

日本組織適合性学会誌

第 29 卷第 2 号 2022 年 8 月 11 日発行

目 次

日本組織適合性学会からのお知らせ

第 30 回 日本組織適合性学会大会のご案内	93
認定 HLA 技術者講習会（大会教育講演を兼ねる）	95
認定制度指導者講習会	96
第 21 回日本組織適合性学会・近畿地方会のご案内	97

2022 年度認定検査技術者講習会テキスト

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	98
造血幹細胞移植と組織適合性抗原	村田 誠	104
HLA 以外に求められる移植関連検査について	藤原 孝記	111

第 5 回 関東 HLA 研究会 抄録集	118
----------------------	-----

第 5 回 東海北陸 HLA 研究会 抄録集	125
------------------------	-----

日本組織適合性学会誌 MHC 投稿・執筆規定	143
------------------------	-----

Instructions to Authors	149
-------------------------	-----

編集後記	153
------	-----

【参加登録期間】

2022 年 8 月上旬から

クレジットカード決済 口座振込

【その他開催事項】

学術奨励賞口演，教育講演（Advanced Stage），認定 HLA 技術者講習会（大会教育講演を兼ねる），QCWS 集会，初心者講習会，共催セッションなど開催いたします。

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

運営 事務局

〒162-0063 東京都新宿区市谷薬王寺町 61-405

合同会社 RIMC 内

TEL: 03-6260-7171 FAX: 03-6260-7172

E-mail: jshi30@rimc.co.jp

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）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 枚を発行いたします。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**
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）
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）
- 2. 教育講演（Advanced Stage）：9月18日（日）9:50～10:50**
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）
がんの免疫回避と HLA
森島聡子（琉球大学大学院）
- 3. 特別講演 2「HLA の最先端」：9月18日（日）11:10～12:10**
荒瀬尚（大阪大学）
- 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**
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）
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）
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）
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，²株式会社 KHJ サービス）
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，²三重大学医学部附属病院，³福岡赤十字病院）
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）
- 5. 教育講演（HLA 技術者講習会を兼ねる）：9月19日（月・祝日）9:00～11:00**
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）
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）
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）

第 21 回日本組織適合性学会・近畿地方会のご案内

会 期：2023 年 3 月 18 日（土曜日）

会 場：大阪府赤十字血液センター 7 階会議室
（大阪市城東区森之宮 2 丁目 4 番 43 号）

世話人：荒木延夫先生（兵庫さい帯血バンク）

会 費：正会員 2,000 円 学生 1,000 円

内 容：第 48 回アメリカ組織適合性学会レポート
一般演題

シンポジウム「臍帯血バンクの現状と課題及び将来の姿」

特別講演「ヒト間葉系幹細胞の造血幹細胞移植への応用」

「SARS-CoV-2 と HLA」

共 催：財団法人 大阪腎臓バンク

2022 年度認定 HLA 検査技術者講習会テキスト

基礎知識：認定制度筆記試験の解説とポイント整理 ーその式ー

成瀬 妙子¹⁾

¹⁾長崎大学熱帯医学研究所

1. はじめに

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。

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。加えて本テキストで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。

2. 2021 年度認定制度試験 低正答率問題解説

試験問題とその解答については学会 HP、また本試験での低正解率問題 6 題に対する解説についてはすでに MHC 誌に掲載の通りである^{1,2)}。本テキストではこの中から絞ってさらに詳述する。

問題 3. あるアレルを保有している者が集団中の 50 人に 1 人いる場合、当該アレル頻度としてもっとも適切なものを a～e のうちから一つ選べ。

- a. 0.1 b. 0.02 c. 0.01 d. 0.002 e. 0.001

正解：c (代表的な誤答：b)

【解説】：ヒトは父と母からそれぞれ 1 本ずつ、計 2 本の

相同染色体を持つ。よって、ある個体は 2 本の相同染色体由来の計 2 個のアレル (対立遺伝子) を持つことになる。ある遺伝子について調べようとするとき、仮に一方のアレルを A とし、もう一方のアレルを a と呼ぶと、1 個体におけるアレルの組み合わせは AA, Aa, aa の 3 通りが考えられる。そこで集団中のアレル A または a の頻度について考えるとき、アレル A の頻度を p, アレル a の頻度を q と表すと、上記の組み合わせについては以下の表記が成り立つ。

- AA=pp (アレル A のホモ接合体)
- Aa=2pq (ヘテロ接合体には Aa は 2 回存在する。図 1 参照)
- aa=qq (アレル a のホモ接合体)

問いでは、あるアレルを保有している者が集団中の 50 人に 1 人いると書いているので、あるアレルがアレル a だとすると

		父個体由来	
		アレル A 頻度 (p)	アレル a 頻度 (q)
母個体由来	アレル A 頻度 (p)	AA (pp)	Aa (pq)
	アレル a 頻度 (q)	Aa (pq)	aa (qq)

- AA=pp (アレル A のホモ接合体)
- Aa=2pq (ヘテロ接合体には Aa は 2 回存在する)
- aa=qq (アレル a のホモ接合体)

図 1 アレル (A, a) と頻度 (p, q) の関係

受付日：2022 年 7 月 15 日, 受理日：2022 年 7 月 15 日

代表者連絡先：成瀬 妙子 〒 852-8523 長崎市坂本 1-12-4 長崎大学熱帯医学研究所 原虫学分野
TEL: 095-819-7838 E-mail: t-naruse@nagasaki-u.ac.jp

$2pq$ (ヘテロ接合体) + qq (ホモ接合体) = $1/50$ (人)
ヘテロ接合体の頻度は相同染色体のもう片方のアレル、
A の頻度 p を $(1-q)$ と表すことができる。そこで上記
の式をさらに整理すると

$$2 \times (1-q) \times q + q^2 = 0.02$$

となる。

直観的には、集団が 50 人の場合は $2 \times 50 \text{人} = 100$ 個
がアレル総数となるため、アレル頻度の近似値は
 $1/100 = 0.01$ となる。

この値を q に代入して上記の式を検証してみると、

$$2 \times (1-0.01) \times 0.01 + 0.01^2 = 0.0199$$

となる。

上記ではアレル頻度が小さい (劣性) ため、ホモ接合体
の出現期待値は $0.01 \times 0.01 = 0.0001$ となり頻度として無
視できるレベルである。

なお、代表的な誤答である b. 0.02 は、表現頻度 (phe-
notype frequency), すなわち本アレルが表現型として集
団中に占める割合を指す。

問題 20. 免疫系によるがん細胞の排除に関する記述の
うち、誤っているものの組合せを a~e のうちから一
つ選べ。

1. 免疫系によるがん細胞の排除には、がん細胞の表面
に発現する HLA 分子が重要である。
2. がん患者の体内で、がん細胞の排除に関わる主要な
免疫細胞は T 細胞である。
3. がん細胞の排除には、NK 細胞や NKT 細胞は関与し
ていない。
4. がん組織に浸潤するエフェクター免疫細胞は、多く
の場合、機能不全状態に陥っている。
5. ノーベル賞の対象となったがん免疫療法は、免疫抑
制分子に結合して、この分子を活性化する抗体を利用
したものである。

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

正解 : d (代表的な誤答 : c)

【解説】: がん (腫瘍) 細胞の排除には、選択肢 3 に挙げ
られている NK (ナチュラルキラー) 細胞や NKT 細胞、
さらには細胞傷害性 T 細胞が重要な役割を担っている。
選択肢 5 で述べられているのは、ノーベル医学生理学賞

の対象となった本庶佑博士の業績としてよく知られるが
ん免疫療法の開発である。活性化 T 細胞に発現される
免疫抑制分子である PD-1 (programed cell death-1) 分子は、
腫瘍細胞などに発現する、主に PD-L1 (programed cell
death-1 ligand-1) 等のリガンド分子との結合により、T
細胞は強い抑制を受ける。そこで、PD-1 分子に結合す
る阻害抗体 (抗 PD-1 抗体) を用いて、リガンド分子と
の結合を阻止し、結果的に T 細胞の免疫抑制の誘導過
程を阻止することにより、腫瘍特異的 T 細胞の免疫応
答が増強する作用を利用したものである。これにより、
腫瘍細胞が T 細胞による認識から逃れようとする免疫
逃避機構が抑制され、腫瘍に対する免疫応答が増強する。

問題 32. 胎盤トロホプラスト上には発現していない

HLA 分子の組合せを a~e のうちから一つ選べ。

1. HLA-A
 2. HLA-C
 3. HLA-E
 4. HLA-F
 5. HLA-DR
- a 1, 2 b 1, 5 c 2, 4 d 2, 5 e 4, 5

正解 : b (代表的な誤答 : a, e)

【解説】: 本問題は 2018 年出題問題の類似問題である。
2019 年に掲載された難問解説のテキストに、トロホプ
ラスト細胞上に HLA-C 分子の発現が図示されている (図
10) ので確認されたい。胎盤トロホプラスト上の HLA
分子は妊娠時の母体からの胎児拒絶の抑制や妊娠維持に
働いている。本問題の出題意図は、

- 1) 胎盤トロホプラスト上には HLA-E, -F, -G が発現し
ており、これらは多型に乏しい非古典的 HLA クラ
ス I 分子である
- 2) これに対し、多型に富む古典的 HLA クラス I, クラ
ス II 分子の多くは胎盤トロホプラストに発現してい
ないが、唯一 例外的に HLA-C 分子は発現が認めら
れる³⁾

の 2 点である。従って、発現していないと考えられる
最適候補は 1. HLA-A, 5. HLA-DR となる。

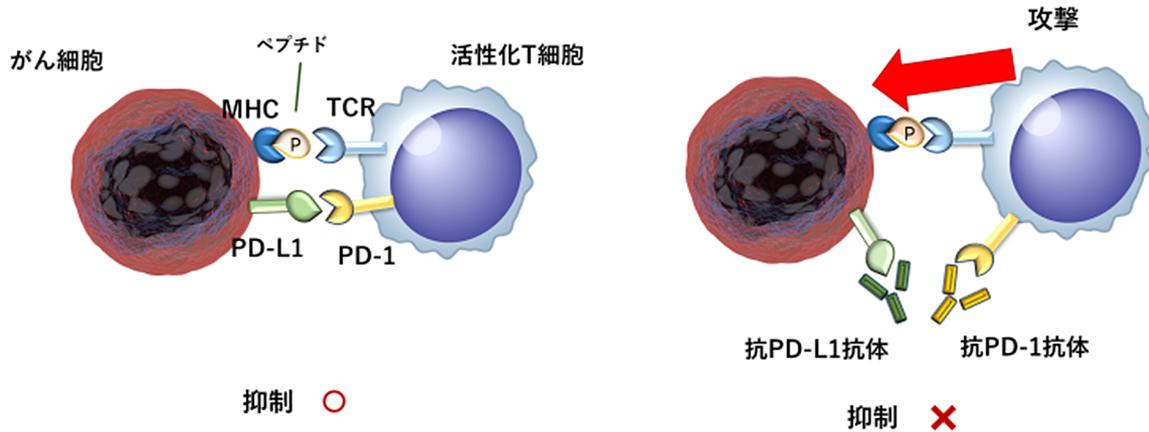


図2 抗PD-1抗体による活性化T細胞の免疫抑制の誘導過程の阻止
(©2016 DBCLS TogoTV / CC-BY-4.0) より改変

3. 倫理関連問題解説

生命倫理，研究倫理等の学習の機会について，最近では大学等の医学系研究機関では必須研修項目になっていることが多いが，一般病院の検査室等では普段目に触れる機会が少ない方もおられることと思う。既述の通り，模擬試験における倫理関連問題の正答率は低調な傾向にある。昨年の第29回大会時の本講演では，時間の都合上2019年模擬試験の問題解説のうち，倫理関連問題については取り扱っていない。しかし問題中に記された各選択肢群は重要な内容で構成されていること，とりわけ生命倫理，医療倫理については組織適合性検査・研究に大きくかかわっている項目であることから，ここで取り上げておきたい。

2019年出題：問題38. 人を対象とした臨床研究で遵守すべき項目として最も適切なものをa～eのうちから1つ選べ。

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

正解：b

2019年の模擬試験における正答率:9.4%(代表的な誤答:d, e)

【解説】介入研究とは，被験者に対して効果を確認する目的で，新しい治療法等を実験的に導入する，あるいはしない研究方法である。介入を行う研究は，厚生労働省が整備する公開データベースに研究概要を登録の上，随時更新しなければならない。ただし，研究対象者や研究者等の人権，権利利益保護のために非公開が必要であると申請先の倫理委員会が判断し，研究機関の長が許可した場合にはこの限りではない。

誤答である選択肢a.で述べられている認定臨床研究審査委員会は，2018年に施行された臨床研究法に基づいて，厚生労働省により認定を受けた委員会のことである。臨床研究の中でも「特定臨床研究」と呼ばれる，製薬会社等からの資金提供を受けて行われる医薬品の臨床研究や，未承認医薬品・機器等の臨床研究については本委員会によるコンサルテーションを受けることが義務付けられている。従って，検査後の余剰血液を用いる研究は上記には該当せず，実施機関の倫理審査会への申請のみでよい。

c.で述べられている未成年を対象とした研究を実施する場合は，代諾者（親，親権者，後見人等）の承諾を得ることが必要である。加えて，乳幼児等を除く小児等には，本人が分かるように説明して承諾を得る，「インフォームドアセント」が求められる。

	現行法 (改正前)	改正法	施行日
親族に対する優先提供	○当面見合わせる (ガイドライン)	○臓器の優先提供を認める	平成22年1月17日
臓器摘出の要件	○本人の書面による臓器提供の意思表示があった場合であって、遺族がこれを拒まないとき又は遺族がないとき	○本人の書面による臓器提供の意思表示があった場合であって、遺族がこれを拒まないとき又は遺族がないとき 又は ○本人の臓器提供の意思が不明の場合であって、遺族がこれを書面により承諾するとき	平成22年7月17日
臓器摘出に係る脳死判定の要件	○本人が A 書面により臓器提供の意思表示をし、かつ、 B 脳死判定に従う意思を書面により表示している場合 であって、家族が脳死判定を拒まないとき又は家族がないとき	○本人が A 書面により臓器提供の意思表示をし、かつ、 B 脳死判定の拒否の意思表示をしている場合以外の場合 であって、家族が脳死判定を拒まないとき又は家族がないとき 又は ○本人について A 臓器提供の意思が不明であり、かつ、 B 脳死判定の拒否の意思表示をしている場合以外の場合 であって、家族が脳死判定を行うことを書面により承諾するとき	
小児の取扱い	○15歳以上の方の意思表示を有効とする (ガイドライン)	○家族の書面による承諾により、15歳未満の方からの臓器提供が可能になる	
被虐待児への対応	(規定なし)	○虐待を受けて死亡した児童から臓器が提供されることのないよう適切に対応	
普及・啓発活動等	(規定なし)	○運転免許証等への意思表示の記載を可能にする等の施策	

表 臓器移植法の改正内容比較 (https://www.mhlw.go.jp/seisaku/2010/01/01.html より引用)

d. は、個人情報や個人を特定可能な情報（カルテ No. 等）の取り扱いについて被験者に説明を行った上で、文書による同意があれば、個人識別情報を排除せず研究することは指針上可能である。

e. は被験者から文書による説明に基づく署名同意（説明同意）を得ることが必要であるが、未成年者（胎児、乳幼児、小児を含む）や認知症、著しい精神発達遅滞等のため同意を与える能力がないと判断される場合には、親権者、後見人等の代諾者からの説明同意を得ることで研究が出来る。

なお、2021年3月、新たに「人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針」が制定され、従来適用されてきた「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」および「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」については廃止された。新指針ガイダンスを是非ご一読いただきたい⁵⁾。

2021年出題：問題 50. 臓器移植法による臓器提供に関して、誤った記述を一つ選べ。

- a. 本人が書面により提供の意思表示をしていれば、家族が拒まない限り可能である。
- b. 家族がいない場合、本人が書面により提供の意思表示をしていれば可能である。
- c. 本人が書面により提供を拒否していても、家族が書面により承諾すれば提供が可能である。
- d. 15歳未満からの提供は、家族が書面により承諾すれば可能である。

e. 15歳未満からの提供時には、虐待を受けて死亡した児童から提供されることのないよう適切に対応しなければならない。

正解：c

【解説】現在用いられている臓器移植法は、改正臓器移植法とも呼ばれ、1997年に施行された臓器移植法が2010年に改正されたものである。本改正による大きな変更点は以下の通りである。

- 1) 脳死した患者本人が生前、臓器移植の意思を書面表示しており、かつ家族が同意した場合に限り、該当患者の臓器摘出・提供が可能である。
→家族の承認があれば、患者本人の意思が不明の場合でも臓器提供は可能である。
- 2) 15歳未満の死亡した患者からの臓器提供はできない。
→15歳未満の死体からも臓器提供が可能
また、改正前と改正後の違いは以下の表を参照頂きたい。

参考文献

- 1) 2021年度認定制度試験問題（解答付き）. https://jshi-smoosy.atlas.jp/files/2781
- 2) 成瀬妙子, 一戸辰夫, 王寺典子, 大橋 順, 木村彰方, 椎名 隆, 土屋尚之, 西村泰治, 平山謙二, 湯沢賢治: 2021年度 認定 HLA 検査技術者認定制度試験問題に関する報告. MHC 28: 183-185, 2021.
- 3) King A, Burrows TD, Hiby SE, et al.: Surface expression of HLA-C antigen by human extravillous trophoblast. *Placenta* 21:

376-387, 2000.

