

第30回 日本組織適合性学会大会

The 30th Annual Meeting of the Japanese Society for Histocompatibility and Immunogenetics
(JSHI)

MHC における基礎研究から社会実装へ



Web 開催

日時

2022年9月17日(土)～19日(月・祝)

大会長

江川 裕人

東京女子医科大学 外科学講座 肝胆膵外科学分野 特任教授

副大会長

石田 英樹

東京女子医科大学 移植管理科 教授

大会事務局

石塚 敏

東京女子医科大学 中央検査部

ご挨拶

第30回日本組織適合性学会大会

大会長 江川 裕人

(東京女子医科大学 外科学講座 肝胆膵外科学分野 特任教授)



第30回日本組織適合性学会大会を2022年9月17日から19日に、完全オンラインで開催いたします。本大会は、ハイブリッドで東京での開催の準備を進めてきましたが、第7波の状況を考慮して急遽オンラインとさせていただきます。大会終了後もオンデマンド配信を予定しています。

さて、本大会のテーマは、「MHCにおける基礎研究から社会実装へ」です。17日は役員会と初心者講習関連の会議と講習会です。18日が学術集会です。今年は、開会式の後、特別講演1として、世界のHLA研究を牽引された猪子先生を偲んで追悼講演を予定しています。太田正穂先生に「HLAタイピングの進歩：低解像度からこう解像度解析への道のり」を、椎名隆先生に「HLA遺伝子領域の塩基配列決定とNGS—HLAタイピング法の開発」をご講演いただきます。特別講演2は荒瀬尚先生に「HLAの新たな抗原定時形態：ネオセルフによる新たな自己免疫疾患発症機構」をご講演いただきます。

シンポジウムは、シンポジウム1として「第26回QCワークショップレポート：高精度の検査結果を臨床に役立てるために」として検査現場から臨床医の正しい理解までの重要な取り組みについて発表いただきます。シンポジウム2は造血移植・輸血領域、シンポジウム3は臓器移植領域の発表です。

今年は、一般演題を査読委員会の先生方に採点していただき、得点数の高い6演題をプレナリーセッションで発表いただきます。

完全オンラインとなりましたので、ポスター発表をoVICEというソフトを用いて、18時10分からミニオーラルとして開催します。従来の1枚ポスターでも、要点をまとめたスライド発表でも、また両方でも可能です。ドラゴンなどかのようなロールプレイゲームのような感覚です。当日いきなりでは戸惑います。特にベテランの先生方はあらかじめ体験されることをお勧めします。ホームページから入って話しかけてみてください。さらに、このミニオーラルの時間帯は、仮想空間の大広間で皆さん集合いただき、個別のポスター発表の前で議論いただくこともできますし、各自盃を持って歓談いただくこともできる楽しい時間になりたいと思います。

最終日19日は、HLA認定技術講習会、QCWS集会と閉会式後に認定試験を行います。共催セミナーは動画としてオンデマンド配信させていただきます。

new normalな時代の学術集会として、多くの会員のご参加をいただき、活発なご議論をお願い申し上げるとともに、本学会のますますの発展に寄与していただけることを心より祈念しております。

大会組織 (Organizing Committee)

■ 大会長 (President)

江川 裕人

■ 副大会長 (Vice-President)

石田 英樹

■ プログラム委員 (Program Committee)

田中 秀則

黒田 ゆかり

高 陽淑

椎名 隆

小林 孝彰

森島 聡子

藤原 孝記

■ 査読委員 (Reviewers)

中島 文明

成瀬 妙子

宮川 卓

木村 彰方

間 陽子

宮寺 浩子

橋口 裕樹

ご案内

■ 大会参加の皆様へ

1. 参加登録について

参加登録

- ・第30回日本組織適合性学会大会はWeb開催にて行います。
- ・参加登録につきましても同じくWeb方式限定となります。
- ・個人情報登録を行っていただきますと、マイページが作成されます。
- ・参加登録はこちらより参加登録および参加費支払いを行ってください。
- ・演題登録をなさった方はその際にご使用になられたIDとパスワードをご使用いただき、マイページにログイン後、参加登録をおこなってください。

参加登録受付期間

2022年8月初旬～2022年9月19日まで

参加費

理事・評議員	12,000円
非会員	12,000円
会員	10,000円
学生	6,000円

※ 学生の方は学生証のコピーのアップロードが必要です

お支払い方法

クレジットカード Visa/Mastercard/Amex/JCB/Diners Club/Discover
銀行振込

領収書などのダウンロード

マイページよりダウンロードが可能です。

抄録集

抄録集は参加登録をされた方を対象に郵送されます。マイページより閲覧・検索も可能です。

フリーディスカッション

9月18日(日曜日) 18時10分から20時まで、oVice会場にてフリーディスカッションを行います。掲示されているスライドを閲覧、ディスカッションをおこなっていただいたり、oViceの機能を使用して皆様でご歓談いただいたりすることができます。みなさまご自身のデスクなどで、お好みのお飲み物などご用意いただき、是非ご参加ください。

・・・・・oViceとは・・・・

もともとはバーチャルオフィスのツールです。自身のアイコンをマウスにて動かし、近くにいる方とPCのマイク・スピーカーを通じて会話ができたり、PCカメラでセルフイェを表示したり、画面共有も可能なコミュニケーションツールです。

会場のご説明は左記のQRコードもしくは大会HPのリンクより、予約をお取りいただければご案内させていただきます。



2. 視聴について

□ 視聴方法

参加登録後、マイページに表示されるバーチャル会場入り口ボタンよりご入室ください。

今回の学術集会は oVice 株式会社のご協力のもと、バーチャル空間を用いた会場移動となります。プラットフォームの性質上、ブラウザは Google Chrome が推奨のようです。スマートフォンなどでも参加いただけます。会場は広いので、ブラウザの設定を 25%程度にすると全体をみていただくことが可能です。

学術集会ホームページよりログインを行ってください。

下記のような画面となりますので、お名前（フルネーム） メールアドレス・パスワード（参加登録とは別）を入力し、プライバシーポリシーと利用規約に同意をしてください。



上記、右図のようなアイコンが現れます。期間中はバーチャル空間内ではこちらを操作していただきます。



アイコンをダブルクリックします。

アイコンのイメージ（おそらく初期設定は動物のイラスト）をクリックし、ご自身のお写真に変更が可能です。

発表者はイメージの右上の○をクリックし、赤い丸を選択してください。
座長の先生はイメージの右上の○をクリックし、青い丸を選択してください。
コメントが吹き出しで表示されます。

ご自身のアイコンをクリックして長押ししますと、灰色の円が表示されます。

マイクのミュートを解除してお話なさいますと、灰色の円の範囲内で周囲に声が聞こえます。

また、他の方の灰色の円に入りますと、ご発言中はお声が聞こえる仕組みです。



□ 講演会場のセッションを聞く場合

お入りになられたい会場をクリックしてください。
アイコンが動く形になりますが、同時に Zoom ウェビナーに移動します。
そのままご視聴ください。


お部屋を移動なさる場合には ZOOM 上で退出していただき、Google Chrome にもどっていただき、oVice を操作して別なお部屋にご移動ください。


演者のアップロードした発表データは、会期中いつでも oVice 会場に閲覧していただくことができます。

□ ミニオーラルセッション

oVice 上で、oVice 会場へ移動してください。

oVice 会場ではパネルに近づくことで、発表データを見ることができます。

発表時はお聞きになれるセッションの  ミーティング マークをクリックしていただくと、セッションに参加できます。

 ミーティング をクリックすると音声や映像がクリアになります。

(基本的にセッションをお聞きになる場合は、こちらの方法でご参加ください)

.....oVice とは.....



もともとはバーチャルオフィスのツールです。自身のアイコンをマウスにて動かし、近くにいる方と PC のマイク・スピーカーを通じて会話ができたり、PC カメラでセルフイを表示したり、画面共有も可能なコミュニケーションツールです。

会場のご説明は左記の QR コードもしくは大会 HP のリンクより、予約をお取りいただければご案内させていただきます。


座長の皆様へ

1. 学会当日の発表形式について

- 第30回日本組織適合性学会大会は2022年9月17日(土)～19日(月・祝)に、ZOOMおよびoViceシステムを利用したライブ配信と、録画データ配信を併用したオンライン開催です。ライブ配信を行った一部のセッションは、後日オンデマンド配信の予定です。

2. 当日のセッションについて

- 特別講演・教育講演・学術奨励賞候補講演・シンポジウム・プレナリー
・当日は前ページまでの視聴についてをお読みいただき、セッション開始10分前までに会場のウェビナーにおはいりください。
・Zoomの機能で「挙手」をしてください。パネリストに昇格させていただきます。

- ミニオーラル
・当日は前ページまでの視聴についてをお読みいただき、セッション開始10分前までにoVice会場にお入りください。中央の発表会場近くをダブルクリックしてご移動いただき、ステージ中央の  ミーティングをクリックしてセッションに接続してください。画面下のマイクマークとカメラマークを解除してください。演者の共有している画面を大きく見たい時には、右上の拡大マークをクリックすると、全画面表示になります。

- セッション時間
セッションのお時間の前後には余裕をもたせてありますが、セッション時間はお守りいただきますようお願い申し上げます。

シンポジウム 個別にご連絡しております。

学術奨励賞候補者口演	発表時間： 10分	個別質疑： 5分
プレナリーセッション	発表時間： 7分	個別質疑： 3分
ミニオーラルセッション	発表時間： 5分	個別質疑： 3分

- 接続環境について
ネットワーク環境は有線LANを推奨いたします。PCカメラとマイクをご準備いただき、Zoomとブラウザの両方の接続を許可してください。周囲の音声がZoomもしくはoViceに入り込むことのないようにご配慮をお願いいたします。また、Zoomなどのアップデートも前日までにご確認いただきますようお願い申し上げます。



oViceへの接続につきましては、事前の接続を推奨いたします。左記のQRコードもしくは大会HPのリンクよりご予約いただければご案内いたします。

- フリーディスカッション
9月18日(日) 18時10分から20時まで、oVice会場にてフリーディスカッションを行います。掲示されているスライドを閲覧、ディスカッションをおこなっていただいたり、oViceの機能を使用して皆様でご歓談いただいたりすることができます。
みなさまご自身のデスクなどで、お好みのお飲み物などご用意いただき、是非ご参加ください。

発表者の皆様へ

1. 学会当日の発表形式について


- 第30回日本組織適合性学会大会は2022年9月17日(土)～19日(月・祝)に、ZOOMおよびoViceシステムを利用したライブ配信と、録画データ配信を併用したオンライン開催です。ライブ配信を行った一部のセッションは、後日オンデマンド配信の予定です。

2. 当日発表について

- 特別講演・教育講演・学術奨励賞候補講演・シンポジウム・プレナリー
 - ・当日は前ページまでの視聴についてをお読みいただき、セッション開始10分前までに会場のウェビナーにおはいりください。
 - ・Zoomの機能で「挙手」をしてください。パネリストに昇格させていただきます。
 - ・発表時はMicrosoft PowerPointもしくはPDF形式での発表データをご自身にて画面共有いただきご講演いただきます。通信にご不安な場合、ホストにて画面共有し、操作権限をお渡しいたしますので、予めご相談ください。

○会期中、oVice会場にて、ご発表のスライドの閲覧を行えるようにいたします。Microsoft PowerPointもしくはPDF形式で9月10日までにマイページより登録をお願いいたします。

- ミニオーラル

・当日は前ページまでの視聴についてをお読みいただき、セッション開始10分前までにoVice会場にお入りください。中央の発表会場近くをダブルクリックしてご移動いただき、ステージ中央の  ミーティング をクリックしてセッションに接続してください。画面下のマイクマークとカメラマークを解除してください。ご自身で、発表データを共有してください。共有画面を大きく見たい時には、右上の拡大マークをクリックすると、全画面表示になります。

○会期中、oVice会場にて、ご発表のスライドの閲覧を行えるようにいたします。Microsoft PowerPointもしくはPDF形式で9月10日までにマイページより登録をお願いいたします。

3. 著作権に関する注意事項

- ・Web開催時の発表は著作権法では公衆送信に分類されます。発表時にはご自身に著作権のないフィギアやコンテンツの使用などなさらぬよう、充分にご留意ください。
- ・受託研究や共同研究の内容を含む発表の場合、Web開催であることを事前に申し入れ、承諾を得ていただきますようお願い申し上げます。

4. 個人情報保護に関するお願い

2006年4月より個人情報保護法が施行されています。個人が識別され得る症例の提示に関しては充分にご留意いただきますようお願いいたします。

5. COIに関する表示

スライドの冒頭に右の表示を必ず挿入してください。
スライドのサンプルは以下のURLから入手できます。

(様式1-A) 口頭発表におけるCOI状態の開示
申告すべきCOI状態(過去1年)がない場合

日本組織適合性学会 COI 開示 発表者名: 相模太郎, 東京次郎, ◎京都三郎(◎代表者)
本発表に際して、発表者らに開示すべきCOI 関係にある企業などはありません。

(様式1-B) 申告すべきCOI状態(過去1年)がある場合

日本組織適合性学会 COI 開示 発表者名: 相模太郎, 東京次郎, ◎京都三郎(◎代表者)
本発表に際して、発表者らに開示すべきCOI関係にある企業などとして、 ① 関係先: 〇〇社 ② 関係先: 〇〇社 ③ 関係先: 〇〇社 ④ 関係先: 〇〇社 ⑤ 関係先: 〇〇社 ⑥ 関係先: 〇〇社 ⑦ 関係先: 〇〇社 ⑧ 関係先: 〇〇社 ⑨ 関係先: 〇〇社 ⑩ 関係先: 〇〇社
開示すべき内容がある項目のみ記載

https://docs.google.com/presentation/d/1JTU358N19CaDauLmyVbVY2rf_egoigV9/edit#slide=id.p1

6. 接続環境について

ネットワーク環境は有線 LAN を推奨いたします。PC カメラとマイクをご準備いただき、Zoom とブラウザの両方の接続を許可してください。周囲の音声 Zoom もしくは oVice に入り込むことのないようにご配慮をお願いいたします。また、Zoom などのアップデートも前日までにご確認いただきますようお願い申し上げます。

oVice への接続につきましては、事前の接続を推奨いたします。左記の QR コードもしくは大会 HP のリンクよりご予約いただければご案内いたします。

7. 事前参加登録について

当日も参加登録は可能ですが、入金確認情報をご使用の金融機関およびカード会社によって即時に反映されない場合がございます。入金確認がとれない場合は、バーチャル会場に入室できません。

余裕をもってのご登録をお願いいたします。

8. 学術奨励賞候補者口演

一般演題に応募された方の中から、事前にエントリーされ、選考された演題を学術奨励賞候補者口演として発表していただきます。特に優秀と認められた演題の筆頭演者に学術奨励賞が授与されます。

セッション日時 9月18日(日) 9:50～10:50 第一会場

受賞発表 9月19日(月・祝) 14:30～ 第一会場

9. フリーディスカッション

9月18日 日曜日 18時10分から20時まで、oVice 会場にてフリーディスカッションを行います。

掲示されているスライドを閲覧、ディスカッションをおこなっていただいたり、oVice の機能を使用して皆様でご歓談いただいたりすることができます。

みなさまご自身のデスクなどで、お好みのお飲み物などご用意いただき、是非ご参加ください。

プログラム・会議案内

◇ 認定 HLA 技術者講習会（大会教育講演を兼ねる）

本講習会は、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方々を対象に実施されます。大会参加者は自由に参加することができます。受講に関しましては、事前登録をしていただく必要はございません。

日 時： 令和 4 年 9 月 19 日（月曜日・祝日）

時 刻： 9 時 00 分～ 11 時 00 分

開催方法： WEB 開催

テキスト： テキストの販売はいたしません。以下の URL に掲載されたテキストを必要に応じてダウンロードしてご使用ください。

<https://jshi.smoosy.atlas.jp/ja/latestlist>

受講証明書： 認定制度に関わる受講証明書は、受講者 1 人につき 1 枚を発行します。会員管理システムよりダウンロード形式に変更したことに伴い、認定 HLA 技術者講習会の受講証明書の発行費用を有料と致しました。詳しくは学会公式サイトをご覧ください。

<https://jshi.smoosy.atlas.jp/ja/notices>

受講証明書を必要とされる方は以下の点にご留意ください。

1. 講習会への入退室時刻を確認するために必ず自らの会員番号と氏名で入室し視聴していただくことをお願いします。また、当日までに視聴可能なデバイス（PC、タブレット、スマートフォン）を各自ご準備ください。Wi-Fi 環境で視聴することをお勧めします。
2. 原則として、途中退出、中途入場の場合は受講証明書を発行しません。開始時間までに余裕をもって入室し、終了後に退室していただくことを厳守してください。なお、予期せぬ通信トラブル等により、やむを得ず短時間で退出された方は 9 月 23 日の 17 時までに認定制度委員会事務局 (certification.office@jshi-mhc.org) に理由を添えてご連絡ください。
3. 大会専用サイトに掲載されるアンケートを 9 月 26 日の 17 時までに必ずご提出ください。その際、受講証明書の発行を希望される方は、アンケートの最初の質問事項で「希望する」を選択していただき、その後の項目で氏名、会員番号および講演中に提示する番号を忘れずに記載してください。
4. その他の発行手続きの詳細につきましては学会公式サイト (<https://jshi.smoosy.atlas.jp/ja/notices>) をご覧ください。

内 容：

(1) HLA に関する基礎医学的な講演

成瀬 妙子 先生（長崎大学熱帯医学研究所）

「基礎知識：認定制度筆記試験の解説とポイント整理 ―その弐―」

(2) HLA タイピングあるいは抗 HLA 抗体検査に関する講演

藤原 孝記 先生（帝京大学医療技術学部）

「HLA 以外に求められる移植関連検査について」

(3) 移植医療に関する講演

村田 誠 先生（名古屋大学大学院医学系研究科）

「造血幹細胞移植と組織適合性抗原」

◇ 認定制度指導者講習会

第30回日本組織適合性学会大会中の下記5企画から、4企画以上の受講をもって、指導者新規申請および更新申請に必要な講習を受講したものと認めます。大会専用サイトのマイページに掲載される単位申請用フォームによる自己申告をもって受講証明といたします。

内容：

- 1) 特別講演1「猪子先生追悼講演」
9月18日(日) 9:00～9:45
- 2) 教育講演(Advanced Stage)
9月18日(日) 9:50～10:50
- 3) 特別講演2「HLAの最先端」
9月18日(日) 11:10～12:10
- 4) シンポジウム1「第26回QCワークショップレポート：高精度の検査結果を臨床に役立てるために」
9月18日(日) 13:10～14:40
- 5) 教育講演(認定HLA技術者講習会を兼ねる)
9月19日(月) 9:00～11:00

◇ 26thQCWS集会

日時：9月19日(月) 12:00～14:30

参加方法：大会プログラムからご入室ください(集会への参加には第30回学会大会への参加登録が必要です。)

参加費：無料

QCWS集会「参加証明書」は、認定HLA技術者、認定指導者、認定教育者の申請及び更新の際にとります。

発行をご希望の方は、事前登録は不要ですが、会員番号を入力後に入室して下さい。

集会時に発表するパスワードをお控え頂き、終了後のアンケートに回答される際に「希望する」を選択し、パスワードを入力して下さい。原則、DNA部門、抗体部門の全てに参加していることが条件です。

発行手続きの詳細につきまして学会公式サイト(<https://jshi.smoosy.atlas.jp/ja/notices>)をご確認下さい。

なお、今回より発行費用納入に対する領収書を参加証明書といたしますが、再発行には対応できませんので紛失にご注意ください。

QCWS集会プログラム

タイピング結果解析(12:00～13:10)

座長：黒田ゆかり(日本赤十字社 九州ブロック血液センター)

1. 試料説明

奥平裕子(ジェノダイブファーマ株式会社)

2. SSP法

石本倫子(高知県・高知市病院企業団高知医療センター)

3. SSOルミネックス法—LABType—

竹ノ内博之(宮崎大学医学部附属病院)

4. SSOルミネックス法—WAKFlow, Genoserch—

下北希美(日本赤十字社 近畿ブロック血液センター)

5. SBT 法—Sanger,NGS

高田慎之介（日本赤十字社 中央血液研究所）

6. 総合解析

奥平裕子（ジェノダイブファーマ株式会社）

7. 質疑応答

—休憩 13:10～13:15—

抗体検査結果解析（13:15～14:30）

座長：高 陽淑（日本赤十字社 近畿ブロック血液センター）

1. 試料説明

高橋大輔（日本赤十字社 中央血液研究所）

2. FCM 法—FlowPRA

前田裕亮（九州大学病院）

3. 抗体ルミネックス法—LABScreen

伊藤 誠（北海道大学病院）

4. 抗体ルミネックス法—WAKFlow

栗田絵美（広島大学病院）

5. 仮想クロスマッチ

中野 学（日本赤十字社 北海道ブロック血液センター）

6. 日本移植学会連携全血クロスマッチ

橋口裕樹（福岡赤十字病院）

7. 総合解析

高橋大輔（日本赤十字社 中央血液研究所）

8. 質疑応答

◇ 初心者講習会—基礎講義—

日 時：2022年9月17日（土）18:00～18:40

「HLAの基礎知識」

対 象：事前申込者のみ

◇ 初心者講習会—WS-1、WS-2

日 時：2022年9月17日（土）19:00～20:20

（WS-1）タイピングに関する内容（実務経験0～3年向け）

（WS-2）抗体検査に関する内容（実務経験0～3年向け）

対 象：事前申込者のみ

◇ 会議等日程

理事会

2022年 9月17日(土) 13:00～15:00 Web開催

評議員会

2022年 9月17日(土) 15:00～16:00 Web開催

QCWS 部会

2022年 9月17日(土) 17:20～18:00 Web開催

総会

2022年 9月18日(日) 12:30～13:00 Web開催

QCWS 集会

2022年 9月19日(月・祝) 12:00～14:30 Web開催

◇ 事務局・問い合わせ先

□ 大会事務局

第30回日本組織適合性学会大会 事務局

東京女子医科大学 中央検査部

事務局長 石塚 敏

〒162-8666 東京都新宿区河田町 8-1

TEL : 03-3353-8112 (内線 25256)

□ 大会運営事務局

合同会社 RIMC

〒162-0063

東京都新宿区市谷薬王寺町 61-405

Tel: 03-6260-7171 E-mail : jshi30@rimc.co.jp

◇ 日程表

2022年9月18日(日)

開会式
8:50 ~ 9:00

会場名	8:00	9:00	10:00	11:00	12:00	13:00
第一会場		開会式 特別講演 1 猪子先生追悼講演 9:00 ~ 9:45	学術奨励賞 候補者口演 9:50 ~ 10:50		特別講演 2 HLA の最先端 11:10 ~ 12:10	
第二会場			教育講演 1 Advanced Stage 9:50 ~ 10:50			
総会会場						総会 12:30 ~ 13:00
oVice 会場	発表スライド閲覧 共催セッション閲覧 医療機器展示					

2022年9月19日(月・祝)

会場名	8:00	9:00	10:00	11:00	12:00	13:00
第一会場		教育講演 2 HLA 認定技術講習会 9:00 ~ 11:00			QCWS 集会 12:00 ~ 14:30	
委員会会場				認定制度 委員会 11:00 ~ 11:30		
oVice 会場	発表スライド閲覧 共催セッション閲覧 医療機器展示					

2022年9月17日(土)

初心者講習事前
打ち合わせ会
16:50～17:20

QCWS 部会事前
打ち合わせ会
17:20～18:00

会場名	13:00	14:00	15:00	16:00	17:00	18:00	19:00	20:00
					初心者講習事前 打ち合わせ会 16:50～17:20	初心者講習会 (講義) 18:00～18:40	初心者講習会 WS1 19:00～20:20	初心者講習会 WS2 19:00～20:20
	理事会 13:00～15:00					QCWS 部会 事前 打ち合わせ 会		
			評議員会 15:00～16:00					

	14:00	15:00	16:00	17:00	18:00	19:00	20:00
	シンポジウム 1 第 26 回 QC ワークショップレポート 13:10～14:40	シンポジウム 3 臓器 14:50～16:20		プレナリーセッション 16:30～18:00		ミニオーラル フリーディスカッション 18:10～20:00	
		シンポジウム 2 輸血・造血 14:50～16:20					
発表スライド閲覧 共催セッション閲覧 医療機器展示							

