伝学の勃興期を迎えることとなりました。Hansen 博士と新しく知己を得たのはこの HLA 国際ワークショップにおいてでした。私は免疫応答遺伝子の可能性としての HLA の解明のために、1973 年からのスタンフォード大学ポスドク時代の 1975 年に初めてデンマークのオーフスで開かれた国際 HLA ワークショップに参加しました。Hansen 博士は移植抗原、特に骨髄移植における GvHD 克服のために HLA の解明を目指して 1980 年のオックスフォードのワークショップから参加し共に、多数の HLA パイオニアや ambitious な new comer 達と激論を戦わせながら、そのおかげで彼らをも含め一生の友情を結ぶことになりました。

骨髄移植に関するノーベル賞受賞を誇るシアトルのグループに対し、私共日本チームは、世界に先んじて急性 GvH 病の回避と生存率には HLA クラス I の遺伝子レベルでのマッチングが最重要であることを、New England Journal of Medicine に発表致しました。発表当日、ニューヨークタイムズ誌に大きく報道され、米国の患者やその家族から Fax が届くなど社会的に大きな反響を呼びました。Hansen 博士は直ちにグループ内の Effie Petersdorf 博士をシアトルから九州大学に派遣し、この研究の生データ、統計学的解析法など詳細を九州大学の数学統計学者も含めて議論しました。彼らは全てを理解してこの新しい発見とその重要性を自分達のことのようになり、喜んでくれました。未知の生命現象に対する彼らのあくなき競争と探求心、そして真実を知った時の深い喜びを共有することが出来、私共にとっても大きな喜びでした。

Hansen 博士は、白血病患者を救うために出発した骨髄移植において、HLA という数千個にも達する対立遺伝子が、GvH 反応バリアーとして、患者の前に立ちはだかるという戦いに敢然と挑戦してきました。そしてその Hansen 博士その人が、膀胱癌という現代医学が直面する超難敵の診断を受けた時、これにどう対峙しようとしているのか、心を痛める日々が続きました。

かつて、Hansen 博士の最初の奥様 Mary Ann 夫人に、脳腫瘍が見つかった時の Hansen 博士の嘆き、そして全てを投げ打って力になるという強い熱情と強力な意志に私は心を打たれました。たまたまその状況を知らされず、博士の自宅に滞在するよう招かれていたため訪ねて行った私は、Mary Ann と John 夫妻のいつもと変わらぬ自然な落ち着きといたわりの中で、二人が放射する生命ある者に対する深い愛情に私までもが包まれ、静かに語り合いながら過ごした日々を決して忘れることはありません。

敬虔なクリスチャンの家庭に育った Hansen 博士が、その後得られた優しく明るい Suzanne 夫人に見守られながら、潮を見渡す Mercer Island の自宅で最期の時を穏やかに迎えられたと伺い心静まる思いでした。そして 40 年に及ぶ夥しい友情と、ひたすら共に奮闘した若く明るい日々を懐かしく思い起しています。

John A. Hansen 先生のご逝去を悼む

愛知医科大学客員教授
中部さい帯血バンク理事長
森島 泰雄

John A. Hansen 先生がすい臓がんのため 2019 年 7 月 31 日シアトルの自宅で息を引き取られた。享年 76 才であった。ハンセン先生は第 13 回国際組織適合性ワークショップを会長としてカナダ ビクトリアと米国シアトルで開催されるなど組織適合性分野で大きな足跡を残され、第 13 回から造血細胞移植部会も本格的に始まり現在も続いている。われわれ骨髄移植を行なってきた者にとっては特別に親しみにある先生で、多くの貴重な教えをくださった。

ハンセン先生は 1977 年骨髄移植の黎明期にフレッドハッチンソン癌研究センタ (FECRC) に組織適合性研究室の長として招聘され、骨髄移植の臨床と組織適合性に基づく臨床研究で世界をリードされた。80 年代には世界最初の白血病の非血縁者間骨髄移植を行い、患者の父親のグレイブス氏とともにシアトルで地域の骨髄バンクを立ち上げ、全米の骨髄バンク (National Marrow Donor Program: NMDP) の先駆けとなり、1988 年から 2004 年まで NMDP の理事長を務められた。日本の骨髄バンクの設立にも力添えをいただき、1989 年には十字孟夫先生の招請によりグレイブス氏とともに骨髄バンクの重要性につき全国各地を講演していただいた。また、たびたび日本を訪れ、移植医と交流し、さらに FHCRC で多く移植医が留学生として学ぶ懸け橋となっていた。

