

日本組織適合性学会誌

第 30 卷第 1 号 2023 年 4 月 20 日発行

目 次

第 26 回 HLA-QC ワークショップレポート

—全体経過および QCWS 試料の総合結果—	高 陽淑	1
—試料説明 DNA-QC—	奥平 裕子	4
—総合解析 (表記含む) DNA-QC—	奥平 裕子	5
—検査方法別解析 DNA タイピング SSP 法—	石本 倫子	6
—検査方法別解析 DNA タイピング SSO 法 (LABType)—	竹ノ内博之	7
—検査方法別解析 DNA タイピング SSO 法 (WAKFlow, GenoSearch)—	下北 希美	8
—検査方法別解析 DNA タイピング SBT 法—	高田慎之介	9
—試料説明 抗体 QC—	高橋 大輔	10
—総合解析 抗体 QC—	高橋 大輔	11
—検査法別解析 抗体検査 FCM (FlowPRA) 法—	前田 裕亮	12
—検査方法別解析 抗体検査 ルミネックス (WAKFlow) 法—	栗田 絵美	13
—検査方法別解析 抗体検査 ルミネックス (LABScreen) 法—	伊藤 誠	14
—検査方法別解析 抗体検査 仮想クロスマッチ—	中野 学	15
—日本移植学会連携 全血クロスマッチ—	橋口 裕樹, 佐藤 滋	16

日本組織適合性学会 推定アレル一覧表 (2023 年度版) について	17
------------------------------------	----

追悼の言葉 笹月健彦先生のご逝去を悼んで

笹月健彦先生の研究業績とお人柄を讀えて	西村 泰治	20
笹月健彦先生を偲ぶ海外の研究者からの追悼メール		25
笹月健彦先生を悼む	木村 彰方	28
笹月健彦先生を偲んで	平山 謙二	30

第 21 回日本組織適合性学会近畿地方会 抄録集	32
--------------------------	----

日本組織適合性学会誌 MHC 投稿・執筆規定	45
------------------------	----

Instructions to Authors	51
-------------------------	----

編集後記	55
------	----

第26回 HLA-QC ワークショップレポート

第26回 HLA-QC ワークショップレポート —全体経過および QCWS 試料の総合結果—

高 陽淑¹⁾

¹⁾ 日本赤十字社 近畿ブロック血液センター
日本組織適合性学会 組織適合性技術者認定制度委員会 QCWS 部会[#]

1. ワークショップの経過

第26回 QC ワークショップの参加施設(表1)数は、昨年と同数の85施設で、参加の内訳は、DNA-QCに74施設、抗体-QCに67施設、日本移植学会連携クロスマッチを含むクロスマッチに46施設であった(重複参加含む)。4月4日サンプルを配付、データ提出期限を5月31日として、その後解析を行い、9月19日にオンラインによるQCWSを開催した。終了後に収集したアンケート回答は過去最多の184件となり、今後の参考としたい。

2. 今回の QCWS のテーマと試料選定について

DNA のテーマは① DNA タイピングが適正な操作過程に基づき正確に行えること、②表記法に従いタイピング結果の表記を正しく記述できること、③ DNA タイピング結果に対応した HLA 抗原型を正確に読み替えること、の3点であり、抗体のテーマは、①抗体検査が適正な操作過程に基づき正確に行えること、②エピトープと許容抗原により正確な抗体特異性解析が行えること、③検査結果から導かれる総合判定結果を正しく報告できる

こと、の3点である。抗体サンプルの4本中1本を仮想クロスマッチ対象サンプル、別の1本を移植学会連携全血クロスマッチ対象サンプルとして抗体特異性同定検査対象(計2本)とした。

3. 解析報告と担当者

解析報告と担当者については、この後の内容を参考とされたい。

4. QCWS 試料の総合結果について

今回の QCWS 全サンプルの総合解析結果を表2, 3に示した。

DNA サンプル(表2)については、主に参加施設の結果より総合的にリアサインしており、表記は本学会の標準化委員会作成『HLA タイピング結果のアレル表記法と結果報告の原則(2017年版)』に従った。

参加施設が、これらの結果を日常検査における精度管理に活用されることを期待する。

[#] 日本組織適合性学会 組織適合性技術者認定制度委員会 QCWS 部会員

高 陽淑¹⁾、石塚 敏²⁾、黒田ゆかり³⁾、一戸辰夫⁴⁾、内田みゆき⁵⁾、奥平裕子⁶⁾、木村彰方⁷⁾、高橋大輔⁵⁾、中島文明⁶⁾、橋口裕樹⁸⁾、藤原孝記⁹⁾、宮崎 孔⁵⁾、湯沢賢治¹⁰⁾

¹⁾ 日本赤十字社 近畿ブロック血液センター、²⁾ 東京女子医科大学 中央検査部 移植関連検査室、³⁾ 日本赤十字社 九州ブロック血液センター、⁴⁾ 広島大学 原爆放射線医科学研究所 血液・腫瘍内科研究分野、⁵⁾ 日本赤十字社 血液事業本部 研究開発部、⁶⁾ ジェノタイプファーマ株式会社 ゲノム解析部門 HLA 検査課、⁷⁾ 東京医科歯科大学、⁸⁾ 日本赤十字社 福岡赤十字病院、⁹⁾ 帝京大学 医学部附属病院 輸血部、¹⁰⁾ 国立病院機構水戸医療センター 臨床研究部 移植医療研究室

表1 第26回 HLA-QCWS 参加施設

1	JCHO中京病院	検査部	41	中四国ブロック血液センター	検査一課
2	福島県立医科大学附属病院	輸血・移植免疫部	42	熊本赤十字病院	検査部
3	大阪大学医学部附属病院	輸血部	43	鹿児島大学病院	輸血・細胞治療部
4	熊本大学病院	輸血・細胞治療部	44	香川県立中央病院	生化学免疫血清検査室
5	山形大学医学部附属病院	輸血・細胞治療部	45	愛媛県立衛生環境研究所	衛生研究課 疫学情報科
6	福岡赤十字病院	移植センター	46	がん・感染症センター都立駒込病院	輸血・細胞治療科
7	東海大学医学部附属病院	臨床検査技術科輸血室	47	株式会社エスアールエル	遺伝子病理部(ゲノム解析課)
8	北里大学病院	輸血部	48	東京大学医学部附属病院	輸血部
9	自治医科大学附属病院	輸血・細胞移植部	49	山形県立中央病院	輸血部
10	金沢医科大学病院	北陸腎移植HLA検査センター	50	株式会社 医学生物学研究所	信頼性保証部 品質管理室
11	日本赤十字社九州ブロック血液センター	品質部 検査二課	51	獨協医科大学病院	臨床検査センター
12	佐賀大学医学部附属病院	検査部	52	宮崎県立宮崎病院	輸血管理室
13	三重大学医学部附属病院	輸血・細胞治療部	53	徳島大学病院	輸血・細胞治療部
14	札幌北楯病院	臨床検査技術科	54	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
15	東京女子医科大学	中央検査部 移植関連検査室	55	医療法人鉄蕉会 亀田総合病院	血液分析・移植
16	ジェノタイプファーマ株式会社	ゲノム解析部門	56	藤田医科大学病院	輸血部
17	広島大学病院	輸血部	57	沖縄県立中部病院	検査科
18	国立病院機構 岡山医療センター	臨床検査科	58	JCHO仙台病院	検査部
19	株式会社ベリタス	技術グループ	59	弘前大学医学部附属病院	泌尿器科
20	高知医療センター	2階検体検査室	60	旭川医科大学病院	臨床検査・輸血部
21	株式会社 L S I メディエンス	遺伝子解析部 遺伝子検査グループ	61	東海北陸ブロック血液センター	品質部 検査三課
22	千葉大学医学部附属病院	輸血・細胞療法部	62	大阪急性期・総合医療センター	移植支援検査センター
23	日本赤十字社	血液事業本部 中央血液研究所 研究開発部 白血球チーム	63	富山大学附属病院	検査・輸血細胞治療部 輸血細胞治療部門
24	SUBARU健康保険組合太田記念病院	臨床検査部	64	国立研究開発法人 国立循環器病研究センター	臨床検査部 輸血管理室
25	札幌医科大学附属病院	検査部	65	湧永製薬株式会社	試薬・診断薬事業部
26	岡山大学病院	輸血部	66	市立札幌病院 検査部	輸血係
27	日本赤十字社 近畿ブロック血液センター	検査三課	67	関東甲信越ブロック血液センター埼玉製造所	品質部検査三課
28	米子医療センター	臨床検査科	68	大阪市立大学医学部附属病院	輸血部
29	東京医科歯科大学病院	輸血・細胞治療センター	69	信州大学医学部附属病院	輸血部
30	公益財団法人HLA研究所	技術部検査課	70	愛知医科大学	腎移植外科
31	京都府立医科大学附属病院	輸血・細胞治療部(腎移植センター)	71	北海道大学病院	検査・輸血部
32	帝京大学医学部附属病院	輸血・細胞治療センター	72	株式会社リプロセス	メディカル部臨床検査室
33	東邦大学医療センター大森病院	輸血部	73	県立広島病院	臨床研究検査科
34	大分県立病院	輸血部	74	宮崎大学医学部附属病院	輸血・細胞治療部
35	日本赤十字社北海道ブロック血液センター	検査一課二係	75	日本赤十字社関東甲信越ブロック血液センター	検査部検査三課
36	株式会社 ビー・エム・エル	総研第三検査部 ゲノム検査課	76	琉球大学病院	輸血検査室
37	宇和島徳洲会病院	検査科	77	日本赤十字社東北ブロック血液センター	検査一課
38	東京医科大学八王子医療センター	採血室	78	関西医科大学附属病院	輸血・細胞療法部
39	長崎大学病院	細胞療法部	79	京都大学医学部附属病院	検査部輸血部門
40	九州大学病院	遺伝子・細胞療法部	80	公益財団法人 鷹揚郷腎研究所弘前病院	HLA検査室
			81	静岡県立総合病院	検査部

表2 第26回 HLA-QC ワークショップレポート：DNA サンプルの総合結果

HLA-Class I	HLA-A		HLA-B		HLA-C	
Q26D1	A*11:01:01	-	B*54:01:01	B*55:02:01	C*01:02:01	-
	A11	-	B54	B55	Cw1	-
Q26D2	A*26:01:01	A*31:01:02	B*40:01:02	B*40:02:01	C*03:04:01	-
	A26	A31	B60	B61	Cw10	-
Q26D3	A*02:01:01	A*24:02:01	B*15:428#	B*52:01:01	C*03:03:01	C*12:02:02
	A2	A24	B62	B52	Cw9	Cw12*
Q26D4	A*01:01:01	A*02:07:01	B*37:01:01	B*48:01:01	C*06:02:01	C*08:01:01
	A1	A2	B37	B48	Cw6	Cw8

HLA-Class II	HLA-DR		HLA-DQ		HLA-DP	
Q26D1	DRB1*04:05:01	DRB1*15:01:01	DQA1*03:03:01	DQA1*01:02:01	DPA1*01:03:01	DPA1*02:01:01
	DRB4*01:03:01	DRB5*01:01:01	DQB1*04:01:01	DQB1*06:02	DPB1*02:01	DPB1*09:01
	DR4	DR15	DQ4	DQ6	DPw2	DPw9
	DR53	DR51				
Q26D2	DRB1*04:06:01	DRB1*08:02:01	DQA1*03:01:01	-	DPA1*01:30	DPA1*02:02:02
	DRB4*01:03:01	-	DQB1*03:02	-	DPB1*02:01	DPB1*05:01
	DR4	DR8	DQ8	-	DPw2	DPw5
	DR53					
Q26D3	DRB1*04:05:01	DRB1*09:01:02	DQA1*03:02:01	DQA1*03:03:01	DPA1*02:02:02	-
	DRB4*01:03:01	DRB4*01:03:02	DQB1*03:03:02	DQB1*04:01:01	DPB1*05:01	-
	DR4	DR9	DQ9	DQ4	DPw5	-
	DR53	DR53				
Q26D4	DRB1*09:01:02	DRB1*10:01:01	DQA1*01:05:01	DQA1*03:02:01	DPA1*01:03:01	DPA1*02:02:02
	DRB4*01:03:02	-	DQB1*03:03:02	DQB1*05:01	DPB1*04:02	DPB1*05:01
	DR9	DR10	DQ9	DQ5	DPw4	DPw5
	DR53					

上段 (斜体): HLA 遺伝子型
下段 (太字): HLA型

※このアレルに対応するHLA型が判明していないためアレル名の第1区域で表記
#Assigned:2017-04-30 Shiina T Frontiers in Immunology(2018)

表 3 第 26 回 HLA-QC ワークショップレポート：抗体サンプルの総合結果

抗体検出

	HLA class I 抗体				HLA class II 抗体			
	Q26S1	Q26S2	Q26S3	Q26S4	Q26S1	Q26S2	Q26S3	Q26S4
Score 8	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%	20.3%
Score 4	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%
Score 1	0%	0%	1%	0%	0%	0%	0%	79.7%

抗体特異性

<日本人集団におけるHLA遺伝子頻度0.1%以上の抗原に対する反応>

HLA Class	Antigen	Score	HLA Class	Antigen	Score
Q26S1	A1	1	Q26S2	A1	8
	A11	1		A2	8
	A2	1		A24	8
	A26	8		A3	8
	A3	4		A30	1
	A31	8		A33	8
	A33	8		B13	8
	B27	8		B27	8
	B37	1		B37	8
	B38	1		B38	8
	B39	1		B39	8
	B44	1		B44	8
	B46	1		B46	1
	B48	1		B48	1
	B51	1		B51	8
	B52	1		B52	8
	B54	8		B54	8
	B55	8		B55	8
	B56	8		B56	8
	B58	8		B58	8
B59	8	B59	8		
B60	1	B60	1		
B61	1	B61	1		
B62	1	B62	1		
B67	8	B67	8		
B71	8	B71	8		
B75	1	B75	4		
CW1	4	CW1	1		
CW10	1	CW10	1		
CW12*	1	CW12*	1		
CW14*	1	CW14*	1		
CW15*	1	CW15*	1		
CW4	1	CW4	1		
CW5	1	CW5	1		
CW6	1	CW6	1		
CW7	1	CW7	1		
CW8	1	CW8	1		
CW9	1	CW9	1		
DR1	8	DR1	1		
DR10	8	DR10	1		
DR11	8	DR11	1		
DR12	8	DR12	8		
DR13	1	DR13	8		
DR14	1	DR14	8		
DR15	8	DR15	8		
DR16	1	DR16	1		
DR17	8	DR17	8		
DR4	8	DR4	1		
DR51	8	DR51	1		
DR52	1	DR52	1		
DR53	1	DR53	1		
DR7	1	DR7	1		
DR8	8	DR8	8		
DQ2	8	DQ2	1		
DQ4	8	DQ4	8		
DQ5	8	DQ5	8		
DQ6	1	DQ6	8		
DQ7	1	DQ7	1		
DQ8	1	DQ8	1		
DR9	1	DR9	1		

抗体QC参加施設の総合判定結果を基準とした
 Score8：陽性 = 2/3以上の参加施設が陽性判定した抗原
 Score4：保留 = 陽性・陰性どちらも2/3に達しない抗原
 Score1：陰性 = 2/3以上の参加施設が陰性判定した抗原
 * 暫定的なHLA抗原名 (WHO未公認)

第 26 回 HLA-QC ワークショップレポート — 試料説明 DNA-QC —

奥平 裕子¹⁾

¹⁾ ジェノダイブファーマ株式会社

1. 使用する試料について

日本組織適合性学会の HLA-QC ワークショップでは、市販品もしくは細胞バンクより入手した匿名化試料を保管して、DNA-QC の試料として使用している。その中から HLA-A, -B, -C, -DRB1 の HLA タイプと QCWS 集会でのアンケート調査結果を参考に、以下のポイントを課題として本年度の試料を選定した。

2. 第 26 回 DNA-QC 細胞選定のポイント

本年度は仮想クロスの対象，施設間差の可能性，レアアレル，HLA 型への読替えの知識，ハプロタイプやエピトープの意識付け等を考慮し 4 検体を選定した。特に

エピトープの理解は HLA タイピングの結果を抗 HLA 抗体検査へとつなげるために重要と考え、今年度のテーマとした。

3. 配布試料について

選定した DNA は吸光度で 260/280 が 1.8 以上であること，インターカレーター法で 2 本鎖 DNA が十分にあること，電気泳動により断片化していないことを確認した。この DNA 試料 4 検体に SSO 法用に陰性コントロール (DNase free Water) 1 検体を加え 5 検体を配布試料とした。また例年通り DNA 試料は濃度非公開とした。

