

# 日本組織適合性学会誌

第 29 卷第 3 号 2022 年 12 月 20 日発行

## 目 次

令和 4 年度 認定 HLA 検査技術者認定制度試験問題に関する報告 .....	155
<b>総説</b>	
Association of <i>BoLA-DRB3</i> with bovine leukemia virus .....	Chieh-Wen Lo, Yoko Aida ... 158
HLA エピトープ推定に基づく造血幹細胞移植後免疫反応の解釈 .....	岩崎 惇 ... 168
日本組織適合性学会誌 MHC 投稿・執筆規定 .....	175
Instructions to Authors .....	181
編集後記 .....	185

## 令和4年度 認定HLA 検査技術者認定制度試験問題に関する報告

## 令和4年度 認定HLA 検査技術者認定制度試験問題に関する報告

成瀬 妙子<sup>1)</sup>・一戸 辰夫<sup>2)</sup>・王寺 典子<sup>3)</sup>・大橋 順<sup>4)</sup>・木村 彰方<sup>5)</sup>・椎名 隆<sup>6)</sup>・  
土屋 尚之<sup>7)</sup>・西村 泰治<sup>8)</sup>・村田 誠<sup>9)</sup>・湯沢 賢治<sup>10)</sup>

<sup>1)</sup> 長崎大学熱帯医学研究所

<sup>2)</sup> 広島大学原爆放射線医科学研究所

<sup>3)</sup> 奈良県立医科大学

<sup>4)</sup> 東京大学大学院理学系研究科

<sup>5)</sup> 東京医科歯科大学

<sup>6)</sup> 東海大学医学部

<sup>7)</sup> 筑波大学医学医療系

<sup>8)</sup> 令和健康科学大学

<sup>9)</sup> 滋賀医科大学

<sup>10)</sup> 国立病院機構水戸医療センター

日本組織適合性学会 HLA 検査技術者・組織適合性指導者認定制度 第17回認定制度試験を、令和4年9月19日(月)に実施した。例年、同時期に開催される組織適合性学会大会期間中に会場内において実施されてきたが、今年度は、昨年度に続いて新型コロナウイルス(COVID-19)感染拡大の影響により、第30回大会がオンライン開催されたことに伴い、本認定試験については以下の措置を講じた上で実施した。

#### 1. 受験形式の変更

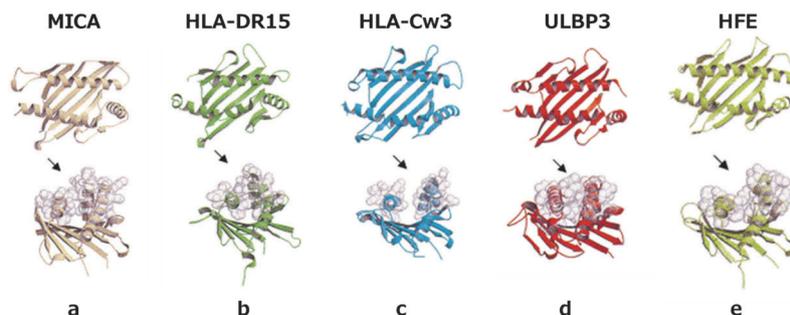
現地開催予定であった第30回大会がオンライン開催となったことで、受験者の長距離移動に伴う感染リスクや職場における移動制限措置等について考慮し、本試験についてもオンラインによる試験方式にて実施した。本

年度についても本試験のみ実施とし、大会参加者の任意参加による模擬試験は中止とした。

#### 2. 試験問題について

令和4年度の試験問題と正解は、学会ホームページ(<https://jshi.smoosy.atlas.jp/ja/ninteikakomon>)に掲載している。また、難問解説については、今年度の本試験での正答率が低かった以下の6問について解説する。

問題 2. 次の各模式図に相当する分子名のうち、誤っているものを a~e のうちから一つ選べ。ただし、各分子を上から見た模式図を上段に、側面から見た模式図を下段に示している。



**正解：b** (代表的な誤答：a, c)

解説：a～eの各図は、MHCクラスI分子(cのHLA-Cw3)またはその関連分子の模式図である。正解(誤っている図)の選択肢bは、ペプチド収容溝が狭いことからHLAクラスII分子(HLA-DR15)ではないと判断され、実際にはFcRn(胎児性Fc受容体)分子の模式図である。FcRnのコード遺伝子であるFCGRT(Fc fragment of IgG, receptor transporter, alpha)は第19染色体短腕13.33に位置している。MHCクラスI関連遺伝子はヒトゲノムの進化の過程でMHC遺伝子領域の重複により生じたと考えられ、それらの遺伝子は第6染色体以外にも散在しMHCに類似した遺伝子構造をとるが、各分子の機能は異なり、上図のa, b, d, eのいずれの分子もMHC分子のような抗原提示能は有さない。従って、c(HLA-Cw3)の側面図に示すような、両αヘリックスで構成されるペプチド収容溝に見られるスペースは、他の分子には認められない。

問題11. HLAクラスII遺伝子の多型の機能的特徴として、もっとも適切な記述をa～eのうちから一つ選べ。

- a. HLA-DRA多型は抗原ペプチド結合性に影響する。
- b. HLA-DRB1多型はS-S結合親和性に影響する。
- c. HLA-DQA1多型はCD8結合性に影響する。
- d. HLA-DQB1多型は細胞内ドメイン構造に影響する。
- e. HLA-DPBI多型はCD3結合性に影響する。

**正解：d** (代表的な誤答：a)

解説：HLA-DQBI遺伝子多型は細胞内ドメインをコードする配列であるエクソン4.5にも非同義置換多型が比較的多く存在している。また、HLA-DQBI\*05、-DQBI\*06のエクソン5の塩基配列には24bpの挿入/欠失が存在しており、細胞内ドメインの構造に影響を及ぼす。一方、代表的な誤答である選択肢aのHLA-DRA遺伝子における多型は、抗原ペプチド結合性に影響すると予想されるα1ドメインをコードするエクソン2の塩基配列においては、非同義置換多型は存在しない。

問題17. がん腫瘍抗原との組み合わせについて、誤っているものをa～eのうちから一つ選べ。

- a. 大腸がん - CEA(がん胎児性抗原)
- b. 悪性黒色腫 - MAGE(メラノーマ関連抗原)

- c. 子宮がん - HER2(ヒトEGF受容体2)
- d. 白血病 - WT1(ウイルス腫瘍タンパク)
- e. 乳がん - MUC1(ムチン1)

**正解：c** (代表的な誤答：e)

解説：HER2は(human epidermal growth factor receptor type 2)の略語で、シグナル伝達を担う受容体である。乳がん、胃がん、卵巣がんなどのがん細胞表面に多く発現することから、それらのがんの腫瘍マーカーとして知られている。子宮がんの腫瘍マーカーには、CA125やCA19-9がある。

問題33. HLA抗原とアレルの表記について、正しい記述をa～eのうちから一つ選べ。

- a. HLA-B\*75及びHLA-B\*76は、HLA-B15抗原群のアレルである。
- b. HLA-B70, -75, -76抗原は、HLA-B\*15アレルで表記される。
- c. HLA-B40グループの抗原は、HLA-B\*60およびB\*61アレルで表記される。
- d. HLA-Bw6抗原のアレルはHLA-B\*06で表記される。
- e. HLA-A\*09アレルは、HLA-A9抗原群のアレルである。

**正解：b** (代表的な誤答：a, c)

解説：血清学的分類では、HLA-B70, -75, -76抗原はHLA-B15抗原より派生したスプリット抗原であることから、アレル表記の際はHLA-B\*15と表記される。この他のHLA-B15スプリット抗原であるHLA-B62, -B63, -B71, -B72, -B77もHLA-B\*15アレルである。従って、代表的な誤答である選択肢aにあるようなHLA-B\*75及びHLA-B\*76のような表記型は存在しない。同様の理由で、選択肢cのHLA-B40抗原より派生したHLA-B60および-B61抗原に属するアレルは、HLA-B\*40と表記される。

問題43. 統計的仮説検定に関して正しい記述をa～eのうちから一つ選べ。

- a. 誤った帰無仮説を棄却しない誤りのことを第1種の誤り(Type I error)という。
- b. 有意水準αはP値から計算することができる。
- c. 第1種の誤り(Type I error)を減らすと、第2種

の誤り (Type II error) も減る。

- d. 有意水準を $\alpha$ に設定すると、帰無仮説が正しいにもかかわらず誤って棄却する確率が $\alpha$ 以下になる。
- e. カイ二乗検定とは、帰無仮説が正しいければ検定統計量が漸近的に負の2項分布に従うような統計的検定法の総称である。

**正解：d** (代表的な誤答：a, b, e)

解説：有意水準 $\alpha$ に実数を代入すると理解が容易である。例えば、有意水準を5%に設定した場合、この水準で帰無仮説の検定を行うことの意味は、結果が有意であるにもかかわらず誤って棄却する第1種の誤り (Type I error) が起こる確率が最大5%であることを指す。つまり、得られたP値が5%以下であれば有意であると判断できる。代表的な誤答である選択肢a. で述べられている事象は、第2種の誤り (Type II error) である。また、選択肢b. の有意水準は、P値の棄却域として設定する範囲であるから、P値による計算で求めることはできない。さらに、選択肢e. のカイ二乗検定とは、帰無仮説が正しいければ検定統計量が漸近的にカイ二乗分布に従うような統計的検定法の総称である。

問題46. ライフサイエンスに関連して、遵守すべき法律が定められている事項をa～eのうちから一つ選べ。

- a. ヒト受精卵からのES細胞 (ヒトES細胞) の樹立
- b. 動物性集合胚 (動物の胚にヒトのES細胞やiPS細胞を注入したもの) の作製
- c. ヒト受精卵の遺伝子改変研究
- d. ヒトゲノム・遺伝子解析研究
- e. 遺伝子組換え生物の作製と使用

**正解：e** (代表的な誤答：d)

解説：遺伝子組換え生物の作製と使用については、生物

多様性条約特別締約国会議再開会合において締結された「生物の多様性に関する条約のバイオセーフティに関するカルタヘナ議定書 (カルタヘナ議定書)」を受け、我が国においても2004年に「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 (カルタヘナ法)」が施行されている。その他の選択肢についてはいずれも法律 (罰則を伴う) ではなく、指針 (ガイドライン) が制定されている。代表的な誤答である選択肢d. については今年度の認定技術者講習会において述べた通り、2021年に「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」と統合して、「人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針」が制定されており、それに伴って従前の「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」(旧指針) は廃止されている。

(参考 [https://www.lifescience.mext.go.jp/bioethics/seimeikagaku\\_igaku.html](https://www.lifescience.mext.go.jp/bioethics/seimeikagaku_igaku.html))

問題47. 生命倫理の4原則にあてはまらないものをa～eのうちから一つ選べ。

- a. 安全
- b. 無危害
- c. 正義
- d. 善行
- e. 個人の自律尊重

**正解：a** (代表的な誤答：c)

解説：医学における生命倫理の原則は、米国型が1) 自律 (Autonomy), 2) 善行 (Beneficence), 3) 無危害 (Nonmaleficence), 4) 公正, 正義 (Justice), 欧州型は1) 自律尊重 (Autonomy), 2) 尊厳 (Dignity), 3) 不可侵 (Integrity), 4) 弱さ (Vulnerability) として定義されているが、a. 安全 はどれにも当てはまらない。

## Association of *BoLA-DRB3* with bovine leukemia virus

Chieh-Wen Lo, Yoko Aida\*

\* Laboratory of Global Infectious Diseases Control Science, Graduate School of Agricultural and Life Sciences, The University of Tokyo

The major histocompatibility complex (MHC) of cattle is known as *BoLA* and located on chromosome 23. It was found that *BoLA* shows significant differences in genome organization with human MHC but shares similar protein structures and functions. Among the entire *BoLA class II subregion*, *BoLA-DRB3* is the most polymorphic and functional gene that has been intensively studied its correlation with various cattle infection diseases and economic traits. In particular, *BoLA-DRB3* polymorphism has been linked to resistance or susceptibility of bovine leukemia virus (BLV) infection outcome, transmission and disease progression. BLV leads to enzootic bovine leucosis which is the most common neoplastic disease in cattle and leads to severe financial loss in industry worldwide. As a result, genetic selection of BLV-resistant animals, as well as the preferential culling of BLV-susceptible animals, based on *BoLA-DRB3* polymorphism, serves as a promising strategy for the control of BLV spreading and disease risk estimation, especially in the time there are no vaccines and treatment available. In this review, we outline the *BoLA* system in protein and genetic levels and focus particularly on the literatures of association between *BoLA-DRB3* polymorphism with BLV.

