日本組織適合性学会誌

第 32 巻第 2 号　2025 年 8 月 28 日発行

目　　次

総説

サラゾスルファピリジン誘発薬疹の発症リスクに関連するゲノムバイオマーカー……福永　航也・莚田　泰誠 …. 37

ウシ主要組織適合性複合体が牛伝染性リンパ腫ウイルスの乳汁を介した感染に及ぼす影響と感染対策 ……中土亜由美・間　　陽子 …. 47

シリーズ

HLA エピトープについて（1）― HLA 抗原の発見からエプレット解析まで― ……田中　秀則・内田みゆき …. 59

生物統計学（1）　―その歴史と医学分野への貢献― …… 田中　紀子 …. 68

2025 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―HLA 学の基礎編― ……成瀬　妙子 …. 80

HLA タイピングまたは抗 HLA 抗体検査に関する講演：

エプレット解析　エプレットと腎移植～エプレット解析を中心に～ ……西川　晃平 …. 87

本邦の肺移植における現状と今後 ……芳川　豊史 …. 97

第 24 回日本組織適合性学会近畿地方会抄録集 ……105

第 8 回　関東 HLA 研究会記録 ……118

第 8 回　東海北陸 HLA 研究会記録 ……126

日本組織適合性学会誌 MHC 投稿・執筆規定 ……134

Instructions to Authors ……140

編集後記 ……148

Major Histocompatibility Complex
Official Journal of Japanese Society for Histocompatibility and Immunogenetics
JSHI

Major Histocompatibility Complex　2025; 32 (2): 37-46

総　説

サラゾスルファピリジン誘発薬疹の発症リスクに関連するゲノムバイオマーカー

福永　航也[1,2]・莚田　泰誠[1]

[1] 理化学研究所　生命医科学研究センター ファーマコゲノミクス研究チーム
[2] 国立医薬品食品衛生研究所　医薬安全科学部

ゲノムワイド関連解析（GWAS）や次世代シークエンシング（NGS）などの網羅的なゲノム解析手法の進歩により，薬剤の反応性の個人差には，ヒト白血球抗原（HLA）や薬物代謝酵素における遺伝子バリアントが関連することが示されつつある。特に薬疹の発症リスクにはHLAアレルが関連していることが多数報告されている。これらのゲノムバイオマーカーを用いて，薬疹の発症リスクが高い患者には適切な薬物治療を提供する精密医療の社会実装が期待されている。筆者らは最近，潰瘍性大腸炎や関節リウマチの治療薬であるサラゾスルファピリジンが誘発する薬疹の発症リスクに独立して関連する *HLA-A*11:01*，*HLA-B*39:01* および *HLA-B*56:03* を同定した。本稿ではサラゾスルファピリジン誘発薬疹に関連するHLAアレルに加えて，それ以外の薬疹に関連するゲノムバイオマーカーに関する知見を概説する。

キーワード：サルファ剤，薬疹，GWAS，HLA-A，HLA-B

1. はじめに

薬疹とは，薬剤によって引き起こされる有害事象であり，重症薬疹であるスティーヴンス・ジョンソン症候群（Stevens-Johnson syndrome：SJS）および中毒性表皮壊死症（toxic epidermal necrolysis：TEN），薬剤性過敏症症候群（drug-induced hypersensitivity syndrome：DIHS or drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms：DRESS），軽症薬疹である播種状紅斑丘疹型薬疹（maculopapular eruption：MPE）や多形紅斑（erythema multiforme：EM）など多様なタイプの薬疹が存在し，症状や治療方法もそれぞれ異なっている。薬疹は薬物治療を行っているすべての患者に起こるわけではなく，一部の患者にのみ発症する。この薬疹の発症を回避するためのバイオマーカーの研究が行われている。ゲノムワイド関連解析（genome-wide association study：GWAS）や次世代シークエンシング（NGS）などの網羅的なゲノム解析手法の進歩により，この薬疹発症リスクの個人差にはヒト白血球抗原（human leukocyte antigen：HLA）や薬物代謝酵素の遺伝型の違いが寄与していることが報告されている。

本稿では，潰瘍性大腸炎やクローン病などの炎症性腸疾患および関節リウマチの治療薬として用いられるサラゾスルファピリジンが誘発する薬疹の発症リスクに関連するゲノムバイオマーカーについて，筆者らの研究を中心に過去の報告と比較しつつ概説する。

2. 薬疹とゲノムバイオマーカー

ファーマコゲノミクス（pharmacogenomics：PGx）とは各種薬剤の個人の応答性の違いに関連するゲノム上の遺伝子バリアントを明らかにする研究分野である。糖尿病や心筋梗塞などのありふれた疾患に比べて，薬剤による有害事象の発現頻度はかなり低く，SJSの発症頻度

受付日：2025年1月9日，受理日：2025年5月8日
代表者連絡先：福永　航也　〒230-0045　神奈川県横浜市鶴見区末広町1-7-22　国立研究開発法人　理化学研究所　生命医科学研究センター　ファーマコゲノミクス研究チーム
TEL: 045-503-9598　E-mail: koya.fukunaga@riken.jp

は100万人に数人程度である[1]。そのため症例の収集は非常に難しい。一方で，GWASやNGSなどのゲノム解析技術の進歩により，全ゲノム領域の遺伝子バリアントと有害事象との関連を探索することが比較的容易になり様々な知見が得られつつあり，薬疹には，HLAや薬物代謝酵素が関連することが多数報告されている（表1）。例えば，抗てんかん薬のカルバマゼピンの薬疹の発症リスクには*HLA-A*31:01*が関連していることが日本人および欧米人集団で報告された[2,3]。また*HLA-A*31:01*遺伝型検査を用いた本邦の前向き臨床研究「Genotype-Based Carbamazepine Therapy（GENCAT）study」が行われ，この遺伝子検査の臨床的有用性が評価された。結果として，この遺伝型検査により，カルバマゼピンによる薬疹の発症率が41～61％減少することが示されている[4]。また，日本人集団ではカルバマゼピンによるSJS/TENと*HLA-B*15:11*が関連することが報告されている[5]。1つの薬剤によって誘発される異なるタイプの薬疹に，異なるHLAアレルが関係することが知られており[6]，筆者らの最近の研究では*HLA-A*31:01*はカルバマゼピン誘発性のDIHS/DRESS（オッズ比（OR）=10.1，[95% 信頼区間（CI），6.2–16.7]），MPE（OR=9.1，[95% CI，3.3–24.7]）やEM（OR=7.4，[95% CI，2.1–26.4]）に強く関連しているがSJS（OR=3.1，[95% CI，1.5–6.5]）とはこれらの薬疹のタイプほど強い関連を示さなかった（図1A）[7]。一方，*HLA-B*15:11*はカルバマゼピン誘発性のSJS/TEN（OR=18.2，[95% CI，8.1–41.2]）には関連しているが，DIHS/DRESS（OR=0.3，[95% CI，0.1–21.2]），MPE（OR=1.3）やEM（OR=2.1，[95% CI，0.1–36.3]）には有意に関連していなかった（図1B）。

カルバマゼピンによるSJS/TENに関連するバイオマーカーとしては，*HLA-B*15:02*が広く知られている[8]。しかしながら，薬疹と*HLA-B*15:02*の関連は台湾人集団を含むアジア人では報告されているが，日本人集団では報告されていない。日本人集団における*HLA-B*15:02*の保有率は0.03%であるため[9]，日本人では関連を確認することができないが，いずれにせよ，集団ごとに異なるHLAアレルが薬疹のバイオマーカーになることを示す一例である。

表1　薬疹等の発症リスクに関連するHLAアレル

原因薬	HLAアレル	文献
アバカビル	*HLA-B*57:01*	10-11
アロプリノール	*HLA-B*58:01*	12-14
カルバマゼピン	*HLA-A*31:01, HLA-B*15:02, HLA-B*15:11*	2-8
感冒薬	*HLA-A*02:06*	15
サルファ剤	*HLA-A*11:01*	19
サラゾスルファピリジン	*HLA-A*11:01, HLA-B*39:01, HLA-B*56:03*	19, 20
ジアフェニルスルフォン	*HLA-B*13:01*	16
ネビラピン	*HLA-C*04:01*	17

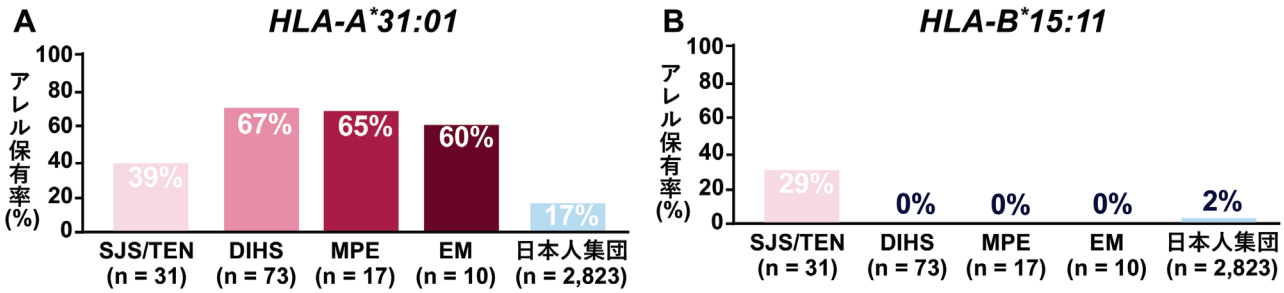


図1　カルバマゼピン誘発薬疹患者における*HLA-A*31:01*，*HLA-B*15:11*の保有率

A：薬疹の異なるタイプを誘発した患者の*HLA-A*31:01*の保有率を示す。B：薬疹の異なるタイプを誘発した患者の*HLA-B*15:11*の保有率を示す（文献7　改変）。

その他，エイズ治療薬であるアバカビルによる過敏症には *HLA-B*57:01*[10-11]，高尿酸血症治療薬アロプリノールによる薬疹の発症リスクには *HLA-B*58:01*[12-14]，感冒薬による眼症状を伴う SJS には *HLA-A*02:06*[15] がそれぞれ関連し，さらには，ハンセン病などの治療薬であるジアフェニルスルフォンの薬疹と関連する *HLA-B*13:01*[16]，エイズ治療薬であるネビラピンによる薬疹と関連する *HLA-C*04:01*[17] など，多数のゲノムバイオマーカーが報告されている。

3. サラゾスルファピリジン誘発薬疹とゲノムバイオマーカー

サラゾスルファピリジンの有害事象としては，消化器症状などの頻度が高いものから再生不良性貧血や間質性肺炎などの頻度の低い重篤なものまでが知られている。皮膚に関する有害事象についても，重篤な SJS/TEN および DIHS/DRESS から軽症の MPE や EM などが報告されている[18]。

筆者らは以前，スルファメトキサゾール・トリメトプリムおよびサラゾスルファピリジンを含むサルファ剤によって誘発される皮膚に関する重篤な有害事象の発現リスクに関連する *HLA-A*11:01* アレルを同定した[19]。スルファメトキサゾール・トリメトプリムおよびサラゾスルファピリジンはいずれもスルファニルアミド骨格をもつスルホンアミド化合物に分類される。しかし，以前の研究は，スルホンアミド化合物による薬疹に関連するバイオマーカーの報告であったため，サラゾスルファピリジン誘発薬疹のみに関連する遺伝因子は不明であった。加えて以前の研究では SJS/TEN および DIHS/DRESS の重篤な薬疹のみを対象としており，軽症薬疹を含む薬疹のタイプ別の解析は行われていなかった。さらに HLA 以外の領域のゲノムバイオマーカーの関連も不明であったため，筆者らは日本人集団においてサラゾスルファピリジン誘発性薬疹の発症リスクに関する GWAS を行い，薬疹のタイプ別のゲノム解析を詳細に行った。

4. GWAS

GWAS の結果の公開・共有を目的とした国際データベースである GWAS Catalog（https://www.ebi.ac.uk/gwas/）では疾患感受性や臨床検査値に関する結果は多数登録されているが，薬剤の応答性の個人差に関する結果は少なく，サラゾスルファピリジン誘発薬疹に関する GWAS は登録されていない。

筆者らは，日本人集団におけるサラゾスルファピリジン誘発薬疹の発症リスクに関連する遺伝因子を同定することを目的として，GWAS を実施した[20]。一次解析として，サラゾスルファピリジン誘発薬疹患者 12 人に対し，日本人一般集団 10,278 人を対照群として GWAS および全ゲノムインピュテーションを行ったが，ゲノムワイド有意水準を満たす遺伝子バリアントを同定することができなかった（図 2）。そこで最も低い p 値を示した 6 番染色体の領域を精査した（図 3）。この領域はカルバマゼピンなどの薬疹の発症リスクに関連する HLA クラ

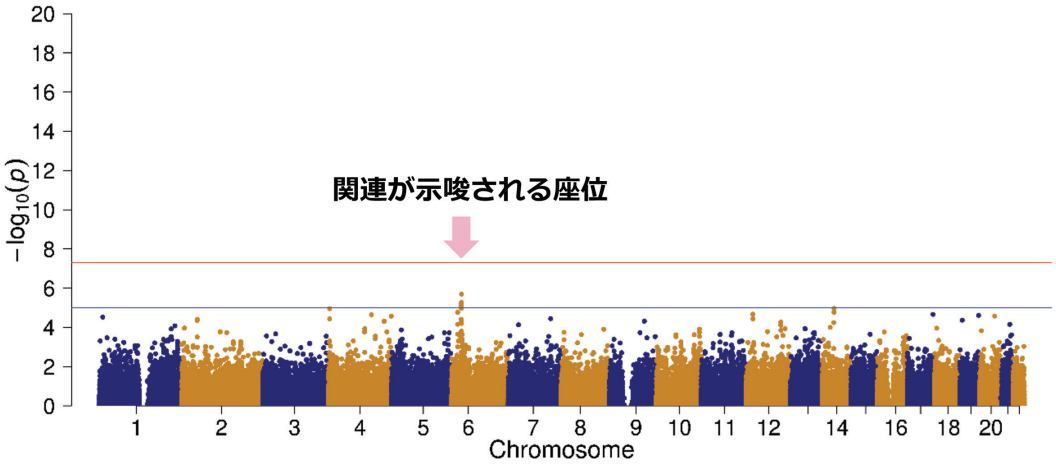


図 2　サラゾスルファピリジン誘発薬疹患者の GWAS のマンハッタンプロット

Y 軸にヒトゲノム染色体上の位置，X 軸に各バリアントのサラゾスルファピリジン誘発薬疹との関連解析における p 値の負の対数値を示す。赤および青い実線はそれぞれゲノムワイド有意水準（5×10^{-8}）および 1×10^{-6} を示す。また，赤い矢印は関連が示唆された領域を示す。

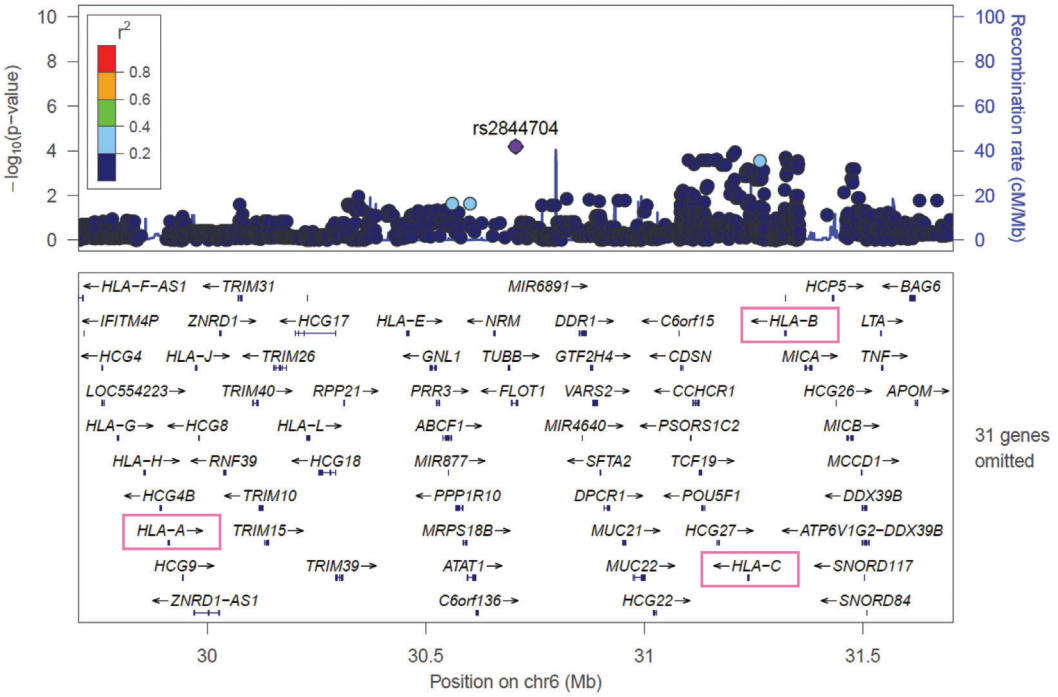


図 3　サラゾスルファピリジン誘発薬疹患者の GWAS において最も p 値が低かった 6 番染色体周辺の拡大図

Y 軸にヒトゲノム染色体上の位置，X 軸に各バリアントのサラゾスルファピリジン誘発薬疹との関連解析における p 値の負の対数値を示す。GWAS によって同定されるバリアントの周辺領域は連鎖不平衡の影響によって，複数のバリアントが同程度の関連が認められる場合がある。そのため，原因遺伝子を特定するためには HLA 関連解析のように特定の遺伝子を対象とした追加解析が必要である。

ス I 遺伝子の近傍であった。ただし GWAS で同定されたこのバリアントの再現性は確認されていないため，今後さらなるサンプル収集を行い，このバリアントがゲノムワイド有意水準を下回る p 値を示すかどうかを検証する必要がある。

5. HLA 関連解析

GWAS によって HLA クラス I 領域の関連が示唆されたため，一次解析には含まれなかったサラゾスルファピリジン誘発薬疹患者の DNA サンプルを追加したサラゾスルファピリジン誘発薬疹患者 15 人に対し，日本人一般集団 2,823 人を対照群とした。これらの 15 症例のうち 9 症例は関節リウマチ，1 症例は虚血性腸炎，1 症例は潰瘍性大腸炎，1 症例は SAPHO 症候群，残りの 3 症例は不明であった。PCR-rSSO 法（WAKFlow HLA タイピング試薬，湧永製薬，大阪）を用いて，これらのサンプルの *HLA-A*，*HLA-B*，*HLA-C*，*HLA-DRB1* の遺伝型をタイピングし，関連解析を行った[20]。本研究では，サラゾスルファピリジン誘発薬疹患者 15 人に 8 種類の *HLA-A* アレル，20 種類の *HLA-B* アレル，10 種類の *HLA-C* アレル，18 種類の *HLA-DRB1* アレルを検出した。計 56 種類の HLA アレルを対象とした顕性（優性）モデルでの関連解析であったため，Bonferroni 補正に基づき有意水準を 8.9×10^{-4} に設定した。この結果 *HLA-A*11:01*，*HLA-B*39:01*，*HLA-B*56:03* が，サラゾスルファピリジン誘発薬疹の発症リスクと有意に関連していた（*HLA-A*11:01*；OR=9.9, [95% 信頼区間（CI），3.4–29.1]，$p=2.6\times10^{-5}$，*HLA-B*39:01*；OR=9.8，[95% CI, 3.5–28.0], $p=2.2\times10^{-4}$, *HLA-B*56:03*；OR=70.3, [95% CI，17.2–287.9]，$p=3.3\times10^{-5}$，図 4）。一方，GWAS 解析に用いた 12 人の薬疹患者と 2,823 人の日本人一般集団をコントロール群とした関連解析の結果においても *HLA-A*11:01*，*HLA-B*39:01*，*HLA-B*56:03* が，サラゾスルファピリジン誘発薬疹の発症リスクと有意に関連していた（*HLA-A*11:01*；OR=9.9, [95% 信頼区間（CI），3.0–33.0]，$p=1.8\times10^{-4}$，*HLA-B*39:01*；OR=14.8，[95% CI, 4.7–46.3], $p=4.7\times10^{-5}$, *HLA-B*56:03*；OR=93.8, [95% CI，22.1–398.4]，$p=1.6\times10^{-5}$）。またこれら 3 つのアレ

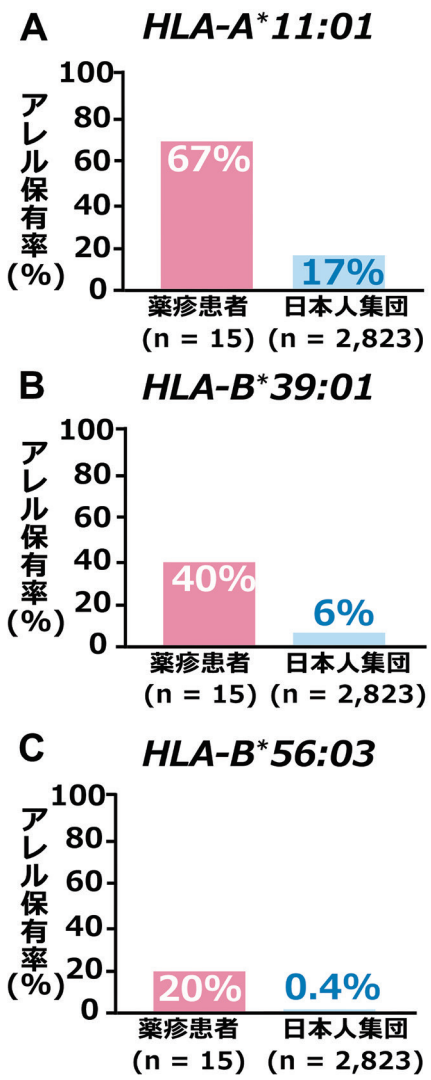


図 4　サラゾスルファピリジン誘発薬疹患者における *HLA-A*11:01*，*HLA-B*39:01*，*HLA-B*56:03* の保有率

薬疹患者における *HLA-A*11:01*（A），*HLA-B*39:01*（B），*HLA-B*56:03*（C）の保有率は，日本人の一般集団における保有率と比較して，統計的に有意に高頻度であった。

ルの関係を明らかにするために多重ロジスティック回帰分析を行ったところ，*HLA-A*11:01*，*HLA-B*39:01*，*HLA-B*56:03* は独立した関連を示し，調整後の OR はそれぞれ 6.5（95% CI, 2.1–20.2），9.6（95% CI, 3.1–29.8），38.7（95% CI，7.6–197.3）だった。*HLA-A*11:01*，*HLA-B*39:01*，*HLA-B*56:03* のそれぞれの予測性能を評価するために，各アレル単独での ROC 曲線の AUC 値を算出したところ，それぞれ 0.79，0.73，0.68 だった。3 つのアレルを組み合わせた ROC 曲線の AUC 値は 0.83 を示し，サラゾスルファピリジン誘発薬疹の発症リスクを最も精度よく予測することができた。

本研究において，薬疹患者群の 60.0％は関節リウマチを有しており，対照群が一般集団であったことを踏まえると，先行研究において日本人集団における関節リウマチの発症リスクとの関連が報告されている HLA-A*11 および HLA-B*39 を検出した可能性が考えられる[21,22]。したがって，これらのアレルが薬疹に特異的に関連するのではなく，関節リウマチの疾患感受性アレルである可能性についても慎重に検討をする必要がある。今後は，関節リウマチの罹患状況を考慮した層別解析や感度解析を含めた検討を行うことで，真の薬疹関連アレルの同定に向けた解析精度の向上が期待される。一方，日本人集団を対象とした最大規模の研究では，5,119 人の関節リウマチ患者と 23,731 人の一般集団の HLA インピュテーション法を用いた Stepwise conditional analysis の結果，*HLA-DRB1* の 11 番目のアミノ酸，*HLA-DPB1* の 84 番目のアミノ酸，*HLA-DOA* のバリアント（rs378352）および *HLA-B*40:02* アレルのみが関節リウマチの発症リスクと関連していることが報告されている。そのため，本研究で検出された *HLA-A*11:01* および *HLA-B*39:01* は関節リウマチではなく薬疹の発症リスクと関係している可能性がある[23]。また，本研究の薬疹患者 15 人における *HLA-B*39:01* の保有率は 40.0％であったのに対し，関節リウマチ患者では 6.2% であった。しかしながら，本研究のケース群の症例は少ないため，偶然これらの HLA アレルが検出された可能性は否定できない。今後，更なるサンプル収集による再現性試験を行うとともに他国と国際メタ解析を行い，エビデンスを強化することが望まれる。

6. 薬疹の層別化関連解析

カルバマゼピン誘発薬疹では SJS/TEN とその他の薬疹で異なる HLA アレルが関連していた（図 1）。そのためサラゾスルファピリジン誘発薬疹においても薬疹のタイプ別に異なる HLA アレルが関連している可能性がある。そこで，サラゾスルファピリジンによる DIHS/DRESS，SJS/TEN または MPE 患者に層別化して HLA アレルとの関連解析を行った（表 2）。すべての薬疹のタイプの患者を用いた関連解析の結果と同様に，*HLA-A*11:01*，*HLA-B*39:01*，*HLA-B*56:03* が DIHS/

表 2　サラゾスルファピリジン誘発薬疹の HLA アレルの関連解析結果

HLA アレル	患者数		保有率		オッズ比（95% 信頼区間）	p 値
	薬疹群	対照群	薬疹群	対照群		
*HLA-A*11:01*						
全薬疹	15	2,823	0.667	0.168	9.9 (3.4–29.1)	2.6×10^{-5}*
DIHS/DRESS	10	2,823	0.700	0.168	11.5 (3.0–44.8)	3.0×10^{-4}*
SJS/TEN	3	2,823	0.667	0.168	9.9 (0.9–109.3)	0.076
MPE	2	2,823	0.500	0.168	4.9 (0.3–79.2)	0.310
*HLA-B*39:01*						
全薬疹	15	2,823	0.400	0.063	9.8 (3.5–28.0)	2.1×10^{-4}*
DIHS/DRESS	10	2,823	0.600	0.063	22.2 (6.2–79.2)	1.2×10^{-5}*
SJS/TEN	3	2,823	0	0.063	NA	NA
MPE	2	2,823	0	0.063	NA	NA
*HLA-B*56:03*						
全薬疹	15	2,823	0.200	0.004	70.3 (17.2–287.9)	3.3×10^{-5}*
DIHS/DRESS	10	2,823	0.200	0.004	70.3 (13.2–373.3)	7.3×10^{-4}*
SJS/TEN	3	2,823	0	0.004	NA	NA
MPE	2	2,823	0.500	0.004	281.3 (16.4–4817.3)	7.8×10^{-3}

略語：DIHS/DRESS，薬剤性過敏症症候群；MPE，播種状紅斑丘疹型薬疹；NA，該当なし；SJS/TEN，スティーヴンス・ジョンソン症候群および中毒性表皮壊死症

* Bonferroni 補正後の有意水準［8.9×10^{-4}］を下回るもの。

DRESS と関連していた。それ以外の HLA アレルについては，有意な関連は認められなかった。*HLA-B*39:01* の DIHS/DRESS に対する OR は，全薬疹の OR の約 2 倍だった。すなわち，*HLA-B*39:01* は DIHS/DRESS に特異的なバイオマーカーである可能性があり，今後さらなる症例を集め検証していく必要がある。

7. ドッキングシミュレーション

サラゾスルファピリジンが HLA 遺伝子を介して薬疹を誘発するメカニズムを解明するために，サラゾスルファピリジンおよびその代謝物の HLA との分子ドッキングシミュレーションを行い，特定のタイプの HLA に対する薬物の結合親和性を予測した（図 5）。*HLA-A*11:01*（PDB ID：7S8R）および *HLA-B*39:01*（PDB ID：4O2C）の結晶構造は RCSB PDB データベース（https://www.rcsb.org/）から取得し，*HLA-B*56:03* の結晶構造は SWISS-MODEL[24] を用いたホモロジーモデリングにより *HLA-B*57:01*（PDB ID：7X1C）に基づいて作成した。経口投与されたサラゾスルファピリジンは，その大部分が腸管内で代謝物に分解されてから吸収される。そこで，サラゾスルファピリジンと，その代謝物であるスルファピリジン，スルファピリジン・ヒドロキシルアミン体，5- アミノサリチル酸と，*HLA-A*11:01*，*HLA-B*39:01*，*HLA-B*56:03* との相互作用を AutoDock Vina[25] によって解析した。いずれの HLA 分子においてもサラゾスルファピリジンの結合自由エネルギーが最も低く，結合親和性が高いことが予想された（表 3）。これにより，サラゾスルファピリジンが各 HLA の抗原提示部位の変化に寄与し，薬疹を引き起こす原因である可能性が示唆された。以前の報告では，アバカビル誘発性薬疹と関係する *HLA-B*57:01* は *HLA-B*57:03* や *HLA-B*58:03* 保有者には存在しないことを，結合親和性の違いによって，

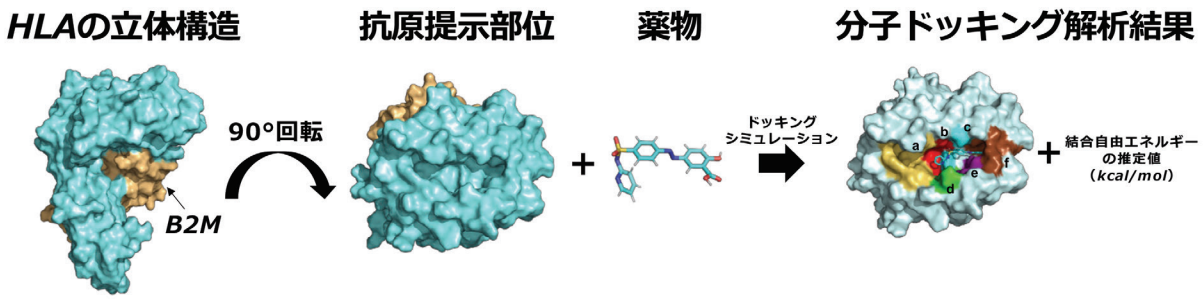


図 5　分子ドッキングシミュレーションのワークフロー

分子ドッキングシミュレーションとは既存のデータベースなどから HLA 分子の立体構造を取得し，それらの抗原提示部位と薬物の結合親和性を予測する手法である。シミュレーション結果から得られる結合自由エネルギーの推定値が低いほど，それぞれの薬物と HLA 分子の結合親和性が高いことを示す。HLA の抗原提示部位はポケットの部位によって a～f に分類されており，薬物がどのポケットに結合しやすいかを推定することもできる。

表 3　サラゾスルファピリジンとその代謝物の HLA 分子への結合親和性

	結合自由エネルギー(kcal/mol)			
	サラゾスルファピリジン	スルファピリジン	スルファピリジン・ヒドロキシルアミン体	5-アミノサリチル酸
*HLA-A*11:01*	−8.32	−6.47	−6.83	−5.32
*HLA-B*39:01*	−8.48	−6.50	−6.51	−6.27
*HLA-B*56:03*	−8.73	−7.01	−7.32	−5.95

薬疹の発症起点を詳細に解析している[26]。しかしながら，本研究では関連が認められた 3 つの HLA アレル以外の HLA アレルとサラゾスルファピリジンおよびその代謝物との結合親和性を示していない。そのため，薬疹の発症起点となる HLA アレルやアミノ酸を特定するには至らなかった。今後，類似の HLA アレルの関連解析を含め，サラゾスルファピリジンおよびその代謝物と類似の HLA アレルとの結合親和性について詳細な解析を行う必要がある。また，ドッキングシミュレーションにより，サラゾスルファピリジンが *HLA-A*11:01* の A，B，D，E ポケット内，*HLA-B*39:01* の B，C，F ポケット内，*HLA-B*56:03* の A，B，D，E ポケット内に結合できることが予測された（図 6）。

8. おわりに

筆者らは，以前にサラゾスルファピリジンを含むサルファ剤による薬疹と関連する *HLA-A*11:01* アレルを同定していたが，サラゾスルファピリジンのみによる薬疹においても *HLA-A*11:01* アレルが関連していることを確認した。さらに，サラゾスルファピリジン誘発薬疹と関連する *HLA-B*39:01* および *HLA-B*56:03* を新たに同定した。これらの HLA アレルのいずれかを保有する患者の割合に基づいて，サラゾスルファピリジンによる薬疹患者の約 4 分の 3 を説明することができた（図 7）。しかしながら，本研究におけるサンプルサイズは依然として限られており，かつ症例群と対照群との間で症例数の不均衡が認められる。このため，独立した日本人集団や他民族集団を対象として再現性の検証が不可欠である。また，症例群と対照群の構成比の偏りに起因する背景因子の交絡や選択バイアスの影響を最小限に抑えるために統計的補正も必要である。今後はサンプルのさらなる収集を継続し，収集状況に応じて適切な統計手法を選択・適応することで，解析の精度および妥当性の向上を図る予定である。ドッキングシミュレーションでは，サラゾスルファピリジンがその代謝物よりも HLA 分子に強く結合する可能性が示され，加えて，サラゾスルファ

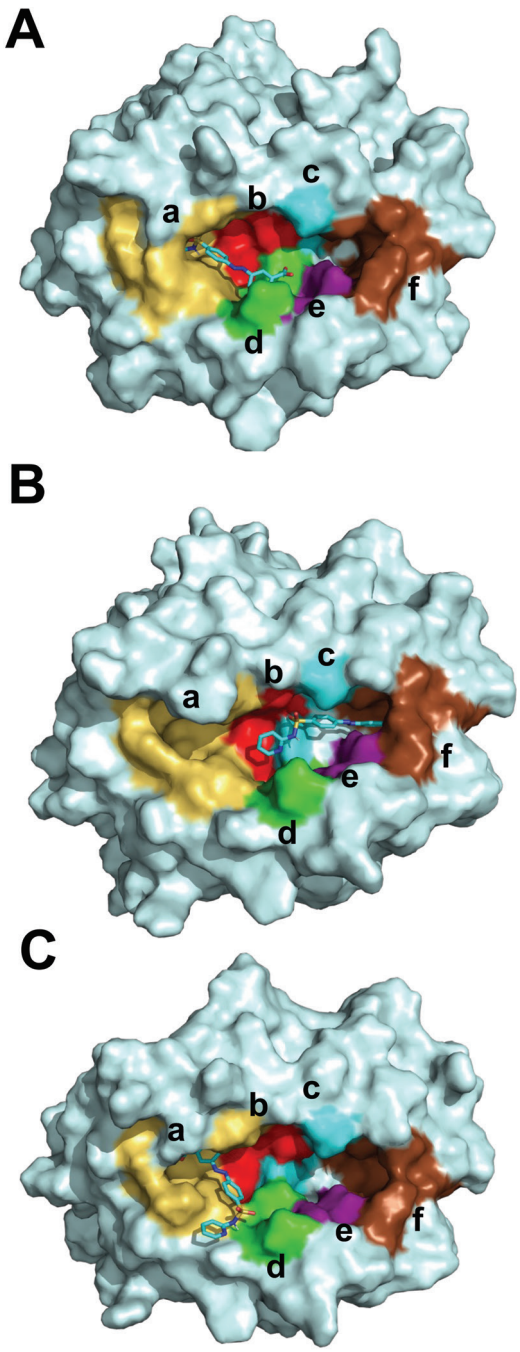


図 6　サラゾスルファピリジンが結合する確率が最も高い抗原提示部位

*HLA-A*11:01*（A），*HLA-B*39:01*（B），*HLA-B*56:03*（C）の立体構造を示す。HLA の抗原提示部位のポケットの部位を a ～ f と示している。サラゾスルファピリジンが結合する位置・角度を水色の分子構造で示した。

ピリジンの *HLA-A*11:01* および *HLA-B*56:03* への結合パターンは，*HLA-B*39:01* とは異なっていた。これらはさらなるメカニズムの解明の一助となる可能性がある。ただし，今回のシミュレーションでは薬疹と関連する HLA アレル間の比較は行っておらず，また，対照となる非関連 HLA アレルとの比較も行っていない。そのため，薬疹と関連する HLA アレルが非関連アレルと比較して，どのような分子機構や免疫学的プロセスを介して薬疹の発症に寄与しているかについては，明確にすることができていない。この点は，HLA アレルに基づく薬剤性有害事象の予測精度向上および病態解明において極めて重要であり，今後の検討における重要な課題として位置づけられる。さらに今後はサラゾスルファピリジンと HLA アレルの結合親和性のドッキングシミュレーションの結果を実験的に裏付ける必要がある。以上の結果より，*HLA-A*11:01*，*HLA-B*39:01*，*HLA-B*56:03* を用いた遺伝子検査により，サラゾスルファピリジン治療開始前の薬疹発症リスクを予測し，例えば，治療薬の種類を替えることで薬疹の発症を回避することが期待できる。

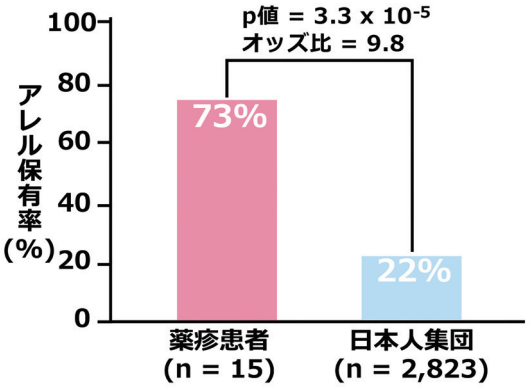


図 7　*HLA-A*11:01*，*HLA-B*39:01*，*HLA-B*56:03* のいずれかを 1 つでも持つ患者の割合

利益相反

開示すべき事項はなし。

引用文献

1）Hama N, Aoki S, Chen CB, et al: Recent progress in Stevens-Johnson syndrome/toxic epidermal necrolysis: diagnostic criteria, pathogenesis and treatment. *Br J Dermatol* 192:9–18, 2024.

2）McCormack M, Alfirevic A, Bourgeois S, et al: HLA-A*3101 and carbamazepine-induced hypersensitivity reactions in Europeans. *N Engl J Med* 364:1134–1143,

2011.
3) Ozeki T, Mushiroda T, Yowang A, et al: Genome-wide association study identifies HLA-A*3101 allele as a genetic risk factor for carbamazepine-induced cutaneous adverse drug reactions in Japanese population. *Hum Mol Genet* 20:1034–1041, 2011.
4) Mushiroda T, Takahashi Y, Onuma T, et al: Association of HLA-A*31:01 Screening With the Incidence of Carbamazepine-Induced Cutaneous Adverse Reactions in a Japanese Population. *JAMA Neurol* 75:842–849, 2018.
5) Kaniwa N, Saito Y, Aihara M, et al: HLA-B*1511 is a risk factor for carbamazepine-induced Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis in Japanese patients. *Epilepsia* 51:2461–2465, 2010.
6) Biswas M, Ershadian M, Shobana J, et al: Associations of HLA genetic variants with carbamazepine-induced cutaneous adverse drug reactions: An updated meta-analysis. *Clin Transl Sci* 15:1887–1905, 2022.
7) Fukunaga K, Tsukagoshi E, Kurata M, et al: Differential Effects of HLA-B *15:11 and HLA-A *31:01 on Carbamazepine-Induced Cutaneous Adverse Reactions. *J Invest Dermatol* 144:908–911 e907, 2024.
8) Chung WH, Hung SI, Hong HS, et al: Medical genetics: a marker for Stevens-Johnson syndrome. *Nature* 428:486, 2004.
9) Ikeda N, Kojima H, Nishikawa M, et al: Determination of HLA-A, -C, -B, -DRB1 allele and haplotype frequency in Japanese population based on family study. *Tissue Antigens* 85:252–259, 2015.
10) Mallal S, Phillips E, Carosi G, et al: HLA-B*5701 screening for hypersensitivity to abacavir. *N Engl J Med* 358:568–579, 2008.
11) Ostrov DA, Grant BJ, Pompeu YA, et al: Drug hypersensitivity caused by alteration of the MHC-presented self-peptide repertoire. *Proc Natl Acad Sci U S A* 109:9959–9964, 2012.
12) Hung SI, Chung WH, Liou LB, et al: HLA-B*5801 allele as a genetic marker for severe cutaneous adverse reactions caused by allopurinol. *Proc Natl Acad Sci U S A* 102:4134–4139, 2005.
13) Lonjou C, Borot N, Sekula P, et al: A European study of HLA-B in Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis related to five high-risk drugs. Pharmacogenet *Genomics* 18:99–107, 2008.
14) Tohkin M, Kaniwa N, Saito Y, et al: A whole-genome association study of major determinants for allopurinol-related Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis in Japanese patients. *Pharmacogenomics J* 13:60–69, 2013.
15) Ueta M, Tokunaga K, Sotozono C, et al: HLA-A*0206 with TLR3 polymorphisms exerts more than additive effects in Stevens-Johnson syndrome with severe ocular surface complications. *PLoS One* 7:e43650, 2012.
16) Tangamornsuksan W, Lohitnavy M: Association Between HLA-B*1301 and Dapsone-Induced Cutaneous Adverse Drug Reactions: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Dermatol* 154:441–446, 2018.
17) Carr DF, Chaponda M, Jorgensen AL, et al: Association of human leukocyte antigen alleles and nevirapine hypersensitivity in a Malawian HIV-infected population. *Clin Infect Dis* 56:1330–1339, 2013.
18) Hama N, Abe R, Gibson A, et al: Drug-Induced Hypersensitivity Syndrome (DIHS)/Drug Reaction With Eosinophilia and Systemic Symptoms (DRESS): Clinical Features and Pathogenesis. *J Allergy Clin Immunol Pract* 10:1155–1167 e1155, 2022.
19) Nakamura R, Ozeki T, Hirayama N, et al: Association of HLA-A*11:01 with Sulfonamide-Related Severe Cutaneous Adverse Reactions in Japanese Patients. *J Invest Dermatol* 140:1659–1662 e1656, 2020.
20) Fukunaga K, Tsukagoshi E, Nakamura R, et al: Association of HLA-A *11:01, HLA-B *39:01, and HLA-B *56:03 with salazosulfapyridine-induced cutaneous adverse drug reactions. *J Allergy Clin Immunol Pract* 12:1355–1358 e1353, 2024.
21) Tsuchiya K, Kimura A, Kondo M, et al: Combination of HLA-A and HLA class II alleles controls the susceptibility to rheumatoid arthritis. *Tissue Antigens* 58:395–401, 2001.
22) Yamaguchi A, Tsuchiya N, Mitsui H, et al: Association of HLA-B39 with HLA-B27-negative ankylosing spondylitis and pauciarticular juvenile rheumatoid arthritis in Japanese patients. Evidence for a role of the peptide-anchoring B pocket. *Arthritis Rheum* 38:1672–1677, 1995.
23) Okada Y, Suzuki A, Ikari K, et al: Contribution of a Non-classical HLA Gene, HLA-DOA, to the Risk of Rheumatoid Arthritis. *Am J Hum Genet* 99:366–374, 2016.
24) Waterhouse A, Bertoni M, Bienert S, et al: SWISS-MODEL: homology modelling of protein structures and complexes. *Nucleic Acids Res* 46:W296-W303, 2018.
25) Trott O, Olson AJ: AutoDock Vina: improving the speed and accuracy of docking with a new scoring function, efficient optimization, and multithreading. *J Comput Chem* 31:455–461, 2010.
26) Illing PT, Vivian JP, Dudek NL, et al: Immune self-reactivity triggered by drug-modified HLA-peptide repertoire. Nature 486:554–558, 2012.

Genomic Biomarkers Associated with the Risk of Sulfasalazine-Induced Drug Eruptions

Koya Fukunaga[1,2], Taisei Mushiroda[1]

[1] Laboratory for Pharmacogenomics, RIKEN Center for Integrative Medical Sciences, Yokohama, Japan.
[2] Division of Medicinal Safety Science, National Institute of Health Sciences, Kawasaki, Japan.

Advancements in comprehensive analytical methods, such as genome-wide association studies (GWAS), have revealed numerous associations of human leukocyte antigen (HLA) alleles with the risk of developing drug-induced eruptions. Using these genomic biomarkers, individualized pharmacotherapy is increasingly being offered to patients at high risk of drug eruptions. Consequently, the identification of these genomic biomarkers is a crucial aspect of implementing precision medicine in drug therapy into society. Recently, we identified *HLA-A*11:01*, *HLA-B*39:01*, and *HLA-B*56:03* as independently associated with the risk of drug eruptions induced by sulfasalazine, a medication used to treat ulcerative colitis and rheumatoid arthritis. In this article, we introduce the HLA alleles associated with sulfasalazine-induced drug eruptions and review recent findings on genomic biomarkers related to drug eruptions.