	14:00	15:00	16:00	17:00	18:00	19:00	20:00
	QCWS 集会 12:00～14:30	閉会式					
		認定試験 15:00～16:00					
発表スライド閲覧 共催セッション閲覧 医療機器展示							

第30回 日本組織適合性学会大会

協賛企業・団体 一覧

本大会を開催するにあたり、下記の企業、団体の方々には、本大会の趣旨にご賛同いただき、多くのご援助をいただきました。ここに芳名を記し、心より感謝の意を表します。

共催・協賛一覧

ロシュ・ダイアグノスティクス株式会社
Cisco Genetics Inc.
株式会社ベリタス
ジェノダイブファーマ株式会社
富士フイルム和光純薬株式会社
ルミネックス・ジャパン株式会社
湧永製薬株式会社
アステラス製薬株式会社
ノバルティスファーマ株式会社
武田薬品工業株式会社
ノーベルファーマ株式会社
全薬工業株式会社
Repertoire Genesis 株式会社
シーメンスヘルスケア・ダイアグノスティクス株式会社
日本ベクトン・ディッキンソン株式会社
リコージャパン株式会社
株式会社 JUNTEN BIO

医療機関・団体一覧

東京女子医科大学 消化器病センター 同門会

技術協力

日本電信電話株式会社
株式会社 NTT 東日本サービス
リコージャパン株式会社
oVice 株式会社

2022年8月10日現在（順不同）

プログラム

開会式

9月18日(日) 8:50 ~ 9:00 第一会場

特別講演 1

9月18日(日) 9:00 ~ 9:45 第一会場

猪子先生 追悼講演

座長： 徳永 勝士（国立研究開発法人国立国際医療研究センター）

SL1-1

HLA タイピングの進歩：低解像度から高解像度解析への道のり

太田 正穂

信州大学医学部内科学第2

SL1-2

HLA 遺伝子領域の塩基配列決定と NGS-HLA タイピング法の開発

椎名 隆

東海大学医学部医学科基礎医学系分子生命科学

特別講演 2

9月18日(日) 11:10 ~ 12:10 第一会場

HLA の最先端

座長： 江川 裕人（東京女子医科大学 外科学講座 肝胆膵外科学分野）

SL2

HLA の新たな抗原提示形態：ネオセルフによる新たな自己免疫疾患発症機構

荒瀬 尚

大阪大学免疫学フロンティア研究センター免疫化学研究室
大阪大学微生物病研究所免疫化学分野

教育講演 1
Advanced Stage

9月18日(日) 9:50 ~ 10:50 第二会場

座長： 土屋 尚之（筑波大学医学医療系 分子遺伝疫学研究室）

EL1-1 HLA と疾患の関連解析に用いるロジスティック回帰分析と生存時間解析

大橋 順

東京大学大学院理学系研究科

EL1-2 がんの免疫回避と HLA

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）

教育講演 2

9月19日(月・祝) 9:00～11:00 第一会場

認定HLA 技術者講習会

座長： 椎名 隆(東海大学医学部医学科基礎医学系分子生命科学)

EL2-1 基礎知識：認定制度筆記試験の解説とポイント整理 -その貳-

成瀬 妙子

長崎大学熱帯医学研究所

EL2-2 HLA 以外に求められる移植関連検査について

藤原 孝記

帝京大学 医療技術学部 / 帝京大学医学部附属病院 輸血・細胞治療センター

EL2-3 造血幹細胞移植と組織適合性抗原

村田 誠

名古屋大学大学院医学系研究科 血液・腫瘍内科学

シンポジウム 1 9月18日(日) 13:10～14:40 第一・第二会場
第26回QCワークショップレポート：高精度の検査結果を臨床に役立てるために

座長： 橋口 裕樹（福岡赤十字病院）

座長： 高 陽淑（日本赤十字社近畿ブロック血液センター）

S1-1 DNA-QC について

石本 倫子

高知県・高知市病院企業団立高知医療センター 医療技術局 血液管理科

S1-2 抗体QCWSからみる検査データの取り扱いについて

高橋 大輔

日本赤十字社 血液事業本部 中央血液研究所

S1-3 「高精度の検査結果を臨床に役立てるために」
～検査水準のレベルアップと、正確に報告するためのノウハウ～

小林 洋紀

日本赤十字社 関東甲信越ブロック血液センター 検査三課

S1-4 検査システム導入による効率化の取り組み

金本 人美¹、橋口 裕樹¹、江藤 京子²、正木 勝²

- 1 福岡赤十字病院 移植センター
- 2 株式会社KHJ サービス

S1-5 臓器移植における組織適合性検査の役割
～検査部門との連携の重要性～

西川 晃平¹、舩井 覚¹、東 真一郎¹、佐々木 豪¹、丸山美津子²、橋口 裕樹³、金本 人美³、井上 貴博¹

- 1 三重大学大学院 医学系研究科 腎泌尿器外科学分野
- 2 三重大学医学部附属病院 輸血・細胞治療部
- 3 福岡赤十字病院 移植センター 移植細胞研究課

S1-6 「血液内科医が検査結果を“正しく”理解するために」

諫田 淳也

京都大学大学院医学研究科 血液・腫瘍内科学

シンポジウム 2
造血・輸血

9月18日(日) 14:50～16:20 第二会場

座長： 一戸 辰夫 (広島大学)

座長： 岡崎 仁 (東京大学)

S2-1 輸血関連急性肺障害 (TRALI) 関連抗体検査交差試験における ICFA 法の最適化について

鎌田 裕美¹、高橋 大輔¹、内田 みゆき¹、清水 まり恵¹、高田 慎之介¹、宮田 茂樹¹、佐竹 正博¹

1 日本赤十字社 血液事業本部 中央血液研究所

S2-2 HPA-15b 抗体を保有したさい帯血移植の 1 症例

高 陽淑¹、井上 広子¹、坂本 広恵¹、黒石 歩¹、立山 英美¹、瀧原 義宏¹、安見 正人²

1 日本赤十字社近畿ブロック血液センター

2 りんくう総合医療センター

S2-3 抗体検出試薬により反応の差を認めた抗 HPA-5a 抗体の 1 症例

岡田 妹子¹、首藤 笑里¹、田中 渉太¹、黒田 ゆかり¹、遊畑 貴志¹、高瀬 隆義¹、入田 和男¹

1 日本赤十字社九州ブロック血液センター

S2-4 抗 HLA 抗体が新生児同種免疫性血小板減少症と溶血性貧血に関与したと考えられた 1 症例

黒田 ゆかり¹、久保 雄一²、首藤 笑里¹、岡田 妹子¹、遊畑 貴志¹、高瀬 隆義¹、入田 和男¹

1 日本赤十字社九州ブロック血液センター

2 鹿児島市立病院

S2-5 新たに更新したハプロタイプ頻度データを用いたハプロタイプ推定精度について

池田 奈未¹、木野佑亮¹、水江遼¹、酒井奨希朗¹、櫃尾美幸¹、田中秀則¹

1 公益財団法人 HLA 研究所

シンポジウム 3
臓器移植

9月18日(日) 14:50 ~ 16:20 第一会場

座長： 小林 孝彰 (愛知医科大学)

座長： 石田 英樹 (東京女子医科大学)

S3-1

樹状細胞を用いた間接アロ应答検出系による腎移植患者感作の把握

岩崎 研太¹、友杉 俊英²、関谷 高史³、三輪 祐子⁴、石山 宏平⁵、安次嶺 聡⁵、
Mohamed B. Ezzelarab⁶、小林孝彰⁵

- 1 愛知医科大学腎疾患・移植免疫学
- 2 日赤愛知医療センター名古屋第二病院
- 3 国立国際医療研究センター
- 4 愛知医科大学腎疾患・移植免疫学
- 5 愛知医科大学腎移植外科
- 6 University of Pittsburgh

S3-2

腎臓移植に適した HLA 抗体検査スクリーニング法の検討 (第2報)

法花津 匠¹、奥平 裕子¹、榎屋 安里¹、朝治 桜子¹、葉畑 美和¹、福島 香織¹、岩内 陽子¹、中島 文明¹、
小林 孝彰²

- 1 ジェノダイブファーマ株式会社、2 愛知医科大学医学部外科学講座腎移植外科

S3-3

肝移植におけるドナー特異的抗体 (DSA) の長期予後における意義

平田 真章¹、進藤岳郎²、伊藤孝司¹、八木真太郎³、万木紀美子⁴、菱田理恵⁴、羽賀博典⁵、
波多野悦朗¹

- 1 京都大学 肝胆膵・移植外科、
- 2 京都大学 血液・腫瘍内科、
- 3 金沢大学 肝胆膵・移植外科、
- 4 京都大学医学部附属病院 検査部、
- 5 京都大学医学部附属病院 病理診断科

S3-4

腎移植における BK ウイルス制御のための分子免疫学的モニタリング

三輪 祐子¹、安次嶺 聡²、岩崎 研太¹、岡田 学³、鳴海 俊二³、渡井 至彦³、雫 真人²、石山 宏平²、
小林孝彰²

- 1 愛知医科大学 医学部 腎疾患・移植免疫学寄附講座
- 2 愛知医科大学 医学部 腎移植外科学講座
- 3 日本赤十字社愛知医療センター 名古屋第二病院 移植外科・内分泌外科

S3-5

腎移植後に SARS-CoV2 に罹患した患者 18 名の抗体価推移の検討

海上 耕平^{1,3,4}、古澤 美由紀^{2,4}、大木 里花子^{1,2,4}、石井 晃太²、神澤 太一^{2,4}、平井 敏仁²、尾本 和也^{2,4}、石田 英樹¹

- 1 東京女子医科大学病院移植管理科
- 2 東京女子医科大学病院泌尿器科
- 3 東京女子医科大学病院腎臓内科
- 4 ときわ会余丁町クリニック

S3-6

ドナー感作歴をもつ腎移植レシピエントの de novo DSA 産生予測に B 細胞エピトープ解析と T 細胞エピトープは有用か？

安次嶺 聡¹、友杉 俊英²、坂本 慎太郎³、雫 真人⁴、岡田 学²、三輪 祐子⁵、岩崎 研太⁵、鳴海 俊治²、渡井 至彦²、石山 宏平⁴、小林 孝彰⁴

- 1 愛知医科大学 外科学講座腎移植外科
- 2 日本赤十字社愛知医療センター名古屋第二病院 移植外科
- 3 日本赤十字社愛知医療センター名古屋第二病院 臨床検査科
- 4 愛知医科大学 外科学講座腎移植外科
- 5 愛知医科大学 腎疾患・移植免疫学寄附講座

S3-7

nonHLA 抗体が組織適合性検査に及ぼす影響の検討

坂本慎太郎¹、熊谷優¹、中嶋萌夏¹、坂本悠斗¹、後藤憲彦²、鳴海俊治²、渡井至彦²、小林孝彰³

- 1 日本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
- 2 日本赤十字社愛知医療センター名古屋第二病院 腎臓病総合医療センター
- 3 愛知医科大学 腎移植外科

SS1 共催セッション1

臓器移植関連 CMV 感染症診療ガイドライン 2022 up to date

共催：ロシュ・ダイアグノスティックス株式会社

座長： 佐藤 滋（せいてつ記念病院・秋田大学 名誉教授）

臓器移植関連 CMV 感染症診療ガイドライン 2022 up to date

講演：日下 守

（藤田医科大学 岡崎医療センター 泌尿器科）

SS2 共催セッション2

移植における正確な4桁HLAタイピングとエピトープ解析の有用性

共催：株式会社ベリタス

座長： 横沢 佑也（株式会社ベリタス 技術グループ）

講演：

1. 造血幹細胞移植におけるHLAタイピングの有用性

広島大学 原爆放射線医科学研究所 血液・腫瘍内科 一戸 辰夫

2. 移植におけるエピトープ解析の有用性とその臨床的意義

三重大学大学院医学系研究科 腎泌尿器外科 西川 晃平

SS3 共催セッション3

免疫反応遺伝子の High Resolution Typing とその臨床応用

共催：Cisco Genetics

座長： 石谷 昭子（奈良県立医科大学未来基礎医学教室 Cisco Genetics 日本窓口）

Scisco Genetics Inc., a product and services company toward understanding immune response genetics.

講演：Daniel E. Geraghty

（Scisco Genetics Inc., Seattle WA USA; Scisco Genetics Japan, Kobe Japan）

疾患研究におけるゲノムデータ共有の意義

講演：徳永 勝士

（国立国際医療研究センター研究所 ゲノム医科学プロジェクト）

次世代シーケンサーを用いた簡便かつ迅速な HLA タイピングキット～ ScisGo HLA v6 ～の紹介

講演：二神 貴臣

（湧永製薬株式会社 試薬・診断薬事業部）

タイピング結果解析 (12:00 ~ 13:10)

座長：黒田ゆかり (日本赤十字社 九州ブロック血液センター)

1. 試料説明
奥平裕子 (ジェノダイブファーマ株式会社)
2. SSP 法
石本倫子 (高知県・高知市病院企業団高知医療センター)
3. SSO ルミネックス法—LABType—
竹ノ内博之 (宮崎大学医学部附属病院)
4. SSO ルミネックス法—WAKFlow, Genoserch—
下北希美 (日本赤十字社 近畿ブロック血液センター)
5. SBT 法—Sanger, NGS
高田慎之介 (日本赤十字社 中央血液研究所)
6. 総合解析
奥平裕子 (ジェノダイブファーマ株式会社)
7. 質疑応答

—休憩 13:10 ~ 13:15 —

抗体検査結果解析 (13:15 ~ 14:30)

座長：高 陽淑 (日本赤十字社 近畿ブロック血液センター)

1. 試料説明
高橋大輔 (日本赤十字社 中央血液研究所)
2. FCM 法—FlowPRA
前田裕亮 (九州大学病院)
3. 抗体ルミネックス法—LABScreen
伊藤 誠 (北海道大学病院)
4. 抗体ルミネックス法—WAKFlow
栗田絵美 (広島大学病院)
5. 仮想クロスマッチ
中野 学 (日本赤十字社 北海道ブロック血液センター)
6. 日本移植学会連携全血クロスマッチ
橋口裕樹 (福岡赤十字病院)
7. 総合解析
高橋大輔 (日本赤十字社 中央血液研究所)
8. 質疑応答

学術奨励賞候補者講演

9月18日(日) 9:50 ~ 10:50 第一会場

座長： 徳永 勝士 (国立研究開発法人国立国際医療研究センター)

座長： 間 陽子 (東京大学大学院農学生命科学研究科)

EA-1 移植前の HLA-DP, -DQ に対するドナー特異的抗 HLA 抗体は臍帯血移植後の血球回復を不良にする

城 友泰¹、新井 康之¹、畑中 一生²、石井 博之³、小野 明子³、松山 宣樹³、森 純平³、高 陽淑³、東 史啓⁴、木村 貴文³

- 1 京都大学医学部附属病院 / 検査部
- 2 堺市立総合医療センター / 血液内科
- 3 近畿ブロック血液センター
- 4 日本赤十字社 血液事業本部

EA-2 ヒトリンパ球を用いた FCXM-IgG サブクラスと臨床応用

笹野 まゆ¹、石塚 敏¹、小林 悠梨¹、高柳 嘉代¹、細羽 恵美子¹、安尾 美年子¹、三浦 ひとみ¹、石田 英樹²、江川 裕人³

- 1 東京女子医科大学 中央検査部 移植関連検査室
- 2 東京女子医科大学 移植管理科
- 3 東京女子医科大学 消化器外科

EA-3 BoLA-DRB3 遺伝子が牛伝染性リンパ腫ウイルス感染牛の乳汁に与える影響

中土 亜由美¹、綿貫 園子¹、Bao Aronggaowa¹、陸 拾七²、Lanlan Bai¹、佐藤 洋隆¹、小原 潤子³、松本 安喜⁴、竹嶋 伸之輔⁴、間 陽子¹

- 1 東京大学大学院農学生命科学研究科
- 2 理研分子ウイルス学特別研究ユニット
- 3 北海道立総合研究機構畜産試験場
- 4 十文字学園女子大学食物栄養学科

EA-4 Full-resolution HLA Class I Allele and Haplotype Frequencies in 2,200 Healthy Japanese

KHOR SEIK-SOON¹, Yosuke Omae¹, Ikue Ito-Naito², Tetsuya Sato², Hiroshi Hayashi², Katsushi Tokunaga¹

- 1 Genome Medical Science Project, National Center for Global Health and Medicine, Tokyo, Japan
- 2 H.U. Group Holdings, Inc., Tokyo, Japan

プレナリー

9月18日(日) 16:30 ~ 18:00 第1・2会場

座長： 宮寺 浩子（筑波大学・医学医療系・遺伝医学）

座長： 間 陽子（東京大学大学院農学生命科学研究科）

PL-1

HLA-E 認識機構を介したサイトメガロウイルスに対する中枢性及び末梢性免疫寛容とウイルス性眼内炎症の進展

八幡 信代¹、白根 茉莉子¹、元岡 大祐²、柴田 健輔¹、Seik-Soon Khor³、大前 陽輔³、柳井 亮二⁴、眞下 永⁵、蕪城 俊克⁶、森 康雄¹、沼田 晃彦¹、秋山 雅人¹、長谷川 英一¹、武田 篤信¹、大黒 伸行⁵、前仲 勝実⁷、赤司 浩一¹、徳永 勝士³、八幡 真人⁸、園田 康平¹

- 1 九州大学
- 2 大阪大学微生物病研究所
- 3 国立国際医療研究センター
- 4 山口大学
- 5 JCHO 大阪病院
- 6 自治医大さいたま医療センター
- 7 北海道大学
- 8 シンガポール国立大学

PL-2

2種類のHBワクチンに異なる応答性を示すHLA遺伝子型

西田 奈央¹、土浦 貴代¹、石川 美由紀¹、徳永 勝士²、溝上 雅史³

- 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
- 2 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）

PL-3

共通のエピトープを有するHLA抗原とモノクローナル抗体の反応性の差異

内田 みゆき¹、高橋 大輔¹、鎌田 裕美¹、清水 まり恵¹、高田 慎之介¹、宮田 茂樹¹、佐竹 正博¹

- 1 日本赤十字社 血液事業本部 中央血液研究所

PL-4

マウス人工染色体ベクターを用いたHLA-A, B, C遺伝子領域保持マウスの作製と解析

岸間 菜々美¹、森脇 崇史²、香月 加奈子³、中川 和奏¹、宇野 愛海⁴、冨塚 一磨⁴、鈴木 輝彦⁵、香月 康宏²

- 1 鳥取大学大学院医学系研究科 染色体医工学講座
- 2 鳥取大学医学部生命科学科 染色体医工学講座
- 3 鳥取大学染色体工学研究センター
- 4 東京薬科大学生命科学部応用生命科学科 生物工学研究室、
- 6 東京都医学総合研究所 幹細胞プロジェクト

PL-5

SARS-CoV-2 Spike の HLA II 結合測定：変異による結合能変化の解析

宮寺 浩子¹、江 年¹

¹ 筑波大学 医学医療系

PL-6

An Association Study of HLA with the Kinetics of IgG-S Antibody Responses to BNT162b2 mRNA Vaccine

KHOR SEIK-SOON¹, Yosuke Omae¹, Junko S. Takeuchi², Ami Fukunaga³, Shohei Yamamoto³, Akihito Tanaka⁴, Kouki Matsuda⁵, Moto Kimura², Kenji Maeda⁵, Gohzoh Ueda⁶, Tetsuya Mizoue⁷, Mugen Ujiie⁹, Hiroaki Mitsuya⁵, Norio Ohmagari⁸, Wataru Sugiura⁹, Katsushi Tokunaga¹⁰

¹ Genome Medical Science Project, National Center for Global Health and Medicine

² Department of Academic-Industrial Partnerships Promotion, Center for Clinical Sciences, National Center for Global Health and Medicine

³ Department of Epidemiology and Prevention, Center for Clinical Sciences, National Center for Global Health and Medicine

⁴ Department of Laboratory Testing, Center Hospital of the National Center for the Global Health and Medicine

⁵ Department of Refractory Viral Infection, Research Institute, National Center for Global Health and Medicine

⁶ Division of Core Diagnostics, Abbott Japan LLC.

⁷ Department of Epidemiology and Prevention, Center for Clinical Sciences, National Center for Global Health and Medicine

⁸ Disease Control and Prevention Center, National Center for Global Health and Medicine

⁹ Center for Clinical Sciences, National Center for Global Health and Medicine

¹⁰ Genome Medical Science Project, National Center for Global Health and Medicine, Tokyo

座長： 藤原 孝記 (帝京大学医学部附属病院 輸血・細胞治療部)

P1-1

抗 HLA クラス I 抗体特異性同定試薬の比較検討について

永友 ひとみ¹⁾、藤原 孝記¹⁾³⁾、前島 理恵子¹⁾、難波 宏美¹⁾、大曾根 和子¹⁾、犬塚 紀子¹⁾、小島 美有季¹⁾、
成田 圭吾¹⁾、平山 剛士¹⁾、佐久間 望¹⁾、佐藤 加奈絵¹⁾、秋山 暢¹⁾²⁾

- 1) 帝京大学医学部附属病院 輸血・細胞治療センター
- 2) 帝京大学医学部 血液内科
- 3) 帝京大学医療技術学部

P1-2

ドナーの HLA 遺伝子型が不明だったため献腎移植実施を見送った 1 症例

亀井 美沙¹⁾、宮本 京子¹⁾、清島 久美¹⁾、前田 裕亮¹⁾、西山 慶²⁾、岩屋 友香²⁾、岡部 安博³⁾

- 1 九州大学病院 遺伝子・細胞療法部、
- 2 九州大学病院 小児科、
- 3 九州大学病院 胆道・膵臓・膵臓移植・腎臓移植外科

P1-3

スクリーニング検査陰性は本当に陰性か？ DSA を見逃した 1 例を契機として

盛 和行¹⁾、山本 勇人¹⁾、畠山 真吾¹⁾、米山 高弘¹⁾、
橋本 安弘¹⁾、石戸 圭之助²⁾、藤田 雄³⁾、村上 礼一³⁾、鳴海 俊治⁴⁾、大山 力⁵⁾

- 1 弘前大学病院泌尿器科
- 2 弘前大学病院消化器外科
- 3 弘前大学病院腎臓内科
- 4 日赤名古屋第二病院第二移植外科
- 5 弘前大学病院泌尿器科

P1-4

当院における抗 HLA 抗体スクリーニングと同定検査の比較検討

石橋 瑞樹¹⁾、祖父江 晃基¹⁾、齋藤 光平¹⁾、大菅 貴寛¹⁾、佐瀬 千佳¹⁾、板橋 淑裕²⁾、村松 真樹²⁾、奥田 誠¹⁾、
高橋 浩之¹⁾、塩野 則次¹⁾、酒井 謙³⁾

- 1 東邦大学医療センター大森病院／輸血部
- 2 東邦大学医学部腎臓学講座
- 3 東邦大学医学部腎臓学講座

P1-5

検体の前処理が LABScreen の測定結果に与える影響

禿 蘭子¹、山本 希²、藤原 千恵²、益尾 清恵²、横沢 佑弥²、木田 秀幸¹、

1 札幌北榆病院 臨床検査技術科
2 株式会社ペリタス

P1-6

Third Generation (Pac-Bio SMRT) Sequencing を用いた HLA 型タイピングの検証

高田 慎之介¹、高橋 大輔¹、内田 みゆき¹、鎌田 裕美¹、清水 まり恵¹、宮田 茂樹¹、佐竹 正博¹

1 日本赤十字社 血液事業本部 中央血液研究所

P1-7

HLA 抗体検出における非特異反応に関する検討

岩本 美紀¹、万木紀美子¹、濱野京子¹、菱田理恵¹、西山有紀子¹、城友泰¹、新井康之¹、長尾美紀¹

1 京都大学医学部附属病院検査部

座長: 田中 秀則 (公益財団法人 HLA 研究所)