第 26 回 HLA-QC ワークショップレポート —総合解析（表記含む） DNA-QC—

奥平 裕子¹⁾

¹⁾ ジェノダイブファーマ株式会社

1. 概要

DNA-QC の参加施設数 74 施設であった。部門別では臓器部門が 56 施設、輸血部門は 34 施設、造血部門は 39 施設、およびその他が 10 施設（重複有）の参加であった。方法別では SSO 法が 61 施設、SSP 法は 17 施設であり、SBT 法は 7 施設（重複有）に留まった。また SSP 法のほとんどは臓器部門の施設であった。評価対象遺伝子は、例年同様 HLA-A, -B, -C, -DRB1 とし、その他の HLA-DRB3, 4, 5, -DQA1, -DQB1, -DPA1, -DPB1 は評価対象外とした。

2. 総合評価結果

評価基準で定義されている評定は、1) 判定結果の評価（60 点満点）と 2) 結果表記の評価（40 点満点）を合わせて HLA タイピング結果評価点（100 点満点）とし、100 点 = 評定 A、60 点以上 100 点未満 = 評定 B、60 点未満 = 評定 C の三段階で総合評価を行うことが定められている。評価点の平均は 99.71 点を示した。判定 A の施設は、昨年度は 53.2% であったが今年度は 70.3% と大幅に増加し、良好な結果であった。特に判定結果の評価は 1 施設を除いて全ての施設が 60 点満点で非常に良好であった。結果表記の評価も平均が昨年度は 38.8 点であったが今年度は 39.7 点に上昇していた。検査技術の

向上と表記法への理解が進んだことが高評価につながったと考えられる。

3. 試験結果の評価（試験法別評価）

試験結果の評価は、使用試薬での結果の妥当性を評価するものである。提出データにおいて A（不備無し）、B（一部の不備）、C（全体的な不備）の 3 段階評価を行い、タイピング結果に影響を与えるようなデータの不備がないかを確認した。A 評価が 81 施設、B は 3 施設、C は 1 施設であった。C であった 1 施設は SSO 法でプローブの反応不良による誤判定の施設である。

4. まとめ

昨年度からの課題である SSO 法でのコンタミネーション、根拠のないカットオフ変更は引き続きの課題であることが判明した（詳細は方法別解析を参照）。また表記ミスや反応不良による誤判定もまだ散見された。しかしながら、全体的には判定結果、結果表記両面で昨年度の 25 回 QCWS より改善傾向にあり、試験・検査状況も全ての方法において向上している。

さらなる検査精度向上のため、QCWS 解析集を定期的に確認し、日常検査に役立て、改善することが求められる。

第26回 HLA-QC ワークショップレポート —検査方法別解析 DNA タイピング SSP 法—

石本 倫子¹⁾

¹⁾ 高知県・高知市病院企業団立高知医療センター 医療技術局

1. 概要

昨年に比べ5施設少ない、18施設を対象にデータ解析を行った。このうち17施設は臓器移植部門のある施設であった。全施設でMicroSSP (One Lambda 社) が使用されており、MicroSSP JPN の使用が15施設、次いでMicroSSP ABDR が3施設であった。配付試料のDNA濃度を測定した施設は昨年の14施設(61%)と同程度の11施設(61%)であり、適宜希釈調製して検査されていた。

2. 解析方法

反応データ、アレル判定、結果の表記法について解析を行った。

3. 解析結果および考察

1) 反応データについて false negative, false positive および無反応を2施設で認めた。全て、エクセルシートへの入力ミスの可能性が考えられた。

2) アレル判定について DNA 型のミスアサインを1施設で認めた。反応パターンとHLA型には問題なかったこととDRB3/4/5ローカスであったことから、ハプロタイプを確認することでDRB1との連鎖を確認でき、ミスを防げた可能性があった。

3) 結果の表記法について

ア. 第1区域 1施設で推定アレルの組み合わせが漏れており表記ミスを認めたが、「第1区域にambiguityがある場合」の正答割合は昨年度の68%から今年度は

98%へ増加しており、全体的に理解が進んだと考えられた。

イ. 第2区域 解析ソフトにインポートしたファイルが適切でなかったと思われたものが1施設、早見表によると思われたものが2施設あった。

ウ. その他 (Null など) Nullアレルの「N」がもれている施設が1施設あり、原因は解析ソフト結果の読み替えミスと考えられた。JPNでは昨今のHLAアレル増大に伴いパソコンのスペックオーバーが生じ、最新の血清型ファイルでの解析が困難な状態が2年前から続いているため、C*03:23Nは解析ソフトでC*03:23と表示され、自施設で「C*03:23N」へ読み替えが必要となる。その他の表記ミス(CローカスのDNA型を「Cw」と表記、「*」もれ、カラム記載順など)もみられた。

4. まとめ

表記ミスにより1施設でDNA型のミスアサインを認めた。該当施設は原因の究明と対策が必要である。SSP法の結果は概ね良好であり、Nullアレルの表記ミスが昨年に比べ大幅に改善されていたことから、表記法の周知と理解が深まったと考えられた。

SSP法ではambiguityがあるため、複数の推定アレルを表記することとなる。表記ミスの改善には、表記法の理解、解析ソフトの設定確認、早見表使用時の解析ソフト併用などが必要であると考えられた。また、基本的なことではあるがダブルチェック等によりケアレスミスを防止することも大切である。

第26回 HLA-QC ワークショップレポート —検査方法別解析 DNA タイピング SSO 法 (LABType) —

竹ノ内博之¹⁾

¹⁾ 宮崎大学医学部附属病院 輸血・細胞治療部

1. 概要

LABType の参加状況は 74 参加施設中 8 施設 (10.8%) であり、昨年度より 1 施設の増であった。HLA-A,B,C,DR の参加内訳は、LABTypeXR が 4 施設、LABTypeCWD が 3 施設、LABTypeSSO が 1 施設であった。また、8 施設中 5 施設が LABTypeSSO での class II 測定を実施していた。

2. 解析方法

各施設から提出された結果入力シート報告及び測定データから、①判定結果とその表記法②解析ソフト (HLA Fusion) での解析内容③各 locus での陽性コントロールビーズ (PCB) の mMFI 値の解析 (平均とバラツキ; %CV) ④陰性コントロール検体 (Q26DC) 測定データからコンタミネーションの有無等の解析・評価を行った。

3. 解析結果および考察

各施設とも解析結果については概ね良好であったが、一部施設で結果の記載が学会の推奨するアレル表記と異なる記載をしている施設があった。

HLA Fusion での解析について、今回から結果入力シートに各施設で行った解析状況を記載しており、その記載内容から、適切な再検査の実施やビーズ情報の参照により、総合的に解析を実施している状況が確認できた。また、各 locus の解析集計から、サンプルにより

共通した false 反応を示すビーズがあった。特に DRB1 では false negative (FN) が出やすい傾向にあり、中でも Q26D3 では異なる試薬であっても共通した probe (Beads ID) で FN を認めていた。

各 locus での PBC の mMFI 値から、測定法毎に施設間のバラツキ (%CV) を比較したところ、何れの測定法でも平均が 20% を下回っており、また Q26DC 検体を用いたバックグラウンド解析結果でもコンタミネーションを認めたバッチ及び程度が減少していたことから、参加施設全体でみると検査技術の向上が伺えた。

4. まとめ

rSSO を原理とする LABType では、PCR による目的遺伝子の増幅、ハイブリダイゼーションによる増幅した標的配列への標識、専用解析ソフトを使用した測定データの解析、そして正しい結果表記と、知識と経験に裏打ちされた検査技術・解析技術が求められる。今回の QCWS では、例年よりも測定法・結果記載法共に安定していた。しかしながら、今回表記法や測定法上での難点を指摘された施設においては、学会やメーカーから発出される最新情報に常に注視すると共に、測定では既知の検体を測定バッチに加え結果を自己評価出来る方策の導入や、機器の適切なメンテナンスなど、日常検査での取り組みや手順についても検討していただきたい。最後に、試薬メーカーには特定アレルで認める false 反応などの情報発信やサポートを引き続きお願いしたい。

第 26 回 HLA-QC ワークショップレポート — 検査方法別解析 DNA タイピング SSO 法 (WAKFlow, GenoSearch) —

下北 希美¹⁾

¹⁾ 日本赤十字社 近畿ブロック血液センター

1. 概要

全 74 施設中 SSO(Luminex 法)での参加施設は 53 施設 (71%) であった。WAKFlow では LABType CWD の確認のために 1 サンプルのみ実施した施設を含め 49 施設 (66%), GenoSearch では 4 施設 (5%) となった。

2. 解析方法

- ・ 配布試料の DNA 濃度測定と濃度調整状況
- ・ 陰性コントロール (Q26DC) の測定状況
- ・ 陽性コントロールの平均値とばらつき
- ・ ビーズカウント
- ・ Pmin/Nmax 値の比率
- ・ カットオフ値変更と再検査の実施状況

以上 6 項目について解析を行った。

3. 解析結果および考察

配布試料の DNA 濃度を未測定の施設が 4 施設、濃度調整を未実施施設が 1 施設あり、その 5 施設では再検査もしくはカットオフ変更の割合が高かった。陰性コントロール測定状況では、12 施設でカットオフ値を超える反応を認めたが、昨年度より減少していた。Pmin/Nmax 比では、HLA-DRB1 において 3.0 以下を示す施設があった。メリハリのない不明瞭な検査データでは、弱反応やクロス反応により誤判定に繋がるため注意する必要がある。また、カットオフ値変更状況では HLA-DRB1 で FalsePositive の傾向にあったが、再検査の実施によりデータの改善が見られカットオフ値変更をした

施設が減少したと考えられる。また、すべてのローカスでカットオフ値変更を実施していた 1 施設では、再検査の実施、操作手技、機器の確認をしていただきたい。Q26D3 HLA-B において 1 プローブミスマッチで誤判定をした施設があった。Exon2 陽性コントロールがアンバランスな反応を示しており、B2_C2 コントロールと対応するプローブの蛍光値が低く、反応不良が示唆された。また、判定結果は正しく記載されていたが反応性に問題がある施設もあった。陽性コントロールの exon 毎のバランスや蛍光値、データ全体の反応性を確認することは、正しく反応しているかの指標になるため重要である。解析ソフトで自動判定ができていたとしても、測定データに疑いがある場合は再検査を実施し再現性の確認を推奨する。使用期限の切れた試薬を使用した 1 施設、SampleEmpty(ビーズカウントの少ない状態)で判定をした 2 施設では、正しい判定結果を導けないため、原因の特定や改善の必要がある。

4. まとめ

WAKFlow,GenoSearch ともに概ね良好な結果であった。陰性コントロールの陽性反応やカットオフ値変更をした施設が減少し、操作技術の向上が窺える。しかし、反応不良が疑われるデータで判定をした施設もあり、測定データをみて異常な反応に気付くことが重要である。すべての施設で陰性コントロールの陰性反応を示し、カットオフ値の変更や再検査の必要のない安定した技術習得を目指し、さらなる精度向上に期待したい。

第26回 HLA-QC ワークショップレポート —検査方法別解析 DNA タイピング SBT 法—

高田愼之介¹⁾

¹⁾ 日本赤十字社 血液事業本部 中央血液研究所

1. 概要

参加状況は、全74施設中 Sanger 法は昨年より1施設減り2施設 (2.7%)、NGS 法は昨年度同様の4施設 (5.4%) であった。検査方法は、Sanger 法では2施設とも同じ機種シーケンサーを、検査試薬は SeCore と AlleleSEQR をそれぞれ用いられた。NGS 法で用いられたシーケンサーは、illumina 系が2機種、Ion 系が1機種であり、検査試薬は AllType NGS, AllType FASTplex, ScisGo HLA および自家調整試薬の4種類であった。NGS 法では試薬とシーケンサーの組み合わせパターンは5種類と多様で、同じ方法を用いた施設は2施設のみであった。

2. 解析方法

Sanger 法と NGS 法の判定結果をそれぞれ比較した。Sanger 法では Quality value (QV) と Noise/Signal (N/S) を、NGS 法では Sanger 法の2項目に加え、リードデプス、カバー率およびアレルバランスの確認を行い、同じ方法を用いた2施設については施設間差を確認した。

3. 解析結果および考察

Sanger 法の判定結果は、Q26D3 HLA-B のみ施設間で異なっていたものの、解析領域の違いや推定アレル一覧の未記載アレルによるもので、両施設とも適切な回答であった。また QV と N/S は概ね良好な値を認めたが、

一部の sequence data (HLA-B exon1 forward primer) で、読み始め直後の分離不良による QV の低下を認めた (QV ≤ 20)。

NGS 法の判定結果は、2施設で Q26D3 HLA-DRB4 の表記ミスがあったものの、それ以外は全ての方法で一致した。また QV は、サンプル間のデータ品質も同程度であり全施設で良好な結果であった。DRB1 のアレルバランスは他のローカスに比べ低い傾向にあったが、判定への影響は認められなかった。同じ方法を用いた2施設については、QV ≥ 30 の割合と一部のローカスのタイピングリード数に差を認めたが、判定結果に影響するものではないと考えられた。

4. まとめ

Sanger 法は全てのサンプルで適切な判定結果であった。NGS 法は一部のローカスで表記ミスがあったものの、概ね適切な判定結果であった。表記ミスについては「HLA タイピング結果のアレル表記法と結果報告の原則 (V-2-1)」を再度参照いただきたい。クオリティデータは Sanger 法、NGS 法ともに全施設のサンプル間で同程度の値であり、安定した手技の下で検査が行われたと推測する。本解析では判定に影響するようなシーケンスデータ (QV, depth, balance 等) を認めなかったが、今後とも十分にステータスを確認し判定することを推奨する。

第 26 回 HLA-QC ワークショップレポート — 試料説明 抗体 QC —

高橋 大輔¹⁾

¹⁾ 日本赤十字社 血液事業本部 中央血液研究所

1. 使用する試料について

参加施設に配布した抗体 QC サンプルは、日本組織適合性学会から日本赤十字社へ譲渡依頼に承諾して頂き保管されている抗血清を対象サンプルとした。

選定要件は、日本人に通常検出される抗体であること、一部の試料には HLA-C, -DP, DQ 座に対する抗体, IgM 性抗体, HLA 以外の非特異的反応を示す場合がある抗血清を含むサンプルの中から選定した。また、過去の QCWS で使用履歴があるサンプルも含め、抗血清の特異性や在庫量などを考慮し担当者間で選定を行った。

2. 第 26 回 抗体-QC 抗血清選定のポイント

適正な操作に基づき正確に検査できること、検査結果から導かれる総合判定結果を正しく報告できることを主眼とし試料を選定した。今回は前回同様に 4 サンプルを選定した。いずれも、明確な特異性を示す、過去に使用履歴があるといった特徴を基に選定した。抗体スクリーニングに加え、サンプル 1 と 2 は特異性解析の対象とし

た。仮想クロスマッチは、DNA-QC (Q26D1) と抗体 QC (Q26S1) をサンプルとして選定し、ドナーのタイピング結果 (アレルレベル) と同定試薬におけるドナーアレルピーズの反応と考慮すべきアレルピーズの反応を記入し、最終的に細胞との反応予想を回答する形式とした。全血クロスマッチ (日本移植学会連携) は、日本移植学会から配布された ACD 液添加のヒト血液と抗体 QC (Q26S2) サンプルを選定し、配布されたヒト血液中の T 細胞、B 細胞と反応し得る抗血清を選定した。

3. 配布試料について

試料は、トロンビン処理後、窒化ソーダ (10%)、フェノール・レッド (1%) を加え、静置 (4°C /Over night) し、竹串でフィブリン塊を除去したのち、遠心 (2,000g/20min) とフィルター (ミリポア: Millex-GV SLGV 033 RS PVDF 0.22 μ m) により清浄化後、分注し各施設に配布した。

第26回 HLA-QC ワークショップレポート —総合解析 抗体QC—

高橋 大輔

日本赤十字社 血液事業本部 中央血液研究所

1. 概要

今年度の抗体QCは、施設情報非公開であった3施設を除外して、病院・大学に属する施設47施設、血液センター9施設、検査センター・その他8施設であり、全体の70%が病院・大学に属する施設であった。部門別では、輸血関連部門35施設、臓器移植部門46施設、造血幹細胞移植部門36施設、その他4施設であった（重複あり）。総参加施設は67施設と昨年度から2施設減少したが、継続参加施設は62施設（92%）と高く、多くの施設が継続的に参加している状況であった。

