

第 19 回日本組織適合性学会近畿地方会 抄録集

- 会 期：2021 年 3 月 13 日（土）
会 場：大阪府赤十字血液センター 7 階会議室
大阪市城東区森之宮 2 丁目 4 番 43 号
TEL 06-6962-7001
- 世話人：進藤 岳郎
京都大学医学部附属病院 血液内科
〒606-8507 京都市左京区聖護院川原町 54
TEL 075-751-3111（代表）
- 事務局：近畿大学病院 輸血・細胞治療センター
芦田隆司，金光 靖
〒589-8511 大阪狭山市大野東 377-2
- 共 催：財団法人 大阪腎臓バンク

【開催方法】

Zoom によるオンライン配信

【参加費】

無 料

【会場地図】

大阪府赤十字血液センター 7階会議室

大阪市城東区森之宮2丁目4番43号

TEL 06-6962-7001



♥ 施設の詳しい地図



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

プログラム

9 時 30 分～11 時 00 分 HLA 基礎講習会（事前登録者対象）Zoom による配信

講師：高 陽淑，田中秀則，荒木延夫，黒田ゆかり，成海仁在，高山智美

11 時 30 分～11 時 35 分

開会の挨拶

11 時 35 分～12 時 00 分

オープニングセミナー

座長：諫田淳也（京都大学医学部附属病院 血液内科）

第 46 回アメリカ組織適合性学会レポート

横沢佑弥，藤原千恵（株式会社ベリタス）

12 時 00 分～12 時 30 分

一般演題

座長：坊池義浩（神戸学院大学）

1. リンパ球クロスマッチとドナー特異的 HLA 抗体検査結果に乖離が見られた症例

○濱野京子¹⁾，万木紀美子¹⁾，秦浩一郎²⁾，菱田理恵¹⁾，城 友泰¹⁾，新井康之¹⁾，長尾美紀¹⁾

京都大学医学部附属病院 検査部輸血部門¹⁾，同 肝胆膵移植外科²⁾

2. 血液悪性腫瘍に対する臍帯血移植における HLA エピトープミスマッチの意義

○森田真梨¹⁾，進藤岳郎^{1)*}，諫田淳也¹⁾，新井康之^{1,2)}，近藤忠一¹⁾，安齋尚之³⁾，石川隆之⁴⁾，上田恭典⁵⁾，米澤昭仁⁶⁾，
今田和典⁷⁾，北野俊行⁸⁾，伊藤 満⁹⁾，池田宇次¹⁰⁾，赤坂尚司¹¹⁾，野吾和宏¹²⁾，竹岡友晴¹³⁾，渡邊光正¹⁴⁾，有馬靖佳¹⁵⁾，
直川匡晴¹⁶⁾，菱澤方勝¹⁷⁾，平田大二¹⁸⁾，高折晃史¹⁾

京都大学医学部附属病院血液内科¹⁾，京都大学医学部附属病院検査部・細胞療法センター²⁾，高槻赤十字病院血液腫瘍内科³⁾，
神戸市立医療センター中央市民病院血液内科⁴⁾，倉敷中央病院血液内科⁵⁾，小倉記念病院血液内科⁶⁾，大阪赤十字病院血液内科⁷⁾，
北野病院血液内科⁸⁾，京都市立病院血液内科⁹⁾，静岡がんセンター血液・幹細胞移植科¹⁰⁾，天理よろづ相談所病院血液内科¹¹⁾，
静岡県立総合病院血液内科¹²⁾，天津赤十字病院血液免疫内科¹³⁾，兵庫県立尼崎総合医療センター血液腫瘍内科¹⁴⁾，
神鋼記念病院血液内科¹⁵⁾，日本赤十字社和歌山医療センター血液内科¹⁶⁾，京都桂病院血液内科¹⁷⁾，関西電力病院血液内科¹⁸⁾