Key Words: GWAS, HLA-A, HLA-B, skin rash, sulfa drugs

©2025　日本組織適合性学会

Major Histocompatibility Complex　2025; 32 (2): 47-58

総　説

ウシ主要組織適合性複合体が牛伝染性リンパ腫ウイルスの乳汁を介した感染に及ぼす影響と感染対策

中土亜由美[1, 2]・間　陽子[1]

[1] 東京大学大学院農学生命科学研究科　農学国際専攻　地球規模感染症制御学講座
[2] JA 全農　家畜衛生研究所

ウシ MHC は Bovine leukocyte antigen（BoLA）と呼称され，ウシの 23 番染色体にマッピングされている。*BoLA-DRB3* は，*BoLA* クラス II 遺伝子の中で最も多型性が高く，これまでに 386 種類のアレルが報告されている。この遺伝子座の特定のアレルは，全世界に蔓延し畜産界に甚大なる被害を及ぼしている牛伝染性リンパ腫ウイルス（BLV）の感染に伴う地方病性牛伝染性リンパ腫等との強い関連性が報告されている。本総説では，近年明らかになった BLV の水平・垂直感染と *BoLA-DRB3* との関連性を概説すると同時に，特に，著者らが明らかにした *BoLA-DRB3* がウシ乳汁中の BLV プロウイルス量，抗 BLV 抗体量および感染性に及ぼす影響，および *BoLA-DRB3* と BLV 感染が複合的に乳汁に関する経済形質に及ぼす影響について紹介する。最後に，*BoLA-DRB3* に基づく BLV 感染個体の乳汁を介した理想的な感染対策を考案したのでこれについても紹介する。

キーワード：*BoLA-DRB3*，疾患感受性，牛伝染性リンパ腫ウイルス，プロウイルス量，乳汁

1. はじめに

主要組織適合性複合体（MHC）は円口類を除く軟骨魚類から哺乳類までの脊椎動物に確認されており，ヒト MHC は Human leukocyte antigen（HLA），ウシ MHC は Bovine leukocyte antigen（BoLA）と呼称される。*HLA* 領域は，ヒトの 6 番染色体短腕部の約 400 万塩基対（4 Mb）からなるゲノム領域に存在しテロメア側からクラス I，クラス III およびクラス II 領域から構成されている（図 1A）。一方，*BoLA* 領域はウシの 23 番染色体の約 4 Mb に渡る領域に存在し[1, 2]，テロメア側からクラス I，クラス III，クラス IIa およびクラス IIb 領域から構成されている[3-5]（図 1B）。このように *BoLA* ではクラス II 領域が 2 つに分断されており，両領域間が 15 Mb 程度離れていることが，HLA 領域と異なる最大の特徴である。クラスIIb 領域には，非古典的クラスⅡ分子（*BoLA-DM*，*BoLA-DO* および *BoLA-DY*），クラス I 分子のプロセシングに関与するトランスポーター（*TAP1* および *TAP2*），およびプロテアソームのサブユニット（*PSMB8* および *PSMB9*）をコードする遺伝子等が存在している。一方，クラスⅡa 領域には，古典的クラスⅡ分子（*BoLA-DR* や *BoLA-DQ*）をコードする *DR* 遺伝子亜領域や *DQ* 遺伝子亜領域が位置する[5]。*DR* 遺伝子亜領域には，テロメア側から *DRA-DRB1-DRB2-DRB3* 遺伝子の順で存在し，*DQ* 遺伝子亜領域には，*DQA* 遺伝子と *DQB* 遺伝子が同定されている[4,5]。これらのクラスⅡ遺伝子の中で最も多型に富むのが *BoLA-DRB3* であり，386 種類の *BoLA-DRB3* アレルが Immuno-Polymorphism Database-MHC（IPD-MHC）データベース（https://www.ebi.ac.uk/ipd/mhc/group/BoLA/）から公開されており（2025 年 2 月 10 日

受付日：2024 年 3 月 7 日，受理日：2025 年 6 月 24 日
代表者連絡先：間　陽子　〒 153-0041　東京都目黒区駒場 4-6-1　東京大学駒場 II キャンパス生産研内　駒場オープンラボラトリー 205 号
TEL: 03-5452-5762　FAX: 03-5452-5738　E-mail: yoko-aida@g.ecc.u-tokyo.ac.jp

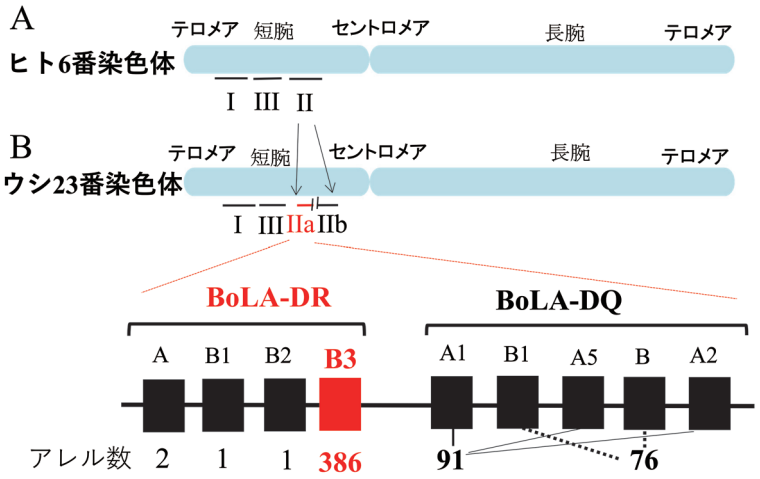


図1　ヒト主要組織適合性複合体（HLA）およびウシ主要組織適合性複合体（BoLA）の Class Ⅱ遺伝子構造の違い。
（A）ヒト 6 番染色体上の HLA ゲノム領域位置を示す模式図。
（B）ウシ 23 番染色体上の BoLA ゲノム領域位置を示す模式図。

現在），それらアレルと種々の形質との関連性が報告されている。本稿では *BoLA-DRB3* を対象として，ウシの疾患や経済形質との関連性について概説する。加えて，特に我が国の牛の届出伝染病の 80％以上を占めている重要なウイルス性疾患である牛伝染性リンパ腫ウイルス（Bovine leukemia virus : BLV）が惹起する地方病性牛伝染性リンパ腫（Enzootic bovine leucosis : EBL）の乳汁を介した感染性と乳汁の経済形質に対して *BoLA-DRB3* が及ぼす影響に関する著者らの最近の研究成果を紹介する。

2. *BoLA-DRB3* 多型と疾患との関連性

BoLA-DRB3 多型は，BLV が惹起する EBL との関連性が明らかになっている以外に，ウシの流産の原因の 1 つであり，原虫のネオスポラ・カニナムの寄生により起こる届出伝染病のネオスポラ症（2023 年の届出件数：6 件）や，乳房炎，2010 年宮崎県南部を中心に発生した口蹄疫（殺処分頭数：6.8 万頭）等の様々な疾患との関連性が報告されている（表 1）。

3. 牛伝染性リンパ腫と *BoLA-DRB3* 多型やその感染リスクとの関連性

牛伝染性リンパ腫の原因ウイルスである BLV は，*pX* 遺伝子を有し，ヒト T 細胞白血病ウイルス 1 型（Human T-cell leukemia virus Type 1 : HTLV-1）と同じデルタレトロウイルスに分類される[22]。牛伝染性リンパ腫は地方病型と散発型に分類されるが，前者は BLV 感染が原因であるが，後者は原因不明である。BLV は全世界に蔓延し，感染率および発症率ともに増加傾向にあり，その経済的被害は拡大する一方である[23]。BLV 感染個体の約 70％は無症状であるが，約 30％は持続性リンパ球増多症を，さらに，BLV 感染個体の約 1–5％が EBL を発症し死亡する[22]。BLV の感染ルートには吸血昆虫や人為的な血液汚染といった水平感染と子宮，胎盤，産道での胎内感染と乳汁を介した垂直感染が存在する[22]。ヒトでは BLV が HTLV-1 感染のモデルとして重要であると考えられている。その 1 つの要因として，HTLV-1 感染の主原因は母乳による感染であることが挙げられる[24]。また，BLV は HTLV-1 と同様に，感染細胞の染色体 DNA に組み込まれ，プロウイルスとして一生涯体内に存在し続ける[22]。プロウイルスのコピー数は，プロウイルス量（PVL）と呼称され，BLV の病態進行，リンパ球数の増加，感染性力価，BLV の体内動態と関連性を有することが明らかとなっている[25–28]。

表 1 で示したように，*BoLA-DRB3* の特定の多型は，発症だけでなく，BLV 感染個体の血中 PVL にも関連性を有することが示されている[7–8]。これは，ウシの種類によっても異なるが，国内で飼養されているホルスタイン種の血中 PVL に関する野外調査の結果から，感受性アレルとして *DRB3*012:01* および *DRB3*015:01*，抵

表 1　*BoLA-DRB3* 多型と関連する感染症

疾患	BoLA-DRB3（品種）	症状	効果	出典
地方病性牛伝染性リンパ腫				
プロウイルス量	**012:01*, **015:01* (Holstein)	悪性リンパ腫	高PVL	7 -10)
	**002:01*, **009:02*, **014:01:01* (Holstein)		抵PVL	
	**016:01* (Japanese black)		高PVL	
発症	**009:02*, **011:01* (Japanese black)		抵PVL	
	**009:02*, **010:01*, **011:01*, **014:01:01* (Holstein)		抵抗性	
	**005:02*, **016:01* (Japanese black)		感受性	
	**011:01* (Japanese black)		抵抗性	
アナプラズマ症	**2* (Zebuine)	貧血、黄疸	感受性	11)
	**001:01*, **024:06* (Crioulo Lageano)		抵抗性	
	**14*, **41* (Zebuine)			12)
ピロプラズマ症	**3*, **16*, **20* (Zebuine)	貧血、血色素尿	感受性	11)
	**011:01* (Crioulo Lageano)		抵抗性	
	**10*, **14*, **51*(Zebuine)			12)
ネオスポラ症	**010:01*, **027:03* (Holstein)	流産	抵抗性	13)
RSウイルス症	**011:01* (Holstein)	呼吸器病	抵抗性	14)
ブルセラ症	**7*, **10*, **18* (Auliekol)	流産	感受性	15)
	**3*, **4*, **19*, **21* (Auliekol)		抵抗性	
	**7*, **11*, **16* (Kazakh Whiteheaded)		感受性	
	**3*, **8*, **21* (Kazakh Whiteheaded)		抵抗性	
口蹄疫	**1*, **3*, **7* (Hereford)	口、鼻、蹄、乳頭での水疱形成	感受性	16)
	**12*, **18* (Hereford)		抵抗性	
パピローマウイルス症	**011:01* (Podolica)	膀胱腫瘍	抵抗性	17)
乳房炎	**012:01*, **015:01* (Holstein)	乳量減少	感受性	18)
	**8*, **11*, **16*, **23* (Holstein)			19, 20)
	**001:01*, **011:01*, **027:03* (Holstein)		抵抗性	18)
	**3*, **22* (Holstein)			20, 21)

抗性アレルとして *DRB3*002:01*，*DRB3*009:02* および *DRB3*014:01:01* が同定された[8–9]。我々は感受性アレルを 1 つ以上保有するウシを感受性牛，抵抗性アレルを 1 つ以上保有するウシを抵抗性牛，感受性および抵抗性アレルを保有しないウシを中立牛と定義し，これまでに胎内感染リスクおよび水平感染リスクについて *BoLA-DRB3* 多型が及ぼす影響を評価してきた。Borjigin らは，国内の 5 農場 120 組の母子ペアの *BoLA-DRB3* 多型を特定し，胎内感染率について調査した[29]。その結果，BLV 陽性母個体 96 頭中 29 頭が BLV に感染した子を出産したが，抵抗性アレルを持つ子個体はすべて BLV に感染していなかったのに対し，感受性アレルを持つ子は 30％が感染していた（$p = 0.016$）。従って，抵抗性アレルを持つ母子の胎内感染リスクは，感受性アレルを持つ母子に比べて極めて低いことが明らかとなった。さらに，Bai らは 179 頭の 3 年間にわたる追跡調査を行い BLV の感染性を評価した[27]。その結果，感受性牛は抵抗性牛および中性牛よりも強い BLV 感染性を示し，その強さは感受性牛＞中性牛＞抵抗性牛の順であった。さらに，BLV 感染力は血中 PVL と強い正の相関を示し，BLV に感染した感受性牛は感染力が強く水平伝播のリスクが高いが，BLV に感染した抵抗性牛は感染力が弱く BLV 伝播のリスクは低いことを報告した。このように，*BoLA-DRB3* 多型は BLV の胎内感染および垂直感染リスクと深く関与していることが示された。

4. *BoLA-DRB3* 多型と乳汁を介した BLV 感染リスクとの関係性の解明

BLV 感染個体の乳汁中に含まれる PVL は，血中 PVL と正の相関を示すことが報告されている[30]が，その乳汁に対する *BoLA-DRB3* 多型の影響は未解明のままである。

1）*BoLA-DRB3* 多型と乳汁中の BLV PVL との関連性の解析

BLV は，HTLV-1 感染と同様，垂直伝播リスクの一つである乳汁を介して感染することが知られている。著者らは，*BoLA-DRB3* 多型が乳汁中の PVL についても影響を与えるのかを評価し，その結果を表 2 にまとめた。乳汁中のプロウイルス検出率および PVL について，感受性牛（検出率 60.8% および平均 PVL62 コピー /10^5 細胞）は抵抗性牛（検出率 19.0% および平均 PVL7 コピー /10^5 細胞）より有意に高い（検出率 $p = 0.005$ および平均 PVL $p = 0.04$）ことが分かった[31]。さらに，感受性アレルをホモで持つウシは最も乳汁中 PVL が高く（平均 PVL128 コピー /10^5 細胞），抗性性アレルをホモで持つウシは最も乳汁中 PVL が低かった（平均 PVL0 コピー /10^5 細胞）[31]。同一個体の乳汁中 PVL を 3 年間にわたり経時的に解析したところ，少なくとも 2 回の検査においてプロウイルスが検出された個体は，感受性牛の乳汁では 12/13（92.3%）と高く，抵抗性牛の乳汁では 1/5（20.0%）と低いことが分かった（$p = 0.008$）[31]。

2）*BoLA-DRB3* 多型と乳汁細胞の感染性との関連性の解析

BLV 感染個体の乳汁細胞は他の細胞への感染力を有することが *ex vivo* において証明されている[30] が，乳汁細胞の感染性に *BoLA-DRB3* 多型が関与するかは不明であった。そこで著者らは，*BoLA-DRB3* の抵抗性並びに感受性アレルが乳汁の感染性についても影響を与えるのかを Tax 応答性レポーター細胞を用いた蛍光発光シンシチウム法（LuSIA）[30, 32, 33] により，感受性牛 9 頭および抵抗性牛 6 頭の乳汁細胞を用いて評価した（図 2A）。その結果，表 2 に示すように感受性牛では 5/9 頭（56%）が感染性を有しており，抵抗性牛では 0/6 頭（0%）の乳汁細胞は感染性を示さないことが示された[31]。図 2B に代表的な顕微鏡像を示しているが，感受性牛 S14 は蛍光シンシチウムを形成したが，抵抗性牛 R6 のそれはバックグランド以下であった。

3）*BoLA-DRB3* 多型と乳汁中の抗 BLV 抗体との関連性の解析

国内外で実施されている BLV 有病率の大規模調査等には，乳清を用いた酵素結合免疫吸着法（ELISA）による BLV 感染状況の把握が広く実施されている[35]。乳清は現在の主な検査材料である血液とは異なり，農家が自分で採材できることに加え，動物への負担も少ない理想的な検査材料である。さらに，これまでの研究で初乳中に含まれる抗 BLV 抗体は，BLV に対して高い阻害活性を示したことが報告されている[36]。加えて，血清において *BoLA-DRB3* 多型により抗 BLV 抗体量に違いがあると報告されている[9, 37]。そこで，筆者らは，乳清中の抗 BLV 抗体量と血清中の抗 BLV 抗体量，血中および乳汁中の PVL，*BoLA-DRB3* 多型との関連性について評価した結果，抗 BLV 抗体量と PVL はいずれも正の相関を示すことが明らかとなった[34]。また，乳清中の抗 BLV 抗体量は，感受性牛（抗体価 1:169）が抵抗性牛（抗体価 1:79）よりも有意に高いことが分かった[34]（表 2）。さらに，乳汁中 PVL と同様に，感受性アレルをホモで持つウシでは乳清中の抗 BLV 抗体量が最も高かった[34]。

表 2　感受性牛および抵抗性牛での牛伝染性リンパ腫ウイルス (BLV) の乳汁を介した感染リスクの相違

	感受性牛	抵抗性牛	*p*値
乳汁中のプロウイルス検出率[a]	N[c]＝31/51 (60.8%)	N＝4/21 (19.0%)	$p = 0.00500$
乳汁中平均プロウイルス量[a]	N＝51 (62コピー/10^5細胞)	N＝24 (7コピー/10^5細胞)	$p = 0.04000$
経時的解析による乳汁中のプロウイルス検出率[a]	N＝12/13 (92.3%)	N＝1/5 (20.0%)	$p = 0.00800$
乳汁細胞の感染性検出率[a]	N＝5/9 (56%)	N＝0/6 (0%)	$p = 0.04400$
乳清中の抗BLV抗体価[b]	N＝104 (1 : 169)	N＝41 (1 : 79)	$p = 0.00012$

[a]Nakatsuchi et al. Pathogens 2022より改変引用。
[b]Nakatsuchi et al. Front. Vet. Sci. 2022より改変引用。
[c]N＝頭数

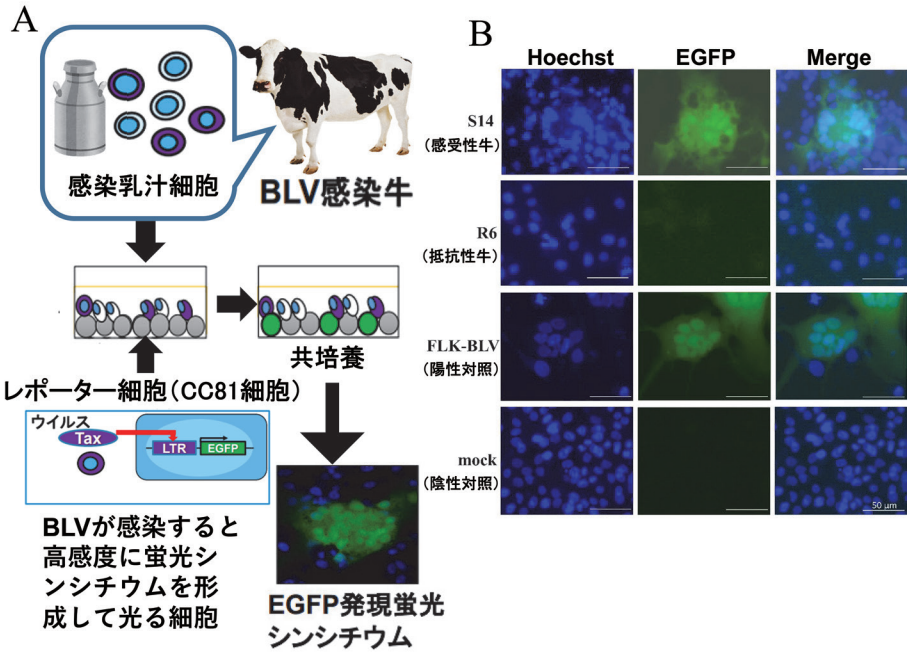


図 2　高感度蛍光 BLV 感染力価定量法（LuSIA）を用いた乳汁細胞の感染性評価。

（A）BLV は細胞と細胞が接触する cell to cell 伝播様式にて感染が成立し，BLV もしくは BLV 感染細胞を適当な指示細胞に接触させると多核巨細胞（シンシチウム）を形成する能力を有する。LuSIA は，BLV 転写活性因子 Tax の発現に特異的に応答し，緑色蛍光蛋白質である EGFP の転写を活性化するプラスミドが導入されたレポーター細胞を用いて蛍光シンシチウム形成能を指標に感染性を評価する方法である。LuSIA は（i）EGFP の発現による緑色の蛍光と（ii）シンシチウム形成により BLV の感染性を double check するシステムである。

（B）乳汁を介した垂直感染リスクに *BoLA-DRB3* が影響するか否かを LuSIA 法で確認した。感受性牛（S14）の乳汁細胞と共培養したレポーター細胞はシンシチウムと蛍光を示すが，抵抗性牛（R6）の乳汁細胞と共培養したものはシンシチウムも蛍光も示さなかった（Nakatsuchi et al. Pathogens 2022 より改変引用した）。BLV 感染乳汁細胞をレポーター細胞と共培養すると緑色に光る蛍光シンシチウムが認められる。Hoechst 33342 で処理すると DNA が染色され核は青く染まるため，シンシチウムの形成を再確認できる。

5. *BoLA-DRB3* 多型と乳汁の経済形質との関連性

BoLA-DRB3 の特定のアレルグループは乳牛において重要な要素である乳量や乳質（乳脂肪率，乳脂肪量，タンパク質率，タンパク質量，乳中体細胞数等の経済形質）と関連性を有することが複数報告されている（表 3）。牛乳の出荷価格は体細胞数や脂肪率等によって決定されるため，乳量が多いこと，体細胞数が少ないことや脂肪率が高いことは農家にとって非常に重要である。これらの経済形質は産歴等によっても影響を受けることが知られているため，これらを考慮して *BoLA-DRB3* 多型の効果が推定されている報告もある。例えば，*BoLA-DRB3* *37 アレルグループは 1-2 産のうちは乳量および乳脂肪量が有意に低いため経済的にはデメリットが大きいが，3 産以上になると乳量，タンパク質量，乳脂肪量が有意に増加するため，経済的メリットは非常に大きくなる。以上のように *BoLA-DRB3* 多型は疾患と経済形質に深く関与しているため，各農場において抱えているそれらに関する問題への新たな解決策の一つとして活用が考えられている。

6. *BoLA-DRB3* 多型と BLV 感染の乳汁に関する経済形質への複合的な影響の解析

これまでの研究成果から，*BoLA-DRB3* 多型を活用したウシの育種戦略の構築が期待される一方，特定の *BoLA-DRB3* 多型で選抜すると，乳量や乳質等の経済形質に悪影響をおよぼすことが懸念される。そこで，著者らは，*BoLA-DRB3* 多型が乳汁の経済形質におよぼす影響を評価した，その結果を以下に示す[38]。まず，乳量や乳質等の経済形質と関連する *BoLA-DRB3* アレルは，解像度の低い PCR- Restriction Fragment Length

表 3　BoLA-DRB3 多型と関連する乳形質および産褥期疾患

評価項目	*BoLA-DRB3*（品種）	産歴	効果	出典
乳脂肪量	*36 (Holstein)	1産	増加	39)
乳量	*37 (Holstein)	1-2産	減少	40)
乳脂肪率	*28 (Holstein)		増加	
乳脂肪量	*11, *28 (Holstein)		増加	
	*3, 8, *37 (Holstein)		減少	
タンパク質率	*8, *28 (Holstein)		増加	
タンパク質量	*11, *28 (Holstein)		増加	
	*3, *8 (Holstein)		減少	
分娩間隔	*37 (Holstein)		延長	
乳量	*11, *23 (Holstein)	1-3産	増加	20)
乳脂肪量	*11 (Holstein)		増加	
タンパク質量	*11, *23 (Holstein)		増加	
乳中体細胞数	*23 (Holstein)		増加	
	*3, *11 (Holstein)		減少	
乳脂肪率	*36 (Holstein)	2産以上	増加	39)
タンパク質率	*33 (Holstein)		増加	
胎盤停滞	*3 (Holstein)		減少	20)
嚢胞性卵巣疾患	*16, *22 (Holstein)		減少	
乳量	*37 (Holstein)	3産以上	増加	40)
乳脂肪量	*28, *37 (Holstein)		増加	
タンパク質率	*3, *16, *28 (Holstein)		増加	
タンパク質量	*11, *22, *23, *28, *37 (Holstein)		増加	
受精までの回数	*22, *28 (Holstein)		減少	
分娩間隔	*28 (Holstein)		延長	
乳中体細胞数	*3, *23 (Holstein)		減少	
乳量	*36 (Holstein)	情報なし	減少	39)
乳脂肪率	*11, *22 (Holstein)		増加	41)
タンパク質率	*22, *24 (Holstein)		増加	
乳中体細胞数	*8, *16, *27 (Holstein)		増加	18, 41, 42)
	*3, *23 (Holstein)		減少	42, 43)

*BoLA-DRB3*アレルと関連する乳汁の経済形質や産褥期疾患を産歴ごとに示している。

Polymorphism（PCR-RFLP）法を用いて，制限酵素による断片長の違いで分類していたため，著者らは PCR-Sequence Based Typing（PCR-SBT）法を用いて，塩基配列を判読してそのデータに基づいて *BoLA-DRB3* アレルを判定した[44]。3 農場で飼育されている BLV 感染ホルスタイン雌個体 147 頭から血液および乳汁を採材し，さらに，乳量，乳脂率，タンパク質率，無脂固形分率，体細胞数および乳中尿素窒素量について評価した。統計解析では，評価項目に分娩回数と泌乳期および農場の違いが影響するかを線形モデルにて解析し，有意差が認められた場合はその要素を加えて最小二乗分散分析を行った。その結果，BLV 感染個体は BLV 非感染個体と比較して乳量が有意に増加していることが明らかとなった（33.0kg/ 日 vs 30.2kg/ 日，$p = 0.0493$）[44]（表 4）。一方，*BoLA-DRB3* 多型 および BLV 感染の有無が複合的に乳汁の経済形質に与える影響について評価した結果，いずれの項目にも有意差は認められなかった[44]（表 5）。これらの結果から，農場での育種や抵抗性牛の選抜，あるいは感受性牛の優先的な淘汰は，乳牛の生産性に影響を与えないことがわかった。さらに，BLV 感染は *BoLA-DRB3* 多型よりも乳牛の生産性に影響を与える可能性が高いことが示唆された。

7. 将来展望

BoLA-DRB3 多型により分類した感受性牛と抵抗性牛を比較した結果，感受性牛では乳汁中の①プロウイルス検出率および②平均 PVL 量が有意に高いことが分かった（表 2）。同様に，感受性牛では③乳汁中 PVL の経時的な変化では検出頻度が高く，さらに，④乳汁中細胞が感染性を有することも明らかとなった。これらの結果より，感受性牛の乳汁は垂直感染の原因となりうる可能性が高いと考えられた。また，⑤乳清中の抗 BLV 抗体価は感受性が抵抗性より優位に高いことが明らかとなった。以上の根拠から，*BoLA-BRB3* 多型に基づく感受性牛および抵抗性牛での BLV の乳汁を介した感染対策法を考案したい（図 3 右）。感受性牛は乳清中の抗 BLV

表 4　BLV 感染が経済形質に及ぼす影響[a]

評価項目	BLV感染（頭数）	最小二乗平均	標準偏差	*p*値
乳量 (kg)	＋（92）	33.00	1.15	0.05
	−（55）	30.20	0.91	
乳脂率 (%)	＋（92）	3.79	0.07	ns[b]
	−（55）	3.69	0.10	
タンパク質率 (%)	＋（92）	3.26	0.03	ns
	−（55）	3.30	0.06	
無脂固形分率 (%)	＋（92）	8.69	0.04	ns
	−（55）	8.72	0.07	
体細胞数 (10^3cells/mL)	＋（92）	293.00	62.70	ns
	−（55）	130.00	81.10	
乳中尿素窒素量 (mg/dL)	＋（92）	10.90	0.23	ns
	−（55）	11.30	0.32	

[a]3農場で飼育されているBLV感染ホルスタイン雌牛147頭から採材した乳汁の経済形質6項目についての統計解析では、評価項目に分娩回数と泌乳期および農場の違いが影響するかを線形モデルにて解析し、有意差が認められた場合はその要素を加えて最小二乗分散分析を行った（Nakatuchi et al. Vet Sci 10 (4), 250, 2023より改変引用）
[b]ns: 有意差無し

表 5　BoLA-DRB3 と BLV 感染と乳汁に関する経済形質の複合的な影響の解析[a]

評価項目	*BoLA-DRB3*	推定係数	標準偏差	*p*値
乳量 (kg)	感受性牛vs中立牛	0.27	1.66	ns[b]
	感受性牛vs抵抗性牛	2.43	1.73	ns
	中立牛vs抵抗性牛	2.70	1.67	ns
乳脂率 (%)	感受性牛vs中立牛	0.02	0.13	ns
	感受性牛vs抵抗性牛	0.05	0.13	ns
	中立牛vs抵抗性牛	0.02	0.13	ns
タンパク質率 (%)	感受性牛vs中立牛	0.04	0.06	ns
	感受性牛vs抵抗性牛	0.10	0.06	ns
	中立牛vs抵抗性牛	0.06	0.06	ns
無脂固形分率 (%)	感受性牛vs中立牛	0.05	0.08	ns
	感受性牛vs抵抗性牛	0.12	0.08	ns
	中立牛vs抵抗性牛	0.07	0.08	ns
体細胞数 (10^3cells/mL)	感受性牛vs中立牛	94.30	124.00	ns
	感受性牛vs抵抗性牛	126.50	128.00	ns
	中立牛vs抵抗性牛	32.20	125.00	ns
乳中尿素窒素量 (mg/dL)	感受性牛vs中立牛	0.25	0.42	ns
	感受性牛vs抵抗性牛	0.02	0.44	ns
	中立牛vs抵抗性牛	0.27	0.43	ns

[a]3農場で飼育されているBLV感染ホルスタイン雌牛147頭から採材した乳汁の経済形質６項目に与える影響について、 BLV感染の有無と*BoLA-DRB3*多型 により分類された感受性牛対中立牛、感受性牛対抵抗性牛、中立牛対抵抗性牛の3パターンについて線形モデルにて解析し、有意差が認められた場合はその要素を加えて最小二乗分散分析を行った（Nakatuchi et al. Vet Sci 10 (4), 250, 2023　より改変引用）。
[b]ns: 有意差無し

抗体価が高いため，感受性牛の初のウイルスを適切に不活化し感染性を消失させ，子に与えることで子に高い抗 BLV 抗体を付与できることが期待できる。初乳給与は 24 時間以内が推奨されており，適切に処理した初乳を給与することで生後数か月の感染防御効果が期待される。これにより，乳汁を介した垂直感染の大部分を抑えられるのではないかと期待する。また，子牛の出生後の BLV 感染リスクは，感染母牛との同居期間が長いほど高くなる。したがって，感染母牛から生まれた子牛は直ちに感染母牛から分離して飼育することが望ましい。そのためには，分娩時に人の立ち合いが必要なことがある。しかし，分娩は夜間の事も多く，日中も搾乳やエサ

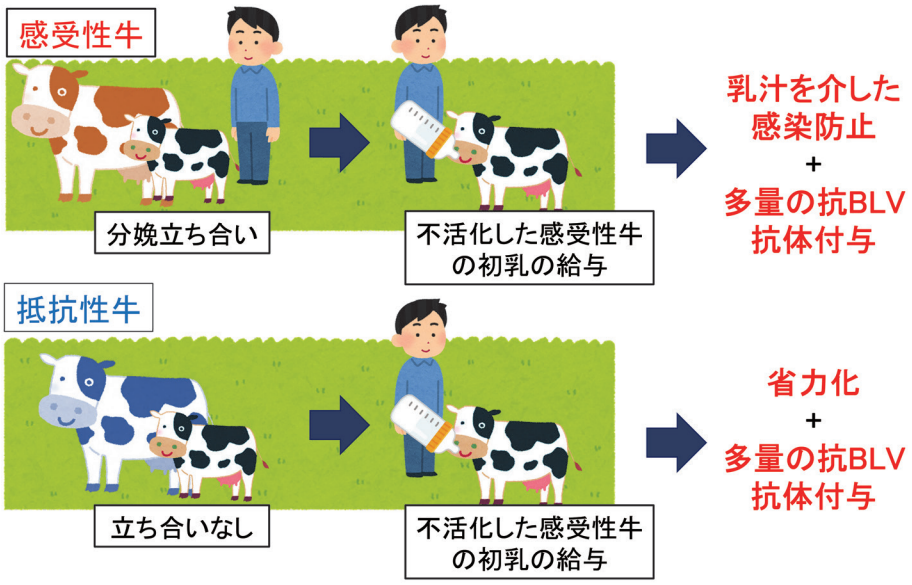


図 3　感受性牛および抵抗性牛での牛伝染性リンパ腫ウイルス（BLV）の乳汁を介した感染対策
分娩時には人の立ち合いは必ずしも必要でないが推奨されている。一方で，夜間の場合も多く，日中も搾乳やエサやり等の作業があるため，すべての分娩に立ち会うことは難しいことが多い。そこで，BLV 垂直感染のリスクに応じて立ち合いの優先順位をつけることにより効率的に感染伝播防止が可能となる。また，初乳給与は 24 時間以内が推奨されており，適切に処理した初乳を給与することで生後数か月の感染防御効果が期待される。

やり等の作業があるため，すべての分娩に立ち会うことは難しい。そこで，BLV 垂直感染のリスクに応じて立ち合いの優先順位をつけることでより効率的に感染伝播防止が可能となる（図 3 左）。さらに，乳汁中の抗 BLV 抗体量は血清中の抗 BLV 抗体量，血中および乳汁中の PVL と正の相関を示すことも示された[38]。PVL は BLV の病態進行や感染伝播リスクとも関連性を有する非常に重要な指標であるため，乳清中の抗 BLV 抗体量を測定することで，血中および乳汁中の PVL を推定できることは農家にとって大きなメリットとなりうることが期待される。同様に，生来臆病な性質を持つウシにとって，見知らぬ獣医師から触診を受けたり，ましてや採血をされることは大きなストレスである。乳清で BLV の感染の有無や PVL を測定できることはアニマルウェルフェアの観点からも大きなメリットであると考えられる。さらに，抵抗性牛はその他の個体と比較し有意に抗 BLV 抗体量が低かったため，農場内での抵抗性牛を特定するマーカーとしても有用である可能性が示された。

我々の研究により，乳汁に関する経済形質の中の乳量は，BLV 感染によって影響を受ける（$p = 0.0493$）ものの，*BoLA-DRB3* の遺伝子型による違いはないことが明らかとなった[38]。以上の結果から，*BoLA-BRB3* 多型に基づく BLV 感受性牛の淘汰および抵抗性牛の育種による感染対策法を考案したい（図 4）。即ち，感受性牛を淘汰し，抵抗性牛を積極的に繁殖に用いるといった，*BoLA-DRB3* 多型を用いた BLV 対策のための育種戦略を行っても生乳生産に悪影響をもたらさないうえに，BLV 陽性率の低下が見込めることから生産性の向上に寄与するものと考えられる。具体的には，BLV 感染ホルスタイン種の PVL と乳房炎が関連性を有し，特に高 PVL の個体は不顕性乳房炎の発症率が高いことが報告されている[45]。さらに BLV 感染ホルスタイン種の PVL と枝肉重量が関連性を有し，特に高 PVL の個体は非感染個体と比較し，枝肉重量が平均 30.4kg 有意に減少することも明らかとなっている[46]。以上より，*BoLA-DRB3* 多型を農場内での後継個体の育種選抜や初乳の供給源となる母個体の選択の際の 1 つの指標として活用することで，ヨーロッパ諸国で実施されたような BLV 感染個体の全頭淘汰といった金銭的にも負担が大きな BLV 対策ではなく，農家への負担が少ない BLV 伝播対策の推進が実施可能だと考えられる。

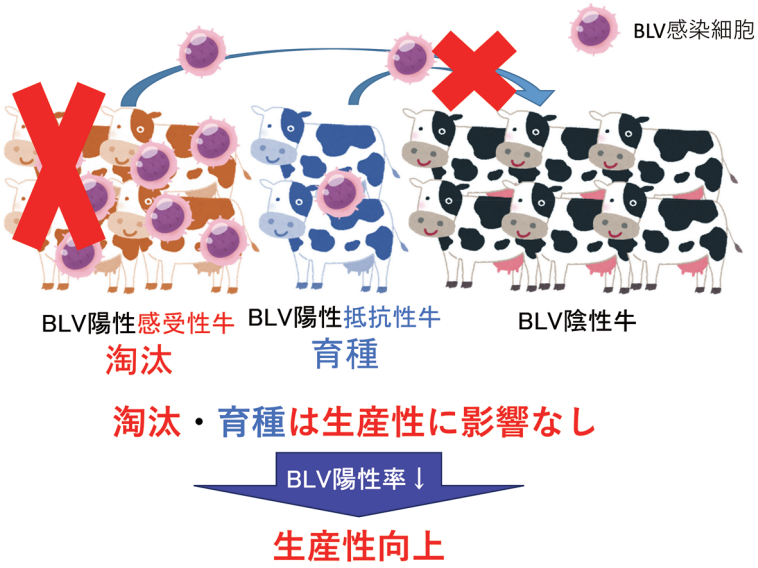


図 4　*BoLA-BRB3* に基づく BLV 感受性牛の淘汰および抵抗性牛の育種による感染対策
BoLA-DRB3 に基づき乳汁の生産性に影響を与えるかを評価した結果，影響はないことが明らかになった。よって，BLV 伝播リスクの高い感受性牛を優先的に淘汰し，抵抗性牛は母個体として積極的に育種に活用することで，農場内の BLV 感染率を低下させ，高度 BLV 感染個体で確認される乳房炎発生率の上昇等の負の経済効果を軽減させることが期待される。

8. まとめ

今回の著者らは BLV 感染個体の乳汁に着目をして調査を行った。その結果，感受性牛および抵抗性牛の乳汁におけるプロウイルスの傾向は，*BoLA-DRB3* 多型の違いによる血中 PVL への影響と非常に類似していた[7-9]。以前のヒツジを用いた BLV 感染試験において，ヒツジ MHC（OLA)-DRβ1 の 70 番目と 71 番目のアミノ酸残基がセリン–アルギニン（SR）モチーフを有する感受性アレルを持つ個体に比較して，アルギニン - リジン（RK）モチーフを有する抵抗性アレルを持つ個体は，INF-γの産生能が高く，CD4 陽性 T 細胞を活性化し，高いリンパ球増殖反応を示すことにより，プロウイルス量が減少し，最終的にリンパ腫の発症に至らなかったことが示されたが一方，IL4 の産生能が低いことが明らかとなった[47, 48]。この結果を踏まえ，抵抗性と感受性といった疾患感受性の個体差の違いが生じる要因の 1 つとして，抵抗性 *BoLA-DRB3* アレルを有する抵抗性牛は Th1 応答が高い一方で Th2 応答が低く，感受性 *BoLA-DRB3* アレルを有する感受性牛は Th1 応答が低い一方で Th2 応答が高い可能性が考えられた。

一方で，抵抗性牛であっても PVL の高い個体や，反対に感受性牛であっても PVL が低い個体が存在することも事実である。*BoLA-DRB3* 多型は BLV 感染をコントロールするために有用な遺伝子の 1 つであるが，これだけでは説明のつかない現象が日々農場で観察される。日本国内から BLV を撲滅のためにはさらなる研究が必要であることに加え，臨床獣医師との協力と理解が今まで以上に必要になると考える。本総説がその一助になれば幸いである。

謝　辞

本稿に記載した一連の研究は，東京大学大学院農学生命科学研究科地球規模感染症制御学講座および全農家畜衛生研究所の皆様に温かいご指導ご鞭撻を賜りました。心より感謝申し上げます。

利益相反

申告すべき事項なし。

引用文献

1) Fries R, Hediger R and Stranzinger G. : Tentative chromosomal localization of the bovine major histocompatibility complex by in situ hybridization. *Animal Genetics*. 17(4): 287–294, 1986.
2) Fries R, Eggen A and Womack JE. : The bovine genome

map. *Mammalian Genome* 4(8): 405–428, 1993.

3) Andersson L, Lunden A, Sigurdardottir S, et al. : Linkage relationships in the bovine MHC region. High recombination frequency between class II subregions. *Immunogenetics* 27(4): 273–280, 1988.

4) Van Eijk MJ, Beever JE, Da Y, et al. : Genetic mapping of BoLA-A, CYP21, DRB3, DYA, and PRL on BTA23. *Mammalian Genome* 6(2): 151–152, 1995.

5) Aida Y, Takeshima S, Baldwin CL, Kaushik AK. : Bovine immunogenetics. In The Genetics of Cattle. (ed. Garrick DJ, Ruvinsky A), *CABI, Surrey, United Kingdon* 153-191, 2015.

6) Fukunaga K, Yamashita Y and Yagisawa T.: Copy number variations in BOLA-DQA2, BOLA451 DQB, and BOLA-DQA5 show the genomic architecture and haplotype frequency of 452 major histocompatibility complex class II genes in Holstein cows. *HLA* 96: 601453 609. 2020

7) Miyasaka T, Takeshima SN, Jimba M, et al. : Identification of bovine leukocyte antigen class II haplotypes associated with variations in bovine leukemia virus proviral load in Japanese Black cattle. *Tissue Antigens* 81 (2), 72–82, 2013.

8) Takeshima SN, Ohno A, Aida Y. : Bovine leukemia virus proviral load is more strongly associated with bovine major histo-compatibility complex class II DRB3 polymorphism than with DQA1 polymorphism in Holstein cow in Japan. *Retrovirology* 16 (1), 14, 2019.

9) Lo CW, Borjigin L, Saito S, et al. BoLA-DRB3 Polymorphism is Associated with Differential Susceptibility to Bovine Leukemia Virus-Induced Lymphoma and Proviral Load. *Viruses* 12 (3), 352, 2020.

10) Lo CW, Takeshima SN, Okada K, et al. Aida. Association of Bovine Leukemia Virus -induced lymphoma with BoLA-DRB3 polymorphisms at DNA, amino acid, and binding pocket property levels". Pathogens, 10(4):437, 2021

11) Duangjinda M, Jindatajak Y, Tipvong W, et al. : Association of BoLA-DRB3 alleles with tick-borne disease tolerance in dairy cattle in a tropical environment. *Vet Parasitol* 196 (3-4), 314–20, 2013.

12) Casa MDS, Giovambattista G, Fonteque GV, et al. : Identification of Anaplasma marginale, Babesia bovis and Babesia bigemina resistance alleles in Crioulo Lageano cattle using PCR-SBT and BoLA-DRB3 gene sequencing. *Front Vet Sci* 15 (10), 1256928, 2023.

13) Schwab AE, Geary TG, Baillargeon P, et al. : Association of BoLA DRB3 and DQA1 alleles with susceptibility to Neospora caninum and reproductive outcome in Quebec Holstein cattle. *Vet Parasitol* 165 (1-2), 136–40, 2009.

14) Kaplan BS, Hofstetter AR, McGill JL, et al. Identification of a DRB3*011:01-restricted $CD4^+$ T cell response against bovine respiratory syncytial virus fusion protein. *Front Immunol* 14, 1040075, 2023.

15) Adambayeva A, Sultanov AA, Nam IY, et al. Allelic polymorphisms of the BoLA-DRB3 gene and resistance to brucellosis in Kazakh cattle. *Vet Ital* 58(2), 2022.

16) García-Briones MM, Russell GC, Oliver RA, et al. Association of bovine DRB3 alleles with immune response to FMDV peptides and protection against viral challenge. *Vaccine* 19 (9-10), 1167–71, 2000.

17) Longeri M, Russo V, Strillacci MG, et al. Association Between BoLA-DRB3.2 Polymorphism and Bovine Papillomavirus Infection for Bladder Tumor Risk in Podolica Cattle. *Front Vet Sci* 8, 630089, 2021.

18) Yoshida T, Furuta H, Kondo Y, et al. : Association of BoLA-DRB3 alleles with mastitis resistance and susceptibility in Japanese Holstein cows. *Anim Sci J* 83 (5), 359–66, 2012.

19) Sharif S, Mallard BA, Wilkie BN, et al. : Associations of the bovine major histocompatibility complex DRB3 (BoLA-DRB3) alleles with occurrence of disease and milk somatic cell score in Canadian dairy cattle. *Anim Genet* 29 (3), 185–93, 1998.

20) Rupp R, Hernandez A, Mallard BA. Association of bovine leukocyte antigen (BoLA) DRB3.2 with immune response, mastitis, and production and type traits in Canadian Holsteins. *J Dairy Sci* 90 (2), 1029–38, 2007.

21) Pokorska J, Kułaj D, Dusza M, et al. The influence of BoLA-DRB3 alleles on incidence of clinical mastitis, cystic ovary disease and milk traits in Holstein Friesian cattle. *Mol Biol Rep* 45 (5), 917–923, 2018.

22) Aida Y, Murakami H, Takahashi M, et al. : Mechanisms of pathogenesis induced by bovine leukemia virus as a model for human T-cell leukemia virus, *Front Microbiol* 4, 328, 2013.

23) 農林水産省：監視伝染病の発生状況 2022. https://www.maff.go.jp/j/syouan/douei/kansi_densen/kansi_densen.htmll

24) Millen S, Thoma-Kress AK. : Milk Transmission of HTLV-1 and the Need for Innovative Prevention Strategies. *Frontiers in Medicine* 9, 867147, 2022.

25) Jimba M, Takeshima SN, Matoba K, et al. : BLV-CoCoMo-qPCR: Quantitation of bovine leukemia virus proviral load using the CoCoMo algorithm. *Retrovirology* 7, 91, 2010,

26) Nakada S, Kohara J, Makita K. : Estimation of circulating bovine leukemia virus levels using conventional blood cell counts. *J Dairy Sci* 101 (12), 11229–11236, 2018.

27) Bai L, Borjigin L, Sato H, et al. : Kinetic Study of BLV Infectivity in BLV Susceptible and Resistant Cattle in Japan from 2017 to 2019. *Pathogens* 10 (10), 1281, 2021,

28) Kohara J, Bai L, Takeshima SN, et al. : Correlation between the Biodistribution of Bovine Leukemia Virus in the Organs and the Proviral Load in the Peripheral Blood during Early Stages of Experimentally Infected Cattle.

Pathogens 12 (1), 130, 2023.