私が彼に最初にお目にかかったのは 1981 年フロリダで開催された ASHI 総会で、私の発表に対し真摯に討議いただいたことが印象的で、これ以降私は数年に 1 度 FHCRC を訪れ、彼の配慮でその時々最新の骨髄移植法や HLA を広く学ぶ機会を得ることができ幸いであった。

このようにハンセン先生は骨髄移植の臨床・研究の世界でおおきな足跡を残され、その活動・精神は彼の下で学んだ多数の研究者・移植医 (FHCRC の Prof. Paul Martin, Prof. Effie W. Petersdorf ら) に脈々と受け継がれています。

心からご冥福をお祈りいたします。

<https://www.fredhutch.org/en/news/center-news/2019/08/john-hansen-obituary.html>

(FHCRC ホームページから)

日本骨髄バンクの恩人ジョン・ハンセン—贈られたバックルの謎—

公益財団法人 HLA 研究所, HLA Foundation Laboratory, 顧問
佐治 博夫

2019 年 7 月, アメリカの友人からジョン・ハンセンの訃報が届いた。わたしより 8 歳若い尊敬する友の死であった。彼はキャリアをティッシュタイパーとして始めた。上司のドン・トーマスが造血幹細胞移植に HLA 適合性を取り入れて成功し, HLA タイピングを重視したからである。以下, 敬称を略す。

ジョン・ハンセンとの付き合いは時間的には短い, 密度は濃かった。ASHI では必ず会って近況を報告したし, HLA ワークショップでは毎回のように数時間は議論した。シアトルへ行ったときは留守がちではあったが, いれば食事を一緒にしたり, 自宅へ招いてくれた。学界では要人であったのに, 一般人で年上の Saji を対等に扱ってくれた。「SAJ」(むかしの国際 HLA ワークショップのラボ略号) のデータやコンセプトを重んじてくれたのだろう。1980 年代に日本骨髄バンク設立運動を始めてからは親身になってくれた。彼の経歴や業績は他の著者が書くだろうし, Web を検索すればわかる。ここでは個人的なエピソードを述べる。

NMDP 創設まで

コロラド州で獣医をしながら牧場を経営するロバート・グレイヴィスの娘, ローラが, フレッド・ハッチンソン癌センターで白血病と診断された。1970 年代の終わりごろである。主治医のドン・トーマスは, ローラに骨髄移植を勧めた。ジョン・ハンセンはグレイヴィス一家の HLA を検査したが, 適合者はいなかった。他の親族にも適合者はいなかった。が, 奇跡に近いことが起こった。ハンセン・ラボで働いていた女性検査技師の HLA がローラと適合することが, 偶然に分かったのだ。ジョン・ハンセンがデータを整理しているときに, たまたま気づいたという。(当時の HLA ラボでは HLA パネルセルが必須で, スタッフの HLA データを登録して保管していた。HLA 検査済のスタッフを Walking Panel と呼んでいた)。

HLA が適合しているとはいえ, 非血縁間移植の成功例はなかった。ドン・トーマスは迷った。最初は移植に反対の立場を取ったという。すでに Evidence Based Medicine (EBM) の思想があった。とハンセンは述懐していた。

父親のロバート・グレイヴィスは, ローラのために移植をしてくれるように強く要望した。ジョン・ハンセンも移植を行うべきと主張した。自信があったと後に彼は言う。女性検査技師も骨髄の提供を申し出た。

移植は成功した。最初の非血縁者間移植の成功例である。一年後に白血病が再発して, ローラは亡くなった。だが, Evidence Making Medicine (EMM) が始まったのである。万事に慎重なジョン・ハンセンの勇気を讃えたい。