12 時 30 分～14 時 30 分

シンポジウム

「移植医療における検査と現場の『ギャップ』を考える」

座長：進藤岳郎（京都大学医学部附属病院 血液内科）

田中秀則（HLA 研究所）

- 1) 臨床現場におけるフローサイトメトリーのポテンシャル
進藤岳郎
京都大学医学部附属病院 血液内科
- 2) マルチパラメトリックフローサイトメトリーを用いた測定可能残存病変解析
～造血幹細胞移植医療における臨床的意義～
丸岡隼人
神戸市立医療センター中央市民病院 臨床検査技術部
- 3) 輸血部門における組織適合性検査の現状と課題について
万木紀美子
京都大学医学部附属病院 検査部輸血部門
- 4) 臍帯血品質試験の実際
木村貴文
近畿ブロック血液センター（近畿さい帯血バンク）

14 時 30 分～ 15 時 30 分

特別講演－ 1

座長：谷 慶彦（大阪府赤十字血液センター）

「血液がんに対する新規 CAR T 細胞療法の開発」
保仙直毅（大阪大学大学院 医学系研究科血液・腫瘍内科学）

15 時 30 分～ 16 時 30 分

特別講演－ 2

座長：吉澤 淳（名古屋大学医学部附属病院 移植外科）

「ドナー特異的抗 HLA 抗体陽性症例に対するストラテジー」
井手健太郎（広島大学 大学院医系科学研究科）

16 時 30 分～ 16 時 35 分

閉会の挨拶

講演時間のご案内

一般演題：質疑応答含め 15 分

シンポジウム：質疑応答含め 30 分

特別講演：質疑応答含め 60 分

(11 : 35 ~ 12 : 00)

オープニングセミナー

座長：諫田淳也

(京都大学医学部附属病院 血液内科)

第 46 回アメリカ組織適合性学会レポート

横沢佑弥, 藤原千恵 (株式会社ペリタス)

2020 ASHI 報告

横沢佑弥, 藤原千恵, 山本 希, 栗原優太, 益尾清恵

株式会社ベリタス バイオサイエンス本部 技術グループ

ASHI (アメリカ組織適合性学会, American Society of Histocompatibility and Immunology) 第 46 回大会は世界中に感染拡大したコロナウイルスの影響によりオンライン開催となった。

例年, テクノロジーの変化に伴い様々な新しい手技や臨床における知見が紹介され, 議論もされている。数年前は NGS (Next Generation Sequencing) によるタイピング手法などの議論が多かった印象だが, 2019 年は「エピトープ」「Non-HLA」がキーワードとなり, 2020 年は「バーチャルクロスマッチ」が一つの大きなキーワードであった。バーチャルクロスマッチが普及した背景には, NGS による HLA タイピングが一般的になり, 更に抗 HLA 抗体検査ではエピトープ解析が普及したことで, 抗原検査, 抗体検査ともに高解像度になったことがあると考えられる。

バーチャルクロスマッチは既にアメリカやヨーロッパ

では社会実装されており, 過去数年の結果報告がされていた。バーチャルクロスマッチが陰性で移植を行った症例に対してレトロスペクティブにフローサイトクロスマッチにより確認を行ったところ, 陽性となるものはなかった。更に超急性拒絶や急性拒絶なども発生していないとの事であった。

また “Non-HLA”, “Cell-free DNA”, “移植と COVID”, “CIWD (Common, Intermediate and Well-Documented)” などのキーワードをベースにトピックスの報告を行う予定である。

次の ASHI は 2021 年 10 月にオーランドで開催される。2022 年 5 月には EFI (European Immunogenetics and Histocompatibility Conference) と第 18 回 IHIW (International HLA & Immunogenetics Workshop) がオランダ/アムステルダムで同時開催予定である。これらの学会で予定されているトピックスも非常に興味深いものである。

(12 : 00 ~ 12 : 30)

一般演題

座長：坊池義浩
(神戸学院大学)