- 4) 木村彰方：HLA の基礎知識—認定試験問題から—。MHC 26: 84-94, 2019.
- 5) https://www.lifescience.mext.go.jp/files/pdf/n2330_01.pdf

Comments in the JSHI certification paper test 2022

Taeko K Naruse¹⁾

¹⁾Dept. of Protozoology, Institute of Tropical Medicine, Nagasaki University

The HLA Technologist and Director Certification Program for Histocompatibility Testing of the Japanese Society for Histocompatibility and Immunogenetics (JSHI) offers various programs and training opportunities for the members to be certified as the expert. Here we will make comment on difficult questions from past paper tests to help your study. In addition, medical ethics issues will be mentioned to provide a learning opportunity.

造血幹細胞移植と組織適合性抗原

村田 誠¹⁾¹⁾名古屋大学 大学院医学系研究科 血液・腫瘍内科学

近年、HLA 不適合ドナーからの造血幹細胞移植も盛んに行われるようになった。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）などの移植関連合併症の発症頻度が高い。しかし、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。HLA 分子に特異的な抗体や T 細胞、あるいは HLA 不適合により抑制型シグナルが入らず活性化した NK 細胞がそれらを引き起こすのである。本稿では、冒頭で造血幹細胞移植ドナーに求められる条件を確認した上で、HLA 分子特異的な抗体、T 細胞、および NK 細胞が、生着不全、急性 GVHD、慢性 GVHD に与える影響について概説する。また、マイナー組織適合性抗原に特異的な抗体や T 細胞と、生着不全や GVHD との関係についても触れる。

キーワード：造血幹細胞移植、HLA、抗体、T 細胞、NK 細胞

1. はじめに

造血幹細胞移植には自己の幹細胞を用いる自家移植と、他人の幹細胞を用いる同種移植がある（表 1）。自家移植ではかつて全身麻酔下で患者から骨髄を採取していたが、現在ではもっぱら末梢血幹細胞が用いられる。自家臍帯血移植は現実的でない。同種移植では骨髄、末梢血幹細胞、臍帯血のいずれも用いられる。但し、血縁者間臍帯血移植は困難である。非血縁者の骨髄または末梢血幹細胞は、日本骨髄バンクのドナーから提供を受けることができる。また、非血縁者の臍帯血は日本赤十字

社内の 4 つのさい帯血バンクと中部さい帯血バンク、兵庫さい帯血バンクから提供を受けることができる。

同種移植の中では HLA 適合血縁ドナーからの移植が最優先される。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 不適合非血縁ドナー、HLA 不適合血縁ドナーから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）などの移植関連合併症の発症頻度が高くなる。そのため患者とドナー候補者の HLA 型を見比べながら、少しでも多くの HLA が一致している候補者を優先してドナー選択を進めていく。

ドナー選択としてはそれで良い。しか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

表 1 造血幹細胞移植で用いられる細胞の種類

	自家	同種	
		血縁	非血縁
骨髄	×	○	○
末梢血幹細胞	○	○	○
臍帯血	×	×	○

○用いられる、×用いられない

受付日：2022 年 7 月 15 日、受理日：2022 年 7 月 15 日

代表者連絡先：村田 誠 〒466-8550 愛知県名古屋市長和区鶴舞町 65 名古屋大学 大学院医学系研究科 血液・腫瘍内科学
TEL: 052-741-2111 E-mail: mmurata@med.nagoya-u.ac.jp

GVHDを引き起こすのである。そのような視点から、本稿では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に与える影響について概説する。マイナー組織適合性抗原(minor histocompatibility antigen: mHA)特異的な抗体やT細胞と、生着不全、GVHDとの関係についても触れる。また、最初にドナーに求められる条件を確認しておく。

2. 造血幹細胞移植のドナーに求められる条件 (表2)

1) 健常人であること

造血幹細胞移植では健常人をドナーとする。臓器移植と異なり死体からの造血幹細胞移植は行われない。血縁ドナーの場合、提供前に検診を行い、日本造血・免疫細胞療学会の定めた「血縁造血幹細胞(骨髄・末梢血)ドナー傷害保険加入適格基準」に照らし合わせて適格性を判定する。この基準を満たさないとドナー傷害保険に加入できない。日本骨髄バンクのドナーも同様に、提供前の検診でバンクの定めた「ドナー適格性判定基準」に則って適格性を判定する。臍帯血については、出産から6か月以降に行われる児の健康状態に関するアンケート結果で問題がないと確認された臍帯血が公開される仕組みになっている。

2) 患者とHLAが適合していること

血縁ドナーではHLA-A, B, DR抗原が一致していればHLA適合ドナーと見なされる。しかし近年HLA検査を血清型で行っている施設は少なく、HLA-A, B, C, DRB1の計8アレル一致を確認している場合が多い。HLA適合血縁ドナーが得られなければ日本骨髄バンクに登録し、HLA-A, B, C, DRB1の8アレル一致ドナーを検索する。実際にはHLA-A, B, C, DRB1のうち1アレル不一致のバンクドナーもしばしば選択されている¹⁾。臍帯血移植では原則としてHLA-A, B, DR計6抗原のうち4抗原以上一致しているものから選択している。最近では新たなGVHD予防法の開発により、HLA半合致(ハプロ)血縁ドナーからの移植も実施されるよ

うになった²⁾。このようにドナーにはHLAが患者と適合していることが求められるものの、その許容範囲は幹細胞の種類や原疾患の状態に応じて変わり、また時代と共に変化しつつある。

3) 十分な幹細胞数が提供可能なこと

生着にとって十分な幹細胞数の提供が可能と見込まれることが必要である。ドナー体重が患者体重と比べて著しく少ない場合は、生着不全や生着遅延となる可能性が高くなる。かつて日本骨髄バンクの骨髄ドナー・コーディネーターでは、患者体重の70%以上の体重を有するドナーが優先されていた。また臍帯血移植では、特に成人患者の場合、細胞数とHLA適合度の両者を天秤にかけながら選択せざるを得ないことが多い。

4) 幹細胞提供の意思があること

造血幹細胞採取の方法や危険性を十分に説明した上で、提供の意思を確認する必要がある。とくに血縁者の場合、患者と近い関係にあるが故に提供を断りにくい状況に追い込まれることがあり、注意を要する。患者主治医チームとは別の医師がドナーを担当したり、学会認定造血細胞移植コーディネーターが介入したりするなど、ドナー保護の観点から十分な対応が求められる。

3. 抗HLA抗体

1) 生着不全

造血幹細胞移植における抗HLA抗体の臨床的意義は、Takanashiらの報告によって明確にされた³⁾。骨髄破壊の前処置を用いて行われた臍帯血移植386例の好中球生着率を確認した結果、抗HLA抗体陰性患者では83%だったのに対し、ドナーHLAに特異的な抗HLA抗体(donor-specific antibody: DSA)を有する患者では32%と有意に低かった。その後、HLA半合致(ハプロ)移植においてもDSA陽性患者ではDSA陰性患者と比べて好中球生着率が低いことが、Yoshiharaらによって報告されている⁴⁾。また、非血縁者間骨髄移植でも同様の結果が確認されている⁵⁾。興味深いことに臍帯血移植において、これまでほとんどタイピングされてこなかったHLA-C, DP, DQ, DRB3/4/5に対するHLA抗体を患者が保有していると、生着不全が有意に増加することが確認されている⁶⁾。このことは、HLA-DP, DQなど通常のHLA検査ではタイピングを行わないHLA座に対するDSAも生着不全に関与しうることを示している。

表2 造血幹細胞移植のドナーに求められる条件

1. 健常人であること
2. 患者とHLAが適合していること(*)
3. 十分な幹細胞数が提供可能なこと
4. 幹細胞提供の意思があること

*許容範囲は幹細胞の種類や原疾患の状態などに応じて異なる

では、抗 HLA 抗体はどのようにドナー造血幹細胞の生着不全を引き起こすのか。抗体依存性細胞傷害 (antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity: ADCC) と補体依存性細胞傷害 (complement-dependent cytotoxicity: CDC) によるドナー造血幹細胞への障害が主であろうと考えられている。ADCC 活性とは、抗体が結合した標的細胞に、Fc 受容体 (抗体のもつ Fc 部分に結合する受容体) を発現する細胞 (例えば NK 細胞など) が結合し傷害するものである。我々は、臍帯血移植後に生着不全に至った DSA 陽性患者の血清 (+NK 細胞) を添加することにより、その HLA を有する第三者骨髄コロニー形成能が阻害されたことを報告している⁷⁾。CDC 活性は標的細胞に抗体が結合し補体が活性化され、標的細胞を破壊するものである。Ciurea らは DSA の中でも C1q 結合性 DSA に着目して解析を行った⁸⁾。DSA 陽性移植患者 16 例のうち 9 例が C1q 陽性で、脱感作療法を行ってもなお移植時に C1q 陽性であった 5 例全てが生着不全に至った。一方、C1q 陰性例は全て生着した。

2) 急性 GVHD

抗 HLA 抗体が急性 GVHD 発症に関与したとの報告はほとんど見当たらない。急性 GVHD は移植後 2 か月以内に発症することが多く、とくに生着後数週以内に発症しやすい。生着したドナー細胞がこの時期に抗体を産生することは難しいと思われる。

3) 慢性 GVHD

慢性 GVHD の発症には B 細胞の異常活性化、液性免疫の異常が関与すると考えられている。実際、高ガンマグロブリン血症や自己抗体の出現なども観察される。Miklos らは、同種造血幹細胞移植後の患者血漿について Y 染色体上遺伝子由来の mHA (DBY や UTY など) に特異的な抗体 (H-Y 抗体) の有無を解析した⁹⁾。H-Y 抗体は移植後 4 か月前後から血漿中に出現し、H-Y 抗体陽性患者では H-Y 抗体陰性患者と比べて慢性 GVHD 発症率が有意に高かった。続いて Nakasone らは、移植後 3 か月時点での H-Y 抗体出現の有無がその後の慢性 GVHD 発症の有無と相関することを報告した¹⁰⁾。

mHA とは、細胞内タンパク由来のペプチドが、遺伝子多型により患者とドナーで異なるアミノ酸配列をもち、かつそれが細胞表面の HLA 分子上に提示されたものである。すなわち HLA 分子/mHA ペプチド-複合体は T 細胞受容体によって認識される。では、H-Y 特異

の抗体はどのように標的細胞に作用するのであろうか。さらなる解析が待たれる。

4. HLA 特異的 T 細胞

1) 生着不全

強力な前処置を受けてもなお体内に残存する患者 T 細胞が移植後生着不全に関与することは、以前より指摘されてきた。HLA class I 不適合ドナーからの移植後生着不全には患者 CD8 陽性 T 細胞が関与し、HLA class II 不適合ドナーからの移植後生着不全には患者 CD4 陽性 T 細胞が関与することが観察されている^{11,12)}。

生着不全時の末梢血白血球数はほぼゼロに近く、そのごく僅かな末梢血単核球から T 細胞をクローンレベルで分離することは容易ではない。したがってヒトでの報告は数件にとどまる。Pei らは、HLA-C 不適合ドナーから T 細胞除去骨髄移植を受けその後生着不全に至った患者の末梢血から、ドナー Cw4 特異的 CD8 陽性 T 細胞クローンの分離に成功した¹³⁾。また Fleischhauer らは、HLA-DPB1 不適合ドナーから T 細胞除去末梢血幹細胞移植を受けその後生着不全に至った患者の末梢血から、ドナー DPB1*09:01 特異的 CD4 陽性 T 細胞クローンの分離に成功した¹⁴⁾。我々も臍帯血移植後の生着不全患者の末梢血から、ドナー HLA-B*15:01 特異的 CD8 陽性細胞傷害性 T 細胞 (CTL) クローンを分離し、報告している¹⁵⁾。また別の臍帯血移植症例の生着不全時末梢血から、ドナー HLA-B*54:01 特異的 CTL とドナー HLA-DRB1*15:02 特異的 CTL の 2 つのクローンを分離し、それらの移植前患者末梢血 T 細胞中の頻度と生着不全時末梢血 T 細胞中の頻度を比較した¹⁶⁾。前者クローンは 0.007% から 9.9% へ約 1400 倍頻度が上昇し、後者クローンは検出感度未満 (0.0024% 未満) から 1.3% へ 540 倍以上頻度が上昇していた。すなわち、移植前に患者体内に存在していたドナー HLA 分子に特異的な T 細胞クローンは、移植によりドナー細胞から刺激を受けて著しく増幅し生着不全に作用したと考えられる。

因みに、mHA 特異的 T 細胞が生着不全に関与すると報告もある。Voogt らは、HLA 適合男性ドナーから女性患者への移植後生着不全時に H-Y 特異的 CTL が増幅し、かつドナー骨髄コロニー形成能が H-Y 特異的 CTL により阻害されたことを報告している¹⁷⁾。

2) 急性 GVHD

モデルマウスを用いた実験結果から、急性 GVHD の責任細胞は抗原提示細胞からアロ抗原刺激を受けた T 細胞であることが明らかにされている¹⁸⁾。ヒトにおいても、急性 GVHD 発症患者の末梢血からドナー HLA-B*44:03 に対する CTL が分離されている¹⁹⁾。我々も、class I の中では一般に抗原性が低いとされる HLA-Cw に対する CTL クローンが急性 GVHD 発症に関与したことを示す解析結果を報告している²⁰⁾。

ヒト急性 GVHD 組織における HLA 特異的 T 細胞の解析も行われている。Gaschet らは、ヒト急性 GVHD 皮膚組織から患者のみが有する HLA-DPB1*05:01 に対する T 細胞クローンの分離に成功した²¹⁾。Meyer らは、急性 GVHD の腸粘膜組織に浸潤している T 細胞の T 細胞受容体 (T-cell receptor: TCR) を、次世代シーケンサーを用いて網羅的に解析した²²⁾。その結果、ステロイド抵抗性急性 GVHD では、共通した TCR をもつ T 細胞クローンが腸の広い範囲に渡って浸潤していることを明らかにした。我々も HLA 不適合非血縁者間骨髄移植後に発症した急性 GVHD 組織浸潤 T 細胞について解析し、GVHD 組織浸潤 T 細胞はわずかに数種類のアロ反応性 CTL クローンによって占められていることを報告した²³⁾。

一方、こういった HLA 特異的 T 細胞の直接的な解析とは異なり、Kawase らは日本骨髄バンク移植における HLA-A, B, C, DRB1, DQB1, DPB1 座の不適合の組合せと急性 GVHD 発症リスクとの関係を統計的に解析した²⁴⁾。そして重症急性 GVHD の発症リスクを上昇させるアレル不適合の組合せについて、どの部位でアミノ酸相違があるのかを確認したところ、それらは全てペプチド結合部位や T 細胞からの認識に重要な役割を果たしている部位であることが分かった。すなわちこのことは、不適合 HLA 分子に対する T 細胞応答が急性 GVHD 発症に重要な役割を果たすことを間接的に示したと言える。

HLA 適合移植においては、mHA 特異的 T 細胞が急性 GVHD 発症に関与すると考えられている。Murata らは、肝と腸を含む重症急性 GVHD 患者から CTL クローンを分離しその標的となる mHA, UGT2B17 を同定した²⁵⁾。UGT2B17 は肝や腸で高発現し、かつ UGT2B17 特異的 T 細胞クローンは抗原提示細胞によって活性化したこと

から、UGT2B17 は GVHD 関連 mHA と考えられている。

3) 慢性 GVHD

前述したとおり、慢性 GVHD の発症には B 細胞の異常が関与する。B 細胞は同じ抗原特異性をもつヘルパー T 細胞が結合すると活性化し、抗体産生が促進される。すなわちヘルパー T 細胞は B 細胞の抗体産生を促進する。では、T 細胞自体がエフェクター細胞として慢性 GVHD を発症させるのだろうか。Nishimori らはモデルマウスを用いた実験で、Th1 や Th17 細胞が慢性 GVHD の発症に関与していることを示している²⁶⁾。ヒトでの検討も待たれる。

5. NK 細胞

1) HLA 分子と NK 細胞

HLA 分子は NK 細胞上の killer cell immunoglobulin-like receptor (KIR) と結合して NK 細胞活性を調節する (表 3)。KIR には活性型と抑制型があり、HLA-A3, A11 分子は抑制型 KIR3DL2 のリガンド、HLA-Bw4 分子は抑制型 KIR3DL1 のリガンド、そして HLA-C 分子のうち 77 番アミノ酸がセリン、80 番アミノ酸がアスパラギン酸の C1 グループ (HLA-Cw1, Cw3, Cw7, Cw8, Cw10) は抑制型 KIR2DL2/3 のリガンド、77 番アミノ酸がアスパラギン酸、80 番アミノ酸がリシンの C2 グループ (HLA-Cw2, Cw4, Cw5, Cw6) は抑制型 KIR2DL1 のリガンドとして働く。

