

日本組織適合性学会誌

第 30 卷第 2 号 2023 年 8 月 30 日発行

目 次

2023 年度認定 HLA 検査技術者講習会テキスト

基礎知識：認定制度筆記試験の解説とポイント整理 —その参 by 音列（オンライン）—	成瀬 妙子	57
臨床応用のためのエピトープ解析	坂本慎太郎	64
移植医療における倫理	布田 伸一	72

報告

HLA 用語集（入門編）Ver.1.4	高山 智美, 金本 人美, 黒田ゆかり, 木村 彰方	78
第 22 回 日本組織適合性学会近畿地方会 抄録集		92
第 6 回 関東 HLA 研究会 抄録集		106
第 6 回 東海北陸 HLA 研究会 抄録集		113
日本組織適合性学会誌 MHC 投稿・執筆規定		121
Instructions to Authors		127
編集後記		131

2023 年度認定 HLA 検査技術者講習会テキスト

基礎知識：認定制度筆記試験の解説とポイント整理 —その参 by 音列（オンライン）—

成瀬 妙子¹⁾¹⁾ 長崎大学熱帯医学研究所 原虫学分野

1. はじめに

日本組織適合性学会では、組織適合性検査の技術、知識の向上、維持を目的とした認定制度を設けており、毎年大会時に認定のための筆記試験を実施している。併せて、大会プログラムにおいて教育公演として開催される技術者講習会では、大会参加者の任意参加による模擬試験での低正答率問題について、特に「難問」として解説している。しかしながら、直近の2年間はコロナ禍において大会開催形式の変更を余儀なくされたこともあり、筆記試験はオンライン開催に、また模擬試験は中止されたことから、本試験での低正答率問題を取り上げてきた。

2022年度の模擬試験も中止となったことから、本稿では2022年度実施の筆記試験の低正答率問題の中から、特に注意したい問題を取り上げ、出題の意図や正解を導

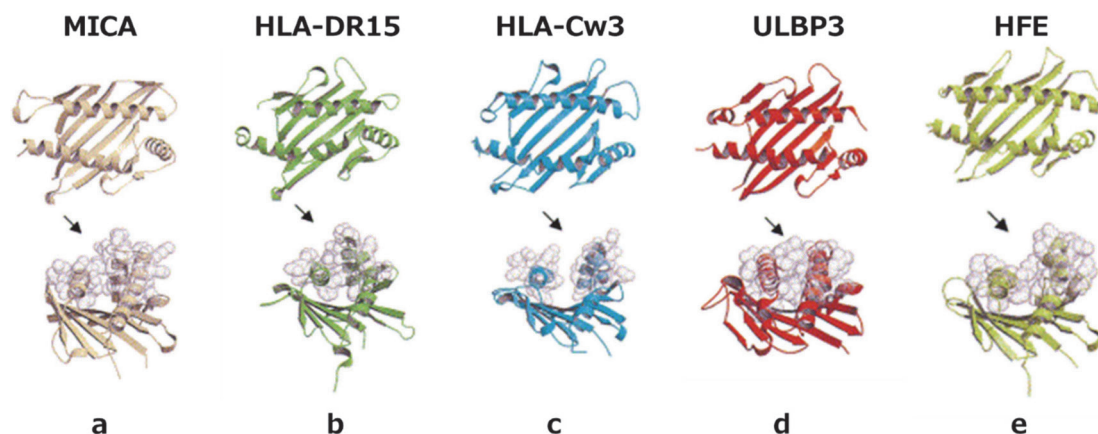
くためのポイントについて解説する。

2. 2022 年度認定制度試験 低正答率問題解説

2022年度の全試験問題と正解は、学会ホームページ¹⁾に、また難問とされた6題の低正答率問題については本誌に試験報告として解説を掲載している²⁾。今回はその中から以下の5問を取り上げ、詳述する。

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）



Radaev S, et al. Immunity 15, 2001³⁾ より改変

受付日：2023年7月12日，受理日：2023年7月12日

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

【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。ポイントは、HLA 分子の機能に対する理解である。

HLA 分子の重要な役割は「抗原提示」である (図 1)。すなわち、HLA 分子は両 α ヘリックスで構成されるペプチド収容溝に、クラス I ではウイルスなどの内因性抗原、クラス II では外来抗原由来ペプチドを挟んで T 細胞に提示する。そこで各模式図が示す分子構造から、選択肢のうち HLA の名称を示している分子について、その特徴に合致するか否かを観察するとよい。a～e の 5 つの選択肢の分子構造図上段には、一見見慣れたリボンダイアグラムが上から見た図として示されている。うち選択肢 b は、ペプチド収容溝が 5 つの中で最も狭く、ペプチド収容には不向きであると予想される。ヒントとして右隣に位置している、選択肢 c の HLA-Cw3 と比較しても、違いが明らかである。さらに、分子構造図下段の側面図を比較しても、選択肢の中で中央部ペプチド収容溝に十分なスペースが認められるのは選択肢 c のみであることから、c は HLA 分子と考えることができる。一方の選択肢 b は最も幅が狭く、ペプチドを挟み易い構造とは言い難い。このことから選択肢 b は HLA 分子 (HLA-DR15) ではないと判断される。

選択肢 b は実際には 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 に位置しているが MHC とよく

似た分子構造をとることが知られている。このような相同性のある分子は偶然に存在するものではなく、ヒトゲノムの進化の産物であると考えられている。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、構成される分子の機能は必ずしも同じではない。ここに挙げられた MHC と他の各分子の機能は異なっており、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】 本問題のポイントは HLA 遺伝子多型の機能 (意義) に着目することである。HLA-クラス II B 遺伝子は細胞外ドメインのエクソン 2 を中心に塩基配列多型がみられ、抗原ペプチド結合性に影響する。うち、HLA-*DQB1* 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 や 5 にも非同義置換多型が比較的多く存在しており、エクソン 2 のみに塩基配列多型が集中している *DRB1* 遺伝子とは異なる特徴を示す。また、HLA-*DQB1**05、*-DQB1**06 のエクソン 5 の塩基配列中には 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 (図 2)。

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 $\alpha 1$ 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。選択肢 c および e については前述の図 1 を参照願いたい。

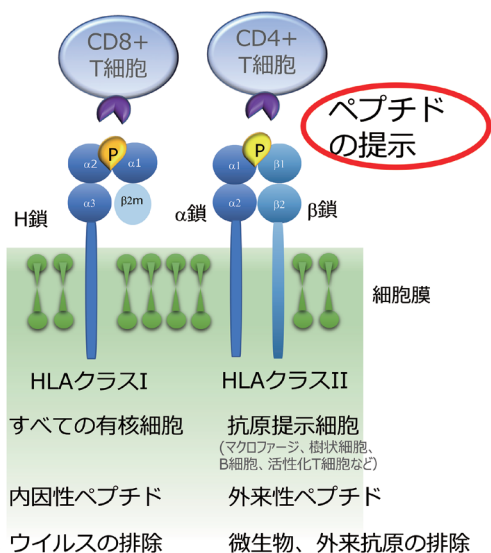


図 1 HLA クラス I, クラス II 抗原 (分子) の模式図. P: 提示されるペプチド

アレル	塩基配列
DQB1*06:01:01:01	GACCT CAAGG GCCTC CACCA GCAG
DQB1*06:01:01:02	GACCT CAAGG GCCTC CACCA GCAG
DQB1*06:01:01:03	GACCT CAAGG GCCTC CACCA GCAG
DQB1*06:01:01:04	GACCT CAAGG GCCTC CACCA GCAG
DQB1*06:01:01:05	GACCT CAAGG GCCTC CACCA GCAG
DQB1*06:01:01:06	GACCT CAAGG GCCTC CACCA GCAG
DQB1*06:01:02
DQB1*06:01:03	GACCT CAAGG GCCTC CACCA GCAG
DQB1*06:01:04
DQB1*06:01:05	GACCT CAAGG GCCTC CACCA GCAG
DQB1*06:01:06
DQB1*06:01:07
DQB1*06:01:08	GACCT CAAGG GCCTC CACCA GCAG
DQB1*06:01:09
DQB1*06:01:10	GACCT CAAGG GCCTC CACCA GCAG
DQB1*06:01:11	GACCT CAAGG GCCTC CACCA GCAG

図2 HLA-DQB1*06:01 遺伝子エクソン5における24bpの挿入/欠失部分塩基配列(例として一部のアレルについて示した)。図中.は塩基の欠失を示す。

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】被検者リンパ球の、既知特異性抗血清に対する反応性を基本として判定される血清学的分類では、HLA 学確立の過程で過去に同定、命名された抗原特異性が、後にそれぞれ別抗原として細分類されるという現象が起こった。それらは互いに異なる抗原特異性として認定され、新たな番号が付与された。このようにある抗原から細分化された抗原特異性を「スプリット抗原」と呼ぶ。その後 DNA による遺伝子型タイピングの普及で、各「スプリット抗原」に対応するアレルが同定され、アレル名(遺伝子型)が命名された。HLA 各抗原やアレル名の公認、命名は、WHO の HLA 命名委員会により行われている。

表1には現在用いられている抗原特異性とそのスプリット抗原、対応するアレル表記をまとめた。各スプリット抗原に対応するアレル表記については、概ねがスプリット抗原の表記に倣っているが、中には元々の抗原(オリジナル抗原とも呼ぶ)特異性に従って命名されているものがある。表中ハイライト部分(HLA-B14, -B15,

表1 HLA クラス I スプリット抗原とアレル表記の関係
(http://hla.alleles.org/antigens/broads_splits.html) より改編

HLA抗原特異性	スプリット抗原	アレル表記
A9	A23, A24	A*23, A*24
A10	A25, A26, A34, A66	A*25, A*26, A*34, A*66
A19	A29, A30, A31, A32, A33, A74	A*29, A*30, A*31, A*32, A*33, A74
A28	A68, A69	A*68, A*69
B5	B51, B52	B*51, B*52
B12	B44, B45	B*44, B*45
B14	B64, B65	B*14
B15	B62, B63, B75, B76, B77	B*15
B16	B38, B39	B*38, B*39
B17	B57, B58	B*57, B*58
B21	B49, B50	B*49, B*50
B22	B54, B55, B56	B*54, B*55, B*56
B40	B60, B61	B*40
B70	B71, B72	B*15
Cw3	Cw9, Cw10	C*03

-B40) がこれに相当し、アレル表記は元の抗原群の番号に従う。

表1にある通り、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、アレルは HLA-B*15 と表記される。その他の 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 のような表記のアレルは存在しない。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。これらの例外的表記に含まれる HLA-B15, -B40 抗原のスプリット抗原は日本人に日常的に認められ、臨床検査においてはアレル表記との対応知識が求められる場合もある。すでに小川による本誌総説にも詳述されている⁴⁾ので、これらの区別とアレル表記の対応についてぜひ参照されたい。

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。

- 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。
- 有意水準 α は P 値から計算することができる。
- 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。
- 有意水準を α 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 α 以下になる。
- カイ二乗検定とは、帰無仮説が正し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】 統計学関連の問題については、本問題の類似問題として過去にも多くの問題を出題、解説を行ってきた。特に本問で取り上げている「統計的仮説検定」については、一昨年の技術者講習会においても時間を割いて詳述⁵⁾し、昨年の30回大会においては統計をテーマとした講演も行われている。にもかかわらず統計関連の問題が低正答率を維持し続けている一因には、専門用語の理解不足も挙げられる。そこで、今回は各選択肢に登場する用

語について、簡単な説明も行いながら本問題を解説してみたい。

1) 問題タイトル

- ・統計的仮説検定: 統計学には「仮説」や「検定」という言葉が多出する。統計という手法を用いて導き出した観察データの有用性をどのように判断しようかと考える場合には、説を仮定し、それを検定することで仮説が正しいかどうかを判断する、という手法が用いられる。それが統計的仮説検定である。

2) 選択肢 a.

- ・帰無仮説と棄却: 「仮説」を立てる時に、正しいとしたい事柄の逆 (反対) 事象について検証し、それを「棄却」できれば正しいとする。つまり、最初から立てる仮説が無に帰することを期待して立てるので「帰無仮説」と呼ばれる。
- ・第1種の誤り (Type I error): 仮説が正しいにもかかわらず誤って棄却する誤りのこと。

3) 選択肢 b.

- ・有意水準: 対象とした標本観察の結果が有意な理由により起こったので仮説は正しくない、と棄却する (偶然ではない) 基準となる水準。
- ・P 値: 仮説に沿った検定の際、極端に偏った値が出る確率を、対象となる標本から計算で求めた際の値。

4) 選択肢 c.

- ・第2種の誤り (Type II error): 誤った仮説を承認してしまうこと。

5) 選択肢 e.

- ・カイ二乗検定: 帰無仮説が正し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。
- ・二項分布: 互いに独立した試行を何回か行ったときにある事象が起こる確率 (例: コイン投げ10回の時の裏表の回数など)

以上の説明を基に、選択肢 a～e の選択肢の内容を確認すると、正しいのは選択肢 d. のみである。有意水準 α には、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

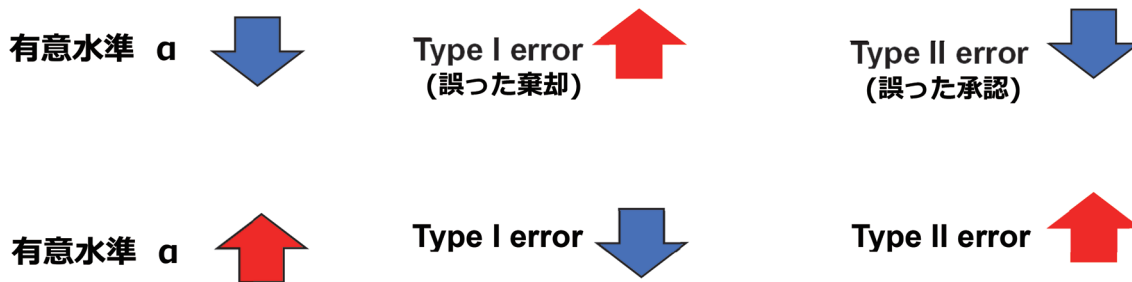


図3 有意水準と Type I error, Type II error との関係

た P 値が5%以下であれば有意であると判断できる。一方、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) であることがわかる。選択肢 b. の有意水準 α 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。因みに、有意水準 α は自由に決めることができるが、一般的には5%が選択されることが多い。3%、1%などとする 것도 間違いではないが、P 値が小さくなれば判定が厳しくなり、仮説の棄却率が上がる。その結果、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) の確率も上がることに留意が必要である。選択肢 c. は前述の逆で、第1種の誤り (Type I error) を減らすと、誤った仮説を承認してしまう第2種の誤り (Type II error) が増えることになる。選択肢 e. は、カイ二乗検定の説明の通り。

試験ではどうしても問題文章の読解に焦ってしまいがちであるが、専門用語の羅列に惑わされないことが肝要であろう。

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。ライフサイエンス研究に使用する試薬や材料については、市販されているものでも遺伝子組み換え生物体として規制対象となるものがあるので、使用には法律の順守が必要である。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 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。新指針は 2023 年 3 月に一部改正されているので参照されたい

(参考 <https://www.mhlw.go.jp/content/001077424.pdf>)。

3. 終わりに

以上、2022 年度の試験問題の低正答率問題中から、今回は特に実務者や研究者に直結する問題を取り上げたが、認定技術者、教育者、指導者受験者のみならず、すでに認定をお持ちの皆様にも知識の整理としての一助になることを願っている。なお、倫理関連についてはアドバンスドステージの講演で別途取り上げられることから、問題解説については一部省略したが、出題は今後も行ってゆきたい。

参考文献

- 1) 2022 年度認定制度試験問題 (解答付き) (<https://drive>.)

google.com/file/d/1uRt6lZLt-2b02l1JbnWHtnqvJBVyaWZq/view)

- 2) 成瀬妙子, 一戸辰夫, 王寺典子, 大橋 順, 木村彰方, 椎名 隆, 土屋尚之, 西村泰治, 村田 誠, 湯沢賢治: 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. MHC 29: 155-157, 2022.
- 3) Radaev S, Rostro B, Brooks AG, Colonna M, Sun PD:

Conformational Plasticity Revealed by the Cocrystal Structure of NKG2D and Its Class I MHC-like Ligand ULBP3. *Immunity* 15: 1039-1049, 2001.

- 4) 小川公明: HLA 検査の基礎知識 2. *HHC* 23: 185-192, 2016.
- 5) 成瀬妙子: 基礎知識: 認定制度試験問題-解説とポイント整理-. *MHC* 28: 77-82, 2021.

Commentary on the JSHI Certification Paper Test 2022

Taeko K Naruse¹⁾

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

The HLA Technologist and Director Certification Program for Histocompatibility Testing of the Japanese Society for Histocompatibility and Immunogenetics (JSHI) offers various programs and training opportunities for the members to be certified as the expert.

In this issue, I would like to highlight some of the more challenging written exam questions for the 2022 certification program, with a particular focus on important basic knowledge. I hope this will be a learning opportunity for everyone, not just those taking the exam.

©2023 日本組織適合性学会

2023 年度認定 HLA 検査技術者講習会テキスト

臨床応用のためのエピトープ解析

坂本 慎太郎¹⁾¹⁾ 日本赤十字社愛知医療センター名古屋第二病院 医療技術部 組織適合検査室

近年の組織適合性検査の進歩は、臓器移植の成績向上に寄与していると言えるだろう。HLA タイピング技術の進歩により、対立遺伝子(アレル)のほぼ完全な決定や HLA 抗原のアミノ酸配列に基づく 3 次元構造のイメージ化が可能となった。さらに、HLA 抗体検査は Luminex を用いた蛍光ビーズ法が主流となり、HLA アレルに対する特異性の検出が実現された。これらの進歩により、エピトープ解析という手法が生まれた。従来、臓器移植のリスク評価では HLA アレルミスマッチが使用されていたが、エピトープ解析を用いることでより詳細な評価が可能になったとの研究結果が国内外で多く報告されている。しかし、臨床現場ではまだエピトープ解析が日常的に行われていない状況がある。その理由として、エピトープに関する知識の不足、解析手法の複雑さ、手法の統一性の欠如などが挙げられる。ただし、解析手法について基礎知識を持っていることは、抗体検査結果の解釈に迷った場合に助けとなる可能性があると考えられる。本稿では、エピトープ解析の日常的な導入を促す内容となっている。そのため、専門的な内容は基礎的知識のみの解説に留め、症例解説を中心に概説する。

キーワード：エピトープ解析, HLA Matchmaker, エプレット, ドナー特異的抗体 (DSA)

1. はじめに

ドナー特異的 HLA 抗体 (DSA: donor specific HLA antibody) によって引き起こされる抗体拒絶反応 (ABMR) は、固形臓器移植における移植片不全の主な原因となるが、現在のところ ABMR の効果的な治療法は存在しない。そのため、DSA の早期検出や産生リスク予測は、長期的な移植結果にとって非常に重要となる。近年の組織適合性検査の進歩により、臓器移植時のリスク評価法としてエピトープ解析が注目されるようになった。この概念に基づくエピトープミスマッチの結果は、従来の HLA アレルミスマッチから得られたものよりも優れていると報告されている。

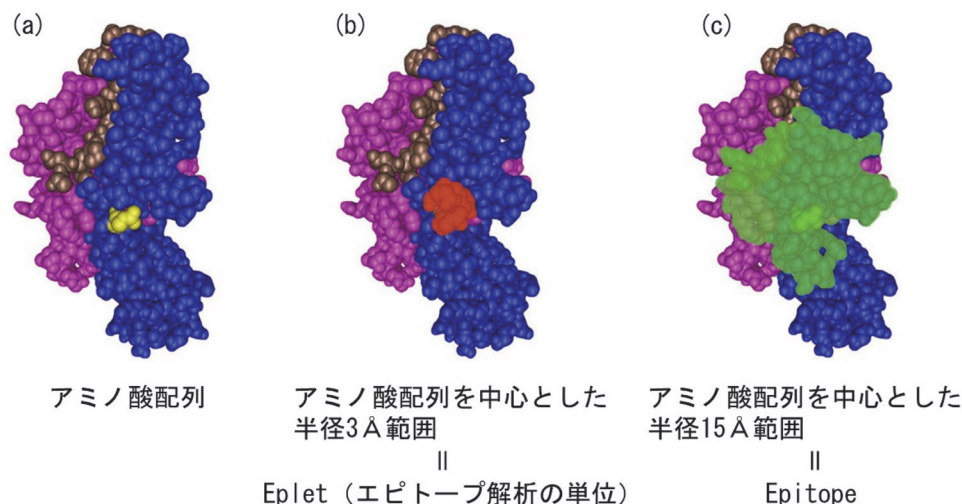
エピトープとは、アミノ酸配列から構成される抗原の決定基であり、抗体認識部位のことを示す。1つの

HLA 抗原には複数のエピトープが存在し、異なる HLA 抗原間で共有されている。特定のアミノ酸配列を中心に、半径 3Å (オングストローム) 程度の範囲内のアミノ酸を Eplet と呼ぶ (図 1)。抗体が抗原を認識する際の重要な要素となり、エピトープ解析の単位として用いられている。通常は、横並びの 3 アミノ酸がエピトープとなり、2~3 個のアミノ酸集団を Triplet と定義している。また、アミノ酸位置が離れていてもエピトープとなりうることもあり、この場合も Eplet と呼ばれる。また、半径 15Å 内で、定義される抗原上の抗体認識部位を Epitope と呼んでいる。本稿では統一してエピトープと表記する。

受付日：2023 年 6 月 29 日、受理日：2023 年 6 月 29 日

代表者連絡先：坂本 慎太郎 〒466-8650 愛知県名古屋市昭和区妙見町 2 番地の 9 日本赤十字社愛知医療センター名古屋第二病院 医療技術部 組織適合検査室

TEL: 052-832-1121 E-mail: sakashin@nagoya2.jrc.or.jp



* Am J Transplant. 2019;19:1708-1719. 改変

図1 HLA 抗原におけるエピトープ

2. エピトープ解析

エピトープ解析として最も知られている手法は、HLA Matchmaker アルゴリズムを用いた解析である。HLA Matchmaker は Duquesnoy によって開発されたソフトウェアであり、エピトープ (eplet) に基づいて分子構造を解析決定する。このソフトウェアはウェブサイト (<http://www.epitopes.net/index.html>) にて無料で公開されている。また、試薬メーカーが提供する解析ソフトウェアには HLA Matchmaker の機能が組み込まれているものもあり、タイピングデータや抗体検査結果を反映させることでより使いやすくなっている。