29) Borjigin L, Lo CW, Bai L, et al. : Risk Assessment of Bovine Major Histocompatibility Complex Class II DRB3 Alleles for Perinatal Transmission of Bovine Leukemia Virus. *Pathogens* 10 (5), 502, 2021

30) Watanuki S, Takeshima SN, Borjigin L, et al. Visualizing bovine leukemia virus (BLV)-infected cells and measuring BLV proviral loads in the milk of BLV seropositive dams. *Vet Res* 50 (1), 102, 2019.

31) Nakatsuchi A, Watanuki S, Borjigin L, et al. : BoLA-DRB3 Polymorphism Controls Proviral Load and Infectivity of Bovine Leukemia Virus (BLV) in Milk. *Pathogens* 11 (2), 210, 2022.

32) Sato H, Watanuki S, Bai L, et al. : A sensitive luminescence syncytium induction assay (LuSIA) based on a reporter plasmid containing a mutation in the glucocorticoid response element in the long terminal repeat U3 region of bovine leukemia virus. *Virol J* 16 (1), 66, 2019.

33) Sato H, Watanuki S, Murakami H, et al. Development of a luminescence syncytium induction assay (LuSIA) for easily detecting and quantitatively measuring bovine leukemia virus infection. *Arch Virol* 163 (6), 1519–1530, 2018.

34) Nakatsuchi A, Bao A, Watanuki S, et al. : Anti-BLV antibodies in whey correlate with bovine leukemia virus disease progression and BoLA-DRB3 polymorphism. *Front Vet Sci* 9, 1038101, 2022.

35) John EE, Droscha C, Cameron M, et al. : Development of a predictive model for bovine leukemia virus proviral load. *J Vet Intern Med* 36 (5), 1827–1836, 2022.

36) Konishi M, Ishizaki H, Kameyama KI, et al. : The effectiveness of colostral antibodies for preventing bovine leukemia virus (BLV) infection in vitro. *BMC Vet Res* 14, 419, 2018.

37) Forletti A, Lützelschwab CM, Cepeda R, et al. : Early events following bovine leukaemia virus infection in calves with different alleles of the major histocompatibility complex DRB3 gene. *Vet Res* 51(1), 4, 2020.

38) Nakatsuchi A, Matsumoto Y, Aida Y. : Influence of *BoLA-DRB3* Polymorphism and Bovine Leukemia Virus (BLV) Infection on Dairy Cattle Productivity. *Vet Sci* 10 (4), 250, 2023.

39) Zambrano JA, Echeverri JZ and López-Herrera A. : Association of gene BoLA DRB3.2 with production traits in a dairy herd of Antioquia, Colombia. *Rev MVZ Cordoba* 19, 4116–4129, 2014.

40) Morales JPA, López-Herrera A, Zuluaga JE. : Association of BoLA DRB3 gene polymorphisms with BoHV-1 infection and zootechnical traits. *Open Vet J* 10 (3), 331–339, 2020.

41) Pashmi M, Qanbari S, Ghorashi SA, et al. Analysis of relationship between bovine lymphocyte antigen DRB3.2 alleles, somatic cell count and milk traits in Iranian Holstein population. *J Anim Breed Genet* 126 (4), 296–303, 2009.

42) Baltian LR, Ripoli MV, Sanfilippo S, et al. : Giovambattista G. Association between BoLA-DRB3 and somatic cell count in Holstein cattle from Argentina. *Mol Biol Rep* 39 (7), 7215–20, 2012.

43) Wu XX, Yang ZP, Wang XL, et al. : Restriction fragment length polymorphism in the exon 2 of the BoLA-DRB3 gene in Chinese Holstein of the south China. *J Biomed Sci Eng* 3, 221–225, 2010.

44) Takeshima S, Matsumoto Y, Miyasaka T, et al. : A new method for typing bovine major histocompatibility complex class II DRB3 alleles by combining two established PCR sequence-based techniques. *Tissue Antigens* 78, 208–213, 2011.

45) Nakada S, Fujimoto Y, Kohara J, et al. : Economic losses associated with mastitis due to bovine leukemia virus infection. *J Dairy Sci* 106 (1), 576–588, 2023.

46) Nakada S, Fujimoto Y, Kohara J, et al. : Estimation of economic loss by carcass weight reduction of Japanese dairy cows due to infection with bovine leukemia virus. *Prev Vet Med* 198, 105528, 2022.

47) Nagaoka Y, Kabeya H, Onuma M, et al. : Ovine MHC class II DRB1 alleles associated with resistance or susceptibility to development of bovine leukemia virus-induced ovine lymphoma. *Cancer Res* 59 (4), 975–81, 1999.

48) Konnai S, Takeshima SN, Tajima S, et al. : The influence of ovine MHC class II DRB1 alleles on immune response in bovine leukemia virus infection. *Microbiol Immunol* 47 (3), 223–32, 2003.

略語一覧

BLV : Bovine leukemia virus
BoLA : Bovine leukocyte antigen
DNA : Deoxyribonucleic acid
EBL : Enzootic bovine leucosis
ELISA : Enzyme-linked immuno sorbent assay
HLA : Human leukocyte antigen
HTLV-1 : Human T-cell leukemia virus Type 1
IFN-γ : Interferon-gamma
IL-2 : Interleukin-2
IL-4 : Interleukin-4
LuSIA : Luminescence syncytium induction assay
MHC : Major histocompatibility complex
PCR : Polymerase chain reaction
PVL : Proviral load
RFLP : Restriction Fragment Length Polymorphism
Th1 : T helper type 1
Th2 : T helper type 2

Effect of the Bovine Major Histocompatibility Complex on the Milk-borne Transmission of Bovine Leukemia Virus through Milk and iinfection control

Ayumi Nakatsuchi[1, 2], Yoko Aida[1]

[1] Laboratory of Global Infectious Diseases Control Science, Graduate School of Agricultural and Life Sciences, The University of Tokyo

[2] Research and Development Section, Institute of Animal Health, JA Zen-Noh (National Federation of Agricultural Cooperative Associations)

Bovine MHC, designated bovine leukocyte antigen (BoLA), maps to bovine autosomal chromosome 23, and *BoLA-DRB3* is the most polymorphic of the *BoLA* class II gene cluster with 386 alleles reported to date. *BoLA-DRB3* has been reported to be strongly associated with bovine leukemia virus (BLV) and several infectious diseases of cattle, including mastitis-causing bacteria and abortion-causing protozoa. In this review, we will outline the association that has been identified between horizontal and vertical infection of BLV and *BoLA-DRB3*. In particular, we review the effects of *BoLA-DRB3* on BLV proviral load, anti-BLV antibody levels, and infectivity in bovine milk, which we were the first in the world to identify, and the combined effects between *BoLA-DRB3* and BLV infection on economic traits related to milk. Finally, we devise an ideal method to control the transmission of BLV through milk based on *BoLA-DRB3*.

Key Words: *BoLA-DRB3*, disease susceptibility, bovine leukemia virus, proviral load, milk

©2025　日本組織適合性学会

Major Histocompatibility Complex　2025; 32 (2): 59-67

シリーズ

HLA エピトープについて（1）
― HLA 抗原の発見からエプレット解析まで ―

田中　秀則[1)]・内田みゆき[2)]

[1)] 公益財団法人 HLA 研究所
[2)] 日本赤十字社　中央血液研究所

ヒト白血球抗原発見の歴史は，マウス MHC 抗原 H-2 の発見に始まり，Dausset らによる Mac 抗原の発見および Payne らによる妊婦からの HLA 抗血清の収集などが基となり，国際組織適合性ワークショップを通じ HLA 抗原系の基礎が確立された。1965 年に命名法の標準化として HL-A システムが確立されたが，解析が進み遺伝子座が複数あることが判明し HLA-A および B 座に振り分けられた。その後, HLA-C, HLA-D 領域（DR, DQ, DP 座を含む）の発見に至った。

Terasaki らにより開発された LCT 法は微量の抗血清で HLA 抗原検査が可能である。このことは，共通の抗血清で HLA 抗原の定義が可能となり，HLA 抗原の解析を飛躍的に進歩させた。HLA 抗血清は複数の HLA 抗原に反応する場合が多く，交差反応性群（Cross Reactive Group：CREG）での類似性や各抗原との反応性から共通するエピトープを保有することが知られている。

キーワード：HLA 抗原，エプレット，交差反応性群（Cross Reactive Group：CREG），血清学的検査法（LCT 法），組織適合性

1. はじめに

ヒト白血球抗原（現在の HLA 抗原）が発見されて以降，HLA 遺伝子の解析が進んだことで，各抗原のアミノ酸情報が得られたことから，現在では各 HLA 抗原が保有するエプレットが解析され，各抗原間の交差反応性および抗 HLA 抗体特異性の同定などに応用されている。日本組織適合性学会誌である MHC のシリーズ企画として HLA のエピトープについて掲載が予定されている。初回は「HLA 抗原の発見からエプレット解析まで」と題し，HLA 抗原発見の歴史，血清学的な検査法および交差反応性とエプレットの関係性について概説する。

2. ヒト白血球抗原（HLA 抗原）発見の歴史

HLA 抗原の発見の歴史は，1936 年にイギリスの Gorer とアメリカの Snell によって，マウスの血液型に関連した抗原としてマウスの主要組織適合性複合体（Major Histocompatibility Complex：MHC）である H-2 が発見されたことに始まる。その後，1952 年にフランスの Dausset らは，輸血既往歴のある患者血清中に白血球凝集試験で反応する白血球凝集素を見出し，これを Mac 抗原と命名した。この Mac 抗原は，現在の HLA-A2 抗原が該当する。

同時期に Payne らは，妊婦において父親由来のヒト白血球抗原に対する白血球凝集素が形成されることを発見した。輸血患者由来の白血球凝集素（抗体）と比較し，妊婦は父親由来の限られた HLA 抗原にのみ曝露されるため, より特定のヒト白血球抗原型に反応する凝集素（抗体）を形成することを見出した。この発見は，HLA 抗

受付日：2025 年 5 月 21 日，受理日：2025 年 6 月 23 日
代表者連絡先：田中　秀則　〒 600-8813　京都市下京区中堂寺南町 134　京都リサーチパーク 1 号館 2 階　公益財団法人 HLA 研究所
TEL: 075-313-5201　FAX: 075-313-5202　E-mail: h-tanaka@hla.or.jp

原の決定に重要な役割を果たした。

1960 年代には，Benacerraf や McDevitt らがマウスの免疫応答を司る遺伝子領域を見出し，それが MHC 領域内に存在していることを明らかにした。1965 年には第 1 回国際組織適合性ワークショップが開催され，欧米各国で行われていた研究が整理され，今日の HLA 抗原系の基礎が確立されることとなった。

3. HLA 抗原の命名について

1965 年の第 1 回国際組織適合性ワークショップ開催後，血清学的に定義したヒト白血球抗原の標準化された命名法が必要であることが決定された。

その後，命名委員会が結成され，1967 年の第 2 回組織適合性ワークショップの後，白血球抗原システムを「HL-A」で示すことが決定し，翌年，8 種類の HLA 抗原が HL-A 抗原として命名された。

当初，HL-A1 ～ HL-A13 が HL システムで命名されたが，その後の解析でこれらが異なる 2 つの遺伝子産物であることが判明した。そのため，HL-A は HLA-A 座と B 座に分類され，当初 HL として命名された HLA 抗原は，現在の HLA-A1，HLA-A2，HLA-A3，HLA-Bw4，HLA-B5，HLA-Bw6，HLA-B7，HLA-B8…となった。HL-A で命名された番号を残したまま HLA-A 座と B 座に分類したことから，現在でも両方の座位には同じ数字の抗原名は命名されていない。しかし，HLA-A および B 座に 20 番目の抗原（HL-Aw20）に該当する抗原は存在しなく，現在の Cw1 がそれに該当する。第 2 回国際組織適合性ワークショップ以降では，新たな HLA 抗原が確認され次第 WHO の HLA 命名委員会が開催され，新たな抗原名が命名されてきた。

一方，細胞培養および細胞の反応解析の技術が進むにつれて，HLA-A，B，C とは異なる HLA 抗原群の存在が明らかとなった。これらの抗原は，混合リンパ球反応（Mixed Lymphocyte Reaction：MLR）により T 細胞の増殖を強く誘導することが示された。この反応を惹き起こす遺伝子座を当初は MLR 遺伝子座と呼んでいたが，後に HLA-A，B，C に続く HLA-D 遺伝子領域として命名された。HLA-D 抗原は，細胞を用いた MLR で分類されていたが，B 細胞を使用した LCT 法で判別が可能であることが分かり，D 抗原に関連する（Related）の頭文字 R を，D に付記し DR 座として呼称するようになった。その後，細胞培養および LCT 法での分類により，クラスⅡ領域には HLA-DQ，HLA-DP 座を含む，複数の遺伝子座が存在することが明らかとなった。

HLA 型の抗原名は，1998 年までに HLA-A，-B，-C，-DR，-DQ 座で 130 種類が公認された。公認された HLA 抗原および個別に命名された抗原名との関連性については，HLA Nomenclature ホームページの HLA Antigens および Previous Equivalents のサイトを参考にされたい[1,2]。

4. HLA 抗原の血清学的検査法

HLA 抗原の検査は当初，白血球の凝集反応で判定されていた。しかし，この方法では大量の抗血清が必要であったため，多くの施設が参加した研究は難しい状況であった。1964 年に Terasaki らが開発した LCT（Lymphocyte Cytotoxicity Test）法[3] により，微量（1μL）の HLA 抗血清で検査することが可能となり，国際組織適合性ワークショップを通じ HLA 抗原の解析が飛躍的に進歩した。

4-1. LCT 法による HLA タイピング

LCT 法は，血液から分離した生きたリンパ球を 2,000 ～ 3,000 個 /μL の濃度に調製し，抗体特異性が判明している抗血清と各ウエルで混和し反応させ（30 分），その後，ウサギ補体を添加して反応させ（60 分間），反応後，エオジン等の染色液でリンパ球を染色する方法である（図 1：リンパ球分離～染色（エオジン）の工程および図 2 上部参照）。

リンパ球膜表面上の HLA 抗原に抗 HLA 抗体が結合した場合，ウサギ補体を添加することで細胞傷害（Cytotoxicity）が起こり，リンパ球膜が破壊される。一方，抗 HLA 抗体が HLA 抗原と結合性しない場合は，この細胞傷害は起こらない。各ウエルに染色液を添加後，検鏡することで細胞傷害が起こったウエルのリンパ球は染色されるが，細胞傷害が起こっていないウエルではリンパ球は染色されずに生存している（図 1：検鏡～死細胞カウントの工程を参照）。染色された細胞（死細胞）の比率をスコア化し（表 1 参照），スコアを記録用紙に記載する（図 1 のスコア記載・HLA 判定参照）。スコア “4” 以上を陽性と判定し，陽性反応を示した抗血清の特異性から HLA 抗原をタイプする。

LCT 法の原理は，前述したようにリンパ球表面上の HLA 抗原と抗 HLA 抗体の結合とウサギ補体の活性化により惹き起こされる細胞傷害によるものである。図 2

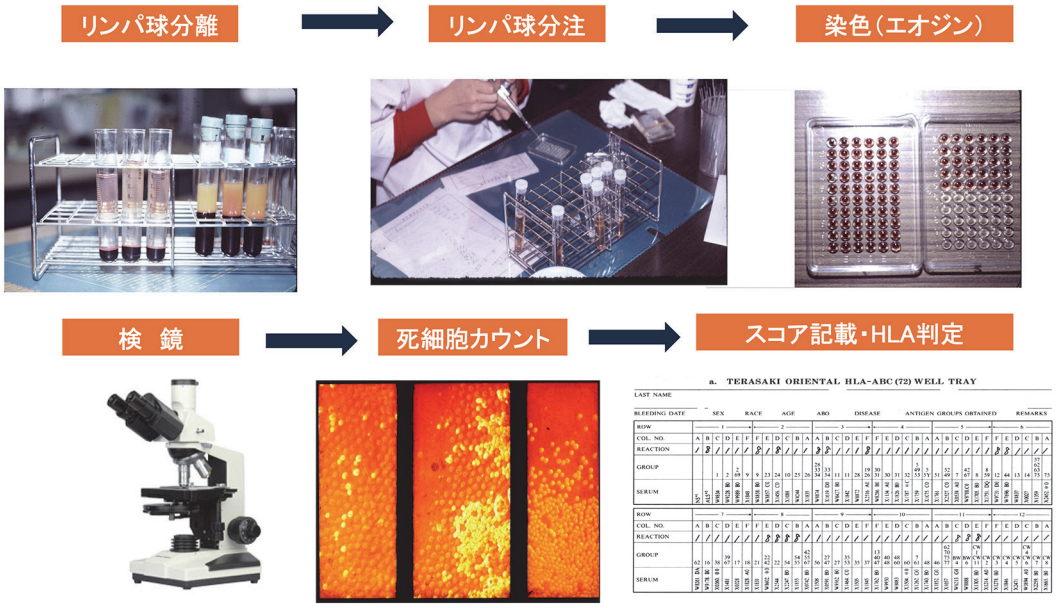


図 1　LCT 法による HLA 抗原検査の流れ

リンパ球分離：比重遠心法により血液からリンパ球層を分離しリンパ球を得る。

リンパ球分注：分離・調整したリンパ球をタイピングトレイに分注する。

染色：抗血清，リンパ球，ウサギ補体との反応後，死細胞を染色する。

検鏡：タイピングトレイの各ウエルを検鏡する。

死細胞カウント：検鏡することで各ウエルでの死細胞の割合をカウントする。

スコア記載・HLA 判定：死細胞の割合でスコアを記録用紙に記載し，反応パターンからHLA 抗原の判定を行う。

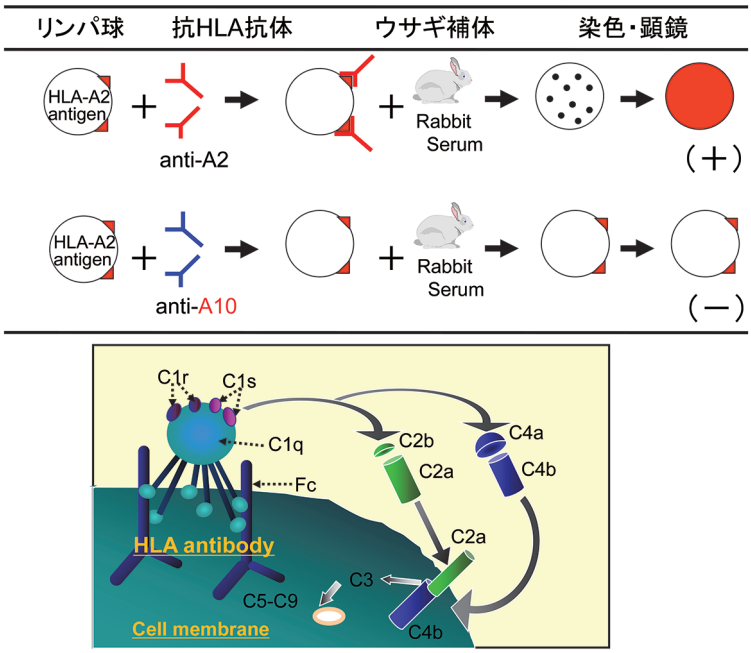


図 2　LCT 法の原理（概要）

上段：HLA-A2 抗原を有するリンパ球を，抗 HLA-A2 抗体および抗 HLA-A10 抗体と反応させた場合の抗体結合および細胞膜の状態と染色の違いを模式的に示している。

下段：LCT 法の補体添加後の補体活性化によるリンパ球膜の傷害を引き起こす流れを模式的に示している。

に示す抗原・抗体反応と補体の活性が基本的な原理となっている。そのため，補体を活性化しない抗 HLA 抗体は，HLA タイピング用の抗血清として使用できない。

4-2. HLA タイピング用抗血清の収集および抗体特異性の同定

HLA タイピングを行うためには，HLA 抗原に対する抗体特異性が既知の抗血清が必要となる。Payne らの研究で，妊娠によって父親由来の HLA 抗原に対する白血球凝集素（抗 HLA 抗体）が形成されることが見出され，輸血既往歴の患者からの抗血清と比較し免疫源が少ないことから，特定のヒト白血球抗原型に反応する抗体が得られ易いことが分かった。そのため，多くの施設では，HLA タイピング用抗血清収集のために経産婦を対象とした抗体スクリーニングが実施された。

抗体スクリーニングの方法は，前述した「LCT 法による HLA 抗原検査」で示した LCT 法で行う。HLA タイピングでは特異性既知の抗血清と HLA 型未知のリンパ球を反応させることで HLA 抗原を決定する。しかし，抗体スクリーニングでは，HLA 抗原が既知のリンパ球を 10 ～ 12 種類選択して行う。理由としては，様々な特異性の HLA 抗血清を得るために異なる HLA 抗原を保有するリンパ球を選択して使用する必要がある。少なくとも日本人に多く見られる HLA タイプ（表 2 参照）を

表 1　LCT 法における反応スコア

死細胞の比率（%）	スコア	判定
0～10	1	陰性
11～20	2	疑陰性
21～40	4	疑陽性
41～80	6	陽性
81～100	8	強陽性
ー	0	判定不能*

＊判定不能：トレイに血清や細胞が入っていない場合、または抗血清が混濁し判定が不可能な場合

表 2　日本人における HLA 抗原およびアレル頻度（アレル頻度 0.1%以上）

HLA-A

No.	抗原型	アレル	遺伝子頻度
1	A1	A*01:01	0.4%
2	A2	A*02:01	11.4%
3		A*02:03	0.1%
4		A*02:06	9.3%
5		A*02:07	3.4%
6		A*02:10	0.4%
7		A*02:18	0.1%
8	A3	A*03:01	0.4%
9		A*03:02	0.1%
10	A11	A*11:01	8.9%
11		A*11:02	0.2%
12	A24	A*24:02	35.7%
13		A*24:20	0.8%
14	A26	A*26:01	7.4%
15		A*26:02	2.0%
16		A*26:03	2.5%
17		A*26:05	0.1%
18	A30	A*30:01	0.2%
19	A31	A*31:01	8.8%
20	A33	A*33:03	7.4%

HLA-B

No.	抗原型	アレル	遺伝子頻度
1	B7	B*07:02	5.8%
2	B13	B*13:01	1.3%
3		B*13:02	0.3%
4	B27	B*27:04	0.2%
5		B*27:05	0.1%
6	B35	B*35:01	8.2%
7	B37	B*37:01	0.6%
8	B38	B*38:02	0.3%
9	B39	B*39:01	3.5%
10		B*39:02	0.3%
11		B*39:04	0.2%
12	B44	B*44:02	0.4%
13		B*44:03	6.6%
14	B46	B*46:01	4.6%
15	B48	B*48:01	2.9%
16	B51	B*51:01	9.0%
17	B5102	B*51:02	0.2%
18	B52	B*52:01	11.2%
19	B54	B*54:01	7.5%
20	B55	B*55:02	2.5%
21		B*55:04	0.1%
22	B56	B*56:01	1.0%
23		B*56:03	0.2%
24	B58	B*58:01	0.6%
25	B59	B*59:01	2.0%
26	B60	B*40:01	5.4%
27	B61	B*40:02	7.6%
28		B*40:03	0.5%
29		B*40:06	4.6%
30	B67	B*67:01	1.2%
31	B62	B*15:01	7.5%
32		B*15:07	0.7%
33		B*15:27	0.1%
34	B75	B*15:11	1.1%
35	B70	B*15:18	1.5%

HLA-C

No.	抗原型	アレル	遺伝子頻度
1	Cw1	C*01:02	16.9%
2		C*01:03	0.3%
3	Cw4	C*04:01	4.5%
4	Cw5	C*05:01	0.4%
5	Cw6	C*06:02	0.9%
6	Cw7	C*07:01	0.1%
7		C*07:02	13.0%
8		C*07:04	0.9%
9	Cw8	C*08:01	7.4%
10		C*08:03	1.5%
11	Cw9	C*03:03	13.1%
12	Cw10	C*03:02	0.7%
13		C*03:04	12.0%
14	(Cw12)	C*12:02	11.3%
15		C*12:03	0.1%
16	(Cw14)	C*14:02	7.2%
17		C*14:03	6.7%
18	(Cw15)	C*15:02	3.0%

（　）内の抗原は未公認抗原

HLA-DRB1

No.	抗原型	アレル	遺伝子頻度
1	DR1	DRB1*01:01	5.9%
2	DR4	DRB1*04:01	1.0%
3		DRB1*04:03	3.0%
4		DRB1*04:04	0.2%
5		DRB1*04:05	13.1%
6		DRB1*04:06	3.3%
7		DRB1*04:07	0.6%
8		DRB1*04:10	2.1%
9	DR7	DRB1*07:01	0.4%
10	DR8	DRB1*08:02	4.2%
11		DRB1*08:03	8.2%
12	DR9	DRB1*09:01	14.7%
13	DR10	DRB1*10:01	0.5%
14	DR11	DRB1*11:01	2.6%
15	DR12	DRB1*12:01	3.7%
16		DRB1*12:02	1.8%
17	DR13	DRB1*13:01	0.6%
18		DRB1*13:02	6.1%
19	DR14	DRB1*14:05	2.1%
20		DRB1*14:06	1.3%
21		DRB1*14:07	0.1%
22		DRB1*14:54	3.4%
23	DR1403	DRB1*14:03	1.6%
24	DR15	DRB1*15:01	7.6%
25		DRB1*15:02	10.6%
26	DR16	DRB1*16:02	0.9%
27	DR17	DRB1*03:01	0.1%

HLA研究所ホームページから引用
（https://hla.or.jp/med/frequency_search/ja/allele/）

表 3　抗体同定時の血清とパネル細胞との反応（反応の強度をスコア化）

panel No.	血清 1	血清 2	血清 3	血清 4	血清 5	血清 6	HLA Antigens					
1	8	8	8	8	8	8	A3	A11	B62	-	Cw4	Cw7
2	8	8	8	8	8	8	A3	A2	B70	B61	Cw8	-
3	8	8	8	6	8	8	A3	A24	B52	B51	Cw1	Cw14
4	8	8	6	8	8	2	A3	A2	B46	B51	Cw9	Cw9
5	1	2	1	8	8	8	A1101	A24	B51	B54	Cw10	Cw14
6	1	1	1	8	8	8	A1101	A31	B67	-	Cw7	Cw14
7	1	1	1	6	8	8	A1101	A24	B61	B44	Cw10	Cw14
8	1	1	1	8	8	8	A1101	A24	B51	B51	Cw8	Cw15
9	1	1	1	8	8	8	A1101	A1	B37	B61	Cw6	Cw9
10	1	1	1	8	8	8	A1101	A24	B7	B48	Cw7	-
11	1	1	1	6	8	8	A1101	A2	B62	B61	Cw4	Cw10
12	1	1	1	8	8	8	A1101	A24	B62	B61	Cw10	Cw4
13	1	1	1	8	8	8	A1102	A24	B61	B60	Cw4	Cw10
14	1	1	1	8	8	8	A1102	A31	B48	B51	Cw9	Cw8
15	1	1	1	8	8	8	A1102	A11	B62	B52	Cw10	Cw6
16	1	1	1	8	8	8	A1102	A2	B61	B55	Cw8	Cw9
17	1	1	1	6	1	8	A74	A33	B61	B44	Cw9	Cw10
18	1	1	1	8	1	8	A74	A2	B44	B55	Cw4	Cw10
19	1	1	1	6	1	6	A32	A31	B61	B56	Cw7	Cw4
20	1	1	1	4	1	6	A32	A11	B71	B54	Cw4	Cw1

網羅するようなリンパ球を選択し，抗体スクリーニングを実施する。

抗体スクリーニングで陽性となった血清は，どのような HLA 抗原に反応するのか，抗体特異性の同定を行う必要がある。抗体特異性同定には，HLA タイプが既知のリンパ球を 100 種類程度反応させ，その反応パターンより特異性の同定を行う。各抗血清とパネル細胞（HLA 抗原既知のリンパ球）を反応させ，その反応強度をスコア化（表 1 参照）し結果シートにスコアを記載する。抗体同定時のスコア記載例を表 3 に示す。

表 3 には 6 種類の抗 HLA 抗体陽性血清（血清 1 ～ 6）と 20 種類のパネル細胞との反応を示している。表にはパネル細胞番号とその細胞の HLA 抗原（タイプ）および各パネル細胞と血清 1 ～ 6 の反応強度が記載されている。この表から各血清の抗体特異性を判別することは困難であるため，抗体特異性を分かり易くするために，表3の反応データを図3に示すセログラフで示すことで，各血清と各 HLA 抗原との反応性を確認することが出来る。セログラフの上部には各パネル細胞の HLA 抗原（タイプ）が, 下部には各血清との反応強度が示されている。下部の反応強度の違いは，棒グラフの高さで示している（図 3 の脚注参照）。

このセログラフの結果から血清 1，2，3 については，

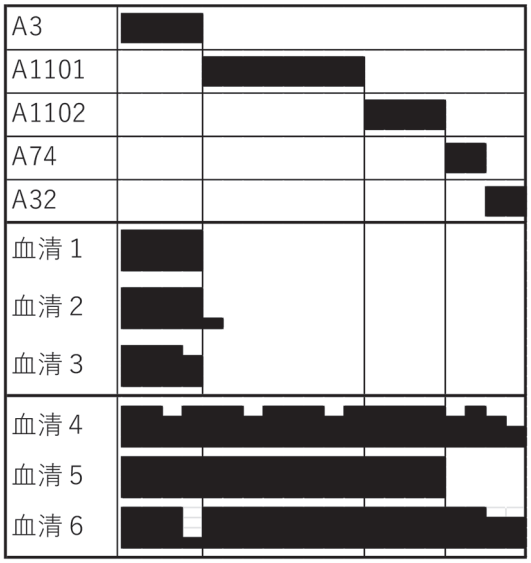


図 3　セログラフ

※血清とパネルリンパ球との反応性（反応スコアとグラフの高さ）

:8　:6　:4　:2　:1

HLA-A3 の特異性を有しており，特に血清 1 については全ての HLA-A3 パネル細胞がスコア 8 で反応し、その他のパネル細胞には反応しないことから、抗 HLA-A3 血清として良好な血清であることが分かる。次に，血清 4，5，6 については複数の HLA 抗原に反応する血

清であり，特異性としては，HLA-A3 および HLA-A11（*HLA-A*11* には複数のアレルが存在し，A1101 と A1102 はそれらのアレルと相関する抗原である）を有しており，更に，血清 4，6 については HLA-A74 および A32 の特異性も有する抗血清である。血清 5 については，HLA-A3 および A11 パネル細胞と強く反応し，その他の HLA 抗原への反応も無いことから，HLA-A3 および A11 抗原を検出する良好な抗血清であることが分かる。また，血清 4，5，6 については HLA-A3 と A11 両方の抗原に反応を示している。このように抗 HLA 抗体が複数の抗原に反応する事例は数多く見られ，後述する「交差反応性群」が，類似する反応パターンでの分類となる。

5. スプリット抗原と交差反応性群について

5-1. スプリットおよびアソシエイト抗原

HLA 抗原は，当初，特定の抗 HLA 抗体に対応する抗原として命名されていた。しかし，より特異的な抗体が見出されたことから，一つの抗原が複数の抗原に分割（Split：スプリット）される抗原が見出されてきた。更に各 HLA 抗原をコードするアレルの解析が進み，特定の HLA アレルで，他の抗原とは異なる反応性を示す抗原が見出された。これらをアソシエイト抗原として命名することとなった

現在，公認されたスプリットおよびアソシエイト抗原を表 4 に示す。スプリットおよびアソシエイト抗原の例として，HLA-A9 の分割について説明する。表では Original Broad Specificity が Split Antigen および Associated Antigens に分割されている。HLA-A9 は発見当初，HLA-A9 抗血清で抗原が定義されたが，その後，HLA-A23 および A24 に特異的な抗血清により，スプリット抗原として命名されることとなった。それらが Split Antigen 欄に記載されている抗原名である。また，一般的な A24 抗原は *A*24:02* アレルによってコードされる抗原であるが，一般的な A24 抗原と異なる反応性を示す抗原（A9.3）が見出された。この異なる反応性を示すパネル細胞を DNA タイピングした結果 *A*24:03* アレルに由来する抗原であることが分かり，アレル名を使用した A2403 と命名された[4]。このようにアレルとの相関性が認められる HLA 抗原をアソシエイト抗原として定義・命名された（表 4 の Associated Antigens 欄を参照）。

表 4　Broad, Splits and Associated Antigens

Locus	Original Broad Specificities	Splits Antigens	Associated Antigens
HLA-A	A2	–	A203, A210
	A9	A23, A24	A2403
	A10	A25, A26, A34, A66	
	A19	A29, A30, A31, A32, A33, A74	
	A24	–	A2403
	A28	A68, A69	
HLA-B	B5	B51, B52	B5102, B5103
	B7	–	B703
	B12	B44, B45	
	B14	B64, B65	
	B15	B62, B63, B75, B76, B77	
	B16	B38, B39	B3901, B3902
	B17	B57, B58	
	B21	B49, B50	B4005
	B22	B54, B55, B56	
	B27	–	B2708
	B39	–	B3901, B3902
	B40	B60, B61	
	B51	–	B5102, B5103
	B70	B71, B72	
HLA-C	Cw3	Cw9, Cw10	
HLA-DR	DR1	–	DR103
	DR2	DR15, DR16	
	DR3	DR17, DR18	
	DR5	DR11, DR12	
	DR6	DR13, DR14	DR1403, DR1404
	DR14	–	DR1403, DR1404
HLA-D	Dw6	Dw18, Dw19	
	Dw7	Dw11, Dw17	
HLA-DQ	DQ1	DQ5, DQ6	
	DQ3	DQ7, DQ8, DQ9	

参照URL：　https://hla.alleles.org/pages/antigens/broads_and_splits/

5-2. 交差反応性群

HLA-A3 と A11 の両方の抗原に反応する抗 HLA 抗体が数多く存在することは前述したが，同一血清が複数の抗原に反応する抗原群を「交差反応性群」（Cross Reactive Group：CREG）と呼んでいる。図 4 に HLA-A 座の交差抗原群を例示する。A1・A11 群にある HLA-A3 と A11（A11.1 および A11.2）の間には太い線が引かれている。太い線ほど交差反応性が強いことを示している。また，スプリット抗原で紹介した HLA-A9 は，HLA-A23 および A24 にスプリットしたが，両者間にも太い線が引かれており交差反応性が強いことを意味している。

一方，交差反応性群の各抗原は同一抗血清に反応を示すことから，共通のアミノ酸配列を有していることが推定された。その後の HLA 遺伝子の解析から各 HLA 抗原のアミノ酸配列が解明されると，図 5 の模式図で示すように，HLA 抗原間では共通のアミノ酸配列を共有していることが判明した。また，各 HLA 抗原間で共有するアミノ酸配列の多くが，抗 HLA 抗体の認識部分（エピトープ）となっていることも判明した。前述した「交差反応性が強い」とは，両方の抗原間では，アミノ酸配

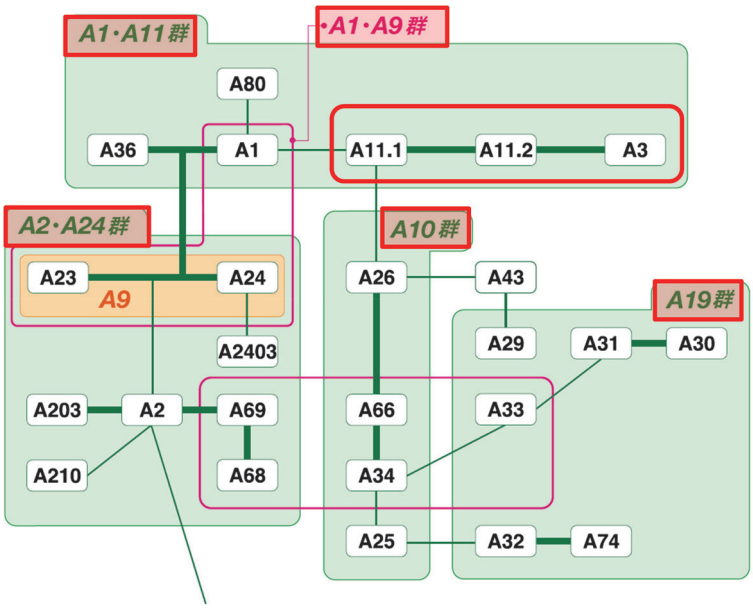


図 4　HLA-A 座抗原の交差反応性
緑色の各エリアが異なる交差抗原群である。
HLA-A 座では，HLA-A1・A11 群，HLA-A2・A24 群，HLA-A10 群，HLA-A19 群などの交差抗原群が存在する。

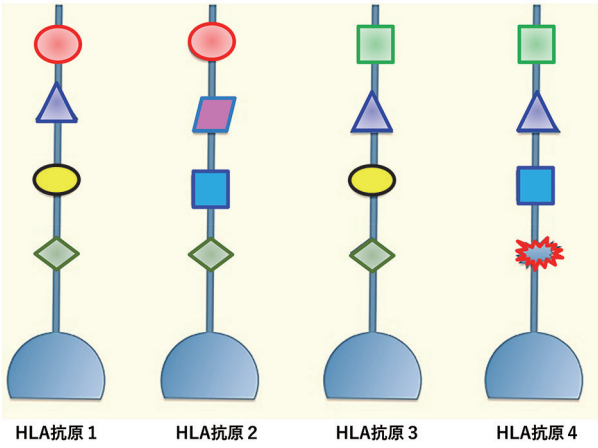


図 5　各 HLA 抗原間でのアミノ酸の共有（模式図）
共通するアミノ酸を，形および色の違いで示した。
各抗原間でアミノ酸を共有していることを示した模式図である。

列（エピトープ）を共有していると共に両方の抗原に反応する抗血清が数多く検出されることを意味している。

6. エピトープとエプレット

先に述べたように HLA 抗原は他の HLA 抗原とアミノ酸配列を共有している。そのため，各抗原間ではエピトープを共有することで，交差反応群を形成している。

抗 HLA 抗体のエピトープは，HLA 分子の 15 ～ 20 個のアミノ酸残基を認識していると考えられている。一方，エピトープは，基本的にエプレット（多くは 1 ～ 3 アミノ酸で構成）を中心とした半径約 15Å 以内で形成される構造エピトープであり，抗体の結合面積は 494~750Å^2（または 700 ～ 900Å^2）と考えられている[5]（図 6 参照）。

これまで多くのエピトープ（Epitope）が確認されており，HLA Epitope Registry という Web サイトで公開されていた。しかし，現在では HLA Eplet Registry（URL: https://www.epregistry.com.br/）において，抗体が結合する最小単位であるエプレットが公開されている。当サイトで，各 HLA 抗原間で共有するエプレットの情報を用いることで，移植医療における拒絶反応のリスク評価や，輸血における適合性判断など，様々な場面で抗体特異性解析の参考となる。また，実際のエプレット解析法および臨床での応用については，今後のシリーズで詳しく解説する予定である。

7. まとめ

今回は HLA 抗原の発見からエピトープについて概説した。一般的に抗原と抗体の関係は，抗体が確認される

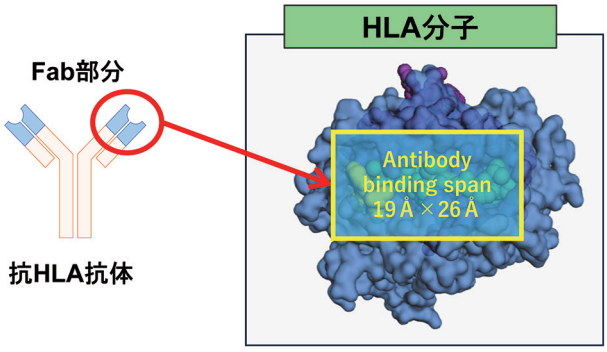


図 6　抗体の HLA 分子認識範囲[5)]
抗体の Fab 部分が HLA クラス I 分子と結合するおおよその範囲を，四角形で示している。

ことで抗原が決定される。しかし，HLA は多様性に富んでいることから，全ての抗原を決定する抗血清を得ることが非常に困難な抗原系である。そのため，臨床（特に造血幹細胞移植分野）での適合性判定は，HLA 抗原での適合性も重要であるが，アレル（対立遺伝子）での適合性判定が一般的となっている。一方，エピトープの適合性と移植成績に関する研究も行われている[6, 7)]。

実際の抗 HLA 抗体陽性例の検査結果を見ると，複数の HLA 抗原に対する抗体特異性が示され，各 HLA 抗原に対する抗体を保有していると考えられる。しかし，実際には，HLA 分子の特定のアミノ酸に対する抗体であっても，各抗原間でアミノ酸を共有していることから，多くの抗原に対する抗体特異性を検出した結果となる。本シリーズが HLA の抗原および抗体を理解するための一助になることを期待したい。

利益相反

申告すべき事項なし。

参考文献

1）https://hla.alleles.org/pages/antigens/hla_antigens/（HLA Nomenclature）
2）https://hla.alleles.org/pages/antigens/previous_equivalents/（HLA Nomenclature）
3）Terasaki PI, McClelland JD. Microdroplet assay of human serum cytotoxins. Nature 204: 998-1000, 1964.
4）Little AM, Madrigal JA, Parham P. Molecular definition of an elusive third HLA-A9 molecule: HLA-A9.3. Immunogenetics 35: 41-5, 1992.
5）Nadim EA, Vadim J, Anh N. HLA Epitopes: The Targets of Monoclonal and Alloantibodies Defined. J Immunol Res 24; 3406230, 2017.
6）Iwasaki M, Kanda J, Tanaka H et al. Impact of HLA Epitope Matching on Outcomes After Unrelated Bone Marrow Transplantation. Front Immunol 13: 811733, 2022.
7）Iwasaki M, Kanda J, Tanaka H et al. Impact of HLA Epitope Matching on Outcomes in Haploidentical HSCT with Distinct GVHD Prophylaxes. Transplantation: in press, 2025.

略語

CREG: Cross Reactive Group（交差反応性群）
GVHD: Graft-Versus-Host Disease（移植片対宿主病）
HLA: Human Leukocyte Antigen（ヒト白血球抗原）
HSCT: Hematopoietic Stem Cell Transplantation（造血幹細胞移植）
LCT: Lymphocyte Cytotoxicity Test（リンパ球細胞傷害試験）
MHC: Major Histocompatibility Complex（主要組織適合性複合体）
MLR: Mixed Lymphocyte Reaction（混合リンパ球反応）
WHO: World Health Organization（世界保健機関）

About HLA antigen epitopes：Overview from HLA antigen discovery to eplet analysis

Hidenori Tanaka[1], Miyuki Uchida[2]

[1] HLA Foundation Laboratory, Kyoto, Japan
[2] Central Blood Institute, Blood Service Headquarters, Japanese Red Cross Society, Tokyo, Japan

The discovery of human leukocyte antigens (HLA) was preceded by the identification of the mouse major histocompatibility complex (MHC) antigen, H-2. The foundation of HLA research was shaped by several key milestones: the discovery of the Mac antigen by Dausset et al., Payne et al.'s collection of HLA antiserum from pregnant women, and the establishment of the HLA antigen system through the International Histocompatibility Workshop.

In 1965, the HL-A system was introduced to standardize nomenclature. Subsequent research revealed multiple genetic loci, leading to its classification into HLA-A and HLA-B loci. Later, the HLA-C and HLA-D regions (including the DR, DQ, and DP loci) were identified.

The lymphocytotoxicity test (LCT) method, developed by P. I. Terasaki et al., revolutionized HLA antigen testing by enabling analysis with minute amounts of antiserum. This advancement facilitated the classification of HLA antigens using common antisera and significantly contributed to the progress of HLA antigen research. HLA antisera often react with multiple HLA antigens and are known to possess common epitopes, based on similarities in cross-reactive groups (Cross Reactive Group：CREG) and their reactivity with these antigens.