ロバート・グレイヴィスはローラが骨髄移植を受けられた感謝の気持ちから, ある事業に乗り出した。ローラ・グレイヴィス骨髄移植財団の設立である。米国で最初の骨髄バンクとなる。それを皮切りに, 骨髄バンクとして機能する組織が各地に設立されるようになった。セント・ポール赤十字血液センター(ミネソタ), ザ・セントラル血液センター(ピッツバーグ), 南西ウィスコンシン血液センター(ミルウォーキー), アイオワ大学などである。「地方骨髄バンク」を統括するかたちで, 1987 年に全米骨髄バンク(NMDP)が発足した。初代理事長はロバート・グレイヴィスが務めた。

ジョン・ハンセンは NMDP スタッフの教育訓練に力を入れた。2 人目の夫人スーザンは知的で美しく熱心な骨髄バンクのティーチング・ナースであった。新婚時代に自宅や来日の時に会ったことがある。来日のときは妊娠中で「新婚旅行を兼ねているんだ」とウインクしていた。骨髄バンクは彼に若くて美しい妻と可憐な子を与えた。

JMDP の創設まで

骨髄バンクの設立に必要な資料をジョン・ハンセンは惜しみなく送ってくれた。亡き妻・弓子は必要に応じて翻訳して, 設立運動の参考手引書を作った。

骨髄バンク設立運動が熟してきたころ, 十字猛夫らは「骨髄バンク日本縦断キャンペーン」を計画した。各地で骨髄

バンク講演会をするのである。ちょうどホセ・カレーラス（白血病から骨髓移植により奇跡的に現役復帰を成し遂げた人気テノール歌手）が来日公演するときに狙った。偶然に時期があっただけだという説もある。

講師にジョン・ハンセンを頼んだら、ボブも一緒に行こうかと提案があった。NMDP 初代理事長のロバート（ボブ）・グレイヴィスである。付き添いは「佐治さんやってよ」と十字猛夫の命令でやることにした。血液センターの一職員が10日余も休暇を取って外人のお世話をすることなど、十字猛夫にとっては何でもないことなのだ。とその時にはすでに分かっていた。赤十字も当時は鷹揚であった。

東京のホテルで落ち合って、東京大会は難なく済ませて、ホセ・カレーラスにも会わせて（旧知だそうで）、ホテルで食事をした。酒を拒絶するのに驚いて聞くと「ボブは呑み助で飲みだすと止まらない、迷惑かけるから日本滞在中は二人とも禁酒を誓った」という。

新幹線で名古屋へ向かった。グリーン車の4席を3人で占領して、会話を楽しもうとしたが、ボブは約2時間車窓を見たまま無言である。「日本はすごい」とぼつりと言う。「なにが？」と問うと「山地にも家があるし、水田が途切れなくあるし、人家が見えなくなる時がほとんどない」と感心している。コロラドのボブにとっては、東海道ベルト地帯は驚異なのであった。つられてジョン・ハンセンも感嘆頻り、結局、会話がないう。内緒で買っておいたサイトリ角のポケット瓶を2本出して、禁酒中の二人を誘惑する。「車内限定」を条件に飲むことになり。会話は弾んだ。ボブはそれでも車窓から目を外さなかった。

名古屋ではキャッスルホテルに投宿し、講演会は人気上々に済ませたが、内容は覚えていない。観光は散歩程度に済ませ、翌日大阪へ発った。

名古屋～京都間は人家が絶えず、京都～大阪間は街並みが続く。ボブは「これが Japan か」とつぶやいた。新幹線新大阪駅の改札出口で、ジョン・ハンセンは驚いた。フレッド・ハッチの同僚と遭遇したのである。たまたま来日して大阪市内の大学へ赴く途中の同僚であった。世界は狭い、なんという運命かとジョン・ハンセンは感動した「Saji のおかげだ」と、意味不明の言葉を記憶している。

大阪のシンポジウムは和やかに終わった。今までの3会場には日本の錚々たる移植医やボランティアが来てくれたが、名前を書かずに置く。書ききれないし、記憶が定かでなく、書き落としは失礼になると、あえて削除させていただいた。患者家族の参加者も目立った。それを紹介するたびに、ジョンとボブは目頭を押さえた。