キーワード : *BoLA-DRB3* polymorphism, BLV, disease susceptibility, association study, disease control

---

### I. Introduction

The major histocompatibility complex (MHC) serves a central role in adaptive immune response in all vertebrate animals. The research on cattle MHC is benefited from a general appreciation for the origin of immunogenetics and the discoveries that led to the elucidation of the mouse H-2 complex and the human leukocyte antigen (HLA) system<sup>1)</sup>. The discovery of the cattle MHC is attributed to Amorena<sup>2)</sup>, and Spooner and their co-worker<sup>3)</sup>. The genetic region

they and others defined using serological reagents produced by skin transplants and alloimmunization was named the bovine leukocyte antigen (BoLA) system<sup>4)</sup>. BoLA appears to be organized in a similar way to HLA, but still some notable differences were found. Besides, BoLA has been linked to the susceptibility of diseases and appears to affect economic traits such as milk yield, growth and reproduction, which are not often measured in human<sup>5)</sup>. Thus, it is of interest to investigate the relationship between BoLA with these diseases and traits. Among the *BoLA class II*

---

Received: January 25, 2022, Accepted: August 20, 2022

Corresponding author: Yoko Aida: Laboratory of Global Infectious Diseases Control Science, Graduate School of Agricultural and Life Sciences, The University of Tokyo, 1-1-1 Yayoi, Bunkyo-ku 113-8657, Tokyo, Japan  
TEL: 03-5452-5711 (ext. 55711); FAX: 03-5452-5738; E-mail: yoko-aida@g.ecc.u-tokyo.ac.jp

*subregion*, *BoLA-DRB3* is the most polymorphic and well-studied gene that relates with cattle diseases. In this review, we summarized current knowledge of *BoLA* and emphasize on the part of the association between *BoLA-DRB3* and the major disease, bovine leukemia virus (BLV), in cattle.

## II. Molecular features of *BoLA*

The protein structure of MHC class I and class II are basically conserved in different animal species. Most of current knowledge of MHC structures are based on HLA molecules which have been determined by X-ray crystallography<sup>6,7</sup>. A decade ago, the structure of *BoLA* class I has been solved and shown that it bound to an immunodominant epitope demonstrating unconventional presentation to T cell receptors which is extremely rare in other species<sup>8</sup>. The *BoLA* class I molecule is consisted of an  $\alpha$ -chain that contains a transmembrane domain, and a  $\beta$ -chain derived from microglobulin. MHC class II is composed of an  $\alpha$ -chain and a  $\beta$ -chain, and both chains have a transmembrane domain. The peptide binding groove of *BoLA* class I molecule is built from the  $\alpha$ -chain; and for *BoLA* class II, it is constituted from both the  $\alpha$ -chain and the  $\beta$ -chain. The structure of peptide binding groove of MHC molecule shapes the size of bound peptide. In *BoLA* class I, the length of bound peptide is usually restricted as 9–10 residues because of the closed structure at both ends of the peptide binding groove<sup>9,10</sup>. In contrast, *BoLA* class II has an binding groove with open-ends allowing accommodate a larger peptide ranging from 13–25 residues in length<sup>11</sup>. The bound peptide species of *BoLA* molecules are governed by the properties of peptide binding pockets of MHC binding groove, i.e. the geometry, charge distribution, and hydrophobicity<sup>12</sup>.

## III. Genomic organization of *BoLA*

*BoLA* has been mapped to the bovine chromosome 23 (ch23) and this organization differentiates *BoLA* from the MHC of humans and rodents where the

MHC genes are located on chromosome 6 (*HLA*) and 17 (*H-2*), respectively<sup>13</sup>. The *BoLA* region includes approximately 154 predicted functional genes which could be categorized into three classes: class I, II and III<sup>14</sup>. *BoLA class I* covers the region on ch23 from 770 Kb to 1650 Kb, including classical class I gene *BoLA-A* and *BoLA-B* that are located 200Kb far from each other which *BoLA-A* is closer to telomeric side of ch23<sup>15</sup>. In cattle, none of these classical *class I* genes identified is consistently expressed, and haplotypes differ from one to another in both the gene number and composition. However, in human, three classical, polymorphic genes (*HLA-A*, *-B* and *-C*) are each present on all haplotypes<sup>16</sup>. *BoLA class III* locates on the centromeric side of *BoLA class I* and is constituted by genes related to immunological functions or inflammation, such as the complement factors BF and C4, steroid 21-hydroxylase (*CYP 21*), TNF  $\alpha$  (*TNFA*), and heat shock protein 70 (*HSP 70*)<sup>16</sup>. There is a major difference between *BoLA* with *HLA* in the class II subregion. The organization of *BoLA class II* subregion lies near the centromere of Chromosome 23<sup>16</sup> and differs from human and mice that it splits into two regions: *class IIa* and *class IIb* separated by at least 15cM<sup>17</sup> where *class IIb* subregion locates in the centromeric side to the *class IIa* subregion. *BoLA class IIa* includes *DR* locus and *DQ* locus which *BoLA-DRB1* is monomorphic. By contrast, there are three genes that encode for the  $\beta$  chain of the DR (*DRB*) molecule of which *BoLA-DRB1* is a pseudogene and *BoLA-DRB2* is barely expressed, whereas the *BoLA-DRB3* locus is the most polymorphic and strongly expressed gene from this group. In human, the *HLA-DRB* locus contains four copies of the *HLA-DRB* gene: *HLA-DRB1* (coding), *DRB5* (coding), *DRB6* (non-coding) and *DRB9* (non-coding). Among them, *HLA-DRB1* is the most polymorphic gene whereas *DRB6* and *DRB9* are non-coding gene. In *HLA* system, multiple *DQ* genes have been identified but only one *DQ* molecule is expressed<sup>18</sup>. On the country, cattle individuals could carry either a single copy of *DQA* and *DQB* genes or

duplicated haplotypes<sup>19)</sup>. It is interesting to note that unlike in human genome, there are no *DP* genes in cattle, but here is one pair of *DY* genes that is absent in human. The *BoLA* class IIb subregion encodes *DMA*, *DMB*, *LMP2*, *LMP7*, and *TAP* genes, which are involved in antigen processing and transportation<sup>20)</sup>. However, the function of other genes within class IIb, such as *DYA*, *DYB*, *DIB*, *DOB* and *DNA* is currently unclear<sup>20)</sup>.

#### IV. Diversity of *BoLA-DRB3*

In *BoLA* system, *BoLA-DRB3* is the most polymorphic gene which 384 alleles have been registered in the Immuno Polymorphism Database (IPD)-MHC database (<https://www.ebi.ac.uk/ipd/mhc/group/BoLA/>, accessed on 18 January 2022) and is associated with plenty of diseases. Thus, the diversity and distribution of *BoLA-DRB3* in different cattle breed and geographic locations are especially of interest to cattle breeders and veterinary geneticists to design breeding strategies for increasing the number of disease resistance offspring. There is over a billion of bovine worldwide (<https://www.fas.usda.gov/data/livestock-and-poultry-world-markets-and-trade>). The documented *BoLA-DRB3* diversity in different cattle breeds have been summarized in table 1. Although the allele diversity is varied in different location, the major alleles *DRB3* \*001:01, \*011:01 and \*015:01 are shared in Holstein cows. Nevertheless, a great allele distribution is observed between different cattle breeds. For example, the most abundant allele in Bolivian Nellore is *DRB3*\*028:01; in Sudanese Kenana is *DRB3*\*024:01 while Japanese Jersey is *DRB3*\*045:01 which are all rarely found in Holstein cows. The observation suggests the importance in investigating allele divergency in different cattle breeds. In fact, there are over 1,000 recognized breeds of cattle worldwide and most of their *BoLA-DRB3* diversity has not been investigated yet<sup>21)</sup>.

**Table 1** *BoLA-DRB3* diversity in different cattle breeds

Breed	cattle No.	Heard region	Number of different <i>BoLA-DRB3</i> alleles	Major alleles (frequencies >10%)	Reference	
Holstein	Argentinean	424	4	33	*001:01, *015:01, *011:01	[52]
	Bolivian	159	2	23	*015:01, *009:02, *011:01, *010:01, *006:01	[52]
	Chilean	113	4	21	*015:01, *001:01, *011:01	[52]
	Japanese	102	-	18	*011:01, *012:01, *015:01, *001:01	[53]
	Paraguayan	127	5	26	*001:01, *015:01, *011:01	[52]
	Peruvian	133	2	20	*015:01, *011:01, *001:01	[52]
	Vietnamese	81	-	27	*001:01, *012:01, *015:01, *027:03	[54]
	Other breed	Bolivian Gir	55	2	19	*015:01, *014:01:01
Bolivian Nellore		58	2	26	*028:01, *022:01	[55]
Chilean Black Angus		50	4	26	*002:01, *001:01, *011:01, *032:01	[56]
	Chilean Hereford	25	3	15	*016:01, *020:01:02	[56]
	Chilean Red Angus	50	5	29	*018:01, *001:01	[56]
	Hartón del Valle Creole	33	-	24	*011:01	[57]
	Japanese Black	100	-	23	*010:01, *016:01, *011:01	[53]
	Japanese Jersey	69	-	14	*045:01, *002:01, *020:06, *025:02	[53]
	Japanese Shorthorn	50	-	20	*012:01, *003:01, *009:01	[53]
	Myanmar Pyer Sein	82	6	58	-	[58]
	Myanmar Shwe Ni	35	6	43	-	[58]
	Nellore x Brahman	98	1	33	*022:01, *009:02	[55]
	Philippine Brahman	118	6	58	*030:01	[58]
	Philippine Native	241	6	71	*003:01	[58]
	Sudanese Baggara	57	2	46	-	[59]
	Sudanese Butana	26	3	33	*021:01	[59]
	Sudanese Kenana	30	2	33	*024:01	[59]
	Yacumeño Creole	56	-	35	*007:01	[57]

**V. Association of *BoLA-DRB3* with cattle economic traits and diseases**

The polymorphic region, exon 2, of *BoLA-DRB3* encodes the peptide binding groove. The polymorphism in this region is therefore associated with the variability in the immune responsiveness in different individuals to particular infectious diseases and economic traits such as reproduction<sup>22)</sup>, colostrum and milk microbiota<sup>23)</sup>, milk quality and production rate<sup>5)</sup>. For infection disease, *BoLA-DRB3* relates with mastitis<sup>24, 25)</sup>, tick-borne disease<sup>26, 27)</sup>, foot and mouth disease (FMD)<sup>28)</sup>, bovine herpesvirus 1 (BoHV-1)<sup>29)</sup>, bovine papillomavirus-induced bladder cancer<sup>30)</sup>, but not relates with the bovine tuberculosis (bTB) susceptibility<sup>31)</sup>. The association studies of *BoLA-DRB3* and economic traits and disease are summarized in Table 2. Besides those infection diseases mentioned above, the most intensively studied topic is the relationship of *BoLA-DRB3* with bovine leukemia virus (BLV).