Key Words: HLA antigen, Eplet, Cross Reactive Group : CREG, Serological assay (Lymphocyte Cytotoxicity Test - LCT assay), Histocompatibility

©2025　日本組織適合性学会

Major Histocompatibility Complex　2025; 32 (2): 68-79

シリーズ

生物統計学（1）
―その歴史と医学分野への貢献―

田中　紀子[1)]

[1)] 福島県立医科大学　医学部附属生体情報伝達研究所　生体物質研究部門

本稿では，諸外国においては独立した学問分野として修士や博士の学位を取得するコースが充実しているが，日本では学位を取得できる大学も限られており，未だに学問としてのなじみが一般的ではない生物統計学について，その歴史と医学分野への貢献という観点から紹介する。

キーワード：生物統計学，計量生物学，確率論，歴史

1. はじめに―生物統計学とは

生物統計学とは，統計学の中でも生物学，農学，そして医学分野の研究において，研究目的を遂行するためにデータをどのように取得し，分析し，結果を提示するかという一連の流れの中で生じる諸問題を扱う学問分野である。先に挙げた3分野に限らず，あらゆる科学分野において科学的に行われる研究のほとんどが（図1）のようなサイクルで行われる。まずは，今までの経験と知識から研究上の問いが生じ，そこから研究仮説が導かれる。この仮説をどう設定し，どう探索・あるいは検証するか，について研究した成果が現代でもあらゆる研究で適用される統計学的仮説検定の理論や統計学的決定理論，そして因果推論である。また決定した研究仮説を検証するために，何をいつどのように測定するのか，ということを「研究デザイン」として決定するが，科学者の状況パターンに応じてそれを理論・体系化した始祖とされるのが，カール・ピアソン（1857-1936）の「科学の文法」[1)]や**相関**と**回帰**，**主成分分析**などの**記述統計学**の一連の手法とロナルド・フィッシャー（1890-1962）の「**実験計画法**」[2)]や**標本抽出**理論，それに基づく**統計学的検定**理論や**ランダム化**などの**推論統計学**の各手法である。彼ら以降，あらゆる科学研究分野で統計学的方法によって研究が行われるようになった。そして現在では，選択した研究デザインで研究目的が達成されるようにデータを測定するための計画を立てることが一般的となり，計画段階で取得されるデータをどのような統計学的モデルで分析する必要があるか決定する。これも今では当たり前に行われているが，後述する歴史的な研究の成果の一つである。実際に研究の測定が始まり，データが取得される段階でも，その測定の精度が計画段階で予測されたものの範囲に収まるようにコントロールするための方法（Quality Control :QC 及び Quality Assurance: QA）も統計学者によって発展された[3)]。そして最終的に得られたデータを分析するためには計算機が必要になるが，数理統計学的に決定された統計学的モデルを計算機でデータに当てはめて計算を実行するための方法もまた，統計学，特に計算機統計学者たちによって近年益々発展著しい一分野である。これは，大型計算機の実用性が増したことと，近年の人工知能（Artificial Intelligence: AI）の需要の高まりによる。さらに，分析結果の考察についても，実

受付日：2025年7月19日，受理日：2025年7月24日
代表者連絡先：田中　紀子　〒960-1295　福島県福島市光が丘1番地　福島県立医科大学　医学部附属生体情報伝達研究所　生体物質研究部門
TEL: 024-547-1660　E-mail: ntanaka@fmu.ac.jp

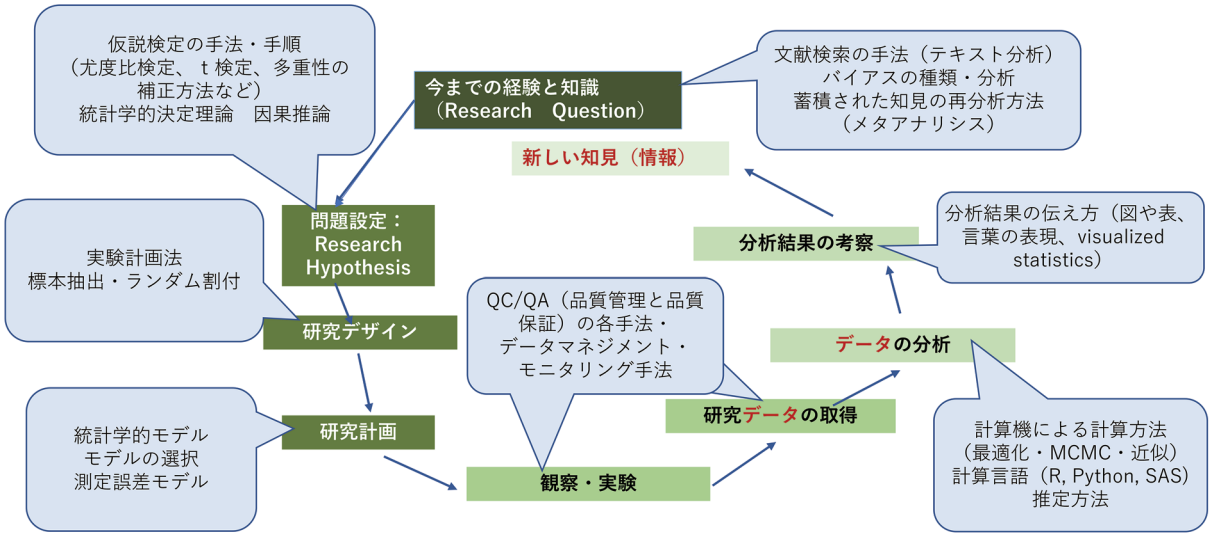


図 1　科学研究のサイクルと統計学

は統計学の一分野である。Visualized Statistics といい，その歴史はそれほど古くなく，現代でも多重性の検定手法で有名なジョン・テューキー（1915-2000）によってその基礎が築かれた[4]。またさらに近年では，新たな知見の出現スピードも加速化され，その整理と探索を行うためにも統計学者たちによるテキスト検索手法や複数の研究知見の再分析方法（**メタアナリシス**）などの研究成果が実用化され，科学研究を行う上でなくてはならないものになっている。

つまり，生物統計学も基本的には統計学の一分野であり，その研究内容は統計学の中でも数理統計学，計算機統計学，応用統計学のすべてを含む。日本における初等～高等教育での統計学の内容のほとんどは数理統計学の基礎であり，応用統計学，ましてや生物統計学まで教育される教育機関は少ない。医学分野においては，特に「医学統計学」として医学部で教育されているが，その内容の実は数理統計学のみであったり，生物統計学のほんの基礎的な一部分である。

生物統計学を理解するにあたっては，つまりはまず統計学を理解していなければならない。しかし統計学を理解することを困難に感じる人は少なくない。これは，数学の確率論を学ぶ必要性があるからだろうと推測する。しかし，統計学の本質は，まずは「データ」を扱う学問分野であると理解してほしい。「データ」を扱うために「確率論」の基礎知識が必要になるのである。しかるに，まずはデータの定義も理解されたい。データとは，易しい定義だと「情報や資料」のことである。しかしこの定義は誤解を生じるように感じる。データとは，「伝達，解釈または処理に適するように形式化され，再度情報として解釈できるもの」である。データ＝情報と考える人は少なくないが，これは誤りである。情報とは，得られたデータのうち，問題解決や意思決定に意味のある一部分にすぎない（図 2）。このデータが，特に医学分野では往々にして「バラつく」のである。これは経済学や工学分野では得難いバラつきである。何故なら，ほかの生物に比べてもヒトのデータのばらつきは制御することが非常に難しいからである。このばらつきを誤差的な部分と意味のある部分とに分解し，誤差を考慮に入れて意味を理解しようという表現，態度そのものが，「統計学」なのである。しばしばデータを解析する方法を開発するための学問と誤解されがちであるが，この「誤差を考慮に入れて意味を理解しようとする」目的の一部を統計学者たちが提案する手法として表現されているに過ぎない。つまり，方法を提案しない統計学者も多数存在するし，重要なのは各手法の詳細ではなく，その根底にある考え方と理論である。そして，この「ばらつき」をどのように扱うか，の理論について定式化するために「確率論」という数学の一分野が必要となる。ここで一気に多くの学生にとって統計学を学ぶハードルが上がってしまうわけである。本稿では，まずこの「確率論」の考え方を統計学者からの視点から歴史とともに概説し，データの「ばらつき」を定量的に表現するために何故「確率論」を導入

することが都合がよかったのか，を解説することで，今までの統計学に対する読者のハードルを一気に下げることを目標とする。

また，統計学に対する恐怖心をさらに和らげるためにも，歴史的には確率論は統計学にとって道具として活用されともに発展してきた学問というだけで，近年の統計学は（図 1）に示したような科学研究のサークルを効率よく回すために特に医学や生物学の領域から発展したこと，そしてそれは現代でも続いていることを簡単に紹介したい。

2. 統計学の発展と生物統計学の誕生

2. 1　古代ギリシャ思想と確率論の発展

確率の歴史は，古代ギリシャにおける初期の概念から始まり，17 世紀に数学的な理論として発展し，その後，生物学，経済学，心理学など様々な応用領域の研究者らによって測定誤差の処理や意思決定の手段として，統計学の発展とともに確率論という一分野として確立してきた。つまり，その歴史は非常に古く，紀元前までさかのぼる。紀元前 3 千年紀には，エジプトの墓の絵画や発掘物から，サイコロの原型であるアストラガリ（Astragali; talus または knucklebone，動物の距骨）がゲームに使われていたことが確認されている（図 3[5]）。古代ギリシャやローマでは，人々が熱心に距骨を使った賭け事をしていたが，距骨は 4 つの面でしか止まらず，特定の面が出やすいという**バイアス**，つまり**偏り**があった。6 面体のサイコロは，アストラガリを削って立方体にしたものから発展した可能性があり，最も古いサイコロは紀元前 3 千年紀のイラク北部で発見されている。現代のサイコロの点字の配置（向かい合う面の合計が 7 になる）は，紀元前 1400 年頃のエジプト第 18 王朝の時代に確立されたとされる[6]。古代の人々はサイコロの各面が等しい確

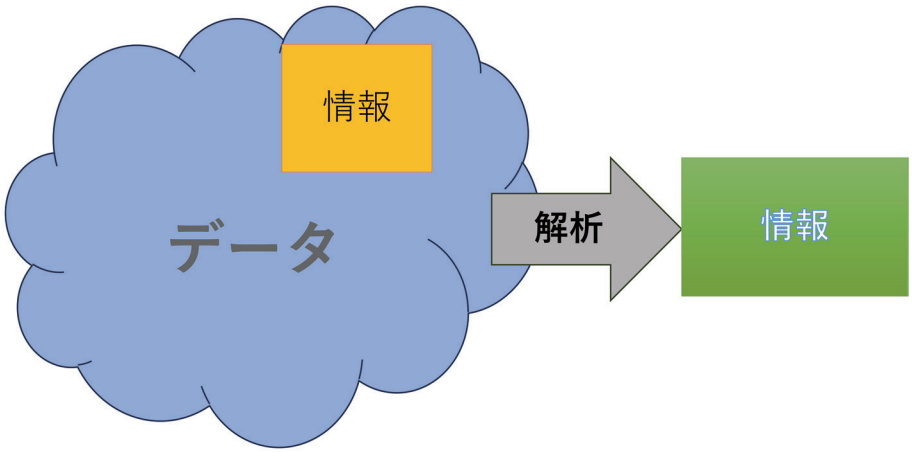


図 2　データと情報

Name of the throw	Description	Value
κῶος	Flat narrow side	ς (6)
χῖος	Concave narrow side	α (1)
ὕπτιος	Large concave side	γ (3)
πρανής	Large convex side	δ (4)

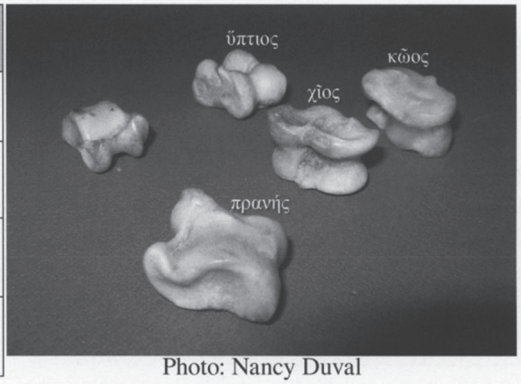


Photo: Nancy Duval

Duval N. (2015) Table 1 より

図 3　アストラガリ（距骨）

率で出るという等確率性を認識していなかったようである。これは，サイコロの品質が不完全であったことと，宗教的な儀式で使われたことが理由と考えられている。占いの目的でサイコロが投げられた場合，その結果は神の意思と解釈されるため，結果を予測しようとすることは不信心と見なされる可能性があったことも，数学的な確率論が発展しなかった理由とされている[6]。

紀元前350年頃にはアリストテレス(B.C.384-B.C.322)によって偶然性の本質と確率の役割について高度な質的理解が示された。彼は著書「詩学」の中で，ある事柄が「必然的に」起こるか，「蓋然的に」起こるか，という法則について論じ，詩は「普遍的なもの」を表現する傾向があり，それは「確率の法則または必然性」に従って特定のタイプの人物がどのように話し，行動するかを意味すると論じている[7]。彼は歴史が特定の出来事を語るのに対し，詩は「起こりうるかもしれないこと」を語るとし，詩の方がより哲学的で高尚なものであると考えていた。また，アリストテレスは記号論理学の最初の例である三段論法を考案した。三段論法は「すべてのPはSであり，すべてのSはMである，ゆえにすべてのPはMである」というような，必然的な結論を導く。これに対し，「すべてのPはSであり，一部のSはMである，ゆえに一部のPはMである」という命題は必然的に真ではないが，**蓋然的**（probable）であるとされた。これがアリストテレスの確率の質的な理解である[8,9]。彼は，現代論理学の「すべての可能世界（all possible world）」の解釈の基礎となる「確率または必然性の法則」について述べている。ある可能世界で真であることは，可能であるからこそ蓋然的な命題であり，すべての可能世界で真であることは必然的に真であるとされる。この理論は現代における統計学の標本抽出理論や仮説検定の基礎となる考え方そのものである。また，ランダム性，つまり現代の統計学の**誤差**の概念についてもすでに記されている。ギリシャ語の「αὐτόματος」には「自己意志的，自発的」と「原因なしに，偶然に」という複数の意味があり，これらは関連していた。古代ギリシャにおけるランダム性の本質は，量子力学で観察されるような，粒子が原因と結果に縛られずに振る舞うというもので，これがより限定的で一般的な形式が整うと現代の偶然の誤り，ランダム**誤差**（random error）の定義となる[8]。アリストテレスは当時としては確率に対して非常に先進的な考えを有していて，誤差には**ランダム誤差**だけではなく，系統的な誤り，つまり**バイアス**(bias)の2種類が存在する(図4)ことも理解していたことが「詩学」の中から読み取るこ

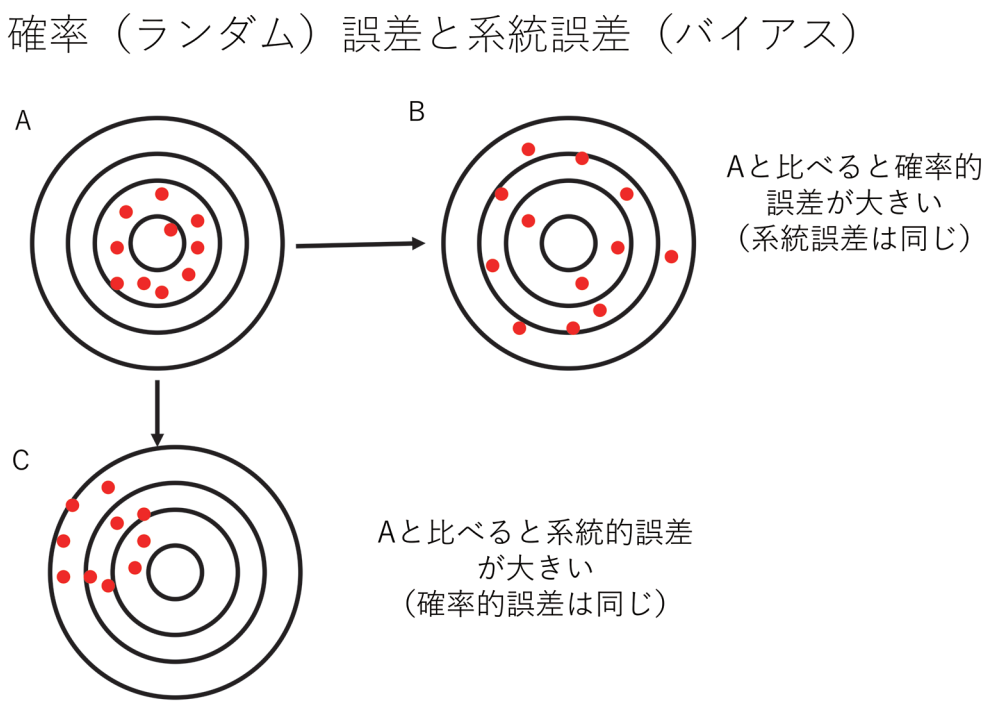


図4　ランダム誤差とバイアス

とができる[10]。さらに，単一の事象が単一の時間枠で起こる確率と，多数の事象の中からありそうもない事象が起こる確率，あるいは十分な時間が経過した後に起こる確率との違いを理解していたことが詩学以外の文献から推察されており[11]，つまり**大数の法則**の根本となる考え方にも理解を示していたと考えられている。

占いや賭博が古くから一般に行われ庶民にとっても確率はなじみ深いものであり，アリストテレスが紀元前に前述のような確率に関する現代の基礎となるような考え方を示していたにも関わらず，その後現代の確率論の起源とされる理論が確立されたのは，一般的には 1654 年のパスカルとフェルマーの書簡とされている。これは，アリストテレスの師匠であったプラトン（B.C.384-B.C.322）が築き上げた「イデア」哲学とそれに基づく宗教的考え方，つまり，この世界は神によって創造されたものであり，それは確率的揺らぎや誤差は伴わない唯一無二の「イデア」の真影なのである，という考え方が，誤差を許容するアリストテレス哲学を不謹慎なものとみなす時代が続いたからであった。この流れが変わったのが「12 世紀ルネッサンス」といわれる，12 世紀ごろキリスト教教会組織の改革とともにアラビア経由でなされたキリスト教的ではない哲学・科学の「復興（renaissance）」である。この「復興」の中心が，神学者らが教会で教育を行うために発展したアリストテレス哲学を取り入れた「スコラ哲学」であり，これがのちのルネッサンス期 13 ～ 14 世紀のヨーロッパにおける思想の主流となったことにより，急速に確率に対する考え方が現代の思想となって広がった[12]。

16 世紀のイタリアの医師，哲学者，数学者，そしてギャンブラーであったジェロラモ・カルダーノ（1501-1576）は，「さいころあそびの書（Liber de Ludo Aleae）」（1526 年頃執筆，1663 年出版）の中で初めて理論的な議論に基づいてさいころの目の出る確率を計算した[13]。天文学者として有名なガリレオ・ガリレイ：ガリレオ（1564-1642）もまた，サイコロのゲームに関する問題を考察した。彼は，3 つのサイコロを投げたときに合計が 9 になる場合と 10 になる場合で，可能な目の組み合わせの数が異なるため，経験的な確率に違いが生じることを正確に説明した[6]。その後の 1654 年のパスカルとフェルマーの書簡が前述のように広く確率論の起源として知られているが，彼らのもっぱらの関心は確率論の数学的な体系づけより，ある賭博問題への応用に限定されていた[6]。パスカルとフェルマーの研究で得られたアイデアを体系的に整理し新たな結果を追加した[14]，クリスティアーン・ホイヘンス（1629-1695）が確率の父とみなされている。

2.2　確率分布の誕生とコレラの流行

賭博という実社会から理論が発展してきた確率論であるが，科学者たちはそれぞれの分野で確率論的概念を取り入れていった。医学研究が観察からデータを取得して分析するスタイルとなる原点となったともいわれるきっかけがこの頃のペストの流行であった。そのペスト流行のためどのくらいの人口が減少したのか国家として把握する必要性が生じたことから，ロンドンの死亡率のデータを分析したことで生存時間解析の原点となる手法を開発し疫学の父として知られるジョン・グラント（1620-1674）はフランシス・ベーコン（1561-1626）の「生と死の自然誌」[15] に精通していたという[16]。ベーコンは哲学者として知られるが，17 世紀の科学革命を代表する一人でもあり，特に統計学では，**仮説検定**の理論の「真理を観察から帰納的に引き出す」，つまり（図 1）に示した科学的方法論のための経験論哲学の祖として重要な人物である。

統計学的思考の原点となる考え方が発展をした同時代に，現在でも**ベルヌーイ分布**として知られるヤコブ・ベルヌーイ（1654-1705）は「推測術（Ars Conjectandi）」で初めて確率論の基本原則を確立している[17]。さらに，同時期にド・モアブル（1667-1754）が確率の理論を天文学の誤差の問題に応用することで**正規分布**の式を導出し，ラプラス変換で有名なピエール・サイモン・ラプラス（1749-1827）がこれを精密化させ，カール・フリードリヒ・ガウス（1777-1855）が測定に伴うランダム誤差の分布が正規分布に従うことを理論的に示した[18]。つまり，確率論の確立とともに，100 年ほどかけて現代の数理統計学の基盤となる確率分布（図 5）の理論も確立していったのである。

2.3　遺伝学の発展と生物統計学の誕生

数理統計学の基盤が整ってきた 19 世紀に入ると，統計学は様々な分野で応用されるようになったが，同時に現在の統計学の様々な手法の発展につながった。中でも遺伝学分野の統計学への貢献は高く，メンデルの法則で

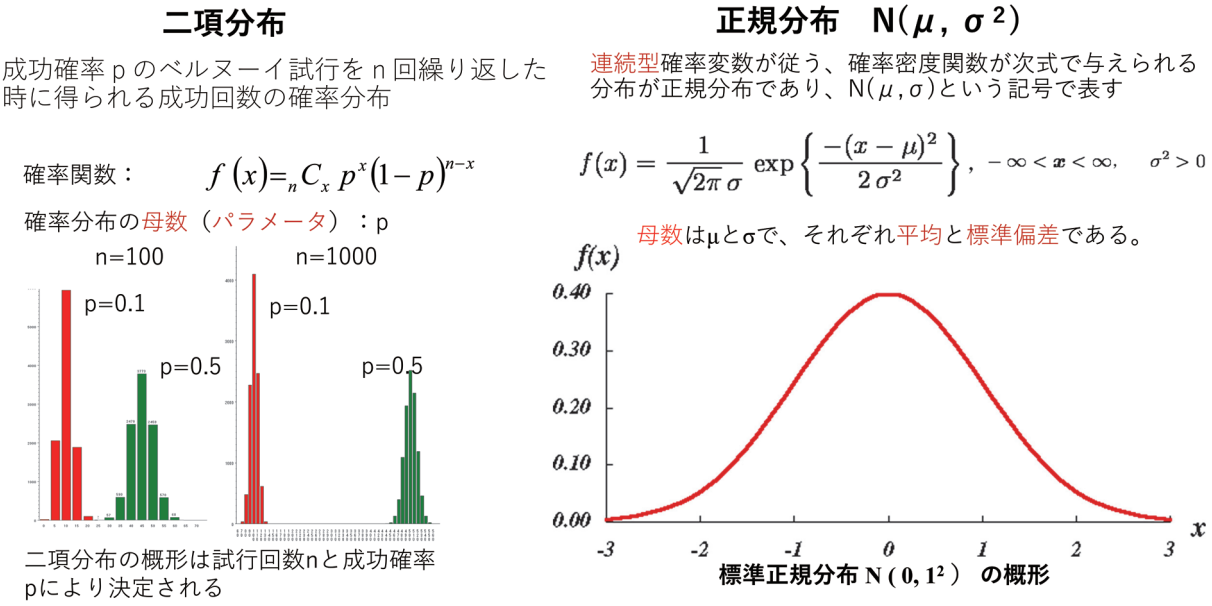
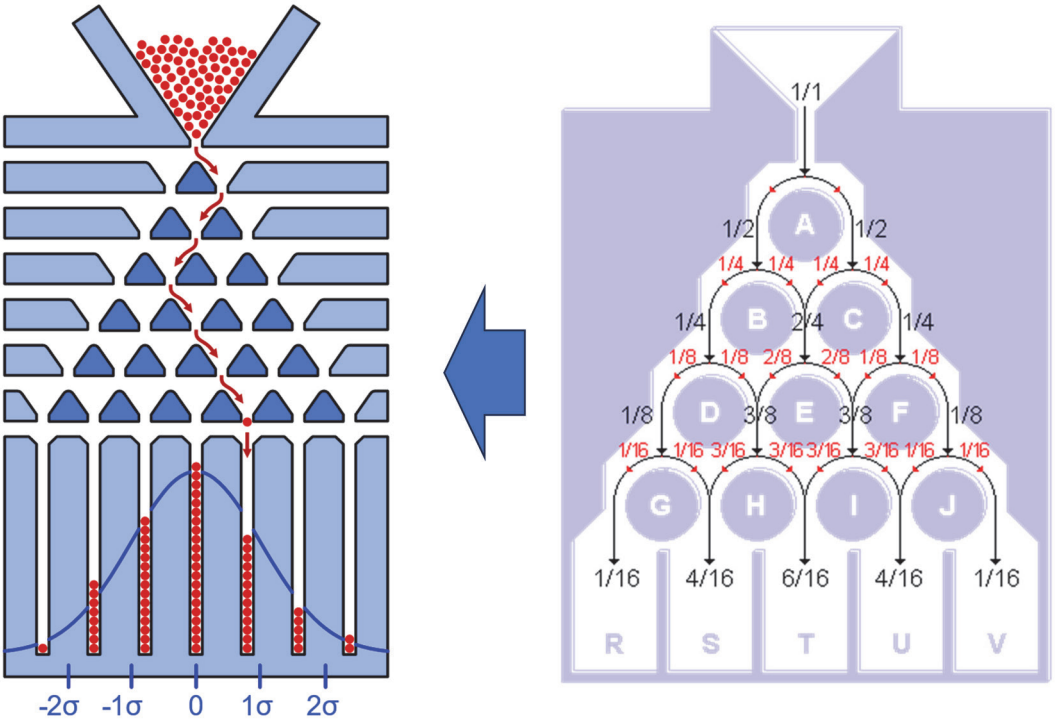


図 5　二項分布と正規分布

知られるグレゴール・ヨハン・メンデル（1822-1884），進化論で知られるチャールス・ロバート・ダーウィン（1809-1882）の遺伝学研究で得られた観察結果をもとに，ダーウィンの従妹で，近代統計学の父と言われるフランシス・ゴルトン（1822-1911）とその弟子であるカール・ピアソン（1857-1936），ロナルド・フィッシャー（1890-1962）により現在用いられている基本的統計学的手法の大部分が発展を遂げた。まずゴルトンは 1860 年代に**標準偏差**を定量化し，**中心極限定理**，特に標本の大きさが十分に大きいとき**二項分布**が**正規分布**に近似できることを示すためにクインカンクス（ゴルトンボード）を発明している（図 6）[19]。そして 2 変量の関係を記述するために，1877 年には彼の講義「Typical Laws of Heredity in Man」の中でスイートピーの種子の重量の世代間データにより**回帰**の概念を発展させていた（図 7[20]）が，のちの 1888 年にオーガスト・ブラーベ（1811-1863）が 1846 年に提唱した**相関係数**[21] と**回帰**との関係性について前腕と身長の測定データを用いて改めて論じている[20,22]。このようにゴルトンはすべて彼自身で観測し取得した生物学的なデータから統計学の理論を発展させていったことは特筆すべき点である。ゴルトンの偉業を引き継ぎ，さらに発展させたのがカール・ピアソンであった。ピアソンはゴルトンの**相関**関係の理論を大きく発展させ，ピアソンの**相関係数**を提案したことは有名であるが，それ以外にも**カイ 2 乗検定**などの検定理論の基礎を築き[23]，**モーメント**の概念を統計学に応用し，マハラノビス距離の特別なケースとして**カイ 2 乗距離**を定義し，**主成分分析**を考案した[24]。ゴルトンが観察データから理論を導き出したのに対し，ピアソンはより厳密で数学的な科学的探究に統計学を進化させた。さらに，著書「科学の文法」(1892) の中で科学的方法の満たす条件として 1. 正確に測定されたデータとその分析：2. 想像力から導き出された科学的法則：3. 自己批判：4. 常識的判断基準，の 4 つを挙げ，科学研究で重要なのは題材（material）より方法であり，あらゆる現象が科学の対象となりうることを説いている[1]。ゴルトンーピアソンが**大標本理論**を基本とし，科学的現象の記述から統計学的方法論を発展させたことから，彼らの理論は「**記述統計学**」と呼ばれるようになった。ピアソンはゴルトンとともにロンドン大学において Biometric school そして雑誌 Biometrika の創刊に携わり，多くの論文を Biometrika に投稿している。そして 1911 年には世界で初めてロンドン大学に創設された統計学部の学部長に就任し，多くの統計学者を輩出した。

フィッシャーは，数学の学位を取得後，ロザムステッド農場試験場に統計家として勤めながらジョン・バードン・サンダースン・ホールデン（1892-1964），シューアル・グリーン・ライト（1889-1988）とともにメンデル理論



From PhysikingerC - https://commons.wikimedia.org/w/index.php?curid=9020267 より

From Honina, https://commons.wikimedia.org/w/index.php?curid=31084215　より

図 6　ゴルトンボード

ロートのような形の開口部に球を入れると，重力により自然落下した球は下部の溝に右図で示した確率で落ちるため，すべての球が落ちると左図のような正規分布のような形となる。

とダーウィンの進化理論を融合した集団遺伝学の理論を発展させ，その数理的理論の基礎を築いたことで知られるが，統計学でも多くの業績を残した。それらは，**最尤法**，**フィッシャー情報量**[25]，**線形判別法**[26]，**分散分析**と**F 分布・F 検定**，**フィッシャーの並べ替え（正確）検定**，**十分統計量**[27] など，現代の統計学のみならず科学のあらゆる分野で実用されている，なくてはならない理論・方法ばかりである。

フィッシャーはこれらの方法について，農場試験場で実際の農場試験を行うために必要な方法として研究を行っていた。その実験方法について体系立てたのが有名な「**実験計画法**」[2] であり，実験計画は「**無作為化（ランダム化）**」，「**局所管理**」，「**反復**」を原則とすること，そしてその原則に基づく様々な実験デザイン，**ランダム化**の手法，実験デザインに応じた分析手法として**分散分析**などを提案している[2]。ピアソンらの**大標本理論**，つまり推測の対象となるデータは観測できうるものすべてを測定したことを前提として理論を組み立てることは，実験を行って得られたデータから一般的な科学的法則や理論を導き出すことを日常行っている現場にいる農場試験にはそぐわないと考えていたことから，現在誰しもが知っている手法の一つである **t 検定**を提案したウィリアムズ・ゴセット（1876-1897）の標本分布理論（**t 分布**は**正規分布母集団**から抽出した標本の**平均値**の従う分布として発表された）に重要性を見出し，それを 2 標本問題や**回帰係数**の検定などに応用し，**小標本理論**を発展させた。そこで，生物学的データをもとに統計学を発展させたという点ではピアソンらと同じであるが，**大標本理論**を基本として数学的に統計学的理論を展開していたピアソンと，その死後も息子エゴン・ピアソン（1895-1980）と論争が続いた。

フィッシャーは 1947 年に設立された国際計量生物学会（International Biometric Society）の初代会長であるが，その第一回会議はマサチューセッツ州ウッズ・ホールで開催され，その後世界各国で開催が続いている。こうして 20 世紀のイギリスで，生物学での実問題を科学的に解

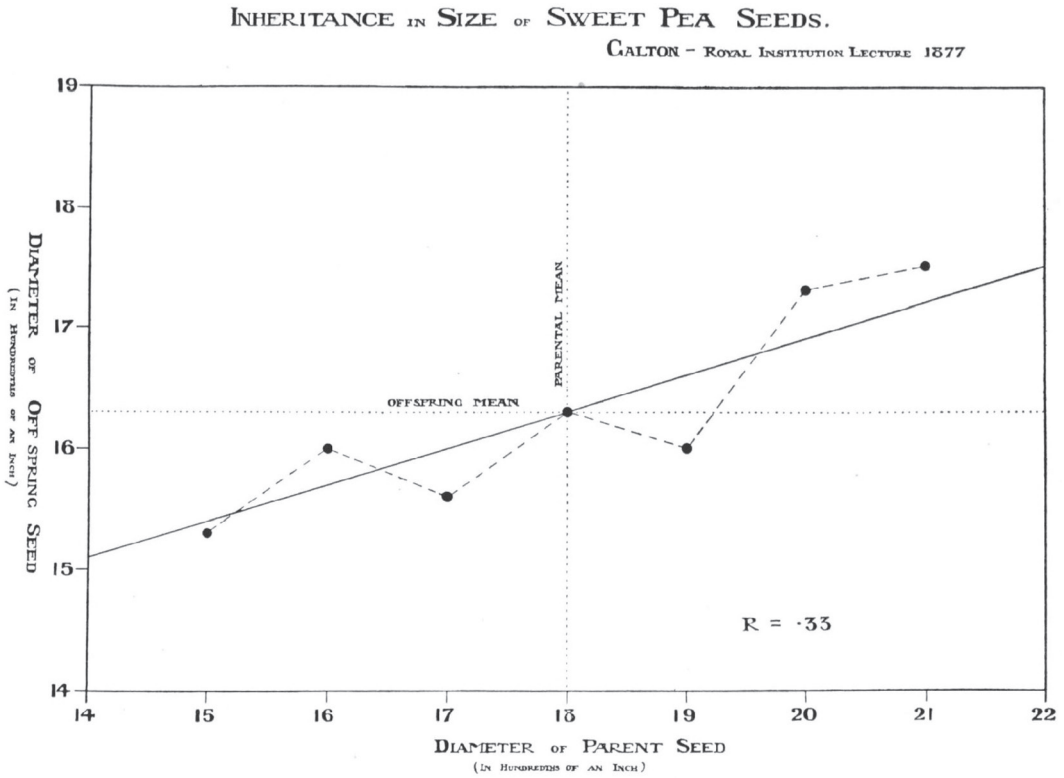


図7　最初の回帰直線（ Pearson K, 1930[20] 図1より）
ゴルトンが講義の中で描いたスイートピーの種の直径の親子データ（横軸が親，縦軸が子）をピアソンが書籍にて再現したもの[20]

くために生物統計学が生まれ，その後イギリスだけでなくアメリカに渡った統計学者たちにより進展し，現在では世界中の生物統計学者によって発展を続けている。

2.4　統計的推測に対する3つの考え方と計算機の影響

今日の科学研究で適用される統計学的検定やパラメータ推定の基本理論は，実はフィッシャーが「**推論統計学**」として確立してきたものであるが，前述したように当初は「**大標本理論**」のピアソンらと対立し，一般には受け入れられるものではなかった。後にピアソンの息子エゴン・ピアソン（E・ピアソン）とポーランド出身のジャージー・ネイマン（1894-1981）は「**小標本理論**」の重要性に理解を示し，ネイマンはフィッシャーの理論と自分たちの理論はそれほど異なるものではないと考えていて，E・ピアソンも中立的立場をとっていた[28]。しかしながら，この二人はフィッシャーとは異なる統計学的仮説検定の考え方を提案した。それが今日一般的に用いられている，**帰無仮説**と**対立仮説**を置いて行う**仮説検定**の理論であり，ジャージー・ネイマン流仮説検定という。これに対し，フィッシャー流は**対立仮説**を置かず，あくまで**帰無仮説**が棄却できるかどうかで判断する方法で，両者の考え方の違いについては哲学含め統計学の本質的な部分を掘り下げることになり，多くの統計学者が論じている大変興味深い論争なのであるが，本稿では説明しきれないため，後稿に譲りたいと思う。

さて，ジャージー・ネイマン流にせよフィッシャー流にせよ共通しているのは，得られたデータが大標本から抽出された一部であり，それをもって元の大きな集団（＝**母集団**）での現象について推論を行うという「帰納的推論」を行うということである。この考え方を「**頻度論**」と呼ぶ。このいわゆる統計学の「本流」とは別に発展してきたのが「**ベイズ流統計学**」である。トーマス・ベイズ（1701-1761）によって提唱された**ベイズの定理**は，先ほど正規分布の歴史で登場したラプラスによって定式化されたが，このベイズ流の確率の定義が今日の確率の定義とは異なり，「すべての可能な限りの場合の数のうち，起こりうる事象の数の割合」と定義されていたこと，主観確率の概念そのものが，客観性に乏しく科学的思考にそぐわないとされていたこと，確率の定義から事象の

数え上げ(あるいは確率関数の積分)が計算上必要であったが,長い間計算機の性能からそれが困難であったこと,などから200年もの間進展があまりなかった。20世紀半ばになりアメリカにおける損害保険会社と軍によりベイズ統計が再評価されたことにより盛んに研究されるようになり，レオナルド･ジミー･サヴェッジ（1917-1971）により体系化された。頻度論者であるフィッシャーはベイズ流統計学を激しく非難したが，実はフィッシャーの提案した尤度理論はベイズの定理となじみがよく，また遺伝学の分野にとっては，主観確率として設定される事前情報が家系分析では前の世代での遺伝確率を用いることができるなど親和性が高いため，今日に至っても遺伝学分野ではベイズ流統計学の適用が盛んにおこなわれている。余談ではあるが，フィッシャーは自分と異なる考え方に対して四方八方激しく非難したことで有名であったが，これは彼の器質的な問題であったということは後に娘のヨアン・フィッシャー・ボックスの著[29]でも記されている。彼女の夫はボックスーコックス変換（データの分布を正規分布に近づけるための変換）を代表とする多くの統計学分野への業績で有名な統計学者ジョージ・エドワード・ペルハム・ボックス（1919-2013）であるが，ボックスは"All models are wrong but some are useful"という名言を残している[30]。この名言の真意についても後稿で概説したいと思う。

3. 近代医学分野への貢献

3. 1　疫学分野への貢献

2節で述べたように，17世紀のペスト流行をきっかけとして，国の疾病発生状況を把握するために発展した疫学であったが，その後19世紀のコロナ流行の際に，ジョン･スノウ（1813-1858）によって，ロンドンの下水のデータからコロナ発生源が特定されたことを機に，病気の原因を集団から測定したデータから推測するための方法が研究されるようになった。特に20世紀のフィッシャーの活躍した時代になると，統計学の様々な手法と疫学の手法がつながり共に発展してきたが，発展期ということもあり様々な手法が提案・適用はされているものの，分析結果の解釈はまだ現代のように洗練されていなかった。統計学と疫学がつながる大きなきっかけは1954年に疫学者でありイギリスの王室統計学会長であったオースチン・ブラッドフォード・ヒル（1897-1991）とリチャード・ドール（1912-2005）によって発表された医師を対象としたコホート研究によって検証された喫煙の肺がんへのリスクに関しての研究であった。ヒルは著書"Principles of Medical Statistics"で疫学研究でもコホート研究やケース・コントロール研究などの観察研究においては（1）大規模研究で（2）独立の研究で再現性があり（3）量的変量と単調な関係性があり（4）人為的操作のできない状況で（natural experimentである）（5）原因となりうる事象が適用されたり，取り除いたり戻したりしたときに適切な振る舞いをし（6）研究分野において得られている知見とそれほど外れた見解ではない，あるいは（7）よく研究されている理論的見解から予測可能なもの，であれば，その関係性に因果関係があると解釈することができる可能性がある，と述べている。AとBに関連があっても，因果関係があるかどうかは一般的に不明である。これを推論できるかどうかについては，疫学では非常に重要な課題であるためヒル以後現在でも研究が盛んにおこなわれている。このヒルの喫煙に関する研究は，愛煙家であったフィッシャーに危機感をもたらしたようで，その後1950年代に聡明とは思えない難癖に近い論文を立て続けに投稿している[31]。彼は，相関があるからといって因果関係がいえないという尤もらしい理屈から，肺がんが喫煙を起こしうる，という結論を導き出していた。そのような論争を経て1970年代以降特に疫学分野における因果推論の方法論で活発な議論が行われるようになり，オリー･ミエッティネン（1936-2021），サンダー・グリーンランド（1951-），ケネス・ロスマン（1945-），ドナルド･ルービン（1943-），ポール･ローゼンバウム，ジェームス・ロビンスらにより交絡の概念とともに因果推論という分野として発展している。詳細については"Modern Epidemiology"[32]を参照されたい。

3. 2　臨床医学分野への貢献

フィッシャーが農場実験で導入した「**ランダム化**」は，その後人を対象とする介入試験へと応用される。前述のヒルによって1946年に結核の治療薬としてストレプトマイシンの効果を検証する試験にランダム化が適用されたのが最初とされる。その後サリドマイド事件を受けて1962年にアメリカ合衆国において連邦食品・医薬品・化粧品法が改正され，製薬企業に対し承認前に薬の有効性と安全性を証明することが義務付けられると，人を対象とする介入試験による薬の有効性の判断をいかに下す

かということが非常に重要となったため，ランダム化手法のみならず，それに関連する前述の研究デザインや因果推論の研究が加速的に発展した。そして，（図 1）に示したように，関連するすべての領域において現在も研究が進み，多くの薬のみならず，治療法の有効性や安全性の判断に役立っている。

3. 3　遺伝学分野への貢献

前述したように，生物統計学を発展させた学者たちはもともと生物学者や遺伝学者であったことから，その後も遺伝学分野で多くの統計学的手法が発展した。それらの手法は連鎖解析やロッドスコア，連鎖不平衡解析や伝達不平衡解析（Transmission Disequilibrium Test :TDT）など遺伝学分野特異的な手法から，フィッシャーの**分散分析**のような一般化された手法もある。特に 1990 年に発足したヒトゲノム計画により，得られる DNA の情報量が急速に増えたことにより，既存の手法，例えばピアソンによって提案された**主成分分析**などを適用するにも計算アルゴリズムを工夫する必要性が生じ，さらに情報量が増えただけでなく，配列情報のみならず発現量や関連するほかの計量値を組み合わせて下流の表現型を予測するなどの新しい統計学的方法が次々に提案されることとなった。一方で，遺伝学分野も生物統計学やほかの分野で発展した手法を多く取り入れている。例えば，遺伝子タイピングが困難であった時代に遺伝子型を推定するためや，今日でもハプロタイプの推定などにも用いられる **EM アルゴリズム**は前述の**因果推論**のルービンと，今日でも全ゲノム関連解析のデータ分析に用いられるソフトウエア PLINK 開発者の一人であるハーバード大学公衆衛生大学院生物統計学分野の教授であるナン・レアードと，データの視覚化や**多重性**の調整方法などで有名なテューキーの弟子であった同じく生物統計学教授のアーサー・デンプスターによって提案された方法である。また，マイクロアレイによって測定された遺伝子発現量の分析で一般的に適用される **MA プロット**は**ブランド–アルトマンプロット**の応用であるが，これは生物統計学者であるマーティン・ブランドとダグラス・アルトマンによって提案された方法[33]であり，別名テューキープロットともいう。また，**機械学習**の一連の手法や遺伝子発現量の解析手法の多くを提案するトレボー・ハスティ（1953–）とロバート・ティブシラニ（1956–）も生物統計学者である。遺伝子発現量の疾患発症予測をモデル化するために考案された**ラッソ回帰**は高次元のデータに**線形モデル**が適用できるようにしたものであるが，一般化され人工知能や**機械学習**を適用する必要がある場合に頻繁に応用されている。

4. まとめ

本稿では，人を対象とする研究を行う上で何故「確率論」を理解することが大切か，そして確率論を理解して初めて統計学も理解することができることを理解していただきたく，今日までの「確率論」から生物統計学に至る歴史を概説した。測定値がばらつくというだけではなく，実は測定にかかわるすべての事象がばらついていて，それが研究結果の「ゆらぎ」になっているということを少しでも念頭に置いて研究を行っていただければ避けられる研究結果の誤解釈も多く，統計学を難解と思い自らの研究主題や検証したい仮説にそぐわない方法の選択をしてしまうことも避けられる。本文中に太字で記載した統計学用語は一般的な統計学の教科書に解説されているものがほとんどであるため本稿では詳細な解説を省いた。知らない用語があった場合は是非今一度高校や大学の教科書を開いてみていただきたい。ただし，教科書に掲載されているような内容についても今日でも研究が続いており一般的見解が正しいとも限らない理論もあるため，一部については今後是非解説していきたい。

Acknowledgement

本稿の執筆の機会をいただきました「MHC」編集委員の先生方，東京大学大橋順教授，そして編集にご協力いただきました事務局の高木様に深謝申し上げます。

利益相反

申告すべき事項なし。

引用・参考文献

1）Pearson K.: *The grammar of science,* London: A.and C. Black, 1911.
2）Fisher RA.: *The design of experiments,* NY: Hafner Press, 1935.
3）Duncan AJ.: *Quality control and industrial statistics.* 5th ed., Homewood, IL.: Irwin, 1986.
4）Friendly M, Wainer H.: *A history of data visualization and graphic communication,* Cambridge, MA: Harvard

University Press, 2021.
5) Duval N.: Probability in the ancient greek world: New considerations from astragalomantic inscriptions in south anatolia. *Zeitschrift für Papyrologie und Epigraphik* 195:127–141, 2015.
6) David FN.: Studies in the history of probability and statistics I. dicing and gaming (A note on the history of probability). *Biometrika* 42(1):1–15, 1955.
7) Aristotle B, S.H.(translator). *Poetics,* A Penn State Electronic Classics Series Publication, 2000.
8) Sambursky S. On the possible and the probable in ancient greece. *Osiris*.12:35–48, 1956.
9) Allen J.: Aristotle on the value of "probability," persuasiveness, and verisimilitude in rhetorical argument. In: Wohl V, ed. *Probabilities, hypotheticals, and counterfactuals in ancient greek thought*. Cambridge: Cambridge University Press, 47–64, 2014.
10) Kahneman D.: *Thinking, fast and slow*. First edition ed., New York: Farrar, Straus and Giroux, 2011.
11) Kraus M.: Early greek probability arguments and common ground in dissensus. Scholarship at Uwindsor, 11–21, 2007.
12) Lines D.: Aristotelianism in the renaissance, In: Edward NZ, Uri N, eds. *The stanford encyclopedia of philosophy,* Metaphysics Research Lab, Stanford University, 2024.
13) Moyer AE.: Girolamo cardano. liber de ludo aleae. ed. massimo tamborini. filosofia e scienza nell'età moderna. milan : FrancoAngeli, *Renaissance Quarterly* 60(4):1419–1420, 2007.
14) Hald A.: Huygens and de ratiociniis in ludo aleae, 1657. In: *History of probability and statistics and their applications before 1750*. 65–80, 1990.
15) Bacon F, Rawley W.: *Sylva sylvarum or a natural history in ten centuries,* London: Printed for W. Lee and are to be sould at the Great turks head next to the mytre taurne in fleestreet, 1629.
16) Connor H.: John graunt F.R.S. (1620-74): The founding father of human demography, epidemiology and vital statistics. *J Med Biogr*. 32(1):57–69, 2024.
17) Sylla ED.: Tercentenary of ars conjectandi (1713): Jacob bernoulli and the founding of mathematical probability. *International Statistical Review*. 82(1):27–45, 2014.
18) Walker HM.: Studies in the history of statistical method. *Journal of the Institute of Actuaries*. 61(1):155, 1930.
19) Bulmer M.: *Francis galton: Pioneer of heredity and biometry,* Johns Hopkins University Press, 2004.
20) Pearson K.: The life, letters and labours of francis galton, In: *Scientific and medical knowledge production, 17961918*. Routledge 311–318, 1930:
21) Bravais A.: *Analyse mathematique: Sur les probabilities des erreurs de situation d'un point,* Paris:Imprimerie Royale, 1846.
22) Galton F.: Co-relations and their measurement, chiefly from anthropometric data. *Proceedings of the Royal Society of London* 45:135–145, 1888.
23) Pearson K.: X. on the criterion that a given system of deviations from the probable in the case of a correlated system of variables is such that it can be reasonably supposed to have arisen from random sampling. *The London, Edinburgh, and Dublin Philosophical Magazine and Journal of Science* 50(302):157–175, 1900.
24) Pearson K.: LIII. on lines and planes of closest fit to systems of points in space. *The London, Edinburgh, and Dublin Philosophical Magazine and Journal of Science* 2(11):559–572, 1901.
25) Frieden BR.: *Science from fisher information: A unification,* Cambridge University Press, 2004.
26) Fisher RA.: The use of multiple measurements in taxonomic problems. *Annals of Eugenics* 7(2):179–188, 1936.
27) Fisher RA, Russell EJ.: On the mathematical foundations of theoretical statistics. *Philosophical Transactions of the Royal Society of London.Series A, Containing Papers of a Mathematical or Physical Character* 222(594-604):309–368, 1997.
28) Lehmann EL.: The fisher, neyman-pearson theories of testing hypotheses: One theory or two? *Journal of the American Statistical Association* 88(424):1242–1249, 1993.
29) Box JF.: *R.A. fisher: The life of a scientist*. Wiley, 1978.
30) DeGroot MH.: A conversation with george box. *Statistical Science* 2(3):239–258, 1987.
31) Stolley PD.: When genius errs: R.A. fisher and the lung cancer controversy. *Am J Epidemiol*. 133(5):416–8, 1991.
32) Lash TL, VanderWeele TJ, Rothman KJ, et al.: 現代疫学 . 4th ed. 学術図書出版社 , 2024.
33) Bland JM, Altman DG.: Statistical methods for assessing agreement between two methods of clinical measurement. *Lancet* 1(8476):307–310, 1986.