P2-1

微量および断片化 DNA におけるキャプチャー法による HLA タイピング

岩内 陽子¹、奥平裕子¹、榎屋安里¹、朝治桜子¹、葉畑美和¹、法花津匠¹、福島香織¹、中島文明¹、細道一善²

1 ジェノダイブファーマ株式会社
2 東京薬科大学

P2-2

繰り返し配列の違いを伴う新規 HLA アレル配列の精度の検証

奥平 裕子¹、朝治桜子²、榎屋安里²、葉畑美和²、法花津匠²、岩内陽子²、中島文明²、野口博司³、Nuntana Kasitanon⁴、Worawit Louthrenoo⁴、細道一善⁵、竹内二士夫³、猪子英俊²

1 ジェノダイブファーマ株式会社 HLA 検査課
2 ジェノダイブファーマ株式会社
3 静岡県立大学薬学部
4 タイチエンマイ大学医学部附属病院リウマチ内科
5 東京薬科大学 生命科学部

P2-3

NGS を用いた新たな BoLA-DRB3 遺伝子タイピングフローの構築

朝治 桜子¹、奥平 裕子¹、榎屋 安里¹、岩内 陽子¹、葉畑 美和¹、法花津 匠¹、福島 香織¹、中島 文明¹、竹嶋 伸之輔²、細道 一善³、間 陽子⁴

1 ジェノダイブファーマ株式会社
2 十文字学園女子大学 人間生活学部
3 東京薬科大学 生命科学部
4 東京大学大学院 農学生命科学研究科

P2-4

マイクロミニピッグにおけるブタ MHC (SLA) ハプロタイプ及び組換えと繁殖成績との関係

安藤 麻子¹、松原 達也²、鈴木 進悟³、今枝 紀明²、高須 正規²、宮本 あすか³、大島 志乃³、重成 敦子³、亀谷 美恵³、椎名 隆³、北川 均⁴

1 東海大学医学部基礎医学系分子生命科学
2 岐阜大学応用生物科学部共同獣医学科
3 東海大学医学部基礎医学系分子生命科学
4 岡山理科大学獣医学部医獣連携獣医学分野

P2-5

NGS リードデータの繰り返し配列は新たな ambiguity を生じ判定結果に影響する

榎屋 安里¹、奥平 裕子¹、岩内 陽子¹、朝治 桜子¹、葉畑 美和¹、法花津 匠¹、福島 香織¹、細道 一善¹、
中島 文明¹

1 ジェノダイブファーマ株式会社
2 東京薬科大学

P2-6

NGS 法によるイラン人集団の HLA11Loci タイピングおよびハプロタイプ調査

葉畑 美和¹、奥平 裕子¹、榎屋 安里¹、朝治 桜子¹、法花津 匠¹、岩内 陽子¹、福島 香織¹、細道 一善²、
中島 文明¹

1 ジェノダイブファーマ株式会社
2 東京薬科大学

P2-7

システムを活用した HLA 検査報告体制の再構築

吉田 雅弥、吉丸 希歩、平木 幹久、西山 陽香、福岡 星夜、内田 有咲、龍 正樹、山崎 卓

熊本赤十字病院 検査部

特別講演

HLA タイピングの進歩：低解像度から高解像度解析への道のり

太田 正穂

信州大学医学部内科学第2

HLA 遺伝子は配列モチーフが高度にクラスター化されパッチワーク模様を示し、ヒトゲノムのなかで圧倒的な多型性を示す。HLA 遺伝子の遺伝子多型は、自己免疫性疾患や感染症に対する感受性、移植、薬害、がん治療と関係し、個別化医療や免疫学において重要な役割を果たしている。HLA の医学生物学におけるこの様な多大な貢献は、HLA 検査法の進歩によるものと考えられる。HLA タイピングは、細胞膜上の HLA 分子の相違を識別するアロ抗体を用いた血清学的検査 (LCT)、細胞学的検査 (PLT, MLC) から HLA 分子を制御する DNA 配列を識別するタイピングに代わり、現在に至っている。

今から30数年前に、猪子先生と血清学的検査や細胞学的検査の欠点を補うために、HLA 遺伝子から HLA 型を知る Southern blot-RFLP 法を試みていたが、1987年の10th IHWC で1985年に開発された PCR 法を利用した画期的な HLA-DNA タイピング (PCR-SSO) 法を知り、SSO 法とは異なる制限酵素を駆使した PCR-RFLP を確立した。同時代に配列特異的プライマー (SSP) による PCR-SSP 法も普及し、PCR を基盤とした HLA-DNA タイピング法は医療・医学に貢献してきた。

HLA-B*7cDNA クローンが単離されて依頼、40年程の間に34,000以上の対立遺伝子と配列が、現在 IMGT/HLA データベースに管理されている。豊富な HLA 多型の登録は HLA 遺伝子の高解像度タイピングを非常に困難にしている。PCR が開発された当初の検査法は血清学的検査レベルの低解像度であったが、アレル数が増加すると共にアレルレベルの高解像度タイピングの必要性が高まり、アレル判定は SBT 法や SSO 法および SSP 法を駆使した追加の特性解析により検査された。今日、臨床における HLA-DNA タイピング法には、高解像度かつ高処理能力が要求されるが、SBT 法は高解像度タイピングの能力はあるものの多数の cis/trans の識別が困難で曖昧さ (ambiguities) が見られる。また、SSO 法および SSP 法を駆使した特性解析を行う反復解析は、その行程に時間を要し、高処理能力を有しているとは言いがたい。2010年代初頭に紹介された次世代シーケンサーを用いた HLA-DNA タイピングは、高分解能で曖昧さを最小限に抑え、更に標的 HLA 遺伝子のほぼ全領域をカバーした変異を検出することを可能にしている。この40年間で高度な正確性を示し、処理能力の高い HLA-DNA タイピング法が開発されてきたが、今後タイピング法の更なる発展と医学・医療での応用を楽しみにしている。

本講演では、HLA タイピングの血清学的検査から DNA タイピングに移行する転換期に、猪子先生と行った研究を追想し、HLA タイピングの進歩について概説したい。

HLA 遺伝子領域の塩基配列決定と NGS-HLA タイピング法の開発

椎名 隆

東海大学医学部医学科基礎医学系分子生命科学

HLA 分子は、免疫システムの中で自己あるいは病原体等の外来抗原由来の非自己ペプチドと結合し、これを T 細胞や NK 細胞に提示し、抗原特異的免疫応答の誘導や免疫細胞を制御する働きを担っている。この HLA 分子をコードする HLA 遺伝子領域は、6 番染色体短腕に多重遺伝子族を形成し、ヒトゲノムの中で極めて高度な多型性を有する。また、自己免疫疾患やがんなど 100 を超える疾患やウイルス感染症における防御と重症化、アレルギー及び薬剤感受性等、数多くの表現型と関連すること、遺伝子密度が他のゲノム領域よりも高いこと、強い連鎖不平衡が観察されることなど、他のゲノム領域にはみられない多彩な興味深い特徴を有する。猪子英俊先生は、この HLA 遺伝子領域を対象として、1984 年から移植免疫および乾癬や T 細胞白血病等の疾患と HLA 多型との関連性に関する研究、HLA 遺伝子の DNA クローニング、パルスフィールド電気泳動法を用いた HLA 遺伝子領域のゲノム構造解析を進められた。その後、HLA クラス I 領域のシーケンシングを進められ、サンガーセンター、ワシントン大学並びにフレッドハンチンソンがん研究センターとともに、その当時の最長であった 3.6 Mb の完全決定配列とこの領域に同定された 224 個の遺伝子情報を 1999 年に報告された。

その後のポストゲノム解析として、多型マイクロサテライトマーカーを HLA ゲノム領域内外に詳細に設定し、それらを用いたゲノムワイド相関解析法 (GWAS: Genome-Wide Association Study) を独自に確立され、ベーチェット病など数多くの多因子性疾患の感受性遺伝子、移植関連遺伝子、薬剤応答性関連遺伝子、薬剤副作用関連遺伝子を精力的に同定された。また、進化学的に重要な生物種の HLA オーソログのゲノム塩基配列の決定、それらを用いた比較ゲノム解析を進められ、2 回のゲノム倍化による MHC 相同領域 (ヒトの 1, 9, 19 番染色体) の誕生、無脊椎動物門頭索類のナメクジウオのゲノム解析による MHC 祖先領域の特徴等、MHC の形成の分子機構と進化の過程に関する数多くの重要な知見を明らかにされた。さらには、種々の HLA DNA タイピング法を開発され、特に 2012 年には Long-ranged PCR 技術と次世代シーケンシング (Next generation Sequencing; NGS) 技術を組み合わせた超高解像度 HLA ジェノタイプング法 (Super high resolution-Single molecule-Sequence-Based Typing; SS-SBT) 法を開発された。

本講演では、以上の膨大な研究業績の中で、HLA 遺伝子領域におけるヒトゲノム計画と NGS-HLA タイピング法の開発について当時の猪子先生との思い出を振り返りながら概説したい。

HLA の新たな抗原提示形態：ネオセルフによる新たな自己免疫疾患発症機構

荒瀬 尚

大阪大学免疫学フロンティア研究センター免疫化学研究室
大阪大学微生物病研究所免疫化学分野

主要組織適合遺伝子複合体 (MHC) は T 細胞にペプチド抗原を提示することで免疫応答の中心を担う。その一方で、最近のゲノムワイド関連解析によって MHC は他の遺伝子と比べても圧倒的に強く自己免疫疾患の発症に影響を与える遺伝子であることが明らかになってきた。つまり、MHC クラス II は様々な自己免疫疾患における最も強い遺伝子でもある。しかし、依然として特定の MHC アリルがどのように自己免疫疾患の発症に関与するかは不明である。一方、我々は、MHC クラス II 分子には小胞体内のミスフォールド蛋白質をペプチドに分解せず蛋白質のまま細胞外へ輸送するというシャペロン様の機能があることを発見した。さらに、MHC クラス II 分子によって細胞外へ輸送されたミスフォールド蛋白質は、正常分子とは抗原性が異なる「ネオセルフ」として自己免疫疾患で産生される自己抗体の主要な標的分子になっていることが判明した。特に、MHC クラス II 分子と複合体を形成したミスフォールド蛋白質に対する自己抗体の認識は、各 MHC クラス II アリルの疾患感受性と強い相関を示す。さらに、MHC クラス II 分子と複合体を形成した自己抗原は、自己寛容を破綻させ自己抗体の産生を誘導することが明らかになった。このように MHC クラス II 分子はミスフォールド蛋白質と複合体を形成することによって正常抗原とは抗原性の異なる「ネオセルフ」を形成し、自己免疫疾患の発症に関与している可能性が明らかになった。MHC クラス II 分子によって形成される「ネオセルフ」は、自己免疫疾患で産生される自己抗体の検出に有用であるばかりでなく、自己免疫疾患の原因解明、さらには、新たな創薬標的としても重要であると考えられる。

参考文献

- Jin H, Kishida K, Arase N, Matsuoka S, Nakai W, Kohyama M, Suenaga T, Yamamoto K, Sasazuki T, Arase H. Abrogation of self-tolerance by misfolded self-antigens complexed with MHC class II molecules. *Science Advances* 2022. 8:eabj9867
- Hiwa R, Ohmura K, Arase N, Jin H, Hirayasu K, Kohyama M, Suenaga T, Saito F, Terao C, Atsumi T, Iwatani H, Mimori T, Arase H. Myeloperoxidase/HLA class II complexes recognized by autoantibodies in microscopic polyangiitis. *Arthritis Rheumatol.* 2017 69:2069-2080.
- Jin, H., Arase, N., Hirayasu, K., Kohyama, M., Suenaga, T., Saito, F., Tanimura, K., Matsuoka, S., Ebina, K., Shi, K., Toyama-Sorimachi, N., Yasuda, S., Horita, T., Hiwa, R., Takasugi, K., Ohmura, K., Yoshikawa, H., Saito, T., Atsumi, T., Sasazuki, T., Katayama, I., L. Lanier, L., and Arase, H. Autoantibodies to IgG/HLA class II complexes are associated with rheumatoid arthritis susceptibility. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2014 111: 3787-3792.

略歴

- 平成2年 北海道大学医学部医学科卒業
平成6年 北海道大学大学院医学研究科博士課程修了 医学博士
平成6年 千葉大学医学部附属高次機能制御研究センター 助手
平成12年 カリフォルニア大学サンフランシスコ校 研究員
平成14年 千葉大学医学部大学院医学研究科 助教授
平成16年 大阪大学微生物病研究所 助教授
平成18年～現在 大阪大学微生物病研究所 教授
平成19年～現在 大阪大学 免疫学フロンティア研究センター 教授
平成31年～現在 大阪大学 免疫学フロンティア研究センター 副拠点長

受賞歴

- 平成23年 第14回 日本免疫学会賞
平成25年 科学技術分野の文部科学大臣表彰科学技術賞研究部門
令和2年 第63回 野口英世記念医学賞
令和3年 第58回 ベルツ賞1等賞

教育講演

Advanced Stage

HLA と疾患の関連解析に用いるロジスティック回帰分析

大橋 順

東京大学大学院理学系研究科

HLA と疾患の関連を調べるためにカイ 2 乗検定がよく使用される。カイ 2 乗検定は簡便であるが、年齢の影響などを考慮して解析を行うことができない。そのような場合に有用なのがロジスティック回帰分析である。一般的な回帰分析は、説明変数と量的 (Quantitative) 変数である目的変数の間の線形関係を仮定しており、一般線形モデル (Ordinary Linear Model) と呼ばれる。ロジスティック回帰分析 (Logistic Regression Analysis) では、目的変数が疾患の有無といった質的 (Qualitative) 変数を解析の対象とし、一般化線形モデル (GLM: Generalized Linear Model) と呼ばれる。ロジスティック回帰分析では、複数の説明変数を扱うことができ、個人の HLA 遺伝子型だけでなく、年齢や性別を変数に含めて解析することができる。年齢や性別を含めることで、これらの因子を調整して疾患と HLA 遺伝子型の関連を評価することができる。また、ロジスティック回帰モデルを使用すると、各説明変数のオッズ比を求めることもできる。オッズ比は、目的変数への影響力を示す指標であり、オッズ比の値が大きいほど、その説明変数が 1 単位増加することで、対象疾患に罹患しやすくなることを意味する。本講演では、ロジスティック回帰分析の数理やオッズ比について解説するとともに、HLA アリルと慢性 B 型肝炎の関連を解析した研究事例を紹介する。また、希望される方には Google が無料提供している、教育、研究を目的とした研究用ツール Google Colaboratory で実行可能 (Google アカウントは必要) なロジスティック回帰分析用プログラムを配布する予定である。

がんの免疫回避と HLA

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）

HLA は非自己由来のペプチドを結合して細胞表面上に提示し、T 細胞の抗原特異的免疫応答を誘導するために必須の分子である。がん細胞においては、腫瘍関連抗原やがん特異的なアミノ酸変異を伴うタンパク質（ネオ抗原）由来のペプチドが HLA 上に提示され、T 細胞の標的となる。

がん細胞は発生初期の段階で免疫によって排除されるが、次第に排除されにくいがん細胞が発生し、がん細胞の発生と免疫系の排除が平衡に達した後に免疫から逃れたがん細胞が増殖し、臨床的に明らかな「がん」と診断される（cancer immunoediting）。

がん細胞における HLA 分子の発現低下や欠損は免疫回避と関連していると考えられる。非小細胞肺癌ではネオ抗原由来のペプチドが結合しやすい HLA に loss of heterozygosity (LOH) が生じやすいことが報告された (*Cell*. 2017;171:1259)。このことから、T 細胞の標的となる HLA に LOH が生じたがん細胞が T 細胞の免疫から逃れて選択され、腫瘍進展に繋がると推測される。

近年、同種造血幹細胞移植においては、HLA 適合ドナーが見つからない場合 HLA 半合致のドナーから移植が行われている。HLA 半合致移植後に再発した白血病細胞ではドナーと不適合の HLA ハプロタイプが欠失することが報告されており (*N Engl J Med*. 2009;361:478)、患者の不適合 HLA に対するドナーのアロ免疫から回避した白血病細胞が再発に関わると考えられる。

HLA 遺伝子はヒトゲノムの中で最も多型に富み、がん細胞に生じる HLA 遺伝子異常を正確に検出することは難しいと考えられてきた。最も難治の血液がんの一つである成人 T 細胞白血病リンパ腫 (ATL) は、乳児期に母乳を介して感染した HTLV-1 が原因で発症し、宿主の免疫から回避した HTLV-1 感染細胞が腫瘍性に増殖すると考えられている。

我々は、ATL に生じる HLA 遺伝子異常の特徴を捉えることを目的に次世代シーケンサー (NGS) を用いた遺伝子全領域の解析を行った。その結果、ATL 急性型で高頻度に HLA 遺伝子の体細胞変異や LOH が生じていることが明らかとなった (*Leukemia*. 2021;35:2998)。

本教育講演では、がん細胞の免疫回避に関わると考えられる HLA の異常を中心に、最近の知見も含めて概説したい。

教育講演

認定 HLA 技術者講習会

基礎知識：認定制度筆記試験の解説とポイント整理 -その式-

成瀬 妙子

長崎大学熱帯医学研究所

日本組織適合性学会では、組織適合性検査の技術標準、知識の向上を目的とした認定制度を設けており、本年は発足21年目を迎えた。認定制度においては毎年の大会時に筆記試験と、指導者にはさらに面接試験を実施している。また、令和2年には新たに認定教育者制度も設置された。

毎年の教育講演における本筆記試験問題解説もすっかり定着した感があるが、一昨年に続き昨年も“難問”の解説基準である模擬試験を実施できなかったことから、今回は2021年度に実施された本試験において、正解率が低かった問題を中心に解説を行いたい。加えて、特に今回は普段解説の機会が得られ難いと思われる倫理関連の問題についても過去問題を中心に若干の解説を行いたい。

HLAを中心とした組織適合性は、移植、輸血、疾患感受性といったお馴染みの分野から、人類遺伝学、法医学、遺伝子治療、がん治療や各種ペプチドワクチンなどの免疫関連分野まで守備範囲が広く、出題分野も多岐に亘る。受験生には勉強が大変なことと察するが、本講演が皆さんの今後のご活躍の一助となれるように、基本的な知識についてポイントを解説したい。

また、オンラインでの講演はスライドが比較的に見やすい環境にあることから、昨年に続いて「難問を楽しく」理解できるよう努めたい。

HLA 以外に求められる移植関連検査について

藤原 孝記

帝京大学 医療技術学部 / 帝京大学医学部附属病院 輸血・細胞治療センター

血液を臓器のひとつとすると、輸血は、最も頻繁に行われている臓器移植である。輸血・移植免疫検査は、ASHI 認定組織適合性検査施設の認定基準として、遺伝子検査法、フローサイトメトリー技術、HLA タイピング、ABO/RhD 血液型検査等に関する項目がある。本学会において活躍する HLA 検査技術者の多くは、日常業務において輸血・移植免疫検査を担当する臨床検査技師であり、最近の輸血・移植・遺伝子関連の新たな検査項目の登場や検査機器の高度化などにより幅広い対応を行っている。それに伴い、本年度より臨床検査技師養成のためのカリキュラムが改正され、輸血・移植免疫検査は病因・生体防御検査に関する科目から再区分された。

1940 年代に行われていた輸血療法は、血液型の合う家族や親族から血液を注射器で採取し、患者に直接輸血する『枕元輸血』が行われていたが、血液型が合う人が少ないことや感染症検査ができないことから、献血によって集めた血液を保存し、輸血する方法へと次第に変わった。現在は、補充すべき血液成分に応じた成分輸血が一般的である。輸血の種類は、他人の血液を輸血する同種血輸血と自分の血液を輸血する自己血輸血がある。同種血輸血は、全血製剤と成分ごとに赤血球製剤、血小板製剤、血漿製剤、血漿分画製剤がある。さらに洗浄赤血球、合成血など目的に応じた血液製剤がある。

輸血前検査として、あらかじめ ABO/RhD 血液型検査、不規則抗体スクリーニングを実施する。患者検体取り違いを防止するため、交差適合試験に用いる検体は、輸血前検査を実施した検体とは必ず別のタイピングで採血する。また、輸血予定日前 3 日以内に採血したものであることが望ましい。

ABO/RhD 血液型は、輸血を実施するうえで最も重要な血液型であり、原則として ABO 同型、RhD 陰性には RhD 陰性の赤血球製剤を使用する。これは、赤血球膜上に存在する ABO 血液型抗原と血清中の抗 A、抗 B との反応によって起こる血管内容血による輸血副反応の回避および、RhD 陰性患者に RhD 陽性の赤血球製剤を輸血することで産生される抗 D による溶血性輸血反応の回避が目的である。

本講習会では、新カリキュラムにおける輸血・移植検査学の分類に合わせて、基礎的な輸血・移植免疫検査について概説する。

造血幹細胞移植と組織適合性抗原

村田 誠

名古屋大学大学院医学系研究科 血液・腫瘍内科学

同種造血幹細胞移植は白血病、骨髄異形成症候群、悪性リンパ腫、再生不良性貧血などの難治性血液疾患に対する根治療法である。HLA 適合血縁ドナーからの移植成績が最も良好で、最優先される。HLA 適合血縁ドナーが得られないときは、日本骨髄バンクに登録し HLA 適合非血縁ドナーをさがす。それでもドナーが得られないときは臍帯血（成人ではほとんどの場合 HLA 不適合）、HLA 不適合血縁ドナー、HLA 不適合非血縁ドナーからの移植を行うことになる。一般に HLA 不適合移植では HLA 適合移植と比べて、生着不全や移植片対宿主病（graft-versus-host disease: GVHD）など移植関連合併症の発症頻度が高くなる。事実、これまでに行われた移植レジストリデータを用いた統計解析で、特定の HLA 座の不適合と GVHD 発症危険度との相関が確認されている。ただし誤解してならないのは、不適合 HLA 分子そのものが生着不全や GVHD を引き起こすのではない。不適合 HLA 分子に対する抗体や T 細胞、あるいは HLA の相違により抑制型シグナルが入らず活性化した NK 細胞が、生着不全や GVHD を引き起こすのである。そのような視点から、本講演では HLA 分子特異的な抗体や T 細胞、および NK 細胞が、生着不全、急性 GVHD、慢性 GVHD にどのような影響を与えるのかについてまとめてみたい。マイナー組織適合性抗原に特異的な抗体や T 細胞についても触れる。また、冒頭で同種造血幹細胞移植のドナーに求められる条件を整理しておく。HLA 不適合により患者体内でどのような免疫応答が生じるのかを理解しておくことは、同種造血幹細胞移植後の生着不全や GVHD に対する予防戦略、治療戦略を立てる上で重要である。

シンポジウム

第26回QCワークショップレポート
：高精度の検査結果を臨床に役立てるために

造血・輸血

臓器移植

DNA-QC について

石本 倫子

高知県・高知市病院企業団立高知医療センター 医療技術局 血液管理科

移植医療においてDNAタイピング検査は、ドナーの選定、治療方針の決定に必要不可欠であるため、非常に重要である。日本組織適合性学会では精度管理と標準化を目指して1998年からQCワークショップを開催している。また、平成30年の医療法の一部改正により、病院及び検査所での精度管理の重要性はますます高まっている。主催者が集計と解析を行い、その結果を基にQCワークショップに参加した各施設が自施設の結果の整合性を確認するとともに、問題が認められた場合は原因の分析と是正を行うことで、DNAタイピング検査の標準化に繋がっている。

第26回QCワークショップでは74施設の参加があり、部門別では臓器移植が56施設と最も多く、次いで輸血34施設、造血幹細胞移植39施設、その他10施設（重複あり）であった。方法別ではPCR-SSO法が最も多く61施設、PCR-SSP法17施設、PCR-SBT法7施設（重複あり）の順であった。DNAタイピング検査の実施状況は施設規模や検査方法により様々であると推察され、検査の標準化には各検査方法に合った手技と報告体制を構築する必要があると考えられる。本シンポジウムでは、昨年からの改善が見られた点や第26回QCワークショップの到達点と課題を含め、PCR-SSP法を中心に検査方法に合った検査・報告体制について議論し共有する場としたい。検査方法に沿った手技と報告体制構築の一助となり、今後のDNAタイピング検査の標準化に繋がることを期待したい。