すなわち KIR リガンド不一致移植において、抑制型シグナルが入らず活性化した NK 細胞は、生着不全や GVHD 発症に関与する可能性が考えられる。しかし以下に紹介するように、移植細胞からの T 細胞除去処理の有無、抗ヒト胸腺細胞グロブリン投与の有無、疾患の

表 3 HLA と対応する NK 受容体

HLA	NK 受容体	シグナル
A3	KIR3DL2	抑制型
A11	KIR3DL2	抑制型
Bw4	KIR3DL1	抑制型
C1 グループ	KIR2DL2/3	抑制型
C2 グループ	KIR2DL1	抑制型
E	CD94/NKG2A	抑制型, 活性型
F	KIR3DS1	活性型
G	KIR2DL4	抑制型, 活性型

C1 グループ : HLA-Cw1, Cw3, Cw7, Cw8, Cw10

C2 グループ : HLA-Cw2, Cw4, Cw5, Cw6

(Front Immunol 2022; 13: 821533 より著者改変)

種類、幹細胞の種類など、条件の違いによって得られた結果は異なり、NK細胞が生着不全やGVHDに与える影響について一定の結論は得られていない²⁷⁾。

2) 生着不全

NK細胞の活性化型受容体NKG2Dのリガンドを発現しているマウスを用いた実験で、NK細胞がMHC不適合マウスの骨髄生着を阻害したと報告されている²⁸⁾。ヒトではMorishimaらが、日本骨髄バンクドナーからのT細胞非除去骨髄移植において、抑制型KIR2DLリガンドのHVG方向不一致の組合せでは（患者NK細胞に抑制型シグナルが入らず）生着不全の頻度が有意に高くなることを報告している²⁹⁾。

一方Ruggeriらは、ハプロ不一致ドナーからのT細胞を除去しかつ抗ヒト胸腺細胞グロブリンを用いた移植92例について解析し、GVH方向にKIR不適合が存在した場合には、生着不全率が0%だったことを報告している³⁰⁾。

3) GVHD

上記のRuggeriらの報告の中で、GVH方向にKIR不適合が存在した場合には、grade II以上急性GVHD発症率が0%だったことが示されている³⁰⁾。GVHD発症が抑制された理由について、彼らはマウス実験結果から、活性化したドナーNK細胞が患者抗原提示細胞を傷害するためであろうと推測した。

一方Cooleyらは、米国骨髄バンクを介して行われたT細胞除去骨髄移植40例とT細胞非除去骨髄移植37例の末梢血NK細胞を解析した³¹⁾。その結果、T細胞非除去骨髄移植ではT細胞除去骨髄移植と比べて、移植後NK細胞のIFN γ 産生の亢進と、KIRの発現低下を認めた。そして末梢血中のIFN γ 産生NK細胞が多い症例では、急性GVHD発症率が有意に高いことを示した。

6. おわりに

HLA不適合移植において、抗HLA抗体、HLA特異的T細胞、そしてHLA不適合（KIR不適合）により活性化したNK細胞が、生着不全や急性・慢性GVHDに与える影響について概説した。また、HLA適合移植における抗mHA抗体やmHA特異的T細胞と、生着不全や急性・慢性GVHDとの関係についても触れた。但し、移植片対白血病効果についてはスペースの関係で触れることができなかった。移植後の抗腫瘍効果については、

標的細胞である腫瘍細胞のHLA発現低下・消失も合わせて考察する必要がある。

造血幹細胞移植のドナーを選択する際、単にHLAの数字合わせを行うだけでなく、その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、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と思われる。本稿がその一助になれば幸いである。

参考文献

- 1) Kanda Y, Kanda J, Atsuta Y, *et al.*: Impact of a single human leucocyte antigen (HLA) allele mismatch on the outcome of unrelated bone marrow transplantation over two time periods. A retrospective analysis of 3003 patients from the HLA Working Group of the Japan Society for Blood and Marrow Transplantation. *Br J Haematol.* 161: 566–577, 2013.
- 2) Sugita J, Kawashima N, Fujisaki T, *et al.*: HLA-Haploidentical Peripheral Blood Stem Cell Transplantation with Post-Transplant Cyclophosphamide after Busulfan-Containing Reduced-Intensity Conditioning. *Biol Blood Marrow Transplant.* 21: 1646–1652, 2015.
- 3) Takanashi M, Atsuta Y, Fujiwara K, *et al.*: The impact of anti-HLA antibodies on unrelated cord blood transplantations. *Blood.* 116: 2839–2846, 2010.
- 4) Yoshihara S, Maruya E, Taniguchi K, *et al.*: Risk and prevention of graft failure in patients with preexisting donor-specific HLA antibodies undergoing unmanipulated haploidentical SCT. *Bone Marrow Transplant.* 47: 508–515, 2012.
- 5) Spellman S, Bray R, Rosen-Bronson S, *et al.*: The detection of donor-directed, HLA-specific alloantibodies in recipients of unrelated hematopoietic cell transplantation is predictive of graft failure. *Blood.* 115: 2704–2708, 2010.
- 6) Yamamoto H, Uchida N, Matsuno N, *et al.*: Anti-HLA antibodies other than against HLA-A, -B, -DRB1 adversely affect engraftment and nonrelapse mortality in HLA-mismatched single cord blood transplantation: possible implications of unrecognized donor-specific antibodies. *Biol Blood Marrow Transplant.* 20: 1634–1640, 2014.
- 7) Hanajiri R, Murata M, Sugimoto K, *et al.*: Integration of humoral and cellular HLA-specific immune responses in cord blood allograft rejection. *Bone Marrow Transplant.* 50: 1187–1194, 2015.
- 8) Ciurea SO, Thall PF, Milton DR, *et al.*: Complement-Binding Donor-Specific Anti-HLA Antibodies and Risk of Primary Graft Failure in Hematopoietic Stem Cell Transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant.* 21: 1392–1398, 2015.
- 9) Miklos DB, Kim HT, Miller KH, *et al.*: Antibody responses to H-Y minor histocompatibility antigens correlate with chronic

- graft-versus-host disease and disease remission. *Blood*. 105: 2973–2978, 2005.
- 10) Nakasone H, Tian L, Sahaf B, *et al.*: Allogeneic HY antibodies detected 3 months after female-to-male HCT predict chronic GVHD and nonrelapse mortality in humans. *Blood*. 125: 3193–3201, 2015.
 - 11) Bunjes D, Heit W, Arnold R, *et al.*: Evidence for the involvement of host-derived OKT8-positive T cells in the rejection of T-depleted, HLA-identical bone marrow grafts. *Transplantation*. 43: 501–505, 1987.
 - 12) Donohue J, Homge M, Kernan NA: Characterization of cells emerging at the time of graft failure after bone marrow transplantation from an unrelated marrow donor. *Blood*. 82: 1023–1029, 1993.
 - 13) Pei J, Akatsuka Y, Anasetti C, *et al.*: Generation of HLA-C-specific cytotoxic T cells in association with marrow graft rejection: analysis of alloimmunity by T-cell cloning and testing of T-cell-receptor rearrangements. *Biol Blood Marrow Transplant*. 7: 378–383, 2001.
 - 14) Fleischhauer K, Zino E, Mazzi B, *et al.*: Peripheral blood stem cell allograft rejection mediated by CD4(+) T lymphocytes recognizing a single mismatch at HLA-DP beta 1*0901. *Blood*. 98: 1122–1126, 2001.
 - 15) Narimatsu H, Murata M, Terakura S, *et al.*: Potential role of a mismatched HLA-specific CTL clone developed pre-transplant in graft rejection following cord blood transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant*. 14: 397–402, 2008.
 - 16) Hanajiri R, Murata M, Sugimoto K, *et al.*: Integration of humoral and cellular HLA-specific immune responses in cord blood allograft rejection. *Bone Marrow Transplant*. 50: 1187–1194, 2015.
 - 17) Voogt PJ, Fibbe WE, Marijt WA, *et al.*: Rejection of bone-marrow graft by recipient-derived cytotoxic T lymphocytes against minor histocompatibility antigens. *Lancet*. 335: 131–134, 1990.
 - 18) Shlomchik WD, Couzens MS, Tang CB, *et al.*: Prevention of graft versus host disease by inactivation of host antigen-presenting cells. *Science*. 285: 412–415, 1999.
 - 19) Keever CA, Leong N, Cunningham I, *et al.*: HLA-B44-directed cytotoxic T cells associated with acute graft-versus-host disease following unrelated bone marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant*. 14: 137–145, 1994.
 - 20) Sugimoto K, Murata M, Terakura S, *et al.*: CTL clones isolated from an HLA-Cw-mismatched bone marrow transplant recipient with acute graft-versus-host disease. *J Immunol*. 183: 5991–5998, 2009.
 - 21) Gaschet J, Lim A, Liem L, *et al.*: Acute graft versus host disease due to T lymphocytes recognizing a single HLA-DPB1*0501 mismatch. *J Clin Invest*. 98: 100–107, 1996.
 - 22) Meyer EH, Hsu AR, Liliental J, *et al.*: A distinct evolution of the T-cell repertoire categorizes treatment refractory gastrointestinal acute graft-versus-host disease. *Blood*. 121: 4955–4962, 2013.
 - 23) Koyama D, Murata M, Hanajiri R, *et al.*: Quantitative Assessment of T Cell Clonotypes in Human Acute Graft-versus-Host Disease Tissues. *Biol Blood Marrow Transplant*. 25: 417–423, 2019.
 - 24) Kawase T, Morishima Y, Matsuo K, *et al.*: High-risk HLA allele mismatch combinations responsible for severe acute graft-versus-host disease and implication for its molecular mechanism. *Blood*. 110: 2235–2241, 2007.
 - 25) Murata M, Warren EH, Riddell SR: A human minor histocompatibility antigen resulting from differential expression due to a gene deletion. *J Exp Med*. 197: 1279–1289, 2003.
 - 26) Nishimori H, Maeda Y, Teshima T, *et al.*: Synthetic retinoid Am80 ameliorates chronic graft-versus-host disease by down-regulating Th1 and Th17. *Blood*. 119: 285–295, 2012.
 - 27) Gill S, Olson JA, Negrin RS: Natural killer cells in allogeneic transplantation: effect on engraftment, graft-versus-tumor, and graft-versus-host responses. *Biol Blood Marrow Transplant*. 15: 765–776, 2009.
 - 28) Ogasawara K, Benjamin J, Takaki R, *et al.*: Function of NKG2D in natural killer cell-mediated rejection of mouse bone marrow grafts. *Nat Immunol*. 6: 938–945, 2005.
 - 29) Morishima Y, Yabe T, Matsuo K, *et al.*: Effects of HLA allele and killer immunoglobulin-like receptor ligand matching on clinical outcome in leukemia patients undergoing transplantation with T-cell-replete marrow from an unrelated donor. *Biol Blood Marrow Transplant*. 13: 315–328, 2007.
 - 30) Ruggeri L, Capanni M, Urbani E, *et al.*: Effectiveness of donor natural killer cell alloreactivity in mismatched hematopoietic transplants. *Science*. 295: 2097–2100, 2002.
 - 31) Cooley S, McCullar V, Wangen R, *et al.*: KIR reconstitution is altered by T cells in the graft and correlates with clinical outcomes after unrelated donor transplantation. *Blood*. 106: 4370–4376, 2005.

Significance of immune response to mismatched histocompatibility antigen in allogeneic hematopoietic stem cell transplantation

Makoto Murata¹⁾

¹⁾Department of Hematology and Oncology, Nagoya University Graduate School of Medicine

Hematopoietic stem cell transplantation (HSCT) from HLA-mismatched donor has come to be performed more frequently than before. The risks of graft failure and graft-versus-host disease (GVHD) are higher in HLA-mismatched HSCT than HLA-matched HSCT. HLA-specific antibody, HLA-specific T lymphocytes, and activated NK cells due to a lack of inhibitory signal, but not HLA molecule itself, cause graft failure and GVHD. This text starts with a quick review of the requirement for HSCT donor, followed by the review of the effect of HLA-specific antibody, HLA-specific T lymphocytes, and activated NK cells on graft failure, acute GVHD, and chronic GVHD, The effect of minor histocompatibility antigen-specific antibody and T lymphocytes on graft failure and GVHD will be also discussed.

Key Words: hematopoietic stem cell transplantation, HLA, antibody, T lymphocyte, NK cell

HLA 以外に求められる移植関連検査について

藤原 孝記^{1,2)}

¹⁾ 帝京大学医療技術学部臨床検査学科

²⁾ 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。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。

キーワード：輸血前検査、ABO/RhD 血液型検査、不規則抗体スクリーニング、交差適合試験

1. はじめに：新カリキュラムにおける輸血・移植検査学

本年度より改正された臨床検査技師養成のための新カリキュラムでは、輸血・移植検査学に関する教育の目標として『病因・生体防御機能のひとつである免疫の仕組みを理解し、輸血、移植、遺伝子関連に関する検査の理論と実際を習得し、結果の意義及び評価について学習する。』としている。教科内容は、輸血療法・輸血検査と輸血用血液製剤、輸血検査法、母児免疫と検査、臓器・細胞移植医療と免疫反応、臓器・細胞移植関連検査、学内実習、臨地実習（病院実習）、以上の7項目に大分類されている。

2. 輸血療法・輸血検査と輸血用血液製剤

1940年代は、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。

輸血療法に関する法律や指針は、1952年に輸血に関し医師又は歯科医師が準拠すべき基準が告示されたが、1999年「血液製剤の使用指針」「輸血療法の実施に関する指針」の通知により廃止された。2003年に薬事法が改正され、安全な血液製剤の安定供給の確保等に関する法律（血液法）が公布された。2005年には「血液製剤の使用指針」改訂版「輸血療法の実施に関する指針」改訂版が通知され、その後、一部改訂が行われている（現在は、平成31年3月25日「血液製剤の使用指針」の一部改訂、令和2年3月31日「輸血療法の実施に関する指針」の一部改訂）^{1,2)}。

受付日：2022年7月15日、受理日：2022年7月15日

代表者連絡先：藤原 孝記 〒173-8605 東京都板橋加賀二丁目11番1号 帝京大学医療技術学部臨床検査学科
TEL: 03-3964-3912 E-mail: ko-fuji@med.teikyo-u.ac.jp

3. 輸血検査法

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ミングで採血する。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（A 抗原、B 抗原）と血清（血漿）中の抗 A、抗 B（表 1；ランドシュタイナーの法則が示す規則抗体）との反応によって起こる血管内溶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（血管外溶血）の回避が目的である。

1) ABO 血液型検査

赤血球膜上の A 抗原、B 抗原を調べるオモテ検査と血清（血漿）中の抗 A、抗 B を調べるウラ検査を行い、ランドシュタイナーの法則（表 1）に従ってオモテ検査、ウラ検査の結果が一致したときに血液型を確定する。一致しないときはその原因を精査する。検体取り違いによる ABO 異型輸血を防止するため、ABO 血液型の確定は必ず別のタイミングで採血した 2 検体を用いて検査し、異なる 2 人の検査者が独立して検査を行い、照合確認する。

2) RhD 血液型検査

抗 D 抗体試薬を用いて赤血球膜上の D 抗原の有無を検査する。陰性の場合、D 陰性患者として取り扱い、D 陰性確認試験を行わなくてもよい。D 陰性確認試験は、D 抗原陰性と D 抗原の変異型である weakD、partialD を

表 1 ランドシュタイナーの法則

ABO 血液型	抗原	抗体
A 型	A 抗原	抗 B
B 型	B 抗原	抗 A
O 型	無し	抗 A、抗 B
AB 型	A 抗原、B 抗原	無し

自己の赤血球に存在しない抗原に対する抗体を血清中に持つ輸血歴や妊娠歴が無くともこの法則に従う自然抗体を常に持つ

確認する方法である。weakD は D 抗原量が少ない血液型で、partialD は D 抗原の一部のエピトープが欠損している血液型である。

3) 不規則抗体スクリーニング

不規則抗体スクリーニングにおいて、間接抗グロブリン試験は、臨床的意義のある抗体を検出する上で最も信頼できる方法であり、必須である。反応増強剤としてポリエチレングリコール液（polyethylene glycol: PEG）、低イオン強度溶液（low-ionic-strength solution: LISS）を用いる。生理食塩液法、蛋白分解酵素法は、各方法で特徴的な情報が得られることから、必要に応じて実施する。不規則抗体が検出された場合、抗体特異性を同定する。

4) 交差適合試験

前述のとおり、交差適合試験を行うための検体は、輸血前検査を実施した検体とは必ず別のタイミングで採血する。患者と ABO 同型、RhD 陰性には RhD 陰性の赤血球製剤を選択する。患者が 37°C で反応する臨床的意義のある抗体を保有している場合、特異性同定検査の結果から抗体と反応する抗原を持っていない赤血球製剤を選択する。

5) 血液型と赤血球抗体（不規則抗体）

赤血球膜上の血液型抗原は、糖鎖抗原系と蛋白抗原系に大別されており、従来の血清学的解析に加え、分子生物学的な解析が用いられるようになってきている。国際輸血学会（International Society of Blood Transfusion: ISBT）の赤血球抗原に関する用語委員会で公認された抗原系は 43 血液型系列（血液型システム）、345 抗原が公認されている（表 2）³⁾。特に重要な血液型抗原は、ABO と