HLA エピトープの命名については HLA Eplet Registry (<http://www.epregistry.com.br>) に掲載されているものに従っており、「HLA 分子におけるアミノ酸の番号」(表1) と「アミノ酸の種類」を結合した形で表記される。HLA Eplet Registry は、2012年に開催された第16回国際 HLA・免疫遺伝学ワークショップ (IHIW: International HLA & Immunogenetics Workshop) の後援を受けて設立されたオンラインデータベースである。このデータベースは、広く使用されている HLA Matchmaker ソフトウェアに組み込まれたエピトープレパートリーを反映させることを目的としており、理論的に定義されたすべてのエピトープとその抗体検証状況を記録している。「検証済み」とされたエピトープは、実験的にそのエピトープに対する抗体の存在が証明されて

表1 アミノ酸略号

アミノ酸	略号	アミノ酸	略号
アラニン	A	ロイシン	L
アルギニン	R	リシン	K
アスパラギン	N	メチオニン	M
アスパラギン酸	D	フェニルアラニン	F
システイン	C	プロリン	P
グルタミン	Q	セリン	S
グルタミン酸	E	トレオニン	T
グリシン	G	トリプトファン	W
ヒスチジン	H	チロシン	Y
イソロイシン	I	バリン	V

いとされる。しかしその確証レベルは、ヒトモノクローナル抗体と単一 HLA 抗原発現細胞との反応を検証したものから、ヒト以外の血清を用いて検証したものまで、検証レベルが様々であり明確ではない。したがって、「検証済み」でないからといってそのエピトープの信頼性が低いとは言えず、解析から除外してしまうには注意が必要である。また、HLA Eplet Registry ではエピトープの情報が常に更新されているため、使用する HLA Matchmaker のバージョンにも注意を払う必要がある。

HLA Matchmaker では以下の2種類の解析手法がある。

1) エピトープミスマッチ

ドナーの HLA 抗原を構成するエピトープのうち、レシピエントの HLA 抗原に存在しないエピトープの数を表したものである。ミスマッチ数が多いほど抗体産生の

リスクが高まり、移植予後が悪化するとされている。

2) エピトープ解析

抗体がアレルに対してではなくエピトープに反応するという理論に基づき、HLA 抗体検査（特異性同定検査）の結果から、レシピエントが保有する抗体のエピトープレベルでの特異性を推定する手法である。エピトープは複数のアレルに共通して存在する場合が多いため、抗体の陽性反応を一つのグループとして捉えることができる。この手法により、以下のような情報が得られる。

① DSA 産生の原因となるエピトープ(免疫原性エピトープ) の特定：

エピトープ解析を行うことで、DSA がどのエピトープに対して産生されたものかを特定することができる。現時点では日常検査においてあまり意義がないかもしれないが、研究が進めば、移植予後に影響を与える可能性があるエピトープの存在が明らかになるかもしれない。その場合、エピトープの特定は日常的な検査でも重要になるであろう。

② MFI にとらわれず DSA を検出：

Luminex による蛍光ビーズ法が抗体検査の主流となつて以降、MFI (Mean Fluorescence Intensity) のカットオフ値の設定について長く議論されてきた。

しかし、MFI のみに基づいて一律にカットオフ値を設定すると、本来 DSA 陽性として判定すべきものを見逃すことがある。一つのエピトープに対する反応をグループとしてとらえることができれば、ドナータイプに対する MFI が低くても DSA として検出することができる。

③ 試薬に存在しないアレルへの抗体反応の推測：

抗体検査の結果から免疫原性エピトープを特定することができれば、そのエピトープを保有するアレルが推定できる。そのため、レアアレルに対する DSA 判定では非常に有用である。

3. Case Study

ここからはエピトープ解析の手順を説明するために、4 つの実例を紹介する。

1) Case 1 (図 2)

MFI が 20,000 近くの強陽性を呈する抗体が複数のアレルにまたがって検出されているのが特徴的な症例である。ドナータイプは DQB1*05:03 である。まずは強陽性の抗体に注目し、この反応が一つのエピトープによるものと推測する。この抗体の反応と、各アレルが保有するエピトープを照らし合わせると、「61FT」(DQA1) と

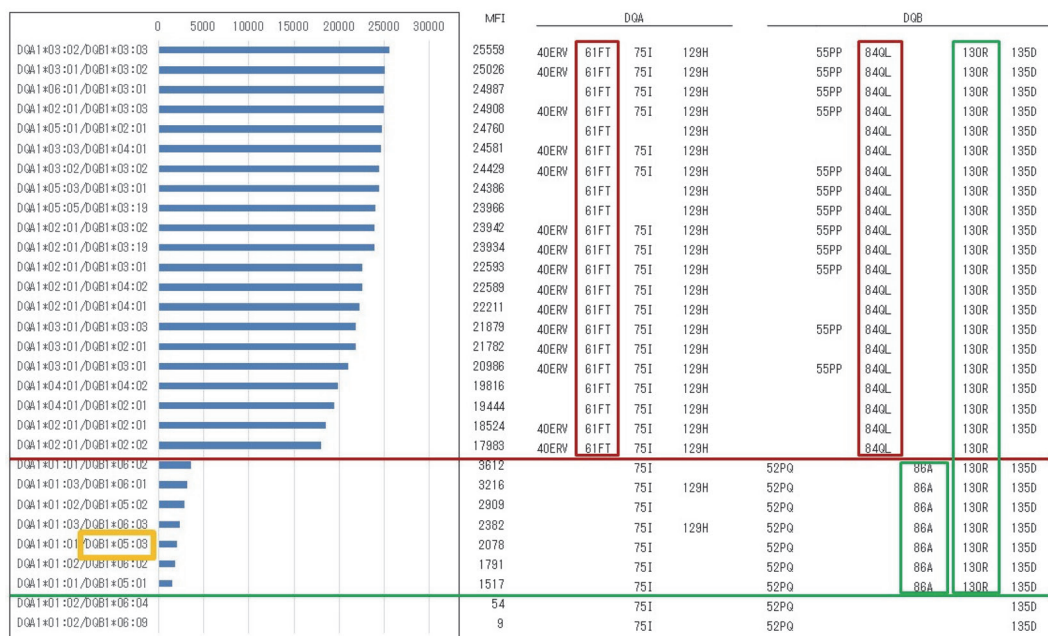


図 2 Case 1

MFI ≥ 10,000 の抗体を見ると (赤線), 「61FT」(DQA1) と 「84QL」(DQB1) の発現パターンと当てはまる (赤枠)。MFI ≥ 1,000 の抗体を見ると (緑線), 「86A」(DQB1) だけでなく 「130R」(DQB1) も候補となる (緑枠)。ドナータイプ (DQB1*05:03) (黄枠) に対する DSA は緑枠のどちらかのエピトープによるものと考えられる。

「84QL」(DQB1) が当てはまる。どちらのエピトープに反応する抗体か、またはどちらのエピトープにも反応する抗体なのかは現在の解析ソフトの機能からは区別することはできないが、これらのエピトープの影響で強陽性を呈していることが説明できる。

さらに、カットオフを MFI $\geq 1,000$ とすると、強陽性の抗体の影響で目立たないが、別の抗体が存在していることがわかる。この抗体に当てはまるエピトープを検索すると、MFI が 1,000 ~ 10,000 の間だけを見れば「86A」(DQB1) が候補となる。しかし全体を見ると「130R」(DQB1) も当てはまることが推測される。このように、強陽性の反応に隠れてしまうと抗体が存在しているかどうかはわからなくなる。この症例ではドナータイプ (DQB1*05:03) に存在するエピトープとして「86A」も「130R」も矛盾がないため、どちらかが原因エピトープであると考えられる。このように、一人の被検者が複数の抗体を持つ可能性があることも視野に入れておく必要がある。

2) Case 2 (図 3)

ドナータイプの DQA1*05:03 と DQB1*03:01 含む複数のアレルに対して陽性を示している。陽性と陰性がはっきりしており、陽性ピーズの MFI は全て 10,000 以上を呈している。この結果に基づいてエピトープ解析を行うと、陽性を示すアレルは全て「40GR」(DQA1) を保有していることが推測される。またこの結果からこの抗体が DQA1 のみに対する抗体であることも推定すること

ができる。したがって、DSA は DQA1*05:03 に対する抗体のみであり、DQB1*03:01 は否定することが可能となる。

しかし、同じエピトープに対する抗体であればどれも MFI は同程度になりそうなものであるが、このようにばらつきが出ることも多い。この現象は「Shared Epitope 現象」とよばれるものである。この現象は、特定のエピトープが複数種の蛍光ビーズに共有されている場合、このエピトープに反応する抗体が分散されてしまい、結果的に希釈された状態になる現象である。これにより実際よりも低い MFI を呈したり、各々のビーズとの結合に差が出てしまうことになる。このような現象があることを理解しておかないと、症例によっては本来陽性と判断すべきものを見落としてしまうことになりかねない。

3) Case 3 (図 4)

MFI が 1,000 前後の抗体がいくつか検出されている。ドナータイプである DQB1*05:02 は MFI が 1,000 未満であり、MFI 1,000 以上をカットオフとすると DSA は陰性と判定される。今回も陽性に当てはまるエピトープを探してみるが、いずれのエピトープも該当しない。そこで、反応パターンに着目すると、MFI が 369 から 47 と急に下がる箇所がある (シヨルダー)。このシヨルダーまでカットオフを下げると、陽性アレルを全てカバーするエピトープ、「52SK」(DQA1) と「52PQ」(DQB1) が見つかった。これは前述の「Shared Epitope 現象」

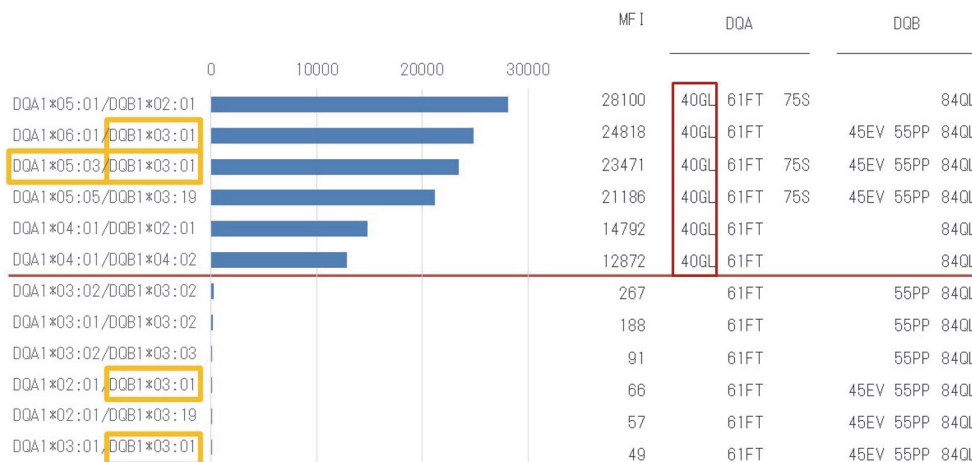


図 3 Case 2

複数のアレルに対して MFI $\geq 10,000$ の抗体が検出されている。解析を行うと、全て「40GL」(DQA1) を共有していることが推測される。ドナータイプ DQA1*05:03 と DQB1*03:01 に対するピーズが陽性を呈しているが、「40GL」は DQA にのみ保有されるため、DSA は DQA1*05:03 に対する抗体のみと推定される。

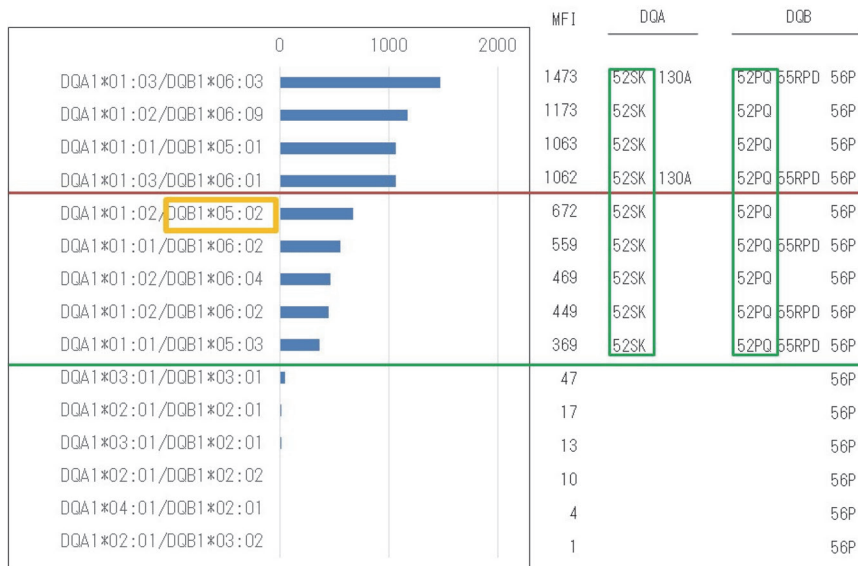


図4 Case 3

カットオフを MFI $\geq 1,000$ と設定しても抗体の反応と合うエピトープが存在しない (赤線)。グラフの形状 (ショルダー) に合わせてカットオフを設定すると (緑線), 反応に当てはまるエピトープが存在した (緑枠)。

により, 本来は MFI が高いにも関わらず, 複数のピーズに分散されてしまったため実際よりも低い MFI を呈していると考えられる。従って, これらのエピトープにはドナータイプ (DQB1*05:02) が含まれるため, この症例は DSA 陽性として考慮すべきと思われる。

このように, 画一的に MFI のみでカットオフ値を設定してしまうと, 本来 DSA 陽性として拾うべきものが拾えなくなることがある。しかし, 抗体をエピトープ単位で捉えることができれば MFI に捉われることなく DSA を検出することができる。

4) Case 4 (図5)

抗体が広範に, ならぬかな反応を示している。ショルダーのような特徴的な形状を見つけることもできず, エピトープとしての塊が分かりにくい。図のように「71A」(DRB) は含まれていそうだが, その他の反応を裏付けるようなエピトープを特定できない。このような症例は, エピトープ解析に適していないといえる。DSA の判定も判断が分かれるところであるため, 臨床症状や経時の変化, 他の検査法の結果などから総合的に判断する必要がある。

4. 今後の課題

臓器移植においてエピトープ解析を日常的に活用して

いくためには様々な課題が存在する。一つ目の課題は, 高解析度の HLA タイピングが必要であることである。過去の症例ほどエピトープ解析を行う意義は高いと考えられるが, 血清学的レベルのタイピングしか実施されていない場合が多い。現状のタイピング検査法 (SSO 法) であっても, そこから得られる結果では ambiguity に問題がある。また, すべてのローカスに対するタイピングが実施されていないことも多い。解析対象が日本人であればハプロタイプからの推定も可能ではあるが, 信憑性は低い。これらの問題を解決するには, 欧米のように臓器移植領域においても NGS (次世代シーケンス) による HLA タイピングが一般的になることが望ましいが, 一般病院で導入するには費用・手技・時間などの障壁が高い。

二つ目の課題は, エピトープ解析としての手法が統一化されていないことである。特に原因エピトープの推定については, 明確な基準がないため解析者の知識と経験に依存することが多い。本稿での解説も筆者の独断によるものであるため, 他にも様々な解釈が存在する可能性がある。また, 症例ごとに個別に解析する必要があるため, 労力を要する。複数人で解析を分担する際には, 解析基準を統一しておく必要がある。さらに, エピトープの命名法についても国際的に標準化されているわけでは

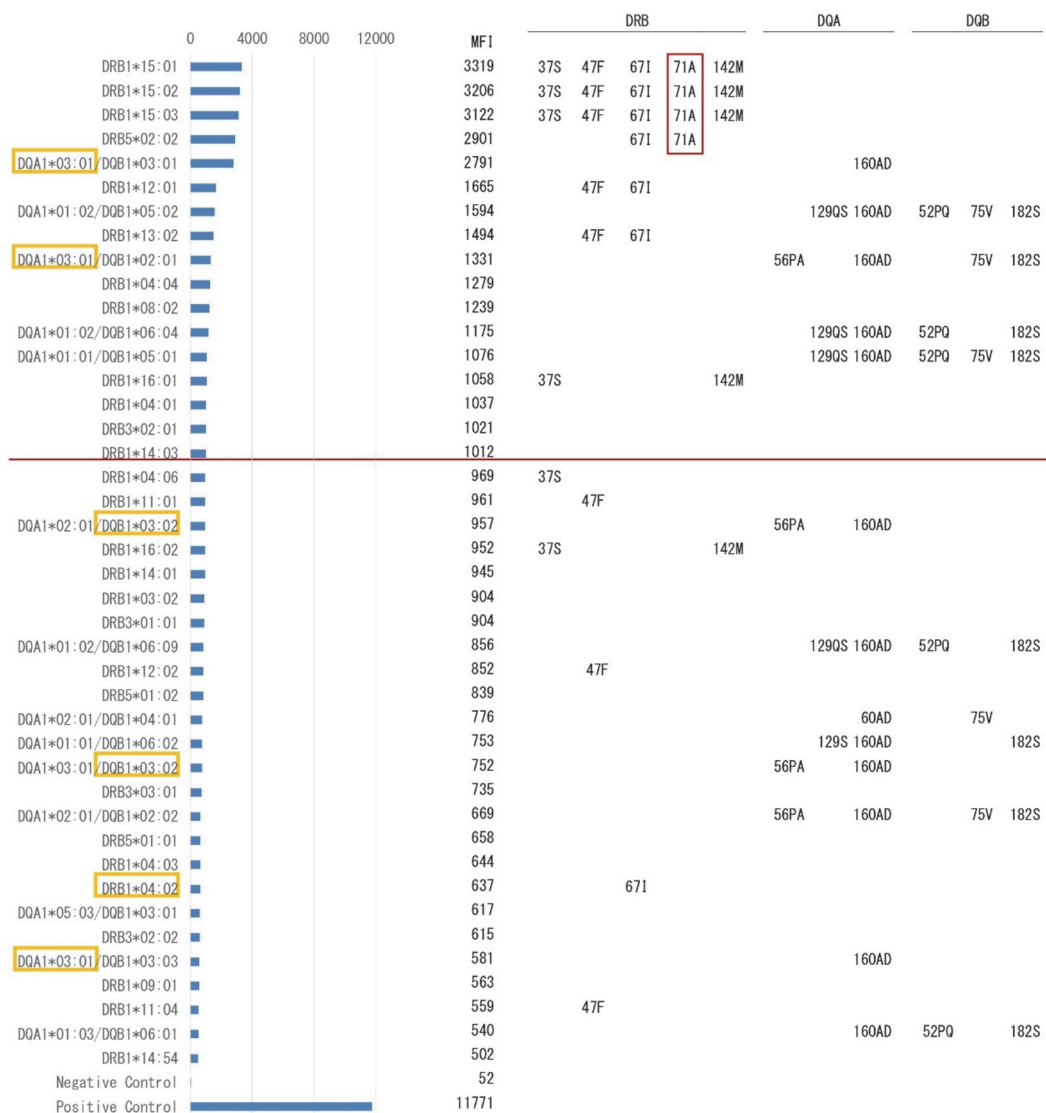


図 5 Case 4

カットオフを MFI ≥ 1,000 と設定しても抗体の反応と合うエピトープが存在しない (赤線)。グラフの形状もなだらかで特徴がないため新たなカットオフを設定することが困難である。「71A」(DRB) に対する抗体は存在していそうだが (赤枠)、ドナータイプ (黄枠) を説明できるようなエピトープは特定できない。

ない。将来的に HLA アレルのようにワークショップによる標準化が行われる可能性はある。その際には、現在のエピトープの再命名が必要になる可能性もあるため、経年的な解析をするには注意が必要となる。

三つ目の課題は、エピトープ解析は全ての症例に適用できるわけではないことである。Case 4 に挙げたように判定が困難な症例や、論理的に説明がつかない症例もある。このような問題の原因としては、非特異的の反応や non HLA 抗体などの血清の問題、蛍光ビーズ上の精製抗原の変性による抗体の結合不良などの試薬の問題など

が考えられる。エピトープ解析に頼り切らず、臨床症状や経時的変化、他の検査法との整合性を確認するなど、包括的に評価することが重要である。

5. おわりに

エピトープ解析は、移植に関わる重要な情報を提供し、DSA の特定や抗体反応の評価に役立つ可能性がある。エピトープ解析を日常的に導入することは、確かにいくつかの課題を克服する必要があるが、経験の積み重ねによりその価値が実証されることが期待される。本稿がエ

ピトープ解析の導入において第一歩となり、将来的に判断の一助となれば幸いである。

参考文献

- 1) 田中秀則：臨床検査における抗ドナー抗体について 移植 Vol.51, No.6, 429-437, 2016.
- 2) 中島文明：HLA 抗体検査の判定基準と結果の解釈について 日本組織適合性学会誌 26:95-105, 2019.
- 3) Wiebe C : HLA-DR/DQ molecular mismatch: A prognostic biomarker for primary alloimmunity Am J Transplant. Jun;19(6):1708-1719, 2019.
- 4) GARCIA-SANCHEZ : The shared epitope phenomenon-A potential impediment to virtual crossmatch accuracy Clinical Transplantation. 34:e13906,2020.
- 5) HLA Matchmaker <http://www.epitopes.net/index.html>
- 6) HLA Eplet Registry <https://epregistry.com.br/>

Epitope analysis for clinical application

Shintaro Sakamoto¹⁾

¹⁾ Japanese Red Cross Aichi Medical Center Nagoya Daini Hospital HLA Laboratory

Recent advances in histocompatibility testing have contributed to improved organ transplantation outcomes: advances in HLA typing technology have enabled nearly complete determination of alleles and imaging of three-dimensional structures based on amino acid sequences of HLA antigens. Furthermore, the fluorescent bead method using Luminex has become the mainstream for HLA antibody testing, and detection of specificity for HLA alleles has been realized. These advances have given rise to the method of epitope analysis. Although HLA allele mismatch was conventionally used in the risk assessment of organ transplantation, many studies in Japan and overseas have reported that more detailed assessment is now possible using epitope analysis. However, epitope analysis is still not routinely performed in clinical practice. The reasons for this include a lack of knowledge about epitopes, the complexity of analysis methods, and a lack of uniformity in methods. However, having a basic knowledge of analysis methods may be of help when there is a doubt about the interpretation of antibody test results. The content of this paper is intended to encourage a routine introduction to epitope analysis. Therefore, the technical content will be limited to a description of only basic knowledge, and will be outlined mainly in the form of case descriptions.