**VI. Association of *BoLA-DRB3* with BLV (PVL, infection, PL, lymphoma)**

**1) Characteristics of BLV**

BLV is a retrovirus that closely relates with human immunodeficiency virus type- 1 (HTLV-1). BLV decreases conception rate and milk production in cow and causes enzootic bovine leucosis (EBL) which is the most common neoplastic disease in cattle<sup>32)</sup>. After BLV infection, approximately 70% of infected cattle remain asymptomatic, 30% of infected animals develop persistence lymphocytosis (PL) characterized by proliferation of non-malignant polyclonal B-cell and approximately 1- 5% of infected individuals develop B-cell leukemia/lymphoma after a long latency period<sup>32, 33)</sup>. As a member of retrovirus, the genome copies of BLV could integrate into host genome called as provirus and lead to lifelong infection. The proviral load (PVL) is associated with viral transmission risk and infection outcome and thus is recognized as a marker for developing strategies against BLV spreading or monitoring disease progression<sup>34-39)</sup>. As

**Table 2** Association of *BoLA-DRB3* with economic traits and diseases

Trait/ disease	BoLA	Effect	Ref.
<b>Viral infection</b>			
BLV-related summarized in table 3			
bovine herpesvirus 1 infection	<i>*37</i>	susceptibility	[29]
Bovine Papillomavirus Infection/ bladder tumor	<i>011:01</i>	resistance	[30]
Foot and mouth disease	<i>Hae III A</i>	susceptibility	[60]
	<i>Hae III C</i>	resistance	[60]
<b>Bacterial infection</b>			
Mastitis	<i>012:01</i>	susceptibility	[61]
	<i>015:01</i>	susceptibility	[61]
	<i>001:01</i>	resistance	[61]
	<i>011:01</i>	resistance	[61]
	<i>027:03</i>	resistance	[61]
Staphylococci	<i>001:01</i>	susceptibility	[25]
	<i>011:01</i>	resistance	[25]
Escherichia coli	<i>015:01</i>	susceptibility	[25]
	<i>011:01</i>	resistance	[25]
	<i>*03</i>	resistance	[62]
fusobacteriosis	<i>*22</i>	resistance	[62]
	<i>*16</i>	susceptibility	[62]
	<i>*23</i>	susceptibility	[62]
	<i>*24</i>	susceptibility	[62]
<b>Parasites</b>			
Anaplasma marginale	<i>*14</i>	resistance	[26]
	<i>*41</i>	resistance	[26]
	<i>*2</i>	susceptibility	[26]
Babesia bovis	<i>*14</i>	resistance	[26]
	<i>*3</i>	susceptibility	[26]
	<i>*16</i>	susceptibility	[26]
Babesia bigemina	<i>*10</i>	resistance	[26]
	<i>*51</i>	resistance	[26]
	<i>*20</i>	susceptibility	[26]
Boophilus microplus	<i>*18</i>	resistance	[27]
	<i>*20</i>	resistance	[27]
	<i>*27</i>	resistance	[27]
<b>Production traits</b>			
milk yield	<i>*36</i>	decreased	[5]
fat yield	<i>*36</i>	increased	[5]
fat percentage	<i>*36</i>	increased	[5]
	<i>*19</i>	increased	[5]
protein percentage	<i>*33</i>	increased	[5]

the vaccine and treatment for BLV infection have not been developed yet, alternative strategies of BLV controlling are required.

## 2) Genetic association of *BoLA-DRB3* with BLV

Host genetics polymorphism at *BoLA-DRB3* has been shown the relationship with susceptibility to PVL or BLV-induced symptom including persistence lymphocytosis and lymphoma in different countries and breeds of cattle (Table 3). Although *BoLA-DRB3* were genotyping through various methods in different researches, only the results from PCR sequence-based typing, which has the highest resolution were summarized in this review. In general, *DRB3\*009:02* is the PVL resistance allele and *DRB3\*011:01* is lymphoma resistance allele in most of these association studies. Furthermore, the effect of resistance allele is dominant over susceptibility allele (68). However, besides alleles *DRB3\*009:02* and *DRB3\*011:01*, other resistance or susceptibility alleles are varied

**Table 3** Association studies of *BoLA-DRB3* with BLV-related traits

Trait	Breed	cattle No.	heard region	effect	<i>BoLA-DRB3</i>	references
Proviral load	Japanese Ho	910	nationwide	resistance	<i>002:01, 009:02, 014:01:01</i>	[63]
				susceptibility	<i>012:01, 015:01 002:01, 009:02, 014:01:01</i>	
	Japanese Ho	611	nationwide	resistance	<i>014:01:01</i>	[64]
				susceptibility	<i>012:01</i>	
	Argentinean Ho	230	7	resistance	<i>009:02, 017:01</i>	[65]
				susceptibility	<i>015:01, 015:03</i>	
	Argentinean Ho	107	1	resistance	<i>002:01</i>	[66]
				susceptibility	<i>012:01, 015:01</i>	
	Argentinean Ho and Ho X J	832	16	resistance	<i>009:02</i>	[67]
				susceptibility	<i>010:01, 012:01</i>	
	Vietnamese Ho	162	Northrn Vietnam	resistance	-	[54]
				susceptibility	<i>012:01</i>	
	Japanese Black	187	1	resistance	<i>009:02, 011:01</i>	[68]
				susceptibility	<i>016:01 009:02, 011:01</i>	
Harton del Valle	100	not available	resistance	<i>020:01:02, 027:03 010:02, 016:01, 017:01</i>	[69]	
			susceptibility			
Persistent lymphocytosis	Iranian Ho	190	3	resistance	<i>032:02 001:01, 011:01, 042:01</i>	[70]
				susceptibility		
Lymphoma	Iranian Ho	190	3	resistance	<i>001:01, 011:01 009:01, 018:02, 032:02 009:02, 010:01, 011:01, 014:01:01</i>	[70]
				susceptibility	-	
Lymphoma	Japanese Ho	471	nationwide	resistance	<i>011:01, 014:01:01</i>	[64]
				susceptibility	-	
Lymphoma	Japanese Black	333	nationwide	resistance	<i>011:01</i>	[71]
				susceptibility	<i>005:02, 016:01</i>	

Ho= Holstein

Ho X J = Holstein X Jersey

in different cattle breeds and geographic locations, potentially due to the variation of allele frequency in different studies. Thus, it is worth to study the association between *BoLA-DRB3* and BLV in different region and cattle breeds. In Japan, the lymphoma and PVL associated alleles are well characterized in both Holstein and Japanese Black cattle. In Holstein cows, *DRB3\*009:02* (Odds ratio (OR)=0.04) is the strongest PVL resistance allele followed by *DRB3\*002:01* (OR=0.12) and *DRB3\*014:01:01* (OR=0.31); while *DRB3\*012:01* (OR=2.51) is a susceptibility allele. For lymphoma in Holstein cows, *DRB3\*009:02* (Odds ratio (OR)= 0.07) is the strongest allele followed by *DRB3\*014:01:01* (OR=0.36), *DRB3\*011:01* (OR=0.40) and *DRB3\*010:01* (OR=0.43). The PVL association study in Japanese Black cattle shows that *DRB3\*009:02* is the strongest resistance allele followed by *DRB3\*011:01*; while *DRB3\*016:01* is a susceptibility allele. For the lymphoma related allele in Japanese Black cattle, *DRB3\*011:01* (OR=0.19) is the resistance allele; while *DRB3\*005:02* (OR=11.26) is the strongest susceptibility allele followed by *DRB3\*016:01* (OR=2.95). It should be noticed that most of current conclusions were based on association studies which may vary due to sample collection, cattle breed, and cattle geography location. Consequently, future biological studies on the mechanisms of how the polymorphism of *BoLA-DRB3* affects diseases susceptibility are encouraged and will contribute to understanding the disease susceptibility strength to each *BoLA-DRB3* allele.

Recent researches further shown that BLV infectivity in cattle with PVL-resistance *BoLA-DRB3* allele is lower and has decreased horizontal<sup>35)</sup> and vertical<sup>34)</sup> transmission potential. Furthermore, we found that *BoLA-DRB3* polymorphism is associated with the PVL in milk that imply the potential mechanism how *BoLA-DRB3* affects BLV transmission in cattle<sup>40)</sup>. Besides the effect from specific alleles, it has been found that individuals with *BoLA-DRB3* heterozygote have lower risk of both carrying high PVL and developing

lymphoma irrespective of cattle breeds<sup>41</sup>). Therefore *BoLA-DRB3* is an ideal target that could be applied in disease risk estimation, or breeding management and selection to resist BLV-induced damage.

### 3) Antigen presentation and immune response on BLV-related disease

It is believed that the amino acid sequences within the highly polymorphic peptide binding region of BoLA-DR $\beta$  (encoded by *BoLA-DRB3*) influence the binding and presentation of viral peptides to immune system. There are five binding pockets of BoLA-DR $\beta$ , namely as pockets 1, 4, 6, 7, and 9, that responsible for the binding with the amino acids of peptide antigen at the corresponding positions<sup>42</sup>). These binding pockets restrict the species of bound peptide and thus influence the susceptibility to particular diseases<sup>42-44</sup>). It has been reported that amino acids 70 and 71 at pocket 4 of ovine leukocyte antigen (OLA) DRB1 relate with BLV-induced lymphoma in sheep<sup>45</sup>). Animals with pocket 4 resistance motif strongly expressed IFN- $\gamma$ , the marker of Th1 response, which effectively inhibits viruses<sup>46</sup>). In contrast, individuals with susceptibility type motif strongly expressed IL-2, implying the Th2 response activation, which less efficiently inhibits BLV. These observations suggest the role of binding pocket polymorphisms in the determination of immune responsiveness and BLV-related disease susceptibility<sup>46</sup>). Besides, we recently found that in addition to amino acids 70 and 71 at pocket 4, amino acids 9, 11, 13, 26, 30, 47, 57, 70, 71, 74, 78, and 86 that covered all binding pockets 1, 4, 6, 7, and 9, were associated with BLV-induced lymphoma susceptibility in Japanese Black cattle (Figure 1A). Specifically, pocket 1: 86V; pocket 4: 13G, 70R, 71R, 74E, 78V; pocket 6: 30H; pocket7: 47F, 71R; pocket9: 9Q, 57S are lymphoma resistance. In contrast, pocket 1: 86G; pocket 4: 13K, 70E, 71K, 74A, 78Y; pocket6: 11T, 30Y; pocket 7: 47Y, 71K; pocket9: 9E, 57D are lymphoma susceptibility (Figure 1B). These results could contribute to the prediction of lymphoma risk of BLV-infected cattle with *BoLA-DRB3* rare alleles, which

could not be evaluated in allele association studies owing to their low frequencies.