抗体 QCWS からみる検査データの取り扱いについて

高橋 大輔

日本赤十字社 血液事業本部 中央血液研究所

HLA 抗体検査は、蛍光ビーズ法の普及により高感度・高精度化が達成された。特にシングルビーズ試薬は、これまで不明瞭であった抗体特異性を高感度に検出可能とし、輸血や移植医療に有益な情報をもたらしている。また、蛍光ビーズ試薬は、種々の試薬メーカーによってキット化され、検査者は煩雑で熟練を要する作業を必要とせず、誰でも容易に検査を行うことが可能となった。しかしながら、蛍光ビーズ法は精度や利便性が向上した一方で、低力価抗体の取り扱いや適正なカットオフ値、あるいは検査手技やサンプルの取り扱いによって生じる検査精度の施設間差といった課題があることも指摘されている。実際、本 QC ワークショップにおいても、抗体スクリーニングの一部のサンプルで、微弱な反応性の解釈が異なっていたことに起因する施設間の結果の不一致や、結果の不一致には至らなかったが同一試薬内での測定値に差異を認めるケースが確認されている。同様に、抗体特異性同定においても、蛍光強度 1,000 付近の反応性の違いや結果の解釈が施設間で異なるため、一部の抗原の判定に不一致が認められている。さらに、使用する試薬によってアレルの反応性が異なり、最終判定の不一致に繋がったケースも散見されており、検査精度や試験データから適切に結果を導き出すことに課題が残されているといえる。

本発表では、QC ワークショップデータにおいて、各検査法で得られたデータの特性や使用上の注意点などを示し、臨床に役立つ検査結果を導くためのデータの取り扱いについて議論したい。

「高精度の検査結果を臨床に役立てるために」 ～検査水準のレベルアップと、正確に報告するためのノウハウ～

小林 洋紀

日本赤十字社 関東甲信越ブロック血液センター 検査部 検査三課

私たち検査技師あるいは技術者は、検査結果の信頼性を確実なものとして報告しなければなりません。なぜなら、臨床の先生方は報告された検査結果に絶対的な信頼を持って患者さんの治療にあたるため、私たちに第一に要求されることだからです。もし、報告された結果に客観性が無く不正確な場合は医療過誤につながる可能性もあります。検査結果の信頼性を保証するための取り組みに検査水準のレベルアップは欠かせない問題ですが、これは「言うは易く行うは難し」で様々な管理が伴います。検体の採取から結果を確定するまでの多くの工程を管理し、その記録が適切な状態で保管されていることが必要です。検体・試薬・資材・使用機器や器具・検査環境など管理が必要な項目はとてたくさんあります。また、外部精度管理に参加し他施設との比較および知識と技術レベルの向上を図ること、内部精度管理を実施し施設内の技術レベルおよび管理体制を維持することも重要です。私たち血液センターでは、SOP（標準操作手順書）を整備し、検査工程にかかる試薬や装置などの状態を日常的に記録しています。そして検出された検査結果が適切であったことを判断するためにコントロールサンプルや判定基準を確認します。外部精度管理としては、血液事業、骨髄バンク事業、臍帯血バンク事業それぞれ必要なレベルでの精度管理を実施し施設間の技術レベルの均一化を図っています。また、本学会で主催されているこのQCWSは全国的規模で組織適合性関連検査の解析と評価ができる国内で唯一の外部精度管理であり、自施設の技術や精度の維持と向上をはかるために参加することは非常に大きな意義があります。

検査水準をレベルアップするためには様々な取り組みが必要になります。技術的にも高度となり管理するための手間や諸経費が増えることも考えられ、一定水準の検査精度を安定して保つためには担当する技術者の教育訓練も必要になります。当然ながら、それぞれの施設の検査目的や求められる精度によって対応が異なります。難しい場合にまず取り組むことは、単純な間違いを防ぐこと、間違いの原因を究明しリスクを減らすこと、結果のバラつきを減らし再現性ある結果を出せるように取り組むことが目標になります。

検査システム導入による効率化の取り組み

金本 人美¹、橋口 裕樹¹、江藤 京子²、正木 勝²

1 福岡赤十字病院 移植センター

2 株式会社 KHJ サービス

近年の組織適合性検査の技術は年々向上し、精度が高く情報量の多い検査結果が得られるようになった。しかしそれらを効率よく処理する専用のソフトウェアが施設に導入されていることは、ほぼ皆無である。検査の煩雑性かつ特殊性も相まってシステム化が取り残されている感が否めない。組織適合性検査に携わる我々は、属性や結果の入力作業も多く、汎用ソフトを駆使して自前の報告書を作成し、多くの時間と労力を検査以外の部分で要している。このような状況を踏まえ検査全体の作業効率化を目指し、移植システムを構築したので報告する。

検査受付では、患者氏名をカタカナ入力するとローマ字に自動変換され、Luminex やフローサイトメーターの測定に必要な ID リストが作成でき、バッチ作成時の手入力を削除した。検査結果は CSV で取り込み、HLA タイピングでは推定アレルから HLA 型に自動変換される。変換マスタは JSHI 推定アレル最新版に随時対応し、独自の検索型がある日本臓器移植ネットワークの検査には専用の変換アルゴリズムで対応した。インポートされた結果は、簡単に並び順を変えハプロタイプに揃えることも容易である。抗体検査は抗体の有無、種類、nMFI を CSV で取り込み、ドナーとレシピエントの HLA からミスマッチ部分を抽出し表示するので、DSA の確認が容易になった。報告書は、全ての結果を一画面で参照し作成することで、総合的なコメント入力も勿論のこと、テンプレート入力の活用で時間短縮につながった。今回、施設のニーズに合わせた小回りの効いたシステムをエンジニアと共同で構築したことで、組織適合性検査の質を担保し、より安全な移植医療を提供できたと考える。

臓器移植における組織適合性検査の役割 ～検査部門との連携の重要性～

西川 晃平¹、舩井 覚¹、東 真一郎¹、佐々木 豪¹、丸山美津子²、橋口 裕樹³、金本 人美³、
井上 貴博¹

1 三重大学大学院 医学系研究科 腎泌尿器外科学分野

2 三重大学医学部附属病院 輸血・細胞治療部

3 福岡赤十字病院 移植センター 移植細胞研究課

多くの臓器移植において抗ドナー抗体の存在が抗体関連型拒絶反応や移植臓器不全のリスクファクターであることは広く知られており、組織適合性検査は臓器移植の免疫学的リスク評価において重要な役割を果たしてきた。長らく、Complement-Dependent Lymphocytotoxic CrossmatchやFlow Cytometry CrossmatchなどのPhysical Crossmatchが組織適合性検査の基本であったが、近年の検査方法の進歩、特にHigh Resolution TypingやSolid-phase Single Antigen Bead Assay (SAB)の登場により、それらを用いたVirtual Crossmatchによる免疫学的リスク評価の信頼性も高まり、急速に普及してきている。

また、本邦においては移植前の抗HLA抗体検査・臓器移植後の抗体スクリーニング検査が保険適応となったため、臨床医もHigh Resolution TypingやSABの結果をもとにレシピエントの感作状態を把握すること求められるようになった。さらに腎移植においては術前抗ドナー抗体陽性腎移植における術前脱感作として免疫グロブリン大量療法の使用が認可されたため、その適応判断を適切に行う必要が生じている。この様に臓器移植領域における組織適合性検査の重要度は近年急速に増大している。

一方で、各組織適合性検査にはそれぞれ利点・欠点が存在し、単一の検査で免疫学的リスクを評価することはできない。そこで、これらの検査の特徴と限界踏まえたうえで総合的に感作状態の評価を行う必要があるが、臨床医のみでこれを行うのは困難であり、検査部門の連携が重要となる。

そこで我々は当院輸血・細胞治療部および福岡赤十字病院移植センター移植細胞研究課と連携し腎移植前の免疫学的評価を行っているが、当科での経験を実際の症例を提示しつつ紹介したい。

「血液内科医が検査結果を“正しく”理解するために」

諫田 淳也

京都大学大学院医学研究科 血液・腫瘍内科学

組織適合性に関する検査結果を正確に理解するには専門的な知識が必要であり、血液内科医としてその知識を学ぶことは非常に重要である。一方、検査結果のレポートには、詳細な結果・生データがありのまま記載されるのではなく、血液内科医が結果を“正しく”理解できる＝臨床に生かすことが可能な形で記載されることが重要である。

HLA抗体を例にして説明したい。ドナーとレシピエントの間にHLA不適合が存在する同種造血幹細胞移植においては、レシピエントが持つドナー特異的HLA抗体の存在は移植片の生着不全のリスクとなることが広く知られている。しかし生着不全のリスクとなるHLA抗体のMFIのカットオフや判定方法は、各移植ソース（臍帯血、末梢血幹細胞、骨髄）において異なるため結果の解釈には注意が必要である。検査結果の記載方法の観点から述べると、結果を正確に記載するだけであればHLA抗体価の報告のみでも問題ない。しかし検査結果の羅列ではドナー特異的HLA抗体の存在を見落とす可能性があるため、ドナーのHLA情報がある場合は、ドナー特異的抗体の有無に関する情報もすると有用である。しかし、“検査値として陽性”を判定するためのアルゴリズムが解析ソフトや施設により異なるのみならず、HLA抗体価のカットオフに関しては“臨床的に陽性”＝生着不全のリスク、なのか、“検査値として陽性”なのか、その解釈が異なる点にも注意が必要である。なぜなら血液内科医は、“陽性”＝臨床的に選択できない、と理解してしまうことがあるからである。例えある程度の知識があり臨床的には陰性と考えて良い場合があると判断される場合も、生着不全の一定のリスクは存在するため、「陽性」と記載されることの精神的なインパクトは予想外に大きい。

臨床的意義に関しては、測定系により解釈が異なる可能性や、確立していない場合、そして時代とともに変化する場合もあり、レポートに反映させるのは実際には難しいことも多いが、臨床医と議論することにより、可能な範囲で反映させることが重要であると考えられる。

輸血関連急性肺障害 (TRALI) 関連抗体検査交差試験における ICFA 法の最適化について

○鎌田 裕美¹、高橋 大輔¹、内田 みゆき¹、清水 まり恵¹、高田 慎之介¹、宮田 茂樹¹、佐竹 正博¹

1 日本赤十字社 血液事業本部 中央血液研究所

【目的】日本赤十字社では、重篤な輸血副反応である輸血関連急性肺障害 (TRALI) が疑われる症例に対し交差試験として血液製剤中の HLA 抗体と患者細胞の反応性をフローサイトメトリー (FCM) 法により確認している。交差試験では細胞のバイアビリティの影響を受けにくく、分子特異的に抗体検出が可能な ICFA 法の有用性が示唆されるが、特性が十分に評価されているとは言い難い。今回、HLA クラス II 抗体に着目し、ICFA 法の最適化と評価を行った。

【方法】末梢血から分離した単核球を $2.5 \sim 20 \times 10^5$ と変化させ、HLA クラス II 抗体検出に必要な細胞数を検討した。また、LABScreen Single Antigen (LS-SA) 試薬で特異性を同定した抗血清 (12 検体) を、HLA タイピング済みパネル細胞 (12 細胞) を用いた ICFA 法でそれらの反応性を測定した。HLA クラス II 検出ビーズ (6 種) のうちいずれかが Index 2 以上を示した場合を陽性とした。また、必要に応じ FCM 法にて反応性を確認した。

【結果・考察】ICFA 法の Index は細胞数に比例して高くなり、十分な感度を得る為には 1 反応あたり $1 \sim 2 \times 10^6$ 個必要であった。特異性が既知の抗血清とタイピング済みパネル細胞の組み合わせから特異度を評価可能と考えられた 128 反応のうち、114 反応で LS-SA と ICFA 法で特異性が一致した。不一致 14 反応は全て ICFA 法で陰性反応を示し、うち 7 反応は FCM 法や他のビーズ試薬でも反応を認めず LS-SA の精製抗原特有の過剰反応と推測された。また、他の 4 反応は単核球上で発現量が少ない DPw2 のヘテロ接合体パネルを用いた測定で、蛍光ビーズ試薬との抗原密度の不一致が原因と考えられた。これらを除外した HLA クラス II 抗体の一致率は 97.4% (114/117) と良好であった。真に不一致であった 3 反応は、低力価抗体が 1 例、原因不明が 2 例であった。TRALI 調査など患者細胞を用いる交差試験では、白血球数や白血球画分が不確定な場合が多い為、反応に用いる細胞数の調整を行い最適化することが重要である。

HPA-15b 抗体を保有したさい帯血移植の1症例

○高 陽淑¹、井上 広子¹、坂本 広恵¹、黒石 歩¹、立山 英美¹、瀧原 義宏¹、安見 正人²

1 日本赤十字社近畿ブロック血液センター

2 りんくう総合医療センター

【目的】ヒト血小板抗原 15 (HPA-15) は血小板に発現する CD109 分子に局在し、同抗原に対するアロ抗体は血小板輸血不応や新生児血小板減少症例から検出されるが、臨床的意義に関する報告は少なく議論の余地は大きい。また、CD109 分子は造血前駆細胞にも発現しているという報告はあるが、造血幹細胞移植における抗 HPA-15 抗体の臨床的意義に関する報告は皆無である。今回、移植前から HPA-15b 抗体を保有し、HPA-15 型不適合のさい帯移植を施行した症例を経験した。本症例の移植前後の HPA-15b 抗体のモニタリング結果と可能な限り供給した HPA-15 適合血での輸血効果、生着にかかる臨床経過の情報を得たので報告する。【方法】さい帯血移植前後の患者検体 11 本を対象として HPA-15 遺伝子導入細胞を用いた MR-MAIPA 法を実施し、得られた吸光度の比率を比較した。また、輸血効果については、輸血前後の血小板数をもとに補正血小板増加数 (CCI) を算出し適合血 (8 回) とランダム (17 回) の有効性を比較した。【結果】患者は HPA-15b 抗体陽性、HPA 型は HPA-15a/a で、移植後は HPA-15b/b に変わったが、生着、特に血小板の回復が大幅に遅延した。また、移植後に実施した血小板輸血の効果は 25 回中 24 回が有効 CCI>4,500 (24hr) で、HPA-15 型の適否は輸血効果に影響しなかった。11 本の患者検体中の HPA-15b 抗体の有無及び反応の比較では、移植後約 4 か月で一旦上昇傾向を認め、5 か月目にリツキサンを投与したところ、9 か月後には抗体が検出感度以下に低下し、その頃から血小板数が回復した。【考察】 HPA-15b 抗体が PTR に関与しないと考えられた一方で、造血、特に血小板に影響したことから、巨核球前駆細胞あるいは造血前駆細胞レベルで同抗体による造血の抑制があったと推測された。

抗体検出試薬により反応の差を認めた抗 HPA-5a 抗体の 1 症例

○岡田 妹子¹、首藤 笑里¹、田中 渉太¹、黒田 ゆかり¹、遊畑 貴志¹、高瀬 隆義¹、入田 和男¹

1 日本赤十字社九州ブロック血液センター

【はじめに】抗 HPA 抗体は、血小板輸血不応 (PTR) や新生児同種免疫性血小板減少症 (NAIT) の一因になることが知られている。今回、PTR の原因調査として血小板抗体検査を実施し、高頻度抗原 HPA-5a に対する抗体を検出したが抗体検出試薬により反応の差を認めた症例について報告する。【対象および方法】患者は妊娠、輸血歴のある急性リンパ性白血病患者 80 歳女性。PTR の原因調査の抗 HLA 抗体検査は蛍光ビーズによる間接蛍光抗体法、抗 HPA 抗体検査は MPHA 法および蛍光ビーズによる間接蛍光抗体法で実施した。HLA/HPA 型試験は PCR-SSO による DNA タイピングを実施した。【結果】抗 HLA 抗体検査では抗体陽性で特異性は HLA-A2、抗 HPA 抗体検査では MPHA 法スクリーニング試薬で± (陰性) であった。念のため蛍光ビーズによる間接蛍光抗体法の追加試験を実施した結果、Ratio100 以上を示す抗 HPA-5a 抗体強陽性であったため、追加試験の MPHA 法特異性試験用パネル試薬で実施した結果、抗 HPA-5a 抗体が 2+ (陽性) を示しスクリーニングとの結果に相違が見られた。患者の HPA-5 のタイプは b/b で、抗 HPA-5a 抗体産生に矛盾はなかった。MPHA 法スクリーニング試薬では、同一検体でありながら、5 日後実施で 1 +、9 日後の実施で 2 + となり反応が増強した。また、MPHA 法スクリーニング試薬で希釈検体を反応させたが、プロゾン現象は見られなかった。【考察】今回、本来はスクリーニングで陰性と判定する±を別法で検査した結果、高頻度抗原 HPA-5a に対する強陽性抗体が検出された。MPHA 法スクリーニングで日ごとに反応が増強した原因は不明でスクリーニング試薬での対応策は見いだせなかったが、PTR において高頻度抗原に対する抗体の検出は重要であり、±の反応も追加検査をすることで PTR 要因となる抗体を見逃すリスクは減少すると考えられる。

抗 HLA 抗体が新生児同種免疫性血小板減少症と溶血性貧血に関与したと考えられた 1 症例

○黒田 ゆかり¹、久保 雄一²、首藤 笑里¹、岡田 妹子¹、遊畑 貴志¹、高瀬 隆義¹、入田 和男¹

1 日本赤十字社九州ブロック血液センター

2 鹿児島市立病院

【はじめに】母児間不適合により産生される抗 HLA 抗体による新生児同種免疫性血小板減少症 (NAIT) の症例は国内において複数の報告がある。また、赤血球には HLA 関連抗原 Bg が存在することも知られているが、Bg 不適合妊娠による新生児溶血性貧血の報告はほとんど見られない。今回、母児間不適合により産生された抗 HLA-B7 抗体が NAIT と溶血性貧血に関与したと考えられる 1 症例を経験したので報告する。【対象および方法】母児ともに A 型 RhD 陽性、母親の不規則抗体は陰性であった。患児の出生後血小板数は $3.3 \times 10^4 / \mu\text{L}$ で全身に紫斑が見られ、tHb9.8g/dL で貧血も認められた。父親細胞と母親血清による HLA 及び HPA 交差試験は M-MPHA 法、HLA 交差試験は ICFA 法、両親と患児の HLA 及び HPA 型検査は PCR-SSO による DNA タイピング、母親と患児の抗 HLA 抗体検査は蛍光ビーズによる間接蛍光抗体法、抗 HPA 抗体検査は MPHA 法で行った。また、父親赤血球と Bg^a 抗原陽性赤血球に対する母親血清と児の血漿の反応を確認した。【結果】HLA 交差試験では抗 HLA 抗体による強陽性反応を認め、抗 HLA 抗体検査では、母親及び患児検体のいずれからも児が保有する父親由来の HLA-A2、-B7 に対する抗体が検出された。なお、抗 HPA 抗体は陰性で、交差試験も陰性であった。父親および Bg^a 抗原陽性赤血球との交差試験では、母親および患児の検体で陽性を示した。【考察】患児血漿中から自身の保有する HLA-A2 や B7 に対する抗体が検出されたことは抗体の飽和状態を示唆し、抗 HLA 抗体が NAIT および溶血性貧血に関与した可能性があると考える。NAIT 症例において抗 HLA-B7 抗体が検出され、児が対応抗原を保有している場合には、血小板減少のみならず溶血性貧血にも注視しておく必要があると思われる。

新たに更新したハプロタイプ頻度データを用いたハプロタイプ推定精度について

○池田 奈未¹、木野佑亮¹、水江遼¹、酒井奨希朗¹、櫃尾美幸¹、田中秀則¹

1 公益財団法人 HLA 研究所

【目的】当研究所では、ハプロタイプ頻度データを用いて骨髄バンクの適合者数の期待値を算出するためにハプロタイプ推定ツールを提供している。2022年2月に解析対象数を増やしハプロタイプ頻度データの更新を行ったため、更新前後のハプロタイプ頻度データを用いてハプロタイプ推定結果比較による推定精度の確認を行った。【方法】① 材料(データ)解析対象:HLA-A-C-B-DRB1 ハプロタイプがわかっている2,136検体(1,440家系)旧頻度(更新前のハプロタイプ頻度データ):4,992家系, 19,183ハプロタイプ, 3,361種類新頻度(更新後のハプロタイプ頻度データ):8,920家系, 28,954ハプロタイプ, 4,196種類② 推定方法ハプロタイプの組合せから表現頻度を算出し、表現頻度が最大となった組合せを推定ハプロタイプとした。推定したハプロタイプの妥当性については以下の方法で算出した。妥当性=最大表現頻度/全表現頻度(全ハプロタイプの表現頻度の総和)③ 推定精度の確認解析対象(2,136検体)のハプロタイプを旧頻度と新頻度を用いて推定し、推定ハプロタイプと既知ハプロタイプ的一致率(一致数)により推定精度の確認を行った。【結果・考察】妥当性0.9以上での一致率(一致数)の比較結果は、旧頻度で95%(1,126)、新頻度で97%(1,169)と新頻度で2%一致率が高くなった。また全体の比較でも、旧頻度で81%(1,707)、新頻度で82%(1,738)と新頻度で1%一致率が高くなった。精度が1~2%向上したことが確認された。更に、推定されたハプロタイプおよび一致率向上の要因を考察し報告する。

樹状細胞を用いた間接アロ応答検出系による腎移植患者感作の把握

○岩崎 研太¹、友杉 俊英²、関谷 高史³、三輪 祐子⁴、石山 宏平⁵、安次嶺 聡⁵、
Mohamed B. Ezzelarab⁶、小林孝彰⁵

- 1 愛知医科大学腎疾患・移植免疫学
- 2 日赤愛知医療センター名古屋第二病院
- 3 国立国際医療研究センター
- 4 愛知医科大学腎疾患・移植免疫学
- 5 愛知医科大学腎移植外科
- 6 University of Pittsburgh

【目的】間接アロ応答によるドナー特異的 HLA 抗体 (DSA) の生成は、移植臓器の長期生存に有害である。本研究では、DC-CD4 培養法の腎移植患者の感作把握への有用性について検討した。【方法】DC はレシピエント CD14 から IL-4/GM-CSF IL-1 β /TNF α 刺激で成熟させたものを使用した。細胞増殖は CFSE-FCM、IFN γ /IL-21 産生は ELISPOT、濾胞性 T 細胞 (Tfh:PD-1^{high}CXCR5⁺ICOS⁺CD40L⁺) への分化は FCM で評価した。【結果・考察】IL-21 産生されたメモリー CD4⁺ T 細胞は、DSA 陽性患者では陰性患者より有意に高かった (80.8+/-51.2 対 14.8+/-20.4, p<0.001)。de novo DSA 陽性患者では、IL-21 産生メモリー CD4⁺ T 細胞は、移植前に比べて移植後に有意に増加した (9.23+/-9.08 vs 43.9+/-29.1, p<0.001)。ナイーブ CD4⁺ T 細胞応答は感作状態との関連性はなかった。間接アロ応答 CD4⁺ T 細胞反応の評価は、de novo DSA 発生の基礎となるメカニズムへの新しい洞察を提供すると同時に、抗体関連型拒絶反応の早期予測のための潜在的戦略にもなり得るものである。

腎臓移植に適した HLA 抗体検査スクリーニング法の検討 (第2報)

○法花津 匠¹、奥平 裕子¹、榎屋 安里¹、朝治 桜子¹、葉畑 美和¹、福島 香織¹、岩内 陽子¹、
中島 文明¹、小林 孝彰²

1 ジェノダイブファーマ株式会社、

2 愛知医科大学医学部外科学講座腎移植外科

【目的】Luminex 法における HLA 抗体スクリーニング検査では医療の目的に応じた評価方法が求められる。中でも腎臓移植後における HLA 抗体スクリーニング検査では疑陽性まで広く検出できるカットオフ値を設定する必要がある。昨年の続報として異なるメーカーのスクリーニング試薬を併用して、腎臓移植に適した HLA 抗体スクリーニング法の検討を行った。