演題番号 1～2

1) リンパ球クロスマッチとドナー特異的 HLA 抗体検査結果に乖離が見られた症例

○濱野京子¹⁾, 万木紀美子¹⁾, 秦浩一郎²⁾, 菱田理恵¹⁾, 城 友泰¹⁾, 新井康之¹⁾, 長尾美紀¹⁾

京都大学医学部附属病院 検査部輸血部門¹⁾, 同 肝胆膵移植外科²⁾

【はじめに】当院では、固形臓器移植予定患者に対してリンパ球クロスマッチおよび HLA 抗体検査を実施している。生体肝移植前の検査において、患者が保有するドナー特異的 HLA 抗体 (DSA) の nMFI が高値で、リンパ球クロスマッチの LCT (Lymphocyte cytotoxicity test) 法が陰性となった症例を経験し、HLA 抗体の補体活性および IgG サブクラスの検討を行ったので報告する。

【症例】患者は 60 歳代女性、ドナー候補は長女。クラス I の DSA として HLA-B27 抗体が nMFI 24,180 であったが、T 細胞の LCT 法は陰性であった。そのため、DSA の nMFI が高値であるが、補体活性が低いと推測し、精査を計画した。なお AHG (Anti-Human globulin) -LCT 法は陽性であった。

【方法】リンパ球クロスマッチは EasySepTM にてドナーリンパ球を T 細胞と B 細胞に分離したのち、LCT 法、AHG-LCT 法、フローサイトメトリー法で実施した。HLA 抗体検査は LABScreen Mixed BeadsTM でスクリーニング検査を行い、Single antigen Beads で特異性の同定を行った。IgG サブクラスは WAKFlow[®] サブクラス同定試薬を、補体活性の検討は LABScreen C1q アッセイTM、WAKFlow[®] C3d アッセイ、LIFECODES LSATM C3d ア

ッセイの三種類を用いて検討した。

【結果】IgG のサブクラスは、抗ヒト IgG1 に主な活性が認められた。HLA 抗体の通常アッセイでは、HLA-B27 抗原ピーズにアレルの異なるものが複数存在するが、アレルによる nMFI の差異は認められなかった。しかし、LABScreen C1q アッセイTM、LIFECODES LSATM C3d アッセイにおいては、強陽性となるアレルと陰性のアレルが混在しており、ドナーとアレルが一致するピーズがなく判定不能となった。WAKFlow[®] C3d アッセイについてはドナーとアレル一致のピーズがあり補体活性が強いことが判明した。

【考察】

補体活性の有無は臨床的意義を考える上で非常に重要な要素と考えられる。通常アッセイと C1q アッセイのエピトープ解析を行った結果、DSA である HLA-B27 抗体は補体活性が認められなかったアレルに類似すると考えられ、WAKFlow[®] C3d アッセイ陽性との乖離が認められた。本症例では、リツキシマブ投与および血漿交換後に生体肝移植を施行され順調に回復された。今後も DSA 陽性症例に対して補体アッセイを検討し、活性の有無を評価していきたい。

2) 血液悪性腫瘍に対する臍帯血移植における HLA エピトープミスマッチの意義

○森田真梨¹⁾, 進藤岳郎^{1)*}, 諫田淳也¹⁾, 新井康之^{1,2)}, 近藤忠一¹⁾, 安齋尚之³⁾, 石川隆之⁴⁾, 上田恭典⁵⁾, 米澤昭仁⁶⁾, 今田和典⁷⁾, 北野俊行⁸⁾, 伊藤 満⁹⁾, 池田宇次¹⁰⁾, 赤坂尚司¹¹⁾, 野吾和宏¹²⁾, 竹岡友晴¹³⁾, 渡邊光正¹⁴⁾, 有馬靖佳¹⁵⁾, 直川匡晴¹⁶⁾, 菱澤方勝¹⁷⁾, 平田大二¹⁸⁾, 高折晃史¹⁾