2. 解析方法

抗体スクリーニングは、各施設から提出された総合判定結果を集計し、サンプルごとに一致率を算出した。抗体特異性同定については、日本人のHLA遺伝子頻度0.1%以上のHLA抗原について各施設から提出された結果が共通になるような割合を基準値と定義（現段階では0.67（2/3））し、抗原・アレルごとに判定一致率を算出した。

3. 解析結果および考察

全部門での抗体スクリーニング（抗体有無）結果の一致率は、Class Iは全施設で一致、Class IIではQ26S4以外は全施設で一致した結果であった（Q25S4: 79.7%）。Q26S4で認められた乖離は、カットオフ付近

の測定値の判断の違いが原因と考えられた。抗体特異性同定結果の一致率も高く良好な結果であったが、Q26S1で、HLA-A3, Cw1の一致率がそれぞれ50.9%、54.7%、Q25S2でHLA-B75の一致率が52.8%と一部の特異性でConsensus Resultが保留（0.67以下）であった。一致率の低かった抗体特異性の蛍光強度は、いずれも1,000程度の弱い反応性であり、施設によってその判断（解釈）が異なっているため生じたと考えられた。また、同一抗原でも試薬メーカーによって含まれるアレルが異なる場合や同一アレルでもメーカーによって反応性が異なる場合、あるいはSupplementビーズ使用の有無が最終判定の差異に繋がるケースが散見された。さらに、HLA-DQの判定において、 α 鎖の多型を加味するか否かで判定結果の差異が認められた。

4. まとめ

抗体スクリーニングや特異性同定試験は、ほとんどの施設で良好な結果であり、今後は内部・外部精度管理による検査精度の維持に注力すべきと考える。一方で、仮想クロスマッチの参加施設は、抗体特異性試験を実施した施設の60%程度にとどまっており、多くの施設の参加を期待したい。仮想クロスマッチに参加することで、DSA判定に必要な抗体検査結果の考え方について理解を深め、方法論横断的な知識や考え方を身につけていくべきと考える。

第26回 HLA-QC ワークショップレポート —検査法別解析 抗体検査 FCM (FlowPRA) 法—

前田 裕亮¹⁾

¹⁾ 九州大学病院

1. 概要

抗体-QC 参加 67 施設中、FlowPRA 参加施設は、Class I・Class II ともに 17 施設であった。参加部門（複数選択可）の内訳は輸血関連が 8 施設、臓器移植が 16 施設、造血幹細胞移植が 9 施設であり、他法との併用状況は、FlowPRA 法単独が 6 施設、LABScreen 法等と併用している施設が 11 施設であった。その他、参加施設の使用機器・試薬、血清処理方法、結果の判定方法、判定スコアについて集計した。

2. 解析方法

各施設の集計を行う上で、検査状況に問題があると思われる施設のピックアップを行った。さらに、各施設より提出された測定ファイルを QCWS 参考プロトコルに準じて再解析し、測定結果の報告値と再解析値の比較を行った。判定に問題があった施設については、その原因の精査を行った。

3. 解析結果および考察

血清処理は、QCWS 参考プロトコルにて遠心・凍結融解が必須条件として記載されているが、凍結融解を行っていないとみられる施設を 2 施設認めた。判定スコアの一致率は、Class I では Q26S1～S4 検体全て全施設陽性と判定し、スコア一致率は 100% であったが、Class II では Q26S4 検体のみ 2 施設が陽性、その他 15

施設が陰性と回答しており、一致率 100% とならなかった。測定結果の報告値と再解析値との比較は、判定スコア不一致となった施設を除き概ね一致していたが、解析を行う過程で機器設定（蛍光補正）が不十分な施設をいくつか認めた。スコア不一致となった 2 施設のうち、1 施設は再解析で陰性と判定できたため、主にマーカーの設定方法に問題があったことが考えられるが、もう 1 施設は再解析でも陽性にとれる結果であった。さらに、この施設では機器設定や判定基準等にも特に問題は見当たらなかったため、血清処理や検査手技で何らかの問題があった可能性が考えられる。

4. まとめ

Q26S4 検体の Class II のみ判定スコアの一致率が 100% とならなかったが、その他は一致率 100% であり、概ね良好な結果であった。したがって、判定不一致の原因として挙げられるマーカー設定方法や検査手技等を今一度見直すことで、より良好な結果が目指せると考えられる。特にマーカーの設定方法に関しては毎年 QCWS で指摘されている項目であるが、なかなか QC 参加施設での統一化には至っていない。今後は、QCWS 参考プロトコルのマーカー設定方法により明確な基準を設けるといったことも含めて、積極的に統一化のためのディスカッションをしていく必要がある。

第 26 回 HLA-QC ワークショップレポート —検査方法別解析 抗体検査 ルミネックス (WAKFlow) 法—

栗田 絵美¹⁾

¹⁾ 広島大学病院 診療支援部 臨床検査部門 輸血・細胞療法グループ

1. 概要

WAKFlow 参加施設は、昨年度と同様の 19 施設であった。抗体スクリーニングでは WAKFlow Screen (SCR) 8 施設, MR Class I 12 施設, Class II 4 施設であり, 抗体特異性同定では WAKFlow 特異性同定 (HR) Class I, Class II ともに 6 施設であった。参加部門の内訳は, 輸血関連 16 施設, 臓器移植 8 施設, 造血幹細胞移植 13 施設, その他 1 施設であった (重複あり)。

2. 解析方法

各検査試薬における蛍光ビーズの Median 値の 2SD を算出し, SCR 及び MR は Index 値, HR は Calmed 値の施設間差を検証した。SCR 及び MR では抗体の有無, HR では抗体特異性同定結果について判定一致率を確認し, 不一致の要因を解析した。

3. 解析結果および考察

SCR と HR の Median 値の施設間差はほとんど認められなかったが, 1 施設のみ他施設と比較して低値傾向であった。SCR は判定結果への影響はなかったが, HR では判定不一致の原因となっていたことが推察された。MR について, Median 値は試薬ロット間で大きなばらつきが認められ, Index 値は試薬ロットや血清前処理 (血清処理試薬による吸着の有無) やキット添付品以外の二次抗体の使用により変動がみられたが, 判定結果への影

響はなかった。SCR 及び MR の抗体有無の判定一致率は 100% と良好であった。抗体特異性同定の判定一致率も概ね良好であった。HR の Calmed 値が 2000 以上の高値および 500 以下の低値では良好な再現性が得られていたが, カットオフ付近で判定が分かれていた。不一致となった抗原は, Q26S1 では A3, B13, Cw10, DR14, DR51, DQ2 であり, Q26S2 では B54, B75, DR4, DR15, DQ5, DQ6 であった。不一致の要因として, カットオフ付近の反応による判定の解離, アレルに反応差があった場合の結果解釈の差異, DQ の α 鎖の反応性を加味しスコア (4) と判定, HR の試薬特性による差異が考えられた。

4. まとめ

WAKFlow 参加施設の抗体スクリーニング及び抗体特異性同定の判定一致率は, 例年に引き続き概ね良好であった。抗体特異性同定の不一致の一部には, 結果の記載ミスと思われるケースが認められたため注意が必要である。Median 値が低値であった施設において, 洗浄操作不良, 二次抗体の分注不良や希釈ミス, 測定機器のメンテナンス不足などの原因が考えられるため, 操作手順や環境の再確認をお願いしたい。HR の Calmed 値がカットオフ付近の場合やクロスマッチの結果と矛盾が生じた場合は, 再検査の実施や他法との併用などを考慮し総合的に判断することが重要と考える。

第26回 HLA-QC ワークショップレポート —検査方法別解析 抗体検査 ルミネックス (LABScreen) 法—

伊藤 誠¹⁾

¹⁾ 北海道大学病院

1. 概要

抗体-QC 参加 67 施設中 LABScreen 参加施設は 54 施設であった。使用試薬の内訳は、抗体検出では LABScreen Mixed は 33 施設、LABScreen Multi は 1 施設、LABScreen PRA は 8 施設、抗体特異性では LABScreen Single Antigen Class I は 49 施設、Class II は 46 施設、LABScreen Single Antigen Supplement / ExPlex Class I は 22 施設、Class II は 21 施設であった。参加部門の内訳は、輸血 27 施設、臓器移植 36 施設、造血幹細胞移植 29 施設、その他 3 施設であった。

2. 解析方法

LABScreen 各検査試薬の各施設で用いられているカットオフ値の比較を行った。抗体検出では LABScreen 各検査試薬における判定一致率を算出し、判定結果が不一致となった要因について解析を行った。抗体特異性では、LABScreen Single Antigen における抗原別判定一致率が 90% 未満となった要因について解析を行った。

3. 解析結果および考察

【LABScreen Mixed】各施設で用いられているカットオフ値は NBG ratio:1.5 ~ 6.0 であった。Q26S4 Class II を除く Q26S1, Q26S2, Q26S3, Q26S4 Class I において判定一致率 100% となった。Q26S4 Class II の判定結

果が不一致となった一因として、各施設のカットオフ値の違いが考えられた。

【LABScreen PRA】各施設で用いられているカットオフ値は nMFI:500 ~ 1000 および自動判定であった。Q26S1 ~ Q26S4 において、判定一致率 100% となった。

【LABScreen Single Antigen】各施設で用いられているカットオフ値は nMFI:500 ~ 2000 および自動判定であった。抗原別判定一致率が 90% 未満となった要因として、各施設設定のカットオフ値付近の nMFI、アレルによる反応性の違い、Supplement / ExPlex 使用の有無が考えられた。

4. まとめ

抗体検出、抗体特異性ともに概ね良好な結果であったが、LABScreen Mixed において Q26S2 と Q26S3 の検体取違いをした可能性のある施設があった。また、LABScreen Mixed と LABScreen Single Antigen において、NBG ratio や nMFI が他の施設と大きく乖離している施設があった。これらの施設においては、QCWS 参考プロトコル等を参照し、測定ステップの見直しをしていただきたい。

LABScreen Mixed では各施設のカットオフ値の違い、LABScreen Single Antigen ではアレルによる反応性の違いの解釈、Supplement / ExPlex 使用の有無によって、施設間の総合判定の差異に繋がっていた。

第 26 回 HLA-QC ワークショップレポート —検査方法別解析 抗体検査 仮想クロスマッチ—

中野 学¹⁾

¹⁾ 日本赤十字社 北海道ブロック血液センター

1. 概要

抗体 QC 参加 67 施設中、33 施設が参加した。各施設で実施した HLA 抗体特異性同定検査結果とタイピング結果で仮想クロスマッチを実施し、判定を行った。33 施設がクラス I 陽性、28 施設がクラス II 陽性と判定した。クラス I の判定結果は一致したが、クラス II では一部の施設が保留や判定不能と判断した。またクラス I では参加したものの、クラス II では参加しなかった施設が 5 施設あった。

2. 解析方法

参加施設は自施設で実施した HLA 抗体特異性同定検査結果と DNA タイピング結果から仮想クロスマッチを実施した。クラス I は A, B, Cw ローカス、クラス II は DRB1, DRB3, DRB4, DRB5, DQ, DP を解析対象とした。特異性同定検査の評価に蛍光強度 (nMFI) を用いて各施設の基準に従って判定をした。

3. 解析結果および考察

A ローカスの判定結果は陰性であり概ね一致していた。一部の施設では A*11:01 を陽性と判定しており、特異性同定試薬の nMFI は 1,000 を超えていたが、全施設の平均 +2SD を上回っていた。C ローカスは特異性同定試薬の nMFI を 1,000 で判定していると考えられる施設が多く、nMFI は 1,000 前後であったことから

判定結果は 2 つに分かれた。クラス II では DRB3/4/5 で DNA タイピングと仮想タイピングを実施した施設があった。抗体特異性は DR51 のアレルの一つである DRB5*02:02 が陽性であったため、仮想タイピングを DRB5*01:01/02:02 と判定した施設と抗原型のタイピング結果を DR51 と判定した施設は陽性としていた。一方で、陰性アレルも存在するため仮想タイピング結果を考慮すると判定不能と回答した施設もあった。DNA タイピング結果は DRB5*01:01 であったため、DNA タイピングを実施した施設は陰性と判定していた。DQ と DP は判定結果が乖離した施設はなかった。抗体特異性同定検査結果が全施設の平均から逸脱してしまうことや、アレル違いによる抗体特異性が検出された場合の対応が各施設で異なることによって仮想クロスマッチの結果が乖離してしまうケースがあった。

4. まとめ

仮想タイピング結果は概ね全施設で一致した。クラス I は DNA タイピングを実施しているため、B*55:02 の反応性が不明で B*55:01 の反応性のみ検出されても施設間の判定結果には大きな影響を受けなかった。一方で、仮想タイピングの実施が多かったローカスではアレル違いの特異性が検出されると判定結果は様々であった。クラス II の QC に参加している施設は積極的な仮想クロスマッチへの参加を期待したい。

第26回 HLA-QC ワークショップレポート —日本移植学会連携 全血クロスマッチ—

橋口 裕樹^{1,3)}, 佐藤 滋^{2,3)}

¹⁾ 福岡赤十字病院 移植センター 移植細胞研究課

²⁾ 医療法人楽山会 せいてつ記念病院

³⁾ 日本移植学会 移植関連検査委員会

1. 概要

今回、46施設からの参加があり例年とほぼ同じ参加数であった。参加施設内訳は、臓器移植ネットワークの検査施設が23施設、移植関連病院が17施設、血液センター2施設、検査センター3施設、試薬メーカー1施設であった。日本移植学会で準備した全血は、日本組織適合性学会の血清配布後に東京より各施設に発送した。全血サンプル（ACD-A液）8mlは、翌々日には各施設に到着し、細胞の生存率も概ね良好であった。9月に集計結果を各施設にメールで送信し、第30回日本組織適合性学会大会（WEB）でのライブ配信で報告となった。同様に10月に開催された第58回日本移植学会総会（名古屋）でも報告を行った。今後は令和5年2月に開催予定の第56回日本臨床腎移植学会（ハイブリッド）において報告予定である。

2. 試料説明

ドナー候補（全血）は日本移植学会で準備し、日本人に高頻度なHLAタイプを準備した。レシピエント（血清）はQ26S2を選択し、抗体特異性内はB*51:01 (9,146), B*52:01 (7,365), DRB1*14:03 (6,199), DQB1*06:01 (10,539)

がドナー特異的抗体 Donor Specific Antibody ; DSA となる想定であった。（ ）の数値は試料選定時の nMFI を示す。検査方法は、FCXM が最も多く全体の7~8割の施設で実施され、CDC は4~5割程度、ICFA は3割であった。プロトコルに関しては、各施設での日常のプロトコルで実施して頂いた。各参加施設のプロトコルはアンケート調査を行い纏めたので参照して頂きたい。

3. 結果

CDC は全施設において陽性で一致した結果であった。FCXM は1施設のFCXM-Bを除き陽性で一致した結果であった。ICFA においては多くの施設で Class II 陰性と判定し、CDC や FCXM との結果の乖離を認めた。

4. まとめ

今回、サンプル選定として強陽性になる組み合わせを準備し、多くの施設においては良好な結果であった。クロスマッチ検査は一度限りの検査であり、移植の可否に関わる重要な検査である。各施設において、内部精度管理に加え、外部精度管理に継続参加し精度維持に努めて頂きたい。

日本組織適合性学会 推定アレル一覧表 (2023 年度版) について

日本組織適合性学会 精度管理委員会*

日本組織適合性学会では、HLA タイピング結果の表記について「HLA タイピング結果のアレル表記法と結果報告の原則」(2017 年度版) (2021 年 4 月 1 日改訂 2 版) (以下、表記法) に基づいて行うこととしている。

表記法に使用する「推定アレル一覧表」は、毎年更新を行うこととしており 2023 年度版に更新したので、以下の一覧表を示す。

HLA class I 推定アレル一覧表 (JSHI) 2023 年度版

HLA class II 推定アレル一覧表 (JSHI) 2023 年度版

参考 URL :