【方法】腎臓移植後の患者について、昨年から 70 検体追加した 459 検体を対象とした。スクリーニング試薬は、LABScreen Mixed I & II (One Lambda) と LifeScreen Deluxe Kit (LIFECODES) を併用した。両試薬が陰性の場合には陰性、陽性の場合には陽性、どちらか一方のみが陽性の場合には疑陽性とした。陽性、疑陽性の判定となった場合は同定検査へ進み、DSA が検出されるか確認した。また、LABScreen Mixed は感度、特異度より最適なカットオフ値を求めた。

【結果・考察】結果は Class I 陰性 71.7%、陽性 4.4%、疑陽性 24.0%、Class II 陰性 71.9%、陽性 8.7%、疑陽性 19.4% となった。疑陽性率は前回報告時より若干の低下を認めた。同定検査では、Class I 陽性 67.9% (95% CI, 60.8%~74.9%)、Class II 陽性 71.0% (95% CI, 64.5%~77.6%) で、昨年より信頼区間の収束を認めた。

LABScreen Mixed のカットオフ値は Class I 3.82、Class II 3.88 で、この変更による Single 陽性検体の見逃しは無かった。前述の信頼性向上とグラフ形状から精度高く適正化できたと考える。

スクリーニング疑陽性検体の同定において DSA の検出は、前回報告時から 2 検体増え 30 検体であった。これはスクリーニング試薬の併用が DSA の見逃しに効果的であったことを示している。

LABScreen Mixed のカットオフ値をさらに適正化する必要性から、検体数を増やし解析の継続を予定している。

肝移植におけるドナー特異的抗体 (DSA) の長期予後における意義

平田 真章¹、進藤岳郎²、伊藤孝司³、八木真太郎⁴、万木紀美子⁵、菱田理恵⁵、羽賀博典⁶、波多野悦朗⁷

1 京都大学 肝胆膵・移植外科、2 京都大学 血液・腫瘍内科、3 京都大学 肝胆膵・移植外科、4 金沢大学 肝胆膵・移植外科、5 京都大学医学部附属病院 検査部、6 京都大学医学部附属病院 病理診断科、7 京都大学 肝胆膵・移植外科

背景肝移植後の DSA はグラフト肝の線維化と相関するが、長期予後における意義は明らかでない。方法 1990 年から 2001 年までに当院で肝移植を施行された小児 (18 歳未満) レシピエント 493 例のうち、移植後 10 年以上生存し HLA 抗体検査歴のある 180 例 (コホート 1) を対象とした。DSA の有無とグラフト生存率、グラフト肝の線維化、免疫抑制剤使用量との相関性を解析した。さらに 2011 年以前に HLA 抗体検査歴を持つ 52 例 (コホート 2) を対象とし、以降 10 年間の転帰についても解析した。DSA 陽性は nMFI>1000 で定義し、グラフト肝の線維化は生検標本の METAVIR score、liver allograft fibrosis score (LAFs) で評価した。結果 (コホート 1) DSA 陽性例は 89 例 (49%)、観察期間中央値は 23.9 年 (9.6-31.2 年)。移植後 20/30 年グラフト生存率は DSA 陽性群で 94%/70%、陰性群で 93%/89% であった ($p=0.327$)。グラフトロスに至った 18 例のうち 11 例は DSA 陽性であった。DSA 陽性群は陰性群に比して肝線維化の進行を認めた (METAVIR?2/LAFs?4: 39%/42% vs. 20%/13%, $p<0.01$)。免疫抑制剤を 2 剤以上使用症例の比率が DSA 陽性群で高かった (42% vs. 27%, $p<0.05$)。(コホート 2) 2011 年時点で DSA 陽性は 28 例 (54%) で、陰性群に比し線維化の進行が顕著であった (METAVIR ?1: 82% vs. 42%, $p<0.01$)。免疫抑制剤を 2 剤以上使用症例の割合は同等であった (29% vs. 33%, $p=0.71$)。以降 10 年経過中にグラフトロスに至った 8 例のうち DSA 陽性例 4 例、陰性例 4 例と同数であった。DSA 陽性群、陰性群ともさらなる線維化の進行を認めなかったが、免疫抑制剤を 2 剤以上使用症例の比率は DSA 陰性群では 10 年経過しても同等 (25% → 25%) だったが、陽性群では大きく増加 (21% → 63%) していた。結語 DSA は肝移植後 20 年以上でもグラフト生存率と相関しなかったが、免疫抑制剤の増量と相関した。免疫抑制剤の増量がグラフト肝の線維化進行を抑制している可能性があるが、免疫抑制剤には副作用が伴うため高精度の DSA 発生予測を始め新たな戦略の確立が求められる。

腎移植におけるBKウイルス制御のための分子免疫学的モニタリング

○三輪 祐子¹、安次嶺 聡²、岩崎 研太¹、岡田 学³、鳴海 俊二³、渡井 至彦³、雫 真人²、石山 宏平²、小林孝彰²

1 愛知医科大学 医学部 腎疾患・移植免疫学寄附講座

2 愛知医科大学 医学部 腎移植外科学講座

3 日本赤十字社愛知医療センター 名古屋第二病院 移植外科・内分泌外科

【背景・目的】BKウイルス(BKV)は、ポリオーマウイルスの一つで、幼少期に初感染し、潜伏感染している。BKVの再活性化は、BKVのサブタイプ解析により、ドナーグラフトからの持ち込みが高いことが報告されている。またBKV腎症は、グラフト喪失にもつながり、現在のところBKVに対するワクチンや抗ウイルス薬は開発されていない。そのため免疫抑制下の腎移植患者はウイルス感染の分子免疫学的モニタリングが推奨されている。【方法】分子免疫学的モニタリングとして i) 腎移植後2-3, 6ヶ月、1, 2, 3年の血液中のBKV-DNA 検出PCRを陽性 cut off 値を4 log/mlとして全症例を測定した。ii) 移植前後のBKVのサブタイプ解析、iii) 移植前のドナー、レシピエント(D/R)の尿中のBKV-DNA量、血清中に含まれる抗BKV抗体価を測定した。【結果】i) 2012年7月から2020年10月までに当院で腎移植を受けた203症例を調査したところ、27症例(13.8%)でBKV血症を起こし、移植後1年以内の発症は22症例(81%)であった。BKV腎症まで至ったのは、1症例(0.5%)であった。ii) サブタイプの解析は、BKV血症群で、III型が健常人の割合より多い傾向にあった。iii) 移植前のD/Rの尿BKV排出量は、BKV血症のリスク因子にはならなかった。(D:P=0.260, R:P=0.258) 移植前のBKVに対する抗体価は、recipientのanti BKV IgGが低い場合、リスク因子となりうることがわかった。(D:P=0.263, P=0.020) 【結論】BKV-DNA-PCRモニタリングにより、早期のBKV血症を捉えることができ、腎症に至る重症化への抑制傾向が見られた。また移植前のモニタリングとして、レシピエント血清中に含まれる抗BKV抗体価の測定が有用である。

S3-5 シンポジウム 臓器移植

腎移植後に SARS-CoV2 に罹患した患者 18 名の抗体価推移の検討

○海上耕平^{1 3 4}、古澤美由紀^{2 4}、大木里花子^{1 2 4}、石井晃太²、神澤太一²、平井敏仁²、尾本和也^{2 4}、石田英樹¹

1 東京女子医科大学病院移植管理科

2 東京女子医科大学病院泌尿器科

3 東京女子医科大学病院腎臓内科

4 ときわ会余丁町クリニック

SARS-CoV2 による新型コロナウイルス感染症は全国的に流行しており重篤な転帰をたどる。特に臓器移植患者は免疫抑制療法下にあり、感染の重症化が懸念されており、感染制御のためワクチン接種が広く行われているが、抗体獲得性の低下が判明してきている。その一方、移植患者が SARS-CoV2 に感染した場合の抗体獲得性は分かっていないことが多く、特に抗体価の推移は今後の加療の面で非常に重要である。今回、東京女子医科大学病院に通院する腎移植後に SARS-CoV-2 に罹患した患者 18 名において、経時的に抗体価測定 (LABScreen™ COVID Plus, One Lambda Inc) を行い、感染による抗体獲得性を調べ、さらに経時的な抗体測定を行うことにより、抗体価の減衰有無を調べた。【対象と方法】2020 年 4 月から 2021 年 6 月までに SARS-CoV-2 に感染した腎移植患者 18 人。感染治療後の患者血清を用い、LABScreen COVID Plus (One Lambda Inc) を用い、LABScan 3D にて測定を行った。解析は、専用解析ソフト HLA Fusion 4.5 にて行った。【結果】罹患患者において、いずれも感染後、spike 抗体価の上昇を認め、計測した症例において、いずれも 6 カ月以上、抗体価は上昇したまま経過した。Nucleocapsid Protein は減衰して推移した。【考察】抗体測定を行うことで、今後、ワクチン接種のタイミングを把握するための有益な情報になる可能性が示唆された。

ドナー感作歴をもつ腎移植レシピエントの de novo DSA 産生予測に B 細胞エピトープ解析と T 細胞エピトープは有用か？

安次嶺 聡¹、友杉 俊英²、坂本 慎太郎³、雫 真人⁴、岡田 学²、三輪 祐子⁵、岩崎 研太⁵、鳴海 俊治²、渡井 至彦²、石山 宏平⁴、小林 孝彰⁴

- 1 愛知医科大学 外科学講座腎移植外科
- 2 日本赤十字社愛知医療センター名古屋第二病院 移植外科
- 3 日本赤十字社愛知医療センター名古屋第二病院 臨床検査科
- 4 愛知医科大学 外科学講座腎移植外科
- 5 愛知医科大学 腎疾患・移植免疫学寄附講座

【目的】B 細胞エピトープ（エプレット）ミスマッチ、T 細胞エピトープミスマッチ数は、腎移植後の de novo Donor Specific Antibody (dnDSA) 産生と関連する。我々は、先行研究において、これらのエピトープ解析が class II dnDSA 産生予測に有用であることを示した。本研究では、妊娠によるドナー感作歴をもつレシピエント（夫、子からそれぞれ腎提供を受けた妻、母）の class II dnDSA 産生予測における HLA エピトープ解析の意義について調べた。【方法】2008 年から 2015 年までの間に愛知医科大学と名古屋第二病院で生体腎移植を受けた 691 名（ドナー感作歴あり群 112 名、対照群 579 名）を対象に、B 細胞エピトープ・T 細胞エピトープ解析と class II dnDSA (DR, DQ) 産生の関連について後方視的に解析した。dnDSA は LABScreen SAB (Single Antigen Beads, MFI \geq 1000 を陽性) で検出した。B 細胞エピトープ（エプレット）ミスマッチは HLA matchmaker (ver. 3.1)、T 細胞エピトープミスマッチ数は PIRCHE (Predicted indirectly recognizable HLA epitopes) score により判定した。【結果】全体の dnDSA (DR, DQ) 産生率は 14.5% (100/691) だった。ドナー感作歴をもつレシピエントを dnDSA あり (n=12) と dnDSA なし (n=100) の 2 群にわけて B 細胞エピトープミスマッチを比較すると、 9.3 ± 4.3 vs 7.4 ± 3.7 (p=0.10) だった。また、T 細胞エピトープミスマッチ数の比較では、 391.1 ± 179.1 vs 267.6 ± 137.5 (p=0.01) だった。多変量解析では、T 細胞エピトープミスマッチ数が dnDSA 産生に関連していた (HR 4.098, p = 0.017)。一方、ドナー感作歴をもたないレシピエントを dnDSA あり (n=88) と dnDSA なし (n=491) の 2 群にわけて B 細胞エピトープミスマッチを比較すると、 7.9 ± 4.3 vs 5.2 ± 4.1 (p<0.0001) だった。また、T 細胞エピトープミスマッチ数の比較では、 248 ± 12.4 vs 192.6 ± 134.5 (p<0.0001) だった。多変量解析では、B 細胞エピトープミスマッチ (HR 1.096, p = 0.002) と T 細胞エピトープミスマッチ数 (HR 1.442, p = 0.02) が dnDSA 産生に関連していた。【結論】B 細胞エピトープ（エプレット）ミスマッチ、T 細胞エピトープミスマッチ数は、ドナー感作歴の有無にかかわらず腎移植後 class II dnDSA 産生の予測に有用であった。B 細胞エピトープミスマッチは primary response、T 細胞エピトープミスマッチ数は memory response に関連する可能性が示唆された。

nonHLA 抗体が組織適合性検査に及ぼす影響の検討

坂本慎太郎¹、熊谷優¹、中嶋萌夏¹、坂本悠斗¹、後藤憲彦²、鳴海俊治²、渡井至彦²、小林孝彰³

- 1 日本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
2 日本赤十字社愛知医療センター名古屋第二病院 腎臓病総合医療センター
3 愛知医科大学 腎移植外科

【目的】臓器移植における組織適合性検査としてリンパ球クロスマッチが実施されている。クロスマッチが陽性であれば DSA の存在が疑われるが、稀に DSA が認められないにもかかわらずクロスマッチが陽性を呈することがある。この場合、MICA や自己抗体などの nonHLA 抗体によるものという報告もあるが、実態はよく知られていない。我々は nonHLA 抗体が組織適合性検査にどのように影響するか検討を試みた。

【方法】当院にて 2019 年以降に生体腎移植を実施した症例のうち、FCXM - T, B いずれかが陽性かつ DSA が陰性であった 7 例と、コントロールとして FCXM - T, B いずれも陰性かつ抗 HLA 抗体が陰性であった 8 例を対象とした。自己抗体と MICA の評価としてそれぞれ LABScreen Autoantibody と LABScreen Mixed (One Lambda) を使用し、術前検査時の保存血清を用いて検査した。また、クロスマッチ陽性例については、脱感作後の保存血清と移植一年後の保存血清についても同様の検査を行い、抗体の変化を確認した。

【結果・考察】コントロールを含む対象の全 15 例において何らかの自己抗体が検出された。その検出パターンと、クロスマッチの結果や感作歴との因果関係は確認できなかった。またクロスマッチ陽性例で実施した脱感作後と術後の検査についても顕著な変化はみられなかった。以上の結果より、本研究では nonHLA 抗体が組織適合検査に特異的に影響するという確認は得られなかった。しかし、今回使用した試薬に含まれていない抗体や、その他の自然抗体の影響も考えられる。nonHLA 抗体の存在が抗体関連型拒絶に関連しているとの報告もあるため、移植の可否については慎重に検討すべきと思われる。

共催セッション

臓器移植関連 CMV 感染症診療ガイドライン
2022 up to date

移植における正確な 4 桁 HLA タイピングと
エピトープ解析の有用性

免疫反応遺伝子の High Resolution Typing と
その臨床応用

SS1 共催セッション1

臓器移植関連 CMV 感染症診療ガイドライン 2022 up to date

共催：ロシュ・ダイアグノスティックス株式会社



講演：日下 守
(藤田医科大学 岡崎医療センター 泌尿器科)



座長 佐藤 滋
(せいてつ記念病院・秋田大学 名誉教授)

CMV (Cytomegalovirus) 感染症は、臓器移植後最も発症頻度の高いウイルス感染症のひとつとして知られている。移植成績に影響を及ぼしうる感染症で、治療薬はあるものの、ワクチン開発に関しては道半ばである。

CMV D+/R+ の移植に比べ、serostatus D+/R- の移植においては移植後の CMV 感染症の発症率が高いことが周知され、近年抗ウイルス薬の予防的投与や先制的投与が積極的に実施され効果をあげている。CMV 抗原血症法は、CMV 感染白血球に発現している CMV 抗原に対するモノクローナル抗体を用いて CMV の複製を早期に検出する方法である。抗原血症は多くの場合、CMV 感染症に先行するといわれ、核酸定量 (CMV 定量 PCR) が保険収載されるまでモニタリングの中心的役割を果たしてきた。一方保険収載後 2 年が経過した PCR 法は感度、特異度に優れ定量性があり、血中モニタリングとして推奨されている。ガンシクロビル治療後の薬剤耐性については、リスク因子として治療量以下の抗ウイルス薬の長期投与、D+/R- の serostatus、強力な免疫抑制薬の使用などがあり、これらの因子を有する患者では注意が必要である。

日本移植学会では臓器移植関連 CMV 感染症診療ガイドラインを策定し、近日発刊が予定されている。本講演では腎移植の立場からその一部をご紹介します。

SS2 共催セッション2

移植における正確な4桁HLAタイピングとエピトープ解析の有用性

共催：株式会社ベリタス

座長 横沢 佑也

(株式会社ベリタス 技術グループ)

近年、NGS（次世代シーケンサー）をはじめとした新しい技術が臨床現場で活用されつつあり、エピトープのコンセプトとその利用についても徐々に議論され始めている。本セミナーではNGSタイピングやエピトープ解析がどの程度臨床応用され始めているかなどを実例と併せて紹介させて頂く予定である。

1. 造血幹細胞移植におけるHLAタイピングの有用性

広島大学 原爆放射線医科学研究所 血液・腫瘍内科 一戸 辰夫

HLAの適合性は同種造血幹細胞移植のもっとも重要な予後因子であり、難治性血液疾患の標準的治療法として、造血幹細胞移植が今日の普及を見るまでに至ったのはHLAタイピング技術の発展によるものと言っても過言でない。国内における移植のおよそ8割以上が、さい帯血を含む非血縁者・HLA半合致血縁者などHLA一致同胞以外を細胞ソースとして行われている現在、HLA不適合移植特有の免疫学的合併症のリスクを適切に予測するためにも、精緻度の高いHLAタイピングへの要請がますます高まりつつある。このような要請に応える画期的技術として、近年開発されたNGS-SBT法は、HLAクラスI・クラスIIのすべての発現アレルをほぼambiguityなく同定可能であり、世界の多くの非血縁ドナーレジストリーにおいて標準タイピング法になりつつある。本講演では、このようなNGS-SBT法の国内外における普及の現状を、実際の臨床現場における応用事例もまじえて紹介する。

2. 移植におけるエピトープ解析の有用性とその臨床的意義

三重大学大学院医学系研究科 腎泌尿器外科 西川 晃平

LABScreen Single Antigen® (LSSA) は臓器移植レシピエントにおける移植前後の感作状態の評価に広く利用されている。通常はLSSAで得られた結果の中で、特定の抗原に対するnormalized Mean Fluorescence Intensityのみを利用し抗HLA抗体の有無の判定を行うが、近年Epitope解析も注目を集めている。Epitope解析とは抗HLA抗体の反応パターンから抗体が標的とするEpitopeを同定する手法で、その結果から理論的にDSAとなり得るHLAアレルを推定したり、Shared Epitope現象の存在を確認することが可能となる。本解析によりすべての症例で原因となるEpitopeが明確になるわけではないが、LSSAのRaw dataがあれば解析が可能であるため実施するメリットは大きい。そこで今回、腎移植におけるEpitope解析の有用性を実際の症例を提示しつつ解説したい。

SS3 共催セッション3

免疫反応遺伝子の High Resolution Typing とその臨床応用

共催 : Scisco Genetics Inc.

座長 石谷 昭子

(奈良県立医科大学未来基礎医学教室 Scisco Genetics 日本窓口)

Scisco Genetics Inc., a product and services company toward understanding immune response genetics.

Daniel E. Geraghty

(Scisco Genetics Inc., Seattle WA USA; Scisco Genetics Japan, Kobe Japan)

A detailed understanding of immune response genetics and its causal relationship to disease promises to significantly impact health outcomes. Scisco Genetics was formed with the goal of breaking down the technical barriers for characterizing complex genetics toward building models that can use immune genetics to guide healthcare practices for the general public.

The core technologies we have developed include a next generation sequencing library preparation system that can be applied to any gene system that has a population reference data set.

The key components of our ScisGo technology include

- (1) the ability to apply and generate reference data sets for any gene system
- (2) customized applications of our amplicon-based NGS technology
- (3) cloud-based infrastructure for high-throughput, multi-tenant genetic data analysis and data storage.

Scisco Genetics currently employs these components to offer services for low-cost high-resolution genotyping of

HLA : high-resolution HLA typing

KIR : KIR gene typing, Haplotype typing, Allele typing

MICAB : MICA, MICB typing

FcR: Fc Receptor polymorphisms

IGHG: IgG Fc polymorphisms

Chimerism: high resolution determination for single or multi-donor

Ancestry: determination of closest ancestral subpopulation

Analysis is carried out under high stringency laboratory procedures supporting both clinical and research needs.

To enable other laboratories with these technologies directly, Scisco Genetics produces and sells ScisGo kits that provide low cost, user-friendly, high-resolution HLA typing and multi-donor Chimerism determination. These systems are currently in use in clinical laboratories supporting hematopoietic cell transplants (HCTs) and in laboratories conducting research on disease associations and immunotherapies.

Daniel E. Geraghty

1980 University of Washington Seattle WA – BS in Mathematics

1987 University of Minnesota Minneapolis MN – PhD in Genetics

1987 Fred Hutchinson Cancer Research Center

Clinical Research Division – Full Professor

2012 Scisco Genetics Inc. – President and Chief Executive Officer

References

- 1 Pyo, C. W. et al. Recombinant structures expand and contract inter and intragenic diversification at the KIR locus. BMC Genomics 14, 89, doi:10.1186/1471-2164-14-89 (2013).
- 2 Nelson, W. C. et al. An integrated genotyping approach for HLA and other complex genetic systems. Hum Immunol 76, 928-938, doi:10.1016/j.humimm.2015.05.001 (2015).
- 3 Smith, A. G. et al. Comparison of sequence-specific oligonucleotide probe vs next generation sequencing for HLA-A, B, C, DRB1, DRB3/B4/B5, DQA1, DQB1, DPA1, and DPB1 typing: Toward single-pass high-resolution HLA typing in support of solid organ and hematopoietic cell transplant programs. HLA 94, 296-306, doi:10.1111/tan.13619 (2019).