表 2 国際輸血学会（ISBT）赤血球抗原に関する用語委員会で公認された抗原系（血液型システム）

43 系、345 抗原（2021 年 6 月）							
系	抗原数	系	抗原数	系	抗原数	系	抗原数
ABO	4	XG	2	IN	6	VEL	1
MNS	50	SC	9	OK	3	CD59	1
PIPK	3	DO	10	RAPH	1	AUG	4
RH	56	CO	4	JMH	8	KANNO	1
LU	27	LW	3	I	1	SID	1
KEL	36	CH/RG	9	GLOB	2	CTL2	2
LE	6	H	1	GIL	1	PEL	1
FY	5	XK	1	RHAG	4	MAM	1
JK	3	GE	13	FORS	1	EMM	1
DI	23	CROM	20	JR	1	ABCC1	1
YT	5	KN	12	LAN	1		

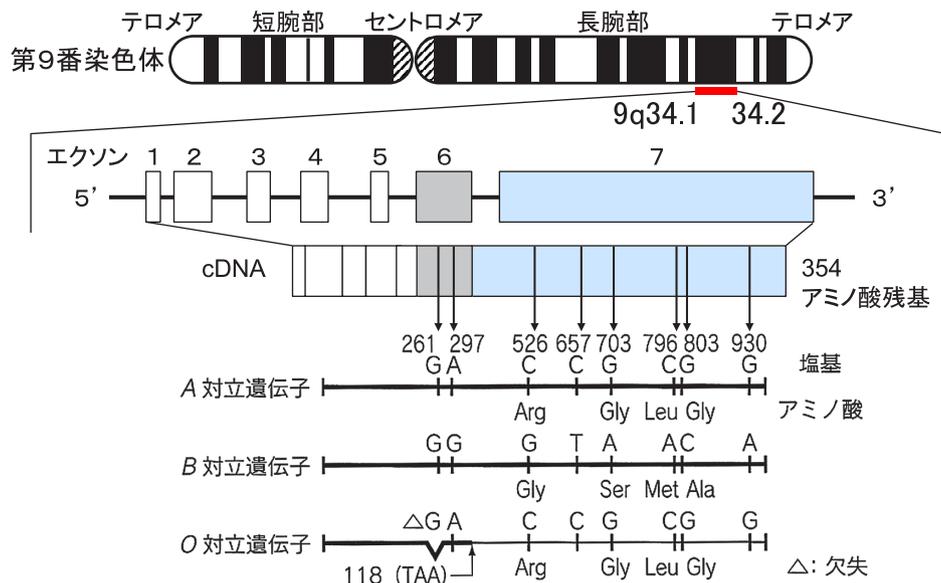
RhD 血液型抗原であるが、輸血・移植・妊娠などにより、これらの血液型で自己が保有していない抗原に対する不規則抗体を産生し、問題となる場合があり不規則抗体検査は輸血前検査として必ず実施する必要がある。

前述のとおり、ABO 血液型は赤血球膜上の A 抗原、B 抗原と血清（血漿）中の抗 A、抗 B の検査によって判定されるが、赤血球膜上の抗原が通常の抗原量に比べて少ない場合がある。これにより、抗体試薬との反応が弱い、あるいは反応しない場合がある。このような血液型を亜型 (subgroup), または変種 (variant) という (表 3)。

日本人における亜型の出現頻度は、献血者を対象とした調査で 0.021% である⁴⁾。また、日本人では B 型の亜型である B_m 型が最も多い。ABO 亜型の分類は、血清学的性状によって分類される。一方、血清学的性状では判別が困難な ABO 亜型や血液型キメラの場合、フローサイトメーターを用いた解析^{5,6)}や ABO 遺伝子解析は有用である。1990 年、山本文一郎らにより ABO 血液型を決定する ABO 遺伝子の塩基配列が明らかにされた (図 1)⁷⁾。ABO 遺伝子は 7 つのエキソンを持ち、cDNA は 354 アミノ酸残基をコードしている。A 対立遺伝子と B

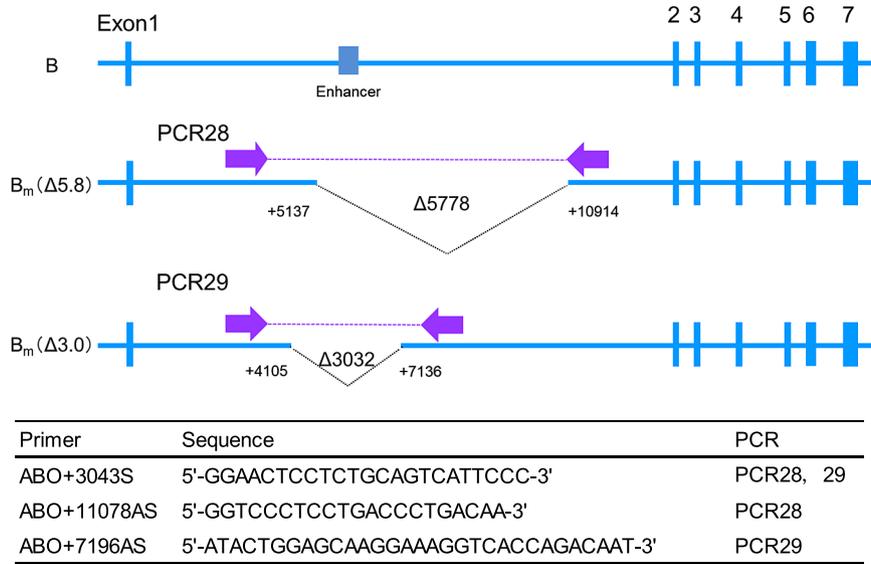
表 3 ABO 亜型

型	オモテ検査 (赤血球側)				ウラ検査 (血清側)		唾液中型物質	糖転移酵素
	抗 A	抗 B	抗 A ₁ レクチン	抗 H レクチン	A ₁ 血球	B 血球		
A ₁	4+	0	4+	+	0	4+	A, H	A
A ₂	3+	0	0	2+	0/+	4+	A, H	A / -
A ₃	+ ^{mf}	0	0	3+	0/+	4+	A, H	ときに A
A _x	0/+	0	0	4+	2+	4+	H	-
A _m	0	0	0	4+	0	4+	A, H	A
A _{cl}	0	0	0	4+	1+	4+	H	-
B	0	4+	0	4+	4+	0	B, H	B
B ₃	0	+ ^{mf}	0	4+	4+	0	B, H	ときに B
B _x	0	0/+	0	4+	4+	2+	H	-
B _m	0	0	0	4+	4+	0	B, H	B
B _{cl}	0	0	0	4+	4+	1+	H	-
A ₁ B	4+	4+	4+	4+	0	0	A, B, H	A, B
A ₁ B _m	4+	0	4+	3+	0	0	A, B, H	A, B



最新 臨床検査学講座 免疫検査学

図 1 ABO 遺伝子の構造と各対立遺伝子



Sano R *et al. Blood* 2012. Sano R *et al. Vox Sang* 2015.

図2 5.8 kb, 3.0 kb の欠失による Bm 遺伝子を検出する PCR-SSP のプライマー

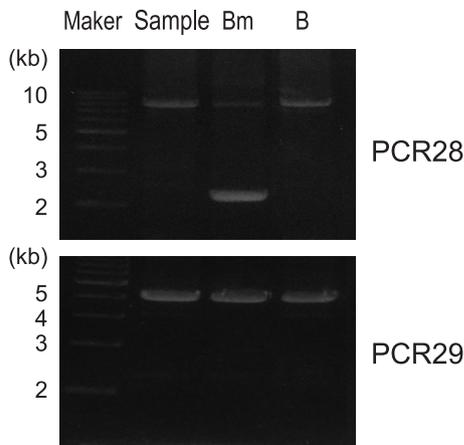


図3 PCR-SSP による Bm 遺伝子解析

血清学的に ABm 型と判定された患者の ABO 遺伝子解析 (エクソン 6, 7) では通常 AB 型となるが, A 型であった。イントロン 1 内のエンハンサー領域を含む 5.8 kb, 3.0 kb の欠失の検出では, いずれも欠失が認められず Bm 遺伝子は検出されなかった。

対立遺伝子では 7 カ所に塩基置換があり, そのうちの 526, 703, 796, 803 番目の塩基置換によってアミノ酸の変異が生じ, 産生された糖転移酵素の活性・特性に違いが生じる。また, O 対立遺伝子は A 対立遺伝子の 261 番目の 1 塩基が欠失しており, これによりフレームシフトが生じ, コドン 118 番目が終始コドンとなるため, 酵素活性が生じない。

多くの重型はエクソン 6 と 7 に変異を認め, 糖転移酵

素活性の違いによって抗原量に違いが生じるが, 日本人に多い Bm 型はエクソン 6 と 7 に変異を認めず, イントロン 1 内のエンハンサー領域を含む 5.8 kb, 3.0 kb の欠失や転写因子結合モチーフの変異により B 抗原の発現量が減少することが報告されている (図 2)⁸⁻¹⁰⁾。血清学的に ABm 型と判定された患者において A 型と B 型のキメラが報告されており, その判別には ABO 遺伝子のエクソン 6 と 7 に関する解析, イントロン 1 内のエンハンサー領域を含む 5.8 kb, 3.0 kb の欠失の検出 (図 3), および通常は Bm 型の判定には実施しないフローサイトメーターを用いた解析が有用である (図 4)¹¹⁾。

4. 母児免疫と検査

母児間の血液型不適合により, 新生児が溶血による貧血と黄疸を呈することがある。血液型不適合妊娠では, 母親が児の血液型抗原に対する IgG 抗体を産生しており, 抗体が胎盤を通過して児に移行し, 児の赤血球上の抗原と反応することにより新生児溶血性疾患が起こる。わが国では, ABO 血液型不適合による新生児溶血性疾患が約 66% で最も頻度が高く, 次に RhD が約 14% である¹²⁾。RhD 血液型不適合による新生児溶血性疾患は, 重篤で交換輸血を必要とする場合が多く, ほとんどが 2 回目以降の妊娠によるものである。RhD 陽性の児の血液が分娩時に RhD 陰性の母親に移行することによって

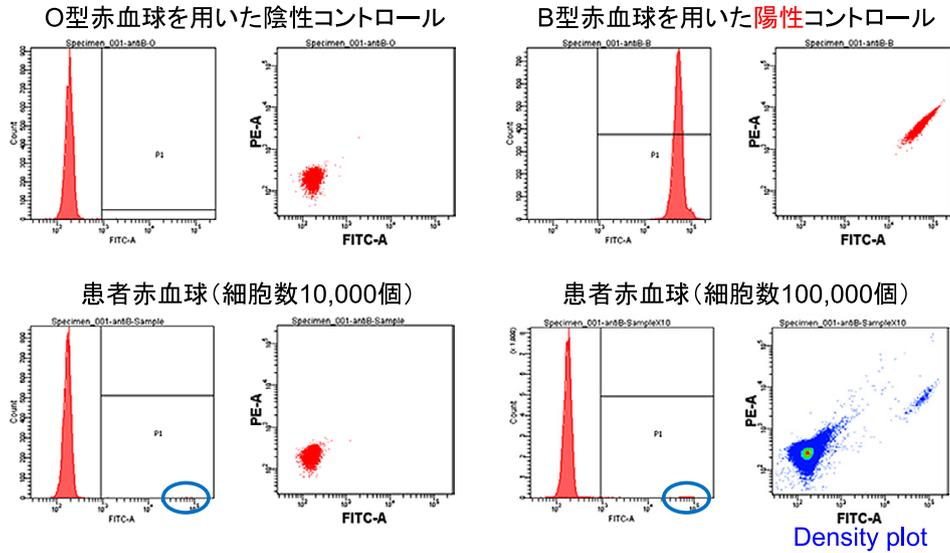


図4 フローサイトメーターを用いたキメラ解析(抗B抗体試薬との反応)

フローサイトメーターを用いて赤血球表面上のB抗原量を測定するとABm型は、B抗原量が少ないためO型と同様の反応パターンを示すことから、通常はABm型を証明するために、フローサイトメーター解析を行うことはない。A型に対して極めて少ないB型が存在するキメラの場合、フローサイトメーターを用いた解析にて証明される。

表4 血液型不適合妊娠の原因と特徴

血液型不適合	重症度	DAT	IgG サブクラス
ABO	軽症>重症	-/+	IgG1, IgG2
RhD	軽症<重症	+	IgG1, IgG3
Rh 抗原 (D 以外)	軽症~重症	+	IgG1, IgG3
その他	軽症~重症	+	IgG1 ~ IgG4

DAT: 直接抗グロブリン試験

輸血・移植検査技術教本

抗Dを産生することに起因するためである。ABO血液型不適合による新生児溶血性疾患は、RhD血液型不適合による新生児溶血性疾患に比べるとほとんどが軽度である。その理由として、ABO血液型物質が臓器や分泌液中に広く分布していることから児に移行した抗体が中和されることや胎児型赤血球は成人型赤血球と比較するとA抗原・B抗原が未発達で約1/3程度の発現量であることなどが挙げられる(表4)¹³⁾。

母児間の血液型不適合による新生児溶血性疾患が疑われる場合、原因究明の観点から、生体内で既に児の赤血球に結合しているIgG抗体を調べる検査である直接抗グロブリン試験を実施する。児の直接抗グロブリン試験が陽性であり、赤血球に結合しているIgG抗体の特異性が母親の保有するIgG抗体と同じであることを確認することによって新生児溶血性疾患の原因が解明され、交換輸血が必要な場合は適合血の選択が可能になる。

5. 臓器・細胞移植医療と免疫反応

教科内容は、(1) 移植医療と移植免疫、(2) 造血幹細胞移植、(3) 細胞移植、(4) 臓器移植、(5) その他の移植医療、(6) 拒絶反応とGvHD、(7) 免疫抑制療法と後天性免疫不全、(8) 細胞治療と再生医療、以上の8項目に中分類されている。(HLA関連検査につき割愛)

6. 臓器・細胞移植関連検査

教科内容は、(1) 移植免疫検査、(2) 組織適合性検査、HLAタイピング検査(DNAタイピング)、(3) 細胞治療・造血幹細胞移植関連検査、(4) 臓器移植関連検査、以上の4項目に中分類されている。(HLA関連検査につき割愛)

7. 学内実習

教科内容は、(1) 輸血検査の基本技術、(2) 赤血球血液型検査(ABO, RhD血液型検査)、(3) 不規則抗体検査、(4) 交差適合試験、(5) 直接抗グロブリン試験、(6) 抗体解離試験、(7) その他の輸血関連検査、(8) 単核球・リンパ球の分離・調整法、(9) HLAタイピング検査(DNAタイピング)、(10) 混合リンパ球培養試験、(11) その他の移植関連検査、(12) 検査結果の解析と評価、以上の12項目に中分類されている。(前述およびHLA関連検査につき割愛)

8. 臨地実習（病院実習）

現行7単位から12単位に変更された。そのうち、1単位は養成施設における臨地実習前の技能修得到達度評価（臨地実習に必要な技能・態度を備えていることを確認する実技試験及び指導等）を行う（医学部におけるOSCE：Objective Structured Clinical Examination）。実習時間の3分の2以上は、病院又は診療所において行う。そのうち、4単位程度は、生理学的検査に関する実習を行う。

9. おわりに

輸血・移植は、現代医学において確実な効果の期待できる必須な治療法の一つであるが、その実施にはさまざまな危険性を伴うことから、そのような危険性を最小限にして、より安全かつ効果的に行うために、輸血・移植免疫検査に携わる医療従事者は血液製剤、造血幹細胞、臓器の安全性、適合性を確認して正しく患者に届けることが必要である。

参考文献

- 1) 「血液製剤の使用指針」厚生労働省医薬・生活衛生局，平成31年3月。 <https://www.mhlw.go.jp/content/11127000/000493546.pdf>
- 2) 「輸血療法の実施に関する指針」厚生労働省医薬・生活衛生局血液対策課，平成17年9月（令和2年3月一部改正）。 <https://www.mhlw.go.jp/content/11127000/000619338.pdf>
- 3) ISBT: Red Cell Immunogenetics and Blood Group Terminology. <https://www.isbtweb.org/isbt-working-parties/rcibgt.html>
- 4) 細井英司：血液型とその検査。最新臨床検査学講座 免疫検査学（窪田哲郎，藤田清貴，細田英司，梶原道子編集），医歯薬出版，p. 276-277, 2018.
- 5) 常山初江：検査業務—血液型検査を知ろう—ABO血液型，Rh血液型，亜型試験を中心に。医学検査 54: 11-21, 2005.
- 6) 加藤栄史：ABO亜型検査におけるフローサイトメトリー法の有用性。Cytometry Research 27: 25-29, 2017.
- 7) Yamamoto F, Clausen H, White T, et al.: Molecular genetic basis of the histo-blood group ABO system. *Nature* 345: 229-233, 1990.
- 8) Sano R, Nakajima T, Takahashi K, et al.: Expression of ABO blood-group genes is dependent upon an erythroid cell-specific regulatory element that is deleted in persons with the Bm phenotype. *Blood* 119: 5301-5310, 2012.
- 9) Sano R, Kuboya E, Nakajima T, et al.: A 3.0-kb deletion including an erythroid cell-specific regulatory element in intron 1 of the ABO blood group gene in an individual the Bm phenotype. *Vox Sang* 108: 310-313, 2015.
- 10) Nakajima T, Sano R, Takahashi Y, et al.: Mutation of the GATA site in the erythroid cell-specific regulatory element of the ABO gene in a Bm subgroup individual. *Transfusion* 53: 2914-2927, 2013.
- 11) 前島理恵子，藤原孝記，大曾根和子，他：Bm型およびABm型におけるABO遺伝子解析の意義。医学検査 70(1): 1-8, 2021.
- 12) 梶原道子：血液型とその検査。最新臨床検査学講座 免疫検査学（窪田哲郎，藤田清貴，細田英司，梶原道子編集），医歯薬出版，p. 340, 2018.
- 13) 安田広康，大戸 齊：母児間血液型不適合による胎児・新生児溶血性疾患。輸血・移植検査技術教本（一般社団法人日本臨床衛生検査技師会 監修），丸善出版，p. 141, 2018.

