

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
	MFI	(英) Mean Fluorescence Intensity (和) 平均蛍光強度
M	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 なのかが重要となる。</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) 全米骨髄バンク</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	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。 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。
	α ヘリックス (アルファヘリックス)	(英) α -helix 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
	アレル	(英) Allele (和) アレル (アリル, アリール) 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。
	遺伝子型	(英) Genotype 各遺伝子座において遺伝子情報から分類される型。
	イントロン	(英) intron 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。 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。 ⇒エキソン, <u>区域 (命名法)</u> を参照
	エキソン	(英) exon (和) エキソン (エクソン) 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。 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。 ⇒イントロンを参照

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。多型やバリエーションを含む。</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 (de novo 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 de novo 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.