疾患研究におけるゲノムデータ共有の意義

徳永 勝士

(国立国際医療研究センター研究所 ゲノム医科学プロジェクト)

ゲノム解析技術の長足な進歩を土台として、ゲノム医学研究およびゲノム医療の進展が著しい。ここでは、国内外の共同研究や大規模ゲノムデータの共有が決定的に重要である。例として国内・国際最大規模の共同研究によるナルコレプシー、原発性胆汁性胆管炎などのゲノムワイド関連解析 (GWAS) を挙げる。公的バイオバンクやデータベースの役割も極めて大きい。特に日本人一般集団の大規模ゲノムデータの登録と共有が重要であり、近年は大規模な日本人全ゲノムデータも産生されている。ナショナルセンターバイオバンクネットワーク (NCBN) による 9,850 人の全ゲノム解析データや 2,000 人の HLA 遺伝子群の高解像度 (3, 4 field) 多型データについて述べる。最後に、希少遺伝性疾患からありふれた多因子疾患まで多様な疾患を対象として、日本人における疾患関連バリエーションデータを登録して非制限公開する MGeND についても紹介する。



<略歴>

昭和58年 東京大学理学部人類学教室 助手
 平成元年 東京大学医学部附属病院輸血部 助手
 平成4年 日本赤十字中央血液センター研究部 課長
 平成7年 東京大学大学院医学系研究科 (国際保健学専攻) 人類遺伝学分野 教授
 平成31年 国立国際医療研究センター研究所・ゲノム医科学プロジェクト長
 ナショナルセンターバイオバンクネットワーク・中央バイオバンク長 (兼任)

研究課題：

- 1) さまざまな多因子疾患および薬剤・治療応答性に関わる遺伝要因のゲノム全域探索
- 2) HLA 遺伝子群およびゲノム全域の解析によるアジア系諸集団の多様性と医学的意義
- 3) コントロール群および各種難病患者群の全ゲノム解析とデータベース構築

次世代シーケンサーを用いた簡便かつ迅速な HLA タイピングキット ～ ScisGo HLA v6 ～の紹介

二神 貴臣

(湧永製薬株式会社 試薬・診断薬事業部)

近年の次世代シーケンシング（NGS）技術の発展に伴い、各社から HLA 遺伝子解析用 NGS 試薬が販売されている。これらの試薬の登場により PCR-SSO 法（Luminex 法）の課題である Cis-Trans phase ambiguity が大きく改善され、タイピング精度が飛躍的に向上している。一方で、多くの NGS による HLA タイピング法は、SSO 法に比べて、操作が煩雑であること、シーケンス結果を得るまでに時間が掛かること、試薬コストが高いことなどが、ルーチン検査応用への課題であると言われている。

しかし、ScisGo Genetics 社の NGS 用 HLA タイピング試薬である ScisGo HLA v6 はこれらの問題点を解決している。このシステムは HLA-A, B, C, DRB1, 3, 4, 5, DQA1, DQB1, DPA1, DPB1 の計 11-locus について、全 exon と intron (第3区域以上 typing を可能にする) を含む 400~500bps の PCR 増幅産物 (Amplicon) を作製し、この Amplicon を sequence し (Illumina 社の MiSeq)、HLA 型を決定する試薬キットである。Amplicon 毎に PCR することから、仮にいずれかの exon で一方のアレルの増幅不良が起こったとしても、homozygote と誤判定される可能性は極めて低い。また、各 exon のプライマーセットに加えて、多数の intron 解析用プライマーも加えられており、exon 間の phase ambiguity を減らすことが可能となっている。最終的に各プライマーセットが 4 つのセットにまとめられ、96 ウェルフォーマットで一度に 24 検体の解析が可能である。

所用時間は PCR 開始から MiSeq でのシーケンス開始まで手技約 2 時間以内と PCR 3 時間半の合計 5 時間半で行うことができ、手技の難易度は SSO 法とほぼ同程度である。それにも拘わらず、ほとんどの ambiguity を除去でき、SSO 法とは比較にならない程解析レベルは高い。

シーケンス後のデータ解析も ScisGo Genetics 提供のソフトウェア GeMS-UI により各自のパソコンで簡便に 30 分ほどで実施でき、タイピング結果、各エキソンのリード数、確定塩基配列などの情報が分かりやすく表示されている。

このように、ScisGo HLA v6 キットは、短時間かつ簡便な操作で再現性の高い結果が得られるため、ルーチン検査に適した試薬であると言える。

学術奨励賞候補者講演

移植前の HLA-DP, -DQ に対するドナー特異的抗 HLA 抗体は臍帯血移植後の血球回復を不良にする

○城 友泰¹、新井 康之¹、畑中 一生²、石井 博之³、小野 明子³、松山 宣樹³、森 純平³、高 陽淑³、東 史啓⁴、木村 貴文³

1 京都大学医学部附属病院 / 検査部

2 堺市立総合医療センター / 血液内科

3 近畿ブロック血液センター

4 日本赤十字社 血液事業本部

臍帯血移植 (CBT) においては、移植前にレシピエントがドナー特異的抗 HLA 抗体 (DSA) を保有すると生着不全のリスクが高まることが知られているが、これまでの研究では HLA-A、-B、-DR 抗原に対する DSA に焦点を当てたものがほとんどであり、HLA-A、-B、-DR 抗原以外の HLA 抗原に対する DSA の意義についての知見は少ない。そこで本研究では HLA-DP、-DQ に対する DSA の CBT 後の予後への意義を評価するため、近畿臍帯血バンクを介して CBT を実施された症例を後方視的に検討した。計 567 例の CBT を解析した。143 例 (25.2%) で移植前に抗 HLA 抗体がみられ、そのうち 9 例が HLA-DP または -DQ に対する DSA を保有していた。HLA-DP または -DQ に対する DSA を保有する症例では、抗 HLA 抗体を有しない症例と比較して、移植後 100 日の好中球生着率が有意に低く (55.6% vs. 91.8%, $p = 0.032$)、血小板生着も低い傾向がみられ (46.7% vs. 75.3%, $p = 0.128$)、さらに移植後 100 日の細菌感染症の累積発症率が有意に高く (88.9% vs. 57.1%, $p = 0.024$)、無再移植生存率が低い傾向を認めた (55.6% vs. 76.8%, $p = 0.132$)。これらの結果から、移植前に患者が HLA-DP または DQ に対する DSA を有すると、CBT 後の生着が不良で、細菌感染症リスクが上昇し、患者と移植片の生存を不良にする可能性があることから、CBT においては患者が保有する HLA-DP あるいは -DQ に対する DSA について評価した上での臍帯血選択を行う重要性が示唆された。

ヒトリンパ球を用いた FCXM-IgG サブクラスと臨床応用

○笹野 まゆ¹、石塚 敏¹、小林 悠梨¹、高柳 嘉代¹、細羽 恵美子¹、安尾 美年子¹、三浦 ひとみ¹、石田 英樹²、江川 裕人³

1 東京女子医科大学 中央検査部 移植関連検査室

2 東京女子医科大学 移植管理科

3 東京女子医科大学 消化器外科

【目的】臓器移植では、一定量のドナー特異的抗 HLA 抗体 (DSA) を保有し維持されている状態でも ABMR を引き起こさない症例が報告されている。本研究では、この DSA について特に IgG サブクラス抗体検出法を確立させ DSA 解析を行ったので報告する。【対象】東京女子医科大学において DSA 陽性で生体肝移植を施行した 7 症例および移植後 DSA 陽性になった生体腎移植の 1 症例である。【方法】DSA について FCXM による Total-IgG と 4 種類の IgG サブクラスおよびヒト補体 C1q に反応する IgG (Total-C1q (IgG)) について解析した。【結果】IgG サブクラス抗体検出法は、Total-IgG と 4 種類の IgG サブクラスの合計蛍光強度との間に良好な相関関係を認めた。IgG サブクラス解析では、ドナー Bcell に対して全例が IgG1 を主体とした既存抗体であることが確認された。また、症例によっては Total-C1q (IgG) を保有している症例もあり、この症例は CDC-XM と一致していた。【まとめ】近年、精製 HLA 抗原をマイクロビーズに固相化した高精度な抗体検出が可能になってきたが共有エピトープにより DSA の判断が難しいケースが存在する。今回、開発した IgG サブクラス抗体検出法は、ヒトリンパ球を使用した DSA の詳細な解析ができる検出法であり、今後併用することで臨床診断の一助として期待できる。

BoLA-DRB3 遺伝子が牛伝染性リンパ腫ウイルス感染牛の乳汁に与える影響

○中土 亜由美¹、綿貫 園子¹、Bao Aronggaowa¹、陸 拾七²、Lanlan Bai¹、佐藤 洋隆¹、小原 潤子³、松本 安喜⁴、竹嶋 伸之輔⁴、間 陽子¹

1 東京大学大学院農学生命科学研究科

2 理研分子ウイルス学特別研究ユニット

3 北海道立総合研究機構畜産試験場

4 十文字学園女子大学食物栄養学科

【目的】牛主要組織適合抗原 (BoLA)-DRB3 遺伝子は牛伝染性リンパ腫ウイルス (BLV) の感染性、病態進行、血中のプロウイルス量 (PVL) および母牛から子牛への垂直感染リスクと相関することが報告されているが、BLV 感染牛の乳汁中の PVL、抗体量および感染性に与える影響については十分に明らかになっていない。本研究では、これらについて BoLA-DRB3 遺伝子が与える影響について評価したので報告する。【方法】BLV 感染ホルスタイン雌牛 263 頭から血液および乳汁を採材した。血液と乳汁から DNA を抽出後、BoLA-DRB3 タイピング法により BoLA-DRB3 タイピングに基づきアレルを同定、それに基づき感受性、抵抗性の型別を行った。さらに、BLV-CoCoMo-qPCR 法により PVL の定量を行った。血清と乳清中の抗 BLV 抗体量は ELISA 法で、乳汁中細胞の感染性は Tax 応答性レポーター細胞を用いた蛍光発光シンシチウム法 (LuSIA) で評価した。【結果・考察】 BoLA-DRB3 タイピングに基づく BLV 感受性牛 (S 牛)、抵抗性牛 (R 牛) およびその他牛の割合は 49%、19% および 32% であった。BLV 感染牛の乳汁中のプロウイルス検出率および PVL は共に、S 牛は R 牛と比較し有意に高かった。乳汁中のプロウイルスを 3 年間にわたって経時的に解析した結果、S 牛は R 牛よりも検出率が低かった。また、乳清中の抗 BLV 抗体量も R 牛と比較して S 牛では有意に高かった。さらに LuSIA の結果、蛍光シンシチウムが形成されたのは S 牛で 5/9 頭 (56%)、R 牛で 0/7 頭 (0%) で S 牛の乳汁は感染性を有していた。本研究において、BoLA-DRB3 遺伝子が BLV 感染牛の乳汁中の PVL、抗 BLV 抗体量および感染性に影響を与えることを初めて明らかにした。本研究結果から、BoLA-DRB3 遺伝子に基づき乳汁を介した垂直感染リスクを制御することで、BLV 清浄化対策の一助となることが期待される。

EA-4 学術奨励賞候補者講演

Full-resolution HLA Class I Allele and Haplotype Frequencies in 2,200 Healthy Japanese

○KHOR SEIK-SOON¹, Yosuke Omae¹, Ikue Ito-Naito², Tetsuya Sato², Hiroshi Hayashi², Katsushi Tokunaga¹

¹Genome Medical Science Project, National Center for Global Health and Medicine, Tokyo, Japan

²H.U. Group Holdings, Inc., Tokyo, Japan

Full-resolution genotyping of human leukocyte antigen (HLA) alleles from next-generation sequencing (NGS) data is challenging due to the high polymorphism and mosaic nature of HLA genes. The objective of this study is the construction of a full-resolution HLA frequencies database using data from 2,200 healthy Japanese individuals. NGS HLA genotyping was performed using AllType[®] NGS Assays (One Lambda, West Hills, CA) on an Ion GeneStudio S5 sequencing system (Thermo Fisher Scientific, Waltham, MA). HLA-A, -C, -B, DRB1, DQA1, DQB1, DPA1, DPB1 targeted gene amplification, HLA library preparation, HLA template preparation, and HLA library loading onto an ion 530v1 chip of Ion Chef library preparation robot and final sequencing in Ion GeneStudio S5 sequencer were performed following the instructions from the vendor. The analysis was carried out using HLAtypeStream Visual (TSV v2.0) and NGSengine (v2.22.0.22581; GenDX, Utrecht, Netherlands). Novel HLA alleles were confirmed using Pacbio Sequel sequencing with our in-house primers which targets the full length of HLA class I genes. Pacbio subreads and consensus reads were obtained from SMRT Link software and HLA calling was performed using NGSengine[®] software (v2.22.0.22581; GenDX). Novel HLA allele sequences are deposited into the Genbank database and new HLA allele assignments were obtained from the WHO Nomenclature Committee for Factors of the HLA system. Up to date, we have identified and deposited 99 novel alleles (HLA-A: 22, HLA-B: 52, HLA-C: 38) in the IPD-IMGT/HLA Database. The majority of the novel HLA alleles (92%) are located in the intronic, 5'UTR, or 3'UTR region. Besides, we have extended 34 HLA class I allele sequences (HLA-B: 22, HLA-C: 12) in the IPD-IMGT/HLA Database. Most of the 2-field resolution HLA alleles are confined to single major 3-field/4-field resolution alleles. However, we observed several interesting divergence in the previously reported disease-related HLA alleles such as B*55:02 (B*55:02:01:01 52.9%, B*55:02:01:02 28.7%, B*55:02:01:03 17.2%, B*55:02:01:07 1.1%) for Nasopharyngeal Carcinoma, B*51:01 (B*51:01:01:01 74.7%, B*51:01:01:03 0.3%, B*51:01:01:05 22.0%, B*51:01:01:36 3.0%) for Bechet disease and C*07:02 (C*07:02:01:01 28.1%, C*07:02:01:03 45.8%, C*07:02:01:15 14.2%) for Psoriasis. These patterns emphasize the importance of NGS-based HLA typing in which higher resolution HLA typing may elucidate the clinical significance of variation in non-coding regions. Finally, these data will be available freely through Medical Genomics Japan Variant Database (MgeND <https://mgend.med.kyoto-u.ac.jp/>).

プレナリーセッション

PL-1 プレナリーセッション

HLA-E 認識機構を介したサイトメガロウイルスに対する中枢性及び末梢性免疫寛容とウイルス性眼内炎症の進展

○八幡 信代¹、白根 茉莉子¹、元岡 大祐²、柴田 健輔¹、Seik-Soon Khor³、大前 陽輔³、柳井 亮二⁴、眞下 永⁵、蕪城 俊克⁶、森 康雄¹、沼田 晃彦¹、秋山 雅人¹、長谷川 英一¹、武田 篤信¹、大黒 伸行⁵、前仲 勝実⁷、赤司 浩一¹、徳永 勝士³、八幡 真人⁸、園田 康平¹

- 1 九州大学
- 2 大阪大学微生物病研究所
- 3 国立国際医療研究センター
- 4 山口大学
- 5 JCHO 大阪病院
- 6 自治医大さいたま医療センター
- 7 北海道大学
- 8 シンガポール国立大学

【目的】

サイトメガロウイルス（CMV）は眼内組織に血行性感染する多様なウイルスだが、末梢血と眼内のCMV多型を比較した報告は殆どない。CMV タンパクの中で多型に富むUL40 シグナルペプチド（SP）は血管内皮HLA-Eに提示され、NK細胞を制御する。また、ホストのHLAクラスI SPと一致するUL40 SPを持つCMVの中枢性免疫寛容を介したHLA-E拘束性CD8+T細胞免疫逃避が示唆されている。我々はCMV感染症の末梢血と眼内液中UL40 SP多型と患者HLAを解析し、その免疫学的意義を検討した。

【方法】

CMV眼感染症48例、CMV血症29例の眼内液・末梢血中CMV UL40 SP領域の遺伝子配列を解析し、主なUL40 SPのNK細胞活性制御能を比較した。また、患者のHLAクラスI SPとUL40 SPの配列を比較した。さらに既報のヨーロッパ人集団CMV血症UL40 SP多型と比較した。

【結果】

末梢血ではUL40 SP1・SP2・SP3が93%、眼内液ではSP1・SP3が98%を占め、SP2は検出されなかった。SP1・SP3はSP2と比較し、HLA-E特異的NKG2A陽性NK細胞活性の強い抑制を示した。患者眼内から検出したSP1・SP3配列は患者HLA SP配列と全例で一致した。一方、SP2は全てのHLA SPと異なる配列であった。ヨーロッパ人集団のCMV血症UL40 SP多型分布とは異なり、人類集団の既知のCMV血症UL40 SP頻度と、同じSPを持つHLA頻度に正の相関がみられた。

【考察】

眼内から検出されたUL40 SPはHLA-Eを介したNK細胞・CD8+T細胞免疫逃避能を持ち、CMV眼内進展に関与している可能性が示唆された。また、CD8+T細胞免疫逃避に適したUL40 SPを持つCMVが各民族集団に適応してきた可能性も示唆される。

2 種類のHB ワクチンに異なる応答性を示す HLA 遺伝子型

○西田 奈央¹、土浦 貴代¹、石川 美由紀¹、徳永 勝士²、溝上 雅史³

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

2 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)

【目的】B型肝炎(HB)ワクチンとしてヘプタバックス-IIとビームゲンが国内で使用されているが、2種類のHBワクチン応答性に関わる遺伝要因の相違を明らかにする。【方法】ビームゲン接種者を対象としたゲノム解析(第27回日本組織適合性学会大会で報告)と同様の方法で、ヘプタバックス-II接種者を対象としたゲノム解析を実施した。日本人成人555例のヘプタバックス-II接種者を対象としてゲノムワイドSNPタイピングを実施し、ワクチン低反応群(66例、HBsAb \geq 10mIU/mL)、ワクチン中反応群(184例、10< HBsAb \geq 100mIU/mL)、ワクチン高反応群(735例、100mIU/mL<HBsAb)の3群に分けて、HLAアリルおよびハプロタイプとHBワクチン効果の関連解析を実施した。【結果】HLA関連解析の結果、DRB1*04:05-DQB1*04:01を有する症例ではいずれのHBワクチンもワクチン低反応となる症例が有意に増加した。さらに両HBワクチン接種におけるワクチン高反応群を比較した結果、DRB1*04:05-DQB1*04:01とともにDRB1*13:02-DQB1*06:04が有意な関連を示した。ワクチン高反応群においてDRB1*13:02-DQB1*06:04を有する症例は、ビームゲン接種者(6.8%、93/1,372)に比べてヘプタバックス-II接種者(2.8%、17/610)で有意に頻度が低かった。【考察】DRB1*04:05-DQB1*04:01を有するといずれのHBワクチンを接種してもワクチン低反応となりやすく、一方、DRB1*13:02-DQB1*06:04を有する症例はヘプタバックス-II接種ではワクチン高反応を得にくい、ビームゲン接種ではワクチン高反応を得やすいことが明らかとなった。

共通のエピトープを有する HLA 抗原とモノクローナル抗体の反応性の差異

○内田 みゆき¹、高橋 大輔¹、鎌田 裕美¹、清水 まり恵¹、高田 慎之介¹、宮田 茂樹¹、佐竹 正博¹

¹ 日本赤十字社 血液事業本部 中央血液研究所

【目的】HLA 抗体は、複数の抗原でエピトープを共有しているため、モノクローナル抗体であっても複数の HLA 型と反応し得る。HLA 抗体の反応性は、HLA 対立遺伝子のアミノ酸配列によって特徴づけられているが、抗体の認識部位（エプレット）に存在するアミノ酸多型と抗体の反応性は十分に調査されていない。今回我々は、共通のエピトープを有する HLA 抗原とモノクローナル抗体の反応性の差異を検討した。

【方法】モノクローナル抗体 JRH2C08(anti-B5G)を用い、B35、B51 および B52 を保有するリンパ球(48 検体)について反応性を比較した。抗体とリンパ球の反応の比較にはフローサイトメーターで得られた蛍光値を使用した。また、抗原間で発現量に差がないことを確認するため、K0208-5 (anti-Bw4)を用い、B51 および B52 を保有するリンパ球(12 検体)について同様に反応性を比較した。さらに、JRH2C08 について、LABScreen Single Antigen (LS-SA) で抗体特異性を確認し、抗体の反応部位を推定した。加えて、B5 の特異性を含む抗血清 (11 検体) について、抗体特異性を確認し、B51 および B52 を保有するリンパ球との反応を確認した。

【結果】JRH2C08 との反応性は、 $B52 < B35 < B51$ であり、index はそれぞれ 14.5 ± 12.1 、 71.6 ± 22.2 、 101.4 ± 21.8 であった。特に B52 で有意に低値を示した ($p < 0.0001$)。一方、K0208-5 の反応性では、B51 と B52 に差を認めなかった (11.3 ± 2.9 vs. 12.6 ± 1.8)。また、LS-SA の結果から JRH2C08 のエピトープは 44RT と推定され、B51 と B52 において抗体が結合可能な範囲でアミノ酸置換 (N63E, F67S) を認めた。さらに抗血清において 11 血清中 3 血清で B52 の有意に低い反応性を認め、その差は 2.2 倍～9.1 倍であった。

【考察】2 種のモノクローナル抗体を用いた反応性の違いは、HLA 発現量の差ではなく、JRH2C08 の avidity に起因すると考えられた。また、LS-SA の結果から JRH2C08 はエピトープ 44RT を認識し、3～3.5 Å の範囲のアミノ酸が avidity に影響を与えた可能性が示唆された。また、抗血清にも類似する反応を認めたことから、このような抗体は日常検査においても検出され得ると考えられた。

【結論】抗体結合部位はエピトープに限定されないことから、エピトープの特定では avidity の予測は十分でない。これらの解明は、クロスマッチを評価する上で重要と考える。

PL-4 プレナリーセッション

マウス人工染色体ベクターを用いた HLA-A, B, C 遺伝子領域保持マウスの作製と解析

○岸間 菜々美¹、森脇 崇史²、香月 加奈子³、中川 和奏¹、宇野 愛海⁴、冨塚 一磨⁴、鈴木 輝彦⁵、香月 康宏²

1 鳥取大学大学院医学系研究科 染色体医工学講座

2 鳥取大学医学部生命科学科 染色体医工学講座

3 鳥取大学染色体工学研究センター

4 東京薬科大学生命科学部応用生命科学科 生物工学研究室、6 東京都医学総合研究所 幹細胞プロジェクト

【目的】HLA による疾患感受性や免疫拒絶などを *in vivo* で評価するために、HLA を含むヒト免疫系を再現したモデル動物の重要性は高い。本研究では、マウス人工染色体ベクター (Mouse Artificial Chromosome; MAC) をはじめとする染色体工学技術を用いて HLA クラス I 遺伝子群とその制御領域を保持、発現するマウスを作製した。【方法】MAC は、複数遺伝子を搭載でき、生理的発現制御が可能な革新的なベクターシステムである。複数ベクターの同時連続搭載法を用いて、HLA-A*03:01、HLA-B*07:02 及び HLA-C*07:02 と HLA クラス I 発現に必須なヒト B2M 遺伝子領域を保持した約 60kbp~200kb の 3 つの細菌人工染色体ベクター (bacterial artificial chromosome; BAC) を同時搭載し、HLA クラス I クラスター搭載 MAC (HLA クラス I-MAC) を構築した。これを導入したマウス ES 細胞から HLA クラス I-MAC 保持マウスを作製し、フローサイトメトリーで HLA クラス I の細胞表面発現を解析した。【結果・考察】マウス ES 細胞にて、HLA クラス I-MAC がマウス内在ゲノムと独立保持されていることが確認された。また、作製したマウスの末梢血単核球上で、HLA-A (平均陽性率 77.0%), HLA-B (66.4%), HLA-C (12.7%) の発現が確認され、各臓器由来細胞においても HLA 発現が確認された。また、HLA クラス I-MAC は、生殖細胞系伝達を確認され、世代を経ても HLA 発現が維持されることが確かめられた。よって、MAC を用いた HLA クラス I 遺伝子発現マウスの作製に成功したことが示された。今後は、抗原提示能の確認を行うとともに、内在 MHC ノックアウトマウスとの交配によりマウス MHC-KO/HLA 保持マウスを作製する予定である。

PL-5 プレナリーセッション

SARS-CoV-2 Spike の HLA II 結合測定：変異による結合能変化の解析

○宮寺 浩子¹、江 年¹¹ 筑波大学 医学医療系

【背景】HLA とペプチドとの相互作用は HLA- ペプチド複合体を安定化し、細胞表面発現に寄与する。我々はこの特性に着目して HLA クラス II (HLA II) とペプチドとの相互作用を評価する測定系を構築した (投稿中)。本研究ではこの測定系を用いて HLA II が提示しうる SARS CoV-2 Spike 抗原領域を探索し、ウイルス変異による HLA II 提示への影響を推測した。【方法】HLA-DP5 (DPA1*02:02-DPB1*05:01)、DP0401 (DPA1*01:03-DPB1*04:01) を解析対象とした。DP5 は東アジア集団、DP0401 は欧米・インドを含む様々な集団で高頻度に認められるアリルである。HLA II β 鎖と Spike 抗原ペプチド (15 mer) との融合タンパク質を培養細胞株に発現し、細胞表面 HLA 発現量をフローサイトメーターで定量測定した。ネガティブコントロールペプチドとの比較により、HLA II と Spike 抗原ペプチドとの相互作用の強さを評価した。【結果】Spike 全長をカバーするペプチドについて DP5 との結合測定を行い、強結合領域、中程度結合領域を複数、見出した。結合領域の一部は SARS-CoV T 細胞エピトープ (DR4, DR7 拘束性) (Yang et al. 2008)、および SARS-CoV-2 患者・健常人 T 細胞が認識する領域 (Knierman et al. 2020; Tarke et al. 2021) と重複しており、他グループによる DP5 結合解析 (Obermair et al. 2022) と一致していた。ウイルス変異による DP5 提示への影響を解析した結果、大半の点変異は DP5 提示に影響しないものの、欠失変異により DP5 への結合能が低下する領域を認めた。これらの領域は B 細胞エピトープとも重複するため、欠失により B 細胞、T 細胞応答の両方を回避しやすくなっている可能性が示唆された。

PL-6 プレナリーセッション

An Association Study of HLA with the Kinetics of IgG-S Antibody Responses to BNT162b2 mRNA Vaccine

○KHOR SEIK-SOON¹, Yosuke Omae¹, Junko S. Takeuchi², Ami Fukunaga³, Shohei Yamamoto³, Akihito Tanaka⁴, Kouki Matsuda⁵, Moto Kimura², Kenji Maeda⁵, Gohzoh Ueda⁶, Tetsuya Mizoue⁷, Mugen Ujiie⁹, Hiroaki Mitsuya⁵, Norio Ohmagari⁸, Wataru Sugiura⁹, Katsushi Tokunaga¹⁰

1 Genome Medical Science Project, National Center for Global Health and Medicine

2 Department of Academic-Industrial Partnerships Promotion, Center for Clinical Sciences, National Center for Global Health and Medicine

3 Department of Epidemiology and Prevention, Center for Clinical Sciences, National Center for Global Health and Medicine

4 Department of Laboratory Testing, Center Hospital of the National Center for the Global Health and Medicine

5 Department of Refractory Viral Infection, Research Institute, National Center for Global Health and Medicine

6 Division of Core Diagnostics, Abbott Japan LLC.

7 Department of Epidemiology and Prevention, Center for Clinical Sciences, National Center for Global Health and Medicine

8 Disease Control and Prevention Center, National Center for Global Health and Medicine

9 Center for Clinical Sciences, National Center for Global Health and Medicine

10 Genome Medical Science Project, National Center for Global Health and Medicine, Tokyo

BNT162b2, an mRNA-based SARS-CoV-2 vaccine (Pfizer-BioNTech, New York, United States), is one of the most effective COVID-19 vaccines and has been approved by more than 130 countries worldwide. However, several studies have reported that the COVID-19 vaccine shows high interpersonal variability in terms of humoral and cellular responses, such as those with respect to SARS-CoV-2 spike protein immunoglobulin (IgG, IgA, IgM, neutralizing antibodies, and CD4+ and CD8+ T cells). The objective of this study is to investigate the kinetic changes in anti-SARS-CoV-2 spike IgG (IgG-S) profiles and adverse reactions and their associations with HLA profiles (HLA-A, -C, -B, -DRB1, -DQA1, -DQB1, -DPA1 and -DPB1) among 100 hospital workers from the Center Hospital of the National Center for Global Health and Medicine (NCGM), Tokyo, Japan. DQA1*03:03:01 ($p = 0.017$; Odd ratio (OR) 2.80, 95%confidence interval (CI) 1.05?7.25) was significantly associated with higher IgG-S production after two doses of BNT162b2, while DQB1*06:01:01:01 ($p = 0.028$, OR 0.27, 95%CI 0.05?0.94) was significantly associated with IgG-S declines after two doses of BNT162b2. No HLA alleles were significantly associated with either local symptoms or fever. However, C*12:02:02 ($p = 0.058$; OR 0.42, 95%CI 0.15?1.16), B*52:01:01 ($p = 0.031$; OR 0.38, 95%CI 0.14?1.03), DQA1*03:02:01 ($p = 0.028$; OR 0.39, 95%CI 0.15?1.00) and DPB1*02:01:02 ($p = 0.024$; OR 0.45, 95%CI 0.21?0.97) appeared significantly associated with protection against systemic symptoms after two doses of BNT162b2 vaccination. Further studies with larger sample sizes are clearly warranted to determine HLA allele associations with the production and long-term sustainability of IgG-S after COVID-19 vaccination.

