

第 20 回日本組織適合性学会近畿地方会 抄録集

- 会 期：2022 年 3 月 19 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：諫田 淳也
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

2022 年 3 月 19 日 (土) 大阪府赤十字血液センター 7 階会議室

ハイブリッド開催 (Zoom によるオンライン配信)

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, 高山智美, 保井一太

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：荒木延夫 (兵庫さい帯血バンク)

2021 ASHI 報告

横沢佑弥 (株式会社ベリタス)

12 時 00 分～12 時 45 分

一般演題 3 題

座長：木村貴文 (近畿ブロック血液センター)

1. DSA により申し込み臍帯血が中止となった症例の LABScreen Single Antigen 閾値について
佐藤 匠 (特定非営利活動法人 兵庫さい帯血バンク)
2. さい帯血バンク登録時 HLA 検査における ambiguity 判定不能例に対する NGS 法の有用性
谷原知香 (特定非営利活動法人 兵庫さい帯血バンク)
3. チロシンキナーゼ阻害剤は CD155-DNAM1 シグナルの増強により NK 細胞免疫を賦活する
加藤安梨沙 (京都大学大学院 生命科学研究所)

12 時 45 分～13 時 30 分

世話人会 (この間、学会用 URL は一時的に閉鎖します。)

13 時 30 分～13 時 45 分

総会

14 時 00 分～15 時 30 分

シンポジウム ー移植における HLA エピトープ解析ー

座長：諫田淳也 (京都大学医学部附属病院 血液内科), 田中秀則 (HLA 研究所)

- 1) HLA エピトープという新規アプローチ ～臓器移植後抗体関連拒絶での解析～
平田真章 (京都大学 肝胆膵・移植外科)
- 2) 非血縁者間骨髄移植における B 細胞エピトープ適合度の意義

岩崎 惇 (京都大学 血液内科)

3) 腎移植における T 細胞および B 細胞エピトープ解析の臨床的意義

坂本慎太郎 (愛知医科大学 移植外科)

15 時 30 分～17 時 30 分

特別講演 一移植成績の向上を目指して一

15 時 30 分～16 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)

同種造血幹細胞移植における HLA の意義

森島聡子 (琉球大学大学院医学研究科 内分泌代謝・血液・膠原病内科学 (第二内科))

16 時 30 分～17 時 30 分 特別講演-2

座長：吉澤 淳 (関西電力病院 外科)

日本臓器移植の現状と組織適合性検査の重要性

江川裕人 (東京女子医科大学 肝胆膵外科学 日本移植学会 理事長)

17 時 30 分～17 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：荒木延夫
(兵庫さい帯血バンク)

2021 ASHI 報告

横沢佑弥, 藤原千恵, 山本 希, 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

2021 ASHI 報告

○横沢佑弥, 藤原千恵, 山本 希, 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) の第 47 回大会はハイブリッド開催となった。今回, オンライン参加から得られた幾つかの知見を紹介する。

ASHI は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, そして議論がされる学会である。今年には NGS やエピトープなどの議論がある中で, 2019 年から世界中に拡大した新型コロナウイルス感染症 (COVID-19) に関するコンテンツが例年とは異なる点であった。COVID-19 感染と HLA タイプの関係性や, またそのメカニズムに加えて, パンデミックによる移植医療への影響なども発表がされていた。

またあるセッションでは “The HLA Lab of Tomorrow (land): One-stop shopping for immunological assessments” のタイトルの元に今後の HLA 検査の展望などについて

議論されていた。そこでは HLA の発現量の違いによる免疫反応リスクや, エピトープ解析, 更には尿中に含まれる cell-free DNA を用いた移植後モニタリングや昨今話題になっている Non-HLA 抗体などを臨床に活用していく可能性が示されていた。どれも以前からあった話ではあるが情報が更新されていたため, それらも併せて報告する予定である。

次の ASHI は 2022 年 10 月にラスベガスで開催される予定だが, その前に 2022 年 5 月には EFI (European Immunogenetics and Histocompatibility Conference) と第 18 回 IHIW (International HLA & Immunogenetics Workshop) と同時開催がオランダ/アムステルダムで開催予定である。そこでは昨今話題になっている Immunogenic Epitope など含めたトピックスも紹介されるため非常に興味深いものである。