それから間もなく、1992年12月、日本骨髓バンク（JMDP）が設立された。

哲学の道を歩く

京都へ行きたいというので、翌日の午後、予定外の無計画な京都散策をした。京都御苑と竜安寺石庭で2時間を過ごした。数年後ジョンの若き同僚エフィ・ピータースドルフが京都へ来たとき、竜安寺の庵で昼食をした。ジョン・ハンセンの京都旅行の話をしたら興味深く聴いていた。ジョン・ハンセンはこの無計画な行動をいたく気に入ってくれた。あと希望を訊いたら「歩きたい」という。銀閣寺へ行って、寺院には入らず、暮れかかる哲学の道を歩くことにした。車内では無口だったジョンとボブは開放されたように会話をした。東山から市街を超えて西山の夕焼けが望めた。南禅寺まで約2kmを1時間以上かけて歩いた。高齢のロバート・グレイヴィスが一番元気であった。牧場を馬で乗り回す日常なのだろう。

患者さんたちへの贈り物「ハットとバックル」

小柄で笑顔の弓子（妻）を二人は気に入ってくれた。白血病患者さんの支援をしている話を、熱心に聞いてくれて「可愛い奥さんだね」と褒め「Saji が羨ましい」とボブはウインクした。ジョン・ハンセンとボブは帰国後、相談してカウボーイ・ハットと、乗馬用ベルトのバックルを送ってくれた。はじめ「バックル」には戸惑った。後に知ったがバックルは、エンデュランス馬術競技（人馬一体のマラソン、数10kmを10時間かけて行く耐久レース）の優勝者や入賞者・完走者へ渡されるメダルやカップのようなものらしい。エンデュランスは人馬がいたわり合って走る。馬が疲れたら人はいたわりながら歩く。シェラネパダの100マイルを24時間以内に走るデヴィスカップが有名（NHKのTVで観た）。弓子と患者さんたちへの深い意味を込めた贈り物であった。夫婦用の黒白一對のカウボーイ・ハットを含め、名誉あるバ

クルは各地の患者さんに贈ったので手元にはもうない。人馬耐久レースの賞牌バックルという小粋な計らいはさすがであった。ジョン・ハンセンとはその後も何度か会った。ボブは大牧場主でロデオの名手、彼の主宰するロデオ大会へジョン・ハンセンは2度ほど招いてくれた。弓子が飛行機に乗れないことを理由に断った。心残りである。十字猛夫は行ったかもしれない。

業界にジョンを名乗る友人が5人いる。ジョン・ハンセンからはジョンと呼べといわれたが、犬を呼ぶようで困って、ハンセンと呼んでいた。わたしは「日本流だから Saji」と呼んでくれるように頼んだ。Saji と呼んでくれるが、ハンセンと呼びかけるといつも戸惑っていた。5人のうちのもうひとりとは Jon でヨンと発音する。Jon van Rood であるが、なぜかヨンと呼べた。

「ハンセンよ安らかに」。

付記,

朝の NHK テレビを見て思い出した。朝ドラ「スカーレット」舞台は信楽、初の女流陶芸家というから、神山清子さんがモデルに違いない。そんな人は一人しかいない。同い年で親友だから哀愁を噛みしめている。ボブ・グレイヴィスとハンセンからの贈り物のうち、黒いカウボーイ・ハットは、今も信楽にあるかもしれない。清子さんのひとり息子で耀変天目茶碗の名手だった賢一君に贈ったものだ。彼は前述のローラ・グレイヴィスを同じ運命をたどった。

John Hansen 先生を偲んで

一戸 辰夫

広島大学原爆放射線医科学研究所 血液・腫瘍内科研究分野

私が John A. Hansen 先生の訃報を知ったのは、米国骨髄バンク（National Marrow Donor Program, NMDP）と繋がりのある知人からの連絡を通じてであった。すでに、ご逝去された翌日の8月1日の深夜、何気なくメールを開いた際に飛び込んできたこの悲しい知らせを受け、私は静かに黙祷を捧げたが、その眼裡には Hansen 先生が2002年5月にカナダのブリティッシュ・コロンビア州ビクトリアで開催された第13回国際 HLA ワークショップで先生と初めてお会いした時のお姿が浮かんでいた。