略語一覧

AI : Artificial Intelligence
QA : Quality Assurance
QC : Quality Control
TDT : Transmission Disequilibrium Test

Introduction to biostatistics
― Its history and contribution to medical science ―

Noriko Tanaka[1)]

Dept. Biometrics and Genetics, Institute of Biomedical Sciences, Fukushima Medical University

This article introduces “Biostatistics” as a discipline, which is still unfamiliar to Japanese people because there are few universities that offer a degree in biostatistics in Japan. To avoid being a technical document or a chapter in a common textbook for school students, its history and contribution to medical science are the main focus of this article.

Key Words: biostatistics, probability, history

©2025　日本組織適合性学会

Major Histocompatibility Complex　2025; 32 (2): 80-86

2025 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
― HLA 学の基礎編 ―

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 HLA 検査技術者・組織適合性指導者認定制度委員会が実施する筆記試験は，組織適合性検査の技術，知識の向上，維持を目的としている。毎年大会開催時には筆記試験と同一の問題を用いた模擬試験も実施されている。大会時に教育講演として開催される技術者講習会では前年度に実施した模擬試験での「難問」とされる低正答率問題（概ね 40% 未満）について詳説を行っている。本稿はそのテキストである。

2. 2024 年度認定制度模擬試験　低正答率問題の傾向

模擬試験は本試験と同じく全 50 問で構成される。2024 年度の試験問題と正解は学会ホームページ[1)]に，うち難問とされた 12 題については，試験報告として本試に解説を掲載している[2)]。2024 年度より模擬試験はペーパーレスとし，問題配布および回答収集は Google フォームを用いて行った。制限時間内に回答送信が完了した内容について分析したが，得点分布や平均点については上述の試験報告に掲載している通り，過去実施分と大差はなかった。

今回の低正答率問題は 12 題と，昨年の 19 題より大幅減となった。大きな要因としては，模擬試験の受験が認定制度有資格者の更新要件に加わったことで，有資格者の受験が増加したことが挙げられる。その一方で昨年同様，HLA 関連の遺伝子や分子機能などに関する「HLA 学」の基礎事項における低正答率も続いているように思われる。そこで本年も，今後認定資格の取得を志す，実務経験の浅い会員が知っておくべき基礎の基礎を中心に，HLA に関する基礎問題 7 問を取り上げ，出題の意図や正解のポイントについて解説したい。

3. 2024 年度認定制度模擬試験　低正答率問題

問題 4. 古典的 HLA クラス I 分子とその遺伝子構造についてもっとも適切な記述の組合せを a ～ e のうちから一つ選べ。

1. α鎖とβ2 ミクログロブリンが共に細胞膜を貫通している。
2. β2 ミクログロブリンは，α鎖のα3 ドメインと非共有結合している。
3. *HLA-A*，*HLA-C* は 8 個のエキソン，*HLA-B* は 7 個のエキソンにより構成されている。
4. 糖鎖は，主にα3 ドメインに結合している。
5. β2 ミクログロブリン分子内に，ジスルフィド結合はない。

a. 1, 3　　b. 1, 5　　c. 2, 3　　d. 2, 4　　e. 4, 5

正解：c　正答率 29.1%，代表的な誤答：d

解説：本問題は多くの専門用語を含んでおり，先ずはそれらを理解している必要があり，さらに HLA クラス I 遺伝子と分子の構造や機能との関連性に関する基礎事項について知っていなければ正解できない難問である。HLA-A, -B, -C の各分子は古典的 HLA クラス I に分類されるが，これら分子をコードする遺伝子 *HLA-A*, *-B*, *-C* は全て 8 個のエキソンより構成されている（図 1）。これ

受付日：2025 年 7 月 7 日，受理日：2025 年 7 月 7 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

ら8個のエキソンのうち，分子を構成する（タンパク質に翻訳される）コード配列（CDS: coding sequence）と呼ばれる部分を構成するエキソンは，*HLA-B* は7個（図1下段）に対して *HLA-A*, *-C* は8個（図1上段）と，*HLA-B* では1つ少ない。これは細胞質ドメイン（CY: cytoplasmic region）タンパク質に相当するエキソンが，*HLA-A*, *-C* はエキソン6, 7, 8であるのに対し，*HLA-B* では6, 7と一つ少ないことに由来する（*HLA-B* の8個目は非翻訳領域）。ただし，選択肢3は「エキソン」とのみ記載しており「コード配列エキソン」との表記がないことから，本問は不正解とも受け取られる可能性があり，出題の意図と異なるため不適切問題とするのが妥当である。また，選択肢4.については，糖鎖はα1ドメインに付加され，α3ドメインに結合するのはCD8分子である（図2）。

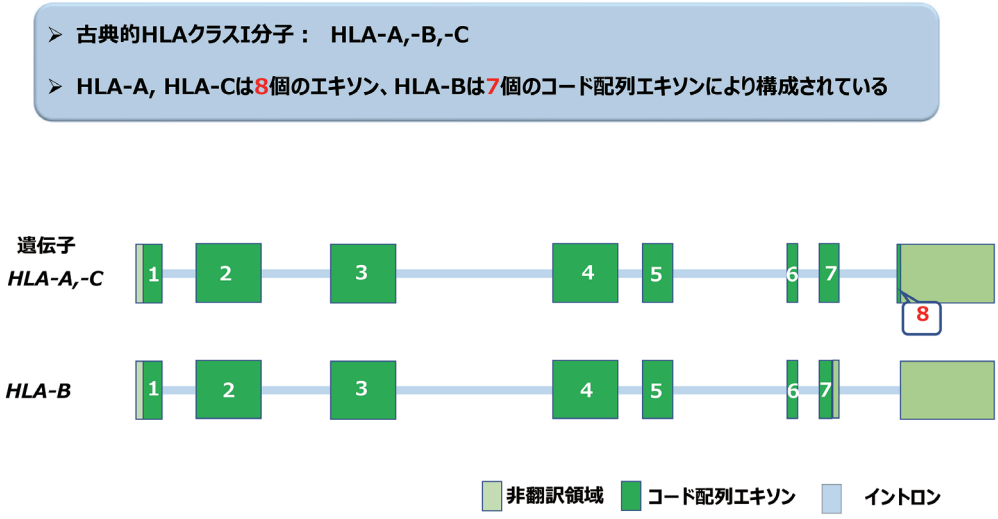


図1　古典的HLAクラスI遺伝子（*HLA-A,-B,-C*）の遺伝子構成

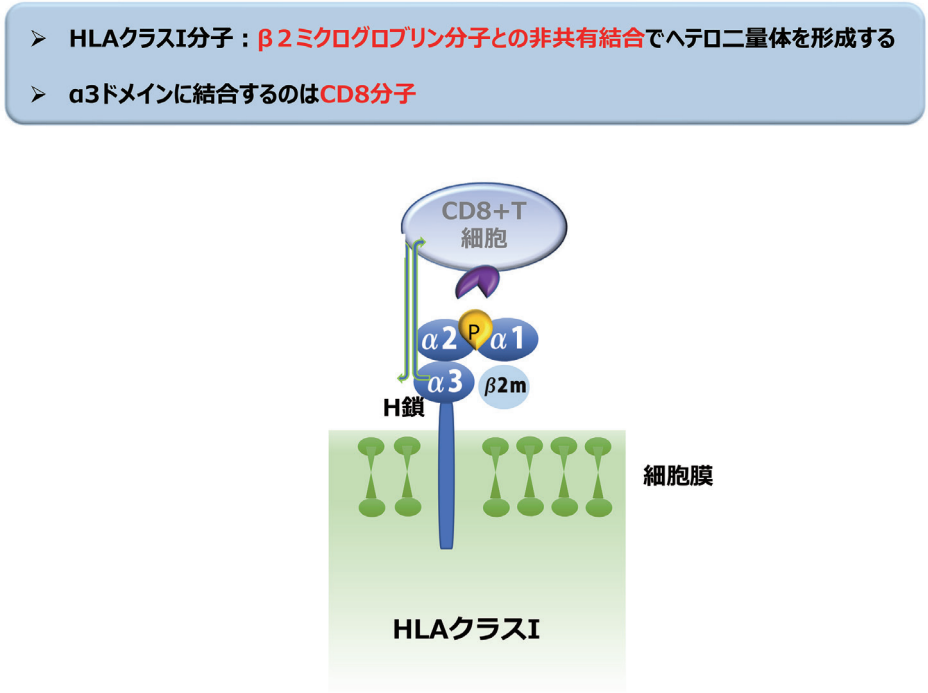


図2　HLAクラスI分子の構造模式図

問題 8. *HLA-DRB1* 遺伝子のセントロメア側に位置する遺伝子を a ～ e から一つ選べ。

a. *PSMB9*
b. *POU5F1*
c. *TNF*
d. *C4*
e. *HSPA1A*

正解：a　正答率 34.9%，代表的な誤答：c

解説：セントロメアとは染色体の長腕と短腕が交差する部位であり，染色体の長腕および短腕の末端部にはテロメアと呼ばれる構造がある。HLA 領域は第 6 染色体短腕のテロメア側からセントロメア側に向かってクラスI，クラス III，クラス II 領域の順で遺伝子群が位置している。*HLA-DRB1* はクラス II 領域にあるため，HLA 領域内においてはクラス I，クラスⅢ領域のセントロメア側に位置することになる。選択肢　a ～ e　について，図 3 のように HLA 領域内での並び順に整理すると，a. 以外は *HLA-DRB1* のテロメア側に位置しているため候補から外れることになる。

なお，a. *PSMB9* はプロテアソームサブユニット β-1i タンパク質をコードする遺伝子で，この分子はクラス I 分子が提示する内因性抗原のペプチドプロセッシングに深くかかわっているが，遺伝子自体はクラス II 領域に存在する。代表的な誤答である選択 c. *TNF* や，d. *C4* および e. *HSPA1A* はいずれもクラス III 領域に位置する非 HLA 遺伝子である。

問題 13. MICA 分子に関連して，正しい記述を a ～ e のうちから一つ選べ。

a. MICA 分子をコードする遺伝子は HLA クラス I 領域にマップされる。
b. MICA 分子は正常な B 細胞に発現している。
c. MICA 分子は NKG2D レセプターを介してマクロファージに認識され，活性化する。
d. MICA 分子は Th1 細胞を活性化して細胞性免疫を引き起こす。
e. MICA 分子と MICB 分子は非共有結合をして，抗原提示を行う。

正解：a　正答率 30.2%，代表的な誤答：c

	選択肢/ 遺伝子名	位置するHLA領域	分子の機能・特徴
b.	*POU5F1*	クラスI	Oct-4とも呼ばれる転写因子
c.	*TNF*	クラスIII	腫瘍壊死因子
e.	*HSPA1A*	クラスIII	ヒートショックプロテイン70ファミリー
d.	*C4*	クラスIII	補体第4成分
	HLA-DRB1	クラスII	
a.	*PSMB9*	クラスII	プロテアソーム関連分子

図 3　*HLA-DRB1* と各選択肢の遺伝子の HLA 領域上の位置関係

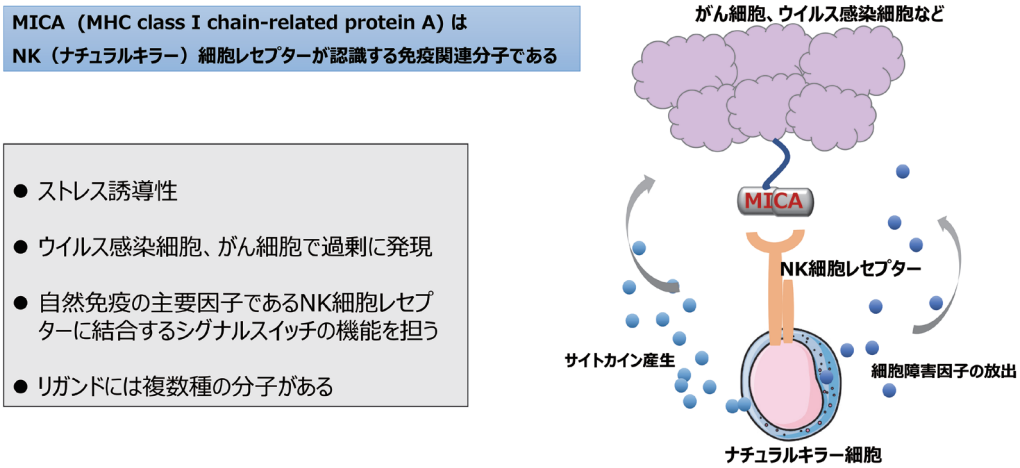


図 4　MICA（MHC class I chain-related protein A）分子の機能的役割

解説：MICA とは MHC class I chain-related protein A の略で，日本語では MHC クラス I 様分子 A として，非古典的クラス I 分子に分類される，MHC 関連分子である。MICA をコードする遺伝子 *MICA* はクラス I 領域内の *HLA-B* 遺伝子近傍（セントロメア側）に位置する。MICA 分子の構造は MHC クラス I 分子と類似しているが，*α*ヘリックスで構成される溝は MHC 分子よりも狭く，ペプチドを挟みこむことはできないので，抗原提示は行わない。MICA 分子は NKG2D レセプターに認識されるリガンドであり，NK 細胞機能を活性化する（図 4）。このリガンド・レセプターの相互作用には，代表的な誤答である選択肢 c. の記述にあるマクロファージは関与していない。

問題 14. ナイーブ T 細胞をエフェクター T 細胞に活性化する細胞としてもっとも適切なものを a ～ e から一つ選べ

a. B 細胞
b. トロホブラスト
c. 樹状細胞
d. ヘルパー T 細胞
e. NK 細胞

正解：c　正答率 32.6%，代表的な誤答：d

解説：ナイーブ T 細胞とは，胸腺から出たばかりの状態で，抗原刺激を受けていない T 細胞のことである。樹状細胞やマクロファージなどの抗原提示細胞は，自身が取り込んだ病原体由来の抗原ペプチドを MHC クラス II 分子と結合させて CD4 ナイーブ T 細胞に提示する。MHC クラス II 分子に結合した非自己抗原ペプチドを認識して活性化された CD4 陽性 T 細胞は，機能的なエフェクター T 細胞へと分化する（図 5）。このときエフェクター T 細胞は，刺激を受けるサイトカインの種類により Th1, Th2, Th17 などの各種ヘルパー T 細胞に分類される。代表的な誤答である選択肢 d. のヘルパー T 細胞とは，分化した Th1, Th2, Th17 を指す。

問題 19. 日本人集団において薬剤の副作用としての皮膚疾患のリスクに関連する HLA アレルのうち，誤っている記述を a ～ e のうちから一つ選べ。

a. アロプリノール（高尿酸血症治療薬）
--- *HLA-B*58:01*
b. カルバマゼピン（抗てんかん薬）
--- *HLA-B*52:01*

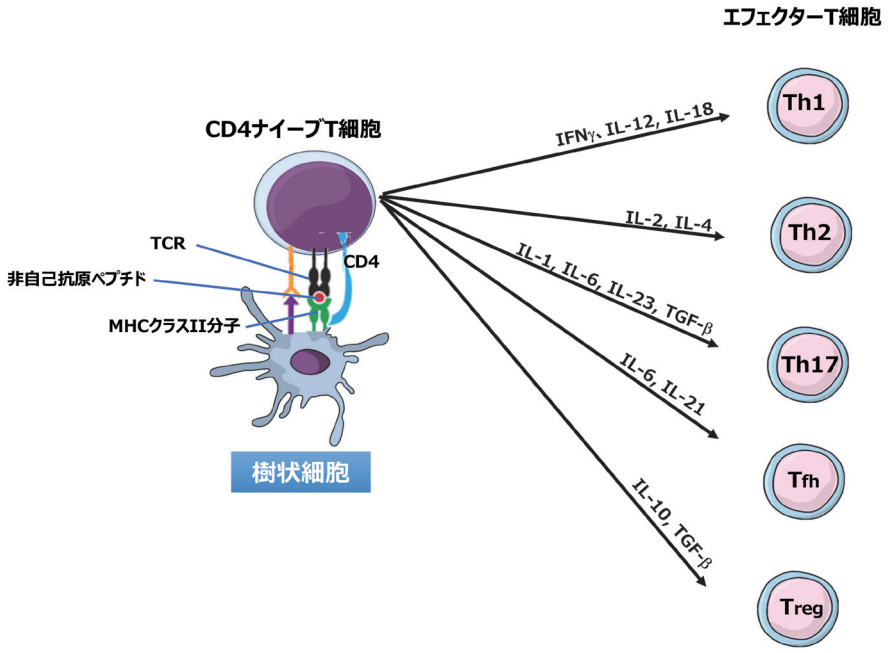


図 5　樹状細胞の刺激による，CD4 ナイーブ T 細胞からエフェクター細胞への分化。Th1:Th1 ヘルパー細胞，Th2:Th2 ヘルパー細胞，Th17:Th17 ヘルパー T 細胞，Tfh: 濾胞性ヘルパー T 細胞，Treg: 制御性 T 細胞。

c. 解熱鎮痛薬（眼症状を伴う薬疹）

--- *HLA-A*02:06*

d. サルファ剤（抗菌薬）

--- *HLA-A*11:01*

e. DPP-4 阻害薬（糖尿病治療薬）

--- *HLA-DQB1*03:01*

正解：b　正答率 31.4%，代表的な誤答：c

解説：カルマバゼピンはてんかん，双極性障害等の神経細胞の興奮抑制剤として広く用いられているが，日本人集団においては，重篤な副作用である重症薬疹が *HLA-B*15:11* および *-A*31:01* と関連することが知られている。*HLA-A*31:01* は日本人集団では比較的高頻度に存在するため，本剤投与前にスクリーニングを行い，*HLA-A*31:01* 陽性者には代替薬を投与することで重症薬疹の発症率が大幅に低下したことが報告されている[3)]。

代表的な誤答である選択肢 c. は，スティーヴンス・ジョンソン症候群（Stevens-Johnson syndrome：SJS，皮膚粘膜眼症候群）のことを指しているが，アセトアミノフェン，イブプロフェンなどの解熱鎮痛剤により引き起こされることが多く，*HLA-A*02:06* との関連が報告されており，この記述は正しい。なお，本問と関連して，文献[4)]を併せて参照されたい。

問題 45. 多因子疾患における SNP アレイを用いたゲノムワイド関連研究（GWAS）に関する記述のうち，もっとも適切なものを a ～ e のうちから一つ選べ。

a. 有意水準として，α=0.05 が用いられる。

b. GWAS により，対象疾患のすべての遺伝因子を検出しうる。

c. 先行研究に基づく候補遺伝子に存在するバリアントを解析対象とする。

d. GWAS で検出される疾患関連バリアントの大部分はアミノ酸置換を伴わない。

e. *HLA* 遺伝子翻訳領域のバリアントは，すべて解析対象としてマイクロアレイに搭載されている。

正解：d　正答率 14%，代表的な誤答：c

解説：ゲノムワイド関連研究（GWAS：genome-wide association study）は，数千～ 1 万以上の非常に多数個体を対象としたゲノム情報解析で，得られた一塩基多型（SNP: single nucleotide polymorphism）について統計解析を行うことで，目的とする疾患患者群に有意に多いもしくは少ない多型マーカー部位を探索する遺伝子スクリーニング方法である（図 6）。多因子疾患の場合，GWAS で検出される疾患関連バリアント（DNA 配列における違い）の大部分は非翻訳領域に位置し，当該領域に存在する遺伝子の発現に与える影響が想定される。この様なバリアントは頻度も高く，コモンバリアントと呼ぶ。一方，タンパク質の構造が変わって機能に影響を及ぼすような，アミノ酸置換を伴う非同義置換多型が検出されることは稀であるため，レアバリアントと呼ぶ。また，SNP アレイ（先行研究により判明している，一塩基配列多型箇所に対応するプローブが数万～数百万個固相化されているチップ）を用いる GWAS は，特定の候補遺伝子情報には基づかない広範囲のスクリーニングを目的としているため，選択肢 c. は誤りである。

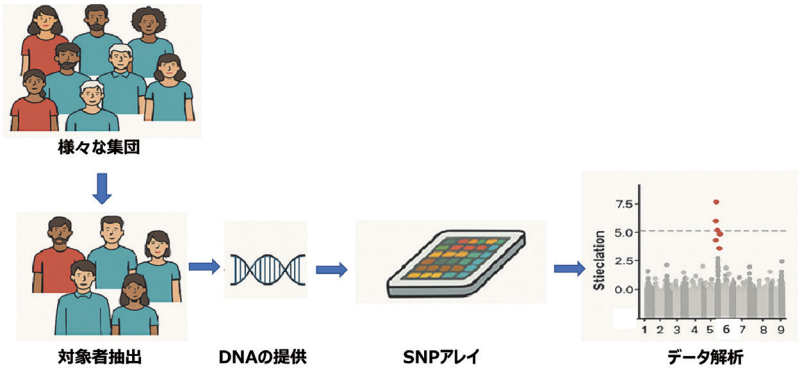


図 6　多因子疾患におけるゲノムワイド関連研究（GWAS）の概略

問題 50．過去の国際組織適合性ワークショップのテーマ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. 第 1 回（1964 年）では,「Hu-1」,「LA」,「Four」,「HTC」が定義された。
b. 第 4 回（1970 年）では，7 種類の HLA-A 座の特異性が定義された。
c. 第 6 回（1975 年）では，HLA-A, B, C 以外に DR 抗原が定義された。
d. 第 8 回（1980 年）では，MB（DQ）MT（DR52 / 53）が定義された。
e. 第 11 回（1991 年）では，HLA クラス I 遺伝子タイピングが定義された。

正解：d　正答率 2.3%，代表的な誤答：c

解説：本問は今回最も低い正答率を示した。国際組織適合性ワークショップについては過去何度か概説しているところであり，詳細は過去のテキストに譲るが[5]，1980 年に米国で開催された第 8 回国際組織適合性ワークショップ（大会長：PI Terasaki）では，MB（のちに DQ と命名された）座，MT（同：DR52/53）座が同定された。代表的な誤答 c. の第 6 回（1975 年）では，Dw 抗原（のちの Dw 特異性）が定義されたが，この Dw 特異性とは，主に DR と DQ を中心とする HLA クラス II 分子の総合的な細胞反応の違いを反映していたことが，その後の DNA タイピング解析によって解明されている。本問を通して HLA 研究の歴史に触れることで，難解な命名法や定義について理解の一助になれば幸いである。

参考文献

1）2024 年度試験問題と正解．https://jshi.smoosy.atlas.jp/ja/nintei_kakomon
2）成瀬妙子，王寺典子，木村彰方，黒田ゆかり，土屋尚之，橋口裕樹，藤井明美，西村泰治（認定制度委員会試験問題検討部会）：令和 6 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 31: 135-140,2024.
3）Mushiroda T et al. Association of HLA-A*31:01 screening with the incidence of carbamazepine-induced cutaneous adverse reactions in a Japanese population. JAMA Neurol 75: 842-849, 2018.
4）医薬品による重篤な皮膚障害に関するゲノム研究について．医薬品・医療機器等安全性情報 372: 3-6, 2020.
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.

A Thorough Review of the JSHI Certification System Paper Examination 2024

Taeko K Naruse[1)]

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

The written examination conducted by the Certification Committee for HLA Testing Technologists and Histocompatibility Instructors of the Japanese Society for Histocompatibility (JSHI) is intended to improve and maintain the skills and knowledge related to histocompatibility testing in Japan. Every year, a mock exam is held during the annual meeting. At the program, held as an educational lecture at the annual meeting, detailed explanations are provided for the so-called “difficult questions” in the last year’s mock exam—those questions with a low correct answer rate (generally below 40%). This article provides us with the text for that purpose. It would be a great pleasure if this proves helpful not only for beginners and those aiming to obtain certification but also for anyone wishing to review the fundamentals of HLA.

©2025　日本組織適合性学会

Major Histocompatibility Complex　2025; 32 (2): 87-96

2025 年度認定 HLA 検査技術者講習会テキスト

HLA タイピングまたは抗 HLA 抗体検査に関する講演：エプレット解析 エプレットと腎移植 ～エプレット解析を中心に～

西川　晃平[1)]

[1)] 三重大学大学院　医学系研究科　腎泌尿器外科学分野

抗ヒト白血球抗原（HLA）抗体の検出に用いられるシングルアンチゲンビーズ（SAB）検査および高解像度 HLA タイピングの発展により，近年仮想クロスマッチは著しい進歩を遂げた。しかし SAB 検査の解釈を誤ると，腎移植の適応や成績に大きな影響を及ぼす可能性がある。エプレット解析は免疫源となるエプレットを推定する手法であり，SAB 検査の理解を深め，補完し得る有益な方法と考えられる。そこで本稿では，エプレットの基本と臨床での応用法についてエプレット解析を中心に概説する。

キーワード：抗 HLA 抗体，エプレット解析，腎移植，シングルアンチゲンビーズ検査

1. はじめに

ヒト白血球抗原（Human Leukocyte Antigen：HLA）はヒトが自己と非自己とを識別する最も重要な抗原である。臓器移植ではレシピエントが保有するドナーの HLA に対する抗体（ドナー特異的抗体：DSA）が抗体関連型拒絶反応や移植臓器喪失を起こし得るため以前より重要視されているが[1)]，近年抗 HLA 抗体の結合部位としてエプレットが注目されている。更にエプレットの理論を理解することは，近年臓器移植領域で重要度が増しているシングルアンチゲンビーズ（Single Antigen Beads：SAB）検査のより深い理解につながると考えられる。そこで本稿では，エプレットの基本と臨床での応用法について，エプレット解析を中心に概説する。

2. B 細胞エピトープと T 細胞エピトープ

エピトープとは「抗原決定基」のことを指し，抗原の中で免疫細胞が異物として認識する特定の構造やアミノ酸配列のことである。臓器移植に関わるエピトープでは，B 細胞エピトープと T 細胞エピトープが知られている。B 細胞エピトープは抗原の中で抗体または B 細胞受容体が直接結合する部位で，一般的には抗原の表面に存在する。一方，T 細胞エピトープは，タンパク質抗原に由来する短い直鎖的なペプチドであり，HLA Class2 分子によって抗原提示細胞上で提示され，CD4 陽性 T 細胞上に存在する T 細胞受容体に認識される[2)]。通常，B 細胞エピトープと T 細胞エピトープは異なるものである。今後，本稿では特に言及のない限りエピトープは B 細胞エピトープを指すものとする。

3. 機能的エピトープ（エプレット）と構造的エピトープ

抗体の抗原結合部位には相補性決定領域（Complementarity Determining Region：CDR）と呼ばれる超可変部位が軽鎖・重鎖にそれぞれ 3 個ずつ存在し，抗原との結合に重要な役割を果たしている。これらの CDR は，軽鎖側は CDR-L1/2/3，重鎖側は CDR-H1/2/3 として知られている。これらの CDR の中で抗原結合部

受付日：2025 年 6 月 24 日，受理日：2025 年 6 月 24 日
代表者連絡先：西川　晃平　〒 514-8507　三重県津市江戸橋 2 丁目 174　三重大学大学院　医学系研究科　腎泌尿器外科学分野
TEL: 059-232-1111　FAX: 059-231-5203　E-mail: kouheini@med.mie-u.ac.jp

位の中心に位置し，最も多様性富むのがCDR-H3であり，結合する抗原の特異性を決定するとされている[3]。

CDR-H3が認識する領域は抗原全体ではなく，直径3～3.5Å程度の立体的に近接する数個のアミノ酸残基の集合体であり，これを機能的エピトープと呼称している。近年，HLA上の機能的エピトープのことを「エプレット」と呼ぶことが一般的となっている。

HLA分子には多くのアミノ酸変異が存在しているため，一つのHLAは複数のエプレットを保有することとなる。逆に，多くのエプレットは複数のHLAアレルで共有されているため，あるエプレットに対する抗体は，そのエプレットを共有するすべてのHLAアレルと反応することになる。

尚，抗体は自身の6個のCDRによって，エプレットを中心とした半径15Å程度の領域の構造も認識している。このエプレットの周囲の立体構造は抗体の親和性に影響するとされるが，これを「構造的エピトープ」と呼んでいる[4]。（図1）

この様なHLAのエピトープに関する概念は，2002年にDuquesnoyによって提唱され[5]，更に2006年には3次元構造を考慮にいれたエプレット理論に発展した[6]。現在では，多数のエプレットがHLAエプレットレジストリ（http://www.epregistry.com.br）に登録されており，自由に参照可能である[7]。

更にDuquesnoyは，Microsoft Excel® ベースの「HLA Matchmaker」も開発している。HLA Matchmakerにドナーおよびレシピエントの第二区域までのHLAアレルを入力することで，ドナーとの間でミスマッチとなっているエプレットを抽出することが可能である[5]。

4. エプレットとCREG

エプレットと似た概念にCross Reactive Group（CREG）がある。CREGとはある抗HLA抗体に対し交差反応性を示すHLA抗原のグループのことで，実際の抗体の反応性に基づいて抗原をグループ化したものである。一方で，エプレットは抗原のアミノ酸配列に基づいて理論的に導かれた抗体認識部位である。前述の様にエプレットを共有するHLAアレルではそのエプレットに特異的な抗体に対し交差反応を起こすことが予測できるが，CREGの一部もエプレットの理論により説明が可能である。ただし，エプレットの理論に基づく交差反応はあくまでも予想であり，予測通り反応しない抗体も多数存在する。

5. エプレットの免疫原性と抗体検証済みエプレット

ドナー―レシピエント間で，あるエプレットのミス

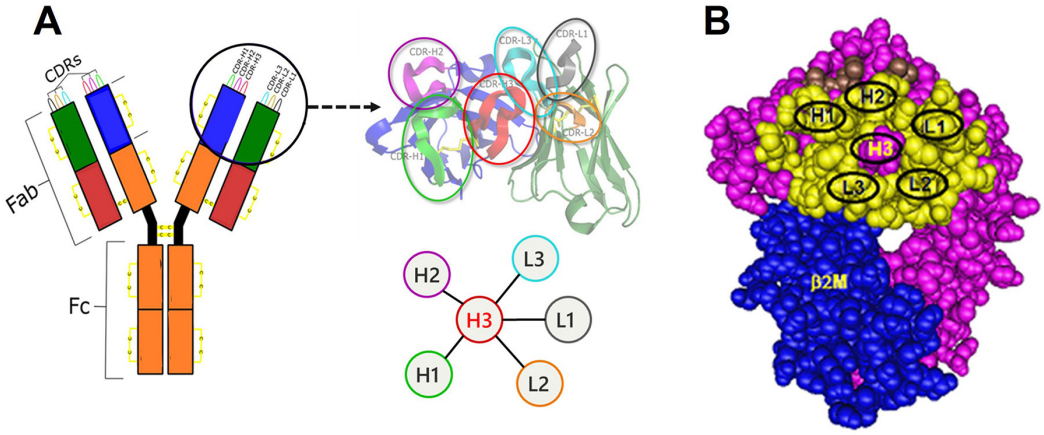


図1　抗体の相補性決定領域とHLAのエピトープ

文献4を一部改変

Fab: Fragment antigen-binding, Fc: Fragment crystallizable, CDR: Complementarity Determin-ing Region, β2M: β2-Microglobulin

（A）抗体の抗原結合（Fab）部位の先端には6個の相補性決定領域（CDR）が存在している（CDR-L1/2/3，CDR-H1/2/3）。これらは円型に配置され，CDR-H3が中心に位置している。

（B）CDR-H3が認識する部位（ピンク色）を機能的エピトープまたはエプレットと呼び，CDR全体で認識する部位（黄色）を構造的エピトープと呼ぶ。

マッチが存在した場合にそのエプレットに対する抗体を誘導しやすい性質をエプレットの免疫原性という。当然ながらすべてのエプレットが同等の免疫原性を有するわけではない。エプレットの免疫原性はエプレットの HLA 表面への露出度やアミノ酸の極性・電荷・疎水性などの性質に依存するとされている[8, 9]。

一部のエプレットでは実験的に抗体の存在が証明されているが，これらは抗体検証済み（Antibody-verified）エプレットと呼ばれる。抗体検証済みエプレットは一般的に高い免疫原性を有すると考えられるが，すべての高免疫原性エプレットが抗体検証済みであるとは限らないことには注意が必要である。

6. エプレットマッチング

このようなエプレットの臨床的な応用方法の一つにエプレットマッチングがある。これはレシピエントとドナーの間でエプレットがどの程度異なっているかを算出し，免疫学的リスクを評価する試みである。Wiebe らは，腎移植レシピエントでの解析で HLA-DR，DQ の抗原ミスマッチ数では移植後の新規 DSA の出現率に有意差は見られなかったが，エプレットミスマッチ数により出現率を層別化できたと報告している[10]（図 2）。このようなエプレットマッチングの有用性を示した報告は数多くなされているが，対象とするエプレット（全エプレットか抗体検証済みか）・ミスマッチ数のカウント方法・ミスマッチ数のカットオフ値などの基準が一定していない。また，現時点ではエプレットの免疫原性を考慮に入れたアルゴリズムは存在していないため，今後の検討が期待される。

7. エプレット解析の原理と応用方法

エプレットマッチング以外のエプレットの活用法にエプレット解析がある。これは，SAB 検査の陽性ビーズの反応パターンに基づいて，血清に存在する抗 HLA 抗

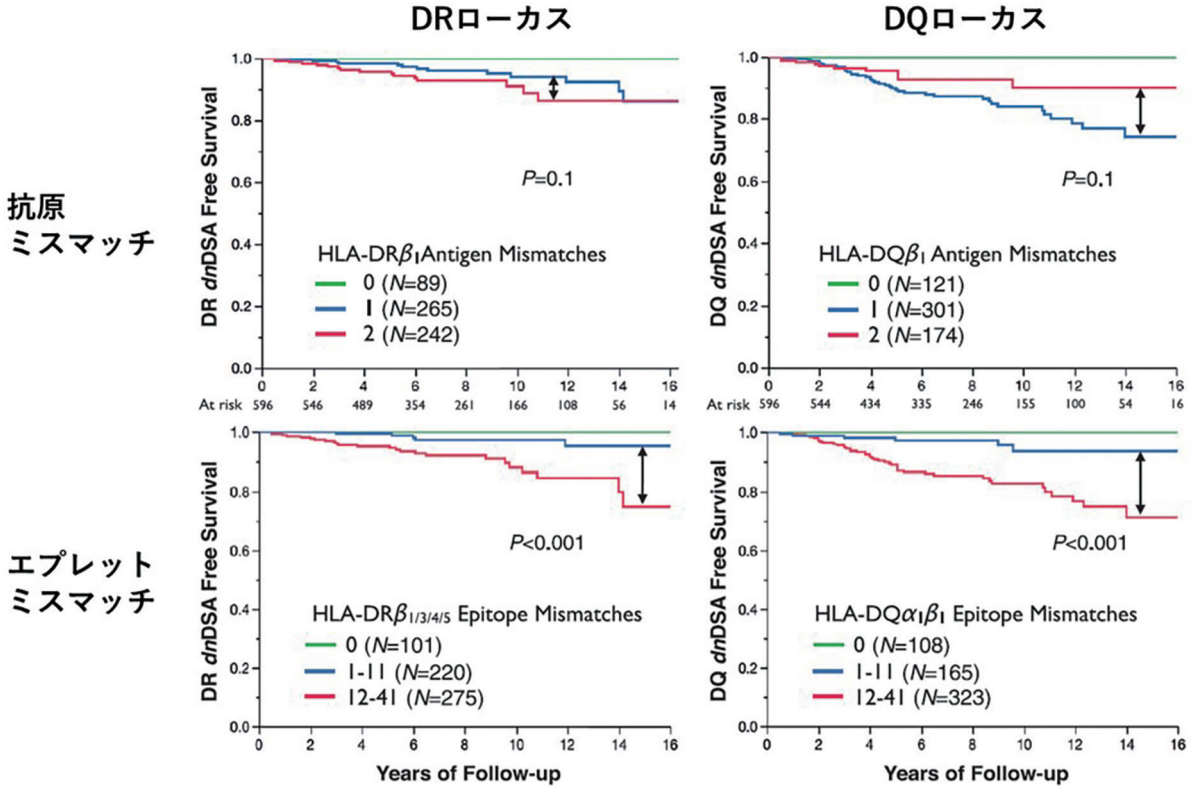


図 2　HLA-Class Ⅱにおける抗原・エプレットミスマッチと de novo-DSA 非出現率

文献 10 から引用

dnDSA：de novo donor specific antibody

HLA-DR ローカス，DQ ローカス共に抗原ミスマッチ数では dnDSA 非出現率に有意差は認めないが，エプレットミスマッチ数が 12 個以上では有意に dnDSA 非出現率が低かった。

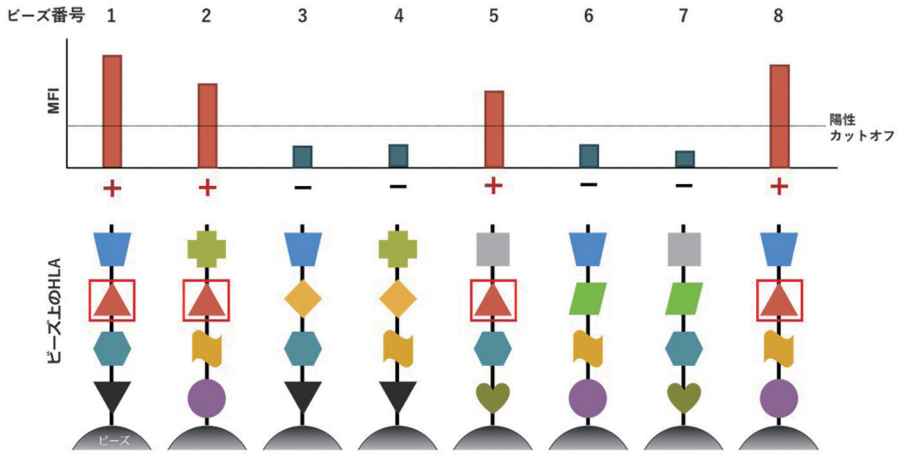


図 3　エピトープ解析の原理

文献 11 から引用

SAB: Single Antigen Beads, MFI: Mean Fluorescence Intensity

① SAB 検査の結果に基づき, MFI がカットオフ値を超えたビーズ（この図ではビーズ 1, 2, 5, 8）を選出する。

②陽性となったアレルにのみ存在するエプレットを，原因エプレット候補として抽出する（赤い三角のエプレット）。

体が標的とするエプレットを推定する手法である。具体的には，①任意の平均蛍光強度（Mean Fluorescence Intensity：MFI）以上であるビーズに固着された HLA アレルを陽性と判定する。②次に陽性アレルにのみ共有されているエプレットを抽出することで原因エプレットを推定する（図 3）。この方法で全ての症例で原因エプレットを明確に特定できるわけではないが，特定できた場合には SAB 検査の解釈を補完する情報となり得る。例えば，SAB 検査試薬に含まれていない HLA アレルに対する反応の推定や，共有エプレット現象により MFI が低く出てしまったアレルの把握などに応用できる（図 4）。更に，前述したエプレットの実験的証明や免疫原性の評価を行う上で必須の解析方法である[11]。

8. エプレット解析の実際

以下にエピトープ解析の手法と応用法を理解するために有用と思われる 3 症例を提示する[11]。

1）基本的手順の理解

エピトープ解析の基本手順を理解するための典型例である。

既存 DSA 陰性，腎移植後 5 年で腎機能の悪化のない患者。移植後のフォローアップとして SAB 検査を実施した結果，DQB1*04:01，*04:02，*05:01，*05:02，*05:03，

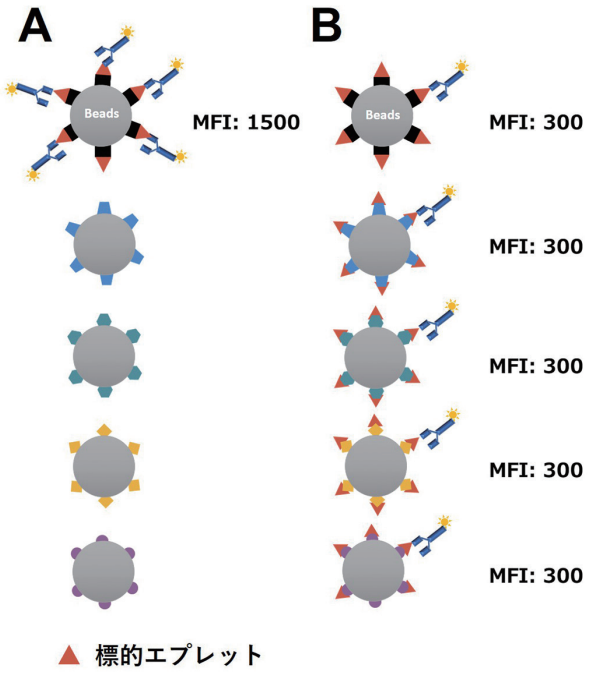


図 4　シングルアンチゲンビーズ検査における共有エプレット現象

文献 11 から引用

MFI: Mean Fluorescence Intensity

（A）抗体の標的となるエプレットが他のアレルと共有されていない場合，抗体はそのエプレットを保有するアレルにのみ結合する。（例：MFI が 1500 となる。）

（B）標的となるエプレットが5つのアレルで共有されている場合，抗体は各ビーズに分散して結合するため，それぞれのアレルの MFI は低下する。（例：各ビーズの MFI が 300 になる）。

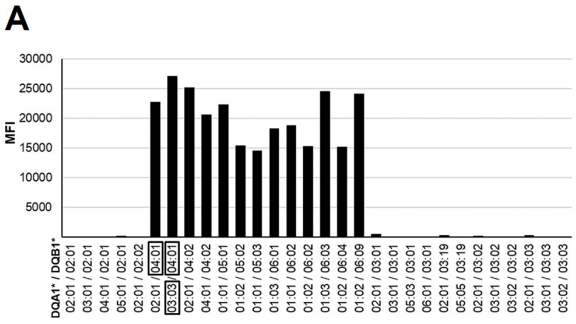
*06:01，*06:02，*06:03，*06:04，*06:09 に対する抗体が検出され，いずれも MFI 14,000 以上であった（図 5a）。ドナーとの DQB1 のミスマッチは *04:01 であった（図 5b）。エプレット解析の陽性カットオフを MFI 1,000 以上としたところ，陽性となった DQB1 のアレルのみで共有される抗体検証済みエプレットが 9 個抽出された。この中でドナーとのミスマッチアレルである DQB1*04:01 でも共有されているものは 55R，56L，74S の 3 個であり，更に 55R のみが全陽性アレルで共有されていた。このことより，55R が今回の反応を引き起こしている原因エプレットと推定された（図 5c）。尚，55R は DQ 分子のペプチド結合部位付近に位置している（図 5d）。