(12 : 00 ~ 12 : 45)

一般演題

座長：木村貴文
(近畿ブロック血液センター)

演題番号 1～3

1) DSA により申し込み臍帯血が中止となった症例の LABScreen Single Antigen 閾値について

○佐藤 匠, 谷原知香, 柏木駿吾, 栃本香澄, 吉富壮平, 蘆田和也, 荒木延夫, 甲斐俊朗

特定非営利活動法人 兵庫さい帯血バンク

【目的】臍帯血移植は HLA-A, B, DR の抗原不一致が 2 抗原まで許容されるため, 拒絶の主因が抗 HLA 抗体であることが明らかであり, 当バンクでは, 日本赤十字社近畿ブロック血液センター (以下, 日赤) に医療機関より抗 HLA 抗体検査依頼があった移植予定患者について検査委託をしている。検査法は抗体スクリーニングが LABScreen Mixed, DSA 検査については, LABScreen Single Antigen (以下 SA) で実施されている。しかし, SA による DSA の判定については, 医療機関側の nMFI 値, Rxn 値の閾値設定によって移植の中止が決定される。そこで, 当バンクにおいて DSA 陽性と判定され移植中止となった症例の閾値について報告する。

【方法】解析ソフト HLA Fusion の SA のデフォルト設定では Rxn6 以上を陽性とするに対して日赤基準では, Rxn4 以上を抗体特異性と判定し, 移植予定臍帯血のアレルが含まれている場合を原則 DSA としている。また, 医療機関の判断も尊重できるように HLA Fusion から出力される数値データを添付して報告している。そこで DSA 陽性による移植中止例の Rxn 値, nMFI 値について分析した。

【結果】2019 年度～2021 年度 (12 月時点) で 512 例の移植申し込みがあり, 16 件が DSA 陽性で中止となっ

た。その内 7 件は医療機関側による検査, 9 件は日赤検査の SA のデータを基に医療機関側の判断に於いて DSA 陽性となり中止となった。日赤検査の 9 件中, nMFI 値 500 未満は 3 件 (Rxn4:2 件, Rxn6:1 件), 500 以上 1,000 未満は 2 件 (Rxn4) であったが, その内 2 件を示すと症例 1 は患者が HLA-A*01:01, A*26:01, B*37:01, B*40:02, C*03:04, C*06:02, 臍帯血が HLA-A*01:01, A*26:01, B*37:01, B*15:07, C*03:03, C*06:02 で, C*03:03 に対して DSA 陽性 (Rxn4, nMFI=147.2) を示した。また, 患者自身の C*03:04, C*06:02 についてもそれぞれ Rxn4, nMFI=198.67, 237.29 を示した。症例 2 は患者が HLA-A*11:01, A*26:01, B*40:01, B*51:01, C*07:02, C*14:02, 臍帯血が HLA-A*11:01, A*26:01, B*40:01, B*51:01, C*03:04, C*14:02 で, C*03:04 に対して DSA 陽性 (Rxn4, nMFI=162.43) を示した。また, 患者自身の C*07:02, C*14:02 についてもそれぞれ Rxn4, nMFI=227.45, 124.56 を示した。

【考察】本 2 症例を含む 4 件は nMFI 値も低く, 移植に問題無いと考えられるが, DSA 陽性の判断は医療機関側が決定する。医療機関側における SA 特性の問題点の認識が必要と考える。

2) さい帯血バンク登録時 HLA 検査における ambiguity 判定不能例に対する NGS 法の有用性

○谷原知香, 佐藤 匠, 柏木駿吾, 栃本香澄, 吉富壮平, 蘆田和也, 荒木延夫, 甲斐俊朗

特定非営利活動法人 兵庫さい帯血バンク

【目的】

臍帯血基準省令のガイドラインには、移植に用いる臍帯血の HLA 検査については、DNA タイピング検査を行うこととあり、当バンクは、日本赤十字社近畿ブロック血液センターに検査委託している。検査法は Luminex 法による PCR-SSOP 法で HLA-A, B, C, DRB1 について実施されているが、PCR-SSOP 法は年々増加する新規 HLA アレルに対応するためのオリゴヌクレオチドプローブ不足や null アレルを含む ambiguity により判定不能のケースがある。今回、phase ambiguity による判定不能例について NGS 法による HLA タイピングを行う機会を得たのでその有用性について報告する。