Key Words: Epitope Analysis, HLA Matchmaker, Eplet, Donor Specific Antibody (DSA)

2023 年度認定 HLA 検査技術者講習会テキスト

移植医療における倫理

布田 伸一

東京女子医科大学大学院 重症心不全制御学分野 教授

「倫理」とは何か、それは善悪や正邪の規準となるもので、言い換えれば、「道徳」、「人としての道」となるかも知れない。生きていく上で身体に自然に染み込んだものであり、当たり前すぎて記述も少ない。ここで、「法律」は社会の秩序を維持するために社会による強制力を伴うのに対し、「倫理」は個人に属する内面的な意志として規制する。要するに、社会のルールをすべて法律で定めることは不可能のため、これだけは是非とも守らなければならない「最低限度の規範」が、法律として定められる。

医の倫理は、西洋では古代ギリシアのヒポクラテス学派の考えが踏襲され、東洋では伝統的に「医は仁術」とされ、長い間、医療者と医療を受ける人びととの間に信頼関係を築いてきたと思われるが、今一度、再認識が必要な時かも知れない。20 世紀半ば以降の急速な自然科学の進歩の陰には、ニュールンベルグ裁判で明らかにされた第二次世界大戦中のナチスによる非人道的行為があり、1964 年に医学研究における被験者の人権擁護を目的とした『ヘルシンキ宣言』が採択され、国民の医療を受ける権利が主張され、インフォームド・コンセントが不可欠という、医の倫理としての重要性が各国で承認された。そして、体外受精に始まる生殖補助医療技術、出生前検査と着床前検査は生命倫理の議論をもたらし、臓器提供者と臓器不全状態のレシピエント間で成り立つ臓器移植、最近のエンド・オブ・ライフケア、緩和医療では、自ずと高い倫理観を個人に求め、その倫理性を多職種が各々持つことで理想的なチーム医療が成り立つと認識されるようになってきた。そして、1999 年のブタペスト世界科学会議の「科学と科学知識の使用に関する世界宣言」にて、社会における科学と社会のための科学に対して、すべての科学者は、社会における科学と社会のための科学に対して、高度な倫理的基準を自らに課すべきであり、科学者の社会的責任は、高い水準の科学的誠実さと研究の品質管理を維持し、知識を共有し、社会との意思の疎通を図り、若い世代を教育することと提言された。2022 年 4 月に日本医師会から出された「医の倫理要綱」でも、医療とは、医学の実践であるが、純粋な医学のみならず常に社会性が求められている。この「社会性」は、紀元前から今日まで変わらず医療の根底にあるものであり、移植医療においても、その実践が即ち、「倫理的行動」に繋がることと思われる。

キーワード：倫理、移植医療、個人情報保護、倫理委員会

1. 「倫理」とは

「倫理」(ethics)とは何かと自問すると、概念はほんやりと浮かび上がってくるが、第三者に自信を持って説明するフレーズを探すのに苦労する。調べていくと、概念としては「道徳」、「人としての道」という言葉に至る。

生きていく上で身体に染み込んだものであり、当たり前すぎて定義することもその方面の記述も少ないのであろうと思われる。

「哲学」(philosophy)との違いは、哲学が世界とか人生におけるさまざまな物事の「根本的な原理」、「本質」

受付日：2023 年 8 月 1 日、受理日：2023 年 8 月 1 日

代表者連絡先：布田伸一 〒162-8666 東京都新宿区河田町 8-1 東京女子医科大学大学院 重症心不全制御学分野
TEL: 03-3353-8111 FAX: 03-3356-0441 E-mail: nunoda.shinichi@twmu.ac.jp

を追求しようとする学問ならば、その根底には「倫理」があり、その倫理観で物事の本質をとらえていく学問が「哲学」なのであろうと考えられる。

「法律」(law)と「倫理」(ethics)の違いは、「法律」は社会の秩序を維持することを主目的に、外に現れた行為であり、社会による強制力を伴う規範であるのに対し、「倫理」は個人の内面的な意志をとりあげ規制する。つまり、「倫理」は行為者の自発性が重視されるものであり、そのため、「法は倫理の最低限」であると言われている¹⁾。要するに、社会におけるルールをすべて法律で定めることは不可能であるため、これだけは強制力によって是非とも守らせなければならない「最低限度の規範」だけを、法律として定められているのである。したがって、「法」だけ守れば秩序が保たれるのではなく、個人の倫理観によっていわゆる良き社会は形成されていくものであると思われる。このように(筆者は法曹界の者ではないが)「倫理」は「法律」とは違う。

2. 医療に求められる高い倫理観

医の倫理の変遷は、西洋では、古代ギリシアのヒポクラテス学派の考えが踏襲され、東洋では、伝統的に「医は仁術」とされてきた。

このように、洋の東西を問わず、医療については専門家である医療者に任せると同時に、医療者は親が子を思う気持ちで患者に誠意をもって尽くすことが強調され、医療者と医療を受ける人びととの間にそのような考え方に基づく信頼関係の存在が前提とされてきた。

そのようななかで、医療における倫理性が改めて強く叫ばれるようになってきたのは、第二次世界大戦後の20世紀後半からである。いわゆる、ニュールンベルグ裁判で第二次世界大戦中に行われたナチスの非人道的行為が明らかにされたこと等を受けて、1964年の第18回世界医師会(WMA)総会において、医学研究における被験者の人権擁護を目的とした『ヘルシンキ宣言』が出され、1975年の東京総会においてその改正案が採択され、インフォームド・コンセントが不可欠であることが宣言された。この宣言はその後数回にわたり改定されているが、医の倫理として広く各国で承認されてきた。

この時代は、自然科学の急速な発展が根底にあり、医療においては、体外受精に始まる生殖補助医療技術の進歩があり、出生前検査と着床前検査は生命倫理の議論を

もたらし、限られた数の臓器提供者(ドナー)から増加しつつある臓器不全状態のレシピエントに移植される臓器移植においては、その適応検討に医学的知識ばかりでなく高い倫理観が要求されるようになった。

同時に、情報伝達方法の急速な発展は、近代民主主義の発展を急速に促し、それまでは知る機会を持てなかった一般市民も医療への関心は増大し、医療保険制度の普及に伴い、医療を受ける権利が主張されるようになった。そこには、当然「倫理性」が問われ、その倫理性を多職種が持つことで理想的なチーム医療が生成され、現在では、そのチームがエンド・オブ・ライフケアや緩和医療を担うことが当然のこととされている。

20世紀後半の急速な自然科学の発展の時代を背景に、1999年にブタペストで開催された世界科学会議では「科学と科学知識の使用に関する世界宣言」²⁾がなされ、社会における科学と社会のための科学に対して、すべての科学者は、社会における科学と社会のための科学に対して、高度な倫理的基準を自らに課すべきであり、科学者の社会的責任は、高い水準の科学的誠実さと研究の品質管理を維持し、知識を共有し、社会との意思の疎通を図り、若い世代を教育することと提言されている。

わが国で、2022年4月に公益社団法人日本医師会から出された「医の倫理要綱」³⁾でも、医療とは、医(科)学の実践であり、医療は医学の社会的適用という一面もあり、純粋な医学のみならず、つねに社会性が求められる、とある。この「社会性適用」「社会性」は、古代ギリシアのヒポクラテス時代の紀元前から今日まで医療の根底にあるものであり、ヒポクラテス学派の考え、すなわち、自己抑制、教師への尊敬、患者への加療、義務への献身、誠実と謙遜、富への無関心、次世代の教育、等は、今日でも「倫理的行動」に繋がることと思われる。

3. 臓器移植と倫理

1) 公益社団法人 日本臓器移植ネットワーク(JOT)における倫理委員会

筆者は、2016年より公益社団法人日本臓器移植ネットワーク(JOT)の倫理委員会委員長を務めてきており、これまでの多くの事項について「人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針 ガイダンス」⁴⁾を参考に検討してきている。

医療の発展に研究は欠かせないものであるが、倫理委

員会として、倫理として最低限の守るべき個人情報保護法と臓器移植法を遵守し、特に倫理的配慮の必要な提供者（ドナー家族）の権利保護・心情配慮などの観点に注視し体制を練り上げてきている（表1）。ドナーの診療情報は個人情報保護法の観点から、要配慮個人情報となり、ドナー家族の同意なしに第三者への提供ができない。そして、ドナー情報は、臓器提供時に移植コーディネーターがドナー家族に移植および診療のために提供を説明した経緯より JOT に帰属し、匿名加工して移植施設に提供したものとなる。改正個人情報保護法第76条第1項第3号では、「大学その他の学術研究を目的とする機関若しくは団体又はそれらに属する者に該当する移植施設については、診療目的で移植施設に渡っているデータをドナー家族の同意なしで利用できる。」となったが、「人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針ガイドランス」⁴⁾では、「研究者等及び研究機関の長は、死者の尊厳及び遺族等の感情に鑑み、死者について特定の個人を識別することができる情報に関しても、生存する個人に関するものと同様に適切に取り扱い、必要かつ適切な措置を講じなければならない」とある。法律的には、死者に個人情報保護法の適用はないのかも知れないが、死者

の尊厳及び遺族等の感情に鑑みすることは倫理的配慮である。

なお、臓器移植法では、臓器摘出の際に、法的脳死判定に基づいて脳死した者の身体から臓器を摘出しようとする医師は、あらかじめ、当該脳死者の身体に係る脳死判定的確実施の証明書の交付を受けなければならないとあるため、臓器摘出のため提供施設へ移植施設から派遣される医師は、持ち帰るドナーの個人情報を施設長の保管庫に格納し、レシピエントの移植に携わる医療者はその情報に全く触れないような仕組みが形成されている。このような死者の情報に対しても必要かつ適切な措置を講じる理由は倫理的配慮からである。

2) 倫理委員会の構成および会議の成立要件等

「人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針」⁴⁾は、人を対象とする生命科学・医学系研究に携わる全ての関係者が遵守すべき事項を定めることにより、人間の尊厳及び人権が守られ、研究の適正な推進が図られるようにすることを目的としている。

遵守しなければならない事項として表2に掲げられた8項目があるが、そこには、独立した公正な立場にある倫理審査委員会の審査を受けることとある。

表1 公益社団法人 日本臓器移植ネットワーク倫理委員会の審査観点
(人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針ガイドランス(令和3年4月16日)より)

人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針ガイドランスに加えて以下に留意して審査を行う。

①個人情報保護法の観点

- ・臓器提供者（ドナー）、移植希望者、レシピエントの診療情報は要配慮個人情報となり、本人または「ドナー家族」の同意なしに第三者への提供ができない。
- ・但し、個人情報保護法第76条第1項第3号より、大学その他の学術研究を目的とする機関若しくは団体又はそれらに属する者に該当する移植施設については、診療目的で移植施設に渡っているデータをドナー家族の同意なしで利用できる。ただし、個人情報の取り扱いについてドナー家族の窓口として JOT の確認が必要。

②臓器移植法の観点

- ・ドナー特定、レシピエントとの非接触性など禁止配慮への準拠性は十分か。
- ・任意性、適切性、公平性、中立性などその理念に基づいているか。

③提供者（ドナー家族）の権利保護・心情配慮などの倫理的観点

- ・提供者・ドナー家族の権利（選択の任意性、知られたくない、プライバシー保護、知財権利など）に十分に配慮されているか。
- ・提供者・ドナー家族への心情的配慮（立場考慮など）がなされているか。

④JOT としての実現可能性の観点

- ・実施可能か（負荷、体制、技術）。移植医療の遂行に支障は生じないか。

今から33年前の1990年に、臓器移植にからんで「何をもって人の死とするか」の問題に公的な答えを出すための首相の諮問機関として「臨時脳死および臓器移植調査会（脳死臨調ともいう）」が設置された。当時の国会の同意を得て任命された委員は15人（表3）で、「社会の合意点」を探るねらいもあって、医学関係者だけでなく、法律・福祉の専門家や作家、文科系学者、ジャーナリスト、経済・労働界の代表などが選ばれた（会長：永井道雄元文相）。この委員会の最終答申は、「脳死を人の死とすることは社会的・法的に妥当」との見解を示したが、この時のこの委員会こそ、わが国における倫理委員

会の原型と思われる。この時の経験からかどうかは不明であるが、「人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針」では、倫理委員会の構成および会議の成立要件について（表4）のように求められている。

4. おわりに

医療における倫理は、紀元前から脈々と伝わってきたものと今日でも大きく変わることはない。20世紀後半に急速に進歩した自然科学やテクノロジーの進歩により多くの関係者が本来あるべき倫理観に多少なりとも思いを巡らすきっかけになったかも知れないが、基本原則は

表2 人を対象とする生命科学・医学系研究に携わる全ての関係者が遵守すべき事項

- 1) 社会的及び学術的意義を有する研究であること。
- 2) 研究分野の特性に応じた科学的合理性を確保すること。
- 3) 研究により得られる利益及び研究対象者への負担その他の不利益を比較考量すること。
- 4) 独立した公正な立場にある倫理審査委員会の審査を受けること。
- 5) 研究対象者への事前の十分な説明を行うとともに、自由な意思に基づく同意を得ること。
- 6) 社会的に弱い立場にある者への特別な配慮をすること。
- 7) 研究に利用する個人情報等を適切に管理すること。
- 8) 研究の質及び透明性を確保すること。

表3 1990年に首相の諮問機関として設置された「臨時脳死および臓器移植調査会（脳死臨調ともいう）」の15委員の内訳（50音順）

- 1 井形昭弘：鹿児島大学長
- 2 宇野 収：関西経済連合会会長、東洋紡績会長
- 3 梅原 猛：哲学者、国際日本文化研究センター所長
- 4 金平輝子：女性初の東京都副知事、東京都社会福祉振興財団理事長、元東京都福祉局長
- 5 木村榮作：弁護士、元大阪高等検察庁検事長
- 6 齋藤 明：毎日新聞社論説委員長
- 7 永井道雄：教育社会学者、国際文化会館理事長、元文部大臣
- 8 萩原太郎：弁護士、元東京家庭裁判所長
- 9 早石 修：大阪バイオサイエンス研究所長、元大阪医大学長
- 10 原 秀男：弁護士、元関東弁護士会連合会理事長
- 11 平野龍一：刑法学者、東大名誉教授、元東大総長
- 12 三浦知壽子（曾野綾子）：作家
- 13 森 亘：病理学者。科学技術会議議員（元東大総長）
- 14 山岸 章：日本労働組合総連合会会長
- 15 山下眞臣：環境衛生金融公庫理事長（元厚生事務次官）

表4 倫理委員会の構成および会議の成立要件等

(人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針ガイダンス(令和3年4月16日)より)

- ① 倫理審査委員会の構成は、研究計画書の審査等の業務を適切に実施できるよう、次に掲げる要件の全てを満たさなければならず、(1)から(3)までに掲げる者については、それぞれ他を同時に兼ねることはできない。会議の成立についても同様の要件とする。
- (1) 医学・医療の専門家等、自然科学の有識者が含まれていること
 - (2) 倫理学・法律学の専門家等、人文・社会科学の有識者が含まれていること
 - (3) 研究対象者の観点も含めて一般の立場から意見を述べることのできる者が含まれていること
 - (4) 倫理審査委員会の設置者の所属機関に所属しない者が複数含まれていること
 - (5) 男女両性で構成されていること
 - (6) 5名以上であること
- ② 審査の対象となる研究の実施に携わる研究者等は、倫理審査委員会の審議及び意見の決定に同席してはならない。ただし、当該倫理審査委員会の求めに応じて、その会議に出席し、当該研究に関する説明を行うことはできる。
- ③ 審査を依頼した研究責任者は、倫理審査委員会の審議及び意見の決定に参加してはならない。ただし、倫理審査委員会における当該審査の内容を把握するために必要な場合には、当該倫理審査委員会の同意を得た上で、その会議に同席することができる。
- ④ 倫理審査委員会は、審査の対象、内容等に応じて有識者に意見を求めることができる。
- ⑤ 倫理審査委員会は、特別な配慮を必要とする者を研究対象者とする研究計画書の審査を行い、意見を述べる際は、必要に応じてこれらの者について識見を有する者に意見を求めなければならない。
- ⑥ 倫理審査委員会の意見は、全会一致をもって決定するよう努めなければならない。

変わっていない。

サイエンス，医療に接する我々は，折に触れ，倫理について自身で考え，自身の行動を振り返ることが重要である。

参考文献

- 1) 樋口範雄. 倫理と法. 医の倫理の基礎知識 2018年版 (<https://www.med.or.jp>)
- 2) 科学と科学的知識の利用に関する世界宣言 (1999年7月1日). 学術の動向 (2000) 特集 世界科学会議 21世紀のための科学.
- 3) 医の倫理綱領. 日本医師会雑誌 (2022) 151 巻
- 4) 文部科学省 研究振興局ライフサイエンス課生命倫理・安全対策室, 厚生労働省 大臣官房厚生科学課 医政局研究開発振興課, 経済産業省 商務・サービスグループ生物化学産業課. 人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針ガイダンス (令和3年4月16日)

Ethics in Transplantation

Shinichi Nunoda

Professor, Department of Therapeutic Strategy for Severe Heart Failure, Tokyo Women's Medical University
Graduate School of Medicine, Tokyo, Japan

Ethics has been known as "morality" or "the way of humanity". It is something that is ingrained in our bodies as we live our lives and is so commonplace that it is rarely described. "Law" involves coercion by society to maintain social order, whereas "ethics" regulates as an inner will belonging to the individual. Since it is impossible to establish all the rules of society by law, "minimum norms" that must be observed by all means are established as laws.

In the West, medical ethics follows the ideas of the Hippocratic school of ancient Greece, while in the East, "medicine is a benevolent art" has been traditionally held to have built a relationship of trust between medical professionals and the people who receive medical care for a long time.

Behind the rapid progress of science since the mid-20th century, inhumane acts committed by the Nazis during World War II, as revealed at the Nuremberg Trials, and in 1964, the Declaration of Helsinki was adopted to protect the rights of human subjects in medical research, asserting the public's right to receive medical care. The importance of medical ethics, in which informed consent is indispensable, was endorsed in many countries. Assisted reproductive technologies such as in vitro fertilization, prenatal testing, and preimplantation testing have brought about discussions on bioethics. Organ transplantation, end-of-life care, and palliative medicine have naturally required high ethical standards from individuals, and the importance of ethics in these areas has been recognized by various professions.

And in the "World Declaration on Use of Science and Scientific Knowledge" of the 1999 Budapest World Science Congress, it was stated that all scientists should hold themselves to high ethical standards for science in society and for science for society. The "Ethical Guidelines for Physicians" issued by the Japan Medical Association in April 2022 also states that medicine is not only the practice of medicine, but also requires social awareness. This "sociality" has been at the root of medicine from BC to the present, and also in transplantation.

Key Words: Ethics, Transplantation, Privacy Protection, Ethics Committee

報 告

HLA 用語集（入門編） Ver.1.4

高山 智美¹⁾・金本 人美²⁾・黒田 ゆかり³⁾・木村 彰方⁴⁾¹⁾ 大阪急性期・総合医療センター²⁾ 日本赤十字社 福岡赤十字病院³⁾ 日本赤十字社 九州ブロック血液センター⁴⁾ 東京医科歯科大学

日本組織適合性学会初心者教育部会用語分科会では、初心者講習会の開催と並行して2019年よりHLA用語集（入門編）の作成を行っている。HLA用語集（入門編）は、HLAと関わることになった初心者が、実務を行う際に疑問に思うであろう用語（略称を含む）とその解説をまとめたものであるが、初心者講習会を開催していく中で要望があがったことを受けて作成するところとなった。日常業務等において知らない専門用語に戸惑ったときや、改めて用語の意味を確認したいときに、まず手にとってもらうことを目指して、HLAの基礎的なところから分子生物学、関連する検査技術といった様々な分野の用語をABC順、あいうえお順に掲載している。これまで初心者講習会の開催に合わせて年1回更新しており、用語の数は2019年の初版では24語であったところ、最新版（2023年）では78語を掲載するに至った。以下に最新版（Ver.1.4）を示す。なお、説明中に下線が引かれた用語は、この用語集に収録されているため、参照していただきたい。

キーワード：初心者講習会，用語，入門編

用語	説明
A ABMR	(英) Antibody Mediated Rejection (和) 抗体関連型拒絶反応 (同) 液性拒絶反応, Humoral Rejection B細胞によって産生された抗体が移植臓器を攻撃することで生じる拒絶反応。 レシピエントが <u>DSA</u> を保有していることで移植後早期に拒絶反応を起こす急性抗体関連型拒絶反応 (aABMR: acute ABMR) と、移植後しばらく経過してから DSA が産生され拒絶反応を起こす慢性抗体関連型拒絶反応 (cABMR: chronic ABMR) がある。
Ambiguity	(和) アンビギュイティ Ambiguity とは「あいまいさ」を意味しており、 <u>HLA</u> タイピングにおいては、判別できない <u>アレル</u> が複数存在すること。つまり、タイピング結果において、HLA アレルを一つに絞れないことをいう。 多くのタイピング手法で ambiguity が存在するため、そのような場合の表記法について、日本組織適合性学会では「HLA タイピング結果のアレル表記法と結果報告の原則」を定めている。 【参考】日本組織適合性学会公式サイト https://jshi.smoozy.atlas.jp/ja/Allele

受付日：2023年7月25日，受理日：2023年7月25日

代表者連絡先：高山 智美 〒558-8558 大阪府大阪市住吉区万代東3-1-56 大阪急性期・総合医療センター 移植支援検査センター
TEL: 06-6692-1201 FAX: 06-6692-3601 E-mail: osaka_hla@gh.opho.jp