言うまでもなく、Hansen 先生は1979年9月4日に Seattle で10歳の患児に対して実施された世界初めての急性白血病に対する非血縁者間骨髄移植を成功に導いた偉大な臨床医であり¹⁾、世界の誰よりも造血細胞移植における組織適合性の解明に生涯をかけて心血を注いだ生粋の“human immunology”の求道者であった。その卓越した揺るぎない業績は、NMDPをはじめとする世界各国における造血幹細胞バンクの礎を築き、より適切なドナーの選択を可能とすることによって、幾千幾万の命を救ってきたという点において人類にとってまさに不滅の金字塔であろう。

私が Hansen 先生と比較的親密な面談の幸運を得た機会は、記憶の限り3回ある。初めは先述したビクトリアのワークショップ（愛弟子の Effie Petersdorf 先生ともこのワークショップで初めてお会いした）、次いでその翌年に軽井沢で猪子正俊先生が第12回組織適合性学会大会と併催されたアジア・オセアニア組織適合性ワークショップ、そして2005年にメルボルンで James McCluskey 先生が開催された第14回国際 HLA ワークショップにおいてである。特に軽井沢でお会いした際は、会場のホテルのテラスで Hansen 先生と HLA 研究所の佐治博夫先生との懇親の席にも同伴させていただいたが、それまでに抱いていた厳格な研究者との印象からは全く想像できないほど打ち解けられたお姿でプライベートな相談をされていたことを良く覚えている。若輩の私は、そのまま聞いていて良いものか少し当惑しながら、自分たちと変わらぬ人間としての Hansen 先生の一面に触れ、なぜかしらとても安心した気持ちになったものである。一方、身のほども顧みず、学術的な相談をさせていただいた時には、「まずは君の書いた論文を読まなければ何もわからない」と厳しいご表情でご指摘を受けたこともあった。その次にお会いした際、拙い総説をお渡ししたところ、すぐに受け取ってくださり、メルボルンで再会した際、「それから仕事はすすんでいるのか」と先生の方からお声をお掛けいただいた時には、「覚えていて下さったのだ！」と欣喜雀躍であった。

本誌の読者であれば良くご存知のことと思うが、Hansen 先生は1943年にミネアポリス市でお生まれになり、1965年に Minnesota 大学を卒業された後、心臓移植の父とも呼ばれる Stanford 大学の Norman Shumway 教授の研究室で心臓の拒絶反応を克服するためにヒト免疫学の探求を開始した。その後、ロンドンへの留学を経て Minnesota 大学に戻り、免疫学の歴史を作った巨人の一人である Robert Good 教授の門を叩いた。Good 教授のチームは重症複合型免疫不全症の患児に対して1968年に同胞からの骨髄移植を初めて成功させており、おそらくこの Good 研究室での経験が Hansen 先生に「天啓」をもたらしたのであろう²⁾。以後、Hansen 先生は心臓移植の世界には戻らず、生涯の職場となる Fred Hutchinson Cancer Research Center の HLA タイピングラボに招聘されることとなる。

Hansen 先生の研究の優れて特筆すべきことは、全くぶれることなく、ヒトの造血細胞移植における HLA 適合性の本質とは何かを追求され続けたことと思う。常に最先端の HLA タイピング技術を導入され、特に造血細胞移植では、患者とドナーの HLA 不適合が生着不全よりも GVHD に強く関与することを「移植の公理」として明確に示された。加えて、Hansen 先生が Seattle で世界に先駆けて始められた移植患者とドナーのペア検体の収集は、造血細胞移植における組織適合性の研究にはいまや不可欠なものとなっており、わが国における骨髄バンク（Japan Marrow Donor Program, JMDP）における検体保存事業のモデルとなった。Hansen 先生は、JMDP と NMDP との連携にもご尽力され、現 JMDP 理事長