京都大学医学部附属病院血液内科¹⁾, 京都大学医学部附属病院検査部・細胞療法センター²⁾, 高槻赤十字病院血液腫瘍内科³⁾, 神戸市立医療センター中央市民病院血液内科⁴⁾, 倉敷中央病院血液内科⁵⁾, 小倉記念病院血液内科⁶⁾, 大阪赤十字病院血液内科⁷⁾, 北野病院血液内科⁸⁾, 京都市立病院血液内科⁹⁾, 静岡がんセンター血液・幹細胞移植科¹⁰⁾, 天理よろづ相談所病院血液内科¹¹⁾, 静岡県立総合病院血液内科¹²⁾, 大津赤十字病院血液免疫内科¹³⁾, 兵庫県立尼崎総合医療センター血液腫瘍内科¹⁴⁾, 神鋼記念病院血液内科¹⁵⁾, 日本赤十字社和歌山医療センター血液内科¹⁶⁾, 京都桂病院血液内科¹⁷⁾, 関西電力病院血液内科¹⁸⁾

【緒言】臍帯血移植 (CBT) は HLA 適合ドナーが得られない場合の同種造血幹細胞移植法として重要だが、移植臍帯血の選定法は十分に確立していない。近年 HLA 分子のエピトープ多型が明らかにされ、非血縁者間移植や HLA 半合致移植でその適合度と予後との相関性が報告された。今回 Kyoto Stem Cell Transplantation Group (KSCTG) 内の CBT を対象として、HLA エピトープ適合度と予後の相関性を後方視的に解析した。

【方法】2001 年 1 月から 2019 年 12 月に造血器腫瘍に対して成人 CBT 症例のうち、HLA-A/B/C/DRB1 のアレル情報が入手可能で、移植後 day 30 まで無再発生存した 486 例を対象とした。HLA エピトープの適合度は *in vitro* での抗体反応性のデータベースを基に判定する公開プログラム HLA Matchmaker を用い、エピトープの不一致数 (Epitope Mismatch load: EM load) が中央値以上と未満の 2 群に分類した。HLA Class I/II における GVH/HVG 方向のエピトープ適合度について評価した。全生存 (OS), 再発, 非再発死亡 (NRM), 急性・慢性 GVHD, 好中球・血小板生着につき、HLA エピトープ

の適合度との相関性を単変量・多変量解析で評価した。

【結果】HLA Class I の GVH 方向の EM load 高値は、NRM 増加 (35.5% vs 26.7% at 5 years; adjusted hazard ratio [HR], 1.43; 95% confidence interval [CI], 1.02–2.01; p=0.04), OS 不良 (46.4% vs 55.6%; HR, 1.32; 95%CI, 1.01–1.74; p=0.04) と有意に相関し、重症急性 GVHD が多い傾向を示した (p=0.14)。一方 HLA Class II の GVH 方向の EM load 高値は、再発減少 (18.6% vs 26.2%; HR, 0.67; 95%CI, 0.45–0.99; p<0.05), 良好な OS (56.2% vs 43.7%; HR, 0.73; 95%CI, 0.56–0.95; p=0.02) と関連した。慢性 GVHD の増加がみられたが (p=0.03), NRM は同等であった (p=0.81)。HVG 方向では、HLA Class I の EM load 高値が OS 不良の傾向を示したが、その他に有意な関連は認めなかった。

【結語】成人 CBT において、HLA Class II の GVH 方向の EM load 高値は良好な予後と、HLA Class I の GVH 方向の EM load 高値は不良な予後と相関した。エピトープレベルでの HLA 適合度評価は、臍帯血の選択アルゴリズムの新規開発に有用である可能性が示唆された。

(12 : 30 ~ 14 : 30)