	ASHI	(英) American Society for Histocompatibility and Immunogenetics (和) アメリカ組織適合性学会
B	Bw4, Bw6	HLA-B アレルのほとんどが Bw4 か Bw6 のどちらかの共通エピトープ(共通のアミノ酸配列)を持っている。また、Bw4 は A24 や A32 などの一部の HLA-A にも共通エピトープとして存在する。
C	C(I)WD	(英) Common (intermediate) and well-documented 2007 年に <u>ASHI</u> により作成されたカタログで、現在は国際的な組織適合性および免疫遺伝学の研究者のグループによって出版されている。 HLA アレルは膨大な数が存在するが、グローバルな集団の結果から common (≥ 1 in 10,000), intermediate (≥ 1 in 100,000), well-documented (≥ 5 occurrences), それ以外の 4 つに分類するシステムとなっている。2022 年現在、これらの集計には日本人集団が含まれていないことから、解析する対象集団を考慮した上で、参考にする必要がある。
	CREG	(英) Cross Reactive Group (和) 交差反応性グループ 血清学的な交差反応性のパターン。
D	DSA	(英) Donor Specific Antibody (和) ドナー特異的抗体 レシピエントに産生される抗体で、 <u>ドナー</u> が持つ抗原に特異的に反応する抗体のこと。 血小板輸血においては血小板輸血不応の原因となり、移植においては拒絶反応の原因となる。 ⇒ <u>NDSA</u> を参照
F	FCXM(= FCM)	(英) Flow Cytometry Crossmatch (和) フローサイトクロスマッチ フローサイトメトリーを利用したクロスマッチのこと。 ドナーのリンパ球とレシピエントの血清を反応させた後、FITC 標識抗ヒト IgG 抗体を加えてフローサイトメーターを用いて検査することで、ドナーリンパ球の表面の抗原(例えば HLA 分子)に結合する IgG 抗体がレシピエント血清中に存在するかどうかを検査する方法。レシピエント血清中に抗 <u>HLA</u> 抗体などの IgG 抗体が存在すると、ヒストグラムが右へシフトするので、陽性と判定する。 <u>LCT</u> 法よりも IgG 抗体の検出感度は高いが、非特異反応が見られることもあるので注意が必要である。 【参考】 日本組織適合性学会公式サイト クロスマッチプロトコル https://drive.google.com/file/d/1WRkFzWH36XUWWIpcnT4-8mvJV-xD1tO2/view?export=download
G	GVHD	(英) Graft Versus Host Disease (和) 移植片対宿主病 ドナー由来の免疫担当細胞(主に T 細胞)が、 <u>レシピエント</u> の細胞(主に皮膚、消化管、肝臓)を非自己と認識して攻撃する免疫反応のこと。拒絶反応がレシピエントからドナーに向かう免疫反応であるのに対して、GVHD はドナーからレシピエントに向かう免疫反応である。GVHD はその発症時期により、急性 GVHD と慢性 GVHD に大別される。 造血幹細胞移植では、移植前にレシピエントの免疫担当細胞を除去する前処置(強力な抗がん剤治療や放射線全身照射など)を実施することが多いため、GVHD を生じるリスクが大きな問題となる。また、輸血や臓器移植でも起こることがあり、特に肝臓移植ではドナーが HLA ホモ接合体、レシピエントが HLA ヘテロ接合体の一方方向マッチの場合に GVHD を生じるリスクが高いとされている。これは、ドナー側からみるとレシピエントには HLA ミスマッチがあるため非自己と認識して攻撃するが、レシピエント側からみるとドナーには自己と同じ HLA しかないため、自己と認識して攻撃しないためである。 ⇒ <u>GVL</u> (効果)、 <u>拒絶反応</u> を参照

	GVL (効果)	<p>(英) Graft Versus Leukemia/Lymphoma (effect) (和) 移植片対腫瘍効果 (同) 移植片対白血病・リンパ腫効果：GVT (Graft Versus Tumor effect)</p> <p>造血幹細胞移植において、移植されたドナー由来の免疫担当細胞（主に T 細胞）が、レシピエント体内の白血病細胞を非自己細胞と認識して攻撃すること。移植後の白血病再発率の低下に関わることから、GVHD を抑制しつつ、GVL 効果が得られるような制御が重要となる。</p> <p>⇒ GVHD を参照</p>
H	HLA	<p>(英) Human Leukocyte Antigen (和) ヒト白血球抗原</p> <p>ヒトの MHC のこと。 輸血歴のある患者や経産婦の血清中に、他人の白血球を凝集させる抗体（抗白血球抗体）があることを 1958 年にジャン・ドセー (Jean Dausset) が発見し、この抗体が認識する白血球表面抗原を MAC と名付けて発表した。これは現在では HLA-A2 であることが分かっている。 生体内での HLA 分子の機能は、細菌・ウイルスなどの外来微生物を代表とする外来抗原（非自己抗原）の断片ペプチドを結合して細胞表面に発現することである。 HLA 分子は、分子構造や機能の違いから Class I と Class II に大別される。 移植においては、自己（オート, auto）と移植片（非自己：アロ, allo）の間に違い（HLA 型の違い）があると拒絶反応が生じる。HLA 分子をコードする遺伝子が存在する遺伝子座（遺伝子領域）は第 6 染色体の短腕部に存在する。</p> <p>⇒ MHC を参照</p>
	HLA 型	<p>(同) 血清対応型</p> <p>日本組織適合性学会では、遺伝子検査による遺伝型から推定される HLA 抗原の型を「HLA 型」と呼ぶ。</p> <p>⇒ 抗原型を参照</p>
I	ICFA	<p>(英) Immunocomplex Capture Fluorescence Analysis (和) 免疫複合体補足蛍光解析 (応) ICFA 交差試験, ICFA クロスマッチ試験</p> <p>Luminex[®] ビーズを用いる antigen capture 法を応用した、主に HLA 抗原に対する抗体（抗 HLA 抗体）を検出する交差適合試験の方法原理のこと。 ドナー候補の細胞（表面に発現した HLA 抗原）と被検血清を反応させた後に細胞を可溶化し、そこに HLA 抗原を補足するためのモノクローナル抗体を結合させた Luminex[®] 蛍光ビーズを反応させる。その後、蛍光色素フィコエリスリン (PE) 標識した二次抗体を加えると、被検血清中に抗 HLA 抗体が存在する場合には、二次抗体が結合するため、この二次抗体由来の蛍光を Luminex[®] で測定する。ビーズに結合させたモノクローナル抗体の特異性（どの HLA 抗原に特異的に反応するモノクローナル抗体か）により検出する対象（HLA 抗原）が異なる。</p>
	IMGT [®]	<p>(英) the international ImMunoGeneTics information system (和) 国際免疫遺伝学情報システム</p> <p>免疫グロブリンまたは抗体 (IG), T 細胞受容体 (TR), 主要組織適合性遺伝子複合体 (MHC), 免疫グロブリンスーパーファミリー (IgSF), 主要組織適合性遺伝子スーパーファミリー (MhSF) および脊椎動物や無脊椎動物の免疫関連タンパク (RPI) に特化したデータベースである。 IMGT[®] は、EBI (ヨーロッパ), DDBJ (日本), NCBI (米国) と連携し、配列データベース、ゲノムデータベース、構造データベース、モノクローナル抗体データベースなどで構成されている。</p> <p>【参考】 IPD-IMGT/HLA (HLA に関する情報) https://www.ebi.ac.uk/ipd/imgt/hla/</p>

J	JMDP	(英) Japan Marrow Donor Program (和) 日本骨髄バンク
	JSHI	(英) Japanese Society for Histocompatibility and Immunogenetics (和) 日本組織適合性学会
L	LCT(= CDC)	(英) Lymphocyte Cytotoxicity Test (和) リンパ球細胞傷害試験 (同) Complement Dependent Cytotoxicity (CDC) 補体依存性細胞傷害 ポール・テラサキ (Paul Ichiro Terasaki) により開発された <u>microcytotoxicity test</u> の一般名称である。 具体的な手法は以下の通り。まず、あらかじめ血清を分注していたトレー (テラサキトレー) にリンパ球を入れて抗原抗体反応をさせる。その後、ウサギ補体を加えて補体反応を起こさせると、抗原抗体反応が起きている場合には補体の活性化により細胞膜に孔があく。ここにエオジン染色液を加えると細胞膜に孔が開いた死細胞が染色されるため、生細胞と死細胞を染め分けることができ、目視による判定を行う。(染色にはエオジン染色の他に、Acridine Orange や Ethidium Bromide といった蛍光染色も用いられている。) HLA 型が既知のリンパ球を用いると血清中に存在する抗 HLA 抗体検査、HLA 型特異性が既知の血清を用いると HLA タイピングに使用でき、ドナーリンパ球と患者血清を用いるとクロスマッチとして応用できる。 近年では、高感度の抗 HLA 抗体検査法や遺伝子レベルでの HLA タイピング試薬が開発されたことから、クロスマッチで用いられることがほとんどである。抗ヒトグロブリン試薬を用いた AHG-LCT 法は LCT 法より高感度である。 【参考】日本組織適合性学会公式サイト クロスマッチプロトコル https://drive.google.com/file/d/1WRkFzWH36XUWWIpcnT4-8mvJV-xD1tO2/view?export=download
	Luminex [®]	Luminex [®] 社が開発したフローサイトメーターの原理を応用したマルチプレックス測定機器。専用の蛍光染色されたマイクロビーズ (Luminex [®] ビーズ) と標的 (抗原など) の検出に用いたフィコエリスリン (PE) の蛍光をそれぞれ測定する。Luminex [®] ビーズには、抗原を結合させた抗体検出試薬や <u>oligonucleotide probe</u> を結合させた DNA タイピング試薬などがキット化されて試薬メーカーから販売されている。 Luminex [®] で測定する方法を総称して Luminex 法と呼称することがある。 ⇒ <u>Oligonucleotide</u> を参照
	M	MFI
	MHC	(英) Major Histocompatibility Complex (和) 主要組織適合遺伝子複合体 拒絶反応を引き起こす抗原を組織適合抗原といい、その抗原をコードする遺伝子を組織適合遺伝子と呼ぶ。特に強い拒絶反応を引き起こす主要組織適合抗原複合体は、単一の遺伝子ではなく、複数の遺伝子複合体によってコードされた複数の抗原系で構成されており、マウスでは H-2、ヒトでは <u>HLA</u> と呼ばれる。その他の種の MHC 座についても、ニワトリでは B、ラットでは RTA、ウシでは BoLA、アカゲザルでは Mamu、チンパンジーでは ChLA 等と命名されている。 ⇒ <u>HLA</u> を参照
	microcytotoxicity test	(和) 微量リンパ球細胞傷害試験 組織適合性検査において、白血球凝集試験に変わる方法としてポール・テラサキによって開発された。 ⇒方法の詳細は <u>LCT</u> 参照

N	NDSA	<p>(英) Non Donor Specific Antibody</p> <p>ドナーが持つ抗原 (一般には HLA 抗原) とは反応しない抗体のこと。 レシピエントが抗体を持つ場合, その抗体がドナー抗原 (主に, ドナーの HLA 抗原) と反応する <u>DSA</u> なのか, 反応しない NDSA なのか重要となる。</p> <p>⇒ <u>DSA</u> を参照</p>
	NGS	<p>(英) Next Generation Sequencing (和) 次世代シーケンシング</p> <p>技術や機器の進歩により, 2000 年頃から相同染色体上の 2 本の遺伝子を区別可能で, かつ膨大な数の塩基配列を高速に検出する大規模 DNA シーケンシングが可能となったため, それまでに行われていた Sanger 法などのシーケンシングと区別して, 「次世代シーケンシング (Next Generation Sequencing)」と呼ばれている。なお, 次世代シーケンシング法には原理が異なる複数の方法があり, それぞれの方法に対応した HLA タイピングキットが市販されている。</p> <p>また, Sanger 法によるシーケンシングによって <u>HLA アレル</u>の塩基配列決定 (PCR-SBT) も行われている。</p> <p>⇒ <u>PCR-SBT</u> を参照</p>
	NMDP	<p>(英) National Marrow Donor Program (和) 全米骨髓バンク</p>
	Nomenclature	<p>(和) 命名</p> <p>HLA の新規 <u>アレル</u>が申請された場合は, WHO HLA 命名委員会 (WHO Nomenclature Committee for Factors of the HLA System) にて命名される。 この組織自体を「Nomenclature」と略して呼称する場合もある。</p> <p>【参考】 Nomenclature for Factors of the HLA System http://hla.alleles.org/nomenclature/index.html</p>
	Null	<p>(英) Null (和) ヌル, ナル</p> <p>遺伝子は存在するが, その塩基配列の一部に終止変異や欠失, 挿入などがあり, 正常なタンパク質を合成できず, 表現型としては発現していない状態のこと。 例えば, <i>HLA-A*02:15N</i> は Null アレルであり, 第 2, 第 3 エキソンは <i>HLA-A*02:07</i> と同じ配列であるが, 第 4 エキソン内に終止変異があるために細胞膜上に HLA 分子は発現しない。</p> <p>mRNA からアミノ酸への翻訳において, アミノ酸は mRNA の連続した 3 つの塩基配列の並び (コドン) から種類が規定されており, それに従って合成されていく。例えば, 1 つの塩基が別の塩基に置換し, その並びが終止コドンとなってしまった場合には, そこでアミノ酸の合成が止まるため, 正常な分子は合成されない。また, 例えば, 1 塩基が欠失した場合には, 3 つの連続した塩基配列の組合せがその欠失した部分からずれるため, 合成されるアミノ酸配列は正常の分子とは全く異なるものとなる。このような場合, 遺伝子は存在するが意味のある分子としては発現できない。</p> <p>HLA タイピングの際には, 使用している試薬が検査のターゲットとしている遺伝子の領域を確認することが重要であり, ターゲットとしている遺伝子領域外にある変異によって Null となっているアレルはその検査試薬では検出ができないことを理解して使用することが肝要である。</p> <p>⇒ <u>接尾辞</u> を参照</p>
O	Oligonucleotide	<p>数個から 20 個程度のヌクレオチド (DNA または RNA) からなる短い核酸配列のこと。 <u>PCR</u> におけるプライマーや, <u>PCR-SSOP</u> において相補的 DNA を検出するプローブとして使用される。</p>

P	PCR	<p>(英) Polymerase Chain Reaction (和) ポリメラーゼ連鎖反応</p> <p>目的の領域の DNA を数百万倍に増やす技術のこと。 以下の 3つの過程を繰り返すことにより、DNA のコピー数が指数関数的に増える。 ①変性：2本鎖の鋳型 DNA を加熱し 1本鎖にする。 ②アニーリング：温度を下げ、1本鎖となった鋳型 DNA にプライマーを結合させる。 ③伸長反応：プライマーを起点として DNA ポリメラーゼにより鋳型 DNA に相補的な DNA が合成、伸長され、2本鎖となる。</p>
	PCR-SBT	<p>(英) PCR-Sequence Based Typing (和) シーケンスベースタイピング</p> <p>DNA の塩基配列を決定するシーケンシング法のひとつ。 ターゲットとする遺伝子領域を PCR で増幅し、塩基配列を決定する。現在の高精度 HLA タイピングの主流は Sanger 法によるシーケンシングである。 一般的には、塩基配列のバリエーションが多いエキソン領域を増幅した PCR 産物を鋳型としてシーケンス反応を行い（ダイレクトシーケンシング）、シーケンサーで塩基配列を決定するが、得られた塩基配列を既知のアレルの塩基配列と比較することでアレルを同定する。この方法では、相同染色体上の 2つの遺伝子の塩基配列を同時に検出することため、フェーズアンビギュイティ（phase ambiguity）が存在する。 なお、PCR 増幅していないイントロン領域やターゲット以外のエキソン領域のバリエーションは検出できないことに注意を要する。</p> <p>⇒ NGS を参照</p>
	PCR-SSO (PCR-SSOP)	<p>(英) PCR-Sequence Specific Oligonucleotide (PCR-Sequence Specific Oligonucleotide Probe) (和) PCR-塩基特異的オリゴヌクレオチド（プローブ）法</p> <p>PCR で増幅した DNA を変性し一本鎖にしてメンブランフィルターに固定したものに、バリエーション部に相補的な短い一本鎖合成 DNA プローブ（Oligonucleotide probe）を反応させる方法。PCR-rSSO(reverse-SSO) は、oligonucleotide probe を固相化する方法である。現在は、oligonucleotide probe を蛍光ビーズ（Luminex[®] ビーズ）に固定したものが広く用いられている。 なお、この方法では、PCR で増幅していない領域（イントロンや非翻訳領域）のバリエーションや、PCR で増幅していても oligonucleotide probe が設定されていないバリエーション検出ターゲット以外のエキソン部分のバリエーションは検出できない。</p> <p>⇒ Luminex[®] を参照</p>
	PCR-SSP	<p>(英) PCR-sequence specific primers (和) PCR-塩基特異的プライマー法</p> <p>PCR に用いるプライマーの末端を各アレルの特徴となる塩基配列に対応させると、その配列を有するアレルだけを特異的に増幅することが出来るため、PCR 増幅の有無パターンからアレルを判定する方法。 反応ウェルごとに異なるプライマーを添加し、各プライマーがサンプル DNA のアレルに相補的であれば PCR 増幅され、相補的でなければ増幅されない。 PCR 増幅の有無はアガロース電気泳動で確認する。</p>


あ	アソシエート抗原	<p>HLA 抗原は、抗 HLA 抗体の特異性により分類され、HLA 抗原系として公認されてきたが、最初に分類された HLA 抗原系をさらに二分する抗 HLA 抗体が見つかる、HLA 抗原系がさらに細分化された。最初に分類された HLA 抗原系を「ブロード抗原」、細分化された HLA 抗原系を「スプリット抗原」という。また、細分化された HLA 抗原系の中には、特定のアレルのみに特異的に反応する抗 HLA 抗体が存在することによって分類されているものがあり、そのような HLA 抗原系は「アソシエート抗原」という。</p> <p>例えば、最初に分類された HLA-A9 は、後に A23 と A24 に分類され、さらに A24 の中の A*24:03 にのみ反応する抗体が見つかったことから A2403 が細分化されている。この例でいえば、A9 はブロード抗原、A23 および A24 はスプリット抗原、A2403 はアソシエート抗原である。</p>
	α ヘリックス (アルファヘリックス)	<p>(英) α-helix</p> <p>タンパク質を構成する二次構造の一つでらせん状の構造である。 ⇒βシートを参照</p>
	アレル	<p>(英) Allele (和) アレル (アリル, アリール)</p> <p>対立遺伝子 (個々の遺伝子の型) を意味し、ヒトは 2 本の相同染色体上の各ローカスにそれぞれ父、母に由来するアレルをもっている。英語の allele を "アリル" と記載することもあるが、日本組織適合性学会では、2017 年に呼び方を「アレル」に統一した。</p>
	遺伝子型	<p>(英) Genotype</p> <p>各遺伝子座において遺伝子情報から分類される型。</p>
	イントロン	<p>(英) intron</p> <p>核酸の塩基配列のうち、遺伝情報がコードされていない領域のこと。 転写後の過程において、スプライシングによりイントロンは除去され、エキソンだけが残った成熟 RNA となる。</p> <p>HLA アレルの命名では、第 4 区域はコード領域以外 (イントロン含む) の塩基配列の違いがあることを意味する。</p> <p>⇒エキソン、<u>区域 (命名法)</u> を参照</p>
	エキソン	<p>(英) exon (和) エキソン (エクソン)</p> <p>核酸の塩基配列のうち、遺伝情報がコードされている領域のこと。 成熟 mRNA に残る部分であり、その塩基配列を元にアミノ酸 (タンパク質) が合成される。</p> <p>例えば、HLA-A 遺伝子には 8 個のエキソンが存在するが、それらのうちエキソン 2、エキソン 3 は、HLA 分子がペプチドを結合する溝に対応する α 1ドメイン、α 2ドメインをコードするため、その多型は HLA 分子による抗原提示機能の多様性をもたらすことがある。 英語の exon を "エクソン" と記載することもあるが、日本組織適合性学会では、2017 年に呼び方を「エキソン」に統一した。</p> <p>⇒イントロンを参照</p>

エпитープ	<p>(英) Epitope (和) 抗原決定基</p> <p>抗体が認識する抗原の一部分のこと。抗体は、このエピトープを認識して結合する。1つの HLA 抗原には、通常、複数のエピトープが存在する。また、異なる分子間で同一のエピトープを持つ場合は、「共通エピトープ」と呼ぶ。<u>交差反応</u>は、この共通エピトープが存在することによる。</p> <p>⇒<u>交差反応</u>を参照</p>
か 拒絶反応	<p>(英) Rejection</p> <p>レシピエントの免疫担当細胞が、非自己である移植片（ドナーの細胞）に対して攻撃する免疫反応のこと。</p> <p>移植片上の同種抗原のうち、レシピエントがもたない抗原を非自己と認識することが原因であり、細胞性免疫と液性免疫（抗体）の大別すると2種類の免疫反応が起こる。拒絶反応のうち、抗体が関与するものを <u>ABMR</u> (Antibody Mediated Rejection: 抗体関連型拒絶反応) という。</p> <p>発症時期により、超急性拒絶反応（移植後 24～48 時間以内）、促進性拒絶反応（1 週間以内）、急性拒絶反応（100 日以内）、慢性拒絶反応（100 日以降）に大別される。超急性拒絶反応は移植前に感作（妊娠・移植・輸血など）を受けたことで、産生された抗体（既存抗体・前感作抗体）が主な原因であり、予後が悪い。移植前のクロスマッチや抗 HLA 抗体検査は、超急性拒絶反応を防ぐことを目的に実施されており、抗体除去（<u>血漿交換</u>）や抗体産生抑制が治療の中心となる。促進性拒絶反応も超急性拒絶反応と同様に抗体による移植片の傷害であるが、低力価の既存抗体や前感作 T 細胞・B 細胞が原因とされ、抗体除去（<u>血漿交換</u>）や抗体産生抑制、ステロイドパルス、ATG（抗ヒト胸腺細胞ウサギ免疫グロブリン製剤）が治療に用いられる。急性拒絶反応は移植を起点とした免疫反応であり、細胞性免疫が主体とされ、ステロイドパルス、ATG、免疫抑制剤での治療が有効である場合が多い。慢性拒絶反応では、液性免疫（抗体）が主な原因であり、治療は抗体除去（<u>血漿交換</u>）や抗体産生抑制を軸とし、ステロイドパルス、ATG、<u>免疫抑制剤</u>も使用される。</p> <p>⇒<u>ABMR</u>、<u>DSA</u>、<u>GVHD</u>を参照</p>
区域（命名法）	<p>HLA アレルの命名に関する世界共通ルールで、「：（コロンの）」を用いて区域を分けて表記することとなっている。※</p> <p>「：（コロンの）」で区切った領域は、第 1 区域から第 4 区域までに分けられる。</p> <p>末尾に「N」「L」「S」「C」「A」「Q」の接尾辞が付く場合がある。</p> <p>第 1 区域：アスタリスクのあとの数字は、多くの場合、血清学的抗原タイプに対応している</p> <p>第 2 区域：DNA 配列が決定された順序で割り当てられており、番号が違うことは、コード配列（エクソン）内に非同義置換があることを意味する。</p> <p>第 3 区域：番号が違うことは、コード配列内における同義置換があることを意味する。</p> <p>第 4 区域：番号が違うことは、コード領域以外であるイントロン、または 5' および 3' 非翻訳領域（untranslated region）における塩基置換があることを意味する。</p> <p>※以前はコロンの区切らずに表記していたが、アレルの増加に伴い支障をきたしたことにより、2010 年に命名法のルールが改正された。経緯については以下の URL を参照。 https://drive.google.com/file/d/1sqoW8iWkDUOpjtIzIKd93ZDsQNO6RQw/view</p> <p>⇒<u>接尾辞</u>を参照</p>
蛍光ビーズ法	<p>蛍光色素で色分けされたビーズを担体として使用する試薬を用いた検査の総称。</p> <p>抗体検査、HLA タイピング、交差適合試験のいずれにも用いられており、測定にはフローサイトメーターや <u>Luminex</u>® などが使用される。</p>