- 1) HLA-A,B,C,DRB1 座 : 日本骨髄バンク (2023 年 3 月掲載資料)
URL: https://www.bs.jrc.or.jp/bmdc/donorregistrant/m2_03_00_statistics.html
- 2) HLA-DRB345,DP,DQ 座 : 公益財団法人 HLA 研究所 (2023 年 2 月掲載資料)
URL: https://hla.or.jp/med/frequency_search/ja/allele/
- 3) HLA タイピング結果のアレル表記法と結果報告の原則 (2017 年版) (2021 年 4 月 1 日改訂 2 版)
URL: <https://drive.google.com/file/d/1U9TXuuMTAHcre29-KciE-ueHBvpoX0du/view>

※精度管理委員会 委員

高 陽淑¹⁾, 高橋 大輔²⁾, 石塚 敏³⁾, 石本 倫子⁴⁾, 内田 みゆき²⁾, 大橋 順⁵⁾, 金本 人美⁶⁾, 木村 彰方⁷⁾, 黒田 ゆかり⁸⁾, 清水 まり恵²⁾, 田中 秀則⁹⁾, 西川 晃平¹⁰⁾, 前島 理恵子¹¹⁾, 村田 誠¹²⁾

¹⁾ 日本赤十字社 近畿ブロック血液センター, ²⁾ 日本赤十字社 中央血液研究所, ³⁾ 東京女子医科大学病院, ⁴⁾ 高知県・高知市病院企業団 立 高知医療センター, ⁵⁾ 東京大学, ⁶⁾ 日本赤十字社 福岡赤十字病院, ⁷⁾ 東京医科歯科大学, ⁸⁾ 日本赤十字社 九州ブロック血液センター, ⁹⁾ 公益財団法人 HLA 研究所, ¹⁰⁾ 三重大学, ¹¹⁾ 帝京大学 医学部付属病院, ¹²⁾ 滋賀医科大学

HLA classI 推定アレル一覧表 (JSHI) 2023年度版

HLA-A			
推定アレル	対象アレル	AF(%)	HLA型
A*01:01	A*01:01:01	0.439%	A1
A*02:01	A*02:01:01	11.223%	A2
A*02:03	A*02:03:01	0.057%	A203
A*02:05	A*02:05:01	0.003%	A2
A*02:06	A*02:06:01	9.432%	A2
A*02:07	A*02:07:01	3.241%	A2
A*02:10		0.427%	A210
A*02:11	A*02:11:01	0.001%	A2
A*02:15N		0.008%	Null
A*02:18		0.059%	A2
A*02:28		0.002%	A2
A*02:42	A*02:42:01	0.002%	A2
A*02:53N		0.008%	Null
A*02:59		0.001%	A2
A*02:72		0.001%	A2
A*03:01	A*03:01:01	0.434%	A3
A*03:02	A*03:02:01	0.084%	A3
A*11:01	A*11:01:01	8.9%	A11
	A*11:01:05		A11
A*11:02	A*11:02:01	0.163%	A11
A*11:13		0.001%	A11
A*23:01	A*23:01:01	0.004%	A23
A*24:02	A*24:02:01	36.266%	A24
A*24:03	A*24:03:01	0.001%	A2403
A*24:04		0.019%	A24
A*24:05	A*24:05:01	0.001%	A24
A*24:07	A*24:07:01	0.013%	A24
A*24:08		0.027%	A24
A*24:10	A*24:10:01	0.002%	A2403
A*24:20	A*24:20:01	0.768%	A24
A*24:25		0.008%	A24
A*24:28		0.001%	A24
A*24:33		0.001%	A2403
A*24:46		0.005%	A24
A*25:01	A*25:01:01	0.001%	A25
A*26:01	A*26:01:01	7.592%	A26
A*26:02	A*26:02:01	1.863%	A26
A*26:03	A*26:03:01	2.509%	A26
A*26:04		0.001%	A26
A*26:05		0.065%	A26
A*26:06		0.014%	A26
A*29:01	A*29:01:01	0.017%	A29
A*29:02	A*29:02:01	0.003%	A29
A*30:01	A*30:01:01	0.177%	A30
A*30:02	A*30:02:01	0.002%	A30
A*30:04	A*30:04:01	0.012%	A30
A*31:01	A*31:01:02	8.642%	A31
A*31:11	A*31:11:01	0.003%	A31
A*32:01	A*32:01:01	0.03%	A32
A*33:01	A*33:01:01	0.002%	A33
A*33:03	A*33:03:01	7.399%	A33
A*33:08		0.001%	A33
A*34:01	A*34:01:01	0.01%	A34
A*68:01	A*68:01:02	0.018%	A68
A*68:02	A*68:02:01	0.001%	A68

N=651,773(A*02:15Nは443,449)

HLA-B			
推定アレル	対象アレル	AF(%)	HLA型
B*07:02	B*07:02:01	5.475%	B7
B*07:05	B*07:05:01	0.018%	B7
B*08:01	B*08:01:01	0.018%	B8
B*13:01	B*13:01:01	1.185%	B13
B*13:02	B*13:02:01	0.275%	B13
B*14:01	B*14:01:01	0.013%	B64
B*14:02	B*14:02:01	0.005%	B65
B*15:01	B*15:01:01	7.92%	B62
B*15:02	B*15:02:01	0.047%	B75
B*15:03	B*15:03:01	0.001%	B72
B*15:05	B*15:05:01	0.002%	B62
B*15:07	B*15:07:01	0.624%	B62
B*15:11	B*15:11:01	0.951%	B75
B*15:12	B*15:12:01	0.001%	B76
B*15:13	B*15:13:01	0.002%	B77
B*15:17	B*15:17:01	0.002%	B63
B*15:18	B*15:18:01	1.56%	B71
B*15:21	B*15:21:01	0.003%	B75
B*15:25	B*15:25:01	0.009%	B62
B*15:26N		0.004%	Null
B*15:27	B*15:27:01	0.108%	B62
B*15:28		0.028%	B62
B*15:35	B*15:35:01	0.005%	B62
B*15:38	B*15:38:01	0.009%	B15
B*15:46		0.001%	B72
B*18:01	B*18:01:01	0.008%	B18
B*18:02	B*18:02:01	0.001%	B18
B*27:04	B*27:04:01	0.205%	B27
B*27:05	B*27:05:02	0.066%	B27
B*27:06	B*27:06:01	0.002%	B27
B*27:11		0.001%	B27
B*35:01	B*35:01:01	8.357%	B35
B*35:02	B*35:02:01	0.002%	B35
B*35:03	B*35:03:01	0.009%	B35
B*35:05	B*35:05:01	0.011%	B35
B*35:08	B*35:08:01	0.003%	B35
B*35:11	B*35:11:01	0.001%	B35
B*35:51	B*35:51:01	0.001%	B35
B*35:64	B*35:64:01	0.002%	B35
B*37:01	B*37:01:01	0.515%	B37
B*38:01	B*38:01:01	0.007%	B38
B*38:02	B*38:02:01	0.265%	B38
B*39:01	B*39:01:01	3.387%	B3901
	B*39:01:03		
B*39:02	B*39:02:01	0.305%	B3902
	B*39:02:02		
B*39:04		0.229%	B39
B*39:05	B*39:05:01	0.001%	B39
B*39:23		0.031%	B39
B*40:01	B*40:01:02(注)	5.56%	B60
B*40:02	B*40:02:01	7.801%	B61
B*40:03	B*40:03:01	0.443%	B61
B*40:06	B*40:06:01	4.808%	B61
B*40:07		0.007%	B60
B*40:11	B*40:11:01	0.001%	B61
B*40:50	B*40:50:01	0.012%	B61
B*40:52		0.001%	B60
B*41:01	B*41:01:01	0.001%	B41
B*44:02	B*44:02:01	0.419%	B44
B*44:03	B*44:03:01	6.669%	B44
	B*44:03:02		
B*45:01	B*45:01:01	0.001%	B45
B*46:01	B*46:01:01	4.502%	B46
B*48:01	B*48:01:01	2.893%	B48
B*48:03	B*48:03:01	0.001%	B48
B*49:01	B*49:01:01	0.002%	B49
B*50:01	B*50:01:01	0.005%	B50
B*51:01	B*51:01:01	8.743%	B51
B*51:02	B*51:02:01	0.224%	B5102
B*51:03		0.007%	B5103
B*51:06	B*51:06:01	0.001%	B51
B*52:01	B*52:01:01	11.015%	B52
B*53:01	B*53:01:01	0.001%	B53
B*54:01	B*54:01:01	7.577%	B54
B*54:21		0.001%	B54
B*55:01	B*55:01:01	0.003%	B55
B*55:02	B*55:02:01	2.473%	B55
B*55:04		0.149%	B55
B*55:10		0.002%	B55
B*55:12		0.002%	B55
B*56:01	B*56:01:01	0.913%	B56
B*56:03		0.184%	B56
B*56:04	B*56:04:01	0.001%	B56
B*56:05	B*56:05:01	0.002%	B56
B*57:01	B*57:01:01	0.013%	B57
B*58:01	B*58:01:01	0.669%	B58
B*59:01	B*59:01:01	2.012%	B59
B*67:01	B*67:01:01	1.132%	B67
	B*67:01:02		

N=651,773

(注) 日本列島人におけるB*40:01のほぼ全例がB*40:01:02と判明しているため

HLA-C			
推定アレル	対象アレル	AF(%)	HLA型
C*01:02	C*01:02:01	17.225%	Cw1
C*01:03	C*01:03:01	0.34%	Cw1
C*01:55		0.003%	Cw1
C*02:02	C*02:02:02	0.037%	Cw2
C*03:02	C*03:02:01	0.68%	Cw10
C*03:03	C*03:03:01	13.753%	Cw9
C*03:04	C*03:04:01	12.205%	Cw10
	C*03:04:04		
C*03:23N		0.02%	Null
C*03:28		0.001%	Cw10
C*03:29		0.002%	Cw3
C*03:43	C*03:43:01	0.003%	Cw3
C*04:01	C*04:01:01	4.324%	Cw4
C*04:03	C*04:03:01	0.016%	Cw4
C*05:01	C*05:01:01	0.412%	Cw5
C*06:02	C*06:02:01	0.816%	Cw6
C*07:01	C*07:01:01	0.065%	Cw7
C*07:02	C*07:02:01	12.705%	Cw7
C*07:02N	C*07:02:01:17N	0.001%	Null
C*07:04	C*07:04:01	0.971%	Cw7
C*08:01	C*08:01:01	7.382%	Cw8
C*08:02	C*08:02:01	0.018%	Cw8
C*08:03	C*08:03:01	1.449%	Cw8
C*12:02	C*12:02:02	11.003%	Cw12
C*12:03	C*12:03:01	0.087%	Cw12
C*12:04	C*12:04:01	0.001%	Cw12
C*14:02	C*14:02:01	6.853%	Cw14
C*14:03	C*14:03:01	6.514%	Cw14
C*15:02	C*15:02:01	3.054%	Cw15
C*15:05	C*15:05:01	0.016%	Cw15
C*15:10	C*15:10:02	0.005%	Cw15
C*16:01	C*16:01:01	0.004%	Cw16
C*16:02	C*16:02:01	0.001%	Cw16
C*17:01	C*17:01:01	0.001%	Cw17

N=476,264

HLA classII 推定アレル一覧表 (JSHI) 2023年度版

HLA-DRB1			
推定アレル	対象アレル	AF(%)	HLA型
DRB1*01:01	DRB1*01:01:01	5.66%	DR1
DRB1*01:02	DRB1*01:02:01	0.005%	DR1
DRB1*03:01	DRB1*03:01:01	0.138%	DR17
DRB1*04:01	DRB1*04:01:01	1.034%	DR4
DRB1*04:02	DRB1*04:02:01	0.001%	DR4
DRB1*04:03	DRB1*04:03:01	3.13%	DR4
DRB1*04:04	DRB1*04:04:01	0.202%	DR4
DRB1*04:05	DRB1*04:05:01	13.404%	DR4
DRB1*04:06	DRB1*04:06:01	3.281%	DR4
DRB1*04:07	DRB1*04:07:01	0.508%	DR4
DRB1*04:08	DRB1*04:08:01	0.002%	DR4
DRB1*04:09	DRB1*04:09:01	0.002%	DR4
DRB1*04:10	DRB1*04:10:01 DRB1*04:10:03	2.12%	DR4
DRB1*04:11	DRB1*04:11:01	0.001%	DR4
DRB1*07:01	DRB1*07:01:01	0.354%	DR7
DRB1*08:01	DRB1*08:01:01	0.004%	DR8
DRB1*08:02	DRB1*08:02:01	4.288%	DR8
DRB1*08:03	DRB1*08:03:02	7.927%	DR8
DRB1*08:09	DRB1*08:09:01	0.044%	DR8
DRB1*08:23		0.003%	DR8
DRB1*09:01	DRB1*09:01:02	14.605%	DR9
DRB1*10:01	DRB1*10:01:01	0.477%	DR10
DRB1*11:01	DRB1*11:01:01	2.492%	DR11
DRB1*11:04	DRB1*11:04:01	0.006%	DR11
DRB1*11:06	DRB1*11:06:01	0.001%	DR11
DRB1*11:08	DRB1*11:08:01	0.001%	DR11
DRB1*11:19	DRB1*11:19:01	0.002%	DR11
DRB1*11:23	DRB1*11:23:01	0.001%	DR11
DRB1*12:01	DRB1*12:01:01	3.678%	DR12
DRB1*12:02	DRB1*12:02:01	1.696%	DR12
DRB1*12:05		0.004%	DR12
DRB1*13:01	DRB1*13:01:01	0.587%	DR13
DRB1*13:02	DRB1*13:02:01	6.337%	DR13
DRB1*13:03	DRB1*13:03:01	0.001%	DR13
DRB1*13:07	DRB1*13:07:01	0.021%	DR13
DRB1*13:12	DRB1*13:12:01	0.003%	DR13
DRB1*14:02	DRB1*14:02:01	0.028%	DR14
DRB1*14:03	DRB1*14:03:01	1.624%	DR1403
DRB1*14:04	DRB1*14:04:01	0.005%	DR1404
DRB1*14:05	DRB1*14:05:01	2.146%	DR14
DRB1*14:06	DRB1*14:06:01	1.54%	DR14
DRB1*14:07	DRB1*14:07:01	0.107%	DR14
DRB1*14:12	DRB1*14:12:01	0.029%	DR14
DRB1*14:29		0.015%	DR14
DRB1*14:45		0.001%	DR14
DRB1*14:54	DRB1*14:54:01	3.484%	DR14
DRB1*15:01	DRB1*15:01:01	7.868%	DR15
DRB1*15:02	DRB1*15:02:01	10.273%	DR15
DRB1*15:04		0.001%	DR15
DRB1*16:01	DRB1*16:01:01	0.001%	DR16
DRB1*16:02	DRB1*16:02:01	0.818%	DR16

N=651,773

DRB345			
推定アレル	対象アレル	AF(%)	HLA型
DRB3*01:01	DRB3*01:01:02 DRB3*01:01:05	4.59%	DR52
DRB3*02:02	DRB3*02:02:01 DRB3*02:02:04	10.54%	DR52
DRB3*03:01	DRB3*03:01:01 DRB3*03:01:03	8.38%	DR52
DRB4*01:01	DRB4*01:01:01	0.41%	DR53
DRB4*01:02		1.08%	DR53
DRB4*01:03	DRB4*01:03:01 DRB4*01:03:02	35.41%	DR53
DRB5*01:01	DRB5*01:01:01	9.19%	DR51
DRB5*01:02	DRB5*01:02:01	7.70%	DR51
DRB5*02:02	DRB5*02:02:01	0.54%	DR51

N=370

HLA-DQB1			
推定アレル	対象アレル	AF(%)	HLA型
DQB1*02:01	DQB1*02:01:01	0.13%	DQ2
DQB1*02:02	DQB1*02:02:01	0.37%	DQ2
DQB1*03:01	DQB1*03:01:01	11.43%	DQ7
DQB1*03:02	DQB1*03:02:01	9.59%	DQ8
DQB1*03:03	DQB1*03:03:02	15.54%	DQ9
DQB1*04:01	DQB1*04:01:01	12.90%	DQ4
DQB1*04:02	DQB1*04:02:01	4.21%	DQ4
DQB1*05:01	DQB1*05:01:01	6.58%	DQ5
DQB1*05:02	DQB1*05:02:01	2.64%	DQ5
DQB1*05:03	DQB1*05:03:01	3.94%	DQ5
DQB1*06:01	DQB1*06:01:01	19.08%	DQ6
DQB1*06:02	DQB1*06:02:01	7.15%	DQ6
DQB1*06:03	DQB1*06:03:01	0.60%	DQ6
DQB1*06:04	DQB1*06:04:01	5.18%	DQ6
DQB1*06:09	DQB1*06:09:01	0.57%	DQ6