【対象と方法】

当バンクの保存臍帯血 2 件に phase ambiguity による判定不能例があり、2 件共に A*02:15N, A*24:02 または A*02:07, A*24:183N の候補が存在する結果となった。この場合、抗原型は前者が A24, A -, 後者が A2, A - となる。A*02:07 と A*02:15N, そして A*24:02 と A*24:183N の exon2, exon3 はそれぞれ同じ塩基配列を

示し、A*02:15N と A*24:183N は exon4 の同一場所での塩基置換 (257 番目の codon が TAC → TAA で stop codon となる) で null アレルとなり判定不能となる (図参照)。そこで、Scisco Genetics NGS タイピングワークショップ (2019 年 11 月 9 日) に参加し、その 1 件について NGS 法検査を実施した。

【結果】

臍帯血は A*02:15N, A*24:02:01 と判定された。また、他座のアレルは、B*46:01:01, B*54:01:01, C*01:02:01, C*01:02:01, DRB1*08:03:02, DRB1*08:03:02, DQA1*01:03:01, DQA1*01:03:01, DQB1*06:01:01, DQB1*06:01:01, DPA1*01:03:01, DPA1*02:02:02, DPB1*04:01:01, DPB1*05:01:01 であった。

【考察】

臍帯血登録時に HLA 検査が判定不能となった場合は、その臍帯血は不適となる。本症例のような PCR-SSOP 法における phase ambiguity による判定不能例となった場合について NGS 検査法の導入がさい帯血バンクに望まれる。

	244	245	246	247	248	249	250	251	252	253	254	255	256	257
A*24:02:01:01	TGG	GCA	GCT	GTG	GTG	GTA	CCT	TCT	GGA	GAG	GAG	CAG	AGA	TAC
A*02:15N	TGG	GCG	GCT	GTG	GTG	GTG	CCT	TCT	GGA	CAG	GAG	CAG	AGA	TAA
A*02:07:01:01	TGG	GCG	GCT	GTG	GTG	GTG	CCT	TCT	GGA	CAG	GAG	CAG	AGA	TAC
A*24:183N	TGG	GCA	GCT	GTG	GTG	GTA	CCT	TCT	GGA	GAG	GAG	CAG	AGA	TAA

図 A*02:15N, A*24:02 または A*02:07, A*24:183N の exon4 における塩基配列 codon

3) チロシンキナーゼ阻害剤は CD155-DNAM1 シグナルの増強により NK 細胞免疫を賦活する

○加藤安梨沙¹⁾, 進藤岳郎²⁾, 高折晃史²⁾

京都大学大学院 生命科学研究所¹⁾, 京都大学医学部附属病院 血液内科²⁾

背景：慢性骨髄性白血病（CML）においてチロシンキナーゼ阻害剤（TKIs）の中止後にも長期寛解（TFR）を維持する症例が知られ，NK 細胞免疫が重要とされる。今回 TKIs の 1 つイマチニブが NK 細胞を活性化する機序として CD155-DNAM-1 シグナルに注目し細胞株で検証した。

方法：4 種類の CML 細胞株（親株）に加え，各株の *bcr-abl* にイマチニブ耐性変異 T315I を導入した細胞（変異株）を用いた。変異株は CRISPR-Cas9 技術ないし低濃度イマチニブへの長期曝露で作製した。各株とヒト健康人単核球を共培養し，ヒト NK 細胞活性として CD107a 脱顆粒と細胞傷害能および IFN- γ /TNF- α の産生能をフローサイトメトリーで測定した。

結果：第 1 に KBM5 親株は NK 細胞を活性化しないが，KBM5 変異株は強い NK 細胞活性を惹起した。KBM5 親株は CD155 陰性，同変異株は CD155 陽性であることから，CD155 を介したシグナルが NK 細胞の活性化に重要と考えられた。

第 2 に KBM5 変異株を含む CD155 陽性細胞株と PBMCs の共培養における NK 細胞活性は抗 TIGIT 阻害

抗体の添加で不変であったが，抗 DNAM-1 阻害抗体や抗 CD155 阻害抗体で抑制された。CD155 陽性細胞株との共培養でヒト NK 細胞の DNAM-1 発現が低下したが，その低下は抗 CD155 阻害抗体の添加で解除された。一方同じ共培養で NK 細胞の TIGIT 分子発現は不変であった。よって CD155 と DNAM-1 の会合による NK 細胞の活性化は CD155 と TIGIT の会合による NK 細胞の抑制に比して優越性を持つと考えられた。