ミニオーラル

P1-1 ミニオーラル 1

抗HLAクラスI抗体特異性同定試薬の比較検討について

○永友 ひとみ¹⁾、藤原 孝記¹⁾³⁾、前島 理恵子¹⁾、
難波 宏美¹⁾、大曾根 和子¹⁾、犬塚 紀子¹⁾、
小島 美有季¹⁾、成田 圭吾¹⁾、平山 剛士¹⁾、
佐久間 望¹⁾、佐藤 加奈絵¹⁾、秋山 暢¹⁾²⁾

- 1) 帝京大学医学部附属病院 輸血・細胞治療センター
- 2) 帝京大学医学部 血液内科
- 3) 帝京大学医療技術学部

【緒言】抗HLA抗体の特異性検出にはLuminexシステムを使用したSingle Antigen Beads法が広く用いられている。日本では現在3社の抗体特異性同定試薬が販売されているが、本学会のHLA-QCワークショップ(以下QCWS)において、各試薬により、同一アレルでも反応性が異なる場合があることが報告されている。今回、3社の特異性同定試薬を用いて検討し、ビーズの反応性について比較した。

【対象】過去のQCWSで使用した抗HLA抗体陽性血清および当院の抗HLA抗体検査で陽性となり、特異性同定試薬にて検査を行った血清10例を対象とした。

【方法】試薬はLABScreen Single Antigen(LS-SA;One Lambda)、WAKFlow 特異性同定試薬(HR;湧永製薬)、LIFECODES LSA(LSA;IMMUCOR)を用いた。QCWSプロトコルに従って操作し、判定は、補正蛍光強度(LS-SA:nMFI,HR:Calmed,LSA:MFI)が1,000以上を陽性とした。各ビーズの反応は、3社の試薬で共通する53アレルについて比較した。

【結果】1,000をカットオフとすると、試薬により特異性の異なる反応が多数検出された。3社の結果一致率は76%、LS-SAとHRの一致率は84%、LS-SAとLSAは88%、HRとLSAは82%であった。判定が陽性と陰性に分かれ、蛍光値が2,000以上違ったアレルは、LS-SAでは、B*35:01、B*53:01のビーズが弱く反応する傾向であった。HRではA*26:01、B*13:02のビーズが強く、B*14:02、B*67:01のビーズは弱く反応する傾向であった。LSAではA*02:03、B*40:02のビーズが強く、C*15:02のビーズが弱く反応する傾向であった。

【考察】各試薬で特定のアレルに対する反応の違いは認められなかったが、検体により同一アレルでも反応の異なるビーズが存在し、1,000-3,000の弱い反応については、エピトープを考慮して判定しても試薬間の差異を減らすことができなかった。ドナー数が少ない場合、弱い反応についてはICFAなど生細胞を使用した方法により、抗体特異性を確認することも必要である。

P1-2 ミニオーラル 1

ドナーのHLA遺伝子型が不明だったため献腎移植実施を見送った1症例

○亀井 美沙¹⁾、宮本 京子¹⁾、清島 久美¹⁾、前田 裕亮¹⁾、
西山 慶²⁾、岩屋 友香²⁾、岡部 安博³⁾

- 1 九州大学病院 遺伝子・細胞療法部、
- 2 九州大学病院 小児科、
- 3 九州大学病院 胆道・膵臓・膵臓移植・腎臓移植外科

【目的】当院では献腎移植直前に抗HLA抗体検査を実施している。今回、移植直前にHLA型レベルでのDSA陽性を認めため献腎移植実施を見送ったが、後に遺伝子型レベルのDSAでは無いことが判明した症例を経験したので報告する。【方法】抗体特異性同定検査はLABScreen Single Antigen及びSupplement試薬(One Lambda)を用い、原則nMFI 1000以上を陽性と報告している。臓器移植ネットワーク「ドナー検査結果」の推定アレルが絞り込まれている場合は、遺伝子型レベルでDSAとしている。しかし、推定アレルが複数存在する場合は、HLA型レベルでDSAとして暫定報告している。また当院では移植腎と共に持ち帰ったドナー血液で、WAKFlow HLAタイピング試薬(湧永製薬)を用いてHLA-C, DQ, DP型を含めて検査を行った上で、遺伝子型レベルでDSAを再度判定し最終報告している。【結果・考察】ドナーA氏が発生し、患者候補の成人B氏と小児C氏の抗体特異性同定検査を行った。A氏のHLA情報はA2(A*02:01/03/05/+), A26(A*26:01/02/03/+)であった。小児C氏はHLA型レベルでDSAとなるA26陽性(但しA*26:02に対してnMFI 4107)を示したため、拒絶のリスクを考慮し、移植は見送りとなった。その後、成人B氏の移植目的でA氏のHLAタイピング検査を行ったところ、推定アレルはA*02:06, A*26:03となり、小児C氏のA*26:02に対する抗体は遺伝子型レベルではDSAで無いことが判明した。ドナーのHLA情報は移植の可否や移植後のフォローにも重要な役割を果たすため、HLA-C, DQ, DP型の臓器移植ネットワークでの検査実施を含めて、可能な限り推定アレルは絞り込まれていることが望ましいと考えられる症例であった。

P1-3 ミニオーラル 1

スクリーニング検査陰性は本当に陰性か？
DSAを見逃した1例を契機として

○盛 和行¹、山本 勇人¹、畠山 真吾¹、米山 高弘¹、
橋本 安弘¹、石戸 圭之助²、藤田 雄³、村上 礼一³、
鳴海 俊治⁴、大山 力⁵

1 弘前大学病院泌尿器科
2 弘前大学病院消化器外科
3 弘前大学病院腎臓内科
4 日赤名古屋第二病院第二移植外科
5 弘前大学病院泌尿器科

【目的】臓器移植における抗HLA抗体検査は、2020年に術前検査も算定された。当院でも当初、術後の検査と同様に術前検査もスクリーニング検査で陽性の場合にのみ抗体特異性同定検査を行っていた。その1例でDSAを見逃したことから、スクリーニング検査陰性例について再解析を行った。【方法】症例は術前のスクリーニング検査でclass I, IIいずれも陰性、術後Crが下がり切らずスクリーニング検査陽性となり、抗体特異性同定検査でDSA陽性、術前に遡って検査を行ったところ術前からDSA陽性で、脱感作なしに移植が行われていたことが判明した。そこで、当院におけるこれまでの検査結果から、LABScreen Mixedによるスクリーニング検査陰性(NBG ratio < 1.5)の検査を抽出し、LABScreen SingleのnMFI > 1,000を偽陰性とし、件数、人数あたりで偽陰性率を算出、DSAに該当するか確認した。【結果】スクリーニング検査陰性はclass Iで261件、144名、class IIで334件、159名であった。抗体特異性同定検査陽性はclass Iで51件、19.5%、35名、24.3%、class IIで47件、14.1%、36名、22.6%であった。うち、DSA陽性はclass Iで1名、class IIで2名であった。【考察】術後検査ではスクリーニング検査が陰性のため算定条件から抗体特異性同定検査が行われず、結果DSAを見逃す可能性があることが改めて示唆された。現在は、点数は見合わないうが術前検査は全例で抗体特異性同定検査まで行っている。術前検査でのDSAの有無は脱感作方針に影響することから、術前の抗体特異性同定検査をベースラインとして実施しておくことは重要と考えられた。

P1-4 ミニオーラル 1

当院における抗HLA抗体スクリーニングと同定検査の比較検討

○石橋 瑞樹¹、祖父江 晃基¹、齋藤 光平¹、
大菅 貴寛¹、佐瀬 千佳¹、板橋 淑裕²、村松 真樹²、
奥田 誠¹、高橋 浩之¹、塩野 則次¹、酒井 謙³

1 東邦大学医療センター大森病院／輸血部
2 東邦大学医学部腎臓学講座
3 東邦大学医学部腎臓学講座

【目的】当院では、2019年4月より腎移植関連の抗HLA抗体検査を院内で実施している。保険適応上、抗HLA抗体スクリーニング(SCR)が陽性であれば同定検査を追加検査している。しかし、これらはビーズ組成の違いなどから結果が乖離する事もしばしばあり、SCR陰性のみで抗HLA抗体の有無を判断すべきか検討を要した。当院におけるSCRと同定検査の結果の相関性について後方視的に検討した。【方法】2020年1月～2021年12月に当院で施行された腎移植後の抗HLA抗体検査646件を対象とした。SCR(LABScreen Mixed)はNBG ratio ≥ 1.5 、同定検査(LABScreen SingleAntigen)はnMFI ≥ 1000 をそれぞれ陽性とした。SCR陽性率、同定検査陽性率、NBG ratio最大値とnMFI最大値の相関性について評価した。【結果・考察】SCRの陽性率は、class I 45.0%(291件)、class II 66.9%(432件)であった。NBG ratio Median(IQR)は、class I 1.7(1.6-2.2)、class II 2.0(1.7-3.4)であった。SCR陽性例の同定検査陽性率は、class I 50.5%(147件)、class II 56.5%(244件)であった。nMFI Median(IQR)は、class I 1028(410-3178)、class II 1235(500-3540)であった。NBG ratioとnMFIの相関性は、class I $r_{\text{sub}}s < /sub>= 0.401$ 、 $p < 0.001$ 、class II $r_{\text{sub}}s < /sub>= 0.498$ 、 $p < 0.001$ であり有意に弱い相関性を示した。今回、NBG ratioとnMFIに弱い相関性を得られたが乖離する結果も示され、SCR陰性でも抗HLA抗体の存在の可能性が示唆された。SCR陰性でも試薬の特性を理解し臨床経過に基づいた同定検査の追加を検討する必要があると考えられた。

P1-5 ミニオーラル 1

検体の前処理が LABScreen の測定結果に与える影響

○禿 蘭子¹、山本 希²、藤原 千恵²、益尾 清恵²、
横沢 佑弥²、木田 秀幸¹、

1 札幌北楡病院 臨床検査技術科
2 株式会社ベリタス

【目的】抗 HLA 抗体検査において、検体中の阻害物質を除去するための前処理操作は重要である。発表者らは近年、抗 HLA 抗体スクリーニング検査試薬 LABScreen Mixed および同定試薬 LABScreen Single Antigen において、前処理方法が測定結果に与える影響を検証した。検証結果より、前処理方法及び試薬の種類により、測定結果に対する影響が異なることがわかった。また、採用した前処理すべてでバックグラウンド低下効果が得られない検体があることも確認した。そこで今回、追加試験として、各前処理においてバックグラウンド低下効果が得られなかった検体に対し、追加検証を行った。また LABScreen Single Antigen による測定で高 nMFI 値を示した検体において、前処理が各ビーズに与える影響を詳しく調査した。【方法】検体は匿名化した血清 20 検体及び過去の日本組織適合性学会 QCWS 検体を用い、前処理 3 種 (Adsorb Out(One Lambda)、FBS、3 種混合 (EDTA + DTT + FBS)) を実施した。試薬は LABScreen Mixed、LABScreen Single Antigen Class I および Class II (One Lambda) を使用し、LABScan3D (Luminex) で測定した。測定データは HLA Fusion で解析し、結果の比較を行った。【結果・考察】得られたデータはこれまで実施した LABScreen 試薬に対しての前処理方法についての総合的なまとめとして報告する予定である。

P1-6 ミニオーラル 1

Third Generation (Pac-Bio SMRT) Sequencing を用いた HLA 型タイピングの検証

○高田 慎之介¹、高橋 大輔¹、内田 みゆき¹、鎌田 裕美¹、
清水 まり恵¹、宮田 茂樹¹、佐竹 正博¹

1 日本赤十字社 血液事業本部 中央血液研究所

目的】

Long-reads NGS は十数 kb の一分子シーケンスが可能で、phase ambiguity やインピュテーションのないシンプルなタイピングが行える。そのため諸外国の造血幹細胞バンクでは普及しつつあり、その有用性に期待が持たれている。今回、Long-reads NGS である Sequel IIE と GenDx 社製試薬による HLA 型タイピングの検証を行ったので報告する。

【方法】

gDNA を鋳型として 1st PCR は NGSgo-AmpX v2 を、ライブラリー調整は SMRTbell Express Template prep kit 2.0 を用いて作製し、Sequel IIE にてシーケンスを行なった。型判定は HiFi reads を NGSengine に取り込み HLA 4 座 (-A, -B, -C, -DRB1) タイピングを行なった。試料は short-reads NGS にて HLA タイピング済みの 57 件 (allele frequency $\leq 0.01\%$, phase ambiguity を含む) とし、HLA 第三区域までの allele concordance を既知アレルと比較した。

【結果・考察】

Sequel IIE から得られた HiFi read は、データの質と量、共に良好な値を認めた。NGSengine では各ローカスに約 8,000-14,000reads が map されて、増幅領域 (2.5-5.0kb) に対して均一な depth を認めた。第三区域 allele concordance は -A と -C で 100% であったが、-B では 1 アレル (B*13:07N) の相違のみであった (99.1%)。一方で -DRB1 の第三区域 allele concordance は 83.3% であった。また phase ambiguity は 11/12 件のアレルペアが決定可能であった。DRB1 の相違は、特定のアレルを対立遺伝子を持つ場合にアレルバランス不均衡が起こりやすく、またハプロタイプに DRB3 を持つ場合は、DRB1 の同定率が低下した (DRB3 なし → DRB3 あり: 87.9% → 45.8%)。これは NGSengine で DRB1 内に DRB3 由来の SNV が basecall されたことで、既知アレルと異なるアレルを検出したと考えられた。HLA-A, -B, -C は概ね良好な結果であったが、-DRB1 は相関性が高い遺伝子座 (-DRB3 など) の影響が除外可能なアルゴリズムの改良が必要と考えられる。

P1-7 ミニオーラル 1

HLA 抗体検出における非特異反応に関する検討

- 岩本 美紀¹、万木紀美子¹、濱野京子¹、菱田理恵¹、
西山有紀子¹、城友泰¹、新井康之¹、長尾美紀¹

1 京都大学医学部附属病院検査部

【目的】当院検査部輸血部門では、固形臓器および造血幹細胞移植症例に対して抗HLA抗体検査を実施している。HLA抗体のスクリーニング検査とSingle Antigen BeadsによるHLA抗体の特異性同定の2段階で検査を実施しているが、ビーズ試薬に対する非特異反応により判定不能の症例や、本来は、レシピエントと同一HLA型ビーズには反応を認めないはずであるが、しばしば陽性反応となる症例が認められる。今回、One Lambda LABScreen 試薬とWAKFlow HLA抗体試薬の2社の試薬を用いて、判定不能症例や自己のHLA型に反応を認めた症例について検討したので報告する。【方法】① LABScreen Mixed Beads とWAKFlow HLA抗体スクリーニング試薬を用いて移植症例50検体についてビーズ試薬に対する非特異反応（陰性コントロールビーズ；NCおよびバックグラウンドビーズ；BBに対する反応）を検討した。②自己HLA型に対する反応が認められた症例について検討した。【結果・考察】① LABScreen Mixed Beads NCの蛍光強度が吸収処理を必要とする500以上が7/50（14%）、さらに1,000以上と高値を示した症例は6/50（12%）であった。WAKFlow HLA抗体スクリーニング検査試薬BBの蛍光強度についてはメーカーがHigh backgroundと定めている1,000以上の蛍光を示したものが3/50（6%）であった。② 特異性同定検査においてLABScreen でDSA陽性、WAKFlow DSA陰性となった症例についてLABScreenで自己のHLA型に対する反応が認められた症例等があった。2メーカーの試薬を導入する事によりビーズに対する非特異反応や自己HLA型抗体陽性症例への対応の幅が広がると思われた。

P2-1 ミニオーラル 2

微量および断片化 DNA におけるキャプチャー法による HLA タイピング

○岩内 陽子¹、奥平裕子¹、榎屋安里¹、朝治桜子¹、
葉畑美和¹、法花津匠¹、福島香織¹、中島文明¹、
細道一善²

1 ジェノダイブファーマ株式会社
2 東京薬科大学、

【目的】ロング PCR 法に基づく NGS による HLA タイピング手法においては PCR 増幅しない場合に解析ができないという問題がある。本研究ではこれまでに経験した PCR 増幅困難 DNA における事例について、我々が製品化を進めているキャプチャー法による検討をすることを目的とした。【方法】検証サンプルとして、これまでに AllType NGS アッセイで濃度が十分に関わらず PCR 増幅を認めなかった DNA、総量が 1ng 程度の微量 DNA および FFPE より抽出した断片化 DNA、の異なる 3 種類の PCR 増幅困難 DNA を用いた。微量 DNA については主にライゲーション効率、断片化 DNA については酵素断片化についてそれぞれ条件検討した。【結果・考察】量が十分でありながら増幅不良であった DNA については、通常のプロトコールで良好な DNA ライブラリ増幅を認めた。微量 DNA についてはアダプター量を減らすことで比率を最適化し、ライゲーション効率を上げ、DNA ライブラリ増幅のサイクル数をわずかに加えることで通常の DNA ライブラリ増幅量と同等の結果を得ることができた。FFPE サンプルについてはすでに DNA が断片化しているため、DNA 断片長に合わせて酵素断片化の時間を短く設定、または酵素断片化を実施しないことで対応が可能であった。ところが、FFPE サンプルによっては全く増幅しないサンプルも認められた。Qubit により 1 本鎖および 2 本鎖の DNA をそれぞれ特異的に定量した結果、DNA ライブラリ増幅が認められない FFPE サンプルはそのほとんどが 1 本鎖 DNA となっており、1 本鎖 DNA 用のライブラリ調製方法に切り替えることでタイピング結果を得ることができた。特殊な DNA サンプルについてその状態に合わせた様々な改変プロトコールを用意しておくことで、キャプチャー法を様々なサンプルに適用していくことが可能である。

P2-2 ミニオーラル 2

繰り返し配列の違いを伴う新規 HLA アレル配列の精度の検証

○奥平 裕子¹、朝治桜子²、榎屋安里²、葉畑美和²、
法花津匠²、岩内陽子²、中島文明²、野口博司³、
Nuntana Kasitanon⁴、Worawit Louthrenoo⁴、細道一善⁵、
竹内二士夫³、猪子英俊²

1 ジェノダイブファーマ株式会社 HLA 検査課
2 ジェノダイブファーマ株式会社
3 静岡県立大学薬学部
4 タイチェンマイ大学医学部附属病院リウマチ内科
5 東京薬科大学 生命科学部

【目的】タイ人集団を対象とした NGS-HLA タイピングにおいて、DRB5 遺伝子に新規アレルが見いだされた。この検体の DRB5 は DRB5*01:08:01N と新規アレルのヘテロ接合であり、この新規 HLA アレルは DRB5*01:08:01N の exon 2 の 1 塩基置換 (c.286T>C) を伴う類似配列と判断された。ところが、NGS データのアライメントにおいて、intron2 に TypeStream Visual では検出されない繰り返し配列の異質性を認めた。本研究では NGS 法でしばしば問題となる繰り返し配列のリードの正確性の精度について検証することを目的とした。【方法】DRB5 の c.286T>C と intron 2 の繰り返し配列の 2 つの多型を phasing から解析するため、これらを同時に増幅する Primer を設計し、Sanger 法によるダイレクトシーケンスおよびクローニングによるシーケンスを行った。NGS 法のデータからリピート配列を含む多型の phasing アルゴリズムを開発し、その精度を検証した。【結果】Sanger 法による解析で DRB5*01:08:01N は登録配列と同一の GT(20) の繰り返し数であるのに対し、新規配列は GT(19) であることが確認された。新規アレルは DRB5*01:08:01N と類似しているが、c.286T>C と GT(19) の 2 箇所に置換があることが判明した。この工程を NGS データのみで再現するため、同一 DNA の NGS データから phasing により物理的な組み合わせを再解析から決定するアルゴリズムを開発した。2 つの多型を含むリードを抽出し、2 種類の HLA 遺伝子配列を再構築することが可能であった。リピート数の確定のための精度について引き続き検証を進めている。【考察】NGS 法では、繰り返し配列の正確性に疑問が残ることも多々あり、Sanger 法での確認は引き続き必要という状況である。今後、NGS 法でクローニングによる Sanger 法と同等の精度を担保する手法を開発することで、より迅速かつ高精度の HLA タイピングの実現が期待される。