シンポジウム

「移植医療における検査と現場の『ギャップ』を考える」

座長：進藤岳郎（京都大学医学部附属病院 血液内科）

田中秀則（HLA 研究所）

- 1) 臨床現場におけるフローサイトメトリーのポテンシャル
進藤岳郎
京都大学医学部附属病院血液内科
- 2) マルチパラメトリックフローサイトメトリーを用いた測定可能残存病変解析
～造血幹細胞移植医療における臨床的意義～
丸岡隼人
神戸市立医療センター中央市民病院 臨床検査技術部
- 3) 輸血部門における組織適合性検査の現状と課題について
万木紀美子
京都大学医学部附属病院 検査部輸血部門
- 4) 臍帯血品質試験の実際
木村貴文
近畿ブロック血液センター（近畿さい帯血バンク）

1) 臨床現場におけるフローサイトメトリーのポテンシャル

進藤岳郎

京都大学医学部附属病院血液内科

フローサイトメトリーとは、蛍光色素で標識されたモノクローナル抗体を用いて細胞表面抗原や細胞内蛋白質を染色・描出する技術である。もともとの発明者は血球自動計測器を考案した Wallace H Coulter (1913–1998) とされるが、それを現代の FACS (Fluorescence-activated cell sorter) にまで高めた功労者は Leonard A Herzenberg (1931–2013) である。本法は細胞の動態を簡便に単一細胞レベルで明らかにできる点で画期的で、多くの技術革新を経て、免疫学や幹細胞学を始めとした多分野の基礎研究を支えている。

一方本法は、血液内科を始めとした臨床における検査項目としても重要である。造血器腫瘍の診断や治療効果判定、HIV 感染症における免疫能の評価や各種自己免疫疾患の診療でも、日常臨床に多用される。2018 年の診

療報酬改定ではその保険点数が引き上げられ、病院経営上の重要性も増している。ただその技術の急速な進歩に比して臨床応用は遅れており、多くの施設でそのポテンシャルは十分発揮されていない。特に造血器腫瘍の診断パネルはこの 10 年以上にわたって大きな進歩がなく、個別化医療の推進という点で欧米に大きく後れを取っている。

演者は移植免疫学の研究を通して、本法の進歩を間近で実感してきた。また複数の施設の臨床検査部でその整備に関わり、本法が臨床現場と検査部の橋渡しとなることで臨床の水準が目に見えて向上する様を経験した。本講演では、次世代型フローサイトメトリーが現在の臨床現場にもたらす可能性について展望する。

2) マルチパラメトリックフローサイトメトリーを用いた測定可能残存病変解析 ～造血幹細胞移植医療における臨床的意義～

丸岡隼人

神戸市立医療センター中央市民病院 臨床検査技術部

【はじめに】顕微鏡による治療効果判定(血液学的寛解)の検出感度は 5×10^{-2} と低く、また正常細胞と残存腫瘍細胞との鑑別が困難なケースがあり、過大・過小評価される可能性がある。測定可能残存病変 (measurable residual disease, MRD) とは、顕微鏡下では確認できないごく少数の残存腫瘍細胞と定義される。造血幹細胞移植医療において、寛解導入後の MRD は造血幹細胞移植の適応を判断する一つの指標となり、移植前後の MRD は移植後の再発予測に有用であるとされている。本シンポジウムでは、造血幹細胞移植医療におけるマルチパラメトリックフローサイトメトリー (multiparametric flow cytometry, MFCM) を用いた MRD 解析の方法と意義について紹介する。

【MRD 解析の現状】代表的な MRD 解析法として、融合遺伝子などの標的遺伝子を対象とした定量ポリメラーゼ連鎖反応 (quantitative polymerase chain reaction, Q-PCR) と腫瘍細胞を対象とした MFCM がある。Q-PCR は全般的に高感度であるが、MRD 解析に適した標的遺伝子を有する症例に限定されるため、適用範囲が狭い。一方、MFCM は明瞭な異常抗原発現を有する細胞を標的とし、Q-PCR に比して適用範囲は広い。近年の技術的進歩により検出感度が向上しており、AML では $10^{-3} \sim 10^{-4}$,