第 3 に DNA 損傷応答（DDR）に関連した蛋白質の発現をウェスタンブロット法で解析すると KBM5 親株・変異株とも ATR 蛋白を発現していたが，リン酸化 ATR は親株では検出されず，変異株でのみ認められた。すなわち低濃度イマチニブの長期曝露により KBM5 親株で ATR-Chk1 経路の活性化を生じた可能性がある。

結論：イマチニブの作用で KBM5 親株の ATR-Chk1 経路が活性化されて CD155 の発現亢進を来した可能性がある。そして CD155 と NK 細胞の DNAM-1 との会合により，NK 細胞による抗腫瘍免疫が賦活化されたと考えられる。本機序は CML の治療のみならず，造血幹細胞移植後の NK 細胞賦活にも有用となる可能性がある。

(14 : 00 ~ 15 : 30)

シンポジウム

「移植における HLA エピトープ解析」

座長：諫田淳也（京都大学医学部附属病院 血液内科）

田中秀則（HLA 研究所）

- 1) HLA エピトープという新規アプローチ ～臓器移植後抗体関連拒絶での解析～
平田真章（京都大学 肝胆膵・移植外科）
- 2) 非血縁者間骨髄移植における B 細胞エピトープ適合度の意義
岩崎 惇（京都大学 血液内科）
- 3) 腎移植における T 細胞および B 細胞エピトープ解析の臨床的意義
坂本慎太郎（愛知医科大学 腎移植外科）

1) HLA エピトープという新規アプローチ ～臓器移植後抗体関連拒絶での解析～

○平田真章¹⁾, 進藤岳郎²⁾, 八木真太郎³⁾, 伊藤孝司¹⁾, 万木紀美子⁴⁾, 菱田理恵⁴⁾, 波多野悦朗¹⁾

京都大学 肝胆膵・移植外科¹⁾, 京都大学 血液・腫瘍内科²⁾, 金沢大学 肝胆膵・移植外科³⁾, 京都大学医学部附属病院 検査部輸血部門⁴⁾

臓器移植における HLA の重要性を明らかにした最大の功労者 Paul Terasaki (1929–2016) は「液性免疫こそ移植免疫の主役である」と提唱した。臓器移植後の長期生着には抗 HLA 抗体, ひいては液性免疫の制御が求められる。近年, 抗 HLA 抗体の標的となる抗原決定基 (エピトープ) が明らかとなった。エピトープは HLA 分子上で数個のアミノ酸から成る構造単位で, 抗 HLA 抗体の多様な交差反応, HLA 分子のアミノ酸配列や三次元構造解析に基づいて推定されている。

最近では, ドナー・レシピエント間の HLA エピトープの不適合数で腎臓, 肝臓, 肺移植における抗ドナー特異的 HLA 抗体 (DSA) の発生を予測できるとする報告が相次いでいる。本アプローチは移植前の拒絶リスク予測やドナー選定, 移植後の個別化免疫抑制戦略の構築に

有用となる可能性もある。しかしエピトープ不適合数の少ない移植でも DSA 陽性となる例は存在し, その予測には限界がある。また, エピトープ以外の DSA 発生因子との関連も不明である。さらには, DSA 発生が必ずしも抗体関連拒絶や移植臓器不全につながるとは限らないことから DSA の機能的解析も必要とされる。

我々は, 京都大学病院で施行された肝移植, 肺移植, 腎移植レジストリを用いて臓器横断的にエピトープ解析を行ってきた。本講演では肝移植での解析を中心にエピトープ適合度の DSA 産生への影響, DSA の移植臓器への影響, そして今後に向けての課題について報告する。