The electrostatic charge of protein affects protein-protein interactions<sup>47</sup>). In the case of MHC, the charge of MHC binding pocket influences peptide binding preference and thus affects susceptibility to different diseases. For instance, HLA-DQ2 molecule with positively charged binding pockets elevates its capacity to accommodate gluten-derived peptides which are rich in prolines and negatively charged glutamates<sup>48</sup>). Similarly, *HLA-DRB1* polymorphisms lead to differential electrostatic charges of binding pocket 9 and are thus related to the susceptibility to primary sclerosing cholangitis<sup>49</sup>). In the same line, we found two lymphoma susceptibility molecules, *DRB3\*005:02* and *DRB3\*016:01*, were neutrally charged in binding pocket 9; whereas the resistance BoLA-DR $\beta$  molecule, *DRB3\*011:01*, carries a positive charge. This electrostatic charge variation may allow the

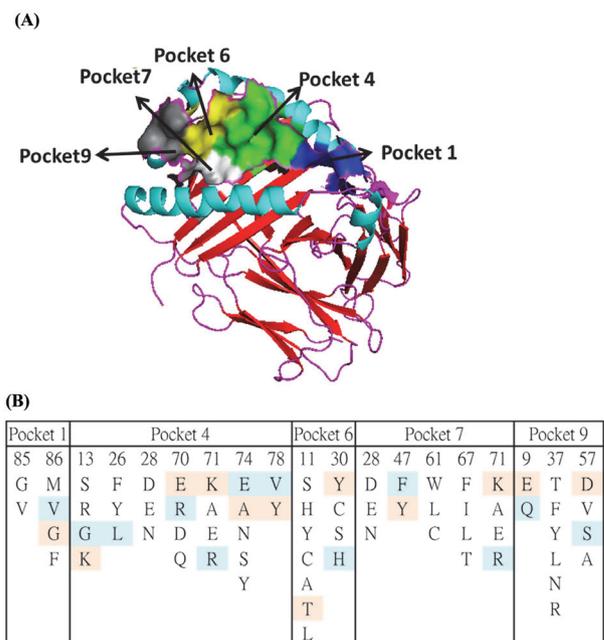


Figure 1

Susceptibility amino acid of BoLA-DR $\beta$  peptide binding pocket to BLV-induced lymphoma. (A) Peptide binding pockets of BoLA-DR $\beta$ . Protein structure of BoLA-DR $\beta$  was generated using PyMOL 2.4 (Schrodinger LLC, New York, NY, USA). (B) Susceptibility of amino acid of BoLA-DR peptide binding pocket to BLV-induced lymphoma in Japanese Black cattle. Resistance amino acid was marked in blue. Susceptibility amino acid was marked in red.

recognition of different peptide antigens and thus exert a differential immune reaction against BLV-induced lymphoma. Although we have demonstrated that the charge of binding pockets associates with BLV-induced lymphoma the relationship between charges and BLV PVL still needs further investigation as it was known that lymphoma and PVL are associated with differential *BoLA-DRB3* polymorphism. Besides, it is worth to study binding pocket properties other than charge e.g. hydrophobicity<sup>50)</sup>, size or structure<sup>51)</sup> that known for influencing peptide interaction.

## VII. Perspective

BLV is a major risk causing severe financial damage in cattle industry. Plenty of researches show that polymorphism of *BoLA-DRB3* relates with BLV susceptibility. Thus, *BoLA-DRB3* or its protein BoLA-DR $\beta$  is ideal target in cattle for BLV-related disease risk estimation. In fact, the correlation of *BoLA-DRB3* polymorphism with BLV perinatal transmission has been demonstrated, strongly supporting the applicability of breeding strategy based on *BoLA-DRB3* to cope with BLV. In addition to vertical transmission, cattle carrying PVL resistance allele are not sources of BLV spreading and thus could act as biological barriers to prevent BLV horizontal transmission. Consequently, *BoLA-DRB3* polymorphism could be used in farm management to avoid BLV transmission. In fact, our lab has experimentally applied *BoLA-DRB3* polymorphism in cattle management in farms. By inserting cattle with PVL resistance allele as biological barriers between BLV infected and uninfected cattle and removing the high PVL cattle (high risk BLV transmitter) from farm, the overall BLV infection rate in farms are successfully decreased (unpublished data). Thus, based on these observations, BLV-related *BoLA-DRB3* alleles have potential to be applied in cattle breeding selection or farm management to reduce the damage-caused by BLV infection.

The vaccine and treatment for BLV infection are still unavailable. As *BoLA-DRB3* influences specific

Association of *BoLA-DRB3* with bovine leukemia virus antigen peptide presentation and the efficiency is varied in different alleles, studying the polymorphism of *BoLA-DRB3* and the structure of BoLA-DR $\beta$  may help the development of vaccine against BLV. The binding pocket properties of each BoLA-DR $\beta$  molecule e.g. the polarity, hydrophobicity, charge of amino acids in binding pockets, confer the affinity of bound peptide and the following anti-BLV ability. The strong peptide binding affinity tends to trigger the cellular immunity that known for efficient antiviral and anti-tumor ability. So far, only the electrostatics charge is investigated with its association with BLV-induced lymphoma. Other properties and in-depth mutational and protein conformational studies are needed to gain more insights into the interaction between BoLA-DR $\beta$  and peptide that will contribute to vaccine development.

## Disclosures

none to declare.

## 引用文献

- 1) Klein J., Gutknecht J., and Fischer N.: The major histocompatibility complex and human evolution. *Trends in Genetics*, 6: p. 7-11. 1990.
- 2) Amorena B. and Stone W.H.: Serologically Defined (SD) Locus in Cattle. *Science*, 201(4351): p. 159-160. 1978.
- 3) Spooner R.L., Leveziel H., Grosclaude F., et al: EVIDENCE FOR A POSSIBLE MAJOR HISTOCOMPATIBILITY COMPLEX (BLA) IN CATTLE. *International Journal of Immunogenetics*, 5(5): p. 335-346. 1978.
- 4) Spooner R.L., Millar P., and Oliver R.: The production and analysis of antilymphocyte sera following pregnancy and skin grafting of cattle. *Animal blood groups and biochemical genetics*, 10 2: p. 99-105. 1979.
- 5) Zambrano A J., Echeverri Z J., and López-Herrera A.: Association of gene BoLA DRB3.2 with production traits in a dairy herd of Antioquia, Colombia. *Revista MVZ Córdoba*, 19: p. 4116-4129. 2014.
- 6) Bjorkman P.J., Saper M.A., Samraoui B., et al: Structure of the human class I histocompatibility antigen, HLA-A2. *Nature*, 329(6139): p. 506-512. 1987.
- 7) Jardetzky T.S., Brown J.H., Gorga J.C., et al.: Three-dimensional structure of a human class II histocompatibility molecule complexed with superantigen. *Nature*, 368(6473): p.

- 711-718. 1994.
- 8) Macdonald I.K., Harkiolaki M., Hunt L., et al.: MHC class I bound to an immunodominant *Theileria parva* epitope demonstrates unconventional presentation to T cell receptors. *PLoS pathogens*, 6(10): p. e1001149-e1001149. 2010.
  - 9) Matsumura M., Fremont D.H., Peterson P.A., et al.: Emerging principles for the recognition of peptide antigens by MHC class I molecules. (0036-8075 (Print)). 1992.
  - 10) Trolle T., McMurtrey C.P., Sidney J., et al.: The Length Distribution of Class I-Restricted T Cell Epitopes Is Determined by Both Peptide Supply and MHC Allele-Specific Binding Preference. *Journal of immunology (Baltimore, Md. : 1950)*, 196(4): p. 1480-1487. 2016.
  - 11) Chicz R.M., Urban R.G., W.S. L., et al.: Predominant naturally processed peptides bound to HLA-DR1 are derived from MHC-related molecules and are heterogeneous in size. (0028-0836 (Print)). 1992.
  - 12) Wiczorek M., Abualrous E.T., Sticht J., et al.: Major Histocompatibility Complex (MHC) Class I and MHC Class II Proteins: Conformational Plasticity in Antigen Presentation. *Frontiers in Immunology*, 8: p. 292. 2017.
  - 13) Steinmetz M. and Hood L.: Genes of the Major Histocompatibility Complex in Mouse and Man. *Science*, 222(4625): p. 727-733. 1983.
  - 14) null n., Elsik Christine G., Tellam Ross L., et al.: The Genome Sequence of Taurine Cattle: A Window to Ruminant Biology and Evolution. *Science*, 324(5926): p. 522-528. 2009.
  - 15) Bensaïd A., Young J.R., Kaushal A., et al.: *Pulsed-field gel electrophoresis and its application in the physical analysis of the bovine major histocompatibility complex*, in *Gene mapping techniques and applications*, L.H.A.M.D.G. Schook L.B, Editor. Marcel Dekker: New York, France. p. 127-158, 1 micro-fiche numéro VT910156. 1991
  - 16) Aida Y., Takeshima S.-n., Baldwin C.L., et al.: *Bovine Immunogenetics*, in *The genetics of cattle*, D.J. Garrick and A. Ruvinsky, Editors. C. A. B. International. 2015
  - 17) Andersson L., Lundén A., Sigurdardottir S., et al.: Linkage relationships in the bovine MHC region. High recombination frequency between class II subregions. *Immunogenetics*, 27(4): p. 273-280. 1988.
  - 18) Kappes D. and Strominger J.L.: HUMAN CLASS II MAJOR HISTOCOMPATIBILITY COMPLEX GENES AND PROTEINS. *Annual Review of Biochemistry*, 57(1): p. 991-1028. 1988.
  - 19) Silvina Elena Gutiérrez E.N.E., Claudia María Lützel Schwab, Marcela Alicia Juliarena, *Trends and Advances in Veterinary Genetics*. Major Histocompatibility Complex-Associated Resistance to Infectious Diseases: The Case of Bovine Leukemia Virus Infection, ed. M. Abubakar. 2017.
  - 20) Behl J.D., Verma N.K., Tyagi N., et al.: The Major Histocompatibility Complex in Bovines: A Review. *ISRN Veterinary Science*. p. 872710. 2012.
  - 21) Felius M., *Cattle Breeds: An Encyclopedia*. Trafalgar Square Publishing. 2007
  - 22) Schwab A.E., Geary T.G., Baillargeon P., et al.: Association of *BoLA* DRB3 and DQA1 alleles with susceptibility to *Neospora caninum* and reproductive outcome in Quebec Holstein cattle. *Veterinary Parasitology*, 165(1): p. 136-140. 2009.
  - 23) Derakhshani H., Plaizier J.C., De Buck J., et al.: Association of bovine major histocompatibility complex (*BoLA*) gene polymorphism with colostrum and milk microbiota of dairy cows during the first week of lactation. *Microbiome*, 6(1): p. 203. 2018.
  - 24) Oprzadek J.M., Brzozowska A.M., Urtnowski P., et al.: Association of *BoLA-DRB3* genotype with somatic cell count in milk of Polish Holstein cattle. *Revista Brasileira de Zootecnia*, 47(0). 2018.
  - 25) Yoshida T., Mukoyama H., Furuta H., et al.: Association of *BoLA-DRB3* alleles identified by a sequence-based typing method with mastitis pathogens in Japanese Holstein cows. *Animal Science Journal*, 80(5): p. 498-509. 2009.
  - 26) Duangjinda M., Jindatajak Y., Tipvong W., et al.: Association of *BoLA-DRB3* alleles with tick-borne disease tolerance in dairy cattle in a tropical environment. *Veterinary Parasitology*, 196(3): p. 314-320. 2013.
  - 27) Martinez M.L., Machado M.A., Nascimento C.S., et al.: Association of *BoLA-DRB3.2* alleles with tick (*Boophilus microplus*) resistance in cattle. (1676-5680 (Electronic)). 2006.
  - 28) Othman O.E., Khodary M.G., El-Deeb A.H., et al.: Five *BoLA-DRB3* genotypes detected in Egyptian buffalo infected with Foot and Mouth disease virus serotype O. (2090-5920 (Electronic)). 2018.
  - 29) Morales J.P.A., López-Herrera A., and Zuluaga J.E.: Association of *BoLA* DRB3 gene polymorphisms with *BoHV-1* infection and zootechnical traits. *Open veterinary journal*, 10(3): p. 331-339. 2020.
  - 30) Longeri M., Russo V., Strillacci M.G., et al.: Association Between *BoLA-DRB3.2* Polymorphism and Bovine Papillomavirus Infection for Bladder Tumor Risk in Podolica Cattle. *Frontiers in Veterinary Science*, 8: p. 504. 2021.
  - 31) Eirin M., Carignano H., Shimizu E., et al.: *BoLA-DRB3* exon2 polymorphisms among tuberculous cattle: Nucleotide and functional variability and their association with bovine tuberculosis pathology. (1532-2661