N=1,483

HLA-DPB1			
推定アレル	対象アレル	AF(%)	HLA型
DPB1*02:01	DPB1*02:01:02 DPB1*02:01:12	24.11%	DPw2
DPB1*02:02	DPB1*02:02:01	3.41%	DPw2
DPB1*03:01	DPB1*03:01:01	3.98%	DPw3
DPB1*04:01	DPB1*04:01:01	5.06%	DPw4
DPB1*04:02	DPB1*04:02:01	9.78%	DPw4
DPB1*05:01	DPB1*05:01:01	38.40%	DPw5
DPB1*06:01	DPB1*06:01:01	0.57%	DPw6
DPB1*09:01	DPB1*09:01:01	9.95%	DPw9
DPB1*13:01	DPB1*13:01:01	1.96%	DPw13
DPB1*14:01	DPB1*14:01:01	1.48%	DPw14
DPB1*17:01	DPB1*17:01:01	0.14%	DPw17
DPB1*19:01	DPB1*19:01:01	0.74%	DPw19
DPB1*36:01		0.14%	DPw36
DPB1*38:01		0.07%	DPw38
DPB1*41:01	DPB1*41:01:01	0.10%	DPw41

N=1,483

HLA-DQA1		
推定アレル	対象アレル	AF(%)
DQA1*01:01	DQA1*01:01:01	6.61%
DQA1*01:02	DQA1*01:02:01 DQA1*01:02:02	13.41%
DQA1*01:03	DQA1*01:03:01	19.17%
DQA1*01:04	DQA1*01:04:01	4.69%
DQA1*01:05	DQA1*01:05:01	0.55%
DQA1*02:01	DQA1*02:01:01	0.36%
DQA1*03:01	DQA1*03:01:01	11.07%
DQA1*03:02	DQA1*03:02:01	14.42%
DQA1*03:03	DQA1*03:03:01	16.50%
DQA1*04:01	DQA1*04:01:01	2.83%
DQA1*05:01	DQA1*05:01:01	0.07%
DQA1*05:03	DQA1*05:03:01	2.77%
DQA1*05:05	DQA1*05:05:01	4.43%
DQA1*05:06	DQA1*05:06:01	0.33%
DQA1*05:08		0.78%
DQA1*06:01	DQA1*06:01:01	2.02%

N=1,536

HLA-DPA1		
推定アレル	対象アレル	AF(%)
DPA1*01:03	DPA1*01:03:01	40.30%
DPA1*02:01	DPA1*02:01:01 DPA1*02:01:02	16.02%
DPA1*02:02	DPA1*02:02:02	43.52%
DPA1*04:01	DPA1*04:01:01	0.13%

N=1,536

笹月健彦先生の研究業績とお人柄を讃えて

令和健康科学大学 教授, 熊本大学 名誉教授

西村 泰治

笹月健彦先生（1940年4月21日生）には、2023年2月1日（水）に御享年82歳にて御逝去なさいました。ここに謹んで、お悔やみを申し上げますとともに、追悼文を寄稿させていただきます。

1. 笹月先生との出会い

笹月先生は大学の先輩かつ私の大学院博士課程の実質的な研究指導教授であり、1978年に当時38歳でいらっしゃった笹月先生のもとに、私が26歳の大学院生として入学いたしました。その後、実に45年間の長きに渡って公私に及んでご指導を受けた、同じ辰年生まれの一まわり上の恩師でございます。

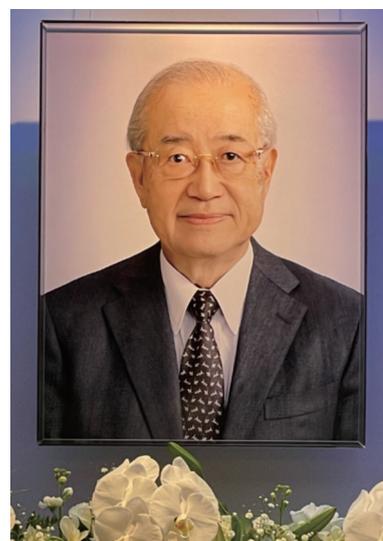
私は1976年3月に九州大学医学部医学科を卒業して、腎臓内科に興味を持ち、九州大学医学部の第二内科（尾前照雄教授）に入局いたしました。私が研修医として第二内科で研修を積んでおります際に、1例の慢性腎不全の患者さんが腎移植の後に、あっという間に腎機能を回復され、これを見た私はこれからの慢性腎不全の最良の治療法は、腎臓移植になると確信いたしました。

ちょうどそのころ、笹月先生はスタンフォード大学のHugh McDevitt研究室への留学より帰国され、1977年に37歳の若さで東京医科歯科大学・難治疾患研究所の人類遺伝学部門の教授に就任されました。当時、笹月先生は「HLA多型による免疫応答性ならびに疾患感受性の個体差の形成」に関する研究に興味がある大学院生を探しに、毎年、九州大学医学部にお越しになり尾前教授にも相談され、私ども腎臓内科志望の研修医に話が舞い込んで参りました。私はHLA不適合が腎臓移植において拒絶反応を誘導し、その制御が腎臓内科医として重要な任務と考えておりましたので、何の迷いもなく九州大学大学院医学研究科内科系の博士課程に進学し、笹月先生の研究室に国内留学いたしました。

東京医科歯科大学へ赴任する前に九大医学部におられたHLAの専門家から概要を学びましたが、HLAは非常に個人差に富み番号で区別されており、その当時の日本では多型の分類に関する研究が主で、正直なところ全く興味を覚えませんでした。ところが、東京医科歯科大学で笹月先生からマウスのMHCがT細胞の抗原認識に重要な役割を担い、さらにMHCクラスII（MHC-II）遺伝子の多型が特定の抗原に対する、免疫応答性や疾患感受性のマウス系統差を発生させる遺伝的要因になっているらしい（MHC-II対立遺伝子のいわゆる免疫応答（IR; immune response）遺伝子としての機能）と言う最先端の知識を学び、がぜんMHC-IIの多型に好奇心が湧いて参りました。

2. 東京医科歯科大学時代の思い出

当時はヒトのHLA-IIの多型は血清学的には同定されておらず、同分子の多型のミスマッチが*in vitro*で強い一次リンパ球混合培養反応（MLR; mixed lymphocyte reaction）を誘導するのを検出する方法（HLA-Dタイピング）が、唯一のHLA-II多型の同定法でした。これを実行するためには、HLA-D（のちに血清学的に同定されたHLA-DR、さらにDNAレベルで同定されたHLA-DRB1）に関してホモ接合となっている非常に貴重な細胞（HTC; Homozygous typing cell）が必須でありました。HLA-Dが異なるHTCを多数集めて、HTCの増殖を止める処置を施して刺激細胞とし検体リンパ球を反応細胞として、後者に反応が認められなければ検体は、刺激細胞HTCと同じHLA-D抗原を有すると判定



すると言う、大変に労力を要する実験手技を笹月先生より習い修得しました。

私が東京医科歯科大学に行く前に、すでに日本人に特有かつ遺伝子頻度が高い、ある *HLA-D* 対立遺伝子を有する個体が、破傷風トキソイド接種後の同抗原に対する T 細胞の低応答性と相関していることが、笹月研究室より Nature 誌に発表されておりましたので、私もその延長線上の研究に従事することにいたしました。

私は腎臓内科医として特定の *HLA* 対立遺伝子を有する者が、溶連菌感染後の急性糸球体腎炎に疾患感受性を示すと言う、笹月先生らの先行研究に非常に魅力を感じました。そこで、この研究を発展させるべく、起腎炎性溶連菌の細胞壁抗原に対する、ヒト T 細胞の増殖性免疫応答の個体差と *HLA* との関係について研究し、両者の間に密接な関係があることを報告して学位論文にまとめました。

東京医科歯科大学で学ぶに際して、笹月先生から二つの条件が提示されました。まずは4月1日より研究を開始すること、次に夜は遅くなるので大学には徒歩で通える近場に住むことであり、私は1978年の3月末に這うようにして東京へ向かい本郷界隈に住みました。実験は朝こそ9時ごろ開始と遅かったものの、夜帰宅する時間はもっぱら翌日になり、丸ノ内線の終電に間に合わず本郷通りを、本郷3丁目までとほとほと歩くことが多々ありました。その道沿いには「吉野家」があり「牛皿」で一杯飲むと言う悪い生活習慣がついてしまいましたが、今では懐かしい思い出です。後輩の大学院生は午前様で帰宅中に、弥生町交番のお巡りさんから、別の日に2度も職務質問を受けたことも、今では「笑い話」です。また当時は研究費が乏しく、ピペットやコンカルチューブは全てガラス製で、洗浄後にオートクレーブにかけた後に再利用し、実験を始める前の準備が大変でしたが、これも今となっては貴重な思い出です。この間には、何度も日本組織適合性ワークショップに参加させていただき、血清学的な *HLA* タイピングの基礎について学ばせて頂くと共に、多くの知己に恵まれました。その後、私は大学院終了後に笹月研究室の助手に採用していただきました。

笹月先生は、ことあるごとに我々大学院生を、素晴らしいレストランや料亭に連れて行ってくださり、日ごろの研究の苦労を労ってくださいました。また、奥様には目白のご自宅で、とても美味しい夕食を振舞って下さり感激いたしました。お二人のお嬢様は当時は小学生でいらっしゃいましたが、その後、私が熊本大学の医学系教授に赴任した際に、お二人とも熊本大学医学部医学科に入学されましたことには、あまりにも不思議なご縁に驚愕を禁じ得ませんでした。



1980年ごろの笹月ラボ 椿山荘にて



1980年ごろ W. Bodmer 博士と椿山荘にて

3. 九州大学生体防御医学研究所時代の思い出

その後、笹月先生は1983年に九州大学生体防御医学研究所（九大生医研）の遺伝学部門の教授に就任され、私も九大生医研の助手に転任し、笹月先生より一足先に生医研に乗り込み、ラボのセットアップを開始しました。生医研に2年在職した後に、私は Dana-Farber Cancer Institute に留学する機会を得ましたが、留学中にも笹月先生はラボのみならずボストンの私の自宅をも訪問して下さり、楽しい時間を過ごさせて頂きました。その後、笹月先生は私を九大生医研の助教授に任用くださいました。

帰国後の大きなイベントとして、笹月先生が辻公美教授ならびに相澤幹教授らとともに、1991年にパシフィコ横浜で主催された、第11回国際組織適合性ワークショップと学術集会の開催がございました。このワークショップでは、

HLA 対立遺伝子を DNA レベルで同定することが大きなテーマであり、皆様方も御存知のように当時助手であった木村彰方先生の大きな貢献により、笹月先生の国際的な評価は大いに高まりました。

その後、私は笹月先生の御支援により、1992年4月より熊本大学大学院独立専攻系・免疫識別学分野の教授に、就任させて頂くことができ独立させて頂きました。私は独立後も、免疫学や腫瘍医学の分野で笹月先生との学术交流を持ち続け、同じ研究班に属して共同研究を推進する機会に何度も恵まれました。



1990 年ごろ 福岡市海の中道にて



1990 年 九大生医研にて

4. 笹月先生の研究業績

笹月先生の主な研究業績は、以下のようにまとめられます。まず大学院生の時代には、ハプトログロビン多型の生物学的意義について研究されました。その後、スタンフォード大学の Hough McDevitt 博士の研究室への留学後は、HLA による免疫応答の遺伝的制御機構の解明 (Nature 1978, 1983, 1987, J. Exp. Med. 1994), ならびに免疫システムの枠組構築における MHC の役割の解明 (Immunity 1997, PNAS 2000) により、国際的にも先導的な HLA/MHC 研究において成果をあげられました。さらに臨床医学の分野では、非血縁者間の造血幹細胞移植に際し、HLA クラス I の DNA レベルでのマッチングが、最重要であることを世界に先駆けて証明され (New Engl. J. Med. 1998, Blood 2007), これらの研究成果は国際的にも高く評価されており、New York Times 紙でも報道されました。また、自己免疫性甲状腺炎の発症に関与する遺伝子の同定や (New Engl. J. Med. 1978, Nature 1981, Hum. Mol. Genet. 2004, Nat. Genet. 2005), MHC クラス I 分子の新しい機能の発見 (Immunity, 2010) など、国際的に高いレベルの研究成果の発信を続けられ、ヒト疾病の克服を目指した医学の進歩に、顕著な功績を遂げておられます。



2000 年 ご還暦のお祝い
パレスホテル東京にて

5. 笹月先生のお人柄と社会貢献

笹月先生の素晴らしい特質として、国際性に富んだ研究の遂行があげられます。笹月先生には多数の著明な海外研究者との交流がありました。笹月先生は単に研究における情報共有を図るのみではなく、人間としての親交を深めることに常に尽力されておられました。笹月先生が主催する国際学術集会では、必ずユーモアに溢れたフレンドリーな懇親会が開催され、参加者の親交が深められていたことを、私も何度も体験して参りました。笹月先生は常に場を和ませるジョークを考えておられました。笹月先生の国際感覚とユーモアのセンスは天賦の才能であり、我々にはなかなか真似の出来ないことでありました。



1983年 International Symposium on MHC and Immune Response
京王プラザホテル東京にて
前列左から2人目が J. Hansen, その右が H. McDevitt, T. Sasazuki, K. Rajewsky, T. Tada, 一人おいて H. Festenstein。後列左から2人目が大学院生時代の私, 3人目が J. Nepom, 5人目が D. Charron, 6人目が A. McMichael, 7人目が大学院生時代の平山謙二先生

また笹月先生にはカリスマ性があり、難しい会議におきましても、解決策や決定を導き出すことに優れた才能と見識を発揮されました。この笹月先生に特有の資質が、笹月先生をして各種の研究機関・学会・その他の組織の長たらしめたと考えております。笹月先生は、その後も永年にわたり免疫学ならびに腫瘍医学の分野で国際的に優れた教育と研究の成果を上げると共に、東京医科歯科大学と九州大学の教授、九大生医研所長、高等研究院特別主幹教授、国立国際医療センター（現・国立国際医療研究センター）の研究所長、総長を歴任されました。

国内では日本組織適合性学会大会をはじめ、日本免疫学会、日本人類遺伝学会、日本アレルギー学会の会長・理事に就任され、特に2001年に福岡で主催された、第10回日本組織適合性学会大会では、海外の研究者を多数招聘し英語によりシンポジウムがなされるという画期的な学術集会になりました。さらに1995年に福岡市で第25回免疫学会学術集会を主催され、九州交響楽団を招かれてコンサートを企画されたのは圧巻でした。



2017年 瑞宝重光章受勲のお祝い ホテル日航福岡にて

また、免疫学の重点領域研究と特定領域研究、がん特別研究、新学術領域研究などの大型科学研究費の研究代表者として、研究領域の発展をリードされるとともに、若手研究者の育成に大きく貢献されました。さらに、日本国際賞 (Japan prize) の医学生命科学領域の審査委員長として、優れた受賞者の選考に貢献されました。これらの功勞により紫綬褒章、瑞宝重光章ほかを受勲され、2003年には American Society for Histocompatibility and Immunogenetics (ASHI) より Rose Payne 賞を受賞され、2019年には日本学士院会員にご就任されました。

このような笹月先生の輝かしい業績を支えてきた陰の功勞者として、笹月先生の奥様、多くの教員スタッフ、大学院生、テクニシャン、事務職員ほかの貢献があったことを強調しておきたいと思います。笹月先生が大学院博士課程を指導されました大学院生より、教授に15名 (基礎医学12名、臨床医学3名)、国公立大学病院長に2名が就任していることから、教育者としての卓越した才能が伺い知れます。

6. 笹月先生の Research mind は永遠に !!