Blood tests for transplant and blood transfusion; Excluding HLA testing

Koki Fujiwara^{1,2)}

¹⁾Department of Clinical Laboratory Science, Teikyo University Faculty of Medical Technology

²⁾Department of Transfusion Medicine and Cell-processing, Teikyo University School of Medicine

The most common type of transplantation is a blood transfusion. The American Society for Histocompatibility and Immunogenetics (ASHI) accredited laboratories are required to perform blood tests for transplant and blood transfusion such as DNA typing, flow cytometry technology, HLA typing, and ABO/RhD typing in accordance with the standards of ASHI. Recent medical technologists perform a wide range of new clinical laboratory tests and operate new laboratory equipment in immunological and DNA analysis for transplant and blood transfusion. Therefore, advanced training is required to become a medical technologist, and the curriculum of the school to become a medical technologist was revised this year. This short review presents an overview of the current basic blood tests for transplant and blood transfusion under the new curriculum classification.

Key Words: pre-transfusion testing, ABO/RhD typing, irregular antibody screening, crossmatching

第5回 関東HLA研究会記録

会 期 : 2022年6月4日(土曜日)

開催方法 : Zoom Webinar で実施

世 話 人 : 杉本 達哉

東海大学医学部付属病院 臨床検査技術科 輸血室

HLA 関連基調講演-1

組織適合性検査を知ろう～HLA タイピング、抗HLA抗体検査、クロスマッチの基礎～

吉田 雅弥（熊本赤十字病院検査部）

組織適合性検査は移植医療、人類遺伝学、疾患感受性など多くの領域で実施されている。臓器移植においては、移植後の抗HLA抗体検査が保険収載されて以降、組織適合性検査を実施する施設が増加しているが、組織適合性検査は検査者のスキルと専門的な知識が必要となる。HLA タイピングはDNAを利用した検査が主流となり、手技の習得と併せて検査環境の整備が正しい結果を出すために重要である。抗HLA抗体検査は結果の解釈がポイントとなり、ドナー特異的抗体(Donor Specific Antibody; DSA)の有無は移植成績に影響するため、慎重な判断が求められる。クロスマッチは顕微鏡以外に高額機器を必

要としないリンパ球細胞障害試験(Lymphocyte cytotoxicity test; LCT)やフローサイトクロスマッチ(Flow Cytometry Crossmatch; FCXM)などがある。LCTは補体結合性抗体を検出することが可能であるが、検出感度に劣り、IgM抗体の影響を受ける。また、FCXMは検出感度に優れるが、非特異反応による偽陽性やリツキサンなど薬剤の影響を受ける。検査者はHLAタイピング、抗HLA抗体検査、クロスマッチの特徴を理解し、総合的に判断する能力が求められる。今回、組織適合性検査の基礎を中心に講演するとともに、腎移植施設である当院で経験した症例も紹介する。

HLA 関連基調講演-2

HLAの概要

高橋 大輔（日本赤十字社血液事業本部中央血液研究所）

HLAはヒトゲノムの中で最も多型に富み、免疫応答を制御する重要な要素の一つである。HLAタイピング技術は蛍光ビーズ法の登場により飛躍的に進歩し、さらにNGS法の普及により新規アレルも指数関数的に増加した。新規アレルの増大は、ambiguityの増加や異なるHLAタイピング法の間で生じる報告結果の違いを生じさせ、結果を受け取る臨床医を混乱させている。また、HLA抗体検査においても、蛍光ビーズ試薬の普及により、簡便かつ高精度な検査を可能となった。特に、シングル試薬は、これまで不明瞭であった抗体特異性を高感度に同定することを可能とし、輸血や移植医療に有益な情報をもたらした。しかしながら、蛍光ビーズ試薬には自然抗体の影響や蛍光強度の考え方など、今なおいくつかの

課題が存在しているのが現状である。このように、HLA関連検査は大きく進歩しているものの、正しい検査を行い、検査結果を臨床現場に適切に伝えるためには、頻度情報やハプロタイプ、適切な表記法といったHLAの基礎知識だけでなく検査法の特性的理解や外部および内部精度管理などを行うことが求められる。また、近年ではHLA抗体判定における対立遺伝子レベルのタイピングの有用性やエピトープレベルでの解析やHLA発現レベルの違いといった従来とは異なる適合性評価のアプローチも広がりつつある。

本講演では、HLAの基礎から検査に必要な知識に加え、エピトープマッチングや抗体の性状を測定する意義について概説する。

ワークショップ-1

HLA 関連検査精度管理の実際

小山 暁史 (東海大学医学部附属八王子病院 臨床検査技術科)

HLA 関連検査とは抗HLA抗体検査やHLAタイピング検査など多岐にわたる。検査の結果は輸血細胞治療や移植医療など臨床上重要な指標となる。HLA抗体検査は複数の会社から試薬が販売されており抽出HLA抗原や精製HLA抗原をマイクロビーズに固定し、Luminexやフローサイトにより測定する方法が一般的である。しかし試薬や方法によりカットオフ値や判定基準が異なり、用いる試薬により結果が異なることがある。HLAタイピング検査は血清学的手法からDNAタイピング(遺伝子検査)へ移行し判別できるアレルが飛躍的に増加した。HLAタイピング検査では目的

に合った正確な結果を臨床側に報告しなければならないが、そのためには使用する方法の特徴や限界を理解することが重要となる。2018年に施行された『医療法等の一部を改正する法律』により遺伝子関連検査には責任者の配置や内部精度管理(義務)や外部精度管理(努力義務)など適切な精度管理を求められている。しかしHLA関連検査の特殊性や実施施設の少なさから、精度管理項目や方法に関する情報は少ないため苦慮するところである。本講演では東海大学医学部附属病院の事例や構想を紹介しながら、精度管理の実際について解説を行う。

ワークショップ-2

HLA 関連検査精度管理の課題

黒田 ゆかり (日本赤十字社九州ブロック血液センター)

平成30年12月1日施行の改正医療法では、検体検査を実施する場合における精度の確保のために設けるべき基準が明確化され、内部・外部精度管理が重要視されている。また、日本組織適合性学会が年に1回開催するQCワークショップは昨年で第25回と長い歴史があり、その位置付けは認定資格取得から外部精度管理へと変化し重要なプログラムとなっている。

HLA関連検査は、生化学検査等とは異なり検査工程の多くが手技によるものであるため個人差や施設間差が出やすく、精度管理の意義は大きい。QCワークショップでは、解析担当者が検査結果だけでなく各施設から提出された測定データを詳細に解析し技術的な側面についても解析

報告しており、参加施設は参加する(Do)だけではなく評価(Check)からどのような改善(Action)を行っているかが重要である。DNAタイピングで主流のSSOにおいては、誤判定に繋がる要因となるコンタミネーションや反応不良などのデータが毎年見られ、改善(Action)方法を見いだせない施設があることを示唆していると考えられる。毎年、誤判定施設はゼロにならないが、誤判定は移植医療において重大な問題である。正確な結果の報告には、方法原理、試薬の特性、HLAに関する知識を持ちながら安定した技術を必要とするが、QCワークショップから見える現状と課題について報告する。

教育セミナー：臨床とHLA-1

臓器移植とHLA

湯沢 賢治（国立病院機構水戸医療センター 臓器移植外科）

1964年に日系アメリカ人 Paul Terasaki が考案した「テラサキプレート」により確立したリンパ球細胞傷害試験 LCT (lymphocyte cytotoxicity test) により HLA の同定が可能となった。HLA の一致が臓器移植成績を良くすることが明らかになり、成績向上のために正確な HLA 検査と HLA を合わせての臓器移植が行われるようになった。1980年代になり、有効な免疫抑制薬が開発され、HLA が一致しなくとも移植が可能となり、本来 HLA が一致しない夫婦間でも生体臓器移植が行われるようになり、臓器移植における HLA の意義が低下した様にも思えた。

しかし、近年、抗 HLA 抗体の高精度・高感度の測定が可能となり、臓器移植後の抗 HLA 抗体が移植臓器の短期、長期生着に関わっていることが明らかになった。

そして、抗 HLA 抗体の除去、産生抑制により移植臓器の長期成績が改善されることが報告された。日本移植学会では「臓器移植抗体陽性診療ガイドライン 2018」を刊行し、これらの知見の普及に努めた。この結果、2018年4月から、抗 HLA 抗体（スクリーニング検査）および抗 HLA 抗体（抗体特異性同定検査）の測定が臓器移植後について保険収載になり、2020年4月からは移植前についても抗 HLA 抗体検査が保険収載された。臓器移植成績の向上のためには、正確な HLA 検査、抗 HLA 抗体検査が必要で、これらの進歩について詳説する。

臓器移植において HLA 検査に始まる組織適合性検査はきわめて重要である。

教育セミナー：臨床とHLA-2

造血幹細胞移植とHLA

鬼塚 真仁（東海大学医学部血液腫瘍内科）

同種造血幹細胞移植は移植されたドナーからレシピエントへの同種免疫反応が発生する点で臓器移植と大きく異なる。ドナーからの同種免疫反応は GVHD (graft-versus-host disease) として移植の成否を左右する重大な合併症と関連する一方で、自家造血幹細胞移植と比較して現病の再発率が低いことから GVL (graft-versus-leukemia) 効果にもなり得る。GVHD と GVL 効果、このバランスをいかに保つかが造血幹細胞移植医療の重要なテーマである。さらに、HLA タイピングの進歩によりこれまでの-A, -B, -C, -DR に加えて、-DQ や-DP 座の適合度も GVHD 発症と関連することが明らかとなりつつある。GVHD を完全に避けるためには HLA の一

致度を高めるべきだが、一方で GVL 効果も低下してしまう。さらに実臨床では、ドナー選定に難渋する症例は多く、よりベストな HLA 条件のドナーに選定しなおす余裕のない症例がほとんどである。移植を行うべきタイミングでベストなドナーが得られない患者の割合が高い現状において、詳細な HLA 情報は GVHD のリスクを正確に見積もる上で極めて重要な情報であり、GVL 効果を損なわない必要十分な移植前処置や GVHD 予防法を選択するのに不可欠といえる。詳細な HLA 情報をもとにどのように同種造血幹細胞移植が組み立てられるかを、エビデンスに基づいて示す。

一般演題-1

An Association Study of HLA with the Kinetics of SARS-CoV-2 Spike Specific IgG Antibody Responses to BNT162b2 mRNA Vaccine

Seik-Soon Khor¹, Yosuke Omae¹, Junko S. Takeuchi², Ami Fukunaga³, Shohei Yamamoto³, Akihito Tanaka⁴, Kouki Matsuda⁵, Moto Kimura², Kenji Maeda⁵, Gohzoh Ueda⁶, Tetsuya Mizoue³, Mugen Ujiie⁷, Hiroaki Mitsuya⁵, Norio Ohmagari⁷, Wataru Sugiura⁸, and Katsushi Tokunaga¹ (¹Genome Medical Science Project, NCGM, ²Department of Academic-Industrial Partnerships Promotion, Center for Clinical Sciences, NCGM, ³Department of Epidemiology and Prevention, Center for Clinical Sciences, NCGM, ⁴Department of Laboratory Testing, Center Hospital of the NCGM, ⁵Department of Refractory Viral Infection, Research Institute, NCGM, ⁶Division of Core Diagnostics, Abbott Japan LLC., ⁷Disease Control and Prevention Center, NCGM, ⁸Center for Clinical Sciences, NCGM)

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 (Ig)G, 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.

一般演題-2

腎移植患者後 SARS-CoV2 感染患者に対する抗体価の探索

海上 耕平^{1,3}, 大木 里花子^{2,3}, 古澤 美由紀³, 尾本 和也^{2,3}, 石田 英樹¹

(¹東京女子医科大学病院移植管理科, ²東京女子医科大学泌尿器科, ³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。特に移植患者は免疫抑制下のため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行われているが、抗体獲得性低下が判明してきている。一方で、移植患者が感染した場合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の感染患者 18 名において、網羅的かつ経時的に SARS-CoV-2 抗体価の測定 (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ので報告する。

一般演題-3

検体の前処理が LABScreen Single Antigen 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)

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。発表者らは昨年、抗体スクリーニング検査試薬 LABScreen Mixed において前処理が測定結果に与える影響を評価した。一方、抗体同定検査試薬 LABScreen Single Antigen は LABScreen Mixed と同様の原理であるが、前処理が与える影響は確認されていない。今回は LABScreen Mixed で評価済の検体の一部を用い、検証を行った。

検体は匿名化した血清 14 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 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。

未処理でメーカーの再検査基準に該当した検体は、全ての前処理によって NC ビーズ値が低下した。未処理で NC ビーズ値が 500 以上の場合、FBS・3 種混合処理で値が低下しない検体があった。陽性抗体ビーズの nMFI 値が高い場合、前処理の種類が nMFI 値及び判定に与える影響は少ないと考えられたが、nMFI 値が低い場合、前処理により蛍光値の低下率に差が見られ、抗 HLA 抗体パターンが変化する可能性が示された。

一般演題-4

HLA 抗体の臨床的意義について解釈に苦慮した 1 症例

今泉 満明¹, 安藤 理絵¹, 小山 暁史², 杉本 達哉¹, 豊崎 誠子¹(¹東海大学医学部附属病院輸血室, ²東海大学医学部附属八王子病院臨床検査技術科)

【はじめに】臓器及び造血幹細胞移植において、HLA 適合性や抗体特異性により治療選択やドナー選定がなされることから、これら検査の正確な判定とその解釈は重要である。今回、患者背景と検査結果から臨床的意義についての解釈に苦慮した症例を経験したので報告する。

【症例】患者は CKD のため妻をドナーとした先行的腎移植を希望し術前検査を実施した。結果は LCT(-), FCXM(-), HLA Typing と HLA 抗体検査の結果から preformed DSA [A*31:01 nMFI 10,433] の存在が示唆された。患者背景を調査したが同種免疫感作となる輸血や移植などのイベントはなかった。ドナーに出産歴があったため検体の取り違えを考慮し再検査を実施したが初回と同

様の結果であった。

【考察】preformed DSA と考えられるが、nMFI 10000 程度の HLA 抗体にも関わらず LCT や FCXM で陰性であること、特異性が狭いこと、免疫感作歴のない健常人に検出された HLA 抗体特異性の報告と一致することからも自然抗体の可能性も考えられた。またマイクロビーズ上の変性抗原による反応である可能性も考慮する必要がある。

【まとめ】今回、患者背景と術前検査の結果からその解釈に苦慮する症例を経験した。HLA 自然抗体については臨床的意義が低いとされているが、データの蓄積がないことから慎重に判断すべきである。また臨床検査サイドから臨床医への情報提供も重要である。

一般演題-5

腎移植前 DSA 陽性症例に併存する non-DSA のエプレット解析の 1 例

尾本 和也^{1,2}, 海上 耕平³, 神澤 太一², 古澤 美由紀¹, 田邊 一成², 高木 敏男², 石田 英樹^{2,3}
 (1医療法人社団ときわ会 余丁町クリニック, 2東京女子医科大学泌尿器科,
 3東京女子医科大学移植管理科)

【背景・目的】 DSA と同時に検出される Non-DSA (nDSA) の臨床的意義は不明な点が多い。今回その意義を明らかにできないか移植前 DSA ならびに nDSA を有する一症例に対してエプレット解析を行った。

【症例】 症例は 50 歳男性、ドナーは 46 歳妹。感作歴なく、CDC、FCXM 陰性で DR53 のみが DSA として検出 (nMFI: 1354)、その他、nDSA として: DQ7 (nMFI 5927), DQ2 (nMFI 3090), DQ4 (nMFI 2288) が検出されていた。DSA あるも nMFI が高値でないことからリツキシマブと DFPP による脱感作療法を行って移植手術を行った。

【経過】 術後 7 か月で AAMR を認め、同時期 dnDSA (DQ9, DR9) の出現を認めた。DSG による加療を

4 コース施行したが、術後 2 年において nMFI 20000 以上の既存 DSA、dnDSA、nDSA を認めてしまっている。nDSA (DQ8, 7, 4, 2) のエプレット解析を行ったところ 84QL といったエプレットがミスマッチエプレットであり、nDSA と思われた抗体は DSA として扱うべき抗体であった可能性が高い。