- (Electronic). 2020.
- 32) Aida Y., Murakami H., Takagashi M., et al.: Mechanisms of pathogenesis induced by bovine leukemia virus as a model for human T-cell leukemia virus. *Frontiers in Microbiology*, 4(328). 2013.
  - 33) Rodríguez S.M., Florins A., Gillet N., et al.: Preventive and therapeutic strategies for bovine leukemia virus: lessons for HTLV. *Viruses*, 3(7): p. 1210–1248. 2011.
  - 34) Borjigin L., Lo C.-W., Bai L., et al.: Risk Assessment of Bovine Major Histocompatibility Complex Class II DRB3 Alleles for Perinatal Transmission of Bovine Leukemia Virus. *Pathogens*, 10(5). 2021.
  - 35) Bai L., Borjigin L., Sato H., et al.: Kinetic Study of BLV Infectivity in BLV Susceptible and Resistant Cattle in Japan from 2017 to 2019. *Pathogens*, 10(10). 2021.
  - 36) Jimba M., Takeshima S.-N., Murakami H., et al.: BLV-CoCoMo-qPCR: a useful tool for evaluating bovine leukemia virus infection status. *BMC veterinary research*, 8: p. 167–167. 2012.
  - 37) Panei C.J., Takeshima S.-n., Omori T., et al.: Estimation of bovine leukemia virus (BLV) proviral load harbored by lymphocyte subpopulations in BLV-infected cattle at the subclinical stage of enzootic bovine leucosis using BLV-CoCoMo-qPCR. *BMC veterinary research*, 9: p. 95–95. 2013.
  - 38) Juliarena M.A., Barrios C.N., Ceriani M.C., et al.: Hot topic: Bovine leukemia virus (BLV)-infected cows with low proviral load are not a source of infection for BLV-free cattle. *Journal of Dairy Science*, 99(6): p. 4586–4589. 2016.
  - 39) Bartlett P.C., Ruggiero V.J., Hutchinson H.C., et al.: Current Developments in the Epidemiology and Control of Enzootic Bovine Leukosis as Caused by Bovine Leukemia Virus. *Pathogens*, 9(12). 2020.
  - 40) Nakatsuchi A., Watanuki S., Borjigin L., et al.: BoLA-DRB3 polymorphism controls proviral load and 2 infectivity of bovine leukemia virus (BLV) in milk. *submitted to Pathogens*. 2022.
  - 41) Lo C.-W., Takeshima S.-n., Wada S., et al.: Bovine major histocompatibility complex (BoLA) heterozygote advantage against the outcome of bovine leukemia virus infection. *HLA*, 98(2): p. 132–139. 2021.
  - 42) Liu Y.-F., Lin C.-Y., and Hong H.-M.: In silico Design, Synthesis and Potency of an Epitope-based Vaccine Against Foot-and-mouth Disease Virus. *International Journal of Pharmacology*, 13: p. 122–133. 2017.
  - 43) Garstka M.A., Fish A., Celie P.H.N., et al.: The first step of peptide selection in antigen presentation by MHC class I molecules. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 112(5): p. 1505. 2015.
  - 44) Ettinger R.A., Papadopoulos G.K., Moustakas A.K., et al.: Allelic Variation in Key Peptide-Binding Pockets Discriminates between Closely Related Diabetes-Protective and Diabetes-Susceptible HLA-DQB1\*06 Alleles. *The Journal of Immunology*, 176(3): p. 1988. 2006.
  - 45) Nagaoka Y., Kabeya H., Onuma M., et al.: Ovine MHC Class II DRBI Alleles Associated with Resistance or Susceptibility to Development of Bovine Leukemia Virus-induced Ovine Lymphoma. *Cancer Research*, 59(4): p. 975. 1999.
  - 46) Konnai S., Takeshima S.-n., Tajima S., et al.: The Influence of Ovine MHC Class II DRB1 Alleles on Immune Response in Bovine Leukemia Virus Infection. *Microbiology and Immunology*, 47(3): p. 223–232. 2003.
  - 47) Zhou H.-X. and Pang X.: Electrostatic Interactions in Protein Structure, Folding, Binding, and Condensation. *Chemical reviews*, 118(4): p. 1691–1741. 2018.
  - 48) Jones E.Y., Fugger L., Strominger J.L., et al.: MHC class II proteins and disease: a structural perspective. *Nature Reviews Immunology*, 6(4): p. 271–282. 2006.
  - 49) Donaldson P.T.: Electrostatic modifications of the human leukocyte antigen DR P9 peptide-binding pocket in primary sclerosing cholangitis: Back to the future with human leukocyte antigen DR $\beta$ . *Hepatology*, 53(6): p. 1798–1800. 2011.
  - 50) Huang L., Kuhls M.C., and Eisenlohr L.C.: Hydrophobicity as a driver of MHC class I antigen processing. *The EMBO journal*, 30(8): p. 1634–1644. 2011.
  - 51) Anjanappa R., Garcia-Alai M., Kopicki J.-D., et al.: Structures of peptide-free and partially loaded MHC class I molecules reveal mechanisms of peptide selection. *Nature Communications*, 11(1): p. 1314. 2020.
  - 52) Takeshima S.N., Giovambattista G., Okimoto N., et al.: Characterization of bovine MHC class II DRB3 diversity in South American Holstein cattle populations. *Tissue Antigens*, 86(6): p. 419–430. 2015.
  - 53) Takeshima S., Saitou N., Morita M., et al.: The diversity of bovine MHC class II DRB3 genes in Japanese Black, Japanese Shorthorn, Jersey and Holstein cattle in Japan. *Gene*, 316: p. 111–118. 2003.
  - 54) Thi D.L., Vu S.N., Lo C.-W., et al.: Association between BoLA-DRB3 polymorphism and bovine leukemia virus proviral load in Vietnamese Holstein Friesian cattle. *HLA*, n/a(n/a). 2021.
  - 55) Takeshima S.-n., Corbi-Botto C., Giovambattista G., et al.: Genetic diversity of BoLA-DRB3 in South American Zebu cattle populations. *BMC Genetics*, 19(1): p. 33. 2018.
  - 56) Takeshima S.N., Miyasaka T., Matsumoto Y., et al.: Assessment of biodiversity in Chilean cattle using the distribution of major histocompatibility complex class II BoLA-DRB3 allele. *Tissue Antigens*, 85(1): p. 35–44. 2015.

- 57) Giovambattista G., Takeshima S.-n., Ripoli M.V., et al.: Characterization of bovine MHC DRB3 diversity in Latin American Creole cattle breeds. *Gene*, 519(1): p. 150–158. 2013.
- 58) Giovambattista G., Moe K.K., Polat M., et al.: Characterization of bovine MHC DRB3 diversity in global cattle breeds, with a focus on cattle in Myanmar. *BMC genetics*, 21(1): p. 95–95. 2020.
- 59) Salim B., Takeshima S.-n., Nakao R., et al.: BoLA-DRB3 gene haplotypes show divergence in native Sudanese cattle from taurine and indicine breeds. *Scientific Reports*, 11(1): p. 17202. 2021.
- 60) Lei W., Liang Q., Jing L., et al.: BoLA-DRB3 gene polymorphism and FMD resistance or susceptibility in Wanbei cattle. *Molecular Biology Reports*, 39(9): p. 9203–9209. 2012.
- 61) Yoshida T., Furuta H., Kondo Y., et al.: Association of BoLA-DRB3 alleles with mastitis resistance and susceptibility in Japanese Holstein cows. *Animal Science Journal*, 83(5): p. 359–366. 2012.
- 62) Suprovych T.M., Suprovych M.P., Kolinchuk R.V., et al. *Association of BoLA-DRB3.2 alleles with fusobacteriosis in cows*. 2020.
- 63) Takeshima S.-n., Ohno A., and Aida Y.: Bovine leukemia virus proviral load is more strongly associated with bovine major histocompatibility complex class II DRB3 polymorphism than with DQA1 polymorphism in Holstein cow in Japan. *Retrovirology*, 16(1): p. 14. 2019.
- 64) Lo C.-W., Borjigin L., Saito S., et al.: BoLA-DRB3 Polymorphism is Associated with Differential Susceptibility to Bovine Leukemia Virus-Induced Lymphoma and Proviral Load. *Viruses*, 12(3): p. 352. 2020.
- 65) Juliarena M., Poli M., Sala L., et al.: Association of BLV infection profiles with alleles of the BoLA-DRB3.2 gene. *Animal genetics*, 39: p. 432–8. 2008.
- 66) Nieto Farias M., Caffaro M., Pamela L., et al.: A novel association of BoLA DRB3 alleles in BLV infected cattle with different proviral loads. *Brazilian Journal of Veterinary Research and Animal Science*, 54: p. 215. 2017.
- 67) Carignano H.A., Beribe M.J., Caffaro M.E., et al.: BOLA-DRB3 gene polymorphisms influence bovine leukaemia virus infection levels in Holstein and Holstein × Jersey crossbreed dairy cattle. *Animal Genetics*, 48(4): p. 420–430. 2017.
- 68) Miyasaka T., Takeshima S.-n., Jimba M., et al.: Identification of bovine leukocyte antigen class II haplotypes associated with variations in bovine leukemia virus proviral load in Japanese Black cattle. *Tissue Antigens*, 81(2): p. 72–82. 2013.
- 69) Alvarez L.A., Montes D., and Hernandez D.: Association of BoLA-DRB3.2 alleles with enzootic bovine leukosis: profiles BLV infection, persistent lymphocytosis and antibody production in Harton del Valle Cattle. *Indian Journal of Science and Technology*, 11(24): p. 1–14. 2018.
- 70) Nikbakht Brujeni G., Ghorbanpour R., and Esmailnejad A.: Association of BoLA-DRB3.2 Alleles with BLV Infection Profiles (Persistent Lymphocytosis/Lymphosarcoma) and Lymphocyte Subsets in Iranian Holstein Cattle. *Biochem Genet*, 54(2): p. 194–207. 2016.
- 71) Lo C.-W., Takeshima S.-n., Okada K., et al.: Association of Bovine Leukemia Virus-Induced Lymphoma with BoLA-DRB3 Polymorphisms at DNA, Amino Acid, and Binding Pocket Property Levels. *Pathogens*, 10(4). 2021.