B-ALL では次世代フロー (next generation flow, NGF) による $10^{-5} \sim 10^{-6}$ の高感度検出が可能となっている。ただし、治療経過中にフェノタイプが変化するケースがあり、腫瘍細胞の存在を見落とす可能性がある。

【MFCM を用いた MRD 解析 (KobeFlow) の実際】①診断時のサンプルを用いて、腫瘍細胞の細胞起源・分化レベルに加え、明瞭な異常抗原発現の有無を評価しておく。② MRD 解析用に用いる骨髓血は、末梢血混入の影響を最小限にするため、1 回目に吸引したサンプルとする。③診断時の腫瘍細胞のフェノタイプに基づき、症例毎に MRD 解析用抗体パネルを作成し、サンプル調整をおこなう。④数十万～数百万個の細胞を測定し、階層化ゲーティングにより残存腫瘍細胞の検出をおこなう。

【今後の課題】高感度かつ高精度に MRD を検出するためには、各細胞の抗原発現のパターン、使用する抗体の選択や抗体パネルに関する知識、および機器設定や正確なゲーティングなどの技術が要求される。現状では、各施設が独自のプロトコルを用いて MRD 解析を実施しているが、検出感度に大きな違いがあり、標準化が急務である。どの施設においても同等の性能を有する MRD 解析が可能となれば、MRD 解析に基づいた治療戦略が一気に加速するものと思われる。

3) 輸血部門における組織適合性検査の現状と課題について

○万木紀美子, 菱田理恵, 濱野京子, 岩本美紀, 城 友泰, 新井康之, 長尾美紀

京都大学医学部附属病院 検査部輸血部門

当院での組織適合性 (HLA) 検査は, 検査部輸血部門において輸血検査とともに実施しており, 対象は肝・肺・腎などの臓器移植と造血幹細胞移植症例である。肝・肺の臓器移植, 造血幹細胞移植はいずれも輸血の使用量が多く, HLA 抗体検査の結果から HLA 適合血小板の供給対応が可能となり, 輸血部門での検査体制の構築は非常に有用であると考えられる。

HLA タイピング, HLA 抗体検査はルミネックス法で実施し, リンパ球クロスマッチは LCT (Lymphocyte cytotoxicity test), AHG (Anti-human globulin) -LCT 法に加えてフローサイトメトリー法を導入している。

HLA タイピングは, コンタミネーション防止など検査環境や手順を整えることで安定した結果が得られている。一方 HLA 抗体検査は, 結果の解釈に苦慮する点が多い。カットオフ値の設定や補正蛍光強度の取り扱い, ドナー特異的 HLA 抗体 (DSA) の判定, エピトープ解析など非常に複雑で, 十分な HLA 抗原の知識と経験が必要となる。臓器移植における HLA タイピング結果は,

検査の精度を考慮して HLA 血清型で報告しているが, 患者が保有する DSA がアレル特異性を示す症例についてはドナーやレシピエントの HLA をアレルレベルで把握する必要があり, DSA の評価が煩雑となる。また, HLA 抗体検査をより臨床的に意義のある検査とするためには, サプリメントピースの使用, 各種補体アッセイ, 免疫グロブリンクラスや IgG サブクラスの検討など, 今後取り込むべき要素が多い。また, リンパ球クロスマッチについても検査法が多岐にわたり, 新規の検査法への対応や精度管理など検討課題が山積している。

当院検査部は 2014 年 3 月に臨床検査の国際規格である ISO15189 を取得しているが, 組織適合性検査は範囲外とした。今後は, 本検査の信頼性向上のために, 日々の精度管理の在り方など検討して ISO15189 認証の範囲に組み込んでいく必要があると考えている。また, 検査業務を安定して実施していくために, 検査の操作性向上や, 輸血部門システムへの取り込み, 電子カルテと連携したシステムの構築などに取り組んでいる。