の小寺良尚先生や JMDP の組織適合性研究を国際的レベルで推進された森島泰雄先生との親密なご交友は良く知られている。

8 月 13 日の New York Times では、Hansen 先生の逝去を「Dr. John Hansen, who makes transplants safer, dies at 76」という見出しで報じていた⁴⁾。「より安全な移植のために」とは、まさに Hansen 先生が生涯をかけて目指されていた課題ではなかろうか。Hansen 先生が確立された human immunology の成果のおかげで、現在の我々は、「better match」を選択することが可能となっている。しかし、依然として GVHD に苦しむ患者は数多く存在しており、我々はいつも天界の Hansen 先生に見守られていることを忘れずに、「the best match」を見つけ、造血細胞移植を真に安全な医療技術としていくための努力をさらに続かなければならない。New York Times の記事に掲載されていた最晩年の優しい笑顔のお写真を拝見していると、その背景に写っている Hansen 先生の書架に第 13 回国際 HLA ワークショップの会議録である「Immunobiology of the Human MHC」が置いてあることに気づいた。この全 2 巻 2000 ページを超えるサマリーの内容の広範さと密度の濃さはまさに HLA の百科全書であり、Hansen 先生が編集された多くの書籍の中でも大傑作と呼ぶにふさわしい。浅学の私はいまだに完読できていないが、あの素晴らしいビクトリアでの会議と Hansen 先生との出会いを移植臨床医の原点として思い出すため、いつも座右に置いている。

ここにあらためて John Hansen 先生の神の国での平安をお祈りするとともに、私のような小さな者が、ほんの僅かな間でも先生と同じ時間と空間を共にすることができたことの幸甚を日々自らを叱咤する糧として、「the best transplant」の実現に向けてこれからも前に進んでいくことをお誓い申し上げたい。

参考資料

- 1) Hansen JA, Clift RA, Thomas ED, *et al.*: Transplantation of marrow from an unrelated donor to a patient with acute leukemia. *N Engl J Med* 303: 565–567, 1980.
- 2) Keown S: The legacy of a pioneering transplant immunologist. Hutch News Stories, July 11, 2018. <https://www.fredhutch.org/en/news/center-news/2018/07/john-hansen-profile.html>
- 3) Roberts S: Dr. John Hansen, Who Made Marrow Transplants Safer, Dies at 76. New York Times, Aug 13, 2019. <https://www.nytimes.com/2019/08/13/health/dr-john-hansen-dead.html>
- 4) Immunobiology of the human MHC: Proceedings of the 13th International Histocompatibility Workshop and Conference. Vol I & II. Ed. John A. Hansen, 2006 International Histocompatibility Working Group Press, Seattle, U.S.A. (ISBN 0-945278-03-9)

第 18 回組織適合性学会近畿地方会ご案内および演題募集

臨床と HLA 学の実りのある融合を目指して発足した日本組織適合性学会近畿地方会も、今回で 18 回目を迎えることとなりました。つきましては、以下の要項で演題の募集を致しますので、奮ってのご応募をお待ちしております。

日 時：令和 2 年 3 月 14 日（土）

世話人：進藤 岳郎（京都大学医学部附属病院 血液内科）

場 所：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）

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 TEL 06-6962-7001

会 費：正会員 2000 円 学生 1000 円 世話人 3000 円

全て意見交換会も含みます。

抄録×切：令和 2 年 1 月 31 日（土）

（MHC 第 26 巻 2 号には締め切りを 12 月 26 日としておりますが、1 月 31 日に変更となりました。）

抄録は A4 用紙 1 枚に、添付の様式（抄録作成要領）を参考にご作成ください。

字体は MS 明朝 サイズは 12 ポイント。図表がある場合は別途 A4 用紙 1 枚に添付して下さい。

抄録電子ファイル送信先：

『第 18 回日本組織適合性学会近畿地方会演題』という件名で、yuketsu@med.kindai.ac.jp まで送付ください。

発表形式

原則的には Windows Power Point（やむを得ない場合には Mac の Power Point でも可能ですが当日パソコンを持参ください）で作成していただき、ファイルを**令和 2 年 3 月 6 日（金）まで**に上記のメールアドレス宛にご送付ください。発表時間：討論を含めて 10 分程度を目安として下さい。発表に際しましては今回より COI の開示をお願いします。

プログラム案

- ・HLA 基礎講習会（事前登録対象）8:30 ～ 10:00
- ・オープニングセミナー
- ・一般演題
- ・ランチョンセミナー
- ・特別講演 1 術前抗体陽性例に対する移植の対応（仮）広島大学 井手健太郎
- ・特別講演 2 CAR-T 大阪大学 保仙直毅
- ・シンポジウム 移植医療における抗体検出に関する諸問題と今後の対応

* お問い合わせ先 近畿大学病院 輸血・細胞治療センター 金光靖 yuketsu@med.kindai.ac.jp

XXXX を用いた XXXX タイピングの有用性

○山田太郎¹⁾, 田中花子²⁾

XXX 大学外科¹⁾, XX 製薬株式会社²⁾

【はじめに】

.....