## HLA エピトープ推定に基づく造血幹細胞移植後免疫反応の解釈

岩崎 惇<sup>1)</sup>

<sup>1)</sup> 京都大学大学院医学研究科 血液・腫瘍内科学

造血幹細胞移植において、不一致 HLA アレル・抗原の数や遺伝子座がドナー選択では重要視されているものの、個々の患者で異なる移植後の免疫反応が見られる。近年では移植後シクロフォスファミドを用いた前処置を始め、免疫抑制療法にも進歩が見られ、ドナーの選択肢として HLA 不一致のドナーが選択できるようになってきたと同時に、その中で安全に移植できるドナー、リスクの高いドナーについての知見は十分ではない。不一致 HLA アレルのアミノ酸置換部位による免疫反応の違いは重要な課題として長年研究が進められてきており、近年は免疫システムにより認識される HLA エピトープを推定するアルゴリズムが開発されている。HLA エピトープが造血幹細胞移植後の予後に与える影響に関しては近年注目されている分野であり、これまでの報告を踏まえて概説する。

キーワード：ヒト白血球抗原、エピトープ、造血幹細胞移植、移植片対宿主病、移植片対白血病効果

### HLA 適合に基づく造血幹細胞移植におけるドナー選択

造血幹細胞移植は、血液腫瘍領域において数多くの分子標的薬剤や、CAR-T 療法を始めとした細胞治療が開発・臨床使用されている現在においても、根治を目指す治療として重要な位置を占めている。造血幹細胞移植のドナー選択においては、HLA-A/-B/-DRB1 の 3 座において抗原一致した血縁ドナーが第一に選択される。血縁 HLA 一致ドナーがない場合には、HLA-A/-B/-C/-DRB1 の 4 座 8 アレルの一致した非血縁ドナーが第二選択とされる。HLA の一致するドナーが見つからない場合、HLA 不一致の血縁、あるいは非血縁ドナー、または臍帯血といった代替ドナーから選択する事が必要となる。近年では、移植後大量シクロフォスファミド (PTCy) を用いたハプロタイプ半合致血縁者間移植が比較的安全に実施できる事が報告され、徐々に件数を伸ばしている<sup>1,2)</sup>。新たな代替ドナーの選択肢が得られた事は同時に、従来から使用されてきた代替ドナー選択を改めて見直す事の重要性

をも示唆しており、特に移植後免疫反応に大きな影響を与えると考えられる HLA 不一致のドナーを選択する際には、移植後合併症のリスクが低い、安全なドナーを選択する必要性がより高まっている。

移植後にドナー細胞がレシピエントの細胞を認識する際の反応を見る上では、移植片対宿主病 (Graft-versus-host disease: GVHD) や、逆に腫瘍の再発が指標となる移植片対腫瘍効果 (Graft-versus-tumor effect: GVT) が重要な指標とされる。一方で、レシピエントに残存した免疫細胞が移植細胞を認識する際の反応を見る際の指標には、血球の中でも特にターンオーバーが早く供給が維持される事が必要な好中球や血小板の生着が用いられる。アレルまたは抗原が不一致のドナーにおける移植後免疫反応の不均一性に関しては、特に非血縁者間移植において、不一致アレルの組み合わせによる違いを解析することで研究が進められてきた。Ferrara らは、HLA class I 分子の 116 番目のアミノ酸置換は重症急性 GVHD 発症リスクが高く、非再発死亡の増加に繋

受付日：2022 年 3 月 31 日、受理日：2022 年 9 月 22 日

代表者連絡先：岩崎 惇 〒606-8507 京都市左京区聖護院川原町 54 京都大学大学院医学研究科 血液・腫瘍内科学  
TEL: 075-751-3152 FAX: 075-751-3153 E-mail: iwa6182@kuhp.kyoto-u.ac.jp

がる高リスクの不一致であると報告している<sup>3)</sup>。同部位のアミノ酸置換は、細胞障害性 T 細胞による認識を変化させる事が *in vitro* で示されている<sup>4)</sup>。本邦からの報告では、川瀬らが、日本骨髄バンクのデータを用いて、非血縁者間移植における GVHD のリスクが高い non-permissive なアレル不一致の組み合わせを報告している<sup>5)</sup>。同報告では、Ferrara らの報告で指摘されている 116 番目のアミノ酸置換に加えて、複数箇所のアミノ酸置換が予後に影響する事が想定されている。上記の通り、不一致 HLA が認識される際には、HLA 分子内のアミノ酸置換により結合親和性が変化し、同部位を認識した細胞障害性 CD8 陽性 T 細胞により組織・臓器が障害される事が急性 GVHD の主な機序として想定されてきた。近年では、Leader 配列と呼ばれる、HLA-E に結合し、NK 細胞機能を調節する配列におけるアミノ酸配列の違いが移植成績に影響を及ぼす事が着目されている<sup>6,7)</sup>。

### エピトープ推定アルゴリズム

HLA 抗原の中で、T 細胞受容体や免疫グロブリン抗体が認識する部位は HLA エピトープと呼ばれている。輸血や造血幹細胞移植、臓器移植におけるアロ免疫を理解するために、HLA 分子の配列を基に、この抗原決定基である HLA エピトープを推定する様々な手法が開発されてきている。代表的な手法に関して以下で概説する。

#### 抗体エピトープ

組織適合性試験の生みの親であり、臓器移植における慢性拒絶は液性免疫が主に関わっている事を提唱した Paul Ichiro Terasaki らのグループでは、多胎婦血清や胎盤由来、または頻回輸血後の患者血清を用いて単離した抗体を用いて、抗原抗体反応の結果から抗体エピトープを推定しており、Terasaki Epitope と呼ばれている<sup>8)</sup>。特定の抗体が認識する HLA 分子の集団の分子表面に存在する、他の HLA 分子と排他的なアミノ酸部位がエピトープであると推定して、class I において 103 のエピトープを同定している<sup>9)</sup>。

Duquesnoy らは、*in silico* で推定されたエピトープ部位を *in vitro* での抗原抗体反応で検証したデータを基に、HLAMatchmaker アルゴリズムを開発している<sup>10)</sup>。このアルゴリズムでは、Triplet と呼ばれる 3 つのアミノ酸配列を一つの単位と考え、この中で

HLAMatchmaker アルゴリズムを用いて抗原性が高いと判定された Triplet を eplet と呼んでいる。抗体分子が認識する HLA 分子上の eplet は、 $\alpha$  ヘリックス構造に主に局在していると考えられており、結合が難しいと考えられる細胞膜近傍や  $\beta$  シート上にある Triplet はこの HLAMatchmaker データベースでは除外されている。一部、HLA 分子のアミノ酸配列上は離れていても構造上近接する  $\alpha$  ヘリックス構造と共に認識されるエピトープに関しては、細胞膜近傍や  $\beta$  シート上にあっても eplet として HLAMatchmaker のデータベースに含まれており、これらの eplet は epiregistry (<https://www.epiregistry.com.br/> Accessed 29, March, 2022) 上で公開されている。このデータベースを基に、例えば造血幹細胞移植における Graft-versus-host 方向の eplet 不一致数を算出する場合、ドナーにおける不一致 HLA アレルのアミノ酸置換部位が、レシピエントの HLA 分子のアミノ酸配列上に存在する eplet であるかどうかを判定し、その数を算出する。HLAMatchmaker での eplet 不一致数を算出するツール (<http://www.epitopes.net/> Accessed 29, March, 2022) は Web 上に公開されている他、One Lambda 社は、Fusion Matchmaker program を開発しており、HLAMatchmaker を基に、epiregistry 上のその他のエピトープを含む推定ソフトウェアを開発・提供している。

#### T 細胞エピトープやその他のエピトープ

T 細胞が認識するエピトープを推定するプログラムとしては、Spierings らが開発した Predicted Indirectly ReCognizable HLA-Epitopes (PIRCHE) がある。PIRCHE においては、The immune epitope database (IEDB) のデータを用いて、Neural Network を基礎とした NetChop と呼ばれるプロテアソームが分解する部位を推定するプログラムを用いて HLA 分子の配列を断片化し、それぞれに対して、50000 の HLA 分子とタンパク質の結合反応を教師データとしてこちらも Neural Network を用いて開発された NetMHCpan、NetMHCIIpan という手法を用いて HLA class I、HLA class II に提示されるエピトープを推定し、それぞれを PIRCHE-I、PIRCHE-II としてスコア化している<sup>11-15)</sup>。上記の通り、不一致 HLA 分子が樹状細胞やマクロファージ等の抗原提示細胞内でプロテアソームにより分解さ

れた後、HLA 分子に提示され、T 細胞が認識する経路を想定して作成されたプログラムである。PIRCHE を解析するプログラムはオンラインで公開されている (<https://www.pirche.com/pirche/#/> Accessed 29, March, 2022)。

直接的に HLA 分子を細胞障害性 T 細胞が認識する機構に関しては、Fleischhauer らのグループが *in vitro* での細胞障害性 T 細胞の反応性を基に、HLA-DPBI における不一致アレルに共通の T 細胞エピトープ (DP-TCE) を持つグループを分類している<sup>16)</sup>。また、HLA 分子の配列や構造の変化を基にエピトープを推定する手法として、Elsner らが開発した、配列の類似性 (sequence similarity matching: SSM) をスコア化する事で、それを基に抗原性を判定する HistoCheck や、Kramer らによる、Protein Data Bank の HLA 立体構造を基にして、タンパク質の二次構造及び溶媒露出度 (solvent accessibility) を NetSurfP 2.0, Pale 4.0 といったウェブツールを用いて推定した HLA-EMMA がある<sup>17,18)</sup>。