【結語】 症例を重ねる必要があるが、既存 DSA に併存する nDSA はエプレット解析を行い、認識するエプレットが存在する場合は DSA として判断し、術前脱感作を行うべきである。本症例の場合は脱感作に IVIG を併用すべきであったかもしれない。

一般演題-6

6. ABO 血液型不適合腎移植後に抗体関連型拒絶反応を呈した 1 例

小林 悠梨¹, 石塚 敏¹, 笹野 まゆ¹, 安尾 美年子¹, 三浦 ひとみ¹, 海上 耕平², 石田 英樹²
 (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)

腎移植は、腎代替療法として広く普及し免疫学的ハイリスク症例も安全に施行されるようになってきた。しかし、稀に抗体関連型拒絶反応 acute ABMR により移植腎摘出せざるを得ない症例を経験する。本研究では、抗血液型 IgG 抗体を中心に flow cytometry 法による Total-IgG と 4 種類のサブクラス (IgG1、IgG2、IgG3、IgG4) およびヒト補体 C1q に反応する IgG (Total C1q(IgG)) を検出し acute ABMR を引き起こした原因について検討を行ったので報告する。症例は、51 歳女性で母をドナーとした ABO 血液型不適合腎移植 (A+→0+) である。HLA 抗原は、1

haplo identical 以上で抗 HLA 抗体は術前陰性であった。術前 Rituximab と 4 回 DFPP を施行し、抗血液型抗体は術直前 IAT 法で抗 A-IgG×32 であった。術後 acute ABMR を引き起こし Eculizumab と IVIG を投与、腎機能の改善が見られず移植腎摘出せざるを得なかった症例である。抗血液型 IgG 抗体の経過推移をみると 0POD に比べ 9POD では MFI-ratio がすべてのパラメーターにおいて低下していた。そして、Total IgG が再度上昇した 11POD 付近では、特に IgG4 の上昇と Total C1q(IgG) の急激な上昇を認め 14POD において移植腎摘出となった。

第5回 東海北陸 HLA 研究会

日 時 : 2022年8月7日(日) 13時00分～

会 場 : ZoomによるWeb開催

当番世話人 : 高見 昭良(愛知医科大学医学部 内科学講座血液内科)

研究会事務局 : 愛知医科大学医学部 内科学講座血液内科

一般演題 1

O-1 HLA クラス II の発現低下は同種造血幹細胞移植後の再発と関連し抗原特異的 T 細胞による認識能を変化させる

安達慶高 1、堺寿保 1、寺倉精太郎 1、椎名隆 2、鈴木進悟 2、浜名洋 3、岸裕幸 3、笹月健彦 4、荒瀬尚 5,6,7、葉名尻良 1、後藤辰徳 8、西田徹也 1、村田誠 1、清井仁 1

名古屋大学大学院医学系研究科 血液・腫瘍内科学 1、東海大学医学部医学科 基礎医学系分子生命科学 2、富山大学学術研究部医学系 免疫学 3、九州大学 高等研究院 4、大阪大学 微生物病研究所 免疫化学分野 5、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 6、大阪大学感染症総合教育研究拠点 7、日本赤十字社愛知医療センター名古屋第一病院 血液内科 8

[背景]白血球細胞におけるドナー・患者不一致 HLA アレルの遺伝子低下や欠失は、同種造血幹細胞移植(all-HSCT)後の再発の主要な原因である。HLA クラス I では遺伝子欠失が起こるのに対して、クラス II では発現低下が報告されている。我々は、HLA クラス II によってエピトープに対する T 細胞の認識能が異なると仮説を立て、研究を行った。

[方法] in vitro で抗原特異的 T 細胞受容体導入 CTL (TCR-T) と HLA 発現が低下した K562 を用いて、ペプチド/HLA 複合体エピトープに対する TCR-T の認識能を調べた。さらに allo-HSCT 後再発した AML 又は MDS 患者から得られた 9 検体の DNA と RNA を用いて NGS 解析を行い、HLA の変異と発現を調べた。

[結果] NY-ESO-1 特異的 TCR-T の細胞傷害活性は、HLA-A:0201 発現量の低い K562 に対しても保たれる一方で、HLA-DPB1:0501 発現が著明に低い K562 に対して Su3-2/Su3-3 特異的 TCR-T のサイトカイン産生は低下していた。臨床検体では 6pUPD 疑いの 1 例と HLA クラス II アレルの著明な発現低下を複数の症例で認めた。

[結論]白血球細胞の免疫回避を達成するために、HLA クラス I の発現低下は、ほぼ完全に発現を失う必要があるが、HLA クラス II の発現低下は T 細胞の認識に影響を与えることが示唆された。

一般演題 1

O-2 GVHD 予防として減量した alemtuzumab を用いた HLA 不適合移植の 2 例

新家裕朗、塚本裕貴、松本玲奈、松田安史、森田美穂子、細野奈穂子、根来英樹、山内高弘

福井大学医学部附属病院 血液・腫瘍内科

近年血縁者間 HLA 半合致移植(ハプロ移植)が増加している。GVHD 予防として 2020 年 12 月に抗 CD52 抗体の alemtuzumab(ALE)が保険収載された。強力なリンパ球抑制効果を得られるが、感染症の増加が懸念されるため、当院では ALE を減量して使用している。

症例 1 は 23 歳女性、急性骨髄性白血病 (AML) 第 2 寛解期。併存症に副腎皮質機能低下症、尿崩症があり、父から強度減弱前処置でハプロ移植を行った。GVHD 予防は Cyclosporin(CsA)+minidose Methotrexate に加えて day-5、-4、-3 に ALE を 0.16 mg/kg 投与した。day11 で好中球生着し、day37 で自宅退院、GVHD は認めず day109 に CsA を終了したが、day193 で再発を認めた。

症例 2 は 63 歳女性、AML 第一寛解期。化学療法後の遷延する汎血球減少と低心機能を合併し、息子から症例 1 と同様に ALE を用いたハプロ移植を行った。day16 で好中球生着したが、菌血症、肝類洞閉塞症候群、生着症候群、真菌性肺炎を合併し day83 で自宅退院となった。軽度の皮膚急性 GVHD を認めたが改善し、day263 に CsA を終了し 1 年以上無病生存している。

ALE は併存症のある症例でもハプロ移植が可能だが、感染症と GVL の減弱による再発が増加する可能性があり、至適投与量についてさらなる検討が必要である。

一般演題 1

O-3 HLA-DQ 抗原 α 鎖に対する抗体を有した生体腎移植レシピエントの 1 例

石山顕信、西川晃平、大植裕之、出口佳穂、宮地志穂里、渡邊麻里、梶原進也、東真一郎、佐々木豪、加藤学、舛井覚、井上貴博

三重大学 腎泌尿器外科

【緒言】DQ 抗原に対する抗体は β 鎖に対するものが良く知られているが、 α 鎖に対する抗体も抗体関連型拒絶反応を惹起することが知られている。今回、術前に DQ 抗原 α 鎖に対する抗体を認めた症例を経験したので報告する。

【症例】71 歳女性。糖尿病性腎症による腎不全に対し、夫をドナーとする血液型適合生体腎移植目的に紹介受診。ドナーとの間に妊娠歴が 3 回あった。ドナーとのフローサイトメトリッククロスマッチ (FCXM) が T 細胞 B 細胞ともに陽性であったため、LABScreen® Single Antigen を施行したところ、ドナーのアレルである B*46:01(631)、DRB1*08:03(1215) に対する抗体を認めた (カッコ内の数字は normalized mean fluorescence intensity:nMFI を示す)。しかし、同時に DQA1*04;01、05:01、05:03、06:01 に対する抗体も nMFI:2500-3000 程度の強度で認めていた。感作歴は妊娠歴のみであり、これらの抗体がドナー特異的である可能性も否定ができなかったため、DQA1 の typing を施行した。その結果、これらの抗体はドナー特異抗体ではないことが判明した。以上より、本症例は FCXM 陽性ではあるものの、リスクはそれほど高くないと判断し、脱感作に血漿交換を 3 回施行、リツキシマブ、ガンマグロブリン 1g/kg を投与し腎移植を行った。移植 13 か月経過した現在も拒絶反応は認めず経過は良好である。

【結語】DQ 抗原 α 鎖に対する抗体を有する症例には DQA1 の typing も考慮に入れる必要があると考えられた。

一般演題 1

O-4 RS ウイルス感染症を契機に移植肺の急性拒絶反応を起こした症例

若林浩也、根岸修人、小原史也、茂木健太、澤ひとみ、宮尾康太郎、稲垣裕一郎、澤正史

安城更生病院 血液・腫瘍内科

背景:同種造血幹細胞移植後の閉塞性細気管支炎(BO)は晩期合併症の一つであり,肺移植が治療選択肢となる. BO に対する肺移植後 4 年経過したのち急性拒絶反応を起こした症例を経験したため報告する.

症例:35 歳男性. XX-12 年 9 月, フィラデルフィア染色体陰性急性リンパ性白血病と診断. XX-11 年 1 月, 第一寛解期にて非血縁者間骨髄移植を施行した. XX-11 年 10 月, BO+感染性肺炎にて入院し,一時人工呼吸器管理を要した. XX-10 年 3 月, BO に対して在宅 NPPV を導入し, XX-7 年 10 月, 肺移植につき岡山大学病院に紹介. XX-4 年 3 月に脳死肺移植を施行された. その後, XX 年まで緊急入院なく外来通院. XX 年 9 月, 発熱・呼吸困難感にて外来受診. 敗血症と判断し治療を開始したが呼吸不全が急激に増悪し挿管・人工呼吸器管理となった. 入院第 6 病日にスクリーニング PCR 検査にて RS ウイルス陽性が判明, 岡山大学病院にコンサルトしウイルス感染症契機に急性拒絶反応と判断し mPSL パルスを施行した. しかし呼吸状態の改善は得られず入院第 11 病日に逝去した.

考察:固形臓器/造血幹細胞の移植施設であっても普段扱わない移植臓器の急性拒絶反応や合併症に関しての経験は少なく,移植臓器合併症についての診断や治療は移植施設との連携が不可欠と考えられる. また臓器移植後・免疫抑制患者においてはウイルス感染症においても重症化するリスクがあり,慎重なフォローが必要と考えられる.

一般演題 1

O-5 がん細胞における HLA 遺伝子全領域の解析の意義

森島聡子 1、椎名隆 2

琉球大学大学院医学研究科 内分泌代謝・血液・膠原病内科学講座（第二内科）1、東海大学医学部医学科 基礎医学系 分子生命科学 2

様々ながんで HLA の欠失や発現低下が認められ、免疫回避に関与すると考えられているが、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。HLA タイピングは従来多型に富む一部のエキソンの塩基配列を用いて行われており、がん細胞における HLA 遺伝子全領域の解析を実施した報告はこれまで無かった。我々は、最も難治性の血液がんの一つである成人 T 細胞白血病リンパ腫(ATL)において、腫瘍細胞に生じる 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。

急性型 ATL 20 例と慢性型 ATL5 例の末梢血より ATL 細胞と非 ATL 細胞に分離し、各分画から DNA を抽出して HLA-A, -B, -C, -DRB1, -DQB1, -DPB1 遺伝子全領域の塩基配列を SS-SBT 法(Tissue Antigens. 2012)で決定した。

慢性型では遺伝子異常は検出されなかったが、急性型 ATL の 9 例で従来の HLA タイピングで法では検出されないエキソン 4 やイントロン部位も含めた体細胞変異や LOH を認めたことから、アグレッシブなタイプで HLA 遺伝子異常が高頻度に生じている可能性が示唆された (Leukemia. 2021)。

がん細胞に生じる HLA 遺伝子異常を正確に検出するためには long-range 法を用いた遺伝子全領域の解析が重要と考えられる。

一般演題 1

O-6 ドナー特異的抗 HLA 抗体に対して抗体除去療法後に PT-Cy ハプロ移植を行った重症型 β サラセミア

佐治木大知、成田敦、山下大紀、津村悠介、前村遼、今屋雅之、山森彩子、若松学、成田幸太郎、片岡伸介、谷口理恵子、村松秀城、西尾信博、高橋義行

名古屋大学大学院医学系研究科小児科学

【症例】両親がベトナム国籍の 2 歳男児。輸血依存性の重症型 β サラセミアに対して、父からのハプロ移植を計画していたが、高力価のドナー特異的抗 HLA 抗体(anti-DSAs)を有することが判明した。そこで移植前にフルダラビン、デキサメタゾン、ボルテゾミブからなる抗体除去療法を 2 コース施行し、anti-DSAs が低力価となったことを確認した。前処置はブスルフェクス、フルダラビン、サイモグロブリン(4.5 mg/kg)で行い、 $10.1 \times 10^6/\text{kg}$ の CD34 陽性末梢血幹細胞を輸注した。GVHD 予防は PT-Cy (50 mg/kg、day3, 4)、タクロリムス(day5~)、ミコフェノール酸モフェチル(day5~60)とした。Day14 に生着し、骨髓のキメリズムは生着後から一貫して完全ドナー型であった。サイトメガロウイルス抗原血症があったが、抗ウイルス薬の投与で陰性化した。現在は移植後 11 か月だが、合併症なく経過している。【考察・結語】サラセミアに対する同種造血細胞移植では、頻回の輸血に起因する anti-DSAs に伴う拒絶が問題となる。今回、高力価の anti-DSAs を有する重症型 β サラセミアの男児に対して、抗体除去療法で anti-DSAs の力価を下げた後、PT-Cy ハプロ移植を行うことで拒絶されることなく良好な経過を得た。本方法はサラセミアに対する有望な治療選択肢となり得る。

一般演題 2

O-7 Post CY 法を用いた血縁間 HLA 半合致同種造血幹細胞移植における HLA 不一致内容の与える影響

河村優磨、藤井智基、沼田将弥、飯田しおり、伊藤真、後藤実世、福島庸晃、河野彰夫、尾関和貴

JA 愛知厚生連 江南厚生病院 血液・腫瘍内科

【緒言】Post CY 法による HLA 半合致同種移植が実用化され新たなドナー選択肢が増えた一方、同移植法での HLA の不一致度やその詳細が移植経過に与える影響については依然不明である。【方法】江南厚生病院で 2014 年 1 月から 2022 年 4 月までに Post CY 法を用いて行った HLA 半合致血縁間同種移植症例における全生存期間(OS)、無イベント生存期間(EFS)、好中球・血小板生着、急性・慢性 GVHD の発症について、HLA 抗原・アレル一致数、KIR リガンド不一致の有無で層別化し後方視的に検討した。【結果】該当した同種移植は 16 例で、OS、EFS は慢性 GVHD 発症例で有意に良好(OS 中央値: 505days vs. 未到達 $p=0.00972$ 、EFS 中央値: 185days vs. 未到達 $p=0.0251$) であり他因子で差はなかった。好中球生着は HLA 抗原 HVG 方向 5/8 以上一致例が有意に早期(中央値: 17days vs. 20.5days $p=0.0133$)で、血小板生着は HLA 抗原 HVG 方向 6/8 以上一致例でより早期(中央値: 38days vs. 47days $p=0.0441$)であった。急性および慢性 GVHD については HLA 一致度での差を認めなかった。【結論】生存に与える影響は不明ながら、選択の余地があれば HLA 抗原にホモ接合体を持つドナーが生着に有利である可能性が示唆された。

一般演題 2

0-8 非定型慢性骨髄性白血病の骨髄移植後再発に対してアザシチジン・ドナーリンパ球輸注が有効であった 1 例

武田健一郎、久保篤史、田原玄寛、内藤知希、石際康平、土門洋祐、一木朝絵、後藤辰徳、森下喬允、小澤幸泰、西田徹也

日本赤十字社愛知医療センター名古屋第一病院

移植後再発は造血幹細胞移植後死亡の主要因の一つだが確立した治療方針はない。ドナーの抗腫瘍免疫を強化するドナーリンパ球輸注 (DLI) は治療法の一つだが、一部疾患を除いて単独での効果は限定的である。そのため抗がん剤との併用療法が開発されている。当科では希少な骨髄系腫瘍である非定型慢性骨髄性白血病の移植後再発に対し抗がん剤であるアザシチジンを併用した DLI を実施し良好な反応を得た症例を経験した。61 歳男性。白血球増多から非定型慢性骨髄性白血病の診断となり、前処置 : Fludarabine (180mg/m²) + Busulfan (8mg/m²) + TBI 2Gy、GvHD 予防 : Tacrolimus + 短期的 Methotrexate として HLA 一致非血縁ドナーより末梢血幹細胞移植を実施した。速やかに生着が得られ、移植片宿主病 (GVHD) もなく経過した。順調な経過であったが移植後 100 日の骨髄検査で再発を認めた。移植後早期であり強力な化学療法や再移植は検討しがたいと考え、Tacrolimus 漸減を継続し Aza 併用 DLI を行う方針とした。移植後 142 日目より Aza 75 mg/m² × 7 日間の投与を行い CD3 陽性細胞 3×10⁶/kg を輸注した。輸注後は Grade 4 の骨髄抑制をきたしたが、GVHD は発症しなかった。1 コース実施後に治療効果判定目的で実施した骨髄検査にて寛解を確認し現在まで無病生存を維持している。