私は2021年3月に熊本大学を退職後4年間務めた同大学のシニア教授を辞したのち、笹月先生の修猷館高校ならびに九州大学医学部時代の同級生でいらっしゃいます蒲池真澄先生が理事長を、お務めでいらっしゃる令和健康科学大学の大学設置準備室長と教授を務めて参りました。私どもの大学では、2年前より笹月健彦先生を上級指導顧問として招聘させていただき、大学の運営について御指導を仰いでおりました。笹月先生が御逝去なさる5日前には、大学の在り方について議論し、ご意見を伺っておりました。これが笹月先生との最後の会話になろうことなど、微塵も考えておりませんでした。

笹月先生は残念ながらお亡くなりになりましたが、笹月先生の門下生である我々に、笹月先生の Research mind が確実に伝わっております。つまり、笹月先生の生物学的な個体は失われましたが、笹月先生の精神は私ども門下生にしつかりと受け継がれております。したがって、笹月先生は私どもの中で、今も生きていますと言えます。笹月先生には、どうぞ私どもを天国から見守ってください。我々門下生の心の中の笹月先生は、永遠に不滅です。笹月先生 さようなら。また天国で、お会いできる日まで!! 奥様の立様をはじめご家族の皆様方にも、心より深く弔意を表したく存じます。

笹月健彦先生を偲ぶ海外の研究者からの追悼メール

From: **Andrew McMichael**

Sent: Tuesday, February 7, 2023 8:48 PM

Dear Yasu and Friends

Thank you for your email with the very sad news about Takehiko

I had the privilege of working as a postdoc alongside Takehiko in Hugh McDevitt's lab for two years in the 1970s. That was a wonderful time during which we developed a deep friendship. We had many joint family outings, parties and dinners. They seem like they happened last week although it is now nearly 50 years since. There was always much laughter, good food wine and whisky, music from Tatsu and conversation about everything.

Takehiko and I worked closely with the wonderful Rose Payne who taught us about HLA and allowed us to study blood from her amazing collection of families. This often involved Takehiko and I driving around the Bay area at 5 am to collect breakfast time blood samples from families before they went to work. We used the mixed lymphocyte reaction to type and learn about HLA-D, a crude method by today's standards but which accurately defined the major class II haplotypes and enabled some early HLA and disease associations to be identified.

After leaving Stanford we met up almost every year in Japan, USA or Europe, often as part of Hugh's extended lab family. Takehiko's hospitality in Japan was legendary with fabulous dinners, too much sake or whisky and occasional karaoke. He loved treating us to Fugu banquets, assuring us that the local clinic had an antidote, though later revealing that they only had five doses for the 20 of us.

His science was outstanding and he was preeminent in Immunogenetics making major contributions. In recent years he and I did not meet so often, but he was one of those friends who with whom one could pick up the threads instantly whenever we met. I have so many fond memories.

Please extend Kate's and my deepest sympathies to all his family and friends. He will always be remembered by us all for the lovely times we had together.

Andrew McMichael

Emeritus Professor of Molecular Medicine,

NDM-Immuno-Oncology Centre, University of Oxford. U.K.



The International Symposium on MHC and Immune Response in Tokyo in 1983

From: Dominique Charron

Sent: Tuesday, February 7, 2023 11:08 PM

Dear Yasu and Friends

This is a very sad news to all of us.

Takehiko was a wonderful friend. I met him first as part of the McDevitt extended family and we became immediately close friends. I remember well the famous Fugu dinner attended by many of us. Also the “DP” dinner which for Takehiko meant “Dom Perignon” is a memorable event. I had a wonderful week in Okinawa with Takehiko, Tatsu and our friend, the late Jonh Hansen. We went deep sea fishing and had the tuna we had caught for dinner. The sense of humor of Takehiko was always a great joy.

I feel very sad. Going often to China I had plan to visit him but Covid did not allows. Takehiko came often to Paris and we sample together many Michelin stars restaurant. He will be remembered as a great scientist, a great friend and a truly international ”honnête homme“. Please convey my profound sympathy to Tatsu and his family and friends.

Best regards to all

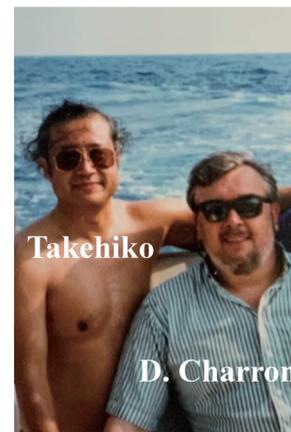
Dominique

Dominique Charron

Paris University (Professor Emeritus)

Former President of the 12th IHWC

(International Histocompatibility Workshop & conference)



Dominique, John, Takehiko and his wife Tatsu in Okinawa in 1994.

From: James McCluskey

Sent: Tuesday, February 7, 2023 8:11 PM

Dear Yasu

What very sad news to hear about Takehiko's death.

He was a very much admired friend and colleague. His science was outstanding and deep. He was a leader among his peers, always generous and constructively critical. His hospitality and warm personality were particular features of his presence. I was his guest on many occasions, including the international workshop in Yokohama and several Hot Springs symposia in Southern Japan. I recall a wonderful dinner in Fukuoka with carefully selected wines of great quality to match the French cuisine of the evening. Takehiko was in his element. There was a cheeky, boyish humour in Takehiko and I always found this lively and fun. His sense of humour was sometimes confronting, especially when bathing in the hot springs.

He will be remembered and missed by colleagues who have been privileged to know him. This includes a huge international audience of scientists.

Our thoughts and condolences to his family and friends from the whole Australian community involved in HLA and immunogenetics.

Sincerely

Jim McCluskey

Professor **James McCluskey**, AO FAA FAHMS
Deputy Vice Chancellor Research
Chair of Microbiology and Immunology
Redmond Barry Distinguished Professor
The University of Melbourne



James McCluskey at “the Centennial of Hashimoto Disease” organized by Takehiko in Fukuoka in 2012

笹月健彦先生を悼む

東京医科歯科大学

木村 彰方

私が初めて笹月健彦先生とお会いしたのは、1983年2月でした。当時、私は九州大学大学院医学研究科（内科系専攻）を修了間近で、9月からパスツール研究所免疫部門分子生物学分野に留学することが決まっていた。その頃、笹月先生は、東京医科歯科大学難治疾患研究所人類遺伝学分野の教授でしたが、4月から九州大学生体防御医学研究所遺伝学部門の教授を兼任されることになっており、九州大学での拠点形成の一環として私に助手ポジションのオファーがありました。そのため、私は東京医科歯科大学に笹月先生にお会いしに行ったわけです。

当時の難治疾患研究所は湯島地区と駿河台地区の2つに分かれていて、笹月先生は湯島地区の1号館（当時は御茶ノ水駅側から正面に見える建物でしたが、その後取り壊されており、現在は東京医科歯科大学病院の敷地になっています）にいらっしやいましたが、もともとは病院の診療棟として使われていた建物で、かなり年期が入っていましたし、廊下には所狭しとフリーザーや研究機器が並んでいるようなところで、ここでNatureに発表された研究が行われているのかとの驚きもありました。

笹月先生は、慶應大学から東海大学に異動された猪子先生との共同で、ヒトcDNAライブラリーからオリゴヌクレオチドをプローブとしてHLA-DQβ遺伝子cDNAをクローニングする研究を進められており、その意図やこれからの研究展開について熱く語られましたが、クローニングに時間がかかっているとも話されていました。当時私は、ヘモグロビン異常症の研究をしており、λファージを使って患者さんのゲノムライブラリーを作製し、ヘモグロビンcDNAをプローブとして、プラークハイブリダイゼーション法を用いてライブラリーからヘモグロビン遺伝子ゲノムクローンを単離していましたが、オリゴヌクレオチドプローブを用いてcDNAライブラリーからクローンを単離する手法の煩雑さ・困難さは想像に難くありませんでしたので、猪子先生はかなり苦労されているのではないのでしょうかとお話しした記憶があります。

もともと私が大学院に進学した理由は、大学を卒業した1978年に九州大学第一内科に入局し、主治医として患者さんに接した際に、いかに多くの難治疾患があるのかを目の当たりにして、根本的な治療を行うためには病気の原因を明らかにしなければならないのではないかと考えたことにあります。その当時、種々の難病とHLAが関係しているとの論文が多く発表されていましたし、丁度そのころに第一内科の教授である柳瀬敏幸先生から、「君は大学院に行って遺伝を勉強したまえ、これからは病気が遺伝子でわかる時代が来る」と勧められたこともあり、HLAを遺伝子として研究することを目指した次第です。

柳瀬先生は、東京医科歯科大学難治疾患研究所の前身である医学部附属遺伝疾患研究施設の教授から九州大学第一内科の教授になられましたが、笹月先生は九州大学を卒業後にインターン生活を経て東京医科歯科大学において柳瀬先生のもとで人類遺伝学の研鑽を積まれています。冒頭に記載しましたように、私が笹月先生の教室の助手に採用していただくに至った背景には、柳瀬先生からの推薦があったようですが、人の縁を感じます。

前述のように、私は大学院でヒトのヘモグロビン遺伝子の研究を行う一方で、大学院修了後は留学してMHC研究を行いたいと考え、当時マウスH-2遺伝子cDNAのクローニングをNatureに発表していたパスツール研究所のPhilippe Kourilsky教授に留学希望の手紙を書き、ポストドクとして受け入れるとの返事をいただいたところでした。恥ずかしながら大学院生時代には笹月先生をよく存じあげませんでした。大学院（内科系専攻）の合同講義の際に、九州大学第二内科から笹月先生の部屋に行かれて研究されていた西村泰治先生が研究内容を発表されていたこともあり、東京医科歯科大学ではHLAの細胞生物学的研究が行われていると認識したものの、それを遺伝子レベルで研究することと直結して考えていなかったのが当時の私でした。

私の留学中には、笹月先生が渡仏された際にご連絡をいただき、シャンゼリゼやモンパルナスのカフェで国際的な活動のお話を伺ったものです。また、笹月先生は Kourilsky 教授と同年齢でしたし、二人ともジョークが好きな一方で哲学的な思考を好まれることもあって、当時からずっといい友人づきあいをされたと聞いています。

留学から戻って、笹月先生のもとで HLA-DQ β 鎖のゲノム遺伝子構造の解析や遺伝子発現パターンの研究をスタートしましたが、笹月先生から「HLA 研究をいくらやっても笹月の仕事だと思われるから、HLA とはまったく違うテーマの研究もやっておく方がいいよ」とのアドバイスもあり、縁あって久留米大学医学部第三内科との共同で遺伝性心筋症の研究をスタートしましたが、必要な研究費については常にサポートしていただきましたし、私が東京医科歯科大学難治疾患研究所の教授になれたのも、難治疾患である遺伝性心筋症の分子遺伝学的研究を行っていたことが大きな要因であったと考えています。

最初に笹月先生とお会いしてから 40 年が経ちました。九州大学生体防御医学研究所時代には、笹月先生の指示のもとで、1991 年の国際ワークショップで PCR-SSO 法による HLA-DNA タイピングの企画・実行・解析に携わりました。実際には、3 年後の 1991 年に発表しても色褪せないような研究となることを 1988 年に企画して、実験プロトコルを確立するとともに、全世界の 120 研究室にオリゴヌクレオチドプローブを配布して、約 22,000 件のデータを集めて解析することで、数多くの new allele の発見や、人類学的考察や疾患感受性研究に繋げることができました。笹月先生に任せられていた大仕事でしたが、それが笹月先生との一番の思い出となりました。私が東京医科歯科大学に異動後には、笹月先生に難治疾患研究所の運営諮問委員になっていただき、研究所の運営や目指すべき方向について、大所高所からのご意見・示唆をいただくことが出来ました。笹月先生は、「自分では出来ないとわかっている、目指すべきところを示すようにしている。自分ができる範囲でしか言わないのなら、それは発展にはつながらないよ」とよくおっしゃっていましたが、常に高見を目指すことの重要性を説く貴重な教えであったと思います。

2023 年 2 月初めに笹月健彦先生の訃報に接した際には、まさに巨星墜つての感がありましたが、笹月先生が遺された教えを糧として過ごしたいと思います。笹月先生どうもありがとうございました。ご冥福をお祈りします。



写真：笹月先生はお酒の席がお好きでした。

笹月健彦先生を偲んで

長崎大学名誉教授

平山 謙二

私が先生と初めてお会いしたのは、1977年東京医科歯科大学の医学部3年の人類遺伝学の講義の時ではなかったかと思います。難治疾患研究所にアメリカ帰りの新進気鋭の先生がいらっしゃるとの情報が学生の間でひろがり、どんなことを話される先生なのかという漠然とした興味から、講義に参加したのを覚えています。どうしてだか覚えてないのですが、カセットテープレコーダーを持参して何のご専門かもわからない先生の講義を録音させてもらいました。そのテープはもう手元にありませんが、講義は多分免疫応答制御に関するお話だったと思います。最初にいろいろ基本的な知識について学生に質問されてましたが、ほとんど全滅だったのを覚えています。「イディオタイプについて説明してください。」「・・・」という感じで、全く理解不能でした。しかし、帰宅後テープを再生し時々繰り返したりして聞いてみると、壮大な免疫の物語を非常に丁寧に話されている雰囲気をやっと理解することができました。思えばあの時にその後の私のライフワークとなる免疫応答の遺伝子支配というテーマがすでに示されていたのかもしれない。

その後、Mixed Lymphocyte Culture や血清による HLA タイピングなどの学生実習で笹月ラボを見学したり、学生の有志5-6名で先生ご推薦の著名な免疫学者の論文抄読会を週一で土曜日に開いていただいたりして、免疫学がいかに面白い分野であるかについて in printing してもらいました。先生は研究者としてはもちろん、教育者としても一流の方であったと思います。

その当時の笹月ラボは、創設期ということで、千葉大の多田研からの助っ人である河野先生や岩本先生が実験室を支え、その下に九大から兼岡先生、宇野先生、西村先生、菊池先生、五島先生、原田先生、松下先生、杉尾先生、安波先生が周りを固め、そこに大学院生として、太田先生、武藤先生、曾根先生、塚本先生が所属し、医科歯科大の卒業生も、平山から始まり、鬼沢、高橋、藤沢が加わり、さらに臨床から研究協力員として、たくさんの先生が各種疾患と HLA の関連について研究されていました。この間1978-1988に、Nature4報、J.Exp.Med2報、NEJM2報、PNAS1報、J.Immunol5報が出ており、Imm.Revでも2回ほど取り上げられています。もちろん、これらの業績の中心には、疾患抵抗性の遺伝子支配という大テーマがあったわけですが、このテーマを分子生物学、免疫学の最新の技術と知識で解き明かしていこうという笹月先生の強い意志がラボの中に浸透していて、若々しく活気あふれる雰囲気だったと思います。忘年会や新年会などの時は、特に盛り上がり、可能な人はパートナーを同伴して歌や踊りに興じたのを覚えています。そういうときの先生の口癖はいつも「世界に冠たる仕事をしよう」で、それさえ心がければ、すべてが許される（違法でなければ）という、これまた「刷り込み」を受けたわけです。

先生の学術的な交流範囲はやはり世界的で、留学先のスタンフォード大学免疫学の同僚の先生方を中心に広がっていて、アメリカはもちろん、英国やドイツなどの著名な研究者との親密な情報交換が行われていました。海外の学会やシンポジウムに頻繁に招待を受けておられ、先生の留守中のんびりとしていたのも思い出されます。1983年京都で国際免疫学会が開かれ、先生のお師匠の山村雄一先生が大会長を務められましたが、いろいろなシンポジウムや研究集会、懇親会などにも教室員を学生に至るまで参加させていただき、普段論文などでしか見たことがない先生方に自分のデータを紹介させてもらったり、コメントをもらったりすることができたのは、その時は大変でしたが、極めて教育的なご配慮だったと思います。

その後、先生は九州大学に移動され、私自身は毎年の免疫学会や組織適合性学会、人類遺伝学会などでお目にかかって少し近況をご報告するようなお付き合いを続けさせていただきました。もちろん、何かにつけて、温かい励ましの言葉をかけていただいたり、ご無体な頼みごとを電話でしていただいたり（一回だけです）と師弟のお付き合いを大変やり難く思っておりました。長崎のお土産のカステラをお持ちすると、これはミルクと一緒にいただくのがおいしいんだと、

喜んでいただいたのを覚えています。



2003年9月 7th Asia-Oceania Histocompatibility Workshop(AOH) 軽井沢にて
Prof Preeyachit, her staff, 笹月先生, 平山, 猪子大会長

