

## 第 21 回日本組織適合性学会近畿地方会 抄録集

会 期：2023 年 3 月 18 日（土）

会 場：大阪府赤十字血液センター 7 階会議室

大阪市城東区森之宮 2 丁目 4 番 43 号

TEL 06-6962-7001

世話人：荒木 延夫

兵庫さい帯血バンク

〒 651-0073 兵庫県神戸市中央区脇浜海岸通 1-4-5

TEL：078-221-0280 / FAX：078-221-0282

事務局：近畿大学病院 輸血・細胞治療センター

芦田隆司, 金光靖

〒 589-8511 大阪狭山市大野東 377-2

共 催：財団法人 大阪腎臓バンク

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

○横沢佑弥, 藤原千恵, 山本 希, 益尾清恵

株式会社ベリタス バイオサイエンス本部 技術グループ

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

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

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

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

## 1) さい帯血バンク登録時 HLA 検査における判定不能例について

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

特定非営利活動法人 兵庫さい帯血バンク

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

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

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

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

# : 骨髄提供希望登録者の HLA 型遺伝子頻度（2022 年 1 月集計）

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

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

## 2) HLA 抗体検出における非特異反応に関する検討

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

京都大学医学部附属病院検査部

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

○橋本光男

兵庫県立西宮病院・腎疾患総合医療センター



(生物学 個人授業)

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

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

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

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

## 1) 臍帯血バンクの現状と課題

○小野明子

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

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

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

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

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



## 2) 兵庫さい帯血バンクを介した臍帯血移植成績の解析

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

特定非営利活動法人 兵庫さい帯血バンク

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

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

以上3点について、主に解析を行った。



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

○和田典也

京都大学大学院医学研究科内科学講座血液・腫瘍内科学

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

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

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

#### 4) 脳性麻痺に対するヒト臍帯血細胞輸血

○藤枝幹也<sup>1,2)</sup>, 前田長正<sup>2,3,4)</sup>, 相良祐輔<sup>4)</sup>

高知大学医学部 小児思春期医学<sup>1)</sup>

同上 附属病院脳性麻痺再生医療研究センター<sup>2)</sup>

同上 産科婦人科学<sup>3)</sup>

同上 先端医療学推進センター<sup>4)</sup>

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

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

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

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

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

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

## ヒト培養増幅 MSC の造血幹細胞移植への応用

○三浦康生

藤田医科大学医学部輸血細胞治療科教授・藤田医科大学病院輸血部長

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

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

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

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

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

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

## SARS-Cov-2 と HLA

○河本 宏

京都大学 医生物学研究所 所長 再生免疫学分野 教授

藤田医科大学 国際再生医療センター 免疫再生医学研究部門 客員教授

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

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

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

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

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

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

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

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

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