2) 非血縁者間骨髄移植における B 細胞エピトープ適合度の意義

岩崎 惇

京都大学 血液内科

HLA 抗原・アレルの不一致は、造血幹細胞移植後の予後に影響を与える事が知られており、HLA 抗原・アレルの不一致数、及び不一致抗原・アレルが存在する遺伝子座に関しては、ドナーを選択する際の重要な因子である。しかし、抗原・アレルの不一致数や遺伝子座が同じでも、移植後に起こる免疫反応が異なる事が知られており、個々の不一致 HLA の組み合わせによる違いに関して研究が進められてきた (Kawase et al., 2007, 2009; Morishima et al., 2016)。近年、不一致 HLA の組み合わせから HLA 由来のエピトープを推定する方法が開発されている (Elsner et al., 2004; Otten et al., 2013; Kramer et al., 2020)。B 細胞が産生する抗体が認識するエピトープを推定するソフトウェアとして、HLAMatchmaker (HLAMM) があり、臓器移植領域を中心にその意義が検討されてきた (Duquesnoy, 2001; Duquesnoy et al., 2014)。造血幹細胞移植領域では、近年、エフェクター T 細胞を抑制し、強い移植片対宿主病 (GVHD) 予防効果を持つ移植後シクロフォスファミド (PTCy) を用いた移植が、HLA ハプロ半合致血縁者間移植において広く実施されており、同移植法に関して HLAMatchmaker で推定したエピトープの意義を検討した研究が複数報告されているが、その意義には議論の余地がある (Rimando et al., 2018; Zou et al., 2020, 2021)。非血縁者間移植においては、HLAMatchmaker で推定したエピトープの不一致は移植後予後と優位な相関を認めない事が報告されている (Duquesnoy et al., 2008)。

しかし、HLA アレルの分布は地域による多様性が大きい事が知られており、特に本邦における HLA アレル頻度分布は、他のアジア地域やアメリカにおける黄色人種の分布とも異なる事が知られている (Nakaoka and Inoue, 2015)。更に、ドナー選択の際にはリスクの高い不一致 HLA の組み合わせは避けられる傾向にあるため、実際の移植症例における不一致 HLA の組み合わせの分布を考慮して結果を解釈する必要がある。そこで我々は、抗体が認識する HLA エピトープを検討する事で、HLA

アレル不一致症例間における移植後免疫反応の違いを明らかにする事を目的とした。

Transplant Registry Unified Management Program (TRUMP) に登録されている、2000 年から 2018 年に造血器腫瘍に対して非血縁者間骨髄移植を実施した、HLA-A, -B, -C, -DRB1 タイピング情報が存在する 9,857 症例を後方視的に解析した。DQB1 タイピング情報のない 4,771 症例に関しては、HLA 研究所のハプロタイプ情報を基に最頻アレルを選択するアルゴリズムで推定した (タイピング・推定一致率: 94.3%)。5 座アレル情報を基に、HLAMM を用いて HLA 由来の抗体エピトープを推定した。

患者年齢中央値は 48 歳 (16-77 歳)、6,141 症例が HLA8/8 アレル一致、2,622 症例は HLA7/8 アレル一致、1,094 症例は HLA2 アレル以上不一致のドナーからの移植症例であった。HLA 8/8 アレル一致症例 (A 群)、及び GVH 方向 HLA class I アレル不一致・エピトープ一致症例 (B 群: n=2,061) と比較し、アレル不一致・エピトープ不一致症例 (C 群: n=1,655) は、グレード III 以上の重症急性 GVHD の発症率が有意に高値であった (B 群/A 群: adjusted hazard ratio (aHR) 1.02, 95%CI 0.83-1.27; C 群/A 群: aHR 1.78, 95%CI 1.27-2.49; C 群/B 群: aHR 1.71, 95%CI 1.30-2.26)。特に、GVH 方向の HLA-C 座におけるアレル不一致・エピトープ不一致症例 (n=2,153) は、アレル不一致・エピトープ一致症例 (n=1,563) と比較して重症急性 GVHD の発症率が高値であった (aHR: 1.89, 95%CI 1.30-2.75)。GVH 方向 HLA class II アレル不一致・エピトープ不一致症例 (n=2,140) は、HLA 8/8 アレル一致症例と比較し、重症急性 GVHD 発症率に有意差を認めなかった (aHR: 1.14, 95%CI 0.77-1.67)。

非血縁者間骨髄移植において、GVH 方向の HLA class I エピトープ不一致のドナーは、重症急性 GVHD 発症リスクが高く、抗体が認識する HLA エピトープを考慮したドナー選択が有用である可能性が示された。GVHD 予防法としては、T 細胞を抑制する治療が中心的に用い