### エピトープ不一致が造血幹細胞移植後予後に与える影響

#### HLAMatchmaker を用いた抗体エピトープ推定

HLAMatchmaker を用いた抗体エピトープの推定に関しては、Duquesnoy らが非血縁者間移植で検討しており、傾向としては GVH 方向に HLA class I エピトープが不一致の群において GVHD の発症率が増加する傾向にあるものの有意差は認めていなかった<sup>19)</sup>。我々は、日本の造血幹細胞移植患者のデータベース (Transplant Registry Unified Management Program: TRUMP) を用いて、非血縁者間骨髄移植における抗体エピトープの意義に関して、大規模コホートで再検証を試みた。HLA-C エピトープ不一致非血縁ドナーからの移植は、HLA-C 適合非血縁ドナーと比較し、有意に grade III-IV の重症急性 GVHD のリスクを上昇し、非再発死亡、死亡率の増加に繋がっていた (重症急性 GVHD: HR 1.67, 95% CI 1.44-1.95; 非再発死亡率: HR 1.39, 95% CI 1.25-1.54; 死亡率: HR 1.20, 95% CI 1.10-1.30)<sup>20)</sup>。本邦の HLA 不一致非血縁者間移植においては既報に基づき、HLA-A や HLA-B の抗原またはアレル不一致の症例からの移植は避けられており、HLA class I 不一致非血縁者間移植の 94.5% を HLA-C アレル不一致症例が占めているが、そのような本邦におけるドナー選択に、

HLAMatchmaker を用いた抗体エピトープの判定が有用である可能性を示唆している。更に、造血幹細胞移植領域においては T 細胞を抑制する免疫抑制療法が、生着並びに GVHD の抑制のために重要だと考えられているが、B 細胞性リンパ腫の治療で臨床的にも使用されている抗 CD20 抗体のリツキシマブを使用している症例においては、急性及び慢性 GVHD の発症率が低い事が報告されており、抗体エピトープの関与は、B 細胞を標的とした GVHD 治療を今一度見直す必要があることを示唆している<sup>21)</sup>。

近年、移植後大量シクロフォスファミド療法 (PTCy) の高い GVHD 予防効果が報告された事により、従来は比較的ドナーを得やすい一方で GVHD 及び非再発死亡リスクが高い事から限定的に実施されてきた血縁者間 HLA ハプロ半合致ドナーからの移植が件数を大きく増やしている。非血縁者間移植と比較しても HLA 不一致数が多く、多様な HLA 不一致のパターンを認める事、PTCy が特にアロ反応性 T 細胞を強く抑える事から、HLA アレルや抗原の不一致数、不一致 HLA 遺伝子座が予後に与える影響に関して十分に解明されており、HLA エピトープの解釈に関しても注目を集めており、特にアロ反応性の T 細胞を比較的選択的に抑制する事が GVHD 抑制の機序と考えられている事から、PTCy-haplo に関して近年複数の報告がある。Rimando らは、HLA class II における GVH 方向の抗体エピトープ不一致症例において、再発率が低下する事を報告した<sup>22)</sup>。Zou らは、HLA-B 抗体エピトープ不一致が急性 GVHD 発症と相関する事を単施設の報告で示したが、その後、Center for International Blood and Marrow Transplantation Research のレジストリーデータを用いた解析では、結果は再現されなかった<sup>23,24)</sup>。シクロフォスファミドは、T 細胞のみならず B 細胞も抑制する事が知られており、PTCy を用いた強力な GVHD 抑制療法を実施する移植におけるエピトープの意義の解釈は、引き続きデータの蓄積が必要と考えられる<sup>25)</sup>。

#### PIRCHE, Histocheck, DP-TCE を用いたエピトープ推定

T 細胞免疫を推定する PIRCHE アルゴリズムを用いたエピトープの意義に関しては、非血縁者間移植において、Class II に提示される PIRCHE の高い群において、予後との強い相関が報告されている<sup>26)</sup>。臍帯血

移植においては、HLA class I に提示される PIRCHE (PIRCHE-I) が、小児においては急性 GVHD 発症リスクと、成人においては再発の減少と相関した事が報告されている<sup>27)</sup>。PTCy を使用しない HLA ハプロ半合致血縁者間移植においては、PIRCHE は予後と相関しなかった事が報告されている一方で、PTCy を用いた HLA ハプロ半合致血縁者間移植では、PIRCHE-I が急性 GVHD 発症と強く相関した事が示されている<sup>28,29)</sup>。いずれも海外からの報告であり、本邦のデータを用いての検証は後述する地域差の観点から、今後の課題と考えられる。

DP-TCE の不一致に関しては、the International Histocompatibility Working Group in Hematopoietic Cell Transplantation からの報告で、重症 GVHD 発症、非再発死亡の増加から、全生存率が低下する事が示された<sup>30)</sup>。Fleischhauer らは後に、HLA-DPB1\*09:01 を認識する T 細胞に対する反応性をスコア化する事で高リスクの DP-TCE の不一致が推定できる事を報告した<sup>31)</sup>。森島らは、次世代シーケンサーを用いた multi-SNP 解析により、急性 GVHD 発症に関わる高リスクの DP-TCE の不一致は、HLA-DPB1 における系統樹から低発現マーカーを含む HLA-DP2 グループ及び高発現マーカーを含む HLA-DP5 グループの分類と関係している事を示した<sup>32)</sup>。

Histocheck に関しては、HLA-C での SSM スコアが非再発死亡の減少、無病生存期間や全生存の延長に寄与した事が報告されている<sup>33)</sup>。

### エピトープ不一致から理解する移植後免疫の今後の検討課題

造血幹細胞移植領域におけるエピトープの意義を解釈する上で注意すべき重要な点としては、PTCy を始めとした強力な GVHD 予防方法による影響に加えて、地域による HLA 分布の多様性やエピトープの不一致を判定する基準の違いを考慮に入れた上で理解していく必要がある。後者に関しては、日本人における HLA の分布が National Marrow Donor Program におけるアジア系ドナーにおける HLA 分布と比較しても特徴的な分布をしている事が知られている<sup>34)</sup>。それに加えて、GVHD の重症度に関しては、HLA 抗原またはアレルの不一致度だけでは説明がつかない人種や民族による違いがある事が知られており、地域間でのエピトープ不一致の影響を

比較検討する事は重要な課題と考える<sup>35)</sup>。また、非血縁者間移植では HLA-A、-B、-C、-DRB1 アレルにおいて 1 アレルの不一致の症例が優先的に選択されることと比較し、HLA ハプロ半合致血縁者間移植や臍帯血移植においては複数アレルの不一致も許容される点や、先も述べた通り GVHD 予防方法の違いから、エピトープ不一致数や高リスクのエピトープに関しては、それぞれのドナーソース別・移植方法別に検討していく必要がある。

更にエピトープ解析からアロ免疫を理解するためには、1) 非血縁者間移植における抗体エピトープと T 細胞エピトープの関係性、並びに個々のエピトープ間での意義の違い、2) T 細胞が直接認識するエピトープを解釈する手法の開発、の 2 点が特に重要な点と考えられる。前者に関しては、HLAMatchmaker で推定される抗体エピトープが存在するアミノ酸置換部位は、T 細胞が認識する標的ともなり得る事から、B 細胞エピトープと T 細胞エピトープ双方を評価して、アロ免疫を評価する事が必要と考えられる。腎移植においては、HLAMatchmaker 及び PIRCHE を併用して評価することで、移植後のドナー特異的抗体産生を予測できる事が示されている<sup>36)</sup>。また、2) に関して、T 細胞免疫を推定するプログラムの将来的な課題としては、現時点で推定するプログラムは、PIRCHE のように細胞内におけるプロテアソームでの分解を仮定した手法、および Histocheck のように HLA 分子のアミノ酸置換による配列・構造の変化をスコア化した手法のいずれかであることから、不一致 HLA 分子が直接的に細胞障害性 T 細胞に認識される経路を推定するプログラムの開発は、重要な課題と考えられる。タンパク質構造予測に関しては、AlphaFold に代表されるように機械学習領域の進歩により格段な進歩を遂げているが、複合体の予測や点変異による構造変化に関しては現在も構造予測における課題とされており、DPB1 における抗原性の評価と同様に、エピトープを評価する解析手法の開発、更にはそのようなデータの蓄積から、不一致 HLA の組み合わせに基づくエピトープ推定手法の確立まで重要な課題であると考えられる<sup>37)</sup>。

### 結語

不一致 HLA がエピトープとして認識されるかどうかに関して、不一致 HLA の組み合わせから推定する手法が多く開発されてきており、長年議論されてきた個々の

不一致 HLA の組み合わせがもたらす免疫学的異常を、疫学的手法を用いて解明するために有用な手段となっている。研究の対象とした集団におけるドナー・レシピエントの HLA の分布、GVHD 予防法といった背景を理解した上で、それぞれのアミノ酸置換部位において働く免疫学的機序を詳細に検討し解釈していく事が必要となり、未だ数多くの課題が残されている分野と考えられ、移植医療におけるトランスレーショナルリサーチとしても重要な研究課題と考えられる。