【抄録作成要領】

1. 抄録余白設定

上下 : 20 mm, 左右 : 25 mm

2. 使用ソフト, フォント, サイズ

- 1) 本文は Microsoft Word を使用
- 2) フォント : MS 明朝, サイズ : 12
- 3) 文字数 : 40, 行数 : 36 に設定

3. 抄録本文 (タイトル, 演者, 所属, 本文を含む)

- 1) 演題のみボード
- 2) 共同演者については名前・所属の後ろに, 上付番号を付ける
- 3) 所属と本文を一行空ける

4. 抄録は文章のみで図表は入れない

5. 図表 (抄録とは別ファイルを作成)

- 1) 図表は Microsoft Excel で作成
- 2) 図表が複数ある場合, 一枚ごとにファイル名を付ける

第4回 HLA 基礎講習会についてのお知らせ

日本組織適合性学会近畿地方会では、学会当日の朝に HLA 関連の基礎講習会を開催しております。昨年は 24 名のご参加を頂き、基礎知識や検査の心構えなどについて気軽に学べる時間を過ごすことができました。

今年度も早朝からのスタートですが、昨年同様に軽食と、HLA に関わる日ごろの疑問などを気軽に質問できる企画を準備しております。

どうか奮ってご応募下さいますようお願い致します。

記

1. 開催日：2020 年 3 月 14 日午前 8 時 30 分～10 時 00 分
(第 18 回 近畿地方会プログラム開始前)
2. 参加対象：HLA 検査担当あるいは、今後担当を予定していて HLA の基礎を学びたい方（初歩的な内容が中心となりますので、ご留意下さい）
昨年までに参加された方の継続参加も歓迎致します。
3. 応募期間：ご案内到着後～12 月 25 日（事前予約制、参加費無料）
4. 応募方法：次ページの応募用紙に必要事項を記入し、基礎講習会担当（HLA 研究所）h-tanaka@hla.or.jp宛に E-MAIL でご応募ください。
(昨年と同じアドレスです。)
5. 内容：日常業務の中で感じている疑問や不安を一緒に解決し、同じ検査担当者同士の交流が図れる集会を目指します。
今年度の開催概要（予定）**
① HLA に関連する基礎知識の講義
② 公開 Q&A：日常検査での疑問点等を応募時に収集し、それらを題材として参加者全員で課題を共有しながら答えを見つけていく。
6. 募集人数：20 名程度
応募数が多数の場合は事務局で調整させて頂きます。募集期間終了後（2020 年 1 月中旬）に事務局より参加可否のご連絡をします。

【応募用紙】

第4回 HLA 基礎講習会に参加を希望します。

1. 参加者 氏名 _____
2. E-mail _____
3. 勤務先名称 _____
4. 連絡用電話番号 _____
5. 現在の職務内容 _____ 経験年数 () 年
6. あなたの施設に日本組織適合性学会の認定資格（HLA 検査技術者あるいは組織適合性指導者）を有する担当者はいますか？
() はい () いいえ
7. HLA の知識や検査技術などについてのご質問や特に知りたい事項があればご記入下さい
(この内容をテーマに取り上げますので積極的に記載して下さい)。