られているが、本研究における知見は、GVHD 発症に B 細胞が関わることを示唆している。抗体エピソード不一致症例における T 細胞エピソードの影響や、PTCy を始めとした異なる GVHD 予防法やドナーソースを用いた移植においての抗体エピソードの影響を今後検討していく必要があると考える。

3) 腎移植における T 細胞および B 細胞エピトープ解析の臨床的意義

○坂本慎太郎¹⁾²⁾, 友杉俊英³⁾, 岩崎研太⁴⁾, 後藤憲彦³⁾, 鳴海俊治³⁾, 渡井至彦³⁾, 小林孝彰²⁾

日赤赤十字社愛知医療センター名古屋第二病院 組織適合検査室¹⁾, 愛知医科大学 腎移植外科²⁾, 日赤赤十字社愛知医療センター名古屋第二病院 移植内科・移植外科³⁾, 愛知医科大学 腎疾患・移植免疫学寄附講座⁴⁾

従来、移植予後の評価法として HLA タイピングミスマッチが用いられてきた。確かに、組織適合性検査や免疫抑制療法の進歩、患者管理技術の向上などにより、移植成績はかなり向上した。しかし、ドナー特異的 HLA 抗体 (DSA: donor specific HLA antibody) による慢性抗体関連型拒絶反応 (antibody-mediated rejection: ABMR) には、現在のところ効果的な治療法はない。したがって、移植後に新規に産生される DSA (de novo DSA) をいかに高感度で効率的に検出するかが、移植片の長期生着にとって重要なポイントとなる。

近年、より詳細な評価法として B 細胞エピトープ分析が注目されている。この概念に基づく HLA エピトープマッチングの結果は、従来の HLA マッチングから得られたものよりも優れていると報告されている。

一方、T 細胞エピトープ、特にレシピエント抗原提示細胞上の HLA クラス II によって提示されるドナー由来 HLA 分子に関連するエピトープ (PIRCHE-II) も注目されつつある。抗原提示細胞によるドナー HLA 由来抗原ペプチドの提示は、de novo DSA 産生の最初のプロセスであり、より抗体産生の起源に近いと考えられる。

このように B 細胞、T 細胞エピトープはそれぞれ注目

されつつあるが、両者の関係を調べた研究はほぼ無い。我々は、B 細胞、T 細胞エピトープの両評価法の関係性を見出すことで、より詳細に de novo DSA 産生リスクを予測できるかを検討した。

対象の生体腎移植後患者を de novo DSA 産生群と非産生群に分けて解析を行うと、従来の HLA マッチングでは両群に有意差は見られなかったが、T 細胞エピトープ (PIRCHE score) と B 細胞エピトープ (エプレットミスマッチ) の両指標は、両群に有意差が見られた。また、多変量解析の結果からも、両指標は de novo DSA 産生リスクが有意に高いことが判明した。次に両指標を低値、高値の群に分けて解析を行うと、両指標とも高値の群の de novo DSA 産生リスクが有意に高いという結果になった。PIRCHE score とエプレットミスマッチの間には弱い正の相関関係が見られた。

以上より、B 細胞エピトープと T 細胞エピトープの両解析法は、de novo DSA 産生予測に関して、従来法よりも優れていることが示唆された。両解析法を用いることで、より正確に de novo DSA 産生リスクを予測することができ、移植後の維持免疫抑制療法に対する有益な情報を提供し、個別化医療の実現が期待される。

(15 : 30 ~ 16 : 30)

特別講演 1

座長：谷 慶彦
(大阪府赤十字血液センター)

同種造血幹細胞移植における HLA の意義

森島聡子
琉球大学大学院医学研究科
(内分泌代謝・血液・膠原病内科学 (第二内科))

同種造血幹細胞移植における HLA の意義

森島聡子

琉球大学大学院医学研究科 内分泌代謝・血液・膠原病内科学（第二内科）

同種造血幹細胞において最適なドナーである HLA の一致した同胞が得られない場合は、代替ドナーからの移植を考慮する。代替ドナーからの移植の成功を妨げる移植片対宿主病（GVHD）のリスクを軽減するためには、患者とドナーの HLA を考慮した適切なドナー選択が重要である。