血漿交換	<p>(英) plasmapheresis</p> <p>血液中の有害物質等を取り除く方法。体外循環システムと血漿分離器を用いて体内の有害物質や病因物質を取り除く方法で、単純血漿交換 (PE: Plasma Exchange)、二重濾過血漿交換 (DFPP: Double Filtration Plasmapheresis)、血漿吸着 (Plasma Adsorption) などがある。臓器移植においては、ドナー特異的抗 HLA 抗体陽性レシピエントや ABO 血液型不適合移植レシピエントにおける抗 HLA 抗体や抗 A、抗 B 抗体の除去を目的として PE や DFPP が広く用いられている。</p> <p>PE では、体内から取り出した血液を膜型血漿分離器で血球と血漿に分離し、病因物質が含まれる血漿を全て廃棄し、血液製剤 (主に FFP) と等量置換して血球と共に体内に戻す。一方、DFPP では、PE と同様に膜型血漿分離器で血球と血漿を分離した後に、血漿をさらに孔径の小さな膜型血漿分離器を用いて高分子量成分と低分子量成分に分離する。病因物質が含まれる高分子量成分を廃棄し、血液製剤 (主にアルブミン製剤) で置換して血球と共に体内に戻す方法である。PE は、DFPP と比べ操作は容易であるが、FFP を使用するためアレルギー反応や感染症のリスクを伴う。また DFPP では、凝固因子が欠乏するため、手術直前や連日の実施には注意が必要である。</p>
血清型	<p>(英) Serotype (同) 抗原型</p> <p>抗血清により区別される細胞上の抗原の型</p>
血清対応型	<p>(同) HLA 型</p> <p>DNA タイピングにより得られた遺伝子型に対応する抗原の型</p>
抗原	<p>(英) Antigen</p> <p>生体に免疫応答を引き起こす物質のこと。</p> <p>HLA には多型があるため、自己と異なるタイプ (アレル) の HLA 抗原は、非自己抗原として免疫細胞に認識される。</p> <p>⇒エピトープを参照</p>
抗原型	<p>(英) Serotype (同) 血清型</p> <p>日本組織適合性学会では、抗血清により決定された HLA 抗原の型を、HLA 「抗原型」と呼ぶ。</p> <p>⇒HLA 型を参照</p>
交差反応	<p>(英) Cross reaction</p> <p>異なる抗原が同じエピトープを共有する場合、あるいは異なる抗原が類似するエピトープを共有する場合に、一方の抗原に対してできた抗体が、他方の抗原と反応すること。CREG (Cross-Reactivity Epitope Group) と表現されることもある。</p> <p>参考：CREG 表</p>
抗体	<p>(英) Antibody</p> <p>免疫グロブリンのこと。抗原のエピトープを認識し、免疫応答を引き起こす。</p> <p>IgG、IgA、IgM、IgD、IgE に分けられる。さらに、IgG には、IgG1、IgG2、IgG3、IgG4、IgA には、IgA1、IgA2 のサブクラスがあり、これらをアイソタイプと呼ぶ。</p> <p>HLA に関わる検査では IgG の検出がメインとなる。LCT では、検出に補体反応を利用しており、IgG と IgM のどちらの免疫グロブリンとも反応するため、これらを識別するには、レシピエント血清を DTT 処理することで IgM を不活化し、IgG による反応かどうかを判定する。</p>

さ	シーケンシング	DNA の塩基配列を決定すること。 ⇒PCR-SBT, NGS を参照
	スナッピング	検査の工程における洗浄操作のひとつで、手首のスナップを効かせて、上清を除去する操作をいう。 (類義語) フリッキング
	スプリット抗原	⇒アソシエート抗原を参照
	接尾辞	(英) Suffix 分子の発現状態を表すために末尾に付記された文字で「N」「L」「S」「C」「A」「Q」がある。 例えば、HLA-A*02:15N, HLA-A*24:02:01:02L, HLA-B*44:02:01:02S, HLA-A*32:11Q などがある。 「N」 Null : 発現していない 「L」 Low : 通常と比較して発現量が低い 「S」 Secreted : 可溶性の分子が存在する 「C」 Cytoplasm : 細胞表面でなく細胞質内に存在する 「A」 Aberrant : タンパクとしての発現性に疑問がある異常 「Q」 Questionable : タンパクとしての発現性に影響すると考えられる変異がある 2023 年 3 月現在, 'C' または 'A' を付けたアレルはない。(Nomenclature より)
た	多型	(英) Polymorphism 集団に 1% 以上の頻度で認められる変異 ⇒バリエントを参照
	多様性	(英) Variation いろいろな種類があること
	同義置換	(英) Synonymous substitution 塩基配列が異なっても同じアミノ酸になること。アミノ酸置換を伴わない変異。 (対義語) 非同義置換
	ドナー	(英) Donor (和) 供与体。 臓器移植では臓器提供者、輸血では供血者のこと。
	ドメイン	(英) Domain 二次構造の集合体において、特定の機能や構造を持った領域 例えば、HLA-class I 分子の α 鎖 (H 鎖) は、 α ヘリックス構造と β シート構造の α 1 ドメイン、 α 2 ドメイン、 β シート構造が主となる α 3 ドメインで構成されている。
な	ヌクレアーゼ	(英) Nuclease 核酸分解酵素の総称で、デオキシリボヌクレアーゼ (DNase)、リボヌクレアーゼ (RNase) などがある。
は	バーチャルクロスマッチ	Luminex 法において、Luminex [®] ビーズ上の HLA 抗原をドナーリンパ球と見立ててレシビエントが保有する抗 HLA 抗体の結果から、クロスマッチの結果をおおよそ予測できること。 例えば、レシビエントの抗 HLA 抗体の結果が陰性 (ドナーに見立てた Luminex [®] ビーズ上の HLA 抗原に反応しない) であれば、クロスマッチは適合と判定される。一方、陽性 (ドナーに見立てた Luminex [®] ビーズ上の HLA 抗原に反応した) であれば、抗体特異性を同定する検査を実施し、DSA があればクロスマッチ不適合、DSA がなければクロスマッチ適合と判定する。

ハプロタイプ	<p>(英) Haplotype</p> <p>同一染色体上に存在するアレルの組合せのこと。 例: A*24:02-C*12:02-B*52:01-DRB1*15:02</p> <p>その染色体において、減数分裂の際に相同染色体間の組み換えが起こらなければ、同じ組合せのまま親から子へ遺伝する。</p> <p>⇒連鎖不平衡を参照 【参考文献】日本人の4桁レベル(第2区域まで)のHLAハプロタイプ分布 https://www.jstage.jst.go.jp/article/mhc/8/1/8_1/_article/-char/ja</p>
バリエーション	<p>(英) Variant (和) 遺伝的変異種</p> <p>集団中に1%未満の頻度で存在する変異のこと。HLA遺伝子上の多型と呼ばれているものの中には、頻度が1%未満のものも多く含まれており、実際にはバリエーションと呼ぶことが正しいが、HLAの場合は、これまで慣例的に変異を「多型」と呼んで来た。</p> <p>⇒多型を参照</p>
バリエーション	<p>(英) Variation (和) 多様性</p> <p>⇒多様性を参照</p>
非同義置換	<p>(英) Non-Synonymous substitution</p> <p>塩基配列の違いによりアミノ酸が変異すること。アミノ酸置換を伴う変異。</p> <p>(対義語) 同義置換</p>
表現型	<p>(英) Phenotype</p> <p>遺伝子型に対応する形質的に確認できる型</p>
プライマー	<p>(英) primer</p> <p>DNAポリメラーゼによるDNA合成においては、合成の起点となる部分に相補的に結合する短いDNA断片のこと。</p> <p>⇒Oligonucleotide, PCR, PCR-SSPを参照</p>
フリッキング	<p>検査の工程における洗浄操作のひとつで、プレートを素早く逆さにし、そのまま垂直下方に振って止めることで上清を排出する手法をいう。</p> <p>(類義語) スナッピング</p>
ブロード抗原	⇒アソシエート抗原を参照
プローブ	<p>(英) probe, oligonucleotide probe</p> <p>目的の塩基配列に対して相補的な配列をもつ一本鎖のDNA(またはRNA)断片のこと。目的の塩基配列と二本鎖を形成することを利用して、目的の塩基配列の検出に用いられる。</p> <p>⇒Oligonucleotide, PCR-SSO(PCR-SSOP)を参照</p>

βシート（ベータシート）	<p>(英) β - sheet</p> <p>タンパク質を構成する二次構造の一つで、シート状の構造である。 ⇒ αヘリックスを参照</p>
β 2 ミクログロブリン	<p>(英) β 2-microglobulin</p> <p>第 15 番染色体上に遺伝子領域が存在し、遺伝的多型性がない。 HLA クラス I 分子は α 鎖 (H 鎖) と β 2 ミクログロブリンが非共有結合により会合したものである。 α 鎖 (H 鎖) が細胞膜を貫通しているが、β 2 ミクログロブリンは膜を貫通していない。</p>
変異	<p>(英) Mutation (和) 突然変異</p> <p>個体が保有する遺伝的変異の総称。<u>多型</u>や<u>バリエーション</u>を含む。</p>
ポール・テラサキ	<p>Paul Ichiro Terasaki (1929 年 9 月 10 日 - 2016 年 1 月 25 日) 組織適合性検査の手法 (microcytotoxicity test) を開発し、臓器移植関連検査として定着させた研究者。日系二世であり、世界的な貢献はもとより、日本においても組織適合性に関して基礎・臨床両面で多大な貢献があった。 1964 年：血清学的 HLA タイピングに用いるテラサキトレーの開発 1984 年：カリフォルニア州に One Lambda を創設</p> <div style="text-align: right;">  <p>テラサキトレー 約 8 × 5.5cm</p> </div> <p>⇒ microcytotoxicity test を参照 【参考】日本組織適合性学会誌 MHC 第 23 巻 2 号 (P123~130) 追悼記事 http://jshi.umin.ac.jp/journals/file/MHC23-2_all.pdf</p>
ま 免疫抑制剤	<p>(英) immunosuppressant, immunosuppressive drug</p> <p>移植後の拒絶反応の抑制や GVHD の抑制、自己免疫性疾患の治療に用いられ、ステロイド、代謝拮抗薬、カルシニューリン阻害薬、mTOR 阻害薬、抗体医薬品に大別される。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ステロイド 炎症に関わる遺伝子の転写を阻害することで、抗炎症作用をもち、さらにリンパ球の増殖や機能も抑制する。代表的なものに、プレドニゾロン、メチルプレドニゾロンなどがある。 ・代謝拮抗薬 DNA 合成におけるプリン代謝 (<i>de novo</i> 系) を阻害することで、他の細胞と比較して DNA 合成の大部分で <i>de novo</i> 系を利用するリンパ球の増殖を選択的に抑制する。代表的なものに、ミゾリピン、ミコフェノール酸モフェチルなどがある。 ・カルシニューリン阻害薬 T 細胞においてインターロイキン 2 やインターフェロン γ などの発現に関わる因子を活性化する酵素の一つであるカルシニューリンを阻害し、T 細胞の増殖や機能を抑制する。代表的なものに、シクロスポリン、タクロリムスがある。 ・mTOR 阻害薬 (mTOR: 哺乳類ラパマイシン標的蛋白) 細胞の分裂や増殖に作用する mTOR を阻害し、細胞増殖を抑制する。代表的なものに、エベロリムスなどがある。 ・抗体医薬品 抗体を用いて標的とする細胞をと反応する抗体を用いて除去することで、その細胞が関わる免疫反応を抑制する。具体的には、T リンパ球を標的とした抗 CD25 抗体 (バシリキシマブ) や、抗ヒト胸腺細胞ウサギ免疫グロブリン、B リンパ球を標的とした抗 CD20 抗体 (リツキシマブ) などがある。 <p>免疫抑制剤の中には、体内濃度の個人差が大きいものや有効血中濃度域が狭いものがあり、それらは薬物血中濃度モニタリング (TDM: Therapeutic drug monitoring) による投与量の調整が実施される。</p>

ら	リガンド	<p>(英) Ligand</p> <p>レセプター (受容体) に特異的に結合する物質のこと。 リガンドは物質単体の場合や、細胞表面に発現している分子の場合もある。</p> <p>⇒レセプターを参照</p>
	レシピエント	<p>(英) Recipient (和) 受容者</p> <p>臓器移植では臓器提供を受ける人、輸血では受血者のこと。</p>
	レセプター	<p>(英) Receptor (和) 受容体</p> <p>細胞の情報伝達において、シグナル (信号) を受けとる分子のこと。 1つのレセプター (受容体) において、受けとることができるシグナルは決まっており、このときレセプターと特異的に結合する物質をリガンドと呼ぶ。 レセプターは細胞表面受容体と細胞内受容体に分けられ、多くは細胞表面受容体で、細胞外のシグナルを細胞内へ伝達する。また、レセプターには活性型と抑制型があり、活性型は活性化シグナルを、抑制型は抑制シグナルを伝達する。</p> <p>⇒リガンドを参照</p>
	連鎖不平衡 (れんさふへいこう)	<p>(英) Linkage disequilibrium : LD</p> <p>ある集団内での複数のローカスにおけるアレルの組み合わせが、各ローカスのアレル頻度の積と一致せずに、特定の組合せ (ハプロタイプ) が多いまたは少ないという偏った状態にあること。 例えば、日本人集団において <i>HLA-B*54:01</i> 保有者の <i>HLA-C</i> は、アレル頻度から想定されるより遥かに多く <i>HLA-C*01:02</i> に偏っている。 具体的には、<i>C*01:02</i> の遺伝子頻度は約 17.3% であるため、連鎖不平衡が無い場合にはいずれの <i>HLA-B</i> アレルに対しても約 17.3% の割合で組み合わせられることになるが、<i>B*54:01</i> の場合は <i>C*01:02</i> との組合せが 90% 以上を占め、強い正の連鎖不平衡の関係にある。一方、<i>C*03:03</i> の遺伝子頻度は約 13.8% であるが、<i>B*54:01</i> と <i>C*03:03</i> との組合せは 1% 以下であり、負の連鎖不平衡の関係にある。 これは、<i>HLA</i> のローカスが狭い領域に存在し、組換えが起きにくいいため、過去に生じた変異 (<i>HLA-C*01:02</i> となった変異) を組合せとして保持して遺伝していることによる。 この連鎖の偏りは、連鎖不平衡係数 (D' や r^2) で示される。ハプロタイプを保存する選択圧がない場合には、十分な時間が立てば、連鎖平衡に至る。 連鎖不平衡が強い場合には、アレルの組合せパターンからハプロタイプを推測できるが、組換えが生じている場合があることに留意すること。</p> <p>【参考文献】 <i>HLA</i> の基礎知識 2 https://www.jstage.jst.go.jp/article/mhc/23/3/23_185/_article/-char/ja</p> <p>【参考】 造血幹細胞移植情報サービス 統計資料 https://www.bs.jrc.or.jp/bmdc/donorregistrant/m2_03_00_statistics.html</p> <p>【参考文献】 日本人の 4 桁レベルの <i>HLA</i> ハプロタイプ分布 https://www.jstage.jst.go.jp/article/mhc/8/1/8_1/_article/-char/ja</p>
	ローカス	<p>(英) Locus, 複数形は Loci (和) 座位</p> <p>相同染色体上の遺伝子の位置のこと。遺伝子命名の国際基準では遺伝子名およびアレル名を表記する場合はイタリックとする。 <u>HLA</u> では、例えば <i>HLA-A</i> 分子をコードする遺伝子座を「<i>HLA-A</i>」と表記する。 ただし、日本組織適合性学会では、慣例に従い、普通体 (立体) を用いた表記法を用いている。</p>

Glossary Introductory Edition (Version1.4)

Tomomi Takayama¹⁾, Hitomi Kanamoto²⁾, Yukari Kuroda³⁾, Akinori Kimura⁴⁾

¹⁾ Osaka General Medical Center

²⁾ Japanese Red Cross Fukuoka Hospital

³⁾ Japanese Red Cross Kyusyu Block Blood Center

⁴⁾ Tokyo Medical and Dental University

Since 2019, Terminology Subcommittee, Committee for Education of Beginners, the Japanese Society for Histocompatibility and Immunogenetics (JSHI) has compiled a glossary (introductory edition) in parallel with holding lectures for beginners. The glossary (introductory edition) is a collection of terms (including abbreviations) that beginners who are engaged in HLA typing may have questions when they work or may review their knowledge. The Terminology Subcommittee offers the glossary for beginners who may be confused by unfamiliar technical terms in daily works or who would like to confirm the meaning of a term. Until now, it has been updated once a year in conjunction with the workshops for beginners. Number of terms was 24 in the first edition in 2019 becomes 78 terms in the latest edition (2023). The latest version (Ver.1.4) is shown below.

第 22 回日本組織適合性学会近畿地方会抄録集

会 期：2023 年 7 月 1 日（土）
会 場：大阪府赤十字血液センター 7 階会議室
開 催 方 法：ハイブリッド（現地開催と Zoom によるオンライン配信）
当番世話人：高 陽淑

日本赤十字社近畿ブロック血液センター
〒 567-0085 茨木市彩都あさぎ 7-5-17
TEL：072-643-2164 / FAX：072-643-1754

事 務 局：日本赤十字社近畿ブロック血液センター
代表世話人 木村 貴文
事務局担当 高 陽淑
〒 567-0085 茨木市彩都あさぎ 7-5-17
TEL：072-643-1753 / FAX：072-643-1754

共 催：財団法人 大阪腎臓バンク

【参加費】

1. 正会員：2,000 円
2. 学 生：1,000 円
3. 世話人：3,000 円

プログラム

HLA 基礎講習会（事前登録者対象）	9 時 00 分～10 時 20 分
司会 日本組織適合性学会近畿地方会基礎講習会担当チーム	
1) KIR と KIR アレル：臨床応用への課題 講師：森田真梨（京都大学大学院医学研究科 血液・腫瘍内科）	
2) 臨床医からみた HLA エピトープ多型の課題に関する豆知識 講師：平田真章（京都大学医学部附属病院 肝胆膵移植外科）	
開会の挨拶	10 時 25 分～10 時 30 分
オープニングセミナー	10 時 35 分～11 時 15 分
座長 進藤 岳郎（京都大学医学部附属病院 血液内科）	
造血器腫瘍におけるマルチパラメトリックフローサイトメトリーの威力 ～診断から MRD 解析まで～ 丸岡 隼人（神戸市立医療センター中央市民病院 臨床検査技術部）	
ランチョンセミナー	11 時 20 分～12 時 20 分
座長 石井 博之（日本赤十字社近畿ブロック血液センター 検査一課）	
1) 30 年間変わらない骨髄バンクドナー登録活動の実態 浅野 祐子（NPO 法人関西骨髄バンク推進協会事務局）	
2) 骨髄バンクドナー登録者の HLA 型検査 ～検体受入から結果報告～ 井上 広子（日本赤十字社近畿ブロック血液センター 検査三課）	
近畿地方会世話人会	12 時 00 分～12 時 30 分
総会	12 時 35 分～12 時 55 分
特別講演 1	13 時 00 分～13 時 45 分
座長 谷 慶彦（日本赤十字社血液事業本部 中央血液研究所）	
ワクチン、抗体、モダリティ ～バイオロジクスの現状と未来～ 安居 輝人（国立研究開発法人医療基盤・健康・栄養研究所 ヘルス・メディカル微生物研究センター感染症制御プロジェクト）	
テクニカルセミナー	13 時 50 分～14 時 30 分
座長 黒田 ゆかり（日本赤十字社九州ブロック血液センター 検査一課）	
HLA タイピングのコツとデータ可視化のススメ 宮城 徹（日本赤十字社関東甲信越ブロック血液センター 検査開発課）	

ワークショップ

14 時 35 分～ 16 時 05 分

テーマ：臨床における HLA 関連検査の有用性

座長 玉木 茂久（伊勢赤十字病院）

高 陽淑（日本赤十字社近畿ブロック血液センター 検査三課）

- 1) 臨床における HLA 関連検査の有用性 臓器移植関連病院の立場から
高山 智美（急性期・総合医療センター移植支援センター）
- 2) 臨床における HLA 検査の有用性－造血幹細胞移植関連病院の立場から－
濱野 京子（京都大学医学部附属病院 検査部 輸血部門）
- 3) 血液センターにおける HLA 関連検査
黒石 歩（日本赤十字社近畿ブロック血液センター 検査三課）
- 4) 造血幹細胞移植医から見た臨床における HLA 関連検査の有用性と問題点
諫田 淳也（京都大学医学部附属病院 血液内科）
- 5) 臨床における HLA 関連検査の有用性－腎移植医の立場から－
葛原 宏一（大阪急性期・総合医療センター 泌尿器科）

特別講演 2

16 時 10 分～ 17 時 00 分

座長 井手 健太郎（広島大学大学院 医系科学研究科 消化器・移植外科学）

エピトープ解析を腎移植にどのように利用するか

奥見 雅由（京都府立医科大学大学院医学研究科・泌尿器外科学）

閉会の挨拶

17 時 05 分～ 17 時 10 分

オープニングセミナー

**造血器腫瘍におけるマルチパラメトリックフローサイトメトリーの威力
～診断から MRD 解析まで～**

丸岡隼人

神戸市立医療センター中央市民病院 臨床検査技術部

マルチパラメトリックフローサイトメトリー (multi-parametric flow cytometry, MFCM) は、1 本の測定用チューブ内で複数の蛍光標識抗体を用いることにより、1 個の細胞における複数の抗原発現パターンを明瞭化することができる。MFCM には 2 つのメリットがあり、1 つめは測定用チューブの本数を軽減することにより、生検組織など細胞数の少ない検体への対応できることである。2 つめはごく僅かに存在する腫瘍細胞を高感度に検出可能になることである。