日本組織適合性学会 平成30年度決算報告書

自 平成30年4月 1日

至 平成31年3月31日

(収入の部)	予算	決算	差異(決算－予算)
会 員 年 会 費	2,200,000	2,756,000	556,000
過 年 度 年 会 費 (H29年度以前の年会費)	200,000	133,000	-67,000
前 受 分 年 会 費 (H31年度以降の年会費)	1,400,000	1,999,000	599,000
学 会 誌 広 告 費	200,000	200,000	0
学 会 誌 販 売 等	10,000	13,026	3,026
QCワークショップ	686,000	764,000	78,000
認 定 申 請 料	720,000	661,000	-59,000
払 戻 金	0	0	0
寄 附 金	0	0	0
利 息	100	48	-52
当 期 収 入 合 計	5,416,100	6,526,074	1,109,974
前 年 度 繰 越 金	8,502,869	8,502,869	0
収 入 合 計	13,918,969	15,028,943	1,109,974

(支出の部)	予算	決算	差異(決算－予算)
大 会 援 助 金	1,500,000	1,500,000	0
学 会 誌 作 成 費	1,500,000	1,442,970	-57,030
学 術 賞 賞 金	250,000	190,000	-60,000
倫 理 委 員 会	100,000	0	-100,000
QCワークショップ	450,000	341,269	-108,731
事 業 経 費	400,000	368,376	-31,624
実 技 研 修 委 託 費	60,000	0	-60,000
会 議 費	50,000	54,363	4,363
事 務 支 局 費	750,000	1,209,968	459,968
学 会 事 務 局 費	1,000,000	741,779	-258,221
予 備 費	100,000	0	-100,000
当 期 支 出 合 計	6,160,000	5,848,725	-311,275
次 期 繰 越 金 前受分年会費の金額も	7,758,969	9,180,218	1,421,249
支 出 合 計	13,918,969	15,028,943	1,109,974
当 期 収 支 差 額	-743,900	677,349	1,421,249

(繰越内訳 振替口座： 9,180,218円)

平成 30年度 日本組織適合性学会会計を監査し、適正であったことを認めます。

令和元年 7 月 20日

日本組織適合性学会 監事 猪子 英俊



日本組織適合性学会 監事 西村 泰治



【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 Takao¹⁾, Akira Tsujimura¹⁾, Masaharu Sada²⁾, Reiko Goto²⁾, Minoru Koga³⁾, Yasushi Miyagawa¹⁾, Kiyomi Matsumiya¹⁾, Kazuhiko Yamada²⁾, Shiro Takahara¹⁾

- 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¹⁾, 佐藤 清¹⁾, 佐田 正晴²⁾, 永谷 憲歳²⁾, 中谷 武嗣³⁾

- 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—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, μ 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—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, μ 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—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

〒 113-8510 東京都文京区湯島 1-5-45
 東京医科歯科大学・リサーチコアセンター
 Tel: 03-5803-5972, Fax: 03-5803-0234
 Email: akitis@mri.tmd.ac.jp

	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 18th 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 Takao¹⁾, Akira Tsujimura¹⁾, Masaharu Sada²⁾, Reiko Goto²⁾, Minoru Koga³⁾, Yasushi Miyagawa¹⁾, Kiyomi Matsumiya¹⁾, Kazuhiko Yamada²⁾, Shiro Takahara¹⁾

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

Tel: +81-6-6879-3746

Fax: +81-6-6879-3749

編集後記

本号には動物 MHC クラス II について 2 報の論文が掲載されています。普段、動物 MHC に興味を持ちつつも、なかなかフォロー出来ていない、私のような者にとっては、とても興味深い号です。ネコが DQ を持たないことは知っていましたが、DP 座位が偽遺伝子であることは初めて知りました。またペンギンを始め、朱鷺やコウノトリなど、様々な鳥類の MHC 解析が行われていることにも驚きました。動物の MHC には HLA と共通するアミノ酸残基の置換もありますが、HLA では見られない置換も沢山盛り込まれているため、「この位置にこのアミノ酸残基があっても、ちゃんとした構造を作れるのか」と感心したり、「この位置にこのアミノ酸というのもありなのか!」と思いながら拝読しました。動物 MHC の配列解析や免疫研究は獣医学分野で重要なのはもちろん、HLA の研究にとっても有用な情報が沢山はいっているようです。皆さまは動物 MHC をどのように眺められるでしょうか。

宮寺浩子

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 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

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支局

電話 : 075-415-3661

FAX : 075-415-3662

Email : jshi@nacos.com