2）陽性カットオフ値の設定による解析結果の違い

エピトープ解析における MFI の陽性カットオフ設定の重要性を示す例である。

感作歴はなく，既存 DSA 陰性で血液型不適合腎移植を施行した 50 歳代の男性。脱感作療法としてリツキシマブ投与および血漿交換を施行されている。移植後 6 か月で腎機能低下のために施行された腎生検で急性抗体関連型拒絶反応と診断された。抗拒絶治療としてステロイドパルス療法およびデオキシスパガリンが投与が行われ，以後 3 年間腎機能は安定していた。

拒絶反応診断時の SAB 検査では，DQ4，DQ7，DQ8，DQ9，および一部の DQ2 に対する抗体が検出された（図 6d）。ドナーとの DQB1 のミスマッチは *03:03，*06:02，DQA1 のミスマッチは *03:02 であった（図 6a）。MFI 1000 を陽性カットオフをとしたエピトープ解析では，DQB1 由来の 182N が原因エプレットとして最有力候補であったが，DQB1*02:01 を含むビーズの陽性反応を説明できなかった。次に陽性カットオフを 300 に下



B

	DQB1		DQA1	
Recipient	03:02	03:03	03:01	03:02
Donor	03:03	**04:01**	03:02	**03:03**

C

Allele		MFI value	Eplets (Antibody-verified)							
DQB1*	DQA1*		DQB1							
04:01	03:03	27075		55R	56L		74S			
04:02	04:01	25204		55R	56L		74S			
06:03	01:03	24613	52PQ	55R				87F		
06:09	01:02	24107	52PQ	55R		57V		87Y		
04:01	02:01	22797		55R	56L		74S			
05:01	01:01	22355	52PQ	55R		57V	74S	87Y	116I	125SQ
04:02	02:01	20640		55R	56L		74S			
06:02	01:02	18844	52PQ	55R				87F		
06:01	01:03	18274	52PQ	55R				87F		
05:02	01:02	15368	52PQ	55R			74S	87Y	116I	
06:02	01:01	15292	52PQ	55R				87F		
06:04	01:02	15176	52PQ	55R		57V		87Y		
05:03	01:01	14599	52PQ	55R			74S	87Y	116I	125SQ

D

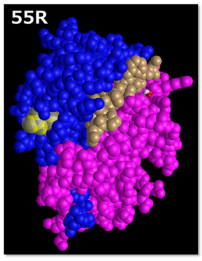


図 5　症例 1（基本的手順の理解）

文献 11 から引用

SAB: Single Antigen Beads, MFI: Mean Fluorescence Intensity

（A）SAB 検査の結果, DQ4, DQ5, DQ6 に対する抗体の存在が示され, その中にはドナーアレル（DQB1*04:01）も含まれていた。実線で囲まれたアレルは，レシピエントとミスマッチであったドナーアレル。

（B）レシピエントおよびドナーの HLA-DQ アレル。太字は，レシピエントとミスマッチであったアレル。

（C）陽性 HLA-DQ アレルおよび，それらのアレルのみに存在する抗体検証済みエプレット。エプレット解析の陽性カットオフを MFI 1000 に設定。下線はレシピエントとミスマッチであったドナーアレル。55R は全陽性アレルが共有しており，原因エプレットと推定された。

（D）HLA-DQ 分子上での 55R（黄色）の位置。α 鎖はピンク，β 鎖は青，ペプチドは茶色で表示。

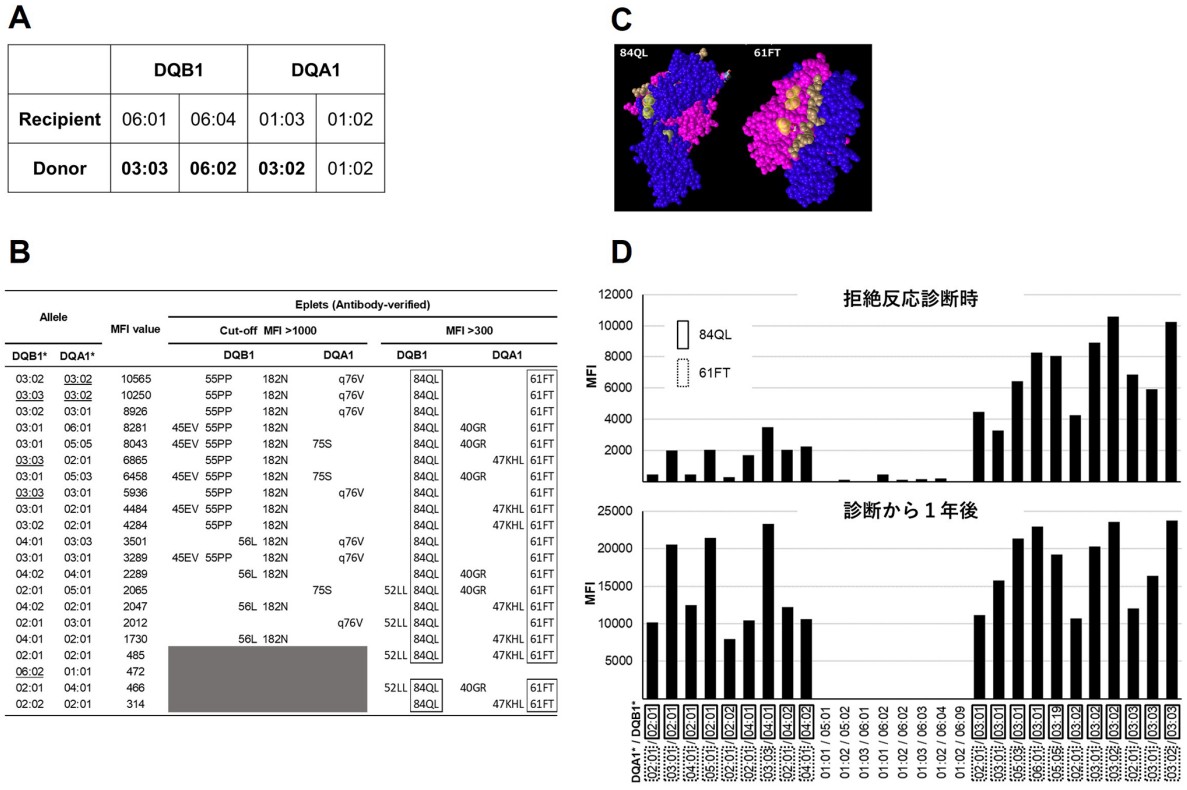


図 6　症例 2（陽性カットオフ値の設定による解析結果の違い）

文献 11 から引用

SAB: Single Antigen Beads, MFI: Mean Fluorescence Intensity

（A）レシピエントおよびドナーの HLA-DQ アレル。太字はレシピエントとミスマッチであったアレル。

（B）陽性 HLA-DQ アレルおよび，それらのアレルのみに存在する抗体検証済みエプレット。下線はレシピエントとミスマッチであったドナーアレル。解析の陽性カットオフを MFI 300 まで下げたことで，原因エプレット候補が追加された。原因エプレットとして推定されたのは，DQB1 の 84QL および DQA1 の 61FT（共に実線で囲まれている）であった。

（C）HLA-DQ 分子上での 84QL および 61FT の位置（共に黄色）。α 鎖はピンク，β 鎖は青，ペプチドは茶色で表示。

（D）拒絶反応診断時および診断から 1 年後の SAB 検査の結果。MFI が上昇したのは，84QL および 61FT を共有するアレルのみであり，これはエピトープ解析の結果と一致する。実線で囲まれたアレルは 84QL を，点線で囲まれたアレルは 61FT を保有。

げて検討したところ，DQB1 由来の 84QL および DQA1 由来の 61FT が候補に追加された。これらはほぼすべての陽性ビーズが共有するエプレットであったため原因エプレットと推定された（図 6b, c）。尚，1 年後に再実施した SAB 検査では，84QL および 61FT を有するビーズの MFI が上昇しており（図 6d），前回のエピトープ解析の結果を支持する所見であった。

3）アレルへの反応および共有エプレット現象の推定

SAB 検査のパネルに含まれない HLA アレルに対する抗体の有無の推定および共有エプレット現象による MFI 低下の可能性を示す症例である。

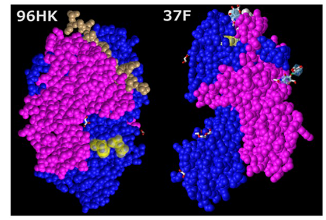
60 歳代の女性。感作歴に複数回の妊娠歴があった。夫からの生体腎移植を希望し受診した。術前検査として，レシピエントとドナーの高解像度 HLA タイピング，フローサイトメトリークロスマッチ（Flow Cytometry Crossmatch：FCXM）および SAB 検査を施行した。

ドナーの HLA-DRB1 は 08:02 および 12:02 であり，どちらもレシピエントとはミスマッチであった（図 7a）。DRB3/4/5 のタイピングは施行されていなかったが，日本人の連鎖不均衡からは DR52 抗原にもミスマッチが予想された。FCXM では T 細胞は陰性，B 細胞は陽性であった。SAB 検査では DRB1*12:02 および一部の DR52 に対して MFI 1,000 以下の弱い反応が認められたが明らかな DSA は確認できなかった。尚，DRB1*08:02 はパネ

A

	DRB1		DRB3/4/5	
Recipient	09:01	15:02	DR51	DR53
Donor	**08:02**	**12:02**	-	**DR52**

C



D

DRB1*08:02
4R
16Y
25R
70D
70DA
73A
96HK
r37YV
r77T
rq75VT

B

Allele	MFI value	Eplets											
DRB1*08:01	1263		16Y							**74L**	**96HK**		149H
DRB3*01:01	720					37F	37FL	38L		**74R**			
DRB3*03:01	583					37F	37FV						149H
DRB1*12:02	581		16Y			**37L**		38L			**96HK**		149H
DRB5*01:01	559				30D			38L					
DRB1*12:01	533		16Y			**37L**		38L			**96HK**		149H
DRB1*14:01	479	**11STS**				37F	37FV		57A		**96HK**	112Y	149H
DRB1*14:54	450	**11STS**				37F	37FV		57A		**96HK**		149H
DRB1*13:03	405	**11STS**									**96HK**		149H
DRB1*03:02	392	**11STS**								**74R**	**96HK**		149H
DRB1*11:01	371	**11STS**							**57DE**		**96HK**		149H
DRB1*11:04	364	**11STS**							**57DE**		**96HK**		149H
DRB1*03:01	282	**11STS**								**74R**	**96HK**		149H
DRB1*07:01	183			**25Q**		37F	37FV						
DRB1*14:02	142	**11STS**									**96HK**		149H
DRB1*10:01	99				**30RV**								
DRB1*13:01	99	**11STS**									**96HK**		149H

Ellipro score
High: 37F, 37L, 37FV, 38L, 57A, 74R, 96HK, and 112Y
Intermediate: 11STS, 25Q, 30D, and 30RV
Low: 16Y
Very Low: 149H

E

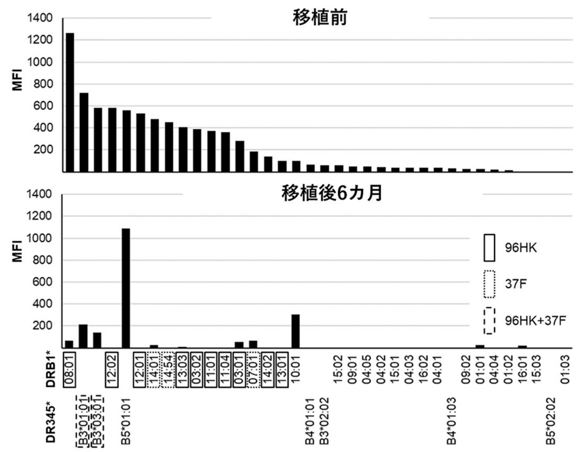


図 7　症例 3（アレルへの反応および共有エプレット現象の推定）

文献 11 から引用

SAB: Single Antigen Beads, MFI: Mean Fluorescence Intensity

(A) レシピエントおよびドナーの HLA-DRB1 アリルおよび DRB3/4/5 抗原。(DRB3/4/5 はタイピングが行われていないため抗原での表記とした。）太字は，レシピエントとミスマッチであったアレルもしくは抗原。

(B) 陽性 HLA-DR アレルおよび，それらのアレルのみに存在するエプレット。解析の陽性カットオフを MFI 99 に設定。下線はレシピエントとミスマッチであったドナーアレル。太字は抗体検証済みエプレット。有力な原因エプレット候補として，96HK および 37F（共に実線で囲まれている）が抽出された。96HK は抗体検証済みエプレット，37F は検証未であるが ElliPro スコアが高いエプレットであった。

(C) HLA-DR 分子上における 96HK および 37F の位置（共に黄色）。α 鎖はピンク，β 鎖は青，ペプチドは茶色で表示。

(D) DRB1*08:02 が保有する抗体検証済みエプレット。

(E) 移植前および移植 6 か月後の SAB 検査の結果。96HK または 37F を保有するアレルの MFI は移植後に低下し，それ以外の 2 つの陽性アレル（これらのエプレットを保有しないアレル）では低下が見られなかった。この所見は移植腎に 96HK および 37F に対する抗体が吸収されたことを示唆している。実線で囲まれたアリルは 96HK,，点線で囲まれたアリルは 37F，破線で囲まれたアリルは両方のエプレットを保有。

ルに含まれていなかった（図 7e)。

移植前に血液型不適合に対する脱感作としてリツキシマブ 200 mg 投与および血漿交換を施行したが，移植後 2 か月目でのプロトコル生検において抗体関連型拒絶を認めた。そこで，移植前の SAB 検査を用いたエプレット解析を後方視的に実施した。エプレット解析における MFI の陽性カットオフを 99 としたところ，96HK, 37F が原因エプレット候補として挙げられた（図 7b, c)。DRB1*12:02 は 96HK を有し，DRB3*01:01, *03:01 は 37F を有していた。DRB3*03:01 は日本人の連鎖不平衡から夫の DRB3 として想定されるアレルであった。

エプレット解析の結果を踏まえ，パネルに存在しないドナーアレル DRB1*08:02 についての評価を行った。DRB1*08:02 の交代検証済みエプレットの構成を参照したところ 96HK を含むことが確認された。このことより患者血清は DRB1*08:02 に対しても反応することが推定された（図 7d)。実際に DRB1*08:02 を含む SAB 検査キットを使用し評価したところ抗体陽性の結果であった。

次に DRB1*12:02 の MFI についてであるが，DRB1*12:02 は 12 個のアレルで共有されている 96HK を保有している

ことが判明している。そのため共有エプレット現象が生じることで MFI が低下し，抗体陰性と判定された可能性が考えられた。共有エプレット現象とは，複数のアレルが共有するエプレットに対する抗体は，SAB 検査では抗体が各アレルに分散して結合することにより実際より MFI が低下する現象である（図 5）。

移植 6 か月後の SAB 再検査では，96HK または 37F を含むビーズの反応性は低下し，それらを保有しない DRB1*10:01 および DRB5*01:01 の反応は維持されていた。これは移植腎による抗体の吸着による影響を示唆し，移植前エピトープ解析の妥当性を支持する所見であった。

9. エプレットの課題と取り組み

前述のようにエプレットの免疫原性はエプレットにより様々であるが，その免疫原性を推定する方法の一つとして ElliPro スコアがある。ElliPro スコアは，HLA 分子表面からの突出度を表す指標であり，ElliPro ソフトウェアにより算出される。Duquesnoy らは，抗体検証済みエプレットが，未検証エプレットに比べて有意に高い ElliPro スコアを持つことを報告している。これらのスコアは HLA Eplet Registry で 4 段階のカテゴリで参照可能であるがあくまでも推定値であり，やはり実際の症例での検証が必要と考えられる。現在エプレットの免疫原性を実証するための国際的な取り組みとして，国際組織適合性ワークショップ（International HLA & Immunogenetics Workshop：IHIWs）において，実際のドナー・レシピエントの高解像度タイピングデータと de novo DSA 発生率に基づき，免疫原性の高いエプレットを同定するプロジェクトが進められている。

しかし抗原と抗体の反応が既存のエプレットの理論では説明できない反応に遭遇することも稀ではない。エプレット以外に HLA のアミノ酸配列を用いた免疫学的リスクの評価法として，静電力などを考慮に入れた HLA-EMMA，EMS-3D[12, 13] や，T 細胞エピトープを用いた PIRCHE- Ⅱ[2] などの有用性が報告されている。更に，HLA の進化学的距離を用いたリスク分類も検討されている[14]。

10. おわりに

本邦でも DSA が陽性となるような免疫学的ハイリスクの腎移植レシピエントに対して，リツキシマブ・免疫グロブリン大量静注療法・血漿交換などの脱感作プロトコルが使用可能となり，腎移植レシピエントの免疫学的リスクを正確に評価する必要性がこれまで以上に高まっている。2026 年に静岡で開催される IHIWs によりエプレットの免疫原性の理解が進み，より正確なリスク評価が可能となることが期待される。

引用文献

1) Terasaki PI: A brief history of HLA. *Immunol Res* **38**: 139–148, 2007.
2) Senev A, Van Loon E, Lerut E, et al.: Association of Predicted HLA T-Cell Epitope Targets and T-Cell–Mediated Rejection After Kidney Transplantation. *American Journal of Kidney Diseases* **80**: 718–729.e1, 2022.
3) Kovaltsuk A, Krawczyk K, Galson JD, et al.: How B-cell receptor repertoire sequencing can be enriched with structural antibody data. *Front Immunol* **8**: 1753, 2017.
4) Duquesnoy RJ: Reflections on HLA epitope-based matching for transplantation. *Front Immunol* **7**: 469, 2016.
5) Duquesnoy RJ: HLAMatchmaker: A molecularly based algorithm for histocompatibility determination. I. Description of the algorithm. *Hum Immunol* **63**: 339–352, 2002.
6) Duquesnoy RJ: A structurally based approach to determine HLA compatibility at the humoral immune level. *Hum Immunol* **67**: 847–862, 2006.
7) Duquesnoy RJ, Marrari M, Mulder A, et al.: First report on the antibody verification of HLA-ABC epitopes recorded in the website-based HLA Epitope Registry. *Tissue Antigens* **83**: 391–400, 2014.
8) Potocnakova L, Bhide M, Pulzova LB: An Introduction to B-cell epitope mapping and in silico epitope prediction. *J Immunol Res* **2016**: 6760830, 2016.
9) Chong LT, Duan Y, Wang L, et al.: Molecular dynamics and free-energy calculations applied to affinity maturation in antibody 48G7. *Proc Natl Acad Sci U S A* **96**: 14330–14335, 1999.
10) Wiebe C, Rush DN, Nevins TE, et al.: Class II Eplet Mismatch Modulates Tacrolimus Trough Levels Required to Prevent Donor-Specific Antibody Development. *J Am Soc Nephrol* **28**: 3353–3362, 2017.
11) Nishikawa K, Masui S, Ishida H: Virtual crossmatching and epitope analysis in kidney transplantation: What the physician involved in kidney transplantation should know? *International Journal of Urology* **30**: 7–19, 2023.
12) Mallon DH, Kling C, Robb M, et al.: Predicting Humoral Alloimmunity from Differences in Donor and Recipient HLA Surface Electrostatic Potential. *The Journal of*

Immunology **201**: 3780–3792, 2018.

13) Kramer CSM, Koster J, Haasnoot GW, et al.: HLA-EMMA: A user-friendly tool to analyse HLA class I and class II compatibility on the amino acid level. *HLA* **96**: 43–51, 2020.

14) Charnaya O, Ishaque T, Hallett A, et al.: The Impact of HLA-DQ$\alpha\beta$ Heterodimer Mismatch on Living Donor Kidney Allograft Outcomes. *Transplantation* **109** 2025.

Virtual crossmatching and epitope analysis in kidney transplantation

Kouhei Nishikawa[1)]

[1)] Department of Nephro-Urologic Surgery and Andrology, Mie University Graduate School of Medicine

Advancements in single antigen bead (SAB) assays for the detection of anti-human leukocyte antigen (HLA) antibodies, along with high-resolution HLA typing, have led to significant progress in virtual crossmatching in recent years. However, misinterpretation of SAB assay results can have a substantial impact on transplant eligibility and outcomes. Eplet analysis is a method for inferring immunogenic eplets and is considered a valuable tool to enhance and complement the interpretation of SAB assays. This article provides an overview of the fundamentals of eplet analysis and its clinical applications, with a focus on its role in transplant immunology.

Key Words: Anti-HLA antibody, Eplet analysis, Kidney transplantation, Single antigen beads assay

©2025　日本組織適合性学会

Major Histocompatibility Complex　2025; 32 (2): 97-104

2025 年度認定 HLA 検査技術者講習会テキスト

本邦の肺移植における現状と今後

芳川　豊史[1)]

[1)] 名古屋大学大学院医学系研究科　呼吸器外科

肺移植は，内科的治療が尽くされても進行する慢性呼吸不全患者に対する最後の砦となる治療で，わが国においても累計で 1300 例を超え，その生存率は世界最高レベルである。しかしながら，肺は，気道で外界と直接通ずる臓器であり，肺移植において感染と拒絶のバランスを長期に維持することは難しく，他臓器と比べ肺移植の成績は悪い。本邦では，慢性的な脳死ドナー不足の影響を受け，脳死肺移植が待機できない患者に対して，生体肺移植が重要な治療オプションとして行われている。世界的にも，ドナー不足だけでなく，肺移植の成績を改善し，持続可能な移植医療を行うために，様々な取り組みが行われている。今回，本邦における肺移植の現状と今後について，世界の肺移植の歴史と現状に照らしあわせて概説する。

キーワード：肺移植，脳死肺移植，生体肺移植，脳死ドナー

はじめに

様々な呼吸器疾患は，進行すると呼吸不全となり，命に影響を及ぼす。医学の進歩とともに，様々な治療薬が開発されてきたが，それでもなお，多くの患者が呼吸不全で命を落としている。こうした中，肺移植は，最大の内科的治療を行っても改善せず，進行して死に至る末期呼吸不全患者に対する最後の砦の治療として存在する。

本稿では，肺移植についての概要を説明した後に，世界の肺移植の歴史と現状について紹介する。その後，日本の肺移植の現状について，その歴史をたどりながら概説する。最後に，日本の肺移植の今後について，課題や問題点についても触れながら，わかりやすく説明する。

肺移植とは

肺移植には，脳死肺移植，生体肺移植，心肺移植がある。脳死肺移植では，脳死ドナーから肺を摘出し，末期呼吸不全患者（レシピエント）から病的肺を摘出し，ドナー肺を移植する。脳死肺移植には，片方の肺のみを交換する片肺移植と，両方の肺を交換する両肺移植がある（図 1）。世界的には，両肺移植が増加しているが，日本では，深刻な脳死ドナー不足のため，片肺移植が基本である。片肺移植では，理論的には，脳死ドナー 1 人から 2 人のレシピエントを救うことができる。

生体肺移植では，ドナーは，健常人であるため，提供できる肺には限りがあり，多くの場合，二人のドナーが必要である。一般的に，一人のドナーから右の下葉を摘出し，レシピエントの病的肺を摘出した右胸郭に移植する。さらに，もう一人のドナーから左の下葉を摘出し，レシピエントの病的肺を摘出した左胸郭に移植する（図 2）。しかしながら，二人のドナーから合わせて 2 葉を提供されても，レシピエントの体格が大きい場合には，レシピエントにとって十分な肺のサイズにならないことも多く，こうした場合には，生体肺移植は成り立たない。一方，レシピエントが小さな子供であり，親が肺を提供する場合には，ドナー肺が大きすぎるという真逆な状況も起こりえる。こうした場合には，一人の大人から右下

受付日：2025 年 3 月 28 日，受理日：2025 年 3 月 28 日
代表者連絡先：芳川　豊史　〒 466-8560　愛知県名古屋市昭和区鶴舞町 65　名古屋大学医学部附属病院　呼吸器外科　教授
TEL: 052-744-2375　E-mail: tyoshikawa@med.nagoya-u.ac.jp

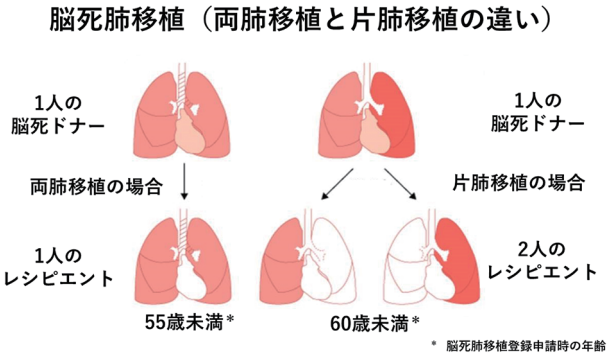


図 1　脳死肺移植（両肺移植と片肺移植の違い）

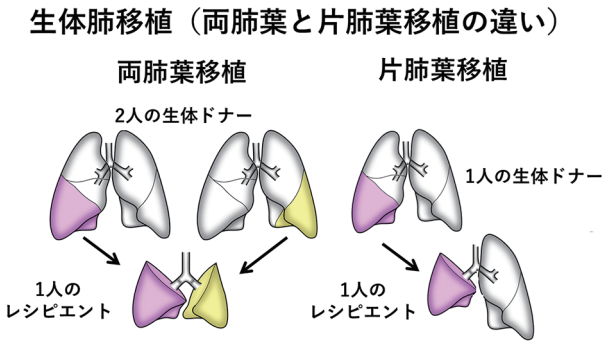


図 2　生体肺移植（両肺葉と片肺葉移植の違い）

葉を摘出し，子供の右胸郭に移植するという片肺葉移植が行われる（図 2）。このように，生体肺移植では，アンダーサイズだけでなくオーバーサイズになることもあり，健常人からの肺移植という倫理的な側面だけでなく，ドナーとレシピエント間でのサイズマッチという観点も重要である。

心肺移植は，心臓と肺を同時に移植する手技で，心臓と肺の二つの臓器が不可逆的に不全状態に陥っている場合に行われる。適応になる症例も世界的にも少なく，本邦では，これまでに 3 例しか行われおらず，本稿では詳細には触れない。

世界の肺移植の歴史と現状

人類初の肺移植は，1963 年にミシシッピー大学の Hardy らによって行われたが，患者は片肺移植後 18 日目に腎不全で死亡した。その後の 20 年間に 40 例ほどの肺移植が世界中で行われたが，殆どの症例が術後 1 月も生存できなかった。この中に，1965 年の東京医科大学の篠井ら，1966 年の長崎大学の辻ら，1967 年の東京医科大学の早田らが行った肺葉移植症例が含まれており，世界の肺移植の最初の 10 例のうちの 3 例が日本で行われていたことは興味深い[1]。

その後，1981 年にスタンフォード大学の Reits らは，原発性肺動脈性肺高血圧症の患者に心肺同時移植を行い，初めての長期生存を得た。この成功は，シクロスポリンを用いた免疫抑制療法の開発によるものと思われたが，当時は肺単独の移植は困難と考えられていた。しかしながら，1983 年に，トロント大学の Cooper らは肺線維症の患者に対し，脳死ドナーからの右片肺移植を行い，長期生存を得た[2]。さらに，トロント大学チームによって，両肺移植の長期生存の報告が行われ，肺移植は世界中に普及していったが，同時に脳死ドナー不足も深刻化した。

この問題を解決するため，南カリフォルニア大学の Starnes らは，1990 年に，レシピエントの親から肺葉の提供を受け，これをレシピエントに移植する生体肺移植を開発した[3]。生体肺移植は一定の成績を示したが，二人の健常人ドナーが必要であることから，欧米では，あまり普及しなかった。また，効率よく脳死ドナー肺を分配するシステム（Lung Allocation System: LAS）が，北米で開発されたこともあり，生体肺移植は，ほぼ行われなくなった。

1995 年には，Wisconsin 大学の Love らが，心臓死ドナーからの肺移植の成功を報告し，2000 年には，Sweden の Steen らが，心臓死ドナーから採取したドナー肺の機能を ex vivo lung perfusion（EVLP）で評価後に，肺移植を行うことに成功した[4]。その後，様々な状態の心臓死ドナーからの肺移植が世界中で行われるようになった。

現在，国際心肺移植学会のレジストリーレポートによると，年間 5000 件以上の肺移植が世界中で行われており，その数は今後も増加していくものと思われる[9]（図 3）。

日本の肺移植の歴史

日本初の脳死ドナーからの臓器移植は，1968 年に行われた心臓移植であったが，この時に行われた脳死診断について疑義がもたれ，日本では，メディアや世論は脳死臓器移植に批判的となった。このため，日本における臓器移植は，世界から大きく出遅れることとなったが，その後，海外での優れた臓器移植の成績が報告されるようになった。これを受け，日本においても，再度，臓器

移植という医療が必要であるという気運が高まることとなり，1997 年に臓器移植法が施行され，脳死ドナーからの臓器移植が可能となった。

日本における肺移植は，1998 年の岡山大学における生体肺移植で，再度，その幕を開けた。2000 年には，5 人目の脳死者から初めてドナー肺の提供を受け，大阪大学と東北大学で，それぞれ片肺移植が行われた[1)]。当初の肺移植実施施設は，前述の 3 施設に京都大学を加えた 4 施設のみであったが，その後，段階的に施設が増加し，2025 年 3 月現在では，独協医科大学，東京大学，千葉大学，藤田医科大学，名古屋大学，長崎大学，福岡大学を合わせ，全部で 11 施設となった。日本の肺移植は，当初は年間 10－20 例程度の状態が続いたが，2010 年に臓器移植法が改正されて，家族の同意で臓器提供が可能となったことを受け，脳死肺移植数が飛躍的に増加した（図 4）。その後も，コロナ禍の中でも肺移植数は維持され，脱コロナとなった 2024 年には，年間 148 例の肺移植が行われ，累積肺移植数も 1300 例を超えた[6)]。

日本の肺移植の現状

2024 年末までの日本における肺移植の総数は 1315 例で，そのうち生体 311 例（23.7%），脳死 1001 例（76.1%），心肺移植が 3 例（0.2%）であった[6)]。初期の頃は，生体肺移植が全肺移植に占める割合は半数を超えていたが，

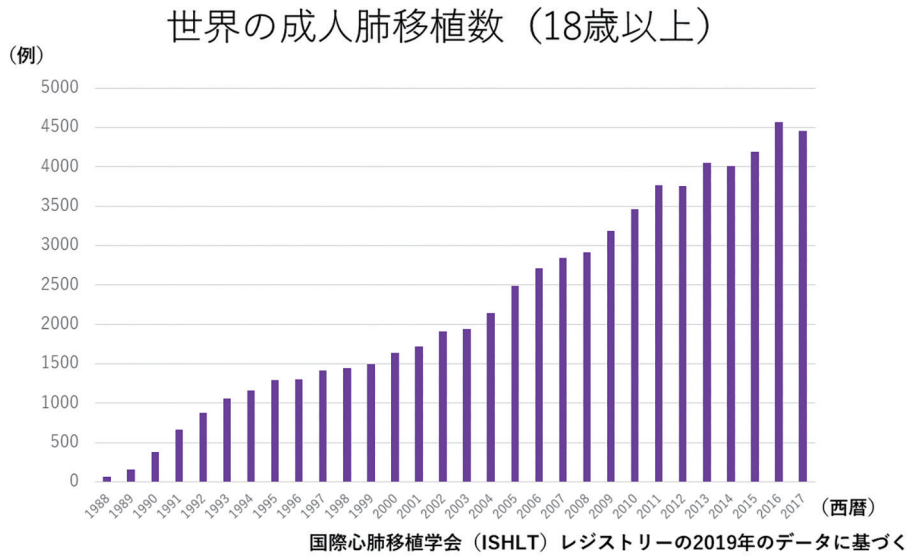


図 3　世界の肺移植数（18 歳以上）

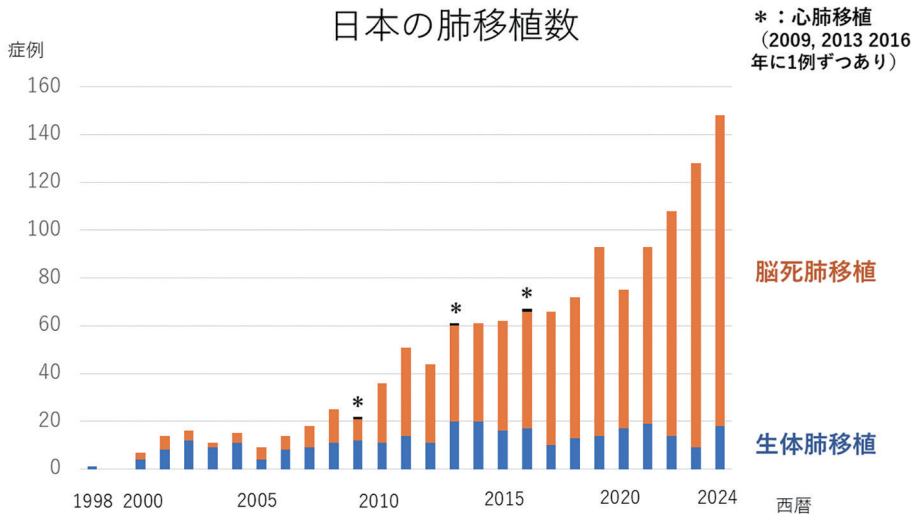


図 4　日本の肺移植数

2024年は148例の全肺移植中，生体肺移植は18例（12%）であるなど，脳死肺移植数の増加とともにその割合は低下してきている。しかしながら，世界的に生体肺移植がほぼ行われていないため，現在，日本で，年間10－20例程度ではあるが，世界で最も多くの生体肺移植が継続して行われていることは注目すべきことである。

日本の肺移植の特徴として，その術後成績が世界水準よりはるかに良いことがあげられる。脳死肺移植，生体肺移植ともに，5年生存率は70%を超え，10年生存率も60%を超える（図5）。これは，国際心肺移植学会のレジストリーレポートの5年生存率の約55%，10年生存率の約35%を凌駕する。

また，日本の肺移植では，世界の肺移植に比べ，片肺移植が多い傾向にある。これは，脳死ドナーが不足していることにも関係し，本邦では，一人のドナーから二人のレシピエントを救うことができる片肺移植が移植の第一術式として選択される。肺高血圧症の合併や感染性肺疾患では，原則，両肺移植が選択される。

日本の肺移植におけるレシピエントの適応基準は，表1に示した通りである。本邦では，レシピエントに年齢に制限があることが特徴的である。つまり，両肺移植は55歳未満の患者が，中央肺移植評価委員会に申請された場合に考慮され，片肺移植は，60歳未満の患者が申請された場合に考慮される。同委員会で適応ありと判定されたレシピエントが，脳死肺移植の待機患者となり，適合する脳死ドナーの出現を待つことになるが，本邦での待機期間は約950日であり，北米などの3－6か月とは大幅に異なる。残念ながら，脳死肺移植の待機患者の約半数が，肺移植を受けられずに亡くなられているのが実情である。肺移植の適応疾患は，表1に示す通りで，非常に多彩な疾患が含まれるが，術式別に原疾患の割合に特徴がある。片肺移植は，間質性肺炎や非感染性疾患が多く，両肺移植は，感染性疾患や肺高血圧症を合併した疾患が多い。生体肺移植では，造血幹細胞移植後肺障害が多いことが特徴的で，これらの患者は，人生2回目の移植として肺移植を受けることになるが，血液ドナーとなった方が肺を提供されることがしばしば見受けられ，このような患者では，免疫抑制剤が通常の方より少なくてすむという利点が生まれる可能性がある。

なお，肺移植においては，本邦でも世界的にも，ドナーとレシピエントのHLAの適合に関係なく移植が行われている。肺移植において，単施設のデータなどでは，HLAのミスマッチと予後は関係がないという報告もあるが，大規模データを用いての検討では，HLAのミスマッチ数が予後に影響を与えるという報告もある[7]。生命維持装置である肺移植では，心臓移植や肝臓移植のように，HLAの適合まで待つことができない患者が多いことも事実であろう。一方，抗体関連型拒絶やドナー特異的抗体（DSA）が移植後の予後不良因子として知られてきており，腎臓をはじめとした他の固形臓器移植と同様な対策や治療が行われているが，今後さらなる知見の集積が必要である[8]。

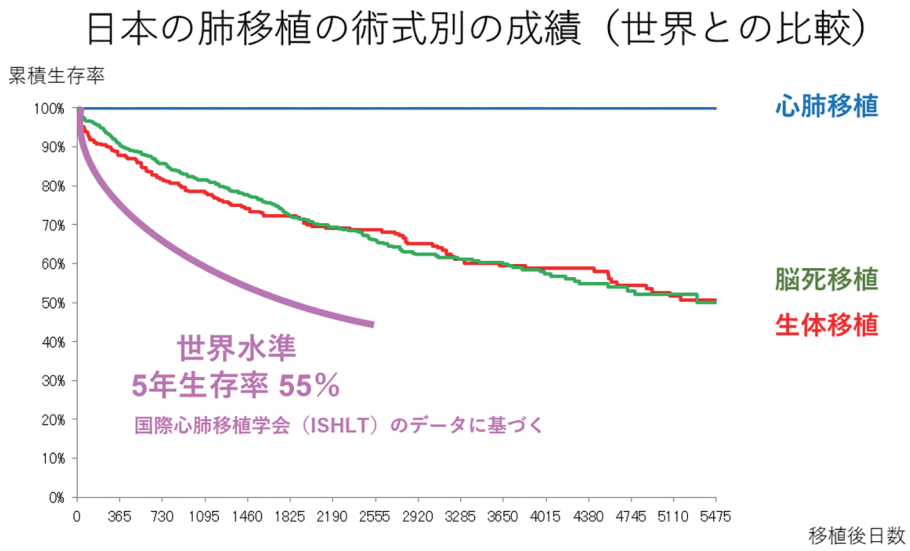


図5　日本の肺移植の術式別の成績（世界との比較）

表 1　肺移植レシピエントの適応基準（肺移植関連学会協議会）

I.　一般適応指針
1）　治療に反応しない慢性進行性肺疾患で，肺移植以外に患者の生命を救う有効な治療手段が他にない。
2）　移植医療を行わなければ，残存余命が限定されると臨床医学的に判断される。
3）　レシピエントの年齢が，原則として，両肺移植の場合 55 歳未満，片肺移植の場合には 60 歳未満である。
4）　レシピエント本人が精神的に安定しており，移植医療の必要性を認識し，これに対して積極的態度を示すとともに，家族及び患者をとりまく環境に十分な協力体制が期待できる。
5）　レシピエント症例が移植手術後の定期検査と，それに基づく免疫抑制療法の必要性を理解でき，心理学的・身体的に十分耐えられる。

II.　適応となり得る疾患
1　肺高血圧症
　特発性，膠原病に伴うもの，など 10 項目に細分類
2　特発性間質性肺炎（IIPs）
　特発性肺線維症（IPF），特発性非特異性間質性肺炎（INSIP），
　特発性上葉優位型間質性肺炎（IPPFE），その他の 4 項目に細分類
3　その他の間質性肺炎
　膠原病合併間質性肺炎，薬剤性肺障害，放射線性間質性肺炎，
　慢性過敏性肺炎，その他の 5 項目に細分類
4　肺気腫
　慢性閉塞性肺疾患（COPD），α1 アンチトリプシン欠乏症に分類
5　造血幹細胞移植後肺障害
　閉塞性 GVHD，拘束性 GVHD，混合性 GVHD の 3 項目に細分類
6　肺移植手術後合併症
　気管支合併症，肺動脈吻合部合併症，肺静脈吻合部合併症の 3 項目に細分類
7　肺移植後移植片慢性機能不全（CLAD）
　BOS，RAS，その他の CLAD の 3 項目に細分類
8　その他の呼吸器疾患
　気管支拡張症，閉塞性細気管支炎，じん肺，ランゲルハンス細胞組織球症，
　びまん性汎細気管支炎，サルコイドーシス，リンパ脈管筋腫症，
　嚢胞性線維症の 8 項目に細分類
9　その他，肺・心肺関連学会協議会で承認する進行性肺疾患

III.　除外条件
1）　肺外に活動性の感染巣が存在する。
2）　他の重要臓器に進行した不可逆的障害が存在する。
　悪性疾患，骨髄疾患，冠動脈疾患，高度胸郭変形症，筋・神経疾患，肝疾患（T-Bil>2.5mg/dl），
　腎疾患（Cr>1.5mg/dl, Ccr<50ml/min）
3）　極めて悪化した栄養状態。
4）　最近まで喫煙していた症例。
5）　極端な肥満。
6）　リハビリテーションが行えない，またはその能力の期待できない症例。
7）　精神社会生活上に重要な障害の存在。
8）　アルコールを含む薬物依存症の存在。
9）　本人及び家族の理解と協力が得られない。
10）　有効な治療法のない各種出血性疾患及び凝固能異常。
11）　胸郭に広汎な癒着や瘢痕の存在。

日本の肺移植の今後

肺移植数の増加とともに，日本臓器移植ネットワークに登録されている末期慢性呼吸不全患者も増加しており，2021 年現在，脳死肺移植患者の待機期間は約 950 日となっている[9]。日本における慢性的な脳死ドナー不足は世界の中でも最も重度であり，解決する現実的な方策として，マージナルドナーの積極的な利用がある。Steen らの心臓死ドナーからの肺移植の成功をうけて，トロント大学の Keshavjee，Cypel らによって世界規模の臨床応用に向けた開発がなされた ex vivo lung perfusion（EVLP）を用いた肺移植についても，2020 年には，京都大学で 2 例の臨床応用がなされた[4]。EVLP とは，移植に使用できるのかどうかの判断に悩むドナー肺を，体外に摘出後に，灌流および換気を行って

判断するシステムであるが，現在，EVLP を用いた肺移植は欧米でのスタンダードとなったが，費用などの問題から，日本では，前述の 2 例以降行われておらず，今後どのように対応していくのかは大きな課題の一つである。また，近年，肺保存の至適温度が，これまでの氷上（約 4℃）でなく，10℃であるという研究成果が発表され，肺の保存法が，氷上でなく，10℃に温度管理された冷蔵庫に代わってきている。これによって，肺の保存時間が延長され，真夜中に行われる緊急週術でなく，朝 8 時から行うような予定緊急手術への変更が，現在，世界的に行われてきている。

さらに，生体肺移植においては，健常なドナーからのドナー肺の提供になるために，ドナー肺のサイズが相対的に小さいという，アンダーサイズが大きな問題となる。このような小さなドナー肺を用いて移植を成功させるために，より大きなドナー肺を使用することができる左右反転肺移植[10] や，自己肺を温存する生体肺葉移植などが日本で開発され，安全に行われている。一方，幼児に親のドナー肺を提供する場合には，ドナー肺が相対的に大きいという，オーバーサイズの問題も生じる。これに対応するために，術前に 3D-CT volumetry を用いて，ドナー肺のサイズとレシピエントの胸郭サイズを計測した上で，生体片肺葉移植などの術式が行われている。また，肝臓や腎臓と異なり，肺移植では，基本的に血液型不適合移植は行われないが，血液型抗体がない状態であれば，安全に肺移植が行われたという，生体肺移植の複数の経験を元に，世界初の血液型不適合ドナーを用いた生体肺移植も行われるようになった[11]。

このような特殊な手術手技を含む生体肺移植は，深刻な脳死ドナー不足に悩む日本において，現状を打開する一つの策として開発されてきたが，日本における肺移植の独自性として，今後の継続とさらなる発展にも期待がもたれている。

最後になるが，現在，本邦では，国をあげての働き方改革が進められている。医療現場においては，移植医療は，高い技術が必要とされるだけでなく，医療者の労力，時間が消費される医療としても認識されており，現在の働き方改革と逆行する医療と認識されている。しかしながら，実際に移植医療でしか救命できない末期呼吸不全患者がいることは事実であり，日本における肺移植を含めた移植医療のレベルが非常に高いことを考慮しても，継続して行っていくべき医療である。今後，本邦で，脳死ドナーが増加し，肺移植数がさらに増加していくことが容易に想像される中で，現在のレベルを保ち，安全に肺移植が遂行できる環境を国レベルで整備していくことは重要な今後の課題である。

おわりに

日本では，肺移植の黎明期に世界に先駆けて 3 例の肺移植が行われたが，その後，臓器移植は停滞した。しかしながら，臓器移植を必要とする世論に後押しされる形で，1998 年の生体肺移植の成功が再び肺移植の門戸を開放した。現在，日本では，世界基準を凌駕する成績を維持しながら，世界最多の生体肺移植と，年々増加する脳死肺移植が着実に行われている。今後，脳死ドナーの増加とともに，肺移植数が益々増加することが予想されるわが国において，安全に，かつ，高いレベルを維持して，肺移植を行う体制を整えることが重要となる。

参考文献

1）岡田克典．第 XIII 章　肺移植　1. 概論。日本呼吸器外科学会　呼吸器外科専門医合同委員会　編集　呼吸器外科テキスト改訂第 2 版　東京：南江堂，484-486，2021.
2）Toronto Lung Transplant Group: Unilateral lung transplantation for pulmonary fibrosis. N Engl J Med 1986; 314: 1140-1145.
3）Starnes VA, Lewiston NJ, Luikart H, et al: Current trends in lung transplantation. Lobar transplantation and expanded use of single lungs. J Thorac Cardiovasc Surg 1992; 104: 1060-1065.
4）芳川豊史，中島大輔．肺灌流保存―臨床試験と我が国への導入―　臓器灌流保存　ひとつでも多くの命をつなぐために　松野直徒監修　東京：はる書房　141-151，2023.
5）Chambers DC, Cherikh WS, Harhay MO, et al. The International Thoracic Organ Transplant Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: Thirty-sixth adult lung and heart-lung transplantation Report-2019; Focus theme: Donor and recipient size match. J Heart Lung Transplant 2019; 38: 1042-1055.
6）日本肺および心肺移植研究会ホームページ（https://www2.idac.tohoku.ac.jp/dep/surg/shinpai/）
7）Firoz A, Kashem M, Zhao H, Geier S, Toyoda Y. Human leukocyte antigen mismatch on lung transplantation outcomes. Eur J Cardiothorac Surg 2022; 62(2): ezac 132.
8）臓器移植抗体関連診療ガイドライン策定委員会　編集　臓器移植抗体陽性　診療ガイドライン　2023　東京：ぱーそん書房，2023.