一般演題 2

O-9 抗ドナーHLA 抗体陽性腎移植における免疫グロブリン静注を用いた脱感作療法

岡田学 1、鳴海俊治 1、二村健太 1、長谷川雄基 1、平光高久 1、後藤憲彦 1、一森敏弘 1、田中慧 1、西沢慶太郎 1、余西洋明 1、坂本慎太郎 2、渡井至彦 1

日赤愛知医療センター名古屋第二病院 移植内分泌外科、移植内科 1

日赤愛知医療センター名古屋第二病院 臨床検査課 2

腎移植レシピエントの中には腎移植前の妊娠、輸血、移植などの感作によりドナーHLA に対する抗体 (donor-specific anti-HLA antibody, DSA) を有しているケースがある。DSA は腎移植後の抗体関連型拒絶 (AMR) とそれによる移植腎喪失を引き起こす重大な問題である。

このため、AMR 予防の目的で様々な脱感作療法が行われてきた。

免疫グロブリン静注 (IVIg) は 2019 年に保険収載され DSA 陽性腎移植症例の脱感作療法の手段として一般的になりつつある。

我々は脱感作時期を 2 段階に分ける方法を用いて DSA 陽性腎移植を行っている。第一段階では移植 2 か月前に IVIg 2g/kg とリツキシマブ 200 mg を、第二段階では移植 2 週間前から同用量の IVIg とリツキシマブを、抗体除去療法と組み合わせて使用している。

DSA 陽性腎移植 8 例を提示し、現在のプロトコールの有効性と今後の課題について検討する。

一般演題 2

O-10 ABO 不適合生体腎移植では HLA エピトープミスマッチ数が多くても de novo DSA 産生は抑制される

安次嶺聡 1、友杉俊英 2、坂本慎太郎 3、雫真人 1、岡田学 2、三輪祐子 4、岩崎研太 4、鳴海俊治 2、渡井至彦 2、石山宏平 1、小林孝彰 1

愛知医科大学 外科学講座腎移植外科 1、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 2、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 3、愛知医科大学 腎疾患・移植免疫学寄附講座 4

【目的】HLA エピトープ解析は、慢性抗体関連型拒絶反応の原因となる de novo Donor Specific Antibody (dnDSA) の産生予測に有用である。我々の先行研究において、ABO 不適合腎移植 (ABOi) では、適合移植 (ABOc) と比較して class II dnDSA (DR) 産生率が低かった。本研究では、ABOi における HLA エピトープミスマッチ数が class II dnDSA (DR/DQ) 産生に及ぼす影響について調べた。【方法】2008 年から 2015 年までに愛知医科大学と名古屋第二病院で生体腎移植が施行された 793 名のうち、102 名 (preformed DSA を認めた 66 名、術後 1 年以内にフォローアップから逸脱した 36 名) を除く 691 名 (ABOc 454 名、ABOi 237 名) を対象に、HLA エピトープミスマッチ数と dnDSA 産生の関連について後方視的に解析した。class II dnDSA (DR/DQ) は LABScreen Single Antigen Beads (MFI \geq 1000 を陽性) により、HLA エピトープミスマッチ数は HLA matchmaker (ver. 2.1) により判定した。【結果】全体の dnDSA 産生率は 16.5% (114/691) で、うち 87.7% (100/114) は class II dnDSA (DR/DQ) だった。リツキシマブ (CD20 モノクローナル抗体) 投与の有無は dnDSA 産生に影響を与えなかった。多変量解析では、ABOi (HR 0.465, $p = 0.008$)、DR/DQ HLA エピトープミスマッチ多数 (HR 1.035, $p < 0.001$)、急性 T 細胞性拒絶反応の発症 (HR 2.777, $p = 0.004$) が、class II dnDSA (DR/DQ) 産生に関連していた。DR/DQ HLA エピトープミスマッチ数に応じて dnDSA 産生率を比較したところ、ABOi では、DR ミスマッチ数が 6-15 ($p = 0.006$)、DQ ミスマッチ数が 1-5 ($p = 0.013$) の場合に、ABOc と比較して dnDSA 産生率が低かった。【結語】DR/DQ HLA エピトープミスマッチ数は、dnDSA 産生の予測因子となり得る。ABOi では、ABOc 適合移植と比べて DR/DQ HLA エピトープミスマッチ数の安全域が広く、dnDSA 産生が潜在的に抑制されると考えられた。

一般演題 2

O-11 Establishment of T cell clones specific for mismatched HLA-DP molecules toward development of adoptive cell therapy for leukemia following allogeneic hematopoietic cell transplantation.

Carolyne Barakat¹、勝山 直哉¹、佐藤 由英¹、小林 美希²、稲垣 裕一郎³、尾関 和貴⁴、水野 昌平⁵、富田 章裕⁶、赤塚 美樹¹

名古屋大学大学院医学研究科 分子細胞免疫学¹、日本赤十字社愛知医療センター名古屋第二病院 血液・腫瘍内科²、安城更生病院 血液・腫瘍内科³、江南厚生病院 血液・腫瘍内科⁴、愛知医科大学 血液内科⁵、藤田医科大学 血液内科⁶

[Purpose] Recurrence of leukemias following allogeneic hematopoietic cell transplantation (allo-HCT) remains a major cause of death. HLA-DP is a class-II MHC whose expression is basically limited to hematopoietic cells including leukemia cells. In unrelated allo-HCT, it has been shown that HLA-DP mismatch occurs in >70% of cases, and the mismatch may induce favorable graft-versus-leukemia effect.

[Methods] Peripheral blood samples were obtained from patients receiving HLA-DP mismatched graft. Post-HCT CD4 T-cells were stimulated either with pre-HCT patient PBMC or donor B-LCL transduced with the mismatched HLA-DP. Growing cells were restimulated and T cells secreting IFN- γ were sorted and cloned. Clones were tested for reactivity to various targets including primary leukemia cells.

[Results] More than 50 clones were obtained from each patient. After careful initial screen to omit clones that react to autologous B-LCL and HeLa cells expressing the mismatched HLA-DP, three clones from HLA-DPB1*04:02 mismatched patient and four from -B1*02:01 mismatched patient were further tested against HLA-DP-matched primary leukemia cells. Two clones recognized one AML-M2 leukemia in B1*04:02-restricted manner and three clones recognized 2 out of 4 leukemias in B1*02:01-restricted manner.

[Conclusion] We established a reproducible method to generate T-cell clones reacting primary leukemia cells using post-HCT patient blood.

一般演題 2

O-12 エピトープがゼロミスマッチにも関わらず de novo DSA 産生を確認した 1 例

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

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 1、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2、愛知医科大学 腎移植外科 3

【目的】移植時のリスク評価として、エピトープ解析が注目されている。しかし解析ソフトの使用手法や設定を誤ると、ドナー選択に支障が出ることや、de novo DSA 産生を見落とすことにもなりかねない。我々は、解析ソフト上はエピトープミスマッチ数が0であったにも関わらず de novo DSA が産生された症例を経験したので報告する。

【対象】患者は 41 歳男性、2012 年に生体腎移植が施行された。その後、2017 年に DQB1*06;01 に対する de novo DSA が出現(MFI 2086)した。2018 年には消失したが(MFI 170)、2019 年に再度出現し(MFI 21333)、その後に透析導入となった。

【結果・考察】HLA Matchmaker では、抗体産生が実証されたエピトープ(Ab verified)と、理論上抗体が産生されうるが未確認のエピトープ(Other)に分類されている。本症例で 2019 年に検出された de novo DSA のエピトープは、「Other」に分類されるものであった。またエピトープミスマッチ数は「Ab verified」では 0 であったが、「Other」では 8 であった。解析には「Ab verified」を使用することが推奨されているが、「Other」を排除してしまうと、de novo DSA 産生の見落としや、ドナー選択時にリスクを過小評価してしまうことにもつながりかねないため注意が必要である。

シンポジウム (WITH コロナ時代におけるがん・移植医療)

S-1 (ワクチン)

抗 CD20 抗体とコロナワクチン戦略

岡本晃直

藤田医科大学 血液内科

治療中の血液疾患患者の重症化率は、ワクチン接種後でも健常者に比べて 9.0 倍(CI: 3.13- 35.1)で、特にリンパ腫患者においては 12.1 倍(CI: 4.03- 48.5)との報告があり(Moshe M, et al, Blood. 2022)、ワクチン効果は限定的とされる。しかし、抗 CD20 抗体使用患者においても、約 9 か月を経ると特異的抗体が獲得されることが報告されており(Paola G et al, Blood. 2021)、高リスク患者であるからこそ、反応性のある患者へはワクチン接種を適切に行う必要性があると言える。

我々は、ワクチン接種の適正化を目指すため、血液疾患患者のワクチン接種前後の抗体価と、リンパ球サブセットおよび、免疫グロブリンを同時に測定することで特異抗体獲得と各因子との関連性についての研究を行った。結果、治療中のリンパ系腫瘍患者の 94%で、特異抗体がほとんど産生されなかったこと、抗 CD20 抗体使用患者においては、CD19 陽性細胞数($r=0.844$)および、血清 IgM の値($r=0.531$)の回復が特異抗体の産生と相関があることを報告した(Okamoto A et al, Blood Adv. 2022)。

今回は、コロナウイルスワクチンの 4 回目接種が開始される現状で、抗 CD20 抗体使用患者を始めとする血液疾患患者の適切なワクチン接種戦略について考えたい。

シンポジウム (WITH コロナ時代におけるがん・移植医療)

S-2 (レジストリ)

With コロナ時代の造血細胞移植・細胞治療レジストリ

熱田由子 1,2

一般社団法人 日本造血細胞移植データセンター 1、愛知医科大学医学部 造血細胞移植・細胞治療情報管理学連携講座 2

日本造血細胞移植データセンター(JDCHCT)は、国内の造血細胞移植および細胞治療に関するアウトカム情報を医療機関から収集・管理し、アクティビティの把握に役立てると同時に、国内外で実施されるさまざまな研究への利用を推進すべく、日々活動している。1993年にスタートした造血細胞移植レジストリは、愛知県がんセンター疫学予防部、2003年より名古屋大学大学院医学系研究科予防医学・医学推計判断学講座、2006年より名古屋大学医学部造血細胞移植情報管理・生物統計学(日本造血・免疫細胞療法学会)寄附講座により運営されたが、この活動を引き継ぐ組織として2013年にJDCHCTが設立された。2014年には「移植に用いる造血幹細胞の適切な提供の推進に関する法律」が施行され、レジストリの運営はより公的な活動と位置付けられた。造血細胞移植と細胞治療のレジストリは、一般的に患者(疾患)レジストリとして分類されるリアルワールドデータであり、産官学からの利活用の要望は近年大きくなっている。利活用の需要に適切に応えていくためには、柔軟性と対応力も要求される。JDCHCTにおけるCOVID-19パンデミックの経験は、組織として求められた柔軟性と対応力のトレーニングの機会にもなった。With コロナ時代の造血細胞移植・細胞治療レジストリとして、今後も成長していきたい。

シンポジウム (WITH コロナ時代におけるがん・移植医療)

S-3 (造血幹細胞移植)

WITH コロナ時代の造血細胞移植

西田徹也

日本赤十字社愛知医療センター名古屋第一病院 血液内科

2019 年 12 月に武漢から始まった新型コロナウイルス感染症の流行は、全世界に広がり、我が国における感染者数は 2022 年 5 月初めには 800 万人を超え、流行の波が来るたびに医療体制の逼迫を招いてきた。造血細胞移植患者は、高度な免疫抑制状態にあることから新型コロナウイルス感染症の重症化リスクが高く、ワクチン接種の有効性も低いため特に注意が必要である。また、新型コロナウイルス感染症の影響はドナーにも及び、2020 年に非血縁者間造血細胞移植が減少、一方で、凍結保存された幹細胞を用いる臍帯血移植が増加した。日本骨髄バンクでは、ドナーが感染するリスクを考慮して、移植延期を避けるための対応策として、移植前処置前の造血幹細胞の凍結保存を可能としている。さらに、WEB を用いたリモートコーディネート体制の構築や来院が不要で自宅でも可能な口腔内スワブ検体での HLA 検査の導入など、健常人ボランティアドナー数維持を目指した取り組みが検討されている。

本発表では、未だ終息が見えない新型コロナウイルス感染症流行下における造血細胞移植の現状と今後について紹介する。

シンポジウム (WITH コロナ時代におけるがん・移植医療)

S-4 (腎移植)

WITH コロナ時代における腎移植 ～オミクロン流行期を迎えて～

二村健太 1、長谷川雄基 2、田中慧 2、余西洋明 1、西沢慶太郎 1、岡田学 2、平光高久 2、後藤憲彦 1、鳴海俊治 2、渡井至彦 2

日本赤十字社愛知医療センター名古屋第二病院 移植内科 1、同 移植外科 2

【背景】2019 年末からのパンデミックを引き起こした新型コロナウイルス感染症 (COVID-19) はオミクロン株の出現で国内外を問わず過去最大の流行の波を引き起こしている。オミクロン株は一般集団ではより強い感染性とより低い重症度として報告されているが、腎移植後患者における特徴や臨床経過は定かでない。

【対象】2022/4/30 時点で当院通院中の腎移植レシピエント 1,467 例中、国内第 1-5 波 (2020 年 4 月～2021 年 12 月: 野生株、アルファ株、デルタ株優勢, $n=27$) と第 6 波 (2022 年 1 月～4 月、オミクロン株優勢, $n=31$) において COVID-19 を発症した患者。

【結果】罹患率は第 6 波では第 1-5 波の 4.2 倍であった (1.5% vs 6.3% , $p<0.01$)。第 6 波では有意にワクチン 2 回以上接種者が多く (18.5% vs 83.9% , $p<0.01$)、酸素療法を要する中等症 II 以上の患者は減少した (48.2% vs 9.7% , $p<0.01$)。多変量解析では 60 歳以上、非オミクロン株による感染が独立した重症化因子であった。

【結語】オミクロン株流行期である第 6 波では腎移植後 COVID-19 の重症度は低下している。当院では移植前患者へのワクチン接種と感染対策の徹底、発症後の移植医による COVID-19 治療、ICT を用いた予防啓発などを流行初期から実施し、2020 年前半の院内感染発生時を除き現在まで通常の腎移植プログラムを継続している。当院での経験をもとにオミクロン株流行期以降の腎移植医療のあり方や治療戦略を論じたい。

特別講演

新型コロナウイルスと HLA

徳永 勝士 国立国際医療研究センターゲノム医科学プロジェクト

人類の健康と社会に深刻な影響を与えてきた新型コロナウイルス(COVID-19)感染症が出現して3年になろうとしている。感染症の伝播や重症度は、病原体の特性および社会や医療体制の状況に関連づけられることが多いが、宿主(ヒト)側の要因も無視できない。本講演ではまず COVID-19 感染症の重症化に関わるヒト遺伝要因の探索研究について触れた後、特に HLA との関連解析の結果を紹介する。また、COVID-19 ワクチンの効果と HLA の関連解析の結果についても報告する。さらに、結核と肝炎を対象として私達が経験したゲノム解析の成果を紹介したい。感染症によっては病原体ゲノムのみならずヒトゲノムの解析も重要であることや、ワクチン応答性にもヒトゲノムの特徴が関わっていることがわかる。

ご略歴

昭和52年 東京大学理学部生物学科卒業
昭和57年 東京大学理学系大学院博士課程単位取得
昭和57年 日本学術振興会奨励研究員
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・ゲノム医科学プロジェクト長 および
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

受賞:

平成2年 日本人類遺伝学会・奨励賞
平成8年 日本輸血学会・奨励賞
平成27年 日本人類遺伝学会・学会賞
令和3年 日本組織適合性学会・学会賞
令和4年 日本人類学会・功労賞 など

【投稿・執筆規定】(2022年6月24日改訂)

I. 概要

内容：MHCに関する基礎研究から臨床研究まで全てを対象にし、未発表の論文、他誌に投稿中（もしくは掲載予定）でないものに限る。

資格：筆頭著者および責任著者は本学会会員であり、その他の共著者も、原則として、本学会会員に限る。ただし、編集広報委員会が非会員に執筆を依頼した総説については、その限りでない。

倫理：ヒトおよびヒトの試料を用いた臨床研究・基礎研究の場合、ヘルシンキ宣言（「ヒトを対象とする医学研究の倫理的原則」、1964年第18回世界医師会ヘルシンキ総会採択、2013年フォルタレザ総会修正）に基づき、文部科学省等が定める関連倫理指針（「人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針」、「ヒトES細胞の分配及び使用に関する指針」、「ヒトiPS細胞又はヒト組織幹細胞からの生殖細胞の作成を行う研究に関する指針」等）に従うと共に、所属施設等の倫理委員会の審査を経て、施設長による承認を得たものでなければならない。また、遺伝子組換え実験は「遺伝子組換え生物等の使用等の規制による生物の多様性の確保に関する法律（いわゆるカルタヘナ法）」、動物を用いた研究については動物愛護管理法に基づく「実験動物の飼育及び保管等に関する基準」（2006年環境省告示）などを遵守し、それぞれ所属施設における関連委員会等にて所定の手続きによる審査・承認のもとに行われた研究でなければならない。