P2-3 ミニオーラル 2

NGSを用いた新たな BoLA-DRB3 遺伝子タイピングフローの構築

○朝治 桜子¹、奥平 裕子¹、榎屋 安里¹、岩内 陽子¹、
葉畑 美和¹、法花津 匠¹、福島 香織¹、中島 文明¹、
竹嶋 伸之輔²、細道 一善³、間 陽子⁴

1 ジェノダイブファーマ株式会社
2 十文字学園女子大学 人間生活学部
3 東京薬科大学 生命科学部
4 東京大学大学院 農学生命科学研究科

【目的】牛伝染性リンパ腫ウイルス (BLV) 感染牛は、5?10年の潜伏期間を経て数%が、牛伝染性リンパ腫 (EBL) を発症する。EBL は有効な治療法のない致死性の感染症であり、未発症牛においても免疫機能の低下により感染症罹患率の上昇、産乳・産肉および繁殖能力の低下が指摘されていることから、BLV 感染は大きな経済的損失をもたらす。我々は間らの技術に基づき、BLV のウイルス遺伝子量の制御との関連性がみられる BoLA-DRB3 遺伝子のタイピング受託検査を実施している。しかし、Sanger 法では DRB3*0201 のように欠失のあるアレルの場合、波形の解読が難しく、解析が困難であった。それに対し NGS 法では 1 分子からのシーケンスが可能のため、本研究では iSeq 100 (illumina) でのシーケンスランと解析フローの構築を行った。【方法】Sanger 法でタイピングを行ったアレル既知の 4 検体のゲノム DNA を用いた。従来法と同様のプライマーで PCR 増幅し、ライブラリー調整後 iSeq にてシーケンスした。得られた fastq を Sequencher 等の既存のソフトウェアを用いて解析できるよう、フローの構築を行った。【結果・考察】従来法と同様にアレルタイピングができる解析フローを構築することができた。NGS でデータを取得することで、Sanger 法などの現行法における phase ambiguity 問題が解消され、これまでに難解析となっていた欠失を持つアレルのタイピングも容易となった。さらに、稀に確認されるキメラ検体や新規アレルについてもそれぞれの配列が検出できることで、確実なデータの取得が可能となる。今後もタイピングを継続し、各農家が検査情報をもとに BLV 清浄化を実施すれば、農家の経済的損失の改善が図られ、安定した畜産経営に資することが期待される。

P2-4 ミニオーラル 2

マイクロミニピッグにおけるブタ MHC (SLA) ハプロタイプ及び組換えと繁殖成績との関係

○安藤 麻子¹、松原 達也²、鈴木 進悟³、今枝 紀明²、
高須 正規²、宮本 あすか³、大島 志乃³、重成 敦子³、
亀谷 美恵³、椎名 隆³、北川 均⁴

1 東海大学医学部基礎医学系分子生命科学
2 岐阜大学応用生物科学部共同獣医学科
3 東海大学医学部基礎医学系分子生命科学
4 岡山理科大学獣医学部医獣連携獣医学分野

【目的】ブタ MHC (SLA) ハプロタイプ (Hp) は、古くから産子数などの繁殖形質との関連性が報告されている。我々は、超小型の実験動物ブタであるマイクロミニピッグ (MMPs) において 8 種類の SLA クラス I, II ハプロタイプ (Hp-I, Hp-II) と 3 種類の組換え Hp を同定し、繁殖形質と Hp-II との関係の解析から、Hp-0.23 を持つ母豚は総産子数が低いことを見出した。今回は、Hp-I, II 及び組換え Hp を持つ個体の繁殖形質との関連性を検討した。【方法】交配後、妊娠が確認された繁殖母豚 106 頭と種雄豚 44 頭について、PCR-SSP 法により SLA 遺伝子 (SLA-1, -2, -3, -DRB1, -DQB1) のタイプを同定した。推定した Hp-I, Hp-II 間の 9 種類の繁殖成績 (総産子数、生存産子数、離乳頭数、哺乳期死亡数等) を多重比較検定により解析した。【結果・考察】35.0 の Hp-I または 0.23 の Hp-II を持つ母豚の総産子数と生存産子数は、43.0 の Hp-I または 0.37 の Hp-II を持つ母豚と比べて有意に少なく、同様の Hp-I, II を持つ母豚の離乳頭数も 20.0 の Hp-I または 0.18 の Hp-II を持つ母豚と比べて有意に少なく、Hp による繁殖形質の特徴が認められた。また、Hp-35.17 の組換え Hp を持つ母豚の総産子数と離乳頭数は、組換えなしの母豚と比べて有意に多かった。Hp-35.23 の MMPs は体格が小さく、母豚の組換えの有無による産子数の比較から、0.23 の Hp-II は少ない産子数を反映している可能性がある。一方、種雄豚の組換え Hp を用いた解析により、哺乳期死亡数と 35.0 の Hp-I との関連性が示唆された。以上の結果から、SLA 遺伝子の Hp 情報は、MMPs の繁殖・選抜の参考データとして有用であると考えられた。

P2-5 ミニオーラル 2

NGS リードデータの繰り返し配列は新たな ambiguity を生じ判定結果に影響する

○榎屋 安里¹、奥平 裕子¹、岩内 陽子¹、朝治 桜子¹、
葉畑 美和¹、法花津 匠¹、福島 香織¹、細道 一善¹、
中島 文明¹

1 ジェノダイブファーマ株式会社
2 東京薬科大学

【目的】NGS による HLA タイピングにおいて、得られるリードデータに含まれる繰り返し配列の精度には未だ問題があり、タイピング結果にも影響する。

本研究では、同胞間や同一検体で生じた繰り返し配列の違いを NGS 実測データで示すとともに、同様の現象が生じるアレルをデータベースから予測し、判定時に注目すべき点をまとめた。

【方法・結果】①ハプロタイプ一致同胞と見られる 2 検体に対して Alltype NGS Kit による PCR 法 (Ion S5) で解析したところ、HLA-DQA1 の第 4 区域でタイピング結果が異なった。また、上記とは異なる 1 検体を、同 PCR 法と in house プローブによる Capture 法 (iSeq100) の 2 種の検査法で解析したところ、別の DQA1 において第 4 区域で結果が異なった。それぞれの配列を比較すると、原因は一塩基繰り返し配列や数塩基の繰り返し配列のカウント数の違いであった。② IMGT データベースを用いて繰り返し配列を検索し、NGS タイピング時に ambiguity として認識すべきアレル集団を抽出した。一例として A*24:02 と A*24:11N は、Exon4 に含まれる C の繰り返し数が 7 回と 8 回で異なっており、後者はこの多型により Null アレルとなる。Ion S5 では A*24:02 と判定した検体にも C が 8 回繰り返されるリードが 10% 前後の割合で含まれるが、数的優位の原理から A*24:11N の可能性が否定される。

【考察】NGS タイピングは、測定機器や解析ソフト、リファレンスの影響を受け、より多くの ambiguity を生じる可能性がある。これは翻訳・非翻訳領域どちらにも生じる現象であり、ミスタイプにも通じる危険性を有している。検査者は解析結果を鵜呑みにせず、検体情報や得られたリードデータ等を注意深く確認し、ambiguity を考慮した報告を行う必要がある。可能であればクローニングおよび sanger 法シーケンス等を行うことにより、本研究で示したような繰り返し配列の数を決定し、より正確なタイピングを行うことが望ましい。

P2-6 ミニオーラル 2

NGS 法によるイラン人集団の HLA11Loci タイピングおよびハプロタイプ調査

○葉畑 美和¹、奥平 裕子¹、榎屋 安里¹、朝治 桜子¹、
法花津 匠¹、岩内 陽子¹、福島 香織¹、細道 一善²、
中島 文明¹

1 ジェノダイブファーマ株式会社
2 東京薬科大学

【目的】我々はイラン人集団について NGS タイピングを行う機会を得た。本研究では、このタイピング結果を集計し、アレル頻度の算出およびハプロタイプの推定を行い、日本人集団との比較を行った。これにより、アレル頻度、ハプロタイプの観点から見たイラン人の特徴づけを行う。【方法】イラン人 751 人分のゲノム DNA を AllType NGS 11 Loci Amplification Kit を用いて増幅し、ライブラリー化して Ion S5 System でシーケンスを行った。得られたシーケンスデータは、キット付属の解析ソフト Type Stream Visual を用いて解析し、11Loci のタイピングを行った。さらにハプロタイプの推定は Phase ソフトウェアを用いた。【結果・考察】アレル頻度算出の結果は、AF1% 以上のアレルは、日本人では A ローカスで 10 種類、B ローカスで 21 種類、DRB1 ローカスで 15 種類なのに対し、イラン人では 16 種類、24 種類、20 種類であった。例として、B*35:03:01、B*18:01:01 を上げる。それぞれの頻度は日本人では 0.009%、0.008% だが、イラン人では 5.9%、5.0% と高頻度に見られた。また、アレル分布の違いは DRB1 で特に顕著で、DRB*14 の場合、DRB1*14:54 が日本人と共通してみられた他、日本人頻度の低い DRB1*14:01、DRB1*14:04、DRB1*14:07 がイラン人では比較的高頻度に見られた。これらのことから、日本人とイラン人では主要な HLA 型が異なり、多様性に富んでいることが確認された。ハプロタイプ予測はまず A-B-DRB1 について行った。イラン人では、A*24:02:01-B*35:02:01-DRB1*11:04:01、A*33:01:01-B*14:02:01-DRB1*01:02:01、A*11:01:01-B*52:01:01-DRB1*15:02:01 が頻度順位の上位にみられ、日本人との共通性は見られなかった。今後はクラス I、クラス II、A-C-B-DRB1-DQB1-DPB1 について、ハプロタイプ解析をしていく予定である。

P2-7 ミニオーラル 2

システムを活用した HLA 検査報告体制の再構築

○吉田 雅弥、吉丸 希歩、平木 幹久、西山 陽香、
福岡 星夜、内田 有咲、龍 正樹、山崎 卓

熊本赤十字病院 検査部

HLA 検査のデータは各試薬メーカーの解析ソフトで管理されていることが多く、使用する試薬が数社になる場合、データの集約化に手間と時間を要する。今回、我々は臨床検査情報システム (Laboratory Information System: LIS) を介してデータを集約する運用を開始したので報告する。

HLA タイピング (PCR-rSSO 法) は WAKFlow (湧永製薬) を採用し、WAKFlow Manager で解析している。WAKFlow Manager から出力した解析データは LIS に取り込まれ、病院情報システム (Hospital Information System: HIS) へ直接報告も可能であるが、今回、LIS から HLA タイピングの結果を出力し、HLA Fusion (One Lambda) に取り込む仕組みを構築した。HLA Fusion は Donor と Recipient の関連付けが可能であり、必要情報を入力したあと、LIS を介して HIS へ最終報告する。また、HLA Fusion は HLAMatchmaker の機能が付加されており、Epitope Matching や Epitope Analysis を行いやすい。さらに当院の場合、抗 HLA 抗体検査は LABScreen (One Lambda) を採用しており、移植後の定期的な DSA モニタリングも行いやすい。以前は HLA タイピングを WAKFlow で行った後、HLA Fusion に結果を手入力していたため、ダブルチェックなど手間と時間を要していたが、オンライン取り込みが可能となったことで、手入力による人的ミスがなくなり、入力時間の短縮、データ集約の簡略化が可能となった。

データ集約の簡略化によって空いた時間は報告レポートの充実や Epitope Analysis に使用し、検査結果へ更なる付加価値を持たせたいと考えている。

索引

索引	【あ】	【お】	【さ】
	間 陽子	EA-3 大山 力	P1-3 佐瀬 千佳
【A】		P2-3 大島 志乃	P2-4 齋藤 光平
Akihito Tanaka	PL-6 秋山 暢	P1-1 太田 正穂	SL1-1 酒井 謙
Ami Fukunaga	PL-6 朝治 桜子	P2-3 大橋 順	EL1-1 酒井 奨希朗
【B】		P2-2 岡田 妹子	S2-3 坂本 慎太郎
Bao Aronggaowa	EA-3	P2-1	S2-4
【G】		P2-5 岡田 学	S3-4 坂本 広恵
Gohzoh Ueda	PL-6 安次嶺 聡	S3-2	S3-6 坂本 悠斗
【H】		P2-6 岡部 安博	P1-2 佐久間 望
Hiroaki Mitsuya	PL-6 東 史啓	S3-6 奥平 裕子	P2-2 笹野 まゆ
Hiroshi Hayashi	EA-4 新井 康之	S3-4	P2-1 佐竹 正博
【I】		EA-1	P2-3
Ikue Ito-Naito	EA-4 荒瀬 尚 安藤 麻子	EA-1	P2-5
【J】		P1-7 奥田 誠	S3-2 佐藤 加奈絵
Junko S. Takeuchi	PL-6 池田 奈未 石井 博之	SL2 大菅 貴寛	P2-6 佐藤 洋隆
【K】		P2-4 大曾根 和子	P1-4
Katsushi Tokunaga	PL-6 石川 美由紀	小野 明子	P1-4
Kenji Maeda	PL-6 石塚 敏	S2-5 奥田 誠	【し】
Kouki Matsuda	PL-6 石田 英樹	EA-1 【か】	椎名 隆
KHOR SEIK-SOON	EA-4 石戸 圭之助	PL-2 榎尾 美幸	塩野 則次
【L】		EA-2 香月 加奈子	重成 敦子
Lanlan Bai	EA-3	EA-2 香月 康宏	栗 真人
【M】		P1-3 金本 人美	PL-4 清水 まり恵
Mohamed B. Ezzelarab	S3-1 板橋 淑裕	P1-4 鎌田 裕美	S1-4
Moto Kimura	PL-6 伊藤 孝司	S1-1	S2-1
Mugen Ujiie	PL-6 犬塚 紀子	S3-1	PL-3 首藤 笑里
【K】		S3-4 禿 蘭子	P1-6
江 年	PL-5 入田 和男	S3-6 亀井 美沙	P1-5 城 友泰
【N】		P1-4 亀谷 美恵	P1-2
Norio Ohmagari	PL-6 岩内 陽子	S3-3 諫田 淳也	P2-4 進藤 岳郎
Nuntana Kasitanon	P2-2	P1-1	S1-6
【S】		S2-2 【き】	【す】
SEIK-SOON	PL-6 岩崎 研太	P2-2 岸間 菜々美	鈴木 進悟
陸 拾七	EA-3	P2-4 北川 均	鈴木 輝彦
Shohei Yamamoto	PL-6 岩本 美紀	S2-3 木田 秀幸	P2-4
【T】		S2-4 木野 佑亮	P1-5
Tetsuya Mizoue	PL-6 岩屋 友香	P2-1 木村 貴文	【せ】
Tetsuya Sato	EA-4	P2-5 清島 久美	S2-5 関谷 高史
【W】		P2-3	EA-1
Wataru Sugiura	PL-6 内田 有咲	P2-2 【<】	P1-2
Worawit Louthrenoo	P2-2 内田 みゆき	P2-6 久保 雄一	【そ】
【Y】		S3-2 熊谷 優	祖父江 晃基
Yosuke Omae	PL-6 海上 耕平	S3-1 黒石 歩	【た】
	EA-4 宇野 愛海	S3-4 黒田 ゆかり	S3-7 高須 正規
	【え】	S3-6	S2-2 高瀬 隆義
	江川 裕人	P1-7	S2-4
		P1-2	S2-3 高田 慎之介
		高 陽淑	P1-6
		P2-7 小島 美有季	S2-1
		PL-3 後藤 憲彦	PL-3
		S2-1 小林 孝彰	PL-3
		P1-6	S3-7
		S3-5	S3-2 高橋 浩之
		PL-4	S3-4 高柳 嘉代
		小林 洋紀	S3-6 瀧原 義宏
		小林 悠梨	S3-7 竹内 二土夫
		小原 潤子	S1-3 竹嶋 伸之輔
			EA-2
			EA-3
			EA-3 立山 英美
			田中 渉太

田中 秀則	S2-5	平山 剛士	P1-1	村松 真樹	P1-4
【つ】		【ふ】			
土浦 貴代	PL-2	福岡 星夜 福島 香織	P2-7	【も】	
【と】			S3-2	盛 和行	P1-3
徳永 勝士	PL-2		P2-1	森島 聡子	EL1-2
富塚 一磨	EA-4		P2-3	森 純平	EA-1
友杉 俊英	PL-4		P2-5	森脇 崇史	PL-4
永友 ひとみ	S3-1	藤田 雄	P2-6		
	S3-6	藤原 孝記	P1-3	【や】	
	P1-1	藤原 千恵	EL2-2	八木 真太郎	S3-3
			P1-1	安尾 美年子	EA-2
			P1-5	安見 正人	S2-2
【な】				山崎 卓	P2-7
長尾 美紀	P1-7	【ほ】		山本 希	P1-5
中川 和奏	PL-4	法花津 匠	S3-2	山本 勇人	P1-3
中島 文明	P2-2		P2-2	八幡 信代	PL-1
	P2-1		P2-6		
	P2-3		P2-1	【ゆ】	
	S3-2		P2-3	遊畑 貴志	S2-3
	P2-5		P2-5		S2-4
	P2-6	細羽 恵美子	EA-2		
中嶋 萌夏	S3-7	細道 一善	P2-5	【よ】	
中土 亜由美	EA-3		P2-6	横沢 佑弥	P1-5
成瀬 妙子	EL2-1		P2-1	吉田 雅弥	P2-7
成田 圭吾	P1-1		P2-3	吉丸 希歩	P2-7
鳴海 俊二	S3-4		P2-2	米山 高弘	P1-3
鳴海 俊治	S3-6				
	S3-7	【ま】		【り】	
	P1-3	前島 理恵子	P1-1	龍 正樹	P2-7
難波 宏美	P1-1	前田 裕亮	P1-2		
		益尾 清恵	P1-5	【わ】	
		榎屋 安里	P2-5	綿貫 園子	EA-3
【に】			P2-1	渡井 至彦	S3-4
西川 晃平	S1-5		P2-2		S3-6
西田 奈央	PL-2		P2-3		S3-7
西山 慶	P1-2		S3-2		
西山 陽香	P2-7		P2-6		
西山 有紀子	P1-7		P2-4		
		松原 達也	EA-3		
【の】		松本 安喜	EA-1		
野口 博司	P2-2	松山 宣樹	P1-7		
		万木 紀美子	S3-3		
【は】					
羽賀 博典	S3-3				
橋本 安弘	P1-3				
畠山 真吾	P1-3	【み】			
畑中 一生	EA-1	三浦 ひとみ	EA-2		
波多野 悦朗	S3-3	水江 遼	S2-5		
葉畑 美和	P2-6	溝上 雅史	PL-2		
	P2-2	宮田 茂樹	S2-1		
	P2-1		PL-3		
	P2-3		P1-6		
	P2-5	宮寺 浩子	PL-5		
	S3-2	宮本 あすか	P2-4		
濱野 京子	P1-7	宮本 京子	P1-2		
		三輪 祐子	S3-4		
			S3-1		
			S3-6		
【ひ】					
菱田 理恵	P1-7				
	S3-3	【む】			
平木 幹久	P2-7	村田 誠	EL2-3		
平田 真章	S3-3	村上 礼一	P1-3		

第30回 日本組織適合性学会大会 抄録集

2022年9月17日発行

発行 日本組織適合性学会（理事長 一戸 辰夫）

編集 第30回 日本組織適合性学会大会 事務局（大会長 江川 裕人）

一般社団法人 日本組織適合性学会
（理事長 一戸 辰夫）

事務所

〒600-8091 京都府京都市下京区東洞院通四条下る元悪王子町37番地豊元四条烏丸ビル6階

印刷

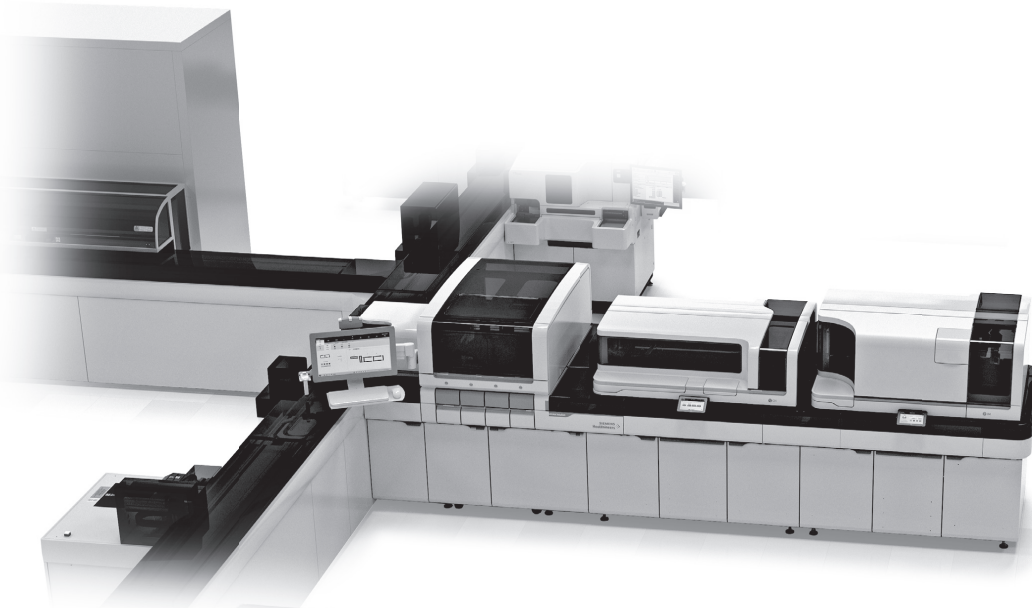
合同会社 RIMC

〒162-0063

東京都新宿区市谷薬王寺町 61-405

Experience the Power of Atellica

www.siemens-healthineers.com/jp



SIEMENS
Healthineers

AA10119

届出番号：
Atellica CH930 生化学自動分析装置：1381X10041000036 Atellica IM1300 免疫自動分析装置：1381X10041000037
Atellica IM1600 免疫自動分析装置：1381X10041000038



Better Health, Brighter Future

タケダは、世界中の人々の健康と、輝かしい未来に貢献するために、
グローバルな研究開発型のバイオ医薬品企業として、革新的な医薬品やワクチンを創出し続けます。

1781年の創業以来、受け継がれてきた価値観を大切に、
常に患者さんに寄り添い、人々と信頼関係を築き、社会的評価を向上させ、
事業を発展させることを日々の行動指針としています。

武田薬品工業株式会社
www.takeda.com/jp





Novartis Pharma K.K.

新しい発想で医療に貢献します


ノバルティスのミッションは、より充実した、すこやかな毎日のために、新しい発想で医療に貢献することです。

イノベーションを推進することで、治療法が確立されていない疾患にも積極的に取り組み、新薬をより多くの患者さんにお届けします。

 NOVARTIS

ノバルティス ファーマ株式会社

<http://www.novartis.co.jp/>



生物由来製品、処方箋医薬品^{注)}
抗CD20モノクローナル抗体
リツキシマブ(遺伝子組換え)製剤

薬価基準収載

リツキサブ[®] 点滴静注 100mg

リツキサブ[®] 点滴静注 500mg

Rituxan[®] Intravenous Infusion

注) 注意—医師等の処方箋により使用すること

■ 効能又は効果、用法及び用量、警告・禁忌を含む注意事項等情報は電子化された添付文書をご参照ください。

資料請求先
 **全薬工業株式会社**
ZENYAKU 〒112-8650 東京都文京区大塚5-6-15

2022年7月作成

BD FACSLyric™ フローサイトメーター

幅広いニーズに対応する臨床検査用フローサイトメーター

- 4, 6, 8, 10, 12 カラーの5タイプから選択可能
- 検出器のアップグレード対応可能
- 40本の試験管を搭載できるローダーと96ウェルプレート測定対応



製造販売元

日本ベクトン・ディッキンソン株式会社

〒960-2152 福島県福島市土船字五反田1番地

本社:〒107-0052 東京都港区赤坂4-15-1 赤坂ガーデンシティ

カスタマーサービス ☎ 0120-8555-90

bdbiosciences.com/jp/

販売名: BD FACSLyric フローサイトメーター 製造販売届出番号: 07B1X00003000161

BD, the BD Logo and BD FACSLyric are trademarks of Becton, Dickinson and Company or its affiliates. © 2022 BD. All rights reserved.



まだないくすりを
創るしごと。

世界には、まだ治せない病気があります。

世界には、まだ治せない病気とたたかう人たちがいます。

明日を変える一錠を創る。

アステラスの、しごとです。

明日は変えられる。

 **astellas**

アステラス製薬株式会社

www.astellas.com/jp/



闘うあなたを、独りにしない。

必要なのに顧みられない薬があります。

私たちが創ります。

あなたが待ち望むその薬を。

Nobelpharma

ノーベルファーマ株式会社

ノーベルファーマのフィロソフィー
必要なのに顧みられない医薬品・医療機器の提供を
通じて、社会に貢献する

〒104-0033 東京都中央区新川一丁目17番24号 NMF茅場町ビル

<https://www.nobelpharma.co.jp>

医療関係者向けサイト NobelPark <https://nobelpark.jp/>

製品に関するお問い合わせ 0120-003-140 (土・日・祝日、会社休日を除く)