診断時に用いる抗体パネルに要求される事項は、細胞起源や分化レベルのみならず、腫瘍性の根拠や遺伝子異常の推測を可能とする異常抗原発現を評価できることである。熟慮して作成された抗体パネルを使用することにより、確定診断や予後予測に有力な情報を提供できる。

測定可能残存病変 (measurable residual disease, MRD) とは、検出感度の異なる種々の解析方法により検出される少数の残存腫瘍細胞の残存状態と定義される。MRD を検出するメリットは、治療効果の正確な判定、寛解導入療法後の最適な治療法の選択、再発の早期発見など多岐に渡る。近年の機器および技術的進

歩により検出感度は飛躍的に向上し、100 万個に 1 個程度のごく僅かな腫瘍細胞を検出できる次世代フロー (next generation flow, NGF) なども登場している。新規治療薬の登場により、治療成績が大きく向上しており、MRD 解析の重要性は益々高まっている。

MRD 解析の検出感度を高めるポイントは以下の 4 つである。①末梢血混入の影響を最小限にするため、1 回目に吸引した骨髓血サンプルを用いる。②診断時のサンプルなど腫瘍細胞比率の高いサンプルにおいて、腫瘍細胞に特徴的なフェノタイプを事前把握しておく。③腫瘍細胞のフェノタイプに基づき、各症例に最適な抗体パネルを用意する。④数十万～数百万個の細胞を測定・解析する。その他、正常組織における各細胞の抗原発現パターンに関する知識、機器設定や正確なゲーティング操作などの技術も要求される。

現状では、各施設が独自のプロトコルを用いた解析を実施しているが、MFCM の導入により、検査の精度が大きく向上する可能性がある。本セミナーでは、当院で実施している解析法 (KobeFlow) のコンセプトや解析上のポイントについて具体例を交えて紹介する。

ランチョンセミナー

30 年間変わらない骨髄バンクドナー登録活動の実態

浅野祐子

NPO 法人関西骨髄バンク推進協会

○背景

骨髄バンク説明員として活動は 11 年目となり、全国の仲間の説明員とも情報を交換しているが、一様に疑心と不満を抱いている。移植医療で一番大切なドナー啓発、登録を増やす活動はボランティアに委ねられている。骨髄バンク設立 30 数年間、丸投げ状態がずっと変わらない。2023 年 4 月末時点で骨髄バンクドナー登録数は 54 万人を超え、造血幹細胞の採取件数は 25,802 件となるが、この実績は何より患者関係者、提供関係者などがその必要性を感じ日々草の根運動の賜物である。活動を当初から続けている方たちは高齢化し、特に地方ではボランティア団体も消滅しているが日本骨髄バンクはこの件について何の手立てもしていない。

○目的

この先も本当に骨髄バンクドナーを増やす必要があるならば、ボランティア団体の運営、ドナー登録活動における様々な困難と苦勞を多くの方に知っていただき、各ボランティア団体への資金援助、マンパワーの充足のための施策の適切な実施を提案したい。

○方法

1. 骨髄バンク創立前にマスコミや医師、世間を動かした患者家族の苦悩とわが子を救いたいと思う気持ちを携わった人々から聞きとり、当時の資料、新聞、会報等を検証した。

2. NPO 法人関西骨髄バンク推進協会の歴史も振り返り、現在日本で一番多くドナー登録会を運営し、登録者数を増やしている現状をデータ化した。

3. 近畿地区の他の団体が実施するドナー登録会にも参加し、どのように計画・運営し、様々な問題を抱えているのか聞き取りをした。

○結果と考察

1. 骨髄バンク創立時にはまず多くの人に骨髄バンクの必要性を知ってもらおうとシンポジウム、勉強会など関係者の熱い想いがあったが、今は活動を休止、消滅している団体も多いことがわかった。

2. 移植を受ける、受けた患者支援に重きを置いている団体もある。各地の熱意も方向性も全く違う。

3. 人口が少ない地域で同じ場所で頻回に登録会を実施して、月間の新規登録者数は 0～3 人ほどなのに、日本骨髄バンクは何の指導も提言もせず放置しているケースもあった。

4. 直近の 28 カ月のドナー登録者の純増数がマイナスとなっている道府県は平均 23.3 つまりおよそ半分の自治体で毎月ドナー登録者が減少しているという危機的状況である。

5. ドナー登録者数 30 万人を達成した 2008 年の骨髄採取件数が 1,105 件、そしてドナー登録が 54 万人となった 2022 年の造血幹細胞採取件数は 1,069 件とドナープールの拡大が移植に寄与していない実態に何ら具体的な施策が見えない。

6. 活動資金集めも自助努力、説明員養成も自前でしている。登録数の多い、実績のある団体にはきちんと委託金を支払うべきである。

7. 東京では、日本骨髄バンクの職員が登録会場で説明員として活動している。

9. 認定 NPO 法人全国骨髄バンク推進連絡協議会は患者支援が主な活動で、ドナー登録活動にはあまり関与しておらず、所属している各地ボランティア団体の抱えている問題を改善、支援しているわけではない。

8. 献血ルームに日本骨髄バンクが雇用した説明員を置いている地域での対象年齢の人口 10 万人当たりの月間の新規登録者数は、全国の平均 (4.98 人) に対して東京 (5.73 人) 神奈川 (5.07 人) 愛知 (2.32 人) となっている。大阪：9.27 人、奈良：8.03 人、滋賀 9.69 人、京都：6.54 人等比べると差は顕著でありそれに対する日本骨髄バンクの関与を考えると非常に不公平感を感じる。

○終わりに

臍帯血移植数が骨髄移植数を超えた今、これからも骨髄バンクはドナー登録を増やす必要はあるのか。医療者の「骨髄バンクはまだ必要」という言葉を聞くが、いつ

ももやもやした気持ちを抱えている。各地の説明員が 30 年ずっと言い続けているのは「なぜ骨髄バンク事業は日赤の事業にならないのか？」

私たちは明確な目標、理念のもとで活動を続けたい。ボランティアを置き去りにした今の状況でいつまでも頑張れない。

骨髄バンクドナー登録者の HLA 型検査～検体受入から結果報告～

井上広子

日本赤十字社近畿ブロック血液センター

日本赤十字社では、1992 年 1 月より当時の厚生省から骨髄バンク事業の協力依頼を受け、骨髄バンクドナーの登録業務、検査用血液の採取および HLA 型検査を行っている。開始当初の HLA 型検査は、クラス I (HLA-A,B), クラス II (HLA-DRB1) について血清学的検査により実施していたが、2005 年 3 月より、蛍光ビーズを用いた PCR-rSSO 法 (以下 Luminex 法) での DNA タイピングに変更となった。その後、2009 年 8 月からは、クラス I (HLA-C) も追加されている。

一方、HLA 型検査施設は、当初、全国 68 箇所の血液センターであったが、Luminex 法の導入以降は、東日本で採取された検体は関東甲信越ブロック血液センター、西日本で採取された検体は近畿ブロック血液センターと 2 箇所に集約された。

本講演では、現在、当施設 (近畿ブロック血液センター) で実施している骨髄バンク登録ドナーを対象とした HLA 型検査の検体受入から結果報告までのフローや検査システム、検査機器等について、紹介する。

特別講演 1

ワクチン、抗体、モダリティ ～バイオロジクスの現状と未来～

安居輝人

国立研究開発法人医薬基盤・健康・栄養研究所

ヘルス・メディカル微生物研究センター 感染症制御プロジェクト

プロジェクトリーダー

新興再興感染症といった急性感染症，ならびに慢性感染症の予防・治療には，ワクチン，抗体医薬品，バイオマーカー診断薬等の生物医薬品（バイオロジクス）が用いられる。近年，ワクチンは，mRNA 製剤適用による新規モダリティ開拓により，研究開発期間の大幅な短縮が可能となった。一方，治療抗体医薬品は，免疫毒性の観点から従来の動物由来からヒト由来リソースを基盤とする開発が主流となっている。いずれのバイオロジクス開発においても，開発・上市期間までの時間差はあるが，遺伝子・タンパク配列のみならず，適用されるべき臨床

データ，免疫原性に起因する有害事象データ等，医薬品市販後調査データを用いた多変数解析の必要性が生じている。今回は，感染症治療戦略構築を目指してバイオロジクスシーズ探索，最適化がどのように行われるのかを，抗体，ワクチン，およびバイオマーカー開発を例に紹介する。特に，プロテオミクスやゲノミクスを統合した「プロテオゲノミクス」で得られた包括的情報が，統計学的処理，および Machine Learning を経て「シーズ情報」に変換される過程，さらに将来的なバイオロジクス開発の可能性も合わせて議論する。

テクニカルセミナー

HLA タイピングのコツとデータ可視化のススメ

宮城 徹

日本赤十字社関東甲信越ブロック血液センター検査部

本邦における HLA 遺伝子タイピング法は PCR-rSSO 法が主流である。本法は市販キットが利用でき、操作が簡便で多数検体の処理にも適している。

当センターで使用している市販キットの場合、HLA-A, B, C, DRB1 各遺伝子座でそれぞれ 76, 93, 49, 68 個の DNA プローブを用い、それら反応性の組み合わせにより遺伝子型（日本人みなしアレル）を決定している。測定結果（蛍光値）は数値化されて自動的に判定されるものの、誤判定を防ぐためには目視により確認して判断する必要がある。しかし、検査工程が自動化されていないため操作者間のばらつきがあることや、複雑な挙動を示す DNA

プローブ（特定のアレルが他アレルと比べて著しく高値あるいは低値となる、アレルの組み合わせに依存して値が大きく異なるなど）があることから、正常値と異常値の区別は初心者にとっては難しく、判定に時間を要する。経験を積んで各プローブの特性を記憶すると短時間で判断できるようになるが、一方で、慣れや思い込みによる誤判定のリスクがある。

本セミナーでは、PCR-rSSO 法の操作および判定における注意点や客観的な判断材料とするための過去データ活用について、当センターでの事例を交えて紹介する。

ワークショップ「臨床における HLA 関連検査の有用性」

1) 臨床における HLA 関連検査の有用性 臓器移植関連病院の立場から

○高山智美¹⁾, 蔦原宏一²⁾, 川村正隆²⁾, 山田直美¹⁾, 三好由真¹⁾, 日暮昂大¹⁾,
野田智恵子¹⁾, 高尾徹也²⁾

大阪急性期・総合医療センター移植支援検査センター¹⁾

大阪急性期・総合医療センター泌尿器科²⁾

臓器移植において HLA 関連検査は移植予後の免疫学的評価を行う重要な役割を担っている。特にドナー特異的 HLA 抗体 (DSA; Donor Specific HLA antibody) は移植直後の超急性拒絶反応や移植後の慢性抗体関連型拒絶反応の主な原因であり、HLA 関連検査では DSA を確実に検出することが求められている。

当検査室では、HLA 関連検査として HLA タイピング、クロスマッチ、抗 HLA 抗体スクリーニング、抗 HLA 抗体同定検査を実施している。HLA タイピングでは PCR-SSO (Luminex) 法と PCR-SSP 法を併用し、クロスマッチは LCT (Lymphocyte Cytotoxicity Test), FCXM (Flowcytometry Crossmatch) の 2 法を行っている。また、抗 HLA 抗体スクリーニング、抗 HLA 抗体同定検査はどちらも精製 HLA 抗原をコーティングしたマイクロビーズを用いる solid phase assay を実施している。

抗 HLA 抗体同定検査では DSA の判定が重要となるが、判定には苦慮することも多い。1 つはタイピング結果の問題である。臓器移植では移植後長期間のフォロー

が続くが、DSA の判定に用いるタイピング結果は移植当時のものである。現在のタイピングの知識だけではなく過去の命名法や血清学によるタイピングの知識も持った上での考察が必要となる。また、タイピングを実施しているローカス以外の特異性をもつ抗 HLA 抗体がある場合は DSA かどうかの判定をすることが難しい。次に非特異反応や自然抗体の影響などにより、抗体の特異性の判断が困難な場合である。血清前処理方法の追加やエピトープ解析を行いながら判定を進めている現状がある。

結果の報告では DSA の判定に苦慮したり、クロスマッチと抗体検査の結果に乖離を認めたなど、臨床側への情報提供が必要と判断した場合には、報告書へのコメント追加や主治医への口頭での説明といった詳細な情報を伝える工夫を行っている。

HLA 関連検査は日々進歩し続けている。今後も臨床へ有意義な結果を返せるように検査室として最良の検査方法と運用を考えていきたい。

2) 臨床における HLA 関連検査の有用性 —造血幹細胞移植関連病院の立場から—

○濱野京子¹⁾, 菱田理恵¹⁾, 岩本美紀¹⁾, 加藤陽乃¹⁾, 丹羽紀実¹⁾, 西山有紀子¹⁾
城 友泰²⁾, 新井康之²⁾, 長尾美紀¹⁾

京都大学医学部附属病院 検査部¹⁾, 京都大学 血液・腫瘍内科²⁾

抗 HLA 抗体は、輸血、妊娠、臓器移植や造血幹細胞移植などによる非自己の HLA 抗原刺激により産生される。近年では免疫抑制剤の進歩により、造血幹細胞移植の分野において HLA 適合血縁・非血縁ドナーが見いだせない場合や早期の移植が必要である場合などに HLA 不適合ドナーを選択する機会が増え、HLA ミスマッチ移植が多数実施されるようになってきている。レシピエントが保有するドナー特異的 HLA 抗体 (DSA) は移植において生着に影響を与えることが報告されているため、DSA を保有しているか事前のスクリーニング検査が必要である。

また血小板輸血は、造血器疾患患者等で血小板減少や出血予防のために行なわれるが、抗 HLA 抗体が原因で血小板輸血不応状態 (PTR) の患者も存在する。PTR の改善には、患者が保有している抗 HLA 抗体を検出し、対応抗原陰性の HLA 適合血小板の輸血を行なうことが有効である。

当院では Luminex 法を用いて HLA タイピング検査および抗 HLA 抗体検査を実施しており、2022 年度の

HLA タイピング検査数は 370 件で、うち造血幹細胞移植に関連する検査数は 54 件であった。また、抗 HLA 抗体検査においては、365 件のうち 63 件であった。造血幹細胞移植前に抗 HLA 抗体検査をしておくことで、抗 HLA 抗体陽性であった場合、移植予定の患者に対して非血縁ドナーの選択、臍帯血の選択に早期対応ができ、また抗 HLA 抗体のクラス I が陽性であった場合、血液センターへの HLA 適合血小板供給の依頼を移植前に計ることができ、血小板数値の維持を期待できる。

ドナーコーディネート開始から移植が施行できるまで約 4-5 か月の期間を要し、造血幹細胞移植患者は輸血を必要とする機会が多いため、抗 HLA 抗体を産生するリスクが増加する。ミスマッチ移植が増えていることや輸血の機会が多く抗 HLA 抗体を産生しやすい造血幹細胞移植患者において、事前にレシピエントが保有する抗 HLA 抗体を調べることにより、ドナー選択の適性度を高め、HLA 適合血小板の供給の早期対応ができ、移植成績の向上をもたらすと考えられる。

3) 血液センターにおける HLA 関連検査

黒石 歩

日本赤十字社近畿ブロック血液センター

全国 6 か所あるさい帯血バンクのうち、4 か所は日本赤十字社の各ブロック血液センター内に設置されており、さい帯血移植にかかる HLA 関連検査はこの 4 か所と東海北陸ブロック血液センターで実施している。このうち、移植予定患者の HLA 抗体検査については LABScreen Mixed によりスクリーニングを実施したのち、陽性と判定された検体については LABScreen Single Antigen (どちらも One Lambda 社) により特異性の確認試験を実施し、報告書に加え特異性のレポートを医療機関へ報告している。これまでは確認試験において移植予定のさい帯血に対する特異性が検出された場合、該当アレルに下線を引いたうえで DSA と記載し、報告書にも“DSA が含まれます”と記載していた。しかしながら一昨年度の本地方会において DSA 表記に関する問題が提起されたことから、2023 年 1 月より報告書およびレポートの DSA 表記をとりやめ、添付レポートに含まれるさい帯血の HLA アレル全てにアンダーライ

ンを追記する形に変更している。本ワークショップではあらためて抗体検査のカットオフについて述べるとともに、検査精度維持のために血液センターで実施している精度管理についても紹介する。一方、HLA-DP, DQ ローカスに対する抗体のさい帯血移植における臨床的意義については不明であったが、近年、その重要性が報告されはじめている (Jo et al. Cytotherapy 2023)。近畿さい帯血バンクでは特異性にこれらのローカスに対する抗体が含まれる場合、医療機関の希望に応じて ICFA 法 (WAKFlow ICFA I&II, 湧永製薬株式会社) によるさい帯血 (解凍試験残余) と患者血漿を用いた交差試験も独自に実施しており、また、関東甲信越ブロックにおいては DP・DQ のタイピングを追加で実施している。今後はこれら独自の検査項目についても、関連施設で統一する方向で検討し、より有益なデータを提供できるように努めていきたい。

4) 造血幹細胞移植医から見た臨床における HLA 関連検査の有用性と問題点

諫田淳也

京都大学医学部附属病院 血液内科

HLA に関連する検査結果を正確に理解するには専門的な知識が必要であり、血液内科医・造血幹細胞移植医としてその知識を学ぶことは非常に重要である。検査結果のレポートには、詳細な結果・生データがありのまま記載され、結果の解釈が記載されていないことが多い。そのため、知識が不十分である場合、特殊な例に対応できず、間違ったドナーや GVHD 予防法を選択するインシデントも発生し得る。

ドナー特異的 HLA 抗体の存在は移植片の生着不全のリスクとなることが知られている。しかし生着不全のリスクとなる HLA 抗体の MFI のカットオフは、各移植ソースにおいて異なる。例えば臍帯血移植においては 1000 が一般的であるが、末梢血幹細胞や骨髄においては 5000 が一つのカットオフである。患者が多数の HLA 抗体を有するが、臍帯血しかドナー候補がない場合、

HLA 抗体のリストと臍帯血候補の HLA, CD34, CFU-GM 等を眺めながら、適切な臍帯血を選択することは慣れないと難しい。特殊な例においては、「造血幹細胞移植に関する主治医相談窓口」(https://www.jmdp.or.jp/medical/familydoctor/hla_adviser.html#gsc.tab=0) を利用するのも有用かもしれない。

また、臨床的意義に関しては、測定系により解釈が異なる可能性や、確立していない場合、そして時代とともに変化する場合もあり、最新の論文や、検査部門との議論を通じて判断することが望ましい。

そして、血液内科医・造血幹細胞移植医が結果を“正しく”理解できる＝臨床に生かすことが可能な形で検査結果が記載されるという、検査部門からのアプローチも重要と考えられる。

5) 臨床における HLA 関連検査の有用性 - 腎移植医の立場から -

葛原 宏一¹⁾, 高山智美²⁾, 三好由真²⁾, 川村正隆¹⁾, 高尾徹也¹⁾

大阪急性期・総合医療センター 泌尿器科¹⁾

大阪急性期・総合医療センター HLA 検査室²⁾

免疫抑制療法が確立した現在においても、ドナー特異的 HLA 抗体 (donor specific HLA antibody: DSA) の有無は移植腎の生着に関わる重要な因子である。術前の preformed DSA に対しては脱感作感作療法の計画を行い、術後に de novo DSA が検出された場合は慢性抗体関連型拒絶反応によって移植腎廃絶へと至らないように免疫抑制療法の調整を行う。

これらの治療計画を立てる上で、腎移植にとって HLA 関連検査は非常に重要な検査である。また近年、術後の抗 HLA 抗体検査や術前の抗ドナー抗体陽性腎移植症例への IVIG 脱感作療法が保険適用され、HLA 関連検査の必要性は保険診療上も認められつつある。

しかし、これらの検査は日々進歩しており、検査に精通していない臨床医にとって検査結果の解釈が難しい場

合が少なからず存在する。

具体的には、長期生着症例や献腎移植症例など HLA タイピングが以前のものでタイピング結果が不足しているもの、リンパ球クロスマッチテストの結果と抗 HLA 抗体検査の結果が乖離しているものなどである。過剰な脱感作や免疫抑制を行わないためにも、検査結果の正しい解釈が必要となる。

当院の HLA 検査室からの HLA タイピング、リンパ球クロスマッチテスト、抗 HLA 抗体検査の検査結果レポートには判断が難しいものについては検査者側からのコメントが記載されており、検査結果を解釈する上で重要な役割を果たしている。

症例提示を行いながら、腎移植と HLA 関連検査の関わりについて述べる。

エピトープ解析を腎移植にどのように利用するか

奥見雅由¹⁾, 井上裕太¹⁾, 宮下雅重¹⁾, 浮村 理¹⁾, 玉垣圭一²⁾,
小牧和美²⁾, 今西 唯³⁾

京都府立医科大学大学院医学研究科 泌尿器外科学¹⁾

京都府立医科大学大学院医学研究科 腎臓内科学²⁾

京都府立医科大学附属病院 輸血・細胞医療部³⁾

腎移植成績の飛躍的な向上は、免疫抑制薬や管理の進歩に起因するところが多いが、特に、より高感度の組織適合性・抗体検査の登場が挙げられる。その一つが抗 HLA 抗体検査 LABScreen Single Antigen (LSSA) であり、世界的に標準的試薬として使用されている。

一般的に LSSA では、特定の HLA 抗原を固着したビーズの normalized Mean Fluorescence Intensity (nMFI) の絶対値 (cut-off 値は 1,000 前後) により、その HLA 抗原に対する抗体の有無を判定する。更に、その結果から抗ドナー特異的 HLA 抗体 (DSA) の有無を判断し、抗体関連型拒絶反応 (ABMR) など免疫学的イベント発症のリスク評価がなされる。

しかし、実際には DSA の nMFI 値が低いにも関わらず術後早期より ABMR を発症する場合があります。このような症例では術前感作状態の評価にはエピトープ解析が有効となる可能性がある。エピトープ解析とは、LSSA

の解析ソフトウェアである HLA Fusion™ を用いて抗 HLA 抗体の反応パターンより対象となる HLA アレルが保有するエピトープの特徴を解析する手法である。原因となるエピトープを同定し、理論的に DSA となり得る HLA アレルを推定することが可能となる。もちろん、エピトープ解析により、全ての症例において原因となるエピトープが明らかになるわけではないが、LSSA のローデータがあれば解析が可能であるため、LSSA の補助として実施する利点は大きい。