種類：原著、総説、シリーズ、短報（研究速報、技術速報などを含む）、症例報告などとし、日本語、英語を問わない。

利益相反の開示：MHCに原著論文もしくは総説を掲載する場合には、本学会が指定する様式を用いて、利益相反事項について開示しなければならない。下記、「6. 利益相反事項の開示」参照のこと。

審査：投稿論文掲載の採否は編集広報委員会において決定し、審査は複数の査読制で行う。審査の結果を踏まえ修正、削除、加筆などを求める場合がある。

著作権：本誌に掲載された論文などの著作権は日本組織適合性学会が有し、インターネットを通じて電子配信されることがある。とくに、原著、総説については、原則として科学技術振興機構（JST）が運営する電子ジャーナル配信サイト（J-STAGE）にて配信される。

掲載料：掲載は無料であるが、特殊な加工を必要とする図等を掲載する場合には、著者の実費負担とする(特殊加工を希望の場合には、投稿原稿にその旨を明記すること)。

別刷：別刷は作成しない。

※論文の構成や形式等について疑問や不安等がある場合には、編集広報委員会がアドバイス等に対処可能であるため、投稿規定の末尾にある連絡先まで連絡されたい。

II. 原著執筆書式

1. 執筆要項

12,000 字 (刷り上がり 12 頁程度)以内とする。ただし、図、表、写真は、1 点につき概ね 400 字に該当するものとし、それぞれに表題を記載し、挿入箇所を本文に明記する。また、図説は本文の最後に記載する。本文は Microsoft Word で作成し、表は Microsoft Word もしくは Microsoft PowerPoint, 図、写真は Microsoft PowerPoint を使用する。原稿は Email 添付で、投稿レターを添えて広報編集委員会委員長に送付する (送付先は投稿・執筆規定の末尾を参照)。

2. 第 1 頁目

表紙とし「原著」を明記し、日本語と英語でタイトル、著者全員の氏名と所属に加えて、責任著者(連絡責任者)の住所、氏名、電話番号、FAX 番号、E-mail アドレスを記載する。なお、タイトル、著者名、所属の記載は下記の形式に従う。

Susceptibility gene for non-obstructive azoospermia in the HLA class II region: correlations with Y chromosome microdeletion and spermatogenesis. Tetsuya Takao¹⁾, Akira Tsujimura¹⁾, Masaharu Sada²⁾, Reiko Goto²⁾, Minoru Koga³⁾, Yasushi Miyagawa¹⁾, Kiyomi Matsumiya¹⁾, Kazuhiko Yamada²⁾, Shiro Takahara¹⁾

1) Department of Urology, Osaka University Graduate School of Medicine,

Suita, Osaka, Japan

2) Department of Regenerative Medicine, National Cardiovascular Center,
Suita, Osaka, Japan

3) Department of Urology, Osaka Central Hospital, Osaka, Japan

心移植における FlowPRA 法を用いた HLA 抗体検出の意義

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

1) 国立循環器病センター臨床検査部

2) 国立循環器病センター再生医療部

3) 国立循環器病センター臓器移植部

3. 本文-1 : 日本語での投稿

- ・ 2 頁目から, 和文要旨 (400 字以内) および 250 words 以内の英文要旨, キーワード (日本語および英語, それぞれ 5 語以内) を記載する。なお, 英文要旨について, 著者グループのみでは作成が難しい場合には, 編集広報委員会による対応も可能であるので, 投稿レターにその旨を明記すること。

- ・ ページ替えて, 「はじめに」, 「材料と方法」, 「結果」, 「考察」, 「謝辞」, 「利益相反事項の開示」, 「引用文献」, 「図説」の順に記載する。

① 専門用語以外は常用漢字, 新かな遣いに従い記述する。

② 本文中の英単語は固有名詞を除き全て小文字で統一する。

③ 地名, 人名, 学名は原語のまま用い, 薬品名は一般名を用い商品名は括弧内に記す。

④ 単位, 数量は国際単位 (cm, ml, g, Kg, pg, μ l, %, °C など) を, 数字はアラビア文字を用いる。単位と数字の間には半角スペースを入れる。

⑤ 遺伝子名 (シンボル) はイタリックで表記する。例えば, *HLA-DRB1* (タンパク名として用いる場合はイタリックにしない)

4. 本文-2 : 英語での投稿

- ・ 2 頁目に 250 words 以内の要旨, キーワード (5 語以内) を記載する。

- ・ 3 頁目より, 「Introduction」, 「Materials and Methods」, 「Results」, 「Discussion」, 「Acknowledgements」, 「Disclosures」, 「References」, 「Legend」

to Figures」の順に記載する。

- ① 地名、人名、学名は原語のまま用い、薬品名は一般名を用い商品名は括弧内に記す。
- ② 単位、数量は国際単位 (cm, ml, g, Kg, pg, μ l, %, °Cなど) を、数字はアラビア文字を用いる。単位と数字の間には半角スペースを入れる。
- ③ 遺伝子名 (シンボル) はイタリックで表記する。例えば、*HLA-DRB1* (タンパク名として用いる場合はイタリックにしない)

5. 本文-3：略語一覧の作成【作成要項】

- ① 略語はアルファベット順に並べる。
- ② 略語の後に「:」を入れ、フルスペル (先頭のみ大文字とし、他は小文字とする) を記載する。
例) LCT : Lymphocyte cytotoxicity test
- ③ 商品名は略語一覧に入れない

6. 利益相反事項の開示 (日本語、英語いずれの場合とも)

学会 HP にある取り扱い (<https://jshi.smoosy.atlas.jp/ja/coi>) に掲載されている「COI があるとして申告する範囲に関する規則 (JSHI_COI 規則 (2022. 3. 20 制定))」を必ず参照し、申告すべき利益相反事項がある場合には、COI 申告_様式2を用いて申告することとし、原稿とともに編集広報委員会委員長に送付すること (送付先は投稿・執筆規定の末尾を参照)。

また、論文等では、本文の末尾で引用文献の前に、以下を明記すること。

* 申告すべき利益相反事項がない場合

(和文) 利益相反：申告すべき事項なし

(英文) Disclosures: none to declare

* 申告すべき利益相反事項がある場合 (事項に応じて記載する。以下は例示)

(和文) 利益相反：以下の利益相反事項があります。

本論文の内容に関連して、著者〇〇が△△社より受けた講演料 (□円)。

本論文に記載した研究は、〇〇社から受けた研究費 (□円) による。

(英文) Disclosures:

- 〇〇 (著者名) received a reward for lecture from (営利企業名) .
This study was conducted by a research fund from (営利企業名) .

7. 引用文献

引用文献は本文中の引用箇所の右肩に片カッコ付きで番号を付し、引用順に一括して、以下の例に従って、著者名、論文名、雑誌（もしくは書）名（英文の場合はイタリック表記）、巻（号）、最初と最後のページ、発表年を記載する。著者名、編集者名は筆頭者から 3 名まで列記し、4 名以上は他または et al. とする。なお、引用論文の（号）については、原則として記載するものとするが、存在しないあるいは不明な場合には不記載を可とする。

1. Shi Y, Yoshihara F, Nakahama H, et al.: A novel immunosuppressant FTY720 ameliorates proteinuria and alterations of intrarenal adrenomedullin in rats with autoimmune glomerulonephritis. *Regulatory Peptides* 127(1-3): 233-238, 2005.
2. Tongio M, Abbal M, Bignon JD, et al.: ASH#18: HLA-DPB1. *Genetic diversity of HLA Functional and Medical Implication* (ed. Charron D), Medical and Scientific International Publisher, p.134-136, 1997.
3. 難波行臣, 今尾哲也, 石黒 伸 他 : 既存抗体陽性生体腎移植後に生じた抗体関連型拒絶反応に対して血漿交換および免疫グロブリン大量療法 (IVIg) が奏効した 1 例. *血管外科* 17(1): 36-40, 2005
4. 佐田正晴, 高原史郎 : 腎移植-組織適合と拒絶反応. 新図説泌尿器科学講座 6「腎疾患, 神経泌尿器科, 老年泌尿器科」(吉田修 監修), Medical View 社, p.120-125, 2000.

Ⅲ. 短報 (研究速報, 技術速報などを含む), 症例報告執筆書式

1. 執筆要項

6,000 字 (刷り上がり 6 頁程度) 以内とする。ただし, 図, 表, 写真は, 1 点につき概ね 400 字に該当するものとし, それぞれに表題を記載し, 挿入箇所を本文に明記する。また, 図説は本文の最後に記載する。本文は Microsoft Word で作成し, 表は Microsoft Word もしくは Microsoft PowerPoint, 図,

写真は Microsoft PowerPoint を使用する。原稿は Email 添付で投稿レターを添えて編集広報委員会委員長に送付する（送付先は投稿・執筆規定の末尾を参照）。

2. 第1頁目

表紙とし「短報」「症例報告」を明記し、日本語と英語でタイトル、著者全員の氏名と所属、連絡責任者の住所、氏名、電話番号、FAX 番号、E-mail アドレスを記載する。タイトル、著者名、所属等の記載は「原著」の形式に従う。

3. 本文(日本語および英語での投稿)

- ・ 2 頁目に、英文要旨 (200 words 以内)、キーワード (3 語以内) を記載。
- ・ 3 頁目以降は、原著執筆書式 3. の 3 頁目以降に準じる。

IV. 総説, シリーズその他

日本語、英語のいずれも可とする。概ね 6,000~12,000 字 (刷り上がり 6~8 頁) 程度とし、利益相反事項の開示を含めて、上記の原著執筆書式に準じるが、本文構成の一部（「材料と方法」、「結果」、「考察」等）については、適宜変更することも可とする。

V. 原稿送付先

日本組織適合性学会 編集広報委員会
委員長 湯沢 賢治

E-mail: editorial.office@jshi-mhc.org

Instructions to Authors (updated on June 24, 2022)

Submission

MHC is the official journal of the Japanese Society for Histocompatibility and Immunogenetics (JSHI). The aim of this journal is to serve as a forum for the scientific information in the form of original and high quality papers in the field of major histocompatibility complex (MHC) and immunogenetics. Manuscripts, from basic to clinical research relating to MHC or immunogenetics, are accepted with the understanding that they are original unpublished work and are not being submitted elsewhere. Manuscripts should be written in Japanese or English. First author and corresponding author must be members of JSHI, while it is preferable for the other co-authors also to be JSHI members.

Ethics: Clinical and basic studies using human subjects and specimens obtained from humans must adhere to the 1980 Helsinki Declaration (adapted by the 18th World Medical Assembly) and must be approved by the ethics review board of each participating institution. Furthermore, animal studies must adhere to such guidelines.

Conflict of interest: All the authors must clearly declare any conflicts of interest according to the guideline of JSHI (<https://jshi.smoosy.atlas.jp/ja/coi>). Further information is available upon request.

Types of papers published: Original articles, reviews, series, short communications (including research and technical bulletins) and case reports are acceptable.

Review: The editorial board is responsible for the acceptance of all submitted papers based on a review by multiple referees. Based on the outcome of the review, the board may request corrections, omissions, or additions for publication in MHC.

Copyright: Papers that are accepted for publication become copyright of JSHI and will be made available electronically via the J-Stage platform (<https://www.jstage.jst.go.jp/>).

Fees: There is no fee for publication. However, authors will be responsible for the costs incurred for special processing (please specify at submission if special processing is required).

Reprints: Reprints are not prepared, but pdf files could be obtained via the J-Stage platform (<https://www.jstage.jst.go.jp/>).

Manuscript (in English)

1. Original articles

Summary

Articles are limited to 4,000 words. Each figure, table, and photograph must be included on separate manuscript pages and must include a title. The location of tables and figures in the manuscript must be clearly stated in the main text. The main text must be submitted as a Microsoft Word file, tables as a Microsoft Word, Excel, or PowerPoint files, and figures and photographs as PowerPoint files. All files must be electronically sent as attached files via email to the editor-in-chief at the editorial office. If the authors would like to submit large size files (over 100 MB), the large size files may be submitted via a high volume file transfer service. In that case, the authors must contact the editorial office (indicated on the last page of this instruction) before submission.

First page

The first page is the title page, which must clearly state that the submitted article is an "Original article" and include titles, and the name and affiliation of each author. Include the address, name, telephone number, fax number, and email address of corresponding author at the bottom of the title page. Follow the example shown below for the title, author names, and affiliations:

Susceptibility gene for non-obstructive azoospermia in the HLA class II region: correlations with Y chromosome microdeletion and spermatogenesis.

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

1) Department of Urology, Osaka University Graduate School of Medicine, Suita, Osaka, Japan

2) Department of Regenerative Medicine, National Cardiovascular Center, Suita, Osaka, Japan

3) Department of Urology, Osaka Central Hospital, Osaka, Japan

Main text

- The second page must contain an "Abstract" no more than 250 words in length, followed by key words (no more than five).
- Starting on the third page, the main text begins with the "Introduction" and is followed by the "Materials and Methods", "Results", "Discussion", "Acknowledgments", "Conflict of Interest", and "References" sections, in this order.

- Geographic, human, and scientific names are listed in their original languages. Use generic names for drugs with commercial names in parentheses.
- Indicate units and quantities using Arabic numbers followed by international units (cm, ml, g, kg, pg, l, %, °C, etc.).

References

References should include names of authors (last names first); title of article; title of journal (abbreviate according to the style of *Index Medicus*) or book; volume number; location and name of publishing company (book only); first page, year of publication. For references with more than three authors, list the first three, followed by "et al.". See the examples below:

Journal.

Shi Y, Yoshihara F, Nakahama H, et al.: A novel immunosuppressant FTY720 ameliorates proteinuria and alterations of intrarenal adrenomedullin in rats with autoimmune glomerulonephritis. *Regulatory Peptides* 127: 233-238, 2005.

Book.

Katz DH: *Lymphocyte Differentiation, Recognition, and Regulation*. New York, Academic Press, 1997

Chapter in a book.

Tongio M, Abbal M, Bignon JD, et al. ASH#18 : HLA-DPB1.

Charron D (ed): *Genetic diversity of HLA Functional and Medical Implication*. Paris, EDK, 1997

2. Short communications (including research and technical bulletins) and Case reports

Summary

Short communications are limited to 1,500 words. For other information, please see "Summary" section of "Original articles" described before.

First page

The first page is the title page, which must clearly state that the submitted article is a "Short Communication" or "Case report" and include titles and the name and affiliation of each author.

Include the address, name, telephone number, fax number, and e-mail address of the corresponding author at the bottom of the title page. Follow the example shown below for the title, author names, and affiliations:

Main text

- Short communications and case reports do not require an abstract.
- After the second page, follow the same guidelines for the third and subsequent pages of original articles as described.

3. Reviews, Series, and Others

As a general rule, reviews and series are written by invitation from the editorial board; however, submission by JSHI members is strongly encouraged. The editorial board determines the total number of pages, but in general a manuscript of no more than 3,000 words is preferable. As a general rule, reviews and series follow the format for original articles.

Editorial Office and Mailing Address

Manuscripts should be submitted to the Editor-in-Chief at the Editorial office:

Editor-in-Chief: Kenji Yuzawa, M.D., Ph.D.

Editorial office:

E-mail: editorial.office@jshi-mhc.org

編集後記

新型コロナウイルス感染症が世界中を席卷して2年半になります。日本では第7波と言われる現在、日本以外の多くの国々では全くマスクなしでほぼ日常生活に戻っています。全国民がマスクをしている日本が世界一の新規感染者数とは全く納得できませんが、これについての解析は報告されていません。

ここに日本組織適合性学会誌「MHC」第29巻第2号をお届けします。本号には、3年ぶりの対面での開催を楽しみにしていた第30回大会がweb開催となった「ご案内」が記されています。また、認定制度に関わる重要な「ご案内」もありますので精読ください。さらに、近畿地方会のご案内、関東HLA研究会と東海北陸HLA研究会の抄録集が納められており、各地域での活発な活動を知ることが出来、非常に興味深い内容となっています。

「MHC」は広く会員の皆様の投稿をお待ちしております。原著論文のみならず短報でも、日本語、英語を問いません。特に若手研究者の積極的な投稿を歓迎致します。論文はデータがあるものの論文投稿経験がない方、論文執筆に不安をお持ちの方、著者グループのみでは論文作成が難しいとお考えの方など、投稿意欲をお持ちの方々は、委員会による論文作成支援も可能ですので、是非協力させてください。気軽にご相談いただければ幸いです。

最後にお知らせとなりますが、次号から本誌を編集・電子出版を担当する出版社が変更になります。これに伴い投稿先が変更になりました。本号に掲載した新しい「投稿規定」に示しましたのでご参照ください。

湯沢賢治

日本組織適合性学会ホームページが新しくなりました。

学会活動に関する情報やHLA遺伝子の塩基配列情報が利用できます。

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

学会事務局からのお知らせ

本会では会員管理システムを変更いたしました。

入退会手続等の会員管理、登録情報の変更および会費納入については、会員管理システム(SMOOSY)を用いて行っております。

その他の学会運営事項については、ホームページにQ & A ページを設けていますので、ご参照ください。

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

事務所：

一般社団法人 日本組織適合性学会

〒600-8091 京都市下京区東洞院通四条下る37
豊元四条烏丸ビル6階