4) 臍帯血品質試験の実際

木村貴文

近畿ブロック血液センター（近畿さい帯血バンク）

1997年にバンクを通じた非血縁者間臍帯血移植が行われて以来、ドナーに身体的負担をかけることもなく、あらかじめ品質試験が行われていて、かつ短期間での供給が可能であることが後押し要因として作用し、臍帯血は本邦での造血幹細胞移植症例数の伸びに大きく寄与してきました。

採取施設からさい帯血バンクに搬送された臍帯血は、採取血液量が基準値以上であることと凝血塊がないことを確認して「受け入れられ」、有核細胞数および CD34 抗原陽性（CD34⁺）細胞数が基準値以上であることを条件に調製保存されます。その後も、問診不備や無菌試験陽性などがあれば残念ながら公開には至りません。公開後は移植施設によって移植待機患者に適合した臍帯血が

選ばれます。この段階での適合臍帯血の選択条件としては、Kg 体重あたりの有核細胞数、CD34⁺ 細胞数、コロニー形成細胞数、および HLA 型などですが、CD34⁺ 細胞数やコロニー形成細胞数を必ずしも選択条件としない場合もあります。また、有核細胞数や CD34⁺ 数が患者さんの体重あたりの基準値に届かない臍帯血が医療機関の判断で供給される場合もまれではありません。品質試験の解釈は移植施設や症例ごとに異なるのが実情です。本講では、移植に用いる臍帯血の品質試験について実際の測定方法を含めて解説させていただきながら、「より最適な臍帯血」について今一度みなさんと考えてみたいと思います。

(14 : 30 ~ 15 : 30)

特別講演 1

座長：谷 慶彦

(大阪府赤十字血液センター)

「血液がんに対する新規 CAR T 細胞療法の開発」

保仙直毅

(大阪大学大学院医学系研究科血液・腫瘍内科学)

血液がんに対する新規 CAR T 細胞療法の開発

保仙直毅

大阪大学大学院医学系研究科血液・腫瘍内科学

抗体の抗原認識部位 (single chain Fv: scFv) と T 細胞受容体のシグナル伝達部位 (CD3 ζ), T 細胞の共刺激分子である CD28 あるいは 41BB を融合させて CAR を構築する。レトロウイルスベクター等により, CAR を T 細胞に遺伝子導入したものが CAR T 細胞である。実際には, 患者から採取した末梢血リンパ球に CAR 遺伝子を導入し, 増幅培養した後, 体内へ戻すことで治療が行われる。CAR T 細胞は, 抗体と細胞傷害性 T 細胞の長所を併せ持った細胞で, 抗体のように高い特異性ががん特異的抗原を認識し, 細胞傷害性 T 細胞のように強い細胞傷害活性と高い増殖力をもってがんを攻撃する。CD19 を標的としたリンパ性白血病に対する CAR T 細胞療法が今年我が国でも承認され, 非常に注目を浴びているが, それ以外の疾患については良いがん特異的標的を見出すのに世界中が苦勞しているのが現状である。遺伝子やタンパク質の探索はすでに世界中で徹底的に行われ, 新規治療標的の同定はきわめて困難と考えられる。しかし, もし, タンパク質の翻訳後変化 (糖鎖修飾や立体構造変化など) により形成されるがん特異的抗原があ

れば, それらは今までの網羅的解析では見逃されているのではないかと我々は考えた。そこで, 難治性血液がんである多発性骨髄腫においてそのような細胞表面抗原を同定することを目指して研究を開始した。骨髄腫特異的標的抗原を同定するために, 骨髄腫細胞に結合する抗体を 10,000 クローン以上作製し, その中から正常血液細胞には結合せず, 骨髄腫細胞に特異的に結合する抗体 MMG49 を同定した。この MMG49 が認識しているタンパクを同定したところ, 不思議なことにリンパ球に広く発現しているはずのインテグリン $\beta 7$ であった。さらに解析を進めたところ, MMG49 は活性化型立体構造のインテグリン $\beta 7$ のみを認識すること, そして, インテグリン $\beta 7$ は骨髄腫細胞では恒常的に活性化型立体構造をとっているために, MMG49 は骨髄腫細胞に非常に多く結合することが明らかになった。MMG49 由来のキメラ抗原受容体 (CAR) T 細胞は, 正常な造血細胞を損傷することなく抗骨髄腫効果を発揮した。本講演では, 上記の成果の臨床応用へ向けての取り組みも含めて紹介する。