#### 利益相反

申告すべき事項なし

#### 参考文献

- 1) Ciurea SO, Zhang MJ, Bacigalupo AA, et al. Haploidentical transplant with posttransplant cyclophosphamide vs matched unrelated donor transplant for acute myeloid leukemia. *Blood*. 2015;126(8):1033-1040.
- 2) Ghosh N, Karmali R, Rocha V, et al. Reduced-Intensity Transplantation for Lymphomas Using Haploidentical Related Donors Versus HLA-Matched Sibling Donors: A Center for International Blood and Marrow Transplant Research Analysis. *J Clin Oncol*. 2016;34(26):3141-3149.
- 3) Ferrara GB. Bone marrow transplantation from unrelated donors: the impact of mismatches with substitutions at position 116 of the human leukocyte antigen class I heavy chain. *Blood*. 2001;98(10):3150-3155.
- 4) Latron F, Pazmany L, Morrison J, et al. A Critical Role for Conserved Residues in the Cleft of HLA-A2 in Presentation of a Nonapeptide to T Cells. *Science*. 1992;257(5072):964-967.
- 5) 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*. 2007;110(7):2235-2241.
- 6) Petersdorf EW, Stevenson P, Bengtsson M, et al. HLA-B Leader and Survivorship after HLA-Mismatched Unrelated Donor Transplantation. *Blood*. Published online June 1, 2020:blood.2020005743.
- 7) Petersdorf EW, Gooley T, Volt F, et al. Use of the HLA-B leader to optimize cord-blood transplantation. *Haematologica*. Published online October 29, 2020:0-0.
- 8) El-Awar N, Lee JH, Tarsitani C, Terasaki PI. HLA Class I Epitopes: Recognition of Binding Sites by mAbs or Eluted Alloantibody Confirmed With Single Recombinant Antigens. *Hum Immunol*. 2007;68(3):170-180.
- 9) El-Awar NR, Akaza T, Terasaki PI, Nguyen A. Human Leukocyte Antigen Class I Epitopes: Update to 103 Total Epitopes, Including the C Locus. *Transplantation*. 2007;84(4):532-540.
- 10) Duquesnoy RJ. HLAMatchmaker: a molecularly based donor selection algorithm for highly alloimmunized patients. *Transplant Proc*. 2001;33(1-2):493-497.
- 11) Nielsen M, Lundegaard C, Lund O, Keşmir C. The role of the proteasome in generating cytotoxic T-cell epitopes: insights obtained from improved predictions of proteasomal cleavage. *Immunogenetics*. 2005;57(1-2):33-41.
- 12) Nielsen M, Lundegaard C, Blicher T, et al. NetMHCpan, a Method for Quantitative Predictions of Peptide Binding to Any HLA-A and -B Locus Protein of Known Sequence. Kallas E, ed. *PLoS ONE*. 2007;2(8):e796.
- 13) Nielsen M, Andreatta M. NetMHCpan-3.0: improved prediction of binding to MHC class I molecules integrating information from multiple receptor and peptide length datasets. *Genome Med*. 2016;8(1):33.
- 14) Karosiene E, Rasmussen M, Blicher T, Lund O, Buus S, Nielsen M. NetMHCIIpan-3.0, a common pan-specific MHC class II prediction method including all three human MHC class II isotypes, HLA-DR, HLA-DP and HLA-DQ. *Immunogenetics*. 2013;65(10):711-724.
- 15) Otten HG, Calis JJA, Keşmir C, van Zuilen AD, Spierings E. Predicted indirectly recognizable HLA epitopes presented by HLA-DR correlate with the de novo development of donor-specific HLA IgG antibodies after kidney transplantation. *Hum Immunol*. 2013;74(3):290-296.
- 16) Zino E. A T-cell epitope encoded by a subset of HLA-DPB1 alleles determines nonpermissive mismatches for hematologic stem cell transplantation. *Blood*. 2003;103(4):1417-1424.
- 17) Elsner HA, DeLuca D, Strub J, Blasczyk R. HistoCheck: rating of HLA class I and II mismatches by an internet-based software tool. *Bone Marrow Transplant*. 2004;33(2):165-169.
- 18) Kramer CSM, Koster J, Haasnoot GW, Roelen DL, Claas FHJ, Heidt S. HLA - EMMA : A user - friendly tool to analyse HLA class I and class II compatibility on the amino acid level. *HLA*. 2020;96(1):43-51.
- 19) Duquesnoy R, Spellman S, Haagenson M, Wang T, Horowitz MM, Oudshoorn M. HLAMatchmaker-Defined Triplet Matching Is Not Associated with Better Survival Rates of Patients with Class I HLA Allele Mismatched Hematopoietic Cell Transplants from Unrelated Donors. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2008;14(9):1064-1071.
- 20) Iwasaki M, Kanda J, Tanaka H, et al. Impact of HLA Epitope Matching on Outcomes After Unrelated Bone Marrow Transplantation. *Front Immunol*. 2022;13:811733.
- 21) Ratanatharathorn V, Logan B, Wang D, et al. Prior rituximab correlates with less acute graft-versus-host disease and better survival in B-cell lymphoma patients

- who received allogeneic peripheral blood stem cell transplantation. *Br J Haematol*. 2009;145(6):816-824.
- 22) Rimando J, Slade M, DiPersio JF, et al. HLA epitope mismatch in haploidentical transplantation is associated with decreased relapse and delayed engraftment. *Blood Adv*. 2018;2(24):3590-3601.
  - 23) Zou J, Ciurea SO, Kongtim P, et al. Molecular disparity in human leukocyte antigens is associated with outcomes in haploidentical stem cell transplantation. *Blood Adv*. 2020;4(15):3474-3485.
  - 24) Zou J, Wang T, He M, et al. Number of HLA-Mismatched Eplets Is Not Associated with Major Outcomes in Haploidentical Transplantation with Post-Transplantation Cyclophosphamide: A Center for International Blood and Marrow Transplant Research Study. *Transplant Cell Ther*. 2022;28(2):107.e1-107.e8.
  - 25) Stockman GD, Heim LR, South MA, Trentin JJ. Differential effects of cyclophosphamide on the B and T cell compartments of adult mice. *J Immunol Baltim Md 1950*. 1973;110(1):277-282.
  - 26) Geneugelijck K, Thus KA, van Deutekom HWM, et al. Exploratory Study of Predicted Indirectly Recognizable HLA Epitopes in Mismatched Hematopoietic Cell Transplantations. *Front Immunol*. 2019;10:880.
  - 27) Stenger W, Künkele A, Niemann M, et al. Donor selection in a pediatric stem cell transplantation cohort using PIRCHE and HLA - DPB1 typing. *Pediatr Blood Cancer*. 2020;67(3).
  - 28) Huo MR, Li D, Chang YJ, et al. Predicted indirectly recognizable HLA epitopes are not associated with clinical outcomes after haploidentical hematopoietic stem cell transplantation. *Hum Immunol*. 2018;79(2):117-121.
  - 29) Rimando J, Slade M, DiPersio JF, et al. The Predicted Indirectly Recognizable HLA Epitopes (PIRCHE) Score for HLA Class I Graft-versus-Host Disparity Is Associated with Increased Acute Graft-versus-Host Disease in Haploidentical Transplantation with Post-Transplantation Cyclophosphamide. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2020;26(1):123-131.
  - 30) Fleischhauer K, Shaw BE, Gooley T, et al. Effect of T-cell-epitope matching at HLA-DPB1 in recipients of unrelated-donor haemopoietic-cell transplantation: a retrospective study. *Lancet Oncol*. 2012;13(4):366-374.
  - 31) Crivello P, Zito L, Sizzano F, et al. The Impact of Amino Acid Variability on Alloreactivity Defines a Functional Distance Predictive of Permissive HLA-DPB1 Mismatches in Hematopoietic Stem Cell Transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2015;21(2):233-241.
  - 32) Morishima S, Shiina T, Suzuki S, et al. Evolutionary basis of HLA-DPB1 alleles affects acute GVHD in unrelated donor stem cell transplantation. *Blood*. 2018;131(7):808-817.
  - 33) Huo MR, Li D, Chang YJ, et al. Evaluation of HistoCheck as a Predictor of Clinical Outcomes after Haploidentical Hematopoietic Stem Cell Transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2018;24(9):1866-1872.
  - 34) Nakaoka H, Inoue I. Distribution of HLA haplotypes across Japanese Archipelago: similarity, difference and admixture. *J Hum Genet*. 2015;60(11):683-690.
  - 35) Kanda J, Brazauskas R, Hu ZH, et al. Graft-versus-Host Disease after HLA-Matched Sibling Bone Marrow or Peripheral Blood Stem Cell Transplantation: Comparison of North American Caucasian and Japanese Populations. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2016;22(4):744-751.
  - 36) Sakamoto S, Iwasaki K, Tomosugi T, et al. Analysis of T and B Cell Epitopes to Predict the Risk of de novo Donor-Specific Antibody (DSA) Production After Kidney Transplantation: A Two-Center Retrospective Cohort Study. *Front Immunol*. 2020;11:2000.
  - 37) Jumper J, Evans R, Pritzel A, et al. Highly accurate protein structure prediction with AlphaFold. *Nature*. 2021;596(7873):583-589.

## Understanding heterogeneity in immune reaction after hematopoietic stem cell transplantation in association with HLA epitope matching

Makoto Iwasaki<sup>1)</sup>

<sup>1)</sup> Department of Hematology and Oncology, Graduate School of Medicine, Kyoto University

The immunological effect of human leukocyte antigen (HLA) disparity has not been fully elucidated by the number and locus of HLA antigens or alleles. Recent progress in Graft-versus-host disease (GVHD) prophylaxis including post-transplant cyclophosphamide enabled us to select HLA mismatched donors as alternative therapeutic options. Donor selection strategies based on HLA mismatching patterns under the recent prophylactic strategy are still in active discussion. Based on accumulated knowledge about amino acid sequences, structures of HLA molecules, and their interaction, several methods to predict epitopes recognized by the immune system have been developed to understand the immunogenicity of amino acid sequences in mismatched HLA pairs. Several reports showed the importance of HLA epitope mismatching on outcomes including neutrophil engraftment, GVHD, and relapse after hematopoietic stem cell transplantation. In this review, we would like to discuss the importance of HLA epitope matching in hematopoietic stem cell transplantation.

**Key Words:** Human leukocyte antigen, epitope, Hematopoietic stem cell transplantation, graft-versus-host disease, graft-versus-leukemia effect

## 【投稿・執筆規定】(2022年11月29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 Takao<sup>1)</sup>, Akira Tsujimura<sup>1)</sup>, Masaharu Sada<sup>2)</sup>, Reiko Goto<sup>2)</sup>, Minoru Koga<sup>3)</sup>, Yasushi Miyagawa<sup>1)</sup>, Kiyomi Matsumiya<sup>1)</sup>, Kazuhiko Yamada<sup>2)</sup>, Shiro Takahara<sup>1)</sup>

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<sup>1)</sup>, 佐藤 清<sup>1)</sup>, 佐田 正晴<sup>2)</sup>, 永谷 憲歳<sup>2)</sup>, 中谷 武嗣<sup>3)</sup>

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,  $\mu$ 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,  $\mu$ 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.smoozy.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 黒田 ゆかり

E-mail: [mhc.edit.office@soubun.org](mailto:mhc.edit.office@soubun.org)

## **Instructions to Authors** (updated on November 29, 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 18<sup>th</sup> 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 Takao<sup>1)</sup>, Akira Tsujimura<sup>1)</sup>, Masaharu Sada<sup>2)</sup>, Reiko Goto<sup>2)</sup>, Minoru Koga<sup>3)</sup>, Yasushi Miyagawa<sup>1)</sup>, Kiyomi Matsumiya<sup>1)</sup>, Kazuhiko Yamada<sup>2)</sup>, Shiro Takahara<sup>1)</sup>

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: Yukari Kuroda

Editorial office:

E-mail: [mhc.edit.office@soubun.org](mailto:mhc.edit.office@soubun.org)

## 編集後記

日本組織適合性学会は2022年9月から湯沢賢治理事長が率いる新体制となりましたが、今回新たに編集広報委員長を拝命いたしました黒田です。会員の皆様のご意見を取り入れながら、より身近な学会誌となるよう委員と共に編集に取り組んでまいりますので、どうか宜しくお願いいたします。

本学会は、前身の日本組織適合性研究会が1972年に発足して以来、本年で50周年を迎えました。現在、本誌として50周年記念企画を予定しておりますので、どうぞ楽しみにお待ちください。

さて、本号は年内最後のお届けとなります。総説2編（ウシMHCと疾患、骨髄移植とエピトープ解析）と、学会活動報告としての認定制度試験問題・難問解説を掲載しましたが、MHCと関わる臨床医、研究者、検査技師などいずれの会員の皆様にも興味を持っていただける内容となっています。また、編集の都合上今号から編集委託を（株）ソウブン・ドットコム社に変更致しましたが、今後も会員の皆様からの原著や総説のご投稿をお待ちしております。

来年2023年は癸卯（みずのとう）年です。うさぎのように跳躍するという意味があり、景気回復、好転、飛躍といった縁起の良い年とされていますので、皆様にとって「兎の登り坂」となりますように。

黒田ゆかり

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/FAQ2022>

## 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