9）日本臓器移植ネットワークホームページ（https://www.jotnw.or.jp）
10）Chen-Yoshikawa TF, Tanaka S, Yamada Y, et al. Intermediate outcomes of right-to-left inverted living-donor lobar lung transplantation. Eur J Cardiothorac Surg 2019; 56: 1046-1053.
11）Chen-Yoshikawa TF. ABO blood type incompatible lung transplantation. J Thorac Dis 2023; 15: 3437-3442.

Current situation and future perspective of lung transplantation in Japan

Toyofumi Fengshi CHEN-YOSHIKAWA[1)]

[1)] Department of Thoracic Surgery, Nagoya University Graduate School of Medicine

Lung transplantation is the last-resort treatment for patients with chronic respiratory failure who have progressed after intensive medical treatment. However, the lung is an organ that directly communicates with the outside world through the airways, and it is difficult to maintain a long-term balance between infection and rejection in lung transplantation. In Japan, living lung transplantation is an important treatment option for patients who cannot wait for a brain-dead lung transplant due to the chronic shortage of brain-dead donors. Worldwide, various efforts are being made to improve lung transplantation outcomes and provide sustainable transplantation care, as well as donor shortages. In this article, the current status and future of lung transplantation in Japan will be reviewed in light of the history and current status of lung transplantation in the world.

Key Words: lung transplantation, cadaveric lung transplantation, living-donor lobar lung transplantation, brain-dead donor

©2025　日本組織適合性学会

Major Histocompatibility Complex　2025; 32 (2): 105-117

抄録集

第 24 回日本組織適合性学会近畿地方会抄録集

会　　期：2025 年 7 月 5 日（土）
会　　場：大阪赤十字会館
〒 540-0008　大阪府大阪市中央区大手前 2 丁目 1 番 7 号
TEL：06-6943-0705
当番世話人：蔦原宏一
大阪急性期・総合医療センター
〒 558-8558　大阪市住吉区万代東 3 丁目 1 番 56 号
TEL：06-6692-1201
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

【開催方法】
ハイブリッド開催（現地開催と Zoom によるオンライン配信）

【参加費】
1. 正会員：2,000 円
2. 学　生：1,000 円
3. 世話人：3,000 円
4. 非会員：2,000 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 00 分

テーマ：クロスマッチ

司会　黒田ゆかり（日本赤十字社九州ブロック血液センター　製剤部）

1)「クロスマッチの基礎」

講師：高山智美（大阪急性期・総合医療センター　移植支援検査センター）

2)「臓器移植におけるバーチャルクロスマッチ」

講師：橋口裕樹（福岡赤十字病院　移植センター）

開会の挨拶　10 時 05 分

オープニングセミナー　10 時 10 分～ 11 時 00 分

座長　木村貴文（日本赤十字社近畿ブロック血液センター）

「臓器斡旋と組織適合性検査を取り巻く環境について　」

清水聡子（日本臓器移植ネットワーク あっせん事業部 あっせん管理グループ）

一般演題　11 時 05 分～ 12 時 05 分

座長　青木智子　（近畿大学医学部　消化器内科）

万木紀美子（吹田市民病院　臨床検査部）

1）既存抗体陽性腎移植における免疫グロブリンを用いた脱感作療法の初期経験

○田中　亮，中村隆人，本多開等，森　駿介，中野剛佑，蔦原宏一，高尾徹也（大阪急性期総合医療センター泌尿器科）

2）ABO 血液型不適合かつ既存抗体陽性腎移植に対する高用量 IVIG 療法の経験

○岩井友明，中村真紀，壁井和也，町田裕一，内田潤次（大阪公立大学大学院　医学研究科　泌尿器病態学）

3）腎移植後における PIRCHE-II および HLA-EMMA による de novo DSA 発生リスク予測

○松村聡一[1)]，深江彰太[1)]，川村正隆[1)]，中澤成晃[1)]，角田洋一[1)]，野々村祝夫[1)]（大阪大学大学院医学系研究　器官制御外科学講座（泌尿器科学）[1)]）

4）HLA ハプロタイプホモ接合体患者におけるドナー選択法

○吉永則良[1)]，岩﨑　惇[1)]，加藤光次[2)]，木村文彦[3)]，平山雅浩[4)]，金谷　穣[5)]，森島聡子[6)]，内田直之[7)]，土岐典子[8)]，福田隆浩[9)]，神田善伸[10)]，西田徹也[11)]，長谷川祐[12)]，賀古真一[13)]，田中正嗣[14)]，黒川峰夫[15)]，一戸辰夫[16)]，鬼塚真仁[17)]，熱田由子[18)]，諫田淳也[1)]（京都大学血液内科[1)]，九州大学血液腫瘍心血管内科[2)]，防衛医大血液内科[3)]，三重大学小児科[4)]，愛育病院血液内科[5)]，中部さい帯血バンク[6)]，虎の門病院血液内科[7)]，駒込病院血液内科[8)]，国立がん研究センター中央病院[9)]，自治医科大学血液科[10)]，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[11)]，北海道大学血液内科[12)]，自治医科大学附属さいたま医療センター血液科[13)]，神奈川県立がんセンター血液・腫瘍内科[14)]，東京大学無菌治療部[15)]，広島大学原爆放射線医科学研究所[16)]，東海大学血液腫瘍内科[17)]，日本造血細胞移植データセンター[18)]）

ランチョンセミナー　12 時 10 分～ 13 時 00 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）

「ABO 血液型不適合腎移植における新規抗 A/B 抗体価測定法の開発」

田崎正行（新潟大学医歯学総合研究科　腎泌尿器病態学分野）

共催：一般社団法人日本血液製剤機構

近畿地方会世話人会　13 時 05 分～ 13 時 25 分

総会　13 時 30 分～ 13 時 45 分

ワークショップ　13 時 50 分～ 14 時 55 分

テーマ：臓器移植における組織適合性検査

座長　高山智美（大阪急性期・総合医療センター　移植支援検査センター

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)「当院における HLA 検査室立ち上げまでの過程と今後の課題」

細川美香（大阪大学附属病院　輸血・細胞療法部）

2)「京大病院における固形臓器に対する組織適合性検査」

菱田理恵（京都大学医学部附属病院　検査部）

3)「当検査室における受託検査の現状と取り組み」

高山智美（大阪急性期・総合医療センター　移植支援検査センター）

教育講演　15 時 00 分～ 15 時 55 分

座長　進藤岳郎（広島大学医学部附属病院　血液内科）

「HLA 適合性と免疫反応について ―造血細胞移植における HLA 適合性と移植成績の関連性―」

田中秀則（公益財団法人　HLA 研究所）

特別講演　16 時 00 分～ 16 時 50 分

座長　蔦原宏一（大阪急性期・総合医療センター　泌尿器科　）

「DSA 陽性症例に対する腎移植」

角田洋一（大阪大学大学院医学系研究科　器官制御外科学講座（泌尿器科））

閉会の挨拶　16 時 55 分～ 17 時

会員意見交換会　17 時 30 分～

オープニングセミナー

座長　木村　貴文

日本赤十字社近畿ブロック血液センター

臓器斡旋と組織適合性検査を取り巻く環境について

清水聡子，大宮かおり，蔵満　薫，北村　聖，横田裕行

公益社団法人日本臓器移植ネットワーク

臓器移植医療を円滑に行う為，日本臓器移植ネットワーク（以下，JOT）移植検査施設（以下，移植検査センター）では，ドナー候補者の HLA タイピングと感染症検査，移植候補者とドナー候補者のリンパ球交差試験等の臓器移植検査を円滑，かつ正確，迅速に行う体制の構築が求められる。加えてリンパ球交差試験を必要時迅速に行うため，移植検査センターでは日常業務として移植候補者血清の保存管理と更新業務を毎年実施している。

実際の事例発生時，その後の意思確認等スケジュールを加味した上で，ドナー候補者の検査は，臓器提供を決断したご家族による承諾書作成の手続きを終えた後，速やかに行う必要がある。そのため JOT では，承諾手続きを行う前日から感染症検査，HLA 検査，臓器毎のリンパ球交差試験検査を移植検査センターに依頼し，提供施設から移植検査センターまで検体を運ぶバイク便を確保している。リンパ球交差試験検査は上位移植候補者を中心にドナー候補者 1 人に対し，移植候補者約 80 人分の検査を平均的に依頼している。移植候補者に血清保存日以降に輸血歴がある場合や，マージナルドナーで下位の移植候補者が移植を受諾した場合には，追加のリンパ球交差試験検査が必要となり，1 事例のドナー候補者検査に対する移植検査センター検査技師の拘束時間は，ドナー候補者発生後から移植候補者決定まで数日に及ぶこともある。

近年，ドナー候補者に関する検査は，臓器提供数の増加に伴い増加しており，2020 年度の 85 件に対し，2024 年度は 130 件の検査が実施されている。これらの移植検査を実施するため，移植検査センターは 24 時間 365 日の対応を求められるが，検査技師は病院職員であり，通常の勤務体系を超越したこのような検査実施体制の継続は厳しい。このような背景から移植検査センターは年々減少しており，結果残る移植検査センターに更なる負担を強いることとなり，移植検査センターに勤務する検査技師の負担軽減と，臓器移植医療を円滑に行う為の安定した検査体制の構築は喫緊の課題である。

本セミナーでは，臓器斡旋と組織適合性検査の現状と課題について報告する。

一般演題

座長　青木智子　（近畿大学医学部 消化器内科）
万木紀美子（吹田市民病院　臨床検査部）

既存抗体陽性腎移植における免疫グロブリンを用いた脱感作療法の初期経験

田中　亮，中村隆人，本多開等，森　駿介，中野剛佑，蔦原宏一，高尾徹也
大阪急性期総合医療センター　泌尿器科

【目的】近年，本邦における生体腎移植の移植腎生着率は良好である。一方で，強力な導入時免疫抑制療法を行っても難治性の拒絶反応を呈する症例が存在し，その要因としてドナー特異的抗体（donor-specific antibody：DSA）に起因する抗体関連拒絶反応（antibody-mediated rejection：AMR）の関与が指摘されている。2019 年より，抗ドナー抗体陽性腎移植における術前脱感作療法として免疫グロブリン静注療法（intravenous immunoglobulin：IVIG）の使用が保険適用となった。当院において IVIG を用いた脱感作療法を実施した初期経験について報告する。

【対象・方法】2019 年以降に DSA 陽性と判定された腎移植予定患者 8 例を対象とし，術前脱感作として IVIG を投与した症例の有効性および安全性について後方視的に検討した。

【結果】IVIG は 1 g/kg を 4 日間にわたり投与し，二重膜濾過血漿交換法および単純血漿交換との併用により脱感作を実施した。頭痛や嘔気などの有害事象が一部に認められたが，全例において IVIG の全量投与が可能であった。移植後 1 年時点の抗体スクリーニング検査，および抗体同定検査において，8 例中 5 例で DSA が陰性化していた。移植後 2 例において AMR が発症したが，全例で腎生着および生存が得られている。

【結論】IVIG は安全に投与可能であり，これまで腎移植の適応外とされていた既存抗体陽性症例に対して，新たな移植の機会を提供し得る有用な術前脱感作療法であると考えられる。

ABO 血液型不適合かつ既存抗体陽性腎移植に対する高用量 IVIG 療法の経験

岩井友明，中村真紀，壁井和也，町田裕一，内田潤次

大阪公立大学大学院　医学研究科　泌尿器病態学

【はじめに】本邦ではドナー不足により生体腎移植が主流であり，ABO 血液型不適合例や既存抗体陽性例に対しても脱感作療法を行い，腎移植が実施されている。中には ABO 血液型不適合かつ既存抗体陽性例も存在し，免疫学的ハイリスクと考えられる。2019 年 12 月より既存抗体陽性例に対する高用量 IVIG 療法が保険適用となり，当院でも導入している。【目的】ABO 血液型不適合かつ既存抗体陽性腎移植に対する高用量 IVIG 療法の治療経験を報告する。【対象】2019 年 12 月より 2023 年 12 月まで，当院で既存抗体陽性に高用量 IVIG 療法を用いて脱感作療法を行った 11 症例のうち，ABO 血液型不適合を併せ持つ 7 症例を対象とした。当院の方針として，LCT 陽性は移植適応外とし，脱感作療法後に抗血液型抗体価 16 倍以下となり，FCXM-T 陰性化または nMFI 値 3000 以下を移植可の基準としている。対象は男性 2 例，女性 5 例，年齢中央値は 54 歳 [四分位範囲：48.5, 63.5] で，ドナーは全例配偶者，感作理由は妊娠 5 例，不明が 2 例であった。LCT は全例陰性で，FCXM 陽性は 5 例（T・B 両方陽性 3 例，B のみ陽性 2 例），残る 2 例は flow-PRA のみ陽性であった。抗血液型抗体価は IgG 8 ～ 512 倍であった。全例リツキシマブを投与し，血漿交換は 2 ～ 9 回，IVIG（1g/kg/time）は 3 ～ 4 回投与した。【結果】IVIG 療法に伴う副作用として，頭痛 2 例，消化器症状 3 例，肝機能障害 1 例認めた。また，抗血液型抗体価の上昇（IgG 1 → 128 倍）を 1 例で経験した。脱感作療法により，FCXM-T 値は 25.3 → 2.9，2.9 → 1.5 → 2.2 → 2.1 と低下したが，陰性化には至らなかった（リツキシマブ投与にて FCXM-B は判定困難）。また，nMFI 値は最大で 13312 → 1795 と低下した。一方，抗血液型抗体価は全例で 16 倍以下となった。全例で腎移植を施行し，急性拒絶反応は認めなかった。CMV 抗原血症を 1 例で認めたが，全例で腎機能は良好（S-Cre：0.75 ～ 1.21mg/dl）であった。【考察】ABO 血液型不適合かつ既存抗体陽性という免疫学的ハイリスク症例に対しても，全例で腎移植が施行され，短期成績は良好であった。一方で，IVIG 製剤に含まれる抗血液型抗体により抗体価が上昇した症例を経験しており，IVIG 使用に際しては製剤選択や投与タイミングに十分な注意が必要と考えられた。

腎移植後における PIRCHE-II および HLA-EMMA による de novo DSA 発生リスク予測

松村聡一[1)]，深江彰太[1)]，川村正隆[1)]，中澤成晃[1)]，角田洋一[1)]，野々村祝夫[1)]

大阪大学大学院医学系研究科 器官制御外科学講座（泌尿器科学）[1)]

【背景】腎移植後に生じる de novo ドナー特異的 HLA 抗体（dnDSA）は，抗体介在性拒絶反応（ABMR）の主因であり，移植腎の生着率低下と強く関連する。dnDSA 発生リスクの高い患者を術前に予測することができれば，免疫抑制療法の最適化や早期介入につながり，移植成績の向上が期待できる。PIRCHE-II スコアは，HLA クラス II 分子により提示されるドナーペプチドがレシピエント $CD4^{+}$T 細胞に認識されるリスクを示す指標であり，HLA-EMMA スコアは B 細胞受容体による HLA eplet ミスマッチを評価する指標である。本研究では，これら 2 つのアルゴリズムを用いた dnDSA 発生予測の有用性および，両者を組み合わせたリスク分類の精度向上について検討した。

【方法】2009 年から 2022 年に大阪大学病院で腎移植を受けた 287 例を対象に，後ろ向きに解析を行った。各症例について PIRCHE-II および HLA-EMMA スコアを算出し，dnDSA 陽性群と陰性群で比較した。Youden's Index を用いて各スコアのカットオフ値を設定し，リスク分類を実施した。dnDSA 発生率は Kaplan-Meier 法および Cox 比例ハザードモデルにより評価した。

【結果】PIRCHE-II および HLA-EMMA スコアが高い群ほど，dnDSA 発生率が有意に増加した。各スコアのカットオフ値は PIRCHE-II 103.5，HLA-EMMA 72.5 と設定され，これにより 4 群（双方低リスク，いずれか高リスク，双方高リスク）に分類した。Kaplan-Meier 解析では，双方高リスク群で dnDSA 累積発生率が最も高く，カイ二乗値 32.238，$p < 0.001$ と有意差を認めた。さらに多変量 Cox 解析においても，PIRCHE-II および HLA-EMMA によるリスク分類は dnDSA 発生の独立した予測因子であった。

【結語】PIRCHE-II および HLA-EMMA スコアは，腎移植後の dnDSA 発生を予測する有用な指標であり，両者を組み合わせたリスク分類はその予測精度をさらに高める可能性が示された。これらの評価指標を用いた術前スクリーニングは，個別化医療の推進と移植腎生着率向上への貢献が期待される。

HLA ハプロタイプホモ接合体患者におけるドナー選択法

吉永則良[1)], 岩﨑惇[1)], 加藤光次[2)], 木村文彦[3)], 平山雅浩[4)], 金谷　穣[5)], 森島聡子[6)], 内田直之[7)], 土岐典子[8)], 福田隆浩[9)], 神田善伸[10)], 西田徹也[11)], 長谷川祐[12)], 賀古真一[13)], 田中正嗣[14)], 黒川峰夫[15)], 一戸辰夫[16)], 鬼塚真仁[17)], 熱田由子[18)], 諫田淳也[1)]

京都大学血液内科[1)], 九州大学血液腫瘍心血管内科[2)], 防衛医大血液内科[3)], 三重大学小児科[4)], 愛育病院血液内科[5)], 中部さい帯血バンク[6)], 虎の門病院血液内科[7)], 駒込病院血液内科[8)], 国立がん研究センター中央病院[9)], 自治医科大学血液科[10)], 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[11)], 北海道大学血液内科[12)], 自治医科大学附属さいたま医療センター血液科[13)], 神奈川県立がんセンター血液・腫瘍内科[14)], 東京大学無菌治療部[15)], 広島大学原爆放射線医科学研究所[16)], 東海大学血液腫瘍内科[17)], 日本造血細胞移植データセンター[18)]

【はじめに】HLA ハプロタイプホモ接合体は日本人で 1% 以上に見られる。これらの患者に対し，HLA 適合血縁または非血縁のドナーが得られない場合の最適なドナーは明らかではない。

【方法】日本造血･免疫細胞療法学会のレジストリデータを用い，後方視的解析を行った。対象は，初回同種造血幹細胞移植を行った 16 歳以上の HLA ハプロタイプホモ接合体患者とした。ドナーは血縁（RD）/ 非血縁（URD）の HLA 一致（homo-to-homo），HVG 方向のみ不一致（hetero-to-homo）の骨髄（BM）/ 末梢血幹細胞（PBSC）/ 臍帯血（CB）と定義した。

【結果】各ドナー群の症例数は，RD homo-to-homo 160 例，RD hetero-to-homo 92 例，URD homo-to-homo 374 例，URD hetero-to-homo 22 例，CB homo-to-homo 40 例，CB hetero-to-homo 58 例であった。5 年生存率はそれぞれ 55.5%, 46.4%, 54.3%, 42.2%, 25.6%, 38.7% であった。多変量解析では URD homo-to-homo と比較し，URD hetero-to-homo（調整ハザード比 [aHR] 1.82, p=0.045），CB homo-to-homo（aHR 1.55, p=0.049）で死亡リスクが高かった。重症急性 GVHD の発症リスクは URD homo-to-homo と比較し，RD hetero-to-homo で低く（aHR 0.08, p=0.016），慢性 GVHD の発症リスクは CB homo-to-homo で低かった（aHR 0.43, p=0.049）。再発リスクは URD homo-to-homo と比較し，RD hetero-to-homo（aHR 1.51, p=0.029），CB homo-to-homo（aHR 1.72, p=0.015）で高かった。非再発死亡に有意差はなかった。

【結論】HLA ハプロタイプホモ接合を有する患者において，血縁ドナーまたは骨髄バンクドナーに HLA 適合ドナーが存在しない場合，RD hetero-to-homo または CB hetero-to-homo をドナーとして優先的に選択することが望ましい可能性が示唆された。

ランチョンセミナー

座長　谷　慶彦
日本赤十字社血液事業本部　中央血液研究所

ABO 血液型不適合腎移植における新規抗 A/B 抗体価測定法の開発

田﨑正行
新潟大学医歯学総合研究科　腎泌尿器病態学分野

わが国では末期腎不全による新規透析患者数は毎年およそ 40,000 人にのぼる一方，根治的治療である腎移植は年間 1,700 例程度の患者しか受けていない。以前より，世界中でドナー不足が問題となり，腎移植を待つ待機患者は一向に減らない。少しでも末期腎不全患者に対する腎移植の機会を増やす目的で ABO 血液型が異なっていても腎移植ができるようにと考えられた。当初は，ABO 式血液型不適合腎移植（以下，ABO 不適合腎移植）は，腎移植を受けるレシピエントの体内にある抗血液型抗体（抗 A/B 抗体）が，移植腎に発現する ABO 血液型抗原に反応し急性抗体関連型拒絶反応（acute antibody mediated rejection: AABMR）が惹起され免疫学的禁忌とされてきた。しかし，わが国を中心に様々な検討がなされ，現在では，ABO 適合腎移植とほぼ遜色のない成績をおさめるまでに至った。増え続ける末期腎不全患者と医療の進歩により，腎移植に対するニーズも多様化し，ABO 血液型が異なることが腎移植の障壁にはならない時代になった。現在，我が国の生体腎移植の 30%が ABO 不適合腎移植であり，末期腎不全患者の腎移植機会拡大に大きく貢献している医療と言える。

ABO 不適合腎移植が発展した理由は，抗体価による AABMR の予測と，脱感作療法の発展によると言っても過言ではない。抗 A/B 抗体の正しい評価が，安全に ABO 不適合腎移植を行うために重要である。ABO 血液型不適合腎移植において抗体価は必ずしも臨床の結果と相関しない場合がある。抗体価測定法は赤血球を用いた凝集反応が主流であるが，ABO 抗原は赤血球と腎血管内皮細胞で異なることを我々は報告した。赤血球と異なり，腎血管内皮細胞上では，CD31 が ABO 抗原を持つことから，HEK293 細胞に A 型，B 型，O 型糖転移酵素を過剰発現させ，CD31 の糖鎖結合領域を含むベクターをトランスフェクションした。各血液型抗原が発現する CD31 を培養培地中から抽出しマイクロプレートに固相化し CD31-ABO アレイを完成させた。実際に，ヒト腎血管内皮細胞から CD31 を精製し質量分析計で解析したものと比較すると，我々の CD31-ABO アレイは類似していることを確認した。腎血管内皮細胞特異的抗血液型抗体測定法により，より正確に ABO 不適合腎移植後の AABMR を予測することで，ハイリスクの患者の脱感作療法を強化したり，感染症抑制のために無駄な脱感作療法を省略したりすることが可能になるかもしれない。

ワークショップ 「臓器移植における組織適合性検査」

座長　高山智美（大阪急性期・総合医療センター）
　　高　陽淑（日本赤十字社近畿ブロック血液センター）

当院における HLA 検査室立ち上げまでの過程と今後の課題

細川美香

大阪大学医学部附属病院 輸血・細胞療法部

当院では全臓器の移植を実施している。臓器移植は免疫抑制療法の発展により，成績が著しく向上している一方，臓器損失の主な原因は慢性抗体関連型拒絶反応（chronic antibody-mediated rejection：CAMR）や免疫抑制剤のノンアドヒアランスがあり課題となっている。さらに抗ドナー特異的 HLA 抗体（donor specific anti-HLA antibodies：DSA）陽性症例などの免疫学的にハイリスクな移植も行われるようになり HLA 検査の需要が高まってきた。当院では HLA 検査は外注されていたが，膵島移植が自施設でしかクロスマッチが出来ないことより，輸血・細胞療法部で実施して欲しいと要望が出され，輸血・細胞療法部で HLA 検査を導入できるよう準備を進める事とした。そこで，以前から血小板輸血不応状態原因検索のために FlowPRA を用いた抗 HLA 抗体検査を実施していたことより，まず 2023 年 4 月より抗 HLA 抗体検査（スクリーニングを FlowPRA，Luminex を用いて特異性同定検査を実施）を開始し，2024 年 9 月より HLA-DNA タイピング（PCR-rSSO 法），2025 年 4 月より Flow cytometry crossmatch（FCXM）を開始した。

これらの HLA 検査を導入するにあたり，いくつかの問題をクリアしなければならなかった。まず，HLA 検査は専門性が高いにも関わらず，FlowPRA 以外の HLA 検査を院内で実施できる臨床検査技師がおらず技術の習得が大きな課題となった。しかし，HLA 検査に特化した研修会や実技研修会は少なく，知識の向上，技術習得が大きな課題となった。そのため，大阪府内に限らず様々な施設に見学や実技研修を申し入れ，またメーカー各社に実技指導を依頼し技術習得に努めた。見学や実技研修を受ける中で，施設環境等の観点から他施設の方法をそのまま用いることが出来ないことに気づき，当院で出来る最善の方法を考え SOP を作成した。そして我々の技術が確かなものかを評価するために，他施設の結果と当院の結果が同様であるかの施設間差チェック，また日本組織適合性学会の QCWS に参加し客観的評価を行い，我々の結果に問題がないことを確認してから院内測定を順次開始した。

結果報告に関しては常に複数の技師間で結果を確認し報告しているが，アレル型では DSA ではないが epitope が共通する抗体が検出された場合，DQA1 に対する抗体が疑われた場合，自己に対する抗体の normalized mean uorescence intensity（nMFI）が高値であった場合等，結果の判定に苦慮することも多く，更なる知識の向上が必要であると考えている。

また，nMFI が高値であっても臨床症状と一致しないことも多く，補体結合（C1q や C3d）を捉えることができる試薬を導入し，併せて検査を実施することでより臨床的に意義のある抗体を検出できると考えるが，従来の抗 HLA 抗体試薬に追加して実施するため，ランニングコストの増大が問題となり，導入については十分な検討が必要で今後の課題である。

今後の課題は残るが，院内で HLA 検査を導入したことにより，拒絶反応が疑われた場合は迅速に抗 HLA 抗体検査を実施し，結果を速やかに報告することが可能となった。今回，当院における HLA 検査室立ち上げまでの過程と今後の課題について報告する。

京大病院における固形臓器に対する組織適合性検査

菱田理恵，濱野京子，加藤陽乃，丹羽紀実，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

京都大学医学部附属病院では肝移植（生体・脳死），肺移植（生体・脳死），腎移植（生体・脳死・心停止），膵・膵島移植（脳死・心停止），小腸移植（生体・脳死）を実施している。また 2024 年 4 月末現在, 肝移植は 2,150 例, 肺移植は 351 例を超えて日本一の症例数･実績となっている。

当院の輸血検査室では，術前評価，脳死登録の段階，あるいは周術期から長期管理までの様々な時期に診療科の依頼に対応して，組織適合性検査を実施している。術前評価の検査として HLA タイピング・抗 HLA 抗体・リンパ球クロスマッチを，術後のモニタリングとして抗 HLA 抗体検査を実施している。2024 年 1 月～ 12 月の臓器移植関連の検査件数は，HLA タイピング 374 件，抗 HLA 抗体 1009 件, リンパ球クロスマッチ 162 件となっている。

肝移植や肺移植では患者の状態悪化のため緊急で移植が必要な症例もあり，輸血検査室では手術までに必要な検査を実施し報告している。緊急移植の際に優先順位の高い検査項目は肝臓と肺で異なる。肺移植ではドナーの適応可否を判断するためにリンパ球クロスマッチの結果を早く報告する必要があるが，肝移植では HLA one-way match の組み合わせを避けるため HLA タイピングの結果報告が急がれる。また臓器によって移植前後の抗 HLA 抗体の推移にも特徴がある。2024 年 1 月～ 12 月に実施された肺移植 39 症例中 6 症例で移植後数か月以内に MFI 値 1000 ～ 3000 程度の DSA が一過性に検出された。肝移植では 2024 年 1 月～ 12 月に実施された 82 症例中 11 症例が術前 DSA 陽性であった。これらの詳細について学会当日に紹介する。

当検査室における受託検査の現状と取り組み

○高山智美 [1)]，蔦原宏一 [2)]，田中　亮 [2)]，山田直美 [1)]，三好由真 [1)]，小野原健一 [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)]

当検査室では院内の HLA 検査以外に，院外の移植施設からの受託検査と日本臓器移植ネットワーク（以下，JOT）の検査施設としての業務を行っている。

院外の移植施設から受託する検査の内容は院内と同様であり，2024 年はタイピングが約 400 件，リンパ球クロスマッチが約 200 件，抗 HLA 抗体スクリーニングが約 500 件，抗 HLA 抗体特異性同定が約 450 件であった。院外からは検体と一緒に依頼用紙も提出されるが，必要な患者情報や感作歴，投薬歴，治療歴の記入が十分でない場合もあり，検査を進める中で必要と判断した際にはその都度，移植施設に確認をしている。

また，JOT の検査施設としての業務には移植希望者のタイピング検査，クロスマッチ用の保存血清管理，ドナー検査がある。これらは全てドナー発生時に各臓器を斡旋するために必要な業務であり，ドナー適応基準及びレシピエント選定基準等に基づき必要な検査が実施される。今回，JOT のホームページにて公開されている資料を元に，ドナー発生時の検査施設の動きや実施している検査について整理したいと思う。

教育講演

座長　進藤岳郎
広島大学病院　血液内科

HLA 適合性と免疫反応について
―造血細胞移植における HLA 適合性と移植成績の関連性―

田中秀則
公益財団法人 HLA 研究所

はじめに

MHC（主要組織適合遺伝子複合体）領域には多数の遺伝子座が存在し，それぞれが高度な多型性を示す。そのため，移植における適合性評価には複数の要因を考慮する必要がある。本講演では，造血細胞移植における以下の観点での適合性と移植成績との関連性について紹介する。

1）HLA アレル適合性

T 細胞レセプター（TCR）は，HLA のペプチド提示部位を認識している。2007 年には，急性重症 GVHD（移植片対宿主病）と関連する HLA アレルの組み合わせが報告され，その多くは HLA 分子のペプチド結合部位でのアミノ酸置換と相関するとされている。

2）HLA ハプロタイプ適合性

MHC 領域の各ハプロタイプ内の SNP は保存されていることから，non-HLA 領域の適合性を考慮した場合，ハプロタイプ一致が有用であるとされている。また，国内の臍帯血移植および骨髄移植に関する研究では，ハプロタイプが一致している症例では，不一致症例と比較し移植成績が良好であることが報告されている。

3）HLA ミスマッチでの HLA 発現量の影響

HLA の発現レベルと GVHD との相関について，特定の HLA アレル（HLA-C，HLA-DPB1 など）の発現レベルと GVHD の関係が報告されている。一方，ドナー特異的抗体（DSA）と HLA 発現量については，造血細胞移植では特に報告が無いが，臓器移植では臓器ごとの HLA 発現量が異なることから移植分野ごとに影響が異なると考えられている。

4）HLA エピトープ適合性

HLA Matchmaker および PIRCHE を用いた HLA エピトープの適合性評価が可能となっている。HLA Matchmaker によるエピトープミスマッチ（EMM）は急性 GVHD と相関し，PIRCHE の EMM 数は，再発リスクおよび生存に影響することが報告されている。

特別講演

座長　蔦原宏一

大阪急性期・総合医療センター　泌尿器科

DSA 陽性症例に対する腎移植

角田洋一

大阪大学大学院医学系研究科　器官制御外科学講座（泌尿器科）

近年の免疫抑制療法の進歩および組織適合性検査技術の向上により，腎移植の成績は飛躍的に改善している。実際，2010 年以降に大阪大学泌尿器科で施行された腎移植における 10 年患者生存率は 94.3%，10 年移植腎生着率は 92.6%と良好な成績を示している。一方で，ドナー不足は依然として深刻な課題であり，待機患者数と比較して献腎提供数は著しく不足しているのが現状である。このような背景のもと，生体腎ドナーの適応拡大の一環として，ABO 血液型不適合移植や高齢ドナーなどに加え，ドナー特異的抗 HLA 抗体（donor- specific anti-HLA antibody: DSA）陽性レシピエントへの腎移植が近年積極的に実施されるようになってきた。DSA 陽性例では，術後に抗体関連型拒絶反応（antibody-mediated rejection：ABMR）を発症するリスクが高く，かつてはクロスマッチ陽性例では即時廃絶に至る可能性が高いため，移植は禁忌とされていた。これに対し，1990 年代より米国では，免疫グロブリン静注療法（IVIG）や血漿交換を中心とした脱感作療法により移植が試みられるようになり，日本においても 2013 年に多施設共同研究（GB0998 study）が実施された。同研究では，二重濾過血漿交換および IVIG（4g/kg）を併用した脱感作療法において，フローサイトメトリークロスマッチ（FCXM）T/B の陰性化率はそれぞれ 60.3%および 66.7%であった。また，cut-off 値以下への一時的な低下をもって治療効果を評価した場合，FCXM-T の有効率は 76.5%，FCXM-B では 80.0%と，極めて高い効果を示している。この結果を受け，2019 年には脱感作療法における IVIG の使用が保険収載され，臨床応用が広がった。加えて，2023 年にはリツキシマブの使用も可能となり，2024 年には ABMR 治療としての IVIG が保険適用となったことで，適応の拡大と治療選択肢の幅がさらに広がっている。しかしながら，IVIG は血漿交換により除去されるほか，リツキシマブは IVIG による FcRn を介した作用により分解される可能性が指摘されており，また IVIG には抗血液型抗体が含まれることから，使用に際しては複数の注意点が存在する。これらの点を踏まえ，症例ごとの慎重な適応判断が求められる。さらに，脱感作療法のプロトコールは施設間で多様であり，現在のところ統一された最適戦略は確立されていない。本講演では，DSA 陽性腎移植における IVIG を中心とした脱感作療法の作用機序，大阪大学における治療成績，使用上の留意点を概説するとともに，今後の課題と最適なプロトコール構築に向けた展望について考察する。

Major Histocompatibility Complex　2025; 32 (2): 118-125

抄録集

第8回　関東HLA研究会記録

会　　期：2025年5月17日（土曜日）
会　　場：東京大学医科学研究所1号館・講堂
開催方法：ハイブリッド形式
担当幹事：高橋大輔
日本赤十字社血液事業本部 中央血液研究所

教育講演

ベーチェット病の病態とゲノム研究

水木信久
横浜市立大学医学部眼科学講座

ベーチェット病は全身の諸臓器に急性の炎症を繰り返す難治性炎症性疾患である。内的遺伝要因として，大野らによりHL-A5との強い相関が報告されて以来，多くの民族においてHLA-B51抗原との強い相関が報告された。HLA-A26との相関も報告されたが人種により異なっていた。HLA-B遺伝子の近傍のストレス誘発蛋白MICA遺伝子とも相関していた。

その後，全ゲノムの網羅的な解析（GWAS）を行い，新たにIL23R-IL12RB2およびIL10遺伝子との相関を示した。IL23RはTh17細胞に発現しており，炎症誘発性サイトカインを誘導する。IL-10は抑制性サイトカインであり，本病リスクアリルはIL-10の発現を低下させていた。GWASインピュテーション解析により，新規にERAP1遺伝子他を報告した。ERAP1は抗原ペプチドのトリミングに関与しており，B51の存在下においてのみ顕著な相関を示した。さらに，免疫系遺伝子の詳細なGWASにより，病原体への自然免疫やCD4陽性T細胞の獲得免疫に関与する遺伝子が複数見つかった。現在，エピジェネティックなメチレーション解析を全ゲノム網羅的に行っている（EWAS）。

このように，本病は自然免疫と獲得免疫の両者が関与しており，自己免疫疾患と自己炎症疾患の中間的疾患と考えられている。本講演では，本病の疫学とゲノム研究から考えられる本病の病態について述べたい。

特別講演

臓器移植　～腎移植の成績向上に向けた HLA 抗体検査の有用性～

西川晃平

三重大学大学院医学系研究科

腎移植におけるドナー特異的抗体（DSA）は一般的にドナーの HLA に対する抗体のことを指すが，この DSA が抗体関連型拒絶反応の発症や移植腎生着率の低下に関わることは広く知られている。

既存 DSA 陽性レシピエントに対する腎移植は移植後早期に急性抗体関連型拒絶反応（AAMR）を引き起こす危険性が高いために長らく腎移植が回避されてきたが，近年 Rituximab，血漿交換，ガンマグロブリン大量療法（IVIG）を中心とした術前脱感作療法が本邦でも使用可能となり，このような症例に対しても腎移植の適応が広がっている。

更に，腎移植後の AAMR に対しても Rituximab，IVIG の投与が可能となったことにより，更なる成績向上も目指せるようになっている。

一方で，これらの薬剤の適応・使用方法は未だ標準化されていない。更に慢性活動性抗体関連型拒絶反応を生じている症例については，これらの薬剤による治療効果は限定的であることが指摘されている。

このような患者群において，腎移植の適応や治療介入の必要性・有効性を判断するためには，感作歴や HLA typing，抗 HLA 抗体同定検査の結果から免疫学的リスクを正しく判定することが重要であるが，時にその評価に難渋する症例も存在する。

そこで発表では，DSA の評価における注意点，既存 DSA 症例に対する脱感作療法，移植後 AMR 対策の現状と課題について我々の経験も含めて概説したい。

【シンポジウム】「エプレット解析の臨床応用」

臓器移植分野：腎移植におけるエピトープ（エプレット）解析の臨床応用

尾本和也[1]，平井敏仁[2]，海上耕平[3]，清水朋一[2]，岡田大吾[2]，古澤美由紀[1]，高木敏男[2]，石田英樹[3]

[1] 医療法人社団ときわ会余丁町クリニック，[2] 東京女子医科大学泌尿器科，[3] 東京女子医科大学移植管理科

腎移植後の長期生着を左右する因子は幾つかあげられるが，その中でドナー特異的 HLA 抗体（DSA）は重要な因子の一つである。特に新規に産生される de novo DSA（dnDSA）は慢性抗体関連型拒絶反応を誘導し，移植腎機能廃絶に強く関与している。一方 eplet は抗原決定基・抗原性の最小単位で，抗体結合部の一部のアミノ酸配列を指す。昨今，腎移植ドナー・レシピエントの HLA 間における Eplet mismatch load（EML: いわゆるミスマッチ数）が上昇することで de novo DSA（dnDSA）産生リスクの上昇が報告されている。EML を解析するツールとして HLAMatchmaker があげられるが，その他 T 細胞応答の予測に焦点を当てた PIRCHE（Predicted Indirectly Recognizable HLA Epitopes）-II や HLAMatchmaker と異なる手法で B 細胞応答に焦点を合わせた HLA-EMMA（HLA-Epitope Mismatch Algorithm）など，epitope（eplet）解析ツールが多様化し，どのツールでよいのか，あるいはどこにカットオフ値を設定するかといった明確な基準は定まっていない。本シンポジウムでは多様化する epitope 解析ツールを腎移植の免疫学的リスク判定にどのように応用できるのか概説する。

【シンポジウム】「エプレット解析の臨床応用」

造血移植分野：HLA のエピトープ不一致が臍帯血移植成績に与える影響

岩田紫乃

東海大学医学部内科学系血液腫瘍内科

血液悪性疾患に対する同種造血幹細胞移植は，大量化学療法後の造血抑制に対する救済的治療であると同時に，同種免疫反応を介した抗腫瘍効果が期待され，疾患の根治を望んで行われる治療法である。臍帯血移植は同種造血幹細胞移植の一手法であり，日本は世界で最も多くの臍帯血移植件数を数える。

同種造血幹細胞移植のドナー選択では，HLA 適合血縁・非血縁ドナーが優先される。一方，頻度の低いハプロタイプの HLA を保有している症例では，HLA 適合ドナーの選択がしばしば困難である。また，病勢制御が困難な症例や，全身状態が悪化する可能性の高い症例では，HLA 適合ドナーの選定や造血幹細胞採取までの期間を待機できない。このように代替ドナーを必要とする症例や，より強力な抗腫瘍効果を得ることが望まれる再発リスクの高い一部の症例では，HLA ミスマッチが許容される臍帯血移植の利点が大きい。それゆえ，他の移植方法と比較して特に頻度の高い合併症である，生着不全を克服することが重要な課題といえる。

我々は，自施設で行われた血液悪性疾患に対する臍帯血移植症例を対象に，合計 18 抗原の HLA ミスマッチ由来エピトープが臍帯血移植成績に与える影響を解析した。本解析の結果，実臨床では測定していない HLA 抗原のミスマッチに由来するエピトープ数が再発に影響することなどが示された。

本講演では，臍帯血移植の基礎を踏まえながら，これらの最新の研究成果について報告する。

【シンポジウム】「エプレット解析の臨床応用」

輸血分野：エプレット解析の臨床応用　―輸血分野―

宮城　徹

日本赤十字社関東甲信越ブロック血液センター

HLA 適合血小板は，HLA 抗体に起因する血小板輸血不応患者への対応に用いられ，HLA 型が適合するドナーから採血して製造されている。

移植における選択と比べると，（1）患者が保有する HLA 抗体と反応しないドナーを適合とし，細胞性免疫は考慮しない，（2）血小板上に HLA クラス II の発現がなく，HLA クラス I のみを適合の対象とする，（3）1～3 回／週を場合によっては数週間から数年間にわたって供給し続けるという特徴がある。

本邦における献血者の選択では，患者との HLA 型一致を基本とするが，抗体特異性と交差反応性（CREG）を考慮して不一致も許容される。抗体特異性だけでなく交差反応性も考慮するのは，新たな抗体産生をできるだけ避けるためである。

一方，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エプレットによるドナー選択方法が検討あるいは導入されており，（1）交差反応性では選択されないドナーを選択でき，（2）十分な輸血効果が得られ，（3）HLA 抗体が産生されにくいと報告されている。

本シンポジウムでは，文献で報告されている海外事例とともに，日本人集団におけるエプレットの有用性の評価（シミュレーション）について紹介する。

ワークショップ「こんな時どうする？」

輸血，造血幹細胞移植における検査の Limitation

中野　学

日本赤十字社北海道ブロック血液センター

HLA 関連検査は今や Luminex をプラットフォームとした試験方法が最も普及しており，HLA 型検査，HLA 抗体検査においても Luminex ベースの試薬が多く上市されている。それに伴って検査方法は生細胞を用いた血清学的検査から分子生物学や遺伝子工学を用いた方法に移行してきた。そのため検査は従来と比較すると簡便となり，多くの検査施設で臨床検査として実施することが可能となった。しかしながら，Luminex の導入によって抗原型の結果に加えて遺伝子型の結果が判定可能となったため，その解釈はより複雑さを増している。Luminex を用いた r-SSO 法による HLA 遺伝型検査は一部のエクソンを対象とした仮想タイピングであるため，正確なタイピングには限界が存在してしまう。近年，NGS 法による HLA タイピングは phase ambiguity の解消が期待される一方で，膨大なデータ量や高コストといった解決すべき課題も抱えている。HLA 抗体検査はスクリーニングと特異性同定の試薬があり，それぞれカットオフ値は一律ではない。また，検査試薬の違いや網羅している HLA についても考慮しなくてはならず，さらに血小板輸血あるいは造血幹細胞移植など目的に応じた検査結果の判定が必要である。このように HLA 関連検査は遺伝子型が明らかとなったことによって解像度が向上したが，それでも存在する臨床における各検査の限界について概説する。

ワークショップ「こんな時どうする？」

臓器移植分野　～仮想クロスマッチの今後と課題～

石塚　敏

東京女子医科大学移植関連検査室

臓器移植における組織適合性検査には，臓器提供ドナーのリンパ球を使用する CDC-XM や FCXM が現在においても移植前精査として主流の検査法である。一方で，近年急速に進歩してきたのが抗 HLA 抗体検出法の仮想 PRA である。

仮想 PRA は，臓器提供ドナーのリンパ球を必要としないため，臓器移植後の抗 HLA 抗体検査法として現在は主流になってきている。

仮想 PRA は，臓器移植分野における従来法のパネルテストに相当する代替検査法で，ヒト HLA に類似した抽出抗原や合成抗原をプラスチックビーズに結合させた方法である。

仮想 PRA の特徴は，ほとんどの HLA を網羅し，遺伝子型でエピトープ（抗原決定基）を認識するように構成された検査キットである。

臓器移植では，臓器提供ドナーとのミスマッチ HLA に対して合致する抗 HLA 抗体をレシピエントが保有しているか否かをこの仮想 PRA を用いて，仮想クロスマッチとして臨床現場では活用されてきている。また，わが国における脳死・心停止下の臓器提供ドナーに対するレシピエント選定検査法としても，現在すべての臓器に対して CDC-XM や FCXM の代替検査法として仮想 PRA による抗 HLA 抗体の有無について導入が現在検討されている。