造血細胞移植の HLA 研究は、大規模なドナーと患者の HLA と臨床情報に基づく後方視的な解析により、臨床サイドから基礎研究に情報を発信してきた。これらの研究は、日本及び欧米においても患者とドナーの HLA アレルのデータが整備された非血縁者間造血幹細胞移植（UR-HSCT）を主体に行われ、本邦においては日本骨髄バンク（JMDP）の検体保存事業によりレトロスペクティブに HLA タイピングが実施されたデータが解析され、臨床に還元される有用な知見が報告されている。その後、日本造血・免疫細胞療法学会と日本造血細胞移植データセンターが構築した造血細胞移植登録一元管理プログラム（TRUMP）に登録された大規模なデータを用いた研究が実施されるようになり、臍帯血移植や血縁者間移植における HLA 研究も数多く報告されている。

近年次世代シーケンシング（NGS）による HLA タイピング法の開発が進み、JMDP を介した UR-HSCT においても患者の確認検査に導入された。NGS によって得られた詳細な HLA タイピングの結果と移植成績との関連は、今後症例を蓄積して解析していく必要がある。

HLA クラス I 分子は、CD8T 細胞への抗原提示だけではなく、NK 細胞受容体のリガンドとして NK 細胞応答性を制御する働きを持つ。造血幹細胞移植においても、HLA クラス I の NK 細胞受容体リガンドとしての意義や KIR 遺伝子・KIR ハプロタイプの意義を探索する研究が数多く報告されている。

近年、NK 細胞が強い免疫応答をするためには HLA クラス I 分子を介して抑制型受容体からライセンシングを受ける必要があるという概念が示されている。欧米からは造血細胞移植における NK 細胞ライセンシングの意義が報告されており、ドナー選択において考慮すべき新たな知見となる可能性がある。

本講演では、造血幹細胞移植における HLA の意義について、近年アップデートされた知見も含めて紹介する。

(16 : 30 ~ 17 : 30)

特別講演 2

座長：吉澤 淳
(関西電力病院 外科)

日本臓器移植の現状と組織適合性検査の重要性

江川裕人
東京女子医科大学 肝胆膵外科学
(日本移植学会 理事長)

日本臓器移植の現状と組織適合性検査の重要性

江川裕人

日本移植学会 理事長

日本では、腎臓、肝臓、心臓、肺、膵臓（膵島）、小腸の移植が実施されている。腎・膵・肝・肺の生体移植、腎・膵の心停止後臓器提供移植、腎・肝・心・肺・膵臓（膵島）・小腸の脳死下臓器提供移植が保険診療として実施されている。日本における心停止後・脳死下臓器提供は、人口 100 万人あたりの提供数で見ると先進国のなかで最下位である。一方で、移植患者さんの術後成績は、世界で抜きん出て優秀である。日本移植学会は、科学技術と社会制度整備に注力してきた。特に、この 6 年間は抗体関連型拒絶克服を目指し新たな治療を患者さんに届けるために、基礎研究に始まり臨床研究を経て保険収載までの工程を様々な方面で展開してきたので紹介する。

献体移植において、公平性・透明性・実効性を担保するために、レシピエント選択は、前提条件や優先条件などが厳密に決められている。血液型、年齢、感作なし、HLA 適合度などが、臓器ごとに定められている。肝臓以外はドナーに感作されていないことが前提条件とされ

ている。現在、全国に散らばる移植患者候補の組織適合性検査結果を、救急現場での初期情報から脳死判定終了までに確実に揃えている。待機患者の血清保存、ドナー候補患者の血液送付、夜を徹しての検査、万に一つの間違ひも許されない情報伝達と、関係者の寝食を忘れた貢献は広く顕彰されるべきである。

術後の抗体検査も平成 30 年に保険適応になった。通常のスクリーニングは年に 1 回、拒絶を疑えば年に 2 回まで追加できる。スクリーニングで陽性であれば、シングルビーズで同定検査が可能であり、治療の効果を見るために 2 回まで同定検査が可能である。

令和 4 年の見直しで PRA を申請したが、承認されなかった。血液型不適合と HLA 抗体合わせて抗体関連拒絶の治療のための血漿交換は承認された。リツキサンや IVIG などの脱感作使用と同時に承認されると予想している。