正確な術前感作状態を把握した上での術後 DSA モニタリングは、適切な免疫抑制状態を維持するために有効な手段であり、その対象は抗原、アレル、さらにはエピトープへとより詳細な評価が可能となってきている。エピトープ解析を腎移植に用いることで、さらなる長期生着の達成に寄与できる可能性が高いと考えられる。

第6回 関東HLA研究会記録

会 期：2023年5月27日（土曜日）

会 場：東海大学高輪キャンパス2号館1階

開催方法：ハイブリッド形式

世 話 人：東 史啓

日本赤十字社 血液事業本部 技術部

基調講演

HLA 検査の過去，現在，そして未来

中島文明

ジェノダイブファーマ株式会社

かつて頻回輸血患者の血清が他人の白血球や血小板を凝集する事実から白血球アロ抗原としてHLAの探究が始まった。移植や輸血に重要なバイオマーカーとしての認識が高まり、抗原と抗体の反応パターンを分析して、その積み重ねでHLA抗原系を確立してきた。PCR法の普及で遺伝子解析が身近になり、HLAが膨大な多型で構成されることも明らかになってきた。同時に、数々の研究や調査から、免疫の起点となる非常に重要な因子として同種免疫、自己免疫疾患、薬剤応答性、人類の分布やルーツの解明、或いは、がん免疫療法や再生医療に欠かせない分野となった。

その時代時代における検査方法も問題点を克服しながら

現在に至っている。HLAタイピング技術では、HLAアレル登録数の増加がambiguityの爆発的増大を生じ、これとの闘いを制しながら進歩してきた。また、移植や輸血などHLA抗体が関与する分野では、特異性同定技術が抗原型からアレルレベルへ進歩したことが、エピトープ推定と確実なDSA判定を実現した。

HLA検査はどの医療分野においても「免疫」のコントロールを目的とする。これまではHLAの主要領域に着目してきたが、近年ではnon-classical HLAやMIC、KIRなどの周辺領域、レパトア解析などHLAを出発点として様々な方面に視野を広げつつある。講演では、検査法の変遷を改めてふり返り、今後の方向性を展望する。

教育講演 1

腫瘍免疫とHLA ～免疫病理学の観点から～

鳥越俊彦

札幌医科大学医学部 病理学第一講座

腫瘍に浸潤しているT細胞がどのような抗原を認識しているかを知ることは、腫瘍免疫学における中心的な課題である。我々は、HLAに結合するpeptideを網羅的に解析する技術(HLA Ligandome Analysis)を確立し、HLA class Iおよびclass IIに提示されているNatural Antigenic Peptides (NAPs)のアミノ酸配列と、その複合体(pHLA)を認識するT細胞受容体の遺伝子配列を同定してきた。これによって明らかとなったことは、がん細胞が発現する抗原ペプチドは実に多種多様

であり、特に non-coding RNA 由来 peptide や spliced peptide は遺伝子変異に依存しない新たな Neo-antigen として注目される。一方で、がん細胞は免疫から逃避する機序も獲得しており、Antigen Processing Machinery (APM) 遺伝子の変異と非古典的 MHC 分子の発現は、その代表的メカニズムである。

本講演では、これら Anti-tumor Immunity と Pro-tumor Immunity のしくみと、そのせめぎ合いがもたらすがん組織の病理学的変化(がん免疫編集)について解説する。

教育講演 2

薬剤副作用とHLA ～重症薬疹を回避するための薬理遺伝学HLA検査～

薙田泰誠

理化学研究所生命医科学研究センター

薬疹、薬物性肝障害および無顆粒球症などのアレルギー性副作用の発現リスクとHLAアレルとの関連性は、かねてより知られており、最初の報告例は1996年の抗甲状腺薬メチマゾールによる無顆粒球症と関連するHLA-DRB1*08:03:02である。HLAアレルと副作用との関連におけるオッズ比は約5から数千に達し、発現リスクに対して極めて大きな影響を与えることが示されている。すなわち、薬物治療の開始前にHLA検査を行うことで副作用を回避することが可能であるが、検査の臨床実装を実現するためには、その臨床的有用性を実証する必要がある。演者の研究グループは、抗てんかん薬カルバマゼピンによる薬疹と関連するHLA-A*31:01検査に

ついて、多施設共同前向き単群試験GENCATを実施した。カルバマゼピン治療が必要な患者にHLA検査を受けていただき、HLA-A*31:01陽性の場合にはバルプロ酸などの代替薬を投与する医療介入を行うことにより、カルバマゼピンによる薬疹の発症率を60%減少させることができた。HLA-A*31:01以外にも、海外の前向き臨床研究でB*57:01(アバカビル)、B*15:02(カルバマゼピン)、B*58:01(アロプリノール)、B*13:01(ダブソン)検査によって、それぞれの原因薬による薬疹発症率を低減できることが示されており、一日も早く、これらのHLA検査の臨床実装が待たれる。

シンポジウム「移植バンク事業とHLA」

1. 日本骨髄バンク

小川みどり

公益財団法人 日本骨髄バンク

日本骨髄バンクでは、非血縁者間骨髄移植ならびに末梢血幹細胞移植に関するあっせん事業を行っており（※1）、国内における造血幹細胞移植のおよそ3分の1を担っている。非血縁骨髄移植における100日生存率では血縁者間と同等の成績となっており（※2）、年間約2000人の患者がバンクドナーからの移植を希望し患者登録する。しかし、移植に至るのは半数程度である。これまで、クラスIIの重要性、C座の重要性、ハイリスク不適合の組合せ等が研究により明らかになる都度、コーディネートルールにも反映し、移植成績向上につながるよう対応してきた。最近では、HLA-DPBI,DQB1の適合度が移植成績に大きな影響を及ぼすという解析結果に基づき、2020年3月NGS-SBT法HLA検査を導入した。しかしドナーのNGS法タイピングは必須ではなくオプション（患者負担）であることもあり、NGS実施は提供ドナーの39%（2023.3月末）に留まっている。引き続き、ド

ナーのNGS法検査でHLAデータを確認することの意義を移植医師に対して周知を行っていく。9割の患者に抗原レベルでフルマッチドナーが見つかるが、8/8アレルマッチドナーから移植できる患者割合は大きく下がる。どのミスマッチドナーを選択すべきか、また、臍帯血を含めどのソースからの移植が適しているか等、主治医が相談できる窓口を2014年に開設し、以来、月1～2例の相談が寄せられている。今後、患者がより適切な時期により適切なドナーから移植を受けられるよう、大幅な変更も視野に入れ、患者救命という使命を果たしていきたい。

※1 2014年4月「移植に用いる造血幹細胞の適切な提供の推進に関する法律」施行に伴い、あっせん事業者として厚生労働省により許可された。

※2 非血縁者間骨髄移植は、日本造血細胞移植データセンター／日本造血・免疫細胞療法学会発行「日本における造血細胞移植 2022年度全国調査報告書」より

2. 臍帯血バンク

峯元睦子

日本赤十字社関東甲信越ブロック血液センター

現在、公的臍帯血バンクは全国に6か所あり、2014年に施行された「移植に用いる造血幹細胞の適切な提供の推進に関する法律」に基づき厚生労働大臣の許可を受けた臍帯血供給事業者として事業を実施している。全バンクから供給された臍帯血で実施される移植数は年間1300件ほどで、国内では血縁者間及び非血縁者間同種造血幹細胞移植の中で最も多く、世界全体の年間臍帯血移植数の約2分の1を占めている。日本における臍帯血移植のHLA適合度は、HLA-A, B, DR6抗原のうち2抗原不一致までが許容とされている。

2022年7月に一般社団法人日本造血・免疫細胞療法学会により作成された「造血細胞移植ガイドライン 臍帯血移植」のUCBユニットの選択の項目には、悪性疾患

ではTNC/CD34陽性細胞数が十分あるユニットをHLA一致度よりも優先して選択することを推奨するとされているが、それには臍帯血と移植を受ける患者のHLAタイピングが正確になされていることが前提となる。

今回は公的臍帯血バンクの現状及び事業の紹介に加え、バンクでのHLA検査についても紹介する。臍帯血は、公的臍帯血バンクと提携した産科病院において臍帯血提供の同意を得た妊婦から採取されるが、近年の出生数減少はバンクにとって大きな問題となっている。移植用臍帯血の保存数増加のため、演者が所属する関東甲信越さい帯血バンクにおいて実施している取組みについても、紹介する予定である。

3. 臓器移植ネットワーク

芦刈淳太郎

公益社団法人 日本臓器移植ネットワーク

臓器移植は、親族から提供される生体臓器移植と、亡くなった方の善意による死体臓器移植に分けられる。死体臓器移植については、「臓器の移植に関する法律」に従い、厚生労働大臣の許可の下、日本臓器移植ネットワーク（以下 JOT）が橋渡し役を担い、臓器移植コーディネーターが約 30 名所属している。

心臓、肺、肝臓、腎臓、膵臓、小腸の移植希望登録者は 16,098 人（2023 年 3 月末）であるが、移植を受けられる患者は年間 455 人（2022 年）と登録者の約 2% と少なく、待機期間は約 15 年（腎臓移植の場合）に及び、待機中死亡も多い。

救急医療機関において重症終末期患者の家族から臓器提供の説明希望があった場合、JOT に連絡が入る。JOT から派遣したコーディネーターは患者家族に臓器提供の説明を行い、家族の総意を確認し承諾を得る。脳

死下臓器提供の承諾が得られた場合は、2 回の脳死判定終了時刻で死亡が確認される。心停止後臓器提供は、腎臓等提供臓器が限られ、三徴候死により死亡が確認される。並行して臓器提供者及び登録者の血液型、身長、体重、HLA タイピング、リンパ球交叉試験、医学的緊急度などにより各臓器の移植候補者を選定し、移植意思を確認する。その後、救急医療機関にて臓器を摘出し移植施設で移植される。臓器提供は緊急性が高く、全国 14 カ所の医療機関で 24 時間の移植検査体制を取っている。

現状では、移植検査施設における熟練技師の退職や配置転換、働き方改革、採算の見直し、提供数増加に伴う検査数増加などにより移植検査は逼迫しており、持続可能な体制の維持が喫緊の課題である。改善策として、バーチャルクロスマッチ導入などの負担軽減や移植検査体制の再構築など抜本的改革が急がれる。

ワークショップ「ケーススタディ」

造血幹移植分野から	小山暁史	（東海大学医学部附属八王子病院臨床検査技術科）
臓器移植分野から	石塚 敏	（東京女子医科大学 中央検査部）
輸血分野から	小林洋紀	（日本赤十字社関東甲信越ブロック血液センター）

本ワークショップでは、造血幹・臓器・輸血の各分野においてご活躍の先生方から、検査現場で遭遇しうる、「取りこぼしてはいけない」あるいは「判断に悩む」症例を例に挙げ、選択肢形式で参加者みなさんと対応を考え、パネリストが解説するというケーススタディ方式で

進めます。各パネリストから提示される問題・質問に対し、ご参加の皆様は PC もしくはスマートフォンから、以下のサイトに当日アクセスいただき、ご回答を入力ください。皆様のご回答集計結果をリアルタイムで公表し、座長・パネリストとディスカッションします。

一般口演 1

Novel HLA allele associations with susceptibility, staging, symptomatic state, autoimmune hepatitis and hepatocellular carcinoma events for primary biliary cholangitis in the Japanese population

Seik-Soon Khor¹⁾, Kazuko Ueno¹⁾, Nao Nishida^{1,2)}, Minae Kawashima³⁾, Yosuke Kawai¹⁾, Yoshihiro Aiba⁴⁾, Yuki Hitomi⁵⁾, Masao Nagasaki^{6,7)}, Minoru Nakamura^{4,8,9)}, Katsushi Tokunaga¹⁾

Genome Medical Science Project, NCGM¹⁾,
 The Research Center for Hepatitis and Immunology, Research Institute, NCGM²⁾,
 Japan Science and Technology Agency (JST)³⁾,
 Clinical Research Center, National Hospital Organization (NHO) Nagasaki Medical Center⁴⁾,
 Department of Human Genetics, Research Institute, NCGM⁵⁾,
 Human Biosciences Unit for the Top Global Course Center for the Promotion of Interdisciplinary
 Education and Research, Kyoto University⁶⁾,
 Center for Genomic Medicine, Graduate School of Medicine, Kyoto University, Kyoto, Japan⁷⁾,
 Department of Hepatology, Nagasaki University Graduate School of Biomedical Sciences⁸⁾,
 Headquarters of PBC Research in NHO Study Group for Liver Disease in Japan (NHOSLJ), Clinical
 Research Center, NHO Nagasaki Medical Center⁹⁾

Primary biliary cholangitis (PBC) is a rare autoimmune disease with a clear predisposition for human leukocyte antigen (*HLA*)-*DR/DQ*-associated loss of immune tolerance for the E2 component of the pyruvate dehydrogenase complex. Three-field-resolution *HLA* imputation of 1,670 Japanese PBC patients and 2,328 healthy controls was conducted using Japanese population-specific *HLA* reference panels. Eighteen previously reported Japanese PBC-associated *HLA* alleles were confirmed and extended to 3-field-resolution, including *HLA-DRB1*08:03* to *HLA-DRB1*08:03:02*, *HLA-DQB1*03:01* to *HLA-DQB1*03:01:01*, *HLA-DQB1*04:01* to *HLA-DQB1*04:01:01* and *HLA-DQB1*06:04* to *HLA-DQB1*06:04:01*. In addition, additional significant novel *HLA* alleles were identified, including 3 novel susceptible *HLA-DQA1* alleles: *HLA-DQA1*03:03:01*,

*HLA-DQA1*04:01:01*, *HLA-DQA1*01:04:01* and 1 novel protective *HLA-DQA1* allele, *HLA-DQA1*05:05:01*. In addition, PBC patients carrying *HLA-DRB1*15:01:01* and *HLA-DQA1*03:03:01* would have a higher predisposition toward developing concomitant autoimmune hepatitis (AIH). Further, late-stage and symptomatic PBC shared the same susceptible *HLA* alleles of *HLA-A*26:01:01*, *HLA-DRB1*09:01:02* and *HLA-DQB1*03:03:02*. Lastly, *HLA-DPBI*05:01:01* was identified as a potential risk *HLA* allele for development of hepatocellular carcinoma (HCC) in PBC patients. In conclusion, we have extended the current knowledge of *HLA* allele associations to 3-field resolution and identified novel *HLA* allele associations with predisposition risk, staging, symptomatic state, and AIH and HCC events for Japanese PBC patients.

一般口演2

HLA 適合血小板献血者選択におけるローカス間共有 eplet の効果 (シミュレーション)

宮城 徹¹⁾, 小林洋紀¹⁾, 高橋大輔²⁾, 津野寛和¹⁾, 室井一男¹⁾日本赤十字社関東甲信越ブロック血液センター¹⁾, 日本赤十字社中央血液研究所²⁾

【目的】HLA 適合血小板は、HLA 抗体に起因する血小板輸血不応への対応に用いられ、患者の抗体に反応しないHLA型を有する献血者（適合献血者）から採血して製造する。本邦においては患者HLA型、抗体特異性および交差反応性（CREG）を考慮して適合献血者を選択しているが、海外では抗体が認識すると想定される抗原のアミノ酸の組合せである eplet による選択が検討・導入されており、ローカス間で共有される eplet による効果等により CREG では選択されない献血者を選択できるとされている。本研究では日本人集団におけるローカス間共有 eplet の効果について評価した。

【方法】日本組織適合性学会ウェブサイトに記載のハプロタイプ（HLA-A,B,C）から仮想日本人集団を作成した（4987パターン、頻度の合計70.4%）。HLA-Aに患者と異なるアレルを有せず、HLA-Bに患者と異なる eplet（HLA Eplet Registry の抗体検証済 eplet）を有しない場合に適合献血者とみなした。

【結果・考察】ローカス間共有 eplet の効果によって適合献血者が2倍以上になる患者頻度は5.8%であった。適合献血者増加率は最大で332倍であった。一部の患者ではあるが、ローカス間共有 eplet を考慮することで適合献血者数の拡張効果が期待できる。

一般口演3

LABScreen における非特異的反応抑制試薬の基礎的検討

石塚 敏¹⁾, 小林悠梨¹⁾, 笹野まゆ¹⁾, 細羽恵美子¹⁾, 高柳嘉代¹⁾, 安尾美年子¹⁾,
三浦ひとみ¹⁾, 石田英樹²⁾東京女子医科大学中央検査部移植関連検査室¹⁾, 東京女子医科大学移植管理科²⁾

【はじめに】近年、臓器移植ではHLAの recombinant antigen を用いた抗HLA抗体検出法が広く使用されるようになってきた。しかし、FlowPRAやLABScreenに使用されているビーズには、ラテックスやポリスチレン系の素材が使用され、検体によっては非特異的反応を示すことが知られている。今回われわれは、このビーズに対して直接反応を示す抗体除去を目的とした前処理試薬 Adsorb Out と新たに開発された抗HLA抗体以外の非特異的反応を抑制する PreSorb 磁石抗体前処理試薬について基礎的検討を行ったので報告する。

【対象および方法】対象は、東京女子医科大学において臓器移植目的で抗HLA抗体検査を実施した検体のう

ちHLA Class I : 11検体、HLA Class II : 9検体である。方法は、LABScreen single antigen test を使用して Untreated, Adsorb Out, PreSorb の3法における患者血清の前処理方法について測定値の比較解析を行った。

【結果および考察】3法における Trimmed Mean 測定値を比較した結果、Untreated, Adsorb Out, PreSorb の順に測定値が低下傾向を示した。また、NCビーズにおいては Untreated と Adsorb Out よりも PreSorb は効果的に非特異的反応を抑制する検体も見られた。今後、バックグラウンドの高い検体や非特異的反応を生じる検体には有効な前処理法になるかもしれない。

国際HLAワークショップの概要

第19回国際HLA・免疫遺伝学ワークショップへの招待徳永勝士¹⁾, 椎名 隆²⁾国立国際医療研究センター研究所¹⁾, 東海大学医学部医学科²⁾

国際HLA・免疫遺伝学ワークショップ (IHIWS) は、世界のHLA・免疫遺伝学専門家が基礎から臨床まで、さまざまなプロジェクトを組んで継続的に解析し、その成果を4, 5年毎に合宿形式で議論するユニークな国際活動である。第19回ワークショップ (19th IHIWS) は2026年5月19日から24日まで、沼津市 (会場: Plaza Verde) で開催されることとなった。なお、一日空けて同月26日から28日までアジア・パシフィック組織適合性・免疫遺伝学連合会議 (APHIA2026) も同じ会場で行われる。これまでのIHIWSの歴史を振り返ると、日本は1991年の第11回国際組織適合性ワークショップ

(横浜市) 以来35年ぶりの主催国となる。まず、19th IHIWSのテーマを「Diversity and Integration」とした。続いて、今回のCo-Chairsである徳永と椎名のIHIWSとの関わりについて述べた後、国際アドバイザー委員会、国内組織委員会を紹介する。これまで活動してきたプロジェクトは原則として継続するとともに、我々は新しいプロジェクトを提案している。11th IHIWSは徳永の研究者としての個人史の中で極めて貴重な経験であった。19th IHIWSへの多くの方々の積極的な参加を期待している。

第6回東海北陸HLA研究会

日 時：2023年7月22日（土）午後1時～
会 場：日本赤十字社愛知医療センター名古屋第二病院第3病棟1階 研修ホール
〒466-8650 名古屋市昭和区妙見町2番地の9
TEL：052-832-1121（代）
当番世話人：渡井至彦（日本赤十字社愛知医療センター名古屋第二病院 移植外科）
研究会会長：小林孝彰（愛知医科大学 外科学講座（腎移植外科））
研究会事務局：愛知医科大学医学部 腎移植外科 内

特別講演

HLA epitope mismatch の意義と展望 – 臓器移植&造血細胞移植 –

小林孝彰

愛知医科大学 外科学講座 (腎移植外科)

臓器移植領域において、エピトープマッチングという言葉聞くようになって久しい。HLA レベルでは同じ 1 ミスマッチであっても、エピトープレベル (分子レベル) で適合度を詳細に判定することが可能である。ドナー選択において、より適合度の良好な組み合わせを見出すことができる。しかし、エピトープミスマッチの意義、そしてそれを臨床で具体的にどのように利用すべきか、明確になっていない。

エピトープには、B 細胞エピトープと、T 細胞エピトープがある。それぞれ、B 細胞受容体 (BCR)、T 細胞受容体 (TCR) が認識するエピトープである。これらの解析については、コンピューターアルゴリズムがウェブサイト利用可能であり、B 細胞エピトープは、HLA Matchmaker <<http://www.epitopes.net>> が、T 細胞エピトープは、Predicted Indirectly Recognizable HLA Epitopes, PIRCHE) アルゴリズム <<https://www.pirche.com>> が幅広く使われている。前者は、BCR (抗体) が認識する HLA 分子表面上の連続する、または立体構造上近傍の 3 つのアミノ酸について、ドナー、レシピエントの HLA ミスマッチエピトープの数を推定し、EPLET mismatch (MM) として表示される。後者は、TCR が認識する、レシピエント HLA が提示するペプチドの数を推定し PIRCHE score として表示される。つまりレシピエントの HLA class I, II 分子が提示するドナー HLA 由来ペプチドの総和がそれぞれ PIRCHE-I, PIRCHE-II score となる。

臓器移植では、ドナー HLA を T 細胞 (TCR) が認識する Direct Recognition Pathway は、急性 T 細胞性拒絶反応に関連する。また、レシピエント HLA class II に提示されたドナー由来ペプチドを T 細胞 (TCR) が認識する Indirect Recognition Pathway を経て、産生されたドナー由来 HLA 抗体 (DSA) は、慢性抗体関連型拒絶反応を引き起こす。ここで、PIRCHE-II score, EPLET MM が重要となる。これらが de novo DSA 産生すなわち抗体関連型拒絶反応だけでなく、T 細胞性拒絶反応にも関連しているという報告もある。これは、CD8 T 細胞による拒絶反応にも T cell help が重要であること、すなわち CD4T 細胞が Indirect Pathway を通して関与していることを示唆している。最近、私どもは Primary response は EPLET MM と PIRCHE-II score が、Memory response は PIRCHE-II score が、関連しており、B 細胞エピトープ、T 細胞エピトープの意義を報告した。

今回、T 細胞、B 細胞エピトープ解析をどのように臨床で利用すべきか、皆さんと考えたいと思います。造血幹細胞移植では、臓器移植ほど明確には報告されていないものの HLA-C, DPB1 などの EPLET MM, PIRCHE-I, II score が GVHD, 予後に関連するとの報告もあります。発表では、皆さんのご意見をいただく discussion の時間を多く取りたいと思いますので、よろしく願います。