本ワークショップでは，臓器移植分野における仮想クロスマッチの今後と課題について概説する。

一般演題 1

アロプリノール誘発性薬疹に関連する *HLA-B*58:01* アレルの薬疹の種類に対する影響の比較

福永航也[1]，倉田麻衣子[2]，水川良子[2]，新原寛之[3]，森田栄伸[3]，渡邉裕子[4]，山口由衣[4]，藤山俊晴[5]，小豆澤宏明[6]，浅田秀夫[6]，長谷川瑛人[7]，濱　菜摘[7]，重水大智[8, 9]，阿部理一郎[7]，莚田泰誠[1]

[1] 理化学研究所生命医科学研究センターファーマコゲノミクス研究チーム，
[2] 杏林大学医学部皮膚科学教室，[3] 島根大学医学部皮膚科学講座，[4] 横浜市立大学大学院医学研究科環境免疫病態皮膚科学，
[5] 浜松医科大学皮膚科学講座，[6] 奈良県立医科大学皮膚科学教室，[7] 新潟大学大学院医歯学総合研究科皮膚科学分野，
[8] 国立長寿医療研究センター研究所メディカルゲノムセンター，[9] 広島大学大学院医系科学研究科

【目的】高尿酸血症治療薬であるアロプリノールは，スティーヴンス・ジョンソン症候群（SJS）や薬剤性過敏症症候群（DIHS）などの重症薬疹に加え，多形紅斑（EM）などの軽症薬疹も誘発する。これらの薬疹の発症には *HLA-B*58:01* アレルの関与が報告されているが，薬疹の種類別における発症リスクの違いは十分に検討されていない。本研究では，薬疹の種類別に *HLA-B*58:01* アレルの発症リスクへの影響を検討した。

【方法】日本人のアロプリノール薬疹患者 17 人と一般集団 967 人を対象に，HLA アレル情報を用いた関連解析を行った。

【結果】HLA アレルとアロプリノール薬疹との関連を網羅的に調べた結果，*HLA-B*58:01* アレルが有意な関連を示した。薬疹患者 17 名中 8 名が当該アレルを保有し，一般集団と比較して有意な関連が認められた（P 値 $=1.31 \times 10^{-10}$，オッズ比 = 70.7）。さらに，薬疹の種類別にアレルの影響を評価したところ，SJS 患者（4 人），DIHS 患者（10 人）および EM 患者（3 人）におけるオッズ比はそれぞれ 79.6，79.6 および 39.8 であった。

【考察】抗てんかん薬カルバマゼピンでは，薬疹の種類ごとに関連 HLA アレルが異なることが報告されているが，本研究ではアロプリノール薬疹に関連する *HLA-B*58:01* アレルが，薬疹の種類によらず発症リスクに関連している可能性が示唆された。

一般演題 2

1 型糖尿病自己抗原における HLA-DR9 結合領域の探索

森口　空，宮寺浩子，野口恵美子

筑波大学・医学医療系・遺伝医学

【目的】1 型糖尿病（T1D）の最も強い遺伝要因として HLA クラスⅡが同定されているが，感受性ハプロタイプは欧米集団（*DR3-DQA1*05-DQB1*02, DR4-DQA1*03-DQB1*03:02*）と日本人集団（*DR9-DQA1*03-DQB1*03:03, DR4-DQA1*03-DQB1*04*）では大きく異なることが知られている。T1D の T 細胞エピトープ探索の多くは欧米人集団を対象に行われており，日本人の感受性 HLA が提示する自己抗原領域は未解明な点が多い。本研究では，DR9 が提示する T1D 自己抗原領域を同定すること目的として，Zn-T8 を対象とした HLA 結合解析を行った。

【方法】自己抗原との結合解析は，組換え MHC と合成ペプチドを用いた ELISA に基づく手法を用いて行った。DR9 を His タグ融合組換えタンパク質として安定発現させ，抽出後に Ni-NTA プレートに固相化した。DR9 に中程度に結合するペプチドを標識ペプチドとして，これに対する Zn-T8 ペプチドの結合を競合アッセイによって測定した。

【結果と考察】DR9 への結合スクリーニングを行い，Zn-T8 ペプチドのうち数箇所が DR9 と結合することを見出した。しかし，Zn-T8 には膜貫通領域が含まれるため，複数の領域で非特異的結合が認められ，結合の判定が困難であった。これらの領域については，今後，他手法を用いた解析を検討する。

一般演題 3

同種移植におけるドナー選定の実践と課題 ― HLA・KIR による選定基準―

竹下昌孝[1,2]，小玉信之[1,2]，比島智子[1,2]，鈴木大志[1]，平井理泉[1]，谷村　聡[1]，三輪哲義[1,2]

[1] 東京北医療センター血液内科，[2] 国際骨髄腫先端治療研究センター

【背景と目的】同種造血幹細胞移植は血液腫瘍に対する有力な治療手段であり，より良いドナーの選定が治療成績の向上に直結する。我々はこれまでドナー選定における組織適合性指標について後方視的に解析し，HLA だけでなく KIR マッチングも重要な指標となることを報告してきた。

これらの知見を生かすべく検討していた折，血液腫瘍に対し HLA 完全一致血縁ドナー候補が複数得られた症例を経験した。KIR マッチングも含むドナー選定の実践とその課題について経過とあわせて報告する。

【症例】29 歳女性。T 細胞性急性リンパ性白血病に対し寛解導入療法を施行し完全寛解に至った。予後不良が予測されたため第一寛解期に同種移植の必要性を考え，ドナー検索を行った。

【方法と結果】患者本人および同胞 2 名の HLA タイピングの結果，全員がアレルレベルで完全一致した。さらに KIR タイピングを行ったところ，3 名とも cA01-tA01 の構造をもった AA ハプロであった。1 名は KIR アレルレベルまで患者と完全一致，もう 1 名はハプロミスマッチアレルを有していた。

【考察】抗腫瘍効果の側面から 2 名のドナーを比較すると，KIR-KIR リガンド対応関係においては優劣付け難く，GVHD 抑制の側面から HLA/KIR 完全一致ドナーを選定した。

抗腫瘍効果の側面から積極的なドナー選定を行うための情報を得るためにさらなる症例の蓄積が必要であると考えられた。

一般演題 4

腎移植後の de novo DSA（dnDSA）予測における HLA 関連スコアの比較解析

木島　佑[1]，石田英樹[1,2]，古澤美由紀[1,3]，海上耕平[1,2]，尾本和也[1,3]，平井敏仁[1]，清水朋一[1,2]，高木敏男[1]

[1] 東京女子医科大学病院，泌尿器科，[2] 東京女子医科大学病院移植管理科，[3] ときわ会余丁町クリニック

【背景と目的】同種造血幹細胞移植は血液腫瘍に対する有力な治療手段であり，より良いドナーの選定が治療成績の向上に直結する。我々はこれまでドナー選定における組織適合性指標について後方視的に解析し，HLA だけでなく KIR マッチングも重要な指標となることを報告してきた。

これらの知見を生かすべく検討していた折，血液腫瘍に対し HLA 完全一致血縁ドナー候補が複数得られた症例を経験した。KIR マッチングも含むドナー選定の実践とその課題について経過とあわせて報告する。

【症例】29 歳女性。T 細胞性急性リンパ性白血病に対し寛解導入療法を施行し完全寛解に至った。予後不良が予測されたため第一寛解期に同種移植の必要性を考え，ドナー検索を行った。

【方法と結果】患者本人および同胞 2 名の HLA タイピングの結果，全員がアレルレベルで完全一致した。さらに KIR タイピングを行ったところ，3 名とも cA01-tA01 の構造をもった AA ハプロであった。1 名は KIR アレルレベルまで患者と完全一致，もう 1 名はハプロミスマッチアレルを有していた。

【考察】抗腫瘍効果の側面から 2 名のドナーを比較すると，KIR-KIR リガンド対応関係においては優劣付け難く，GVHD 抑制の側面から HLA/KIR 完全一致ドナーを選定した。

抗腫瘍効果の側面から積極的なドナー選定を行うための情報を得るためにさらなる症例の蓄積が必要であると考えられた。

一般演題 5

ドナー特異抗体陽性および抗体関連型拒絶反応のハイリスク症例における心臓移植管理

原田　元[1]，服部英敏[2]，石塚　敏[3]，新川武史[4]，菊池規子[2]，石戸美妃子[1]，稲井　慶[1]，新浪博士[4]，布田伸一[4]

[1] 東京女子医科大学循環器小児・成人先天性心疾患科，[2] 東京女子医科大学循環器内科，
[3] 東京女子医科大学中央検査部移植関連検査室，[4] 東京女子医科大学心臓血管外科

症例は 43 歳，女性。38 歳時に心臓移植適応と判定され左室補助人工心臓植込み術を実施し移植待機を開始した。7 回の開胸手術による大量輸血歴があり，移植登録時の PRA は陽性（Class1 46.44%，Class2 44.11%）であり，抗体関連型拒絶（AMR）発症のハイリスク症例と判断していた。43 歳時にドナー候補の連絡があり CDC クロスマッチは陰性で心臓移植手術を決定した。移植直前では PRA 陽性（Class1 45.97 %，Class2 1.49 %），DSA 陽性（DR53 [MFI：2306]）であり，血漿交換を 2 回施行し移植手術を実施した。移植後の免疫抑制薬はサイモグロブリンを併用したタクロリムス，ミコフェノール酸モフェチル，ステロイドで開始し，移植後 2 日目の PRA（Class1 1.65%，Class2 5.06%）は陰性化していた。移植後 10 日目より陰性化した PRA と DSA は共に陽性となり（Class1 45.98%，Class2 3.55%，DR53 [MFI：4874]），心筋生検病理所見では血管内皮細胞腫大を認めたが臨床経過は安定しており，この時点の C4d，C1q 反応も陰性であったため AMR は陰性と判断した。移植後 48 日目よりミコフェノール酸モフェチルからエベロリムスに変更し，以後も DSA 陽性は続いているが，心筋生検では拒絶反応の所見は認められていない。

一般演題 6

HLA タイピング検査におけるスプライシング予測プログラムの有用性に関する予備的検討

萬玉有紀，宮城　徹，小林洋紀，小野寺孝行，宮田茂樹

日本赤十字社関東甲信越ブロック血液センター

【目的】近年，HLA 型の検査において次世代シーケンサーが普及し，スプライシングに影響しうる新規多型も検出されている。そこでスプライシング部位（SS）予測プログラムの精度および操作性を比較検討した。

【方法】既存のプログラムのうち 6 種類を使用して，既報のスプライシング異常アレルのうち 8 アレルについて SS を予測させ，正常 SS と異常 SS の検出率および操作性を比較評価した。結果が良好であったプログラム（SpliceAI[SA] と SpliceRover[SR]）を更に 7 アレルで評価した。なお，評価対象アレルにおけるスプライシングに影響する多型は，SS だけでなく，その他の領域に位置するものも含む。

【結果】正常 SS および異常 SS の検出率は SA が 100%（15/15）および 93%（14/15），SR が 93%（14/15）および 53%（8/15）であった。SR は遺伝子配列全長の入力が可能で，染色体上の位置を特定して入力する必要がある SA と比較して操作が簡便だった。

【結論・考察】SA の検出率は非常に高く，新規多型のスプライシングへの影響予測にも役立つと期待される。ただし，常に同じアレルをリファレンスとしており，複数の多型の組み合わせの影響が反映されない可能性がある。SR は操作が簡便で日常検査に適しており，閾値の変更など検出率改善の検討をする価値がある。実用性の判断のために更なる検討をしていきたい。

Major Histocompatibility Complex　2025; 32 (2): 126-133

抄録集

第 8 回　東海北陸 HLA 研究会記録

会　　期：2025 年 6 月 7 日（土曜日）
会　　場：名古屋大学医学部付属病院　中央診療棟　3 階　講堂
当番世話人：芳川豊史
名古屋大学大学院医学系研究科呼吸器外科学

特別講演 1

サイトメガロウイルス感染対策　～造血幹細胞移植と固形臓器移植～

神田善伸
自治医科大学　血液学部門

同種造血幹細胞移植後は，様々な免疫不全因子によって種々の感染症を発症する。移植後早期の好中球減少および粘膜障害などの免疫不全因子が改善された後も，急性 GVHD の発症による細胞性免疫の回復遷延，ステロイドの投与による好中球，単球，マクロファージなどの貪食能低下，慢性 GVHD の発症に伴う液性免疫の回復遷延などの危険因子が続発する。サイトメガロウイルス（CMV）感染症は同種造血幹細胞移植後の重要な合併症の一つである。CMV 感染症は細胞性免疫不全と密接に関連しており，潜伏感染していたウイルスの再活性化によって肺炎，胃腸炎，網膜炎などを発症する。CMV 感染症，特に間質性肺炎は一旦発症すると致死率が高く，発症予防が重要である。しかし，造血幹細胞移植症例全例にガンシクロビル（GCV）を予防投与した研究では，CMV 感染症は減少したものの，GCV の副作用として骨髄抑制を合併し，細菌・真菌感染症が多発したため，生存率の改善は得られなかった。そこで，移植後定期的に CMV 感染をモニターし，CMV の再活性化を認めた症例にのみ GCV を投与して発症を抑制するという先制攻撃療法が用いられてきた。CMV 感染のモニター方法としては CMV 抗原血症検査が国内で広く用いられていて，生着後に抗原血症検査を 1 週間に 1 ～ 2 回行い，陽性細胞数がある閾値を超えた時点で GCV を開始するという方法である。近年は国際的に標準化されている CMV-DNA の定量検査が我が国でも可能となったため，国内の CMV 感染のモニター方法も CMV-DNA に移行しつつある。また，副作用の少ない抗ウイルス薬であるレテルモビルが上梓されたことにより，予防という戦略が再度脚光を浴びている。無作為割付比較試験においてレテルモビルの予防投与が臨床的に有意な CMV 再活性化を減少させることが示され，特に高リスク例に対しての有効性が期待されており，予防適応検討のためのリスクスコアも提唱されている。しかし，予防投与によって CMV 特異的免疫回復が遷延するため，予防終了後の CMV 感染に注意を要する。

固形臓器移植においても CMV 感染のリスクに応じて予防と先制攻撃療法が使い分けられており，ドナーと患者の CMV 抗体，移植臓器の種類等によって判断される。CMV 感染の高リスク（患者：CMV 抗体陰性，ドナー：CMV 抗体陽性）の腎移植患者における CMV 感染予防としてのレテルモビルとバルガンシクロビルの無作為割付け比較試験で，CMV 感染症発症についてのレテルモビルの非劣性が証明されており，好中球減少等の有害事象の少ない予防薬として期待されている。やはり，予防終了後の CMV 感染症に対するモニタリングが重要である。

特別講演 2

臓器移植における抗体関連型拒絶克服への道のり

江川裕人

浜松労災病院

抗体関連型拒絶克服への道のり中でリツキシマブは重い扉を開いた。腎移植における有効性と安全性が報告され，肝移植が続いたが，当時保険承認されていなかった。

はじめに，2009 年に日本移植者協議会より「血液型不適合移植の液性拒絶反応抑制」に対する開発要望が提出され，全薬工業が厚生労働省・PMDA と協議し，腎臓を対象とした治験が必要と結論された。続いて，開発要請をうけて，PMDA と医薬品第 II 相試験終了後相談を実施し，2011 年から 2014 年にかけて腎臓を対象とした企業治験が実施された。肝臓では 2011 年の日本移植学会からの開発要望において検討対象外と結論されたが，2012 年から PMDA と協議をはじめ，2014 年に「ABO 血液型不適合肝移植に対するリツキシマブの適応拡大を目指す場合，用法・用量は根拠に基づき適切性を説明する必要がある。医療現場における使用方法に近い用法･用量とし，有効性及び安全性の情報の収集が必要。」と指示をいただいた。この時すでに 663 例の全国集計（AJT 2014）で有効性は示されていたので，安全性について治験に匹敵する精度の高い実態調査を追加実施した。2015 年に腎移植は企業治験，肝移植は使用実態調査をもって承認申請し，2016 年に小児への適応も含む ABO 血液型不適合移植における抗体関連型拒絶反応の抑制の承認を取得した。

一方，抗ドナー抗体に対する適応拡大について，2015 年の第 24 回検討会議で腎臓以外の臓器は検討対象外と判断されたが，移植学会が粘り強く全臓器に対する開発方法について PMDA と相談し，2017 年に，血液型不適合と同じく，腎臓のみ企業治験を実施し，腎臓以外の臓器は使用実態調査を実施することとなった。

さらに AMED 江川班が実施する腎臓以外の前向き臨床研究のデータと同研究班で作成するガイドラインを活用することとなった。PMDA からは，「全臓器を含めた適応拡大を目指す場合は，リツキシマブの用法・用量は同一又は同等を前提とし，臓器毎に有効性及び安全性に相違がないことを示す必要がある。」ことを求められた。腎臓以外の使用実態調査は 2016 年に開始し，腎臓の企業治験は 2018 年に開始された。臓器移植抗体陽性診療ガイドライン 2018 年版が出版された。その後，第二期 AMED 江川班で出版された臓器移植抗体陽性診療ガイドライン 2023 年版に，血液型抗体に関する新たな記載を設置した。2023 年に全臓器移植における血液型不適合移植を含む抗体関連型拒絶反応の抑制と治療の承認を取得した。

抗 HLA 抗体検査については，移植学会が内保連に入会し，移植学会保健診療委員会と酒井謙理事の尽力で 2018 年に移植術後検査，2020 年に移植時検査，2024 年に待機中検査が承認された。これによりスクリーニングと同定と治療効果判定が可能となった。

教育講演 1

造血細胞移植における NGS-HLA タイピングの意義

森島聡子

一般社団法人　中部さい帯血バンク

同種造血細胞移植（allo-SCT）は血液悪性腫瘍や造血不全の患者の治癒を目指す治療として行われる。

Allo-SCT における最適なドナーは HLA の一致した同胞で，得られない場合に非血縁ドナー，HLA 不適合血縁ドナー，非血縁臍帯血が代替ドナーとして選択されている。Allo-SCT において，患者とドナーの HLA の不適合は生着不全や拒絶，移植片対宿主病（GVHD）のリスクが高くなるが，白血病の再発リスクを低下させる移植片対白血病（GVL）効果にも関連する。

現在，日本骨髄バンク（JMDP）を介した非血縁者間骨髄・末梢血幹細胞移植（UR-BMT/PBSCT）では HLA-A, -B, -C, -DRB1 の 4 座のアレル情報に基づいて可能な限り HLA 8/8 アレル一致ドナーを選択する。

近年，HLA-A, -B, -C, -DRB1, -DRB3/4/5, -DQA1, -DQB1, -DPA1, -DPB1 の HLA11 座を同時にタイピングできるマルチプレックスによる next generation sequencing（NGS）-HLA タイピングが普及し，JMDP を介した UR-BMT/PBSCT では，2020 年 3 月に患者の確認検査に NGS-HLA タイピングが導入された。オプション検査として選択したドナーの NGS-HLA タイピングを実施することで，HLA-A, -B, -C, -DRB1 以外の座の一致度が判明する。UR-BMT/PBSCT においては，本邦や欧米から HLA-A, B, C, DRB1 以外の HLA 座の重要性が報告されているが，JMDP のドナー選定後に HLA-DQB1 や HLA-DPB1 などの不適合が判明した場合は，原疾患の状態を考慮した GVHD 予防法などの治療計画を立てることが可能である。

非血縁臍帯血移植（UR-CBT）では BMT や PBSCT よりも HLA 不適合が許容され，HLA-A, -B, -DR の中から原則として 4/6 抗原以上が一致した臍帯血が選択される。しかしながら UR-CBT では，日常診療でタイピングされる HLA 座以外の意義については不明な点が多い。当バンクでは，2024 年に調製した臍帯血ユニットの保存時と移植に提供する臍帯血ユニットと患者の確認時の検査に NGS-HLA タイピングを導入した。今後，造血細胞移植領域で NGS-HLA タイピングが普及していく中で，HLA 情報を考慮した患者に最適なドナーや臍帯血ユニットの選択方法を明らかにしていくことが必要である。

教育講演 2

KIR アレルと HLA エプレットから考える腫瘍免疫と移植免疫

進藤岳郎

広島大学原爆放射線医科学研究所　血液・腫瘍内科研究分野

第 1 に killer cell immunoglobulin-like receptor（KIR）は NK 細胞上に発現する受容体蛋白質で，多数のサブタイプに加えて豊富なアレル多型を持つ。KIR 分子はそれぞれ特定の HLA（histocompatibility leukocyte antigen）分子と会合して NK 細胞を活性化ないし抑制する。KIR は NK 細胞免疫の調節機構として重要で，移植医療や癌免疫療法の成績向上に貢献するポテンシャルを持つ。しかるに KIR と HLA はヒト特有の分子でそれぞれ膨大な多型を持つためその機能的解析には困難が多く，臨床的バイオマーカーとしては未開発である。

演者はまずチロシンキナーゼ阻害剤で治療された慢性骨髄性白血病（Chronic myeloid leukemia：CML）における臨床的解析で KIR3DL1 アレルの意義を報告し，特定の KIR3DL1 アレル分子が創薬対象となることを示した。今回はその研究に引き続いて成人 T 細胞白血病リンパ腫（adult T-cell leukemia/lymphoma：ATLL）に対する同種造血幹細胞移植における研究について紹介し，KIR アレルの腫瘍免疫学的機能について検証したい。

第 2 に臓器移植後のドナー特異的抗体（donor-specific antibody：DSA）は HLA eplet を標的とし，抗体関連拒絶（antibody-mediated rejection：AMR）の要因となる。演者は HLA eplet の免疫原性が DSA 発生リスクを決定するという仮説につき症例のデータベースに基づく機械学習および in vitro での機能解析の両面から検証した。

生体肝移植，肺移植，腎移植のコホートを用いて，HLA-A/B/C/DRB1/DQB1 アレルと LAB Screen Single Antigen テストに基づきレシピエント血清がドナー HLA に 1,000 以上の MFI を示した場合に DSA 陽性とした。HLA eplet 不適合は HLA fusion matchmaker で算出し，DSA 発生（HLA-DR, HLA-DQB1）に対する不適合 eplet の寄与度の合算でリスクスコア eplet risk score（ERS）を導出した。最後に健常人単核球を用いたリンパ球混合試験で ERS の意義を検証した。これらの結果は各 HLA eplet の免疫原性が DSA 発生に寄与するという仮説を支持し，HLA eplet が移植免疫における治療標的となる可能性を示唆する。

いずれの検討も現在の組織適合性抗原の概念を一新するポテンシャルを持つ。今回さらなる研究発展に向け忌憚のないご意見をいただければ幸いである。

一般演題 O-1

行基本変形を模したドナー特異的 HLA 抗体の標的 eplet 推定の試み

池亀和博[1]，関　栄茂[2]，三枝　桜[2]，飯田悠介[2]，篠原早紀[2]，松村沙織[2]，高杉壮一[2]，内野かおり[2]，村上五月[2,3]，堀尾知弘[2]，水野昌平[2]，花村一朗[2]，高見昭良[1,2]

[1] 愛知医科大学 造血細胞移植センター，
[2] 同 血液内科，[3] 同 臨床腫瘍センター

抗 HLA 抗体は抗 HLA エピトープ抗体であり，エピトープの中心は eplet と呼ばれる。eplet は複数の HLA に共有され，1 つの HLA は複数の eplet をもつ。抗 HLA 抗体の測定は数百種類の HLA beads をワンチューブで行い，MFI が算出される。このため広範な HLA に抗体があるように見えても，これらは同じ標的 eplet をダブルカウントしており，MFI は各 beads に割り振られる。そこで行基本変形を模して，HLA MFI を各 eplet MFI に集約することを考えた。

【方法】各 HLA を縦軸，各 eplet を横軸とする表を作成し，以下のルールを適用した。1）自身の HLA 上の eplet には抗体を作らない，2）MFI<1500 の HLA 上の eplet MFI は 0，3）HLA MFI は，その HLA のもつ eplet MFI の和となる，4）eplet MFI は，その eplet をもつ HLA beads に均等に分配される，5）同じ eplet 発現 HLA では MFI の低い方を採用する，6）発現する eplet が余剰にあるにも関わらず MFI が低い場合，余剰 eplet MFI は 0

【結果および考察】この手続きにより，広範な HLA に対して抗体があるように見えても，実は数種類の eplet 抗体に集約されることが分かった。抗 HLA 抗体の原理を知れば，複雑な検査結果を明瞭に理解できるかもしれない。

一般演題 O-2

当さい帯血バンクにおける NGS 法による HLA タイピング導入に伴う新規アレル等の検出について

大矢健一，吉村美千子，白井彩恵，駒形法子，青山　花，細江裕仁，鈴木艶枝，畑佐鎮代，松本加代子，森島泰雄，森島聡子，加藤剛二

中部さい帯血バンク

【はじめに】現在，非血縁臍帯血移植の適合検索は，主に PCR-SSO 法による HLA-A,B,C，DRB1 のタイピング結果に基づいて行われている。当さい帯血バンクでは，2024 年 1 月より調製して保存される全ての臍帯血にマルチプレックスプライマーによる long-range 法で HLA 遺伝子 11 座（HLA-A, B, C, DRB1, DRB3/4/5, DQA1, DQB1, DPA1, DPB1）の NGS 法による HLA（NGS-HLA）タイピングを導入した。導入後，新規アレル等が検出されていることから，その状況を報告する。

【方法および結果】2024 年 1 月～ 12 月に調製保存した臍帯血 814 本について NGS-HLA タイピングを実施したところ，27 本（3.3%）に新規アレルが検出された。各 locus の内訳は，A 2 本，B 2 本，C 2 本，DRB1 1 本，DPA1 8 本，DPB1 2 本，DQA1 10 本であった。このうち DRB1 の変異は，1 塩基欠失によるフレームシフトが起き，早期終止コドンが発生していた。

新たな遺伝子の変異部分が，エクソン領域の同義置換であればアミノ酸配列に変更はないため第 2 区域までとし，イントロン領域であれば，エクソン領域に変更は無いため，第 3 区域までシステム登録するが，エクソン領域での非同義置換では，抗原型が決まらないためそのローカスは両方ブランクとし未検査扱いとしている。

【まとめ】NGS-HLA タイピングの導入により，新たな変異が多く検出された。より確かなタイピング情報に基づく臍帯血の選択が可能になると考えられた。

一般演題 O-3

HLA-B 新規アレルと推測された 1 症例

丸山美津子[1]，西川晃平[2]，角屋佳苗[1]，田中由美[1]，河島健太郎[1]，奈永莉奈[1]，加藤結菜[1]，櫻井亜梨紗[1]，松本剛史[1]，大石晃嗣[1]，池田　梢[3]，長門正貴[3]，金本人美[4]，橋口裕樹[4]

[1] 三重大学医学部附属病院 輸血・細胞治療部，
[2] 三重大学大学院医学系研究科 腎泌尿器外科学，
[3] 湧永製薬株式会社 試薬・診断薬事業部 試薬・診断薬研究課，
[4] 福岡赤十字病院移植センター 移植細胞研究課

【はじめに】当院の HLA タイピングは Luminex（SSO）法を用いている。今回，腎移植術前の HLA タイピングの解析結果が判定不能となったため，精査を実施し，新規アレルを検出したので考察を加えて報告する。

【症例】73 歳，男性，輸血歴・移植歴なし。糖尿病性腎症による慢性腎臓病に対し腹膜透析を導入されている。今後，生体腎移植術を予定しているため，移植前検査の依頼があった。

【方法】HLA タイピングは湧永製薬の WAKFlow HLA タイピング試薬を使用した。また，塩基配列をサンガーシーケンス法にて解析した。

【結果】HLA-B の片側のアレルは B*40：02 となり，もう片側は exon2 の上流部分は B*40：01，下流部分は B*54：01 という結果になった。また，exon3 は B*54：01 と一致していた。HLA-B 以外のアレルは，A*02：01，A*24：02、C*01：02，C*03：03，DRB1*09：01，DRB1*11：01，DQB1*03：01，DQB1*03：03，DPB1*02：01，DPB1*05：01 であった。

【考察・まとめ】解析結果から exon2 を起点に Gene Conversion が発生し，B*40：01/B*54：01 の塩基配列をもつ新規アレルと推測された。今回の新規アレルにおいて単純に B60 と B54 の形質を併せ持つ抗原性であるかは不明で，ペプチドを挟んでα 1 とα 2 ドメインが異なるアレル由来であり自然界で確認されていないため，免疫応答は予測不能と考えられる。現在，本症例の Preformed DSA および non-DSA 抗体は陰性であり，ドナーは B60 および B54 を保有していないが，新規アレルに対する抗体産生時の反応態度は不明であるため，抗 HLA 抗体検査は注意を要する。

一般演題 O-4

当院におけるステロイド抵抗性又は不耐容の慢性 GVHD に対する体外フォトフェレーシスの安全性と有効性の検討

田原玄寛[1]，後藤辰徳[1, 2]，竹内裕貴[1]，加賀谷裕介[1]，西田徹也[1]

[1] 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，
[2] 同 輸血部

【目的】本邦において 2023 年 3 月よりステロイド抵抗性又は不耐容の慢性移植片対宿主病（GVHD）に対する体外フォトフェレーシス（ECP）治療が実施可能となり，当院での ECP 治療の安全性と有効性に関して後方視的に検討した。

【方法】当院において 2023 年 7 月から 2024 年 7 月までに，ECP 治療を実施した患者 6 例を対象とした。

【結果】性別は男性 6 例，ECP 治療開始時の年齢中央値は 39（21-54）歳，ドナーは血縁 2 例・非血縁 4 例，幹細胞源は骨髄 3 例・末梢血幹細胞 3 例，HLA 一致度は 8/8 適合 4 例・7/8 適合 2 例であった。

2 例で Grade III の急性 GVHD を認めた。ECP 治療開始は中央値で移植後 5.9（0.4-9.6）年，慢性 GVHD 発症から 4.4（0.2-9.3）年であった。ECP 治療開始時の慢性 GVHD に対する治療は，PSL+Tac+MMF 2 例・PSL+Tac 2 例・Tac 1 例・MMF 1 例であった。1 例で原疾患の再発を認め ECP を 13 回までで中止したが，その他に重篤な有害事象を認めなかった。他の 5 例中 3 例で部分奏功を達成し，治療効果不変の 2 例中 1 例で PSL 減量が可能であった。

【結論】発症から長期間経過した重症慢性 GVHD に対しても主に皮膚や関節・筋膜に対する ECP による治療効果が認められ，安全に実施可能でかつ有効な慢性 GVHD 治療のひとつであると考えられた。

一般演題 O-5

献腎移植待機患者の抗体検査

伊藤康雄，小松智徳，佐野優太，
石田昇平，絹川常郎

JCHO 中京病院 泌尿器科

【はじめに】当院では，院内での抗 HLA 抗体検査体制が整ったため，献腎移植登録 10 年を経過した患者にできるかぎり抗 HLA 抗体検査をしている。今回その結果について報告する。

【対象】2023 年 1 月末現在，当院には 170 人の献腎移植登録患者がいる。このうち登録後 10 年以上経過した 57 人のうち抗 HLA 抗体検査を行った 49 例を対象とした。男 / 女:33/16 人，年齢:27-72（平均 57 歳），感作歴あり：35 人（71.4%）であった。感作歴の内訳は輸血歴あり 32 人，妊娠歴あり 11 人，移植歴あり 14 人であった。

【方法】FlowPRA screening もしくは LAB Screen Mixed にて Normal background ratio 1.5 以上を陽性とした。陽性症例 24 例中 22 例に LAB Screen Single antigen を追加した。

【結果】49 例中 24 例（49.0%）に抗 HLA 抗体を認めた。感作歴のない 14 例については 1 例のみ class2 で陽性であった。

【考察】近年臓器移植におけるバーチャルクロスマッチの重要性が注目されている。また 2024 年 6 月より移植登録しており，感作歴にある患者に対して抗体スクリーニング検査が保険適応となっている。当院でのこれまでの献腎移植の抗 HLA 抗体の検査結果を踏まえ，報告する。

一般演題 O-6

術前クロスマッチ陰性であったが，抗体スクリーニングで強陽性の DSA を認めた 1 例

佐野優太[1]，石田昇平[1]，佐野友康[1]，木村友和[1]，
松川宣久[1]，尾関貴哉[2]，田中章仁[2]，丸山彰一[2]，
赤松秀輔[1]

[1] 名古屋大学医学部付属病院 泌尿器科，[2] 同 腎臓内科

【症例】レシピエント：40 歳代 , 男性。原疾患：不明。透析：血液透析。感作歴なし。ドナー：母親。血液型適合。レシピエント HLA A1101/3303 B4006/4403 DR0803/1302 DQ0601/0604。ドナー HLA A1101/3101 B4006/4801 DR0803/0901 DQ0601/0303。LCT T（-）Bw（-）Bc（-），FCXM T（-）Ratio0.97，B（-）Ratio0.80，抗体スクリーニング（LABScreen Mixed）class Ⅰ（-）NBG Ratio0.2，class2（+）NBG Ratio3.0。Single Antigen，Sero DQ9,Allele DQB1 ※ 03：03, DQA1 ※ 03：02，MFI：10012。そのほか Sero DQ7,8 に MFI：3000-8000。感作歴もなく自然抗体の可能性を考え，移植は可能と判断し準備を進めた。結果としてドナーに大腸癌が見つかり移植は延期となった。自然抗体とは，ウイルスや食物由来のタンパク質を免疫原とし，HLA 抗原とエプレットを共有する抗体であると考えられている。臨床的な意義に関しては不明である。本症例における自然抗体，また今後移植が可能となった場合の術前脱感作の必要性につき文献的考察を加え報告する。

一般演題 O-7

Epitope matching による免疫抑制療法の最適化

長谷川雄基[1]，姫野智紀[1]，島本侑樹[1]，中嶋萌夏[2]，二村健太[1]，岡田　学[1]，平光高久[1]，安次嶺聡[3]，鳴海俊治[1]，渡井至彦[1]，小林孝彰[3]

[1] 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，
[2] 同 組織適合検査室，[3] 愛知医科大学 腎移植外科

【はじめに】我々は De novo DSA（dnDSA）産生と HLA molecular matching は強く関連し，B cell epitope, T cell epitope ともにミスマッチが少ないと dnDSA 産生が少ないことを報告した。このミスマッチが少ない群に対して，免疫抑制療法の減量は可能かが次の課題となる。今回，免疫抑制効果とともに腎毒性や感染症など多くの副作用を併せ持つカルシニューリン阻害薬（CNI）に着目した。

【方法】2008 から 2023 年までに当院で生体腎移植を行い，HLA 抗体モニタリング，CNI 血中濃度測定を行なっている 1093 人の患者を対象とした。HLA molecular matching に は HLAMatchmaker，PIRCHE- Ⅱ score を用いて Class Ⅱに対する dnDSA 産生のリスクを 4 群に分けた。

【結果】低リスク群 9/303 例（3.0 %），高リスク群 85/489 例（17.4%）と低リスク群で有意に dnDSA 産生が低かった（p<0.001）。ROC curve を用いて両群の血中濃度と dnDSA 産生について調査したところ低リスク群ではタクロリムス（Tac）2.95ng/mL（AUC=0.801），高リスク群では Tac 4.36ng/mL（AUC=0.751），CyA 83.0ng/mL（AUC=0.621）がカットオフであった。そのため免疫学的リスクによって至適な CNI 濃度が異なる可能性が示唆された。また CNI の血中濃度の高値は高脂血症や HbA1c の悪化と関連していた。（p<0.01, p=0.016）

【結論】T/B epitope matching を考慮することで免疫抑制療法の個別化が可能となり，最適な CNI 濃度によって生着率，生存率を改善させる可能性がある。

一般演題 O-8

脳死肺移植・生体肺移植における HLA epitope mismatch の検討

松本　瞭，田中里奈，栢分秀直，坂之上一朗，住友亮太，西川滋人，豊洋次郎，中島大輔，毛受暁史

京都大学医学部附属病院 呼吸器外科

【はじめに】臓器移植において epitope レベルでの HLA 適合性検査は予後予測因子として有用性が期待される一方で，肺移植においてはその報告は限られている。また，両側生体肺移植では 2 人のドナーからのグラフトが 1 名のレシピエントに移植されるという特徴がある。

【方法】2010 年 1 月から 2022 年 12 月までに当院で肺移植が施行された 298 人の患者を後方視的に検討した。preformed DSA を有する患者と再肺移植患者，データ欠損患者は検討から除外し，脳死肺移植患者 164 人，生体肺移植患者 103 人（ドナーは 193 人）を解析対象とした。HLAMatchmaker で算出した HLA epitope ミスマッチが高い群（> 中央値）と低い群（≦中央値）に分け，レシピエント毎の overall survival（OS）と chronic lung allograft dysfunction（CLAD）-free survival，グラフト毎の cumulative incidence（CI）of de novo DSA を比較した。

【結果】HLA class I/class II の epitope ミスマッチの中央値はそれぞれ脳死肺移植では 38/24.5（範囲：4-80/0-58），生体肺移植では 24/16（範囲：0-79/0-59）であり，両者とも脳死肺移植群で有意に高かった（class I p<0.01, class II p=0.012）。OS と CLAD-free survival には有意差はなかった。脳死肺移植後と生体肺移植後の両方において HLA class II mismatch が多い群では有意に HLA class II に対する CI of de novo DSA が高かったが（脳死 p=0.03, 生体 p<0.01），HLA class Ⅰにはこの傾向はなかった。

【まとめ】生体肺移植，脳死肺移植ともに，HLA epitope mismatch は OS や CLAD-free survival に関連はなかったが，HLA class II の epitope mismatch は de novo DSA 出現の予測因子となり得る。

【投稿・執筆規定】(2025 年 2 月 6 日改定)

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（「人の参加を伴う医学研究のための倫理原則」，1964 年第 18 回世界医師会ヘルシンキ総会採択，2024 年第 75 回ヘルシンキ総会修正)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，所属施設等の倫理審査委員会等の審査を経て，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。

研究不正行為等がないことの申告：MHC に投稿する論文等の執筆において，全研究活動における不正行為への対応等に関するガイドライン（平成 26 年 8 月 26 日文部科学大臣決定）に定義する研究不正行為等の不適切な研究行為がないことを，投稿論文チェックシート（https://jshi.smoosy.atlas.jp/ja/instruction_for_authors を参照のこと）を用いて申告しなければならない。

生成 AI（文章作成ツール、ChatGPT など）の使用について：MHC に投稿する論文等を作成する際の生成 AI の使用は文章校正に限る。データを与えて構成した論

文等の投稿を禁ずる。

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，審査は複数名の査読制で行う。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「原著」を明記し，日本語と英語でタイトル，著者全員の氏名と所属に加えて，責任著者（連絡責任者）の住所，氏名，電話番号，FAX 番号，E-mail アドレスを記載する。なお，タイトル，著者名，所属の記載は下記の形式に従う。

Susceptibility gene for non-obstructive azoospermia in the HLA class II region: correlations with Y chromosome microdeletion and spermatogenesis. Tetsuya Takao[1], Akira Tsujimura[1], Masaharu Sada[2], Reiko Goto[2], Minoru Koga[3], Yasushi Miyagawa[1], Kiyomi Matsumiya[1], Kazuhiko Yamada[2], Shiro Takahara[1]

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。
・ページ替えして，「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，μl，%，℃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，μl，%，℃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.smoosy.atlas.jp/ja/coi_2024）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（2023.9.15 改訂)」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，●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)および症例報告執筆書式

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 for Authors (updated on Feb. 6, 2025)

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 highquality 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 works and are not being submitted elsewhere. Manuscripts should be written in Japanese or English. The 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 1964 Helsinki Declaration (adapted by the 18th World Medical Assembly and amended by the 75th 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.

Declaration of no research misconduct: All the authors must declare not to have engaged in any research misconduct according to the guideline of JSHI (https://jshi.smoosy.atlas.jp/ja/instruction_for_authors). Further information is available upon request.

Regarding the use of generative AI (such as ChatGPT): The use of generative AI when creating the manuscript to be submitted to MHC must be limited to proofreading. Submission of any manuscripts created by providing data is prohibited.

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, the 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 can 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 the corresponding author at the bottom of the title page. Follow the example shown below for the title, author names, and affiliations:

Susceptibility gene for non-obstructive azoospermia in the HLA class II region: correlations with Y chromosome microdeletion and spermatogenesis.

Tetsuya Takao[1)], Akira Tsujimura[1)], Masaharu Sada[2)], Reiko Goto[2)], Minoru Koga[3)], Yasushi Miyagawa[1)], Kiyomi Matsumiya[1)], Kazuhiko Yamada[2)], Shiro Takahara[1)]

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 aiterations of intrarenal adrenomedullin in rats with autoimune 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 the "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

Email of Editorial office: mhc.edit.office@soubun.org

論文投稿チェックシート（2025.2.6 制定）

MHC に投稿する論文等（原著，総説，シリーズ，短報，症例報告）の作成において，以下に示す**研究不正行為等がないこと**を申告します。

※特定不正行為や特定不正行為以外の研究不正行為等がない場合には、該当する□に✓を入れること。また、生成 AI の使用範囲については、該当する□に✓を入れること。

特定不正行為

□　**捏造**（存在しないデータ，研究結果等の作成）

□　**改ざん**（研究資料・機器・過程を変更する操作を行い，データ，研究活動によって得られた結果等を真正でないものに加工）

□　**盗用**（他の研究者のアイディア，分析・解析方法，データ，研究結果，論文又 は用語を当該研究者の了解又は適切な表示なく流用）

特定不正行為以外の研究不正行為

□　**二重投稿**（他の学術誌等に既発表又は投稿中の論文と本質的に同じ論文の投稿。機関レポジトリーへの収納を含む。ただし，学会・研究会等での発表に関するアブストラクトを除く）

□　**不適切なオーサーシップ**（論文著作者を適正に公表せずに論文を投稿する行為）：不適切なオーサーシップには、「ギフトオーサーシップ」（論文に直接的貢献をしていない人を著者として記載），「ゴーストオーサーシップ」（研究論文に対し有意義な貢献をした人々が，共著者として示されていない），「ゲストオーサーシップ」（当該研究領域の有名研究者を共著者に招いて審査を有利に進めようとする行為）が含まれる。

生成 AI（文章作成ツール、ChatGPT など）の使用

☐　MHC への投稿文章の作成において，生成 AI は一切使用していません。

☐　MHC への投稿文章の作成において，生成 AI を使用しましたが，文章校正のみに限りました。

日付：＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿

全著者名：＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿

責任著者氏名：＿＿＿＿＿＿＿＿

責任著者署名（自署）：＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿

※本チェックシートを作成後 pdf にして論文投稿に添えること。

Check sheet on paper submission (enacted on Feb. 6, 2025)

Declaration of no research misconduct (for authors from abroad only)

We declare that we have not engaged in any of the following research misconduct in the preparation of papers (original articles, reviews, series, short reports, case reports) to be submitted to MHC.

*Please check the following appropriate boxes.

Specific research misconduct

☐ **Fabrication** (creating non-existent data, research results, etc.)

☐ **Falsification** (changing research materials, equipment, or processes to make data, results obtained through research activities inauthentic, etc.)

☐**Plagiarism** (using idea of another researcher, analysis methods, data, research results, papers, or terminology without the consent of the relevant researcher or appropriate disclosure)

Research misconduct other than specific research misconduct

☐ **Duplicated submission** (submission of a paper that is essentially the same as a paper already published or submitted to another academic journal, etc., including storage in an institutional repository. However, this does not include abstracts for presentations at academic conferences, workshops, etc.)

☐ **Inappropriate authorship** (submitting a paper without properly disclosing the authorship of the paper): Inappropriate authorship includes "gift authorship" (listing someone who has not directly contributed to the paper as an author), "ghost authorship" (people who have made meaningful contributions to the research paper are not listed as co-authors), and "guest authorship" (inviting a well-known researcher in the relevant research field to be a co-author in order to gain an advantage in the review process)

Regarding the use of generative AI (such as writing tools and ChatGPT)

☐ No generative AI was used in creating the manuscript for submission to MHC.

☐ Generative AI was used in creating the manuscript for submission to MHC, but only for proofreading purpose.

Date: _____

Name of All authors: _____

Corresponding author's name: _____

Corresponding author's signature (self-signed): _____

*After creating this checklist, convert it to a PDF and attach it to the paper on submission.

編集後記

6月も半ばを過ぎ，本稿を執筆している札幌でも初夏の訪れを感じるようになりました。長い冬が終わり，雪解けとともに一気に花が咲き始め，ポプラの綿毛がふわふわと舞う様子は，まるで「夏の雪」のようです。この期間限定の風物詩を，札幌では毎年楽しむことができます。これから全国的に穏やかな夏となることを願うばかりです。

今回お届けするMHC第32巻第2号は，総説，2025年度認定HLA検査技術者講習会テキストに加え，近畿地方会，関東HLA研究会，東海北陸HLA研究会の抄録集を掲載しており，各地域での研究発表内容を知ることができます。さらに，新たなシリーズ企画として「生物統計学」と「エピトープ」の連載第1回目も掲載されており，大変内容が濃く，興味深いものとなっています。ぜひ，皆様の検査・研究の参考にしていただければ幸いです。

黒木喜美子

学会事務局からのお知らせ

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
〒601-8323　京都市南区吉祥院春日町21-11