(15 : 30 ~ 16 : 30)

特別講演 2

座長：吉澤 淳

(名古屋大学医学部附属病院 移植外科)

「ドナー特異的抗 HLA 抗体陽性症例に対するストラテジー」

井手健太郎

(広島大学 大学院医系科学研究科 消化器・移植外科学)

ドナー特異的抗 HLA 抗体陽性症例に対するストラテジー

井手健太郎

広島大学 大学院医系科学研究科 消化器・移植外科学

新規免疫抑制薬の登場と免疫応答の解明が進むに従い、臓器移植における免疫抑制療法は大きく進歩した。従来は禁忌であった ABO 血液型不適合症例に対しても術前治療を行うことで抗体関連型拒絶反応 (antibody-mediated rejection: AMR) が制御可能となり、現在では血液型適合移植症例の成績と同等の結果が得られるようになってきている。しかしレシピエントが移植前からドナーに特異的な抗体 (donor specific antibody: DSA), 特に human leukocyte antigen (HLA) に対する抗体を有している既存抗体陽性症例においては、いまだ AMR の完全なる制御が困難となる場合がある。制御不能な AMR は移植腎廃絶の原因となるため、移植前の既存抗体の陰性化 (脱感作) および AMR の制御は残された課題の一つとなっている。

既存抗体陽性症例に対する術前治療として、現在国内では血漿交換、抗 CD20 抗体であるリツキシマブ投与、免疫グロブリン療法 (intravenous immune globulin: IVIG) を単独または組み合わせた脱感作療法が推奨されている。しかし、血漿交換の回数や種類、すなわち単純血漿交換療法 (plasma exchange: PE) あるいは二重膜濾過血漿交換療法 (double filtration plasmapheresis: DFPP), リツキシマブの投与量・投与回数, IVIG の投与量・投与回数に一定の見解はなく、施設ごとで様々なプロトコルが存在する。

広島大学病院では倫理審査委員会承認のもと、FCXM

陽性症例のみではなく CDC 陽性症例に対してもリツキシマブ・ボルテゾミブを用いた段階的脱感作療法を保険適応外治療として実施し、ハイリスク患者であっても AMR や重篤な感染症を発症することなく、良好な成績を収めている。これまで 18 例の XM 陽性腎移植症例に対して脱感作療法を行った後に腎移植を施行した。18 例中、CDC, FCXM 共に陽性であった症例が 8 例 (脱感作療法前の DSA の MFI は中央値で約 11,000), CDC は陰性、FCXM のみが陽性であった症例は 10 例 (脱感作療法前の DSA の MFI は中央値で約 7,000) であった。CDC 陽性症例ではリツキシマブのみで脱感作できた症例が 2 例、ボルテゾミブの追加投与が必要であった症例が 6 例であった。一方、FCXM のみ陽性であった症例ではリツキシマブのみで脱感作できた症例が 6 例、ボルテゾミブの追加投与が必要であった症例が 4 例であった。このように CDC が陽性であっても、リツキシマブのみで脱感作が可能な症例や、FCXM のみが陽性であってもボルテゾミブの追加投与が必要な症例があった。全症例、acute AMR (AAMR) を発生することなく経過良好ではあるが、中長期的には chronic AMR (CAMR) へ移行する症例が多いと報告されているため、今後も厳重なモニタリングが必要である。