教育講演

HLAの基礎から臨床への応用

橋口裕樹

福岡赤十字病院 移植センター

Human Leukocyte Antigen ; HLA はヒト白血球抗原として 1950 年代に発見された免疫に関わる組織適合性抗原であり、その検査は移植医療において重要な情報をもたらす一方で、抗 HLA 抗体を中心とした解析においては得られる情報も多く、結果を受け取る臨床も解釈に苦慮することがある。また臓器移植においては、移植前にクロスマッチをおこなうが、これも HLA タイピング、抗 HLA 抗体と併せて総合的に判断しなければ誤った解釈となる可能性がある。本講演においては移植医療に携わる上で、必ず遭遇する単語にスポットを当て復習の意味も兼ねて進めていきたい。

【HLA タイピング】 ambiguity, ローカス, 区域, ミスマッチ, ハプロタイプ

HLA の“型”を調べる抗原検査であり、試薬の分解能によっては ambiguity (否定出来ない組み合わせ) があり、頻度から推定される型を結果とする。HLA のローカス (遺伝子座) には -A, -B, -C, -DR, -DQ, -DP 等がありローカス名の後に数字を付与して分類する (第 1 区域: HLA 型)。更に第 1 区域を細分化するには同様に数字を付与していく (第 2 区域: アレル型)。移植においては第 2 区域 (4 桁の数字) までが臨床的に重要とされている。ドナーとレシピエントの HLA 型を比較し、違いを ミスマッチ数としてカウントし、レシピエントになくドナーにあるミスマッチ HLA が抗体産生の原因となる。HLA は片親から受け取る異なる遺伝子座のセットを ハプロタイプと呼び、メンデルの法則に従い遺伝する。

【抗 HLA 抗体】 DSA, 感作歴, MFI, エピトープ解析

抗体関連型拒絶の原因となる donor Specific antibody ; DSA は、移植時と移植後の検査で保険収載され多くの施設で実施されている。抗体検査は検出感度に優れ、クロスマッチで検出出来ない低抗体価の DSA も検出可能である一方、感作歴 (移植, 妊娠, 輸血) がないにも関わらず非特異的に抗体を検出する場合もある。抗体量の目安として MFI (蛍光強度) を指標とするが、MFI は定量性に乏しく目安程度にとどめておいた方が良い。近年、抗 HLA 抗体の エピトープ解析も専用ソフトの登場で簡便となった。エピトープレベルでのミスマッチ確認や、抗体特異性同定試験で検出された抗体をエピトープ解析することで詳細な情報を得ることが期待される。

【クロスマッチ】 PXM, CDC 法, FCXM 法, VXM

ドナーリンパ球 (抗原) とレシピエント血清 (抗 HLA 抗体) を反応させ、DSA の存在を間接的に確認できる physical crossmatch ; PXM には complement dependent cytotoxicity ; CDC 法及び flow cytometry crossmatch ; FCXM 法がある。感度は CDC < FCXM であり、CDC 陽性は移植可否のひとつの目安として捉えられている。使用するドナー T 細胞 (-A,-B,-C の DSA 検出), B 細胞 (-A,-B,-C,-DR,-DQ の DSA 検出) によって検出可能な抗体が違うのも注意が必要である。ドナー HLA タイピングとレシピエントの抗体結果より免疫学的な適合性の評価を行う virtual crossmatch ; VXM は海外で取り組まれている手法であるが、本邦導入にあたり統一したルールでの運用が望まれる。

What's Hot

What's Hot: アメリカ・欧州組織適合性学会や海外の Topics レポート

横沢佑弥, 山本 希, 藤原千恵, 益尾清恵

株式会社ベリタス

本講演では 2022 年 5 月にアムステルダムで開催された第 18 回国際ワークショップ (International HLA & Immunogenetics Workshop: IHIWS) 及び 2022 年 9 月にアメリカ・ラスベガスで開催された ASHI (アメリカ組織適合性学会) で得られた Hot な情報を中心にお届けする。

昨今, 各種学会等で Epitope という単語を耳にすることも多いと思うが, IHIWS では Immunogenic Epitope が大いに議論されていた。数ある Epitope の中で臨床的に重要な Epitope は何か? を様々な角度からデータを取得し, 分析がされてきていることについて現状を共有したい。

Virtual Crossmatch も幾つかのセッションで議論がされていた。欧米各国ではどのような方針で臨床応用を進めているのか? どのような課題があるのか? 実際にどのようなアウトカムが得られているのかをまとめて報告する。

また新技術という側面においては NGS が HLA タイピングだけでなく, 移植後モニタリングに応用されている例も紹介したい。現在, 移植後のモニタリングでは抗 HLA 抗体スクリーニングが一般的に行われているが, 更に早い段階で発見を可能にする cfDNA (Cell-Free DNA) モニタリングや造血幹細胞移植後のキメラリズムへの応用例も紹介する予定である。

一般演題 1

再発難治中枢神経原発胚細胞腫瘍が 臍帯血移植の同種免疫反応により長 期寛解に至ったと考えられる一例

横田裕史¹⁾, 岩田 哲¹⁾, 牛島洋子¹⁾, 大岡史治²⁾,
若林俊彦²⁾, 葉名尻良¹⁾, 島田和之¹⁾, 石川裕一¹⁾,
寺倉精太郎¹⁾, 梶口智弘³⁾, 清井 仁¹⁾

名古屋大学医学部附属病院 血液内科¹⁾,

同 脳神経外科²⁾

公立陶生病院 血液・腫瘍内科³⁾

【症例】25歳, 男性, 11歳時に松果体卵黄囊腫瘍と診断され, 繰り返す再発に対して化学療法(イホマイド, シスプラチン, エトポシド, パクリタキセル), ガンマナイフ治療が施行されていた。汎血球減少を生じ, t(16;21)(q24;q22)を伴う治療関連急性骨髄性白血病(tAML)と診断された。tAML診断時の頭部MRIにおいて卵黄囊腫瘍の再発巣の存在も確認された。寛解導入療法にてtAMLの完全寛解が得られたものの, 卵黄囊腫瘍はtAML治療経過中に増大がみられ, ガンマナイフ治療を要した。寛解後療法の後, 第一寛解期にKIRリガンドミスマッチを有する臍帯血ドナーからFlu/Bu/Melを前処置とした同種造血幹細胞移植を行った。移植後tAMLは完全寛解を維持したのに加え, 卵黄囊腫瘍も寛解に至り, いずれも移植後3年間無病生存を維持している。

【考察】t(16;21)(q24;q22)を伴う成人tAMLでは良好な化学療法への反応性が一部で報告されているが, germinoma以外の再発難治性の中枢神経原発胚細胞腫瘍(NGGCT)では自家造血幹細胞移植を併用したThiotepaを含む大量化学療法実施例でも極めて予後不良とされている。本症例では臍帯血移植後にいかなる化学療法でも得られなかった卵黄囊腫瘍の長期寛解を達成した。化学療法抵抗性のNGGCTに臍帯血移植による同種免疫反応が奏功した可能性が示唆された。

一般演題 2

当院において3回目の同種造血幹細胞移植を実施した7例の経験

内藤知希, 宇野友梨, 久保篤史, 中谷記衣, 石際康平,
土門洋祐, 福岡翔, 加賀谷裕介, 後藤辰徳, 森下喬允,
西田徹也

日本赤十字社愛知医療センター名古屋第一病院 血液内科

【目的 / 方法】血液領域において複数回の移植が行われることは少なくない。当院にて2010年1月から2023年6月までに3回目の移植を実施した7例の経験を報告する。【結果】移植時年齢は56(25-61)歳, 男性 / 女性 = 3/4例, 移植理由は移植後再発 / 生着不全 = 4/3例であった。疾患は急性白血病 / 慢性骨髄性白血病 / 骨髄異形成症候群 = 4/1/2例であった。非血縁者間骨髄 / 血縁者間末梢血 = 2/5例で, 血縁者間末梢血は全てHLA半合致移植であり, 3例は移植後シクロフォスファミド法によるHLA半合致移植(PTCy Haplo), 2例は抗胸腺細胞グロブリン(ATG)を用い, 非血縁者間骨髄移植も1例はHLA不適合であった。GVHD予防はTac+MTX/Tac+mPSL+ATG/PTCy=2/2/3例で, 急性GVHDを3例, 慢性GVHDを2例認めた。移植後2年の生存率は68%(95%CI 20-90%), 非再発死亡率は17%(0.4-56%), 累積再発率は17%(0.5-55%), 死亡原因は再発 / 慢性GVHD / 多臓器不全 = 2/1/1であった。PTCy Haploに限れば, 非再発死亡率は0%(0-0%)であった。

【結論】3回目の移植は代替ドナーからの移植が多く, 非再発死亡率が高い。代替ドナーとしてPTCy Haploは非再発死亡率が比較的 low, 3回目の移植において安全性が高いと推測される。

一般演題3

血流再開直後に TMA を発症した ABO 不適合生体腎移植の 1 例

武澤雄太¹⁾, 酒徳直明¹⁾, 吉田 司¹⁾,
島 崇¹⁾, 瀬戸 親¹⁾, 篠崎康之²⁾

富山県立中央病院 泌尿器科¹⁾, 同 腎臓内科²⁾

レシピエントは 54 歳女性。39 歳時に喘息、腎障害、末梢神経障害を発症し、腎生検、末梢神経生検にて好酸球性多発血管炎性肉芽腫症と診断され、ステロイドパルス療法などの免疫抑制療法を施行された。40 歳代後半になって血管炎が再発し、腎障害も進行したため 52 歳時に血液透析導入となった。今回、夫をドナーとした ABO 不適合 (B-Rh+ → O-Rh+) 生体腎移植を施行した。術前抗 HLA 抗体は陰性だった。血流再開後 1 時間程度の時点で腎色調悪化を確認した。吻合部に異常がないか確認のため再灌流し、再吻合したが色調は変わらず、超急性期急性拒絶反応を疑って同日緊急で血漿交換療法を施行した。術後は貧血、血小板減少の進行と、ハプトグロビン低下も認めため TMA を鑑別として挙げた。術後 2 日目に 2 回目の血漿交換を施行したが Cr 値は改善せず、エコーでも拡張期血流は途絶し改善を認めなかったため、TMA と診断して術後 7 日目にエクリズマブを初回投与した。翌日から血小板増加と、エコー波形の改善が認められたが、尿量は増えず、Cr 値も改善しなかった。術後 14 日目にエクリズマブ 2 回目を投与したが、その後も改善は見られず、術後 16 日目の腎生検にてほぼ壊死組織のみとの結果であったため術後 25 日目に移植腎摘除術を施行した。移植直後から超急性期拒絶反応、TMA が疑われ、エクリズマブ投与でも腎機能改善しなかった症例を経験した。

一般演題4

DSA 陽性腎移植に対する高用量 IVIg とリツキシマブを用いた 脱感作療法

岡田 学, 鳴海俊治, 姫野智紀, 長谷川雄基,
西沢慶太郎, 二村健太, 平光高久, 後藤憲彦,
一森敏弘, 児玉寛健, 島本侑樹, 坂本慎太郎,
渡井至彦

日本赤十字社愛知医療センター名古屋第二病院 移植外科・移植内科, 組織適合検査課

【はじめに】

高用量免疫グロブリン静注療法 (IVIg) は DSA 陽性腎移植における脱感作についての有効性が報告されてきた一方で、短期間大量投与による副作用の問題もある。我々は、IVIg の効果と副作用のバランスの最適化を模索し、現在は IVIg 合計 4g/kg を 2 段階に分けて投与する脱感作プロトコルを使用している。当院における、IVIg とリツキシマブを用いた脱感作を行った DSA 陽性腎移植症例の成績について検討した

【方法】

2008 年以降の DSA 陽性腎移植について抗体関連型拒絶 (ABMR), IVIg 関連の副作用, 腎生着, 移植 3 週間後腎生検について調査した。DSA 陽性腎移植を脱感作における IVIg の有無で 2 群に分け ABMR の頻度, 腎生着, 腎生検の所見について比較した

【結果】

105 例の DSA 陽性腎移植のうち、IVIg を用いた症例 (IVIg 群) は 25 例、IVIg を用いなかった症例 (IVIg なし群) は 78 例であった。1 年以内の ABMR 発症は IVIg 群で低い傾向があった (8.0% vs. 24.4%, $P=0.086$)。また、退院時腎生検における炎症スコア (i+g+t+g+ptc) ≥ 2 の割合も IVIg 群で低い傾向があった (8.0% vs. 29.5%, $P=0.032$)。腎生着については両群で差を認めなかった。

一般演題 5

HLA 拘束性細胞傷害活性モデルの確立と、がん免疫治療併用薬探索への応用

鈴木 進¹⁾, 花村一朗²⁾, 村上五月³⁾,
風岡宣暁⁴⁾, 高見昭良²⁾

愛知医科大学 研究創出支援センター¹⁾,
愛知医科大学病院 血液内科²⁾,
同 臨床腫瘍センター³⁾,
同 歯科口腔外科⁴⁾

【目的】免疫治療が第4のがん治療として認知されて久しい。現在、治療成績の向上を図るため免疫治療併用薬の探索が活発に行われている。HLA 拘束性細胞傷害活性を亢進する薬剤を簡便に評価できる in vitro 実験系の確立を試みた。

【方法】疑似がん抗原としてサイトメガロウイルス pp65 抗原を強制発現させた口腔がん由来細胞株 HSC-2, HSC-3 及び HSC-4 と健康人末梢血単核球から誘導、増殖させた pp65 特異的細胞傷害性 T 細胞 (pp65-CTL) を共培養し、生じた細胞傷害活性を、WST-1 アッセイで測定した。また、リンパ腫由来細胞株 VAL, Farage 及び SP-49 を用いて同様に共培養し annexin V で細胞傷害活性を測定した。さらに、確立した実験系を用いて、既存薬剤の CTL 細胞傷害活性に与える影響を評価した。

【結果】HLA-A24 または、A2 拘束性 pp65-CTL は、それぞれ HLA がマッチした pp65 抗原強制発現細胞株にのみ傷害活性を生じた。作成した実験系を用いて既存薬剤の CTL 細胞傷害活性に与える影響を検討したところ、5-FU は、口腔がん由来細胞株に対する CTL の傷害活性を亢進させ、venetoclax (BCL-2 阻害剤) は、VAL に対する細胞傷害活性を亢進させることが明らかとなった。

【まとめ】HLA 拘束性細胞傷害活性を簡便に測定できる実験系を確立した。

一般演題 6

ホスカルネットまたはガンシクロビルによる初回抗 CMV 先制治療後の同種造血幹細胞移植成績の比較

宮尾康太郎^{1,2)}, 寺倉精太郎³⁾, 小澤幸泰⁴⁾, 澤 正史¹⁾,
河野彰夫⁵⁾, 笠原千嗣⁶⁾, 飯田浩充⁷⁾, 伊野和子⁸⁾,
楠本 茂⁹⁾, 笠井雅信¹⁰⁾, 高見昭良¹¹⁾, 倉橋信悟¹²⁾,
梶口智弘²⁾, 森下喬允⁴⁾, 西田徹也³⁾, 村田 誠³⁾

安城更生病院 血液・腫瘍内科¹⁾, 公立陶生病院 血液・腫瘍内科²⁾, 名古屋大学大学院 血液・腫瘍内科学³⁾, 日本赤十字社愛知医療センター名古屋第一病院血液内科⁴⁾, 江南厚生病院 血液・腫瘍内科⁵⁾, 岐阜市民病院 血液内科⁶⁾, 国立病院機構名古屋医療センター 血液内科⁷⁾, 三重大学大学院 血液・腫瘍内科学⁸⁾, 名古屋市立大学大学院 血液・腫瘍内科学⁹⁾, 日本赤十字社愛知医療センター名古屋第二病院血液内科¹⁰⁾, 愛知医科大学 内科学講座 血液内科¹¹⁾, 豊橋市民病院 血液・腫瘍内科¹²⁾

【目的】

ガンシクロビル (GCV) とホスカルネット (FCN) は、サイトメガロウイルス (CMV) 再活性化時の先制治療としてどちらも有効だが、両薬剤が同種造血幹細胞移植 (allo-HSCT) のアウトカムに与える影響は十分に検証されていない。

【対象・方法】

2006年1月から2018年12月、Nagoya Blood and Marrow Transplantation Group 参加施設において、FCN または GCV を初回抗 CMV 先制治療薬として投与された、初回非血縁者間 allo-HSCT を後方視的に解析した。

【結果】

FCN 群 (86 例) と GCV 群 (446 例) の比較において、全生存率、再発率、非再発死亡率に差はなかった。GCV 群は、chronic graft-versus-host-disease (GVHD) (HR, 2.38; 95% CI, 1.28-4.39; $P = 0.006$) および extensive chronic GVHD (HR, 3.94; 95% CI, 1.43-10.9; $P = 0.008$) . 発症の高リスクであった。CMV 感染症発症率は両群で同等であった。

【考察】

臨床医は両薬剤を選択可能だが、その選択は chronic GVHD 発症に影響する可能性がある。

一般演題7

免疫グロブリンによる樹状細胞機能
変化はアロ免疫を活性化しうる

栗 真人¹⁾, 岩崎研太²⁾, 岡田 学³⁾, 三輪祐子²⁾,
安次嶺聡¹⁾, 石山宏平¹⁾, 小林孝彰¹⁾

愛知医科大学 腎移植外科¹⁾,

同 腎疾患・移植免疫学寄附講座²⁾,

日本赤十字社愛知医療センター名古屋第二病院 移植外科³⁾

【緒言】免疫グロブリン (Ig) は preformed donor specific HLA antibody を有する術前脱感療法の一環として使用されているが、免疫担当細胞への影響については不明確な部分が多い。本研究では Ig の dendritic cell (DC) への影響に着目しその機能解析を行った。

【方法】CD14 陽性単球系細胞を分離しドナーの末梢血単核球細胞 (PBMC) 存在下でサイトカインを加え mature DC (mDC) へと分化誘導させる。1) ドナー抗原貪食 DC のアロ免疫応答の評価は FCM-CFSE で行った。2) Ig による DC の貪食能は CFSE 染色したドナー細胞を Ig の有無で混合培養し CFSE 陽性 CD14 細胞で評価した。3) Ig 存在下 (ドナー PBMC 無) で DC へ分化させた際の遺伝子発現変動を single cell RNA sequence で評価した。

【結果】1) Ig 存在下に分化誘導させた DC は有意に CD4T 細胞を増殖させた。2) CD14 陽性単球系細胞は Ig 存在下で有意に貪食能が増加した。3) DC の中でも複数の機能の異なる cluster へ分類できた。Ig により DC 上の HLA 発現上昇・PD-L1 の発現低下や遊走・走化性に関する遺伝子の減少など遺伝子レベルでの違いが見られた。

【考察】Ig による脱感作療法は有効性が見出される一方でその効果判定は不明確である。本研究では Ig により DC は遺伝子レベルでの違いが生じていること、機能変化が生じていることが観察された。single cell RNA sequence の遺伝子解析をもとに、実際に Ig 投与を行った患者の検体を用いた遺伝子発現などの評価を行っていく必要がある。

一般演題8

妊娠による抗 HLA 抗体産生とエピソードミスマッチの関係

西岡徹志, 西川晃平, 西川武友, 加藤桃子,
東真一郎, 佐々木豪, 舛井 覚, 井上貴博

三重大学医学系研究科 腎泌尿器外科学

【緒言】ドナーとレシピエントの HLA epitope のミスマッチ数 (MM) が腎移植後の de novo ドナー特異的抗体 (DSA) の産生の強いリスク因子であると報告されている。そこで今回、妊娠に関しても夫との epitope MM が夫の HLA に対する抗体産生の因子となり得るかを検討した。【方法】対象は2010年3月から2022年12月に、夫からの腎提供による生体腎移植を希望し当科を受診した患者のうち、移植歴や輸血歴がなく、ドナーとの間だけに妊娠歴を有する25例。患者と夫 (ドナー) の A, B, DRB1, DQB1 のアレルレベルのタイピングを行い、HLA 抗原および epitope (全体及び Antibody-verified) の MM を算出した。さらに、患者に対し抗 HLA 抗体スクリーニング検査 (WAKFlow MR) を施行した。陽性者に対しては抗体同定検査 (LABScreen Single Antigen) を行い、DSA の有無を評価した。尚、DSA の cutoff 値は nMFI 1000 とした。DSA の有無で、抗原および epitope の MM に差があるかを Mann-Whitney U 検定を用いて評価した。【結果】A, B, DRB1, DQB1 に対する DSA が陽性であったのは、それぞれ2 (8%), 6 (24%), 5 (20%), 3 (12%) 例であった。DSA の有無で抗原 MM に差は認めなかった。一方、全 epitope では B と DRB1 において DSA 陽性群で MM が多かった (共に p=0.03)。Antibody-verified では DRB1 において DSA 陽性群で MM が多かった (p=0.01)。

【結果】腎移植同様、妊娠でも特定の epitope の MM は抗 HLA 抗体産生のリスク因子であった。

【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

今年5月に新型コロナウイルス感染症の分類が5類に移行したこともあり、今年9月に開催される第31回の学術集会は、2019年以来4年ぶりの対面形式での大会開催となる予定です。2020年大会は開催延期、2021、2022年度は、オンラインでの開催となり、種々の役員会や委員会もオンラインで開催されたことから、集会は対面形式に戻ったものの、現在でも委員会等はオンラインでの開催が多くなって来ている。このように、多くの会議がオンラインで開催されている現状において、現地開催への対応を思い出すのに苦慮しているのは、私だけだろうか？

この度、2023年第2号MHCを発刊することとなりました。本号では9月に開催される教育講演のテキストなど大会に関連する内容が数多く掲載されております。特に、教育講演（認定HLA技術者講習会）は、今後、HLA検査技術者資格を取得または更新する会員に重要な講習会になっていることから、受講者は、J-Stageに掲載されたテキストをダウンロード後閲覧下さい。また、本号では「用語集」が報告として掲載されている。この用語集は、各学術集会の期間中に開催される初心者講習会の参考資料として作成されたもので、この度報告としてMHCに掲載することとなった。HLAに関する専用用語集は中々見当たらないこともあり、本編を日常の検査業務にご活用いただきたい。

また、本号には近畿地方会、関東HLA研究会、東海北陸HLA研究会の抄録集が掲載されており、各会での発表内容を今後の検査・研究の参考として活用いただきたい。

田中秀則

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