先生が突然 2001 年九大を出られて、国立国際医療研究センター (NCGM) 研究所長とされたときはびっくりしました。その後、2004 年から 4 年間センターの総長としてナショナルセンターのトップという大任を果たされたのですが、なんとここでまた先生と近しくお仕事させてもらうことになったのは本当に幸せなことでした。ちょうどそのころ長崎大学はアジア拠点を支えるプロジェクトとしてベトナムのハノイの衛生疫学研究所およびバクマイ病院を中心とした「文科省の新興感染症海外研究拠点ネットワーク J-GRID」を NCGM と共同で申請することになったのです。長崎は長い間ベトナムとの 2 国間共同研究を継続しており、特に日本脳炎やデング熱などの感染症研究では存在感を示していたわけですが、NCGM も医療協力局を中心にバクマイ病院などで AIDS、呼吸器感染症、結核などの臨床研究を推進し世界に冠たるグループを形成していました。このプロジェクトは無事に採択され最初 5 年期限だったのですが、先生のご尽力もあり、現在まで続く長期プロジェクトとなり、NCGM との協力体制もますます強力なものに発展しています。

これまで私は不詳の弟子としてご迷惑とご心配ばかりおかけしてまいりました。先生の遺伝子は残念ながら受け継いでおりませんが、ミーム (meme) は多少なりとも受け継がせてもらったように思います。ご家族を慈しみながらいつも真摯に学問に向き合ってきた先生の高貴な魂を見習い、命尽きる寸前まで懸命に学問を続けて参りたいと思っております。あちらでも休むことなく、我々を見守ってください。合掌。

第 21 回日本組織適合性学会近畿地方会 抄録集

会 期：2023 年 3 月 18 日（土）

会 場：大阪府赤十字血液センター 7 階会議室

大阪市城東区森之宮 2 丁目 4 番 43 号

TEL 06-6962-7001

世話人：荒木 延夫

兵庫さい帯血バンク

〒 651-0073 兵庫県神戸市中央区脇浜海岸通 1-4-5

TEL：078-221-0280 / FAX：078-221-0282

事務局：近畿大学病院 輸血・細胞治療センター

芦田隆司, 金光靖

〒 589-8511 大阪狭山市大野東 377-2

共 催：財団法人 大阪腎臓バンク

2022 ASHI 報告, 2022 年第 18 回国際 HLA ワークショップ報告

○横沢佑弥, 藤原千恵, 山本 希, 益尾清恵

株式会社ベリタス バイオサイエンス本部 技術グループ

2022 年 5 月に 2021 年から延期されていた 18th IHIWS (International HLA and Immunogenetics Workshop) がアムステルダムで開催された。また 10 月には ASHI (アメリカ組織適合性学会, American Society of Histocompatibility and Immunology) の第 48 回大会がハイブリッドで開催された。今回はこれらの海外学会等から得られた幾つかの知見を紹介する。

18th IHIWS は「Antigenicity & Immunogenicity」「Immunogenetics」「Bioinformatics」の 3 つの大きな項目に分けられており、「Antigenicity & Immunogenicity」の中のコンポーネントの Immunogenic Epitopes を中心に報告する。HLA 抗体は HLA 抗原の特定のアミノ酸配列, すなわちエピトープに対して産生されると考えられている。数あるエピトープの中でも Immunogenic Epitope (免疫原性の高いエピトープ) が重要であり, 今回の IHIWS では Immunogenic Epitope を特定するための解析がなされていたので紹介する予定である。

ASHI のキーワードは「バーチャルクロスマッチ」「新しいモニタリング手法」「NGS」であった。HLA 抗体検査は何年も前から一般的なモニタリング手法であるが, エピトープ解析や高解像度で広範囲なローカスタイピングが NGS により実現されてきたことにより, バーチャルクロスマッチ (VXM) の臨床応用がより進んでいる印象である。また, モニタリング手法として HLA 抗体だけでなく, cell-free DNA やエクソソームを活用した手法が新技術として開発されつつあるので紹介したい。

NGS は数年前は HLA NGS タイピングが注目のタイピング手法として発表や議論がされていたが, HLA NGS タイピングは一般的となったようでタイピング手法としての発表は少なかった。NGS を使用したキメリズム解析や他のアプリケーションが紹介されていたので報告する予定である。

1) さい帯血バンク登録時 HLA 検査における判定不能例について

○吉富壮平, 柏木駿吾, 谷原知香, 佐藤 匠, 川岸万佑子, 蘆田和也, 荒木延夫, 甲斐俊朗

特定非営利活動法人 兵庫さい帯血バンク

【目的】臍帯血基準省令のガイドラインには、移植に用いる臍帯血の HLA 検査については、DNA タイピング検査を行うこととあり、当バンクは、日本赤十字社近畿ブロック血液センターに検査委託している。検査法は WAKFlow HLA タイピング試薬による PCR-SSOP 法で HLA-A, B, C, DRB1 について実施されているが、WAKFlow 判定ソフトウェア（日本人アレルソフト）使用のため、判定不能例がある。

今回、判定不能例について NGS 法による HLA タイピングを実施したので報告する。

【対象と方法】2022 年度（4 月～12 月検査報告）の臍帯血 266 件中 4 件（1.5%）に日本人アレルソフトによる判定不能例があり、4 例はすべて日本人名であった。WAKFlow 判定ソフトウェア（全アレル）を用いた ambiguity 判定結果では、① HLA-A*26:01, A*66:01（以下遺伝子頻度 # <0.001%）, B*15:01, B*41:02 (<0.001), C*04:01, C*17:01 (0.002), DRB1*04 : 06, DRB1*13:03 (0.001), ② HLA-B*38:02, B*78:01 (<0.001) または B*39:01, B*51:78 (<0.001), ③ HLA-A*24:02, A*31:05

(<0.001) /11 (0.003), ④ HLA-A*24:02, A*25:01 (0.001) と推測したが、臍帯血の公開登録が出来ないため、NGS 法による HLA タイピングを実施した。

: 骨髄提供希望登録者の HLA 型遺伝子頻度（2022 年 1 月集計）

【結果】NGS 法による HLA タイピング結果では、① HLA-A*26:01, A*66:01, B*15:01, B*41:02, C*04:01, C*17:03（骨髄提供希望登録者データ 0 件）, DRB1*04 : 06, DRB1*13:03, ② HLA-B*39:01, B*51 : 78, ③ HLA-A*24:02, A*31:11, ④ HLA-A*24:02, A*25:01 であった。

【考察】臍帯血登録時に HLA 検査が判定不能となった場合は、その臍帯血は不適となる。本症例のような PCR-SSOP 法における日本人アレルソフトでは判定不能例となる場合があるので、NGS 検査法の導入がさい帯血バンクに望まれる。加えて、NGS 検査は DQB1, DPB1 アレルも判定されるので患者が抗 DQ 抗体, 抗 DP 抗体を有する場合の DSA の対応も可能となり有用である。

2) HLA 抗体検出における非特異反応に関する検討

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

京都大学医学部附属病院検査部

【目的】当院検査部輸血部門では、固形臓器および造血幹細胞移植症例に対して抗 HLA 抗体検査を実施している。HLA 抗体のスクリーニング検査と Single Antigen Beads による HLA 抗体の特異性同定の 2 段階で検査を実施しているが、陰性コントロールビーズ;NC ビーズの蛍光強度が高値を示す症例がしばしば認められる。NC ビーズの蛍光強度が高値を示すことで、結果が偽陰性となる可能性があるため、非特異反応を抑制する必要がある。今回 One Lambda の LABScreen Mixed Beads を用いて、検体前処理の方法による NC ビーズの蛍光強度について検討したので報告する。

【方法】LABScreen Mixed Beads 用いて移植症例 143 検体について、NC ビーズの蛍光強度が高値を示す症例を検討した。また NC ビーズの蛍光強度が高値を示した症例について、それぞれ Adsorb, FBS による検体の前処理をおこなった場合の NC ビーズの蛍光強度を検討した。

【結果・考察】LABScreen Mixed Beads を用いて通常通り検査を行った 143 症例のうち、NC ビーズの蛍

光強度が 500 以上であった症例が 21/143 (14.7%)、さらに再検基準である Adsorb による処理を必要とする 1500 以上と高値を示した症例が 11/143 (7.7%) であった。また NC ビーズの蛍光強度が 500 以上であった 21 症例のうち保管検体があった 14 症例について、Adsorb および FBS による検体の前処理を行った後測定すると、通常通り測定した結果と比較し、Adsorb 処理で NC 値が低下した症例は 11/14 (78.6%)、FBS 処理では 13/14 (92.9%) であった。どちらの前処理でも通常の測定結果より NC ビーズの値は比較的減少したが、再検査の基準である 1500 以下とならなかった症例は Adsorb 処理で 6/14 (42.9%)、FBS 処理では 1/14 (7.1%) であった。LABScreen Mixed Beads における NC ビーズの非特異反応に対しては Adsorb による検体の前処理が最も推奨されているが、検体によっては FBS 処理を用いることで非特異反応をより削減でき、正しく結果を判定することができるようになると考えられた。

3) 全ゲノム解析データを用いた KIR ハプロタイプ推定法開発と KIR の人種間比較

○森田真梨^{1,2)}, 川口修治¹⁾, 稲富雄一¹⁾, 川口喬久¹⁾, 進藤岳郎²⁾, 高折晃史²⁾, 長崎正朗¹⁾, 松田文彦¹⁾

京都大学大学院医学研究科 附属ゲノム医学センター¹⁾, 京都大学大学院医学研究科 血液・腫瘍内科学²⁾

【緒言】キラー細胞免疫グロブリン様受容体 (killer-cell immunoglobulin-like receptor: KIR) はヒト白血球抗原 (human leukocyte antigen: HLA) との会合により NK 細胞免疫を調節する。KIR 遺伝子は全部で 17 個が知られ, そのコピー数とアレルが KIR ハプロタイプを定義する。KIR ハプロタイプ多型は様々な疾患や治療効果, 臓器移植の予後と相関するが, そのタイピング法には課題が多い。ターゲットシーケンス法ではカバレッジの均質化が困難でコピー数の推定精度が低い。全ゲノム配列解析データ (whole genome sequencing: WGS) のカバレッジはターゲットシーケンスと比べて低いが, 全遺伝子間で均質に得られる利点がある。またリガンドである HLA の配列が同時に得られるため費用対効果に優れる。

【方法】WGS を用いた KIR 遺伝子のコピー数とアレル, ハプロタイプの推定法と融合遺伝子検出法を開発した。第 1 に融合遺伝子を検出し, 各遺伝子のコピー数を推定した。第 2 に得られたコピー数に基づき KIR アレルをタイピングした。HLA タイピング用に開発したソフ

トウェア HLA-HD を改良することで従来法より高精度の推定を試みた。第 3 に推定したコピー数とアレルを基にハプロタイプを決定した。2022 年に公開された 1000 Genomes Project の 2,504 例の WGS データ (Byrska-Bishop, *Cell* 2022) で KIR アレルとハプロタイプを推定した。

【結果】本結果を既知のタイピング結果と比較すると約 90% の一致率を示し, 融合遺伝子となるアレルも存在した。アフリカ, 欧州, 北米, 南アジア, 東アジアの 5 地域でアレル・ハプロタイプ頻度を比較したところ, 欧州地域については過去の研究で得られたアレル・ハプロタイプの頻度分布の類似性を認めた。東アジアでは A ハプロタイプ, 南アジアでは B ハプロタイプが他の地域に比して高頻度であった。一方アフリカでは特異的に頻度が高いハプロタイプが数種類存在した。

【結語】これまで蓄積された WGS データに本法を適用することで, KIR 多型の臨床的解析に貢献できる。

“From Antigens to Eplets” HLA エピトープの免疫原性と病因性の多様性

○橋本光男

兵庫県立西宮病院・腎疾患総合医療センター



(生物学 個人授業)

発生物学のオピニオンリーダー、岡田節人（京都大学名誉教授、JT 生命誌研究館名誉顧問）は「全ての生物は細胞からなる」という定義は間違いで、「生物は一定の柔軟さをもつ細胞からなる集団である、即ち“細胞から生命体へ”」論を提唱し、彼の研究のテーマとしてきた。

Howard M. Gebel は HLA への変遷を“From Antigens to Epitopes”というタイトルで論評している (Human Immunology 2022;83)。

今回、このように著しく変貌を遂げている HLA エピトープ/エプレットの「普遍性」と「多様性」のはざまを垣間見てみよう。

- ① Jean Dausset (1958) : “自己抗体から同種抗体へ”
 - ・ HLA の大いなる旅路は間違った仮説を立てたのが始まりといわれている。
- ② Nomenclature for HLA system, 1991
 - ・ “MAC” 抗原から血清学による 135 種類の HLA 抗原が公認された。
- ③ Niels Jerne (1960) : Epitope (epi-upon and topos-place)
 - ・ 抗体は抗原の抗原決定基 (Antigen determinant) を認識する。
- ④ Ramon. Patel and Paul I. Terasaki (1969) : “XM 陽性は移植禁忌”
 - ・ CDC の偽陽性、偽陰性反応 → FCXM, Luminex SAB の開発、導入
- ⑤ America A. Fuller (1990) : Cross-Reactive Group (CREG)
 - ・ HLA 抗原はそれぞれ複数の多型性エピトープからなり、その多くのエピトープは異なる抗原にも共有する。
- ⑥ 丸屋悦子 (1993) : “Permissible HLA Mismatch”
 - ・ Euro transplant Acceptable Mismatch Program (1988)
- ⑦ Pamela J Bjorkmann (1987) : “The molecular structure of HLA-A2”
 - ・ HLA の蛋白質配列から抗体反応性の分子構造を解明し、我々の理解度やそれに伴う用語も変化した。
- ⑧ Rene J. Duquesnoy (2002) : HLAMatchmaker
 - ・ レシピエントとドナーの HLA エプレットミスマッチ数 (エプレット負荷) を算出し、移植後のドナー特異的 HLA 抗体陽性化を推定する。
- ⑨ 18th International HLA & Immunogenetics Workshop “Next Generation Arises”(2022, May, The Netherlands)
 - ・ Immunological epitopes and non-immunological epitopes
 - ・ HLA-DQ immunogenicity
- ⑩ HLA は長い道りを歩んできたが、その旅はまだまだ終わらない。ひとつだけ確かなことは解決すべきパズルはまだたくさんある (Howard M. Gebel)。

1) 臍帯血バンクの現状と課題

○小野明子

日本赤十字社近畿ブロック血液センター 製剤三課
(日本赤十字社近畿さい帯血バンク)

造血幹細胞移植ソースは血縁者、非血縁者骨髄、末梢血および臍帯血で三分されるが、2015年度以降は臍帯血移植数が非血縁者間骨髄移植、末梢血移植実績を上回っている。COVID-19 渦での骨髄バンクを介したドナーコーディネートが困難な状況においては、あらかじめ液体窒素下で保存された臍帯血を移植ソースとする造血幹細胞移植が患者の福音となるケースもみられた。国内の累積臍帯血移植数は2021年3月に2万例に達し、臍帯血移植への期待が高まる一方、2010年の最盛期では33,000本程度であった公的臍帯血バンクによる公開臍帯血数は、法施行に伴い減少を続け、ここ数年は9,000本台を推移している。出生数の減少、帝王切開分娩の増加等が社会的要因として考えられるが、調製開始基準の引き上げや使用可能年数が採取後10年になったことから、公開できる臍帯血は横ばい状態となっている。また、臍帯血移植患者は50代以上の成人が6割を超え、細胞数の多い高品質の臍帯血が求められている。一方、小児

においてはGVHDの影響を受けやすくHLA適合度がより重要となるため、ドナープールとしてまだまだ十分とはいえない。

近畿さい帯血バンクが2022年12月末までに提供した累積5,988本の臍帯血のうち、74%が公開から提供まで1年以内に、91%が3年以内に提供されており、細胞数の多いものは公開後直ちに移植に使用されている。最近ではCD34陽性細胞数を臍帯血選択の指標とする傾向にあり、現状の臍帯血ドナープールの細胞数構成比と移植に求められる細胞数構成比に乖離が出ている状況である。

今後は、国内での臍帯血移植医療に関する普及啓発活動や臍帯血採取施設での採取技術やモチベーションの向上へのさらなる取組みとともに、細胞調製や品質評価に関する新たな技術の積極的な開発や導入を基盤とする業務の効率化にも注力することで、臍帯血バンク事業体制の強化をはかりたい。

2) 兵庫さい帯血バンクを介した臍帯血移植成績の解析

○佐藤 匠, 吉富壮平, 柏木駿吾, 川岸万佑子, 谷原知香, 蘆田和也, 荒木延夫, 甲斐俊朗

特定非営利活動法人 兵庫さい帯血バンク

2014年4月1日～2020年12月26日の間で、兵庫さい帯血バンクを介して、臍帯血移植が実施され、日本造血細胞移植データセンター (JDCHCH) の TRUMP システムに登録された症例について、以下の項目について、悪性疾患と非悪性疾患に分類し、主に悪性疾患において、解析を行った。①臍帯血を調製保存した際の有核細胞数、CD34陽性細胞数に対する臍帯血の移植成績については、結果が出ている。しかし、調製された臍帯血を液体窒素中に保管し、移植申込が移植医療機関から来た際、臍帯血のセグメントを用いて、解凍検査を行い、上記細胞数について、検査を実施するが、解凍検査データ

を用いた移植成績データは無い。よって、その解凍検査データでの臍帯血移植成績について。② HLA-B 遺伝子 exon1 の 21 番目は、cytosine と thymine の変化により threonine (T) または methionine (M) となる。この二相体は、GVHD の重要な細胞である NK 細胞、T 細胞によって認識される HLA-E の免疫系認識に関与している。そこで、HLA-B leader に基づく HLA-B 座不一致臍帯血移植成績について。③拒絶方向、GVHD 方向の HLA-A, B, C, DRB1 のそれぞれの match, 1 mismatch, 2 mismatch での臍帯血移植成績について。

以上3点について、主に解析を行った。

3) 臍帯血と血縁者間・非血縁者間 HLA 一致移植との比較 (ハイリスク血液疾患に対する臍帯血移植の成績)

○和田典也

京都大学大学院医学研究科内科学講座血液・腫瘍内科学

臍帯血移植は、HLA 適合血縁・非血縁ドナーからの移植が困難な場合の代替幹細胞ソースとして、近年確立されてきている。臍帯血移植は、速やかに入手可能であり、HLA 不適合の許容度が高い点、慢性 GVHD のリスクが低い点などがメリットとして挙げられる。一方で、生着不全や早期死亡なども懸念されてきた。近年、臍帯血移植の成績は著名に改善してきており、血縁者間・非血縁者間 HLA 一致移植に対する臍帯血移植の果たす役割は明確ではない。さらに、早期の移植が望まれるハイリスク血液疾患に対する臍帯血移植の成績も明らかではない。そこで京都大学病院のデータを用いて、成人単一臍帯血移植の成績について、特にハイリスク患者に着目しながら、血縁者間・非血縁者間 HLA 一致移植との比較を行った。当院で血液疾患に対して 1990 年から 2018 年に行った、初回同種移植 394 例（臍帯血 108 例、HLA 適合血縁 143 例、HLA 適合非血縁 143 例）を対象とした。それぞれの 3 年無再発生存率は、53.1%、50.9%、47.9% と同等であった ($P=0.975$)。一方で、移植年代と移植ソースに相関があり、臍帯血移植の成績が近年著明に改善していたため、以降の解析は 1990 年から 2010 年と 2011 年から 2018 年の 2 つの期間に分けて解析を行った。さらに HLA 適合血縁移植と HLA 適合非血縁移植の成績が同等であったため、これらを HLA 適

合移植としてまとめて解析することとした。2011 年から 2018 年において、3 年無再発生存率は臍帯血移植で 60.5%、HLA 適合移植で 43.3% であった ($P=0.11$)。疾患リスクは移植成績のもっとも強力な予後規定因子であるため、standard risk 及び high risk 群で個別に解析を行った。Standard risk 群では 3 年無再発生存率はそれぞれ 65.6%、55.7% と有意差を認めなかった ($P=0.354$)、high risk 群ではそれぞれ 49.7%、8.2% と有意差をもって臍帯血移植で良好であった ($P=0.0256$)。これらは、多変量解析でも同様の結果であった。また、high risk 群での 3 年再発率は臍帯血移植で 23.1%、HLA 適合移植で 53.9% と有意差をもって臍帯血で低く ($P=0.0145$)、臍帯血移植での高い GVL 効果が示唆された。

以上の研究結果から、臍帯血移植は HLA 適合移植と同等以上の良好な成績であり、ハイリスク患者においては特に臍帯血移植の恩恵を受ける可能性が示された。これは臍帯血移植において、非再発死亡リスクを増やすことなく、再発リスクを抑えることが可能な点に起因すると推察された。我々は、近年増加傾向にある移植後エンドキサンを用いた血縁 HLA ハプロ移植との成績の比較も行っており、臍帯血移植と同等の成績であることを示している。臍帯血移植は特にハイリスク患者に対して重要な移植ソースとなるであろう。

4) 脳性麻痺に対するヒト臍帯血細胞輸血

○藤枝幹也^{1,2)}, 前田長正^{2,3,4)}, 相良祐輔⁴⁾

高知大学医学部 小児思春期医学¹⁾

同上 附属病院脳性麻痺再生医療研究センター²⁾

同上 産科婦人科学³⁾

同上 先端医療学推進センター⁴⁾

脳性麻痺 (CP) に対しては、機能維持のためのリハビリテーションが中心であり、合併症の筋緊張、疼痛、関節拘縮予防のために、ボツリヌス療法、バクロフェン髄注療法、整形外科手術なども行われているが、特異的治療法はない。

私どもは脳性麻痺の動物モデルの観察から、急性期には種々のケモカインなど内因性因子が障害局所から産生され、内在する神経幹細胞が障害局所に遊走するが、やがて終息することを認めた。さらに、このモデルにヒト臍帯血細胞 (CBC) を静脈投与すると、内因性因子が再上昇することを確認した。以上から、CBC は内因性因子を介して内因性神経幹細胞を障害局所に遊走させることにより障害を修復する働きがあると推測した。

上記の結果を踏まえて、2017 年から、臨床研究「小児脳性麻痺など脳障害に対する自家臍帯血細胞輸血—細胞バンクで保管されている自家臍帯血単核球を用いた輸血の安全性研究—」(jRCTb060190039) を 1-6 歳の 6 例に自家 CBC を単回静脈投与した。全例安全性には問題なく、粗大運動能力は全例改善が認められ、リハビリテーション単独で得られる予測改善度以上に改善した例は 6

例中 4 例であった。改善度の良い例では、言語能力の改善も観察された。加えて、これらの改善度は観察期間の 3 年間維持されていた。

さらに、2020 年から臨床研究「細胞バンクで保管されている同胞の臍帯血有核細胞を用いた輸血の安全性研究」(jRCTa060200018) と「細胞バンクで保管されている同胞の臍帯血単核球細胞を用いた輸血の安全性研究」(jRCTa060200017) を 5-6 歳の計 6 例に投与を行った。HLA が 6 座中 4 座以上合致し、条件をみたした同胞 CBC を単回静脈投与した。外国の先行研究に準じて投与前日含め計 2 週間のシクロスポリン投与を併用した。6 例中 1 例で一過性に蕁麻疹が認められたが他の例では有害事象は認められなかった。現在、2 年間の観察期間中であるが、自家同様に、リハビリテーション単独効果に上乘せする運動能力改善効果があると感じている。

以上、CP に対するヒト CBC 輸血は、安全かつ有効であり、新しい治療法の可能性があると考えられる。今後は症例の蓄積と、より効果的な投与方法などを検討していく予定である。

ヒト培養増幅 MSC の造血幹細胞移植への応用

○三浦康生

藤田医科大学医学部輸血細胞治療科教授・藤田医科大学病院輸血部長

我が国では世界に先駆けて off-the-shelf ヒト同種骨髄由来間葉系幹細胞製剤が造血幹細胞移植後の急性移植片対宿主病を効能、効果又は性能としてベッドサイドで使用されてきた。上市され7年が経過し、急性移植片対宿主病に対する治療薬として一定の位置づけが確立されつつある。

接着法によって分離し、培養増幅したヒト間葉系幹細胞（間葉系間質細胞）（mesenchymal stromal/stem cell, 以下 MSC）は、免疫系細胞全般に作用しておおむね抑制方向の制御をする。急性移植片対宿主病病態下で、経静脈的に投与されたヒト培養増幅 MSC は炎症性サイトカインによって誘引、活性化され、標的臓器あるいは標的組織に到達し、そこで免疫制御作用を発揮する。これは MSC 製剤が開発された当初に解明された作用メカニズムのひとつである。

近年ではヒト培養増幅 MSC のもつ多彩な治療特性は細胞が分泌する細胞外小胞によって模倣されることが明らかにされている。急性移植片対宿主病に対する免疫学的効果、臨床・病理学的治療効果は、ヒト骨髄 MSC に由来する細胞外小胞とヒト臍帯 MSC に由来する細胞外小胞で得られることが小動物モデルを使った検討で示されている（Stem Cells 2022;40(11):977）。さらに、細胞外

小胞が内包する特定のマイクロ RNA、蛋白が効能の成分であることが提案されている。ヒト MSC 由来細胞外小胞を応用した臨床試験の結果は慢性腎臓病で公表されている（Biomater Res 2016;20:21）。ClinicalTrials.gov で検索するとクローン病、糖尿病足病変、変形性関節症など MSC を応用した臨床試験で対象となった疾患、さらに COVID-19 が対象疾患となっている（2023 年 2 月 10 日現在）

我が国では 2023 年 1 月に独立行政法人医薬品医療機器総合機構科学委員会が「エクソソームを含む細胞外小胞（EV）を利用した治療用製剤に関する報告書」を公表した（<https://www.pmda.go.jp/files/000249829.pdf>）。その中で、通常の医薬品と異なる細胞外小胞を治療用製剤として開発する際に参照すべき内容が概説されている。

細胞療法は複雑な病態をもつ難治性疾患に対する治療法として開発されるが、病態の分子レベルの解明と当該分子を標的とする薬剤が開発されるまでのブリッジング療法である。MSC の発見から約 50 年、免疫調節能の評価が確立されてから約 20 年が経過し、Cell therapy with MSC は Nanoparticle therapy with MSC-secreted EV へと移行しつつある。

SARS-Cov-2 と HLA

○河本 宏

京都大学 医生物学研究所 所長 再生免疫学分野 教授

藤田医科大学 国際再生医療センター 免疫再生医学研究部門 客員教授

COVID-19 のパンデミックではワクチンが著効を示し、あらためて免疫の大事さを人類が痛感した。一方で、変異株が次々と登場することで「一度罹ったのにまた罹る」「ワクチンの効果が弱まる」などの事態も生じた。一般に抗体は感染防御に効き、T 細胞は重症化を防ぐ効果がある。また、抗体に対しては免疫を逃れる変異株が進化しやすいが、T 細胞の場合は HLA の多型性によってような事態は起こりにくい。そのため、変異株の流行そのものは抑えきれないが、重症化率は抑えられている。本講演ではウイルスに対する免疫応答の基本型を概説し、その後 COVID-19 で見られた免疫応答の特徴について考察し、変異株に対する免疫応答について論じる。最後に新型コロナを対象にしたウイルス特異的細胞療法の開発について述べる。

新型コロナは、小児における重症例が少ないことが知られている。すなわち、新型コロナのウイルスそのものは、獲得免疫系に頼らなくても、すなわち自然免疫系だけで対処できるくらい、弱いものである可能性があると考えられる。では、年齢が高いほど重症化しやすい点については「なまじ獲得免疫系の記憶があることが重症化の原因になっている」という可能性を考えておく必要がある。具体例で言えば、例えば抗体は時に増悪方向に働く事が知られている。そのうちの一つが「抗体依存性感染増強」という現象で、デング熱等で見られる¹⁾。今回のコロナでは、感染増強抗体の存在も報告された²⁾。この抗体の場合、新型コロナのスパイクタンパクに側面から結合することで、スパイクタンパクの形状が変わって ACE2 に結合しやすくなるとされている。

特定の HLA を有している場合の感染率や重症化率に差があるのではと当初は期待されたが、現時点では明らかな関連は見つかっていない。一時期日本あるいはアジアで COVID-19 が少ない理由について「ファクター X」が存在するのではと言われ、HLA-A*2402 がその候補として論じられたこともあった³⁾ が、その後日本人でも

大きな流行が起こったことから、現在ではファクター X に当たるものはないという理解に落ち着きつつある。抗体は感染の際に S タンパクが ACE2 に結合しやすくなるような変異が起こった場合、選択的に優勢になりやすい。抗体は S タンパクと ACE2 の結合部位に結合するものに効果があるので、このような変異が起こると、抗体が働けなくなる可能性が高い。また、抗体の存在そのものが変異株を誘発することもある。感染やワクチンによって一定以上の人が再感染を予防できる抗体を持つようになったら、その人達の中でその抗体の標的エピトープ部位に変異が起こった場合に、選択的に優勢になりやすい。これらの事情から、抗体については、より感染力が強く免疫が効きにくい変異株が次々と出現するのである。

一方で、T 細胞ではそのような優勢な変異株が現れることは原理的に起こりにくい。コロナウイルスは 10 種類くらいのタンパクを有しており、単一の HLA 分子で提示可能なペプチド部位 (エピトープ) は、それぞれのタンパク分子中に複数個存在すると予想される。HLA はクラス I だけでも 3 種類～6 種類発現しているので、標的となるエピトープは数十～数百あると見積もれる。したがって、ある患者で T 細胞の攻撃を回避できるエピトープに変異が起こっても、その個体中でもそれだけでその変異ウイルスが優勢になる可能性は低く、また他の人達はそれぞれ異なる多様な HLA を持っているので、単一のエピトープで起こった変異がその地域で優位に拡がっていくこともできないのである。ワクチンの場合には S タンパクだけを標的抗原として用いているが、それでも上記と同じ原理が働くので、ワクチンで誘導された免疫であっても、T 細胞に関してはエスケープは非常に起こりにくいと言える。

我々は現在、iPS 細胞由来再生キラー T 細胞製剤を用いて白血病を対象にした臨床試験に向けて京都大学で準備を進めている。一方で、再生キラー T 細胞製剤はウ

イルス疾患にも使えると考えており、新型コロナに対する他家 T 細胞製剤の開発を、主に藤田医科大学で進めている。日本人に多い HLA にマッチするコロナ特異的 T 細胞レセプターを回復した患者の末梢血から同定する。これを汎用性の高い他家移植用の iPS 細胞に導入し、その iPS 細胞からキラー T 細胞を再生する。なお、この戦略は新型コロナだけでなく種々のウイルス感染症に適用できると考えられる。新型コロナ治療薬と並行し

て、骨髄移植後のサイトメガロウイルス再活性化に対する細胞製剤の開発も進めている。

- 1) Rodenhuis-Zybert IA et al: Cell Mol Life Sci 67 : 2773-2786, 2010
- 2) Liu Y et al. Cell 184: 3452-3466, 2021
- 3) Shimizu et al., Commun Biol 4, 1365 (2021)

【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 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.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

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 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: Yukari Kuroda

Editorial office:

E-mail: mhc.edit.office@soubun.org

編集後記

4月を待たずに桜の満開を迎えた2023年のMHC30巻1号をお届けします。

2019年末に武漢市で始まった新型コロナウイルス(SARS-CoV-2)感染症(COVID-19)は、その後全世界に拡大し、会員の皆様も公私ともに制限のある生活を過ごされたことと思います。2023年5月から、SARS-CoV-2は感染症分類において2類相当から5類へ変更されますが、会員の皆様が所属される各医療機関においては、当面の間は引き続き慎重な対応が求められていると思います。未曾有の新興感染症ですが、このままヒトとの共存に至ることになると考えられます。

さて本号では、例年にならってHLA-QCワークショップレポート(2022年実施報告)、HLA推定アレル一覧表(2023年版)、近畿地方会抄録集(2023年度地方会抄録)を掲載するとともに、2023年2月1日にご逝去された笹月健彦先生の追悼文を掲載しました。昨年のMHC29巻1号には猪子英俊先生の追悼文を掲載しており、本学会の創成期を担われた先生方をお送りすることが続いています。このことは本学会が新たな活動への踏み出しが求められることにも繋がっています。

本学会は、昨年からの事務局体制やシステムの変更など大きな変革を実施中であり、評議員選挙制度の導入を検討するなどの改革も行われている現状です。さらには、本学会の前身であるHLA研究会が設立されてから50年になりますので、編集広報委員会では50周年記念誌の発行を企画しています。

会員の皆様からの積極的な寄稿を募集しますので、50周年記念誌への寄稿に興味を持たれた会員の皆様は、編集広報委員会までご連絡(Email: editorial.office@jshimhc.org)くださいますようお願い致します。

木村彰方

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.smooosy.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.smooosy.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